

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

### 持続性癌疼痛治療剤

劇薬 麻薬 処方箋医薬品

**パシーフ<sup>®</sup>カプセル30mg**  
**パシーフ<sup>®</sup>カプセル60mg**  
**パシーフ<sup>®</sup>カプセル120mg**

**PACIF<sup>®</sup> capsules 30mg., 60mg. & 120mg.**

**モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセル**

剤形	カプセル剤
規格・含量	1カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 30mg、60mg、120mg含有
一般名	和名：モルヒネ塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Morphine Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2005年9月30日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2005年12月16日 発売年月日：2006年4月12日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2020年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# IF利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお、適正使用や安全性確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

---

## I：概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1

## II：名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名	2
1-2 洋 名	2
1-3 名称の由来	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法)	2
2-2 洋 名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3

## III：有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	
2-1 外観・性状	4
2-2 溶 解 性	4
2-3 吸 湿 性	4
2-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
2-5 酸塩基解離定数	4
2-6 分配係数	4
2-7 その他の主な示性値	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5

## IV：製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	6
1-2 製剤の物性	6
1-3 識別コード	6
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	6
2-2 添加物	6
3. 製剤の各種条件下での安定性	7
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 溶出試験	7
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
8. 製剤中の有効成分の定量法	7
9. 容器の材質	7
10. その他	7

## V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	
1-1 効能・効果	8
1-2 効能・効果に関連する使用上の注意	8
2. 用法及び用量	
2-1 用法・用量	8
2-2 用法・用量に関連する使用上の注意	8
3. 臨床成績	
3-1 臨床効果	9
3-2 臨床薬理試験：忍容性試験	10
3-3 探索的試験：用量反応探索試験	10
3-4 検証的試験	10
3-5 治療的使用	12

## VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	13
2-2 薬効を裏付ける試験成績	13

## VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	14
1-2 最高血中濃度到達時間	14
1-3 通常用量での血中濃度	14
1-4 中毒症状を発現する血中濃度	18
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 吸収速度定数	19
2-2 バイオアベイラビリティ	19
2-3 消失速度定数	19
2-4 クリアランス	19
2-5 分布容積	19
2-6 血漿蛋白結合率	19
3. 吸 収	19
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	20
4-2 胎児への移行性	20
4-3 乳汁中への移行性	21
4-4 髄液中への移行性	22
4-5 その他の組織への移行性	24
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	25
5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	25
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	25
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	25
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	26
6. 排 泄	
6-1 排泄部位	26
6-2 排 泄 率	26
6-3 排泄速度	26
7. 透析等による除去率	
7-1 腹膜透析	27
7-2 血液透析	27
7-3 直接血液灌流	27

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
2-1 禁忌内容とその理由	28
2-2 原則禁忌とその理由	28
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	30
7-2 併用注意とその理由	30
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	31
8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	32
8-3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	33
8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	34
15. その他の注意	34
16. その他	34

## IX：非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	35
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	36
2-2 反復投与毒性試験	36
2-3 生殖発生毒性試験	36
2-4 その他の特殊毒性	36

## X：取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	38
2. 貯法・保存条件	38
3. 薬剤取扱い上の注意点	38
4. 承認条件	38
5. 包装	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
9. 薬価基準収載年月日	39
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	39
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
12. 再審査期間	39
13. 長期投与の可否	39
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	39
15. 保険給付上の注意	39

## XI：文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

## XII：参考資料

## XIII：備考

## I：概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

---

国内において臨床使用されている経口モルヒネ製剤には、モルヒネ塩酸塩水和物を有効成分にした速放性製剤とモルヒネ硫酸塩水和物を有効成分とした徐放性製剤がある。

当社研究所では、モルヒネ塩酸塩水和物を有効成分とした経口徐放性モルヒネ製剤の開発を行い、速放性粒と徐放性粒を充てんしたマルチプルユニットタイプの徐放性カプセル剤を開発した。

その後、非臨床試験、二重盲検比較対照試験を含む臨床試験により、1日1回投与により「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌」患者に対して、24時間持続した鎮痛効果が得られることが確認され、2005年9月に製造販売承認を得た。

### 2. 製品の特徴及び有用性

---

- (1) 本剤はモルヒネ塩酸塩水和物の経口徐放性製剤である。
- (2) 速放性粒及び徐放性粒からなるマルチプルユニットタイプの徐放性カプセルである。
- (3) 経口モルヒネ持続製剤に期待される血中濃度を示す(60mg製剤 海外データ)。
  - ・速放性粒は速やかに吸収され、最高血中濃度に達する( $T_{max}$ : 0.9時間)。
  - ・徐放性粒による血中濃度半減期は13.5時間である。
- (4) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌患者に、1日1回投与で24時間安定した鎮痛効果を示す。
  - ・強オピオイド製剤新規投与患者に対して、投与2日目より明らかな鎮痛効果が発現した。
  - ・モルヒネ硫酸塩水和物徐放剤1日2回投与と非劣性が確認された。
- (5) 承認時までの臨床試験では201例中101例(50.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

その主なものは、嘔気、嘔吐、便秘等の消化器症状、眠気等であった。

なお、重大な副作用として、薬物依存、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により退薬症候、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、イレウス、腸管麻痺、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがある。



## Ⅱ：名称に関する項目

### 1. 販売名

#### 1-1 和名

パシーフ<sup>®</sup> カプセル 30mg

パシーフ<sup>®</sup> カプセル 60mg

パシーフ<sup>®</sup> カプセル 120mg

#### 1-2 洋名

PACIF<sup>®</sup> CAPSULES 30mg

PACIF<sup>®</sup> CAPSULES 60mg

PACIF<sup>®</sup> CAPSULES 120mg

#### 1-3 名称の由来

がん疼痛を穏かに (PACIFIC) 緩和する。

### 2. 一般名

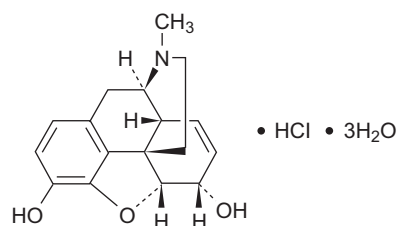
#### 2-1 和名(命名法)

モルヒネ塩酸塩水和物 (JAN)

#### 2-2 洋名(命名法)

Morphine Hydrochloride Hydrate (JAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·3H<sub>2</sub>O

分子量：375.84

### 5. 化学名(命名法)

(5*R*,6*S*) - 4,5 - Epoxy - 17 - methyl - 7,8 - didehydromorphinan - 3,6 - diol monohydrochloride trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

---

別 名：塩酸モルヒネ、モルヒネ塩酸塩

開発コード：TAK-453-SR

7. CAS登録番号

---

6055-06-7

57-27-2 : Morphine

52-26-6 : Morphine Hydrochloride

### Ⅲ：有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

毒薬、麻薬

#### 2. 物理化学的性質

##### 2-1 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(第十七改正日本薬局方)

##### 2-2 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

(第十七改正日本薬局方)

##### ■本品1gを溶解するのに必要な溶媒量

溶 媒	必要量	溶 媒	必要量
ギ酸	1.5mL	メタノール	約 80mL
水	17.5mL	エタノール(95)	52mL
水(熱湯)	0.5mL	温エタノール(95)(60℃)	6mL

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

##### 2-3 吸湿性

該当資料なし

##### 2-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約200℃(分解)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

##### 2-5 酸塩基解離定数

pKa(20℃)：8.0、9.9(モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

##### 2-6 分配係数

LogP(octanol/pH7.4)：-0.1(モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

LogP[octanol/phosphate buffer、pH7.4(21℃)]：-0.06(モルヒネ)<sup>1)</sup>

##### 2-7 その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-111~-116°(脱水物に換算したもの0.5g、水、25mL、100mm)

pH：本品0.10gを水10mLに溶かした液のpHは4.0~6.0である。

(第十七改正日本薬局方)

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

---

(1) 本品は光によって徐々に黄褐色を帯びる。

(第十七改正日本薬局方)

(2) 水溶液として安定な pH 域：酸性領域 (pH2.5 ~ 5.0) では比較的安定であるが、中性及びアルカリ性領域では室温で急速に分解し、沈殿の原因となる。

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

(3)

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋+ブリキ缶	60ヵ月	変化なし

(武田薬品・品質保証部)

### 4. 有効成分の確認試験法

---

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」確認試験による。

### 5. 有効成分の定量法

---

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」定量法による。

## IV：製剤に関する項目



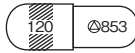
### 1. 剤形

#### 1-1 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：徐放性カプセル剤

規格：本品は定量するとき、表示量の93.0～107.0%に対応するモルヒネ塩酸塩水和物 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·3H<sub>2</sub>O：分子量375.84) を含む

性状：

	パシーフカプセル30mg	パシーフカプセル60mg	パシーフカプセル120mg
色調・剤形	白色～帯黄白色の粒を含む淡黄色のカプセル剤		
形状・号数	 5号	 4号	 2号
長径 (mm)	11.1	14.0	17.4
短径 (mm)	4.7	5.0	6.0
重量 (mg)	83	149	283

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

パシーフカプセル 30mg:⊕851

パシーフカプセル 60mg:⊕852

パシーフカプセル120mg:⊕853

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分 (活性成分) の含量

パシーフカプセル 30mg、60mg、120mgは1カプセル中にモルヒネ塩酸塩水和物 30mg、60mg、120mgを含有する。

#### 2-2 添加物

結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン K30、マクロゴール 6000、酒石酸、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、セタノール

### 3. 製剤の各種条件下での安定性

パシーフカプセル 30mg、60mg 及び 120mg の安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP+乾燥剤+脱酸素剤+内袋+紙箱	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	無色ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃、93%RH	無色ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	D65ランプ	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120万lx・h	変化なし

(承認時資料)

### 4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

主な混在物としてコデイン、ジヒドロコデイン、テバインなどが予想される。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

### 6. 溶出試験

試験液に崩壊試験法第2液 900mL を用い、日局・溶出試験法・パドル法により毎分 100 回転で行う。

(承認時資料)

### 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

(承認時資料)

### 8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(承認時資料)

### 9. 容器の材質

PTP、乾燥剤、脱酸素剤、内袋、紙箱

### 10. その他

該当しない

## V：治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 1-1 効能・効果

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

#### 1-2 効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は持続性癌疼痛治療剤であり、疼痛増強時や突発性の疼痛が発現した場合の追加投与（レスキュードーズ）には使用しないこと。

### 2. 用法及び用量

#### 2-1 用法・用量

通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 2-2 用法・用量に関連する使用上の注意

##### (1) 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、すでに治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

##### 1) モルヒネ硫酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

モルヒネ硫酸塩徐放剤1日投与量と同量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 2) オキシコドン塩酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

オキシコドン塩酸塩徐放剤1日投与量の1.5倍量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合

経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

##### (2) 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにモルヒネ速溶性製剤の追加投与（レスキュードーズ：1日投与量の6分の1量を目安とする）を行い鎮痛を図ること。

##### (3) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこととし、増量する場合は1日あたり30mg増あるいは30～50%増とする。

(4) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

(5) 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床効果

(1) 二重盲検交差比較試験

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg又は60mgの1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者61例を対象に、前治療でのモルヒネ投与量と同じ1日用量にて、本剤(1日1回投与)及びモルヒネ硫酸塩徐放剤(1日2回投与)を交互に4日間投与した二重盲検交差比較試験の結果、安静時疼痛のVAS(Visual Analogue Scale)を指標とした鎮痛効果において本剤の非劣性が確認されている。また、疼痛の程度、鎮痛と副作用を総合した治療の満足度、有痛時間及び睡眠時間においても薬剤間の差はみられていない。

■安静時疼痛のVAS

前観察期	1.39±1.19cm
本剤投与時	1.59±1.52cm
モルヒネ硫酸塩徐放剤投与時	1.46±1.39cm

(VASは0~10cmであり、0cmが無痛で、10cmが最大痛を示す。)

(2) 長期投与試験

モルヒネによる疼痛治療が行われていない癌患者10例(新規例)及び既存の経口モルヒネ製剤の120mg/日以下の投与で疼痛治療されている癌患者78例(切替例)を対象に、新規例では30mg/日、切替例では30~120mg/日より投与を開始し、1~141日間投与した試験の結果、新規例では、安静時疼痛のVASは投与2日目より低下し、その効果は投与終了時まで維持された。また、切替例では、切替前と切替後の安静時疼痛のVASに違いはなく、切替前の効果が維持された。

■安静時疼痛のVAS

新規例	本剤投与前	4.51±2.05cm
	本剤投与後	1.51±1.61cm
切替例	本剤投与前	2.23±1.97cm
	本剤投与後	1.96±1.81cm

(VASは0~10cmであり、0cmが無痛で、10cmが最大痛を示す。)



### 3-2 臨床薬理試験：忍容性試験

[海外データ]

健康成人男子12例を対象に、本剤30mg、60mgあるいは120mgを交差法で単回経口投与して、薬物動態及び忍容性を検討した。その結果、自他覚的副作用は30mg投与で5例(41.7%)、60mg投与で10例(83.3%)、120mg投与で11例(91.7%)に認められ、投与量の増加に伴い発現率は増加した。主なものは嘔気、頭痛、口内乾燥、めまい、鎮静及び嘔吐等であり、大部分は軽度であり、重篤なものは認められなかった。また、臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(承認時資料)

### 3-3 探索的試験：用量反応探索試験

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg、1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者11例を対象に、3日間の観察期間の後、1日1回本剤60mgを5日間投与し、その後モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg、1日2回投与に切替えて3日間観察した。その結果、前期観察期、本剤投与期、後期観察期の安静時疼痛のVASの平均値は、それぞれ1.40～2.25cm、1.61～2.18cm、1.61～2.27cmであり、いずれの投与期間も同様の推移を示した。前期観察期、本剤投与期、後期観察期を通じて自他覚的副作用は8例(72.7%)に認められ、その内容は眠気、嘔気、嘔吐、口渇、尿閉等で、軽度～中等度であった。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。以上の結果から、本剤の60mg、1日1回投与はモルヒネ硫酸塩徐放剤の30mg、1日2回投与と同程度の鎮痛効果を示すことが認められた。

(承認時資料)

### 3-4 検証的試験

#### (1) 二重盲検交差比較試験(非劣性試験)

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mgあるいは60mgの1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者61例を対象に、3日間の観察期間の後、前治療でのモルヒネ投与量と同じ1日用量にて、本剤(1日1回投与)あるいはモルヒネ硫酸塩徐放剤(1日2回投与)を交互に4日間投与する二重盲検交差比較試験を実施した。その結果、前観察期、本剤投与期、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期の安静時疼痛のVASの平均値は、それぞれ $1.39 \pm 1.19$ cm、 $1.59 \pm 1.52$ cm、 $1.46 \pm 1.39$ cmであり、本剤のモルヒネ硫酸塩徐放剤に対する非劣性が検証された。自他覚的副作用は、本剤投与期11例(17.7%)、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期16例(26.2%)に認められ、その内容は嘔気、嘔吐、便秘、眠気、頭痛、めまい等で、軽度～中等度であった。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は本剤投与期2例(3.2%)、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期4例(6.6%)に認められた。

(承認時資料)

(2) 長期投与試験

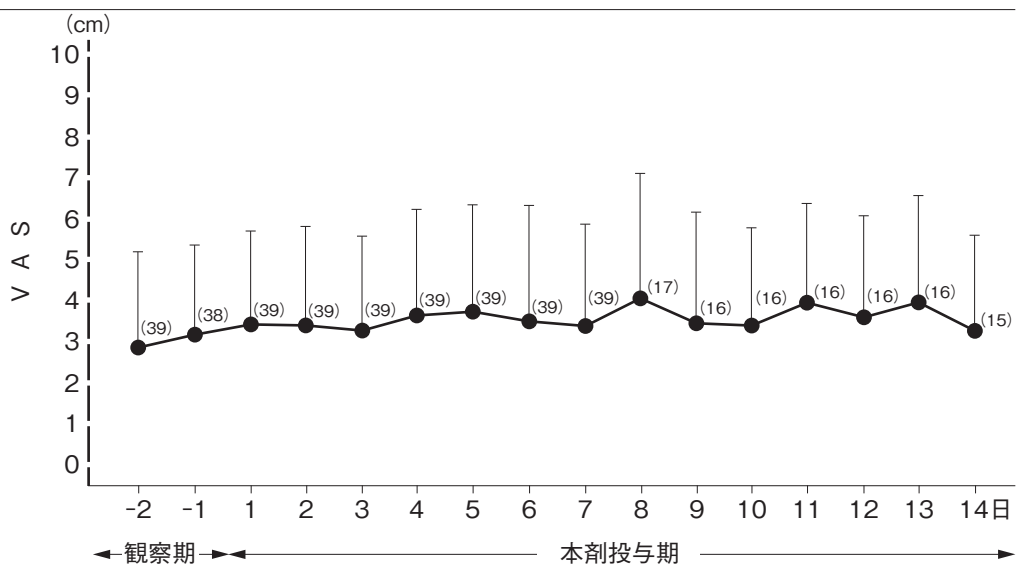
モルヒネによる疼痛治療が行われていない癌患者10例（新規例）あるいは既存の経口モルヒネ製剤の120mg/日以下の投与で疼痛治療されている癌患者78例（切替例）を対象に、新規例では30mg/日、切替例では30～120mg/日より投与を開始し、28日以上以上の投与を目標とし、可能な場合は最長20週間投与する、長期投与試験を実施した。その結果、28日以上投与した投与完了例は、新規例7例（70.0%）、切替例61例（78.2%）であり、平均投与日数は、新規例42.7日、切替例52.7日であった。安静時疼痛のVASの平均値は、新規例では投与前4.51±2.05cmから投与2日目には有意に低下し（ $p < 0.05$ 、1標本t検定）、投与終了時1.51±1.61cmと効果が維持された。切替例では投与前2.23±1.97cmから投与終了時1.96±1.81cmと鎮痛効果は維持された。自他覚的副作用は新規例9例（90.0%）、切替例51例（65.4%）に認められ、その内容は眠気、便秘、嘔吐、嘔気等であり、軽度の割合が多かった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は切替例10例（12.8%）に認められた。

（承認時資料）

(3) 高用量投与試験

既存の経口モルヒネ徐放剤の120～240mg/日投与で鎮痛効果が得られている癌患者（切替例：前治療と1日投与量の同量の本剤投与）36例あるいは既存の経口モルヒネ徐放剤の120mg/日未満の投与で十分な鎮痛効果が得られていない癌患者（増量例：本剤の開始用量を120mg/日）3例を対象に、7日間投与を目標とし、可能な場合は14日間投与する試験を実施した。安静時疼痛のVASの平均値の推移は下記のとおりであった。自他覚的副作用は17例（42.5%）に認められ、大部分は眠気、嘔気等であり、用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は4例（10.0%）に認められた。

■安静時疼痛のVASの平均値の推移



mean±SD、( )内は例数

（承認時資料）

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### 3 - 5 治療的使用

---

- (1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)  
該当しない
- (2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI：薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アヘンアルカロイド、合成麻薬性鎮痛剤 等

### 2. 薬理作用

#### 2-1 作用部位・作用機序

オピオイド受容体のうち、主として $\mu$ 受容体に作用して、中枢神経及び消化器系に対する作用を現すが、 $\delta$ 及び $\kappa$ 受容体に対する親和性も有する。中枢神経系に対しては、鎮痛、麻酔、多幸感、鎮咳、呼吸抑制などの中枢抑制作用と、嘔吐、縮瞳、痙攣などの中枢興奮作用を示す。鎮痛薬としての特徴は、少量で意識の消失なしに痛みを抑制することである。鎮痛作用の機序は次のように考えられている。

脳内には下行性の痛覚制御経路があり、モルヒネはその経路を賦活することにより、脊髄後角における痛覚情報の伝達を抑制すると考えられている。鎮咳作用は咳中枢の抑制に、呼吸抑制作用は呼吸中枢の抑制に由来する。末梢作用としては、胃・腸管運動の抑制、胃液、胆汁、膵液分泌の抑制を示し、肛門括約筋の緊張を高めるので、強い止瀉作用を示す。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

モルヒネは主に脊髄後角に存在する $\mu$ -受容体に作用して侵害刺激伝達を直接抑制し、更に脳の $\mu$ -受容体を介して中脳・延髄からの下行性の抑制系を活性化する。この直接的及び間接的な抑制作用により鎮痛作用を発現する<sup>2)</sup>。

#### 2-2 薬効を裏付ける試験成績

##### (1) コデイン及びペチジンとの鎮痛作用効力比 (ラット、マウス)

モルヒネの鎮痛作用は、ラットでコデインの4.2倍、ペチジン2.9倍、マウスでコデインの25倍、ペチジンの11倍の効力を示した<sup>3)</sup>。

##### ■鎮痛作用

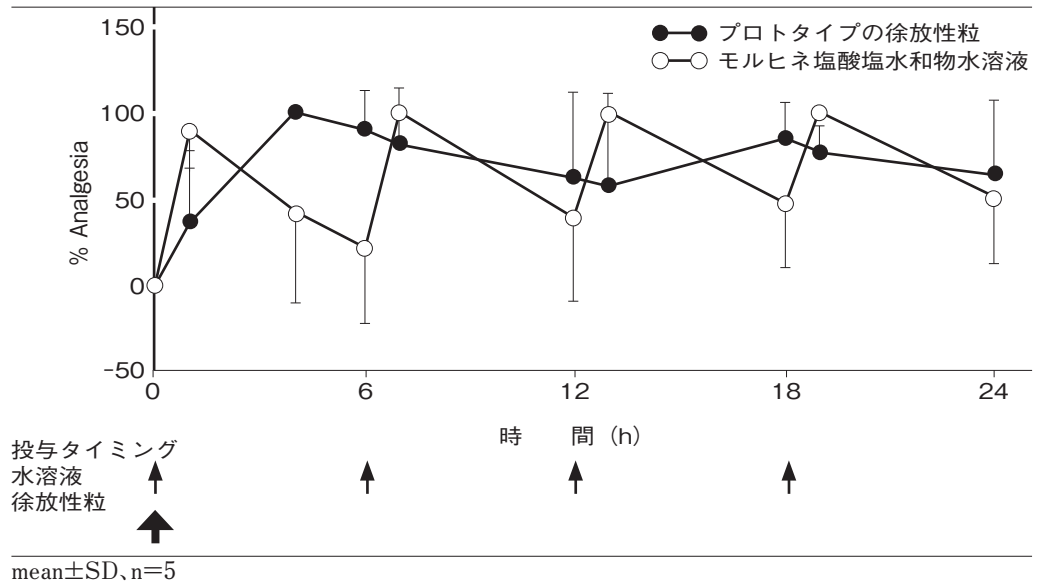
試験法 薬物名	モルヒネとの効力比 <sup>*</sup>	
	Radiant heat法(ラット皮下注)	Writhing法(マウス皮下注)
モルヒネ	1	1
コデイン	0.24	0.04
ペチジン	0.35	0.09

※：塩基の値に換算して、モルヒネの効力を1とした場合の効力比

(2) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性粒とモルヒネ塩酸塩水和物水溶液との鎮痛作用の比較 (ラット)

本剤に含まれる徐放性粒と同じ放出制御システムであるプロトタイプの徐放性粒 (モルヒネ塩酸塩水和物として160mg/kg) は1日1回投与で、モルヒネ塩酸塩水和物水溶液 (モルヒネ塩酸塩水和物として40mg/kg/回) の1日4回投与と同程度の鎮痛作用を示した。

■鎮痛作用



【試験方法】

1晩絶食させたラットにプロトタイプの徐放性粒 (モルヒネ塩酸塩水和物として160mg/kg) を1日1回あるいはモルヒネ塩酸塩水和物水溶液40mg/kg/回を1日4回投与して、投与後1、4、6、7、12、13、18、19、24時間の時点で、Tail-flick型鎮痛効果測定装置を用いて、鎮痛作用を測定した。

(承認時資料)

## VII：薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

[海外データ]

癌患者において鎮痛効果を満足させる血中濃度の幅：16～364ng/mL<sup>4)</sup>

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

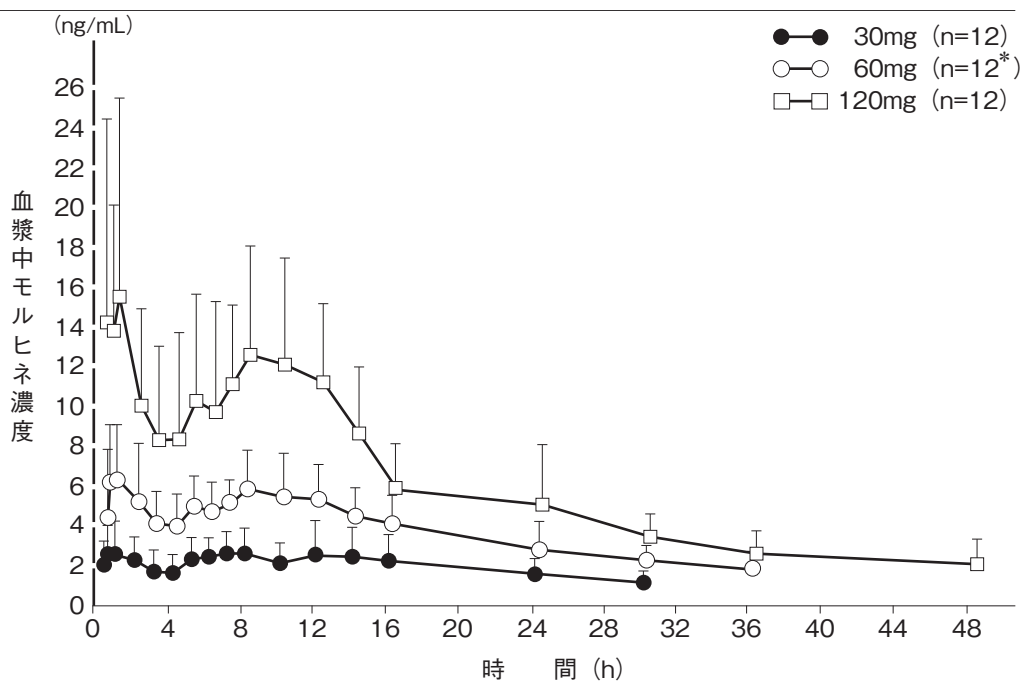
VII-1-3の項参照

#### 1-3 通常用量での血中濃度

##### (1) 単回投与での検討 [海外データ]

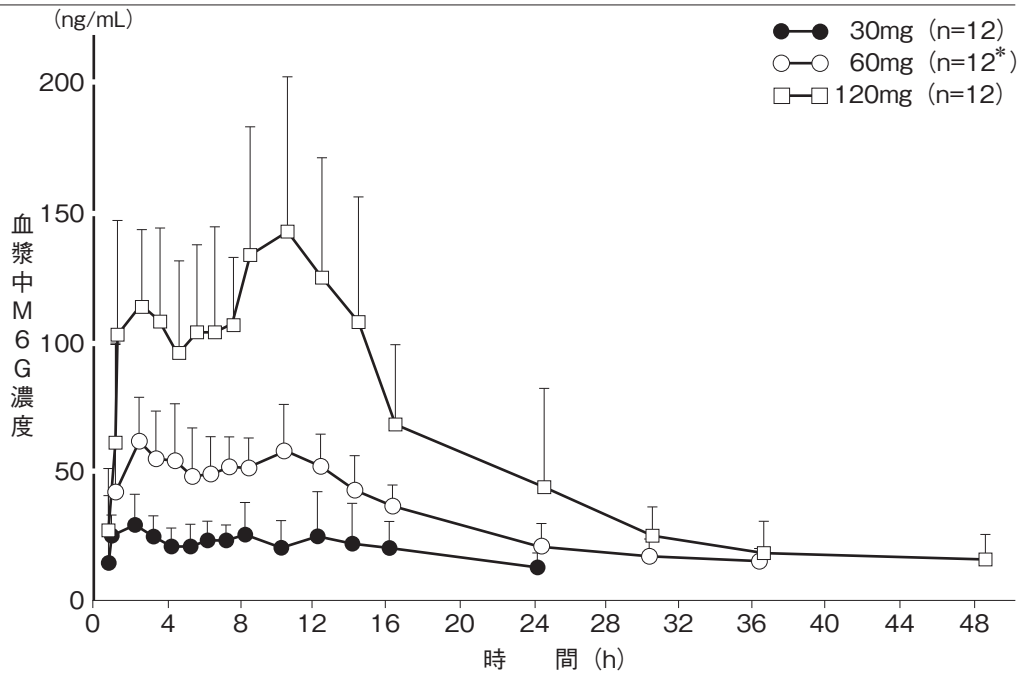
健康成人男子12例を対象に、本剤30mg、60mgあるいは120mgを絶食下にクロスオーバー法で、単回経口投与したときの未変化体、モルヒネ-6-グルクロニド (M6G) 及びモルヒネ-3-グルクロニド (M3G) の血中濃度の推移は下記のとおりであった。

##### ■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



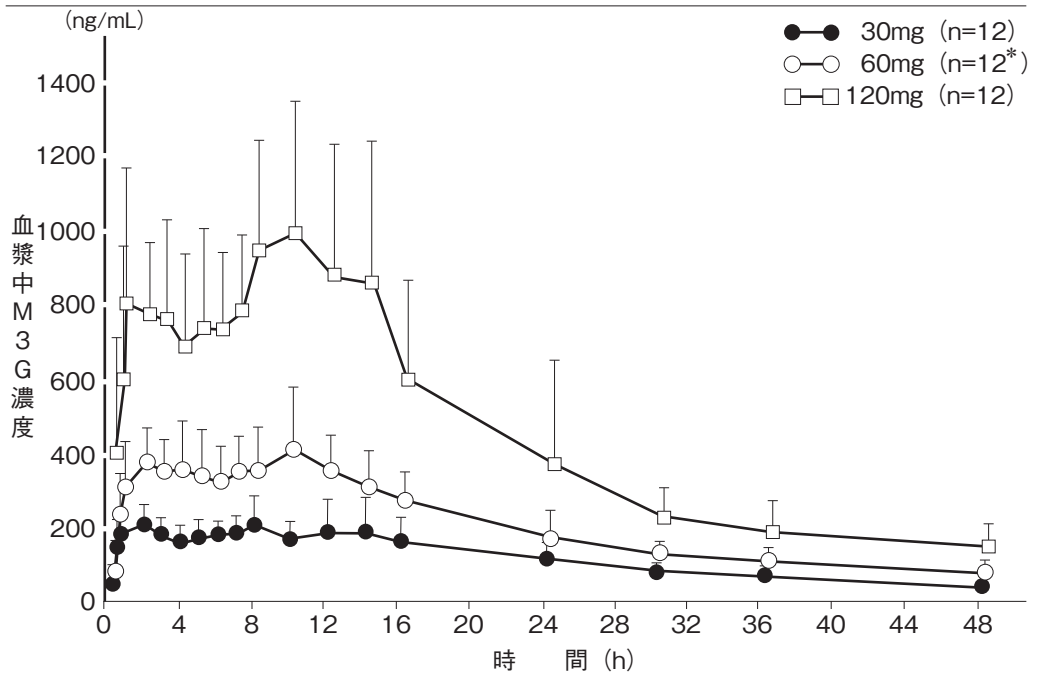
mean ± SD、\*：投与0.5時間はn=11 (1例、採血時間が許容範囲からはずれたため、除外した。)

■モルヒネ-6-グルクロニドの血中濃度の推移



mean ± SD、\* : 投与0.5時間はn=11 (1例、採血時間が許容範囲からはずれたため、除外した。)

■モルヒネ-3-グルクロニドの血中濃度の推移



mean ± SD、\* : 投与0.5時間はn=11 (1例、採血時間が許容範囲からはずれたため、除外した。)

■薬物動態パラメータ

物質	投与量	AUC <sub>0-48h</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (速放部) (ng/mL)	C <sub>max</sub> (徐放部) (ng/mL)	T <sub>max</sub> (速放部) (h)	T <sub>max</sub> (徐放部) (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
モルヒネ	30mg	61.1±35.5	3.50±1.42 <sup>a)</sup>	3.99±1.32 <sup>b)</sup>	0.705±0.188 <sup>a)</sup>	9.80±3.49 <sup>b)</sup>	11.3±1.14 <sup>c)</sup>
	60mg	145±46.0	8.12±2.83	6.76±1.70	0.917±0.389	8.42±3.82	13.5±3.82 <sup>d)</sup>
	120mg	275±99.1	20.6±10.2	14.6±5.00	0.854±0.419	9.42±2.97	12.3±5.79 <sup>e)</sup>
M6G	30mg	557±285	34.3±9.24 <sup>a)</sup>	36.7±15.6 <sup>a)</sup>	1.89±0.585 <sup>a)</sup>	8.36±4.06 <sup>a)</sup>	9.46±1.92 <sup>c)</sup>
	60mg	1315±277	69.1±17.3	67.8±13.2	2.08±0.793	9.50±2.61	14.6±4.92 <sup>f)</sup>
	120mg	2709±839	141±30.4	162±55.5	2.33±1.50	9.92±2.35	11.5±6.96 <sup>f)</sup>
M3G	30mg	5587±1346	227±60.7	257±92.4	1.90±0.926	9.50±3.50	15.7±5.11
	60mg	9781±2431	441±98.0	460±132	2.42±1.31	9.25±2.67	16.7±3.68 <sup>g)</sup>
	120mg	21681±6576	947±310	1126±331	2.25±1.29	9.75±2.09	12.8±0.823 <sup>g)</sup>

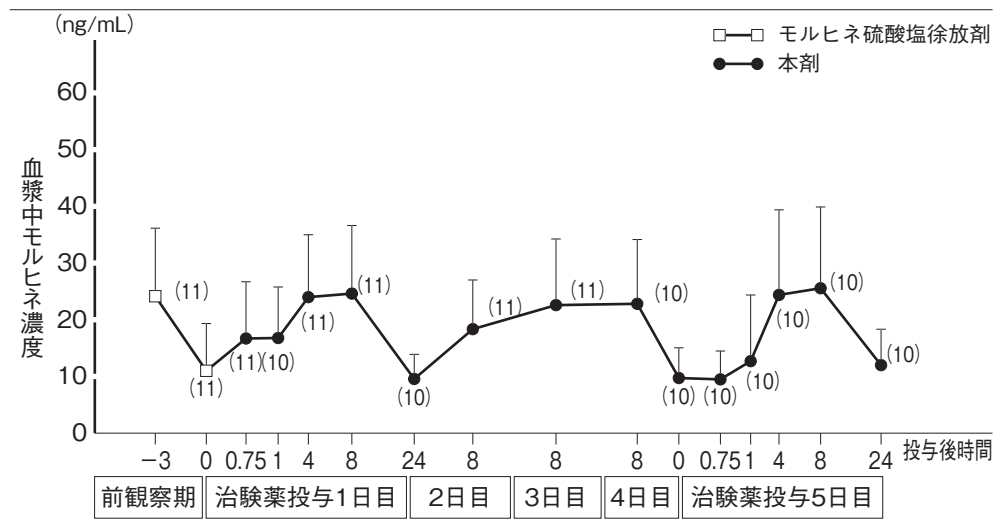
mean±SD、n=12、a) n=11、b) n=10、c) n=3、d) n=7、e) n=5、f) n=6、g) n=8

(承認時資料)

(2) 反復投与での検討

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mgの1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者11例に対し、本剤に切り替え1日1回60mgを5日間投与した時の未変化体の血中濃度の推移は下記のとおりである。

■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



mean ± SD、( )は例数

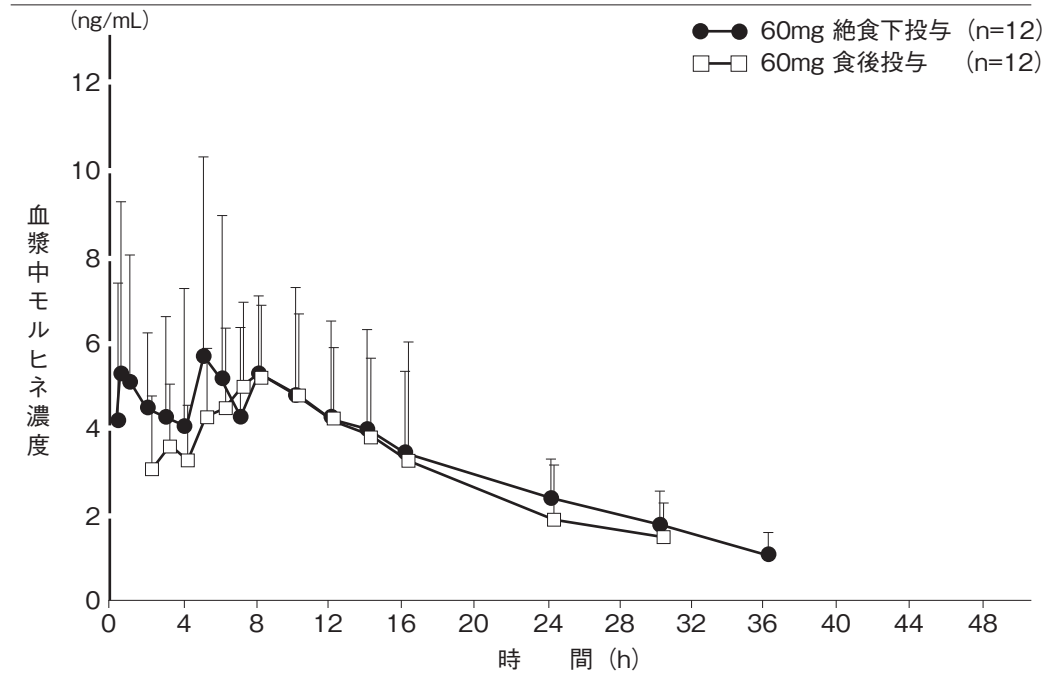
(承認時資料)



(3) 食事の影響〔海外データ〕

健康成人男子12例を対象に、クロスオーバー法で、絶食時と高脂肪食\*の朝食摂取5分後に本剤60mgを単回経口投与したとき、モルヒネ未変化体の血中濃度の推移は下記のとおりであった。

■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



mean ± SD

■薬物動態パラメータ

投与条件	AUC <sub>0-48</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (速放部) (ng/mL)	C <sub>max</sub> (徐放部) (ng/mL)	T <sub>max</sub> (速放部) (h)	T <sub>max</sub> (徐放部) (h)
絶食下投与	122 ± 50.7 (12)	7.55 ± 3.98 (11)	5.96 ± 2.06 (11)	0.795 ± 0.445 (11)	8.64 ± 2.94 (11)
食後投与	100 ± 46.8 (12)	4.56 ± 1.19 (8)	6.75 ± 1.61 (8)	3.09 ± 1.41 (8)	10.5 ± 4.07 (8)

mean ± SD、( )内は症例数

\*：総カロリー 927kcal、総脂肪量 59g、総蛋白質量 45g

(承認時資料)

1-4 中毒症状を発現する血中濃度

〔海外データ〕

モルヒネによる中毒死28例の死亡時の血中濃度は0.1～2μg/mL、平均0.9μg/mLであった<sup>5)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

---

### 2-1 吸収速度定数

---

該当資料なし

### 2-2 バイオアベイラビリティ

---

[海外データ]

健康成人で20～36%、癌患者で26～47%であった<sup>6)</sup>。

### 2-3 消失速度定数

---

該当資料なし

### 2-4 クリアランス

---

[海外データ]

みかけのクリアランスは30mg投与(n=3)で $61.7 \pm 7.78$  mL/min/kg、60mg投与(n=7)で $87.8 \pm 32.1$  mL/min/kg、120mg投与(n=5)で $75.2 \pm 17.8$  mL/min/kgであった(mean  $\pm$  SD)。

(承認時資料)

### 2-5 分布容積

---

[海外データ]

terminal phaseのみかけの分布容積は30mg投与(n=3)で $60.2 \pm 9.27$  L/kg、60mg投与(n=7)で $94.5 \pm 12.2$  L/kg、120mg投与(n=5)で $77.2 \pm 32.1$  L/kgであった(mean  $\pm$  SD)。

(承認時資料)

### 2-6 血漿蛋白結合率

---

(参考) [in vitro]

健康成人2例に対する血漿蛋白結合率は、33.6～35.6%であった<sup>7)</sup>。

(参考) [in vitro]

健康成人5例に対する血漿蛋白結合率は、 $35.1 \pm 1.8$  %であった。一方、尿毒症患者(30.5  $\pm$  3.8 %)、肝・腎障害患者(19.6  $\pm$  1.2 %)、肝障害患者(25.0 %\*)では低下した(mean  $\pm$  SD、\*2例平均)<sup>8)</sup>。

## 3. 吸収

---

経口投与によって消化管から容易に吸収される。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

#### 4. 分 布

##### 4-1 血液-脳関門通過性

[海外データ]

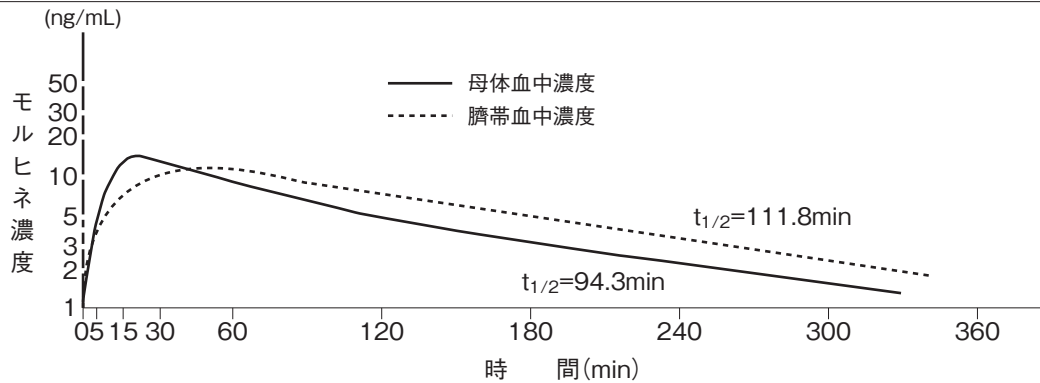
脳腫瘍にて手術する患者7例にモルヒネ塩酸塩水和物10mgを10分間で静脈内に注入したときの脳内モルヒネ濃度は、損傷の少ない部分で血清の $0.64 \pm 0.25$ 倍、損傷の多い部分で血清の $0.78 \pm 0.28$ 倍であった (mean  $\pm$  SD)<sup>9)</sup>。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

##### 4-2 胎児への移行性

無痛分娩50例にモルヒネ塩酸塩水和物2mgを硬膜外投与したときの分娩時臍帯血中濃度は、注入5分後 $3.0 \pm 0.4$ ng/mL、15分後 $7.5 \pm 1.9$ ng/mL、30分後 $10.5 \pm 3.0$ ng/mL、45分後にピークに達し、 $12.8 \pm 3.4$ ng/mLとなり、以後緩徐に減少した (mean  $\pm$  SD)<sup>10)</sup>。

###### ■分娩時の臍帯血濃度の推移



注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[海外データ]

妊婦5例にモルヒネ0.13～0.20mg/kgを静脈内投与したときの母体と胎児の血漿中モルヒネ濃度、morphine-3-glucuronide (M3G)濃度は下記のとおりであった<sup>11)</sup>。

###### ■母体と胎児の血漿中モルヒネ濃度、M3G濃度

患者	妊娠週	投与量 (mg)	胎児モルヒネ濃度 / 母体モルヒネ濃度 (ng/mL/ng/mL)	Ratio	胎児 M3G 濃度 / 母体 M3G 濃度 (ng/mL/ng/mL)	Ratio
1	28	10*	23/27	0.9	72/190	0.4
	30	8			62/160	0.4
	32	10	25/13	1.9	69/200	0.3
2	32	10	26/5	5.2	56/105	0.5
	34	15	8/13	0.6	300/280	1.1
3	26	10	20/24	0.8	61/190	0.3
	27	10	<4/<4		30/80	0.4
	29	10	18/18	1.0	75/150	0.5
	30	10	18/16	1.1	86/170	0.5
	32	10	14/16	0.9	83/170	0.5
4	27	10	23/12	1.9	84/140	0.6
	28	10	30/36	0.8	<0.3/150	<0.002
	31	10	70/73	1.0	<0.3/<0.3	
5	27	10	11/11	1.0	36/200	0.2

\*：筋肉内投与

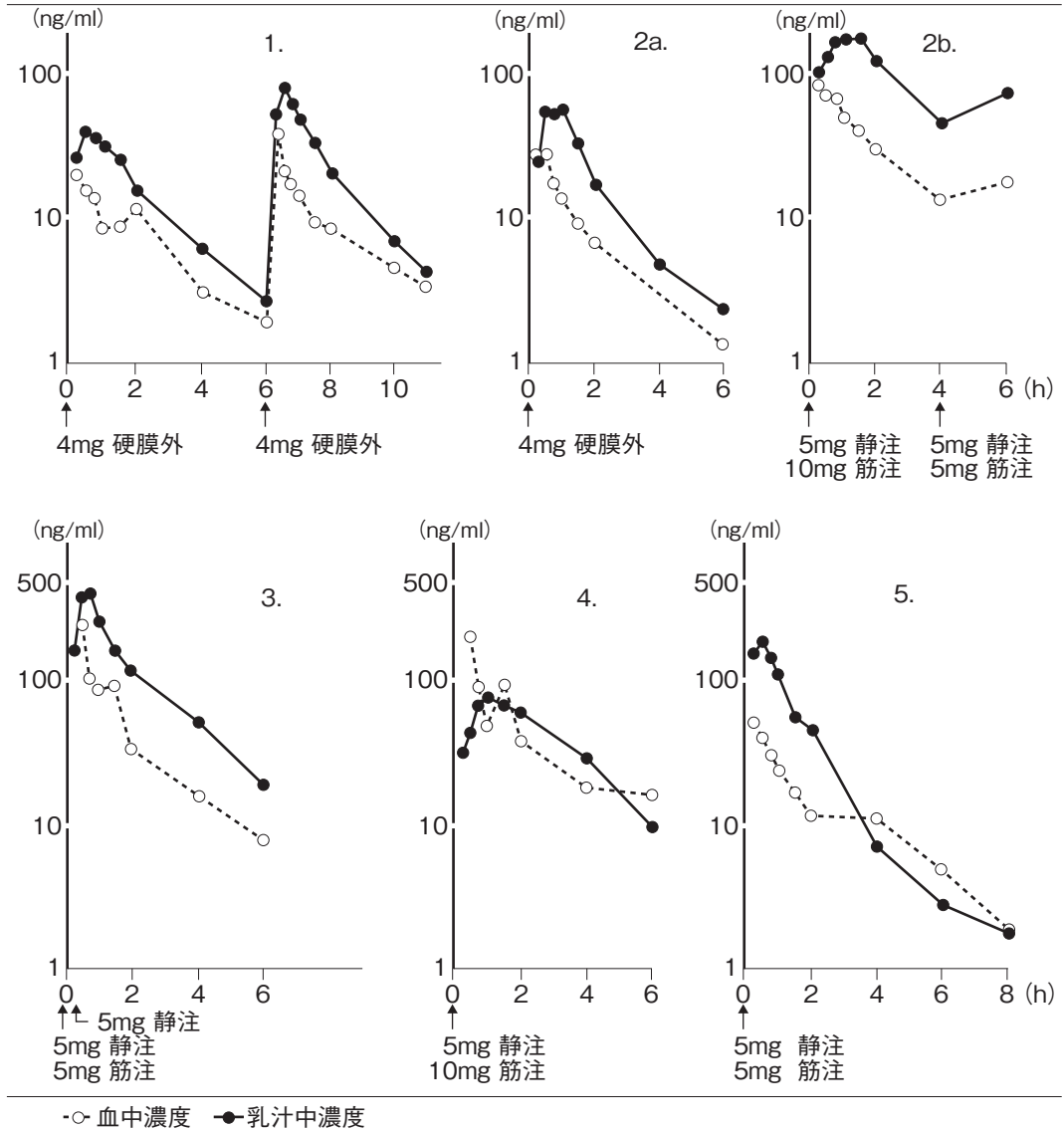
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### 4-3 乳汁中への移行性

[海外データ]

授乳婦5例にモルヒネを硬膜外、静注、筋注したときの血漿と乳汁中濃度は下記のとおりであった<sup>12)</sup>。

#### ■血漿中、乳汁中のモルヒネ濃度の推移

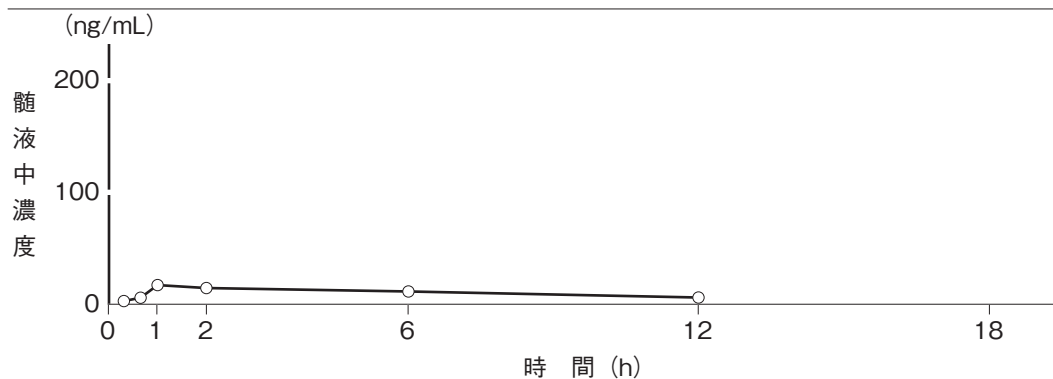


注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### 4-4 髄液中への移行性

成人手術患者1例にモルヒネ塩酸塩水和物10mgを筋肉内投与したときの髄液中モルヒネ濃度は低く、定量限界に近かった<sup>13)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



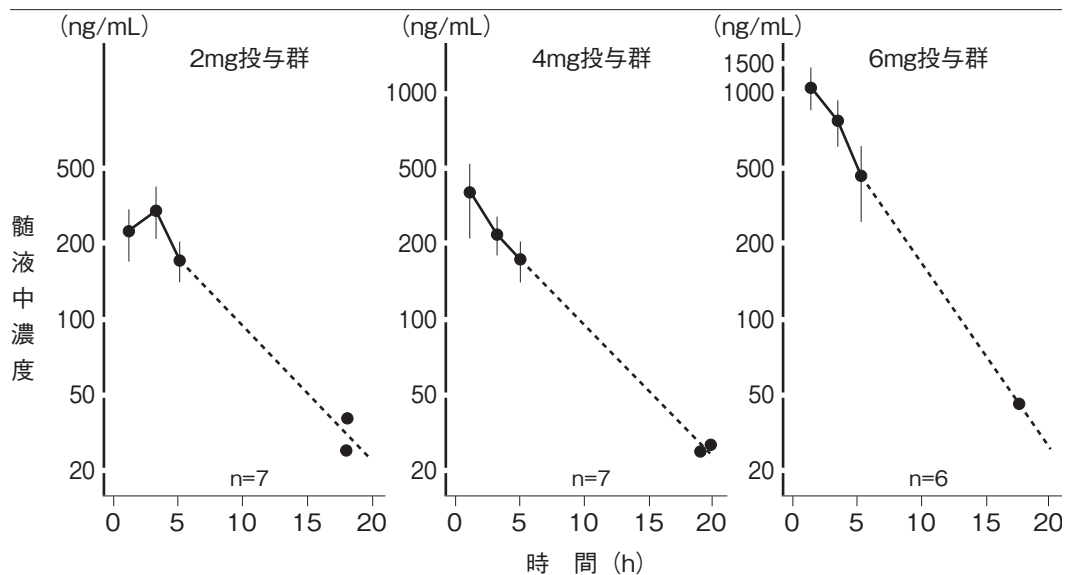
##### [海外データ]

成人手術患者で連続して髄液を採取できた3例に、モルヒネ10mgを筋肉内投与したときの髄液中モルヒネ濃度は、投与1.8～3時間後で0～8.9ng/mL、そのときの血漿中濃度は9.2～12ng/mLであった<sup>14)</sup>。

##### [海外データ]

開胸術を施行患者20例にモルヒネ塩酸塩水和物2～6mgを生理食塩液20mLに希釈し、T<sub>12</sub>～L<sub>1</sub>あるいはL<sub>1</sub>～2より硬膜外に投与したときの髄液中濃度は下記のとおりであり、血中濃度に比べ高かった<sup>15)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



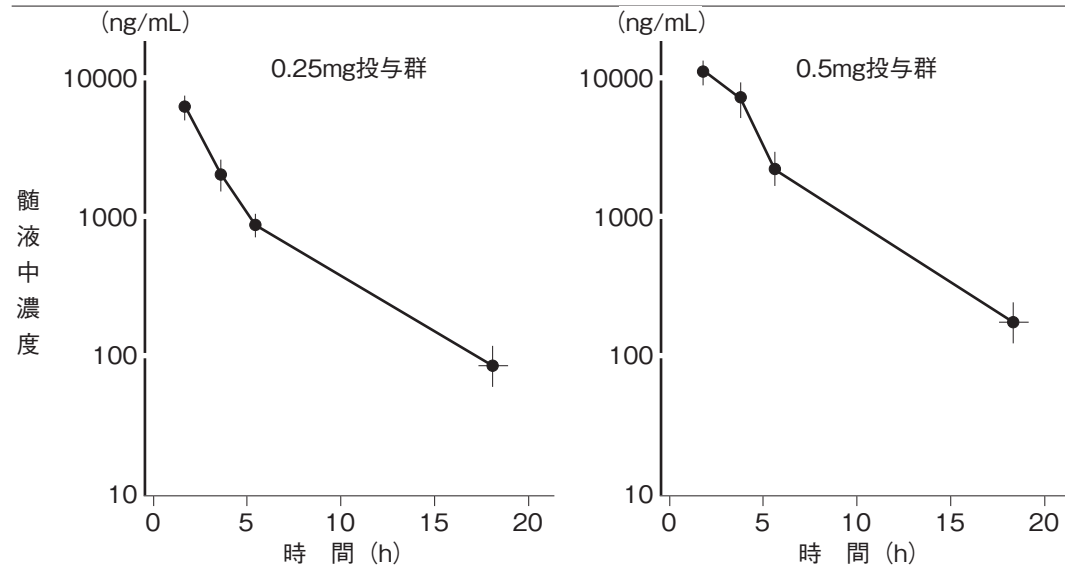
mean±SE

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[海外データ]

開胸術を施行患者20例にモルヒネ塩酸塩水和物0.25～0.5mgを生理食塩液5mLに希釈し、T<sub>12</sub>～L<sub>1</sub>あるいはL<sub>1</sub>～<sub>2</sub>よりくも膜下に投与したときの髄液中濃度は下記のとおりであった<sup>16)</sup>。

■髄液中モルヒネ濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	症例数	t <sub>1/2β</sub> (min)	V <sub>d</sub> (mL/kg)	CL (μL/min·kg)
0.25mg 投与群	5	196±13	1.06±0.17	3.41±0.55
0.5mg 投与群	6	175±9	0.88±0.16	2.81±0.41

mean±SE

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

4 - 5 その他の組織への移行性

[海外データ]

モルヒネによる中毒死28例の死亡時の剖検で、検討した肝臓(平均3.2 μg/g)、腎臓(平均2.6 μg/g)、脳(平均0.9 μg/g)及び胆汁(平均32 μg/mL)に移行が認められた<sup>5)</sup>。また、司法解剖を行った5例についての結果では、検討した肝臓、腎臓、脾臓、胆汁及び涙液等で移行が認められた<sup>17)</sup>。

(参考) [イヌ]

イヌにモルヒネ硫酸塩水和物30mg/kgを静脈内あるいは皮下に投与したときの組織移行性は、腎臓、脾臓、肺等で高濃度であった<sup>18)</sup>。

■イヌ (Non-tolerant dog<sup>※</sup>) に静脈内投与したときの組織内濃度 (μg/g or mL)

組 織	90 分 後		4 時 間 後	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型
胆 汁	7	710	10	1100
腎 臓	68	483	9	18
脾 臓	77	13	7	<5
肺	30	34	5	10
肝 臓	5	50	<1	<6
心 筋	14	22	<3	<7
骨格筋	27	20	7	<3
血 液	5	25	<5	<8

■イヌに皮下投与したときの組織内濃度 (μg/g or mL)

組 織	90 分 後				4 時 間 後			
	Non-tolerant dog <sup>※</sup>		Tolerant dog <sup>※※</sup>		Non-tolerant dog <sup>※</sup>		Tolerant dog <sup>※※</sup>	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型	遊離型	結合型	遊離型	結合型
胆 汁	340	2300	52	4300	27	3500	29	7300
腎 臓	25	68	55	32	12	19	15	37
脾 臓	20	<2	33	<2	9	<2	10	<2
肺	12	<6	20	<5	5	<2	12	<2
肝 臓	<4	42	11	40	<3	17	8	21
心 筋	6	<3	8	<4			6	<7
骨格筋	5	<4	10	<2			<2	<4
膵 臓	25	<2	32	<4	7	<2	6	<4
副 腎	10	<2	19	<2	6	<3	8	<2
空 腸	7	<3	14	<2			6	24
結 腸	8	<4	32	<2			9	<2
脳	<3	<2	6	<2			5	<2
血 液	<2	<2	<4	<8			<2	<6

※ : モルヒネ硫酸塩水和物30mg/kgを静脈内あるいは皮下に投与した後剖検し、組織を採取した。

※※ : モルヒネ硫酸塩水和物15mg/kgを8週間かけて150mg/kgまで増量し皮下投与した後、30mg/kgを皮下投与後剖検し、組織を採取した。

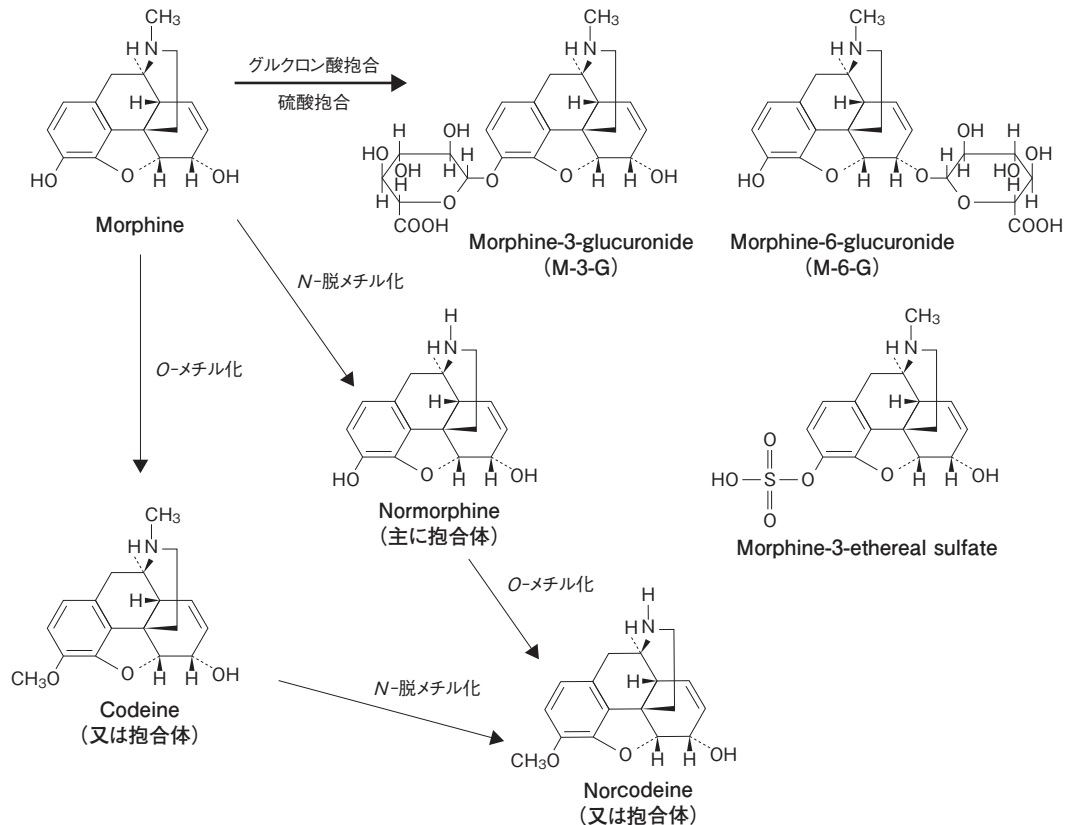
## 5. 代 謝

### 5-1 代謝部位及び代謝経路

[海外データ]

大部分は肝臓で3位及び6位のOHがグルクロン酸抱合されて、モルヒネ-3-グルクロナイド及びモルヒネ-6-グルクロナイドとなり、排泄される。一部はN-脱メチル化又はO-メチル化されて、ノルモルヒネやコデインになる<sup>19)</sup>。

#### ■ヒトにおけるモルヒネの推定代謝経路



### 5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

(参考) [in vitro]

モルヒネのN-脱メチル化にはCYP3A4が約60%、CYP2A6が約30%関与している<sup>20)</sup>。

### 5-3 初回通過効果の有無及びその割合

[海外データ]

肝初回通過効果が大きいため経口投与時のバイオアベイラビリティの低い薬物として記載されている<sup>21)</sup>。

### 5-4 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物モルヒネ-6-グルクロナイドは薬理活性がある。また、normorphine (N-脱メチル体)、codeine、morphine ethereal sulphateなどの代謝物にも活性が認められている。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)



## 5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

[海外データ]

腎機能正常患者1例 (Ccr84mL/min) あるいは腎機能障害患者1例 (Ccr19mL/min) にモルヒネ-6-グルクロナイド 1mg/70kg を静脈内投与したときの薬物速度論的パラメータは下記のとおりであった<sup>22)</sup>。

### ■パラメータ

パラメータ	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd(L)	CL (mL/min)	AUC <sub>0-∞</sub> (nmol・h/L)
腎機能正常患者	1.9	14.7	89	370
腎機能障害患者	7.4	16.4	26	1319

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位

既存のモルヒネ徐放剤30mg/日の投与により疼痛治療をされている癌患者2例に対し、本剤に切替え1日1回30mgを5日間投与したときの尿中総排泄率は78.7～98.9%であった。

(承認時資料)

### 6-2 排泄率

既存のモルヒネ徐放剤30mg/日の投与により疼痛治療をされている癌患者2例に対し、本剤に切替え1日1回30mgを5日間投与したとき、尿中排泄率はモルヒネ-3-グルクロニドが64.5～82.9%、モルヒネ-6-グルクロニドが7.3～15.7%、モルヒネ未変化体が2.4～5.8%であった。

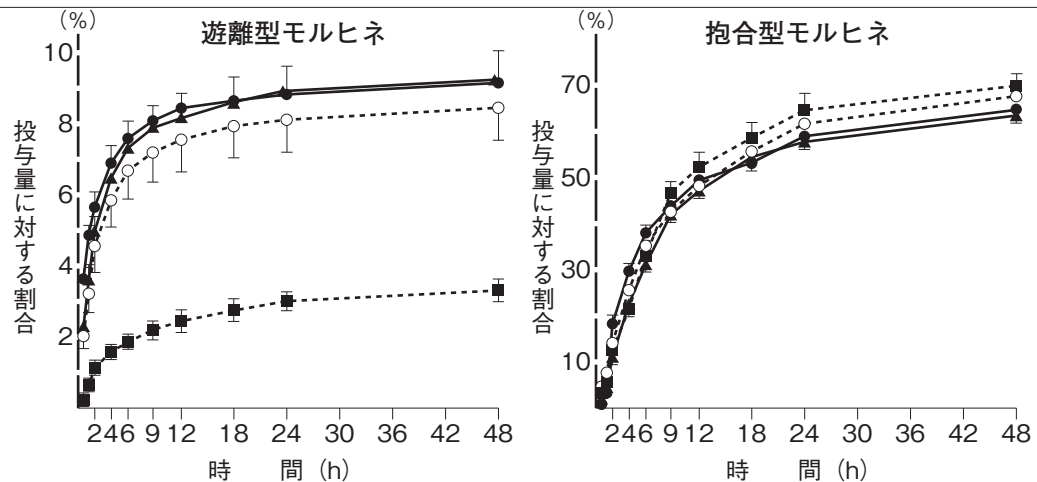
(承認時資料)

### 6-3 排泄速度

[海外データ]

健康成人6例にモルヒネ硫酸塩水和物10mgを静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与あるいは経口投与したときの累積尿中排泄率は下記のとおりであった<sup>23)</sup>。

### ■累積尿中排泄率



mean±SE、●静注 ▲皮下注 ○筋注 ■経口

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## 7. 透析等による除去率

### 7-1 腹膜透析

[海外データ]

腹膜透析患者10例にモルヒネ塩酸塩水和物10mgを100mLの生理食塩水に溶かし、10分以上かけて静脈内に投与したとき、モルヒネ、morphine-3-glucuronide (M3G)、morphine-6-glucuronide (M6G)の腎クリアランス、腹膜透析クリアランスは極めて低かった<sup>24)</sup>。

#### ■腎、腹膜透析時のクリアランス

	例数	モルヒネ	M3G	M6G
CL <sub>CAPD</sub> (mL/min)	10	4.1±1.4	3.2±0.7	3.0±0.8
CL <sub>R</sub> (mL/min)	6	3.0±2.5	3.6±2.2	3.9±2.2

mean±SD

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### 7-2 血液透析

[海外データ]

モルヒネの点滴静注を受けている4例の腎不全患者に、継続的にAmicon Diafilterを用いた血液ろ過と必要に応じ間欠的に血液透析を併用した患者での除去率は、血液ろ過と血液透析を併用した場合75% (47～100%)、血液透析のみ場合は48% (24～84%)であった<sup>25)</sup>。

[海外データ]

モルヒネ硫酸塩水和物投与を受けている2例に対する血液透析による除去率は23%、51%であった<sup>26)</sup>。

[海外データ]

慢性的にモルヒネ投与を受けている透析患者5例では、血液透析により、モルヒネ-3-グルクロナイド、モルヒネ-6-グルクロナイドをそれぞれ47.3±7.8%、40.0±8.1%が除去された<sup>27)</sup>。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### 7-3 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 2-1 禁忌内容とその理由

- (1) 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]
- (2) 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]
- (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者 [呼吸抑制や循環不全を増強する。]
- (5) 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者 [脊髄の刺激効果があらわれる。]
- (6) 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- (7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- (8) 出血性大腸炎の患者 [腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]
- (9) ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者（「相互作用」の項参照）

#### 2-2 原則禁忌とその理由

細菌性下痢のある患者 [治療期間の延長をきたすおそれがある。]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

本剤は持続性癌疼痛治療剤であり、疼痛増強時や突発性の疼痛が発現した場合の追加投与（レスキュードーズ）には使用しないこと。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

#### (1) 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、すでに治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

##### 1) モルヒネ硫酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

モルヒネ硫酸塩徐放剤の1日投与量と同量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 2) オキシコドン塩酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

オキシコドン塩酸塩徐放剤1日投与量の1.5倍量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合

経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

(2) 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにモルヒネ速溶性製剤の追加投与（レスキュードーズ：1日投与量の6分の1量を目安とする）を行い鎮痛を図ること。

(3) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこととし、増量する場合は1日あたり30mg増あるいは30～50%増とする。

(4) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

(5) 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 心機能障害のある患者 [循環不全を増強するおそれがある。]
- (2) 呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (3) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。]
- (5) ショック状態にある患者 [循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (6) 代謝性アシドーシスのある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者 [呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。]
- (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (9) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (11) 新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）
- (12) 衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者 [排尿障害を増強することがある。]
- (14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する。]
- (15) 痙攣の既往歴のある患者 [痙攣を誘発するおそれがある。]
- (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者 [胆道痙攣を起こすことがある。]
- (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者 [連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。]
- (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇により重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際してカプセルの内容を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指示すること。（「適用上の注意」の項参照）
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）

## 7. 相互作用

### 7-1 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。 $\mu$ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

### 7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤 等 吸入麻酔剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 三環系抗うつ剤、 $\beta$ -遮断剤 アルコール	相加的抑制作用により、呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。モルヒネには腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用、尿路平滑筋収縮作用があり、抗コリン作動性薬剤には消化管緊張、自動運動の抑制作用並びに膀胱括約筋を収縮させる傾向がある。
ジドブジン (アジドチミジン)	肝臓でのグルクロン酸抱合における競合的阻害により、ジドブジンのクリアランスを低下させる。
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。オピオイド受容体に対する競合的阻害による。

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

承認時までの臨床試験では201例中101例(50.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 連用により**薬物依存**(頻度不明※)を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の**退薬症候**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 2) **呼吸抑制**(頻度不明※)があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が拮抗する。
- 3) **錯乱、せん妄**(いずれも頻度不明※)があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫**(いずれも頻度不明※)があらわれるとの報告がある。
- 5) 臨床試験において**イレウス**(1%)、**腸管麻痺**(0.5%)が報告されている。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**中毒性巨大結腸**(頻度不明※)があらわれるとの報告がある。

※) 本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用

#### (2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明※
1) <b>過 敏 症</b> <sup>注)</sup>		<b>痒 疹</b>	<b>発 疹</b>
2) <b>精神神経系</b>	眠気	頭痛、めまい	不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
3) <b>消 化 器</b>	嘔気、嘔吐、便秘	食欲不振、下痢、口渇	
4) <b>循 環 器</b>			不整脈、血圧変動、顔面潮紅
5) <b>肝 臓</b>		AST(GOT)、AL-P、LDH、ビリルビンの上昇	
6) <b>血 液</b>		貧血、白血球増多、好中球増多、リンパ球減少、血小板減少、血小板増多	
7) <b>そ の 他</b>		排尿障害、倦怠感、発熱、BUN、クレアチニンの上昇	頭蓋内圧の亢進

注)このような場合には投与を中止すること。

※) 本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用

8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験では201例中101例(50.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

その主なものは、嘔気、嘔吐、便秘等の消化器症状、眠気等であった。なお、重大な副作用として、薬物依存、退薬症候、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、イレウス、腸管麻痺、中毒性巨大結腸があらわれることがある。

■副作用の種類別発現状況

副作用の種類		発現件数	副作用の種類		発現件数
皮膚・皮膚付属器障害	痒痒(症)	1(0.5)	代謝・栄養障害	口渇	4(2.0)
	眼瞼痒痒感	1(0.5)		AG比異常	1(0.5)
中枢・末梢神経系障害	嘔声	1(0.5)		高カルウム血症	1(0.5)
	頭痛	3(1.5)		血中コレステロール減少	1(0.5)
	尿閉	2(1.0)	血清総蛋白減少	1(0.5)	
	めまい	2(1.0)	心・血管障害(一般)	血圧上昇	1(0.5)
精神障害	眠気	36(17.9)	心拍数・心リズム障害	心房細動	1(0.5)
	健忘(症)	1(0.5)	呼吸器系障害	呼吸困難	1(0.5)
	傾眠	1(0.5)		息苦しい	1(0.5)
	幻覚	1(0.5)		間質性肺炎	1(0.5)
	指南力低下(見当識障害)	1(0.5)	赤血球障害	貧血	1(0.5)
	せん妄	1(0.5)		赤血球数減少	3(1.5)
	不安増強	1(0.5)		ヘマトクリット値減少	3(1.5)
		ヘモグロビン量減少		3(1.5)	
消化管障害	嘔気	43(21.4)	白血球・網内系障害	白血球数増多	4(2.0)
	嘔吐(増悪を含む)	34(16.9)		好酸球減少	1(0.5)
	便秘(増悪を含む)	27(13.4)		好中球増多	2(1.0)
	イレウス	1(0.5)		リンパ球減少	4(2.0)
	下痢	3(1.5)		リンパ球増多	1(0.5)
	胸やけ	1(0.5)		単球減少	1(0.5)
	食欲不振	5(2.5)		血小板・出血凝血障害	血小板数増加
	胃不快感	1(0.5)	血小板数減少		3(1.5)
	小腸閉塞	1(0.5)	泌尿器系障害	排尿障害増悪	1(0.5)
	腹痛	1(0.5)		排尿困難	1(0.5)
	胃重感	1(0.5)		腎機能障害	1(0.5)
	舌苔	1(0.5)		血中クレアチニン上昇	2(1.0)
	腸管麻痺	1(0.5)		BUN上昇	4(2.0)
	食道狭窄	1(0.5)		尿蛋白陽性	1(0.5)
	胃腸症状(胃腸部不快)	1(0.5)		一般的全身障害	倦怠(感)
肝臓・胆管系障害	AL-P上昇	5(2.5)	発熱		2(1.0)
	LDH上昇	4(2.0)	気分不良		1(0.5)
	AST(GOT)上昇	3(1.5)			
	ALT(GPT)上昇	1(0.5)			
	ビリルビン上昇	3(1.5)			

(承認時資料)

8-3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

◇禁忌

アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

◇その他の副作用

痒痒、発疹があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある<sup>28)</sup>。
- (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある<sup>29)</sup>。
- (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。  
なお、新生児、乳児には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。
- (2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。
  - 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
  - 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
  - 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。



14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

---

- (1) 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。
- (2) 患者等に対する指導：
- 1) 本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するように指示すること。
  - 2) PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
  - 3) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
  - 4) 本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

15. その他の注意

---

該当しない

16. その他

---

該当しない

## Ⅹ：非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

呼吸抑制、傾眠、血圧下降（少量では上昇）、嘔吐、縮瞳、平滑筋の緊張・運動亢進（大量では抑制）等の多彩な作用を示す<sup>30) 31)</sup>。

#### ■モルヒネの一般薬理の概要<sup>30)</sup>

試験項目	動物	症 状	
中 枢 神 經 系	一般症状 <sup>31)</sup>	ラット(筋注)	3mg/kg：侵害刺激反応の著明な抑制 10mg/kg：侵害刺激反応の著明な抑制、呼吸数の減少、握力の低下、接触刺激に対する反応性低下
		イヌ(筋注)	0.3mg/kg：自発運動量の減少、嘔吐、流涎、縮瞳、呼吸数減少 1mg/kg：軽度の傾眠 3mg/kg：異常姿勢、異常歩行
	脳波	ウサギ(静注)	0.1、1mg/kg：著明な影響なし 10mg/kg：皮質脳波が徐波化、海馬脳波が低振幅徐波化、扁桃核及び後部視床下部脳波が徐波化
	睡眠覚醒周期		0.1mg/kg：覚醒期のわずかな減少、傾眠期及び徐波睡眠期のわずかな増加 1mg/kg：徐波睡眠期の増加 10mg/kg：徐波睡眠期の増加、逆説睡眠期は殆ど消失
催吐作用	イヌ(筋注)	0.3～3mg/kg：2～10分後に催吐作用	
呼吸・循環器系	イヌ(静注)	呼吸数	1～10mg/kg：27～55%減少
動脈血		1～10mg/kg： $P_{aO_2}$ は30～39%低下し、 $P_{aCO_2}$ は17～39%上昇	
血圧		0.1、0.3mg/kg <sup>31)</sup> ：一過性の上昇 1～10mg/kg：用量依存的な下降	
心拍数		1～10mg/kg：増加傾向	
心電図		10mg/kg：S波の下降、T波の増高	
心筋収縮力		0.1～10mg/kg：一定の傾向を示さず	
冠血流量		1～10mg/kg：一過性の増加後減少	
脳脊髄圧		1～10mg/kg：5.2～14.5cm H <sub>2</sub> O 上昇	
消化器系	胆汁分泌・oddi筋	ウサギ(静注)	3mg/kg：殆ど変化なし
	小腸運動 <sup>31)</sup>	イヌ(静注)	0.1～10mg/kg：oddi筋は収縮し、胆管末端部の灌流量は40～90%減少
		イヌ(静注)	0.03、0.1mg/kg：亢進 1、3mg/kg：抑制
		イヌ(静注)	0.03～3mg/kg：亢進
腎機能	イヌ(静注)	3、10mg/kg：尿量が約59%、78%減少	
膀胱内圧		0.3～10mg/kg：内圧を上昇させる傾向	
抗炎症作用	ラット(筋注)	3～30mg/kg：カラゲニン浮腫を用量依存的に抑制	
血漿中ヒスタミン	イヌ(静注)	3mg/kg：増加	

## 2. 毒性試験

### 2-1 単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg) <sup>32)</sup>

投与経路	動物種	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		1,117	1,350	1,049	1,099

### 2-2 反復投与毒性試験

該当資料なし

### 2-3 生殖発生毒性試験

CF-1系マウスの妊娠第8日又は第9日にモルヒネ硫酸塩水和物の大量(100～500mg/kg)を1回皮下投与した試験で、胎児奇形(脳脱、軸骨格癒合)が認められた<sup>33)</sup>。

### 2-4 その他の特殊毒性

#### (1) 変異原性試験

マウス小核試験で小核の増加が認められた<sup>34)</sup>。

#### (2) 耐性、依存性

反復投与により、比較的速やかに耐性と依存性が形成される。耐性により多幸感は初期量の100倍にもなるが、縮瞳や便秘に対しては耐性はできない。まず、精神的依存性が形成され、自分では抑えきれない薬に対する強い欲求が生じる。さらに進むと身体的依存が形成される。身体的依存が形成された後に、モルヒネを中断すると退薬症候を呈する。

#### ■サルにおけるモルヒネの精神的依存の強さ

薬物	レバー押し回数*
モルヒネ	6,400～12,800
コカイン	3,800～12,800
アルコール	3,200～ 6,400
アンフェタミン	1,100～ 3,200
ニコチン	1,350～ 2,690

※：サルが薬物を欲しいためにレバーを押した回数をもとに判定(比率累進実験法)

■薬物依存の型とその特徴及び代表薬

依存の型	中枢作用	精神的依存	身体的依存	耐性	代表薬
モルヒネ型	抑制	卅	卅	卅	モルヒネ、ヘロイン、コデイン、ペチジン
バルビツレート・アルコール型	抑制	卅	卅	卅	バルビツレート・アルコール、ベンゾジアゼピン系催眠・抗不安薬
アンフェタミン型	興奮	卅	0	卅	アンフェタミン、メタンフェタミン
コカイン型	興奮	卅	0	0	コカイン
大麻型	抑制	+	(+)	(+)	マリファナ、ハシッシュ
幻覚薬型	興奮	+	0	卅	LSD-25、メスカリン
有機溶媒型	抑制	+	(+)	(+)	トルエン、アセトン

卅：高度、卅：中等度、+：軽度、(+):疑わしい、0：なし

栗山 欽也，他編：医科薬理学（第3版）1988,230 南山堂

■naloxoneによる退薬症候誘発試験後の退薬症状<sup>35)</sup>

症状	対照	モルヒネ	コデイン	ペチジン
Jumping	3/10	10/10**	9/10**	1/10
Body shakes	2/10	10/10**	9/10**	7/10*
Writhing	0/10	9/10**	2/10	0/10
Diarrhea	0/10	10/10**	10/10**	1/10
Ptosis	0/10	10/10**	10/10**	9/10**
Lacrimation	0/10	7/10**	0/10	0/10

\*\*：p<0.01 \*p<0.05（対照群との比較、 $\chi^2$ 検定）

[試験方法]

ICR系マウスにモルヒネ塩酸塩水和物、コデインリン酸塩、ペチジン塩酸塩を粉末飼料に混入し、各薬物とも1、2あるいは3mg/g飼料をそれぞれ3日間ずつ9日間漸増して与えた後、naloxone 5mg/kgを皮下注射し、退薬症状を60分間観察した。それぞれの値は陽性動物数/試験動物数を示している。

## X：取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限 \_\_\_\_\_

外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

### 2. 貯法・保存条件 \_\_\_\_\_

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点 \_\_\_\_\_

劇薬、麻薬、注意—医師等の処方箋により使用すること

### 4. 承認条件 \_\_\_\_\_

該当しない

### 5. 包 装 \_\_\_\_\_

30mg：50 カプセル (10 カプセル×5)  
60mg：50 カプセル (10 カプセル×5)  
120mg：50 カプセル (10 カプセル×5)

### 6. 同一成分・同効薬 \_\_\_\_\_

同一成分薬：

モルヒネ塩酸塩水和物原末 (塩野義、第一三共)、モルヒネ塩酸塩注射液 (塩野義、第一三共、武田、田辺三菱)、アンペック注 (大日本住友)、プレペノン注 (テルモ)、パシーフカプセル (武田)、モルヒネ塩酸塩錠 (大日本住友)、オプソ内服液 (大日本住友)、アンペック坐剤 (大日本住友)

同効薬：

アヘンアルカロイド塩酸塩、コデインリン酸塩水和物等

### 7. 国際誕生年月日 \_\_\_\_\_

不 明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
パシーフカプセル30mg	2005年9月30日	21700AMZ00737
パシーフカプセル60mg		21700AMZ00738
パシーフカプセル120mg		21700AMZ00739

9. 薬価基準収載年月日

2005年12月16日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされている。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

パシーフカプセル 30mg : 8114005N1020

パシーフカプセル 60mg : 8114005N2027

パシーフカプセル 120mg : 8114005N3023

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI : 文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) Drustraup J.,et al. : *Int. J. Pharm.* 1991, **71** : 105
- 2) 野崎正勝 : 日本薬剤師会雑誌 1995, **47** : 351
- 3) Martin W.R.,et al. : *Physiol.Pharmacol.* 1963, **1** : 275
- 4) Neumann P.B.,et al. : *Pain* 1982, **13** : 247
- 5) Irey N.S.,et al. : *Am.J.Clin.Pathol.* 1974, **61** : 778
- 6) Milne R.W.,et al. : *Drug Metab.Rev.* 1996, **28** : 345
- 7) Olsen G.D.,et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.* 1975, **17** : 31
- 8) Olsen G.D.,et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.* 1975, **17** : 667
- 9) Ederoth P.,et al. : *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2003, **57** : 427
- 10) 松林 滋 : 麻酔 1986, **35** : 1347
- 11) Gerdin E.,et al. : *J.Perinat.Med.* 1990, **18** : 305
- 12) Feilberg V.L.,et al. : *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1989, **33** : 426
- 13) 五郎丸 毅, 他 : 麻酔 1980, **29** : 1526
- 14) Nordberg G.,et al. : *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1985, **27** : 677
- 15) Nordberg G.,et al. : *Anesthesiology* 1983, **58** : 545
- 16) Nordberg G.,et al. : *Anesthesiology* 1984, **60** : 448
- 17) Christopoulos G.N.,et al. : *J.Chromatogr.* 1972, **65** : 507
- 18) Woods L.A. : *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1954, **112** : 158
- 19) Boerner U.,et al. : *Drug Metab.Rev.* 1975, **4** : 39
- 20) Projean D.,et al. : *Xenobiotica* 2003, **33** : 841
- 21) Pond S.M.,et al. : *Clin.Pharmacokinet.* 1984, **9** : 1
- 22) Osborne R.,et al. : *Lancet* 1988, **1(8589)** : 828
- 23) Brunk S.F.,et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.* 1974, **16** : 51
- 24) Pauli-Magnus C.,et al. : *Nephrol.Dial.Transplant.* 1999, **14** : 903
- 25) Bion J.F.,et al. : *Intensive Care Med.* 1986, **12** : 359
- 26) Bastani B.,et al. : *Nephrol.Dial.Transplant.* 1997, **12** : 2802
- 27) Iversen J.,et al. : *J.Am.Soc.Nephrol.* 1996, **7** : 1515
- 28) Perlstein M.A.,et al. : *J.Am.Med.Assoc.* 1947, **135** : 633
- 29) Wilson M.G. : *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1962, **83** : 818
- 30) 新谷成之, 他 : 日薬理誌 1982, **79** : 173
- 31) 飯塚宏美, 他 : 実中研・前臨床研究報 1981, **7** : 279
- 32) 満園東治, 他 : 基礎と臨床 1987, **21** : 6501
- 33) Harpel H.S.,et al. : *J.Pharm.Sci.* 1968, **57** : 1590
- 34) Das R.K.,et al. : *Indian J.Med.Res.* 1982, **75** : 112
- 35) 鈴木 勉, 他 : 日薬理誌 1984, **84** : 19

### 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII：参考資料

### 主な外国での発売状況

モルヒネ塩酸塩水和物は、経口剤(速放性製剤)、坐剤、注射剤として世界中で広く使用されているが、モルヒネ塩酸塩水和物の経口徐放性製剤であるパシーフは日本以外では承認されていない。



## XIII：備 考

その他の参考資料

該当しない

