

[総 説]

がん疼痛患者におけるメサドンの使用方法に関する文献的考察

国分 秀也^{*1} 中澤 慧州^{*1} 龍 恵美^{*2} 的場 元弘^{*3}^{*1} 東京薬科大学薬学部^{*2} 長崎大学病院薬剤部^{*3} 青森県立中央病院

(2020年6月5日受理)

【要旨】 現在、メサドンは世界各国で使用され、がん疼痛治療に有用性の高い製剤とされている。しかし、メサドンは薬物動態が複雑であり、呼吸抑制やQT延長といった重篤な副作用を起こす可能性が指摘されている。また、本邦で上市されているメサドン製剤は、5mgと10mgの錠剤のみであり、その使用方法も海外におけるガイドラインや各国の使用法と異なる部分が存在する。そこで、今回、海外および本邦で公表された論文を幅広く検索し、メサドンの使用方法について検討した。

キーワード：がん疼痛、メサドン、オピオイド

緒 言

2013年3月、本邦においてメサドン内服錠が上市され、現在まで難渋するがん疼痛患者に使用されてきた。メサドンは、1937年にドイツで合成されたジフェニルヘプタン誘導体であり、WHO（世界保健機関）がん疼痛治療法の第3段階に位置し、有用性の高い製剤として従来より世界各国で使用されている¹⁾。メサドンは、脂溶性の塩基性薬物（ $pK_a = 9.2$ ）であり、薬理作用としてはオピオイド μ 受容体作用およびN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体遮断作用を有している。また、メサドンは光学異性を有し、R-メサドンの $\mu 1$ 受容体親和性は、モルヒネよりもわずかに小さく、S-メサドンよりも約10倍大きい（IC₅₀；R-メサドン3.01nM、S-メサドン26.4nM、モルヒネ2.55nM²⁾。動物実験において、侵害受容性疼痛モデルおよび脊髄神経部分結紮モデルともに、モルヒネよりもメサドンのほうが鎮痛効果は強かった³⁾。これらのことから、がん疼痛治療に有効であり、NMDA受容体遮断作用を有していることから神経障害性疼痛にも期待されている。また、副作用として、QT延長が知られており、*in vitro*において他のオピオイドよりもQT延長を起こしやすいことが確認されている⁴⁾。

メサドンの薬物動態的特徴として、経口剤の生物学的利用率は約85%と高く、ほとんど肝臓で代謝され、肝抽出率が低いこと、肝クリアランスは、代謝酵素活性の変化で変動すると考えられる。また、メサドンは、肝代謝酵素であるCYP3A4、CYP2B6、CYP2D6で代謝され、代謝産

物は薬理的に不活性な物質である。さらに、メサドンは、急性期反応蛋白質である α_1 酸性糖蛋白と強く結合し、また、がん性疼痛の患者において α_1 酸性糖蛋白は上昇していることが予想される。 α_1 酸性糖蛋白が高い状態においても、メサドンの肝抽出率が低いことから総血中メサドン濃度は上昇するが、遊離型血中メサドン濃度は変化しないと考えられ、薬効には影響を及ぼさないと考えられる。メサドンのPK/PD試験において、がん性疼痛16名に対し、メサドンを20～25（mg/h）15分で投与し、投与後2、5、10、15、30、60、90、120、180、240、300分時点での血漿中メサドン濃度と効果および副作用を測定したところ、平均の疼痛緩和率は75%であり、疼痛が50%軽減した平均血漿メサドン濃度は0.359 μ g/mL、50%鎮静した平均血漿メサドン濃度は0.336 μ g/mLとほぼ同等であった⁵⁾。

メサドンは、現在、多くの臨床研究報告がなされており、世界各国で臨床使用されているが、臨床効果が高い反面、重篤な副作用を発現する可能性がある。今回、メサドンを適正に使用できるようにメサドンの臨床試験報告についてまとめ、考察を行った。

文献抽出方法

2019年6月19日現在において、PubMedのClinical Queries (Clinical Study Categories)を用い、以下の用語で検索を行った。

“methadone AND cancer pain”

“methadone AND neuropathic pain”

“methadone AND QTc”

“methadone AND respiratory depression”

また、2019年11月6日現在において、医学中央雑誌で

以下の用語および条件で検索を行った。

“メサドン AND がん性疼痛”

“メサドン AND 神経障害性疼痛”

“メサドン AND QT 延長”

“メサドン AND 呼吸抑制”

(条件；原著または症例報告，日本語または英語)

さらに，PubMed および医学中央雑誌の検索結果を，以下の①～③の内容で文献を絞り，「がん性疼痛」「神経障害性疼痛」「QT 延長」「呼吸抑制」「オピオイドスイッチング」の項目ごとにまとめた。各項目で RCT がなかった場合，がん性疼痛患者以外の対象試験も加えることとした。また，RCT および観察研究が少ない場合，必要に応じて症例報告も加えることとした。

- ① がん性疼痛の人を対象としたメサドンの鎮痛効果および副作用を検討した試験を抽出した。
- ② 人を対象としたメサドンの神経障害性疼痛に対する効果を検討した試験を抽出した。
- ③ メサドンとオピオイドスイッチングし，効果および副作用を検討した試験を抽出した。

抽出文献

1. 検索結果

PubMed

“methadone AND cancer pain” 全 360 件

“methadone AND neuropathic pain” 全 117 件

“methadone AND QTc” 全 134 件

“methadone AND respiratory depression” 全 165 件

医学中央雑誌

“メサドン AND がん性疼痛” 全 20 件

“メサドン AND 神経障害性疼痛” 全 4 件

“メサドン AND QT 延長” 全 5 件

“メサドン AND 呼吸抑制” 全 5 件

以上の検索結果より，文献抽出方法①～③の条件で絞り，がん性疼痛 11 件，神経障害性疼痛 7 件，QT 延長 15 件，呼吸抑制 6 件，オピオイドスイッチング 20 件を抽出した。

2. がん性疼痛

全 11 件が抽出され，RCT 7 件，前向き試験 2 件，後向き試験 2 件について記載した。

2-1. オピオイドナীবあるいは強オピオイドナীবからメサドンを使用したがん疼痛患者の臨床試験 (表 1-1)

オピオイドナীবを対象とした RCT は 1 報，強オピオイドナীবを対象とした RCT は 2 報であり，全 5 報であった。RCT では，モルヒネとの比較が 3 報⁶⁻⁸⁾，経皮吸収型フェンタニルとの比較が 1 報⁷⁾であり，いずれの報告も効果および副作用とも同等であった。2 報の観察研

究^{9, 10)}では，鎮痛効果は良好であり，重篤な副作用は認められていない。このことから，強オピオイドナীবのがん疼痛患者に対するメサドン (15 mg/day 以下) の投与は，他の強オピオイドと同等であり，効果および安全性ともに良好と考えられた。また，オピオイドの増量速度を表すオピオイドエスカレーションインデックス (Opioid Escalation Index: OEI) において，文献 6) は同等，文献 7) はメサドン群で有意に低いという結果を示している。

2-2. がん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験

(表 1-2)

がん疼痛患者を対象とした臨床試験は，RCT が 4 報で全 6 報であった。RCT では，モルヒネとの比較が 3 報¹¹⁻¹³⁾，経皮吸収型フェンタニルとの比較が 1 報¹⁴⁾であり，いずれの報告も効果および副作用とも同等であった。また，OEI は，2 報^{11, 14)}の RCT でメサドンで有意に低いことが報告されており，文献 7) の RCT においても同様の結果であった。2 報の観察研究^{15, 16)}では，鎮痛効果は良好であり，重篤な副作用は認められていない。このことから，メサドンは，モルヒネや経皮吸収型フェンタニルと効果および副作用とも違いはなく，OEI は他の強オピオイドに比べ小さいことから，鎮痛耐性が起きづらいと考えられた。

3. 神経障害性疼痛

全 7 件が抽出され，RCT 3 件，前向き試験 2 件，後向き試験 2 件について記載した。

3-1. 神経障害性疼痛をもつがん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験 (表 2-1)

神経障害性疼痛をもつがん疼痛患者を対象とした臨床試験は，RCT が 1 報で全 3 報であった。RCT¹⁷⁾では，フェンタニルとの比較で，鎮痛効果は同等であり，重篤な副作用はなかった。2 報の観察研究^{18, 19)}においても，鎮痛効果は良好であり，重篤な副作用は認められていない。文献 9) において，神経障害性疼痛を含む患者は約 50% おり，メサドン投与により，中度疼痛および重度疼痛は有意に減少した。また，文献 16) の頭頸部がんで放射線の口内炎による侵害受容性疼痛あるいは神経障害性疼痛をもつ患者を対象とした試験において，メサドン群は経皮吸収型フェンタニル群と比較して非劣性であり，副作用に違いはなかった。このことから，神経障害性疼痛をもつがん患者に対するメサドンの投与は，他の強オピオイドと同等に有効であり，重篤な副作用の発現は少ないと考えられた。しかし，臨床試験が不足している状態である。

3-2. 神経障害性疼痛をもつ非がん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験 (表 2-2)

神経障害性疼痛をもつ非がん疼痛患者を対象とした臨床試験は，RCT が 2 報で全 4 報であった。RCT^{20, 21)}では，2 報ともプラセボとの比較で，メサドンにおいて有意に鎮

表1 がん性疼痛に関する臨床試験

1-1 オピオイドナীবあるいは強オピオイドナীবからメサドンを使用したがん疼痛患者の臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
6	RCT	強オピオイド投与のないがん疼痛患者	経口メサドン (7.5 mg × 2/day) 49名, 徐放性経口モルヒネ (15 mg × 2/day) 54名で比較	・鎮痛効果・副作用同等 ・メサドン群で有意に中止例が多い ・OEI同等
7	RCT	強オピオイド投与のないがん疼痛患者	経口モルヒネ 60 mg/day (36名), 経皮吸収型フェンタニル 0.6 mg/day (36名), メサドン 15 mg/day (36名) を比較	・鎮痛効果・副作用同等 ・OEIはメサドン群で有意に低い
8	RCT	オピオイドナীবのがん疼痛患者	モルヒネ溶液群 27名; 4時間おきに1回4mgから開始し, 最大1回24mgまで経口投与 メサドン溶液群 27名; 3日目までは6時間おきに3日目以降は8時間おきに1日8mgから最大1日28mgで経口投与	疼痛強度は, 両群とも治療開始2日後に明らかに低下し, 試験14日目まで維持し続けた. 副作用は, モルヒネ群で有意に口渇を起こし, メサドン群で頭痛が有意に高かった. QOLは両群とも有意差はなかった
9	後向き研究	強オピオイド投与のないがん疼痛患者 56名	メサドン投与量 (中央値 5 mg/day) で開始	中度疼痛 (53.8% → 20.1%) および重度疼痛 (46.2% → 11.4%) は有意に減少した
10	前向き研究	がん疼痛患者	オピオイドナীবのがん疼痛患者 19名 モルヒネからメサドンへ切り替えた 5名 ・メサドン経口を1回3-5mgを1日3回投与. モルヒネからの切り替え患者は, 50%のモルヒネに相当するメサドンの用量を投与	・鎮痛 VAS 2.5-4.5 と比較的良好 ・便秘 12人, 口渇 8人, 眠気 4人, 発汗 5人, 嘔気嘔吐 4人 ・79歳の高齢患者で混乱

1-2 がん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
11	RCT	がん疼痛患者 40名	徐放性モルヒネ群 20名; 32.5 mg/day で開始 経口メサドン群 20名; 13.6 mg/day で開始	・OEIはメサドン群で有意に低い ・疼痛 VAS は同等
12	RCT	がん疼痛患者	モルヒネ静注群 10名 メサドン静注群 8名	投与間隔は 3.9 時間であり, 両群で同等
13	RCT クロスオーバー試験	がん疼痛患者	1群 (25例); モルヒネ 8mg, 16mg, メサドン 8mg, 16mg 2群 (20例); モルヒネ 16mg, 32mg, メサドン 16mg, 32mg 3群 (32例); モルヒネ 8mg, 16mg, メサドン 12mg, 24mg 4群 (15例); モルヒネ 16mg, 32mg, メサドン 24mg, 48mg	メサドン筋注における投与後1時間おきに6時間までの疼痛および副作用は同等
14	RCT 非劣性試験	がん疼痛患者	フェンタニルパッチ群 40名 (12 μ g/h) メサドン群 42名 (2.5 mg × 2/day)	・1, 3週間目において, メサドン群はフェンタニルパッチ群と比較して非劣性 ・治療成功率は, 1週目でメサドン群はフェンタニルパッチ群と比較して非劣性 ・OEIは, メサドン群で有意に低い ・副作用は両群で同等
15	前向き研究	がん疼痛患者 8名	メサドン 20 mg × 2/day で投与し 12日間調査	効果なし 2名, 軽度改善 1名, 中度改善 4名, 高度改善 1名. 不安が平均で 2.5 から 1.5 に減少し, 眠気が平均で 0.9 から 1.3 に増加. QTc は, 3名の患者で 0.45 s 以上に上昇したが, 臨床的に問題ない範囲であった
16	後向き研究	がん疼痛患者 196名	経口メサドン開始投与量 オピオイドナীব患者; 1回3mg 8時間おき 1日60mg以下のモルヒネ使用患者; 1回5mg 8時間おき 1日70-90mgのモルヒネ使用患者; モルヒネ投与量の1/4量 1日100mg以上のモルヒネ使用患者; モルヒネ投与量の1/6量	・がん性疼痛スコア (中央値) は, 試験開始時 40, 試験7日目 19, 試験90日目 15.4 と改善 ・副作用 (眠気 43.1%, 混乱 28.3%, 口渇 26.7%, 嘔気 24.4%, 嘔吐 21.9%, 便秘 32.1%, 呼吸困難 20.6%) は悪化, 不眠症は 30.4% で改善

※ OEI; Opioid Escalation Index, VAS; visual analog scale.

表 2 神経障害性疼痛に関する臨床試験

2-1 神経障害性疼痛をもつがん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
17	RCT	神経障害性疼痛の頭頸部がん患者	メサドン群 26 名 (4mg/day が 6 名, 5mg/day が 16 名, 10mg/day が 4 名), フェンタニル群 26 名 (12 μ g/h が 18 名, 25 μ g/h が 8 名)	・ 5 週間後の疼痛スコアの減少は, 両群で有意差なし ・ 耐え難い副作用の症例はなし
18	後向き研究	がん疼痛患者 34 名 (神経障害性疼痛 18 名, 非神経障害性疼痛 16 名)	モルヒネあるいはヒドロモルフォンからメサドンへ, またはメサドンからモルヒネあるいはヒドロモルフォンへ変換 (3DS 法で経口モルヒネ換算量: 経口メサドン量 = 10:1)	神経障害性疼痛群; 疼痛 VAS はモルヒネあるいはヒドロモルフォン投与時 53, メサドン投与時 47 と有意差なし 非神経障害性疼痛群; 疼痛 VAS はモルヒネあるいはヒドロモルフォン投与時 50, メサドン投与時 40 と有意差なし
19	前向き研究	神経障害性疼痛のある非がん性およびがん性疼痛患者 18 名	経口メサドン 2-5mg \times 3/day	・ 疼痛 VAS は有意に低下 ・ アロデニア患者 13 名のうち, 9 名が完全緩解, 4 名が部分緩解し, 全患者で効果を示した ・ 嘔気, 眠気, 便秘など一般的な副作用であり, メサドンによる試験中止例はなかった

2-2 神経障害性疼痛をもつ非がん疼痛患者にメサドンを使用した臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
20	RCT	慢性神経障害性疼痛患者 18 名	メサドン錠群; 奇数日に 1 回 10mg or 20mg を 10 時間ごとに投与 プラセボ群; 偶数日にプラセボ錠を 1 回 2 錠 10 時間ごとに投与	プラセボ群に比べメサドン錠群は, 有意に疼痛スコアが減少
21	RCT クロスオーバー試験	帯状疱疹治療後, 神経障害性疼痛のある患者 10 名	メサドン群 5mg とプラセボ薬を 3 週間ごとに投与	プラセボと比較してメサドンでは, 自発痛および誘発痛ともに有意に減少した
22	後向き研究	慢性神経障害性疼痛患者 13 名	メサドン 2.5 or 5mg \times 2/day で開始	・ メサドンを継続できた患者 9 名 ・ 疼痛改善率 43%, 生活の質改善 47%, 睡眠の質改善 30% ・ 眠気 46%, 嘔気 39%, 便秘 31%, 嘔吐 15%
23	前向き研究	神経障害性疼痛 50 名	他のオピオイドからメサドンへ変換	・ 26 名で疼痛改善あり試験を完了 ・ 試験完了患者のうち眠気 7 名, 便秘 1 名, 嘔気 1 名が軽度発症 ・ 試験完了できなかった患者のうち嘔気 11 名, 眠気 6 名, 便秘 2 名が重症化したため試験を中止

痛効果が良好であった。2 報の観察研究^{22, 23)} では, 鎮痛効果は良好であり, 重篤な副作用は認められていない。このことから, 神経障害性疼痛をもつ非がん患者に対するメサドンの投与は, 有効であると考えられたが, 臨床試験が不足している状態である。

4. QT 延長

全 15 件が抽出され, 前向き試験; 4 件, 後向き試験; 10 件, 症例報告; 1 件について記載した。

4-1. がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験 (表 3-1)

がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験は, 観察研究が 5 報²⁴⁻²⁸⁾ であった。いずれの報告も一定の割合で QT 延長を示したが, 重篤なものはなく, 文献 24) の報告でメサドン投与量の違いによる QT 延長の程度の違いはなかったとされている。このことから, がん患者におけるメサドンの使用は, QT 延長のリスクはあるが, 投与量によ

る違いは不明である。

4-2. 非がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験 (表 3-2)

非がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験は, 観察研究が 4 報, 症例報告が 1 報であった。他のオピオイドと比較した 2 報の観察研究^{29, 30)} において, QT 間隔の有意な増加はなく, QTc 500ms 以上を示した 1 例を除き重篤なものはなかった。また, メサドン投与量の違いによる QT 延長の程度の違いはなく一定の割合で QT 延長を示すとした報告³¹⁾, メサドンを併用すると有意な QT 延長を示すとした報告³²⁾ があり, いずれも重篤な QT 延長は認められていない。症例報告³³⁾ では, CYP3A4 阻害剤および P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用で QT 間隔 510ms を示したとしている。このことから, 非がん患者におけるメサドンの使用は, QT 延長のリスクはあるが, 投与量による違いは不明である。イトラコナゾールなどの

表 3 QT 延長に関する臨床試験

3-1 がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
24	後向き研究	がん疼痛患者	経腸メサドン低用量群 91 名 (1-29 mg) 経腸メサドン中用量群 52 名 (30-59 mg) 経腸メサドン高用量群 60 名 (60 mg 以上)	・ QT 延長; 低用量群 50/91 (55%), 中用量群 37/52 (71%), 高用量群 43/60 (72%) ・ 500 ms を超える QT 延長; 低用量群 10/91 (11%), 中用量群 4/52 (4%), 高用量群 7/60 (12%)
25	前向き研究	がん疼痛患者 28 名	モルヒネ換算 60 mg/day 以上使用から経口メサドン変換 (1:5)	・ 経口メサドン初回平均用量; 67.1 mg/day (12-390 mg/day) ・ 平均 QTc 間隔は, 400 ms から 430 ms へ有意に上昇
26	後向き研究	疼痛患者 130 名 (うち 78 名ががん患者) 非がん患者 52 名	がん患者; メサドン投与量 2.5-97.5 mg/day 非がん患者; メサドン投与量 2.5-60 mg/day QT 間隔を調査	・ TdP のリスクの可能性があり 50% (男性 QTc 440 ms, 女性 QTc 450 ms) ・ TdP の明確なリスクあり 5% (QTc 500 ms 以上)
27	前向き研究	がん疼痛患者 100 名	・ メサドン投与量 (中央値 23-28 mg/day) ・ QTc を調査	・ QTc 正常値 (男性 > 430 ms, 女性 > 450 ms) を超えた症例は, ベースライン 28%, 2 週後 31%, 4 週後 8%, 8 週後 11% ・ QTc 500 ms を超えた症例は, 2 週間後の 1 例 ・ QTc が正常値を超えていた症例では, 有意に QTc が延長した
28	後向き研究	小児がん患者 37 名	・ メサドン平均投与量 27 mg/day	平均 QTc は, メサドン使用前よりも長かった (437.6 ms vs. 446.5 ms)

3-2 非がん患者を対象とした QT 延長の臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
29	後向き研究	慢性疼痛 (非がん性) 患者 8 名	・ 経口モルヒネ徐放製剤から経口メサドンへ 4-6:1 で 3DS でスイッチ (平均メサドン投与量 51-57 mg/day) ・ QTc を調査	・ QTc の有意な増加ではなかった ・ 不整脈は起こらなかった
30	前向き研究	疼痛患者	経口メサドン群 82 名 (60 mg/day 以下) 他のオピオイド使用群 102 名 研究登録後 1, 3, 6 カ月目に心電図検査	・ QT 間隔は両群で 6 カ月間変動はなかった ・ QT 間隔 470 ms 以上の割合はメサドン群 6%, 対象群 5% と有意差なし ・ メサドン群で 500 ms 以上の QT 延長が 1 名
31	後向き研究	3 カ月以上 MMT でメサドン投与量が安定している患者 180 名	心電図検査実施	・ 平均メサドン用量; 80.4 ± 27.5 mg ・ 平均 QT 間隔; 420.9 ± 21.1 ms ・ 15 人 (8.3%) で 450 ms 以上 ・ 3 人 (1.7%) で 470 ms 以上 ・ メサドン用量と QT 延長は有意な関連はない
32	後向き研究	メサドンでの治療を行っている患者	メサドン使用あり群 (ON 群) 134 名 メサドン使用なし群 (OFF 群) 404 名 ・ 心電図検査実施	・ 平均メサドン用量 77 mg ・ ON 群の平均 QT 間隔は 436 ms で OFF 群 (423 ms) に比べ有意に長かった
33	症例報告	42 歳女性, 2 型糖尿病, HIV を患っており, 交通事故による慢性疼痛により 300 mg/day のメサドンを投与		QT 間隔 510 ms. イトラコナゾール併用あり. メサドン中止した後 QT 間隔は 475 ms を示した

CYP3A 阻害剤および P-gp 阻害剤併用は, メサドンの QT 延長リスクを高める可能性がある。

4-3. QT 延長のリスク因子の抽出 (表 3-3)

QT 延長のリスク因子を抽出した臨床試験は, 観察研究が 5 報³⁴⁻³⁸⁾であった。メサドンによる QT 延長のリスク因子として, 血清カリウム値低下, メサドン投与量増加, うっ血性心不全, コカイン使用, rs1192509 の SNP 遺伝子型 AA (変異あり) の保有者, 消化性潰瘍疾患, リウマチ性疾患, 重度不整脈の TdP (Torsades de Pointes) のリスクが知られている薬剤の使用, 悪性腫瘍, 低カルシウ

ム血症, およびメサドン投与量 45 mg/日以上が挙げられた。

5. 呼吸抑制 (表 4)

全 6 件が抽出され, 前向き試験 2 件, 症例報告 4 件について記載した。

呼吸抑制の臨床試験は, 非がん患者を対象とした観察研究 2 報, 症例報告 4 報であった。Wang らの観察研究³⁹⁾では, 対象群に比べメサドン群で呼吸機能の指標が有意に悪く, Fox らの観察研究⁴⁰⁾では, オピオイドの誤用は呼吸抑制と関連し, オピオイド間の違いは認められていないと

3-3 QT 延長のリスク因子の抽出

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
34	後向き研究	メサドン維持療法 (MMT)	症例群；MMT を受けている患者 167 名 (メサドン投与量中央値 100 mg) 対象群；MMT を受けていない患者 80 名 ・ QT 時間を調査 ・ 多変量線形モデル解析により QT 延長の関連因子抽出	・ 症例群で 27 名 (16.2%) が 0.5 秒以上の QT 時間を示した ・ 0.46 秒以上の QT 時間を示す人数は症例群で 50 名 (29.9%)、対象群で 8 名 (10.0%) であった ・ 血清カリウム値低下およびメサドン投与量増加が QT 延長と関連 ・ メサドン群は有意に対照群より QT 間隔が長かった ・ QT 間隔とメサドン用量との間に相関関係があった (相関係数: 0.20)
35	後向き研究	QT 延長を示す患者 2735 名を抽出	単変量および多変量解析にて QT 延長と関連のある薬を抽出	単変量解析；フロセミド、ヒドロクロロチアジド、SSRI、アミオダロン、ジプロフロキサシン、メサドン、ハロペリドール、アジスロマイシン 多変量解析；ドフェチリド、ポリコナゾール、ペラパミル、ソタロール、メサドン
36	後向き研究	MMT を受けている患者 55 名	QT 延長と相関のある因子を抽出	・ 450 ms より大きい QT 延長とうっ血性心不全 (相関係数: 0.26) ・ 450 ms より大きい QT 延長と最近のコカイン使用 (相関係数: 0.44)
37	前向き研究	3 カ月以上オピオイドを服用している 18 歳以上の患者 154 名	・ 心電図検査を行い QT 間隔を測定 ・ QT 間隔に関連する遺伝子環境相互作用確認	・ 平均 QT 間隔；415.2 ± 2.5 ms ・ 38 名 (24.7%) で QT 延長 ・ メサドン平均投与量 63.8 mg (中央値: 60 mg) ・ QT 延長とメサドンの投与量は、rs1192509 の SNP 遺伝子型 AA (変異あり) の保有者で相関 ($r = 0.65$) ・ AA, AC の変異をもつ患者は CC (変異なし) に比べ QT 延長と相関があった (430.4 ms vs. 412.2 ms, $r = 0.65$)
38	後向き研究	メサドンを 1 週間以上服用した患者 270 名	・ QT 延長の有無を調査 ・ 多変量ロジスティック回帰分析により QT 延長の予測因子を抽出	・ QT 延長の発症あり 90 名、発症なし 180 名 ・ QT 延長発現の予測因子；うっ血性心不全、消化性潰瘍疾患、低カリウム血症、リウマチ性疾患、TdP のリスクが知られている薬剤の使用、悪性腫瘍、低カルシウム血症、メサドン投与量 45 mg/day 以上

※ MMT; Methadone maintenance treatment.

いう報告であった。メサドンにより呼吸抑制を起こした症例報告は、CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾール併用例⁴¹⁾、他のオピオイドからのメサドン高用量変換例⁴²⁾、CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピン併用例⁴³⁾、高齢者肺がん症例⁴⁴⁾であった。これらのことから、メサドンによる呼吸抑制の臨床報告は不足しているが、呼吸抑制を起こすことがあるので注意する必要がある。また、CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピンなど) および阻害剤 (フルコナゾールなど) 併用時は、メサドンの血中動態を考慮し、慎重にモニタリングする必要があると考えられた。

6. オピオイドスイッチング

全 20 件が抽出され、RCT 2 件、前向き試験 9 件、後向き試験 8 件、症例報告 1 件について記載した。

6-1. 他のオピオイドからメサドンへ切り替えた臨床試験 (表 5-1)

他のオピオイドからメサドンへ切り替えた臨床試験は、観察研究が 15 報であった。14 報⁴⁵⁻⁵⁸⁾で SAG (stop and

go) での切り替え方法で、3DS (3-days switch) 法による試験は 1 報のみであった。SAG 法による報告では、1 報で呼吸抑制の報告があり、その他一定の新たな副作用発現はあるものの、効果および副作用とも良好であった。1 報⁵⁹⁾の 3DS 法による試験では、鎮痛 VAS (visual analog scale) 値は低下したものの有意ではなかった。このことから、他のオピオイドからメサドンへの切り替え試験は、SAG 法がほとんどであり、鎮痛効果および副作用ともに改善傾向を示していた。重篤な副作用 (呼吸抑制や QT 延長) はまれであった。このことから、SAG 法による他のオピオイドからメサドンへの切り替えは有用であると考えられた。

6-2. メサドンから他のオピオイドへ切り替えた臨床試験 (表 5-2)

メサドンから他のオピオイドへ切り替えた臨床試験は、観察研究が 2 報、症例報告 1 報であった。Walker らの観察研究⁶⁰⁾は、変換比を算出した報告であり、Moryl らの

表 4 呼吸抑制に関する臨床報告

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
39	前向き研究	MMT が行われている患者	2 カ月以上 MMT が行われている患者 (MMT 群) 50 名 対照群 20 名 ・CO ₂ 換気応答 (HCVR), 低酸素換気応答 (HVR), 無呼吸低呼吸指数 (AHI), 中枢性無呼吸指数 (CAI), 合計睡眠時間 (TST) を調査	AHI; MMT 群で有意に高い CAI; MMT 群で有意に高い HVR; MMT 群で有意に高い HCVR; MMT 群で有意に高い REM 睡眠の時間; MMT 群のほうが有意に短い
40	前向き研究	薬物の過剰摂取が疑われる患者	重度の呼吸抑制 (SRD) の発症率を調査 (多変量解析)	・オピオイドの誤用は, SRD と関連していた ・SRD の割合は, フェンタニル 6 例中 5 例 (83.3%), メサドン 116 例中 59 例 (50.9%), ヒドロモルフォン 9 例中 4 例 (44.4%), モルヒネ 12 例中 5 例 (41.7%), オキシコドン 124 例中 40 例 (32.3%) であった
41	症例報告	60 歳, 男性, 進行胃がん. 腹部・背部痛の治療で入院. 入院 5 日目モルヒネからメサドン 60 mg/day へスイッチ. 入院 11 日目カンジダ症にてフルコナゾール 100 mg/day 点滴静注		入院 15 日目朝, 傾眠強く, 呼吸が浅かった. 左胸水が増大し, 酸素 5 L で SpO ₂ 84%. メサドン 45 mg/day へ減量し, 13 時 2 L 胸水穿刺. 16 時 30 分反応なくなり, 呼吸 1 分間 4 回, 酸素 15 L で SpO ₂ 96% であった
42	症例報告	61 歳, 女性, ヘビースモーカー, 気管支がん, 骨転移, 臀部痛. 入院 2 週間までモルヒネを使用. 幻覚のためヒドロモルフォン 84 mg/day 皮下投与へ. さらに毒性発現でメサドン 90 mg/day 経口開始		最初の 2 日間は痛みの訴えがなかったが, SpO ₂ 88-89% で酸素を開始. 頭部 CT で異常なし. 3 日目せん妄, 4 日目にメサドンを減量, 8 日目に中止した. 8 日目までに無呼吸を伴う有意な低酸素血症があった. 呼吸 1 分間 6 回
43	症例報告	61 歳, 女性, 進行肺がん, 腰部骨転移. 骨痛に対してメサドン 120 mg/day, 難治性の神経障害性疼痛に対して, カルバマゼピン 1200 mg/day, ガバペンチン 1800 mg/day 投与. 神経障害性疼痛なく, カルバマゼピンを徐々に減量した. 入院 4 日後カルバマゼピン中止. 腰部骨痛のためメサドン 160 mg/day へ. 5 日後メサドン 210 mg/day へ		入院 7 日目朝メサドン服用し, 2 時間後, 呼吸抑制により意識を失う (呼吸 1 分間 4 回, SpO ₂ 80%)
44	症例報告	肺がん, 80 歳男性. 退院時ヒドロモルフォン 30 mg/day を服用していた. 疼痛スコアは NRS で 5/10 を示していたためヒドロモルフォンを 42 mg/day に増量した. 退院 3 日後疼痛の改善が一時的であったため 60 mg/day に増量したところ退院後 6 日後に過眠症と混乱を発症し, メサドンに変換した. 変換初日は 4 時間おきにヒドロモルフォン 6 mg, メサドンは 8 時間おきに 1 mg, 2 日目は 8 時間おきにメサドン 3 mg, 4 時間おきにヒドロモルフォン 5 mg を投与し, 3 日目にメサドンは 8 時間おきに 6 mg, ヒドロモルフォンは 4 時間おきに 3 mg を投与し, 4 日目は 8 時間おきにメサドンを 10 mg で投与した. 疼痛スコアは NRS で変換初日から変換 4 日目まで 6/10 を示した		疼痛スコアは NRS で変換初日から変換 4 日目まで 6/10 を示した. 変換 5 日目の朝に眠気の副作用が生じ, 意識レベルの低下と呼吸抑制が起きた

※ NRS; Numeric Rating Scale.

観察研究⁶¹⁾ はメサドンから他のオピオイドへ切り替えることにより, 効果および副作用とも悪化していた. 1 報の症例報告⁶²⁾ では, タペンタドールへの切り替えで鎮痛効果および副作用とも良好な結果を示している. このことから, メサドンから他のオピオイドへ切り替えの臨床試験は少ないが, 純粋な μ 受容体作動薬では無効である可能性がある. 今後, 臨床研究を行う必要があると考えられた.

6-3. SAG と 3DS を比較した臨床試験 (表 5-3)

SAG 法と 3DS 法を比較した臨床試験は, 2 報^{63, 64)} の RCT があった. いずれの報告もスイッチの成功率は, 3DS 法のほうが高かったが, 文献⁶⁴⁾ では, 副作用による中止例は 3DS 法のほうが多かった. このことから, SAG 法と 3DS 法のどちらの優位性があるか判断できなかった. これは, 変換比の違いが影響している可能性がある.

メサドンのガイドライン

APS (American Pain Society) によるメサドンのクニカルプラクティスガイドラインが出されており⁶⁵⁾, メサドンは過去 3 カ月で QTc < 450 ms の QTc 延長のリスクがない患者への使用を勧めている. QTc 延長のリスク因子として, 低カリウム血症, 低マグネシウム血症などの電解質異常や肝機能障害, 構造的疾患 (先天性心疾患など), 先天性 QT 延長症候群や家族歴に QT 延長症候群がある遺伝的素因, QT 延長作用のある薬物と併用を挙げており, 実践的なアドバイスとして, 比較的低い他のオピオイド量 (モルヒネとして < 40 ~ 60 mg/day) を使用した慢性疼痛患者に対して, メサドンは 1 回 2.5 mg 1 日 2 回で開始し, 5 ~ 7 日ごとに 5 mg/day 以上増量をしないよ

表5 オピオイドスイッチングに関する臨床試験

5-1 他のオピオイドからメサドンへ切り替えた臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
45	後向き研究	がん疼痛患者189名	切り替え方法 (SAG法) 強オピオイドナイーブ患者; メサドン 5mg × 2/day から開始 他のオピオイドからの切り替え患者; モルヒネ等価1日量の比(≤90mgの時5:1, 91-300mgの時8:1, ≥301mgの時12:1)	・メサドン使用成功率(オピオイドナイーブ92%, オピオイド切り替え患者85%) ・疼痛, 便秘, 嘔気は, 有意に改善. 鎮静, 幻覚, ミオクロヌス, せん妄は, メサドン投与による増加なし
46	後向き研究	がん疼痛患者19名	切り替え方法 (SAG法) 他のオピオイドからメサドンへの切り替え; モルヒネ等価1日量の比(≤90mgの時5:1, 91-300mgの時8:1, ≥301mgの時12:1)	・疼痛VASは, 有意に低下 ・神経障害性疼痛DN4(中央値)は, 有意に低下 ・1名の患者で7日目に無効と判断され中止
47	前向き研究	疼痛と重度せん妄のがん患者20名	切り替え方法 (SAG法) 他のオピオイドからの切り替え; メサドン開始用量はモルヒネ換算量の1/10	・疼痛NRS(平均)は, 8.2から2.5まで減少 ・せん妄MDAS(平均)は, 23.6から10.6に減少した
48	前向き研究	がん疼痛患者19名	切り替え方法 (SAG法) オキシコドンからメサドンへ切り替え; 経口オキシコドンと経口メサドンとの初期変換比は3.3:1	・19名中17名がスイッチに成功 ・疼痛スコアは, 有意に低下 ・副作用スコアは, 有意に低下 ・メサドン平均投与量は, 86.1mg/day → 88.6mg/day とほぼ変動なし
49	後向き試験	がん疼痛患者54名	切り替え方法 (SAG法) 他のオピオイドからメサドンへの切り替え; モルヒネ換算変換比は1/5を用い, 600mg/day以上の患者は1/10で変換	最終モルヒネ投与量と最終メサドン投与量は, 正の相関あり(相関係数:0.764)
50	前向き研究	がん疼痛患者33名	切り替え方法 (SAG法) 他のオピオイドからメサドンへの切り替え; モルヒネ換算変換比は1/10	26名(78%)の疼痛スコアは2以上有意に減少
51	後向き研究	がん疼痛患者17名	切り替え方法 (SAG法) フェンタニルパッチからメサドンへ切り替え; メサドンへのモルヒネ換算変換比は, 1/5または1/10	・体性痛; 完全緩解15例中12例, 部分緩解15例中3例 ・神経障害性疼痛; 2例中2例で無効 ・せん妄; 5例中4例で改善し, ミオクロヌスは5例中5例で改善
52	後向き研究	がん疼痛患者345名	切り替え方法 (SAG法) 他のオピオイドからメサドンへの切り替え; 経口メサドン: 静脈内メサドン: 経口モルヒネ: 静脈内モルヒネ: 経皮ブプレノルフィン: 経皮フェンタニル: 経口オキシコドン: 経口ヒドロモルフォン = 20:16:100:33:1.3:1:70:20	・267名(77.3%)でスイッチに成功 ・用量安定時において, メサドン用量は32-98mg/dayで, 期間(中央値)は3日であった ・1名で呼吸抑制によりナロキソン投与
53	前向き研究	がん疼痛患者50名	切り替え方法 (SAG法) モルヒネからメサドンへ切り替え; 経口モルヒネ90mg未満では1:4, 経口モルヒネ91-300mgでは1:8, 経口モルヒネ300mg以上では1:12で変換	・42名(80%)で効果的と判断 ・疼痛VASは, 有意に減少 ・嘔気嘔吐, 便秘, 眠気は, 有意に改善
54	前向き研究	がん疼痛患者38名	切り替え方法 (SAG法) モルヒネから経口メサドンへ切り替え; モルヒネ投与量30-90mgは1/4量, 91-300mgは1/6量, 301mg以上は1/8量	・等鎮痛に達した日数(中央値)は, 3日 ・切り替え前のモルヒネ投与量が少ないほど経口メサドンで等鎮痛に達する日数は有意に少なかった
55	前向き研究	がん疼痛患者27名	切り替え方法 (SAG法) 経口モルヒネからメサドンへ切り替え; モルヒネ1日量の1/12	・27名でスイッチに成功 ・嘔吐6回, 眠気5回, 疲れ3回, めまい1回, 混乱1回, 嘔気1回
56	前向き研究	がん疼痛患者16名	切り替え方法 (SAG法) フェンタニルパッチからメサドンへ切り替え; フェンタニルパッチ: 経口メサドン = 1:20, 経口: 静注メサドン = 20:16	・16名中7人でスイッチに成功 ・疼痛は, 有意に減少 ・副作用スコアは, 有意に減少 ・4名は十分な効果なし, 5名は終末期で適正な評価はできなかった
57	前向き研究	がん疼痛患者24名	切り替え方法 (SAG法) モルヒネ徐放製剤から経口メサドンへ切り替え; モルヒネ投与量の1/5	・3日目以内に19名がスイッチに成功 ・疼痛, 眠気, 混乱, 嘔気嘔吐は, 有意に改善

58	後向き研究	がん疼痛患者 44 名	切り替え方法 (SAG 法) 他のオピオイドから経口メサドンへ切り替え	<ul style="list-style-type: none"> ・変換比は平均 6 : 1. タイトレーションに要した日数 (中央値) は 12 日 ・疼痛 NRS は有意に低下. 神経障害性疼痛をもつ 19 名の疼痛 NRS は有意に低下 ・主な副作用; 強い眠気 6 例, 嘔気 3 例. QTc 500 ms 以上, 重篤な不整脈, 呼吸抑制症例なし ・QTc の変化 (平均) は, メサドン投与前と投与後タイトレーション完了時で変動なし ・1 例でメサドン投与後 1 週間で QTc 488 ms となり, メサドン減量で QTc は低下した
59	後向き研究	がん疼痛患者	切り替え方法 (3DS 法) モルヒネからメサドンへ変換した患者 13 名 (M-ME 群) メサドンからモルヒネへ変換した患者 6 名 (ME-M 群) ・変換比 1 : 10. 初日モルヒネの 1/3 量をメサドンへ置き換え, 2 日目さらにモルヒネ 1/3 量をメサドンへ置き換え, 3 日目すべてメサドンへ置き換えた	M-ME 群および ME-M 群は, ともに変換前後で VAS 値は低下したものの有意な変化はなかった. また, M-ME 群および ME-M 群の安定時の変換比は, それぞれ 1 : 11.36 および 1 : 8.25 であった

5-2 メサドンから他のオピオイドへ切り替えた臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
60	後向き研究	がん疼痛患者 29 名	メサドンから他のオピオイドへ切り替え用量が安定化するまで調査	メサドンとモルヒネ等換算の平均投与量比は, メサドン静注で 1 : 13.5, 経口メサドンで 1 : 4.7
61	前向き研究	がん疼痛患者 13 名	メサドンから他のオピオイド切り替え	<ul style="list-style-type: none"> ・平均疼痛スコアは, 4.1 から 6.6 に有意に増加 ・鎮静は, 0.6 から 0.8 に増加
62	症例報告	骨髄腫の 69 歳女性. 骨関連の胸部および腰部痛. ヒドロモルフォン 96 mg/day から傾眠のため経口メサドンへ変更. 最終的なメサドン投与量は 60 mg/day であった. 2 週間後 NRS 8/10 の疼痛出現. メサドンによるめまいの不快感があり, メサドンは減量し, 3 日以上かけて中止後, タベンタドール 100 mg/day で開始した. タベンタドールは, 3 日後 300 mg/day まで増量した		メサドン減量で急速な改善を認め, 疼痛は 2/10 であった. 2 日後, タベンタドール 250 mg/day で退院し, 退院後 1 週間, 痛みの変化はなく, 副作用はなかった

5-3 SAG 法と 3DS 法を比較した臨床試験

文献	試験デザイン	対象患者	試験方法	結果
63	RCT	がん疼痛患者	モルヒネあるいはオキシコドンからメサドンへ切り替え (SAG 法と 3DS 法を比較) SAG 群 21 名; 以前使用していたオピオイドは中止しメサドンのみで投与 3DS 群 21 名; 以前使用していたオピオイドの用量の 1/3 をメサドンに変化し, 2 日目には 2/3, 3 日目に完全にメサドンにスイッチ モルヒネ換算で 1 日投与量が 30-90 mg の場合 1/4, 91-300 mg の場合 1/6, 301-600 mg の場合 1/8, 601-1000 mg の場合 1/12 の量	<ul style="list-style-type: none"> ・脱落率は SAG 群の方が 3DS 群より有意に高い ・2 日目のメサドン血中濃度は SAG 群 (661 nmol/L) が 3DS 群 (305 nmol/L) より有意に高い ・最初の 3 日間の AUC は SAG 群 (2601 nmol/L) のほうが 3DS 群 (1670 nmol/L) より有意に高い ・SAG 群の患者 1 名において, 投与 5 日目に呼吸抑制
64	RCT	がん疼痛患者	モルヒネあるいはオキシコドンからメサドンへ切り替え (SAG 法と 3DS 法を比較) SAG 群 71 名; モルヒネ換算で 1/10 3DS 群 73 名; スイッチ 2 日目に 50%, 3 日目に完全に変換 (モルヒネ換算で 1 日 30-90 mg の場合 1/4, 91-300 mg の場合 1/6, 300 mg を超える場合 1/8)	<ul style="list-style-type: none"> ・スイッチ成功; SAG 群 (39.4%), 3DS 群 (46.6%) ・NRS で 2 以上の疼痛の改善; SAG 群 (40.8%), 3DS 群 (49.3%) ・副作用により中止; SAG 群 (5.6%), 3DS 群 (13.7%)

※ AUC; area under the concentration-time curve, SAG; stop and go (一度に変更), 3DS; 3-days switch (3日間かけて変更).

うにする. また, 小児に対しては 100 μg/kg (1 回 5 mg まで) を 6 ~ 8 日おきに投与することが推奨されている. さらに, 慢性疼痛患者で他の高用量のオピオイドからメサドンへスイッチを行う場合, 等変換量よりも少ない 75 ~ 90% 用量から開始し, 30 ~ 40 mg/day を超えないようにする. 増量は 5 ~ 7 日ごとに 1 日量として 10 mg を超え

ないようにしている.

2019 年の NCCN ガイドライン (Adult Cancer Pain)⁶⁶⁾ では, メサドンへスイッチを行う場合, 以下のように, より低用量の設定を推奨している.

- ① 現在使用しているオピオイド 1 日量をモルヒネ換算の量として算出する.

- ② 変換比 (経口モルヒネ投与量が < 60 mg, 60 ~ 199 mg, あるいは ≥ 200 mg の場合, メサドン変換比はそれぞれ 2 ~ 7.5 mg/day, 10 : 1 (かつ 65 歳以下の場合), あるいは 20 : 1 (かつ/あるいは 65 歳以上の場合) とする) に従い, モルヒネ換算 1 日量からメサドン 1 日量を計算する.
- ③ 計算されたメサドン 1 日量を 2 ~ 4 分割して投与する.
例) 50 歳, モルヒネ錠 30 mg \times 6/day からメサドン錠へ切り替える.
- 1) モルヒネ錠 30 mg \times 6/day = 180 mg/day.
 - 2) 変換比より, 年齢 50 歳であり, モルヒネ錠 180 mg/day は 10 : 1 なので, メサドン量は 18 mg/day.
 - 3) メサドン量 18 mg/day \div 3 = 6 mg/day. 3 分割にして, メサドン錠投与量は 6 mg \times 3/day となる.
 - 4) メサドンを開始したら, モルヒネ錠 30 mg \times 6/day は, 段階的に 3 日間かけて減量する (3DS) あるいは中止する (SAG).

結 論

今回, メサドンを適正に投与するために必要な臨床試験についてまとめた. 鎮痛効果に関しては, がん性疼痛および神経障害性疼痛とも有用性の高い報告が多く, 副作用についても呼吸抑制や QT 延長などの重篤な副作用が現れるのはまれであった. しかし, 呼吸抑制や QT 延長の観察研究や症例報告からも死亡につながる症例も見受けられることから, 慎重に投与すべき薬剤であると考えられる. また, 他のオピオイドからメサドンへの切り替え試験では, 効果および副作用ともに有用性が高く, 臨床試験も多いことから, 積極的に行うべき方法の一つであると考えられた. しかし, メサドンから他のオピオイドへの切り替え試験は少なく, 今後, 多くの臨床試験実施が望まれる.

以上, メサドンは, 他のオピオイドと異なる作用を併せ持ち, 重篤な副作用を発現する可能性があり, メサドンを安全に使用できるよう今後も臨床研究を積み重ねる必要があると考えられた.

利益相反 (COI) : なし.

文 献

- 1) WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 2) Kristensen K, Christensen CB, and Christrup LL. The μ_1 , μ_2 , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995; 56: PL45-50.
- 3) Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K, et al. Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 1768-1774.

- 4) Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 688-694.
- 5) Inturrisi CE, Portenoy RK, Max MB, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 565-577.
- 6) Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 185-192.
- 7) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur. J. Pain* 2008; 12: 1040-1060.
- 8) Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1986; 1: 203-207.
- 9) Peirano GP, Mammana GP, Bertolino MS, et al. Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. *Support. Care Cancer* 2016; 24: 3551-3556.
- 10) Mercadante S, Sapio M, Serretta R, et al. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: Preliminary report. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 613-617.
- 11) Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3656-3661.
- 12) Grochow L, Sheidler V, Grossman S, et al. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain* 1989; 38: 151-157.
- 13) Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, et al. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally parenterally administered methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1967; 8: 415-426.
- 14) Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, et al. Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: A randomized controlled noninferiority trial. *Pain Pract.* 2018; 18: 331-340.
- 15) Moryl N, Tamasdan C, Tarcatu D, et al. A phase I study of D-methadone in patients with chronic pain. *J. Opioid Manag.* 2016; 12: 47-55.
- 16) De Conno F, Groff L, Brunelli C, et al. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2836-2842.
- 17) Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, et al. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur. J. Cancer* 2016; 65: 121-129.
- 18) Gagnon B and Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 120-125.
- 19) Gagnon B, Almahrezi A, and Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res. Manag.* 2003; 8: 149-154.
- 20) Morley JS, Bridson J, Nash TP, et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: A double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat. Med.* 2003; 17: 576-587.
- 21) Teixeira MJ, Okada M, Moscoso AS, et al. Methadone in

- post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 1057-1060.
- 22) Altier N, Dion D, Boulanger A, et al. Management of chronic neuropathic pain with methadone: A review of 13 cases. *Clin. J. Pain* 2005; 21: 364-369.
 - 23) Moulin DE, Palma D, Watling C, et al. Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. *Can. J. Neurol. Sci.* 2005; 32: 340-343.
 - 24) Lovell AG, Protus BM, Saphire ML, et al. Evaluation of QTc interval prolongation among patients with cancer using enteral methadone. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2019; 36: 177-184.
 - 25) Mercadante S, Prestia G, Adile C, et al. Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 3421-3424.
 - 26) van den Beuken-van Everdingen MH, Geurts JW, and Patijn J. Prolonged QT interval by methadone: Relevance for daily practice? A prospective study in patients with cancer and noncancer pain. *J. Opioid Manag.* 2013; 9: 263-267.
 - 27) Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: A prospective pilot study. *J. Palliat. Med.* 2010; 13: 33-38.
 - 28) Angheliescu DL, Patel RM, Mahoney DP, et al. Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain. *J. Opioid Manag.* 2016; 12: 131-138.
 - 29) Fredheim OM, Borchgrevink PC, Hegrenæs L, et al. Opioid switching from morphine to methadone causes a minor but not clinically significant increase in QTc time: A prospective 9-month follow-up study. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 2: 180-185.
 - 30) Grodofsky S, Edson E, Huang S, et al. The QTc effect of low-dose methadone for chronic pain: A prospective pilot study. *Pain Med.* 2015; 16: 1112-1121.
 - 31) Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, et al. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction* 2012; 107: 1132-1139.
 - 32) Bart G, Wyman Z, Wang Q, et al. Methadone and the QTc interval: Paucity of clinically significant factors in a retrospective cohort. *J. Addict. Med.* 2017; 11: 489-493.
 - 33) Schmittner J and Krantz MJ. High-dose methadone and QTc prolongation: Strategies to optimize safety. *J. Opioid Manag.* 2006; 2: 49-55.
 - 34) Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: High frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1280-1287.
 - 35) Romero J, Baldinger SH, Goodman-Meza D, et al. Drug-induced torsades de pointes in an underserved urban population. Methadone: Is there therapeutic equipoise? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2016; 45: 37-45.
 - 36) Fareed A, Vayalappali S, Scheinberg K, et al. QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: A five years follow-up study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2013; 39: 235-240.
 - 37) Zerdazi EH, Vorspan F, Marees AT, et al. QT length during methadone maintenance treatment: Gene \times dose interaction. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2019; 33: 96-106.
 - 38) Juba KM, Khadem TM, Hutchinson DJ, et al. Methadone and corrected QT prolongation in pain and palliative care patients: A case-control study. *J. Palliat. Med.* 2017; 20: 722-728.
 - 39) Wang D, Teichtahl H, Drummer O, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest* 2005; 128: 1348-1356.
 - 40) Fox LM, Hoffman RS, Vlahov D, et al. Risk factors for severe respiratory depression from prescription opioid overdose. *Addiction* 2018; 113: 59-66.
 - 41) Tarumi Y, Pereira J, and Watanabe S. Methadone and flucanazole: Respiratory depression by drug interaction. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 148-153.
 - 42) Hunt G and Bruera E. Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10: 401-404.
 - 43) Benítez-Rosario MA, Salinas Martín A, Gómez-Ontañón E, et al. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 99-100.
 - 44) Oneschuk D and Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J. Palliat. Care* 2000; 16: 50-54.
 - 45) Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010; 116: 520-528.
 - 46) Rhondali W, Tremellat F, Ledoux M, et al. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: An observational study. *J. Palliat. Med.* 2013; 16: 1382-1387.
 - 47) Moryl N, Kogan M, Comfort C, et al. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat. Support. Care* 2005; 3: 311-317.
 - 48) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support. Care Cancer* 2012; 20: 191-194.
 - 49) Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, et al. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: Analysis of dose ratio predicting factors. *J. Pain Symptom Manage.* 2009; 37: 1061-1068.
 - 50) Scholes CF, Gonty N, and Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur. J. Cancer Care (Engl)* 1999; 8: 26-29.
 - 51) Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, et al. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101: 2866-2873.
 - 52) Mercadante S. Switching methadone: A 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit. *Pain Med.* 2012; 13: 399-404.
 - 53) Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: A prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2898-2904.
 - 54) Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: What is the equianalgesic dose ratio? *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3216-3221.
 - 55) Tse DM, Sham MM, Ng DK, et al. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: An open uncontrolled prospective study in a Chinese population. *Palliat. Med.* 2003; 17: 206-211.
 - 56) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J. Palliat. Med.* 2007; 10: 338-344.
 - 57) Mercadante S, Casuccio A, and Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3307-3312.
 - 58) 木村祥子, 松田良信, 吉田こずえ, 他. メサドン導入44症例の検討. *Palliat. Care Res.* 2015; 10: 194-200.
 - 59) Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, et al. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer

- pain: A retrospective study. *Cancer* 1998; 82: 1167-1173.
- 60) Walker PW, Palla S, Pei BL, et al. Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? *J. Palliat. Med.* 2008; 11: 1103-1108.
- 61) Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Pitfalls of opioid rotation: Substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96: 325-328.
- 62) Mercadante S, Ferrera P, and Adile C. Switching from methadone to tapentadol for cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2012; 44: e3-5.
- 63) Moksnes K, Kaasa S, Paulsen Ø, et al. Serum concentrations of opioids when comparing two switching strategies to methadone for cancer pain. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 1147-1156.
- 64) Poulain P, Berleur MP, Lefki S, et al. Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2016; 52: 626-636.
- 65) Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, et al. Methadone safety: A clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J. Pain* 2014; 15: 321-337.
- 66) NCCN Guidelines Version 3.2019 Adult Cancer Pain, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf.

Literature Review on the Use of Methadone in Patients with Cancer Pain

Hideya KOKUBUN,^{*1} Keishu NAKAZAWA,^{*1} Emi RIU,^{*2} and Motohiro MATOBA^{*3}

^{*1}Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,
1432-1, Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

^{*2}Department of Hospital Pharmacy Nagasaki University Hospital,
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

^{*3}Aomori Prefectural Central Hospital,
2-1-1, Higashi-tsukurimichi, Aomori 030-8553, Japan

Abstract: At present, methadone is used worldwide and is considered to be a highly useful drug for treating cancer pain. However, it has been pointed out that methadone has complicated pharmacokinetics and may cause serious side effects such as respiratory depression and QT prolongation. In addition, methadone preparations marketed in Japan are only 5 mg and 10 mg tablets, and their use differs from guidelines from overseas and the use in each country. Therefore, this time, we researched a wide range of articles published overseas and in Japan and examined methods for using methadone properly.

Key words: cancer pain, methadone, opioid