

メサドン (Methadone : 医療用麻薬、日本国内未承認) について

緩和医療についてのリサーチの過程で、メサドン (Methadone) という医療用麻薬があることを知りました。

WHO (世界保健機構) は「Essential Medicines List (必須医薬品リスト)」の 2005 年版から、メサドンを追加掲載しています。ヘロイン常用者の死亡率が高く、多くの HIV 感染者も生み出していることを背景に、「麻薬依存症を治療する麻薬」としてメサドンが最適であり、安価なうえに、安全で、効果が長く続くことがリストに掲載された理由です。

同時に WHO は、2005 年発行の『Cancer Pain Release Vol.18, No.1』(以下「WHO レポート」と略称) において、メサドンをがんの疼痛に対する必須の鎮痛剤として推奨しました。

このように世界各国で広く使用されているメサドンですが、日本では未承認となっています。「日本では、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの 3 つが強オピオイド鎮痛薬として承認されているが、患者の選択肢が増えることは好ましいので、メサドンの承認も検討すべきだ」との意見もあります。

そこで、緩和医療に携わる医師に、メサドンの評価などを聞いてみました。以下、そのレポートです。

◆感謝：ご教授賜り誠にありがとうございました。

木下寛也医師 (国立がんセンター東病院緩和医療科)、平方眞医師 (諏訪中央病院緩和ケア科主任医長)、岩瀬哲医師 (東京大学病院緩和ケア診療部)。

■ メサドンの利点と欠点

岩瀬医師がメサドンの利点と欠点を、次のように整理してくださいました。

<メサドンの利点>

- 1) 活性代謝物が存在せず、腎機能低下症例に有用
- 2) 他のオピオイドに比較して低価格
- 3) 他のオピオイドとの交差耐性が少ない
- 4) NMDA 受容体拮抗作用がありオピオイド耐性と痛覚過敏を回復
- 5) 半減期が長く、1 日 2~3 回の投与が可能

<メサドンの欠点>

- 1) 長い半減期が予測しにくく、体内に蓄積する危険性がある (少ない量からゆっくりと適量にしていく必要がある)
- 2) 苦みが強い

■ 世界各国で使用量増加

WHO レポートによれば、「MD Anderson Cancer Center では外来患者へのメサドンの処方箋が、この 3 年で 12 倍になり、英国では、調査対象となった緩和ケア医の 89% がメサドンを使用している」とのことで、世界各国でメサドンは使用され、その使用量も増加しています。

<低価格が利用を後押し>

他の麻薬に比べて、メサドンの価格は 10 分の 1 以下です (下表参照)。WHO は開発途上国や

低所得者も使用できる価格は魅力的だとして、使用を推奨しています。もっとも、低価格は諸刃の剣で、製薬企業にとっては、治験・販売・専門的教育に投資するようなインセンティブが働かないという側面もあります。

米国における麻薬の卸売価格（月額・平均）			日本での価格
メサドン	5 mg 錠剤 一日3回服用（月 90 錠）	\$ 8.24	—
モルヒネ（ジェネリック）	30mg 錠剤 一日2回服用（月 60 錠）	\$ 101.50	¥35,502
モルヒネ（ブランド品）	30mg 錠剤 一日2回服用（月 60 錠）	\$ 113.50	¥48,894
オキシコドン（ブランド品）	20mg 錠剤 一日2回服用（月 60 錠）	\$ 176.50	¥31,818
フェンタニル（ブランド品）	25mg (10 枚)	\$ 154.00	¥35,089

(WHO 『Cancer Pain Release Vol.18, No.1--2005』) / 薬価から算定

<代謝産物に活性がない>

「メサドンの最大の利点は代謝産物に活性がないことです。そのため、代謝の蓄積による腎機能が低下した患者でも使えます。もっとも、現在はわが国でもオキシコドンやフェンタニル・パッチが使用できるので、これらの麻薬を使うことで、腎機能の低下した患者さんも安全に麻薬が使える時代となっています（以前はモルヒネしかなかったので、腎機能低下患者が安全に使える麻薬がなかった!）」(岩瀬医師)。

■ 用量設定が使用時のネック

<個人差が極めて大きい>

「メサドン 8~10 mgとモルヒネ 10 mgとおよそ等価な鎮痛作用を示すと考えられていますが、個人差が非常に大きいらしく、麻薬をすでに使用している患者におけるメサドンと他の麻薬との修正変換量は定まっていません」(岩瀬医師)。

「用量設定がモルヒネとの互換性に乏しく、個人差が非常に大きく、使いにくいという評価が多いようです」(平方医師)。

WHO でも、こうした指摘を受けて、メサドンの処方仕方や他の麻薬からメサドンに変更する際の「要綱」を発表しています。

<薬効の半減期が幅広い>

「カナダではメサドンが使えるのですが、麻薬免許を持っているだけでは処方できず、認定された専門医のみ使用が許されていると聞いています。半減期が長いというのがこの薬の扱いを難しくしているのではないのでしょうか？」(岩瀬医師)との指摘通り、WHO レポートにも「半減期は 12 時間から 150 時間と幅広いが、大半の患者ではほぼ 1 日である。投与開始後、安定した投与状態となるまでに 5 日から 1 週間を要する（モルヒネと比べて増量スピードが遅い）」と記述しています。

そして、「いったん落ち着けば、無痛状態は 6~12 時間持続し、頻繁な薬量調節もいらぬ」という利点を強調しています。

岩瀬医師は個人的見解として、「麻薬の種類はたくさんあった方が良く決まっています。しかし、扱いが難しいとなると、緩和ケアの遅れているわが国で、はたして安全に使えるのか? という疑問がでてきます」との意見を寄せてくださっています。

■ 日本国内での承認の障壁

容量の調整が難しいことに加えて、低価格が国内導入の障害になることは、WHO レポートでも触れられています。

「メサドンは確かに調整が難しい薬ですが、神経障害性疼痛の治療においては世界的には切り札とも言える薬です。昔からある薬で、元々は麻薬中毒者の治療薬。安いということでおそらく

日本では申請する会社はないでしょう。ただ世界的に使える薬が日本で使えないというのは残念でなりません」(木下医師)。

<安価が“諸刃の剣”に>

「日本のモルヒネは、特に徐放剤では価格(決めるのは国です)が異常に高く、米国の4倍ほどになっています(MS コンチン)。これは普及のために製薬会社が頑張れるようにという価格設定だと聞いています。十分に利益が出たため、オキシコンチンを塩野義製薬が出す際には米国とさほど変わらない価格設定となり、米国では同じ効力でモルヒネより高価であるオキシコンチンが、日本ではMS コンチンより若干安いという逆転現象が生じています。米国の医師に聞けば「MS コンチンとオキシコンチンが同じ値段なら、オキシコンチンを処方するよ。もちろん」という状況です。

日本の医療経済の構造は、全て国が価格決定権を持っています。その中で、最初から安い薬を売ってくれる製薬会社はないのが現状です。もし日本でメサドンが使えるようになるとしても、最初は米国よりもだいぶ高い価格でないと製薬会社が「うん」と言わないのではないかと思います」(平方医師)。

■ 早期導入が期待される麻薬

「速効薬フェンタニル(現在治験中)とハイドロモルフォンが認可されれば、ほぼ世界標準レベルだと考えられます」(木下医師)。

■ 最後に。余談ですが……

当然ですが、厚労省にも「メサドンについて、ご存知のことがあれば教えてください」とお願いしました。

ところが、医薬食品局麻薬課は、麻薬の適正管理が所掌事務のためか、メサドンについての情報は持っていませんでした。

医薬食品局審査管理課からは、「治験を行なうなどの、承認申請に向けた動きはなされていないと承知している」との回答のみ。「それは私でも知っています」と、ツッコミを入れたくなるような回答でした(山本事務所では、原則として文書での回答を依頼しています)。

保険局医薬課は、注射剤の欧米での値段を教えてくださいました。ところが、なぜか、錠剤ではなく、注射液で価格比較をしていますし、WHOの価格比較表のように、標準的な使用量を前提とした比較ではありません。不親切というか、現場と離れた感覚ですね。「日本国内で承認した場合の経済効果は不詳」との回答でした。

社会主義的な国民皆保険や診療報酬制度のなかに、資本主義的な競争や合理化の概念を取り込むというのは難しい課題です。しかし厚労省のように、「医療財政がパンクする。医療費削減を！」と喧伝するだけでは問題は解決しません。医療水準の向上と医療費の抑制という二律背反する課題の解決策のひとつが、ジェネリック医薬品の積極的な採用です。緩和医療用の麻薬についても同様です。

また、緩和医療の必要性がさらに高まることは確実です。緩和医療における麻薬の使用について国民が正しく理解し、どのような選択肢があるのかを知ること大切だと思います。

(2007年2月24日記)