

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

持続性癌疼痛治療剤

**モルペス<sup>®</sup> 細粒 2%**

**モルペス<sup>®</sup> 細粒 6%**

**MORPHES<sup>®</sup> (モルヒネ硫酸塩水和物徐放性細粒)**

劇薬  
麻薬  
処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋  
により使用すること)

|                               |                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                           | 細 粒                                                                                                                                                                            |
| 製 剤 の 規 制 区 分                 | 劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                              |
| 規 格 ・ 含 量                     | <p>モルペス細粒 2%：</p> <p>1g中 モルヒネ硫酸塩水和物 20mg 含有</p> <p>1 包 (0.5g) 中 モルヒネ硫酸塩水和物 10mg 含有</p> <p>モルペス細粒 6%：</p> <p>1g中 モルヒネ硫酸塩水和物 60mg 含有</p> <p>1 包 (0.5g) 中 モルヒネ硫酸塩水和物 30mg 含有</p>  |
| 一 般 名                         | <p>和名：モルヒネ硫酸塩水和物（JAN）</p> <p>洋名：Morphine Sulfate Hydrate（JAN）</p>                                                                                                              |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | <p>製造販売承認年月日：平成 13 年 3 月 15 日</p> <p>薬価基準収載年月日：平成 13 年 7 月 6 日</p> <p>発 売 年 月 日：平成 13 年 9 月 10 日</p>                                                                           |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名      | 製造販売元：藤本製薬株式会社                                                                                                                                                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先                   |                                                                                                                                                                                |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                 | <p>藤本製薬株式会社 医薬学術部</p> <p>TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026（土・日・祝日を除く）</p> <p>医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujimoto-pharm.co.jp/">http://www.fujimoto-pharm.co.jp/</a></p> |

本 I F は 2014 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ① 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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

## － 目 次 －

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....          | 1  |
| 1. 開発の経緯 .....                    | 1  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....           | 1  |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....         | 2  |
| 1. 販売名 .....                      | 2  |
| 2. 一般名 .....                      | 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  |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> .....      | 4  |
| 1. 物理化学的性質 .....                  | 4  |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....        | 5  |
| 3. 有効成分の確認試験法 .....               | 5  |
| 4. 有効成分の定量法 .....                 | 5  |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....         | 6  |
| 1. 剤形 .....                       | 6  |
| 2. 製剤の組成 .....                    | 6  |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....         | 6  |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 .....          | 7  |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 .....             | 8  |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....        | 8  |
| 7. 溶出性 .....                      | 8  |
| 8. 生物学的試験法 .....                  | 8  |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....           | 8  |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 .....            | 8  |
| 11. 力価 .....                      | 8  |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 .....           | 8  |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... | 8  |
| 14. その他 .....                     | 9  |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....          | 10 |
| 1. 効能又は効果 .....                   | 10 |
| 2. 用法及び用量 .....                   | 10 |
| 3. 臨床成績 .....                     | 10 |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....       | 12 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....       | 12 |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 2. 薬理作用 .....                         | 12        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>          | <b>13</b> |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 .....                  | 13        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....                  | 14        |
| 3. 吸収 .....                           | 14        |
| 4. 分布 .....                           | 14        |
| 5. 代謝 .....                           | 15        |
| 6. 排泄 .....                           | 16        |
| 7. トランスポーターに関する情報 .....               | 16        |
| 8. 透析等による除去率 .....                    | 16        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b> | <b>17</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                    | 17        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                    | 17        |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....       | 18        |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....       | 18        |
| 5. 慎重投与内容とその理由 .....                  | 19        |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....          | 21        |
| 7. 相互作用 .....                         | 22        |
| 8. 副作用 .....                          | 23        |
| 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. 適用上の注意 .....                      | 27        |
| 15. その他の注意 .....                      | 27        |
| 16. その他 .....                         | 27        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>          | <b>28</b> |
| 1. 薬理試験 .....                         | 28        |
| 2. 毒性試験 .....                         | 29        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>           | <b>31</b> |
| 1. 規制区分 .....                         | 31        |
| 2. 有効期間又は使用期限 .....                   | 31        |
| 3. 貯法・保存条件 .....                      | 31        |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                   | 31        |
| 5. 承認条件等 .....                        | 31        |
| 6. 包装 .....                           | 31        |
| 7. 容器の材質 .....                        | 31        |
| 8. 同一成分・同効薬 .....                     | 32        |
| 9. 国際誕生年月日 .....                      | 32        |

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....                | 32        |
| 11. 薬価基準収載年月日 .....                      | 32        |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ..... | 32        |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....         | 32        |
| 14. 再審査期間 .....                          | 32        |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....                | 32        |
| 16. 各種コード .....                          | 32        |
| 17. 保険給付上の注意 .....                       | 32        |
| <b>XI. 文献</b> .....                      | <b>33</b> |
| 1. 引用文献 .....                            | 33        |
| 2. その他の参考文献 .....                        | 33        |
| 3. 文献請求先 .....                           | 33        |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                   | <b>34</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                      | 34        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                    | 34        |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

モルヒネの強い鎮痛作用は、古くから高く評価されており、特に癌による耐え難い持続的激痛の緩和に対しては主軸となる鎮痛剤として位置付けられている。

しかし、この癌疼痛を十分に抑制するためには、モルヒネを経口的又は非経口的に 4 時間ごとか、それ以上の頻度で投与する必要があるといわれており、投与は深夜に及ぶ場合がある。これは、患者及び看護者（家族及び医療従事者等）にとってかなりの負担となることから、現在ではモルヒネの持続的鎮痛作用をもつ徐放性製剤が有用であると考えられている。

モルヒネの持続的鎮痛作用をもつ徐放性製剤としては、錠剤やカプセル剤等が市販されているが、これら徐放性製剤は、かんだり、つぶしたりして服用することができないため、用量調節した投与や嚥下の困難な患者への投与が難しいとされてきた。

これらの問題点に対し、新しい徐放性製剤の追加が必要と考えられ、治療の選択肢に細粒の追加を検討した。製剤を細粒とすることは、今まで経管・経腸投与が必要な患者に対しても投与することが可能となり、用量調節した投与も容易となる。

モルペス細粒は、これら患者の多様なニーズに応えた 12 時間持続、1 日 2 回投与を可能とした唯一無二の自社製剤技術により開発されたモルヒネ硫酸塩水和物徐放性細粒である。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 甘味を有するモルヒネ硫酸塩水和物徐放性細粒で、鎮痛作用は 12 時間持続し、1 日 2 回投与で治療することができる。
- 2) 嚥下が難しい場合であっても、細粒であるため錠剤やカプセル剤より服用し易く、製剤特性を維持することが可能となり、経口治療の幅を広げることができる。
- 3) 今までの治療では難しかった用量調節が、本剤により症状にあわせた用量調節が可能となり、適切な有効量により効果的な治療が可能となる。
- 4) 重大な副作用（24 頁参照）として、ショック、依存性、呼吸抑制、錯乱、譫妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸、肝機能障害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) 和名

モルペス細粒 2%

モルペス細粒 6%

#### (2) 洋名

MORPHES

#### (3) 名称の由来

ギリシア神話の夢の神、眠りの神「Morpheus」から名付けた。

### 2．一般名

#### (1) 和名（命名法）

モルヒネ硫酸塩水和物（JAN）

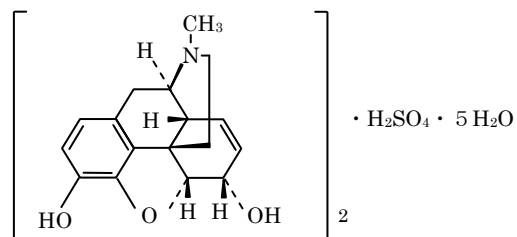
#### (2) 洋名（命名法）

Morphine Sulfate Hydrate（JAN）

#### (3) ステム

麻薬遮断／刺激薬、モルフィナン誘導体：-orphine

### 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>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O

分子量：758.83

### 5．化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FPF3000

7. CAS登録番号

6211-15-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

| 溶媒           | 日本薬局方の<br>溶解度表記 |
|--------------|-----------------|
| ギ酸           | 極めて溶けやすい        |
| 水            | やや溶けやすい         |
| メタノール        | 溶けにくい           |
| エタノール (99.5) | 極めて溶けにくい        |
| 希水酸化ナトリウム試液  | 溶ける             |

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：280 ～ 290℃（融解発泡）（明確な融点及び分解点は測定できない。）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.87（フェノール性水酸基）

pKb = 6.27（17 位 窒素原子）

##### (6) 分配係数

1.01 (pH7.0、1-オクタノール/緩衝液)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : -107 ～ -112°（脱水物に換算したもの 0.2 g、水、20 mL、100 mm）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験

| 保存条件 | 保存形態 | 保存期間  | 結果   |
|------|------|-------|------|
| 室温   | 気密容器 | 36 ヶ月 | 変化なし |

測定項目：性状、純度試験、水分、分解物の確認、定量

### (2) 加速試験

| 保存条件             | 保存形態     | 保存期間 | 結果   |
|------------------|----------|------|------|
| 40℃/75%RH,<br>遮光 | 開放（シャーレ） | 6 ヶ月 | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、分解物の確認、定量

### (3) 苛酷試験

| 保存条件             | 保存形態         | 保存期間 | 結果                                             |
|------------------|--------------|------|------------------------------------------------|
| 50℃, 遮光          | 気密容器(透明ガラス瓶) | 6 ヶ月 | 変化なし                                           |
| 25℃/85%RH,<br>遮光 | 開放（シャーレ）     | 6 ヶ月 | 変化なし                                           |
| 10,000 lux・hr    | 開放（シャーレ）     | 14 日 | 外観（性状）が白色からわずかに灰白色に変化したが、その他の測定項目は変化が認められなかった。 |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、分解物の確認、定量

### (4) 溶液中の安定性

<参考>

酸性及び弱酸性の水溶液では温度及び光に対して安定であったが、中性及びアルカリ性では温度及び光のいずれに対しても不安定で含量が低下し、分解物の生成を認めた。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「モルヒネ硫酸塩水和物」による。

## 4. 有効成分の定量法

日局「モルヒネ硫酸塩水和物」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

モルペス細粒 2%：甘味を有する白色～淡黄色の細粒

モルペス細粒 6%：甘味を有する淡赤紫色～淡青紫色の細粒

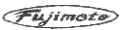
#### (2) 製剤の物性

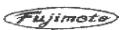
モルペス細粒 2%／モルペス細粒 6%：

粒度：18 号（850  $\mu$  m）ふるいを全量通過し、30 号（500  $\mu$  m）ふるいに残留するものは 10%以下である（日本薬局方一般試験法、製剤の粒度の試験法を準用）

質量偏差試験：適合する（日本薬局方一般試験法、製剤均一性試験法の質量偏差試験を準用）

#### (3) 識別コード

モルペス細粒 2%： 071（分包シートに記載）

モルペス細粒 6%： 073（分包シートに記載）

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

モルペス細粒 2%：1 g 中 モルヒネ硫酸塩水和物 20 mg 含有

1 包（0.5g）中 モルヒネ硫酸塩水和物 10 mg 含有

モルペス細粒 6%：1 g 中 モルヒネ硫酸塩水和物 60 mg 含有

1 包（0.5g）中 モルヒネ硫酸塩水和物 30 mg 含有

#### (2) 添加物

モルペス細粒 2%：亜硫酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、アスパルテーム、セタノール、セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、その他 10 成分

モルペス細粒 6%：亜硫酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、青色 1 号、赤色 3 号、アスパルテーム、セタノール、セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、その他 10 成分

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験

| 製剤       | 保存条件 | 保存形態        | 保存期間  | 結果   |
|----------|------|-------------|-------|------|
| モルペス細粒2% | 室温   | アルミ分包       | 60 ヶ月 | 変化なし |
|          |      | ポリエチレン瓶（密栓） |       |      |
| モルペス細粒6% | 室温   | アルミ分包       | 60 ヶ月 | 変化なし |
|          |      | ポリエチレン瓶（密栓） |       |      |

試験項目：性状、確認試験、粒度試験、質量偏差試験、溶出性、定量、含水率

##### (2) 加速試験

| 製剤       | 保存条件          | 保存形態        | 保存期間 | 結果                            |
|----------|---------------|-------------|------|-------------------------------|
| モルペス細粒2% | 40℃<br>/75%RH | アルミ分包       | 6 ヶ月 | 内容物の着色変化、においの発生、溶出性に変化が認められた。 |
|          |               | ポリエチレン瓶（密栓） |      |                               |
|          | 30℃<br>/60%RH | アルミ分包       | 1 年  | 変化なし                          |
|          |               | アルミ分包       |      |                               |
| モルペス細粒6% | 40℃<br>/75%RH | アルミ分包       | 6 ヶ月 | 内容物の着色変化、溶出性に変化が認められた。        |
|          |               | ポリエチレン瓶（密栓） |      |                               |
|          | 30℃<br>/60%RH | アルミ分包       | 1 年  | 変化なし                          |
|          |               | アルミ分包       |      |                               |

試験項目：性状、確認試験、粒度試験、質量偏差試験、溶出性、定量、含水率

##### (3) 苛酷試験

| 製剤        | 保存条件         | 保存形態        | 保存期間 | 結果                 |
|-----------|--------------|-------------|------|--------------------|
| モルペス細粒 2% | 室温<br>/90%RH | 非包装（シャーレ）   | 1 週間 | 粒の凝集、溶出性に変化が認められた。 |
|           |              | セロポリ分包*     | 1 週間 | 粒の凝集が認められた。        |
|           |              | ポリエチレン瓶（密栓） | 3 ヶ月 | 変化なし               |
|           |              | ガラス瓶（密栓）    |      |                    |
|           |              | アルミ分包       |      |                    |
|           | 1,000lux・hr  | 非包装（シャーレ）   | 60 日 | 変化なし               |
| モルペス細粒 6% | 1,000lux・hr  | 非包装（シャーレ）   | 60 日 | 着色の変化が認められた。       |
|           |              | 白色ポリエチレン瓶   | 60 日 | 変化なし               |
|           |              | 褐色ポリエチレン瓶   |      |                    |

試験項目：性状、確認試験、粒度試験、質量偏差試験、溶出性、定量、含水率

\*セロポリ…セロファン+ポリエチレン

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化についてはお問い合わせください。

## 7. 溶出性

日本薬局方「溶出試験法 パドル法」により試験を行うとき、モルペス細粒 2% / モルペス細粒 6% の挙動はこれに適合する。

条 件 : 回転数 100 rpm

試験液 : 水

| 製剤        | 溶出時間  | 溶出率（溶出率平均±標準偏差）          |
|-----------|-------|--------------------------|
| モルペス細粒 2% | 30 分  | 28.0 ～ 39.3% (33.9±2.30) |
|           | 90 分  | 49.6 ～ 61.4% (57.1±2.89) |
|           | 210 分 | 71.6 ～ 89.1% (80.5±3.87) |
| モルペス細粒 6% | 30 分  | 25.7 ～ 35.5% (31.3±2.67) |
|           | 90 分  | 52.9 ～ 63.0% (57.8±1.50) |
|           | 210 分 | 75.5 ～ 88.1% (80.1±3.14) |

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 薄層クロマトグラフィー

(2) 紫外可視吸光度測定法

水 溶 液 : 極大吸収波長 283～287 nm

アルカリ溶液 : 極大吸収波長 296～300 nm

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

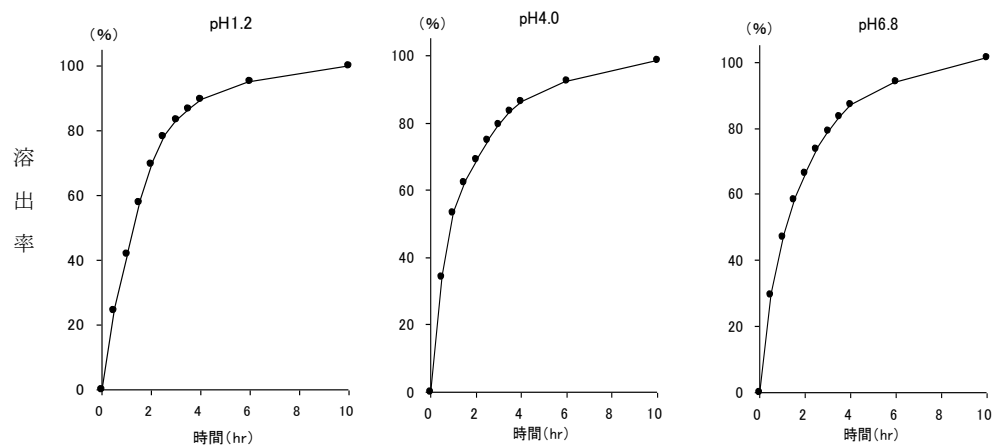
## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

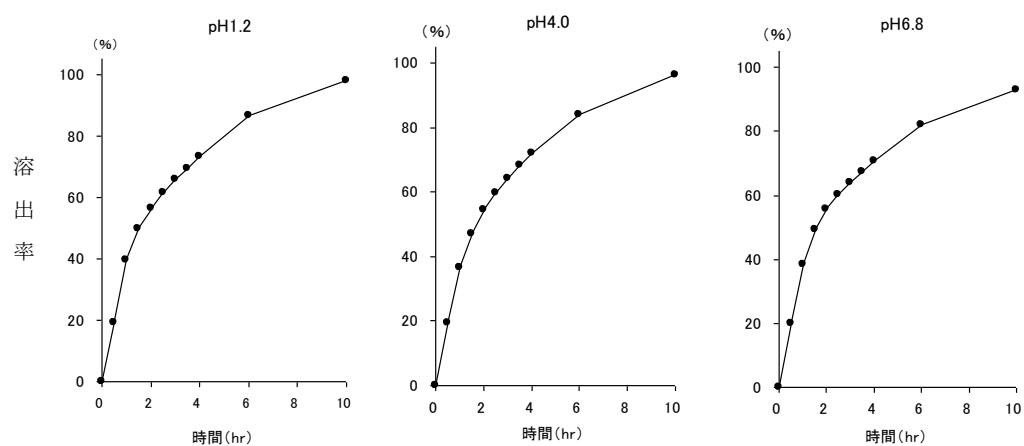
## 14. その他

各種 pH における溶出特性 (パドル法 50rpm)

### <モルペス細粒 2%>



### <モルペス細粒 6%>



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛

### 2. 用法及び用量

モルヒネ硫酸塩水和物として、通常、成人 1 日 20～120 mg を 2 回に分割経口投与する。  
なお、初回量は 10 mg とすることが望ましい。  
症状に応じて適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠により疼痛治療中で症状の安定した患者に対し、治療薬剤をモルペス細粒に切り替えて疼痛のコントロール状態を評価した。

試験方法は、従来からの治療薬の疼痛コントロール状態を 3 日間観察し、その後モルペス細粒(モルヒネ硫酸塩水和物として同量)に切り替えてさらに 3 日間観察を行った。また、モルペス細粒に切り替えた 3 日間の評価後、再度従来からの治療薬に切り替え経過を観察した。

結果は、2%細粒投与群 27 例、6%細粒投与群 13 例の患者がエントリーされ、1 例が評価から完全除外(試験開始前に脱落)となった。さらに有効性評価については、試験開始後に症状が悪化した 2 例を除外とした。

よって、2%細粒投与群 25 例、6%細粒投与群 12 例を有効性評価の対象とし、2%細粒投与群は 24 例(96.0%)、6%細粒投与群は 12 例(100.0%)が疼痛コントロール良好、2%細粒投与群の 1 例(4.0%)が疼痛コントロール不良との判定結果よりモルペス細粒の疼痛治療への有効性が示された。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 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系鎮痛薬

エチルモルヒネ塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩

合成麻薬系鎮痛薬

ペチジン塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩

麻薬拮抗性鎮痛薬

ペンタゾシン、ブプレノルフィン塩酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

痛覚情報が末梢から脊髄後角を経て脳に入り視床、大脳皮質知覚領に至る痛覚求心路の抑制による<sup>1)</sup>。

中枢神経系内のいくつかの部位における作用によるものであり、脊髄及び多くの脊髄上部における部位が確認されている<sup>2)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用について、マウスの hot plate 法、酢酸 writhing 法及びラットの tail flick 法（いずれも経口投与）を用いて検討した結果、モルヒネ硫酸塩水和物とモルヒネ塩酸塩水和物はほぼ同程度の効力を有することが確認された<sup>3)</sup>。

| 試験項目          | 使用動物<br>(1群の動物数)         | 投与経路<br>(投与回数) | 試験成績 ED <sub>50</sub> (mg/kg) |                |
|---------------|--------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|               |                          |                | モルヒネ硫酸塩<br>水和物                | モルヒネ塩酸塩<br>水和物 |
| hot plate 法   | ddY 系雄マウス<br>(n = 15)    | 経口<br>(1回)     | 18.6                          | 15.0           |
| 酢酸 writhing 法 | ddY 系雄マウス<br>(n = 10)    | 経口<br>(1回)     | 9.6                           | 7.6            |
| tail flick 法  | Wistar 系雄ラット<br>(n = 15) | 経口<br>(1回)     | 13.2                          | 10.0           |

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

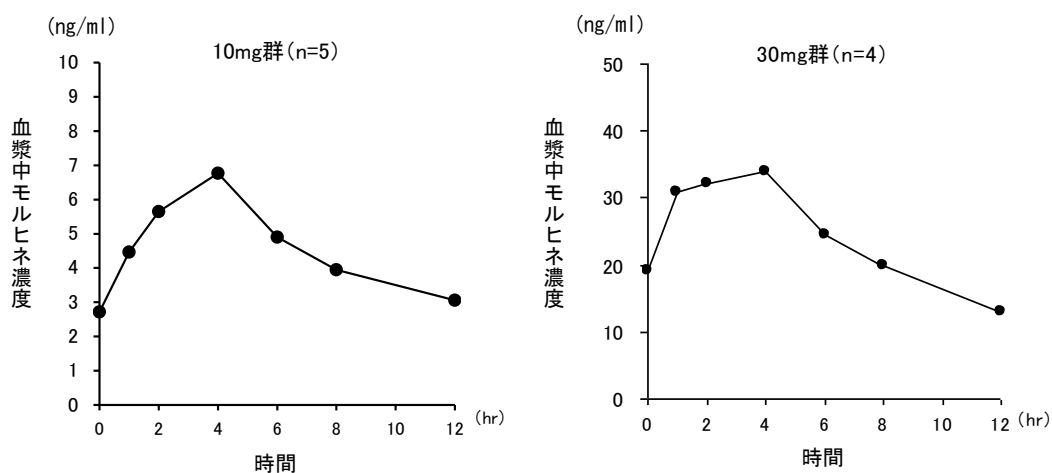
モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 10mg または 30mg で治療している癌疼痛患者に対し、モルヒネ硫酸塩水和物として 10mg あるいは 30mg に相当する本剤に切り替えて単回投与した場合、未変化体の最高血中濃度到達時間はそれぞれ 2.40 時間、2.75 時間であった<sup>4)</sup>。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 10mg または 30mg で治療している癌疼痛患者に対し、モルヒネ硫酸塩水和物として 10mg あるいは 30mg に相当する本剤に切り替えて単回投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>4)</sup>。

|           | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | T <sub>1/2</sub> (hr) | AUC <sub>0~12</sub> (ng・hr/mL) |
|-----------|-----------|--------------|-----------------------|--------------------------------|
| 10mg 単回投与 | 2.40±1.52 | 7.80±2.66    | 8.70±5.10             | 55.62±17.06                    |
| 30mg 単回投与 | 2.75±1.50 | 37.41±17.94  | 6.92±2.22             | 290.68±126.32                  |

平均値±標準偏差



癌患者における血漿中モルヒネ濃度推移

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

モルヒネの健常人（n=2）での血漿蛋白結合率は、約 35%と報告されている<sup>4)</sup>。

## 3. 吸収

主として小腸上部で吸収される<sup>5)</sup>。

腸肝循環がある<sup>5)</sup>。

## 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過する<sup>5)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

モルヒネ硫酸塩水和物を連続投与した妊娠アカゲザル（n=6）が出産した新生仔から、モルヒネが検出されたことから、モルヒネは胎盤を通過するとされている<sup>6)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

モルヒネはヒト（n=2）の乳汁中に移行することが知られている<sup>7)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

モルヒネの血漿中濃度及び髄液中濃度は、ともにモルヒネ投与量との間に直線関係が認められ、定常状態におけるモルヒネの髄液中濃度／血漿中濃度比は  $0.79 \pm 0.11$  であった<sup>8)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

<参考>

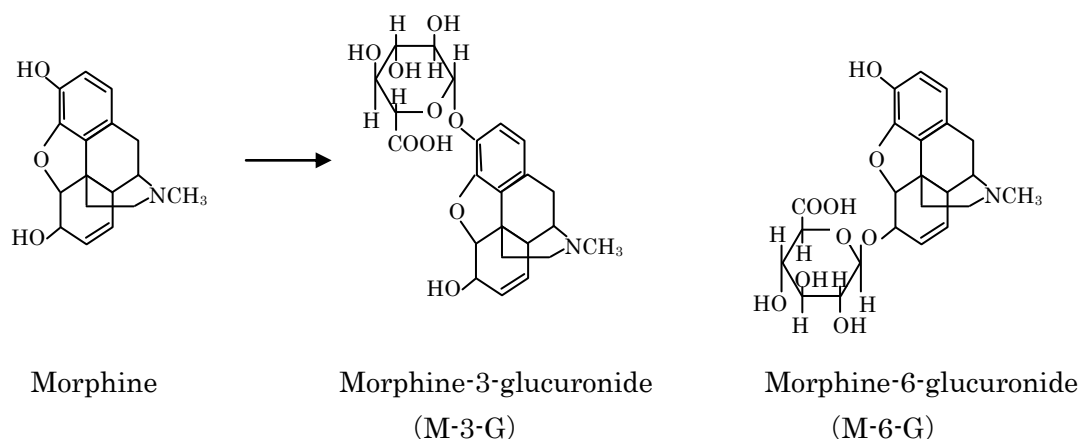
ラットに [<sup>3</sup>H]ーモルヒネ 10 mg/kg 皮下投与後、放射能の組織移行性は腎臓で最も高く、次いで肺、肝臓、回腸、筋肉、脳の順であった<sup>9)</sup>。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

モルヒネは肝臓で 3 位又は 6 位の水酸基がグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロニド（活性なし）又はモルヒネ-6-グルクロニド（活性あり）になる。

また、一部はN-脱メチル化（ノルモルヒネ）及びO-メチル化を受ける。



#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける<sup>5)</sup>。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

モルヒネ-6-グルクロニドは活性を有する<sup>10,11)</sup>。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として尿中

### (2) 排泄率

癌患者 9 人にモルヒネ硫酸塩水和物として 10 mg あるいは 30 mg を投与し、12 時間尿中排泄率を測定した結果、10 mg 群では、未変化体が  $5.0 \pm 2.2\%$ 、モルヒネ-6-グルクロニドが  $11.2 \pm 2.1\%$ 、モルヒネ-3-グルクロニドが  $56.9 \pm 12.8\%$  であった。また、30 mg 群では、未変化体が  $4.1 \pm 2.1\%$ 、モルヒネ-6-グルクロニドが  $12.7 \pm 3.8\%$ 、モルヒネ-3-グルクロニドが  $71.2 \pm 9.4\%$  であった<sup>4)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

腹膜透析： 該当資料なし

血液透析： 麻薬性鎮痛剤投与患者で血液透析は有効でなかったとする報告のほか、継続的にアミコンダイアフィルターを用いた血液ろ過と間歇的に血液透析を行った患者の除去率を比較したところ、血液ろ過が有用であるとする外国での報告がある<sup>12,13)</sup>。

① Dialysis 及び Ultrafiltration の併用 75% (47~100%)

② Dialysis のみ 48% (24~84%)

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

該当なし

### 2. 禁忌内容とその理由

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

- (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、治療期間の延長を来すおそれがある。〕

#### (1) 重篤な呼吸抑制のある患者

モルヒネは呼吸を抑制する。その作用は少なくとも一部は脳幹の呼吸中枢への直接作用によるものである。呼吸抑制は意識レベルの低下を起こさせるよりも少ない用量で認められる。

#### (2) 気管支喘息発作中の患者

モルヒネは呼吸中枢を抑制し、また、ヒスタミンを遊離させ、咳嗽反射を抑制し、分泌物を乾燥させる。このため喘息の患者に投与すると、ただでさえ気道抵抗が健康成人の何倍も大きいので、対応する気道抵抗の減少なしに呼吸運動の減少を起こす危険がある。

#### (3) 重篤な肝障害のある患者

モルヒネは肝において代謝されるので、肝障害がある場合、生物学的利用率が増加し、蓄積作用が起こり、作用の増強を招く危険がある。

#### (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者

このような状態にある患者の多くは正常範囲内の機能をしているようにみえるが、すでに呼吸数が増加するというような代償機構を利用しており、血漿 CO<sub>2</sub> 濃度が慢性的に上昇し、CO<sub>2</sub> の刺激作用に対する感受性が低くなっている患者が多い。したがって、モルヒネによるこれ以上の抑制は危険を招くおそれがある。

#### (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

モルヒネは脊髄に対して、二面性作用、すなわち麻痺のほかに興奮作用も有する。痙攣状態に投与した場合、さらに症状が悪化することがあり危険である。

#### (6) 急性アルコール中毒の患者

モルヒネとアルコールの併用による中枢抑制作用の増強で、酩酊や協調運動障害等が著明になるだけでなく、呼吸抑制や循環不全による死の危険が生じることがある。急性アルコール中毒の患者では特に中枢抑制が顕著であるため投与禁忌である。

#### (7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

過敏症の発現はアレルギー反応に基づくもののほか、個体の素質に負うところが多いといわれている。過敏症の既往歴のある患者への原因薬剤等の投与は、より強い過敏症を引き起こすこともあるといわれている。

#### (8) 出血性大腸炎の患者

O157 感染患者に対する止瀉剤の投与については、腸管内容物の停滞時間を延長して、ベロ毒素の産生を助長し、溶血性尿毒症症候群（HUS）合併の可能性を高めるため、避ける必要があると考えられる。

O157 による HUS については、発症要因も多く、不明な点が多いことから、止瀉剤との因果関係についても確立されていない。しかし、平成 8 年、O157 発生時の止瀉剤の投与についてアンケート調査した報告や外国の文献報告から判断すると、止瀉剤の投与は避けることが望ましいと考えられる。さらに、平成 8 年厚生省等で作成された O157 感染症治療マニュアルでも、止瀉剤の投与は禁忌であると指導されている。

**原則禁忌**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

#### 細菌性下痢のある患者

細菌に起因した急性下痢は、腸管内の有害な物質（細菌、毒素）を排泄しようとする生体の防御作用とみなすこともできる。したがって、明らかな細菌性下痢の患者に、本剤のような腸管運動抑制剤を投与することは、有害物質の排泄を遅延させ、治療までの期間を長びかせる危険性も考えられる。

細菌性下痢と診断がなされた患者には、まず適切な化学療法が施されることが肝要である。しかしながら、患者の脱水、衰弱の状態等のいかんによっては、止瀉剤の使用が必要とされる場合もありうる。

細菌性下痢患者には、本剤の投与は原則として行わないことが望ましいが、特に投与を必要とする場合には、下痢以外の症状とその経過についても十分に観察するなど、慎重に投与することが必要である。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

## 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕  
（「薬物動態」の項参照）
- (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、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- (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）

### (1)～(3) 心、呼吸、肝・腎機能障害のある患者

モルヒネは心血管系の反射を鈍化させることに加え、中枢性又は末梢性の化学受容体を刺激することによるなど種々の方法で心血管系機能を変える。また、肝臓で代謝され、腎から排泄される。呼吸機能に対しては抑制作用をもつ。したがって、心、呼吸、肝・腎機能障害のある患者には慎重に投与する必要がある。

### (4) 脳に器質的障害のある患者

頭部外傷あるいは既に外傷により脳脊髄液圧が亢進している場合、呼吸抑制作用及びこれに関連する頭蓋内圧上昇作用が著明に増強される。また、モルヒネは脳や脊髄の貧血による症状を増悪させることもある。さらに、頭部外傷患者の臨床経過を追う上で重要な徴候である精神昏迷や縮瞳、嘔吐というような副作用を発現させるので、このような薬物を使用することの当否は慎重に検討しなければならない。

### (5) ショック状態にある患者

モルヒネは血流量の減少を示す患者においては、血流量減少性ショックに移行する危険性がある。したがって、ショック状態にある患者に対しては慎重に用いなければならない。

**(6) 代謝性アシドーシスのある患者**

代謝性アシドーシスで血中 pH が低下してくると、換気を亢進させることにより、 $\text{Pco}_2$  を低下させる機構が働きます。この際 pH の変化は、頸動脈洞および大動脈弓にある化学受容体で感知され、呼吸中枢が刺激される。過呼吸により細胞外液中の  $\text{Pco}_2$  の低下とともに、細胞内及び脳内の  $\text{Pco}_2$  も平行して低下してくる。モルヒネは呼吸抑制作用を有し、上記の代償性機構を損なうおそれがあるため慎重に投与しなければならない。

**(7)、(8) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）、副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者**

甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者及び副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者はモルヒネや関連薬物の中樞（呼吸）抑制効果に対して感受性が高い。

したがって、上記の患者にモルヒネを投与する際には、過度の抑制がでないよう慎重に投与すべきである。

**(9) 薬物依存の既往歴のある患者**

モルヒネは薬物依存性を有する。したがって、薬物依存の既往歴のある患者では、薬物依存を形成する可能性が高くなるため慎重に投与する必要がある。

**(10)～(12) 高齢者、新生児、乳児、衰弱者**

これらの患者に対しては中樞（呼吸）抑制作用の反応性が高まる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

**(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**

モルヒネの尿路系に対する薬理学的作用には、膀胱の知覚低下、括約筋の緊張の増強、排尿筋の緊張の増強、尿管の緊張度と収縮の強さの増大などがあるので、これらの患者では慎重に投与する必要がある。

**(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**

モルヒネは、胃腸管の緊張、運動性の減少を起こし、内容物の通過を遅らせる。したがって、本症の患者においては、内容物の停滞によって閉塞状態が強められるおそれがある。また、モルヒネは腸管の輪状筋を収縮させて蠕動を低下させる作用とともに肛門括約筋の緊張を高める作用があるので、消化管手術を行った患者では、本剤による悪影響が考えられる。

**(15) 痙攣の既往歴のある患者**

モルヒネは脊髄に対し興奮作用が強く、ストリキニーネ様の反射亢進をきたす作用をもちあわせている。また、動物で非常に大量のモルヒネの投与は痙攣を起こす。痙攣の既往歴のある患者では、これらの作用があらわれやすくなっていると考えられる。

(16) 胆嚢障害及び胆石のある患者

モルヒネにより Oddi 括約筋が収縮し、総胆管内圧は上昇する。これらの現象はかなり時間持続する。したがって、胆嚢障害及び胆石のある患者では慎重に投与する必要があると考えられる。

(17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者

モルヒネは止瀉作用（便秘）を有するため、重篤な炎症性腸疾患のある患者での本剤の連用により、巨大結腸症の危険性がある。

(18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者

「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処置方法

**重要な基本的注意**

- (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。（「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に注意すること。
- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

- (1) 投与量の急激な減少又は中止により退薬症候があらわれるため、注意すること（身体的依存）。

また、モルヒネへの欲求のあまり、その入手に異常に執着することを特徴とした行動様式を精神的依存と定義されるが、疼痛を有する患者における発現は皆無とされているものの、その傾向がないか注意する必要がある。

- (2) モルヒネは傾眠、情緒変調、精神混濁、注意集中不能を起こすため、自動車の運転等に従事させないようにする。

- (3) 類薬の増量投与試験において、増量後に副作用症状の程度が中等度、高度が多く観察されたこと及び類薬の剤形追加試験時、投与後新たに発現した副作用は増量時に多くみられていることから、本剤を増量する場合には、さらなる注意が必要である。また、比較的発現頻度が高い便秘、嘔気、眠気に対しては、発現してから治療するよりも治療薬の併用により発現を防止する配慮が必要である。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (2) 併用注意とその理由

| 併用注意（併用に注意すること）                                                                                   |                                                 |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| 薬剤名等                                                                                              | 臨床症状・措置方法                                       | 機序・危険因子                         |
| 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体等<br>吸入麻酔剤<br>非選択的 MAO 阻害剤<br>三環系抗うつ剤<br>$\beta$ -遮断剤<br>アルコール | 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ので減量するなど慎重に投与すること。  | 相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。             |
| クマリン系抗凝血剤<br>ワルファリン                                                                               | クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。   | 機序は不明                           |
| 抗コリン作用を有する薬剤                                                                                      | 麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。                  | 相加的に抗コリン作用を増強させる。               |
| ジドブジン（アジドチミジン）                                                                                    | ジドブジンのクリアランスを低下させる。                             | ジドブジンの代謝が阻害される。                 |
| 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。 | ブプレノルフィンは $\mu$ 受容体の部分アゴニストである。 |

#### 1) 抗コリン作用を有する薬剤

モルヒネは腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用により便秘を起こす。また、モルヒネは腸管壁からセロトニンを遊離させ、腸管平滑筋の緊張亢進を起こす。抗コリン作動性薬剤との併用により、麻痺性腸閉塞や重篤な便秘、尿貯留を起こすことがある。消化管と尿管に対してはモルヒネの作用に相加的に働く。

#### 2) ジドブジン（アジドチミジン）<sup>14,15)</sup>

モルヒネは肝臓においてジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、ジドブジンのクリアランスを低下させる。また、ジドブジンは腎臓においてもグルクロン酸抱合を受けるが、モルヒネは肝臓と同様に腎臓においてもグルクロン酸抱合を競合的に阻害する。全体の代謝からみてもかなりの影響があると報告されている。

### 3) ブプレノルフィン<sup>16)</sup>

ブプレノルフィン 8mg/日を長期投与されている被験者にモルヒネ硫酸塩水和物 15、30 mg を追加投与したところ、モルヒネ硫酸塩水和物の作用は有意に減少した。モルヒネ硫酸塩水和物の用量を 65、85、120mg と増量してもほとんど作用は認められなかった。また、この拮抗作用は約 30 時間持続したと報告されている。

## 8. 副作用

### (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ため、発現頻度は不明である。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 1) ショック

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

#### 2) 依存性

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、譫妄、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。

#### 3) 呼吸抑制

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。

#### 4) 錯乱、譫妄

錯乱、譫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。

#### 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫

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。

#### 6) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸

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。

#### 7) 肝機能障害

AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
|                   | 頻度不明                                  |
| 過敏症 <sup>注)</sup> | 発疹、痒痒感等                               |
| 循環器               | 不整脈、血圧変動、顔面潮紅等                        |
| 精神神経系             | 眠気・傾眠、不安定感、不穏、意識障害、発汗、眩暈、視調節障害、不安、興奮等 |
| 消化器               | 便秘、悪心、嘔吐、口渇、食欲不振                      |
| その他               | 排尿障害、頭蓋内圧の亢進                          |

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠により疼痛治療中で症状の安定した患者に対し、治療薬剤をモルペス細粒に切り替えて投与した結果は次のとおりであった。

なお、モルペス細粒に切り替える前より継続している症状は、モルペス細粒の副作用としている。

#### 副作用発現症例率<sup>17)</sup>

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| 調査症例数                       | 39 例         |
| 副作用発現例数（新規又は症状増悪の副作用発現例数）   | 32 例（18 例）   |
| 副作用発現件数（新規又は症状増悪の副作用発現件数）   | 81 件（29 件）   |
| 副作用発現症例率（新規又は症状増悪の副作用発現症例率） | 82.1%（46.2%） |

#### 項目別副作用発現頻度<sup>17)</sup>

| 副作用の種類 |       | 副作用<br>発現例数(%) | 新規又は症状<br>増悪の副作用<br>発現例数(%) | 切り替え後<br>消失・軽快した副<br>作用の例数(%) |
|--------|-------|----------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 精神神経系  | 眠気    | 31 (79.5)      | 9 (23.1)                    | 5 (12.8)                      |
| 消化器系   | 便秘    | 23 (59.0)      | 6 (15.4)                    | 7 (17.9)                      |
|        | 嘔気    | 16 (41.0)      | 7 (17.9)                    | 5 (12.8)                      |
|        | 嘔吐    | 8 (20.5)       | 4 (10.3)                    | 4 (10.3)                      |
|        | 胃痛    | 0 (0)          | 0 (0)                       | 1 (2.6)                       |
|        | 食欲不振  | 0 (0)          | 0 (0)                       | 1 (2.6)                       |
| その他    | 頭痛    | 1 (2.6)        | 1 (2.6)                     | 1 (2.6)                       |
|        | 倦怠感   | 1 (2.6)        | 1 (2.6)                     | 0 (0)                         |
|        | 目のかすみ | 1 (2.6)        | 1 (2.6)                     | 0 (0)                         |
|        | 胸部痛   | 0 (0)          | 0 (0)                       | 1 (2.6)                       |
|        | 味覚異常  | 0 (0)          | 0 (0)                       | 1 (2.6)                       |

新規臨床検査値異常発現症例率<sup>17)</sup>

|               |       |
|---------------|-------|
| 調査症例数         | 39 例  |
| 新規臨床検査異常発現例数  | 7 例   |
| 新規臨床検査異常発現件数  | 21 件  |
| 新規臨床検査異常発現症例率 | 17.9% |

臨床検査値異常一覧<sup>17)</sup>

| 検査項目     |          | 対象<br>例数 | 投与前の<br>異常値<br>発現例数 | 新規臨床<br>検査値異常<br>例数 (%) |
|----------|----------|----------|---------------------|-------------------------|
| 血液学的検査   | 赤血球数     | 38       | 28                  | 0(0)                    |
|          | 白血球数     | 38       | 16                  | 1(2.6)                  |
|          | ヘモグロビン   | 38       | 30                  | 0(0)                    |
|          | ヘマトクリット  | 38       | 28                  | 0(0)                    |
|          | 血小板数     | 38       | 13                  | 2(5.3)                  |
| 血清生化学的検査 | 総蛋白      | 38       | 21                  | 0(0)                    |
|          | 総コレステロール | 37       | 6                   | 1(2.7)                  |
|          | AST(GOT) | 38       | 10                  | 2(5.3)                  |
|          | ALT(GPT) | 38       | 9                   | 3(7.9)                  |
|          | LDH      | 38       | 16                  | 1(2.6)                  |
|          | Al-P     | 38       | 18                  | 3(7.9)                  |
|          | 総ビリルビン   | 38       | 6                   | 1(2.6)                  |
|          | BUN      | 38       | 10                  | 1(2.6)                  |
|          | クレアチニン   | 38       | 6                   | 0(0)                    |
|          | 尿酸       | 35       | 11                  | 0(0)                    |
|          | Na       | 38       | 7                   | 1(2.6)                  |
|          | K        | 38       | 7                   | 2(5.3)                  |
|          | Cl       | 38       | 10                  | 1(2.6)                  |
|          | Ca       | 34       | 8                   | 1(2.9)                  |
| 尿検査      | 糖        | 37       | 0                   | 0(0)                    |
|          | 蛋白       | 37       | 7                   | 0(0)                    |
|          | ウロビリノーゲン | 38       | 2                   | 1(2.6)                  |
| 合計件数     |          |          |                     | 21                      |

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者には禁忌である。

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

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ため、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。

これらの患者に対しては作用の反応性が高まる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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回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）でモルヒネ硫酸塩水和物の大量投与により胎児催奇形性作用が報告されている<sup>18)</sup>。]
- (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。
- (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。
- (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

### 小児等への投与

新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、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。

これらの患者に対しては作用の反応性が高まる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

## 13. 過量投与

### 過量投与

**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、重篤な眩暈、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。

**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. 適用上の注意

##### 患者等に対する指導

- (1) 本剤は徐放性の製剤であるため、かみ砕いて服用しないように指示すること。また粉砕はしないこと。
- (2) 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。

#### 15. その他の注意

該当なし

#### 16. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用

###### a) 鎮静作用

ヒト、サル、イヌ、ウサギ、ラットなどでは鎮痛量のモルヒネ投与で鎮静作用が認められ、ヒトでは不安や恐怖心などの心理的精神的反応を低下させる。他方、ネコ、マウス、ウマでは興奮作用が現れる。ネコでの興奮作用は視床下部への作用に由来する<sup>19,20)</sup>。

###### b) 精神作用

痛みをもつ患者では、多幸感（陶酔感）、解放感、現実から逸脱した空想や幻覚などが現れ、眠気を生じ、連続投与するにつれ、思考力、記銘力、判断力、集中力などの精神機能も変化する。痛みのないヒトでは、悪心、嘔吐など不快感が生じることのほうが多い<sup>19,20)</sup>。

###### c) 催吐作用

第4脳室底の最後部に存在する chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激して、悪心や嘔吐をおこす<sup>19)</sup>。

###### d) 縮瞳作用

動眼神経核の刺激により生じ、大量では瞳孔が極端に小さくなる。この作用には耐性が生じず、麻薬中毒の診断症状の一つである。禁断時には散瞳に転じる。なお、この作用には種差があり、ヒトやイヌでは縮瞳を生じるが、サルやネコでは逆に散瞳を来す<sup>19,20)</sup>。

##### 2) 呼吸・循環器系に対する作用

呼吸器系：

###### a) 鎮咳作用

延髄の咳嗽中枢を抑制して鎮咳作用を生ずる<sup>19)</sup>。

###### b) 呼吸抑制作用

延髄にある呼吸中枢の CO<sub>2</sub> に対する反応性の低下と、橋にある呼吸調整中枢の抑制とにより呼吸数および換気量を減少させ、大量では呼吸停止を来す。モルヒネによる急性中毒死の主因である<sup>19,20)</sup>。

###### c) 気管支収縮作用

気管支平滑筋を収縮させることにより、気道は狭小となり喘息を誘発することがある<sup>19)</sup>。

## 循環器系：

鎮痛作用を示す用量ではほとんど影響しないが、大量では呼吸抑制による低酸素症と、モルヒネによって遊離されるヒスタミンとにより、細動静脈の緊張が低下する。その結果、心臓の負担を軽減し、肺うっ血浮腫を減少させ、過度になれば血圧低下や起立性低血圧を生ずる。強い血圧下降にはモルヒネによって遊離したヒスタミンの関与が示唆されている<sup>19,20)</sup>。

## 3) 消化器系に対する作用

### a) 止瀉作用

モルヒネによる止瀉作用（便秘）は、腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制による蠕動運動の低下、腸管壁からのセロトニンの遊離による腸管平滑筋の緊張亢進及び肛門括約筋の緊張亢進が主な原因で、その他、排便反射に必要な直腸粘膜からの求心性刺激が中枢で遮断されることもその一因と考えられている<sup>19,20)</sup>。

### b) 腸管内圧上昇作用

胆汁の分泌を減少させ、Oddi 括約筋は収縮して腸管内圧は上昇する。機序に関しては不明な点が多いが、少なくとも中枢作用ではなく、腸管に対する直接的末梢作用と推察されている<sup>19,20)</sup>。

## (4) その他の薬理試験

### 1) 泌尿器

尿管および膀胱の平滑筋が緊張するので、排尿困難を来すほか、膀胱壁の伸展に対する求心性刺激を中枢で遮断することにより尿閉を惹起する<sup>19,20)</sup>。

### 2) 内分泌・代謝

副腎アドレナリン遊離と交感神経機能亢進とにより血糖が上昇する。下垂体前葉ホルモン分泌が亢進するとともに、後葉ホルモンの抗利尿ホルモン（ADH）の分泌を増加させ、尿量の減少を来す。また、鎮静作用及び骨格筋の緊張低下などにより、基礎代謝は10%程度低下し、酸素消費量も軽度減少する<sup>19,20)</sup>。

### 3) 皮膚

皮膚血管の拡張により、顔面、頸部、胸部などに潮紅や熱感が認められる。また、皮膚におけるヒスタミン遊離を促進し、蕁麻疹や発汗が見られることがある<sup>19,20)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

現在本邦で使用されているモルヒネ塩酸塩水和物を対照として経口投与により実施した結果、硫酸塩水和物と塩酸塩水和物の急性毒性はほぼ同じであることが確認された<sup>21)</sup>。

| 動物  | 系統     | 投与経路 | モルヒネ硫酸塩水和物 |      | モルヒネ塩酸塩水和物 |      |
|-----|--------|------|------------|------|------------|------|
|     |        |      | 雄          | 雌    | 雄          | 雌    |
| マウス | ICR    | 経口   | 1249       | 1125 | 1117       | 1350 |
| ラット | Wistar | 経口   | 1025       | 973  | 1049       | 1099 |

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

## (2) 反復投与毒性試験

SD 系雌ラットにモルヒネ硫酸塩水和物 25 mg/kg を 124 日間経口 (混餌) 投与した結果、体重増加の抑制がみられた。一般症状には特に影響は認められず、また、形態学的あるいは組織学的検査においても、肝臓、腎臓、脳、骨髄、脾臓、心臓あるいは消化管に異常所見は見られなかった<sup>22)</sup>。

| 群              | 投与量<br>mg/kg | 平均体重 (g) ± 標準誤差 (S.E.) |             | 体重の平均増加率 (%)<br>± 標準誤差 (S.E.) |
|----------------|--------------|------------------------|-------------|-------------------------------|
|                |              | 投与前                    | 投与後         |                               |
| 対照             | 0            | 150.4 ± 8.3            | 189.7 ± 6.8 | 26.1 ± 1.3                    |
| モルヒネ硫酸塩<br>水和物 | 25mg/kg      | 154.1 ± 6.2            | 162.3 ± 5.9 | 5.3 ± 2.6*                    |

\* : t 検定  $p < 0.05$  (対照 vs. モルヒネ硫酸塩水和物)

## (3) 生殖発生毒性試験

マウス (CF-1 系) の妊娠 8 日又は 9 日にモルヒネ硫酸塩水和物の大量 (100～500 mg/kg) を 1 回皮下投与した試験で、胎児の多数に外脳症と中軸性骨格の癒合が生じたとの報告がある<sup>18)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤 : モルペス細粒 2% / モルペス細粒 6%

劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分 : モルヒネ硫酸塩水和物

毒薬、麻薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 外箱等に表示（使用期限 5 年）

### 3. 貯法・保存条件

モルペス細粒 2% : 室温保存、気密容器

モルペス細粒 6% : 遮光・室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取り扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は麻薬であるため、麻薬及び向精神薬取締法等諸規則に則った取扱いをすること。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当なし

### 6. 包装

モルペス細粒 2% : 1 包（0.5g）中モルヒネ硫酸塩水和物 10 mg 含有  
（0.5g 分包）× 40 包

モルペス細粒 6% : 1 包（0.5g）中モルヒネ硫酸塩水和物 30 mg 含有  
（0.5g 分包）× 40 包

### 7. 容器の材質

ヒート包装 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : MS コンチン錠、カディアンカプセル、カディアンスティック、MS ツワイスロンカプセル、ピーガード錠

同 効 薬 : コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ペチジン塩酸塩、ペンタゾシン、酒石酸ブトルファノール、フェンタニル、オキシコドン塩酸塩水和物、非ステロイド性消炎鎮痛剤等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

|           | モルペス細粒 2%        | モルペス細粒 6%        |
|-----------|------------------|------------------|
| 製造販売承認年月日 | 平成 13 年 3 月 15 日 | 平成 13 年 3 月 15 日 |
| 承認番号      | 21300AMZ00343000 | 21300AMZ00344000 |

11. 薬価基準収載年月日

モルペス細粒 2% : 平成 13 年 7 月 6 日

モルペス細粒 6% : 平成 13 年 7 月 6 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当なし

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、投薬は 1 回 30 日分を限度とされている。

16. 各種コード

| 販売名       | HOT 番号    | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|
| モルペス細粒 2% | 114542701 | 8114004C1025          | 610453130 |
| モルペス細粒 6% | 114543401 | 8114004C2021          | 610453131 |

17. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 佐藤公道：エンケファリンとエンドルフィン—痛みの制御をめぐって（藤村一,ほか編；講談社サイエンティフィク）：110-133, 1981
- 2) A. G. Gliman：Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, Ninth Edition, 527-530, 1995
- 3) 西森司雄ほか：基礎と臨床, 21（17）：6509, 1987
- 4) 藤本製薬株式会社：癌疼痛患者におけるモルペス細粒の薬物動態に関する資料（社内資料）
- 5) Martindale: The complete drug reference, 32nd ed., (Parfitt, K. et al., ed.)：56-60, 1999
- 6) Ostrea, E. M., et al: Dev. Pharmacol. Ther., 1: 163-170, 1980
- 7) J. W. A. Findlay et al: Clin. Pharmacol. Ther., 29: 625-633, 1981
- 8) Gourlay, G. K.: Clin. Pharmacokinet., 35: 173, 1998
- 9) Mullis, K. B., et al: J. Pharmacol. Exp. Ther., 208: 228, 1979
- 10) Guy, G. et al.: The international symposium on pain control (Band, P. et al. ed)：131-134, 1984
- 11) 平賀一陽ほか：臨床薬理, 22（1）：281, 1991
- 12) Don, H. F., et al.: Anesthesiology, 42: 745, 1975
- 13) Bion, J. F., et al.: Intensive Care Med., 12: 359, 1986
- 14) Howe, J. L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 33: 190, 1992
- 15) Macloed, R., et al.: Biochem. Pharmacol., 43: 382, 1992
- 16) Jasinski, D. R., et al.: Arch. Gen. Psychiatry. 35: 501, 1978
- 17) 稲治英生ほか：臨床医薬, 18（5）：643, 2002
- 18) Harpel, H. S. Jr. & Gautieri, R. F.: J. Pharm. Sci., 57: 1590, 1968
- 19) 栗山欣弥ほか：医科薬理学 第2版（藤原元始,ほか編；南山堂）：126, 1991
- 20) 佐藤公道：NEW 薬理学 改訂第2版（田中千賀子,ほか編；南江堂）：349, 1993
- 21) 満園東治ほか：基礎と臨床, 21（17）：6501, 1987
- 22) Fennessy, M. R. & Fearn, H. J.: J. Pharm. Pharmacol., 21: 668, 1969

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

### 3. 文献請求先

藤本製薬株式会社 医薬学術部

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

