モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者 におけるモルヒネの体内動態

平 賀 一 陽^{*1} 横 川 陽 子^{*1} 尾 熊 隆 嘉^{*2}
小 西 雅 治^{*2} 島 村 健 治^{*2} 橋 本 広 志^{*2}

(受付: 1989年3月22日)

Pharmacokinetics of Morphine in Cancer Patients Following Oral Administration of Aqueous and Controlled-Release Morphine at Steady State

Kazuaki HIRAGA^{*1} Yoko YOKOKAWA^{*1} Takayoshi OGUMA^{*2}
Masaharu KONISHI^{*2} Kenji SHIMAMURA^{*2} and Hiroshi HASHIMOTO

^{*1} Department of Anesthesiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji,
Chuo-ku, Tokyo 104, Japan

^{*2} Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Controlled-release morphine sulfate tablet (MS-Contin: MS-C) has been reported to have the same analgesic effect on a twice-a-day regimen as aqueous morphine every 4 hr.

In this study, the pharmacokinetics of morphine and morphine-6-glucuronide (M-6-G) in cancer patients at steady state following oral administrations of three MS-C 10 mg tablets every 12 hr were compared with those following oral administrations of aqueous morphine (10 mg) every 4 hr.

Elimination half-lives of morphine and M-6-G after administration of MS-C were found to be 2.58 ± 0.85 hr and 4.66 ± 1.11 hr, respectively, which were comparable to those after administration of aqueous morphine. On the other hand, absorption rate of morphine from MS-C was one-fourth of that obtained from the aqueous solution and the peak concentration from MS-C was less than three times that from the aqueous morphine and was observed about 3 hr later compared with that from aqueous morphine solution. These results show that MS-C has sustained-release characteristics. The simulated curves of morphine and M-6-G plasma concentrations after MS-C administration were shown to be comparable to those after aqueous morphine administration. Moreover, in the two patients who received MS-C and aqueous morphine, the observed plasma concentration profiles were the same as the simulation.

Key words: morphine, controlled release, steady state, cancer pain

^{*1} 国立がんセンター病院麻酔科 〒104 東京都中央区築地 5-1-1

^{*2} 塩野義製薬株式会社研究所

緒 言

モルヒネは、癌患者に発生し慢性的に持続する強い疼痛の治療にきわめて有効で、その主軸となる薬剤である。しかし、モルヒネは血液中からの消失半減期が短いため、その血中濃度を鎮痛有効域に維持し、24時間にわたる鎮痛効果を得、かつ、副作用を最小限に抑えるには、経口的に4時間ごとに投与する必要がある^{1,2)}。しかし、これは1日5～6回もの投与となり、患者側、医療者側双方にとって負担が大きい。そこで、モルヒネの血中濃度の持続化を目的とした硫酸モルヒネ徐放錠 (MS Contin, 以下 MS-C と略) が、スイスの Mundipharma 社により開発された³⁾。MS-C は消化管内の水分によりモルヒネが徐々に溶出するシステムを有する製剤である。このシステムにより MS-C は1回投与で12時間にわたり有効血中濃度を維持するため、その投与は1日2回で済み、服薬の便利性において従来の経口モルヒネ製剤を大きく上回る利点を有しているといわれている³⁾。

本剤はわが国をはじめ英国、米国などすでに十数カ国において癌疼痛治療における使用が認可され、発売されている。

本報では、癌疼痛患者を対象に、MS-C とモルヒネ水溶液投与で定常状態時の体内動態について検討し、両者を比較したのでその結果を報告する。

方 法

1. 対 象

国立がんセンターに入院中で組織学的に悪性腫瘍であることが確認されている患者で、モルヒネ投与により癌疼痛がコントロールされている患者を対象とした。

体内動態試験の実施にあたっては、その内容を本人またはその家族に十分に説明し、本人またはその家族より同意を得た。

モルヒネ水溶液では1回 10 mg を4時間ごとに1日5～6回投与 (1日量 60 mg, 5回投与では5回目の就寝時に 20 mg を投与) し、MS-C では1回 30 mg を12時間ごとに1日2回投与し

た。対象例の選定においては肝臓腎臓機能の検査値が正常値の3倍を超えている症例は、これらの機能の低下が MS-C やモルヒネ水溶液の体内動態に影響を与える可能性があることを考慮して除外した。

対象例の背景因子は Tab. 1 に示した。MS-C の血漿中濃度の測定は10例で実施した。これらの対象例の性別は男7例、女3例、年齢の平均値は 51.6 (範囲 35～65) 歳、体重の平均値は 50.8 (30～62) kg であった。

また、モルヒネ水溶液の血漿中濃度の測定は7例で実施した。これらの対象例の性別は男5例、女2例、年齢の平均値は 52.0 (41～65) 歳、体重の平均値は 52.6 (38～62) kg であった。

MS-C 投与時の尿中回収率は、血漿中濃度の測定を行った4例とそのほかに MS-C 投与中で本薬物体内動態試験の条件を満たし、採尿が可能であった8例の合計12例について実施した。また、モルヒネ水溶液投与時の尿中回収率の測定は血漿中濃度の測定を行った症例のうち、採尿が可能であった4例について実施した。

2. 試験製剤

試験製剤は、スイス Mundipharma 社の処方により塩野義製薬株式会社に製造された硫酸モルヒネの徐放性製剤で、1錠中にモルヒネとして 10 mg が含有されている。なお、本剤のモルヒネの水への溶出率は、日本薬局方溶出試験法第2法により毎分100回転で試験を行うとき、30分で25～40%、1時間30分で45～65%、3時間30分で70～90%である。

一方、モルヒネ水溶液は国立がんセンター病院薬剤部で調剤されたもので、塩酸モルヒネ 10 mg を1回服用液中に含有している水剤である。

なお、硫酸モルヒネと塩酸モルヒネの間には毒性、薬理作用および吸収について差がないことが報告されている⁴⁻⁶⁾。

3. 試験方法

MS-C あるいはモルヒネ水溶液投与時の薬物体内動態試験は、両薬剤投与例とも、1日 60 mg 投与で痛みがコントロールでき、かつ薬物体内動態が定常状態に達した時点で実施した。

Tab. 1 血中濃度測定症例一覧表

症例 No.	診断名	年齢	体重	PS	疼痛の原因	疼痛の程度	有痛時間	睡眠時間	疼痛部位数	VAS	硫酸モルヒネ徐放錠での試験	塩酸モルヒネ水溶液での試験
1	肺癌 肺・脛骨転移	59	51	2	1	1	0	10	1	1	○	○
2	肺癌 骨転移 脳転移	43	54	3	1, 4	2	2	6	2	3	○	○
3	顎下腺癌 脛骨転移	59	50	4	1, 2, 7	2	2	8	4	2	○	
4	腎癌 骨転移	55	61	2	1, 7	2	1	6	2	7	○	○
5	前立腺癌	53	53	1	1	3	10	8	2	8	○	
6	乳癌 骨転移	35	30	3	1, 3	2	1	8	3	2	○	
7	仙骨脊索腫瘍	65	38	4	2, 7	2	1	7	2	2	○	○
8	結腸癌 骨転移	56	62	2	1, 2	2	2	8	4	3	○	○
9	乳癌 肝転移 骨転移	45	49	3	1, 4	1	0	8	1	0	○	○
10	鼻涙管癌	46	60	1	2, 3	1	0	7	1	0	○	
11	悪性脂肪腫瘍	41	53	3	2, 3, 4	2	5	6	2	4		○

- ・ PS: 一般全身状態; 0: 社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる, 1: 肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる, 2: 歩行や身の回りのことはできるが、軽労働はできない, 3: 身の回りのある程度のことはできるが、日中50%以上は就床している, 4: 身の回りのこともできず、介助が入り、終日就床を必要とする。
- ・ 疼痛の原因: 1, 骨転移; 2, 神経圧迫; 3, 軟部組織浸潤; 4, 内臓転移; 5, 頭蓋内圧の上昇; 6, 筋攣縮; 7, その他。
- ・ 疼痛の程度: 1, 痛まない; 2, 少し痛い; 3, かなり痛い; 4, 非常に痛い。
- ・ VAS: ビジュアルアナログスケール; 0 cm (痛みなし) ~ 10 cm (耐え難い痛み) の 10 cm のスケールで痛みを測定。

採血は、MS-C 投与時は原則として投与直前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に、モルヒネ水溶液投与時は投与直前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4 時間に行った。採血した血液は、遠心分離により血漿を得、濃度測定まで -20°C にて保存した。

採尿は、血漿採取日と同日またはその翌日に行い、24 時間尿を採取した。秤量後、一部を濃度測定時まで -20°C にて保存した。

4. 測定法

モルヒネの主代謝経路を Fig. 1 に示す。本試験では、血漿中および尿中の未変化体モルヒネ、モルヒネ以上に薬理活性が強いといわれている morphine-6-glucuronide (M-6-G)^{7,8)} および主代謝物である morphine-3-glucuronide (M-3-G) の測定を HPLC により実施した。

本 HPLC 法は、Svensson ら^{9,10)}の方法を一部改良したもので¹¹⁾、血漿または尿試料をディスポーザブルカラムで前処理した後 HPLC に注入し、逆相カラムで分離して、血漿中のモルヒネおよび M-6-G はクロマトリーで、M-3-G は紫外吸光度検出器（以下 UV 検出器と略）で測定した。尿については、モルヒネ、M-6-G、M-3-G とも UV 検出器で測定した。

本法により血漿試料中のモルヒネおよび M-6-G は、4~200 ng/ml の濃度範囲まで、M-3-G は 40~2,000 ng/ml の濃度範囲までそれぞれ変動係数約 2.9, 3.0, 2.8% で測定することができた。検出限界は、モルヒネおよび M-6-G が 1 ng/ml, M-3-G が 10 ng/ml であった。尿試料中のモルヒネは 100~5,000 ng/ml, M-6-G は、250~10,000

Fig. 1 Main metabolic pathways of morphine.

ng/ml, M-3-G は 400~20,000 ng/ml の濃度範囲まで、それぞれ変動係数約 4.6, 5.9, 5.3% で測定することができた。検出限界は、モルヒネが 50 ng/ml, M-6-G が 150 ng/ml, M-3-G が 100 ng/ml であった。

なお、血液中でのモルヒネ, M-6-G および M-3-G の安定性について室温下で検討した結果, 48 時間は安定であることを確認した。このため、血漿の分離は 48 時間以内に実施することとした。

5. 速度論的解析

血漿中濃度の速度論的解析は活性型のモルヒネ, M-6-G について行い、データの当てはめは吸収相 (M-6-G に関しては血漿中濃度上昇相) と消失相とからなる two exponential 式に対し、NONLIN プログラム¹²⁾を用い、最小二乗法にて行った。なお、今回のデータはいずれも定常状態で採血したとみなせるので、最小二乗法には以下の式を用いた。

$$t \leq \tau$$

$$C = A \left(e^{-k_e(t-\tau)} \cdot \frac{e^{-k_a T}}{1 - e^{-k_e T}} - e^{-k_a(t-\tau)} \cdot \frac{e^{-k_a T}}{1 - e^{-k_a T}} \right)$$

$$\tau < t$$

$$C = A \left(e^{-k_e(t-\tau)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e T}} - e^{-k_a(t-\tau)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_a T}} \right)$$

τ は吸収のラグタイム

解析により求められたパラメータを用い定常状態における投与間隔 (T: MS-C で 12 時間, モル

ヒネ水溶液で 4 時間) での AUC は, $AUC = A/k_e - A/k_a$ として算出した。また, T_{max} , C_{max} はそれぞれ以下の式より求めた。

$$T_{max} = \frac{\ln \left\{ \frac{k_a \cdot \frac{1 - e^{-k_e T}}{1 - e^{-k_a T}}}{k_a - k_e} \right\}}{k_a - k_e} + \tau$$

$$C_{max} = A \left\{ e^{-k_e(T_{max}-\tau)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e T}} - e^{-k_a(T_{max}-\tau)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_a T}} \right\}$$

結 果

1. 血漿中濃度

MS-C 投与時の、各症例ごとのモルヒネ, M-6-G および M-3-G の血漿中濃度をそれぞれ Fig. 2 に示す。これらの血漿中濃度には症例間でばらつきが観察された。平均血漿中濃度のピーク値 (±標準偏差) はモルヒネでは 29.2 ± 14.7 ng/ml, M-6-G では 114.1 ± 29.3 ng/ml, M-3-G では 710 ± 280 ng/ml であり、それぞれ投与後 4 時間に観察された。

MS-C 投与例のうち、解析可能であった症例の pharmacokinetic parameter を Tab. 2 に、fitting curve を Fig. 3 に示す。モルヒネの消失半減期は 2.58 ± 0.85 (0.87~3.92) 時間で、症例間にばらつきが認められた。M-6-G のそれは 4.66 ± 1.11 (3.14~6.13) 時間でモルヒネより

Fig. 2 Plasma concentrations of morphine, M-6-G, and M-3-G in patients and the mean values (—) following oral administrations of MS-C at steady state.

Fig. 3 Plasma concentrations of morphine and M-6-G and the fitted curves in patients following oral administrations of 30 mg of morphine in MS-C at steady state.

長く、また同様に症例間にばらつきはあるが、症例ごとにみてもモルヒネより消失が遅い例が多かった。

モルヒネ水溶液投与時のモルヒネ、M-6-GおよびM-3-Gの血漿中濃度をFig. 4に示す。MS-Cと同様血漿中濃度には症例間でばらつきが観察された。平均血漿中濃度のピーク値はモルヒネで 21.2 ± 8.6 ng/ml, M-6-Gで 93.9 ± 30.9 ng/ml, M-3-Gで 640 ± 420 ng/mlであり、投与後0.5～1時間に観察された。これらの値をMS-C投与時のそれらの値と比較するとMS-Cでは1回投与量が3倍であるにもかかわらず若干高いのみであった。

モルヒネ水溶液投与時のモルヒネおよびM-6-G

血漿中濃度の解析結果をTab. 2に示す。モルヒネの消失半減期は、 2.90 ± 1.14 (1.20～4.30)時間、M-6-Gのそれは 4.05 ± 3.18 (1.88～9.49)時間であり、MS-C投与時の結果とほぼ一致していた。また、MS-C投与時と同様にM-6-Gの消失がモルヒネより遅い例が多かった。

モルヒネ水溶液投与時の定常状態時における投与間隔でのモルヒネ、M-6-GのAUCは、それぞれ 53.6 ± 14.7 (28.8～67.1), 307.7 ± 111.8 (174.0～457.8) ng·hr/mlであり、これらの値はMS-C投与時の値の約1/3であった。

同一患者に対してMS-Cとモルヒネ水溶液をそれぞれ投与し、かつ速度論的解析が可能であった2症例のモルヒネ、M-6-Gの測定値ならびにfittingあるいはsimulation curveをFig. 5に示す。

これらの症例の C_{max} は前述と同様モルヒネ水溶液に比較しMS-Cで若干高く、また、MS-Cの T_{max} はモルヒネ、M-6-Gともモルヒネ水溶液のそれらに比較して遅れて観察された。また、MS-C投与時のMおよびM-6-Gのfittingあるいはsimulation curveはMS-C1回投与でモルヒネ水溶液3回投与のそれらをほぼカバーしていることが示された。

また、MS-Cおよびモルヒネ水溶液投与で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予測した血漿中濃度曲線をFig. 6に示すが、MS-C1回投与でモルヒネ、M-6-Gともに

Fig. 4 Plasma concentrations of morphine, M-6-G, and M-3-G in patients and the mean values (—) following oral administrations of 10 mg of morphine in aqueous solution at steady state.

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of Morphine and M-6-G in Patients with Cancer Following Multiple Administrations

Compound	Dosage form	Dose mg	N	$t_{1/2}(k_a)$ hr	$t_{1/2}(k_e)$ hr	τ hr	C_{max}^a ng/ml	T_{max}^a hr	AUC_{0-12}^a ng·hr/ml
Morphine	MS-C	30	8	0.41 ± 0.27	2.58 ± 0.85	1.46 ± 0.72	29.9 ± 13.3	2.7 ± 0.8	165.5 ± 78.3
	Aq. Soln.	10 ^c	5	0.12 ± 0.07	2.90 ± 1.14	0.12 ± 0.11	19.5 ± 8.1	0.5 ± 0.2	53.6 ± 14.7^b
M-6-G	MS-C	30	8	0.97 ± 0.70	4.66 ± 1.11	2.15 ± 1.61	138.4 ± 35.4	4.3 ± 2.3	$1,057.4 \pm 231.5$
	Aq. Soln.	10 ^c	5	0.56 ± 0.62	4.05 ± 3.18	0.2 ± 0.2	85.2 ± 21.3	1.1 ± 0.4	307.7 ± 111.8^b

^a: Calculated by parameters

^b: AUC_{0-4}

^c: 10 mg/4 hr

モルヒネ水溶液 3 回投与でのそれらを十分カバーしていることが示された。

2. 尿中回収率

MS-C 投与における定常状態時での 24 時間の尿中回収率は、モルヒネが $2.6 \pm 2.6\%$ 、M-6-G が $4.8 \pm 1.8\%$ 、M-3-G が $21.6 \pm 11.2\%$ であった。これらの回収率には患者間でばらつきが認められ、全回収率は 29.1 ± 14.1 ($13.9 \sim 57.9$)% であった。

一方、モルヒネ水溶液の尿中回収率は、モルヒネが $4.1 \pm 4.0\%$ 、M-6-G が $6.5 \pm 4.3\%$ 、M-3-G が $27.6 \pm 19.5\%$ であった。MS-C 同様これらの回収率には患者間でばらつきが認められ、全回収率は 38.2 ± 27.4 ($20.2 \sim 78.8$)% であった。

なお、MS-C の尿中回収率はモルヒネ水溶液のそれと比較すると若干低い傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

考 察

MS-C およびモルヒネ水溶液投与後とも血漿中ではモルヒネに比べ M-6-G および M-3-G が多く、しかもいずれの血漿中濃度も症例間で大きくばらついたが、その原因としてはモルヒネが first pass effect を強く受ける薬剤であること^{13,14)}、さらにその受け方が症例間で癌の種類やその重症度等により大きく異なっていたためと考えられる¹⁴⁾。

MS-C およびモルヒネ水溶液投与後のモルヒネ

Fig. 5 Plasma concentrations of morphine and M-6-G in a patient and the fitted curves following oral administration of 30 mg of morphine in MS-C and 10 mg of morphine in aqueous solution at steady state.

の消失半減期は、症例間にはばつきはあるものの両者ではほぼ一致しており、おおよそ2～4時間であった。これは、MS-C投与時には12時間という長時間での測定データについて解析しているため、徐放化されたMS-Cでもモルヒネ水溶液投与時と同様、吸収過程終了後のモルヒネ本来の消失半減期が算出されたためと考えられる。なお、これらの値は健常人での値^{15,16)}ともほぼ一致していた。

MS-Cの吸収の半減期 $t_{1/2}(k_a)$ は0.41 hrと絶対値ではそれほど長くはないが、モルヒネ水溶液投与時の値に比べると約4倍長く、また、 T_{max} は吸収のラグタイム(τ)を考慮してもモルヒネ

水溶液投与に比べ大きな値を示した。これらの所見はモルヒネ自体の吸収が遅れるためではなく、MS-Cからの溶出の遅れによるものと考えられる。

この溶出の遅れが個体間の差によることも考えられるため、同一患者に対してモルヒネ水溶液とMS-Cをそれぞれ投与し、かつ薬物速度論的解析が可能であった症例についてモルヒネ水溶液とMS-Cの血漿中濃度を比較検討した結果(Fig. 5), MS-Cではモルヒネ水溶液に比較しピーク値はモルヒネ、M-6-Gともに用量換算すると低く、かつ遅れて観察され、同一個体内においてもMS-Cからの溶出の遅れが示された。

Fig. 6 Simulation curves of morphine and M-6-G following oral administration of 30 mg of morphine in MS-C and 10 mg of morphine in aqueous solution at steady state.

また、MS-C 投与時の AUC_{0-12} はモルヒネ水溶液の投与間隔での AUC_{0-4} の約 3 倍であり投与量に比例していることから、MS-C の bioavailability はモルヒネ水溶液と差はなく、吸収は良好に行われているものと考えられた。

以上、MS-C ではモルヒネ水溶液に比較しモルヒネの消失速度や bioavailability には差がなく、吸収速度および T_{max} が遅延し、 C_{max} が対応量のモルヒネ水溶液のそれより低いことが示されたが、これらの結果は、MS-C の徐放錠としての特徴を示しているものと考えられる。

また、MS-C の吸収速度の遅延によって、モルヒネ水溶液投与時の血漿中濃度をどの程度カバーできるかについて、血漿中濃度曲線を simulate して検討した結果 (Fig. 6)、モルヒネ、M-6-G ともに、MS-C 1 回投与でモルヒネ水溶液 3 回投与を十分カバーしていることが示された。さらに、前述の同一患者に両製剤をそれぞれ投与した場合の fitting および simulation curve から MS-C 投与ではモルヒネ水溶液投与 3 回分のモルヒネおよび M-6-G の濃度をほぼカバーすることが示された。

これらの成績は両製剤は同等の鎮痛効果を発現する可能性を示唆しているが、実際にこれらの 2 症例での臨床効果は両製剤間で差が認められず、また、山村ら¹⁷⁾が実施した癌疼痛患者を対象とし

た MS-C 1 回 30 mg、12 時間ごとと 1 日 2 回投与と塩酸モルヒネ錠 1 回 10 mg 4 時間ごとと 1 日 5～6 回投与との臨床比較試験においても、MS-C は塩酸モルヒネ水溶液と同等の効果、安全性を発現することが報告されている。

MS-C の尿中回収率はモルヒネ水溶液よりやや低めであったが有意な差は認められず、前述の AUC に加え尿中回収率からも両剤型の吸収性における同等性が示唆された。また、モルヒネ、M-6-G、M-3-G として尿中に回収された中でのそれぞれの割合は MS-C で 11, 18, 71%, モルヒネ水溶液投与で 11, 17, 72% とよく一致しており、代謝に関しても差がないものと考えられる。

まとめ

癌疼痛患者を対象に、MS-C 1 回 30 mg、12 時間ごとと投与とモルヒネ水溶液 1 回 10 mg、4 時間ごとと投与における投与定常状態時の薬物体内動態について検討し両者を比較した。

MS-C 投与時のモルヒネの消失速度はモルヒネ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-C では吸収速度は遅く、 T_{max} は長く、 C_{max} は低くなり徐放性が示された。

また、MS-C の遅い吸収速度によって、モルヒネ水溶液投与時の血漿中濃度をどの程度カバーで

きるかについて, simulate して検討した結果, モルヒネおよび M-6-G とともに MS-C 12 時間ごとの投与によりモルヒネ水溶液 4 時間ごと投与の血中濃度をカバーすることが示された. また, 同一患者に両製剤を投与した場合 (2 例) にも同様の結果が得られ, かつ, これらの症例については臨床効果においても両製剤間で差が認められなかった.

これらの成績は, 1 日投与量が同じであれば, MS-C 12 時間ごとと 1 日 2 回投与はモルヒネ水溶液 4 時間ごとと 1 日 5~6 回投与と同様の効果, 安全性を発現することを示唆している.

文 献

- 1) World Health Organization: 武田文和 (訳): がんの痛みからの解放, 金原出版, 東京 (1987). [World Health Organization: Cancer Pain Relief, WHO, Geneva (1986).]
- 2) Twycross, R. G. and Lack, S. A.: 武田文和 (訳): 末期癌患者の診療マニュアル. 痛みの対策とコントロール, 医学書院, 東京 (1987). [Twycross, R. G. and Lack, S. A.: Therapeutics in Terminal Cancer, Pitmann, London (1984).]
- 3) 武田文和: 硫酸モルヒネ徐放錠. 臨床麻酔, 11 (1): 97-99 (1987).
- 4) 原田喜男, 満園東治, 豊吉 亨ほか: 硫酸モルヒネのマウスおよびラットにおける経口投与による急性毒性試験—塩酸モルヒネとの毒性の比較—. 基礎と臨床, 21 (7): 1-8 (1987).
- 5) 山本研一, 西森司雄, 森野久弥ほか: Morphine sulphate の薬理. 基礎と臨床, 21 (17): 209-234 (1987).
- 6) 尾態隆嘉, 小西雅治, 島村健治ほか: 硫酸モルヒネと塩酸モルヒネのラットおよびイヌにおける吸収性の検討 (塩野義製薬株式会社資料).
- 7) Shimomura, K., Kamata, O., Ueki, S. et al.: Analgesic effects of morphine glucuronides. Tohoku J. Exp. Med., 105: 45-52 (1971).
- 8) Osborne, R., Joel, S., Trew, D. et al.: Analgesic activity of morphine-6-glucuronide. Lancet, i: 828 (1988).
- 9) Svensson, J. O., Rane, A., Sawe, J. et al.: Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and (tentatively) morphine-6-glucuronide in plasma and urine using ion-pair high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr., 230: 427-432 (1982).
- 10) Svensson, J. O.: Determination of morphine, morphine-6-glucuronide and normorphine in plasma and urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. J. Chromatogr., 375: 174-178 (1986).
- 11) 小西雅治, 橋本広志: S-8114 投与後のモルヒネおよび代謝物, 3-グルクロニド, 6-グルクロニドのヒト血漿中および尿中濃度の測定法 (J. Pharm. Sci. 掲載予定).
- 12) Metzler, C. M., Elfring, G. L. and McEwen, A. J.: A Users Manual for NONLIN and Associated Programs, The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. (1974).
- 13) Brunk, S. F. and Delle, M.: Morphine metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther., 16: 51-57 (1974).
- 14) Sawe, J., Kager, L., Svensson, J. O. et al.: Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation. Br. J. Clin. Pharmacol., 19: 495-501 (1985).
- 15) Khojasteh, A., Evans, W., Reynolds, R. D. et al.: Controlled-release oral morphine sulfate in the treatment of cancer pain with pharmacokinetic correlation. J. Clin. Oncol., 5 (6): 956-961 (1987).
- 16) Savarese, J. J., Goldenheim, P. D., Thomas, G. B. et al.: Steady-state pharmacokinetics of controlled release oral morphine sulfate in healthy subjects. Clin. Pharmacokinet., 11: 505-510 (1986).
- 17) 山村秀夫, 田口鐵男, 武田文和ほか: 末期癌患者の疼痛治療における S-8114 (硫酸モルヒネ徐放錠) の有用性評価—塩酸モルヒネ錠との比較—. 基礎と臨床, 21 (17), 589-606 (1987).