

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

毒薬 麻薬 処方箋医薬品

日本薬局方 モルヒネ塩酸塩水和物

モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末

MORPHINE HYDROCHLORIDE HYDRATE

剤形	末
規格・含量	日本薬局方 モルヒネ塩酸塩水和物
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 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月15日* 薬価基準収載年月日：1950年9月1日 発売年月日：1924年 ：1968年3月1日（再発売）
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	

※：販売名変更に伴い、新販売名の製造販売承認年月日を記載した。

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」と位置付けされる。

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。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 2
- 7. CAS登録番号 2

III：有効成分に関する項目

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

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 5

1-2 製剤の物性	5
1-3 識別コード	5
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	5
2-2 添加物	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 他剤との配合変化	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤中の有効成分の確認試験	5
7. 製剤中の有効成分の定量法	5
8. 容器の材質	6
9. その他	6

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	
3-1 臨床効果	7
3-2 臨床薬理試験：忍容性試験	7
3-3 探索的試験：用量反応探索試験	7
3-4 検証的試験	7
3-5 治療的使用	7

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	8
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	8
2-2 薬効を裏付ける試験成績	8

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	10
1-2 最高血中濃度到達時間	10
1-3 通常用量での血中濃度	10
1-4 中毒症状を発現する血中濃度	14
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 吸収速度定数	14
2-2 バイオアベイラビリティ	15

2-3	消失速度定数	15
2-4	クリアランス	15
2-5	分布容積	15
2-6	血漿蛋白結合率	15
3.	吸 収	15
4.	分 布	
4-1	血液-脳関門通過性	16
4-2	胎児への移行性	16
4-3	乳汁中への移行性	17
4-4	髄液への移行性	18
4-5	その他組織への移行性	19
5.	代 謝	
5-1	代謝部位及び代謝経路	20
5-2	代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
5-3	初回通過効果の有無及びその割合	20
5-4	代謝物の活性の有無及び比率	20
5-5	活性代謝物の速度論的パラメータ	21
6.	排 泄	
6-1	排泄部位	21
6-2	排 泄 率	21
6-3	排泄速度	21
7.	透析等による除去率	
7-1	腹膜透析	22
7-2	血液透析	22
7-3	直接血液灌流	22

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	23
2.	禁忌内容とその理由	
2-1	禁忌内容とその理由	23
2-2	原則禁忌とその理由	23
3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5.	慎重投与内容とその理由	23
6.	重要な基本的注意とその理由及び対処方法	24
7.	相互作用	
7-1	併用禁忌とその理由	24
7-2	併用注意とその理由	24

8. 副作用	
8-1 副作用の概要	25
8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	25
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	25
8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験方法	25
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
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）	27
15. その他の注意	27
16. その他	27

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	28
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	29
2-2 反復投与毒性試験	29
2-3 生殖発生毒性試験	29
2-4 その他の特殊毒性	29

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	31
2. 貯法・保存条件	31
3. 薬剤取扱い上の注意点	31
4. 承認条件	31
5. 包装	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
9. 薬価基準収載年月日	31
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	31
11. 再審査結果、再評価公表年月日及びその内容	31
12. 再審査期間	32
13. 長期投与の可否	32
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32
15. 保険給付上の注意	32

XI：文 献

1. 引用文献 33
2. その他の参考文献 34

XII：参考資料 35

XIII：備 考 36

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

モルヒネは、一般に1805年ドイツの薬剤師 Sertüner F.W.により、初めてあへんから抽出単離されたと言われている。その後、1925年 Gulland J.M.,Robinson R.がその構造式を提案し、1952年米国の Gates M.らによって全合成が成功し、その構造が確定した。

本品は種々の薬理作用を有し、特に、鎮痛作用については古くより痛みの軽減を期待して利用されてきた。当社では1924年よりモルヒネ塩酸塩水和物を発売し、その後、販売を一時中断したが、1968年再開した。

また、販売名をモルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末に変更して承認された（2008年10月）。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) オピオイド受容体を介して作用を示し、意識や運動系及び痛み以外の知覚に影響を及ぼさない量で痛覚を選択的に抑制し、特に深部痛、内臓痛に強い鎮痛作用を示す。
- (2) 延髄の咳嗽中枢に直接作用して咳反射を抑制することにより、鎮咳作用を示す。
- (3) 末梢では消化管に作用し、胃・腸管運動の抑制、胃液、胆汁、膵液分泌の減少、肛門括約筋の緊張を高め、強い止瀉作用を示す。
- (4) 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静、激しい咳嗽発作における鎮咳、激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制に対し有効性が認められている。
- (5) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）。

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、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻酔性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれることが報告されている。

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和 名 _____

モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末

1-2 洋 名 _____

MORPHINE HYDROCHLORIDE HYDRATE

1-3 名称の由来 _____

日本薬局方による

2. 一般名 _____

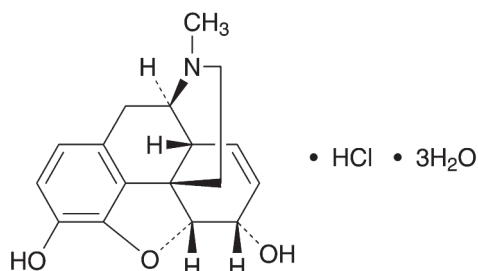
2-1 和 名 (命名法) _____

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：C₁₇H₁₉NO₃ · HCl · 3H₂O

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

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

(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 12th 1994, 966)

2-5 酸塩基解離定数

pKa：8.0、9.0 (20℃) (モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12th 1994, 966)

2-6 分配係数

LogP (octanol/pH7.4)：-0.1 (モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12th 1994, 966)

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

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

(The Pharmaceutical Codex 12th 1994, 966)

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

剤形の区分：末

規 格：本品は定量するとき、換算した脱水和物に対し、モルヒネ塩酸塩（ $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ ：321.80）98.0～102.0%を含む。

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

本剤は日本薬局方モルヒネ塩酸塩水和物である。

2-2 添加物

該当しない

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	茶色ガラス瓶	60ヵ月	変化なし

(武田薬品・品質保証部)

4. 他剤との配合変化

アルカリ、臭化物、ヨウ化物、過マンガン酸カリウム、タンニン酸、及び重金属塩とは配合禁忌である。また、アミノフィリン、バルビツール酸及びフェニトインのナトリウム塩、アシクロビルナトリウム、ペチジン塩酸塩、フロセミドと沈殿を生じる。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な混在物としてはコデイン、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. 製剤中の有効成分の確認試験

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」確認試験による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」定量法による。

8. 容器の材質

ガラス瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱

9. その他

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静
- 激しい咳嗽発作における鎮咳
- 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

3-1 臨床効果

該当資料なし

3-2 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

3-3 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

3-4 検証的試験

該当資料なし

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（再審査対象外）

(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 μ 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、 δ 及び κ 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)

モルヒネは脊髄後角に存在する μ -受容体に作用して侵害刺激伝達を直接抑制し、更に脳の μ -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²⁾。

2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) 鎮痛作用（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、ペチジンの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³⁾。

■鎮痛効果

試験法 薬物名	モルヒネとの効力比*	
	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) 鎮咳作用 (イヌ、ネコ)

モルヒネの鎮咳作用は、静注による咳嗽犬法及び咳嗽猫法での50%鎮咳用量で比較すると、コデインの8~9倍、ペチジンの9~10倍で、オキシコドンとほぼ同程度であった。

■鎮咳効果

薬物名 ^{※1}	50%鎮咳用量 (mg/kg)			
	咳嗽犬法	モルヒネとの効力比 ^{※2}	咳嗽猫法	モルヒネとの効力比 ^{※2}
モルヒネ	0.41	1	0.25	1
コデイン	3.76	0.12	2.53	0.11
ジヒドロコデイン	2.52	0.16	2.10	0.12
ペチジン	3.29	0.11	2.12	0.10
オキシコドン	0.32	1.14	0.26	0.90

※1：モルヒネ、ペチジン、オキシコドンは塩酸塩、コデイン、ジヒドロコデインはリン酸塩を使用した。

※2：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

(熊谷 洋監修：臨床薬理学大系 第6巻 1969, 288 中山書店)

(3) 腸管運動抑制作用 (ウサギ)

モルヒネの腸管運動抑制作用はコデインの2.7倍、ジヒドロコデインとほぼ同程度であった^{4) 5)}。

■腸管運動抑制作用

薬物名 ^{※1}	動物数	最小有効量 (mg/kg) ^{※2}
モルヒネ ⁴⁾	10	6.0
コデイン ⁵⁾	10	16.0
ジヒドロコデイン ⁵⁾	10	5.8

※1：モルヒネ、コデインは塩酸塩、ジヒドロコデインは酒石酸塩を使用した。

※2：ウサギに薬剤を皮下注射し、3時間後までの糞便排泄量の減少度より測定し、塩基の値に換算して算出した。

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

[外国人データ]

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/mL⁶⁾

[外国人データ]

術後患者において鎮痛効果を満足させる有効血中濃度：40ng/mL⁷⁾

[外国人データ]

手術中において鎮痛効果を満足させる有効血中濃度（小児）：64.5±9.1ng/mL⁸⁾

1-2 最高血中濃度到達時間

「VII-1-3 通常用量での血中濃度」の項参照

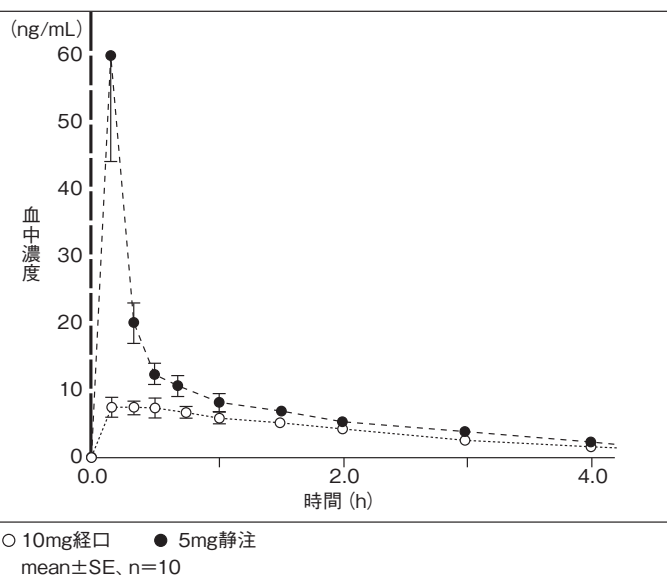
1-3 通常用量での血中濃度

(1) 健康成人での検討

[外国人データ]

健康成人10例（年齢：18～65歳、平均体重75kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物10mgを水溶液として経口投与あるいは5mgを静脈内投与したとき、モルヒネの血中濃度の推移は下記のとおりであった⁹⁾。

■モルヒネの血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2 α} (min)	t _{1/2 β} (min)	AUC (ng·h/mL)
経口投与 (10mg)	15 ± 7	9.3 ± 4.3	—	—	21 ± 6
静脈内投与 (5mg)	—	60 ± 48	5.2 ± 1.9	103 ± 18	54 ± 27

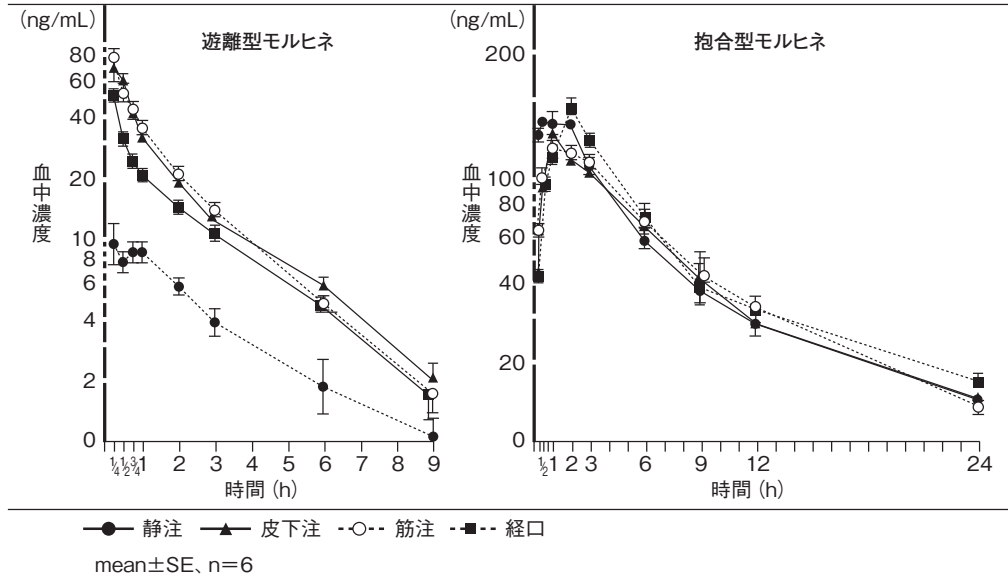
mean ± SD

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[外国人データ]

健康成人6例（年齢：34～60歳）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物10mgを経口、静脈内、皮下、筋肉内投与したとき、遊離型モルヒネ、抱合型モルヒネの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁰⁾。

■健康成人にモルヒネ硫酸塩水和物を経口及び静脈内、皮下、筋肉内投与した時の血中濃度



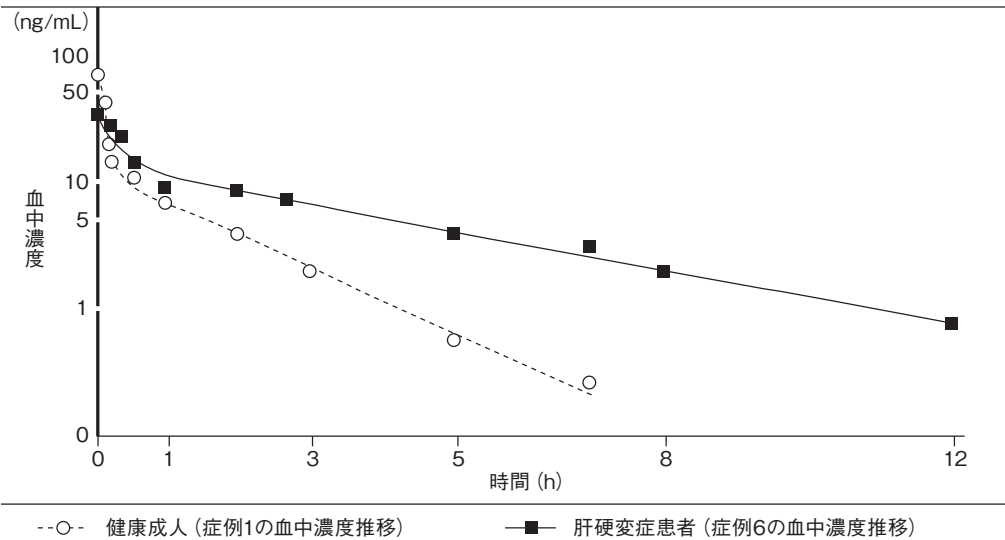
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(2) 肝機能障害患者での検討

[外国人データ]

健康成人6例（年齢：56 ± 9歳、体重：68 ± 19kg）あるいはアルコール性肝硬変患者8例（年齢：64 ± 6歳、体重：71 ± 14kg）を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物0.1mg/kgを静脈内投与したとき、未変化体の血中濃度は、肝硬変患者で高く、 $t_{1/2}$ は有意に延長し、AUCは有意に増加した¹¹⁾。

■未変化体の血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	AUC (ng·min/mL)	$t_{1/2 \alpha}$ (min)	$t_{1/2 \beta}$ (min)	CL (mL/min·kg)
健康成人	2484 ± 937	4.4 ± 1.9	111 ± 32	33.5 ± 9
肝硬変患者	4028 ± 1475 *	11.6 ± 4.5 **	201 ± 39 **	21 ± 7.5 *

mean ± SD、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (健康成人との比較、Mann-Whitney U-test)

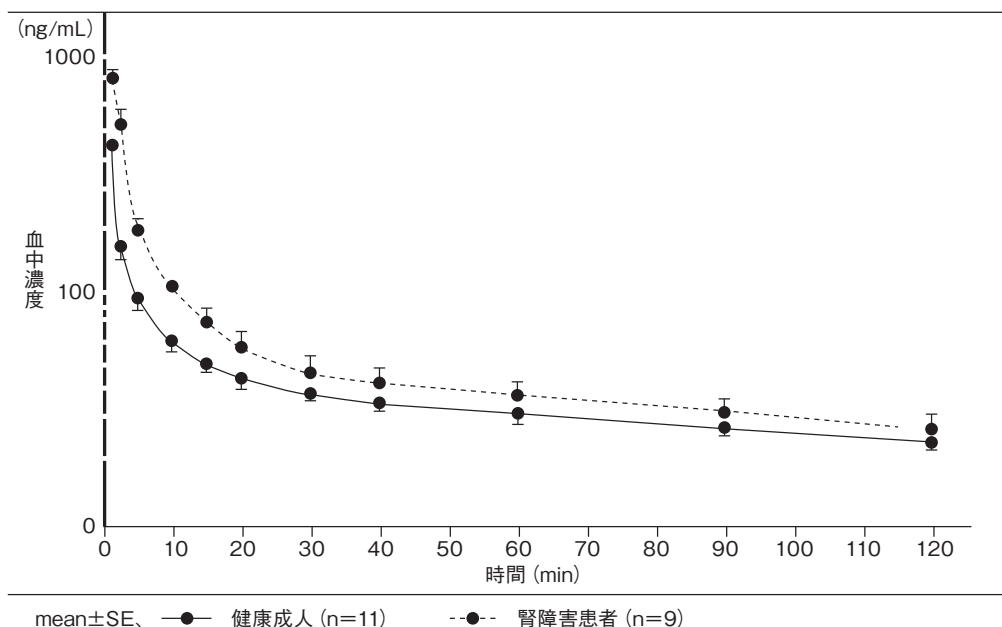
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 腎機能障害患者での検討

[外国人データ]

健康成人11例（年齢：24～40歳、体重：47～85kg）あるいは慢性腎障害患者9例（年齢：22～55歳、体重：38～83kg）にモルヒネ硫酸塩水和物0.125mg/kgを静注したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹²⁾。

■未変化体の血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	$t_{1/2} \alpha$ (min)	$t_{1/2} \beta$ (min)	$t_{1/2} \gamma$ (min)	CL (mL/min·kg)
健康成人	0.47 (0.15-1.01)	5.60 (3.5-9.4)	209.60 (100.6-442.4)	11.50 (7.7-17.4)
腎機能障害患者	1.07 (0.33-1.69) *	6.90 (2.1-14.3)	190.60 (61.1-395.8)	10.30 (5.3-20.4)

mean (範囲)、* : $p < 0.02$ (健康成人との比較、Wilcoxon rank sum test)

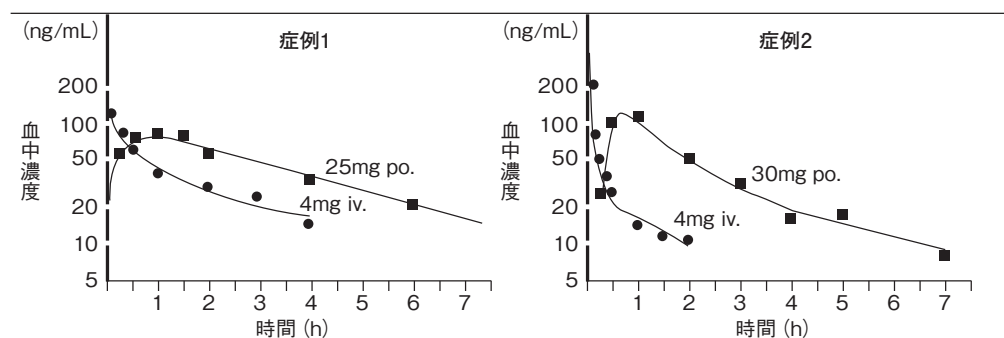
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 癌患者での検討

[外国人データ]

各種進行癌患者7例（年齢：49～76歳、平均体重59kg）を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物20～30mgを水溶液として経口投与したとき、血中濃度は、投与10～120分後に37.8～112ng/mLに達し、 $t_{1/2} \beta$ は204±116分（mean±SD）であった¹³⁾。

■血中濃度の推移



モルヒネ投与により癌疼痛がコントロールされている患者5例（年齢：41～65歳、平均体重53kg）を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物10mgを4時間毎に1日5～6回経口投与したときの定常状態でのモルヒネ未変化体、活性代謝物モルヒネ-6-グルクナイド（M-6-G）のパラメータは下記のとおりであった¹⁴⁾。

■薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)
モルヒネ	0.5 ± 0.2	19.5 ± 8.1	0.12 ± 0.07	53.6 ± 14.7
M-6-G	1.1 ± 0.4	85.2 ± 21.3	0.56 ± 0.62	307.7 ± 111.8

mean ± SD、n = 5

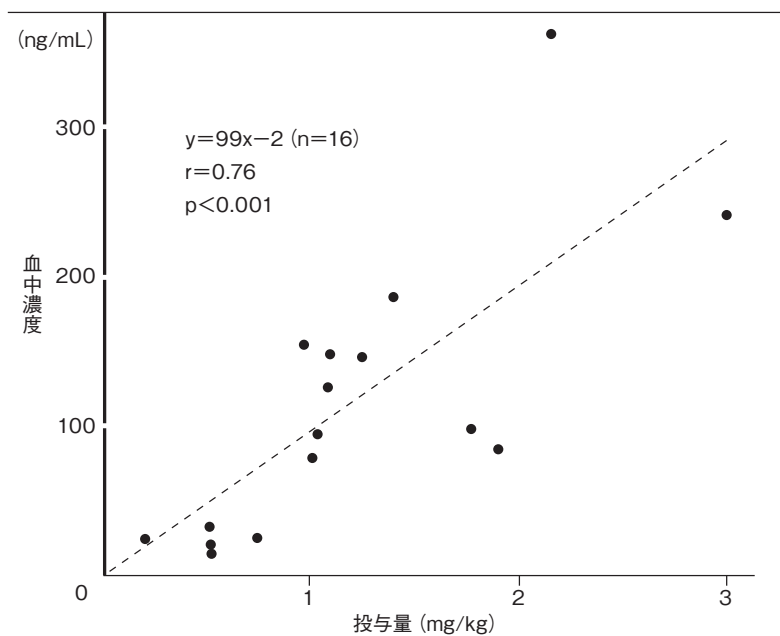
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) 血中濃度と投与量の関係

[外国人データ]

疼痛を訴える癌患者16例を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物20～125mgを4時間毎に経口投与したとき、定常状態における血中モルヒネ濃度は、投与量と相関し、相関係数は0.76であった⁶⁾。

■投与量と血中濃度の関係



注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

1-4 中毒症状を発現する血中濃度

[外国人データ]

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、平均値で0.9μg/mLであった¹⁵⁾。

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

[外国人データ]

健康成人6例にモルヒネ硫酸塩水和物10mgを静脈内投与あるいは経口投与したとき、AUCからみたバイオアベイラビリティは $23.8 \pm 4.9\%$ であった (mean \pm SD)¹⁶⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2-3 消失速度定数

各種進行癌患者7例にモルヒネ塩酸塩水和物4mgを静脈内投与したときの消失速度定数は $0.052 \pm 0.052\text{min}^{-1}$ であった (mean \pm SD)¹³⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2-4 クリアランス

健康成人6例（年齢：20～40歳、体重：49.2～102.1kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物5mgを静注、皮下注、皮下より4時間で持続注入して、体重70kgにつき10mgを投与した場合に換算したみかけのクリアランスは静注で $1584 \pm 408\text{mL}/\text{min}$ 、皮下注で $1385 \pm 259\text{mL}/\text{min}$ 、皮下持続注入で $2125 \pm 860\text{mL}/\text{min}$ であった (mean \pm SD)¹⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2-5 分布容積

健康成人6例（年齢：20～40歳、体重：49.2～102.1kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物5mgを静注、皮下注、皮下より4時間で持続注入して、体重70kgにつき10mgを投与した場合に換算したみかけの分布容積は静注で $276 \pm 72\text{L}$ 、皮下注で $248 \pm 74\text{L}$ 、皮下持続注入で $406 \pm 229\text{L}$ であった (mean \pm SD)¹⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

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¹⁸⁾。

(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)¹⁹⁾。

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

[外国人データ]

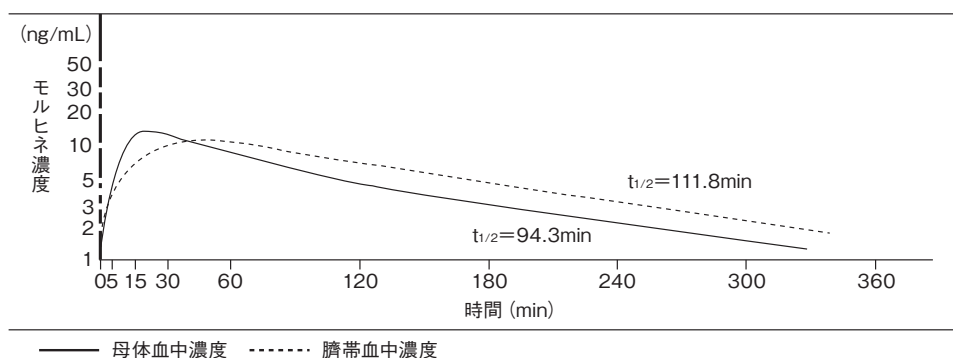
脳腫瘍にて手術する患者7例にモルヒネ塩酸塩水和物10mgを10分間で静脈内に注入したときの脳内モルヒネ濃度は、損傷の少ない部分で血清の 0.64 ± 0.25 倍、損傷の多い部分で血清の 0.78 ± 0.28 倍であった (mean \pm SD)²⁰⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。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 ± 0.4 ng/mL、15分後 7.5 ± 1.9 ng/mL、30分後 10.5 ± 3.0 ng/mL、45分後にピークに達し、 12.8 ± 3.4 ng/mLとなり、以後緩徐に減少した (mean \pm SD)²¹⁾。

■分娩時の臍帯血濃度の推移



[外国人データ]

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²²⁾。

■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

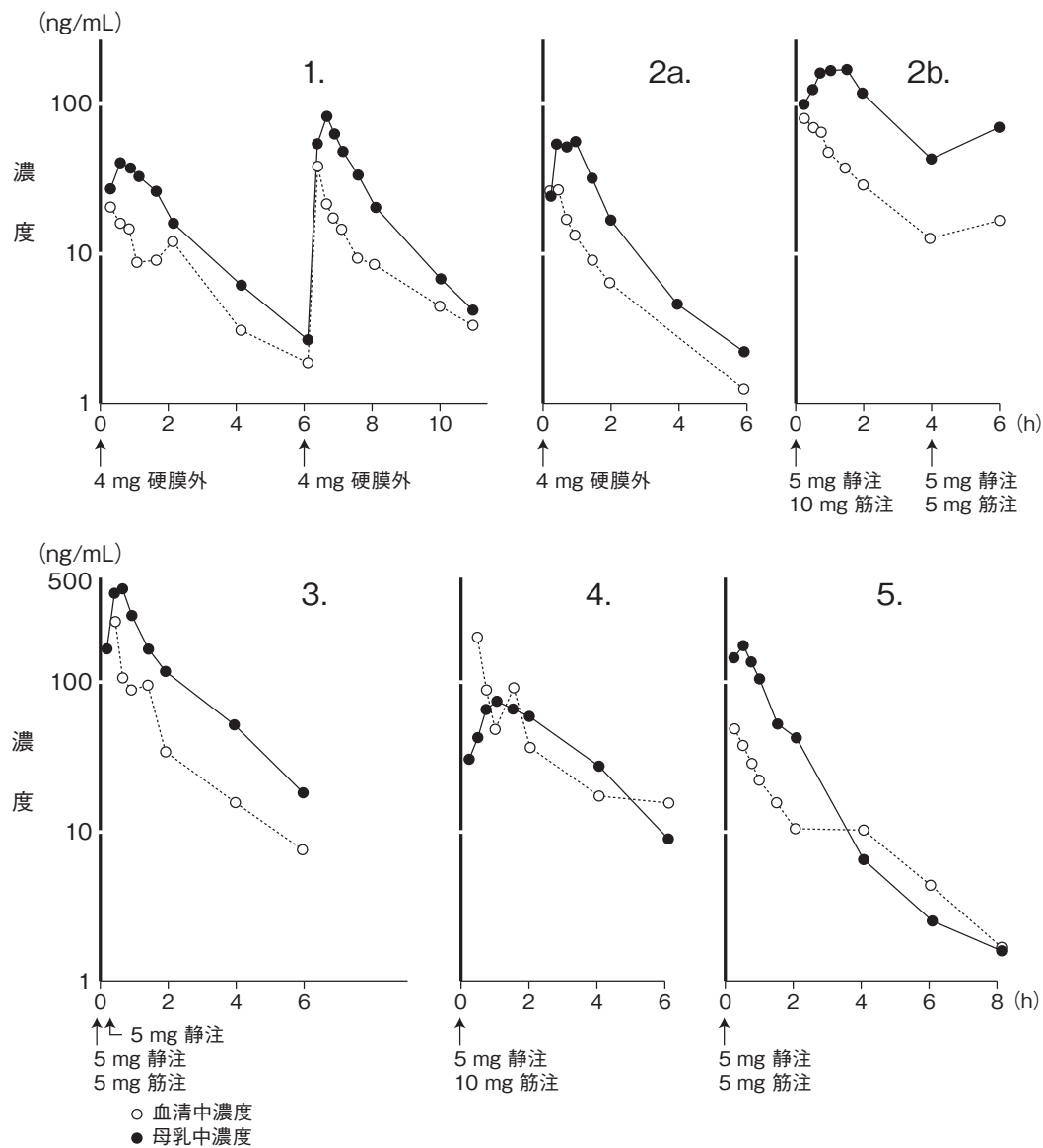
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

4-3 乳汁中への移行性

[外国人データ]

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母乳中濃度は下記のとおりであった²³⁾。

■血漿中、母乳中のモルヒネ濃度の推移

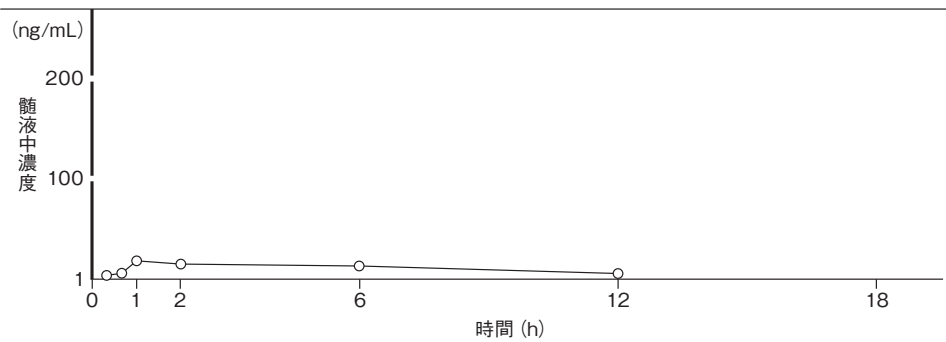


注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

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²⁴⁾。

■髄液中モルヒネ濃度の推移



[外国人データ]

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²⁵⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。
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

[外国人データ]

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 μ g/g）、腎臓（平均2.6 μ g/g）、脳（平均0.9 μ g/g）及び胆汁（平均32 μ g/mL）に移行が認められた¹⁵⁾。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²⁶⁾。

(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²⁷⁾。

■イヌ (Non-tolerant dog^{*}) に静脈内投与したときの組織内濃度 (μ g/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 (μ g/g or mL)

組 織	90分後				4時間後			
	Non-tolerant dog [*]		Tolerant dog ^{**}		Non-tolerant dog [*]		Tolerant dog ^{**}	
	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を静脈内投与又は皮下投与した後剖検し、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。

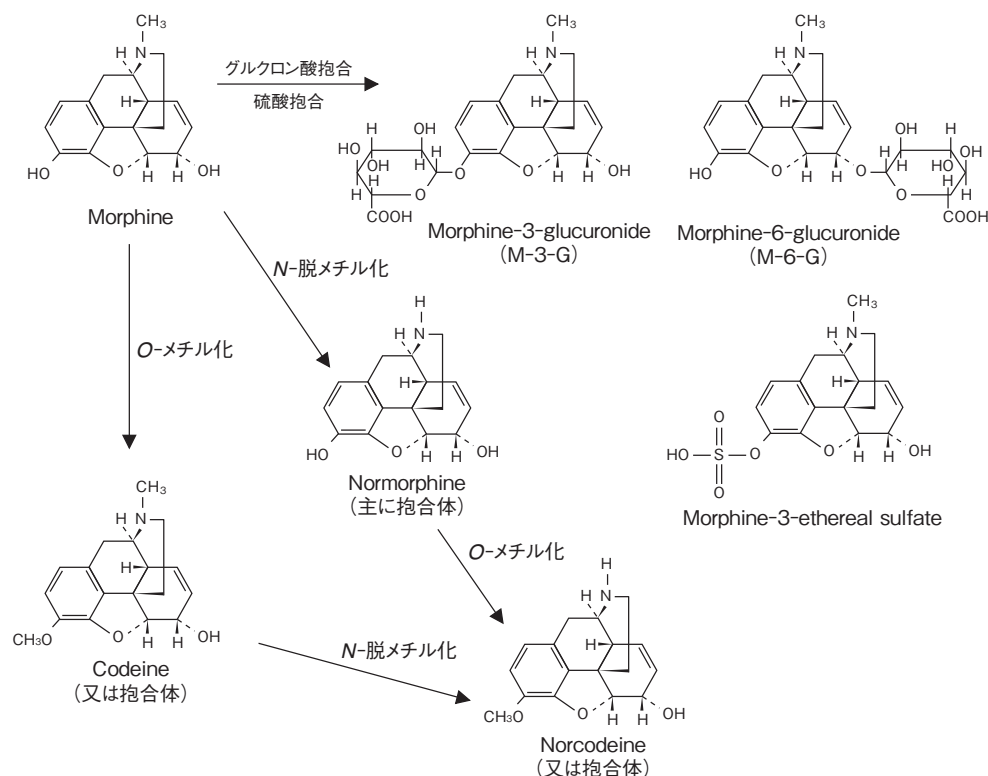
5. 代 謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

[外国人データ]

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²⁸⁾。

■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²⁹⁾。

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

[外国人データ]

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³⁰⁾。

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

[外国人データ]

腎機能正常患者1例 (C_{cr} 84mL/min) あるいは腎機能障害患者1例 (C_{cr} 19mL/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³¹⁾。

■速度論的パラメータ

パラメータ	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)	CL (mL/min)	$AUC_{0-\infty}$ (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、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。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

投与24時間後までに約90%が尿中に排泄される。しかし7～10%は糞便中にも認められる。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

6-2 排泄率

疼痛を訴える癌患者10例にモルヒネ硫酸塩徐放錠を内服あるいはモルヒネ塩酸塩注射液を持続点滴静注したときの投与24時間後の尿中排泄率は、遊離型モルヒネで $2.8 \pm 1.8\%$ 、モルヒネ-3-グルクロナイドで $56.4 \pm 15.5\%$ 、モルヒネ-6-グルクロナイドで $17.9 \pm 4.9\%$ と、投与方法による差はみられなかった (mean \pm SD)³²⁾。

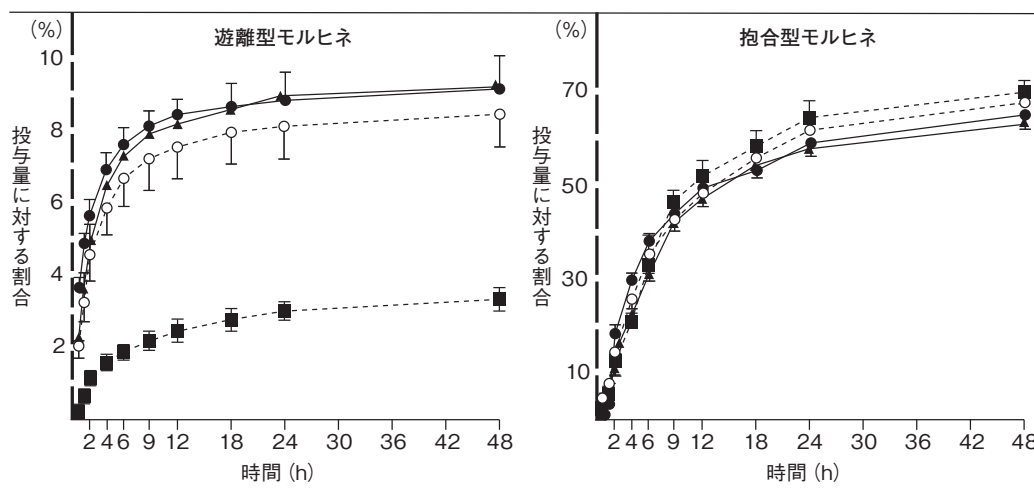
注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

6-3 排泄速度

[外国人データ]

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¹⁰⁾。

■累積尿中排泄率



mean \pm 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、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。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

[外国人データ]

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³³⁾。

■腎、腹膜透析時のクリアランス

	例数	モルヒネ	M3G	M6G
CL _{CAPD} (mL/min)	10	4.1 ± 1.4	3.2 ± 0.7	3.0 ± 0.8
CL _R (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、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

7-2 血液透析

[外国人データ]

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³⁴⁾。

[外国人データ]

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³⁵⁾。

[外国人データ]

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 (mean ± SD)³⁶⁾。

注意：本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には、1回5～10mg、1日15mgを経口投与する。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

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

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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（「Ⅷ-9 高齢者への投与」の項参照）

- (11) 新生児、乳児（「Ⅷ-11 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（「Ⅷ-7 相互作用」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び対処方法

- (1) 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。（「Ⅷ-8-1 重大な副作用」の項参照）
- (2) 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。

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 セリシクロ	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。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。 μ 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、 β -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が低下する。
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。（再審査対象外）

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

- 1) 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。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**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、レバロルフアン等）が拮抗する。
- 3) **錯乱、せん妄**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**があらわれるとの報告がある。
- 5) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸**があらわれるとの報告がある。

(2) その他の副作用（いずれも頻度不明）

1) 循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
2) 精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
3) 消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇
4) 過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感
5) その他	排尿障害、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

8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

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方法

◇禁忌

アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

◇その他副作用

発疹、痒痒感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³⁷⁾。
- (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³⁸⁾。
- (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

新生児、乳児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。〔新生児、乳児では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）

患者等に対する指導：本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却する等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を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）など多彩な作用を示す^{39) 40)}。

■モルヒネの一般薬理の概要³⁹⁾

試験項目	動物	症状
中枢神経系	一般症状 ⁴⁰⁾	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：著名な影響なし 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	ウサギ（静注） 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
嘔吐作用	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 動脈血 （ P_{ao_2} , P_{aco_2} ） 血圧 心拍数 心電図 心筋収縮力 冠血流量 脳脊髄圧 脳血流量 大腿動脈血流量 1～10mg/kg：27～55%減少 1～10mg/kg： P_{ao_2} は30～39%低下し、 P_{aco_2} は17～39%上昇 0.1、0.3mg/kg ⁴⁰⁾ ：一過性の上昇 1～10mg/kg：用量依存的な下降 1～10mg/kg：増加傾向 10mg/kg：S波の下降、T波の増高 0.1～10mg/kg：一定の傾向を示さず 1～10mg/kg：一過性の増加後減少 1～10mg/kg：5.2～14.5cmH ₂ O 上昇 1、3mg/kg：約53%増加 0.3、1mg/kg：約32%、60%増加
消化器系	胆汁分泌・oddi筋	ウサギ（静注） イヌ（静注） 3mg/kg：殆ど変化なし 0.1～10mg/kg：oddi筋は収縮し、胆管末端部の灌流量は40～90%減少
	小腸運動 ⁴⁰⁾	イヌ（静注） 0.03、0.1mg/kg：亢進 1、3mg/kg：抑制
	大腸運動 ⁴⁰⁾	イヌ（静注） 0.03～3mg/kg：亢進
	腎機能 膀胱内圧	イヌ（静注） 3、10mg/kg：尿量が約59%、78%減少 0.3～10mg/kg：内圧を上昇させる傾向
抗炎症作用 血漿中ヒスタミン	ラット（筋注） イヌ（静注） 3～30mg/kg：カラゲニン浮腫を用量依存的に抑制 3mg/kg：増加	

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)⁴¹⁾

動物種 投与経路	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⁴²⁾。

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⁴³⁾。

(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、縮腫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レバーを押した回数をもとに判定 (比率累進試験法)

■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 鉄也, 他編：医科薬理学（第3版） 1998, 230 南山堂

■naloxone による退薬症候誘発試験後の退薬症状⁴⁴⁾

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（vs.対照群との比較、 χ^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。開封後も光を遮り保存すること。
3. 薬剤取扱い上の注意点 _____
毒薬、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 _____
瓶 5g
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 _____
製造販売承認年月日：2008年10月15日*
承認番号：22000AMX02385*
*販売名変更による
(旧販売名) 塩酸モルヒネ 承認年月日：1985年12月26日、承認番号：(60AM)6428
9. 薬価基準収載年月日 _____
1950年9月1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 _____

8114003X1014

15. 保険給付上の注意 _____

該当しない

XI : 文 献

1. 引用文献

- 1) Drustrup 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) Eddy N.B. : *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1932, 45 : 339
- 5) Eddy N.B. : *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1934, 51 : 35
- 6) Neumann P.B., et al. : *Pain* 1982, 13 : 247
- 7) Graves D.A., et al. : *Clin.Pharm.* 1985, 4 : 41
- 8) Dahlström B., et al. : *Clin.Pharmacol.Ther* 1979, 26 : 354
- 9) Masood A.R., et al. : *Br.J.Clin Pharmacol* 1996, 41 : 250
- 10) Brunk S.F., et al. : *Clin.Pharmacol.Ther* 1974, 16 : 51
- 11) Mazoit J.X., et al. : *Anesth.Analg.* 1987, 66 : 293
- 12) Aitkenhead A.R., et al. : *Br.J.Anaesth.* 1984, 56 : 813
- 13) Säwe J., et al. : *Clin.Pharmacol.Ther* 1981, 30 : 629
- 14) 平賀一陽, 他 : 臨床薬理 1989, 20 : 639
- 15) Irey N.S., et al. : *Am.J.Clin.Pathol.* 1974, 61 : 778
- 16) Hoskin P.J., et al. : *Br.J.Clin Pharmacol* 1989, 27 : 499
- 17) Stuart-Harris R., et al. : *Br.J.Clin. Pharmacol.* 2000, 49 : 207
- 18) Olsen G.D. : *Clin.Pharmacol.Ther* 1975, 17 : 31
- 19) Olsen G.D., et al. : *Clin.Pharmacol.Ther* 1975, 17 : 677
- 20) Ederoth P., et al. : *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2003, 57 : 427
- 21) 松林滋 : 麻醉 1986, 35 : 1347
- 22) Gerdin E., et al. : *J.Perinat.Med.* 1990, 18 : 305
- 23) Feilberg V. L., et al. : *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1989, 33 : 426
- 24) 五郎丸毅, 他 : 麻醉 1980, 29 : 1526
- 25) Nordberg G., et al. : *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1985, 27 : 677
- 26) Christopoulos G.N., et al. : *J.Chromatogr.* 1972, 65 : 507
- 27) Woods L.A. : *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1954, 112 : 158
- 28) Boerner U., et al. : *Drug Metab. Rev.* 1975, 4 : 39
- 29) Projean D., et al. : *Xenobiotica* 2003, 33 : 841
- 30) Pond S.M., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1984, 9 : 1
- 31) Osborne R., et al. : *Lancet* 1988, 1 (8589) : 828
- 32) 加賀谷肇, 他 : TDM 研究 1995, 12 : 285
- 33) Pauli-Magnus C., et al. : *Nephrol.Dial.Transplant.* 1999, 14 : 903
- 34) Bion J.F., et al. : *Intensive Care Med.* 1986, 12 : 359
- 35) Bastani B., et al. : *Nephrol.Dial.Transplant.* 1997, 12 : 2802
- 36) Iversen J., et al. : *J.Am.Soc.Nephrol* 1996, 7 : 1515

- 37) Perlstein M.A.,et al. : J.Am.Med.Assoc. 1947, 135 : 633
38) Wilson M.G. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1962, 83 : 818
39) 新谷成之, 他 : 日薬理誌 1982, 79 : 173
40) 飯塚宏美, 他 : 実中研・前臨床研究報 1981, 7 : 279
41) 満園東治, 他 : 基礎と臨床 1987, 21 : 6501
42) Harpel H.S.,et al. : J.Pharm.Sci. 1968, 57 : 1590
43) Das R.K.,et al. : Indian J.Med.Res. 1982, 75 : 112
44) 鈴木勉, 他 : 日薬理誌 1984, 84 : 19

2. その他の参考文献

体内動態については下記の総説が参考になると思われるので、併せてご参照下さい。

Glare P.A.,et al. : 「Clinical Pharmacokinetics of Morphine」

Ther. Drug Monit. 1991, 13 : 1

XII：参考資料

主な海外での発売状況

モルヒネ製剤は、アメリカ、イギリス薬局方等外国薬局方に収載され、広く発売されている。

XIII：備 考

その他の参考資料

該当しない

