

貯 法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
 ** 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
 規制区分：劇薬、麻薬、処方箋医薬品(注意-医師等の
 処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号
878114

持続性癌疼痛治療剤

ピーガード錠20mg ピーガード錠30mg
ピーガード錠60mg ピーガード錠120mg

P GUARD® Tablets20mg・Tablets30mg・Tablets60mg・Tablets120mg

** (モルヒネ硫酸塩水和物徐放性製剤)

	錠 20 mg	錠 30 mg
承認番号	21600AMZ00578	21600AMZ00579
薬価収載	2004年12月	
販売開始	2005年3月	

	錠 60 mg	錠 120 mg
承認番号	21600AMZ00580	21600AMZ00581
薬価収載	2004年12月	
販売開始	2005年3月	



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)



- 1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2) 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
- 3) 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕
- 4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
- 5) 痙攣状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
- 6) 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 7) 本剤の成分又はアヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

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

細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	ピーガード錠 20 mg	ピーガード錠 30 mg
** 成分・含量 (1錠中)	日局 モルヒネ硫酸塩水和物	
	20 mg	30 mg
添加物	エチルバニリン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、乳糖水和物、ポビドン その他6成分を含有する	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡黄色～黄色	赤褐色～褐色
外形		
サイズ(mm)	直径:6.3 厚さ:3.8	直径:7.3 厚さ:4.3
重さ(g)	0.118	0.172
識別コード	TAM20	TAM30

販売名	ピーガード錠 60 mg	ピーガード錠 120 mg
** 成分・含量 (1錠中)	日局 モルヒネ硫酸塩水和物	
	60 mg	120 mg
添加物	青色二号アルミニウムレーキ、エチルバニリン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、乳糖水和物、ポビドン その他6成分を含有する	青色二号アルミニウムレーキ、エチルバニリン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、乳糖水和物、ポビドン その他5成分を含有する
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡緑色～灰緑色	淡青色～青色
外形		
サイズ(mm)	直径:7.4 厚さ:4.4	直径:9.2 厚さ:5.5
重さ(g)	0.177	0.330
識別コード	TAM60	TAM120

【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量】

通常、成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として1日20～120mgを1日1回食間に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 投与方法

本剤投与後1時間は、食事を控えること。海外において、本剤の高脂肪食摂取20分後投与では、空腹時投与と比べてモルヒネの血漿中濃度が低下、Tmaxが延長し、また、軽食摂取60分前投与では影響を受けなかったが、軽食摂取30分前投与では空腹時投与と比べて血漿中濃度が低下した。〔【薬物動態】の項参照〕

2. 他剤からの切り替え

1) 他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与製剤の投与量及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量を調節すること。〔【薬物動態】の項参照〕

2) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間を空けるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

3. 疼痛増強時

本剤は持続性製剤であり、本剤服用中に突発性の疼痛が発現した場合は、速溶性製剤を用いて除痛を行うことが望ましい。

4. 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

5. 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕
- 2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- 3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。【薬物動態】の項参照〕
- 4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- 5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- 6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- 7) 甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕

- 8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- 9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 11) 新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕
- 12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- 13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- 14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
- 15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
- 16) 胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕
- 17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
- 18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕かないように指示すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 2) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕
- 3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意**すること。
- 4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

3. 相互作用

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)	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。	相加的に作用（中枢神経抑制作用）を増強させる。
三環系抗うつ剤	併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。	
吸入麻酔剤		
MAO阻害剤		
β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）		
アルコール		
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	抗凝血作用が増強することがある。	機序不明
	併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。	

抗コリン作用を有する薬剤（アトロピン硫酸塩水和物）	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。	相加的に作用（抗コリン作用）を増強させる。
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させ、ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）があらわれることがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害する。
ブプレノルフィン塩酸塩	ブプレノルフィン塩酸塩の高用量（8mg連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィン塩酸塩は解離の遅い部分的μ-受容体アゴニストで、モルヒネの投与前にブプレノルフィン塩酸塩を投与すると、その治療効果を減弱する。
ジメチコン	鎮痛効果の減弱が起こることがある。	ジメチコンは本剤の溶出を遅延する。

4. 副作用

総症例129例中、副作用が報告されたのは69例（53.5%）であり、主な副作用は、便秘25例（19.4%）、悪心15例（11.6%）、眠気12例（9.3%）、嘔吐10例（7.8%）、傾眠5例（3.9%）、口渴4例（3.1%）、呼吸数減少4例（3.1%）、腹部膨満3例（2.3%）、AST（GOT）上昇3例（2.3%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明*）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 連用により**薬物依存**（頻度不明*）を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 3) **呼吸抑制**（頻度不明*）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）が拮抗する。
- 4) **錯乱、せん妄**（いずれも頻度不明*）があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫**（いずれも頻度不明*）があらわれるとの報告がある。
- 6) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸**（いずれも頻度不明*）があらわれるとの報告がある。
- 7) AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、A₀-P上昇等を伴う**肝機能障害**（頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。



頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
過敏症		そう痒感	発疹
循環器		呼吸数減少、血圧変動	不整脈、顔面潮紅
精神 神経系	眠気	意識障害、眩暈、傾眠	不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
消化器	便秘、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、胃部不快感、口渇、食欲不振	
肝 臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
その他		倦怠感	排尿障害、ほてり、頭蓋内圧の亢進

* 他のモルヒネ製剤における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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）で硫酸モルヒネの大量投与により胎児催奇形性作用が報告されている。〕

2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。なお、新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

8. 過量投与

徴候・症状：

呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、皮膚冷感等を起こすことがある。

処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。

(2) 患者等に対する指導：

1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用又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。

- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、かまわずに服用するように指示すること。
- 3) 本剤は徐放性製剤であるため、破損した製剤の投与は行わないこと。
- 4) 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報告されている。〕
- 5) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却（または返納）する等の処置について適切に指導すること。
- 6) 本剤の外層を形成する水不溶性高分子膜（抜け殻）は、体内で吸収されることはないため、人工肛門又は糞便中に排泄されるが、本剤の有効成分は既に吸収されているため、臨床的に問題はないことを患者に説明すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人にピーガード錠60mgを単回投与及び1日1回5日間反復投与時の薬物動態パラメータ（表1）及び血漿中濃度推移（図1）は以下の通りである。（外国人によるデータ）

表1 薬物動態パラメータ

	単回投与	5日間反復投与
n(例)	26	26
Cmax (ng/mL)	6.2±2.2	16.5±5.4
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	133±46.0	487±151
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	135±56.3 ^{a)}	552±134
Tmax (h)	4.4±1.8	6.3±4.1
t _{1/2} (h)	27.5±11.4 ^{b)}	21.6±5.9

平均値±標準偏差， a)：n=23， b)：n=11

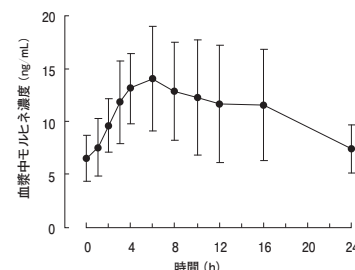


図1 ピーガード錠 60mg を1日1回5日間反復経口投与時の血漿中モルヒネ濃度（投与5日目，平均値±標準偏差，n=26）

(2) 食事の影響

健康成人21例において、高脂肪食の食後20分投与のモルヒネのCmax及びAUCは空腹時投与に比べて約1/2に減少し、Tmaxが遅延した。また、健康成人17例において、軽食前30分投与のCmaxは空腹時投与と比べて22%低かったが、軽食前60分投与のCmax、軽食前30分及び60分投与時のAUCは空腹時投与と比べて有意な差はみられず、食前60分投与であれば食事の影響は無視できる。（外国人によるデータ）

(3) 他のモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠からの切り替え

日本人癌患者において、他のモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠30mgの1日2回からピーガード錠の1日1回投与に切り替えた際の投与直前の血漿中濃度（トラフ値）は、切り替え時にわずかに低下したが、その後は先行薬剤のトラフ値とほぼ同等であった。

表2 他のモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠からピーガード錠へ切り替えた時のトラフ値

	トラフ値 (ng/mL)
他のモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠投与時	10.1±6.1
ピーガード錠に切り替え2日後	9.1±6.2
ピーガード錠に切り替え3日後	10.1±5.8
ピーガード錠に切り替え4日後	10.9±5.5

平均値±標準偏差， n=16

(4)同等性試験時の血漿中濃度

ビーガード錠120mgの1錠を投与した時のCmaxは、60mgの2錠を投与した時に比べて23%高かったが、AUCは同等であった。(外国人によるデータ)

2. 代謝

モルヒネは、主として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 (M-3-G：活性なし) 又はモルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G：活性あり) に代謝される。

3. 血漿中蛋白結合率

モルヒネの治療濃度におけるヒト血漿中蛋白結合率は34.0～37.5%であった。¹⁾ (外国人によるデータ)

4. 排泄

ヒトにおける経口投与時の尿中排泄率(72時間)は、以下の通りであった。²⁾ (外国人によるデータ)

表3 モルヒネの尿中排泄率

Table with 5 columns: Morphine, Metabolite (M-3-G, M-6-G, Morphine, Nor-morphine), and Urinary excretion rate (%). Values range from 55.5 to 10.3.

平均値±標準偏差, n=7

5. 腎機能障害患者での薬物動態

腎機能障害患者におけるモルヒネのAUCは健康成人に比べて有意に増加し、さらに代謝物モルヒネ-3-グルクロニド及びモルヒネ-6-グルクロニドのAUCは数倍に増加することが報告されている。³⁾ (外国人によるデータ)

【臨床成績】

ビーガード錠1日1回60mgと対照薬(1日2回のモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠)1回30mg1日2回との二重盲検交叉比較試験の結果、ビーガード錠先行投与群におけるビーガード投与時及び対照薬投与時の安静時疼痛スコアは0.89及び0.96、対照薬先行投与群におけるビーガード投与時及び対照薬投与時の安静時疼痛スコアは0.78及び0.87、全体としてのビーガード投与時及び対照薬投与時の安静時疼痛スコアは0.84及び0.92であり、ビーガード錠と対照薬の疼痛のコントロール状態に差はなかった。

安静時疼痛スコア

(「0：痛くない」から「10：これ以上の痛みは考えられない」の11段階にて評価)

Table showing Mean and SD for Pain Score at different time points for Bee Guard and Control groups. Includes a 'Total' row.

Table showing the point estimate and 95% confidence interval for the difference in pain scores between Bee Guard and Control groups.

【薬効薬理】

1. 薬理作用⁴⁾

(1)モルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用(マウス：Tail-Flick法)

実験は、D' AmourとSmith(1941)に従って行った。熱強度は、反応の平均が4秒になるように調整した。ED50値は、反応までの時間が薬剤投与前値の50%に延長させる投与量とした。また、LD50値より、治療指数(Therapeutic Index)を求めた。

Table showing ED50 and LD50 values for Morphine sulfate hydrate in mice via oral and subcutaneous routes.

(2)モルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用(マウス：酢酸writhing法)

腹腔内に300mg/kgで酢酸を投与し、モルヒネ硫酸塩水和物のwrithing(もがき)発現に対する抑制作用を観察した。

Table showing ED50 values for Morphine and Anipramine in mice using the writhing test.

(3)モルヒネ硫酸塩水和物の鎮痛作用(マウス：Hot Plate法)

Woolfe and Macdonald(1944)とEddyら(1950)の方法により、55℃に保った板上にマウスを置き、跳躍反応を示すまでの時間(潜時)を投与時より経時的に測定し、各測定時と投与前の潜時を比較し、その程度(%)を求めた。

Table showing the percentage change in reaction time for Morphine sulfate hydrate in mice at various time points (15, 30, 45, 60, 90, 120 min).

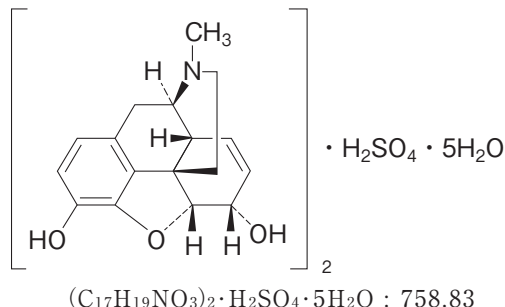
2. 作用機序

オピオイド受容体の主としてμ-受容体を介して、脊髓、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抑制系を賦活することにより鎮痛作用を示す。その他、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：モルヒネ硫酸塩水和物 (Morphine Sulfate Hydrate)

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



**○性状：

- 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。
希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

- ビーガード錠 20mg：14錠(7錠×2)チャイルドブルーフ、50錠(10錠×5)
ビーガード錠 30mg：14錠(7錠×2)チャイルドブルーフ、50錠(10錠×5)
ビーガード錠 60mg：14錠(7錠×2)チャイルドブルーフ、50錠(10錠×5)
ビーガード錠 120mg：14錠(7錠×2)チャイルドブルーフ、50錠(10錠×5)

【主要文献】

- 1) Olsen, G. D. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975;17(1):31-35
2) Hasselström, J. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1993;24(4):344-354
3) Osborne, R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1993;54(2):158-167
4) Witkin, L. B. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1961;133:400-408

**【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

**



販売
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

**製造販売元
田辺三菱製薬工場株式会社
大阪市淀川区加島3-16-89