

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

がん疼痛治療剤

モルヒネ塩酸塩坐剤

アンペック[®]坐剤10mgアンペック[®]坐剤20mgアンペック[®]坐剤30mgANPEC[®] Suppositories

剤形	坐剤
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	坐剤10mg：1個中日局モルヒネ塩酸塩水和物10mg 坐剤20mg：1個中日局モルヒネ塩酸塩水和物20mg 坐剤30mg：1個中日局モルヒネ塩酸塩水和物30mg
一般名	和名：モルヒネ塩酸塩水和物 洋名：Morphine Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 1991年10月4日（坐剤10mg/坐剤20mg） 1999年4月7日（坐剤30mg） 薬価基準収載年月日： 1991年11月29日（坐剤10mg/坐剤20mg） 1999年5月14日（坐剤30mg） 販売開始年月日： 1991年12月12日（坐剤10mg/坐剤20mg） 1999年6月9日（坐剤30mg）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8

VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移	9
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
4. 吸収	11
5. 分布	11
6. 代謝	11
7. 排泄	12
8. トランスポーターに関する情報	12
9. 透析等による除去率	12
10. 特定の背景を有する患者	13
11. その他	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
1. 警告内容とその理由	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
5. 重要な基本的注意とその理由	14
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間	25
3. 包装状態での貯法	25
4. 取扱い上の注意	25
5. 患者向け資材	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	25
9. 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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	26
14. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27

2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	29
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	29
2. その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モルヒネは種々の薬理作用を有するが、中でもその鎮痛作用は、古くから臨床的に痛みの軽減を目的として利用されてきた。特に、癌による疼痛は持続性の慢性痛で、末期癌患者の多くに発現するといわれている。WHOの発表した癌疼痛救済プログラムによれば、モルヒネの使用は経口投与を基本とし、経口投与が困難な場合にはまず直腸内に投与し、それも不可能なとき、はじめて注射するのが原則的な投与方法とされている。

本邦では、モルヒネ製剤としてすでにモルヒネ塩酸塩（末）、モルヒネ塩酸塩錠、モルヒネ塩酸塩注射液及びモルヒネ硫酸塩徐放錠（当時の名称は塩酸モルヒネ（末）、塩酸モルヒネ錠、塩酸モルヒネ注射液及び硫酸モルヒネ徐放錠）が市販されていたが、直腸内投与に最も有利な製剤である坐剤は一部の医療機関で院内製剤として調剤されているのみで、市販はされておらず、規格化された坐剤の開発が医療機関から強く望まれていた。当社は、直腸内投与で経口投与と同等以上の効果が得られること、室温保存が可能であること、使用が容易であること等を目指してモルヒネ坐剤の製剤化を検討し、油脂性基剤を用いた紡すい形の坐剤 10mg/坐剤 20mg を 1991 年 12 月に発売した。1999 年 3 月には、再審査結果が公表され、本剤の有効性、安全性及び有用性が確認された。

また、坐剤 10mg/坐剤 20mg 発売後、医療機関より更に高含量の坐剤の開発が要望され、既存の坐剤と放出性が同じであること、坐剤の大きさを可能な限り小さくすることなどを目標とした 30mg 坐剤を開発し、1999 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

(1)吸収が速やかで投与後約 8 時間まで安定した有効血漿中濃度が保たれるため、各種癌の激しい疼痛に対し 1 日 2～4 回の投与で鎮痛効果を発揮する。（「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」、「V-1. 効能又は効果」及び「V-3-(1)用法及び用量の解説」の項参照）

(2)重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸が認められている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

製品化された唯一のモルヒネ塩酸塩水和物坐剤であり、室温（1～30℃）で長期安定である。（「X-2. 有効期間」及び「X-3. 包装状態での貯法」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アンペック坐剤 10mg
アンペック坐剤 20mg
アンペック坐剤 30mg

(2) 洋名

ANPEC Suppositories

(3) 名称の由来

鎮痛 (analgesic) 効果により平穏な (peaceful) 生活が得られること (Quality of Life の向上) を期待して。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

モルヒネ塩酸塩水和物 (JAN)

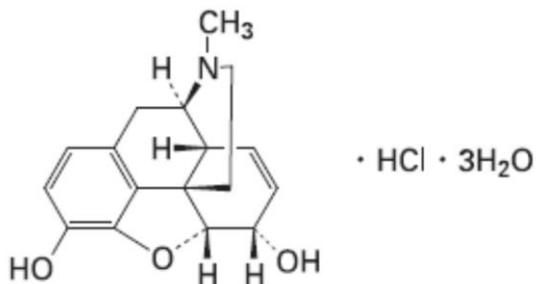
(2) 洋名 (命名法)

Morphine Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム

不明

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) 又は本質

(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

治験番号 : AN-631 (坐剤 10mg/坐剤 20mg) 、 AN-631H (坐剤 30mg)

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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 200℃（分解） [THE MERCK INDEX]

(5) 酸塩基解離定数

pKb(20℃)=6.13（モルヒネ） [THE MERCK INDEX]

pKa =9.85（モルヒネ） [THE MERCK INDEX]

(6) 分配係数

Log P（octanol/pH7.4）：-0.1¹⁾

(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） [日本薬局方]

pH：4.0～6.0（本品 0.10g を水 10mL に溶かした液） [日本薬局方]

光によって徐々に黄褐色を帯びる。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」による。

定量法

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

坐剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アンペック坐剤 10mg				アンペック坐剤 20mg				アンペック坐剤 30mg			
色・ 剤形	白色～微黄色の紡すい形の坐剤				白色～微黄色の紡すい形の坐剤				白色～微黄色の紡すい形の坐剤			
外形												
大きさ	全長 (mm)	尾部 胴径 (mm)	頭部 胴径 (mm)	重さ (g)	全長 (mm)	尾部 胴径 (mm)	頭部 胴径 (mm)	重さ (g)	全長 (mm)	尾部 胴径 (mm)	頭部 胴径 (mm)	重さ (g)
	約26.5	約7.5	約9.0	約1.20	約30.5	約8.0	約9.4	約1.60	約30.5	約8.0	約9.4	約1.60

(3) 識別コード

アンペック坐剤 10mg : P187 (コンテナーに印刷)

アンペック坐剤 20mg : P188 (コンテナーに印刷)

アンペック坐剤 30mg : P189 (コンテナーに印刷)

(4) 製剤の物性

ハードファット融点 : 30-45℃

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アンペック坐剤 10mg	アンペック坐剤 20mg	アンペック坐剤 30mg
有効成分	1個中日局モルヒネ塩酸塩 水和物 10mg	1個中日局モルヒネ塩酸塩 水和物 20mg	1個中日局モルヒネ塩酸塩 水和物 30mg
添加剤	ハードファット（基剤）		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験：アンペック坐剤 10mg/坐剤 20mg/坐剤 30mg

苛酷試験：アンペック坐剤 10mg

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	ポリエチレン-ポリ塩化ビニル製コンテナ	3年	変化なし	
苛酷試験	温度	35°C	ポリエチレン-ポリ塩化ビニル製コンテナ	3ヵ月	変化なし*
	湿度	25°C、75%RH	ポリエチレン瓶（開栓）	3ヵ月	変化なし
	光	蛍光灯（8,000lx）	シャーレ上	150時間 （120万lx・hr）	変化なし

試験項目：性状、含量、確認試験、放出試験

*：わずかに軟化したが、室温（30°C以下）で冷却することにより当初の状態に戻る

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

市販の坐剤放出試験装置による回転透析セル法により、放出性を検討した結果、全製剤いずれも放出性は良好であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アンペック坐剤 10mg〉

50個 [5個×10]

〈アンペック坐剤 20mg〉

50個 [5個×10]

〈アンペック坐剤 30mg〉

30個 [5個×6]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

コンテナ：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン（ポリ塩化ビニル・ポリエチレンラミネート）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日20～120mgを2～4回に分割し直腸内に投与する。なお、初めてモルヒネ製剤として本剤を投与する場合は、1回10mgより開始することが望ましい。症状により投与量、投与回数を適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験（用法用量設定試験：坐剤10mg/坐剤20mg開発時）

癌患者を対象に、本剤1日30～60mg、1日3回を中心として7日間直腸内投与した。改善率はモルヒネ経口剤から本剤へ切り換えた例（切替例）では86.5%（32/37例）、モルヒネ経口剤以外の鎮痛薬（前投与に鎮痛薬の使用なしを含む）から切り換えた例（新規例）では89.2%（58/65例）であった。副作用発現頻度は切替例では29.7%（11/37例）、新規例では52.9%（36/68例）であり、主な副作用は、切替例で便秘7件、新規例では嘔気・嘔吐15件、眠気14件、便秘12件であった²⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（比較試験：坐剤10mg/坐剤20mg開発時）

モルヒネ経口剤投与で疼痛のコントロールができていない癌患者を対象に、本剤1日60mg3回分割直腸内投与と、モルヒネ硫酸塩徐放錠1日60mg2回分割経口投与を3日ごとに交差投与し、計6日間投与する単盲検交差比較試験を実施した。改善率は、本剤投与群では87.8%（36/41例）、対照薬投与群では87.2%（34/39例）であり、両群間に有意差は認められなかった。本剤投与群の副作用発現頻度（試験開始前からみられた副作用含む）は68.3%（28/41例）であり、主な副作用は便秘19件、眠気15件、嘔気・嘔吐4件であった³⁾。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験（長期投与試験：坐剤 10mg/坐剤 20mg 開発時）

国内第Ⅱ相試験（用法用量設定試験）の対象患者のうち、53例が長期投与試験に移行し、4週間以上投与した36例の疼痛のコントロール状態は、コントロール良好が50%（18例）、コントロールほぼ良好が47.2%（17例）であった。副作用発現頻度は26.4%（14/53例）であり、主な副作用は便秘17%（9例）であった⁴⁾。

[本剤を28日間以上（最長102日間）直腸内投与された36例についての疼痛のコントロール状態⁴⁾]

試験	疼痛のコントロール状態	
	良好	ほぼ良好以上
長期投与試験	50%（18/36）	97%（35/36）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査及び特別調査における副作用の発現割合は、それぞれ24.9%（131/527例）、22.0%（160/727例）であった。主な副作用はいずれも嘔気・嘔吐、便秘等の消化管障害、眠気等の精神障害であった。改善率（「中等度改善」以上）は使用成績調査83.6%（434/519例）、特別調査76.0%（501/659例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験：坐剤 30mg 開発時）

癌疼痛を有する患者を対象に、本剤1日70mg以上を原則1日3回に分割して7日間直腸内投与した。改善率は84.7%（83/98例）であった。副作用発現頻度は67.2%（78/116例）であり、主な副作用は眠気47件、便秘44件、嘔気39件、嘔吐11件であった⁵⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

あへんアルカロイド系麻薬、合成麻薬等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(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 受容体を介して骨髄、視床など求心性痛覚伝導路を抑制するとともに、脳幹から脊髄後角に至る下行性痛覚制御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。そのほか、大脳辺縁系に作用して疼痛に伴う不安や恐怖といった情動反応を抑制し、また、大脳皮質における痛覚閾値を上昇させることも作用機序の一部として考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用：ラットの tail pressure 法及び酢酸 writhing 法を用いて直腸内投与と経口投与で検討した結果、モルヒネ塩酸塩水和物の直腸内投与は経口投与と比べ同等ないしそれ以上の効力を示した⁶⁾。

1) ラットテイルプレッシャー法 (tail pressure)⁶⁾

ラット尾の先端部に圧痛測定器具を用いて圧刺激を加え、ラットの器具への噛みつき反応を指標にして鎮痛作用を検討した。

モルヒネ塩酸塩水和物をミニ坐剤*として直腸内に投与すると 15~40mg/kg で用量依存的な鎮痛作用（圧痛閾値の上昇）が認められ、その ED₅₀ 値は約 17mg/kg であった。その作用は、投与 15 分後には最大となり、40mg/kg の投与では投与 3 時間後まで持続した。一方、経口投与では 20~60mg/kg で用量依存的な鎮痛作用が認められ、その ED₅₀ 値は 34.3mg/kg であった。

その作用は、投与 1~2.5 時間後に最大となり、40mg/kg の投与では投与 30 分後から 3 時間まで持続した。

*基剤はアンペック坐剤と同じハードファットで、直径 4mm の円柱状の坐剤（主薬は基剤に対して 3%）。

2) ラット酢酸ライジング法 (writhing)⁶⁾

ラットの腹腔内に酢酸を注入することにより惹起した痛み様反応（ライジング）を指標として鎮痛作用を検討した。なお、モルヒネ塩酸塩水和物は酢酸注入 15 分後に投与し、モルヒネ塩酸塩水和物投与 45 分後から 20 分間ライジングの数を計測した。

モルヒネ塩酸塩水和物をミニ坐剤として直腸内に投与すると 0.25~4mg/kg で用量依存的な鎮痛作用（ライジング回数の減少）が認められ、その ED₅₀ 値は 0.689mg/kg であった。一方、経口投与では 0.5~8mg/kg で用量依存的な鎮痛作用が認められ、その ED₅₀ 値は 1.23mg/kg であった。モルヒネ塩酸塩水和物の経口投与に対する直腸内投与の効力比は 1.77（95%信頼限界：0.694~4.32）であった。

試験法	ED ₅₀ (mg/kg)	
	直腸内投与	経口投与
tail pressure 法	約 17	34.3
酢酸 writhing 法	0.69	1.23

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：30分⁷⁾

作用持続時間：約10時間⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

(癌疼痛患者、1回1個、8時間間隔で1日3回、3日間以上投与後のモルヒネ血漿中濃度の薬動学的パラメータ)^{5,8)}

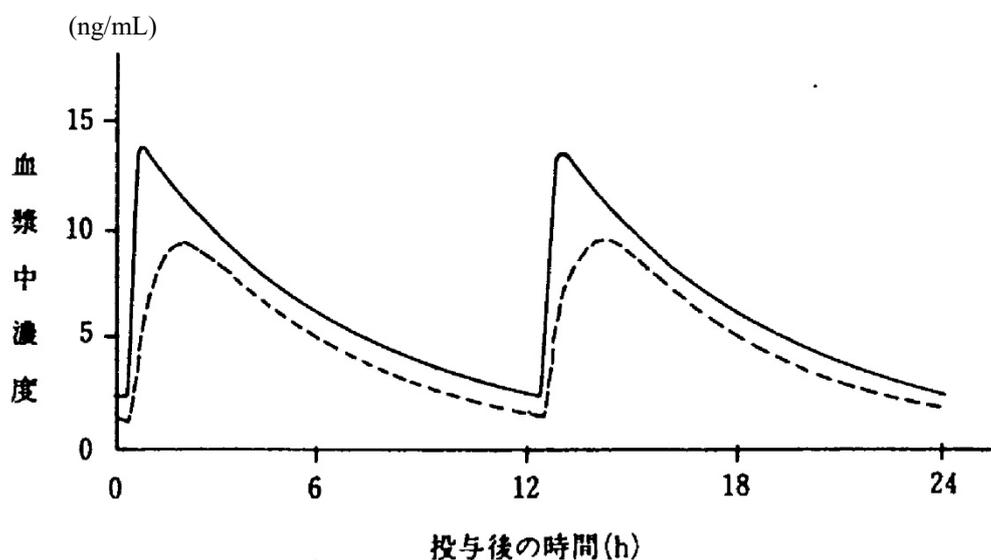
製剤	投与例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10mg	12	1.5±0.3	25.8±2.1	120.7± 8.4	4.18±0.56
20mg	8	1.3±0.4	35.4±5.7	170.0±33.1	4.47±0.78
30mg	5	1.5±0.6	40.7±7.2	223±39	6.0±1.6

平均値±標準誤差

モルヒネ-6-グルクロニドの薬動学的パラメータ⁸⁾

製剤	投与例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10mg	12	3.0±0.3	83.4±13.5	536.9±96.9	5.57±1.19
20mg	8	1.9±0.4	110.0±11.3	698.5±73.4	6.19±1.14

(癌疼痛患者、1回1個、8時間間隔で1日3回、3日間以上投与、平均値±標準誤差)

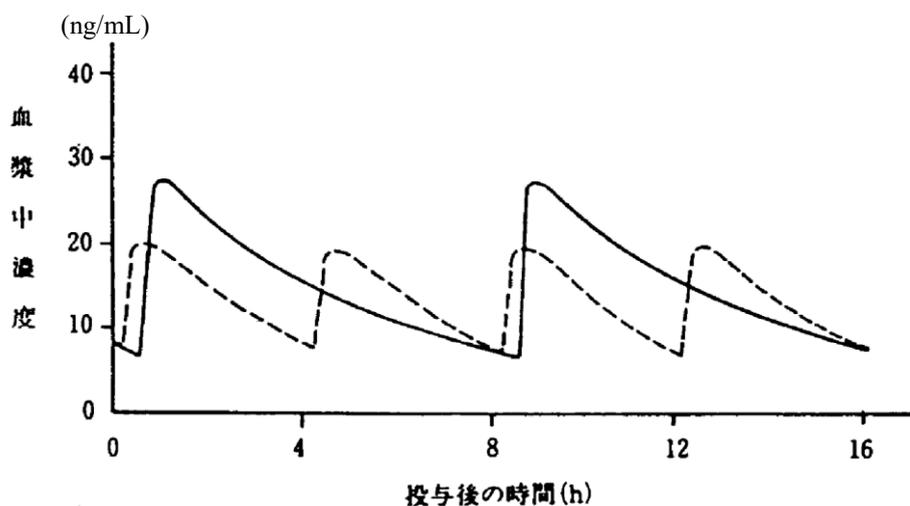


アンパック坐剤とモルヒネ硫酸塩徐放錠の各速度論的パラメータを使用した時の定常状態下血漿中モルヒネ濃度推移のシミュレーション曲線

————— : アンパック坐剤 (20mg 1日2回)

----- : モルヒネ硫酸塩徐放錠 (20mg 1日2回)

癌疼痛患者のモルヒネ血漿中濃度推移をもとに、反復投与時の血漿中濃度曲線をシミュレートした結果、アンパック坐剤 20mg 8時間間隔の投与時のモルヒネ血漿中濃度推移は、モルヒネ塩酸塩経口剤 10mg 4時間間隔投与時のそれをカバーしていた⁸⁾。



アンペック坐剤20mgと経口製剤（水溶液）の各速度論的パラメータを使用した時の定常状態下血漿中モルヒネ濃度推移のシミュレーション曲線

————— : アンペック坐剤（20mg 1日3回）
 - - - - - : 経口製剤（10mg 1日6回）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

直腸粘膜より速やかに吸収される。

吸収半減期

坐剤 10mg : $0.50 \pm 0.32\text{h}$ (n=12)⁸⁾

坐剤 20mg : $0.96 \pm 0.85\text{h}$ (n=8)⁸⁾

(癌疼痛患者、1回1個、8時間間隔で1日3回、3日間以上投与、平均値±標準誤差)

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ラットにモルヒネ塩酸塩 5mg/kg をミニ坐剤として直腸内投与した時、脳内濃度は血漿中濃度より低く、やや遅れるパターンを示したが、脳内に移行することが確かめられた⁹⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠中にモルヒネを服用していた母親の出産後 24 時間以内に、新生児に多動、神経過敏、不眠、振戦等の中枢神経症状を中心とした退薬症候があらわれたとの報告がある。(外国人データ)¹⁰⁾

また、分娩時のモルヒネ投与により、新生児に呼吸抑制があらわれ、死に至る可能性がある。(外国人データ)¹¹⁾

分娩時にモルヒネを投与された母親から産まれた新生児に心拍数の低下が認められたとの報告がある。(外国人データ)¹²⁾

(3) 乳汁への移行性

低用量 (20~40mg/日) のモルヒネを服用している母親から授乳を受けた乳児のモルヒネ血清中濃度は 4ng/mL であった。モルヒネの母乳中濃度は 10~100ng/mL であったことから、母親のモルヒネ投与量の 0.8~12% が乳児に吸収されたと考えられる。(外国人データ)¹³⁾

(4) 髄液への移行性

類薬モルヒネ硫酸塩において、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 であった。(外国人データ)¹⁴⁾

(5) その他の組織への移行性

ラットに³H-標識モルヒネ 10mg/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。¹⁵⁾

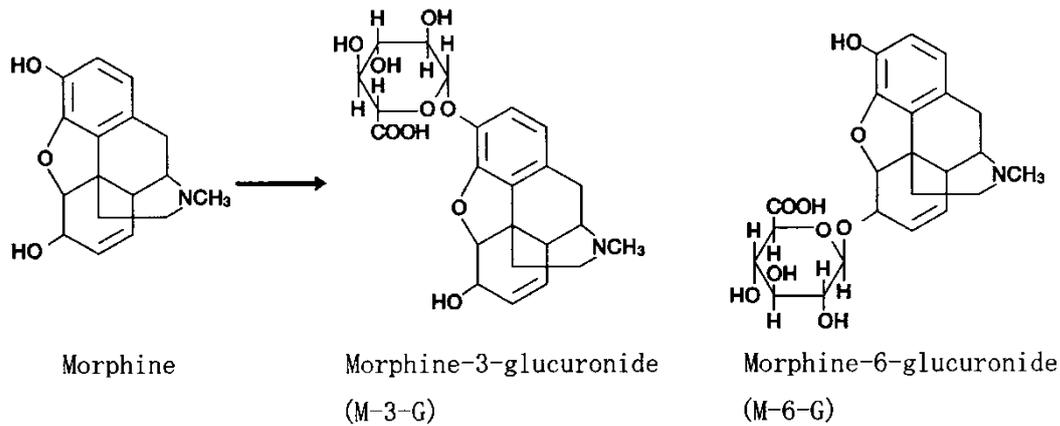
(6) 血漿蛋白結合率

34.0~37.5% (*in vitro*、ヒト血漿、平衡透析法)¹⁶⁾

6. 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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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が、経口投与と比較すると直腸内投与では一部回避されると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

モルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G) は鎮痛活性を有する¹⁷⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中¹⁸⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

CAPD (持続的携帯式腹膜透析) を施行中の患者 10 例にモルヒネ塩酸塩 10mg を単回、静脈内投与したところ、透析液クリアランスは以下のとおりであり、極めて低値であった。

1)モルヒネ : 4.1±1.3mL/min

2)モルヒネ-3-グルクロニド (M-3-G) : 3.2±0.7mL/min

3)モルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G) : 3.0±0.8mL/min

残存する腎機能と腹膜透析ではクリアランスが低いため、M-3-G 及び M-6-G の蓄積が生じた¹⁹⁾。

(2) 血液透析

1)モルヒネ硫酸塩徐放錠及びモルヒネ塩酸塩水を併用された患者において、モルヒネの血清中濃度は透析前の 11.1ng/mL から透析後には 6.7ng/mL、モルヒネ-6-グルクロニドは 870.6ng/mL から 370.4ng/mL へとそれぞれ低下し、透析除去率にするとそれぞれ 39.6%、57.4%であったとする報告がある²⁰⁾。

2)外国において、血液ろ過又は血液透析 (限外ろ過の併用を含む) を行った患者の除去率は以下のとおりである^{21,22)}。

①透析器 Amicon Diafilter 20 による血液ろ過…47%

②透析器 Amicon Diafilter 20 による血液透析…48% (24~84%)

③透析器 Amicon Diafilter 20 による血液透析及び限外ろ過の併用…75% (47~100%)

(①~③ 透析膜 : Polysulphone、表面積 : 0.25m²)²¹⁾

④透析器 F8 による血液透析…23%

(透析膜 : Polysulphone、表面積 : 1.8m²)²²⁾

⑤透析器 CA210 による血液透析…51%

(透析膜 : Cellulose acetate、表面積 : 2.1m²)²²⁾

3)類薬 (モルヒネ硫酸塩徐放錠) において、血液透析患者で、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積による
と考えられる意識障害が報告されている²³⁾。

(3)直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕

2.2 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕

2.3 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕

2.4 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。〕

2.5 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。〕

2.6 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕

2.7 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

2.8 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〔10.1 参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。〔11.1.1 参照〕

8.2 眠気、めまい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。

8.3 本剤を増量する場合には、予想される副作用（便秘、嘔気、眠気等）に対する対策をあらかじめ考慮するなど副作用に十分注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。
 - 9.1.2 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。
 - 9.1.3 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。
 - 9.1.4 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。
 - 9.1.5 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。
 - 9.1.6 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。
 - 9.1.7 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。
 - 9.1.8 薬物依存の既往歴のある患者
依存性を生じやすい。
 - 9.1.9 衰弱者
呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。
 - 9.1.10 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
排尿障害を増悪することがある。
 - 9.1.11 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。
 - 9.1.12 痙攣の既往歴のある患者
痙攣を誘発するおそれがある。
 - 9.1.13 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。
 - 9.1.14 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。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。昏睡に陥ることがある。 [2.3 参照]
 - 9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用（マウスでは脳脱、軸骨格癒合）が報告されている。
- 9.5.2 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。
- 9.5.3 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。

（解説）

- 9.5.1 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の大量（100～500mg/kg）を 1 回皮下投与した実験で、胎仔奇形（脳脱、軸骨格癒合）が認められた²⁴。（「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.8 参照]	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 週間前には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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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	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。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 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。	機序は不明である。
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。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害され、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。	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。
クロピドグレル チカグレロル プラスグレル	これらの薬剤の血漿中濃度が低下するとの報告がある。	本剤の消化管運動抑制により、これらの薬剤の吸収が遅延する可能性が考えられる。
水溶性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤 インドメタシン等	インドメタシン坐剤（水溶性基剤）との併用で、基剤の影響により本剤の吸収が低下するとの報告がある。	直腸内の水分が水溶性基剤の溶解に消費されるため、モルヒネの溶解が不十分になると考えられている。
油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤 ジクロフェナク等	ジクロフェナク坐剤との併用で、主薬の影響により本剤の吸収が上昇するとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が直腸粘膜の透過性を亢進することによると考えられている。

（解説）

中枢神経抑制剤、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²⁵⁾ 麻薬性鎮痛薬は中枢神経抑制剤の作用を増強する。中枢神経抑制剤との併用で、呼吸抑制、昏睡、低体温、低血圧などが起こることがある。

クマリン系抗凝血剤²⁵⁾

麻薬性鎮痛薬の持続使用は抗凝血作用を増大するとの報告がある。

ジドブジン（アジドチミジン）^{26,27)}

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。

ブプレノルフィン²⁸⁾

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 15、30mg を追加投与したところ、モルヒネ硫酸塩の作用は有意に減少した。モルヒネ硫酸塩の用量を 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。

水溶性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤及び油脂性基剤を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の坐剤^{29,30)}

アンペック坐剤 10mg 単独 (ANP)、インドメタシン坐剤 50mg 併用 (IND)、ジクロフェナク坐剤 50mg 併用 (VOL) 投与におけるモルヒネ及びモルヒネ-6-グルクロニドのパラメータは以下のとおりである。

【モルヒネ】

ANP (10 例) : $t_{1/2}=2.66$ 、 $T_{max}=1.6$ 、 $C_{max}=23.4$ 、 $AUC=72.0$ 、 AUC 比=100
ANP+IND (7 例) : $t_{1/2}=2.67$ 、 $T_{max}=2.4$ 、 $C_{max}=7.3$ 、 $AUC=26.0$ 、 AUC 比=36.1
ANP+VOL (8 例) : $t_{1/2}=1.60$ 、 $T_{max}=1.4$ 、 $C_{max}=30.1$ 、 $AUC=87.5$ 、 AUC 比=121.5

【モルヒネ-6-グルクロニド】

ANP (10 例) : $t_{1/2}=3.59$ 、 $T_{max}=3.6$ 、 $C_{max}=31.9$ 、 $AUC=149.2$ 、 AUC 比=100
ANP+IND (7 例) : $t_{1/2}=2.45$ 、 $T_{max}=4.0$ 、 $C_{max}=21.8$ 、 $AUC=94.3$ 、 AUC 比=63.2
ANP+VOL (8 例) : $t_{1/2}=2.08$ 、 $T_{max}=2.9$ 、 $C_{max}=35.7$ 、 $AUC=154.3$ 、 AUC 比=103.4

(単位) $t_{1/2}$: h、 T_{max} : h、 C_{max} : ng/mL、 AUC : ng·h/mL、 AUC 比 : %

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性 (0.2%)

連用により生じることがある。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。 [8.1 参照]

11.1.2 呼吸抑制 (0.8%)

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。

11.1.3 錯乱 (0.2%)、せん妄 (0.1%未満)

11.1.4 無気肺 (0.1%未満)、気管支痙攣 (0.1%未満)、喉頭浮腫 (0.1%未満)

11.1.5 麻痺性イレウス (0.1%未満)、中毒性巨大結腸 (0.1%未満)

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との報告がある。

注) 発現頻度は使用成績調査・特別調査を含む。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器		血圧変動	不整脈、顔面潮紅
精神神経系	眠気	めまい、不安、不穏、意識障害、幻覚、発汗、不眠	興奮、視調節障害、痛覚過敏・異痛症(アロディニア)
消化器	悪心・嘔吐(16.8%)、便秘(12.7%)	食欲不振、腹部膨満、直腸粘膜の刺激(肛門痛、粘膜びらん等)、口渇	
過敏症		そう痒感	発疹
血液		白血球減少、血小板増多、血小板減少	
肝臓		AST、ALT、ALPの上昇	
腎臓		尿蛋白	
その他		排尿障害、全身倦怠感	頭蓋内圧の亢進

注) 発現頻度は使用成績調査・特別調査を含む。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現割合

	坐剤 10mg/坐 剤 20mg 承認 時までの調査	市販後調査		坐剤 30mg 承 認時の調査	計
		使用成績調査	特別調査		
評価例数	152	527	727	116	1,522
副作用発現例数	78	131	160	78	447
副作用発現件数	121	173	244	152	690
副作用発現割合 (%)	51.3	24.9	22.0	67.2	29.4

副作用の種類	件数※	%								
皮膚・皮膚付属器障害	1	0.65	0		0		0		1	0.07
そう痒感	1	0.66	0		0		0		1	0.07
中枢・末梢神経系障害	4	2.63	6	1.14	5	0.69	1	0.86	16	1.05
意識障害	4	2.63	0		0		0		4	0.26
めまい	0		2	0.38	0		0		2	0.13
眩暈	0		1	0.19	1	0.14	0		2	0.13
頭がくらくらする	0		0		1	0.14	0		1	0.07
昏迷	0		1	0.19	0		0		1	0.07
ろれつが回らない	0		1	0.19	0		0		1	0.07
頭痛	0		1	0.19	0		0		1	0.07
ふらつき (感)	0		0		2	0.28	1	0.86	3	0.20
ふわふわ感	0		0		1	0.14	0		1	0.07
自律神経系障害	0		1	0.19	1	0.14	0		2	0.13
失神発作	0		1	0.19	0		0		1	0.07
意識喪失	0		0		1	0.14	0		1	0.07
精神障害	35	23.0	33	6.26	38	5.23	48	41.4	154	10.1
精神症状	1	0.66	0		0		0		1	0.07
不安定感	0		0		1	0.14	0		1	0.07
眠気	32	21.1	20	3.80	26	3.58	47	40.5	125	8.21
傾眠	0		3	0.57	4	0.55	0		7	0.46
不眠	0		0		0		1	0.86	1	0.07
不穏	2	1.32	3	0.57	4	0.55	0		9	0.59
幻覚	1	0.66	1	0.19	1	0.14	0		3	0.20
浮遊感	1	0.66	0		0		0		1	0.07
錯乱	1	0.66	1	0.19	1	0.14	0		3	0.20
悪夢	0		1	0.19	0		0		1	0.07
失見当識	0		1	0.19	1	0.14	0		2	0.13
せん妄	0		1	0.19	0		0		1	0.07
不安	0		1	0.19	0		0		1	0.07
身体的薬物依存	0		1	0.19	1	0.14	0		2	0.13
精神的薬物依存	0		0		1	0.14	0		1	0.07
消化管障害	59	38.8	101	19.2	124	17.1	62	53.4	346	22.7
嘔気・嘔吐	23	15.1	0		0		50	43.1	73	4.80
嘔気	0		44	8.35	68	9.35	0		112	7.36
悪心	0		3	0.57	1	0.14	0		4	0.26
嘔吐	0		29	5.50	37	5.09	0		66	4.34
便秘	40	26.3	44	8.35	65	8.94	44	37.9	193	12.68
食欲不振	7	4.61	0		1	0.14	0		8	0.53
食思不振	0		0		1	0.14	0		1	0.07
腹部膨満 (感)	1	0.66	1	0.19	1	0.14	0		3	0.20
放屁 (ガスがでる)	1	0.66	0		0		0		1	0.07
下痢	1	0.66	1	0.19	0		0		2	0.13
胃部不快感	1	0.66	0		0		0		1	0.07
口渇	0		0		0		1	0.86	1	0.07
肛門疼痛	0		2	0.38	0		0		2	0.13
肛門痛	0		0		4	0.55	1	0.86	5	0.33
肛門不快感	0		1	0.19	0		0		1	0.07
痔核	0		0		1	0.14	0		1	0.07

※：器官別分類は症例数

項目別副作用発現割合（つづき）

副作用の種類	件数※	%								
痔出血	0		0		1	0.14	0		1	0.07
粘膜糜爛	0		0		2	0.28	0		2	0.13
排便回数増加	0		1	0.19	0		0		1	0.07
便意	0		1	0.19	0		0		1	0.07
腹膜炎	0		0		1	0.14	0		1	0.07
心・血管障害（一般）	1	0.66	1	0.19	1	0.14	0		3	0.20
血压低下	1	0.66	1	0.19	1	0.14	0		3	0.20
心拍数・心リズム障害	1	0.66	0		0		0		1	0.07
心悸亢進	1	0.66	0		0		0		1	0.07
呼吸器系障害	1	0.66	2	0.38	9	1.24	0		12	0.79
呼吸抑制	1	0.66	2	0.38	8	1.10	0		11	0.72
呼吸低下	0		0		1	0.14	0		1	0.07
泌尿器系障害	0		2	0.38	1	0.14	2	1.72	5	0.33
排尿障害	0		2	0.38	0		2	1.72	4	0.26
排尿困難	0		0		1	0.14	0		1	0.07
一般的全身障害	1	0.66	1	0.19	4	0.55	5	4.31	11	0.72
気分不快	0		0		0		1	0.86	1	0.07
胸部不快感	1	0.66	0		1	0.14	0		2	0.13
脱力感	0		1	0.19	0		1	0.86	2	0.13
全身倦怠感	0		0		2	0.28	0		2	0.13
体のだるさ	0		0		0		1	0.86	1	0.07
発汗	0		0		1	0.14	2	1.72	3	0.20

※：器官別分類は症例数

臨床検査値異常変動発現頻度

検査項目	坐剤 10mg/坐剤 20mg 承認時までの調査			坐剤 30mg 承認時の調査			計		
	検査 症例数	件数	%	検査 症例数	件数	%	検査 症例数	件数	%
血液学的検査									
白血球数減少	130	0	—	113	2	1.8	243	2	0.8
血小板数増加	130	0	—	113	2	1.8	243	2	0.8
血小板数減少	130	0	—	113	1	0.9	243	1	0.4
ヘモグロビン減少	130	0	—	113	1	0.9	243	1	0.4
血液生化学的検査									
AST 上昇	128	0	—	112	5	4.5	240	5	2.1
AST 減少	128	0	—	112	1	0.9	240	1	0.4
ALT 上昇	128	0	—	112	3	2.7	240	3	1.3
ALT 減少	128	0	—	112	1	0.9	240	1	0.4
ALP 上昇	125	0	—	105	3	2.9	230	3	1.3
BUN 上昇	128	0	—	109	1	0.9	237	1	0.4
クレアチニン減少	126	0	—	107	1	0.9	233	1	0.4
尿検査									
蛋白陽性	80	0	—	70	2	2.9	150	2	1.3
糖陽性	81	0	—	70	1	1.4	151	1	0.7

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 直腸内投与による外用にのみ使用すること。

14.1.2 できるだけ排便後に投与すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 具体的な使用方法、使用時の注意点、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。

14.2.2 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① 鎮静作用

眠気を生じ、思考力、記憶力などの精神機能の低下が起こる。REM 及び NREM 睡眠が乱れる。ネコ、マウス、ラットでは興奮作用があらわれる³¹⁾。

② 精神作用

愉快的なふわふわした気分になり、不安又は恐怖心、ストレスを忘れる。しかし、疼痛のない者に投与すると、いらいらして不安定な不愉快な気分になり、悪心、嘔吐、眠気や集中力の低下を来たすことが多い³¹⁾。

③ 催吐作用

延髄第四脳室底にある化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone ; CTZ) への直接作用により、悪心、嘔吐作用を有するが、比較的耐性が形成されやすい³²⁾。

④ 縮瞳作用

μ 及び κ 受容体刺激により、瞳孔を支配する副交感神経が興奮し (動眼神経核を刺激する)、縮瞳が生じる^{31,32)}。この作用には耐性が生じず、モルヒネ中毒者では、高度な縮瞳を来たす³¹⁾。サルやネコでは散瞳する³¹⁾。禁断時には散瞳に転じ、またモルヒネ大量投与時には脳の酸素欠乏による散瞳作用が観察されることもある³²⁾。治療量で眼内圧の低下がみられる³²⁾。

2) 自律神経系に対する作用

副腎髄質や交感神経からのアドレナリン遊離により、血糖が上昇する³¹⁾。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

① 鎮咳作用

気道上の知覚神経が刺激されると延髄の孤束核など咳中枢を活性化し、咳反射が生じるが、オピオイドはこの孤束核における知覚入力 of 抑制により鎮咳作用を示す³²⁾。

② 呼吸抑制作用

呼吸抑制作用は μ 受容体が関与している。呼吸抑制作用の一部は延髄呼吸中枢への直接作用によるもので、血液中の炭酸ガス分圧の増加に対する呼吸中枢の反応性を低下させ、呼吸リズムを調節する橋及び延髄を抑制し、呼吸応答中枢の応答性をも抑制する³²⁾。

③ 循環器系への作用

心臓や血管系に対してほとんど影響を及ぼさないが、大量では呼吸抑制による低酸素血症及びモルヒネによって遊離されるヒスタミンにより、細動脈が拡張し、その結果、心臓の負担を軽減し、肺うっ血や浮腫を減少させる³¹⁾。末梢血管抵抗の減少、圧受容体反射の抑制により起立性低血圧を起こすことがある³²⁾。

4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

① 止瀉作用

腸管支配神経に作用してアセチルコリン遊離抑制及びセロトニン遊離促進により、胃腸管平滑筋の緊張を高め、腸管運動を抑制する³¹⁾。これに肛門括約筋の緊張、さらに加えて中枢作用の排便反射抑制により便秘が起こるとされている^{31,32)}。耐性の形成がない³²⁾。

② 胆管内圧上昇作用

Oddi 筋を収縮し胆管内圧を高める³¹⁾。

③ 泌尿器への作用

尿管及び膀胱の平滑筋の緊張を増加させ、排尿反射を抑制し排尿困難を来たす³¹⁾。

5) 血液系に対する作用

モルヒネの皮下注射 30～60 分後に白血球増加現象が生じる³³⁾。

6) 腎機能に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

(3) その他の薬理試験

1) そう痒誘発作用

鎮痛用量のモルヒネの静脈注射により、皮膚血管が拡張し、上半身の皮膚の潮紅と痒みを示すことがある。皮膚に存在する肥満細胞からのヒスタミン遊離によるものと考えられているが、知覚神経の侵害受容器（C線維）に対する直接作用も含まれる可能性がある。モルヒネを硬膜外、あるいは脊髄クモ膜下腔内投与した際に生ずる痒み作用もこの知覚神経の中樞末端に対する作用と考えられる。皮膚血管の拡張により、顔面、頸部、胸部などに紅潮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、蕁麻疹や発汗の見られることがある³²⁾。

2) 内分泌への作用

抗利尿ホルモン（ADH）分泌の増加により尿量が減少する³¹⁾。性腺刺激ホルモン放出ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子の遊離抑制、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、ACTHなどの血中濃度低下、プロラクチンや成長ホルモンのなどの血中濃度上昇を引き起こす³²⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(mg/kg)³⁴⁾

動物種・性	投与経路	経口
ラット（雄性 Wistar 系）		335

(2) 反復投与毒性試験

ラット（n=8）にモルヒネ 25mg/kg/日を食餌に混合し、124日間経口摂取させたところ、モルヒネ投与群において体重減少が有意に認められたが、全身状態は良好であり、肝臓、腎臓、脳、骨髄、脾臓、心臓、消化管に形態学的及び組織学的異常は認められなかった³⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

1) 復帰突然変異試験³⁶⁾

Salmonella typhimurium TA98 を用いた試験において、モルヒネは変異原性を示さなかった（*in vitro*）。

2) 細胞毒性試験³⁷⁾

マウスにおいて染色体異常（損傷）が対照に比べて高頻度に認められた（モルヒネ硫酸塩 3.2~64mg/kg、ip）。

3) 小核試験³⁸⁾

マウスにおいて染色体損傷を示す赤血球の小核発生頻度が増加した（モルヒネ硫酸塩 3.2~32mg/kg、ip）。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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の大量（100~500mg/kg）を1回皮下投与した実験で、胎仔奇形（脳脱、軸骨格癒合）が認められた²⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

直腸粘膜刺激性

ウサギ直腸粘膜への一次及び累積刺激性を、アンペック坐剤 20mg³⁹⁾、アンペック坐剤 30mg 及びモルヒネ塩酸塩水和物のみを除いた placebo 坐剤のウサギ直腸内への1回あるいは1日1回7日間投与により検討した。いずれの投与群でも肛門及び直腸粘膜の剖検時の肉眼所見に異常は認められなかった。以上の結果から、本剤の直腸粘膜への一次及び累積刺激性はないと考えられる。

(7) その他の特殊毒性

依存性

本剤の薬理作用に基づく依存（身体的、精神的）が慢性中毒時にみられることがある。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アンペック坐剤 10mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注)}

アンペック坐剤 20mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注)}

アンペック坐剤 30mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モルヒネ塩酸塩水和物 毒薬、麻薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

冷凍を避け、室温（1～30℃）で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アンペック坐剤 10mg	1991年10月4日	20300AMZ00742	1991年11月29日	1991年12月12日
アンペック坐剤 20mg	1991年10月4日	20300AMZ00743	1991年11月29日	1991年12月12日
アンペック坐剤 30mg	1999年4月7日	21100AMZ00431	1999年5月14日	1999年6月9日

9. 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

用法及び用量変更年月日：1999年4月7日

（1日用量及び投与回数が「1日30～60mg、3回」から「20mg～120mg、2～4回」に変更されたなど）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：6年 1991年10月4日～1997年10月3日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アンペック坐剤 10mg	8114700J1023	8114700J1023		
アンペック坐剤 20mg	8114700J2020	8114700J2020		
アンペック坐剤 30mg	8114700J3026	8114700J3026		

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Moffat A. C., et al.: CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS, 2nd ed., The Pharmaceutical Press. 1986: 790-791
- 2)水口公信ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 2339-2356
- 3)水口公信ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 2357-2376
- 4)水口公信ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 2621-2637
- 5)水口公信ほか: 基礎と臨床. 1996; 30: 2645-2664
- 6)喜多敦子ほか: 薬学雑誌. 1990; 110: 349-353 (PMID: 2376826)
- 7)加藤佳子: 医学と薬学. 1998; 40: 470-473
- 8)水口公信ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 2639-2655
- 9)丹 孝司ほか: 薬学雑誌. 1990; 110: 426-433 (PMID: 2213529)
- 10)Sardemann, H., et al.: Arch. Dis. Child. 1976; 51: 131-134 (PMID: 1259458)
- 11)Apgar, V.: JAMA. 1964; 190: 840-841 (PMID: 14202830)
- 12)Grimwade, J., et al.: Br. Med. J. 1971; 3: 373 (PMID: 5105127)
- 13)Robieux, I., et al.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1990; 28: 365-370 (PMID: 2231835)
- 14)Gourlay, G. K.: Clin. Pharmacokinet. 1998; 35: 173-190 (PMID: 9784932)
- 15)Mullis, K. B., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979; 208: 228-231 (PMID: 762653)
- 16)Olsen, G. D.: Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 17: 31-35 (PMID: 47279)
- 17)Osborne, R., et al.: Lancet. 1988; 1: 828(PMID: 2895346)
- 18)高折修二ほか 監訳: グッドマン・ギルマン薬理書, 第 11 版, 廣川書店. 2007: 693-699
- 19)Pauli-Magnus, C., et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14: 903-909 (PMID: 10328468)
- 20)宇佐美英績ほか: 日本病院薬剤師会誌. 1999; 35: 963-967
- 21)Bion, J. F., et al.: Intensive Care Med. 1986; 12: 359-365 (PMID: 3771914)
- 22)Bastani, B. & Jamal, J. A.: Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 2802-2804 (PMID: 9430910)
- 23)石津 隆ほか: 日本透析医学会雑誌. 1995; 28: 357-361
- 24)Harpel, H. S. Jr. & Gautieri, R. F.: J. Pharm. Sci. 1968; 57: 1590-1597 (PMID: 5691861)
- 25)仲川義人 編: 医薬品相互作用 第 2 版, 医薬ジャーナル社. 1998: 1064-1069
- 26)Howe, J. L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1992; 33: 190-192 (PMID: 1550699)
- 27)MacLeod, R., et al.: Biochem. Pharmacol. 1992; 43: 382-386 (PMID: 1739424)
- 28)Jasinski, D. R., et al.: Arch. Gen. Psychiatry. 1978; 35: 501-516 (PMID: 215096)
- 29)平賀一陽ほか: 臨床薬理. 1992; 23: 179-180
- 30)平賀一陽ほか: Pain Research. 1992; 7: 165-170
- 31)三木直正: 医科薬理学 第 3 版, 南山堂, 1998: 224-235
- 32)佐藤公道ほか: NEW 薬理学 改訂第 4 版, 南江堂, 2002: 354-365
- 33)細谷英吉: 臨床薬理学大系, 第 4 巻. 1963: 18-40
- 34)荘司行伸ほか: 日本薬理学雑誌. 1978; 74: 145-154
- 35)Fennessy, M. R. & Fearn, H. J.: J. Pharm. Pharmacol. 1969; 21: 668-673 (PMID: 4390608)
- 36)Friesen, M., et al.: Mutat. Res. 1985; 150: 177-191 (PMID: 4000158)
- 37)Swain, N., et al.: Mutat. Res. 1980; 78: 97-100 (PMID: 7383049)
- 38)Das, R. K. & Swain, N.: Indian. J. Med. Res. 1982; 75: 112-117 (PMID: 7085007)
- 39)松岡信男ほか: 医薬品研究. 1990; 21: 1053-1056

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、英国では販売されていない。(2024年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>