2024年3月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
878219

	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
承認番号	22400AMX01400000	22400AMX01401000
販売開始	2013年3月	2013年3月

がん疼痛治療剤
メサドン塩酸塩錠

メサペイン®錠5mg
メサペイン®錠10mg

METHAPAIN Tablets 5mg・10mg

規制区分：劇薬、麻薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤の投与は、がん疼痛の治療に精通し、本剤のリスク等について十分な知識を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ行うこと。

1.2 QT延長や心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、呼吸抑制等があらわれ、死亡に至る例が報告されている。重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.1、8.1-8.4、9.1.3-9.1.5、11.1.3、11.1.4、13.2.3 参照]

1.3 本剤投与開始時及び増量時には、特に患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。本剤の薬物動態は個人差が大きく、さらに呼吸抑制は鎮痛効果よりも遅れて発現することがある。また、他のオピオイド鎮痛剤に対する耐性を有する患者では、本剤に対する交差耐性が不完全であるため、過量投与となることがある。[7.1.1、7.1.2、7.2.1、7.4.1、7.4.3、8.1、13.1 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者［呼吸抑制を増強する。］[1.2、8.1、8.2、8.4、9.1.5、11.1.3 参照]
2.2 気管支喘息発作中の患者［呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。］
2.3 麻痺性イレウスの患者［消化管運動を抑制する。］[11.1.7 参照]
2.4 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6 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、治療期間の延長を来すおそれがある。］
2.7 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者［10.1 参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販　売　名	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
有効成分	1錠中 メサドン塩酸塩 5mg	1錠中 メサドン塩酸塩 10mg
添　加　剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素	

3.2 製剤の性状

販　売　名	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
性状・剤形	白色長方形の錠剤である。	
外　　形	表面 57 55 裏面 M 側面 	表面 57 71 裏面 M 側面 
大きさ（mm）	長径：9.1 短径：4.8 厚さ：3.0	長径：11.4 短径：6.1 厚さ：4.1
質　量（g）	約 0.125	約 0.250
識別コード	M-5755	M-5771

4．効能又は効果

他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌

5．効能又は効果に関連する注意

本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤の投与では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん疼痛の管理にのみ使用すること。[14.1.1 参照]

6．用法及び用量

本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。
その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 初回投与量

7.1.1 本剤の薬物動態は個人差が大きく、他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であるため、本剤と他のオピオイド鎮痛剤の等鎮痛比は確立していない。[1.3 参照]
7.1.2 下記換算表は、初回投与量を選択する際の目安であり、換算比は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与量により大幅に異なる。患者の症状や状態、オピオイド耐性の程度、併用薬剤を考慮して適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。[1.3 参照]

7.1.3 経口モルヒネ量60mg/日未満のオピオイド鎮痛剤からの切り替えは推奨されない。

投与量換算表（本剤初回投与時の目安）

メサドン塩酸塩（mg/日）	15mg/日（5mg/回×3回）	30mg/日（10mg/回×3回）	45mg/日（15mg/回×3回）
	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤（mg/日）	60≦～≦160	160＜～≦390	390＜

7.2 初回投与時

7.2.1 本剤投与後少なくとも7日間は増量を行わないこと。本剤の血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要することから、7日未満の増量は過量投与となる可能性がある。[1.3、7.4.1、16.1.2 参照]

7.2.2 フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、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あけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

7.3 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに速効性のオピオイド鎮痛剤の臨時追加投与（レスキュー薬の投与）を行い鎮痛を図ること。

7.4 増量

7.4.1 本剤初回投与後及び増量後少なくとも7日間は増量を行わないこと。呼吸抑制を発現するおそれがある。[1.3、7.2.1、16.1.2 参照]

7.4.2 鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が得られない場合は、1日あたり本剤1日投与量の50%、1回あたり5mgを上限に増量すること。

7.4.3 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。[1.3 参照]

7.5 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。

7.6 投与の中止

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。副作用等により直ちに投与を中止する場合は、退薬症候の発現に注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始にあたっては、主な副作用、相互作用、投与時の注意点等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で投与を開始すること。特に不整脈、呼吸抑制等の症状が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[1.2、1.3、2.1、8.2-8.4、9.1.3-9.1.5、11.1.3、11.1.4、14.1.2 参照]

8.2 高用量の強オピオイド鎮痛剤からの切り替え、呼吸抑制を起こしやすい患者等では、入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調節を行うなど、重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[1.2、2.1、8.1、8.4、9.1.5、11.1.3 参照]

8.3 QT延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。特に、本剤1日投与量が100mgを超える前及びその1週間後、QT延長を起こしやすい患者では、本剤の投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.3、9.1.4、11.1.4、13.2.3 参照]

8.4 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、投与を中止し、呼吸管理を行うこと。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。[1.2、2.1、8.1、8.2、9.1.5、11.1.3、13.2.2 参照]

8.5 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、嘔気・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。

8.6 連用により薬物依存を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[9.1.11、11.1.2 参照]

8.7 重篤な副作用が発現した患者については、本剤の血中動態を考慮し、投与中止時から少なくとも48時間後まで観察を継続すること。

8.8 眠気、めまい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に注意すること。

8.9 本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されていることから、併用薬剤に十分注意して投与すること。[10. 参照]

8.10 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。[14.1.2、14.1.3、14.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長を来すおそれがある。

9.1.2 心機能障害又は低血圧のある患者

循環不全を増強するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.3 QT延長のある患者

QT間隔を過度に延長させるおそれがある。[1.2、8.1、8.3、11.1.4、13.2.3 参照]

9.1.4 QT延長を起こしやすい患者

QT延長が起こるおそれがある。[1.2、8.1、8.3、11.1.4、13.2.3 参照]

(1) QT延長の既往歴のある患者
(2) 低カリウム血症、低マグネシウム血症又は低カルシウム血症のある患者
(3) 心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
(4) QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者

9.1.5 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。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.4、11.1.3 参照]

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 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。

9.1.9 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすおそれがある。

9.1.10 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）、副腎皮質機能低下症（アジソン病等）又は衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.11 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。[8.6、11.1.2 参照]

9.1.12 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者

排尿障害を増悪することがある。

9.1.13 器質的幽門狭窄、重篤な炎症性腸疾患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。

9.1.14 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者

オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者
代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、マウス、ハムスター）で、母動物の死亡、死産、胎児の体重減少、催奇形作用（骨化異常、外脳、頭蓋裂、脊髄のねじれ等）が報告されている[1-4]。
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[5]。
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。

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行し、母親の経口投与量が10～80mg/日のとき、メサドンの乳汁中濃度は0.05～0.57μg/mLになることが報告されている[6]。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
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。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。

10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4、CYP2B6及び、一部CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6で代謝される。また本剤は、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有し、P糖蛋白の基質である[7]。［8.9、16.4.2 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 （セリンクロ） ［2.7 参照］	ナルメフェン塩酸塩水和物により本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。 また、退薬症候を起こすおそれがある。	ナルメフェン塩酸塩水和物はμ受容体のアンタゴニストであり、μ受容体のアゴニストである本剤に対して、競合的に阻害する。

10.2 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
QT延長を起こすことが知られている薬剤 　スニチニブ、ダサチニブ、マプロチリン等 抗不整脈剤 　ジソピラミド、プロカインアミド、アミオダロン、ソタロール等 抗精神病剤	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的にQT延長作用を増強させる。
低カリウム血症を起こす薬剤 　利尿剤 　副腎皮質ステロイド剤等	低カリウム血症による不整脈を誘発するおそれがある。	カリウム値の低下により心臓の不応期が延長され、さらに本剤の投与により新たな不整脈を誘発することによる。
三環系抗うつ剤 　イミプラミン、アミトリプチリン等	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的にQT延長作用を増強させる。
	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
中枢神経抑制剤 　ベンゾジアゼピン誘導体、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 　セルトラリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩等	本剤の血中濃度が増加したとの報告がある[8]。	機序不明
尿アルカリ化を起こす薬剤 　炭酸水素ナトリウム等	本剤の血中濃度が増加したとの報告がある[9]。	尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下するため。
抗真菌剤 　ケトコナゾール[注]、ボリコナゾール等 マクロライド系抗菌剤 　エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害することによる。
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 　リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある[10]。	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）を誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導することによる。
アバカビル硫酸塩、エファビレンツ、ネビラピン、リルピビリン塩酸塩、ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある[11]。	機序不明
ジドブジン （アジドチミジン）	ジドブジンの血中濃度が増加したとの報告がある[12]。	機序不明
抗コリン作用を有する薬剤	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。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	これらの薬剤は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。

注）国内では外用剤のみ

11. 副作用
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 依存性（頻度不明）
連用により薬物依存を生じることがある。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、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸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。[8.6、9.1.11 参照]

11.1.3 呼吸停止、呼吸抑制（いずれも頻度不明）
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、レバロルファン等）が拮抗する。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.4、9.1.5、13.2.2 参照]

11.1.4 心停止、心室細動、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心不全、期外収縮（いずれも頻度不明）、**QT延長**（15.4%）
[1.2、8.1、8.3、9.1.2-9.1.4、13.2.3 参照]

11.1.5 錯乱（頻度不明）、**せん妄**（7.7%）

11.1.6 肺水腫、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（いずれも頻度不明）

11.1.7 腸閉塞（3.8%）、**麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸**（いずれも頻度不明）
[2.3 参照]

11.1.8 肝機能障害（頻度不明）
AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	10%以上	10%未満	頻度不明
循環器			不整脈、二段脈、徐脈、頻脈、T波逆転、血圧変動、失神、心筋症、動悸
精神神経系	眠気・傾眠	振戦	不眠、めまい、ふらふら感、幻覚、健忘、失見当識、激越、不安、鎮静、気分不快、多幸感、感覚異常、痙攣発作、頭痛、発汗、ミオクローヌス
消化器	悪心、嘔吐、便秘	下痢	腹痛、口渇、味覚異常、食欲不振、舌炎、胆管痙攣
過敏症		発疹	そう痒症
血液			血小板減少症
泌尿器			排尿障害、尿閉
感覚器			視覚障害（霧視、複視等）
その他			血管拡張（顔面潮紅、熱感）、潮紅、浮腫、呼吸困難、無力症、脱力、倦怠感、低カリウム血症、低マグネシウム血症、静脈炎、体重増加、無月経、性欲減退、性能力減退

13. 過量投与

13.1 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、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感、無呼吸、循環虚脱等を起こすことがある。[1.3 参照]

13.2 処置

13.2.1 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。

13.2.2 麻薬拮抗剤投与を行い、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メサドン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。[8.4、11.1.3 参照]

13.2.3 QT延長がある場合には、硫酸マグネシウム静注、心臓ペーシング等適切な対処療法を行う。[1.2、8.3、9.1.3、9.1.4、11.1.4 参照]

13.2.4 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 強オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。[5. 参照]

14.1.2 本剤の投与開始にあたっては、患者等に対して、主な副作用、相互作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。[8.1、8.10 参照]

14.1.3 患者等に対して、本剤の目的以外への使用あるい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。[8.10 参照]

14.1.4 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.5 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。[8.10 参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性
マウス（腹腔内投与）を用いた優性致死試験及び精原細胞の染色体異常試験において陽性の結果を示したとの報告がある。また、大腸菌のDNA修復機能への影響並びにマウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異への可能性を否定できないとの報告がある[13,14]。

15.2.2 生殖毒性
雄性ラット（経口投与）を用い、雌性ラットと交配させた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において産仔の死亡率及び同腹仔の死産の割合が増加、並びに雄性ハムスター（腹腔内投与）を用いた同試験において用量依存的に生殖行動が抑制されたとの報告がある。またマウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において精巣の退化が認められたとの報告がある[15-17]。

15.2.3 組織過形成（甲状腺）
マウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められたとの報告がある[17]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
メサドン塩酸塩錠5mg、10mgを健康成人男性（外国在住日本人、6例）に単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}144hr}$）は用量に比例して増加した。なお、メサドン塩酸塩錠5mg又は10mgを単回投与したときのメサドン及び主代謝物2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-

diphenylpyrrolidine（EDDP）の薬物動態パラメータは表1のとおりであった[18]。

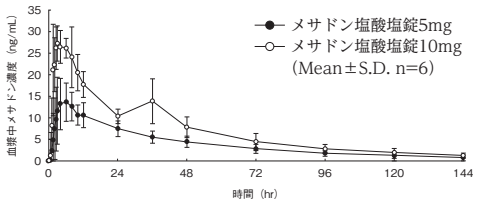


図1　単回経口投与時の血漿中メサドン濃度推移

表1　メサドン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

		n	$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メサドン塩酸塩錠5mg	メサドン	6	572.0±161.0	15.6±4.1	4.9±2.1	37.2±4.6
	主代謝物（EDDP）		51.4±14.0	1.5±0.5	5.9±3.6	40.3±12.3
メサドン塩酸塩錠10mg	メサドン	6	1026.5±239.3	30.8±4.6	3.3±2.4	38.3±4.9
	主代謝物（EDDP）		94.2±16.0	3.4±0.6	2.2±0.6	28.3±9.7

（Mean±S.D.）

16.1.2 反復投与時

メサドン塩酸塩錠5mgを健康成人男性（外国在住日本人、5例）に1日3回7日間、反復経口投与したときの血漿中濃度の推移は図のとおりであり、投与1日目及び7日目のC_{max}はそれぞれ18.4、94.6ng/mL、t_{max}はそれぞれ3.4、2.8時間であった。投与終了後、血漿中のメサドン濃度は単回投与時と同様に7日間で緩やかに減少した[18]。［7.2.1、7.4.1 参照］

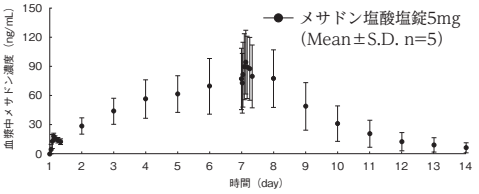


図2　反復経口投与時の血漿中メサドン濃度推移

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

平衡透析法で測定した血漿蛋白質との結合率は、89.4%であり、主にα1-酸性糖蛋白に結合する[19]（健康成人）（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 メサドン塩酸塩を麻薬中毒患者に経口投与したとき、メサドンはN-脱メチル化、環化により主に肝臓で代謝される。主な代謝物は不活性な2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine（EDDP）である[20]（外国人データ）。

16.4.2 ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験の結果、メサドンは薬物代謝酵素CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6により代謝されることが確認された[21,22]。［10. 参照］

16.5 排泄

^{14}C標識体メサドンを麻薬中毒患者（男性）に経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ24～79%及び18～42%であった[23]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（オピオイド鎮痛剤を使用しているがん疼痛患者を対象とした切り替え試験）

他のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル）により十分な疼痛管理が得られないがん疼痛患者（目標症例数：20例）を対象とした本剤への切り替え試験において、疼痛コントロールの達成率（至適用量に到達[注1)]した患者）は85.0%（17例/20例）であった。また、切り替え前後の疼痛強度（NRS[注2)]）変化量の平均値とその95%信頼区間は-1.9［-2.7、-0.99］であった[24]。

注1）：同一用量で6日間以上投与した翌日に以下の至適用量到達の判定基準をすべて満たす場合に、切り替えにより疼痛コントロールを達成したと判定した

＜至適用量到達の判定基準＞

1）評価日前日のレスキュー使用回数が1日2回以下であって、かつNRS[注2)]が切り替え前の値以下である

2）忍容できない副作用及び過量投与の兆候がない

3）その他、安全性・有効性観点から、投与量に問題ありと考えられる要因がない

注2）：Numerical Rating Scale（「痛くない（0）」から「想像できる最大の痛み（10）」までの11段階の評価スケール）

17.1.2 国内臨床試験全期（第Ⅱ相試験+長期投与試験）

本剤の承認時までに実施した国内臨床試験において、総症例26例中20例（76.9%）に43件の副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠13例（50.0%）、悪心6例（23.1%）、嘔吐5例（19.2%）、心電図QT延長4例（15.4%）、便秘4例（15.4%）及びせん妄2例（7.7%）等であった[25]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内使用成績調査

使用成績調査において、安全性解析対象症例816例中360例（44.1%）に605件の副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠205例（25.1%）、悪心63例（7.7%）、せん妄及び便秘各45例（各5.5%）、嘔吐28例（3.4%）等であった。心電図QT延長は23例（2.8%）、Torsade de pointesは1例（0.1%）認められた。また呼吸抑制は10例（1.2%）、薬剤離脱症候群は1例（0.1%）認められた[26]（再審査終了時）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヒネと同様にμオピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられており、メサドンはμオピオイド受容体に対して高い親和性が認められた[27]。

18.2 鎮痛作用

ラットを用い熱刺激法（温湯法）により鎮痛効果を検討した結果、その効果はモルヒネよりやや強くオキシコドンと同程度であった[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メサドン塩酸塩（JAN）
（Methadone Hydrochloride）

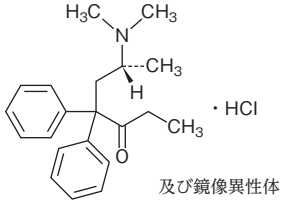
化　学　名：(6*RS*)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one monohydrochloride

分　子　式：$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

分　子　量：345.91

性　　状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。エタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びグリセリンにほとんど溶けない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

pH　　：本品の水溶液（1→100）のpHは4.5～6.5である。

20．取扱い上の注意

アルミ袋開封後は直射日光、高温、多湿を避けて保存すること。

21．承認条件

がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22．包装

〈メサペイン錠 5mg〉
40錠（10錠× 4）PTP
100錠（10錠×10）PTP
〈メサペイン錠10mg〉
40錠（10錠× 4）PTP
100錠（10錠×10）PTP

23．主要文献

1）Buchenauer D, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1974；189（1）：66-71
2）Hutchings DE, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1976；197（1）：171-179
3）Bui QQ, et al.：Drug Chem Toxicol. 1983；6（1）：41-70
4）Geber WF, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1975；123（7）：705-713
5）Dashe JS, et al.：Obstet Gynecol. 2002；100（6）：1244-1249
6）Blinick G, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1975；121（5）：617-621
7）Tolson AH, et al.：Drug Metab Dispos. 2009；37（9）：1887-1894
8）Eap CB, et al.：J Clin Psychopharmacol. 1997；17（2）：113-117
9）Nilsson MI, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1982；22（4）：337-342
10）Tong TG, et al.：Ann Intern Med. 1981；94（3）：349-351
11）Clarke SM, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51（3）：213-217
12）McCance-Katz EF, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998；18（5）：435-443
13）Badr FM, et al.：Mutat Res. 1979；68（3）：235-249
14）Brusick D, et al.：Drug Chem Toxicol. 1981；4（1）：1-18
15）Smith DJ, et al.：Nature. 1975；253（5488）：202-203
16）Murphy MR.：Pharmacol Biochem Behav. 1981；14（4）：561-567
17）Rosenkrantz H, et al.：Fundam Appl Toxicol. 1988；11（4）：640-651
18）社内資料：健康成人における薬物動態に関する資料
19）Romach MK, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1981；29（2）：211-217
20）Pohland A. et al.：J Med Chem. 1971；14（3）：194-197
21）Wang JS, et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31（6）：742-747
22）Totah RA, et al.：Anesthesiology. 2008；108（3）：363-374
23）Änggård E, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1975；17（3）：258-266
24）社内資料：がん疼痛患者における切り替え臨床試験に関する資料
25）社内資料：有害事象に関する資料（第Ⅱ相試験＋長期投与試験）
26）社内資料：使用成績調査（全例調査）最終報告
27）Peckham EM, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2006；316（3）：1195-1201

24．文献請求先及び問い合わせ先

テルモ・コールセンター
〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500
TEL 0120-12-8195

25．保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、投薬は1回14日分を限度とされています。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

26.2 販売元

テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2-44-1

製造販売元
帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

販売元
テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷 2-44-1

MET9