

## 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

持続性がん疼痛治療剤

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠

MSコンチン<sup>®</sup>錠10mgMSコンチン<sup>®</sup>錠30mgMSコンチン<sup>®</sup>錠60mgMS CONTIN<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	錠10mg：1錠中	モルヒネ硫酸塩水和物	10mg	
	錠30mg：1錠中	モルヒネ硫酸塩水和物	30mg	
	錠60mg：1錠中	モルヒネ硫酸塩水和物	60mg	
一般名	和名：モルヒネ硫酸塩水和物（JAN） 洋名：Morphine Sulfate Hydrate（JAN）			
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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠10mg	1988年9月20日	1988年11月16日	1989年1月10日
	錠30mg	1990年3月28日	1990年6月1日	1990年7月2日
	錠60mg	1994年3月15日	1994年7月8日	1994年7月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社 提携：ムンディファーマ B.V.			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.shionogi.co.jp/">https://med.shionogi.co.jp/</a>			

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

## 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（<http://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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

I F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。I F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I F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、I F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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. トランスポーターに関する情報	21
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	21
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	21
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>22</b>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	22
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	22
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	24
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	31
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	10. 過量投与	37
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>39</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	1. 薬理試験	39
1. 剤形	7	2. 毒性試験	40
2. 製剤の組成	9	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>41</b>
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	41
4. 力価	9	2. 有効期間	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	41
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	41
10. 容器・包装	10	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	42
11. 別途提供される資材類	10	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	42
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>	11. 再審査期間	42
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	42
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	43
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	43
4. 用法及び用量に関連する注意	11	<b>XI. 文献</b> .....	<b>44</b>
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	44
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>	2. その他の参考文献	44
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>45</b>
2. 薬理作用	16	1. 主な外国での発売状況	45
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>	2. 海外における臨床支援情報	49
1. 血中濃度の推移	17	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>52</b>
2. 薬物速度論的パラメータ	18	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	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19	2. その他の関連資料	52
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		

## 略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$C_{max}$	最高血漿中濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
$T_{1/2}$	半減期（消失／吸収）
$T_{max}$	最高血漿中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

20 世紀のはじめ頃、英国のブロンプトン病院で、経口投与のモルヒネががんによる耐え難い激痛の緩和に十分な効果を発揮することが確認された。

これはブロンプトンカクテル（モルヒネ硫酸塩とコカイン塩酸塩の混合水剤）といわれ、がん疼痛に対する有効性と共に、耐性や依存性が生じにくいことも確認され、全世界に広まった。しかしながら、がん患者の強い痛みを十分に抑制するためには、4 時間ごと又はそれ以上の頻度で投与する必要があった。

MS コンチン錠は、この欠点を解決するためにムンディファーマ B.V.が開発したモルヒネ硫酸塩の徐放錠で、鎮痛効果が 12 時間持続し、1 日 2 回（朝夕）投与の製剤である。塩野義製薬株式会社は 1988 年に MS コンチン錠 10mg、1990 年に MS コンチン錠 30mg、1994 年に MS コンチン錠 60mg の製造承認をそれぞれ取得した。

1991 年 12 月に「用法・用量」について、1 日投与量変更（20～60 mg が 20～120 mg）の一部変更を申請し、1993 年 3 月承認された。

MS コンチン錠 10mg、30mg について、1988 年 9 月から使用成績調査を実施し、1992 年 12 月に再審査申請を行った結果、1993 年 9 月 8 日に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 各種癌の激しい疼痛に対し 1 日 2 回の経口投与で鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (2) 重大な副作用：ショック、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、肝機能障害があらわれるとの報告がある。（「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

徐放性製剤であり、12 時間ごと投与時の血漿中濃度は、モルヒネ塩酸塩水溶液 4 時間ごと投与時の血漿中濃度とほぼ同等である。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024 年 11 月時点)

## 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

MSコンチン®錠10mg

MSコンチン®錠30mg

MSコンチン®錠60mg

#### (2) 洋名

MS CONTIN® Tablets

#### (3) 名称の由来

Morphine Sulfate Continuous Tablet

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

モルヒネ硫酸塩水和物（JAN） [日局]

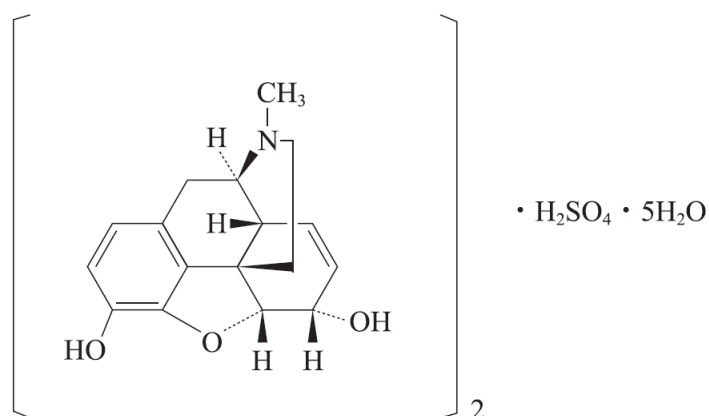
#### (2) 洋名（命名法）

Morphine Sulfate 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：(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）又は本質

(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**

治験成分記号 : S-8114

### 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 [1]。

希水酸化ナトリウム試液に溶ける [1]。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性 [1]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
ギ酸	1 mL 未満	極めて溶けやすい
水	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	1000 mL 以上 10000 mL 未満	極めて溶けにくい

\*：日局 18 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

1.17 [pH 7.4、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） [1]

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
苛酷試験	加温 加湿	40℃、遮光 75%RH	シャーレ	6 ヶ月	規格内
	加温	50℃、遮光	気密容器 (透明ガラス瓶)	6 ヶ月	規格内
	加湿	25℃、遮光 85%RH	シャーレ	6 ヶ月	規格内
	曝光	室温、1 万 lx/hr	開放 (シャーレ)	14 日	外観がわずかに灰白色に変化したが、その他の試験項目では変化を認めず安定であった。
長期保存試験	室温、散光	気密容器 (透明ガラス瓶)	16 ヶ月	外観はわずかに灰白色に変化したが、その他の試験項目では変化を認めず安定であった。	
	25℃、散光 75%RH	シャーレ	16 ヶ月	外観はわずかに灰白色に変化したが、その他の試験項目では変化を認めず安定であった。	
試験項目：①性状、②確認試験、③純度試験（溶状、類緑物質）、④水分、⑤分解物の確認（薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー）、⑥含量（非水滴定法）					

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) 確認試験法

日局「モルヒネ硫酸塩水和物」の確認試験法<sup>[1]</sup>

#### 1) 紫外可視吸光度測定法

水溶液は参照スペクトル 1 と同一波長に同様の強度の吸収を認める。また、希水酸化ナトリウム試液溶液は参照スペクトル 2 と同一波長に同様の強度の吸収を認める。

#### 2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 3) 硫酸塩による定性反応 (1) 及び (3)

定性反応 (1)：硫酸塩の溶液に塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けない。

定性反応 (3)：硫酸塩の溶液に等容量の希塩酸を加えても白濁しない。また、二酸化硫黄のにおいを発しない。

### (2) 定量法

日局「モルヒネ硫酸塩水和物」の定量法<sup>[1]</sup>

滴定終点検出法（電位差滴定法）

## IV. 製剤に関する項目










### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	MSコンチン錠10mg	MSコンチン錠30mg	MSコンチン錠60mg	
性状・剤形	うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.4 mm	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.4 mm	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.4 mm	
質量	約 0.155 g	約 0.155 g	約 0.155 g	

#### (3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	MSコンチン錠10mg	MSコンチン錠30mg	MSコンチン錠60mg
識別コード	Ⓢ902 : 10	Ⓢ902 : 30	Ⓢ902 : 60
記載場所	錠、PTPシート	錠、PTPシート	錠、PTPシート

#### (4) 製剤の物性

##### 1) オートグラフによる荷重試験

PTP シートのポケット上面に 5 kgf 以上の荷重を加えたとき、錠剤のひび、割れが認められた。(5 kgf の荷重とは、例えば 5 kg の鉄アレイを PTP シートのポケット上面に置いた場合に相当する。)

表Ⅳ-3 オートグラフによる荷重試験

試験区分	PTP シート ポケット上 面の荷重	試験結果	
		錠剤の割れ	PTP シートポケットの変形
荷重試験	4 kgf	割れなし	変形なし
	5 kgf	ひびあり	変形なし
	6 kgf	割れ (小) あり	変形なし
	7 kgf	割れ (小) あり	変形なし
	8 kgf	割れ (中) あり	変形あり
	10 kgf	割れ (中) あり	変形あり
	15 kgf	割れ (大) あり	変形あり
	20 kgf	割れ (大) あり	変形あり

##### 2) 衝撃試験

100 g 分銅を 10 cm 以上の高さから PTP シートのポケット上面に落下させたとき、錠剤のひび、割れが認められた。

表Ⅳ-4 衝撃試験

試験区分	100 g 分銅の 落下高さ	試験結果	
		錠剤の割れ	PTP シートポケットの変形
衝撃試験	10 cm	ひびあり	変形あり
	20 cm	割れ (中～大) あり	変形あり
	30 cm	割れ (大) あり	変形あり
	40 cm	割れ (大) あり	変形あり

#### (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

表IV-5 成有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	MSコンチン錠10mg	MSコンチン錠30mg	MSコンチン錠60mg
有効成分	1錠中 モルヒネ硫酸塩水和物 10 mg	1錠中 モルヒネ硫酸塩水和物 30 mg	1錠中 モルヒネ硫酸塩水和物 60 mg
添加剤	無水乳糖、ヒドロキシエチルセルロース、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン	無水乳糖、ヒドロキシエチルセルロース、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール400、赤色3号アルミニウムレーキ、青色1号アルミニウムレーキ、酸化チタン	無水乳糖、ヒドロキシエチルセルロース、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール400、黄色5号アルミニウムレーキ、酸化チタン

(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

表IV-6 製剤の安定性

試験区分	保存条件	包装形態	製剤	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	PTP包装	10 mg 錠	60 ヶ月	規格内
			30 mg 錠		
			60 mg 錠		

試験項目：性状、製剤均一性、溶出性、含量\*

\*：測定法；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

社内資料 [2]

## 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（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 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

#### 〈MS コンチン錠 10mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

#### 〈MS コンチン錠 30mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

#### 〈MS コンチン錠 60mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP シート 表面：ポリプロピレン  
裏面：アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. 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

通常、成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

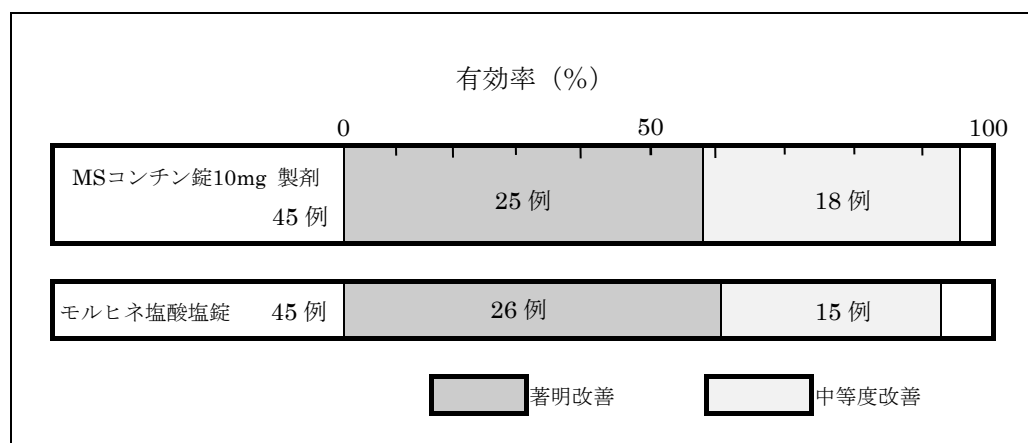
###### ① MS コンチン錠 10mg 製剤とモルヒネ塩酸塩錠との比較<sup>[3]</sup>

経口モルヒネ 1 日 60 mg の投与で疼痛がコントロールされているがん患者を対象とし、MS コンチン錠 10mg 製剤 1 日 2 回（1 回 30 mg）、及びモルヒネ塩酸塩錠 1 日 5 回（1 回 10 mg を 4 回、就寝時 20 mg を 1 回）経口投与による有用性を単一盲検交叉比較試験により検討した。

有効率（著明改善＋中等度改善）は、MS コンチン錠 10mg 製剤が 95.6%（43 例/45 例）、モルヒネ塩酸塩錠が 91.1%（41 例/45 例）であり、モルヒネ塩酸塩錠 1 日 5 回経口投与の有効率とほぼ同等であったことから、MS コンチン錠 10mg 製剤 1 日 2 回経口投与の有効性が確認された。

副作用は、MS コンチン錠 10mg 製剤では、安全性評価対象例 51 例中 15 例（29%）に 23 件認められ、主な症状は便秘、嘔気 各 6 件、嘔吐が 4 件、眠気・傾眠が 3 件等であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。モルヒネ塩酸塩錠では、安全性評価対象例 50 例中 19 例（38%）に 26 件認められ、主な症状は便秘、嘔気 各 7 件、眠気・傾眠が 4 件、嘔吐が 3 件等であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

図 V-1 MS コンチン錠 10mg 製剤とモルヒネ塩酸塩錠の有効率

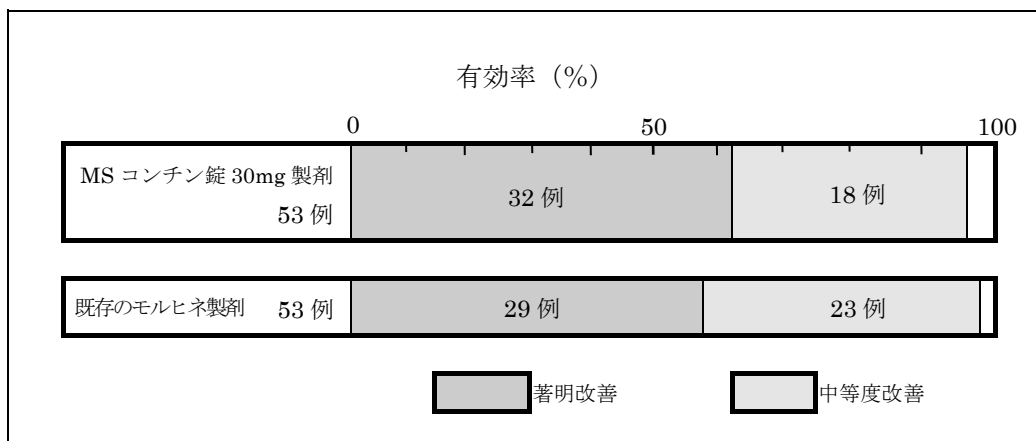


② MS コンチン錠 30mg 製剤と既存のモルヒネ製剤との比較 [4]

既存のモルヒネ製剤（モルヒネ塩酸塩製剤又は MS コンチン錠 10mg 製剤）でがん疼痛がコントロールされている 53 例を対象に対応量の MS コンチン錠 30mg 製剤に切り替え、既存のモルヒネ製剤と比較して検討した。有効率（著明改善＋中等度改善）は、MS コンチン錠 30mg 製剤が 94.3%（50 例/53 例）、既存のモルヒネ製剤が 98.1%（52 例/53 例）であり、ほぼ同等の有効性を示した。

副作用は、MS コンチン錠 30mg 製剤では、安全性評価対象例 68 例中 31 例（46%）に 35 件認められ、主な症状は嘔気・嘔吐、便秘 各 11 例（16%）、眠気 6 例（9%）、食欲不振 3 例（4%）等であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。既存のモルヒネ製剤は、安全性評価対象例 68 例中 30 例（44%）認められ、MS コンチン錠 30mg 製剤とほぼ同等であった。

図 V-2 MS コンチン錠 30mg 製剤と既存モルヒネ製剤の有効率



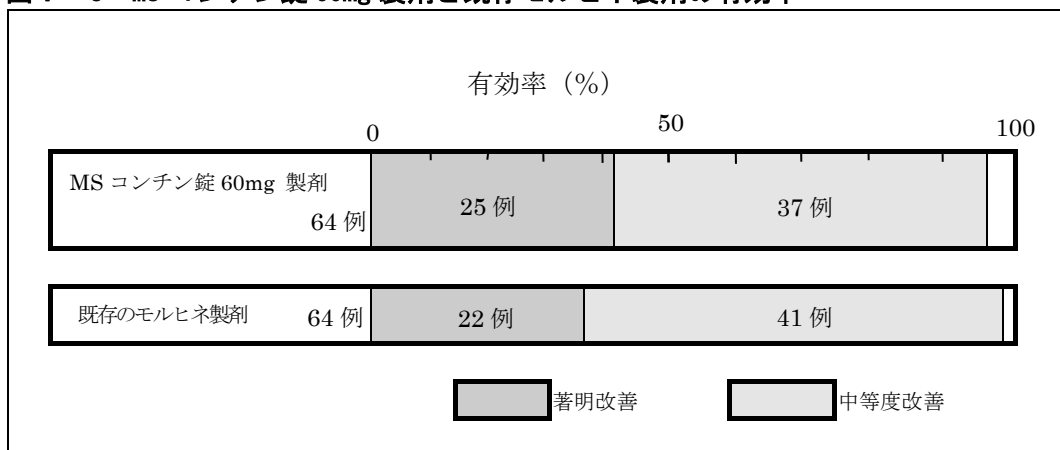
### ③ MS コンチン錠 60mg 製剤と既存のモルヒネ製剤との比較 [5]

既存のモルヒネ製剤（モルヒネ塩酸塩製剤又は MS コンチン錠 10mg、30mg 製剤）でがん疼痛がコントロールされている 64 例を対象に対応量の MS コンチン錠 60mg 製剤に切り替え、既存のモルヒネ製剤と比較して検討した。

有効率（著明改善＋中等度改善）は、MS コンチン錠 60mg 製剤が 96.9%（62 例/64 例）、既存のモルヒネ製剤が 98.4%（63 例/64 例）であり、ほぼ同等の有効性を示した。

副作用は、MS コンチン錠 60mg 製剤では、安全性評価対象例 70 例中 21 例（30%）に 26 件認められ、主な症状は便秘 11 例（16%）、嘔気 7 例（10%）、眠気 3 例（4%）等であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。既存のモルヒネ製剤では、安全性評価対象例 70 例中 22 例（31%）に 30 件認められ、主な症状は便秘 14 例（20%）、嘔気 8 例（11%）、眠気 3 例（4%）等であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

図 V-3 MS コンチン錠 60mg 製剤と既存モルヒネ製剤の有効率



## 2) 安全性試験

### 長期投与試験 [6]

MS コンチン錠 10mg 製剤を 28 日以上（範囲：28 日～456 日）経口投与された 78 例の長期反復投与例の有効性を検討した。

有効率（著明改善＋中等度改善）は 98.7%（77 例/78 例）であり、長期投与においてもがん疼痛を継続的に消失ないし緩和させており、痛みの除去にモルヒネ投与が必要ながん患者にすぐれた効果が認められた。

副作用に関しては、当試験が長期投与でのがん疼痛治療における有用性評価を目的としたため、投与が 28 日未満で終わった症例は、投与期間が短いという理由で対象から除外した。副作用は、安全性評価対象例 84 例中 45 例（54%）に 68 件認められ、主な症状は便秘 18 例（21%）、眠気・傾眠 13 例（16%）、嘔気 12 例（14%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

## (5) 患者・病態別試験

MS コンチン錠 10mg 製剤を用いて、中等度以上のがん疼痛を対象に実施した一般臨床試験である第Ⅱ相試験（14日間投与）60例、第Ⅲ相長期投与試験96例、及び第Ⅲ相比較試験（3日間投与）46例の、いずれも有効性評価対象例の合計202例を対象に有効性を検討した。

疼痛の原因別での中等度改善以上の有効率を表V-1に示す。

**表V-1 疼痛の原因別有効率**

疼痛の原因	有効率 (%) *
骨転移	91.2 (52/57)
神経圧迫	91.7 (22/24)
軟部組織浸潤	92.6 (25/27)
内臓転移	100 (20/20)
骨転移＋神経圧迫	100 (20/20)
神経圧迫＋軟部組織浸潤	100 (21/21)
その他	94.1 (32/34)
合計	94.6 (191/202)

\* : (中等度改善以上/有効性評価対象例数) ×100

## (6) 治療的使用

- 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

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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

国内臨床試験（増量時の初回至適投与量）<sup>[7]</sup>

既存の経口モルヒネ製剤1日投与量60mg以下では効果不十分ながん疼痛患者151例を対象に、MS コンチン錠10mg製剤及び30mg製剤を用いて増量による初回至適投与量を検討した。なお、増量前のモルヒネ1日投与量は60mg投与例が151例中139例（92.1%）であった。

1日投与量61mg以上に増量後の初回至適投与量は、90mgが58例（38.4%）と最も多く、次いで80mgの38例（25.2%）で、120mgまでに132例（87.4%）の初回至適投与量が得られた。MS コンチン錠の1日投与量を120mgまでに増量することの意義が裏付けられたと考えられる。

試験終了時における副作用発現頻度は50.3%（83/165例）であった。主な副作用は、便秘19.4%（32/165例）、眠気18.8%（31/165例）、嘔気17.6%（29/165例）であった。

## 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

モルヒネ塩酸塩水和物、ペチジン塩酸塩、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、塩酸ペンタゾシン、ペンタゾシン、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプレノルフィン、フェンタニルクエン酸塩、フェンタニル、レミフェンタニル、タペンタドール塩酸塩、メサドン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オピオイド受容体を介して作用を示す。大脳皮質知覚領域の痛覚閾値を上昇させるほか、痛覚伝導路のうち脊髄以上の部位に作用し、脳幹の下降性抑制系の賦活や、視床及び脊髄後角を抑制する。

#### (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、酢酸ライジング法及びラットの 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 [8]。

表VI-1 鎮痛作用に関する試験方法及び成績

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

ED<sub>50</sub> : 50%有効用量

#### (3) 作用発現時間・持続時間

効果発現時間は、1時間30分～2時間である。

## 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

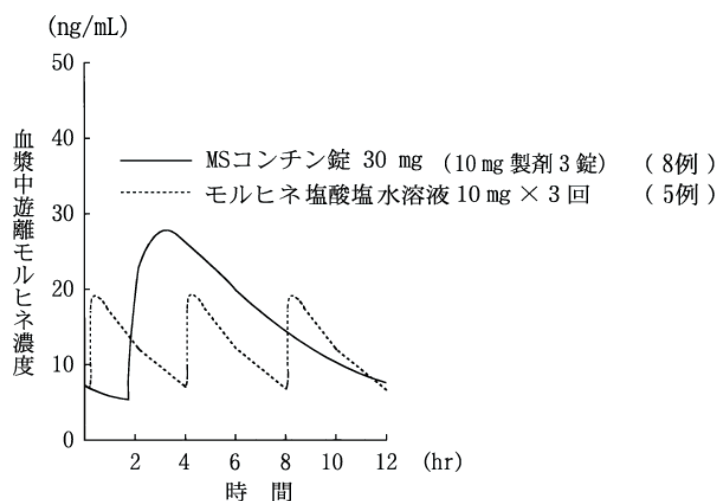
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

がん疼痛患者を対象として、MS コンチン錠 1 回 30 mg (10 mg 製剤 3 錠) を 12 時間ごと経口投与時と、モルヒネ塩酸塩水溶液 1 回 10 mg を 4 時間ごと経口投与時の、定常状態における薬物動態について比較、検討した。

速度論的に解析可能であった症例の血漿中濃度の平均値を用いて血漿中濃度曲線を予測して検討した結果、MS コンチン錠 12 時間ごと投与時の血漿中濃度は、モルヒネ塩酸塩水溶液 4 時間ごと投与時の血漿中濃度とほぼ同等であった [9]。

図VII-1 MS コンチン錠及びモルヒネ塩酸塩水溶液経口投与時の血漿中遊離モルヒネ濃度予測曲線



(測定法：HPLC) (平均値)

MS コンチン錠投与時のモルヒネの消失速度はモルヒネ塩酸塩水溶液投与時とほぼ一致し、AUC も両者でほぼ同じ値を示し、差は認められなかった。しかし、MS コンチン錠の吸収速度は遅く、 $T_{max}$  は長く、 $C_{max}$  は低く (単位量あたり) なり、本剤の徐放性が示された [9]。

表VII-1 MS コンチン錠及びモルヒネ塩酸塩水溶液の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	$C_{max}^{*1}$ (ng/mL)	$T_{max}^{*1}$ (hr)	$AUC_{0-12}^{*1}$ (ng · hr/mL)	$T_{1/2} (kab)$ (hr)	$T_{1/2} (kel)$ (hr)
MS コンチン錠	30 <sup>*2</sup>	8	29.9 ± 13.3	2.7 ± 0.8	165.5 ± 78.3	0.41 ± 0.27	2.58 ± 0.85
モルヒネ塩酸塩水溶液	10 <sup>*3</sup>	5	19.5 ± 8.1	0.5 ± 0.2	160.8 ± 44.1 <sup>*4</sup>	0.12 ± 0.07	2.90 ± 1.14

(測定法：HPLC) (平均値 ± 標準偏差)

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度、 $T_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間、

$AUC_{0-12}$  : 投与から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{1/2} (kab)$  : 吸収半減期、 $T_{1/2} (kel)$  : 消失半減期

\*1 : パラメータから計算

\*2 : 10 mg 製剤 3 錠を 12 時間ごと投与

\*3 : 10 mg を 4 時間ごと投与

\*4 : 10 mg 3 回投与時の AUC に換算

表Ⅶ-2 がん患者でのモルヒネ硫酸塩徐放錠経口投与時の定常状態におけるモルヒネ-6-グルクロナイド (M-6-G) の薬物動態パラメータ [9]

活性代謝物	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> * (ng/mL)	T <sub>max</sub> * (hr)	AUC <sub>0-12</sub> * (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (k <sub>ab</sub> ) (hr)	T <sub>1/2</sub> (k <sub>el</sub> ) (hr)
M-6-G	30	8	138.4 ± 35.4	4.3 ± 2.3	1057.4 ± 231.5	0.97 ± 0.70	4.66 ± 1.11

\*：パラメータから計算

(測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

### (3) 中毒域

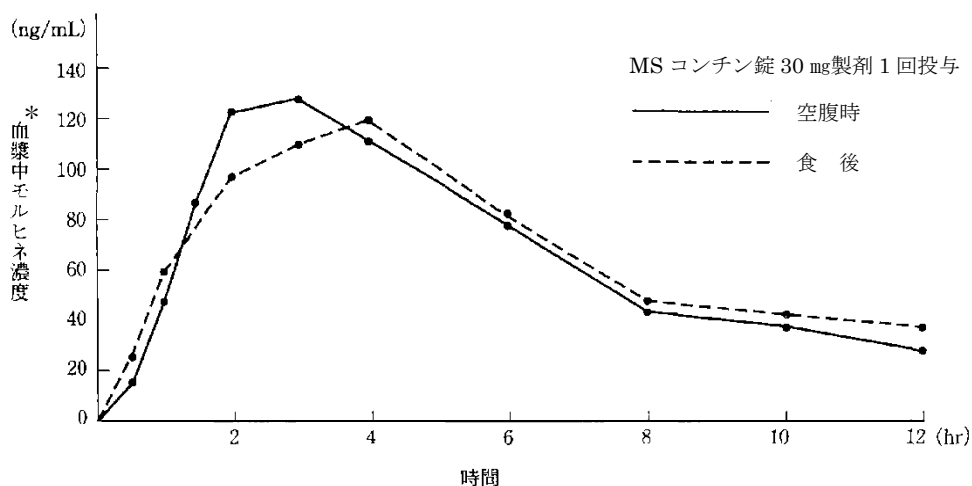
該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人 10 例において、MS コンチン錠 (30 mg 製剤 1 回経口投与) の吸収は食事によってほとんど影響を受けなかった [10] (外国人データ)。

図Ⅶ-2 食事の影響



\*遊離モルヒネ及び代謝物を含むモルヒネ濃度

[測定法：ラジオイムノアッセイ (RIA)] (10 例、平均値)

#### 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**

(1) バイオアベイラビリティ（絶対的バイオアベイラビリティ）

生物学的利用率 22.4%（健康成人 6 例に、MS コンチン錠 10mg 1 回経口投与時の平均値）<sup>[11]</sup>  
（外国人データ）

(2) 吸収部位

胃腸管から容易に吸収される。主として小腸上部で吸収される<sup>[12] [13] [14]</sup>。

(3) 腸肝循環

腸肝循環がある<sup>[12]</sup>。

**5. 分布**

(1) 血液—脳関門通過性

通過する<sup>[12]</sup>。

(2) 血液—胎盤関門通過性

胎盤関門を通過する<sup>[12]</sup>。

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行する<sup>[12]</sup>。

(4) 髄液への移行性

髄液中にモルヒネ-3-グルクロナイド、モルヒネ-6-グルクロナイドが認められる<sup>[12]</sup>。

(5) その他の組織への移行性

腎臓、肝臓、肺、脾臓、脳、骨格筋等へ移行する<sup>[12]</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

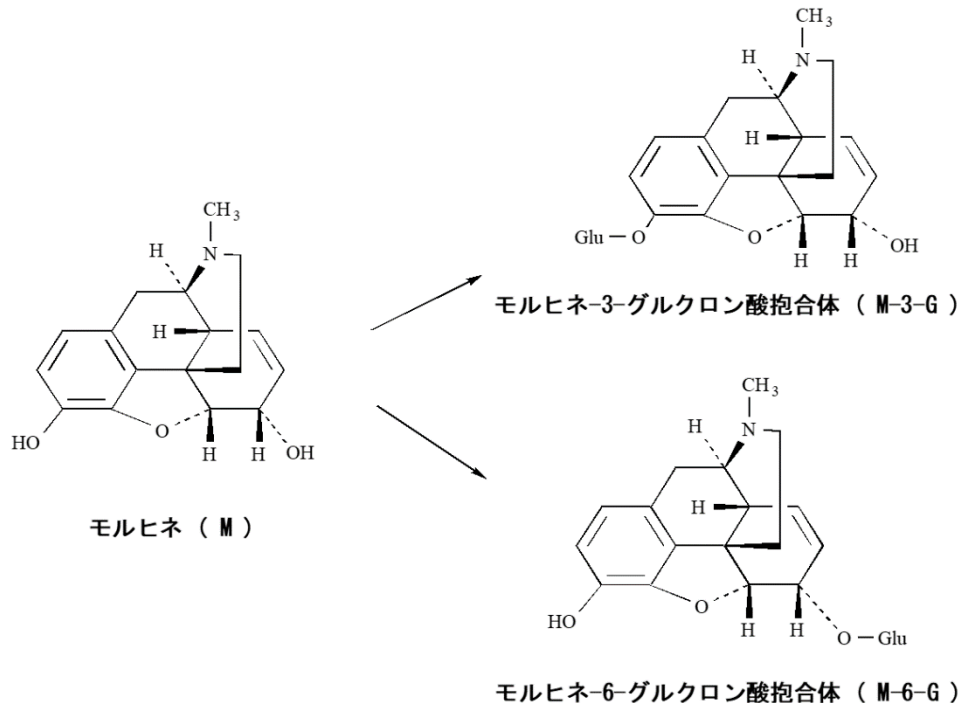
約 35%<sup>[1] [12]</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

- 1) 代謝部位：肝臓
- 2) 代謝経路：モルヒネの代謝の主なものはグルクロン酸抱合である。3位及び6位の水酸基が抱合体となって排泄される [1] [15] [16] (外国人データ)。

図VII-3 モルヒネの代謝



### (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 [12]。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

モルヒネ-6-グルクロナイドは薬理活性を有する [1] [10] [17]。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として腎

### (2) 排泄率

がん疼痛患者 12 例の MS コンチン錠 1 回 30 mg、1 日 2 回投与時の定常状態時におけるモルヒネ、モルヒネ-6-グルクロナイド、モルヒネ-3-グルクロナイド及びこれら 3 者の合計の 24 時間の全尿中排泄率 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 2.6±2.6%、4.8±1.8%、21.6±11.2%、29.1±4.1%であった [9]。

## 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

血液透析：透析によってモルヒネは微量が除去される。モルヒネ-6-グルクロナイド、モルヒネ-3-グルクロナイドの透析性は不明であるが、大量に除去することは不可能である [18] [19]。

腎不全患者及び血液透析患者において、モルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害あるいは遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある [19] [20]。

## 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。]

（解 説）

モルヒネは呼吸を抑制する。呼吸障害が基礎にない場合には臨床上問題になることはまれである。しかし、既に重篤な呼吸抑制のある患者の場合には、呼吸が更に抑制される。

モルヒネの呼吸抑制作用は、

- (1) 呼吸中枢の CO<sub>2</sub> に対する反応性の低下
- (2) 呼吸リズムを調整する脳橋及び延髄中枢を抑制し、延髄呼吸中枢の電氣的刺激に対する反応性を抑制等による。

〔参 考〕

山崎章朗：ターミナルケア. 1993；3：31

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）. 東京：廣川書店；2022. p585

##### 2.2 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]

（解 説）

モルヒネは肥満細胞からヒスタミンを遊離し、気管支（平滑筋）を収縮させる。

また延髄の咳嗽中枢へ直接作用して咳嗽反射を抑制し、分泌物を乾燥（より粘稠に）させることにより、気道抵抗が大きくなり発作を増強させる<sup>[21]</sup>。

〔参 考〕

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）. 東京：廣川書店；2022. p588

##### 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

（解 説）

モルヒネは肝臓で代謝されるので、重篤な肝障害のある患者では遊離型モルヒネが高濃度になり昏睡に陥ることがある。

〔参 考〕

Laidlaw, J. et al.：Gastroenterology. 1961；40：389-396（PMID：13758327）

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）. 東京：廣川書店；2022. p596

#### 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。]

(解説)

慢性肺疾患に心不全を続発した患者の多くは正常範囲内の肺機能を有しているようにみえるが、既に呼吸数が増加するという代償機構を利用している。また、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下している。その上にモルヒネを投与すると脳幹呼吸中枢の CO<sub>2</sub> に対する反応性が更に低下し、呼吸抑制や循環不全が増強される。

[参考]

Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻 (橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p596

#### 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。]

(解説)

モルヒネは痙攣を誘発することがある。介在ニューロンによる GABA 遊離の抑制が考えられている。

[参考]

Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻 (橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p587

#### 2.6 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]

(解説)

アルコールとモルヒネの併用は中枢神経抑制、呼吸抑制、血圧低下を増強する。

[参考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2210

#### 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

(解説)

発疹、蕁麻疹、そう痒感、顔面腫脹等があらわれることがある。

[参考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2213

#### 2.8 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。] [9.1.1 参照]

(解説)

モルヒネは止瀉作用を有するので、腸管内容物の停滞時間を延長させ、毒素の吸収を助長し、溶血性尿毒症症候群 (HUS ; hemolytic uremic syndrome) に進展するなど症状が悪化する可能

性がある。

[参 考]

日本薬剤師会：日本薬剤師会雑誌. 1996；48：1617

小池麒一郎ほか：日本医師会雑誌. 1996；116：711

Cimolai, N. et al.：J. Pediatrics. 1990；116：589 -592 (PMID：2181099)

## 2.9 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 [10.1 参照]

(解 説)

ナルメフェン塩酸塩水和物錠において、「オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者」を禁忌、「オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）（ただし、緊急事態により使用する場合を除く）」を併用禁忌に記載して注意喚起が行われていることから、本剤の「禁忌」及び「相互作用：併用禁忌」の項にナルメフェン塩酸塩水和物錠を追記し、注意喚起を図ることとした。

### 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。  
[11.1.2 参照]

(解 説)

薬物依存には、身体的依存と精神的依存がある。

身体的依存とは長期に反復投与したモルヒネを突然中止したり、オピオイド拮抗薬を投与することにより退薬症候が出現する状態である。モルヒネを漸減し、中止する限り退薬症候は出現しない。

精神的依存とは薬を求め歩いて入手に専念し、その効果の体験を嗜癖する状態であるが、がん患者の除痛に必要なモルヒネを WHO 方式がん疼痛治療法の基本原則に従って投与する限りこの発生は皆無に等しいとされている。

[参 考]

世界保健機関編：がんの痛みからの解放 第 2 版（武田文和訳）．東京：金原出版；1996. p22-23

**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。

(解説)

モルヒネの中枢神経抑制作用により眠気、めまいを起こすことがある。特に、投与初期、増量時、過量投与時、高齢者、衰弱患者では注意する。

[参考]

恒藤暁ほか：最新医学. 1990；45：1422

**8.3** 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

(解説)

増量投与試験において、増量後に副作用の症状の程度が中等度、高度が多く観察されたため、増量時には副作用に対する一層の配慮が必要である [7]。

## 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 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長を来すおそれがある。 [2.8 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.8」の項参照

##### 9.1.2 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。

(解説)

急性心筋梗塞の患者では、モルヒネに対する心血管系反応（例えば血圧降下）は正常人よりも顕著である。また、循環血液量減少のある患者はモルヒネの血圧低下作用に敏感であり、循環血液量減少性ショックは増悪する。

[参考]

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）. 東京：廣川書店；2022. p588

##### 9.1.3 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。

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項参照

#### 9.1.4 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。

(解説)

頭部傷害あるいは外傷により既に脳脊髄圧が亢進している場合には、モルヒネの呼吸抑制作用や頭蓋内圧上昇作用が著明に増強する。

[参考]

Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻 (橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p596

#### 9.1.5 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。

(解説)

モルヒネの呼吸抑制作用や血圧低下作用等に対する感受性が高い。

[参考]

Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻 (橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p596-597

#### 9.1.6 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。

(解説)

代謝性アシドーシスの場合には肺胞換気亢進による呼吸性調節等の代償機構が働くが、モルヒネの呼吸抑制作用が加わり、代償機構が抑制されるおそれがある。

[参考]

高橋進ほか : 日本臨牀. 1981 ; 39 : 62

#### 9.1.7 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。

(解説)

中枢神経抑制作用が強くあらわれる。呼吸抑制と中枢神経系の抑制延長の危険性が増加する。

[参考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2187

#### 9.1.8 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。

(解説)

コルチゾールやアルドステロンが低下し、低 Na 血症、高 K 血症を来し、代謝性アシドーシ

スを示す。

[参 考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2187

#### 9.1.9 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

[参 考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2187

#### 9.1.10 衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

(解 説)

衰弱者、重症の患者はオピオイド鎮痛剤の作用に対する感受性が高い。特に、呼吸抑制に対する感受性が高い。

[参 考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2188

#### 9.1.11 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。

(解 説)

モルヒネは治療量で尿管の緊張増強、収縮増強を示すことがある。また排尿反射を抑制し、外括約筋の緊張及び膀胱の容量は増大する。

[参 考]

Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻 (橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p590

恒藤暁ほか : 最新医学. 1990 ; 45 : 2230

#### 9.1.12 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。

(解 説)

胃 : モルヒネは胃運動を減少させ、それによって胃内容排出時間は延長する。胃前庭部及び十二指腸上部の緊張は増加する。

小腸 : 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共に肛門括約筋の緊張を高める作用がある。

[参 考]

武田文和：最新医学. 1990；45：990

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）．東京：廣川書店；2022. p589

#### 9.1.13 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発するおそれがある。

(解 説)

モルヒネ様薬物は、介在ニューロンによると考えられる GABA 遊離の抑制の結果、海馬の錐体細胞を興奮させる。

[参 考]

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）．東京：廣川書店；2022. p587

USP DI；Vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village：Thomson MICROMEDEX；2007. p2187

#### 9.1.14 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。

(解 説)

Oddi 筋を収縮し、胆管圧を上昇させる。

[参 考]

Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）．東京：廣川書店；2022. p589

Martindale；The complete drug reference, 33rd ed., (Sweetman, S. C. et al., ed.). London：Pharmaceutical Press；2002. p56

#### 9.1.15 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。

(解 説)

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.12」の項参照

## (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。

腎不全患者及び血液透析患者において、薬理活性をもつ代謝物のモルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害あるいは遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある [19] [20]。

#### (解 説)

肝機能障害によりモルヒネの代謝が遅延することがある。また、腎機能障害によりモルヒネの排泄が低下することがある。したがって、肝・腎機能障害のある患者ではモルヒネあるいはモルヒネ代謝物が蓄積し、作用が強くあらわれることがある。

また、腎不全患者及び血液透析患者において、活性代謝物モルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害あるいは遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある [19] [20]。

#### [参 考]

世界保健機関編：がんの痛みからの解放 第2版（武田文和訳）．東京：金原出版；1996. p20  
Yaksh, T. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻（橋本敬太郎ほか監訳）．東京：廣川書店；2022. p594

## (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]

#### (解 説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

#### 9.3.2 肝機能障害のある患者（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。

#### (解 説)

「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

## (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。動物試験（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 [22] [23]。

**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）

「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。

（解 説）

新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高い。

〔参 考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2187

## (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。

（解 説）

高齢者は、特に呼吸抑制の感受性が高い。また、高齢者は前立腺肥大あるいは前立腺障害及び高齢による腎機能障害を起こしやすく、オピオイド誘発性の尿貯留は悪影響を及ぼすおそれがある。更に、高齢者は薬物の代謝又は排泄が遅い。

〔参 考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2188

## 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 [2.9 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。	$\mu$ オピオイド受容体拮抗作 用により、本剤の作用が競合 的に阻害される。

（解 説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.9」の項参照

### (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 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 $\beta$ 遮断剤 アルコール	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。

（解 説）

中枢神経抑制作用を増強し、呼吸抑制や低血圧等を生じることがある。

〔参 考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood  
Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2210

仲川義人：医薬品相互作用 第2版. 大阪：医薬ジャーナル社；1998. p1064-1069

Martin, E. W. et al. : マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表  
第2版 (吉利和ほか監訳) . 東京：廣川書店；1984. p312-313

酒井正雄：向精神薬の相互作用. 大阪：塩野義製薬；1992. p24, 71

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
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。

（解 説）

併用中及び併用後は、プロトロンビン時間を測定し、抗凝血剤の投与量を調節する。

〔参 考〕

Martin, E. W. et al. : マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表  
第2版 (吉利和ほか監訳) . 東京：廣川書店；1984. p312-313

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
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ことがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。

（解説）

抗コリン作動性薬剤もまた消化管運動、排尿等を抑制する。

〔参考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2210

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
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。

（解説）

モルヒネは、肝臓で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。

〔参考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2212

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
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8 mg 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。	$\mu$ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

（解説）

ブプレノルフィンは $\mu$ 受容体の部分アゴニストで、 $\mu$ 受容体に対する結合親和性が高く、解離が遅い。モルヒネとブプレノルフィンを併用すると、オピオイド受容体に結合しているアゴニスト（モルヒネ）が部分アゴニスト（ブプレノルフィン）に置き換えられてしまうため、モルヒネの鎮痛効果が低下するおそれがある。

〔参考〕

世界保健機関編：がんの痛みからの解放 第2版（武田文和訳）．東京：金原出版；1996. p28-29

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2211

## 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
クロピドグレル硫酸塩 チカグレロル プラスグレル塩酸塩	左記の薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	本剤の消化管運動抑制作用に関連すると考えられる。

（解説）

モルヒネ製剤と P2Y<sub>12</sub> 受容体阻害剤（クロピドグレル硫酸塩、チカグレロル、プラスグレル塩酸塩）との相互作用が示唆される文献報告 [24] [25] [26] [27] 及び海外におけるモルヒネ製剤の注意喚起状況を踏まえ、追記した。

## 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 ショック（頻度不明）

###### 11.1.2 依存性（頻度不明）

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]

###### 11.1.3 呼吸抑制（0.7%）

息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。

###### 11.1.4 錯乱（1.7%）、せん妄（頻度不明）

###### 11.1.5 無気肺（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）

###### 11.1.6 麻痺性イレウス（頻度不明）、中毒性巨大結腸（頻度不明）

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。

###### 11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇等があらわれることがある。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒感等
循環器			不整脈、血圧変動、顔面潮紅等
精神神経系	眠気・傾眠 (11.2%)	不安定感、意識障害、発汗、めまい、視調節障害等	不穏、不安、興奮、痛覚過敏 <sup>注)</sup> 、アロディニア
消化器	便秘 (13.3%)、悪心 (14.3%)、嘔吐、口渇	食欲不振	
その他			排尿障害、頭蓋内圧の亢進

注) 増量により痛みが増悪する。

## ◆ 副作用頻度一覧表等

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

対象	時期		使用成績調査の累計 (1988.9 ~ 1992.9)		計	
	承認時までの状況					
調査施設数	27		439		459	
安全性評価対象例数	294		2503		2797	
副作用発現例数	130		604		734	
副作用発現件数	206		878		1084	
副作用発現率 (%)	44.2		24.13		26.24	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)					
皮膚・皮膚付属器障害	0	—	8	0.32	8	0.29
湿疹	0	—	1	0.04	1	0.04
そう痒感	0	—	1	0.04	1	0.04
そう痒症〔皮膚〕	0	—	1	0.04	1	0.04
発疹	0	—	5	0.20	5	0.18
中枢・末梢神経系障害	14	4.8	51	2.04	65	2.32
手指のこわばり	0	—	1	0.04	1	0.04
眩暈	0	—	1	0.04	1	0.04
意識混濁	3	1.0	3	0.12	6	0.21
意識障害	0	—	10	0.40	10	0.36
もうろう状態	0	—	2	0.08	2	0.07
手指冷感	0	—	1	0.04	1	0.04
錯乱	5	1.7	7	0.28	12	0.43

	承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1988.9 ~ 1992.9)		計	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)					
失見当識	0	—	6	0.24	6	0.21
混乱	1	0.3	0	—	1	0.04
指南力低下 (見当識障害)	0	—	3	0.12	3	0.11
四肢振戦	0	—	1	0.04	1	0.04
頭痛	1	0.3	1	0.04	2	0.07
頭重 (感)	0	—	1	0.04	1	0.04
譫妄	0	—	7	0.28	7	0.25
下肢しびれ (感)	0	—	1	0.04	1	0.04
しびれ (感) [手指]	0	—	1	0.04	1	0.04
不安定歩行	3	1.0	1	0.04	4	0.14
めまい	0	—	4	0.16	4	0.14
立ちくらみ	1	0.3	0	—	1	0.04
ふらつき (感)	3	1.0	7	0.28	10	0.36
ふらふら (感)	0	—	1	0.04	1	0.04
自律神経系障害	5	1.7	1	0.04	6	0.21
異常発汗	1	0.3	0	—	1	0.04
発汗	2	0.7	1	0.04	3	0.11
冷汗	2	0.7	0	—	2	0.07
視覚障害	1	0.3	0	—	1	0.04
調節異常	1	0.3	0	—	1	0.04
精神障害	33	11.2	79	3.16	112	4.00
傾眠	6	2.0	13	0.52	19	0.68
眠気	27	9.2	36	1.44	63	2.25
幻覚	0	—	7	0.28	7	0.25
幻視	0	—	1	0.04	1	0.04
記憶力低下	0	—	1	0.04	1	0.04
いらいら感	1	0.3	0	—	1	0.04
躁状態	0	—	1	0.04	1	0.04
気分高揚	0	—	2	0.08	2	0.07
不穏	0	—	8	0.32	8	0.29
妄想	0	—	1	0.04	1	0.04
身体的薬物依存	0	—	10	0.40	10	0.36
精神的薬物依存	0	—	10	0.40	10	0.36
消化管障害	100	34.0	525	20.97	625	22.35
胃潰瘍	0	—	2	0.08	2	0.07
イレウス	0	—	4	0.16	4	0.14
嚥下困難	1	0.3	0	—	1	0.04
嘔気	36	12.2	161	6.43	197	7.04
悪心	3	1.0	30	1.20	33	1.18
吐き気	3	1.0	0	—	3	0.11
むかつき	0	—	8	0.32	8	0.29
嘔吐	24	8.2	102	4.08	126	4.50
下痢	0	—	2	0.08	2	0.07
口渇	16	5.4	2	0.08	18	0.64
食欲不振	7	2.4	17	0.68	24	0.86

	承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1988.9 ~ 1992.9)		計	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)					
食思不振	4	1.4	1	0.04	5	0.18
食欲減退	2	0.7	0	—	2	0.07
唾液分泌亢進	1	0.3	0	—	1	0.04
腹痛	1	0.3	4	0.16	5	0.18
胃痛	0	—	1	0.04	1	0.04
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	0	—	1	0.04	1	0.04
便秘	39	13.3	349	13.94	388	13.87
腹部膨満	0	—	6	0.24	6	0.21
腹部膨満感	1	0.3	5	0.20	6	0.21
イレウス〔麻痺性〕	0	—	1	0.04	1	0.04
運動障害〔腸管〕	0	—	1	0.04	1	0.04
肝臓・胆管系障害	0	—	1	0.04	1	0.04
肝機能障害	0	—	1	0.04	1	0.04
心拍数・心リズム障害	2	0.7	0	—	2	0.07
頻脈	2	0.7	0	—	2	0.07
呼吸器系障害	4	1.4	5	0.20	9	0.32
喘息	0	—	1	0.04	1	0.04
呼吸数減少	2	0.7	0	—	2	0.07
頻呼吸	1	0.3	0	—	1	0.04
呼吸不全	0	—	1	0.04	1	0.04
呼吸抑制	0	—	3	0.12	3	0.11
鼻閉	1	0.3	0	—	1	0.04
泌尿器系障害	3	1.0	10	0.40	13	0.46
クレアチニン上昇〔血中〕	1	0.3	0	—	1	0.04
尿閉	1	0.3	3	0.12	4	0.14
排尿困難	0	—	6	0.24	6	0.21
排尿障害	0	—	1	0.04	1	0.04
残尿感	1	0.3	0	—	1	0.04
BUN 上昇	1	0.3	0	—	1	0.04
一般的全身障害	1	0.3	7	0.28	8	0.29
疲労	0	—	1	0.04	1	0.04
倦怠 (感)	0	—	1	0.04	1	0.04
気分不良	0	—	1	0.04	1	0.04
倦怠 (感)〔全身〕	1	0.3	1	0.04	2	0.07
不快感	0	—	1	0.04	1	0.04
下肢脱力感	0	—	1	0.04	1	0.04
脱力 (感)	0	—	1	0.04	1	0.04

厚生省薬務局：医薬品研究. 1994；25：402

## 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。

[参 考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2218

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は徐放性の製剤であるため、かまずに服用するように指示すること。

(解 説)

本剤は、モルヒネ硫酸塩原薬に親水性添加物（ヒドロキシエチルセルロースや無水乳糖等）と水を加えて小さな顆粒を造り、その顆粒の表面を徐放化剤の高級アルコールで被覆したコーティング顆粒を1錠の中に約8000個集めて製錠している。このため、かんだり、粉碎したり、水に溶かして服用すると本剤の徐放性が失われるばかりでなく、従来のモルヒネ塩酸塩製剤の3倍量を服用することになる。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解 説)

日薬連発第54号（平成31年1月17日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」に基づく注意喚起である。

**14.1.3** 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。

(解 説)

患者等から使用せずに残った麻薬製剤を回収することは義務付けられていない。しかし、安全確保並びに適正使用の観点から、服用せず本剤が残った場合は医療機関等へ返納するよう患者等に指導すること。

なお、患者等から本剤が返納され廃棄を実施した場合には、「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」（平成23年4月 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）又は「薬局における麻薬管理マニュアル」（平成23年4月 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）に従って「調剤済麻薬廃棄届」を都道府県知事に提出し、廃棄手続きを実施すること。

## 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

表Ⅸ-1 一般薬理 [8]

	試験項目	動物種 (系統) 性、 <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	脳波	無麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3 ~ 4/群	経口	1, 10	1 mg/kg で著明な変化なし。 10 mg/kg で覚醒状態の持続や眠りの浅い状態から直接速波睡眠に移行するなどの変化が認められたが、脳波の異常波形の出現は全例においてみられなかった。
呼吸・循環器系	呼吸	無麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3 ~ 4/群	経口	1, 10	1 mg/kg で 1/3 例に、10 mg/kg で 2/3 例に呼吸数の増加が 120 分後をピークに認められた。
	血圧、心拍数、心電図	無麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3 ~ 4/群	経口	1, 10	血圧、心拍数及び心電図に著明な変化なし
	呼吸、血圧、心拍数、心電図	麻酔ネコ (雑種) 雌雄 各 3 ~ 4/群	経口	3, 9	3 mg/kg で一過性の呼吸数の減少や血圧低下を示し、心拍数は増加傾向、又は始終不安定であった。 9 mg/kg では投与 5 ~ 10 分後に著明な呼吸数の減少がみられた後、回復傾向に向かった。
自律神経系及び消化管	瞳孔径	ウサギ (日本白色種) 雄 5/群	経口	50, 150	150 mg/kg まで変化なし
	摘出回腸の自動運動	ウサギ (日本白色種) 雄、摘出回腸 3/群	<i>in vitro</i>		濃度 10 <sup>-6</sup> g/mL 以上で収縮高を減少
	摘出回腸の抗拘縮作用	モルモット (Hartley 系) 雄、摘出回腸 5/群	<i>in vitro</i>		アセチルコリン拘縮に対しては作用を示さなかった。セロトニン拘縮に対し非競合的拮抗作用を示し、ヒスタミン拘縮に対し競合的拮抗作用を示さなかった。
	摘出胃条片の抗拘縮作用	ラット (Wistar 系) 雄、摘出胃条片 5/群	<i>in vitro</i>		10 <sup>-5</sup> g/mL までセロトニン拘縮に対しては作用を示さない。
	生体位胃腸管運動	ウサギ (日本白色種) 雄 5/群	経口	1, 3	1 mg/kg で胃運動の減少、3 mg/kg で腸管自動運動の減少
	小腸炭末輸送能	マウス (ddY 系) 雄 10/群	経口	1.5, 5, 15	15 mg/kg で移行率の低下
	胆汁分泌	ラット (Wistar 系) 雄 6/群	経口	30, 100	変化なし
その他	腎機能	ラット (Wistar 系) 雄 6/群	経口	0.5 ~ 15	5, 15 mg/kg で尿量が用量依存性に増加、5 mg/kg で Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> の排泄減少、15 mg/kg で K <sup>+</sup> の排泄増加、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の減少がみられた。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 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を対照として経口投与により実施した結果、硫酸塩と塩酸塩の急性毒性はほぼ同じであることが確認された [28]。

**表Ⅹ-2 急性毒性試験**

動物	n	系統	投与経路	(LD <sub>50</sub> , mg/kg)			
				モルヒネ硫酸塩		モルヒネ塩酸塩	
				雄	雌	雄	雌
マウス	14	ICR	経口	1249	1125	1117	1350
ラット	14	Wistar	経口	1025	973	1049	1099

LD<sub>50</sub> : 50%致死量

### (2) 反復投与毒性試験

ラット (SD 系、雌) にモルヒネ 25 mg/kg を 124 日間経口 (混餌) 投与した結果、対照群と比較して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みられなかった [29]。

**表Ⅹ-3 ラットにおけるモルヒネの体重増加に及ぼす影響**

投与量	n	体重 (g)		体重の増加率 (%)
		投与前	投与後	
対照	8	150.4 ± 8.3	189.7 ± 6.8	26.1 ± 1.3
モルヒネ 25 mg/kg	8	154.1 ± 6.2	162.3 ± 5.9	5.3 ± 2.6*

\* : 0.01 < p < 0.05 (vs 対照、t 検定)

(平均値 ± 標準誤差)

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 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 [22]。

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) 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：MS コンチン錠 10mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

MS コンチン錠 30mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

MS コンチン錠 60mg 劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モルヒネ硫酸塩水和物 毒薬、麻薬

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

〈錠 30 mg〉

PTP 包装開封後は遮光して保存すること。

### 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

同一成分薬：モルペス細粒 2%、6% 等

同 効 薬：モルヒネ塩酸塩注射液 10mg、50mg、200mg 「シオノギ」、

オキシコンチン TR 錠 5mg、10mg、20mg、40mg、

オキファスト注 10mg、50mg 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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 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・履歴	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
MS コンチン錠 10mg	1988 年 9 月 20 日	16300AMZ00949000	1988 年 11 月 16 日	1989 年 1 月 10 日
製造販売承認承継	1988 年 9 月 20 日	16300AMZ00949000	1988 年 11 月 16 日	2019 年 4 月 1 日

販売名・履歴	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
MS コンチン錠 30mg	1990 年 3 月 28 日	20200AMZ00633000	1990 年 6 月 1 日	1990 年 7 月 2 日
製造販売承認承継	1990 年 3 月 28 日	20200AMZ00633000	1990 年 6 月 1 日	2019 年 4 月 1 日

販売名・履歴	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
MS コンチン錠 60mg	1994 年 3 月 15 日	20600AMZ00910000	1994 年 7 月 8 日	1994 年 7 月 18 日
製造販売承認承継	1994 年 3 月 15 日	20600AMZ00910000	1994 年 7 月 8 日	2019 年 4 月 1 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

一部変更承認年月日：1993 年 3 月 3 日

追加承認された内容

1 日投与量の変更：20～60 mg が 20～120 mg

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

MS コンチン錠 10mg、MS コンチン錠 30mg

再審査結果公表年月日：1993 年 9 月 8 日

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

## 11. 再審査期間

(1) MS コンチン錠 10mg、MS コンチン錠 30mg

1988 年 9 月 20 日～1992 年 9 月 19 日（4 年）

(2) MS コンチン錠 60mg

該当しない

## 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、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

### 13. 各種コード

表X-2 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
MS コンチン錠 10mg	8114004G1027	8114004G1027	112052302	618110023
MS コンチン錠 30mg	8114004G2023	8114004G2023	112053002	618110024
MS コンチン錠 60mg	8114004G3020	8114004G3020	112054702	610406378

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

1. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-5863-5866
2. 社内資料：MS コンチン錠 10mg、30mg、60mg の長期安定性データ；2015
3. 山村秀夫ほか：基礎と臨床. 1987；21：6889-6906 198701742
4. 山村秀夫ほか：基礎と臨床. 1989；23：5579-5591 198901732
5. 山村秀夫ほか：基礎と臨床. 1993；27：1119-1132 199300287
6. 山村秀夫ほか：基礎と臨床. 1988；22：863-882 198800046
7. 山村秀夫ほか：基礎と臨床. 1992；26：499-516 199201894
8. 西森司雄ほか：基礎と臨床. 1987；21：6509-6534 198701782
9. 平賀一陽ほか：臨床薬理. 1989；20：639-647 198900880
10. Guy, G. et al. : The International Symposium on Pain Control  
(Band, P. et al. Ed.) . Toronto : Purdue Frederick ; 1986. p131-134
11. Hoskin, P. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 27 : 499-505  
(PMID : 2719903) 198902325
12. Martindale : The Complete Drug Reference, 33nd ed. London : Pharmaceutical  
Press ; 2002. p56-59
13. Yaksh, T. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版 上巻  
(橋本敬太郎ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2022. p594
14. Doyle, D. et al. : Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed. Oxford :  
Oxford University Press ; 2005. p323
15. Boerner, U. et al. : Drug Metab. Rev. 1975 ; 4 : 39-73 (PMID : 1204496) 197500765
16. Yeh, S. Y. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1975 ; 192 : 201-210 (PMID : 235634) 197500766
17. 平賀一陽ほか：臨床薬理. 1991；22：281-282 199102781
18. 横山和子ほか：臨床透析. 1995；11：338-339 199500805
19. 石津隆ほか：透析会誌. 1995；28：357-361 199500140
20. Osborne, R. et al. : Clin. Pharm. Ther. 1993 ; 54 : 158-167 (PMID : 8354025) 199302255
21. 小長谷光ほか：日本歯科麻酔学会雑誌. 1995；23：745-750 199500578
22. Harpel, H. S. et al. : J. Pharm. Sci. 1968 ; 57 : 1590-1597 (PMID : 5691861) 196800240
23. Lahijani, M. S. et al. : Iran. J. Sci. Technol. Trans. A. Sci. 2004 ; 28 (A1) : 85-96 202200278
24. Giannopoulos, G. et al. : Circ. Cardiovasc. Interv. 2016 ; 9 : e004229  
(PMID : 27586412) 202400179
25. Ibanez, B. et al. : European heart journal. 2018 ; 39 : 119-177  
(PMID : 28886621) 202400180
26. Zhang, Y. et al. : Am J Emerg Med. 2021 ; 41 : 219-228 (PMID : 33317866) 202400181
27. Vaidya, GN. et al. : Indian heart journal. 2019 ; 71 : 126-135  
(PMID : 31280824) 202400182
28. 満園東治ほか：基礎と臨床. 1987；21：6501-6508 198701783
29. Fennessy, M. R. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1969 ; 21 : 668-673  
(PMID : 4390608) 196900289

### 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

本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(本邦の効能・効果、用法・用量は「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)

表 XII -1 外国での発売状況

国名	米国 (改訂年月: 2017年3月)
会社名	Purdue Pharma LP
販売名	MS CONTIN
剤形・規格	Extended-release tablets: 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
発売年月日	1987年7月1日
効能・効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> MS CONTIN is an opioid agonist indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate. (1) <u>Limitations of Use</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations, reserve MS CONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g., non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain. (1)</li><li>• MS CONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic. (1)</li></ul>
用法・用量	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• To be prescribed only by healthcare providers knowledgeable in the use of potent opioids for management of chronic pain. (2.1)</li><li>• MS CONTIN 100 mg and 200 mg capsules, a single dose greater than 60 mg, or a total daily dose greater than 120 mg, are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. (2.1)</li><li>• Patients considered opioid-tolerant are those taking, for one week or longer, at least 60 mg of morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg of oral oxycodone per day, 8 mg of oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone per day, or an equianalgesic dose of another opioid. (2.1)</li><li>• Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals (2.1).</li><li>• Individualize dosing based on the severity of pain, patient response, prior analgesic experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse. (2.1)</li><li>• Instruct patients to swallow MS CONTIN tablets intact and not to cut, break, chew, crush, or dissolve MS CONTIN to avoid the risk of release and absorption of potential fatal dose of morphine. (2.1, 5.1)</li><li>• For opioid-naïve and opioid non-tolerant patients, initiate with 15 mg tablets orally every 8 to 12 hours. (2.2)</li><li>• Do not abruptly discontinue MS CONTIN in a physically dependent patient. (2.4)</li></ul>

国名	オーストラリア（改訂年月：2017年6月）
会社名	Mundipharma Pty Limited
販売名	MS Contin
剤形・規格	Modified release tablets : 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
承認年月日	1991年9月5日
効能・効果	Treatment of opioid-responsive, chronic severe pain.
用法・用量	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>Administration and dosing of morphine should be individualised bearing in mind the properties of the drug. In addition, the nature and severity of the pain or pains experienced, and the total condition of the patient must be taken into account. Of special importance is other medication given previously or concurrently.</p> <p>As with other strong opioid analgesics, use of morphine for the management of persistent pain should be preceded by a thorough assessment of the patient and diagnosis of the specific pain or pains and their causes. Use of opioids for the relief of chronic pain, including cancer pain, important as it is, should be only one part of a comprehensive approach.</p> <p>MS Contin tablets or suspension should be used for the long-term treatment of chronic severe pain only after the pain has been proven to be alleviated by opioids (with a trial of shorter acting opioids or MS Contin tablets or suspension itself).</p> <p><u>MS Contin tablets (modified release):</u></p> <p><u>Adult</u> Initial adult dose: Individual dosing requirements vary considerably based on each patient's age, weight, severity of pain, and medical and analgesic history. The most frequent initial dose is 30 mg MS Contin tablets every 12 hours. MS Contin 200 mg tablets should only be used in opioid-tolerant patients.</p> <p><u>Patients over 50 and the elderly</u> Patients over the age of 50 tend to require much lower doses of morphine than in the younger age group. In elderly and debilitated patients and those with impaired respiratory function or significantly decreased renal function, the initial dose should be one half the usual recommended dose.</p> <p><u>Children &gt; 25 kg</u> Initial paediatric dosage (children &gt; 25 kg): the initial dose will depend upon the degree of morphine tolerance and should be titrated in accordance with the patient's needs. (See <u>Dose titration</u>).</p> <p><u>Children &lt; 25 kg</u> There are no controlled trials of the use of MS Contin tablets in children weighing 25 kg or less, nor in children with chronic, severe, non-malignant pain.</p> <p><u>Transferring to MS Contin tablets from alternate opioids</u> Patients currently receiving other oral morphine formulations may be transferred to MS Contin tablets at the same total daily morphine dosage, equally divided into two 12-hourly MS Contin tablet doses.</p> <p>For patients who are receiving an alternate opioid, the "oral morphine sulfate equivalent" of the analgesic presently being used should be determined. Having determined the total daily dosage of the present analgesic, the following equivalence table can be used to calculate the approximate daily oral morphine sulfate dosage that should provide equivalent analgesia. The total daily oral morphine dosage should then be equally divided into two 12-hourly MS Contin tablet doses.</p>

**Table 1. Opioids: Approximate analgesic equivalences<sup>1</sup>**

Drug	Equivalent dose (mg)	
	<u>IM</u>	<u>PO</u>
MORPHINE sulfate	10	30
OXYCODONE (Percodan*, Endone, Proladone)		15
DEXTROMORAMIDE (Palfium*) <sup>2</sup>		15
PAPAVERTUM (Omnopon*)		45

<sup>1</sup> Twycross, RG (1997). Oral morphine in advanced cancer. 3<sup>rd</sup> edition. Beaconsfield, UK, Beaconsfield Publishers Ltd.

<sup>2</sup> Dextromoramide - a single 5 mg dose is equivalent to morphine 15 mg (diamorphine\* 10 mg) in terms of peak effect but is shorter acting. The overall potency ratio has been adjusted accordingly.

\*Not currently available in Australia.

IM – intramuscular; PO – oral administration

#### Dose titration

Dose titration is the key to success with morphine therapy. PROPER OPTIMISATION OF DOSES SCALED TO THE RELIEF OF THE INDIVIDUAL'S PAIN SHOULD AIM AT THE REGULAR ADMINISTRATION OF THE LOWEST DOSE OF MORPHINE WHICH WILL CONTROL THE PAIN WITH NO OR TOLERABLE SIDE EFFECTS. Dose adjustments should be based on the patient's clinical response. Higher doses may be justified in some patients to cover periods of physical activity.

Because of the sustained release properties of MS Contin tablets, dosage adjustments should generally be separated by 48 hours. If dose increments are required, they should be proportionately greater at the lower dose level (in terms of percentage of previous dose), than when adjusting a higher dose.

The usual recommended dose (12-hourly) increments are 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 200 mg. Above the 200 mg/dose (400 mg/day), increments should be by 30 to 60 mg morphine.

MS Contin tablets are designed to allow 12-hourly dosing. If "breakthrough" pain repeatedly occurs at the end of a dose interval, it is generally an indication for a dosage increase, not more frequent administration. However, where judged necessary for optimisation of drug effects, MS Contin tablets may be administered 8-hourly. More frequent (than 8-hourly) administration of MS Contin tablets is neither rational nor recommended.

#### Adjustment or reduction of dosage

During the first two or three days of effective pain relief, the patient may exhibit drowsiness or sleep for prolonged periods. This can be misinterpreted as the effect of excessive analgesic dosing rather than the first sign of relief in a pain-exhausted patient. The dose, therefore, should be maintained for at least three days before reduction, provided the sedation is not excessive or associated with unsteadiness and confusional symptoms, and respiratory activity and other vital signs are adequate. If excessive sedation persists, the reason(s) for such an effect must be sought (see ADVERSE EFFECTS, *Sedation*).

Following successful relief of severe pain, periodic attempts to reduce the opioid dose should be made. Smaller doses or complete discontinuation of the opioid analgesic may become feasible due to a change in the patient's condition or improved mental state.

**MS CONTIN TABLETS SHOULD BE SWALLOWED WHOLE, NOT CHEWED, CRUSHED OR BROKEN.**

#### MS Contin suspension (modified release granules):

The entire contents of the sachet should be reconstituted in water as follows:

20 mg, 30 mg and 60 mg in 10 mL of water

100 mg in 20 mL of water

200 mg in 30 mL of water

用法・用量	<p>Mix thoroughly and take immediately.</p> <p>The pink granules with an odour of raspberries produce a uniform red dispersion when reconstituted.</p> <p>MS Contin suspension should be taken with food where possible.</p> <p>The modified release granules in suspension should be used at 12-hourly intervals. The dosage is dependent upon the severity of the pain, the patient's age and previous history of analgesic requirements.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>The most frequent initial dose is 30 mg MS Contin suspension every 12 hours.</p> <p>Increasing severity of pain will require an increased dosage of MS Contin modified release granules in suspension. A daily increase of 30-50% may be appropriate. The correct dosage for any individual patient is that which is sufficient to control pain for a full 12 hours.</p> <p>Because of the sustained release properties of MS Contin suspension, dosage adjustments should generally be separated by 48 hours. If dose increments are required, they should be proportionately greater at the lower dose level (in terms of percentage of previous dose), than when adjusting a higher dose.</p> <p>Patients receiving the suspension in place of parenteral morphine should be given a sufficiently increased dosage to compensate for any reduction in analgesic effects associated with oral administration. Usually such increased requirements are of the order of 100%. In such patients individual dose adjustments are required.</p>
-------	--

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p><b>9.5.1</b> 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。動物試験（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 [22] [23]。</p> <p><b>9.5.2</b> 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。</p> <p><b>9.5.3</b> 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。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年3月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u><i>Risk Summary</i></u></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal withdrawal syndrome [see Warnings and Precautions (5.3)]. There are no available data with MS CONTIN in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Published studies with morphine use during pregnancy have not reported a clear association with morphine and major birth defects [see Human Data]. In published animal reproduction studies, morphine administered subcutaneously during the early gestational period produced neural tube defects (i.e., exencephaly and cranioschisis) at 5 and 16 times the human daily dose of 60 mg based on body surface area (HDD) in hamsters and mice, respectively, lower fetal body weight and increased incidence of abortion at 0.4 times the HDD in the rabbit, growth retardation at 6 times the HDD in the rat, and axial skeletal fusion and cryptorchidism at 16 times the HDD in the mouse. Administration of morphine sulfate to pregnant rats during organogenesis and through lactation resulted in cyanosis, hypothermia, decreased brain weights, pup mortality, decreased pup body weights, and adverse effects on reproductive tissues at 3-4 times the HDD; and long-term neurochemical changes in the brain of offspring which correlate with altered behavioral responses that persist through adulthood at exposures comparable to and less than the HDD [see Animal Data]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a</p>

<p>米国の添付文書 (2017年3月)</p>	<p>background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth.</p> <p>Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [see Warnings and Precautions (5.3)].</p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. MS CONTIN is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when use of shorter-acting analgesics or other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including MS CONTIN, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions.</p> <p>However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>The results from a population-based prospective cohort, including 70 women exposed to morphine during the first trimester of pregnancy and 448 women exposed to morphine at any time during pregnancy, indicate no increased risk for congenital malformations. However, these studies cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations, including small sample size and non-randomized study design.</p>
------------------------------	---

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2017年6月)

[分類の概要]

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>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。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年3月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 have not been established.</p>

### **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

該当資料なし（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）


##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性


該当資料なし

#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

® : MS コンチン及びMS CONTIN はムンディファーマの登録商標です。

製造販売元  
 **シオノギファーマ株式会社**  
大阪府摂津市三島2-5-1  
SHIONOGI

販売元  
 **塩野義製薬株式会社**  
大阪府中央区道修町3-1-8  
SHIONOGI

提携  
 **ムンディファーマ B.V.**