

◎塩酸モルヒネ, ◎MS コンチン錠 [内], ◎アンペック坐剤 [外], ◎モルヒネ塩酸塩注射液 [注]

【重要度】★★ 【一般製剤名】モルヒネ塩酸塩, モルヒネ硫酸塩 morphine hydrochloride, morphine sulfate 【分類】癌疼痛治療剤 [アヘンアルカロイド]

【単位】◎10mg/速放錠, ◎10mg/徐放錠 [MS コンチン], ◎10mg・◎20mg/坐剤, ◎10mg/A [1mL]

【常用量】■散: 15mg/日 ■徐放錠: 20~60mg/日 ■坐剤: 30~60mg/日 (初めてのモルヒネ製剤として本剤を投与する場合は1回10mgから始めることが望ましい)

■注: 1回5~10mg

■ACSでの鎮痛: 2~4mg 静注しし, 効果が不十分であれば5~15分ごとに2~8mgずつ追加投与 (急性冠症候群ガイドライン2018年改訂版)

【用法】■散: 分2~3 ■徐放錠: 分2 ■坐剤: 1日3回直腸内に投与 ■注: 皮下注 (麻酔補助では静注することもある)

【透析患者への投与方法】腎不全では代謝物の抱合体が蓄積し, 傾眠, 意識障害が現れることがあるためやや減量 (透析誌 28: 357-61, 1995)

【その他の報告】50~75%に減量 (4) 50%に減量 (3,6,12) できれば投与を避け, 必要なら50%に減量 (17) ESRDでは薬物作用への感受性が増強している (12)

【PD】データなし (12)

【CRRT】75%に減量 (12,17)

【保存期CKD患者への投与方法】GFR 50mL/min以上: 減量の必要なし, GFR 10~50mL/min: 75%に減量, GFR 10mL/min以下: 50%に減量 (3,5,12,17)

【その他の報告】Ccr > 10mL/min: 通常用量, Ccr < 10mL/min: 50~75%に減量 (10)

【特徴】■散, 普通錠: レスキューに用いる。血中濃度を鎮痛有効治療域内に維持するためには4時間おきの投与が必要。一般に4~5時間で効果が消失する。

■徐放錠: 硫酸モルヒネが徐々に放出されるので血中有効濃度が長時間持続される。1日2回12時間毎の投与。Fが約30%なので, 注射に変更するときは本剤の1日投与量の1/3量を24時間持続投与する

■坐薬: 初回通過効果を受けにくいいため, 徐放錠からアンペック坐薬に変更するときには1/2量を使用する。直腸粘膜より速やかに吸収され, 約0.5~1時間で作用発現, 約8時間作用が持続する。

■注: 癌の疼痛管理には持続点滴, 持続皮下注, 硬膜外注射で用いられる。筋注では最大効果発現までに30~60minを要し, 経口投与に比べ作用が急激に減弱するため癌患者の疼痛管理にはあまり適さない。徐放錠から注射に変更する場合は1日投与量を1/3に減量する。

【主な副作用・毒性】便秘, 嘔気・嘔吐, 眠気, 呼吸抑制, ふらつき, めまい, 錯乱, 幻覚, 排尿障害, 発汗, 躁鬱など。

【吸収】徐放錠: 吸収は食事によって影響を受けない (1) 投与後1.5時間で吸収が始まり約3時間で最高濃度に達する (1) 25~50% (11)

【F】散剤で20~30% (1) 坐剤は初回通過効果は受けるものの経口投与に比べると直腸内投与では一部回避されると考えられる (1) 経口: 初回通過効果により50~66%消失 (11) 経口40% (14) 経口24%, 筋注100%近く (13)

【tmax】散: 約30min, 徐放錠: 2.6~2.9hr (1) 坐剤: 1.3~1.5hr (1) カプセル: 7.3hr (1) 筋注0.2~0.3hr, 普通錠0.5~1.5hr, 徐放錠3~8hr (13)

【Cmax】10mgを単回bolus静注でCmaxは200~400ng/mL, 10mg/70kgを単回筋注後のCmaxは70ng/mL以下, 10mg/70kgを普通錠として単回経口投与後のCmaxは10ng/mL, 50mgを徐放錠として単回経口投与後のCmaxは7.4ng/mL (13)

【代謝】肝でグルクロン酸抱合を受け, モルヒネ-3-グルクロニド (M-3G; 45%) およびモルヒネ-6-グルクロニド (M-6G; 5%), ノルモルヒネ (1~5%) に代謝される。後者には動物実験でモルヒネ以上の鎮痛作用有り (Clin Pharmacokinet 31: 410-22, 1996) M-6Gはオピオイド受容体に親和性があり, 鎮痛・鎮静作用を有し呼吸抑制を引き起こし, 腎障害時に蓄積するため, 長期投与時の毒性 (特に呼吸抑制) に関連する。鎮痛作用はモルヒネよりも強い (緩和医療 1: 158-66, 1999) M-3Gはオピオイド受容体に親和性がなく鎮痛作用はない。動物では中枢神経系の興奮状態やミオクローヌス, 強直-間代性けいれん, 痛覚過敏の原因になることが確認されている。M-6Gやモルヒネの呼吸抑制作用や鎮痛作用に拮抗する。モルヒネの5~20倍の中枢興奮作用がある (緩和医療 1: 158-66, 1999) M-6Gが優位に蓄積すれば鎮静, 縮瞳, 発汗, 呼吸抑制が出現し, M-3Gやノルモルヒネが優位に蓄積すれば幻覚や過興奮状態, ミオクローヌス (短時間に衝撃的に筋収縮が出現する不随意運動である: クロナゼパムはオピオイド投与時のミオクローヌスに有効, 強直-間代性けいれんが出現する。その両方が蓄積すれば, 混在した形で症状が出現することになる。M-3GはモルヒネやM-6Gの鎮痛作用に拮抗すると考えられるため, 脳脊髄液中にM-3Gが増加すると頭痛が増強する可能性が考えられる (緩和医療 1: 158-66, 1999) M-3GはモルヒネやM-6Gの鎮痛作用に拮抗しない (Penson RT, et al: Clin Pharmacol Ther 68: 667-76, 2000) グルクロン酸抱合の個体差はUGT2B7の遺伝的因子が関与している可能性 (Sawyer MB, et al: Clin Pharmacol Ther 73: 566-74, 2003)

【排泄】尿中未変化体排泄率10% (Clin Pharmacokinet 31: 410-22, 1996) 10% (14) 4% (14) M-3Gの尿中排泄率40%, M-6G10%で腎不全では両代謝物のクリアランスは低下する (Clin Pharmacokinet 31: 410-22, 1996) 透析患者ではM-3G, M-6Gともに蓄積する (Nephrol Dial Transplant 14: 903-9, 1999) 尿中M-6G排泄率14% (14)

【CL】1200mL/min, M-6Gは腎機能正常者で127~188mL/min に対し非透析腎不全患者では10.6mL/min (Clin Pharmacokinet 40: 485-99, 2001) 15.0mL/min/kg (15) 24mL/min/kg, 腎障害・熱傷で低下 (13) 【非腎CL/総CL】90% (10)

【t1/2】2.58hr (1) 2.3~2.5hr (2) 坐剤: 4.2~4.5hr, カプセル: 9.2hr (1) 3hr (11) 2.3hr (14) M-6Gの半減期は7.62hr (Clin Pharmacokinet 40: 485-99, 2001) 3~4.5hr (15) 未変化体1.9hr, M-6Gは4.0hr (13)

【透析患者のt1/2】健康者と同じ (Clin Pharmacokinet 31: 410-22, 1996) 2~3hr (6) 非透析腎不全患者のM-6Gの半減期は27.1hr (Clin Pharmacokinet 40: 485-99, 2001)

【腎不全患者のt1/2】M-6Gは50hr (13)

【蛋白結合率】約1/3が蛋白と結合している [アンペック] (1) 35%, 急性ウイルス性肝炎・肝硬変・低アルブミン血症では低下 (10,13) 25~35% (11) 34~37.5% (1)

【Vd】3.3L/kg, 末期腎不全患者でVdは低下するが, CLも低下するためt1/2は変化なし。腎不全では脳脊髄液中のM-6G濃度は腎機能正常者の15倍に上昇 (Clin Pharmacokinet 31: 410-22,1996) CSF濃度: 血中濃度比はモルヒネで0.79:1, M-3Gで0.18:1, M-6Gで0.12:1。少量ではあるが血液脳関門を通過している (緩和医療 1: 158-66, 1999) 1.5~4.0L/kg (11) 1L/kg (14) 3.3L/kg、腎障害で低下 (13)

【MW】303.4

【透析性】HDによりモルヒネ濃度が平均48% (24~84%) 低下したという報告やHFやHDFでも効率的に除去されたという報告もある (Clin Pharmacokinet 31: 410-22,1996) がVdが大きいため効率的には除去されにくいと思われる (5) HD48%, HDF75%が除去 (1) High flux膜を使ったHF、HDFでも除去率は1~3%にすぎない (Nephrol Dial Transplant 13: 1535-7, 1998) M-6Gは透析で除去される (Clin Pharmacokinet 40: 485-499,2001) 除去率1% (15) 38.5~75% (Bastani B and Jamal JA: Nephrol Dial Transplant 12: 2802-4,1997) 【PDクリアランス】モルヒネ: 4.1mL/min、M3G: 3.2mL/min、M6G: 3.0mL/min (1)

【TDMのポイント】鎮痛作用を示す最低濃度は15ng/mL (13) 有効治療域50~140ng/mL、モルヒネは耐性を生じやすく、投与量と効果が相関しにくいいため、一般的にTDMの対象にならないが、腎不全患者ではM-6Gのクリアランスが低下し血中濃度が健常者に比し3~40倍に上昇するため (Clin Pharmacokinet 40: 485-99, 2001) 測定する利点があるかもしれない。有効治療域70~100ng/mL (14)

【薬物動態】定常状態のM-6G/未変化体=4.9 (13)

【O/W係数】塩酸塩6.03 (11) 硫酸塩1.17 (1) 【pKa】塩酸塩9.85 (1) 硫酸塩6.3, 9.9 (1)

【相互作用】坐剤: 水溶性基剤の坐薬 (インダシン坐薬など) との併用は血中濃度が低下し, 油性基剤の坐薬 (ボルタレン坐薬など) との併用では血中濃度が上昇する。

【効果発現時間】坐剤: 0.5~1hr (1)

【効果持続時間】坐剤: 約8hr (1)

【備考】鎮痛作用とともに便秘・催吐作用が現れ, さらに血中濃度が上昇すると催眠作用に続き呼吸抑制に至るため催眠作用が現れれば要注意。

【更新日】20210513

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国特許法並びに国際条約により保護されています。