

平成19年7月6日

厚生労働省医政局研究開発振興課長  
医薬食品局審査管理課長

特定非営利活動法人日本緩和医療学会

理事長 江口 研

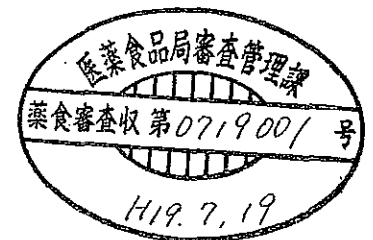
健康保険・介護保険対策委員

委員長 下山 直人



## 要 望 書

本年4月より、がん対策基本法が施行され、がんの痛みに対して早期から積極的に取り組むことが強調されています。現在の日本でのがん疼痛治療は20年前から比べると進歩していることは事実ですが、オピオイドの消費量が先進国で最下位であることなど、オピオイドに対する偏見などが要因となる問題が続いています。それが要因となっているのか、日本におけるオピオイドの種類に関しても欧米諸国に比べ少ないことが指摘されています。オピオイドに対する有効性、副作用の出方は患者個人によって異なり、オピオイド自体にも色々な種類があり、それぞれの $\mu$ 受容体に対する鎮痛効果は共通であっても、それに付随して異なる鎮痛効果増強作用を持っているものもあります。患者にあったオピオイドが選択できるようになること、難治性のがん性疼痛に対しても有効な作用をもったオピオイドが日本でも使用できるようになるためには、今回要望するメサドン（経口薬、注射薬）、オキシコドン注射薬（合剤ではないもの）の導入が必要です。ご検討をよろしくお願い申し上げます。以下に文献的な裏付けに基づく薬剤の特徴を述べます。



## がん疼痛治療のための新しいオピオイド製剤（Ⅰ．オキシコドン注射剤、Ⅱ．メサドン）の導入について

### Ⅰ．がん性疼痛患者に対するオキシコドン注射剤開発の必要性

オキシコドンは、世界保健機関（World Health Organization , WHO)におけるがん疼痛治療法三段階除痛ラダーの第三段階（中等度から高度の痛みの強さに用いる）のオピオイド鎮痛薬であり、世界的にがん疼痛治療に必要な薬剤とされている<sup>1)</sup>。本邦においては、複方オキシコドン注射液（パピナール®注；武田薬品工業 K.K.）が1968年9月、塩酸オキシコドン徐放錠（オキシコンチン®錠；塩野義製薬 K.K.）が2003年7月、オキシコドン塩酸塩散（オキノーム散 0.5%；塩野義製薬 K.K.）が2007年2月からオキシコドン製剤として上市されている。

#### 【オキシコドンの特徴】

モルヒネ製剤とオキシコドン製剤は、鎮痛効果については同等との報告で一致しているが、副作用については一定の見解が得られていない。日本薬局方によるとオキシコドンの鎮痛作用はモルヒネにやや劣り、コデインにまさるが、嘔吐などの副作用は少ない。経口投与時の有効性（bioavailability）が大きいこと、経口薬と注射剤の変換が容易である特性を有している。呼吸抑制を起こすことや麻薬性中毒作用は、モルヒネとほとんど同じであるか、やや程度が弱いと記載されている<sup>1)</sup>。臨床報告では、Bruera E ら<sup>12)</sup>は、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、鎮痛効果について有意差は認められず、悪心、鎮静についても両群間で有意差は認められなかったと報告している。また、Heiskanen T ら<sup>13)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、オキシコドン徐放製剤で便秘が有意に多く認められ、モルヒネ徐放製剤で嘔吐が有意に多く認められたと報告している。さらに、Heiskanen T ら<sup>14)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、疼痛は2群間で差は認められなかったが、肝転移のため肝機能障害が著しく、腎機能が正常な例では、ノルオキシコドン、モルヒネおよび M6G の血中濃度が高く、オキシコドンよりモルヒネで良好な鎮痛効果を示したと報告している。また、Patricia Mucci-LoRusso ら<sup>15)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、鎮痛効果は同等であり、副作用発現頻度も同等で、両薬剤ともオピオイドに典型的な副作用であったと報告している。また、オキシコドン徐放製剤はモルヒネ徐放製剤に比べ、搔痒の副作用が有意に少なく、幻覚の副作用はモルヒネ徐放製剤にのみ発現したと報告している。

このようにモルヒネとオキシコドンの効果と副作用については、一定の見解が得られていないが、その原因は、患者個々の病態によりオキシコドン或いはモルヒネの鎮痛効果や副作用発現頻度に違いが生じている可能性が考えられる。すなわちモルヒネ製剤とオキシコドン製剤は、鎮痛効果については同等との報告で一致しているが、副作用については同一の見解が出されていない。オキシコドンは、肝臓でほとんど代謝され、活性代謝物のオキシモルフォンは、極微量であることからオキシコドンの鎮痛効果には影響しないと考えられている。また、モルヒネは、ほとんど肝臓で代謝され、活性代謝物の M6G は、モルヒネの鎮痛効果に影響すると考えられ、M6G はほとんど腎臓で排泄されることから、肝機能あるいは腎機能障害患者では、鎮痛効果および副作用発現頻度に影響することが考えられる。これらの患者個々の病態により、オキシコドン或いはモルヒネの鎮痛効果や副作用発現頻度に違いが生じ、各臨床報告で一致した見解になっていないもの

と考えられた。Colette M ら<sup>16)</sup>は、オキシコドンとモルヒネの鎮痛効果および副作用について、メタ解析を行っている。その結果、オキシコドンとモルヒネの作用に関する 95%CI が小さく、両薬剤間での鎮痛効果、副作用について臨床的な違いが認められなかったと報告している。

#### 【オキシコドンの有用性】

現在、本邦では、がん性疼痛に対して、モルヒネのほか、フェンタニル、オキシコドンが使用可能となった。これらのオピオイド薬は、薬理作用および薬物動態が多少異なり、患者の病態に合わせた薬剤を選択することで、鎮痛コントロールを良好にしたり、オピオイド薬を変更することで、耐性の形成しにくい難治性の副作用を軽減することが可能<sup>26)</sup>である。Mercadante S らの報告<sup>17)</sup>では、あるオピオイド鎮痛薬を投与しても十分な鎮痛効果が得られず、しかもその用量で副作用が通常の副作用対策ではコントロールできない場合は、そのオピオイドの投与方法を変更する、または他のオピオイドに変更するなどの対策が考慮されるべきであると結論づけている。事実、モルヒネからオキシコドンへの切り替えを行うことにより、精神症状や悪心、嘔吐の有意な改善がみられたとの報告が散見される<sup>17), 24)</sup>。さらに Kaslo らは二重盲検のクロスオーバー法でモルヒネとオキシコドンの効果を評価したところ、モルヒネ投与例にのみ幻覚が出現したとも報告している<sup>25)</sup>。代謝・排泄の観点では、モルヒネはほとんど肝臓で代謝され、活性代謝物の M6G は、鎮痛効果および副作用に影響すると考えられている。さらにこの M6G は腎臓から排泄されることから、腎機能障害患者には注意が必要であり腎不全患者には使用できない。一方、オキシコドンもほとんどが肝臓で代謝されるが、モルヒネと異なり主代謝物であるノルオキシコドンに有意な活性がなく<sup>18)</sup>、副代謝物であるオキシモルフォンもオキシコドンの約 10 倍の薬理活性を持つ<sup>19)</sup>ものの、生成されるのは約 1%未満<sup>20)</sup>と極微量であることから鎮痛効果および有害作用に対する影響はほとんどないと考えられている<sup>21)</sup>。そのため、腎機能障害者にも比較的安全に使用できると考えられモルヒネと異なる点である<sup>22)</sup>。がん患者においては化学療法や病状により腎機能障害が生じやすい。したがってがん性疼痛の臨床現場において、オキシコドンの重要性は非常に増している。またがん性疼痛治療においてモルヒネでは十分緩和できない神経障害性疼痛への対応が問題となっている。その点、オキシコドンは神経障害性疼痛に対する効果が報告されており<sup>23)</sup>、オキシコドンの有用性が期待されている。

#### 【オキシコドン注の必要性】

がん性疼痛治療においては、激しい疼痛に対する迅速な疼痛コントロールや、病状により服薬が困難な状況に対して、オピオイド注射薬の使用が日常的に行われている。腎機能障害や神経障害性疼痛、その他の因子により経口オキシコドンを使用してきた患者においては、当然オキシコドン注射薬による対応に迫られることになる。

【複方オキシコドン注の問題点】 現在日本で使用可能である複方オキシコドン注射液は、塩酸オキシコドンと塩酸ヒドロコタルニンが 4:1 の割合で配合された複方製剤であり、日本薬局方によると塩酸ヒドロコタルニンを加え塩酸オキシコドンの鎮痛、鎮静、鎮咳作用を強くし、副作用を弱くしてあると記載されている<sup>2)</sup>。しかし、塩酸ヒドロコタルニンの詳細な薬理作用は不明であり、また、薬物動態の検討もほとんどなされておらず、臨床現場で使用するためには情報が不

十分である。そこで、我々は、複方オキシコドン注射液を使用した患者のオキシコドンおよびヒドロコタルニンの体内薬物動態を検討するために、血中オキシコドンおよびヒドロコタルニン同時測定法を開発した<sup>3)</sup>。薬物動態パラメータの算出には、非線形最小二乗法プログラム (MULTI)<sup>4)5)</sup>を用い、オキシコドンおよびヒドロコタルニンのクリアランスに対する影響因子を重回帰分析にて検討した。その結果、薬物動態パラメータは、オキシコドン: Vd=226.7±105.5 L (mean±SD)、CL=37.9±25.1 L/hr、 $t_{1/2}$ =4.1±1.9 hr、ヒドロコタルニン: Vd=276.8±237.2 L、CL=95.1±64.3 L/hr、 $t_{1/2}$ =2.0±0.7 hrであった。また、オキシコドンクリアランスは、年齢および死亡7日以内、肝転移あるいは心不全の有無との間に回帰式で表される有意な相関が見られた。さらに、ヒドロコタルニンクリアランスは、死亡7日以内、肝転移あるいは心不全の有無との間に回帰式で表される有意な相関が見られた。以上のことから、複方オキシコドン注射液の使用にあたっては、高齢者、死亡7日以内、肝転移あるいは心不全症例では、血中薬物濃度が高値を示すことが示唆されたことから、投与量を減量する等の注意が必要であると考えられた<sup>6)</sup>。また、複方オキシコドン注射液は、塩酸ヒドロコタルニンが含まれているため、海外で行われているような、オキシコドン製剤の経口から静注への変換比が確立されていない。オキシコドン単一製剤であれば、オキシコドン経口剤の生体内利用率が0.6~0.87<sup>7)8)</sup>と報告されていることから、0.75程度の変換比でよいと考えられるが、本邦のオキシコドン注射液には塩酸ヒドロコタルニンが含まれているため、変換比を検討する必要がある。ここでは、我々は、複方オキシコドン注射液とオキシコドン徐放錠を使用したがん疼痛患者について、変換比を検討した。その結果、変換比は0.71~0.73と算出され、オキシコドン単一注射液の場合と同等であることが確認できた<sup>9)10)</sup>。

### 【結論】

オキシコドンは腎機能障害を合併する癌性疼痛に対して安全に使用可能な薬剤であり、潜在的に腎機能の低下がみられる高齢者にも使用しやすい薬剤であることから、オキシコドン徐放錠の発売後、その処方数が伸びてきている昨今、同主成分の純粋な注射剤が存在して始めて三種類の強オピオイドであるモルヒネ・フェンタニル・オキシコドンによる良質な疼痛緩和が成立することとなる。さらに、難治性疼痛のひとつである神経障害性疼痛に対するオキシコドンの効果が報告されていることから<sup>23)</sup>、がん性疼痛治療におけるオキシコドンの重要性は益々増してきているため、早急なオキシコドン注射剤の開発が望まれる。

- 1) がんの痛みからの解放 -WHO 方式がん疼痛治療法- 第二版、世界保健機関編、訳;武田文和
- 2) 第十五改正日本薬局方解説書、C-836
- 3) Hideya Kokubun, Makiko Ouki, Motohiro, et al. Determination of Oxycodone and Hydrocotarnine in Cancer Patient Serum by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection, *ANALYTICAL SCIENCES*, 2005, 21: 337-339
- 4) Kiyoshi Yamaoka, Yusuke Tanigawara, Terumichi Nakagawa, et al. A Pharmacokinetic Analysis Program (MULTI) for Microcomputer. *J Pharm Dyn*, 1981, 4:879-885.
- 5) Kiyoshi Yamaoka, et al. Development of Evaluation Methods and Computer Softwares for Pharmacokinetics Analysis. *Xenobio Metabol and Dispos*, 2001, 16: 92-103.

- 6) Hideya Kokubun, Misako Fukawa, Motohiro Matoba, et al. Pharmacokinetics and variation in the clearance of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain. *Biol. Pharm. Bull.*, (投稿中)
- 7) Poyhia R, Vainio A, Kalso E: A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 8(2): 63-67, 1993.
- 8) Leow KP, Smith MT, Williams B: Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 52(5): 487-498, 1992
- 9) 丸山美由紀, 的場元弘, 伊藤伸大, 他: がん性疼痛治療におけるオキシコドン徐放錠から塩酸オキシコドン・ヒドロコタルニン複方注射薬への変換の有用性. *緩和医療学* 17(1): 65-69, 2005.
- 10) 国分秀也, 中村和代, 府川美沙子, 的場元弘 他: がん性疼痛患者における複方オキシコドン注射薬とオキシコドン徐放錠の変換比に関する検討. *癌と化学療法* (投稿中)
- 11) 第十五改正日本薬局方解説書、C-833
- 12) Bruera E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3222-9
- 13) Heiskanen T, et al. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997; 73(1): 37-45
- 14) Heiskanen T, et al. Morphine or Oxycodone in Cancer Pain? *Acta Oncologica.* 2000; 39(8): 941-947
- 15) Patricia Mucci-LoRusso, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain.* 1998; 2: 239-249
- 16) Colette M, et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006Apr24; 166(8):837-43
- 17) Mercadants S, et al. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer.* 1999Nov1; 86(9): 1856-66
- 18) Chen ZR, et al. : Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci.* 1991; 48: 2165-71.
- 19) Beaver WT, et al. : Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Ther.* 1978; 207: 101-8.
- 20) Weinstein SH, et al. : Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. *J Pharm Sci.* 1979; 68(4): 527-8.
- 21) Heiskanen T, et al. : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64(6): 603-11.
- 22) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(5): 497-504.

- 23) Watson CP, et al. : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998; 50(6): 1837-41.
- 24) Maddocks I, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1996; 12(3):182-9.
- 25) Kaslo E, et al. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical Pharmacological therapy*. 1990; 47(5):639-46.
- 26) Ashby MA, et al. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Medical Journal of Australia*. 1999; 70(9): 454-5.

## II. がん性疼痛患者に対するメサドンの国内への導入の必要性

### 1. 強オピオイドとしての作用

メサドンは、合成のオピオイドであり50年以上に渡って主として欧米で使用されている薬剤である。μ、δ受容体作動性のオピオイドであるが、その他のオピオイドとは構造的には異なる薬剤である<sup>1)</sup>。メサドンにはL型とD型があり臨床ではその混合体での使用が行われている。L型はオピオイドとしての作用を持っているが、D型はオピオイドの作用を持たず、後述のNMDA受容体拮抗薬としての作用のみを持っている<sup>2)</sup>。臨床的にはL型が中心的な役割を呈する。ただ、個人個人による至適容量が異なるといわれており<sup>3)</sup>、安全に使用するためのガイドラインの作成、使用にあたっての教育が必要であるといわれている。しかし、メサドンの鎮痛薬としてのニーズは、がん性疼痛治療の臨床の現場では非常に高いといわれている。オピオイドの作用としては、以下の点で優れている。

- 1) 即効性：モルヒネは水溶性であるが、メサドンはそれとは異なり脂溶性が高いため吸収は早く、錠剤で服用した場合には約30分で血中に現れ、3時間で最高血中濃度が得られるといわれている。経口での生物学的活性は41-99%と幅がある<sup>4)</sup>。
- 2) 効果の持続性：またその血中濃度は長時間保たれることが知られている。徐放化されていなくても6時間から12時間の作用時間が見込まれる。
- 3) 交差耐性について：他のオピオイドとの交差耐性が少ないため、他のオピオイドで耐性がついている患者に対してオピオイドの有効性を回復できる可能性がある<sup>5)</sup>。
- 4) 経済性：その他のオピオイドに比べ安価である。欧米ではオキシコドン徐放錠の約1/20程度の薬価が設定されている<sup>6)</sup>。
- 5) 経口投与、直腸内投与と静注が一般的であるが、それ以外でも舌下投与、経鼻、皮下、硬膜外投与が可能である。WHOは必須医薬品リストとして2005年Cancer Pain Release Vol.18(1)においてメサドンをがん性疼痛治療における必須の薬物として推奨するようになっている<sup>7)</sup>。また米国の疼痛学会(American Pain Society)においても標準薬として指示されている<sup>8)</sup>。
- 6) 活性代謝産物が存在しないため、モルヒネが使いにくい腎機能低下患者に対しても使用できるため有用である。
- 7) 麻薬中毒者に対する治療法であるメサドン維持療法(maintenance therapy)として古くから使用されている<sup>9)</sup>。これは、半減期の短い麻薬による中毒を、長時間作用性の多幸感のな

い麻薬製剤に転換し、退薬症状が起こりにくくする方法である。日本においてはこの意味での使用が行われる可能性は少ないと考えられる。

## 2. オピオイドとしての作用以外の鎮痛薬としての2つの特徴

メサドンは、 $\mu$  オピオイド受容体作動薬として強オピオイドとしての作用だけでなく、以下の特徴的な作用を持っている。

- 1) メサドンは、セロトニンとノルエピネフリン再取り込みを強力に抑制する。つまり、抗うつ薬の鎮痛補助効果と考えられている機序を併せ持っていることと考えることができる<sup>10)</sup>。
- 2) NMDA 受容体拮抗薬（神経障害性疼痛などに対して有効である薬剤）として、ケタミン、デキストロメソールファンとほぼ同等の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を持っているといわれている<sup>11) 12) 13)</sup>。また、NMDA 受容体拮抗薬は鎮痛効果の増強のみでなく、オピオイド投与によって形成される耐性を抑制することが基礎研究において<sup>14)</sup> 報告されている。

## 3. がん性疼痛に対する臨床試験

大規模な後ろ向き<sup>15)</sup> (retrospective)、前向き<sup>16-20)</sup> (prospective)臨床試験が数多く行われている。研究の内容は、主として他のオピオイドに反応しにくい難治性のがん性疼痛患者をメサドンに変更し良好な鎮痛効果がみられたものや、他のオピオイドからの変更（オピオイドローテーション）においての等鎮痛量の比に関するものであった。

### 「日本のオピオイド使用の現状とメサドンの必要性」

がんの痛みは、WHO 方式に則り90%以上の痛みが除痛されると言われているが、難治性がん性神経障害性疼痛の治療はオピオイド単独では達成できないことが多い。日本ではオピオイドに加え、鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗けいれん薬など）を駆使して対応しているのが現状であるが、メサドンが使用できる米国、カナダではそれらの痛みに対しての対応はメサドンが中心であると考えられており、それを裏付ける難治性神経障害性疼痛治療への有効性に関するエビデンスレベルは高いと考えられる。

### 「結論」

日本でのがん性疼痛マネジメントにおいて使用されている強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの3種のみであり、剤形に関しては不十分な点はまだみられるが、神経障害性疼痛治療薬の選択肢を広げること、非常に安価であり、活性代謝産物がなく腎障害患者に対しても使用できる点、エビデンスレベルも高いことなどを考えると日本においても導入すべき薬剤と考えられる

### 「参考文献」

- 1) Bruera E, Sweeney C.: Methadone use in cancer patients with pain: a review. J Palliat Med 2002;5(1):127-138
- 2) Shimoyama N, Shimoyama M and Inturrisi CE, et al: D-methadone is anti-nociceptive in the rat formalin test, The Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics

- 283(2): 648-652, 1997
- 3) Eap CB, Buclin T, Baumann P: Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol* 2002;41(14):1153-93
  - 4) Garrido MJ, Troconiz IF: Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42:61-6
  - 5) 樽見葉子、Watanabe S : メサドン、緩和医療学 2(2):182-190, 2000
  - 6) Kolassa M: Guidance for clinicians in discerning and comparing the price of pharmaceutical agents. *J Pain Symptom Manage* 9(4):235-243, 1994
  - 7) Methadone: an essential analgesic to manage pain in cancer, cancer pain release 18(1): <http://www.who.cancerpain.wisc.edu/index.html>, WHO, 2005
  - 8) American Pain Society: Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children, p54-55, 2005
  - 9) Inturrisi CE, Verebely K.: Level of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13(5):633-7
  - 10) Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, et al: Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274(3):1263-70
  - 11) 下山直人、高橋秀徳、戸谷美紀、他 : オピオイドローテーションの理由について、がん患者と対症療法 14(2):35-40, 2003
  - 12) 下山直人 : 神経因性疼痛、誰でもできる緩和医療 (編集 林章敏)、p30-39、医学書院、東京、1999
  - 13) Mercadante S, Casuccio A, Calderone L: Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol* 17(10):3307-3312, 1999
  - 14) Davis A, Inturrisi CE: d-methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 289(2):1048-1053, 1999
  - 15) De Conno F, Groff L, Brunelli C, et al: Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2836-42
  - 16) Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatients titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(5):369-75
  - 17) Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986; 25(3): 297-312.
  - 18) Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(2): 120-5.
  - 19) Scholes CF, Gonty N, Trotman UK. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care* 1999; 8(1): 26-9.
  - 20) Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2898-904.