

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 10 月 15 日

医薬品名	メサドン（欧米での販売名：Dolophine）
概要	オピオイド鎮痛薬
対象疾病	がん性疼痛
外国承認状況	中等度から高度の疼痛（非麻薬性鎮痛薬に応答しないもの） オピオイド中毒
<p>[対象疾病について]</p> <p>がん患者に現れる身体症状の内、痛みの出現頻度は高く、がんと診断された時点で 30%、進行がんにおいては 60～70%、末期がんにおいては 75%と報告されている。WHO 方式がん疼痛治療法によりがん性疼痛の 80～90%は改善するといわれているが、10～20%は WHO 方式がん疼痛治療法によっても十分に緩和されない難治性疼痛である。オピオイドの効きにくい難治性の神経障害性疼痛に対しても有効とされ、海外での使用頻度の高いメサドンへの期待は高い。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>メサドンは他の <math>\mu</math> 受容体アゴニストとの交差耐性が不完全なため、モルヒネや他のオピオイドで鎮痛が得られない症例やオピオイドで耐性を発現した症例に対しても効果が期待できると考えられている<sup>1)</sup>。メサドンは、未変化体として腎臓から排泄される割合は約 21%であり<sup>2)</sup>、ほとんどが肝臓で代謝され、その代謝物は不活性であり腎排泄か糞便中に排泄される<sup>3)</sup>。そのため、メサドンはモルヒネと異なり、腎機能低下患者においても安全に使用できる可能性がある。</p> <p>メサドンと他のオピオイドを比較した臨床試験の報告において、Rosario らは、鎮痛コントロール不良あるいは副作用の理由でフェンタニルパッチから経口メサドンに変換した 17 名のがん疼痛患者の症例集計研究の結果、体性痛については 80%は完全に 20%は部分的に改善し、神経障害性疼痛については切り替え前後で変化はなかったと報告している<sup>4)</sup>。さらに、ランダムに割り付けられた 103 例のがん疼痛患者でメサドン群 49 例、モルヒネ群 54 例の効果および副作用を比較した検討において、メサドン投与群とモルヒネ投与群では、効果および副作用ともに有意差はなく同等であったと報告している<sup>5)</sup>。また、ランダムに割り付けられた 40 例がん疼痛患者でメサドン投与群とモルヒネ投与群の効果および副作用を比較した検討では、鎮痛効果は同等であったが、初期投与量と最大投与量の幅はモルヒネ投与群で大きく、メサドン投与群では、小さかったと報告している<sup>6)</sup>。さらに、ランダムに割り付けられた 54 例のがん疼痛患者でメサドン群 27 例、モルヒネ群 27 例の効果および副作用を比較した検討では、口渇がモルヒネで有意に多かったが、その他の副作用（傾眠、嘔気、嘔吐、便秘等）には差は認められず、鎮痛もほぼ同等であり、メサドンはモルヒネの有効な代替薬であると結論づけている<sup>7)</sup>。オピオイドの反応が悪い患者 31 例に対して、フェンタニルパッチからメサドン、またはその逆への切り替えでの臨床効果を前向きに検討した結果、切り替えに失敗したのは 6 症例であり、その他の症例は、切り替え前後で有意に鎮痛効果が増強していたと報告している<sup>8)</sup>。さらに、神経障害性疼痛に対して、メサドンを使用した 13 例を対象とし、アンケート調査を行った検討では、43%に痛みの改善、47%に生活の質の改善および 30%に睡眠の改善を認め、効果的であったと報告している<sup>9)</sup>。メサドンは NMDA 受容体阻害作用を有することが報告されており<sup>10)</sup>、神経障害性疼痛</p>	

に対しても有効である可能性が示唆されている。

〔検討結果〕

以上のことから、メサドンは、他のオピオイドと同等の効果および副作用を有すると考えられ、腎機能障害患者においても安全に使用できる可能性があり、さらに神経障害性疼痛にも有効である可能性が示唆されている。また、メサドンは他のオピオイドで耐性を生じた場合にも有効であることが示唆され、がん疼痛治療において必要性が高い薬であると考えられる。さらに、低価格であることから患者への経済的な負担も軽減できると考えられる。しかしながら、FDAより平成18年11月、メサドンの過剰投与、薬物相互作用、心毒性（QT延長）から生じると考えられる副作用として、呼吸抑制障害、不整脈が生じ、死亡する例もあることが注意喚起されている。以上を踏まえ、本剤の国内開発が早急に行われるよう検討すべきと考える。

参考文献

- 1) Ivarsson M et al, *Pharmacol Toxicol*, **65**, 1989, 368-372
- 2) Beckett AH et al, *J Pharm Pharmacol.*, **20(10)**, 1968, 754-62
- 3) Inturrisi CE et al, *Clin Pharmacol Ther*, **41**, 1987, 392-401
- 4) Rosario B et al, *Cancer*, **101**, 2004, 2866-2873
- 5) Eduardo Bruera et al, *J Clin Oncol*, **22**, 2004, 185-192
- 6) Sebastiano Mercadante et al, *J Clin Oncol*, **16**, 1998, 3656-3661
- 7) V. Ventafridda et al, *J Pain Symptom Manag*, **1**, 1986, 203-207
- 8) Sebastiano Mercadante et al, *J Clin Oncol*, **23**, 2005, 5229-5234
- 9) Nadege Altier et al, *Clin J Pain*, **21**, 2005, 364-369
- 10) Gorman AI et al, *Neurosci Lett*, **223**, 1997,5-8