

メサペイン錠5mg、同錠10mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、帝國製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません

帝國製薬株式会社

メサドン塩酸塩

CTD 第1部

1.4 特許状況

帝國製薬株式会社

目 次

1.4 特許状況..... 2

1.4 特許状況

本申請品目に関連する特許はない。

メサドン塩酸塩

CTD 第1部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝國製薬株式会社

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血中濃度曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
EDDP	2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl pyrrolidine	2-エチリデン-1,5-ジメチル-3,3-ジフェニルピロリジン
EMDP	2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline	2-エチル-5-メチル-3,3-ジフェニル-1-ピロリン
HERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
LD ₅₀	Lethal dose, 50%	半数致死量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国総合がんネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK 細胞	Natural killer 細胞	ナチュラルキラー細胞
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NRS	Numerical Rating Scale	11 段階の疼痛評価スケール（「痛くない（0）」～「想像できる最大の痛み（10）」）
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）
QT（間隔）	-	心電図上の Q 波と T 波の間隔
t _{1/2}	Half-life of elimination	消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最大血中濃度到達時間
SNL モデル	Spinal nerve ligation モデル	脊髄神経部分結紮モデル
WHO	World Health Organization	世界保健機関

目 次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2	開発に至った科学的背景.....	4
1.5.3	品質に関する試験.....	5
1.5.4	非臨床に関する試験.....	6
1.5.4.1	薬理試験.....	6
1.5.4.2	薬物動態試験.....	6
1.5.4.3	毒性試験.....	7
1.5.5	臨床開発の経緯.....	9
1.5.5.1	国内臨床開発に至った経緯.....	9
1.5.5.2	国内における臨床試験.....	10
1.5.5.3	有効性評価の対象とした海外における臨床試験結果の考察.....	11
1.5.6	開発の経緯図.....	14

1.5.1 起原又は発見の経緯

メサドンは、1930年代後半、ドイツの I. G. Farbenindustries A.G.の研究者である Max Bockmühl と Gustav Ehrhart により合成されたジフェニルヘプタン誘導体オピオイドアゴニストであり、モルヒネやオキシコドンと同様、 μ オピオイド受容体アゴニストとして鎮痛効果を発揮することに加え、それらのオピオイドとは異なり NMDA 受容体に対する拮抗作用を併せて有するという特徴を持つ。

メサドンには光学異性体が存在するが、主としてラセミ体 (*dl*-体) の塩酸塩が、オピオイド依存症治療薬や鎮痛薬として世界各国で使用されており、米国薬局方や欧州薬局方等にも収載されている。

また、メサドンは塩基性の脂溶性物質であるため、生体内においては主としてたん白（主に α_1 酸性糖たん白質）結合の状態が存在し、また種々の組織に分布し、その結果、他のオピオイドに比して生体内における $t_{1/2}$ が長いという特徴を示す。これらのことから、本剤を経口投与した場合、速やかに吸収されて効果を発揮すると同時に、血中濃度の消失が緩やかであることにより、モルヒネなど他のオピオイドに比べ、鎮痛効果が持続するなど医療上の効果が期待できる。

1.5.2 開発に至った科学的背景

これまで、我が国においては、メサドンを有効成分とする医薬品は承認されておらず、モルヒネやオキシコドンなど他のオピオイドで鎮痛が得られない患者やオピオイドへの耐性を発現した患者に対するその必要性について医療現場からの声があった。このような中、厚生労働省が設置した未承認薬使用問題検討会議（平成 19 年 10 月 29 日、第 14 回）は、特定非営利活動法人日本緩和医療学会が提出した本剤の我が国への早期導入に係る要望書等を審議した結果、本成分を含有する医薬品について「早期に国内開発が開始されるべき」と結論した。これを受け、当社は、メサドン塩酸塩を有効成分とする医薬品の開発を行うこととした。

開発に当たっては、それまでの経緯を踏まえ、我が国の患者に可能な限り速やかに本剤を提供することを最も重要な観点とした他、その品質や安定供給等についても十分に検討した結果、半世紀以上にわたりメサドン塩酸塩の原薬及び製剤を供給してきた実績のある米国 Mallinckrodt Inc. が製造し、現在も米国市場に供給されている製剤をその対象とすることとした。

一方、その剤形に関しては、メサドン塩酸塩が経口投与によっても速やかに吸収され、また高い生物学的利用率を示すこと、更にその長い生物学的半減期により血中濃度の低下が緩やかであること等から錠剤（5mg 及び 10mg。以下、「TK-642」という）とした。

すでに述べたようにメサドン塩酸塩は広く海外では使用されているものの我が国における臨床的な知見が乏しかったことから、日本人での薬物動態を確認することとし、米国在住日本人健康成人を対象に薬物動態学的試験を実施した。次いで、既存のオピオイドによる治療下で十分な疼痛管理が得られていない日本人がん患者における、前治療から TK-642 への切替えに際しての有効性及び安全性を確認するため、切替え試験（第 II 相試験）を実施した。更に、長期投与における安全性の確認を主たる目的とし、第 II 相試験からの継続並びに新規の患者を対象とした長期投与試験は現在も継続実施中である。

以上より、TK-642 について以下の効能又は効果、用法及び用量により製造販売承認を取得しようとするものである。

【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

【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 5～15 mg 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。

1.5.3 品質に関する試験

TK-642 は、Mallinckrodt Inc.において製造，同国の他の製造所にて PTP 包装後，輸入し，当社工場で最終包装等を行って製品とするものである。

Mallinckrodt Inc.が製造するメサドン塩酸塩錠には個別包装品としてブリスター包装品があるが，日本の医薬品市場では，ブリスター包装品は少なく，PTP 包装品が使用性等の理由により一般的に広く使用されている。そこで，日本での開発における包装形態として PTP 包装を採用した。また，その包装資材に関しては，米国上市品のブリスター包装品と同等の安定性を得るために，同じ包装資材構成とし，更に，二次包装としてアルミピロー包装を施すこととした。

製剤の製造工程では，重要工程を混合工程，打錠工程，充てん工程と位置づけ，打錠並びに充てん工程では各々に管理項目とその規格値を設定した。

また，TK-642 の規格及び試験方法については，性状，確認試験，純度試験，製剤均一性，平均錠剤質量，錠剤厚み，溶出性及び定量法を設定した。

TK-642 の有効期限については [REDACTED] が実施した長期に渡る安定性試験の成績も参考にしつつ，当社にて実施した長期保存試験結果（継続中）及び加速試験並びに苛酷試験の成績から，2年間と設定した。

1.5.4 非臨床に関する試験

メサドンは、海外においては1947年の米国での承認以降、長年にわたり広く使用されており、動物及びヒトにおける薬理的、薬物動態学的及び毒性学的な背景に関する知見は豊富である。このことから、TK-642の非臨床に係る評価については公表された科学・医学論文などの評価により行った。

1.5.4.1 薬理試験

1.5.4.1.1 効力を裏付ける試験

受容体親和性試験において、*l*-メサドンは μ オピオイド受容体に対して高い親和性を示したことから、その作用機序は他のオピオイドと同様 μ オピオイド受容体を介するものであると考えられた。また鎮痛作用に関しては、*l*-及び*dl*-メサドンはラット疼痛モデルにおいて熱刺激や圧刺激に対して有意な鎮痛作用を、SNLモデルにおいては機械的刺激及び冷感刺激に対して抗アロゲイニア作用を示した。更に、モルヒネとの交叉耐性は、不完全であった。

1.5.4.1.2 副次的薬理試験

受容体親和性試験において、*dl*-、*d*-及び*l*-メサドンは同程度のNMDA受容体拮抗作用を有し、このうち*d*-メサドンはラットを用いた試験において当該作用による抗侵害受容作用を有することが示された。また、メサドンにはセロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用が示された。イヌでの試験においてメサドンにはモルヒネに見られる催吐作用は認められず、更に、薬物誘発の嘔吐を抑制した。

1.5.4.1.3 安全性薬理試験

メサドンには中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び消化器系に対してモルヒネなどのオピオイドと類似した作用を認めた。これらは、主に μ オピオイド受容体刺激作用を反映したものと考えられた。一方、HERG阻害が認められ、QT間隔延長作用を有することが確認された。

1.5.4.2 薬物動態試験

1.5.4.2.1 吸収

ラットの経口投与において t_{max} は0.65時間であり、速やかに吸収された。また、 $t_{1/2}$ については静脈内投与においてラットで約1.5、イヌで1.53~4.5時間であり、速やかに血中から消失した。

1.5.4.2.2 分布

ラットにおいてメサドンを経口、静脈内及び皮下投与した結果、いずれも投与後30分で肝臓、肺、腎臓に主な分布を認めた。また、投与24時間後にはすべての臓器において分布量は低下し、投与経路による差は認められなかった。

1.5.4.2.3 代謝

ラットへの皮下投与による胆汁中、またイヌへの皮下投与による尿中の主たる代謝物は、CYP

による *N*-脱メチル化及び環化によって生成され、不活性代謝物である EDDP 及び EMDP であった。

1.5.4.2.4 排泄

ラットにおいてメサドンを経口、静脈内及び皮下投与した結果、主な排泄経路は胆汁中であった。また、イヌへの皮下投与において、主たる排泄経路は胆汁及び尿中であった。

1.5.4.3 毒性試験

1.5.4.3.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット等に対する経口、静脈内及び皮下投与による結果から、急性毒性の用量と発現の関係には投与経路による程度の違いが見られた。経口投与は他の投与経路に比べて高い LD₅₀ 値を示し、過量投与による毒性は、呼吸機能の抑制によるものであった。

1.5.4.3.2 反復投与毒性試験

マウス（90 日間、混餌）では自発運動の亢進や過敏行動が、ラット（100 日間、混餌及び 80 週間、経口）及びイヌ（1 年間、経口）では投与量の増加に伴い体重減少等が認められ、イヌでは心電図異常が認められた。また、アカゲザルにおける経口投与（12 週間）においては特段の影響は認められなかった。

1.5.4.3.3 遺伝毒性試験

DNA 修復試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において影響は否定できず、マウス優性致死試験において遺伝毒性の可能性が示唆された。

1.5.4.3.4 がん原性試験

マウス及びラット（24 ヶ月、混餌）において特段の知見は認められず、メサドンはがん原性を有しないものと考えられた。

1.5.4.3.5 生殖発生毒性試験

初期胚発生に関して、雄性ラット（24 時間、飲水）において産仔の死亡率は用量依存的に増加し、雌性ラット（交配前 1 週間から産後 3 週間、腹腔内）においては用量依存的に母動物の死亡率の増加、同腹仔数及び生存産仔数の減少が認められた。また、雄性ハムスター（腹腔内）では交尾行動の抑制が認められた。胚・胎児発生に関して、マウス（皮下）で吸収胚数の増加及び生存胎児数減少が確認された。胎児においては、骨化異常を認めたものの用量相関性はなく、ラット及びウサギ（経口）では催奇形性は認められなかった。また、ハムスター（皮下）では外脳など中枢神経系に影響を及ぼす可能性が示唆された。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関して、ラット（両性、妊娠前から哺育期、経口）に産仔の発生と成長、生殖能への影響が示唆された。

1.5.4.3.6 その他の毒性試験

1.5.4.3.6.1 免疫毒性試験

ラット（混餌）においてモルヒネ同様、体液性免疫亢進及びNK細胞活性抑制の可能性、またマウス（皮下）では脾細胞増殖能の低下、細胞障害性Tリンパ球活性亢進等の可能性が示唆されたが、宿主抵抗性に影響は見られなかった。

1.5.4.3.6.2 依存性試験

ラット（静脈内）及びアカゲザル（経口）に対する自己投与試験において精神依存性が、ラット（静脈内投与後、ナロキソン皮下投与）において身体依存性がそれぞれ認められた。

1.5.5 臨床開発の経緯

1.5.5.1 国内臨床開発に至った経緯

メサドンは、1947年に Dolophine[®] Hydrochloride (Eli Lilly and Company 社) として米国に導入されて以降、広く医療分野で紹介され、中等度から高度の疼痛に使用されると同時に、ヘロイン等による麻薬中毒治療における置換・維持療法としても用いられ、有効性及び安全性に関する多くの試験等が実施されている。これら公表された試験又は研究報告に基づき、2004年にコクラン共同計画 (The Cochrane Collaboration) において、がん性疼痛に関するメサドンの有効性及び安全性に関するレビューが実施、2008年に更新された (参考 2.7.6.63)。

更新されたレビューにおいては、評価対象として最終的に9件の無作為化比較試験 (内6件は二重盲検試験、2件はクロスオーバー試験) が選定された。これらの試験はすべてオピオイドを対照として実施されており、計459例が組み入れられ、392例が試験を完了している。試験間で投与開始量、投与量設定スケジュール、疼痛評価指標等がそれぞれ異なることから、メタアナリシスは実施されなかったものの、概して有効性及び安全性においてメサドンはモルヒネと同程度であると結論された (5.4.63~5.4.66)。これは、2004年のレビューにおける結論を支持するものであった。

また、WHO の Pain & Palliative Care Communications Program の一貫として Web 上で刊行されている「Cancer Pain Release」の Vol.18, No.1「メサドン:がん性疼痛管理に不可欠の鎮痛薬 (Methadone: an essential analgesic to manage pain in cancer)」(2005年) (5.4.56) において、効果並びに費用の観点から、メサドンはがん性疼痛に対する必須の鎮痛剤として推奨され、同年には WHO の「必須医薬品リスト第14版 (Essential Medicines List, 14th List)」において、「麻薬依存症治療のための必須薬 (Medicines used in substance dependence programmes)」という分類名で掲載された。更に、NCCN による「腫瘍学臨床実践ガイドライン:成人のがん性疼痛 (Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain)」(5.4.3) や NCI による「PDQ[®] (Physician Data Query[®])」(5.4.4) 等、海外の主要なガイドラインにおいて、WHO 方式がん疼痛治療法に基づいたがん性疼痛に対するモルヒネ代替薬としてのメサドンの有効性並びにその使用方法等の詳細が紹介されている。

WHO 方式がん疼痛治療法により、がん性疼痛の80~90%は改善するものの、残りの10~20%は十分に緩和されない難治性疼痛とされている (5.4.69)。しかしながら、他のオピオイドで疼痛管理が困難であった症例において、メサドンへの切替えにより疼痛緩和が達成可能であることが報告されており (参考 2.7.6.54~参考 2.7.6.56)、メサドンの積極的な使用により、がん性疼痛に苦しむ患者の QOL の向上に貢献することが期待されている (5.4.69)。

わが国においては、日本緩和医療学会が「Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」(2000年) (5.4.59) を、2010年にはこれに代わる新たなガイドラインとして「がん性疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2010年度版)」を刊行し、諸外国のガイドラインと同様に WHO 方式がん疼痛治療法に基づくがん疼痛治療を提唱しているが、WHO 推奨薬物リストのうち、国内で未承認の成分が少なくなく、使用できる代替薬が限られているのが現状である。

これらの状況を受け、日本緩和医療学会は、厚生労働省が設置した「未承認薬使用問題検討会議」に対して、メサドンの国内導入に関する要望書 (5.4.68) を提出した。同会議は第14回会議 (平成19年10月29日開催) において、他のオピオイドに対する不完全な交差耐性、半減期の長

さに起因する定常状態において期待される少ない投与回数での有効性、あるいは他のオピオイドに低反応性である難治性疼痛への有効性等といったメサドンの特性は、がん性疼痛治療の新たな選択肢として有用なものであるとし、本成分の国内導入を推進するべきであるとの結論を出した(5.4.69)。この結論を受け、当社はTK-642の開発を行うことを決定した。

臨床試験の開始に先立ち、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 相談(以下、「治験相談」という。)(平成XXXX年XX月XX日実施)において、以下の3試験を製造販売承認申請における臨床データパッケージを構築するための試験とすることで、総合機構との合意を得た。

- (1) 日本人における本剤の薬物動態を確認するための「TK-642 薬物動態学的試験」
- (2) 既存オピオイド製剤(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)からTK-642への切替えによって日本人がん患者での安全性及び有効性を確認する「TK-642 第II相試験」
- (3) 本剤を長期投与した際の安全性情報の集積を行う目的で実施する、第II相試験奏効例を主な対象とした「TK-642 長期投与試験」

1.5.5.2 国内における臨床試験

1.5.5.2.1 第I相試験

米国在住日本人健康成人男子を対象とした薬物動態学的試験における5 mg錠の単回投与(6例)での t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ4.92時間、15.56 ng/mL、37.16時間及び612.40 ng・h/mLであり、TK-642(10 mg)錠の単回投与(6例)ではそれぞれ3.33時間、30.77 ng/mL、38.32時間及び1097.96 ng・h/mLであった。TK-642(5 mg)錠の反復投与(5例)の1日目における t_{max} 、 C_{max} 、及び AUC_{0-8h} の平均値はそれぞれ3.40時間、18.36 ng/mL及び101.21 ng・h/mLであり、7日目においては、それぞれ2.80時間、94.56 ng/mL及び688.61 ng・h/mLであった。

TK-642(5 mg)投与群、TK-642(10 mg)投与群共に、メサドンは投与後速やかに吸収され、概ね投与後3~4時間で C_{max} に到達し、投与後144時間でほぼ消失した。代謝物たるEDDPにおいてもその薬物挙動に明確な用量差は認められなかった。また、各投与群において、メサドン及びEDDP共に C_{max} 及び AUC_{last} は用量依存的に増大したが、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及びEDDP/メサドン比は投与量に依存せず、薬物動態において用量間での明らかな違いはなかった。

単回経口投与時の AUC_{inf} と比較して、反復投与時の7日目の AUC_{0-8h} はほぼ等しかった。 t_{max} 及びEDDP/メサドン比は投与回数に依存しなかったことから、メサドンでは反復経口投与による明らかな動態変動はないものと考えられた。

また、外国人健常者の薬物動態パラメータ(参考2.7.6.1、参考2.7.6.2)と比較した結果、日本人と明らかな差異はなかった。

安全性に関しては、有害事象が総計13例26件認められたが、うち6件は治験薬との因果関係が否定された。因果関係が否定されなかった20件についてはいずれも8日以内に回復(消失)した。

以上より、単回投与及び反復投与において、TK-642は、安全かつ十分な忍容性を有する薬剤であると考えられた。

1.5.5.2.2 第II相試験

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルによるがん性疼痛治療において十分な疼痛管理が得られていない患者を対象として TK-642 への切替えを実施し、切替えの成否、有効性指標（疼痛緩和）の変化を検討した。治験薬を投与開始した 20 例において、有害事象の発現で中止した 3 例を除く 17 例（85.0%）で TK-642 への切替えが成功した。この結果は、海外で実施された他オピオイドからメサドンへの切替え試験（参考 2.7.6.54～参考 2.7.6.56）における成功率（75～88.9%）と同様の結果であった。

タイトレート完了までの日数は中央値で 8 日（範囲 7～20 日）であり、タイトレート完了までの増量回数は中央値で 0 回（範囲 0～3 回）であった。タイトレート 1 日目～観察期 1 日目/タイトレート期中止時における疼痛強度変化量は平均-1.9 と、タイトレート 1 日目に比較して有意な減少を示した（片側有意水準 2.5%, $p<0.001$ ）。

本試験における安全性プロファイルは既存のオピオイドと同様であった。

以上の結果より、前治療薬で十分な鎮痛効果が得られていない場合においても TK-642 によって適切に疼痛管理が可能であると考えられた。

1.5.5.2.3 第 III 相試験

TK-642 を長期投与した際の安全性情報の収集を主たる目的として第 II 相試験から継続して実施している長期投与試験では、適切な治験薬投与量の調節により、有効性評価指標の NRS 及びレスキュー使用回数は概ね安定的に推移していた。

安全性に関しては、心電図 QTc 延長の重篤例及び非重篤例が各 1 例 1 件発現したが、症状としては重篤例で「心窩部の重い感じ」の訴えがあったのみであり、心室細動等の不整脈の発現は確認されなかった。

以上の結果から、患者の危険因子に対して十分に注意を払うことで、本剤は長期的に使用した場合においてもがん性疼痛に対して有効かつ安全に使用できる薬剤であると考えられた。

1.5.5.3 有効性評価の対象とした海外における臨床試験結果の考察

1.5.5.3.1 中国人進行がん患者を対象としたモルヒネからメサドンへの切替え試験

モルヒネによる忍容できない副作用を発現した又はモルヒネでは疼痛が十分に管理されなかった中国人の進行がん患者を対象として、モルヒネからメサドンへの任意投与による切替え（切替え前のモルヒネ 1 日投与量の 1/12 [最高 30 mg] をメサドンの 1 回投与量として、被験者の要求に応じて投与 [投与頻度は 3 時間ごと投与を上回らない]）を行った。メサドン投与開始 7 日目までに 24/27 例（88.9%）で疼痛管理が達成（疼痛強度は 0 又は 1）され、切替え前の忍容できないモルヒネの副作用として確認された 35 件のうち、31 件（88.6%）はメサドン変更後に改善又は消失したことから、この任意投与による方法での有用性が明らかになった。

1.5.5.3.2 フェンタニル経皮投与からメサドンへの切替え評価試験

フェンタニルに対する治療抵抗性の疼痛、フェンタニルによる不耐性の副作用のいずれかあるいは両方を有するがん患者を対象としたフェンタニル経皮投与からメサドン経口投与への切替え（換算比率フェンタニル：メサドン=1：20）において、メサドン投与 7 日目に、80%の被験者で

体性痛のコントロールに関する転帰が著効と判定された。したがって、メサドンはフェンタニルで鎮痛効果が得られないがん性疼痛患者に対しても有効性を示し、鎮痛作用と副作用のバランスの改善が認められた。

1.5.5.3.3 フェンタニル経皮投与からメサドン経口投与、若しくはメサドン経口投与からフェンタニル経皮投与への切替えによる臨床効果の検討試験

フェンタニル経皮投与又はメサドンによる治療を事前に行っており、鎮痛効果と副作用とのバランスの不良によりオピオイド治療の切替えが必要とされる進行がん患者、又は疼痛緩和が不十分な進行がん患者を対象に、フェンタニル経皮投与からメサドン経口投与、若しくはメサドン経口投与からフェンタニル経皮投与への切替え（換算比率フェンタニル：メサドン＝1：20）による臨床効果を検討した。投与量及び切替えの方向に係らず、約80%の被験者で切替えが奏功した（妥当な期間内〔通常4～7日間〕に疼痛強度及び苦痛スコアのいずれか又は両方が、切替え前の値より33%以上低下）ことから、他のオピオイドで十分な疼痛管理が得られていないがん性疼痛患者に対するメサドンの有効性について確認された。

1.5.5.3.4 オピオイドナীব患者へのメサドン投与開始又は他オピオイドからのメサドンへの切替え試験

がん患者189例を対象としたメサドン新規投与又は他オピオイドからの切替えにおける有効性を検討するレトロスペクティブ試験（89例：メサドン新規投与例、100例：他オピオイドからメサドンへの切替え例）を実施した結果、初診時から初回追跡時までの成功例（完全/部分成功例）はメサドン新規投与群及びメサドンへの切替え群でそれぞれ82/89例（92%）及び85/100例（85%）であった。

したがって、メサドンはがん性疼痛に対するオピオイド治療における第一選択薬又は第二選択薬として、いずれも有効であることが確認された。

1.5.5.3.5 オピオイド未使用がん性疼痛患者に対するメサドンとモルヒネとの比較試験

進行性のがんにより強オピオイドの投与が必要な疼痛を有する余命4週以上の患者を対象とし、第一選択治療としてのメサドンとモルヒネの有効性及び副作用に関する二重盲検無作為割付群間比較試験を実施した結果、疼痛強度が20%以上改善した被験者は、メサドン群では49例中37例（75.5%、95% CI 62～89%）、モルヒネ群では54例中41例（75.9%、95% CI 63～89%）であり、同程度であった。

したがって、メサドンは、がん性疼痛に対するオピオイド治療における第一選択薬としてのモルヒネに対する優位性は示されなかったものの、がん性疼痛に対する有用性は確認された。

1.5.5.3.6 がん性疼痛管理に関する徐放性経口モルヒネ投与、フェンタニル経皮投与及びメサドン経口投与での比較試験

進行がん患者を対象に二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施し、モルヒネ（徐放性）経口投与、フェンタニル経皮投与及びメサドン経口投与における疼痛強度推移及び投与量増量の必要性等について検証した。モルヒネ群、フェンタニル群及びメサドン群はそれぞれ22例、25例、

23 例が試験を完了した。


各投与群における試験開始前及び開始後 1～4 週での疼痛強度の推移（試験開始前～開始後 4 週）に 3 群間で有意差はなく、メサドン群における疼痛強度の平均値（範囲）は、試験開始前の 7.2（6.5～8.0）から試験開始後 4 週には 3.4（2.6～4.1）まで低下した。

また、投与開始日に対する投与開始後 4 週の投与量のオピオイド増量率を求めた結果、3 群のうち、メサドン群が有意に低かった（ $p=0.001$ ）。

したがって、メサドンはモルヒネ又はフェンタニルと同様の有効性を有すると共に、メサドン使用時における投与量の増加程度は、他のオピオイドに比較して少ないことが確認された。

1.5.6 開発の経緯図

試験項目		
CTD M3	安定性	長期保存試験
		加速試験
		苛酷試験
CTD M5	第Ⅰ相	TK-642 薬物動態学的試験
	第Ⅱ相	TK-642 第Ⅱ相試験
	第Ⅲ相	TK-642 長期投与試験



メサドン塩酸塩

CTD 第1部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

帝國製薬株式会社

目 次

1.6	外国における使用状況等	2
1.6.1	海外の承認状況並びに使用状況	2
1.6.2	アメリカ添付文書 (Methadone Hydrochloride Tablets, USP)	3
1.6.2.1	Methadone Hydrochloride Tablets, USP の添付文書	3
1.6.2.2	Methadone Hydrochloride Tablets, USP の添付文書の翻訳	26

1.6 外国における使用状況等

2011年12月現在、最初の承認から半世紀以上を経たメサドンを含有する医薬品は、世界各国の多くの製造販売業者がさまざまな剤型を販売しており、その主な効能・効果は国や剤型、含量等によって異なるが、主に「疼痛における鎮痛」及び「オピオイド等依存に係る治療」である。

1.6.1 海外の承認状況並びに使用状況

TK-642は、米国Mallinckrodt Inc.が米国において2004年4月27日に承認を取得し、販売しているMethadone Hydrochloride Tablets, USP 5mg及び同10mgと同じ製剤である。なお、本剤はヨーロッパでは販売されていない。

一方、メサドン含有医薬品としては米国では、1947年、Eli Lilly and Companyが錠剤及び注射剤を「高度の疼痛における鎮痛」及び「オピオイド等依存における解毒及び維持」を効能・効果として、また1973年には、Mallinckrodt Inc.が経口服液剤の承認を同効能・効果で取得している。

他方、ヨーロッパでは、フランスにおいて、「オピオイド等依存における置換療法」を効能・効果とする経口服液剤が1995年に、カプセル剤が2009年に承認されている。また、ドイツでは、1949年から1950年代初めにかけて錠剤、経口服液剤及び注射剤が、「術後及びがんによる高度の疼痛における鎮痛」を効能・効果として承認され、その後、「オピオイド等依存における置換療法」を効能・効果とした製剤が承認されている。更に、イギリスにおいては1980年代には錠剤、経口服液剤及び注射剤が、「オピオイド等依存にかかる治療」及び「中等度から高度の疼痛における鎮痛」で承認されている。

欧米における現在の承認状況を表1.6.1-1に示す。

表 1.6.1-1 欧米におけるメサドン含有医薬品の概要

国	効能・効果	剤型 ^a
米国	・非麻薬性鎮痛薬不応の中等度から高度の疼痛における鎮痛 ・オピオイド等依存における解毒又は維持	錠剤、経口服液 ^b 、注射剤
フランス	・オピオイド等依存における置換療法	カプセル剤、経口服液 ^b
ドイツ ^c	・高度の疼痛における鎮痛 ・オピオイド等依存における置換療法	錠剤、経口服液 ^b 、注射剤
イギリス	・オピオイド等依存にかかる治療 ・中等度から高度の疼痛における鎮痛	錠剤、経口服液 ^{b,d} 、注射剤

米国、ドイツ並びにイギリスの製剤にあつては、主要な2つの効能・効果のうち、いずれかのみを有するものがある。

a：原末が承認されている国もある。

b：上記経口服液にはシロップ剤を含む。

c：L-メサドンを有効成分とし「重度の疼痛における鎮痛」を効能・効果とする経口服液及び注射剤、「オピオイド等依存における置換療法」を効能・効果とする経口服液も承認されている。

d：「末期疾患における鎮咳」を効能・効果とする経口服液も承認されている。

1.6.2 アメリカ添付文書 (Methadone Hydrochloride Tablets, USP)

1.6.2.1 Methadone Hydrochloride Tablets, USP の添付文書

C
II**METHADONE HYDROCHLORIDE TABLETS USP**
5 mg, 10 mg**Rx only**

Deaths, cardiac and respiratory, have been reported during initiation and conversion of pain patients to methadone treatment from treatment with other opioid agonists. It is critical to understand the pharmacokinetics of methadone when converting patients from other opioids (*see* DOSAGE AND ADMINISTRATION). Particular vigilance is necessary during treatment initiation, during conversion from one opioid to another, and during dose titration.

Respiratory depression is the chief hazard associated with methadone hydrochloride administration. Methadone's peak respiratory depressant effects typically occur later, and persist longer than its peak analgesic effects, particularly in the early dosing period. These characteristics can contribute to cases of iatrogenic overdose, particularly during treatment initiation and dose titration.

In addition, cases of QT interval prolongation and serious arrhythmia (torsades de pointes) have been observed during treatment with methadone. Most cases involve patients being treated for pain with large, multiple daily doses of methadone, although cases have been reported in patients receiving doses commonly used for maintenance treatment of opioid addiction.

Methadone treatment for analgesic therapy in patients with acute or chronic pain should only be initiated if the potential analgesic or palliative care benefit of treatment with methadone is considered and outweighs the risks.

**Conditions for Distribution and Use of Methadone Products for the
Treatment of Opioid Addiction**

Code of Federal Regulations, Title 42, Sec 8

Methadone products when used for the treatment of opioid addiction in detoxification or maintenance programs, shall be dispensed only by opioid treatment programs (and agencies, practitioners or institutions by formal agreement with the program sponsor) certified by the Substance Abuse and Mental Health Services Administration and approved by the designated state authority. Certified treatment programs shall dispense and use methadone in oral form only and according to the treatment requirements stipulated in the Federal Opioid Treatment Standards (42 CFR 8.12). See below for important regulatory exceptions to the general requirement for certification to provide opioid agonist treatment.

Failure to abide by the requirements in these regulations may result in criminal prosecution, seizure of the drug supply, revocation of the program approval, and injunction precluding operation of the program.

Regulatory Exceptions To The General Requirement For Certification To Provide Opioid Agonist Treatment:

1. During inpatient care, when the patient was admitted for any condition other than concurrent opioid addiction (pursuant to 21 CFR 1306.07(c)), to facilitate the treatment of the primary admitting diagnosis.
2. During an emergency period of no longer than 3 days while definitive care for the addiction is being sought in an appropriately licensed facility (pursuant to 21 CFR 1306.07(b)).

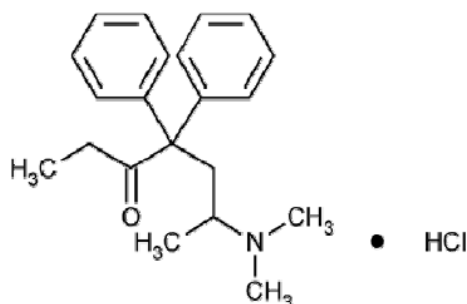
DESCRIPTION

Methadone Hydrochloride Tablets USP for oral administration, each contain 5 mg or 10 mg of methadone hydrochloride.

Methadone hydrochloride is a white, crystalline material that is water-soluble.

Methadone hydrochloride is chemically described as 6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride. Methadone hydrochloride has a melting point of 235°C, and a pKa of 8.25 in water at 20°C. Its octanol/water partition coefficient at pH 7.4 is 117. A solution (1:100) in water has a pH between 4.5 and 6.5.

It has the following structural formula:



$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

MW = 345.91

The tablets also contain lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and silicon dioxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Methadone hydrochloride is a mu-agonist; a synthetic opioid analgesic with multiple actions qualitatively similar to those of morphine, the most prominent of which involves the central nervous system and organs composed of smooth muscle. The principal therapeutic uses for methadone are for analgesia and for detoxification or maintenance in opioid addiction. The methadone abstinence syndrome, although qualitatively similar to that of morphine, differs in that the onset is slower, the course is more prolonged, and the symptoms are less severe.

Some data also indicate that methadone acts as an antagonist at the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. The contribution of NMDA receptor antagonism to methadone's efficacy is unknown. Other NMDA receptor antagonists have been shown to produce neurotoxic effects in animals.

Pharmacokinetics

Absorption – Following oral administration the bioavailability of methadone ranges between 36 to 100% and peak plasma concentrations are achieved between 1 to 7.5 hours. Dose proportionality of methadone pharmacokinetics is not known. However, after administration of daily oral doses ranging from 10 to 225 mg, the steady-state plasma concentrations ranged between 65 to 630 ng/mL and the peak concentrations ranged between 124 to 1255 ng/mL. Effect of food on the bioavailability of methadone has not been evaluated.

Distribution – Methadone is a lipophilic drug and the steady-state volume of distribution ranges between 1.0 to 8.0 L/kg. In plasma, methadone is predominantly bound to α -acid glycoprotein (85% to 90%). Methadone is secreted in saliva, breast milk, amniotic fluid and umbilical cord plasma.

Metabolism – Methadone is primarily metabolized by N-demethylation to an inactive metabolite, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidene (EDDP). Cytochrome P450 enzymes, primarily CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C19 and to a lesser extent CYP2C9 and CYP2D6, are responsible for conversion of methadone to EDDP and other inactive metabolites, which are excreted mainly in the urine.

Excretion – The elimination of methadone is mediated by extensive biotransformation, followed by renal and fecal excretion. Published reports indicate that after multiple dose administration the terminal half-life ($T_{1/2}$) was highly variable and ranged between 8 to 59 hours in different studies. Since methadone is lipophilic, it has been known to persist in the liver and other tissues. The slow release from the liver and other tissues may prolong the duration of methadone action despite low plasma concentrations.

Pharmacokinetics in Special Populations

Pregnancy – The disposition of oral methadone has been studied in approximately 30 pregnant patients in 2nd and 3rd trimesters. Elimination of methadone was significantly changed in pregnancy. Total body clearance of methadone was increased in pregnant patients compared to the same patients postpartum or to non-pregnant opioid-dependent women. The terminal half-life of methadone is decreased during 2nd and 3rd trimesters. The decrease in plasma half-life and increased clearance of methadone resulting in lower methadone trough levels during pregnancy can lead to withdrawal symptoms in some pregnant patients. The dosage may need to be increased or the dosing interval decreased in pregnant patients receiving methadone (*see* **PRECAUTIONS, Pregnancy, Labor and Delivery, and DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Renal Impairment – Methadone pharmacokinetics have not been extensively evaluated in patients with renal insufficiency. Unmetabolized methadone and its metabolites are excreted in urine to a variable degree. Methadone is a basic ($pK_a=9.2$) compound and the pH of the urinary tract can alter its disposition in plasma. Urine acidification has been shown to increase renal

elimination of methadone. Forced diuresis, peritoneal dialysis, hemodialysis, or charcoal hemoperfusion have not been established as beneficial for increasing the elimination of methadone or its metabolites.

Hepatic Impairment – Methadone has not been extensively evaluated in patients with hepatic insufficiency. Methadone is metabolized by hepatic pathways, therefore patients with liver impairment may be at risk of accumulating methadone after multiple dosing.

Gender – The pharmacokinetics of methadone have not been evaluated for gender specificity.

Race – The pharmacokinetics of methadone have not been evaluated for race specificity.

Geriatric – The pharmacokinetics of methadone have not been evaluated in the geriatric population.

Pediatric – The pharmacokinetics of methadone have not been evaluated in the pediatric population.

Drug Interactions (see PRECAUTIONS, Drug Interactions)

Methadone undergoes hepatic N-demethylation by cytochrome P-450 isoforms, principally CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2D6. Coadministration of methadone with inducers of these enzymes may result in more rapid methadone metabolism, and potentially, decreased effects of methadone. Conversely, administration with CYP inhibitors may reduce metabolism and potentiate methadone's effects. Pharmacokinetics of methadone may be unpredictable when coadministered with drugs that are known to both induce and inhibit CYP enzymes. Although antiretroviral drugs such as efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, lopinavir + ritonavir combination are known to inhibit some CYPs, they are shown to reduce the plasma levels of methadone, possibly due to their CYP induction activity. Therefore, drugs administered concomitantly with methadone should be evaluated for interaction potential; clinicians are advised to evaluate individual response to drug therapy before making a dosage adjustment.

INDICATIONS AND USAGE

1. For the treatment of moderate to severe pain not responsive to non-narcotic analgesics.
2. For detoxification treatment of opioid addiction (heroin or other morphine-like drugs).
3. For maintenance treatment of opioid addiction (heroin or other morphine-like drugs), in conjunction with appropriate social and medical services.

Note – Outpatient maintenance and outpatient detoxification treatment may be provided only by Opioid Treatment Programs (OTPs) certified by the Federal Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) and registered by the Drug Enforcement Administration (DEA). This does not preclude the maintenance treatment of a patient with concurrent opioid addiction who is hospitalized for conditions other than opioid addiction and

who requires temporary maintenance during the critical period of his/her stay, or of a patient whose enrollment has been verified in a program which has been certified for maintenance treatment with methadone.

CONTRAINDICATIONS

Methadone is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to methadone hydrochloride or any other ingredient in methadone hydrochloride tablets.

Methadone is contraindicated in any situation where opioids are contraindicated such as: patients with respiratory depression (in the absence of resuscitative equipment or in unmonitored settings), and in patients with acute bronchial asthma or hypercarbia.

Methadone is contraindicated in any patient who has or is suspected of having a paralytic ileus.

WARNINGS

Respiratory Depression, Incomplete Cross-Tolerance, and Iatrogenic Overdose

Respiratory depression is the chief hazard associated with methadone hydrochloride administration. Methadone's peak respiratory depressant effects typically occur later, and persist longer than its peak analgesic effects, particularly during the initial dosing period. These characteristics can contribute to cases of iatrogenic overdose, particularly during treatment initiation or dose titration.

Patients tolerant to other opioids may be incompletely tolerant to methadone. Incomplete cross-tolerance is of particular concern for patients tolerant to other mu-opioid agonists who are being converted to treatment with methadone, thus making determination of dosing during opioid treatment conversion complex. Deaths have been reported during conversion from chronic, high-dose treatment with other opioid agonists. Therefore, it is critical to understand the pharmacokinetics of methadone when converting patients from other opioids (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Table 1, for appropriate conversion schedules). A high degree of "opioid tolerance" does not eliminate the possibility of methadone overdose, iatrogenic or otherwise.

Respiratory depression is of particular concern in elderly or debilitated patients as well as in those suffering from conditions accompanied by hypoxia or hypercapnia when even moderate therapeutic doses may dangerously decrease pulmonary ventilation.

Methadone should be administered with extreme caution to patients with conditions accompanied by hypoxia, hypercapnia, or decreased respiratory reserve such as: asthma, chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, severe obesity, sleep apnea syndrome, myxedema, kyphoscoliosis, and CNS depression or coma. In these patients, even usual therapeutic doses of methadone may decrease respiratory drive while simultaneously increasing airway resistance to the point of apnea. Alternative, non-opioid analgesics should be considered, and methadone should be used at the lowest effective dose and only under careful medical supervision.

Cardiac Conduction Effects

Laboratory studies, both in vivo and in vitro, have demonstrated that methadone inhibits cardiac potassium channels and prolongs the QT interval. Cases of QT interval prolongation and serious arrhythmia (torsades de pointes) have been observed during treatment with methadone. These cases appear to be more commonly associated with, but not limited to, higher dose treatment (> 200 mg/day). Most cases involve patients being treated for pain with large, multiple daily doses of methadone, although cases have been reported in patients receiving doses commonly used for maintenance treatment of opioid addiction. In most of the cases seen at typical maintenance doses, concomitant medications and/or clinical conditions such as hypokalemia were noted as contributing factors. However, the evidence strongly suggests that methadone possesses the potential for adverse cardiac conduction effects in some patients.

Methadone should be administered with particular caution to patients already at risk for development of prolonged QT interval (e.g., cardiac hypertrophy, concomitant diuretic use, hypokalemia, hypomagnesemia). Careful monitoring is recommended when using methadone in patients with a history of cardiac conduction abnormalities, those taking medications affecting cardiac conduction, and in other cases where history or physical exam suggest an increased risk of dysrhythmia. QT prolongation has also been reported in patients with no prior cardiac history who have received high doses of methadone. Patients developing QT prolongation while on methadone treatment should be evaluated for the presence of modifiable risk factors, such as concomitant medications with cardiac effects, drugs which might cause electrolyte abnormalities, and drugs which might act as inhibitors of methadone metabolism. For use of methadone to treat pain, the risk of QT prolongation and development of dysrhythmias should be weighed against the benefit of adequate pain management and the availability of alternative therapies.

Methadone treatment for analgesic therapy in patients with acute or chronic pain should only be initiated if the potential analgesic or palliative care benefit of treatment with methadone has been considered to outweigh the risk of QT prolongation that has been reported with high doses of methadone.

The use of methadone in patients already known to have a prolonged QT interval has not been systematically studied.

In using methadone an individualized benefit to risk assessment should be carried out and should include evaluation of patient presentation and complete medical history. For patients judged to be at risk, careful monitoring of cardiovascular status, including QT prolongation and dysrhythmias and those described previously should be performed.

Misuse, Abuse, and Diversion of Opioids

Methadone is a mu-agonist opioid with an abuse liability similar to that of morphine and is a Schedule II controlled substance. Methadone, like morphine and other opioids used for analgesia, has the potential for being abused and is subject to criminal diversion.

Methadone can be abused in a manner similar to other opioid agonists, legal or illicit. This should be considered when prescribing or dispensing methadone hydrochloride tablets in situations where the clinician is concerned about an increased risk of misuse, abuse, or diversion.

Concerns about abuse, addiction, and diversion should not prevent the proper management of pain.

Healthcare professionals should contact their State Professional Licensing Board, or State Controlled Substances Authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

Interactions with Other CNS Depressants

Patients receiving other opioid analgesics, general anesthetics, phenothiazines, other tranquilizers, sedatives, hypnotics or other CNS depressants (including alcohol) concomitantly with methadone may experience respiratory depression, hypotension, profound sedation, or coma (*see* PRECAUTIONS).

Interactions with Alcohol and Drugs of Abuse

Methadone may be expected to have additive effects when used in conjunction with alcohol, other opioids, or illicit drugs that cause central nervous system depression. Deaths associated with illicit use of methadone frequently have involved concomitant benzodiazepine abuse.

Head Injury and Increased Intracranial Pressure

The respiratory depressant effects of opioids and their capacity to elevate cerebrospinal-fluid pressure may be markedly exaggerated in the presence of head injury, other intracranial lesions or a pre-existing increase in intracranial pressure. Furthermore, opioids produce effects which may obscure the clinical course of patients with head injuries. In such patients, methadone must be used with caution, and only if it is deemed essential.

Acute Abdominal Conditions

The administration of opioids may obscure the diagnosis or clinical course of patients with acute abdominal conditions.

Hypotensive Effect

The administration of methadone may result in severe hypotension in patients whose ability to maintain normal blood pressure is compromised (e.g., severe volume depletion).

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Methadone hydrochloride tablets contain methadone, a mu-agonist opioid with an abuse liability similar to other opioid agonists and is a Schedule II controlled substance. Methadone and other opioids used in analgesia can be abused and are subject to criminal diversion.

Abuse of methadone poses a risk of overdose and death. This risk is increased with concurrent abuse of methadone with alcohol and other substances. In addition, parenteral drug abuse is commonly associated with transmission of infectious diseases such as hepatitis and HIV.

Drug addiction is characterized by compulsive use, use for non-medical purposes, and continued use despite harm or risk of harm. Drug addiction is a treatable disease, utilizing a multi-disciplinary approach, but relapse is common.

“Drug-seeking” behavior is very common in addicts and drug abusers. Drug-seeking tactics include emergency calls or visits near the end of office hours, refusal to undergo appropriate examination, testing or referral, repeated claims of lost prescriptions, tampering with prescriptions and reluctance to provide prior medical records or contact information for other treating physician(s). “Doctor shopping” (visiting multiple prescribers) to obtain additional prescriptions is common among drug abusers and people suffering from untreated addiction. However, it should be important to note that preoccupation with achieving adequate pain relief can be appropriate behavior in a patient with poor pain control.

Physical Dependence and Tolerance

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Physicians should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction and is characterized by misuse for non-medical purposes, often in combination with other psychoactive substances. Methadone, like other opioids, has been diverted for non-medical use. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests is strongly advised.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic re-evaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

Infants born to mothers physically dependent on opioids may also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal symptoms (*see* **PRECAUTIONS, Pregnancy, Labor and Delivery**).

PRECAUTIONS

General

When treating pain, methadone given on a fixed-dose schedule may have a narrow therapeutic index in certain patient populations, especially when combined with other drugs, and should be reserved for cases where the benefits of opioid analgesia with methadone outweigh the known potential risks of cardiac conduction abnormalities, respiratory depression, altered mental states and postural hypotension. Methadone should be used with caution in elderly and debilitated patients; patients who are known to be sensitive to central nervous system depressants, such as those with cardiovascular, pulmonary, renal, or hepatic disease; and in patients with comorbid conditions or concomitant medications which may predispose to dysrhythmia.

Selection of patients for treatment with methadone should be governed by the same principles that apply to the use of other opioids (*see* **INDICATIONS AND USAGE**). Physicians should individualize treatment in every case (*see* **DOSAGE AND ADMINISTRATION**), taking into account the high degree of interpatient variability in response to and metabolism of methadone.

Drug Interactions

In vitro results suggest that methadone undergoes hepatic N-demethylation by cytochrome P450 enzymes, principally CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2D6. Coadministration of methadone with CYP inducers of these enzymes may result in a more rapid metabolism and potential for decreased effects of methadone, whereas administration with CYP inhibitors may reduce metabolism and potentiate methadone's effects. Although antiretroviral drugs such as efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, lopinavir + ritonavir combination are known to inhibit CYPs, they are shown to reduce the plasma levels of methadone, possibly due to their CYP induction activity. Therefore, drugs administered concomitantly with methadone should be evaluated for interaction potential; clinicians are advised to evaluate individual response to drug therapy.

Opioid Antagonists, Mixed Agonist/Antagonists, and Partial Agonists

As with other mu-agonists, patients maintained on methadone may experience withdrawal symptoms when given opioid antagonists, mixed agonist/antagonists, and partial agonists. Examples of such agents are naloxone, naltrexone, pentazocine, nalbuphine, butorphanol, and buprenorphine.

Anti-Retroviral Agents

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, lopinavir + ritonavir combination – Coadministration of these anti-retroviral agents resulted in increased clearance or decreased plasma levels of methadone. Methadone-maintained patients beginning treatment with these antiretroviral drugs should be monitored for evidence of withdrawal effects and methadone dose should be adjusted accordingly.

Didanosine and Stavudine – Experimental evidence demonstrated that methadone decreased the AUC and peak levels for didanosine and stavudine, with a more significant decrease for didanosine. Methadone disposition was not substantially altered.

Zidovudine – Experimental evidence demonstrated that methadone increased the area under the concentration-time curve (AUC) of zidovudine which could result in toxic effects.

Cytochrome P450 Inducers

Methadone-maintained patients beginning treatment with CYP3A4 inducers should be monitored for evidence of withdrawal effects and methadone dose should be adjusted accordingly. The following drug interactions were reported following coadministration of methadone with inducers of cytochrome P450 enzymes:

Rifampin – In patients well-stabilized on methadone, concomitant administration of rifampin resulted in a marked reduction in serum methadone levels and a concurrent appearance of withdrawal symptoms.

Phenytoin – In a pharmacokinetic study with patients on methadone maintenance therapy, phenytoin administration (250 mg b.i.d. initially for 1 day followed by 300 mg QD for 3 to 4 days) resulted in an approximately 50% reduction in methadone exposure and withdrawal

symptoms occurred concurrently. Upon discontinuation of phenytoin, the incidence of withdrawal symptoms decreased and methadone exposure increased to a level comparable to that prior to phenytoin administration.

St. John's Wort, Phenobarbital, Carbamazepine – Administration of methadone along with other CYP3A4 inducers may result in withdrawal symptoms.

Cytochrome P450 Inhibitors

Since the metabolism of methadone is mediated primarily by CYP3A4 isozyme, coadministration of drugs that inhibit CYP3A4 activity may cause decreased clearance of methadone. The expected clinical results would be increased or prolonged opioid effects. Thus, methadone-treated patients coadministered strong inhibitors of CYP3A4, such asazole antifungal agents (e.g., ketoconazole) and macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), with methadone should be carefully monitored and dosage adjustment should be undertaken if warranted. Some selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (e.g., sertraline, fluvoxamine) may increase methadone plasma levels upon coadministration with methadone and result in increased opiate effects and/or toxicity.

Voriconazole – Repeat dose administration of oral voriconazole (400 mg Q12h for 1 day, then 200 mg Q12h for 4 days) increased the C_{max} and AUC of (R)-methadone by 31% and 47%, respectively, in subjects receiving a methadone maintenance dose (30 to 100 mg QD). The C_{max} and AUC of (S)-methadone increased by 65% and 103%, respectively. Increased plasma concentrations of methadone have been associated with toxicity including QT prolongation. Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to methadone is recommended during coadministration. Dose reduction of methadone may be needed.

Others

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors – Therapeutic doses of meperidine have precipitated severe reactions in patients concurrently receiving monoamine oxidase inhibitors or those who have received such agents within 14 days. Similar reactions thus far have not been reported with methadone. However, if the use of methadone is necessary in such patients, a sensitivity test should be performed in which repeated small, incremental doses of methadone are administered over the course of several hours while the patient's condition and vital signs are under careful observation.

Desipramine – Blood levels of desipramine have increased with concurrent methadone administration.

Potentially Arrhythmogenic Agents

Extreme caution is necessary when any drug known to have the potential to prolong the QT interval is prescribed in conjunction with methadone. Pharmacodynamic interactions may occur with concomitant use of methadone and potentially arrhythmogenic agents such as class I and III antiarrhythmics, some neuroleptics and tricyclic antidepressants, and calcium channel blockers.

Caution should also be exercised when prescribing methadone concomitantly with drugs capable of inducing electrolyte disturbances (hypomagnesemia, hypokalemia) that may prolong the QT interval. These drugs include diuretics, laxatives, and, in rare cases, mineralocorticoid hormones.

Interactions with Alcohol and Drugs of Abuse

Methadone may be expected to have additive effects when used in conjunction with alcohol, other opioids or CNS depressants, or with illicit drugs that cause central nervous system depression. Deaths have been reported when methadone has been abused in conjunction with benzodiazepines.

Anxiety – Since methadone as used by tolerant patients at a constant maintenance dosage does not act as a tranquilizer, patients who are maintained on this drug will react to life problems and stresses with the same symptoms of anxiety as do other individuals. The physician should not confuse such symptoms with those of narcotic abstinence and should not attempt to treat anxiety by increasing the dose of methadone. The action of methadone in maintenance treatment is limited to the control of narcotic withdrawal symptoms and is ineffective for relief of general anxiety.

Acute Pain – Maintenance patients on a stable dose of methadone who experience physical trauma, postoperative pain or other acute pain cannot be expected to derive analgesia from their existing dose of methadone. Such patients should be administered analgesics, including opioids, in doses that would otherwise be indicated for non-methadone-treated patients with similar painful conditions. Due to the opioid tolerance induced by methadone, when opioids are required for management of acute pain in methadone patients, somewhat higher and/or more frequent doses will often be required than would be the case for non-tolerant patients.

Risk of Relapse in Patients on Methadone Maintenance Treatment of Opioid Addiction

Abrupt opioid discontinuation can lead to development of opioid withdrawal symptoms (*see PRECAUTIONS*). Presentation of these symptoms have been associated with an increased risk of susceptible patients to relapse to illicit drug use and should be considered when assessing the risks and benefit of methadone use.

Tolerance and Physical Dependence

Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Physical dependence is manifested by withdrawal symptoms after abrupt discontinuation of a drug or upon administration of an antagonist. Physical dependence and/or tolerance are not unusual during chronic opioid therapy.

If methadone is abruptly discontinued in a physically dependent patient, an abstinence syndrome may occur. The opioid abstinence or withdrawal syndrome is characterized by some or all of the following: restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, myalgia, and mydriasis. Other symptoms also may develop, including irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, or increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate.

In general, chronically administered methadone should not be abruptly discontinued.

Special-Risk Patients

Methadone should be given with caution and the initial dose reduced in certain patients, such as the elderly and debilitated and those with severe impairment of hepatic or renal function, hypothyroidism, Addison's disease, prostatic hypertrophy, or urethral stricture. The usual precautions appropriate to the use of parenteral opioids should be observed and the possibility of respiratory depression should always be kept in mind.

Information for Patients

- Patients should be cautioned that methadone, like all opioids, may impair the mental and/or physical abilities required for the performance of potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.
- Patients should be cautioned that methadone, like other opioids, may produce orthostatic hypotension in ambulatory patients.
- Patients should be cautioned that alcohol and other CNS depressants may produce an additive CNS depression when taken with this product and should be avoided.
- Patients should be instructed to seek medical attention immediately if they experience symptoms suggestive of an arrhythmia (such as palpitations, dizziness, lightheadedness, or syncope) when taking methadone.
- Patients initiating treatment with methadone for opioid dependence should be reassured that the dose of methadone will “hold” for longer periods of time as treatment progresses.
- Patients seeking to discontinue methadone maintenance treatment of opioid dependence should be apprised of the high risk of relapse to illicit drug use associated with discontinuation of methadone maintenance treatment.
- Patients should be instructed to keep methadone in a secure place out of the reach of children and other household members. Accidental or deliberate ingestion by a child may cause respiratory depression that can result in death. Patients and their caregivers should be advised to discard unused methadone in such a way that individuals other than the patient for whom it was originally prescribed will not come in contact with the drug.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis – The results of carcinogenicity assessment in B6C2F1 mice and Fischer 344 rats following dietary administration of two doses of methadone HCl have been published. Mice consumed 15 mg/kg/day or 60 mg/kg/day methadone for two years. These doses were approximately 0.6 and 2.5 times a human daily oral dose of 120 mg/day on a body surface area basis (mg/m^2). There was a significant increase in pituitary adenomas in female mice treated with 15 mg/kg/day but not with 60 mg/kg/day. Under the conditions of the assay, there was no clear evidence for a treatment-related increase in the incidence of neoplasms in male rats. Due to decreased food consumption in males at the high dose, male rats consumed 16 mg/kg/day and 28 mg/kg/day of methadone for two years. These doses were approximately 1.3 and 2.3 times a human daily oral dose of 120 mg/day, based on body surface area comparison. In contrast, female rats consumed 46 mg/kg/day or 88 mg/kg/day for two years. These doses were approximately 3.7 and 7.1 times a human daily oral dose of 120 mg/day, based on body surface area comparison. Under the conditions of the assay, there was no clear evidence for a treatment-related increase in the incidence of neoplasms in either male or female rats.

Mutagenesis – There are several published reports on the potential genetic toxicity of methadone. Methadone tested negative in tests for chromosome breakage and disjunction and sex-linked recessive lethal gene mutations in germ cells of *Drosophila* using feeding and injection procedures. In contrast, methadone tested positive in the in vivo mouse dominant lethal assay and the in vivo mammalian spermatogonial chromosome aberration test. Additionally, methadone tested positive in the *E. coli* DNA repair system and *Neurospora crassa* and mouse lymphoma forward mutation assays.

Fertility – Reproductive function in human males may be decreased by methadone treatment. Reductions in ejaculate volume and seminal vesicle and prostate secretions have been reported in methadone-treated individuals. In addition, reductions in serum testosterone levels and sperm motility, and abnormalities in sperm morphology have been reported. Published animal studies provide additional data indicating that methadone treatment of males can alter reproductive function. Methadone produces a significant regression of sex accessory organs and testes of male mice and rats. Additional data have been published indicating that methadone treatment of male rats (once a day for three consecutive days) increased embryoletality and neonatal mortality. Examination of uterine contents of methadone-naive female mice bred to methadone-treated mice indicated that methadone treatment produced an increase in the rate of preimplantation deaths in all post-meiotic states.

Pregnancy

Teratogenic Effects. *Pregnancy Category C* – There are no controlled studies of methadone use in pregnant women that can be used to establish safety. However, an expert review of published data on experiences with methadone use during pregnancy by the Teratogen Information System (TERIS) concluded that maternal use of methadone during pregnancy as part of a supervised, therapeutic regimen is unlikely to pose a substantial teratogenic risk (quantity and quality of data assessed as “limited to fair”). However, the data are insufficient to state that there is no risk (TERIS, last reviewed October, 2002). Pregnant women involved in methadone maintenance programs have been reported to have significantly improved prenatal care leading to significantly reduced incidence of obstetric and fetal complications and neonatal morbidity and mortality when compared to women using illicit drugs. Several factors complicate the interpretation of investigations of the children of women who take methadone during pregnancy. These include the maternal use of illicit drugs, other maternal factors such as nutrition, infection, and psychosocial circumstances, limited information regarding dose and duration of methadone use during pregnancy, and the fact that most maternal exposure appears to occur after the first trimester of pregnancy. In addition, reported studies generally compare the benefit of methadone to the risk of untreated addiction to illicit drugs; the relevance of these findings to pain patients prescribed methadone during pregnancy is unclear.

Methadone has been detected in amniotic fluid and cord plasma at concentrations proportional to maternal plasma and in newborn urine at lower concentrations than corresponding maternal urine.

A retrospective series of 101 pregnant, opiate-dependent women who underwent inpatient opiate detoxification with methadone did not demonstrate any increased risk of miscarriage in the 2nd trimester or premature delivery in the 3rd trimester.

Several studies have suggested that infants born to narcotic-addicted women treated with methadone during all or part of pregnancy have been found to have decreased fetal growth with reduced birth weight, length, and/or head circumference compared to controls. This growth deficit does not appear to persist into later childhood. However, children born to women treated with methadone during pregnancy have been shown to demonstrate mild but persistent deficits in performance on psychometric and behavioral tests.

Additional information on the potential risks of methadone may be derived from animal data. Methadone does not appear to be teratogenic in the rat or rabbit models. However, following large doses, methadone produced teratogenic effects in the guinea pig, hamster and mouse. One published study in pregnant hamsters indicated that a single subcutaneous dose of methadone ranging from 31 to 185 mg/kg (the 31 mg/kg dose is approximately 2 times a human daily oral dose of 120 mg/day on a mg/m² basis) on day 8 of gestation resulted in a decrease in the number of fetuses per litter and an increase in the percentage of fetuses exhibiting congenital malformations described as exencephaly, cranioschisis, and “various other lesions”. The majority of the doses tested also resulted in maternal death. In another study, a single subcutaneous dose of 22 to 24 mg/kg methadone (estimated exposure was approximately equivalent to a human daily oral dose of 120 mg/day on a mg/m² basis) administered on day 9 of gestation in mice also produced exencephaly in 11% of the embryos. However, no effects were reported in rats and rabbits at oral doses up to 40 mg/kg (estimated exposure was approximately 3 and 6 times, respectively, a human daily oral dose of 120 mg/day on a mg/m² basis) administered during days 6 to 15 and 6 to 18, respectively.

Nonteratogenic Effects – Babies born to mothers who have been taking opioids regularly prior to delivery may be physically dependent. Onset of withdrawal symptoms in infants is usually in the first days after birth. Withdrawal signs in the newborn include irritability and excessive crying, tremors, hyperactive reflexes, increased respiratory rate, increased stools, sneezing, yawning, vomiting, and fever. The intensity of the syndrome does not always correlate with the maternal dose or the duration of maternal exposure. The duration of the withdrawal signs may vary from a few days to weeks or even months. There is no consensus on the appropriate management of infant withdrawal.

There are conflicting reports on whether SIDS occurs with an increased incidence in infants born to women treated with methadone during pregnancy.

Abnormal fetal nonstress tests (NSTs) have been reported to occur more frequently when the test is performed 1 to 2 hours after a maintenance dose of methadone in late pregnancy compared to controls.

Published animal data have reported increased neonatal mortality in the offspring of male rodents that were treated with methadone prior to mating. In these studies, the female rodents were not treated with methadone, indicating paternally-mediated developmental toxicity. Specifically, methadone administered to the male rat prior to mating with methadone-naive females resulted in decreased weight gain in progeny after weaning. The male progeny demonstrated reduced thymus weights, whereas the female progeny demonstrated increased adrenal weights. Further, behavioral testing of these male and female progeny revealed significant differences in behavioral tests

compared to control animals, suggesting that paternal methadone exposure can produce physiological and behavioral changes in progeny in this model. Other animal studies have reported that perinatal exposure to opioids including methadone alters neuronal development and behavior in the offspring. Perinatal methadone exposure in rats has been linked to alterations in learning ability, motor activity, thermal regulation, nociceptive responses and sensitivity to drugs. Additional animal data demonstrates evidence for neurochemical changes in the brains of methadone-treated offspring, including changes to the cholinergic, dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems. Additional studies demonstrated that methadone treatment of male rats for 21 to 32 days prior to mating with methadone-naive females did not produce any adverse effects, suggesting that prolonged methadone treatment of the male rat resulted in tolerance to the developmental toxicities noted in the progeny. Mechanistic studies in this rat model suggest that the developmental effects of “paternal” methadone on the progeny appear to be due to decreased testosterone production. These animal data mirror the reported clinical findings of decreased testosterone levels in human males on methadone maintenance therapy for opioid addiction and in males receiving chronic intraspinal opioids.

Clinical Pharmacology for Pregnancy – Pregnant women appear to have significantly lower trough plasma methadone concentrations, increased plasma methadone clearance, and shorter methadone half-life than after delivery. Dosage adjustment using higher doses or administering the daily dose in divided doses may be necessary in pregnant women treated with methadone (*see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION*).

Methadone should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Labor and Delivery

As with all opioids, administration of this product to the mother shortly before delivery may result in some degree of respiratory depression in the newborn, especially if higher doses are used. Methadone is not recommended for obstetric analgesia because its long duration of action increases the probability of respiratory depression in the newborn. Narcotics with mixed agonist-antagonist properties should not be used for pain control during labor in patients chronically treated with methadone as they may precipitate acute withdrawal.

Nursing Mothers

Methadone is secreted into human milk. The safety of breast-feeding while taking oral methadone is controversial. At maternal oral doses of 10 to 80 mg/day, methadone concentrations from 50 to 570 mcg/L in milk have been reported, which, in the majority of samples, were lower than maternal serum drug concentrations at steady state. Peak methadone levels in milk occur approximately 4 to 5 hours after an oral dose. Based on an average milk consumption of 150 mL/kg/day, an infant would consume approximately 17.4 mcg/kg/day which is approximately 2 to 3% of the oral maternal dose. Methadone has been detected in very low plasma concentrations in some infants whose mothers were taking methadone. Women on high-dose methadone maintenance, who are already breast-feeding, should be counseled to wean breast-feeding gradually in order to prevent neonatal abstinence syndrome.

Methadone-treated mothers considering nursing an opioid-naive infant should be counseled regarding the presence of methadone in breast milk.

Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from methadone, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. In patients being treated for opioid dependence, this should include weighing the risk of methadone against the risk of maternal illicit drug use.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

Accidental or deliberate ingestion by a child may cause respiratory depression that can result in death. Patients and caregivers should be instructed to keep methadone in a secure place out of the reach of children and to discard unused methadone in such a way that individuals other than the patient for whom it was originally prescribed will not come in contact with the drug.

Geriatric Use

Clinical studies of methadone did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently compared to younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger patients. In general, dose selection for elderly patients should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy.

Renal Impairment

The use of methadone has not been extensively evaluated in patients with renal insufficiency.

Hepatic Impairment

The use of methadone has not been extensively evaluated in patients with hepatic insufficiency. Methadone is metabolized in the liver and patients with liver impairment may be at risk of accumulating methadone after multiple dosing.

Gender

The use of methadone has not been evaluated for gender specificity.

ADVERSE REACTIONS

Heroin Withdrawal

During the induction phase of methadone maintenance treatment, patients are being withdrawn from heroin and may therefore show typical withdrawal symptoms, which should be differentiated from methadone-induced side effects. They may exhibit some or all of the following signs and symptoms associated with acute withdrawal from heroin or other opiates: lacrimation, rhinorrhea, sneezing, yawning, excessive perspiration, goose-flesh, fever, chilliness alternating with flushing, restlessness, irritability, weakness, anxiety, depression, dilated pupils, tremors, tachycardia, abdominal cramps, body aches, involuntary twitching and kicking movements, anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, intestinal spasms, and weight loss.

Initial Administration

The initial methadone dose should be carefully titrated to the individual. Too rapid titration for the patient's sensitivity is more likely to produce adverse effects.

The major hazards of methadone are respiratory depression and, to a lesser degree, systemic hypotension. Respiratory arrest, shock, cardiac arrest, and death have occurred.

The most frequently observed adverse reactions include lightheadedness, dizziness, sedation, nausea, vomiting, and sweating. These effects seem to be more prominent in ambulatory patients and in those who are not suffering severe pain. In such individuals, lower doses are advisable.

Other adverse reactions include the following:

Body as a Whole – asthenia (weakness), edema, headache

Cardiovascular – arrhythmias, bigeminal rhythms, bradycardia, cardiomyopathy, ECG abnormalities, extrasystoles, flushing, heart failure, hypotension, palpitations, phlebitis, QT interval prolongation, syncope, T-wave inversion, tachycardia, torsade de pointes, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia

Digestive – abdominal pain, anorexia, biliary tract spasm, constipation, dry mouth, glossitis

Hematologic and Lymphatic – reversible thrombocytopenia has been described in opioid addicts with chronic hepatitis

Metabolic and Nutritional – hypokalemia, hypomagnesemia, weight gain

Nervous – agitation, confusion, disorientation, dysphoria, euphoria, insomnia, seizures

Respiratory – pulmonary edema, respiratory depression

Skin and Appendages – pruritis, urticaria, other skin rashes, and rarely, hemorrhagic urticaria

Special Senses – hallucinations, visual disturbances

Urogenital – amenorrhea, antidiuretic effect, reduced libido and/or potency, urinary retention or hesitancy

Maintenance on a Stabilized Dose – During prolonged administration of methadone, as in a methadone maintenance treatment program, there is usually a gradual, yet progressive, disappearance of side effects over a period of several weeks. However, constipation and sweating often persist.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Methadone contains methadone, a mu-agonist opioid with an abuse liability similar to other opioid agonists and is a Schedule II controlled substance. Methadone and other opioids used in analgesia have the potential for being abused and are subject to criminal diversion.

Abuse

Drug addiction is characterized by compulsive use, use for non-medical purposes, and continued use despite harm or risk of harm. Drug addiction is a treatable disease, utilizing a multi-disciplinary approach, but relapse is common.

“Drug-seeking” behavior is very common in addicts and drug abusers. Drug-seeking tactics include emergency calls or visits near the end of office hours, refusal to undergo appropriate examination, testing or referral, repeated claims of lost prescriptions, tampering with prescriptions and reluctance to provide prior medical records or contact information for other treating physician(s). “Doctor shopping” (visiting multiple prescribers) to obtain additional prescriptions is common among drug abusers and people suffering from untreated addiction. However, it should be important to note that preoccupation with achieving adequate pain relief can be appropriate behavior in a patient with poor pain control.

Physical Dependence and Tolerance

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Physicians should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction and is characterized by misuse for non-medical purposes, often in combination with other psychoactive substances. Methadone, like other opioids, has been diverted for non-medical use. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests is strongly advised.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic re-evaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

Infants born to mothers physically dependent on opioids may also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal symptoms (*see PRECAUTIONS, Pregnancy, Labor and Delivery*).

OVERDOSAGE

Signs and Symptoms

Serious overdosage of methadone is characterized by respiratory depression (a decrease in respiratory rate and/or tidal volume, Cheyne-Stokes respiration, cyanosis), extreme somnolence progressing to stupor or coma, maximally constricted pupils, skeletal-muscle flaccidity, cold and clammy skin, and sometimes, bradycardia and hypotension. In severe overdosage, particularly by the intravenous route, apnea, circulatory collapse, cardiac arrest, and death may occur.

Treatment

Primary attention should be given to the reestablishment of adequate respiratory exchange through provision of a patent airway and institution of assisted or controlled ventilation. If a non-tolerant person, takes a large dose of methadone, effective opioid antagonists are available to counteract the potentially lethal respiratory depression. **The physician must remember, however, that methadone is a long-acting depressant (36 to 48 hours), whereas opioid antagonists act for much shorter periods (one to three hours).** The patient must, therefore, be monitored continuously for recurrence of respiratory depression and may need to be treated repeatedly with the narcotic antagonist. If the diagnosis is correct and respiratory depression is due only to overdosage of methadone, the use of other respiratory stimulants is not indicated.

Opioid antagonists should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or cardiovascular depression. In an individual physically dependent on opioids, the administration of the usual dose of an opioid antagonist may precipitate an acute withdrawal syndrome. The severity of this syndrome will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If antagonists must be used to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, the antagonist should be administered with extreme care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

Intravenously administered naloxone or nalmefene may be used to reverse signs of intoxication. Because of the relatively short half-life of naloxone as compared with methadone, repeated injections may be required until the status of the patient remains satisfactory. Naloxone may also be administered by continuous intravenous infusion.

Oxygen, intravenous fluids, vasopressors, and other supportive measures should be employed as indicated.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Methadone differs from many other opioid agonists in several important ways. Methadone's pharmacokinetic properties, coupled with high interpatient variability in its absorption, metabolism, and relative analgesic potency, necessitate a cautious and highly individualized approach to prescribing. **Particular vigilance is necessary during treatment initiation, during conversion from one opioid to another, and during dose titration.**

While methadone's duration of analgesic action (typically 4 to 8 hours) in the setting of single-dose studies approximates that of morphine, methadone's plasma elimination half-life is substantially longer than that of morphine (typically 8 to 59 hours vs. 1 to 5 hours). **Methadone's peak respiratory depressant effects typically occur later, and persist longer than its peak analgesic effects.** Also, with repeated dosing, methadone may be retained in the liver and then slowly released, prolonging the duration of action despite low plasma concentrations. For these reasons, steady-state plasma concentrations, and full analgesic effects, are usually not attained until 3 to 5 days of dosing. Additionally, incomplete cross-tolerance between mu-opioid agonists makes determination of dosing during opioid conversion complex.

The complexities associated with methadone dosing can contribute to cases of iatrogenic overdose, particularly during treatment initiation and dose titration. **A high degree of “opioid tolerance” does not eliminate the possibility of methadone overdose, iatrogenic or otherwise. Deaths have been reported during conversion to methadone from chronic, high-dose treatment with other opioid agonists and during initiation of methadone treatment of addiction in subjects previously abusing high doses of other agonists.**

Treatment of Pain

Optimal methadone initiation and dose titration strategies for the treatment of pain have not been determined. Published equianalgesic conversion ratios between methadone and other opioids are imprecise, providing at best, only population averages that cannot be applied consistently to all patients. It should be noted that many commonly cited equianalgesia tables only present relative analgesic potencies of single opioid doses in non-tolerant patients, thus greatly underestimating methadone’s analgesic potency, and its potential for adverse effects in repeated-dose settings. Regardless of the dose determination strategy employed, methadone is most safely initiated and titrated using small initial doses and gradual dose adjustments.

As with all opioid drugs, it is necessary to adjust the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient’s prior analgesic treatment experience. The following dosing recommendations should only be considered as suggested approaches to what is actually a series of clinical decisions over time in the management of the pain of each individual patient. Prescribers should always follow appropriate pain management principles of careful assessment and ongoing monitoring.

In the selection of an initial dose of methadone hydrochloride tablets, attention should be given to the following:

1. The total daily dose, potency and specific characteristics of the opioid the patient had been taking previously, if any;
2. The relative potency estimate used to calculate an equianalgesic starting methadone dose, in particular, whether it is intended for use in acute or chronic methadone dosing;
3. The patient’s degree of opioid tolerance;
4. The age, general condition and medical status of the patient;
5. Concurrent medications, particularly other CNS and respiratory depressants;
6. The type, severity and expected duration of the patient’s pain;
7. The acceptable balance between pain control and adverse side effects.

Initiation of Therapy in Opioid Non-Tolerant Patients

When oral methadone is used as the first analgesic in patients who are not already being treated with, and tolerant to, opioids, the usual oral methadone starting dose is 2.5 mg to 10 mg every 8 to 12 hours, slowly titrated to effect. More frequent administration may be required during methadone initiation in order to maintain adequate analgesia, and extreme caution is necessary to avoid overdosage, taking into account methadone’s long elimination half-life.

Conversion from Parenteral Methadone to Oral Methadone

Conversion from parenteral methadone to oral methadone should initially use a 1:2 dose ratio (e.g., 5 mg parenteral methadone to 10 mg oral methadone).

Switching Patients to Methadone from other Chronic Opioids

Switching a patient from another chronically administered opioid to methadone requires caution due to the uncertainty of dose conversion ratios and incomplete cross-tolerance. **Deaths have occurred in opioid tolerant patients during conversion to methadone.**

Conversion ratios in many commonly used equianalgesic dosing tables do not apply in the setting of repeated methadone dosing. Although with single-dose administration the onset and duration of analgesic action, as well as the analgesic potency of methadone and morphine, are similar methadone's potency increases over time with repeated dosing. Furthermore, the conversion ratio between methadone and other opiates varies dramatically depending on baseline opiate (morphine equivalent) use as shown in the table below.

The dose conversion scheme below is derived from various consensus guidelines for converting chronic pain patients to methadone from morphine. Clinicians should consult published conversion guidelines to determine the equivalent morphine dose for patients converting from other opioids.

Table 1. Oral Morphine to Oral Methadone Conversion for Chronic Administration

Total Daily Baseline Oral Morphine Dose	Estimated Daily Oral Methadone Requirement as Percent of Total Daily Morphine Dose
< 100 mg	20% to 30%
100 to 300 mg	10% to 20%
300 to 600 mg	8% to 12%
600 mg to 1000 mg	5% to 10%
> 1000 mg	< 5%

The total daily methadone dose derived from the table above may then be divided to reflect the intended dosing schedule (i.e., for administration every 8 hours, divide total daily methadone dose by 3).

Note – Equianalgesic methadone dosing varies not only between patients, but also within the same patient, depending on baseline morphine (or other opioid) dose. **Table 1** has been included in order to illustrate this concept and to provide a safe starting point for opioid conversion. Methadone dosing should not be based solely on these tables. Methadone conversion and dose titration methods should always be individualized to account for the patient's prior opioid exposure, general medical condition, concomitant medication, and anticipated breakthrough medication use. The endpoint of titration is achievement of adequate pain relief, balanced

against tolerability of opioid side effects. If a patient develops intolerable opioid related side effects, the methadone dose, or dosing interval, may need to be adjusted.

Dosage Adjustment During Pregnancy

Methadone clearance may be increased during pregnancy. Several small studies have demonstrated significantly lower trough methadone plasma concentrations and shorter methadone half-lives in women during their pregnancy compared to after their delivery. During pregnancy a woman's methadone dose may need to be increased, or their dosing interval decreased. Methadone should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Detoxification and Maintenance Treatment of Opiate Dependence

For detoxification and maintenance of opiate dependence methadone should be administered in accordance with the treatment standards cited in 42 CFR Section 8.12, including limitations on unsupervised administration.

Induction/Initial Dosing

The initial methadone dose should be administered, under supervision, when there are no signs of sedation or intoxication, and the patient shows symptoms of withdrawal. Initially, a single dose of 20 to 30 mg of methadone will often be sufficient to suppress withdrawal symptoms. The initial dose should not exceed 30 mg. If same-day dosing adjustments are to be made, the patient should be asked to wait 2 to 4 hours for further evaluation, when peak levels have been reached. An additional 5 to 10 mg of methadone may be provided if withdrawal symptoms have not been suppressed or if symptoms reappear. The total daily dose of methadone on the first day of treatment should not ordinarily exceed 40 mg. Dose adjustments should be made over the first week of treatment based on control of withdrawal symptoms at the time of expected peak activity (e.g., 2 to 4 hours after dosing). Dose adjustment should be cautious; deaths have occurred in early treatment due to the cumulative effects of the first several days' dosing. Patients should be reminded that the dose will "hold" for a longer period of time as tissue stores of methadone accumulate.

Initial doses should be lower for patients whose tolerance is expected to be low at treatment entry. Loss of tolerance should be considered in any patient who has not taken opioids for more than 5 days. Initial doses should not be determined by previous treatment episodes or dollars spent per day on illicit drug use.

For Short-Term Detoxification

For patients preferring a brief course of stabilization followed by a period of medically supervised withdrawal, it is generally recommended that the patient be titrated to a total daily dose of about 40 mg in divided doses to achieve an adequate stabilizing level. Stabilization can be continued for 2 to 3 days, after which the dose of methadone should be gradually decreased. The rate at which methadone is decreased should be determined separately for each patient.

The dose of methadone can be decreased on a daily basis or at 2-day intervals, but the amount of intake should remain sufficient to keep withdrawal symptoms at a tolerable level. In hospitalized

patients, a daily reduction of 20% of the total daily dose may be tolerated. In ambulatory patients, a somewhat slower schedule may be needed.


For Maintenance Treatment

Patients in maintenance treatment should be titrated to a dose at which opioid symptoms are prevented for 24 hours, drug hunger or craving is reduced, the euphoric effects of self-administered opioids are blocked or attenuated, and the patient is tolerant to the sedative effects of methadone. Most commonly, clinical stability is achieved at doses between 80 to 120 mg/day.

For Medically Supervised Withdrawal After a Period of Maintenance Treatment


There is considerable variability in the appropriate rate of methadone taper in patients choosing medically supervised withdrawal from methadone treatment. It is generally suggested that dose reductions should be less than 10% of the established tolerance or maintenance dose, and that 10 to 14-day intervals should elapse between dose reductions. Patients should be apprised of the high risk of relapse to illicit drug use associated with discontinuation of methadone maintenance treatment.

HOW SUPPLIED

Each 5 mg Methadone Hydrochloride Tablet USP contains 5 mg methadone hydrochloride USP. It is available as a white to off-white, modified rectangle shaped convex tablet, one side debossed with a score between “57” and “55”;  on the other side.

Bottles of 100NDC 0406-5755-01

Unit Dose (10 x 10).....NDC 0406-5755-62


Each 10 mg Methadone Hydrochloride Tablet USP contains 10 mg methadone hydrochloride USP. It is available as a white to off-white, modified rectangle shaped convex tablet, one side debossed with a score between “57” and “71”;  on the other side.

Bottles of 100NDC 0406-5771-01

Unit Dose (10 x 10).....NDC 0406-5771-62

Dispense in a tight, light-resistant container (as defined in USP) with a child-resistant closure.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

 is a trademark of Mallinckrodt Inc.

Mallinckrodt Inc.,
Hazelwood, MO 63042 USA.



Mallinckrodt

Rev 011309

1.6.2.2 Methadone Hydrochloride Tablets, USP の添付文書の翻訳

METHADONE HYDROCHLORIDE TABLETS USP CII

5 mg, 10 mg

Rx Only

新たにメサドンによる疼痛緩和治療を開始した患者及び他のオピオイド作動薬からメサドンによる治療に切り替えた患者において、心臓及び呼吸器に関連する死亡例が報告されている。他のオピオイドからメサドンに切り替えるときには、メサドンの薬物動態に関する理解が不可欠である(用法・用量の項参照)。治療開始時や切り替え時、用量設定時には特に十分な観察が必要である。

呼吸抑制はメサドン塩酸塩投与に関連した重要な危険因子である。メサドンの呼吸抑制作用の時間的なピークは通常その鎮痛効果のピークよりも遅れて発現し、かつ長く持続する。これは特に投与初期の用量設定時において顕著である。これらの特徴が、特に新たな治療開始時や用量設定時に、医原性の過量投与の一因となりうる。

また、メサドンによる治療中にQT間隔延長や重大な不整脈(トルサード ポイント)が発現した例も認められている。これらの事象はオピオイド嗜癮の維持療法における一般的な用量を投与された患者においても報告されているが、ほとんどの例は疼痛治療のためにメサドンを高用量で1日に複数回投与された患者である。

急性あるいは慢性疼痛患者に対するメサドンによる治療は、それにより期待される鎮痛効果や緩和ケアにおけるベネフィットを考慮し、こうした効果やベネフィットがリスクを上回る場合に限り開始されるべきである。

オピオイド嗜癮治療へのメサドンの供給及び使用に関する条件

Code of Federal Regulations, Title 42, Sec 8

オピオイド嗜癮における解毒又は維持療法プログラムに使用されるメサドンは、Substance Abuse and Mental Health Services Administrationにより認定され、かつ指定された州当局によって承認されたオピオイド治療プログラム(又はプログラム施行者との法的合意に基づいた政府機関や医師、医療機関)においてのみ処方される。認定されたプログラムにおいては、経口投与剤形のメサドンをFederal Opioid Treatment Standards (42 CFR 8.12)の規定された治療に係る要件に従って処方、使用しなければならない。オピオイド作動薬による治療実施に係る認定のための一般要件に対する重要な規制上の例外規定については枠外を確認すること。

これらの規制要件に違反した場合、刑事訴追や当該医薬品の差し押さえ、プログラムの承認の撤回、プログラム実施の差し止め命令を受ける可能性がある。

オピオイド作動薬による治療実施の認定のための一般要件に対する規制上の例外規定

1. 当該患者が、既に有しているオピオイド嗜癖以外の疾患で入院した場合であって、主たる入院事由である診断結果に対する治療を円滑に進めるために必要な場合の、入院時の使用 (21CFR 1306.07(c)に準拠)。
2. 適切に許可を受けた施設での薬物嗜癖に対する最適な治療法探索中の緊急時における3日を超えない期間の使用(21CFR 1306.07(b)に準拠)。

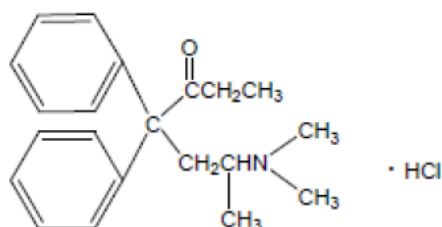
性状

Methadone Hydrochloride Tablets USP 経口製剤は、1錠あたりメサドン塩酸塩を5 mg または10 mg 含有する。

メサドン塩酸塩は水溶性の白色結晶性物質である。

メサドン塩酸塩は、化学的には6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride と表される。その融点は235° Cであり、20° Cにおける水溶液中のpKaは8.25である。また、pH7.4におけるオクタノール/水分配係数は117であり、本品の水溶液(1:100)のpHは4.5~6.5である。

メサドン塩酸塩の化学構造式は以下のとおりである。



$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

分子量 : 345.91

錠剤は、メサドン塩酸塩の他、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及び二酸化ケイ素を含有する。

臨床薬理

作用機序

メサドン塩酸塩はオピオイド μ 受容体作動薬である。質的にモルヒネに類似した多様な作用を持つ合成オピオイド鎮痛薬であり、特に中枢神経系や平滑筋を有する組織に対する

作用が顕著である。メサドンの主な治療的用途は鎮痛とオピオイド嗜癖の解毒又は維持である。メサドンの離脱症候群は質的にはモルヒネと同様であるが、モルヒネよりも発現が遅く、期間はより長期にわたり、その症状は軽い。

また、メサドンが N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗剤として作用するという報告もある。メサドンの効果に係る NMDA 受容体への拮抗作用の寄与は不明である。他の NMDA 受容体拮抗剤は、動物において神経毒性作用を示すことが示唆されている。

薬物動態

吸収—経口投与後のメサドンのバイオアベイラビリティは 36～100% であり、最高血漿中濃度には投与後 1～7.5 時間後に達する。メサドンの薬物動態において用量比例性は知られていない。しかし、1 日あたり 10～225 mg を経口投与したときの定常状態における血漿中濃度は 65～630 ng/mL であり、最高血漿中濃度は 124～1255 ng/mL である。メサドンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響は評価されていない。

分布—メサドンは脂溶性の薬物であり、定常状態の分布容積は 1.0～8.0 L/kg である。血漿中では、メサドンは主に $\alpha 1$ 酸性糖タンパク (85～90%) と結合している。メサドンは唾液や乳汁、羊水、臍帯血中に分布する。

代謝—メサドンは主に、N-脱メチル化により不活性代謝物である 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidene (EDDP) に代謝される。メサドンはチトクローム P450、主に CYP3A4、CYP2B6、CYP2C19、また程度は少ないが CYP2C9 や CYP2D6 により EDDP や他の不活性代謝物に代謝され、主として尿中に排泄される。

排泄—メサドンは広範な生体内変換を受け、腎排泄及び糞便中排泄される。複数の試験において、反復投与した場合の $T_{1/2}$ は非常に変動が大きく、8～59 時間であることが報告されている。メサドンは脂溶性であることから、肝臓や他の組織に分布することが知られている。肝臓や他の組織からの緩徐な放出により、メサドンの血漿中濃度が低い場合であっても、その作用が長く続く可能性がある。

特殊な集団における薬物動態

妊婦—およそ 30 名の妊娠中期及び後期の患者を対象として、メサドンを経口投与したときの体内動態が検討された。メサドンの排泄は妊娠中では著明に変化した。同じ患者でも妊娠中では分娩後と比べて、またオピオイド依存症の妊娠していない患者と比べてメサドンの全身クリアランスは増加した。妊娠中期及び後期では、メサドンの $T_{1/2}$ は短くなる。メサドンの血漿中濃度半減期の短縮、及びクリアランスの増加は、妊娠中のメサドンのトラフレベルの低下につながり、このことが一部の妊娠中の患者で退薬症状を引き起こすことが

ある。妊娠中の患者にメサドンを投与中の妊娠中の患者にあつては、増量または投与間隔の短縮を必要とする場合がある（使用上の注意の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項、用法・用量の項参照）。

腎機能障害患者—腎機能障害患者におけるメサドンの薬物動態は、十分には検討されていない。メサドンの未変化体とその代謝物は尿中に排泄されるが、その程度は様々である。メサドンは塩基性化合物（ $pK_a=9.2$ ）であり、尿道の pH によって血漿中の動態が変化することがある。尿の酸性化はメサドンの腎排泄を増加することが示されている。強制利尿や腹膜透析、血液透析、活性炭血液還流はメサドンまたはその代謝物の排泄を増加させる有効な手段として確立されていない。

肝機能障害患者—肝機能障害患者におけるメサドンの薬物動態は、十分には検討されていない。メサドンは肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者においては反復投与による蓄積の危険性がある。

性差—メサドンの薬物動態において性差による特異性は検討されていない。

人種差—メサドンの薬物動態において人種差による特異性は検討されていない。

高齢者—高齢者におけるメサドンの薬物動態は検討されていない。

小児—小児におけるメサドンの薬物動態は検討されていない。

薬物相互作用（使用上の注意の薬物相互作用の項を参照）

メサドンは、肝臓においてチトクローム P450、主に CYP3A4、CYP2B6、CYP2C19、また程度は少ないが CYP2C9 や CYP2D6 により N 脱メチル化される。メサドンとこれらの酵素を誘導する薬物を同時に投与すると、メサドンの代謝がより促進され、メサドンの効果が減弱される可能性がある。逆に、CYP 阻害剤との併用は、メサドンの代謝を低下させ、その作用が増強する可能性がある。メサドンを CYP 酵素の誘導作用と阻害作用を併せ持つ薬物と併用したときの薬物動態は予測が困難である。エファビレンツ、ネルフィナビル、ネビラピン、リトナビル、ロピナビルとリトナビルの合剤等の抗レトロウイルス薬は、いくつかの CYP を阻害することが知られているが、メサドンの血漿中濃度を低下させる。これらは、抗レトロウイルス薬自体の CYP 誘導作用によるものと思われる。したがって、メサドンと併用される薬物は薬物相互作用の可能性について検討されなければならない。医師は用量調節を行う前に、薬物療法への反応性を患者ごとに評価することが推奨される。

効能・効果

1. 非麻薬性鎮痛薬に反応しない中等度から高度の疼痛に対する治療。
2. オピオイド（ヘロインその他のモルヒネ様の薬物）嗜癖の解毒治療。
3. 適切な公共及び医療サービスの管理を通じて、オピオイド（ヘロインその他のモルヒネ様の薬物）嗜癖の維持療法。

Note

外来患者の維持療法及び解毒治療はFederal Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)に認定され、Drug Enforcement Administration (DEA)に登録されたオピオイド治療プログラム (Opioid Treatment Programs (OTPs)) によってのみ行われる。オピオイド嗜癖以外の症状で入院し、入院中の重要な時期に一時的な治療を必要とするオピオイド嗜癖を合併する患者、又はメサドン維持療法の認定プログラムに登録が確認されている患者への維持療法を除外するものではない。

禁忌

本剤はメサドン塩酸塩又は本剤の添加物に対する過敏症が既知である患者には投与禁忌である。

本剤はオピオイドが禁忌とされる以下のすべての状態において投与禁忌である。

- 呼吸抑制のある患者（蘇生装置のない又は監視下にない状況において）
- 急性気管支喘息のある患者
- 高炭酸ガス血症の患者

本剤は、麻痺性イレウスを有する、若しくは疑われるすべての患者において禁忌である。

警告

呼吸抑制、不完全な交差耐性、医原性過量投与

呼吸抑制はメサドン塩酸塩投与に関連した重要な危険因子である。メサドンの呼吸抑制作用の時間的なピークは、通常その鎮痛効果のピークよりも遅れて発現し、かつ長く持続する。これは、特に投与初期の用量設定時において顕著である。これらの特徴が、特に新たな治療開始時や用量設定時に、医原性の過量投与の一因となりうる。

他のオピオイドに耐性を示した患者は、メサドンに対する耐性が不完全であることがある。不完全交差耐性は、他のオピオイド μ 受容体作動薬に耐性を示し、メサドンによる治療に切り替えた患者において特に懸念さ、このことがオピオイド治療の切り替えを行う際の用量設定を複雑にしている。他のオピオイドによる長期かつ、高用量の治療からの切り替え時における死亡例が報告されている。したがって、他のオピオイドからの切り替えを行う際には、メサドンの薬物動態に関する

る理解が不可欠である(適切な切り替え方法に関しては、用法・用量の表 1 を参照)。高度のオピオイド耐性が、医原性若しくは他の原因によるメサドン過量投与の可能性を除外するものではない。

呼吸抑制は特に高齢者又は衰弱した患者に加え、通常の投与量においても肺換気量が危険なほど低下する可能性がある、低酸素症あるいは高炭酸ガス血症を合併する患者においても特に懸念される。

本剤は、次のような疾患を合併する患者には特に慎重に投与すべきである。低酸素症や高炭酸ガス血症、呼吸予備能を低下させる次のような疾患：喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺性心、重度の肥満症、睡眠時無呼吸症候群、粘液水腫、後側弯症、中枢神経系抑制、昏睡。こうした患者では、通常の投与量においても呼吸刺激を低下させ、同時に気道抵抗を無呼吸に至るまで増加させる可能性がある。それに代えて、非オピオイド性鎮痛薬を考慮し、メサドンは有効な最低用量で厳格な管理下においてのみ使用するべきである。

心伝導系への影響

メサドンが心臓のカリウムチャンネルを阻害し QT 間隔を延長させることが *in vivo* と *in vitro* の両方で実験的に示されている。メサドンによる治療中に、QT 間隔延長と重篤な不整脈 (トルサード ド ポアント) を発現した例も認められている。これらの事象は高用量 (>200 mg/day) 投与例でより多く見られているが、高用量投与例に限られたものではない。ほとんどの例は疼痛治療のためにメサドンを高用量で 1 日に複数回投与された患者であるが、オピオイド嗜癖の維持療法における一般的な用量を投与された患者においても報告されている。典型的な維持療法の投与量でみられた症例のほとんどは、併用薬若しくは低カリウム血症等の臨床状態が寄与因子として報告されている。しかし、これらのエビデンスは、メサドンが患者によっては心臓への有害な作用を有する可能性を強く示唆するものである。

メサドンは QT 間隔延長のリスクを既に有する患者には特に注意して投与されるべきである (例：心肥大、利尿薬の併用、低カリウム血症、低マグネシウム血症)。心伝導系異常の既往歴を有する患者や心伝導系に影響する薬物を投与されている患者、また不整脈の既往歴を有する又は健康診断の結果からそのリスクの増大が推測される患者に対し、メサドンを使用する際には、慎重に監視を行うことが推奨される。QT 延長は、心臓系の既往がない、メサドン高用量投与の症例でも報告されている。メサドンの投与中に QT 延長がみられた患者では、心臓に影響を与える薬物や電解質異常を引き起こす薬物、メサドンの代謝を阻害する可能性のある薬物の併用等修正可能な危険因子の存在について評価するべきである。メサドンを疼痛治療に使用する場合、QT 延長や不整脈の発現等のリスクは、十分な疼痛管

理によるベネフィットや代替治療の可能性と比較検討されるべきである。

急性又は慢性の疼痛を有する患者において、治療で鎮痛が得られる可能性や緩和ケアでのベネフィットが、メサドンの高用量投与例で報告されている QT 延長のリスクを上回る場合にのみメサドンによる治療が開始されるべきである。

既に QT 間隔延長を有する患者に対するメサドンの使用は、体系的に検討されていない。

メサドンの使用にあたっては、患者の症状や漏れのない病歴の評価を含めた個人ごとのリスク対ベネフィットの検討が行われるべきである。リスクがあると判断された患者においては、QT 延長や不整脈、その他前述の事項を含めた心血管系の状態を注意深く監視するべきである。

オピオイドの誤用・乱用・流用

メサドンはオピオイド μ 受容体作動薬であり、モルヒネと同様に乱用される傾向がある。また、スケジュール II 規制対象物質である。モルヒネや他のオピオイド性鎮痛薬と同様に乱用される可能性があり、犯罪的流用も起こりやすい。

メサドンは他のオピオイド作動薬と同様な手口で、合法、非合法を問わず乱用される。臨床医は本剤の処方又は調剤に際し、誤用、乱用又は流用の危険性が高いと懸念される場合は、このことを念頭に置くべきである。

乱用、嗜癖及び流用に対する懸念が、適切な疼痛管理の妨げにはならない。

医療関係者は、State Professional Licensing Board 又は State Controlled Substances Authority から、本剤の乱用や流用を防ぐ、あるいは発見の方法について情報を得るべきである。

他の中枢神経抑制薬との相互作用

他のオピオイド性鎮痛薬や全身麻酔薬、フェノチアジン系薬物、他のトランキライザー、鎮静剤、催眠薬又は他の中枢神経抑制薬（アルコールを含む）をメサドンと同時に投与されている患者では、呼吸抑制や低血圧、重度の鎮静又は昏睡を起こす可能性がある（使用上の注意の項参照）。

アルコール、薬物乱用との相互作用

メサドンはアルコールや他のオピオイド、又は中枢神経抑制を起こす違法な薬物と併用す

ると、相加効果を示すとされている。メサドンの違法な使用による死亡例は、ベンゾジアゼピン系薬の乱用時の使用としばしば関連している。

頭部損傷及び頭蓋内圧上昇

オピオイドの呼吸抑制作用と脳脊髄液圧を上昇させる作用は、頭部損傷や頭蓋内の損傷、既存の頭蓋内圧上昇があると著明に増加する。更に、オピオイドにより頭部損傷のある患者の臨床経過が評価困難になることがある。このような患者においては、メサドンは不可欠であると判断される場合にのみ慎重に投与されなければならない。

急性腹症

オピオイドの投与により、急性腹症を発症した患者の臨床経過や診断が評価困難になることがある。

血圧低下作用

メサドンの投与により、正常な血圧維持機能が低下した患者（例えば、重度の脱水状態等）では、重度の低血圧に至ることがある。

薬物乱用と依存

メサドン塩酸塩錠はメサドンを含有する。メサドンはオピオイド μ 受容体作動薬であり、他のオピオイド作動薬と同様に乱用される傾向がある。また、スケジュールII規制対象物質である。メサドンや他のオピオイド性鎮痛薬は乱用される可能性があり、犯罪的流用も起こりやすい。

メサドンの乱用は、過量投与や死亡の危険性がある。このような危険性は、アルコールや他の薬物と同時に乱用されることで増加する。更に、非経口での薬物乱用は、一般に肝炎やHIVなどのような感染症への感染と密接に関係している。

薬物嗜癖の特徴として、副作用やその危険性に関わらず、強迫的使用や治療目的以外の使用及び継続的な使用が挙げられる。薬物嗜癖は集学的アプローチによって治療可能な疾患であるが、頻繁に再発する。

“薬物探索行動”は、嗜癖者や乱用者によくみられる。“薬物探索”の手口は、緊急コールを鳴らす、診療時間終了間際に訪問する、所定の検査を拒否する、専門医への紹介や診察を拒否する、処方箋紛失を主張し発行の要求を繰り返す、処方箋の改ざん、以前の診療録の提供や他の治療医への情報提供をしながらない、などである。更なる処方箋を手に入れるための“ドクターショッピング”（処方してくれる医者複数訪れること）も、薬物乱用者や未治療の嗜癖者ではよくみられる。しかし、疼痛管理の不良な患者が適切なコン

コントロールが得られるように尽力することは、正しいことであると気に留めておくことが重要である。

身体的依存と耐性

乱用や嗜癖は身体的依存や耐性とは異なるもので、はっきりと区別される。臨床医は、嗜癖とは、全ての嗜癖において耐性や身体的依存の症状を伴うことではないと認識しなければいけない。加えて、オピオイド乱用は本当の嗜癖のない状態でも起こり得ることであり、しばしば他の向精神薬と併用された治療目的以外での誤用によって特徴付けられる。他のオピオイドと同様にメサドンも治療目的外で流用されている。処方頻度や処方量、処方更新の要求等を含めた処方情報を慎重に管理することが強く求められる。

患者の適切な評価、適切な処方の実行、治療法の定期的な再評価、適切な調剤と保管がオピオイド製剤の乱用に歯止めをかけるためのしかるべき手段である。

オピオイドの身体的依存症の母親から生まれた乳児もまた身体的依存を生じ、また呼吸困難や退薬症状を呈することがある（使用上の注意の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照）。

使用上の注意

概要

疼痛治療において、メサドンを固定用量の治療スケジュールで投与した場合、特に、他の薬物との併用で特定の患者集団においては治療係数が狭いことがある。そのような症例ではオピオイド鎮痛のベネフィットが、心伝導異常や呼吸抑制、精神状態の変化や体位性低血圧等の既知の危険性を上回る場合に限り使用されるべきである。メサドンは高齢者や衰弱した状態の患者；心血管系疾患、肺疾患、腎疾患又は肝疾患を有するなど中枢神経抑制薬に影響を受けやすいことが知られている患者；不整脈を起こしやすい合併症を有する又は併用薬を投与されている患者には慎重に投与されるべきである。

メサドンによる治療を行う患者は、他のオピオイド治療を行う患者に適用されるものと同じ原則に従って選択されるべきである（効能・効果の項参照）。臨床医はすべての症例において、メサドンへの反応性や代謝の個体差等を十分考慮して個々人に合わせた治療を行うべきである（用法・用量の項参照）。

薬物相互作用

in vitro の研究において、メサドンは主に CYP3A4、CYP2B6、CYP2C19、また、程度は少ないが CYP2C9 と CYP2D6 等のチトクローム P-450 酵素によって肝臓で N-脱メチル化されるこ

とが示されている。メサドンとこれらの酵素の CYP を誘導する薬物を同時に投与すると、メサドンの代謝がより促進され、メサドンの効果が減弱される可能性がある。逆に、CYP の阻害剤との投与は、代謝を減少させ、メサドンの作用が増強する可能性がある。しかしながら、エファビレンツ、ネルフィナビル、ネビラピン、リトナビルやロピナビルとリトナビルの合剤等の抗レトロウイルス薬は、いくつかの CYP を阻害することが知られているが、メサドンの血漿中濃度を低下させることが示されている。これらは、抗レトロウイルス薬自体の CYP 誘導作用によるものと思われる。したがって、メサドンと併用される薬物は相互作用の可能性を検討されなければならない。臨床医は薬物療法への反応性を患者ごとに評価することが推奨される。

オピオイド拮抗薬、混合作用拮抗薬、部分作動薬

他の μ 受容体作動薬と同様、メサドンによる治療を受けている患者はオピオイド拮抗薬や混合作用拮抗薬、部分作動薬を投与されると退薬症状を経験する。例えばナロキソン、ナルトレキソン、ペンタゾシン、ナルブフィン、ブトルファノール、そしてブプレノルフィン等である。

抗レトロウイルス薬

アバカビル、アンプレナビル、エファビレンツ、ネルフィナビル、ネビラピン、リトナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤—これらの抗レトロウイルス薬とメサドンとの併用はメサドンのクリアランスを増加させ、又は血漿中濃度を低下させる。メサドン治療中の患者に、これらの抗レトロウイルス薬の投与を開始する場合は、退薬症状の徴候を監視し、メサドンの投与量を適宜調節する。

ジダノシン、スタブジン—メサドンがジダノシンとスタブジンの AUC とピークレベルを低下させることが実験的証拠として示されている。特に、ジダノシンにおいてより顕著である。メサドンの動態は実際的には変化していない。

ジドブジン—メサドンがジドブジンの濃度-時間曲線下面積 (AUC) を有害な影響を与えるレベルにまで増加させることが実験的証拠として得られている。

チトクローム P450 誘導剤

メサドン治療中の患者に、CYP3A4 誘導剤の投与を開始する場合には、退薬症状の徴候を監視し、メサドンの投与量を適宜調節するべきである。チトクローム P450 酵素誘導剤とメサドンの併用投与において、以下の薬物相互作用が報告されている。

リファンピン—メサドンで良好な状態で安定した患者において、リファンピンとの併用でメサ

ドンの血清中濃度が著明に低下し、退薬症状が発現した。

フェニトイン—メサドン維持療法中の患者における薬物動態試験で、フェニトイン投与（最初は 250 mg を 1 日 2 回 1 日間投与、続いて 300 mg を 1 日 1 回 3～4 日間毎日投与）によりおおよそ 50%ほどメサドンの曝露が減少し、同時に退薬症状が見られた。フェニトインの投与中止によって退薬症状の発現率は減少し、メサドンへの曝露もフェニトイン投与前に匹敵するレベルにまで増加した。

セント・ジョーンズワート、フェノバルビタール、カルバマゼピン—他の CYP3A4 誘導剤とメサドンを同時に投与すると退薬症状を起こすことがある。

チトクローム P450 阻害剤

メサドンの代謝は、まず CYP3A4 アイソザイムによって媒介されるため、CYP3A4 活性を阻害するような薬物と同時に投与するとメサドンのクリアランスが減少することがある。予測される臨床効果としては、オピオイドの作用を増強したり延長したりすることが考えられる。したがって、アゾール系の抗真菌薬（ケトコナゾール等）やマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン等）等の強力な CYP3A4 阻害剤と併用してメサドンを投与されている患者では、慎重に監視を行い、必要に応じて用量調節を行わなければならない。選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（セルトラリン、フルボキサミン等）の中にもメサドンとの併用でメサドンの血漿中濃度を増加させるものがあり、鎮静剤の効力や毒性の増加につながる。

ポリコナゾール—メサドンを（30～100 mg、1 日 1 回）投与している患者に、ポリコナゾールを経口で反復投与（400 mg を 12 時間ごとに 1 日間投与、続いて 200 mg を 12 時間ごとに 4 日間投与）した場合、(R)-メサドンの C_{max} と AUC はそれぞれ 31%と 47%増加した。(S)-メサドンの C_{max} と AUC はそれぞれ 65%と 103%増加した。メサドンの血漿中濃度の増加は QT 延長を含む毒性と関連している。併用投与中はメサドンに関連する有害事象と毒性の頻回の監視が推奨される。メサドンの投与量を減量することも必要となることがある。

その他

モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤—モノアミンオキシダーゼ阻害剤を投与されている患者又はこれらの薬物を 14 日以内に投与された患者に、メペリジンを投与すると治療用量であっても重大な反応を引き起こす。メサドンについては、これまでのところ同様の報告はされていない。しかし、このような患者にメサドンの投与が必要になった場合には、患者の状態とバイタルサインを注意深く観察しながら、メサドンを数時間にわたって繰り返し少量ずつ漸増させて投与し、感受性テストを実施するべきである。