

デシプラミン—メサドンとの併用投与でデシプラミンの血中濃度が上昇する。

不整脈を誘発する可能性のある薬物

QT 間隔延長を起こす可能性が知られているすべての薬物がメサドンと同時に処方された場合には特に注意が必要である。クラス I やクラス III 抗不整脈薬、神経弛緩薬、三環系抗うつ薬、カルシウムチャネル遮断薬のような不整脈を誘発する可能性のある薬物とメサドンとの併用で薬力学的に相互作用が起こりうる。

QT 間隔延長を起こすことがある電解質異常（低マグネシウム血症、低カリウム血症）を誘発する可能性のある薬物とメサドンが同時に処方される場合には注意を要する。これらの薬物には利尿薬や下剤、まれに鉱質コルチコイドホルモンが含まれる。

アルコールや薬物乱用との相互作用

メサドンはアルコール、他のオピオイドや中枢神経抑制薬、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。ベンゾジアゼピン系薬物とメサドンとを同時に乱用した場合の死亡例が報告されている。

不安神経症—一定の維持用量に耐性を獲得した患者には、メサドンはトランキライザーの作用を示さないため、この薬物で治療されている患者は生活上の問題やストレスに対して他の人と同様に不安の症状を示す。臨床医はこのような症状を麻薬の禁断症状と混合してはならない。また、メサドンの投与量を増やして不安神経症の治療を試みてはならない。維持療法におけるメサドンの作用は、麻薬退薬症状のコントロールに限られ、一般的な不安神経症の症状緩和には無効である。

急性疼痛—身体外傷や手術後の疼痛、他の急性疼痛を有する患者に対する一定量のメサドンによる治療を行っている場合、現行の投与量のメサドンから鎮痛効果を得ることは期待できない。このような患者にはオピオイドを含む鎮痛薬を、同様の疼痛を有しメサドンで治療していない患者に適用されるくらいの投与量で投与すべきである。メサドンで治療中の患者の急性疼痛にオピオイドを使用する場合、メサドンによるオピオイド耐性のために、耐性のない患者に比べていくらか高用量又はより頻回な投与が必要となることがある。

オピオイド嗜癖に対するメサドン維持療法を施行中の患者における再発の危険性

オピオイドの突然の中止はオピオイド退薬症状を引き起こす（使用上の注意の項参照）。この退薬症状のために患者が違法な薬物使用を再開してしまう危険性が高く、メサドン使用のベネフィットとリスクを評価する際に考慮されるべきである。

耐性と身体的依存

耐性獲得によって、鎮痛等の明確な効果を維持するためにオピオイドの用量増加が必要となる（病気の進行や他の外部要因がない状態で）。身体的依存は突然の中止後の退薬症状や拮抗薬の投与で明らかになる。身体的依存や耐性あるいはその両者は、慢性的なオピオイド治療中には一般に珍しくない。

身体的依存のある患者においては、メサドンを突然に中止すると禁断症状が起こりうる。オピオイドの禁断症状あるいは退薬症状は、以下のいくつか又はすべての症状に特徴付けられる：落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、あくび、発汗、悪寒、筋肉痛、散瞳。その他、易刺激性、不安、背部痛、関節痛、脱力、腹部仙痛、不眠症、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、血圧上昇、呼吸数や心拍数の増加等の症状も見られることがある。

概して、慢性的にメサドンを投与している場合は突然中止するべきではない。

特別なリスクを有する患者

メサドンは次のような患者には慎重に、また初期投与量を減量して投与するべきである：高齢者や衰弱した患者、重大な肝機能又は腎機能障害、甲状腺機能低下症、アジソン病、前立腺肥大、尿道狭窄のある患者。非経口投与でオピオイドを使用する場合と同様の予防措置をとり、呼吸抑制の可能性を常に心に留めておくべきである。

患者への情報提供

- 他のオピオイドと同様、メサドンにより、機械の操縦や自動車の運転等の危険を伴う作業に必要な精神的及び／又は身体的機能が低下している可能性があり注意が必要であることを患者に伝える。
- 外来患者に対し、他のオピオイドと同様にメサドンが起立性低血圧を引き起こす可能性があり注意が必要であることを伝える。
- メサドン服用中はアルコールや他の中枢神経抑制薬が更なる中枢神経抑制作用を誘発する可能性があるため、併用を避けるべきであることを伝える。
- メサドン服用時に不整脈が疑われる症状（動悸、浮動性めまい、頭部ふらふら感、失神等）に気づいた場合には、すぐに治療を受けるように指示する。
- オピオイド依存症のためにメサドン治療を開始する患者には、治療期間が長くなるほどメサドンの用量が長期間体内に留まることを再確認するべきである。
- オピオイド依存症のためのメサドン維持治療を中止しようとする患者には、メサドン維持療法を中止することで違法な薬物の使用を再開してしまう危険性が高いことを伝える。

- メサドンを、子供や他の家族の手の届かない安全な場所に保管するように指示する。子供の不慮又は故意の摂取は、呼吸抑制の原因となり、死亡に至る可能性がある。患者やその介護人に、もともと処方された患者以外の人が触れることのない方法で未使用のメサドンを廃棄するように指示する。

がん原性、変異原性、生殖毒性

がん原性—B6C2F1 マウスと Fischer 344 ラットにメサドン塩酸塩を 2 用量、混餌投与量で与えたときのがん原性の評価が公表されている。マウスには 15 mg/kg/day 又は 60 mg/kg/day のメサドンを 2 年間摂取させた。この投与量は体表面積 (mg/m²) に基づくとヒトに 120 mg/day を経口投与した場合の約 0.6 倍又は 2.5 倍に相当する。雌のマウスにおいて 15 mg/kg/day の投与により下垂体腺腫が有意に増加したが、60 mg/kg/day 群では増加しなかった。また、雄のラットにおいて投与に関連した腫瘍の増加に関する明確な根拠は得られなかった。雄ラットでは高用量群において飼料摂取量が減少したため、16 mg/kg/day 又は 28 mg/kg/day で 2 年間のメサドン投与となった。この投与量は体表面積 (mg/m²) に基づくとヒトに 120 mg/day を経口投与した場合のおおよそ 1.3 倍又は 2.3 倍に相当する。これに対して、雌ラット群は 46 mg/kg/day 又は 88 mg/kg/day のメサドンを 2 年間摂取させた。この投与量は体表面積 (mg/m²) に基づくとヒトに 120 mg/day を経口投与した場合のおおよそ 3.7 倍又は 7.1 倍に相当する。この結果、雌雄どちらのラットにおいても処置に関連した腫瘍の増加について確たる証拠は得られなかった。

変異原性—メサドンの遺伝毒性の可能性がいくつかの文献で報告されている。キイロショウジョウバエにメサドンを摂食させ、又は注射したとき、生殖細胞における染色体分裂と染色体切断、伴性劣勢遺伝の致死突然変異について試験を行ったが、影響は見られなかった。対照的に、*in vivo* のマウスの優性致死遺伝子に対する試験と、哺乳類の精原細胞を用いる染色体異常試験に対する試験では、メサドンが影響を及ぼすとの結果が出ている。更に、大腸菌 (*E. coli*) の DNA 修復機能、アカパンカビ (*Neurospora crassa*) 及びマウスに対するリンパ腫形成突然変異に影響を及ぼすとの試験結果が得られている。

生殖毒性—メサドン治療により、ヒト男性の生殖機能が減少する可能性がある。メサドン治療中の患者で、射精量の低下や精囊、前立腺の分泌物が減少することが報告されている。更に、血中のテストステロン量減少や精子の運動能低下、精子の形態異常も報告されている。動物実験でも雄にメサドン投与を行うと生殖能を変化させることが示唆されている。メサドンは、雄のマウス及びラットにおいて、副性器と睾丸の有意な退化を引き起こす。また、メサドン投与（1日1回連続3日間）を行った雄のラットで、胎児死亡率や新生児死亡率の増加が報告されている。メサドン投与を行った母親から生まれた、メサドンを投与していない雌のマウスの子宮内容物を調べた試験から、メサドンによって減数分裂後の着

床前死亡率が上昇することが報告されている。

妊娠

催奇形性—妊娠に対してはカテゴリーCに属する。安全性の証明を目的としたための、妊娠中の女性にメサドンを投与する比較試験は行われていない。しかし、Teratogen Information System (TERIS) 専門家による、妊娠中の女性にメサドンを使用した経験の公表論文のレビューによると、妊娠中の女性がメサドンを治療計画に使用しても、実際に催奇形性のリスクは低いであろうと結論付けている（データの量と質は“基準を満たす”と評価されている）。しかし、リスクがないとはっきりと述べるにはデータは不十分である（2002 年 10 月、TERIS）。メサドン維持療法を行っている妊娠中の女性は、他の違法な薬物を使用している女性と比べて出産前のケアをきちんと受けている割合が有意に高く、このため産科的な合併症や胎児の合併症の発現や新生児罹病率、死亡率が有意に低くなっていることが報告されている。妊娠中にメサドンを投与された女性の子供の調査は、さまざまな要因が解釈を複雑にしている。これらの要因には、妊婦の違法薬物の使用、栄養、感染、心理社会的な環境、妊娠中のメサドン使用量や投与期間に関する情報が限られていること、ほとんどの曝露は妊娠初期が終わった後に起こっているという事実等が含まれる。更に、公表文献は大抵、他の違法薬物嗜癖を治療しないリスクとメサドンで治療するベネフィットを比較している；疼痛に対してメサドンを処方された妊娠中の女性に対するこれらの知見の重要性は明らかではない。

メサドンは羊水と臍帯血漿中に、母体の血漿中濃度に比例した濃度で検出され、新生児の尿中に母体の尿中よりも低い濃度で検出される。

メサドンによる入院解毒療法を受けた妊娠中の麻薬依存症の女性 101 名をレトロスペクティブに調査した結果では、妊娠中期の流産や後期の早産等のリスク増加はみられなかった。

妊娠中の全期間あるいは一部期間にメサドンによる治療を受けた麻薬依存症の女性から生まれた新生児は、対照群と比べて出生時の体重や身長及び／又は頭囲の減少等の胎児発育不良がみられたとの報告がある。これらの発育不良は、幼少後期まで持続するようには見られない。しかし、妊娠中にメサドン治療を受けた女性から生まれた子供は心理試験や行動試験において軽度ではあるが、持続性の欠陥を示す。

加えて、メサドンの潜在的危険性が動物実験でも示されている。メサドンはラットやウサギでは催奇形性を示さないように思われる。しかし、モルモットやハムスター、マウスへの高用量の投与で催奇形性が示された。妊娠中のハムスターに、31～185 mg/kg (31 mg/kg

は体表面積(mg/m^2)に基づくヒトに $120 \text{ mg}/\text{day}$ を経口投与した場合のおおよそ 2 倍に相当)の用量を妊娠 8 日目に単回皮下投与したところ、一腹あたりの胎児数の減少や脳脱出、二分頭蓋及びその他種々の病変と記述された先天性奇形を持つ胎児数の増加が見られたと報告されている。これらの投与量の大部分で、実母体の死亡も誘発されている。また他の実験では、マウスに $22\sim 24 \text{ mg}/\text{kg}$ (体表面積(mg/m^2)に基づくヒトに $120 \text{ mg}/\text{day}$ を経口投与した場合とほぼ同程度の推定曝露量。)を妊娠 9 日目に単回皮下投与したところ、胎児の 11%に脳脱出がみられた。しかし、ラットとウサギに $40 \text{ mg}/\text{kg}$ (体表面積(mg/m^2)に基づくヒトに $120 \text{ mg}/\text{day}$ を経口投与した場合のそれぞれ約 3 及び 6 倍の推定曝露量。)までの量をそれぞれ妊娠 6~15 日目、妊娠 6~18 日目の間に経口投与した実験では、影響は報告されていない。

催奇形性以外の影響—出産までの期間、定期的にオピオイドを投与されていた母親から生まれた産仔は身体性依存を示すことがある。新生児における退薬症状は通常、生後翌日から見られる。新生児の退薬症状は易刺激性、過剰に泣く、振戦、過剰な反射、呼吸数の増加、便の増加、くしゃみ、あくび、嘔吐、そして発熱等である。これらの症状の程度は母体のオピオイド摂取量あるいは曝露期間と必ずしも関連していない。退薬症状がみられる期間は数日から数週間、あるいは数箇月と様々である。新生児の退薬症状の管理に対してコンセンサスは得られていない。

妊娠中にメサドン治療を行った母親から生まれた新生児において、乳幼児突然死症候群(SIDS)が増加するか否かについて相反する報告がいくつかある。

妊娠後期において、メサドン維持治療の 1~2 時間後にノンストレステスト(NSTs)を行った場合、結果が異常と判定されることが対照群と比較して多いという報告がある。

動物では、交配前にメサドン処置を行った雄のげっ歯類において、新生児死亡の増加が報告されている。これら実験では、雌はメサドン処置をされておらず、父親由来の発生毒性が示唆されている。特に、雄ラットにメサドン処置を行った後にメサドン未処置の雌ラットと交配させると、仔が離乳した後の体重増加率が低下した。雄の仔においては胸腺の重さが減少し、一方雌の仔においては副腎の重さが増加していた。更に、これらの雄又は雌の仔に行動試験を行うと、対照群の動物と比べて有意差のある結果を示した。これらの結果から、メサドンの父親への曝露により、その仔に生理学的、行動学的な変化をもたらすことが示唆された。他の動物実験において、周産期にメサドンを含むオピオイド曝露によって、仔の神経発達や行動に変化を及ぼすことが報告されている。ラットにおいて周産期のメサドン曝露は学習能力や運動能力、体温調節、侵害刺激反応そして薬物への感受性と関連している。更に動物実験において、コリン作動系、ドパミン作動系、ノルアドレナリ

ン作動系、そしてセロトニン作動系への変化を含む神経化学変化がメサドン処置を行った動物の仔の脳で示されている。更には、雄ラットに交配の 32 日から 21 日前にメサドン処置を行い、メサドン未処置の雌ラットと交配させると、有害な事象はみられなかったという実験も報告されており、雄ラットのメサドン投与が長引くことで仔に発生学上の毒性がみられることが示唆された。このラットモデルにおける機序に関する実験により、“父親による”メサドンの仔に対する発生学上の影響は、テストステロンレベルの減少のためであると思われることが示唆された。これらの動物実験は、オピオイド嗜癖のためのメサドン治療やオピオイドの髄腔内持続投与を受けているヒトの男性においてテストステロンレベルの低下がみられるという臨床報告を反映している。

妊娠に対する臨床薬理—妊娠中の女性では、分娩後に比較してメサドン血漿中濃度トラフ値の著明な低下、血漿クリアランスの上昇、そしてメサドン半減期の短縮等がみられる。妊娠中の女性にメサドンを処方するにあたって、より高い用量を用いることで用量調節を行い、一日の投与を複数回に分けることが必要である(臨床薬理、用法・用量の項参照)。

妊娠中においてメサドンは、期待されるベネフィットが胎児に対するリスクを正当化する場合にのみ使用すること。

分娩・出産

すべてのオピオイドにおいて、出産直前にこれらを投与した場合、新生児にさまざまな程度の呼吸抑制がみられることがある。特に、より高用量の使用でみられる。メサドンは作用時間が長く、新生児の呼吸抑制の可能性が増加するため、産科の鎮痛には推奨されない。急激に退薬症状を引き起こす可能性があるため、慢性的にメサドン治療を受けている患者の陣痛に刺激作用と拮抗薬作用を併せ持つ麻薬を使用するべきではない。

授乳婦

メサドンはヒトの乳汁中に分泌される。メサドン経口投与中の授乳の安全性については議論の余地がある。母親の経口投与量が 10～80 mg/day のとき、メサドンの乳汁中濃度は 50～570 mcg/L になることが報告されており、大多数のサンプルは定常状態の血清中薬物濃度よりも低い値である。乳汁中のメサドンの最高濃度には経口投与後およそ 4～5 時間に到達する。乳児の平均母乳摂取量は 150 mL/kg/day であることから、新生児はおおよそ 17.4 mcg/kg/day のメサドンを摂取していることになる。これは、母親への経口投与量のおおよそ 2～3%に相当する。母親がメサドンを投与していた数名の新生児の血漿中からメサドンが微量検出されている。高用量のメサドンを投与されている女性が既に授乳している場合には、新生児の退薬症状を防ぐために徐々に離乳するように助言するべきである。

メサドン治療を受けている母親が、オピオイドを投与されていない新生児に授乳を考えている場合には、乳汁中にメサドンが検出されることを助言されるべきである。

メサドンにより、授乳中の乳児が重大な副作用を受ける可能性があるため、授乳を中断するか薬物を中断するかを決断を、母親へのメサドンの必要性を考慮に入れて下さなければならない。オピオイド依存症の治療を受けている患者においては、この決断は、メサドン使用のリスクと母親が違法薬物を使用するリスクとを考慮して下されるべきである。

小児への使用

18 歳未満の小児患者に対する安全性と有効性は確立されていない。

小児の偶然又は故意の摂取は、呼吸抑制を引き起こし、死に至る可能性がある。患者とその介護者はメサドンを子供の届かない安全な場所に保管し、もともと処方された患者以外の人が触れることのない方法で未使用のメサドンを廃棄するように指示する。

高齢者の使用

メサドンに関する臨床試験において、若者と比べて 65 歳以上の高齢者で違った反応がみられるかどうかを判断するために十分な症例数で検討した報告はない。他の臨床報告では、高齢者と若者との間で反応性の違いは見られていない。肝機能や腎機能、心機能の低下や合併症、併用薬の服用が多いことから一般的に高齢者における用量選択は慎重に行い、通常最低用量から開始する。

腎機能障害

腎機能障害患者におけるメサドンの使用は十分に評価されていない。

肝機能障害

肝機能障害患者におけるメサドンの使用は十分に評価されていない。メサドンは肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、メサドンの反復投与により蓄積の可能性がある。

性差

メサドンの使用に関する性差特異性は評価されていない。

副作用

ヘロイン退薬症状

メサドン維持療法の導入期では、患者はヘロインの中止により、典型的な退薬症状が見ら

れていると思われる。これは、メサドンによる副作用と区別されなければならない。患者はヘロイン又は他のオピオイドからの急性退薬症状に関連した以下の徴候や症状を示すことがある：流涙、鼻漏、くしゃみ、あくび、過剰な発汗、鳥肌、発熱、潮紅と交互に起こる寒気、落ち着きのなさ、易刺激性、脱力、不安、うつ病、散大瞳孔、振戦、頻脈、腹部仙痛、体痛、不随意的な痙攣と蹴る動き、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腸管攣縮、体重減少。

初期投与量

メサドンの初期用量は個人ごとに慎重に設定されなければならない。患者の感受性に対して漸増が早すぎると、副作用がより起こりやすくなる。

メサドンによる重大な副作用は呼吸抑制と、頻度は少ないが全身性低血圧である。呼吸停止、ショック、心停止、死亡が起きている。

最も高頻度で起こる副作用には、頭部ふらふら感、浮動性めまい、鎮静、悪心、嘔吐、発汗等が含まれる。これらの事象は外来患者や、痛みが重大でない患者でより顕著にみられる。このような患者では、減量することが奨められる。

その他の副作用には以下のようなものがある。

全身－無力症（脱力）、浮腫、頭痛

心血管系－不整脈、二段脈、徐脈、心筋症、心電図異常、期外収縮、潮紅、心不全、低血圧、動悸、静脈炎、QT 間隔延長、失神、T 波逆転、頻脈、トルサード ド ポアント、心室細動、心室性頻脈

消化器－腹痛、食欲不振、胆管痙攣、便秘、口内乾燥、舌炎

血液、リンパ－慢性肝炎を合併したオピオイド嗜癖患者で、可逆性の血小板減少症の報告がある。

代謝、栄養関連－低カリウム血症、低マグネシウム血症、体重増加

神経－激越、錯乱、失見当識、不快気分、多幸症、不眠症、発作

呼吸器－肺水腫、呼吸抑制

皮膚、付属器官—そう痒症、蕁麻疹、他の皮疹、まれに出血性蕁麻疹

特殊感覚—幻覚、視覚障害

泌尿生殖器—無月経、抗利尿作用、性欲及び／又はその能力の減退、尿閉あるいは排尿躊躇

固定用量の維持—メサドン維持療法プログラム等でメサドン使用が長期にわたると、通常は、徐々にではあるが、数週間以上で、メサドンの副作用は消滅していく。しかし、便秘と発汗はしばしば持続する。

薬物乱用と依存

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。

乱用

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、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、集学的な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、再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を複数訪れること）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、疼痛管理が不良な患者が適切な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）。

過量投与

徴候・症状

メサドンの重篤な過量投与では呼吸抑制（呼吸数及び／又は 1 回換気量の減少、チェーソ・ストークス呼吸、チアノーゼ）、昏迷、昏睡に至る過度の傾眠、最大限の収縮瞳孔、骨格筋弛緩、皮膚冷湿、時に徐脈、低血圧等があらわれる。重度の過量投与では、特に静脈内投与において、無呼吸、循環虚脱、心停止、死亡が起こることがある。

治療

気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行うよう特に注意を払う。メサドンを大量に投与されたのが耐性のない患者であれば、オピオイド拮抗薬が、致命的な呼吸抑制の可能性を予防するのに有効である。しかし、メサドンは長時間作用型（36～48 時間）であり、一方オピオイド拮抗薬の作用はかなり短い（1～3 時間）ことを医師は覚えておかなければならない。したがって、患者の呼吸抑制の再発を確認するために継続して監視を行う必要があり、麻薬拮抗薬の投与を反復して行う必要があることもある。診断が正しく、呼吸抑制がメサドンの過量投与のみによるものであれば、他の呼吸促進剤の投与は不必要である。

臨床上明らかな呼吸抑制又は心血管系の抑制がみられなければ、オピオイド拮抗薬を投与するべきではない。オピオイドの身体的依存の患者に、オピオイド拮抗薬を通常量投与すると、急性退薬症状が発現することがある。この症状の重症度は、身体的依存の程度と拮抗剤の投与量に依存する。身体的依存症患者に、重大な呼吸抑制治療のため拮抗薬を投与しなければならない場合は、細心の注意を払い、通常よりも少量を漸増しながら投与するべきである。

中毒の可逆性の症状に対する治療としてナロキソン又はナルメフェンの静脈内投与が行われる。メサドンに比べ、ナロキシソンの半減期は比較的短いため、患者の容態が十分に安定するまでには反復した投与が必要となる。ナロキソンもまた持続点滴静注で投与される。

酸素、静脈内輸液、昇圧剤、その他対症療法を必要に応じて施行する。

用法・用量

メサドンは、他の多くのオピオイド作動薬といくつかの重要な点で異なる。吸収や代謝、相対的な鎮痛作用における患者間の変動が大きいことを加味し、その薬物動態特性のために、メサドンの処方に際しては注意深く個別性の高いアプローチが必要となる。**新たに治療を開始したときや切り替えたとき、用量設定時には特に注意が必要である。**

単回投与試験におけるメサドンの鎮痛作用持続時間（4～8 時間）はモルヒネと近似しているが、メサドンの血漿中濃度半減期はモルヒネよりも大幅に長い（8～59 時間に対して 1～5 時間）。**メサドンの呼吸抑制作用の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、長く持続する。**更に、メサドンは反復投与されると肝臓に留まり緩やかに排泄されるため、血漿中濃度が低くてもメサドンの薬効が長く続くことが考えられる。これらの理由のため、血漿中濃度定常状態や最大の鎮痛効果は投与 3～5 日目まで得られない。更に、オピオイド μ 受容体作動薬間の不完全交差耐性がオピオイドの切り替え治療を行う際の用量設定を複雑にしている。

メサドン投与量に関する複雑さが、特に新たに治療を開始したときや用量設定時に、医原性の過量投与の原因となる。**重度の“オピオイド耐性例”では、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排除できない。**他のオピオイド作動薬を高用量で慢性的に投与していた治療からの切り替え時や、他のオピオイド作動薬の高用量嗜癖者に対するメサドン治療の開始時において、死亡例が報告されている。

疼痛治療

疼痛治療におけるメサドンの最適な開始及び用量設定方法は決定されていない。メサドンと他のオピオイドの等鎮痛量換算率は不明瞭で、集団の平均データが報告されている程度であり、すべての患者に一貫して適用することはできない。一般によく引用されている等鎮痛量表は、耐性のない患者における単一のオピオイドの鎮痛効果に関連したもののみであり、したがってメサドンの鎮痛効果と反復投与に関連した有害作用の可能性を大きく過小評価していることに注意すべきである。用量設定法に関わらず、メサドンは低い初期用量と漸次用量調整を行い、最も安全に開始し、用量設定を行う。

すべてのオピオイドにおいて、患者の以前の疼痛治療歴を考慮して患者ごとに用量レジメを設定することが必要である。後述の推奨用量は、実際の患者個人の疼痛治療中になされる一連の臨床判断に対するアプローチの一案としてとらえるべきである。処方者は、常に

適切な疼痛管理の原則に従って、慎重な評価と監視の実施を行うべきである。

メサドン塩酸塩錠の初期用量設定にあたって、以下に注意をする。

1. もし該当するならば、以前に投与されたオピオイドの1日総投与量、効力や特性。
2. 特に、メサドンを急性的あるいは慢性的に投与するかという場合において、メサドンの等鎮痛量を計算するために用いる相対力価の推定。
3. 患者のオピオイド耐性の程度。
4. 患者の年齢、全身状態、臨床状態。
5. 併用療法、特に、他の中枢神経抑制薬や呼吸機能抑制薬
6. 疼痛のタイプ、重症度、予測される持続期間
7. 疼痛管理と有害な副作用との間の許容可能なバランス

オピオイド非耐性の患者における初期治療

オピオイド未治療で耐性のない患者に、第一選択の鎮痛薬としてメサドンを経口で投与する場合、通常の初期用量は2.5～10 mgを8～12時間ごとに投与し、効果を観察しながらゆっくりと漸増する。メサドン開始時には、十分な鎮痛効果を持続するためにより頻回の投与が必要となることがある。また、メサドンの半減期が長いことを考慮し、過量投与を避けるために特に注意が必要である。

メサドンの非経口投与から経口投与への切り替え

メサドンの非経口投与から経口投与への切り替えは、1:2の用量比で開始する（例：非経口で5 mg投与から経口で10 mgの投与へ切り替える）。

他の長期オピオイド投与からメサドンへの切り替え

用量の換算比率が確定していないことと不完全交差耐性のために、他の長期オピオイド投与からメサドンへの切り替え時には、注意が必要である。**オピオイド耐性の患者におけるメサドンへの切り替え時に死亡が起きている。**

一般的によく使用されている等鎮痛量表の換算比率は、メサドンの反復使用には適用できない。単回投与において、鎮痛効果の発現と持続だけでなく鎮痛効果の効力もメサドンとモルヒネは似通っているが、メサドンの効力は反復投与によって増加する。更に、メサドンと他のオピオイドとの間の換算比率は、下表に示すように、ベースラインの鎮痛薬（モルヒネ換算）使用によって大幅に異なる。

下表に示す切り替え表は、慢性疼痛患者におけるモルヒネからメサドンの切り替えに関する様々なコンセンサスを得たガイドラインに基づいている。臨床医は既存の切り替えガイ

ドラインを考慮して、他のオピオイドに対する等モルヒネ投与量を決定すべきである。

表 1. 長期投与時のモルヒネ経口投与からメサドン経口投与への換算

ベースラインの経口モルヒネ 日使用量	対モルヒネ量%として換算される 経口メサドンの推定一日使用量
<100 mg	20～30%
100～300 mg	10～20%
300～600 mg	8～12%
600～1000 mg	5～10%
>1000 mg	<5%

上表から割り出されたメサドンの 1 日総投与量は投与スケジュールを反映して分割する（すなわち、8 時間ごとの投与では、1 日総投与量を 3 で割る）。

Note—メサドンの等鎮痛量は患者間だけでなく、同じ患者においてもベースラインのモルヒネ（又は他のオピオイド）投与量によって変化する。**表 1** はこの概念とオピオイド切り替えを安全に行える開始量を示している。メサドンの投与量はこれらの表のみによるものではない。メサドンの切り替えや用量設定法は、以前のオピオイド曝露歴や一般的な臨床状態、併用療法、薬物使用の成功予測を考慮して患者ごとに行われる。用量設定のエンドポイントは、オピオイドの副作用との忍容性を考慮した、疼痛の十分な軽減の達成である。患者に許容できないオピオイド関連の副作用を発現したならば、メサドンの投与量又は投与間隔を調節する必要がある。

妊娠中の投与調節

妊娠中には、メサドンのクリアランスが上昇する可能性がある。分娩後と比較して妊娠中では、有意にメサドンの血漿中濃度トラフ値が低下し、また半減期が短縮することが小規模の試験数件において示されている。妊娠中の女性へは、メサドンの投与量を増加するか若しくは投与間隔を狭めるべきである。メサドンは妊娠中においては、期待されるベネフィットが胎児に対するリスクを上回る場合にのみ使用する。

オピオイド依存症の解毒と維持療法

オピオイド依存症に対する解毒と維持療法においては、メサドンは 42CFR のセクション 8.12 に記載された、監視外使用の規制を含む治療基準に従って投与する。

導入／初期用量

メサドンの初期投与は、鎮静や中毒の徴候がなく患者が退薬症状を示している場合に、監視下において行うべきである。最初は 20～30 mg を単回投与すると、退薬症状を抑制するのには十分なことが多い。初期用量は 30 mg を上回ってはならない。用量調節を同じ日に行う場合、ピークレベルに達するよう次の評価まで 2～4 時間待つようにする。退薬症状が治まらない、又は再度発現した場合には 5～10 mg を追加投与する。治療初日の 1 日総投与量は原則 40 mg を超えないものとする。治療第 1 週は、予想される活性のピーク時（例：投与後 2～4 時間）における退薬症状のコントロール状況に基づき用量調節を行う。用量調節は慎重に行う；投与開始数日の投与量の蓄積による死亡例が起こっている。患者には、メサドンが組織に蓄積されればされるほど長く留まることを伝えておくべきである。

治療開始時に耐性が低いと予想される患者には、初期用量は低くされるべきである。5 日を超えてオピオイドの投与を受けていない患者はすべて、耐性の消失を考慮すべきである。違法薬物使用に対しては、初期用量を以前の治療エピソードや 1 日あたりの治療額によって設定すべきではない。

短期間の解毒

医学的管理下での離脱のために、短期間での安定を選択する患者には、十分な安定レベルに達するために分割投与にて通常 1 日総投与量約 40 mg まで漸増することが推奨される。2～3 日間安定が持続すると、その後メサドン投与量は少しずつ減量していく。メサドンの減量の割合は、それぞれの患者ごとに決定する。

メサドン投与量は 1 日ずつ、若しくは 2 日間隔で減量するが、退薬症状を忍容可能なレベルで維持するために十分な服用量を維持すべきである。入院患者では、1 日総投与量の 20% の減量が忍容可能である。外来患者では、いくぶんゆっくりとしたスケジュールが必要である。

維持療法

維持療法を行っている患者では、オピオイド症状が 24 時間予防でき、薬物の渴望、切望が緩和し、オピオイド自己投与による陶酔感が消失又は減衰し、患者がメサドンの鎮静作用に忍容性を示す用量まで漸増する。多くの場合、80～120 mg の間で臨床的な安定が得られる。

維持療法後の医学的管理下での離脱

メサドン治療からの医学的管理下での離脱を選択した患者において、メサドンを漸減する適切な比率は非常にばらつきがある。一般的に、減量は確立された忍容性を示す用量又は

維持用量の 10%未満の量を、10～14 日の間隔をあけて行うことが推奨される。患者は、メサドン維持療法の中止によって違法な薬物使用を再開してしまう危険性が高いことを知るべきである。

包装

5 mg Methadone Hydrochloride Tablets USP は、1 錠中に 5mg のメサドン塩酸塩 (USP) を含む。白色ないしほとんど白色で、変矩形の凸状の錠剤であり、片面に” 57” 及び” 55”、反対の面に”  ” の刻印がある。

100 錠入りボトル : NDC (全米医薬品コード) 0406-5755-01

Unit Dose (10×10) : NDC 0406-5755-62

10 mg Methadone Hydrochloride Tablets USP は、1 錠中に 10mg のメサドン塩酸塩 (USP) を含む。白色ないしほとんど白色で、変矩形の凸状の錠剤であり、片面に” 57” 及び” 71”、反対の面に”  ” の刻印がある。

100 錠入りボトル : NDC 0406-5771-01

Unit Dose (10×10) : NDC 0406-5771-62

USP に規定された、小児の開けられない遮光性の気密容器に、保存する。

20～25°C (68～77° F) で保存 (USP 規定の管理された室温 (Controlled Room Temperature) を参照)

 はマリンクロットの商標である。

メサドン塩酸塩

CTD 第1部

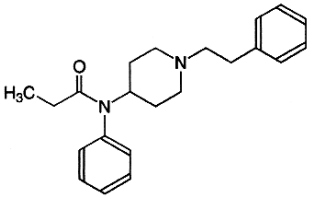
1.7 同種同効品一覧表

帝國製藥株式会社

目 次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
販売名	メサペイン錠 5 m g / メサペイン錠 1 0 m g	デュロテップ MT パッチ 2. 1mg / デュロテップ MT パッチ 4. 2mg / デュロテップ MT パッチ 8. 4mg / デュロテップ MT パッチ 12. 6mg / デュロテップ MT パッチ 16. 8mg
会社名	帝國製薬株式会社	ヤンセン ファーマ株式会社
承認年月日		癌性疼痛：2008 年 3 月 19 日 慢性疼痛：2010 年 1 月 20 日
再審査・再評価年月日		癌性疼痛：2009 年 10 月 1 日満了再審査期間終了 慢性疼痛：－
規制区分		劇薬、麻薬、処方せん医薬品
化学構造式	メサドン塩酸塩  及び鏡像異性体	フェンタニル 
剤型・含量	錠剤 メサペイン錠 5 m g (1 錠中)：メサドン塩酸塩 5mg メサペイン錠 1 0 m g (1 錠中)：メサドン塩酸塩 10mg	貼付剤 デュロテップ MT パッチ 2. 1mg：1 枚中、フェンタニル 2. 1mg を含有 デュロテップ MT パッチ 4. 2mg：1 枚中、フェンタニル 4. 2mg を含有 デュロテップ MT パッチ 8. 4mg：1 枚中、フェンタニル 8. 4mg を含有 デュロテップ MT パッチ 12. 6mg：1 枚中、フェンタニル 12. 6mg を含有 デュロテップ MT パッチ 16. 8mg：1 枚中、フェンタニル 16. 8mg を含有
効能・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 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤の投与では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛の管理にのみ使用すること。	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。 2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル																																																									
用法・用量	本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。 その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 初回投与量 (1) 本剤の薬物動態は個人差が大きく、他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であるため、本剤と他のオピオイド鎮痛剤の等鎮痛比は確立していない。（【警告】の項参照） (2) 初回投与量を選択する下記換算表は目安であり、換算比は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与量により大幅に異なる。患者の症状や状態、オピオイド耐性の程度、併用薬剤を考慮して適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。（【警告】、「慎重投与」、「相互作用」の項参照） (3) 経口モルヒネ量60mg/日未満のオピオイド鎮痛剤からの切り替えは推奨されない。 換算表(本剤1日投与量の目安) <table><tr><td>メサドン塩酸塩 (mg/日)</td><td>15mg/日 (5mg/回× 3回)</td><td>30mg/日 (10mg/回 ×3回)</td><td>45mg/日 (15mg/回 ×3回)</td></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>モルヒネ 経口剤 (mg/日)</td><td>60≦～ ≦160</td><td>160<～ ≦390</td><td>390<</td></tr></table> 2. 初回投与时 (1) 本剤投与後少なくとも7日間は増量を行わないこと。[本剤の血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要することから、7日未満の増量は過量投与となる可能性がある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）] (2) フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 3. 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに速放性のオピオイド製剤の追加投与（レスキュードーズ）を行い鎮痛を図ること。 4. 増量 (1) 本剤初回投与後及び増量後少なくとも7日間は増量を行わないこと。[呼吸抑制を発現するおそれがある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）] (2) 鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が得られない場合は、1日あたり本剤1日投与量の50%、1回あたり5mgを上限に増量すること。 (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。（【警告】の項参照） 5. 減量	メサドン塩酸塩 (mg/日)	15mg/日 (5mg/回× 3回)	30mg/日 (10mg/回 ×3回)	45mg/日 (15mg/回 ×3回)		↑	↑	↑	モルヒネ 経口剤 (mg/日)	60≦～ ≦160	160<～ ≦390	390<	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎（約72時間）に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg（12.5μg/hr）、4.2mg（25μg/hr）、8.4mg（50μg/hr）、12.6mg（75μg/hr）のいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 初回貼付用量 初回貼付用量として、デュロテップMTパッチ16.8mg（100μg/hr）は推奨されない（本邦において、初回貼付用量として12.6mg（75μg/hr）を超える使用経験はない）。 初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量90mg/日（坐剤の場合45mg/日、注射の場合30mg/日）、経口オキシコドン量60mg/日、経口コデイン量270mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤（1日貼付型製剤）1.7mg（フェンタニル0.6mg/日）に対して本剤4.2mg（25μg/hr；フェンタニル0.6mg/日）へ切り替えるものとして設定している。なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。 換算表（オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量）〔癌性疼痛における切り替え〕 <table><tr><td>デュロテップMTパッチ 3日貼付用量</td><td>2.1mg</td><td>4.2mg</td><td>8.4mg</td><td>12.6mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収速度*（μg/hr）</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均吸収量*（mg/日）</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr></table> ↑ ↑ ↑ ↑ <table><tr><td>モルヒネ経口剤（mg/日）</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>モルヒネ坐剤（mg/日）</td><td><30</td><td>30～69</td><td>70～112</td><td>113～157</td></tr><tr><td>モルヒネ注射剤（mg/日）</td><td><15</td><td>15～44</td><td>45～74</td><td>75～104</td></tr><tr><td>オキシコドン経口剤（mg/日）</td><td><30</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr><tr><td>フェンタニル注射剤（mg/日）</td><td><0.3</td><td>0.3～0.8</td><td>0.9～1.4</td><td>1.5～2.0</td></tr><tr><td>フェンタニル経皮吸収型製剤^{注)}（1日貼付型製剤；貼付用量mg）〔定常状態における推定平均吸収量（mg/日）〕</td><td>0.84 [0.3]</td><td>1.7 [0.6]</td><td>3.4 [1.2]</td><td>5 [1.8]</td></tr></table> 注) フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を含む	デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	定常状態における推定平均吸収速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75	定常状態における推定平均吸収量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8	モルヒネ経口剤（mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314	モルヒネ坐剤（mg/日）	<30	30～69	70～112	113～157	モルヒネ注射剤（mg/日）	<15	15～44	45～74	75～104	オキシコドン経口剤（mg/日）	<30	30～89	90～149	150～209	フェンタニル注射剤（mg/日）	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	フェンタニル経皮吸収型製剤 ^{注)} （1日貼付型製剤；貼付用量mg）〔定常状態における推定平均吸収量（mg/日）〕	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [1.8]
メサドン塩酸塩 (mg/日)	15mg/日 (5mg/回× 3回)	30mg/日 (10mg/回 ×3回)	45mg/日 (15mg/回 ×3回)																																																								
	↑	↑	↑																																																								
モルヒネ 経口剤 (mg/日)	60≦～ ≦160	160<～ ≦390	390<																																																								
デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg																																																							
定常状態における推定平均吸収速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75																																																							
定常状態における推定平均吸収量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8																																																							
モルヒネ経口剤（mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314																																																							
モルヒネ坐剤（mg/日）	<30	30～69	70～112	113～157																																																							
モルヒネ注射剤（mg/日）	<15	15～44	45～74	75～104																																																							
オキシコドン経口剤（mg/日）	<30	30～89	90～149	150～209																																																							
フェンタニル注射剤（mg/日）	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0																																																							
フェンタニル経皮吸収型製剤 ^{注)} （1日貼付型製剤；貼付用量mg）〔定常状態における推定平均吸収量（mg/日）〕	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [1.8]																																																							

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル																																			
	連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 6. 投与の中止 本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。副作用等により直ちに投与を中止する場合は、退薬症候の発現に注意すること。	まない。 【慢性疼痛における切り替え】 <table><tr><td>デュロテップMTパッチ 3日貼付用量</td><td>2. 1m g</td><td>4. 2m g</td><td>8. 4m g</td><td>12. 6 mg</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均 吸収速度* (μ g/hr)</td><td>12. 5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr><tr><td>定常状態における推定平均 吸収量* (mg/ 日)</td><td>0. 3</td><td>0. 6</td><td>1. 2</td><td>1. 8</td></tr></table> <table><tr><td>モルヒネ経口 剤 (mg/日)</td><td><45</td><td>45～ 134</td><td>135 ～ 224</td><td>225 ～ 314</td></tr><tr><td>コデイン経口 剤 (mg/日)</td><td><270</td><td>270 ～</td><td>－</td><td>－</td></tr></table> * デュロテップMTパッチ16. 8mg (100 μ g/hr) は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は2. 4mg/日に相当する。 2. 初回貼付時 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、初回貼付24時間後までフェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。 【使用方法例】 <table><tr><td>使用していたオピオイド 鎮痛剤*の投与回数</td><td>オピオイド鎮痛剤の使用 方法例</td></tr><tr><td>1日1回投与</td><td>投与12時間後に本剤の貼付を開始する。</td></tr><tr><td>1日2～3回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>1日4～6回投与</td><td>本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。</td></tr><tr><td>持続投与</td><td>本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。</td></tr></table> * 経皮吸収型製剤を除く。 患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 3. 用量調整と維持 1) 疼痛増強時における処置	デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2. 1m g	4. 2m g	8. 4m g	12. 6 mg	定常状態における推定平均 吸収速度* (μ g/hr)	12. 5	25	50	75	定常状態における推定平均 吸収量* (mg/ 日)	0. 3	0. 6	1. 2	1. 8	モルヒネ経口 剤 (mg/日)	<45	45～ 134	135 ～ 224	225 ～ 314	コデイン経口 剤 (mg/日)	<270	270 ～	－	－	使用していたオピオイド 鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用 方法例	1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。	1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。	1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。	持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。
デュロテップMTパッチ 3日貼付用量	2. 1m g	4. 2m g	8. 4m g	12. 6 mg																																	
定常状態における推定平均 吸収速度* (μ g/hr)	12. 5	25	50	75																																	
定常状態における推定平均 吸収量* (mg/ 日)	0. 3	0. 6	1. 2	1. 8																																	
モルヒネ経口 剤 (mg/日)	<45	45～ 134	135 ～ 224	225 ～ 314																																	
コデイン経口 剤 (mg/日)	<270	270 ～	－	－																																	
使用していたオピオイド 鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用 方法例																																				
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。																																				
1日2～3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。																																				
1日4～6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。																																				
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。																																				

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
		本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 2) 増量 鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、2.1mg（12.5 μg/hr）から4.2mg（25 μg/hr）への増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。 なお、本剤の1回の貼付用量が50.4mg（300 μg/hr）を超える場合は、他の方法を考慮すること。 3) 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。 4) 投与の継続 慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。 4. 投与の中止 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 2) 本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
警告	【警告】 1. 本剤の投与は、がん性疼痛の治療に精通し、本剤のリスク等について十分な知識を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ行うこと。 2. QT延長や心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、呼吸抑制等があらわれ、死亡に至る例が報告されている。重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。（【禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 3. 本剤投与開始時及び増量時には、特に患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。本剤の薬物動態は個人差が大きく、さらに呼吸抑制は鎮痛効果よりも遅れて発現することがある。また、他のオピオイド鎮痛剤に対する耐性を有する患者では、本剤に対する交差耐性が不完全であるため、過量投与となることがある。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）	【警告】 本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2. 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 3. 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 4. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心機能障害又は低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2) QT延長のある患者〔QT間隔を過度に延長させるおそれがある。（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照）〕 (3) QT延長を起こしやすい患者〔QT延長が起こるおそれがある。（【警告】、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）〕 1) QT延長の既往歴のある患者 2) 低カリウム血症、低マグネシウム血症又は低カルシウム血症のある患者 3) 心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者 4) QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 (4) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。（【警告】、「重大な副作用」の項	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕 3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕 4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 6) 40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。〕 7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	参照)] (5) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。] (6) 脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。] (7) ショック状態にある患者 [循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。] (8) 代謝性アシドーシスのある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。] (9) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすおそれがある。] (10) 甲状腺機能低下症 (粘液水腫等), 副腎皮質機能低下症 (アジソン病等) 又は衰弱者 [呼吸抑制作用に対し, 感受性が高くなっている。] (11) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。] (12) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (13) 前立腺肥大による排尿障害, 尿道狭窄, 尿路手術後の患者 [排尿障害を増悪することがある。] (14) 器質的幽門狭窄, 重篤な炎症性腸疾患又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する。] (15) 胆嚢障害, 胆石症又は膵炎の患者 [オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。]	8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与開始にあたっては, 主な副作用, 相互作用, 投与時の注意点等を患者等に対して十分に説明し, 理解を得た上で投与を開始すること。特に不整脈, 呼吸抑制等の症状が認められた場合には, 速やかに主治医に連絡するよう指導すること。 (【警告】, 「慎重投与」, 「相互作用」, 「重大な副作用」の項参照) (2) 高用量の強オピオイド鎮痛剤からの切り替え, 呼吸抑制を起こしやすい患者等では, 入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調節を行うなど, 重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。 (【警告】, 「慎重投与」の項参照) (3) QT延長があらわれることがあるので, 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。特に, 本剤1日投与量が100mgを超える前及びその1週間後, QT延長を起こしやすい患者では, 本剤の投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には, 必要に応じて休薬, 減量又は中止し, 適切な処置を行うこと。 (【警告】, 「慎重投与」, 「相互作用」, 「重大な副作用」, 「過量投与」の項参照) (4) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には, 投与を中止し, 呼吸管理を行うこと。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤 (ナロキソン, レバロルフアン等) が有効であるが, 麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので, 観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。 (5) 本剤を投与する場合には, 便秘に対する対策として緩下剤, 嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を, また, 鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には, 過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど, 本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (6) 連用により薬物依存を生じることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 慎重に投与すること。	2. 重要な基本的注意 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。 2) 本剤の使用開始にあたっては, 主な副作用, 具体的な使用方法, 使用時の注意点, 保管方法等を患者等に対して十分に説明し, 理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制, 意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には, 本剤を剥離し, 呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤 (ナロキソン, レバロルフアン等) が有効であるが, 麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので, 観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に, 悪心, 嘔吐, 傾眠, 浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため, 切り替え時には観察を十分に行い, 慎重に投与すること。なお, これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には, 患者によっては, あくび, 悪心, 嘔吐, 下痢, 不安, 振戦, 悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので, 患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。 6) 本剤を増量する場合には, 副作用に十分注意すること。 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与すること。また, 乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため, これらを防止するため観察を十分行うこと。 8) 連用中における投与量の急激な減量は, 退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。 9) 重篤な副作用が発現した患者については, 本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し, 本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合, 本剤貼付部位の温度が上昇しフェ

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	(「重大な副作用」の項参照) (7) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤の血中動態を考慮し、投与中止時から少なくとも48時間後まで観察を継続すること。 (8) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (9) 本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されていることから、併用薬剤に十分注意して投与すること。（「相互作用」の項参照） (10) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）	ンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。 11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照] 12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

一般的名称	メサドン塩酸塩			フェンタニル		
	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4、CYP2B6及び、一部CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6で代謝される。また本剤は、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有し、P糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照） 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	QT延長を起こすことが知られている薬剤 スニチニブ、ダサチニブ、マプロチリン等 抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカイナムド、アミオダロン、ソタロール等 抗精神病剤	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的にQT延長作用を増強させる。	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤 等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩薬 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
	低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤等	低カリウム血症による不整脈を誘発するおそれがある。	カリウム値の低下により心臓の不応期が延長され、さらに本剤の投与により新たな不整脈を誘発することによる。	リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	三環系抗うつ剤 イミプラミン、アミトリプチン等	不整脈を誘発するおそれがある。 呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的にQT延長作用を増強させる。 相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。			
	中枢神経抑制剤 ベンゾジアゼピン誘導体、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。			
	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セルトラリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン	本剤の血中濃度が増加したとの報告がある ¹⁾ 。	機序不明			

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	酸塩等 尿アルカリ化を起す薬剤 炭酸水素ナトリウム等	尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下するため。
	抗真菌剤 ケトコナゾール^(注)、ボリコナゾール等 マクロライド系抗菌剤 エリスロマイシン等	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することによる。
	肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4等) を誘導することによる。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウが本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) を誘導することによる。
	アバカビル硫酸塩、エファビレンツ、ネビラピン、ネルフィナビルメシル酸塩、リルビピリン塩酸塩、ロピナビル・リトナビル配合剤	機序不明
	ジダノシン、サニルブジン	機序不明
	ジドブジン (アジドチミジン)	機序不明
	抗コリン作用を有する薬剤	相加的に抗コリン作用を増強させる。
	ブプレノルフィン、ペンタゾシン	これらの薬剤は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。
	注) 国内では外用剤のみ	

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	4. 副作用 国内で実施されたオピオイド性鎮痛薬を使用しているがん性疼痛患者を対象とした切り替え試験において総症例21例中16例（76.2%）、34件に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠11例（52.4%）、悪心5例（23.8%）、嘔吐4例（19.0%）、QT延長2例（9.5%）、せん妄2例（9.5%）及び便秘2例（9.5%）等であった。（承認時）	4. 副作用 〈本剤承認時〉 癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤2.1mg（12.5μg/hr）に切り替えた臨床試験において、本剤の投与10日までに86例中52例（60.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（23.3%）、嘔気（19.8%）、便秘（14.0%）、嘔吐（10.5%）等であった。 慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え及び長期投与試験において、本剤の投与52週までに128例中121例（94.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（61.7%）、嘔気（59.4%）、便秘（50.0%）等であった。 慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え試験において、本剤の投与4週までに58例中46例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（39.7%）、嘔気（31.0%）、傾眠（19.0%）等であった。 〈デュロテップパッチ承認時〉 癌性疼痛の患者を対象にモルヒネ製剤から切り替えた臨床試験では、177例中134例（75.7%）に副作用がみられた。主なものは眠気（59.3%）、便秘（52.5%）、嘔気（41.8%）、嘔吐（27.1%）等であった。また、臨床検査値異常例は169例中17例（10.1%）にみられ、主なものはALPの上昇（4.5%）、ALT（GPT）の上昇（3.7%）、AST（GOT）の上昇（2.5%）等であった。 〈デュロテップパッチ第9回安全性定期報告時〉 使用成績調査1687例中323例（19.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠95例（5.6%）、悪心90例（5.3%）、便秘78例（4.6%）等であった。
	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 依存性（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸停止、呼吸抑制（頻度不明）：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。 4) 心停止、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心不全、期外収縮（頻度不明）、QT延長（9.5%^{注1)}：これらの症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 錯乱（頻度不明）、せん妄（9.5%^{注1)}：錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行	1) 重大な副作用 (1) 依存性（頻度不明^{注1)}：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 (2) 呼吸抑制（頻度不明^{注1)}：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効である。 (3) 意識障害（頻度不明^{注1)}：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (4) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (5) 痙攣（頻度不明^{注1)}：間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

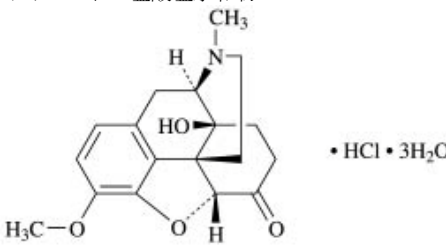
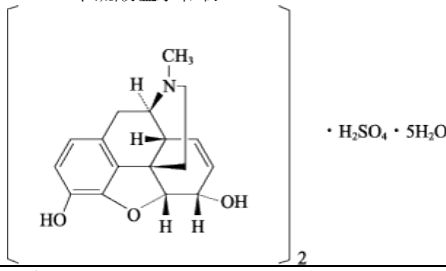
一般的名称	メサドン塩酸塩			フェンタニル																																																																												
	うこと。 6)肺水腫，無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明）：肺水腫，無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれることがある。 7)腸閉塞（4.8%^{注1)}），麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸（頻度不明）：腸閉塞，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれることがあるので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 8)肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)，ALT (GPT)，A1-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注1) 国内臨床試験21例における発現頻度																																																																															
	(2)その他の副作用 下記の副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類 ＼ 頻度</td><td>10%以上</td><td>10%未満</td><td>頻度不明^{注2)}</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈，二段脈，徐脈，頻脈，T波逆転，血圧変動，失神，心筋症，動悸</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠</td><td>振戦</td><td>不眠，めまい，ふらふら感，幻覚，健忘，失見当識，激越，不安，鎮静，気分不快，多幸感，感覚異常，痙攣発作，頭痛，発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心，嘔吐</td><td>便秘，下痢</td><td>腹痛，口渇，味覚異常，食欲不振，舌炎，胆管痙攣</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症，</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板減少症</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>排尿障害，尿閉</td></tr><tr><td>感覚器</td><td></td><td></td><td>視覚障害（霧視，複視等）</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>血管拡張（顔面潮紅，熱感），潮紅，浮腫，呼吸困難，無力症，脱</td></tr></table>			種類 ＼ 頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}	循環器			不整脈，二段脈，徐脈，頻脈，T波逆転，血圧変動，失神，心筋症，動悸	精神神経系	眠気・傾眠	振戦	不眠，めまい，ふらふら感，幻覚，健忘，失見当識，激越，不安，鎮静，気分不快，多幸感，感覚異常，痙攣発作，頭痛，発汗	消化器	悪心，嘔吐	便秘，下痢	腹痛，口渇，味覚異常，食欲不振，舌炎，胆管痙攣	過敏症		発疹	そう痒症，	血液			血小板減少症	泌尿器			排尿障害，尿閉	感覚器			視覚障害（霧視，複視等）	その他			血管拡張（顔面潮紅，熱感），潮紅，浮腫，呼吸困難，無力症，脱	その他の副作用 ①癌性疼痛患者における副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧、頻脈</td><td>徐脈、低血圧、チアノーゼ、動悸</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠・眠気</td><td>不穏、不眠、健忘、めまい、いらいら感</td><td>幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、発疹</td><td>そう痒、貼付部位の小水疱</td><td>紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位反応（発疹、湿疹、皮膚炎）、汗疹</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、嘔気、嘔吐</td><td>下痢、口渇、胃部不快感</td><td>消化不良、イレウス、腹痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿閉、排尿困難</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>縮瞳</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>白血球数減少、血小板数減少、ALT（GPT）増加</td><td>血中カリウム減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、倦怠感、発汗、しゃっくり</td><td>食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱</td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}	循環器		高血圧、頻脈	徐脈、低血圧、チアノーゼ、動悸	精神神経系	傾眠・眠気	不穏、不眠、健忘、めまい、いらいら感	幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい	皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、発疹	そう痒、貼付部位の小水疱	紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位反応（発疹、湿疹、皮膚炎）、汗疹	消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、口渇、胃部不快感	消化不良、イレウス、腹痛	肝臓		肝機能異常		泌尿器			尿閉、排尿困難	眼障害			縮瞳	臨床検査		白血球数減少、血小板数減少、ALT（GPT）増加	血中カリウム減少	その他		発熱、倦怠感、発汗、しゃっくり	食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱
種類 ＼ 頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																													
循環器			不整脈，二段脈，徐脈，頻脈，T波逆転，血圧変動，失神，心筋症，動悸																																																																													
精神神経系	眠気・傾眠	振戦	不眠，めまい，ふらふら感，幻覚，健忘，失見当識，激越，不安，鎮静，気分不快，多幸感，感覚異常，痙攣発作，頭痛，発汗																																																																													
消化器	悪心，嘔吐	便秘，下痢	腹痛，口渇，味覚異常，食欲不振，舌炎，胆管痙攣																																																																													
過敏症		発疹	そう痒症，																																																																													
血液			血小板減少症																																																																													
泌尿器			排尿障害，尿閉																																																																													
感覚器			視覚障害（霧視，複視等）																																																																													
その他			血管拡張（顔面潮紅，熱感），潮紅，浮腫，呼吸困難，無力症，脱																																																																													
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																																													
循環器		高血圧、頻脈	徐脈、低血圧、チアノーゼ、動悸																																																																													
精神神経系	傾眠・眠気	不穏、不眠、健忘、めまい、いらいら感	幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい																																																																													
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、発疹	そう痒、貼付部位の小水疱	紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位反応（発疹、湿疹、皮膚炎）、汗疹																																																																													
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、口渇、胃部不快感	消化不良、イレウス、腹痛																																																																													
肝臓		肝機能異常																																																																														
泌尿器			尿閉、排尿困難																																																																													
眼障害			縮瞳																																																																													
臨床検査		白血球数減少、血小板数減少、ALT（GPT）増加	血中カリウム減少																																																																													
その他		発熱、倦怠感、発汗、しゃっくり	食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱																																																																													

一般的名称					フェンタニル			
				力、倦怠感、低カリウム血症、低マグネシウム血症、静脈炎、体重増加、無月経、性欲減退、性能力減退				感
注2) 海外のみで認められている副作用のため頻度不明					②慢性疼痛患者における副作用			
						5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
					循環器		動悸、低血圧	頻脈、徐脈、高血圧、チアノーゼ
					精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、振戦、錐体外路障害、感覚鈍麻、回転性めまい	幻覚、うつ病、錯乱、不安、多幸症、激越、健忘、錯感覚
					皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、貼付部位皮膚炎、そう痒	湿疹、発疹、貼付部位の発疹	紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、貼付部位反応（小水疱、湿疹）
					消化器	嘔気、嘔吐、便秘、下痢、口渇	腹痛、痔核、胃部不快感、口内炎	消化不良、イレウス
					肝臓		肝機能異常	
					泌尿器		排尿困難	尿閉
					眼障害		結膜炎、複視、霧視	縮瞳
					感染症		鼻咽頭炎、膀胱炎、帯状疱疹	
					臨床検査	蛋白尿	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、白血球数増加、血中Al-P増加、血中尿素窒素上昇	
					その他	食欲不振、倦怠感、発汗、薬剤離脱症候群、発熱	貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル		
			悪寒、異常感、末梢性浮腫	
		注) フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告、ワンデュロパッチの国内臨床試験あるいは外国で報告された副作用		
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット、マウス、ハムスター）で、母動物の死亡、死産、胎児の体重減少、催奇形作用（骨化異常、外脳、頭蓋裂、脊髄のねじれ等）が報告されている⁸⁻¹¹⁾。〕 (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある¹²⁾。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、母親の経口投与量が10～80mg/日のとき、メサドンの乳汁中濃度は0.05～0.57 μg/mLになることが報告されている¹³⁾。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	5. 高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。〔高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。〕¹⁾ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験（ラット静脈内投与試験）で胎児死亡が報告されている。〕 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。		
	8. 過量投与 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、QT延長、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感、無呼吸、循環虚脱等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はメサドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) QT延長がある場合には、硫酸マグネシウム静注、心臓ペースング等適切な対処療法を行う。 (4) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	8. 過量投与 1) 症状 フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 2) 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませせておく。 (2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。		
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 強オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 (2) 本剤の投与開始にあたっては、患者等に対して、主な副作用、相互作用、具体的な服用方法、服用	9. 適用上の注意 1) 交付時 (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 (2) 包装袋を開封せず交付すること。 (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して		

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 (3) 患者等に対して、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (4) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) (5) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。	具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 (4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 (5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡しないよう指導すること。 2) 貼付部位 (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。 (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。 (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 3) 貼付時 (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。 (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。 (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 (5) 貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。 4) 貼付期間中 (1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて 3 日間貼付すること。 (2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局へ返却するよう指導すること。 5) 保管方法 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。
	10. その他の注意 (1) 遺伝毒性：マウス（腹腔内投与）を用いた優性致死試験及び精原細胞の染色体異常試験において陽性の結果を示したとの報告がある¹⁴⁾。また、大腸菌の DNA 修復機能への影響並びにマウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異への可能性を否定できないとの報告がある¹⁵⁾。 (2) 生殖毒性：雄性ラット（経口投与）を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において産仔の死亡率及び同腹仔の死産の割合が増加、並びに雄性ハムスター（腹腔内投与）を用いた同試験において用量依存的に生殖行動が抑制されたとの報告がある¹⁶⁻⁷⁾。またマウス（24 ヶ月混餌投与）を用いたがん原性試験において精巣の退化が認められたとの報告がある¹⁸⁾。 (3) 組織過形成（甲状腺）：マウス（24 ヶ月混餌投与）	

一般的名称	メサドン塩酸塩	フェンタニル
	を用いたがん原性試験において甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められたとの報告がある ¹⁸⁾ 。	
添付文書 作成年月日	20●●年●●月（作成）	2011 年 2 月改訂（第 4 版）

一般の名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物
販売名	オキシコンチン錠 5mg／オキシコンチン錠 10mg／オキシコンチン錠 20mg／オキシコンチン錠 40mg	MS コンチン錠 10mg／MS コンチン錠 30mg／MS コンチン錠 60mg
会社名	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	2003 年 4 月 16 日	1988 年 9 月 20 日，1990 年 3 月 28 日，1994 年 3 月 15 日
再審査・再評価年月日	2010 年 6 月	1993 年 9 月
規制区分	劇薬，麻薬，処方せん医薬品	劇薬，麻薬，処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	錠剤 オキシコンチン錠 5mg：（1 錠中） オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg（無水物として 5mg に相当） オキシコンチン錠 10mg：（1 錠中） オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg（無水物として 10mg に相当） オキシコンチン錠 20mg：（1 錠中） オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg（無水物として 20mg に相当） オキシコンチン錠 40mg：（1 錠中） オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg（無水物として 40mg に相当）	錠剤 MS コンチン錠 10mg：（1 錠中）モルヒネ硫酸塩水和物 10mg MS コンチン錠 30mg：（1 錠中）モルヒネ硫酸塩水和物 30mg MS コンチン錠 60mg：（1 錠中）モルヒネ硫酸塩水和物 60mg

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛
用法・用量	通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80mgを2回に分割経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ - 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1日投与量を決め、2分割して12時間ごとに投与すること。 (1)オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20mgを1日投与量とすることが望ましい。 (2)モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。 (3)経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 - 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与（レスキュードーズ）を行い鎮痛を図ること。 - 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mgから10mgへの増量の場合を除き増量の目安は、使用量の25～50%増とする。 - 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 - 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。	通常、成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として1日20～120mgを2回に分割経口投与する。 なお、初回量は10mgとすることが望ましい。 症状に応じて適宜増減する。
警告		
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 - 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 - 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 - 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 - 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 - 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 - 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 - 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 - 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物
	【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。（【警告】、「重大な副作用」の項参照）〕 (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。〕 (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (9) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (10) 薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕 (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11) 新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕 (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指示すること。 (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意す	2. 重要な基本的注意 (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (2) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物																																				
	ること。 (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]																																					
	3. 相互作用 本剤は、一部薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4で代謝される。[「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr> <tr> <td>トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等</td><td>ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告¹⁾があるので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。	トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等	ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C _{max} ）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告 ¹⁾ があるので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンのクリアランスを低下させる。</td><td>ジドブジンの代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>ブプレノルフィンはμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	ジドブジンの代謝が阻害される。	ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンはμ受容体の部分アゴニストである。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。																																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明																																				
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。																																				
ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。																																				
トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等	ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（C _{max} ）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告 ¹⁾ があるので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。																																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。																																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明																																				
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。																																				
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンのクリアランスを低下させる。	ジドブジンの代謝が阻害される。																																				
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンはμ受容体の部分アゴニストである。																																				
	4. 副作用 承認時における安全性評価対象例302例中、副作用は231例（76.5%）に認められた。主なものは眠気160例（53.0%）、便秘116例（38.4%）、嘔気116例（38.4%）、嘔吐56例（18.5%）、食欲不振12例（4.0%）、	4. 副作用 承認時における安全性評価対象例294例中、副作用は130例（44.2%）に認められた。主なものは、便秘、悪心、嘔吐、口渇、食欲不振、眠気・傾眠、錯乱等であった ¹⁾ 。																																				

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物																								
	眩暈10例(3.3%)，そう痒感10例(3.3%) 等であった。 再審査終了時における安全性評価対象症例1189例中，副作用は446例(37.51%)に認められた。主なものは，便秘256例(21.53%)，悪心158例(13.29%)，傾眠71例(5.97%)，嘔吐63例(5.30%)であった。 (副作用の発現頻度は承認時，再審査終了時の成績に基づく。)	再審査終了時における安全性評価対象例 2503 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 604 例(24.13%)に認められた。主なものは，便秘，悪心，嘔吐，眠気・傾眠等であった ¹⁾ 。																								
	(1) 重大な副作用 1) ショック，アナフィラキシー様症状(頻度不明※)：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，顔面蒼白，血圧低下，呼吸困難，頻脈，全身発赤，血管浮腫，蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 依存性(頻度不明※)：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，痙攣，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫，動悸等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制(0.1～1%未満)：呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤(ナロキソン，レバロルフアン等)が拮抗する。 4) 錯乱(頻度不明※)， 譫妄(0.1～1%未満)：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫(頻度不明※)：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス(0.1 ～ 1%未満)， 中毒性巨大結腸(頻度不明※)：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また，炎症性腸疾患の患者に投与した場合，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害(0.1～1%未満)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(1)重大な副作用 1)ショック(頻度不明)：ショックを起こすことがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 2)依存性(0.7%)：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと。 3)呼吸抑制(0.2%)：呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤(ナロキソン，レバロルフアン等)が拮抗する。 4)錯乱(0.4%)， 譫妄(0.3%)：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫(頻度不明)：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6)麻痺性イレウス(0.1%未満)， 中毒性巨大結腸(頻度不明)：炎症性腸疾患の患者に投与した場合，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 7)肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，Al-P 上昇等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。																								
	(2) その他の副作用 <table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明※</td></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈，血圧変動，低血圧，起立性低血圧，失神</td></tr></table>	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明※	過敏症 ^{注1}		発疹	蕁麻疹	循環器			不整脈，血圧変動，低血圧，起立性低血圧，失神	(2)その他の副作用 <table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td>発疹，そう痒感等</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈，血圧変動，顔面潮紅等</td></tr></table>	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1}		発疹，そう痒感等		循環器			不整脈，血圧変動，顔面潮紅等
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明※																							
過敏症 ^{注1}		発疹	蕁麻疹																							
循環器			不整脈，血圧変動，低血圧，起立性低血圧，失神																							
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明																							
過敏症 ^{注1}		発疹，そう痒感等																								
循環器			不整脈，血圧変動，顔面潮紅等																							

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物				モルヒネ硫酸塩水和物			
	精神神経系	眠気、傾眠	眩暈、発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、異夢、悪夢、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、多幸感、思考異常、構語障害	精神神経系		眠気・傾眠、不安定感、不穏、意識障害、発汗、眩暈、視調節障害等	不安、興奮
	消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、鼓腸	おくび、味覚異常、嚥下障害	消化器	便秘、悪心	嘔吐、口渇、食欲不振	
	その他		そう痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難	悪寒、頭蓋内圧の亢進、無月経、性欲減退、勃起障害、浮腫、皮膚乾燥	その他		排尿障害	頭蓋内圧の亢進
	注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明				注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。			
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。〔「薬物動態」の項参照〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔オキシコドンでは催奇形性作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形性作用が報告されている。〕 (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。				5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（マウス）でモルヒネ硫酸塩の大量投与により胎児催奇形作用が報告されている。〕 (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕 7. 小児等への投与 新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。			
	8. 過量投与 徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻				8. 過量投与 徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻			

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	モルヒネ硫酸塩水和物
	薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9. 適用上の注意 患者等に対する指導 (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2) PTP 包装の薬剤はPTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。 (4) 製剤残渣：本剤のマトリックス基剤（抜け殻）が人工肛門あるいは糞便中に排泄される場合があること、その場合本剤の成分は既に吸収されているため、臨床的に問題はないことを患者に説明すること。	9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 本剤は徐放性の製剤であるため、かまずに服用するように指示すること。 (2) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納する等の処置について適切に指導すること。
添付文書 作成年月日	2010 年 6 月改訂（第 8 版）	2009 年 6 月改訂（第 7 版）

メサドン塩酸塩

CTD 第1部

1.8 添付文書（案）

帝國製藥株式会社

目 次

1.8.1	効能又は効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法及び用量及びその設定根拠.....	3
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	4

1.8.1 効能又は効果及びその設定根拠

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

国内で実施した第Ⅱ相試験及び長期投与試験の結果、既存のオピオイド治療では十分な疼痛管理が得られていないがん性疼痛患者において、本剤への切り替えにより疼痛強度の有意な減少等臨床症状の改善が認められ、適切な疼痛管理が可能であることが確認されている（2.7.3.2.1, 2.7.3.2.2）。また、海外における他のオピオイドからの切り替え試験においても、同様の有効性が確認されている（2.7.3.2.3～2.7.3.2.6）。

一方で、海外で実施された、オピオイド未使用がん性疼痛患者を対象としたモルヒネとの比較試験においては、モルヒネと同程度の疼痛強度の改善が認められたものの、第一選択薬としてのモルヒネに対する優位性までは示されていない（2.7.3.2.7）。

更に、本剤は、呼吸や消化管運動の抑制といった他のオピオイドと共通する副作用に加え、QTc間隔延長や血中濃度半減期の長さに起因して過量投与の可能性が他のオピオイドに比して高いというリスクを有する。

したがって、少なくとも我が国における使用経験が限られている現時点においては、オピオイド未使用患者に対する本剤のベネフィット・リスクバランスは、他剤に比較して必ずしも高いとはいえないことから、既存のオピオイド治療によっても中等度～高度のがん性疼痛を有する患者に対して、適切なリスク管理を行った上で使用することが適切と判断した。

1.8.2 用法及び用量及びその設定根拠

用法及び用量

本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。

その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。

国内で実施したがん性疼痛患者を対象とした試験においては、本剤の導入元である Mallinckrodt Inc. の Methadone Hydrochloride Tablets USP 5 mg, 10 mg の添付文書（1.6.2）に規定される方法、及び海外で実施された他オピオイドからの切り替えに際して用いられた方法（2.7.3.2.3～2.7.3.2.5）を基に、前治療オピオイドからの切り替えに際しての初回投与量の算出（換算）方法を設定した（下表）。

モルヒネ・オキシコドン (経口モルヒネ換算 1 日総投与量)	フェンタニル貼付剤 (含量規格：〈 〉 内は薬物放出速度)	治験薬の初回投与量
60～160 mg	4.2 mg 〈25µg/h〉	1 回 5 mg / 8 時間毎投与
	8.4 mg 〈50µg/h〉	
161～390 mg	12.6 mg 〈75µg/h〉	1 回 10 mg / 8 時間毎投与
391～600 mg	16.8 mg 〈100µg/h〉	1 回 15 mg / 8 時間毎投与

その結果、初回投与後に至適用量に至るまでの増量は大抵の症例では行われず、増量された症例における増量回数は1～3回（中央値2回）であり、初回投与量において過量投与の兆候等は確認されなかった。これらのことから、国内臨床試験で用いた方法は、日本人がん性疼痛患者における初回投与量の換算方法として適切なものと判断し、当該換算方法における初回投与量の上限値ならびに1日投与回数を基に、1日用量の上限（45 mg）を設定した。

一方、一般にオピオイドによるがん性疼痛治療においては、各患者の疼痛強度に応じた至適用量の決定と、その後の原疾患の病状変化に起因する疼痛強度の変化に伴う用量調節が必要となる。特に本剤においては、血中濃度半減期が長く、個人差も比較的大きいという薬物動態学的特性から、各患者の用量は他のオピオイドに比較してより多様になる可能性があり、国内臨床試験における1日用量は、至適用量として15～90 mg、長期投与期用量として10～210 mgとなっている。また、国内臨床試験で発現した副作用の発現時1日用量は15～210 mgであった。

以上のことから、他のオピオイドから本剤への切り替え時の安全性を確保しつつ、倫理面からの一定の有効性を期待する上で、初回投与量についての規定は必要であるとする一方、薬物動態の個人差が大きい本剤においては、投与開始後は患者ごとに副作用及びその兆候（過量投与を含む）に注意しつつ、オピオイドとしての臨床上の位置づけを踏まえ疼痛の程度に応じた投与量調節を行うことが重要であると考えられることから、用量に上限を定めることは適切ではなく、かつその必要性は必ずしもないと判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本剤の投与は、がん性疼痛の治療に精通し、本剤のリスク等について十分な知識を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ行うこと。 2. QT 延長や心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、呼吸抑制等があらわれ、死亡に至る例が報告されている。重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（【禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 3. 本剤投与開始時及び増量時には、特に患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。本剤の薬物動態は個人差が大きく、さらに呼吸抑制は鎮痛効果よりも遅れて発現することがある。また、他のオピオイド鎮痛剤に対する耐性を有する患者では、本剤に対する交差耐性が不完全であるため、過量投与となることがある。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）	【警告】 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書の BOXED WARNING に切り替えや増量時における致死的な呼吸抑制及び心毒性に関する注意喚起の記載があり、本剤の申請時に実施した国内臨床試験においても QT 延長を発現した症例があり、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。また、米国のメサドンに対する疼痛管理における死亡又は生命を脅かす呼吸及び心拍変化に対する注意喚起（FDA Public Health Advisory）に基づいて記載した。併せて、本剤の適正使用において重要な点、及び特に注意すべき副作用について設定した。 参考文献：1)
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2. 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 3. 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 4. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 国内で実施された試験においては、これらの患者は対象から除外しており、本剤の薬理作用に基づき、米国メサドン塩酸塩錠の添付文書、国内同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 1, 2.米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起

使用上の注意（案）	設定根拠
	こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 3.米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 4.国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 5.米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 6.国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の薬理作用に基づき、米国メサドン塩酸塩錠の添付文書、国内同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠												
<効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤の投与では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛患者の管理のみに使用すること。	<効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤の【効能又は効果】は「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における鎮痛」となっており、承認を得た投与対象患者、以外に使用されることがないよう、本剤の適正使用の観点から設定した。												
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 初回投与量 (1)本剤の薬物動態は個人差が大きく、他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であるため、本剤と他のオピオイド鎮痛剤の等鎮痛比は確立していない。（【警告】の項参照） (2)初回投与量を選択する下記換算表は目安であり、換算比は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与量により大幅に異なる。患者の症状や状態、オピオイド耐性の程度、併用薬剤を考慮して適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。（【警告】、「慎重投与」、「相互作用」の項参照） (3)経口モルヒネ量60mg/日未満のオピオイド鎮痛剤からの切り替えは推奨されない。 換算表(本剤1日投与量の目安) <table><tr><td>メサドン塩酸塩（mg/日）</td><td>15mg/日 （5mg/回 ×3回）</td><td>30mg/日 （10mg/ 回×3回）</td><td>45mg/日 （15mg/回 ×3回）</td></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>モルヒネ経口剤（mg/日）</td><td>60 ≦ ～ ≦ 160</td><td>160 < ～ ≦ 390</td><td>390 <</td></tr></table> 2. 初回投与时 (1)本剤投与後少なくとも 7 日間は増量を行わないこと。[本	メサドン塩酸塩（mg/日）	15mg/日 （5mg/回 ×3回）	30mg/日 （10mg/ 回×3回）	45mg/日 （15mg/回 ×3回）		↑	↑	↑	モルヒネ経口剤（mg/日）	60 ≦ ～ ≦ 160	160 < ～ ≦ 390	390 <	<用法及び用量に関連する使用上の注意> 1.初回投与量 (1), (2)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし初回投与量に関して過量投与とならないよう注意喚起を行うため設定した。 (3)国内臨床試験において経口モルヒネ量 60 mg/日未満の切り替えは実施していないことから設定した。 モルヒネ経口剤の換算量は、米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし設定した。なお、申請時までには本剤を用いて実施した国内臨床試験における実際の投与量並びに臨床成績の結果も参考にし換算を確定した。 2.初回投与时
メサドン塩酸塩（mg/日）	15mg/日 （5mg/回 ×3回）	30mg/日 （10mg/ 回×3回）	45mg/日 （15mg/回 ×3回）										
	↑	↑	↑										
モルヒネ経口剤（mg/日）	60 ≦ ～ ≦ 160	160 < ～ ≦ 390	390 <										

使用上の注意（案）	設定根拠
剤の血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要することから、7 日未満の増量は過量投与となる可能性がある。 【警告】、【薬物動態】の項参照） (2)フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまでに 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 3. 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに速放性のオピオイド製剤の追加投与（レスキュードーズ）を行い鎮痛を図ること。 4. 増量 (1)本剤初回投与後及び増量後少なくとも7日間は増量を行わないこと。[呼吸抑制を発現するおそれがある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）] (2)鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が得られない場合は、1 日あたり本剤 1 日投与量の 50%，1 回あたり 5mg を上限に増量すること。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 （【警告】の項参照） 5. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 6. 投与の中止 本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。副作用等により直ちに投与を中止する場合は、退薬症候の発現に注意すること。	(1)定常状態に達するより以前に増量すると、過量投与となる可能性があり呼吸抑制，QT 延長等の重篤な副作用発現のリスクがあるため設定した。 (2)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。フェンタニル貼付剤剥離後の血中フェンタニル濃度が 50%に減少するためには 17 時間以上を要するため、フェンタニル貼付剤から切り替える際に、過量投与に至ることがないように注意喚起を行うため、設定した。 3.疼痛増強時 国内における同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 疼痛増強や疼痛が管理されている患者においても突出痛が生じる可能性があるため、他のオピオイド鎮痛剤を追加投与(レスキュー)する必要性があり注意喚起を行うため設定した。 4.増量 本剤の消失半減期が長いことから、連日増量を行った場合、過量投与となり、呼吸抑制，QT 延長等の重篤な副作用が発現する可能性があるため設定した。 参考文献：2) 5.減量 オピオイド受容体作動薬に関する耐性と退薬症候は、オピオイド μ 受容体が反復して活性化された際に生じる中枢神経細胞の適応変化によるものであり、ラットを用いた非臨床試験の結果から、

使用上の注意（案）	設定根拠
	メサドンは同程度の鎮痛作用を示す用量のモルヒネと同等の身体依存を形成することが報告されている。併せて類薬であるモルヒネにおいては、投与中止後に身体依存形成を示す退薬症候があらわれることから、連用中の患者における投与量の急激な減量により退薬症候があらわれることがあるため設定した。 4.投与の中止 減量時と同様、連用中の患者における投与中止により退薬症候があらわれることがあることから設定した。 参考文献：3)
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2)QT延長のある患者〔QT間隔を過度に延長させるおそれがある。（【警告】，「重要な基本的注意」の項参照）〕 (3)QT延長を起こしやすい患者〔QT延長が起こるおそれがある。（【警告】，「重要な基本的注意」，「相互作用」の項参照）〕 1)QT延長の既往歴のある患者 2)低カリウム血症，低マグネシウム血症又は低カルシウム血症のある患者 3)心疾患（不整脈，虚血性心疾患等）のある患者 4)QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 (4)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。（【警告】，「重大な副作用」の項参照）〕 (5)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。〕 (6)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 (7)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するお	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，またモルヒネでは急性心筋梗塞の患者で，心血管系反応が正常人よりも不安定であり，変化（例えば，血圧低下）の程度はより顕著であることが知られており，国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (2)，(3)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書に記載があり，本剤の申請時に実施した国内臨床試験において QT 延長を発現した症例があり，背景因子を有する患者において，あるいは QT を延長する

使用上の注意（案）	設定根拠
それがある。] (8)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 (9)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすおそれがある。〕 (10)甲状腺機能低下症（粘液水腫等），副腎皮質機能低下症（アジソン病等）又は衰弱者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。〕 (11)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (12)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (13)前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14)器質的幽門狭窄，重篤な炎症性腸疾患又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15)胆嚢障害，胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕	薬剤を使用した患者においても実際に発現したため設定した。 (4)メサドンは脳幹の呼吸中枢に直接作用して呼吸を抑制することが知られており，米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (5)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (6)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，またオピオイドの呼吸抑制作用及びこれに関連する頭蓋内圧上昇作用は，頭部外傷あるいは頭蓋内圧の上昇がすでに存在している場合に考慮しなければならないことが知られており，国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (7)－(9)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (10)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，

使用上の注意（案）	設定根拠
	国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (11)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし,本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (12), (13)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし,国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 (14), (15)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし,本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
2. 重要な基本的注意 (1)本剤の投与開始にあたっては,主な副作用,相互作用,投与時の注意点等を患者等に対して十分に説明し,理解を得た上で投与を開始すること。特に不整脈,呼吸抑制等の症状が認められた場合は,速やかに主治医に連絡するよう指導すること。（【警告】、「慎重投与」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照） (2)高用量の強オピオイド鎮痛剤からの切り替え,呼吸抑制を起こしやすい患者等では,入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調節を行うなど, 重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（【警告】,「慎重投与」の項参照） (3)QT延長があらわれることがあるので,本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い,患者の状態を十分に観察すること。特に,本剤1日投与量が100mgを超える前及びその1週間後,QT延長を起こしやすい患者では,本剤の投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には,必要に応じて	2. 重要な基本的注意 (1)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし,国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。 (2)重大な副作用を起こすリスクのある患者において安全性に配慮し切り替え時において慎重に投与するよう注意喚起するために設定した。 (3)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし,本剤の申請時に実施した国内臨床試験においてQT延長を発現した症例があり,国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
休薬，減量又は中止し，適切な処置を行うこと。（【警告】，「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」，「過量投与」の項参照） (4)重篤な呼吸抑制が認められた場合には，投与を中止し，呼吸管理を行うこと。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルフアン等）が有効であるが，麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので，観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。 (5)本剤を投与する場合には，便秘に対する対策として緩下剤，嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を，また，鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には，過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (6)連用により薬物依存を生じることがあるので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照） (7)重篤な副作用が発現した患者については，本剤の血中動態を考慮し，投与中止時から少なくとも48時間後まで観察を継続すること。 (8)眠気，めまいが起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (9)本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されていることから，併用薬剤に十分注意して投与すること。（「相互作用」の項参照） (10)本剤の医療目的外使用を防止するため，適切な処方を行い，保管に留意するとともに，患者等に対して適切な指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）	参考文献：2) (4)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。 (5)発現の可能性の高い副作用については，それらの発現に対する注意喚起並びに副作用発現時の対処方法に関して情報提供を行うことにより，より安全に本剤を使用できるようにと設定した。 (6)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。 (7)本剤は消失半減期が長いことから重篤な副作用が発現した際には一定期間の観察が必要であるため設定した。 (8)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。 (9)本剤は種々の薬剤との相互作用により呼吸抑制等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから注意喚起が必要であるため設定した。 (10)本剤の乱用を防止するため記載した。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4, CYP2B6及び、一部CYP2A8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6で代謝される。また本剤は、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有し、P糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 スニチニブ、ダサチニブ、マプロチリン等 抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アミオダロン、ソタロール等 抗精神病剤	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的にQT延長作用を増強させる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤等	低カリウム血症による不整脈を誘発するおそれがある。	カリウム値の低下により心臓の不応期が延長され、さらに本剤の投与により新たな不整脈を誘発することによる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン、アミトリプチリン等	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的にQT延長作用を増強させる。
	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。

3. 相互作用

・QT延長を起こすことが知られている薬剤

他の QT 延長を起こすことが知られている薬剤と併用することにより QT 間隔の延長が起こり作用が増強する可能性があることから注意喚起のため設定した。

・抗不整脈剤、抗精神病剤

米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

・低カリウム血症を起こす薬剤

米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

・三環系抗うつ剤

米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 ベンゾジアゼ ピン誘導体, フェノチアジ ン誘導体, バルビツール 酸誘導体等 アルコール 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 オピオイド鎮痛 剤	呼吸抑制, 低血圧及 び顕著な鎮静又は昏 睡が起こるおそれ があるので, 減量する など慎重に投与する こと。	相加的に中枢神 経抑制作用を増 強させる。	・<u>中枢神経抑制剤, アルコール, 吸入麻酔剤, MAO阻害剤, オピオイド鎮痛剤</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし, 国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
選択的セロトニン再取り込み阻 害剤 セルトラリン 塩酸塩, フルボ キサミンマレ イン酸塩等	本剤の血中濃度が増 加したとの報告があ る。	機序不明	・<u>選択的セロトニン再取り込み阻害剤</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし, 国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
尿アルカリ化を 起こす薬剤 炭酸水素ナト リウム等	本剤の血中濃度が増 加したとの報告があ る。	尿のアルカリ化 により本剤の尿 中排泄率が低下 するため。	参考文献：4) ・<u>尿アルカリ化を起こす薬剤</u> 尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し, 本剤の作用が増強し安全性に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
抗真菌剤 ケトコナゾー ル ^{注)} , ボリコナ ゾール等 マクロライド系 抗菌剤 エリスロマイ シン等	本剤の血中濃度が増 加するおそれがあ る。	これらの薬剤が 本剤の肝薬物代 謝酵素 (CYP3A4) を阻害すること による。	参考文献：5) ・<u>抗真菌剤, マクロライド系抗菌剤</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし, 国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）を誘導することによる。	・<u>肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考に設定した。CYP3A4等を誘導し本剤の血中濃度が低下する可能性があるため設定した。 参考文献：6)
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導することによる。	・<u>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
アバカビル硫酸塩、エファビレンツ、ネビラピン、ネルフィナビルメシル酸塩、リルピビリン塩酸塩、ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	機序不明	・<u>アバカビル硫酸塩等</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考に設定した。本剤の血中濃度が低下する可能性があるため設定した。 参考文献：7), 8)
ジダノシン, サニルブジン	ジダノシン, サニルブジンの血中濃度が低下したとの報告がある。	機序不明	・<u>ジダノシン, サニルブジン</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの血中濃度が増加したとの報告がある。	機序不明	参考文献：9) ・<u>ジドブジン</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 参考文献：10)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	・抗コリン作用を有する薬剤
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	これらの薬剤は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。	・ <u>ブプレノルフィン、ペンタゾシン</u> 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
注）国内では外用剤のみ			
4. 副作用 国内で実施されたオピオイド性鎮痛薬を使用しているがん性疼痛患者を対象とした切り替え試験において総症例21例中16例（76.2%）、34件に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠11例（52.4%）、悪心5例（23.8%）、嘔吐4例（19.0%）、QT延長2例（9.5%）、せん妄2例（9.5%）及び便秘2例（9.5%）等であった。（承認時） (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)依存性（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3)呼吸停止、呼吸抑制（頻度不明）：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸			4. 副作用 申請時において本剤を用いて実施した国内臨床試験において集積された副作用の発現頻度を記載した。 (1)重大な副作用 1)ショック：米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 アナフィラキシー様症状：国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 2)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こ

異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。 4)心停止，心室細動，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），心不全，期外収縮（頻度不明），QT延長（9.5%^{注1)}）：これらの症状があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)錯乱（頻度不明），せん妄（9.5%^{注1)}）：錯乱，せん妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6)肺水腫，無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明）：肺水腫，無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれることがある。 7)腸閉塞（4.8%^{注1)}），麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸（頻度不明）：腸閉塞，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれることがあるので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 8)肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注1) 国内臨床試験21例における発現頻度	りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 3)呼吸停止：米国メサドン塩酸塩錠の添付文書に記載があり，国内においても同様の事例が起りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 呼吸抑制：米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の事例が起りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 4), 5)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書に記載があり，また本剤の申請時に実施した国内臨床試験において QT 延長を発現した症例があり，国内においても同様の事例が起りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 6)本剤の申請時に実施した国内臨床試験における副作用の発現状況並びに，米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の事例が起りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 7)肺水腫：米国メサドン塩酸塩錠の添付文書に記載があり，国内においても同様の事例が起りうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫：国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，本剤においても同様の事例が起りうる可
--	---

	能性があることから注意喚起のため設定した。 8)本剤の申請時に実施した国内臨床試験における副作用の発現状況並びに,国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし,本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 9)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし,本剤においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。 10)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書に記載があり,国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
--	--

(2)その他の副作用

下記の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}
循環器			不整脈，二段脈，徐脈，頻脈，T波逆転，血圧変動，失神，心筋症，動悸
精神神経系	眠気・傾眠	振戦	不眠，めまい，ふらふら感，幻覚，健忘，失見当識，激越，不安，鎮静，気分不快，多幸感，感覚異常，痙攣発作，頭痛，発汗
消化器	悪心，嘔吐	便秘，下痢	腹痛，口渇，味覚異常，食欲不振，舌炎，胆管痙攣
過敏症		発疹	そう痒症
血液			血小板減少症
泌尿器			排尿障害，尿閉
感覚器			視覚障害（霧視，複視等）
その他			血管拡張（顔面潮紅，熱感），潮紅，浮腫，呼吸困難，無力症，脱力，倦怠感，低カリウム血症，低マグネシウム血症，静脈炎，体重増加，無月経，性欲減退，性能力減退

注 2) 海外のみで認められている副作用のため頻度不明

(2)その他の副作用

本剤の申請時に実施した国内臨床試験における副作用の発現状況並びに，米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び海外における製造販売後の安全性情報を参考にし，国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。

過敏症：薬疹（湿疹型薬疹）を薬疹に読み替えた。

5. 高齢者への投与

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

5. 高齢者への投与

米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし，国内においても同様の注意喚起が必要であるため設定した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

米国メサドン塩酸塩錠の添付文

〔動物実験（ラット、マウス、ハムスター）で、母動物の死亡、死産、胎児の体重減少、催奇形作用（骨化異常、外脳、頭蓋裂、脊髄のねじれ等）が報告されている。〕 (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、母親の経口投与量が10～80mg/日のとき、メサドンの乳汁中濃度は0.05～0.57μg/mLになることが報告されている。〕	書、並びにげっ歯動物を用いた生殖毒性に関する報告（文献情報）及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 参考文献：11)-16)
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	7. 小児等への投与 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。
8. 過量投与 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、QT延長、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感、無呼吸、循環虚脱等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はメサドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)QT延長がある場合には、硫酸マグネシウム静注、心臓ペーシング等適切な対処療法を行う。 (4)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	8. 過量投与 米国メサドン塩酸塩錠の添付文書及び国内における同種同効薬の使用上の注意を参考にし、国内においても同様の事例が起こりうる可能性があることから注意喚起のため設定した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1)強オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確	9. 適用上の注意 (1)本剤の適正使用を促すために

認した上で本剤を交付すること。 (2)本剤の投与開始にあたっては、患者等に対して、主な副作用、相互作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 (3)患者等に対して、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (4)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） (5)本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。	設定した。 (2), (3)国内における同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 (4)日本製薬団体連合会の「業界自主申し合わせ」（日薬連発第245号、平成8年3月27日）に基づき設定した。 (5)医療用麻薬製剤共通の記載。（適正使用推進の観点に基づく）
10. その他の注意 (1)遺伝毒性：マウス（腹腔内投与）を用いた優性致死試験及び精原細胞の染色体異常試験において陽性の結果を示したとの報告がある。また、大腸菌のDNA修復機能への影響並びにマウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異への可能性を否定できないとの報告がある。 (2)生殖毒性：雄性ラット（経口投与）を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において産仔の死亡率及び同腹仔の死産の割合が増加、並びに雄性ハムスター（腹腔内投与）を用いた同試験において用量依存的に生殖行動が抑制されたとの報告がある。またマウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において精巣の退化が認められたとの報告がある。 (3)組織過形成（甲状腺）：マウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められたとの報告がある。	10. その他の注意 (1)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書並びにマウス、大腸菌等を用いた遺伝毒性に関する報告（文献情報）を参考に設定した。 参考文献：17), 18) (2), (3)米国メサドン塩酸塩錠の添付文書並びにげっ歯動物を用いた生殖毒性に関する報告（文献情報）を参考に設定した。 参考文献：19)-21)

参考文献

- 1) FDA (US) . FDA Public Health Advisory—Methadone Use Pain Control May Result in Death & Life-Threatening Changes in Breathing and Heart Beat. 2006 : (5.4.12 参照)
(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124346.htm>)

- 2) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain. 2011 : (5.4.3 参照)
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf)
- 3) Ling GS, Tappe NS, Inturrisi CE. Methadone induced physical dependence in the rat. Life Sci. 1984 Feb 13;34(7):683-90. (4.2.3.7.4.3 参照)
- 4) Eap CB, Bertschy G, Powell K, Baumann P. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. J Clin Psychopharmacol. 1997 ;17(2):113-7. (5.3.3.4.7 参照)
- 5) Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Änggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. Eur J Clin Pharmacol. 1982;22(4):337-42. (5.3.3.3.1 参照)
- 6) Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery NF, Benowitz NL. Phenytoin-induced methadone withdrawal. Ann Intern Med. 1981 Mar;94(3):349-51. (5.3.3.4.5 参照)
- 7) Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. Br J Clin Pharmacol. 2001 Mar;51(3):213-7. (5.3.3.4.2 参照)
- 8) Kharasch ED, Walker A, Whittington D, Hoffer C, Bedynek PS. Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity. Drug Alcohol Depend. 2009;101(3):158-68. (5.3.3.4.10 参照)
- 9) Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, Jatlow P. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Jul 1;24(3):241-8. (5.3.3.4.4 参照)
- 10) McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;18(5):435-43. (5.3.3.4.17 参照)
- 11) Buchenauer D, Turnbow M, Peters MA. Effect of chronic methadone administration on pregnant rats and their offspring. J Pharmacol Exp Ther. 1974; 189(1): 66-71. (4.2.3.5.1.4 参照)
- 12) Hutchings DE, Hunt HF, Towey JP, Rosen TS, Gorinson HS. Methadone during pregnancy in the rat: dose level effects on maternal and perinatal mortality and growth in the offspring. J Pharmacol Exp Ther. 1976; 197(1): 171-9. (4.2.3.5.2.2 参照)
- 13) Bui QQ, Sperling F, West WL. Developmental toxic effect after subcutaneous injections of methadone in Charles River CD-1 mice. Drug Chem Toxicol. 1983; 6(1): 41-70. (4.2.3.5.2.1 参照)
- 14) Geber WF, Schramm LC. Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster. Am J Obstet Gynecol. 1975; 123(7): 705-13. (4.2.3.5.2.6 参照)
- 15) Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. Obstet Gynecol. 2002; 100(6): 1244-9. (5.4.24 参照)
- 16) Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. Am J Obstet Gynecol. 1975;121(5):617-21. (5.3.3.2.9 参照)
- 17) Badr FM, Rabouh SA, Badr RS. On the mutagenicity of methadone hydrochloride. Induced dominant

lethal mutation and spermatocyte chromosomal aberrations in treated males. *Mutat Res.* 1979; 68(3): 235-49. (4.2.3.3.2 参照)

18) Brusick D, Matheson D, Jagannath D, Braude M, Brockman H, Hung C. Genetic screening of compounds used in drug abuse treatment. II. Methadone. *Drug Chem Toxicol.* 1981; 4(1): 1-18. (4.2.3.3.1 参照)

19) Smith DJ, Joffe JM. Increased neonatal mortality in offspring of male rats treated with methadone or morphine before mating. *Nature.* 1975; 253(5488): 202-3. (4.2.3.5.1.1 参照)

20) Murphy MR. Methadone reduces sexual performances and sexual motivation in the male Syrian golden hamster. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;14(4): 561-7. (4.2.3.5.1.3 参照)

21) Rosenkrantz H, Fleischman RW. In vivo carcinogenesis assay of DL-methadone.HCl in rodents. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;11(4):640-51. (4.2.3.1.1 参照)

20●●年●●月作成（第1版）

貯 法：遮光・気密容器・室温保存
（「取り扱い上の注意」の項参照）
使用期限：製造後X年（外箱等に表示）

劇薬
麻薬
処方せん医薬品[※]

癌疼痛治療剤
メサペイン錠5mg
メサペイン錠10mg

日本標準商品分類番号
878219

	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
承認番号	●●●●●	●●●●●
薬価収載	20●●年●●月	20●●年●●月
販売開始	20●●年●●月	20●●年●●月

メサドン塩酸塩錠
METHAPAIN Tablets

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤の投与は、がん性疼痛の治療に精通し、本剤のリスク等について十分な知識を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- QT延長や心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、呼吸抑制等があらわれ、死亡に至る例が報告されている。重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（【禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- 本剤投与開始時及び増量時には、特に患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。本剤の薬物動態は個人差が大きく、さらに呼吸抑制は鎮痛効果よりも遅れて発現することがある。また、他のオピオイド鎮痛剤に対する耐性を有する患者では、本剤に対する交差耐性が不完全であるため、過量投与となることがある。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕
- 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
- 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕

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

細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【組成・性状】

＜組成・分量＞

販売名	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
成分・含量 （1錠中）	メサドン塩酸塩 5mg	メサドン塩酸塩 10mg
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素

＜性状＞

販売名	メサペイン錠5mg	メサペイン錠10mg
性状・剤形	白色長方形の錠剤である。	白色長方形の錠剤である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ (mm)	長径：9.1 短径：4.8 厚さ：3.0	長径：11.4 短径：6.1 厚さ：4.1
質量（g）	約 0.125	約 0.250
識別コード	 -5755	 -5771

【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

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

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

【用法及び用量】

本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として 1 回 5～15mg を 1 日 3 回経口投与する。

その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 初回投与量

- (1) 本剤の薬物動態は個人差が大きく、他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であるため、本剤と他のオピオイド鎮痛剤の等鎮痛比は確立していない。（【警告】の項参照）
- (2) 初回投与量を選択する下記換算表は目安であり、換算比は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与量により大幅に異なる。患者の症状や状態、オピオイド耐性の程度、併用薬剤を考慮して適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。（【警告】、「慎重投与」、「相互作用」の項参照）
- (3) 経口モルヒネ量60mg/日未満のオピオイド鎮痛剤からの切り替えは推奨されない。

換算表（本剤1日投与量の目安）

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

2. 初回投与時

- (1) 本剤投与後少なくとも 7 日間は増量を行わないこと。[本剤の血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要することから、7 日未満の増量は過量投与となる可能性がある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）]
- (2) フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

3. 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに速放性のオピオイド製剤の追加投与（レスキュードーズ）を行い鎮痛を図ること。

4. 増量

- (1) 本剤初回投与後及び増量後少なくとも 7 日間は増量を行わないこと。[呼吸抑制を発現するおそれがある。（【警告】、【薬物動態】の項参照）]
- (2) 鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が得られない場合は、1 日あたり本剤 1 日投与量の 50%、1 回あたり 5mg を上限に増量すること。
- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。（【警告】の項参照）

5. 減量

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

6. 投与の中止

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心機能障害又は低血圧のある患者[循環不全を増強するおそれがある。]
- (2) QT延長のある患者[QT間隔を過度に延長させるおそれがある。（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照）]
- (3) QT延長を起こしやすい患者[QT延長が起こるおそれがある。（【警告】、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）]
 - 1) QT延長の既往歴のある患者
 - 2) 低カリウム血症、低マグネシウム血症又は低カルシウム血症のある患者
 - 3) 心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
 - 4) QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
- (4) 呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。（【警告】、「重大な副作用」の項参照）]
- (5) 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (6) 脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。]
- (7) ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (8) 代謝性アシドーシスのある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- (9) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすおそれがある。]
- (10) 甲状腺機能低下症（粘液性水腫等）、副腎皮質機能低下症（アジソン病等）又は衰弱者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (11) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- (12) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者[排尿障害を増悪することがある。]
- (14) 器質的幽門狭窄、重篤な炎症性腸疾患又は最近消化管手術を行った患者[消化管運動を抑制する。]

(15)胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者「オジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。」

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与開始にあたっては、主な副作用、相互作用、投与時の注意点等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で投与を開始すること。特に**不整脈、呼吸抑制**等の症状が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。（【警告】、「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (2)**高用量の強オピオイド鎮痛剤からの切り替え、呼吸抑制を起こしやすい患者等**では、入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調節を行うなど、**重篤な副作用発現に関する観察**を十分に行うこと。（【警告】、「慎重投与」の項参照）
- (3)QT延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。特に、本剤1日投与量が100mgを超える前及びその1週間後、QT延長を起こしやすい患者では、本剤の投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】、「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「過量投与」の項参照）
- (4)重篤な呼吸抑制が認められた場合には、投与を中止し、呼吸管理を行うこと。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- (5)本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (6)連用により**薬物依存**を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (7)重篤な副作用が発現した患者については、本剤の血中動態を考慮し、投与中止時から少なくとも48時間後まで観察を継続すること。
- (8)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
- (9)本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されていることから、併用薬剤に十分注意して投与すること。（「相互作用」の項参照）
- (10)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4、CYP2B6及び、一部CYP2C8、

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6で代謝される。また本剤は、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有し、P糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている 薬剤 スニチニブ、ダサチニブ、マプロチリン等 抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アミオダロン、ソタロール等 抗精神病剤	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的に QT 延長作用を増強させる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤等	低カリウム血症による不整脈を誘発するおそれがある。	カリウム値の低下により心臓の不応期が延長され、さらに本剤の投与により新たな不整脈を誘発することによる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン、アミトリプチリン等	不整脈を誘発するおそれがある。	相加的に QT 延長作用を増強させる。
	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがある ので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
中枢神経抑制剤 ベンゾジアゼピン誘導体、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こるおそれがある ので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セルトラリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩等	本剤の血中濃度が増加したとの報告がある ¹⁾ 。	機序不明
尿アルカリ化を起	本剤の血中濃度	尿のアルカリ化に

こす薬剤 炭酸水素ナトリウム等	が増加したとの報告がある ²⁾ 。	より本剤の尿中排泄率が低下するため。
抗真菌剤 ケトコナゾール ^{注)} 、ボリコナゾール等 マクロライド系抗菌剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害することによる。
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある ³⁾ 。	これらの薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)を誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)を誘導することによる。
アバカビル硫酸塩、エファビレンツ、ネビラピン、ネルフィナビルメシル酸塩、リルピビルン塩酸塩、ロビナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある ⁴⁻⁵⁾ 。	機序不明
ジダノシン、サニルブジン	ジダノシン、サニルブジンの血中濃度が低下したとの報告がある ⁶⁾ 。	機序不明
ジドブジン(アジドチミジン)	ジドブジンの血中濃度が増加したとの報告がある ⁷⁾ 。	機序不明
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	これらの薬剤は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。

注) 国内では外用剤のみ

4. 副作用

国内で実施されたオピオイド性鎮痛薬を使用しているがん性疼痛患者を対象とした切り替え試験において総症例21例中16例

(76.2%)、34件に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠11例(52.4%)、悪心5例(23.8%)、嘔吐4例(19.0%)、QT延長2例(9.5%)、せん妄2例(9.5%)及び便秘2例(9.5%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：**ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 依存性(頻度不明)：**連用により薬物依存を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 3) 呼吸停止、呼吸抑制(頻度不明)：**呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。
- 4) 心停止、心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心不全、期外収縮(頻度不明)、QT延長(9.5%^{注1)})：**これらの症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 錯乱(頻度不明)、せん妄(9.5%^{注1)})：**錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫(頻度不明)：**肺水腫、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれることがある。
- 7) 腸閉塞(4.8%^{注1)})、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸(頻度不明)：**腸閉塞、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8) 肝機能障害(頻度不明)：**AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 国内臨床試験21例における発現頻度

(2) その他の副作用

下記の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}
循環器			不整脈、二段脈、徐脈、頻脈、T波逆転、血圧変動、失神、心筋症、動悸
精神神経系	眠気・傾眠	振戦	不眠、めまい、ふらふら感、幻覚、健忘、失見当識、激越、不安、鎮静、気分不快、多幸感、感覚異常、痙攣発作、頭痛、発汗
消化器	悪心、嘔吐	便秘、下痢	腹痛、口渇、味覚異常、食欲不振、舌炎、胆管痙攣
過敏症		発疹	そう痒症
血液			血小板減少症
泌尿器			排尿障害、尿閉
感覚器			視覚障害（霧視、複視等）
その他			血管拡張（顔面潮紅、熱感）、潮紅、浮腫、呼吸困難、無力症、脱力、倦怠感、低カリウム血症、低マグネシウム血症、静脈炎、体重増加、無月経、性欲減退、性能力減退

注2) 海外のみで認められている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット、マウス、ハムスター）で、母動物の死亡、死産、胎児の体重減少、催奇形作用（骨化異常、外脳、頭蓋裂、脊髄のねじれ等）が報告されている⁸⁻¹¹⁾。〕
- (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある¹²⁾。
- (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、母親の経口投与量が10～80mg/日のとき、メサドンの乳汁中濃度は0.05～0.57 μg/mLになることが報告されている¹³⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、QT延長、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、神経過敏、不安、縮瞳、皮

膚冷感、無呼吸、循環虚脱等を起こすことがある。

処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。
- (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はメサドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) QT延長がある場合には、硫酸マグネシウム静注、心臓ペーシング等適切な対処療法を行う。
- (4) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) 強オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 本剤の投与開始にあたっては、患者等に対して、主な副作用、相互作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (3) 患者等に対して、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
- (4) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
- (5) **本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。**

10. その他の注意

- (1) 遺伝毒性：マウス（腹腔内投与）を用いた優性致死試験及び精原細胞の染色体異常試験において陽性の結果を示したとの報告がある¹⁴⁾。また、大腸菌のDNA修復機能への影響並びにマウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異への可能性を否定できないとの報告がある¹⁵⁾。
- (2) 生殖毒性：雄性ラット（経口投与）を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験において産仔の死亡率及び同腹仔の死産の割合が増加、並びに雄性ハムスター（腹腔内投与）を用いた同試験において用量依存的に生殖行動が抑制されたとの報告がある¹⁶⁻⁷⁾。またマウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において精巣の退化が認められたとの報告がある¹⁸⁾。
- (3) 組織過形成（甲状腺）：マウス（24ヵ月混餌投与）を用いたがん原性試験において甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められたとの報告がある¹⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人・単回投与時
メサドン塩酸塩錠5mg, 10mgを健康成人男子（外国在住日本人）に単回経口投与した時、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃

度曲線下面積（AUC₁₄₄）は用量に比例して増加した。なお、メサドン塩酸塩錠5mg又は10mgを単回投与した時のメサドン及び主代謝物2-ethylidene-1, 5-dimethyl-3, 3-diphenyl pyrrolidine (EDDP) の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁹⁾。

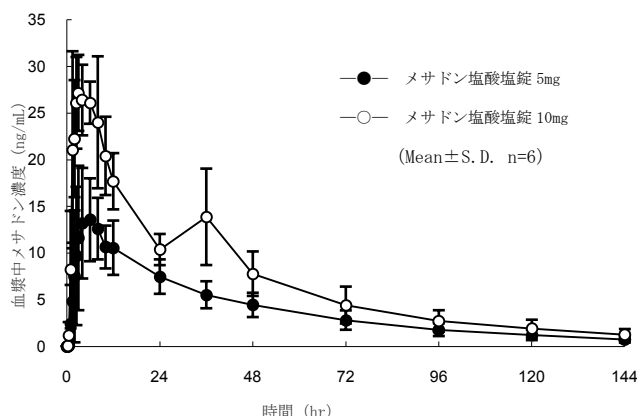


図1 単回経口投与時の血漿中メサドン濃度推移

表1 メサドン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

		n	AUC ₁₄₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
メサドン塩酸塩錠5mg	メサドン	6	572.0±161.0	15.6±4.1	4.9±2.1	37.2±4.6
	主代謝物(EDDP)		51.4±14.0	1.5±0.5	5.9±3.6	40.3±12.3
	メサドン	6	1026.5±239.3	30.8±4.6	3.3±2.4	38.3±4.9
	主代謝物(EDDP)		94.2±16.0	3.4±0.6	2.2±0.6	28.3±9.7

(Mean±S.D.)

(2)健康成人・反復投与時

メサドン塩酸塩錠5mgを健康成人（外国在住日本人，5例）に1日3回7日間，反復経口投与した時の血漿中濃度の推移は図のとおりであり，投与1日目及び7日目のCmaxはそれぞれ18.4，94.6ng/mL，Tmaxはそれぞれ3.4，2.8時間であった。投与終了後，血漿中のメサドン濃度は単回投与時と同様に6日間で緩やかに減少した¹⁹⁾。

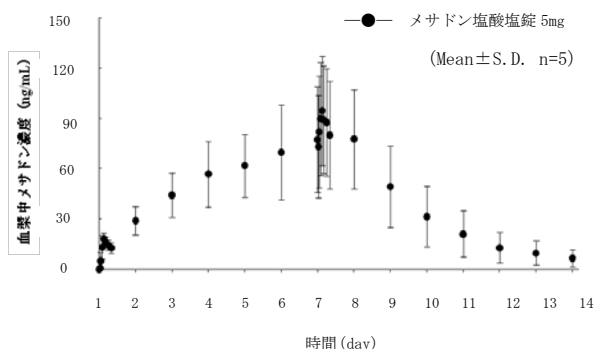


図2 反復経口投与時の血漿中メサドン濃度推移

2. 分布（外国人データ）

血漿蛋白結合率

平衡透析法で測定した血漿蛋白質との結合率は，89.4%であり，主にα₁-酸性糖蛋白に結合する（健康成人）²⁰⁾。

3. 代謝（外国人及びin vitro試験）

- (1)メサドン塩酸塩を麻薬中毒患者に経口投与した時，メサドンはN-脱メチル化，環化により主に肝臓で代謝される。主な代謝物は不活性な2-ethylidene-1, 5-dimethyl-3, 3-diphenyl pyrrolidine (EDDP) である。
- (2)ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験の結果，メサドンは薬物代謝酵素CYP3A4，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19及びCYP2D6により代謝されることが確認された²¹⁻²⁾。

4. 排泄（外国人データ）

麻薬中毒患者（男性）に¹⁴C 標識体メサドンを経口投与したとき，放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 24～79%及び 18～42%であった²³⁾。

5. その他

メサドンは薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有する²⁴⁾。

【臨床成績】

オピオイド性鎮痛剤を使用しているがん性疼痛患者を対象とした切り替え試験

他のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル）により十分な疼痛管理が得られないがん性疼痛患者（目標症例数：20例）を対象とした本剤への切り替え試験において，疼痛コントロールの達成率（至適用量に到達^{注1)}した患者）は85.0%（17例/20例）であった。また，切り替え前後の疼痛強度（NRS^{注2)}）変化量の平均値とその95%信頼区間は-1.9 [-2.7， -0.99]であった²⁵⁾。

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

<至適用量到達の判定基準>

- 1)評価日前日のレスキュー使用回数が1日2回以下であって，かつNRS^{注2)}が切り替え前の値以下である
- 2)忍容できない副作用及び過量投与の兆候がない
- 3)その他，安全性・有効性観点から，投与量に問題ありと考えられる要因がない

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

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

ラットを用い熱刺激法(温湯法)により鎮痛効果を検討した結果，その効果はモルヒネよりやや強くオキシコドンと同程度であった²⁶⁾。

2. 作用機序

モルヒネと同様に μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられており、メサドンは μ オピオイド受容体に対して高い親和性が認められた²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メサドン塩酸塩（JAN）

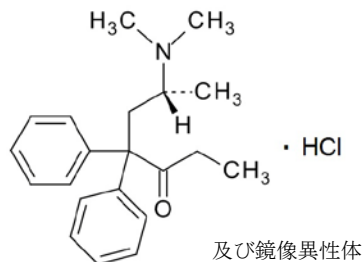
Methadone Hydrochloride

化学名：(6*R*S)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one monohydrochloride

分子式： $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

分子量：345.91

化学構造式：



性 状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。

エタノール（95）に溶けやすく，水にやや溶けやすく，ジエチルエーテル及びグリセリンにほとんど溶けない。

pH：本品1gを水100mLに溶かした液のpHは4.5～6.5である。

【承認条件】

- がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【取り扱い上の注意】

アルミ袋開封後は直射日光，高温，多湿を避けて保存すること。

【包装】

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

【主要文献】

- 1) Eap C.B. et al.: J Clin Psychopharmacol. 17, 113 (1997)

- 2) Nilsson M. I. et al.: Eur J Clin Pharmacol. 22, 337 (1982)
- 3) Tong T.G. et al.: Ann Intern Med. 94, 349 (1981)
- 4) Clarke S.M. et al.: Br J Clin Pharmacol. 51, 213 (2001)
- 5) Kharasch E.D. et al.: Drug Alcohol Depend. 101, 158 (2009)
- 6) Rainey P.M. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 24, 241 (2000)
- 7) McCance-Katz E.F. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 18, 435 (1998)
- 8) Buchenauer D. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 189, 66 (1974)
- 9) Hutchings D.E. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 197, 171 (1976)
- 10) Bui Q.Q. et al.: Drug Chem Toxicol. 6, 41 (1983)
- 11) Geber W.F. et al.: Am J Obstet Gynecol. 123, 705 (1975)
- 12) Dashe J.S. et al.: Obstet Gynecol. 100, 1244 (2002)
- 13) Blinick G. et al.: Am J Obstet Gynecol. 121, 617 (1975)
- 14) Badr F.M. et al.: Mutat Res. 68, 235 (1979)
- 15) Brusick D. et al.: Drug Chem Toxicol. 4, 1 (1981)
- 16) Smith D.J. et al.: Nature. 253, 202 (1975)
- 17) Murphy M.R.: Pharmacol Biochem Behav. 14, 561 (1981)
- 18) Rosenkrantz H. et al.: Fundam Appl Toxicol. 11, 640 (1988)
- 19) 帝國製薬株式会社 社内資料 [●●001]
(健康成人における薬物動態に関する資料)
- 20) Romach M.K. et al.: Clin Pharmacol Ther. 29, 211 (1981)
- 21) Wang J.S. et al.: Drug Metab Dispos. 31, 742 (2003)
- 22) Totah R.A. et al.: Anesthesiology. 108, 363 (2008)
- 23) Änggård E. et al.: Clin Pharmacol Ther. 17, 258 (1975)
- 24) Tolson A. H. et al.: Drug Metab Dispos. 37, 1887 (2009)
- 25) 帝國製薬株式会社 社内資料 [●●002]
(癌性疼痛患者における切り替え臨床試験に関する資料)
- 26) Peckham E.M. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 316, 1195 (2006)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

●●●●株式会社 ●●部
〒●●●-●● ●●市●●●●
TEL ●●●-●● ●●●●
FAX ●●●-●● ●●●●

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第xx号（平成xx年xx月xx日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売元 帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

販売元 ●●●●株式会社
●●●●●●●●

メサドン塩酸塩

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

帝國製薬株式会社

目 次

1.9	一般的名称に係る文書.....	2
-----	-----------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

本申請品目に係る有効成分の一般的名称（Japanese Accepted Names, JAN）については、医薬品名称専門協議で審議され、医薬品の一般的名称について（平成 24 年 5 月 17 日付 薬食審査発 0517 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により以下のとおり通知された。

一般的名称：

【日本名】 メサドン塩酸塩

【英 名】 Methadone Hydrochloride

化学名：

【日本名】 (6*RS*)-6-(ジメチルアミノ)-4,4-ジフェニルヘプタン-3-オン 一塩酸塩

【英 名】 (6*RS*)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one monohydrochloride

化学構造式：



メサドン塩酸塩

CTD 第 1 部

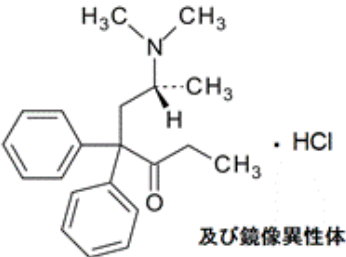
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

帝國製薬株式会社

目 次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(6RS)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one（別名：メサドン），その塩類及びその製剤																																																																												
構造式																																																																													
効能・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・用量	本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。 その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。																																																																												
劇薬等の指定																																																																													
市販名及び有効成分・分量	原体：メサドン塩酸塩 製剤：メサペイン錠 5mg（1錠中メサドン塩酸塩として 5mg 含有） メサペイン錠 10mg（1錠中メサドン塩酸塩として 10mg 含有）																																																																												
毒性	単回：（塩酸塩換算） <table><tr><td>急性</td><td>LD₅₀ (mg/kg)</td><td></td><td>経口</td><td>皮下</td><td>腹腔</td><td>静脈</td></tr><tr><td>マウス</td><td></td><td></td><td>106.2</td><td>33.7</td><td>8.3</td><td>16</td></tr><tr><td>ラット</td><td></td><td></td><td>30（♀）</td><td>12.4</td><td>11（♀）</td><td>9.2（♂）</td></tr></table> 反復：（塩酸塩換算） <table><tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td></td><td>マウス</td><td>90 日</td><td>経口</td><td>16.8, 33.5, 67.1</td><td>16.8</td><td>行動異常 (♀:33.5, ♂:67.1)</td></tr><tr><td></td><td>アカゲザル</td><td>90 日</td><td>経口</td><td>1</td><td>1</td><td>なし</td></tr></table> 慢性 <table><tr><td></td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td></td><td>マウス</td><td>24 箇月</td><td>経口</td><td>16.8, 67.1</td><td>♀♂: 16.8 未満</td><td>♀:下垂体腺腫 ↑ ♂♀:甲状腺過形成</td></tr><tr><td></td><td>ラット</td><td>80 週間</td><td>経口</td><td>5, 10, 20*</td><td>♀♂:5 未満</td><td>♂♀:行動異常 ♂:SGPT 増加 ♂♀:肝細胞肥大及び過形成</td></tr><tr><td></td><td>イヌ</td><td>1 年間</td><td>経口</td><td>5, 10, 20*</td><td>♀♂: 5 未満</td><td>♂♀:体重増加抑制, 鎮静 ♂♀:唾液分泌亢進, 嘔吐, 興奮 ♂♀:心拍数増加, 軽 度な心電図変化 ♂♀:心電図変化</td></tr></table>							急性	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈	マウス			106.2	33.7	8.3	16	ラット			30（♀）	12.4	11（♀）	9.2（♂）	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		マウス	90 日	経口	16.8, 33.5, 67.1	16.8	行動異常 (♀:33.5, ♂:67.1)		アカゲザル	90 日	経口	1	1	なし		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		マウス	24 箇月	経口	16.8, 67.1	♀♂: 16.8 未満	♀:下垂体腺腫 ↑ ♂♀:甲状腺過形成		ラット	80 週間	経口	5, 10, 20*	♀♂:5 未満	♂♀:行動異常 ♂:SGPT 増加 ♂♀:肝細胞肥大及び過形成		イヌ	1 年間	経口	5, 10, 20*	♀♂: 5 未満	♂♀:体重増加抑制, 鎮静 ♂♀:唾液分泌亢進, 嘔吐, 興奮 ♂♀:心拍数増加, 軽 度な心電図変化 ♂♀:心電図変化
急性	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈																																																																							
マウス			106.2	33.7	8.3	16																																																																							
ラット			30（♀）	12.4	11（♀）	9.2（♂）																																																																							
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																							
	マウス	90 日	経口	16.8, 33.5, 67.1	16.8	行動異常 (♀:33.5, ♂:67.1)																																																																							
	アカゲザル	90 日	経口	1	1	なし																																																																							
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																							
	マウス	24 箇月	経口	16.8, 67.1	♀♂: 16.8 未満	♀:下垂体腺腫 ↑ ♂♀:甲状腺過形成																																																																							
	ラット	80 週間	経口	5, 10, 20*	♀♂:5 未満	♂♀:行動異常 ♂:SGPT 増加 ♂♀:肝細胞肥大及び過形成																																																																							
	イヌ	1 年間	経口	5, 10, 20*	♀♂: 5 未満	♂♀:体重増加抑制, 鎮静 ♂♀:唾液分泌亢進, 嘔吐, 興奮 ♂♀:心拍数増加, 軽 度な心電図変化 ♂♀:心電図変化																																																																							
副作用	薬物動態学的試験 副作用発現率 12 例/18 例=66.7% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数 5mg 単回</td><td>件数 10mg 単回</td><td>件数 5mg 反復</td></tr><tr><td>疲労</td><td>2</td><td>4</td><td>1</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>悪心</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr></table>							副作用の種類	件数 5mg 単回	件数 10mg 単回	件数 5mg 反復	疲労	2	4	1	浮動性めまい	1	0	2	悪心	0	0	2																																																						
副作用の種類	件数 5mg 単回	件数 10mg 単回	件数 5mg 反復																																																																										
疲労	2	4	1																																																																										
浮動性めまい	1	0	2																																																																										
悪心	0	0	2																																																																										

	食欲減退 2 0 0 上腹部痛 0 0 1 嘔吐 0 0 1 肝機能検査異常 0 0 1 傾眠 1 0 0 頭痛 0 0 1 排尿躊躇 0 0 1 臨床検査異常発現率 1 例／18 例=5.6% 臨床検査異常の種類 件数 肝機能検査異常 1 第Ⅱ相試験（長期投与試験を含む（20 年 月 日時点）） 副作用発現率 16 例／21 例=76.2% 副作用の種類 件数 傾眠 11 嘔吐 7 悪心 5 心電図 QT 延長 2 譫妄 2 便秘 2 眼充血 1 下痢 1 振戦 1 腸閉塞 1 薬疹 1 臨床検査異常変動：なし
会社	帝國製薬株式会社

*塩酸塩/遊離塩基の区分不明

メサドン塩酸塩

CTD 第1部

1.12 添付資料一覧

帝國製藥株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1	一般情報				
3.2.S.1.1	名 称				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	構 造				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	一般特性				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2	製 造				
3.2.S.2.1	製造業者				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2.3	原材料の管理				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理				
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価				
該当なし	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.3 特性					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.3.2 不純物					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.4.4 ロット分析					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性					

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.6 容器及び施栓系					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論					
付録S.7-3	■■■■■	Addendum Report for a Stability-Indicating HPLC Method for Methadone Hydrochloride USP Powder (VR#■■■■■)	海外	他社資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.S.7.3 安定性データ					
付録S.7-1	■■■■■	Validation Report for a Stability-Indicating Method for Methadone Hydrochloride USP Powder (VR#■■■■■)	海外	他社資料	評価
付録S.7-2	■■■■■	Addendum to Validation Report for a Stability-Indicating HPLC Method for Methadone Hydrochloride USP Powder (VR#■■■■■)	海外	他社資料	評価
付録S.7-3	■■■■■	Addendum Report for a Stability-Indicating HPLC Method for Methadone Hydrochloride USP Powder (VR#■■■■■)	海外	他社資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1 製剤成分					
3.2.P.2.1.1 原薬					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.1.2 添加剤					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2 製剤					
3.2.P.2.2.1 製剤設計					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2.2 過量仕込み					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2.3 物理化学的及び生物学的性質					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2.3 製造工程の開発の経緯					
該当なし	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.2.4 容器及び施栓系					
付録P.2-1	■■■■■	メサドン塩酸塩錠5 mg (■■■■■) の安定性試験 (25℃/60%RH) データ (■■■■■ 実施)	海外	他社資料	評価
付録P.2-2	■■■■■	メサドン塩酸塩錠10 mg (■■■■■) の安定性試験 (25℃/60%RH) データ (■■■■■ 実施)	海外	他社資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1 製造者					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.3.2 製造処方					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理					

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
付録P.3-1		・メサドン塩酸塩錠5 mg () の規格：「Specification Report – Methadone Hydrochloride Tablets USP 5 mg」 ・メサドン塩酸塩錠5 mg () の試験方法：「Release Analytical Method – Methadone Hydrochloride Tablets USP 5 mg」 (Method No.:) ・メサドン塩酸塩錠10 mg () の規格：「Specification Report – Methadone Hydrochloride Tablets USP 10 mg」 ・メサドン塩酸塩錠10 mg () の試験方法：「Release Analytical Method – Methadone Hydrochloride Tablets USP 10 mg」 (Method No.:)	海外	他社資料	評価
付録P.3-2		・メサドン塩酸塩錠10 mg () の規格：「Specification Report – Methadone Hydrochloride Tablets USP 10 mg」 ・メサドン塩酸塩錠10 mg () の試験方法：「Release Analytical Method – Methadone Hydrochloride Tablets USP 10 mg」 (Method No.:)	海外	他社資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価					
付録P.3-3		・混合工程のプロセス・バリデーション計画書：「Prospective Process Validation Protocol – Methadone Hydrochloride Master Blend CII ()」 (Study #) ・混合工程のプロセス・バリデーション報告書：「Prospective Process Validation Report – Methadone Hydrochloride Master Blend CII ()」 (Study #)	海外	他社資料	評価
付録P.3-4		・打錠工程（メサドン塩酸塩錠5 mg）のプロセス・バリデーション計画書：「Prospective Process Validation Protocol – Methadone Hydrochloride Tablets USP, 5 mg CII」 (Study #) ・打錠工程（メサドン塩酸塩錠5 mg）のプロセス・バリデーション報告書：「Prospective Process Validation Report – Methadone Hydrochloride Tablets USP, 5 mg CII」 (Study #)	海外	他社資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
付録P.3-5		・打錠工程（メサドン塩酸塩錠10 mg）のプロセス・バリデーション 計画書：「Prospective Process Validation Protocol – Methadone Hydrochloride Tablets USP, 10 mg CII」 (Study #) ・打錠工程（メサドン塩酸塩錠10 mg）のプロセス・バリデーション 報告書：「Prospective Process Validation Report – Methadone Hydrochloride Tablets USP, 10 mg CII」 (Study #)	海外	他社資料	評価
付録P.3-6		・充てん（PTP包装）工程におけるPTP包装機の () の計画書・報告書（承認署名）：「 on Protocol for Teikoku Methadone 5 mg, 10 mg (Protocol No.:)」 Protocol Post Approval –	海外	他社資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1 規格及び試験方法					
該当なし	－	－	－	－	－
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)					
該当なし	－	－	－	－	－
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション					
該当なし	－	－	－	－	－
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性					
該当なし	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6 新規添加剤					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1 規格及び試験方法					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション					
付録P.5-1	帝國製薬株式会社	最終報告書 [試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の分析法バリデーション，試験番号：]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析					
付録P.5-2	帝國製薬株式会社	開始時中間報告書 [試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の長期保存試験，試験番号：]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性					
該当なし	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性					
付録P.5-2	帝國製薬株式会社	開始時中間報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の長期保存試験，試験番号：[REDACTED]〕	国内	社内資料	評価
付録P.5-3	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の微生物限度試験法バリデーション，試験番号：[REDACTED]〕	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品及び標準物質					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.7 容器及び施栓系					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.P.8.3 安定性データ					
付録P.8-1	[REDACTED]	[REDACTED]で実施したメサドン塩酸塩錠5 mgの安定性試験結果報告 (Stability Test Summary) 長期保存試験	海外	他社資料	評価

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
付録P.8-2	■■■■■	■■■■■で実施したメサドン塩酸塩錠10 mgの安定性試験結果報告 (Stability Test Summary) 長期保存試験	海外	他社資料	評価
付録P.8-3	■■■■■	■■■■■で実施したメサドン塩酸塩錠5 mgの安定性試験結果報告 (Stability Test Summary) 加速試験	海外	他社資料	評価
付録P.8-4	■■■■■	■■■■■で実施したメサドン塩酸塩錠10 mgの安定性試験結果報告 (Stability Test Summary) 加速試験	海外	他社資料	評価
付録P.8-5	帝國製薬株式会社	■■■■■箇月中間報告書及び■■■■■箇月結果表〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の長期保存試験，試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価
付録P.8-6	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の加速試験，試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価
付録P.8-7	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の苛酷試験（熱），試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価
付録P.8-8	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の苛酷試験（湿度），試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価
付録P.8-9	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の苛酷試験（湿度），試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価
付録P.8-10	帝國製薬株式会社	最終報告書〔試験名：TK-642 (5 mg) 及びTK-642 (10 mg) の苛酷試験（光），試験番号：■■■■■〕	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1 製造施設及び設備					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
該当なし	—	—	—	—	—
3.2.A.3 添加剤					
該当なし	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧
3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当なし	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1	効力を裏付ける試験					
4.2.1.1.1	Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL.	The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine.	—	—	Life Sci. 1995;56(2):PL45-50.	参考
4.2.1.1.2	Peckham EM, Traynor JR.	Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(3):1195-201.	参考
4.2.1.1.3	Carpenter KJ, Chapman V, Dickenson AH.	Neuronal inhibitory effects of methadone are predominantly opioid receptor mediated in the rat spinal cord in vivo.	—	—	Eur J Pain. 2000;4(1):19-26.	参考
4.2.1.1.4	Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K, Kylälahti I, Yli-Kauhalaoma J, Kalso E.	Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat.	—	—	Anesth Analg. 2006;102(6):1768-74.	参考
4.2.1.1.5	Pohland A, Boaz HE, Sullivan HR.	Synthesis and identification of metabolites resulting from the biotransformation of DL-methadone in man and in the rat.	—	—	J Med Chem. 1971;14(3):194-7.	参考
4.2.1.1.6	Bulka A, Plesan A, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z.	Reduced tolerance to the anti-hyperalgesic effect of methadone in comparison to morphine in a rat model of mononeuropathy.	—	—	Pain. 2002;95 (1-2):103-9.	参考
4.2.1.1.7	Paronis CA, Holtzman SG.	Development of tolerance to the analgesic activity of mu agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1992;262(1):1-9.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2	副次的薬理試験					
4.2.1.2.1	Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE.	The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord.	—	—	Neurosci Lett. 1997;223(1):5-8.	参考
4.2.1.2.2	Shimoyama N, Shimoyama M, Elliott KJ, Inturrisi CE.	d-Methadone is antinociceptive in the rat formalin test.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1997;283(2):648-52.	参考
4.2.1.2.3	Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB.	Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(3):1263-70.	参考
4.2.1.2.4	Giusti P, Buriani A, Cima L, Lipartiti M.	Effect of acute and chronic tramadol on [³ H]-5-HT uptake in rat cortical synaptosomes.	—	—	Br J Pharmacol. 1997;122(2):302-6.	参考
4.2.1.2.5	Goodlet I, Sugrue MF.	Effect of acutely administered analgesic drugs on rat brain serotonin turnover.	—	—	Eur J Pharmacol. 1974;29(2):241-8.	参考
4.2.1.2.6	Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL.	Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog.	—	—	Eur J Pharmacol. 1986;128(3):143-50.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No. ¹ 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3	安全性薬理試験					
4.2.1.3.1	Babbini M, Gaiardi M, Bartoletti M.	Dose-time motility effects of morphine and methadone in naive or morphinized rats.	—	—	Pharmacol Res Commun. 1979;11(9):809-16.	参考
4.2.1.3.2	Browne RG, Segal DS.	Behavioral activating effects of opiates and opioid peptides.	—	—	Biol Psychiatry. 1980;15(1):77-86.	参考
4.2.1.3.3	Raitano LA, McMillan DE.	Behavioral effects of the optical isomers of methadone in the rat during acute and chronic administration.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1983;226(2):440-8.	参考
4.2.1.3.4	Sasame HA, Perez-Cruet J, Di Chiara G, Tagliamonte A, Tagliamonte P, Gessa GL.	Evidence that methadone blocks dopamine receptors in the brain.	—	—	J Neurochem. 1972;19(8):1953-7.	参考
4.2.1.3.5	Barnett A, Goldstein J, Fiedler E, Taber R.	Etonitazine-induced rigidity and its antagonism by centrally acting muscle relaxants.	—	—	Eur J Pharmacol. 1975;30(1):23-8.	参考
4.2.1.3.6	Browne RG, Derrington DC, Segal DS.	Comparison of opiate- and opioid-peptide-induced immobility.	—	—	Life Sci. 1979;24(10):933-41.	参考
4.2.1.3.7	Saamivaara L, Männistö PT.	Effects of lithium and rubidium on antinociception and behaviour in mice. I. Studies on narcotic analgesics and antagonists.	—	—	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1976;222(2):282-92.	参考
4.2.1.3.8	Young GA, Khazan N.	Differential stereospecific effects of mu, kappa, and sigma opioid agonists on cortical EEG power spectra in the rat.	—	—	NIDA Res Monogr. 1983;43:190-5.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.9	Rosow CE, Miller JM, Pelikan EW, Cochlin J.	Opiates and thermoregulation in mice. I. Agonists.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1980;213(2):273-83.	参考
4.2.1.3.10	Thorp RH.	The pharmacology of the optical isomers of amidone (2-dimethylamino-4: 4 diphenylheptan-5-one).	—	—	Br J Pharmacol Chemother. 1949;(1):98-104.	参考
4.2.1.3.11	Lewanowitsch T, White JM, Irvine RJ.	Use of radiotelemetry to evaluate respiratory depression produced by chronic methadone administration.	—	—	Eur J Pharmacol. 2004;484(2-3):303-10.	参考
4.2.1.3.12	Hellebrekers LJ, Van den Brom WE, Mol JA.	Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1989;248(1):329-33.	参考
4.2.1.3.13	Hellebrekers LJ, Mol JA, Van den Brom WE, Van Wimersma Greidanus TB.	Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs.	—	—	Eur J Pharmacol. 1987;136(3):279-86.	参考
4.2.1.3.14	Muir WW, Skarda RT, Sheehan WC.	Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses.	—	—	Am J Vet Res. 1978;39(10):1632-5.	参考
4.2.1.3.15	Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN.	Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(3):1098-106.	参考
4.2.1.3.16	Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Komick CA, Manfredi PL, Woosley RL, <i>et al.</i>	Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(2):688-94.	参考
4.2.1.3.17	Lin C, Somberg T, Molnar J, Somberg J.	The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr.	—	—	Cardiology. 2009;113(1):59-65.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.18	Chevillard L, Mégarbane B, Baud FJ, Risède P, Declèves X, Mager D, Milan N, Ricordel I.	Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats.	—	—	Addict Biol. 2010;15(1):62-80.	参考
4.2.1.3.19	Chevillard L, Mégarbane B, Risède P, Baud FJ.	Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats.	—	—	Toxicol Lett. 2009;191(2-3):327-40.	参考
4.2.1.3.20	Schlitt SC, Schroeter LM, Wilson JE, Olsen GD.	Methadone-induced respiratory depression in the dog: comparison of steady-state and rebreathing techniques and correlation with serum drug concentration.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1978;207(1):109-22.	参考
4.2.1.3.21	Silverman DA, Nettleton RT, Spencer KB, Wallisch M, Olsen GD.	S-Methadone augments R-methadone induced respiratory depression in the neonatal guinea pig.	—	—	Respir Physiol Neurobiol. 2009; 169(3):252-61.	参考
4.2.1.3.22	White WJ, Zagon IS.	Acute and chronic methadone exposure in adult rats: studies on arterial blood gas concentrations and pH.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1979;209(3):451-5.	参考
4.2.1.3.23	Peracchia F, Bianchi G, Fiocchi R, Petrillo P, Tavani A, Manara L.	Central and peripheral inhibition of gastrointestinal transit in rats: narcotics differ substantially by acting at either or both levels.	—	—	J Pharm Pharmacol. 1984;36(10):699-701.	参考
4.2.1.3.24	Megens AA, Canters LL, Awouters FH, Niemegeers CJ.	Is in vivo dissociation between the antipropulsive and antidiarrheal properties of opioids in rats related to gut selectivity?	—	—	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1989;298:220-9.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.25	Sohji Y, Kawashima K, Shimizu M.	[Pharmacological studies of loperamide, an anti-diarrheal agent. III. Interaction between loperamide and various agonists in the guinea pig intestine (author's transl)].	—	—	Nihon Yakurigaku Zasshi. 1978;74(2):213-23.	参考
4.2.1.3.26	Antopol W, Chryssanthou C.	Influence of morphine, methadone and methadone isomers on some effects of smooth muscle stimulants.	—	—	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1970;1(1):121-40.	参考
4.2.1.3.27	Scott CC, Chen KK, Kohlsteadt KG, Israel FW.	Further observations on the pharmacology of dolophine (methadon, Lilly).	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1947;91(2):147-56.	参考
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用用試験					
該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1	分析法及びバリデーション試験					
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2	吸収					
4.2.2.2.1	Carlos MA, Du Souich P, Carlos R, Suarez E, Lukas JC, Calvo R.	Effect of omeprazole on oral and intravenous RS-methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat.	—	—	J Pharm Sci. 2002;91(7):1627-38.	参考
4.2.2.2.2	de Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasián JM, Gómez E, Garrido MJ, Calvo R.	The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone.	—	—	Biopharm Drug Dispos. 1996;17(7):551-63.	参考
4.2.2.2.3	Ling GS, Umans JG, Inturrisi CE.	Methadone: radioimmunoassay and pharmacokinetics in the rat.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1981;217(1):147-51.	参考
4.2.2.2.4	Garrido MJ, Valle M, Calvo R, Trocóniz IF.	Altered plasma and brain disposition and pharmacodynamics of methadone in abstinent rats.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1999;288(1):179-87.	参考
4.2.2.2.5	Rodriguez M, Carlos MA, Ortega I, Suarez E, Calvo R, Lukas JC.	Sex specificity in methadone analgesia in the rat: a population pharmacokinetic and pharmacodynamic approach.	—	—	Pharm Res. 2002;19(6):858-67.	参考
4.2.2.2.6	Schmidt N, Brune K, Williams KM, Geisslinger G.	Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs.	—	—	Chirality. 1994;6(6):492-5.	参考
4.2.2.2.7	Kukanich B, Lascelles BD, Aman AM, Mealey KL, Papich MG.	The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs.	—	—	J Vet Pharmacol Ther. 2005;28(5):461-6.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2.8	KuKanich B, Borum SL.	The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds.	—	—	Vet Anaesth Analg. 2008;35(3):242-8.	参考
4.2.2.2.9	Kukanich B, Kukanich KS, Rodriguez JR.	The effects of concurrent administration of cytochrome P-450 inhibitors on the pharmacokinetics of oral methadone in healthy dogs.	—	—	Vet Anaesth Analg. 2011;38(3):224-30.	参考
4.2.2.2.10	Green SJ, Wilson JF.	Evidence for saturable incorporation of methadone into rat hair: relationships among oral dose, plasma concentration, and hair content.	—	—	Ther Drug Monit. 1996;18(6):710-3.	参考
4.2.2.2.11	Garrett ER, Derendorf H, Martha AG.	Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. VII: High-performance liquid chromatographic analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs.	—	—	J Pharm Sci. 1985;74(11):1203-14.	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	Gabrielsson JL, Johansson P, Bondesson U, Paalzow LK.	Analysis of methadone disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model.	—	—	J Pharmacokinetic Biopharm. 1985;13(4):355-72.	参考
4.2.2.3.2	Gabrielsson JL, Groth T.	An extended physiological pharmacokinetic model of methadone disposition in the rat: validation and sensitivity analysis.	—	—	J Pharmacokinetic Biopharm. 1988;16(2):183-201.	参考
4.2.2.3.3	Peters MA, Turnbow M, Buchenauer D.	The distribution of methadone in the nonpregnant, pregnant and fetal rat after acute methadone treatment.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1972;181(2):273-8.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3.4	Ziring BS, Kreek MJ, Brown LT.	Methadone disposition following oral versus parenteral dose administration in rats during chronic treatment.	—	—	Drug Alcohol Depend. 1981;7(4):311-8.	参考
4.2.2.3.5	Green SJ, Wilson JF.	The effect of hair color on the incorporation of methadone into hair in the rat.	—	—	J Anal Toxicol. 1996;20(2):121-3.	参考
4.2.2.3.6	Swanson BN, Gordon WP, Lynn RK, Gerber N.	Seminal excretion, vaginal absorption, distribution and whole blood kinetics of d- methadone in the rabbit.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1978;206(2):507-14.	参考
4.2.2.3.7	Misra AL, Bloch R, Vadlamani NL, Mulé SJ.	Physiological disposition and biotransformation of levo-methadone-1-3H in the dog.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1974;188(1):34-44.	参考
4.2.2.3.8	Misra AL, Bloch R, Vadlamani NL, Mulé SJ.	Laevo-[1-3H]Methadone disposition in tolerant dogs.	—	—	Xenobiotica. 1975;5(4):237-44.	参考
4.2.2.3.9	Garrido MJ, Jiminez R, Gomez E, Calvo R.	Influence of plasma-protein binding on analgesic effect of methadone in rats with spontaneous withdrawal.	—	—	J Pharm Pharmacol. 1996 ;48(3):281-4.	参考
4.2.2.3.10	Rodriguez M, Ortega I, Soengas I, Leal N, Suarez E, Calvo R, <i>et</i> <i>al.</i>	Alpha-1-acid glycoprotein directly affects the pharmacokinetics and the analgesic effect of methadone in the rat beyond protein binding.	—	—	J Pharm Sci. 2004;93(11):2836-50.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4	代謝					
4.2.2.4.1	Sullivan HR, Due SL, McMahon RE.	The difference in activity between (+)- and (-)-methadone is intrinsic and not due to a difference in metabolism.	—	—	J Pharm Pharmacol. 1975;27(10):728-32.	参考
4.2.2.4.2	Gerardy BM, Kapusta D, Dumont P, Poupaert JH.	Synthesis, characterization, and quantitation of para-hydroxymethadone, a metabolite of methadone in the rat.	—	—	Drug Metab Dispos. 1986;14(4):477-81.	参考
4.2.2.4.3	Baselt RC, Casarett LJ.	Biliary and urinary elimination of methadone and its metabolites in the rat.	—	—	Biochem Pharmacol. 1972;21(20):2705-12.	参考
4.2.2.5	排泄					
4.2.2.5.1	Baselt RC, Bickel MH.	Biliary excretion of methadone by the rat: identification of a para-hydroxylated major metabolite.	—	—	Biochem Pharmacol. 1973;22(23):3117-20.	参考
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用					
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7	その他の薬物動態試験					
該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	Rosenkrantz H, Fleischman RW.	In vivo carcinogenesis assay of DL-methadone.HCl in rodents.	—	—	Fundam Appl Toxicol. 1988;11(4):640-51.	参考
4.2.3.1.2	Paalzow L.	An electrical method for estimation of analgesic activity in mice. II. Application of the method in investigations of some analgesic drugs.	—	—	Acta Pharm Suec. 1969;6(2):207-26.	参考
4.2.3.1.3	Chen KK.	Pharmacology of methadone and related compounds.	—	—	Ann N Y Acad Sci. 1948;51(Art 1):83-97.	参考
4.2.3.1.4	Shemano I, Wendel H.	A rapid screening test for potential addiction liability of new analgesic agents.	—	—	Toxicol Appl Pharmacol. 1964;6:334-9.	参考
4.2.3.1.5	Scott CC, Robbins EB, Chen KK.	Comparison of Some New Analgesic Compounds.	—	—	Science. 1946;104(2712):587-8.	参考
4.2.3.1.6	Scott CC, Chen KK.	The action of 1,1-diphenyl-1 (dimethylaminoisopropyl) butanone-2, a potent analgesic agent.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1946;87:63-71.	参考
4.2.3.1.7	Kikuchi T, Takashima T, Takagi H.	[Action of Phenampromid on the central nervous system, with special reference to comparison with methadone and morphine].	—	—	Nihon Yakurigaku Zasshi. 1961;57:585-93.	参考
4.2.3.1.8	Carroll MN Jr..	The effect of Injury in nociceptive tests employed in analgetic assays.	—	—	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1959;123:48-57.	参考
4.2.3.1.9	Stockhaus K, Wick H.	[On the differential toxicity of drugs following subcutaneous, intragastric and intraduodenal application in rats].	—	—	Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol. 1968;260(2):206-7.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1.10	Finnegan JK, Haag HB, Larson PS, Dreyfuss ML.	Observations on the comparative pharmacologic actions of 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (amidone) and morphine.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1948;92(3):269-76.	参考
4.2.3.1.11	Woods LA, Wyngaarden JB, Seevers MH.	Addiction potentialities of 1,1-diphenyl-1-(beta-dimethylaminopropyl)-butanone-2-hydrochloride (amidone) in the monkey.	—	—	Proc Soc Exp Biol Med. 1947;65(1):113.	参考
4.2.3.1.12	Leimbach DG, Eddy NB.	Synthetic analgesics: III. Methadols, isomethadols, and their acyl derivatives.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1954;110(2):135-47.	参考
4.2.3.1.13	Bianchi C, Franceschini J.	Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs.	—	—	Br J Pharmacol Chemother. 1954;9(3):280-4.	参考
4.2.3.1.14	—	COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. LEVOMETHADONE. SUMMARY REPORT.	—	—	EMA/MRL/583/99-FINAL. April 1999.	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験					
4.2.3.2.1	Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D. (eds.).	TOXICITY STUDIES WITH METHADONE (CHAPTER 2. METHADONE: TOXICITY, GENETIC AND PERINATAL EFFECTS), Research on the Treatment of Narcotic Addiction.	—	—	U.S. Dept. Health and Human Services, Washington, DC ; DHHS Pub. No. (ADM) 83-1281, 1983 ; 286-317.	参考
4.2.3.2.2	Downs DA, Thomas DJ, Braude MC.	Chronic effects of acetylmethadol and methadone in rhesus monkeys.	—	—	Life Sci. 1977;21(5):719-26.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	Brusick D, Matheson D, Jagannath D, Braude M, Brockman H, Hung C.	Genetic screening of compounds used in drug abuse treatment. II. Methadone.	—	—	Drug Chem Toxicol. 1981;4(1):1-18.	参考
4.2.3.3.2	Badr FM, Rabouh SA, Badr RS.	On the mutagenicity of methadone hydrochloride. Induced dominant lethal mutation and spermatocyte chromosomal aberrations in treated males.	—	—	Mutat Res. 1979;68(3):235-49.	参考
4.2.3.3.3	Zimmering S.	Evidence for the absence of a mutagenic effect of methadone in germ cells of <i>Drosophila melanogaster</i> .	—	—	Mutat Res. 1979;66(2):133-4.	参考
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	Smith DJ, Joffe JM.	Increased neonatal mortality in offspring of male rats treated with methadone or morphine before mating.	—	—	Nature. 1975;253(5488):202-3.	参考
4.2.3.5.1.2	Soyka LF, Joffe JM, Peterson JM, Smith SM.	Chronic methadone administration to male rats: tolerance to adverse effects on sires and their progeny.	—	—	Pharmacol Biochem Behav. 1978;9(4):405-9.	参考
4.2.3.5.1.3	Murphy MR.	Methadone reduces sexual performances and sexual motivation in the male Syrian golden hamster.	—	—	Pharmacol Biochem Behav. 1981;14(4):561-7.	参考
4.2.3.5.1.4	Buchenauer D, Turnbow M, Peters MA.	Effect of chronic methadone administration on pregnant rats and their offspring.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1974;189(1):66-71.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	Bui QQ, Sperling F, West WL.	Developmental toxic effect after subcutaneous injections of methadone in Charles River CD-1 mice.	—	—	Drug Chem Toxicol. 1983;6(1):41-70.	参考
4.2.3.5.2.2	Hutchings DE, Hunt HF, Towey JP, Rosen TS, Gorinson HS.	Methadone during pregnancy in the rat: dose level effects on maternal and perinatal mortality and growth in the offspring.	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1976;197(1):171-9.	参考
4.2.3.5.2.3	Ford DH, Rhines RK.	Prenatal exposure to methadone HCL in relationship to body and brain growth in the rat.	—	—	Acta Neurol Scand. 1979;59(5):248-62.	参考
4.2.3.5.2.4	Markham JK, Emmerson JL, Owen NV.	Teratogenicity studies of methadone HCl in rats and rabbits.	—	—	Nature. 1971;233(5318):342-3.	参考
4.2.3.5.2.5	Jurand A.	Teratogenic activity of methadone hydrochloride in mouse and chick embryos.	—	—	J Embryol Exp Morphol. 1973;30(2):449-58.	参考
4.2.3.5.2.6	Geber WF, Schramm LC.	Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster.	—	—	Am J Obstet Gynecol. 1975;123(7):705-13.	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	Walz MA, Davis WM, Pace HB.	Parental methadone treatment: a multigenerational study of development and behavior in offspring.	—	—	Dev Pharmacol Ther. 1983;6(2):125-37.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.3.2	Hutchings DE, Zmitrovich A, Brake SC, Malowany D, Church S, Nero TJ.	Prenatal administration of methadone using the osmotic minipump: effects on maternal and offspring toxicity, growth, and behavior in the rat.	—	—	Neurotoxicol Teratol. 1992;14(1):65-71.	参考
4.2.3.5.3.3	Barr GA, Zmitrovich A, Hamowy AS, Liu PY, Wang S, Hutchings DE.	Neonatal withdrawal following pre- and postnatal exposure to methadone in the rat.	—	—	Pharmacol Biochem Behav. 1998;60(1):97-104.	参考
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験					
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6	局所刺激性試験					
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
4.2.3.7.2.1	Van der Laan JW, Krajnc EI, Krajnc- Franken MA, Van Loveren H.	Immunotoxicological screening of morphine and methadone in an extended 28 day study in rats.	—	—	Int J Immunopharmacol. 1995;17(6):535-43.	参考
4.2.3.7.2.2	Van der Laan JW, Timmerman H, Van Loveren H.	Comparison of the in vivo effects of morphine and methadone on natural killer cell activity in spleen, peritoneal cavity, and lungs in rats.	—	—	Int J Immunopharmacol. 1996;18(6-7):401-7.	参考
4.2.3.7.2.3	De Waal EJ, Van der Laan JW, Van Loveren H.	Effects of prolonged exposure to morphine and methadone on in vivo parameters of immune function in rats.	—	—	Toxicology. 1998;129(2-3):201-10.	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.2.4	—	Abstract for IMM94008 - Methadone (CASRN 1095-90-5) The immunotoxicity of methadone (CAS No. 1095-90-5) in female B6C3F1 mice	—	—	NTP Report Number IMM94008	参考
4.2.3.7.2.5	Hutchinson MR, Somogyi AA.	(S)-(+)-methadone is more immunosuppressive than the potent analgesic (R)-(-)-methadone.	—	—	Int Immunopharmacol. 2004;4(12):1525-30.	参考
4.2.3.7.4	依存性試験					
4.2.3.7.4.1	Werner TE, Smith SG, Davis WM.	A dose-response comparison between methadone and morphine self-administration.	—	—	Psychopharmacologia. 1976;47(2):209-11.	参考
4.2.3.7.4.2	Stewart RB, Grabowski J, Wang NS, Meisch RA.	Orally delivered methadone as a reinforcer in rhesus monkeys.	—	—	Psychopharmacology (Berl). 1996;123(2):111-8.	参考
4.2.3.7.4.3	Ling GS, Tappe NS, Inturrisi CE.	Methadone induced physical dependence in the rat.	—	—	Life Sci. 1984;34(7):683-90.	参考
4.2.3.7.4.4	Ramabadran K.	An analysis of precipitated withdrawal in rats acutely dependent on morphine.	—	—	Jpn J Pharmacol. 1985;37(4):307-16.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.1.1	Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED.	Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 72 (5) : 536- 45.	参考
5.3.1.1.2	Dale O, Sheffels P, Kharasch ED.	Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 58 (2) : 156- 62.	参考
5.3.1.1.3	Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ.	A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.	—	海外	Pain. 1986 ; 25 (3) : 297-312.	参考
5.3.1.1.4	Moolenaar F, Fiets G, Visser J, Meijer DK.	Preliminary study on the absorption profile after rectal and oral administration of methadone in human volunteers.	—	海外	Pharm Weekbl Sci. 1984 Dec 14; 6(6) : 237-40.	参考
5.3.1.1.5	Shelton MJ, Cloen D, DiFrancesco R, Berenson CS, Esch A, de Caprariis PJ, Palic B, Schur JL, Buggé CJ, Ljungqvist A, Espinosa O, Hewitt RG.	The effects of once-daily saquinavir/minidose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone.	—	海外	J Clin Pharmacol. 2004 Mar; 44 (3) : 293-304.	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	帝國製薬株式会社	BIOANALYTICAL SAMPLE ANALYSIS REPORT: Quantitative Determination of (+/-)- Methadone and EDDP in Human Plasma and Treated Urine Samples by LC/MS/MS for Protocol TK-642-0101	—	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.2	帝國製薬株式会社	ASSAY VALIDATION REPORT: Quantitative Determination of (+/-)- Methadone and EDDP in Human Plasma by LC/MS/MS	—	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.3	帝國製薬株式会社	ASSAY VALIDATION REPORT: Quantitative Determination of (+/-)- Methadone and EDDP in Treated Human Urine by LC/MS/MS	—	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.4	帝國製薬株式会社	ヒト血漿中メサドンおよびEDDP濃度 測定法のバリデーション 最終報告書	—	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.5	帝國製薬株式会社	TK-642の第II相試験におけるヒト血漿 中メサドンおよびEDDP濃度測定 最終 報告書	—	国内	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
5.3.2.2.1	Wang JS, DeVane CL.	Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro.	—	海外	Drug Metab Dispos. 2003 Jun;31 (6) : 742-7.	参考
5.3.2.2.2	Totah RA, Sheffels P, Roberts T, Whittington D, Thummel K, Kharasch ED.	Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism.	—	海外	Anesthesiology. 2008 Mar; 108 (3) : 363-74.	参考
5.3.2.2.3	David JRF, Andrew AS, Felix B.	Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4.	—	海外	J Clin Pharmacol. 1999 Apr; 47 (4) : 403-412.	参考
5.3.2.2.4	Antonia HT, Haishan L, Natalie DE, Hongbing W.	Methadone induces the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through the activation of pregnane X receptor and constitutive androstane receptor.	—	海外	Drug Metab Dispos. 2009 Sep; 37 (9) : 1887-94.	参考
5.3.2.2.5	Yan Chang, Wenfang B. Fang, Shen-Nan Lin and David E. Moody	Stereo-Selective Metabolism of Methadone by Human Liver Microsomes and cDNA-Expressed Cytochrome P450s: A Reconciliation.	—	海外	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 Jan; 108 (1) : 55-62.	参考
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
5.3.2.3.1	Nekhayeva IA, Nanovskaya TN, Deshmukh SV, Zharikova OL, Hankins GD, Ahmed MS.	Bidirectional transfer of methadone across human placenta.	—	海外	Biochem Pharmacol. 2005 Jan 1; 69 (1) : 187-97.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3.2	Séverine C, Patricia D, Kerry PG, Marlyse B, Chin BE.	In vitro P-glycoprotein-mediated transport of (R)-, (S)-, (R, S)-methadone, LAAM and their main metabolites.	—	海外	Pharmacology. 2007 Aug ;80 (4) :304-11.	参考
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	帝國製薬株式会社	TK-642 薬物動態学的試験 総括報告書 An Open Label, Clinical Study of TK-642 to Evaluate Pharmacokinetics Following Single or Multiple Doses in Healthy Japanese Adult Subjects.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	社内資料	評価
5.3.3.1.2	Eap CB, Cuendet C, Baumann P.	Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers : role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1990 ; 47 (3) : 338- 46.	参考
5.3.3.1.3	Romach MK, Pfafsky KM, Abel JG, Khouw V, Sellers EM.	Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein) : determinant of free fraction in plasma.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1981 ; 29 (2) : 211- 7.	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM.	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1987 ; 41 (4) : 392- 401.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.2.2	Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN, Sjøgren P.	Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients.	—	海外	Ther Drug Monit. 1996 ; 18 (3) : 221-7.	参考
5.3.3.2.3	Robinson AE, Williams FM.	The distribution of methadone in man.	—	海外	J Pharm Pharmacol. 1971 ; 23 (5) : 353-8.	参考
5.3.3.2.4	Abramson FP.	Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1982 Nov;32(5):652-8.	参考
5.3.3.2.5	Änggård E, Gunne LM, Homstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR.	Disposition of methadone in methadone maintenance.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1975 ; 17 (3) : 258-66.	参考
5.3.3.2.6	Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R.	Methadone in man : pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1975 Aug ; 18 (2) : 180-90.	参考
5.3.3.2.7	Sullivan HR, Blake DA.	Quantitative determination of methadone concentrations in human blood, plasma and urine by gas chromatography.	—	海外	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1972 ; 3 (3) : 467-78.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.2.8	Begg EJ, Malpas TJ, Hackett LP, Ilett KF.	Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 52 (6) : 681- 5.	参考
5.3.3.2.9	Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC.	Methadone assays in pregnant women and progeny.	—	海外	Am J Obstet Gynecol. 1975 ; 121 (5) : 617-21.	参考
5.3.3.2.10	de Vos JW, Geerlings PJ, van den Brink W, Ufkes JGR, van Wilgenburg H.	Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1995;48(5):361-6.	参考
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書					
5.3.3.3.1	Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Ånggå rd E.	Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1982 ; 22 (4) : 337- 42.	参考
5.3.3.3.2	Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette- Krokkar M, Gothuey I, Hämmig R, Monnat M, Hüttemann H, Baumann P, Eap CB.	Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 (6) : 593- 604.	参考
5.3.3.3.3	Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette- Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap CB.	ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes : influence on methadone plasma levels and response to treatment.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 2006 ; 80 (6) : 668- 81.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.3.4	Kreek M.J., Bencsath F.A., Fanizza A., Field F.H.,	Effects of liver disease on fecal excretion of methadone and its unconjugated metabolites in maintenance patients. Quantitation by direct probe chemical ionization mass spectrometry	—	海外	Biomedical Mass Spectrometry (BIOMED. MASS SPECTROM.) (United Kingdom) December 1, 1983 10/10 (544-549)ISSN: 0306-042XCODEN: BMSYA	参考
5.3.3.3.5	Novick DM, Kreek MJ, Fanizza AM, Yancovitz SR, Gelb AM, Stenger RJ.	Methadone disposition in patients with chronic liver disease.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1981 Sep;30(3):353-62.	参考
5.3.3.3.6	Amin RH, Kim W, Alastair WMH, Duncan R, Robert C, Geoffrey TT.	Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1999 Jul;48(1):43-52.	参考
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書					
5.3.3.4.1	Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golay KP, Baumann P, Pantaleo G, Eap CB.	Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir.	—	海外	Ther Drug Monit. 2001; 23 (5) : 553-5.	参考
5.3.3.4.2	Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ.	The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2001; 51 (3) : 213-7.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.3	Hendrix CW, Wakeford J, Wire MB, Lou Y, Bigelow GE, Martinez E, Christopher J, Fuchs EJ, Snidow JW.	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with amprevir in opioid- dependent subjects.	—	海外	Pharmacotherapy. 2004 ; 24 (9) : 1110-21.	参考
5.3.3.4.4	Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, Jatlow P.	Interaction of methadone with didanosine and stavudine.	—	海外	J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 ; 24 (3) : 241-8.	参考
5.3.3.4.5	Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery NF, Benowitz NL.	Phenytoin-induced methadone withdrawal.	—	海外	Ann Intern Med. 1981 ; 94 (3) : 349- 51.	参考
5.3.3.4.6	Cobb MN, Desai J, Brown LS Jr, Zannikos PN, Rainey PM.	The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63 (6) : 655-62.	参考
5.3.3.4.7	Eap CB, Bertschy G, Powell K, Baumann P.	Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone.	—	海外	J Clin Psychopharmacol. 1997 ; 17 (2) : 113- 7.	参考
5.3.3.4.8	Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D.	The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacokinetics of methadone.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 57 (5) : 600- 10.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.9	Jamois C., Smith P., Morrison R., Riek M., Patel A., Schmitt C., Morcos P.N., Zhang X.,	Effect of saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid) on the pharmacokinetics of methadone in opiate-dependent HIV-negative patients on stable methadone maintenance therapy.	—	海外	Addiction Biology (Addict. Biol.) (United Kingdom) July 1, 2009 14/3 (321- 327)ISSN: 1355- 6215eISSN: 1369- 1600CODEN: ADBIF	参考
5.3.3.4.10	Kharasch E.D., Walker A., Whittington D., Hoffer C., Bedynek P.S.,	Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity.	—	海外	Drug and Alcohol Dependence (Drug Alcohol Depend.) (Ireland) May 1, 2009 101/3 (158-168)ISSN: 0376-8716CODEN: DADED	参考
5.3.3.4.11	Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Walker A, Bedynek PS.	Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir.	—	海外	Anesthesiology. 2009 Mar; 110 (3) : 660-72.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.12	Cao YJ, Smith PF, Wire MB, Lou Y, Lancaster CT, Causon RC, Bigelow GE, Martinez E, Fuchs EJ, Radebaugh C, McCabe S, Hendrix CW.	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with fosamprenavir- ritonavir in opioid-dependent subjects.	—	海外	Pharmacotherapy. 2008 Jul; 28(7):863- 74.	参考
5.3.3.4.13	Arroyo E, Valenzuela B, Portilla J, Climent- Grana E, Pérez-Ruixo JJ, Merino E.	Pharmacokinetics of methadone in human- immunodeficiency-virus-infected patients receiving nevirapine once daily.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 2007 Jul; 63(7):669- 75. Epub 2007 May 1.	参考
5.3.3.4.14	Liu P, Foster G, Labadie R, Somoza E, Sharma A.	Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy.	—	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jan; 51(1):110-8. Epub 2006 Oct 30.	参考
5.3.3.4.15	Stocker H, Kruse G, Kreckel P, Herzmann C, Arasteh K, Claus J, Jessen H, Cordes C, Hintsche B, Schlote F, Schneider L, Kurowski M.	Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients.	—	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2004 Nov; 48(11):4148-53.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.16	Benmebarek M., Devaud C., Gex- Fabry M., Powell Golay K., Brogli C., Baumann P., Gravier B., Eap C.B.,	Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone	—	海外	Clinical Pharmacology and Therapeutics (Clin. Pharmacol. Ther.) (United States) July 1, 2004 76/1 (55-63)ISSN: 0009-9236CODEN: CLPTA	参考
5.3.3.4.17	McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G.	Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262).	—	海外	J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998; 18 (5) :435-43.	参考
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5.1	Foster DJ, Somogyi AA, White JM, Bochner F.	Population pharmacokinetics of (R) -, (S) - and rac-methadone in methadone maintenance patients.	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 57 (6) : 742- 55.	参考
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書					
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.1.3	Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ.	A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.	—	海外	Pain. 1986 ; 25 : 297-312.	参考
5.3.4.2.1	Inturrisi CE, Portenoy RK, Max MB, Colburn WA, Foley KM.	Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain.	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1990 May; 47 (5) : 565-77.	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 プラセボ対照						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.1.2 無治療対照						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.1.3 用量反応対照（プラセボ対照なし）						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.1.4 実薬対照（プラセボ対照なし）						
5.3.5.1.4.1	Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, Strasser F, Willey J, Bertolino M, Mathias C, Spruyt O, Fisch MJ.	Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, and double-blind study.	—	海外	J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 185-92.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.1.4.2	Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficarella C, Gebbia V, Riina S, Casuccio A, Mangione S.	Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management.	—	海外	Eur J Pain. 2008 Nov; 12 (8) : 1040-6. Epub 2008 Mar 18.	参考
5.3.5.1.5 外部（既存）対照（対照治療にかかわらず）						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	帝國製薬株式会社	TK-642 第II相試験 総括報告書	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2	Doris MW, Michael MK Sham, Daniel KH Ng, HM Ma.	An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population.	—	海外	Palliat Med. 2003 ; 17 (2) : 206-11.	参考
5.3.5.2.3	Miguel Angel Benitez-Rosario, Manuel Feria, Antonio Salinas-Martin, Luis Pedro Martinez-Castillo, José Javier Martin-Ortega.	Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain.	—	海外	Cancer. 2004 ; 101 : 2866-73.	参考
5.3.5.2.4	Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A.	Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients.	—	海外	J Clin Oncol. 2005 ; 23 (22) : 5229-34.	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.2.5	Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN.	Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users.	—	海外	Am J Cardiol. 2005 ; 95 (7) : 915-8.	参考
5.3.5.2.6	Krantz MJ, Lowery CM, Martell BA, Gourevitch MN, Arnsten JH.	Effects of methadone on QT-interval dispersion.	—	海外	Pharmacotherapy. 2005 ; 25 (11) : 1523-9.	参考
5.3.5.2.7	Parsons H.A., De La Cruz M., El Osta B., Li Z., Calderon B., Palmer J.L., Bruera E.,	Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain.	—	海外	Cancer (Cancer) (United States) January 15, 2010 116/2 (520-528)ISSN: 0008-543XelISSN: 1097-0142CODEN: CANCA	参考
5.3.5.2.8	Peng P, Tumber P, Stafford M, Gourlay D, Wong P, Galonski M, Evans D, Gordon A	Experience of methadone therapy in 100 consecutive chronic pain patients in a multidisciplinary pain center.	—	海外	Pain Medicine 2008; 9:786-94	参考
5.3.5.2.9	Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Hegraes L, Kaasa S, Dale O, Klepstad P	Opioid switching from morphine to methadone causes a minor but not clinically significant increase in QTc time : A prospective 9-month follow-up study.	—	海外	J Pain Symptom Manage 2006;32 (2) : 180-85	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1	帝國製薬株式会社	TK-642 長期投与試験 総括報告書 (中間報告)	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日 (Cut Off Date) 【継続中】	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.2	帝國製薬株式会社	TK-642 統合解析 統計解析報告書	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.3	帝國製薬株式会社	TK-642 統合解析 参考解析報告	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.4	帝國製薬株式会社	TK-642 第II相試験，長期投与試験 追加解析報告書	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.5	Nicholson AB (The Cochrane Collaboration) .	Methadone for cancer pain (Review) .	—	海外	The Cochrane Library. 2008.	参考
5.3.5.4.6	Center for Disease Control and Prevention	Drug overdose deaths - Florida, 2003-2009.	—	海外	MMWR. Morbidity and mortality weekly report; 60 (26) p869- 872, 2011	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.4.7	Strang John, Hall Wayne, Hickman Matt, Bird Sheila M	Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland.	—	海外	BMJ. 2010; 341: c4851	参考
5.3.5.4.8	帝國製薬株式会社	TK-642 第II相試験 追加解析報告書2	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.9	帝國製薬株式会社	TK-642 長期投与試験 追加解析報告書	—	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2005年10月27日 ～ 2006年1月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.2	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2006年1月27日～ 2006年4月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.3	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2006年4月27日～ 2006年7月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.4	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2006年7月27日～ 2006年10月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.5	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2006年10月27日 ～ 2007年1月26日	海外	他社資料	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6.6	Mallinckrodt Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report	2007年1月27日～ 2007年4月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.7	Mallinckrodt Inc.	Periodic (Annual) Safety Update Report	2007年4月27日～ 2008年4月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.8	Mallinckrodt Inc.	Annual PSUR 5.3.6 Reports of Postmarketing Experience	2008年4月27日～ 2009年4月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.9	Mallinckrodt Inc.	Annual PSUR 5.3.6 Reports of Postmarketing Experience	2009年4月27日～ 2010年4月27日	海外	他社資料	参考
5.3.6.10	Mallinckrodt Inc.	Periodic Safety Report	2010年4月28日～ 2011年3月14日	海外	他社資料	参考
5.3.6.11	Mallinckrodt Inc.	AEラインリスト	2005年12月～ 2006年2月26日	海外	他社資料	参考
5.3.6.12	Mallinckrodt Inc.	AEラインリスト	2006年2月27日～ 2011年9月3日	海外	他社資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	帝國製薬株式会社	TK-642 薬物動態学的試験 症例一覧表	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	社内資料	評価
5.3.7.2	帝國製薬株式会社	TK-642 第II相試験 症例一覧表	20██年██月██日～ 20██年██月██日	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧
5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.3	帝國製薬株式会社	TK-642 長期投与試験 症例一覧表	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日 (Cut Off Date) 【継続中】	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.1	Wolff K, Boys A, Rostami-Hodjegan A, Hay A, Raistrick D.	Changes to methadone clearance during pregnancy.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 2005 ; 61 (10) : 763-8.
5.4.2	Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J.	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.	—	海外	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. New York: McGraw-Hill ; 2008 : 81-7.
5.4.3	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) .	Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain. 2011 :	—	海外	2011 : (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf) Inactive Panel
5.4.4	PDQ® - National Cancer Institute.	Pain.	—	海外	2011 : (http://www.cancer.gov/canceropics/pdq/supportivecare/pain/HealthProfessional/page3)
5.4.5	Bryson J, Tamber A, Seccareccia D, Zimmermann C.	Methadone for treatment of cancer pain.	—	海外	Curr Oncol Rep. 2006 ; 8 (4) : 282-8.
5.4.6	Gray A.	Systematic review of the safety of buprenorphine, methadone and naltrexone 2007 Third Meeting of Technical Development Group for the WHO "Guidelines for psychosocially assisted pharmacotherapy of opioid dependence".	—	海外	2007 ; 17-21. Geneva, Switzerland.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.7	US Department of Justice National Drug Intelligence Center.	Methadone Diversion, Abuse, and Misuse: Deaths Increasing at Alarming Rate.	—	海外	2007 : (http://www.usdoj.gov/ndic/pubs25/25930/25930p.pdf)
5.4.8	CSAT, SAMHSA.	A National Assessment of Methadone - Associated Mortality : Background Briefing Report.	—	海外	2004 : (http://pain-topics.org/pdf/CSAT_Methadone_Briefing.pdf)
5.4.9	CSAT, SAMHSA.	Methadone-Associated Mortality: Report of a National Assessment.	—	海外	2003 : (http://www.dpt.samhsa.gov/pdf/medications/methadone_mortality2003/CSAT1_RE_V.pdf)
5.4.10	CSAT, SAMHSA.	Summary Report of the Meeting: Methadone Mortality – A Reassessment.	—	海外	2007 : (http://www.dpt.samhsa.gov/pdf/Methadone_Report_10%2018%2007_Brief%20w%20attch.pdf)
5.4.11	WHO.	Methadone Risk of QT prolongation and Torsade de pointes (France Afssps) .	—	海外	WHO Pharmaceutical Newsletter. 2007 ; No.1 : 1-2. (http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.12	FDA (US) .	FDA Public Health Advisory—Methadone Use Pain Control May Result in Death & Life-Threatening Changes in Breathing and Heart Beat.	—	海外	2006 : (http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/methadone.htm)
5.4.13	MHRA (UK) .	Risk of QT interval prolongation with methadone.	—	海外	Current Problems in Pharmacovigilance: 2006 ; 31 : 6. (http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/CurrentProblemsinPharmacovigilance/CON2023859)
5.4.14	MEDSAFE (New Zealand) .	Cardiac Vigilance Recommended for Methadone.	—	海外	2005 : (http://www.medsafe.govt.nz/Profes/PUarticles/methadone.htm)
5.4.15	WHO.	Methadone: Risk of QT prolongation (Sweden MPA) .	—	海外	WHO Pharmaceutical Newsletter. 2004 ; No.4 : 5-6. (http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2004_4.pdf)
5.4.16	厚生労働省医薬食品局審査管理課長	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と 催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について	—	国内	薬食審査発1023第1号 平成21年10月23日

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.17	日本循環器学会、日本心臓病学 会、日本心電学会、日本不整脈 学会、	QT延長症候群（先天性・二次性）とBrugada症 候群の診療に関するガイドライン（2005-2006 年度合同研究班報告）。	—	国内	Circulation Journal. 2007 ; 71 (Suppl. IV) : 1257-70. (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_ohe_d.pdf)
5.4.18	Lauren Shaiova. Ann Berger. Craig D Blinderman. Eduardo Bruera. Mellar P Davis. Susan Derby. Charles Inturrisi. Jill Kalman. Davendra Mehta. Marco Pappagallo. Eugene Perlov.	Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care.	—	海外	Palliative and Supportive Care. 2008 ; 6 : 165-76.
5.4.19	Craig A Kornick, Michael J Kilborn, Juan Santiago-Palma, Glenn Schulman, Howard T Thaler, Deborah L Keefe, Alexander N Katchman, John C Pezzullo, Steven N Ebert, Raymond L Woosley, Richaed Payne, Paolo L Manfredi.	QTc interval prolongation associated with intravenous methadone.	—	海外	Pain. 2003 ; 105 : 499-506.
5.4.20	Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS.	Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes.	—	海外	Pharmacotherapy. 2003 ; 23 (6) : 802-5.
5.4.21	Reddy S, Fisch M, Bruera E.	Oral methadone for cancer pain: no indication of Q- T interval prolongation or torsades de pointes.	—	海外	J Pain Symptom Manage. 2004 ; 28 (4) : 301-3.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.22	Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RS.	Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome?	—	海外	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 ; 89 (5) : F390-3.
5.4.23	Van Baar AL, Fleury P, Soepatmi S, Ultee CA, Wesselman PJ.	Neonatal behavior after drug dependent pregnancy.	—	海外	Arch Dis Child. 1989 ; 64 (2) : 235-40.
5.4.24	Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD.	Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal.	—	海外	Obstet Gynecol. 2002 ; 100 (6) : 1244-9.
5.4.25	McCarthy JJ, Leamon MH, Parr MS, Anania B.	High-dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcomes.	—	海外	Am J Obstet Gynecol. 2005 ; 193 : 606-610.
5.4.26	FDA.	Pregnancy "Category C" Labeling.	—	海外	(<a href="http://www.fda.gov/Cder/h
andbook/categc.htm">http://www.fda.gov/Cder/h andbook/categc.htm)
5.4.27	TERIS.	METHADONE (Agent Number: 2324) .	—	海外	Bibliographic Search Date : 05/06. Review Date : 10/06.
5.4.28	Kaltenbach KA.	Effects of in-utero opiate exposure: new paradigms for old questions.	—	海外	Drug Alcohol Depend. 1994 ; 36 : 83-87.
5.4.29	Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L.	Opioid dependence during pregnancy. Effects and management.	—	海外	Obstet Gynecol Clin North Am. 1998 ; 25 (1) : 139- 151.
5.4.30	Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M (The Cochrane Collaboration) .	Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women.	—	海外	The Cochrane Library. 2008 ; (2) : CD006318.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.31	Nair Murali K; Patel Krunal; Starer Perry J	Ciprofloxacin-induced torsades de pointes in a methadone-dependent patient.	—	海外	Addiction (Abingdon, England); 103 (12) p2062-4
5.4.32	F.A.van Gaalen etc.	Sudden hearing loss after a methadone overdose	—	海外	Eur Arch Otorhinolaryngol (2009) 266:773-774
5.4.33	Bret J Christenson Andrew RP Marjala	Two Cases of Sudden Sensorineural Hearing Loss After Methadone Overdose	—	海外	The Annals of pharmacotherapy; 44 (1) : 207-210
5.4.34	Lynn R. Webster, MD Youngmi Choi, PhD, Himanshu Desai, MD, Linda Webster, RPSGT, and Brydon J.B. Grant, MD	Sleep-Disordered Breathing and Chronic Opioid Therapy	—	海外	American Academy of Pain Medicine 2008;9 (4) :425-432
5.4.35	Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J.	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.	—	海外	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. New York: McGraw-Hill ; 2008 : 2729-32.
5.4.36	Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A.	The effects of methadone and its role in fatalities.	—	海外	Hum Psychopharmacol. 2004 ; 19 (8) : 565-76.
5.4.37	Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, Bruera E.	The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study.	—	海外	J Palliat Med. 2010 Jan; 13 (1) :33-8.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.38	Berde CB, Beyer JE, Bournaki MC, Levin CR, Sethna NF.	Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7-year-old children.	—	海外	J Pediatr. 1991 Jul;119 (1 Pt 1):136-41.
5.4.39	仏国 afssaps	メタドンAP-HP®カプセルのリスク管理計画	—	海外	http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1659c78c990453ba9fb649fb557cc7c8.pdf
5.4.40	米国FDA	メタドン塩酸塩注射液の改訂添付文書	—	海外	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist
5.4.41	米国FDA	Opioid Drugs and Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)	—	海外	http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm
5.4.42	ニュージーランドMEDSAFE	Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes - the facts	—	海外	http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/DrugInducedQTProlongation.htm
5.4.43	WHO	METHADONE -- Risk of QT prolongation	—	海外	WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER 2004, No.1

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.44	Wouldes Treacia A; Woodward Lianne J;	Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome.	—	海外	Neurotoxicology and teratology. 32 (3) p406-13, 2010
5.4.45	Hamilton R; McGlone L; MacKinnon J R; Russell H C; Bradnam M S; Mactier H;	Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy.	—	海外	British journal of ophthalmology; 94 (6) p696-700, 2010
5.4.46	Brian J. Cleary, Jean M. Donnelly, Judith D. Strawbridge, Paul J. Gallagher, Tom Fahey, Martin J. White, Deirdre J. Murphy;	Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study.	—	海外	American journal of obstetrics and gynecology; 204 (2) p139.e1-9, 2011
5.4.47	Liu Anthony J W; Jones Michael P; Murray Henry; Cook Colleen-Maree; Nanan Ralph;	Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy.	—	海外	Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology; 50 (3) p253-8, 2010
5.4.48	Burns Lucy; Conroy Elizabeth; Mattick Richard P;	Infant mortality among women on a methadone program during pregnancy.	—	海外	The new England journal of medicine 363 (24) :2320-31, 2010
5.4.49	Hendree E. Jones; Karol Kaltenbach; Sarah H. Heil; Susan M. Stine; Mara G. Coyle; Amelia M. Arria; Kevin E. O'Grady; Peter Selby; Peter R. Martin; Gabriele Fischer ;	Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure.	—	海外	The new England journal of medicine 363 (24) :2320-31, 2010

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.50	Parikh R; Hussain T; Holder G; Bhoyar A; Ewer A K:	Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. Archives of disease in childhood.	—	海外	Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition; 96 (2) pF141-3, 2011
5.4.51	Pizarro David; Habli Mounira; Grier Marquia; Bombrys Annette; Sibai Baha; Livingston Jeffrey:	Higher maternal doses of methadone does not increase neonatal abstinence syndrome.	—	海外	Journal of substance abuse treatment; 40 (3) p295-298, 2011
5.4.52	Jansson Lauren M; Dipietro Janet A; Velez Martha; Elko Andrea; Williams Erica; Milio Lorraine; O'Grady Kevin; Jones Hendree E:	Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine.	—	海外	Neurotoxicology and teratology; 33 (2) p240-243, 2011
5.4.53	Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M.	Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance.	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1975;72 (8) :3092-6.
5.4.54	Cruciani RA, Sekine R, Homel P, Lussier D, Yap Y, Suzuki Y, Schweitzer P, Yancovitz SR, Lapin JA, Shaiova L, Sheu RG, Portenoy RK.	Measurement of QTc in patients receiving chronic methadone therapy.	—	海外	J Pain Symptom Manage. 2005 Apr; 29 (4) :385-91.
5.4.55	世界保健機関（WHO）編，武田文和訳	がんの痛みからの解放（WHO方式がん疼痛治療法） 第2版	—	海外	金原出版株式会社，1996.14-19

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.56	WHO Pain & Palliative Care Communications Program.	Methadone: an essential analgesic to manage pain in cancer.	—	海外	Cancer Pain Release. 2005 ; 18 (1) ; (http://www.whocancerpain.wisc.edu/18_1.index?q=no de/101)
5.4.57	World Health Organization.	WHO Model Lists of Essential Medicines 14th List. 2005	—	海外	Essential Medicines 14th List. 2005 ; (http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf)
5.4.58	Scholes CF.	Methadone titration in opioid-resistant cancer pain.	—	海外	Eur J Cancer Care. 1999 ; 8 (1) ; 26-9.
5.4.59	日本緩和医療学会	がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編. Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療 ガイドライン.	—	国内	真興交易(株)医書出版部. 2000.26-37
5.4.60	Donny EC, Brasser SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL.	Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers.	—	海外	Addiction. 2005 ; 100 (10) ; 1496-509.
5.4.61	Mercadante S.	Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects.	—	海外	Cancer. 1999 ; 86 (9) ; 1856-66.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.62	Fredheim O.M.S.,Kaasa S.,Dale O.,Klepstad P.,Landro N.I.,Borchgrevink P.C.,	Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: A nine-month follow-up study	—	海外	Palliative Medicine (United Kingdom) February 22, 2006 20/1 (35-41)ISSN: 0269-2163CODEN: PAMDE
5.4.63	Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A.	A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and parenterally administered methadone.	—	海外	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1967 ; 8 (3) : 415-26.
5.4.64	Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F.	A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain.	—	海外	J Pain Sympt Manag. 1986 ; 1 (4) : 203-207.
5.4.65	Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L.	Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced cancer patients followed up at home.	—	海外	J Clin Oncol. 1998 ; 16 (11) : 3656-61.
5.4.66	Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J.	Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomised, double blind study.	—	海外	Pain. 1989 ; 38 : 151-57.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.67	平賀 一陽	日本におけるがん患者の有痛率およびその鎮痛法の実態に関する研究 -除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状に関する研究-	—	国内	厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究（200401221A） 分担研究報告書
5.4.68	特定非営利活動法人日本緩和医療学会 健康保険・介護保険対策委員会	要望書	—	国内	平成19年7月6日 (http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-17h.pdf)
5.4.69	第14回 未承認薬使用問題検討会議	ワーキンググループ検討結果報告書（資料2-3）	—	国内	第14回 未承認薬使用問題検討会議（平成19年10月29日開催） (http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1029-7d.pdf)
5.4.70	Nilsson MI, Meresaar U, Änggård E.	Clinical pharmacokinetics of methadone.	—	海外	Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1982 ; 74 : 66-9.
5.4.71	Nilsson MI, Änggård E, Holmstrand J, Gunne LM.	Pharmacokinetics of methadone during maintenance treatment : adaptive changes during the induction phase.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1982 ; 22 (4) : 343-9.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施 期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他
5.4.72	U.S. Department of Veterans Affairs (US).	Methadone Dosing Recommendations for Treatment of Chronic Pain.	—	海外	http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Clinical%20Recommendations/Methadone,%20Dosing%20Recommendations.pdf

提出すべき資料がない項目リスト

モジュール	CTD No.- 資料番号	表 題
第3部	3.2.S.1	一般情報
	3.2.S.2	製造
	3.2.S.3	特性
	3.2.S.4	原薬の管理
	3.2.S.5	標準品又は標準物質
	3.2.S.6	容器及び施栓系
	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.P.1	製剤及び処方
	3.2.P.2.1	製剤成分
	3.2.P.2.2	製剤
	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
	3.2.P.3.1	製造者
	3.2.P.3.2	製造処方
	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
	3.2.P.4	添加剤の管理
	3.2.P.5.1	規格及び試験方法
	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.5.5	不純物の特性
	3.2.P.6	標準品又は標準物質
	3.2.P.7	容器及び施栓系
	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.A	その他
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.1	分析法及びバリデーション試験
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.3	参考文献

提出すべき資料がない項目リスト

モジュール	CTD No.- 資料番号	表 題
第5部	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	5.3.5.1.1	プラセボ対照
	5.3.5.1.2	無治療対照
	5.3.5.1.3	用量反応対照（プラセボ対照なし）
	5.3.5.1.5	外部（既存）対照（対照治療にかかわらず）
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書