

原 著

非がん性慢性疼痛患者における オピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジンの 長期使用時の安全性および有効性の検討

——特定使用成績調査の中間報告——

納 谷 憲 幸¹
石 井 清 悟²
高 田 慶 子²
橋 本 佐 代³
木 屋 昭 憲³

要 旨

目的：オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性慢性疼痛患者に対するナルデメジン（以下、本剤）の長期使用時を含む使用実態下における安全性および有効性に関する情報を収集する。

対象および方法：本中間報告では、実施中の特定使用成績調査（調査予定期間：2018年1月～2023年2月）において2021年3月22日までに調査票が収集された患者を対象とした。安全性として本剤の重要な特定されたりスクである下痢を含む副作用の発現状況を、有効性として排便回数および排便状況の改善度を調査した。

結果：安全性解析対象273例中、18例（6.59%）に副作用が認められ、下痢（12例、4.40%）が最も多かった。有効性解析対象239例で排便回数および排便状況の改善（そ

1：塩野義製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

2：シオノギファーマコビジランスセンター株式会社 PMS・薬剤疫学部

3：塩野義製薬株式会社 安全管理部

責任著者連絡先：塩野義製薬株式会社 安全管理部 木屋昭憲

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

Tel : 06-6209-6958 Fax : 06-6233-2540 E-mail : akinori.kiya@shionogi.co.jp

キーワード：ナルデメジン, 非がん性慢性疼痛, オピオイド誘発性便秘症, 製造販売後調査, トラマドール

れぞれ73.1%以上および79.4%以上)が観察期間を通して認められた。本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドは弱オピオイドが約9割で、トラマドールが最も多かった。

結論：使用実態下における本剤のオピオイド誘発性便秘症を有する非がん性慢性疼痛患者に対する安全性および有効性のプロファイルが明らかとなった。引き続き計画に沿って本調査を遂行し、本剤の安全性および有効性に関する検討を実施する。

はじめに

オピオイド誘発性腸機能障害 (opioid-induced bowel dysfunction : OIBD) は、がん性疼痛患者または中等度から高度の非がん性慢性疼痛患者の疼痛緩和を目的として処方されるオピオイド鎮痛剤の一般的な副作用である¹⁾。オピオイド誘発性便秘症 (opioid induced constipation : OIC) は主なOIBD症状の1つであり、オピオイド鎮痛剤による治療の開始後、がん性疼痛患者の51~87%、非がん性慢性疼痛患者の41~57%で発症するとの報告²⁾がある。また、本邦のがん性疼痛患者を対象とした多施設共同の前向き観察研究 (OIC-J研究 : n=212)³⁾において、オピオイド投与開始2週間後にRome IV基準によって診断されたOIC罹患率は56%であった。OICの治療には下剤がしばしば使用されるが²⁾、OICの原因に対処するものではなく、また様々な副作用にも注意が必要とされている⁴⁾。欧州専門家パネルによるコンセンサスステートメント²⁾においては、OICの治療には末梢性 μ -オピオイド受容体拮抗薬 (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist : PAMORA) またはその他のオピオイド受容体拮抗薬の使用が推奨されている。

ナルデメジン (スインプロイク[®]錠0.2mg, 以下、本剤) は経口投与が可能なPAMORAで、OICおよびがんまたはがん以外の慢性疼痛を有する成人を対象とした7つの臨床試験^{5)~8)}において有効性および安全性が確認され、本邦においてOICに対して適応を有し、欧米においても承認されている [Symproic[®] (本邦、

米国)、Rizmoic[®] (英国、欧州)]¹⁾。本剤は、中枢作用を示すオピオイド受容体拮抗薬とは異なり血液脳関門を容易に通過せずに μ -オピオイド受容体を遮断するため、オピオイドの鎮痛作用に影響することなくOICに対して効果を発揮すると考えられている^{9)~11)}。本剤の医薬品リスク管理計画 (risk management plan : RMP) では、下痢が重要な特定されたリスク、オピオイド離脱症候群、オピオイドの鎮痛作用の減弱等が重要な潜在的リスクとされている¹²⁾。これまでに、使用実態下における本剤の安全性および有効性に関してOICを有するがん性疼痛患者を対象とした使用成績調査¹³⁾の結果が報告されている。

非がん性慢性疼痛患者に対するオピオイド投与は、海外では広く行われている一方、本邦では、乱用や依存の発生を避けるため厳しく制限されており、他に有効な治療手段・薬物がない場合のみに限定され、投与開始8~12週間後に投与継続の可否判断が必要とされるなど漫然とした長期投与を避けるよう提言されている¹⁴⁾。本邦では海外と比べてモルヒネ換算でのオピオイド消費量が少ないとの報告¹⁵⁾もあるものの、今後オピオイドの使用が拡大した場合には本剤が幅広く使用されることも想定される。

そこで、本邦におけるOICを有する非がん性慢性疼痛患者を対象とし、長期使用時を含む使用実態下における本剤の安全性および有効性に関する情報を収集することを目的とする本特定使用成績調査 (以下、本調査) を2018年1月より開始した。本調査は5年2カ月間 (2023年2月まで) を調査予定期間として現在

実施中であるが、本剤の適正使用の推進に資することを目的とし、2021年3月22日までに調査票が収集された患者を対象として実施した中間解析結果を報告する。

I 方法

1. 対象

本調査では、過去に本剤の使用経験のないOICを有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした。今回の中間報告においては、調査が開始された2018年1月以降2021年3月22日までに調査票が収集された患者について解析を行った。

2. 調査方法

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百七十一号）」（GPSP省令）を遵守し、2018年1月～2022年2月（4年2カ月間）を登録予定期間、2018年1月～2023年2月（5年2カ月間）を調査予定期間として、本邦の麻酔科、内科、整形外科など約60施設の規模で計画され実施中である（JAPIC試験ID：JapicCTI-183988）。症例登録は中央登録方式とし、患者ごとの観察期間は本剤の投与開始から最長52週間とした。

なお、上記GPSP省令における適用除外規定により、本調査に関する施設倫理委員会の承認およびインフォームド・コンセントの取得は不要である。

3. 調査事項

1) 患者背景

年齢、性別、妊娠・授乳の有無、体重、本剤投与開始時の入院・外来の区分、本剤の使用理由、および投与前重症度を調査した。合併症については、肝関連の合併症、腎関連の合併症、その他の合併症、および消化管疾患の既往歴を調査した。

2) 治療因子

本剤の使用状況として、1日投与量、投与

期間、および本剤の中止・終了理由を調査した。オピオイドおよび便秘治療薬については本剤の投与開始2週間前から観察期間中の使用状況を、併用薬剤については観察期間中の使用状況を調査した。

3) 安全性

本剤投与開始後に発現した有害事象として、本剤のRMPにおける重要な特定されたりスクである下痢のほか、重要な潜在的リスクのオピオイド離脱症候群、オピオイドの鎮痛作用の減弱、臨床検査値の異常変動を含むその他の事象の発現状況を調査した。なお、便秘症状の増悪は有害事象としなかった。有害事象のうち、本剤との因果関係が明確に否定されなかった事象を副作用とした。副作用はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）に基づき、器官別大分類および基本語を用いた分類で集計した。

4) 有効性

有効性解析対象症例における排便回数および排便状況（便の硬さ、いきみ、残便感）について、本剤投与開始2週後、4週後、8週後、12週後、24週後、36週後、52週後の各観察時点で本剤が投与中かつ各改善度が評価されている症例を対象とし、各観察時点または投与中止・終了時の各改善度を調査した。これらは問診時に患者から本剤投与開始前の状態と比較して各観察時点の直近1週間の状態を聴取することで収集した。排便回数については、改善度を「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価し評価対象症例に占める「改善」の症例の割合（改善割合）を算出した。排便状況（便の硬さ、いきみ、残便感）は、改善度が「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」の5段階で評価し、評価対象症例に占める「改善」または「やや改善」の症例の割合（改善割合）を算出した。また、患者背景因子別および本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドの種類別の上記改善割合についても検討した。

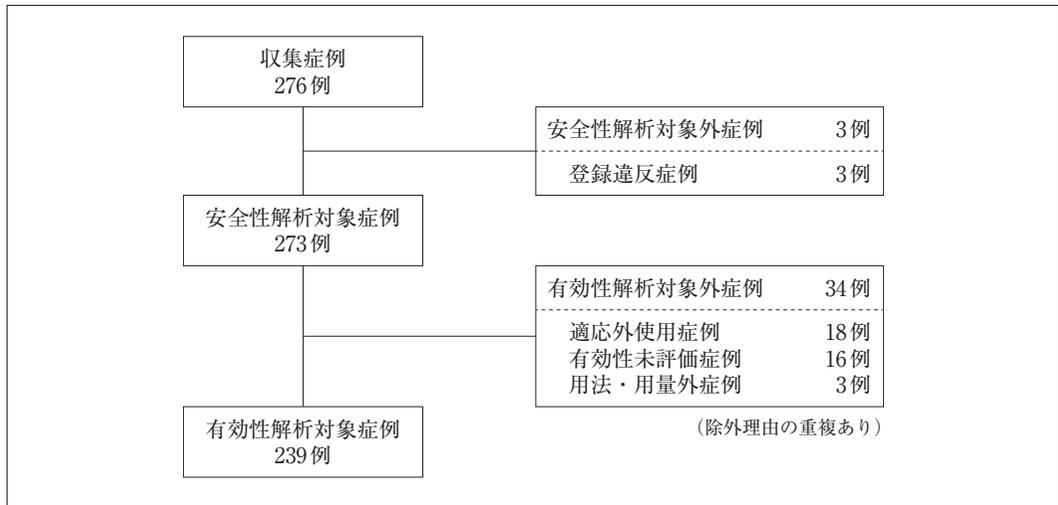


図1 症例構成の内訳

4. 統計解析

調査票が回収された登録症例から登録違反症例を除き安全性評価が可能と判断された症例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち、添付文書の適応外および用法・用量外の症例を除きかつ本剤投与開始後の排便回数の改善度または排便状況の改善度の評価が可能と判断された症例を有効性解析対象症例とした。副作用の発現状況については、発現例数と発現割合を求めた。有効性については、改善を示した患者の割合を算出した。有効桁数は、副作用発現割合は小数第2位、その他の割合は小数第1位とした。統計解析にはSAS 9.2以降を使用した(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)。

II 結果

1. 対象症例

本調査における症例構成の内訳を図1に示した。安全性解析対象症例は、収集症例276例のうち、登録違反症例3例を除き、273例であった。また、安全性解析対象症例273例のうち、適応外使用症例18例(予防投与:16例、

オピオイド未使用:2例)、有効性未評価症例16例(本剤投与開始後の排便回数の改善度または排便の状況の改善度が評価されていなかった症例)、用法・用量外症例3例を除き(除外理由が重複している症例あり)、239例が有効性解析対象症例となった。

2. 患者背景および治療因子

安全性解析対象症例273例および有効性解析対象症例239例における患者背景因子別症例分布を表1に、治療因子別症例分布を表2に示した。安全性解析対象症例273例において、性別は男性99例(36.3%)、女性174例(63.7%)で、本剤投与開始時の年齢は65歳以上が182例(66.7%)であり、平均68.4歳(中央値72.0歳)であった。本剤投与期間が12週以上の長期使用症例は153例(56.0%)であった。本剤投与開始時に使用されていたオピオイドは、弱オピオイドが247例(90.5%)で、トラマドール(245例, 89.7%)が最も多く、次いでフェンタニル(12例, 4.4%)、ブプレノルフィン(11例, 4.0%)の順であった。

3. 本剤の継続割合および中止・終了理由

安全性解析対象症例273例における投与期間別の本剤の継続割合および中止・終了理由

表1 患者背景因子別症例分布

| 項目 | カテゴリ | 安全性解析対象症例 | 有効性解析対象症例 |
|-----------|--------------|---------------|---------------|
| | | 症例数〔構成割合 (%)〕 | 症例数〔構成割合 (%)〕 |
| 総症例数 | | 273 | 239 |
| 年齢層 | 15歳未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 15歳以上65歳未満 | 91 (33.3) | 72 (30.1) |
| | 65歳以上 | 182 (66.7) | 167 (69.9) |
| 年齢 | 20歳未満 | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | 20歳以上40歳未満 | 11 (4.0) | 9 (3.8) |
| | 40歳以上50歳未満 | 26 (9.5) | 17 (7.1) |
| | 50歳以上65歳未満 | 53 (19.4) | 46 (19.2) |
| | 65歳以上75歳未満 | 62 (22.7) | 58 (24.3) |
| | 75歳以上 | 120 (44.0) | 109 (45.6) |
| | 平均値 (歳) | 68.4 | 69.3 |
| | 標準偏差 (歳) | 14.6 | 13.7 |
| | 中央値 (歳) | 72.0 | 73.0 |
| | 最小値 (歳) | 19 | 24 |
| | 最大値 (歳) | 93 | 93 |
| 体重 | 40kg未満 | 5 (1.8) | 5 (2.1) |
| | 40kg以上50kg未満 | 38 (13.9) | 32 (13.4) |
| | 50kg以上60kg未満 | 56 (20.5) | 51 (21.3) |
| | 60kg以上70kg未満 | 36 (13.2) | 30 (12.6) |
| | 70kg以上 | 31 (11.4) | 28 (11.7) |
| | 不明 | 107 (39.2) | 93 (38.9) |
| | 平均値 (kg) | 58.30 | 58.58 |
| | 標準偏差 (kg) | 12.85 | 13.17 |
| | 中央値 (kg) | 56.50 | 56.80 |
| | 最小値 (kg) | 34.5 | 34.5 |
| | 最大値 (kg) | 102.0 | 102.0 |
| 性別 | 男 | 99 (36.3) | 87 (36.4) |
| | 女 | 174 (63.7) | 152 (63.6) |
| 妊娠 (女性のみ) | 無 | 169 (97.1) | 148 (97.4) |
| | 有 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 不明 | 5 (2.9) | 4 (2.6) |
| 授乳 (女性のみ) | 無 | 174 (100.0) | 152 (100.0) |
| | 有 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 入院・外来 | 入院 | 17 (6.2) | 14 (5.9) |
| | 外来 | 256 (93.8) | 225 (94.1) |

(表つづく)

(表のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 安全性解析対象症例 | 有効性解析対象症例 |
|---|-------------------|---------------|---------------|
| | | 症例数〔構成割合 (%)〕 | 症例数〔構成割合 (%)〕 |
| 本剤の使用理由 | オピオイド誘発性便秘症 | 255 (93.4) | 239 (100.0) |
| | その他 ^{※1} | 18 (6.6) | 0 (0.0) |
| 本剤投与開始前の便秘の重症度 | 軽度 | 47 (17.2) | 47 (19.7) |
| | 中程度 | 95 (34.8) | 89 (37.2) |
| | 重度 | 113 (41.4) | 103 (43.1) |
| | 不明 | 18 (6.6) | 0 (0.0) |
| 合併症 | 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 有 | 273 (100.0) | 239 (100.0) |
| 肝機能障害 ^{※2} | 無 | 268 (98.2) | 234 (97.9) |
| | 有 | 5 (1.8) | 5 (2.1) |
| 腎機能障害 ^{※3} | 無 | 261 (95.6) | 230 (96.2) |
| | 有 | 12 (4.4) | 9 (3.8) |
| 血液脳関門が機能していないまたは機能不全が疑われる疾患 ^{※4} | 無 | 270 (98.9) | 236 (98.7) |
| | 有 | 3 (1.1) | 3 (1.3) |
| 便秘（オピオイド誘発性便秘症を除く） | 無 | 259 (94.9) | 229 (95.8) |
| | 有 | 14 (5.1) | 10 (4.2) |
| 消化管疾患 | 無 | 250 (91.6) | 219 (91.6) |
| | 有 | 23 (8.4) | 20 (8.4) |
| 消化管（食道、胃、腸）疾患の既往歴 | 無 | 240 (87.9) | 211 (88.3) |
| | 有 | 25 (9.2) | 22 (9.2) |
| | 不明 | 8 (2.9) | 6 (2.5) |
| 消化管閉塞 | 無 | 263 (96.3) | 231 (96.7) |
| | 有 ^{※5} | 2 (0.7) | 2 (0.8) |
| | 不明 | 8 (2.9) | 6 (2.5) |

※1：承認外の効能・効果

※2：肝機能障害は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）標準検索式（SMQ）の「肝障害」に該当する基本語（PT）の疾患とした。

※3：腎機能障害は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）標準検索式（SMQ）の「腎血管障害」、「急性腎不全」および「慢性腎臓病」に該当する基本語（PT）の疾患とした。

※4：代表的な疾患として、脳腫瘍（転移性を含む）、エイズに伴う認知症、多発性硬化症、アルツハイマー型認知症等が含まれる。

※5：消化管閉塞もしくはその疑いのある患者、または消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者は禁忌に該当する。

表2 治療因子別症例分布

| 項目 | カテゴリ | 安全性解析対象症例 | 有効性解析対象症例 |
|-----------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | | 症例数〔構成割合 (%)〕 | 症例数〔構成割合 (%)〕 |
| 総症例数 | | 273 | 239 |
| 最大1回投与量 | 0.2mg | 273 (100.0) | 239 (100.0) |
| | その他 ^{*1} | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 最大1日投与回数 | 1回 | 270 (98.9) | 239 (100.0) |
| | その他 ^{*1} | 3 (1.1) | 0 (0.0) |
| 投与期間 | 12週未満 | 120 (44.0) | 98 (41.0) |
| | 12週以上52週未満 | 67 (24.5) | 60 (25.1) |
| | 52週以上 | 86 (31.5) | 81 (33.9) |
| | 中央値 (日) | 116.0 | 150.0 |
| | 最小値 (日) | 1 | 1 |
| | 最大値 (日) | 365 | 365 |
| オピオイド投与開始から 本剤投与開始までの期間 | 1日以上3日未満 | 26 (9.5) | 6 (2.5) |
| | 3日以上5日未満 | 4 (1.5) | 4 (1.7) |
| | 5日以上7日未満 | 6 (2.2) | 6 (2.5) |
| | 7日以上14日未満 | 15 (5.5) | 15 (6.3) |
| | 14日以上 | 216 (79.1) | 203 (84.9) |
| | 不明 | 6 (2.2) | 5 (2.1) |
| | 中央値 (日) | 14.0 | 14.0 |
| | 最小値 (日) | 1 | 1 |
| 本剤投与開始時点の オピオイド① | 弱オピオイド | 247 (90.5) | 219 (91.6) |
| | 強オピオイド | 22 (8.1) | 18 (7.5) |
| | 弱オピオイド+強オピオイド | 2 (0.7) | 2 (0.8) |
| | 不明 | 2 (0.7) | 0 (0.0) |
| 本剤投与開始時点の オピオイド② ^{*2} | トラマドール | 245 (89.7) | 217 (90.8) |
| | フェンタニル | 12 (4.4) | 10 (4.2) |
| | ブプレノルフィン | 11 (4.0) | 9 (3.8) |
| | コデイン | 4 (1.5) | 4 (1.7) |
| | モルヒネ | 2 (0.7) | 2 (0.8) |
| | その他 | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | 不明 | 1 (0.4) | 0 (0.0) |

(表つづく)

(表のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 安全性解析対象症例 | 有効性解析対象症例 |
|--------------------------|-------------------------|---------------|---------------|
| | | 症例数〔構成割合 (%)〕 | 症例数〔構成割合 (%)〕 |
| 先行便秘薬 | 無 | 172 (63.0) | 146 (61.1) |
| | 有 | 101 (37.0) | 93 (38.9) |
| 先行便秘薬の種類 ^{※2} | 浸透圧性下剤/塩類下剤 | 56 (20.5) | 54 (22.6) |
| | 刺激性下剤/大腸刺激性下剤 | 41 (15.0) | 36 (15.1) |
| | クロライドチャンネル アクチベーター | 3 (1.1) | 3 (1.3) |
| | グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| | 浣腸剤 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| | 胆汁酸トランスポーター 阻害薬 | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | その他 | 13 (4.8) | 11 (4.6) |
| | 新規 | 172 (63.0) | 146 (61.1) |
| 本剤の投与方法 | 先行便秘薬からの切り替え | 22 (8.1) | 21 (8.8) |
| | 先行便秘薬への追加投与 | 78 (28.6) | 71 (29.7) |
| | その他 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| | 新規 | 172 (63.0) | 146 (61.1) |
| 併用便秘薬 | 無 | 162 (59.3) | 138 (57.7) |
| | 有 | 111 (40.7) | 101 (42.3) |
| 併用薬剤 (オピオイドおよび便秘の治療薬を除く) | 無 | 81 (29.7) | 71 (29.7) |
| | 有 | 192 (70.3) | 168 (70.3) |
| CYP3A 阻害剤の併用 | 無 | 273 (100.0) | 239 (100.0) |
| | 有 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| CYP3A 誘導剤の併用 | 無 | 273 (100.0) | 239 (100.0) |
| | 有 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| P-糖蛋白阻害剤の併用 | 無 | 270 (98.9) | 236 (98.7) |
| | 有 | 3 (1.1) | 3 (1.3) |

※1：承認外の用法・用量

※2：1例につき複数薬剤を使用している場合がある。

の内訳を表3に、投与期間別の中止・終了理由の分布を図2に示した。安全性解析対象症例273例において、本剤投与開始52週後の時点で本剤の投与を継続していた症例は86例(31.5%)、中止・終了した症例は187例(68.5%)で、中止・終了理由はオピオイドの投与中止が最も多く61例(32.6%)、続いて症状改善が

45例(24.1%)であった。

4. 安全性

1) 副作用の発現状況

安全性解析対象症例273例における副作用の発現状況を表4に示した。副作用は18例に発現し、発現割合は6.59%であった。主な副作用は、下痢が最も多く12例(4.40%)で、次

表3 投与期間別の本剤の継続割合および中止・終了理由の内訳

| 症例数・継続割合 | 投与期間 | 全体 | 2週未満 | 2週～4週 | 4週～8週 | 8週～12週 | 12週～24週 | 24週～36週 | 36週～48週 | 48週～52週 | 52週以上 |
|--------------------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | 全体症例数 | | 273 | 273 | 246 | 218 | 189 | 153 | 122 | 103 | 89 |
| 継続症例数 (継続割合, %) | | 86 (31.5) | 246 (90.1) | 218 (88.6) | 189 (86.7) | 153 (81.0) | 122 (79.7) | 103 (84.4) | 89 (86.4) | 86 (96.6) | 86 (100.0) |
| 中止・終了症例数 | | 187 | 27 | 28 | 29 | 36 | 31 | 19 | 14 | 3 | 0 |
| 中止・終了理由 | 有害事象発現 | 16 | 5 | 6 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 効果不十分のため | 23 | 3 | 4 | 3 | 6 | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| | オピオイドの投与中止 | 61 | 8 | 10 | 11 | 12 | 10 | 6 | 3 | 1 | 0 |
| | 患者来院せず | 38 | 6 | 2 | 4 | 6 | 9 | 6 | 5 | 0 | 0 |
| | 症状改善 | 45 | 5 | 6 | 8 | 10 | 9 | 2 | 3 | 2 | 0 |
| | その他 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |

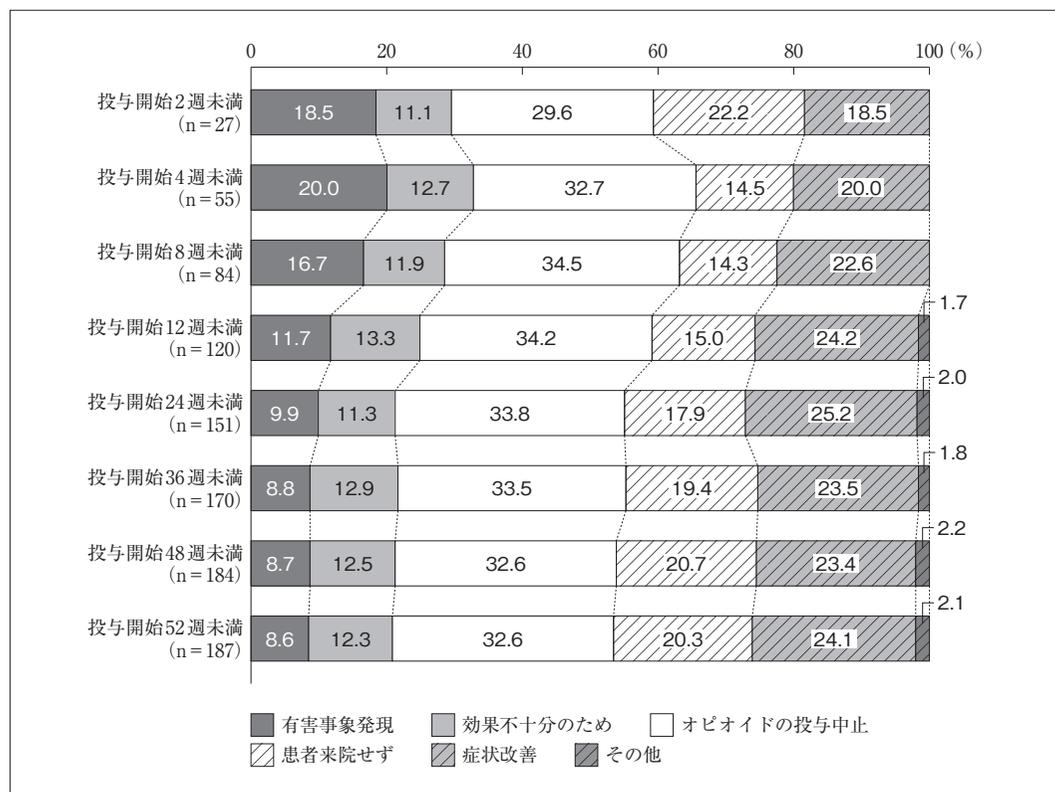


図2 投与期間別の中止・終了理由の分布

表4 副作用の発現状況

| | 製造販売後調査等の状況 |
|------------------|------------------|
| 安全性解析対象症例数 | 273 |
| 副作用の発現症例数 | 18 |
| 副作用の発現割合 (%) | 6.59 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例数 (%) |
| 胃腸障害 | 17 (6.23) |
| 腹痛 | 5 (1.83) |
| 便秘切迫 | 1 (0.37) |
| 下痢 | 12 (4.40) |
| 排便回数増加 | 1 (0.37) |
| 悪心 | 1 (0.37) |
| 口腔内不快感 | 1 (0.37) |
| 軟便 | 1 (0.37) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.37) |
| 頻尿 | 1 (0.37) |
| 臨床検査 | 1 (0.37) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.37) |

副作用はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 23.1) で集計した。

いで腹痛が5例 (1.83%) であった。下痢は本剤のRMPにおける重要な特定されたリスクである。重要な潜在的リスクのオピオイド離脱症候群およびオピオイドの鎮痛作用の減弱に関する副作用の発現はなかった。なお、安全性解析対象外症例3例に副作用の発現はなかった。

2) 副作用の内訳

発現した副作用の重篤性、発現時期、転帰、回復または軽快までの期間および本剤の処置を発現件数で集計し、表5に示した。副作用発現件数は18例において24件で、死亡症例など重篤な副作用の発現はなかった。転帰は、回復または軽快が24件中21件 (87.5%)、未回復が3件 (12.5%) であった。なお、未回復の副作用3件は1症例で認められた。副作用

24件のうち、13件 (54.2%) が本剤投与開始から1週未満に発現した。

3) 患者背景因子・治療因子別の副作用発現状況

患者背景因子別の副作用発現割合を表6に、治療因子別の副作用発現割合を表7に示した。なお、各表には下痢の発現割合も示した。年齢層別では、65歳未満 (91例) および65歳以上 (182例) の副作用の発現割合はいずれも6.59% (それぞれ6例および12例) で、下痢の発現割合はいずれも4.40% (それぞれ4例および8例) であった。男性 (99例) および女性 (174例) においては、副作用の発現割合はそれぞれ7.07% (7例) および6.32% (11例)、下痢の発現割合はそれぞれ5.05% (5例) および4.02% (7例) であった。本剤投与開始

表5 副作用の内訳

| 副作用の種類 ^{※1} (基本語) | 件数 | 重篤性 | | 発現時期 | | | | | | | | 転帰 | | | 回復または軽快までの期間 | | | | 本剤の処置 | | | | | |
|-------------------------------|-------|-----|-------|------|----------|----------|----------|----------|-----------|------------|-------|-------|-----------------|-----|--------------|------|------|-------|-------|------|-----|-----|------|-----|
| | | 重篤 | 非重篤 | 1週未満 | 1週以上2週未満 | 2週以上4週未満 | 4週以上6週未満 | 6週以上8週未満 | 8週以上12週未満 | 12週以上24週未満 | 24週以上 | 回復+軽快 | 未回復 | 後遺症 | 死亡 | 1~3日 | 4~7日 | 8~14日 | 15日以上 | 継続 | 減量 | 休業 | 投与中止 | その他 |
| 腹痛 | 5 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | 2 | | 3 | | | | 4 | 1 | |
| 便意切迫 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | 1 | | |
| 下痢 | 12 | 12 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | 4 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 | 7 | 1 | |
| 排便回数増加 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 | | |
| 悪心 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| 口腔内不快感 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| 軟便 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| 頻尿 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| 血中クレアチン ホスホキナーゼ増加 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| 合計 | 24 | 0 | 24 | 13 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 21 | 3 ^{※2} | 0 | 0 | 6 | 4 | 5 | 6 | 3 | 0 | 1 | 18 | 2 |
| 構成割合 (%) | 100.0 | 0.0 | 100.0 | 54.2 | 16.7 | 16.7 | 4.2 | 0 | 0 | 4.2 | 4.2 | 87.5 | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 25.0 | 16.7 | 20.8 | 25.0 | 12.5 | 0.0 | 4.2 | 75.0 | 8.3 |

※1：副作用はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 23.1) で集計した。

※2：1症例で発現

表6 患者背景因子別の副作用発現割合

| 項目 | カテゴリ | 副作用 発現割合：% (例) | 副作用（下痢） 発現割合：% (例) |
|----------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| 総症例数 | | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| 年齢層 | 15歳未満 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 15歳以上65歳未満 | 6.59 (6/91) | 4.40 (4/91) |
| | 65歳以上 | 6.59 (12/182) | 4.40 (8/182) |
| 年齢 | 20歳未満 | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| | 20歳以上40歳未満 | 0.00 (0/11) | 0.00 (0/11) |
| | 40歳以上50歳未満 | 11.54 (3/26) | 7.69 (2/26) |
| | 50歳以上65歳未満 | 5.66 (3/53) | 3.77 (2/53) |
| | 65歳以上75歳未満 | 14.52 (9/62) | 8.06 (5/62) |
| | 75歳以上 | 2.50 (3/120) | 2.50 (3/120) |
| 体重 | 40kg未満 | 0.00 (0/5) | 0.00 (0/5) |
| | 40kg以上50kg未満 | 10.53 (4/38) | 7.89 (3/38) |
| | 50kg以上60kg未満 | 3.57 (2/56) | 1.79 (1/56) |
| | 60kg以上70kg未満 | 11.11 (4/36) | 5.56 (2/36) |
| | 70kg以上 | 6.45 (2/31) | 6.45 (2/31) |
| | 不明 | 5.61 (6/107) | 3.74 (4/107) |
| 性別 | 男 | 7.07 (7/99) | 5.05 (5/99) |
| | 女 | 6.32 (11/174) | 4.02 (7/174) |
| 妊娠（女性のみ） | 無 | 6.51 (11/169) | 4.14 (7/169) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 不明 | 0.00 (0/5) | 0.00 (0/5) |
| 授乳（女性のみ） | 無 | 6.32 (11/174) | 4.02 (7/174) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| 入院・外来 | 入院 | 0.00 (0/17) | 0.00 (0/17) |
| | 外来 | 7.03 (18/256) | 4.69 (12/256) |
| 本剤の使用理由 | オピオイド誘発性便秘症 | 7.06 (18/255) | 4.71 (12/255) |
| | その他 ^{※1} | 0.00 (0/18) | 0.00 (0/18) |
| 本剤投与開始前の便秘の重症度 | 軽度 | 6.38 (3/47) | 2.13 (1/47) |
| | 中程度 | 5.26 (5/95) | 4.21 (4/95) |
| | 重度 | 8.85 (10/113) | 6.19 (7/113) |
| | 不明 | 0.00 (0/18) | 0.00 (0/18) |

(表つづく)

(表6 患者背景因子別の副作用発現割合のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 副作用 発現割合：% (例) | 副作用（下痢） 発現割合：% (例) |
|---|-----------------|-------------------|-----------------------|
| 合併症 | 無 | - (0/0) | - (0/0) |
| | 有 | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| 肝機能障害 ^{※2} | 無 | 6.34 (17/268) | 4.48 (12/268) |
| | 有 | 20.00 (1/5) | 0.00 (0/5) |
| 腎機能障害 ^{※3} | 無 | 6.90 (18/261) | 4.60 (12/261) |
| | 有 | 0.00 (0/12) | 0.00 (0/12) |
| 血液脳関門が機能していない または機能不全が疑われる疾患 ^{※4} | 無 | 6.67 (18/270) | 4.44 (12/270) |
| | 有 | 0.00 (0/3) | 0.00 (0/3) |
| 便秘（オピオイド誘発性便秘症 を除く） | 無 | 6.56 (17/259) | 4.63 (12/259) |
| | 有 | 7.14 (1/14) | 0.00 (0/14) |
| 消化管疾患 | 無 | 5.20 (13/250) | 3.60 (9/250) |
| | 有 | 21.74 (5/23) | 13.04 (3/23) |
| 消化管（食道，胃，腸） 疾患の既往歴 | 無 | 5.42 (13/240) | 4.17 (10/240) |
| | 有 | 20.00 (5/25) | 8.00 (2/25) |
| | 不明 | 0.00 (0/8) | 0.00 (0/8) |
| 消化管閉塞 | 無 | 6.84 (18/263) | 4.56 (12/263) |
| | 有 ^{※5} | 0.00 (0/2) | 0.00 (0/2) |
| | 不明 | 0.00 (0/8) | 0.00 (0/8) |

※1：承認外の効能・効果

※2：肝機能障害は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）標準検索式（SMQ）の「肝障害」に該当する基本語（PT）の疾患とした。

※3：腎機能障害は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）標準検索式（SMQ）の「腎血管障害」、「急性腎不全」および「慢性腎臓病」に該当する基本語（PT）の疾患とした。

※4：代表的な疾患として、脳腫瘍（転移性を含む）、エイズに伴う認知症、多発性硬化症、アルツハイマー型認知症等が含まれる。

※5：消化管閉塞もしくはその疑いのある患者、または消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者は禁忌に該当する。

時点で使用されていたオピオイドとして最も多かったトラマドール処方例（245例）では、副作用および下痢の発現割合はそれぞれ5.31%（13例）および4.08%（10例）であった。

5. 有効性

1) 排便回数および排便状況の改善度

有効性解析対象症例（239例）に関して、各観察時点の評価対象症例における排便回数お

よび排便状況について、観察時期別の改善割合の経時変化を図3に示した。評価対象症例に占める排便回数および排便状況の改善割合は、観察期間を通してそれぞれ73.1～89.4%および79.4～93.9%であった。

表7 治療因子別の副作用発現割合

| 項目 | カテゴリ | 副作用 発現割合：% (例) | 副作用（下痢） 発現割合：% (例) |
|---|-------------------------|-------------------|-----------------------|
| 総症例数 | | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| 最大1回投与量 | 0.2mg | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| | その他 ^{※1} | - (0/0) | - (0/0) |
| 最大1日投与回数 | 1回 | 6.30 (17/270) | 4.07 (11/270) |
| | その他 ^{※1} | 33.33 (1/3) | 33.33 (1/3) |
| 投与期間 | 12週未満 | 13.33 (16/120) | 8.33 (10/120) |
| | 12週以上52週未満 | 2.99 (2/67) | 2.99 (2/67) |
| | 52週以上 | 0.00 (0/86) | 0.00 (0/86) |
| オピオイド投与開始から 本剤投与開始までの期間 | 1日以上3日未満 | 3.85 (1/26) | 3.85 (1/26) |
| | 3日以上5日未満 | 0.00 (0/4) | 0.00 (0/4) |
| | 5日以上7日未満 | 33.33 (2/6) | 33.33 (2/6) |
| | 7日以上14日未満 | 13.33 (2/15) | 0.00 (0/15) |
| | 14日以上 | 6.02 (13/216) | 4.17 (9/216) |
| | 不明 | 0.00 (0/6) | 0.00 (0/6) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド ^① | 弱オピオイド | 5.67 (14/247) | 4.05 (10/247) |
| | 強オピオイド | 18.18 (4/22) | 9.09 (2/22) |
| | 弱オピオイド+強オピオイド | 0.00 (0/2) | 0.00 (0/2) |
| | 不明 | 0.00 (0/2) | 0.00 (0/2) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド ^② ^{※2} | トラマドール | 5.31 (13/245) | 4.08 (10/245) |
| | フェンタニル | 25.00 (3/12) | 16.67 (2/12) |
| | ブプレノルフィン | 0.00 (0/11) | 0.00 (0/11) |
| | コデイン | 25.00 (1/4) | 0.00 (0/4) |
| | モルヒネ | 50.00 (1/2) | 0.00 (0/2) |
| | その他 | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| | 不明 | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| | 先行便秘薬 | 無 | 5.81 (10/172) |
| 有 | | 7.92 (8/101) | 4.95 (5/101) |
| 先行便秘薬の種類 ^{※2} | 浸透圧性下剤/塩類下剤 | 7.14 (4/56) | 3.57 (2/56) |
| | 刺激性下剤/大腸刺激性下剤 | 7.32 (3/41) | 2.44 (1/41) |
| | クロライドチャンネル アクチベーター | 0.00 (0/3) | 0.00 (0/3) |
| | グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| | 浣腸剤 | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| | 胆汁酸トランスポーター 阻害薬 | 100.00 (1/1) | 100.00 (1/1) |
| | その他 | 15.38 (2/13) | 15.38 (2/13) |

(表つづく)

(表7 治療因子別の副作用発現割合のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 副作用 発現割合：% (例) | 副作用（下痢） 発現割合：% (例) |
|-----------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 本剤の投与方法 | 新規 | 5.81 (10/172) | 4.07 (7/172) |
| | 先行便秘薬からの切り替え | 4.55 (1/22) | 4.55 (1/22) |
| | 先行便秘薬への追加投与 | 8.97 (7/78) | 5.13 (4/78) |
| | その他 | 0.00 (0/1) | 0.00 (0/1) |
| 併用便秘薬 | 無 | 6.79 (11/162) | 4.94 (8/162) |
| | 有 | 6.31 (7/111) | 3.60 (4/111) |
| 併用薬剤（オピオイドおよび便秘の 治療薬を除く） | 無 | 1.23 (1/81) | 1.23 (1/81) |
| | 有 | 8.85 (17/192) | 5.73 (11/192) |
| CYP3A 阻害剤の併用 | 無 | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| | 有 | - (0/0) | - (0/0) |
| CYP3A 誘導剤の併用 | 無 | 6.59 (18/273) | 4.40 (12/273) |
| | 有 | - (0/0) | - (0/0) |
| P-糖蛋白阻害剤の併用 | 無 | 6.30 (17/270) | 4.07 (11/270) |
| | 有 | 33.33 (1/3) | 33.33 (1/3) |

※1：承認外の用法・用量

※2：1例につき複数薬剤を使用している場合がある。

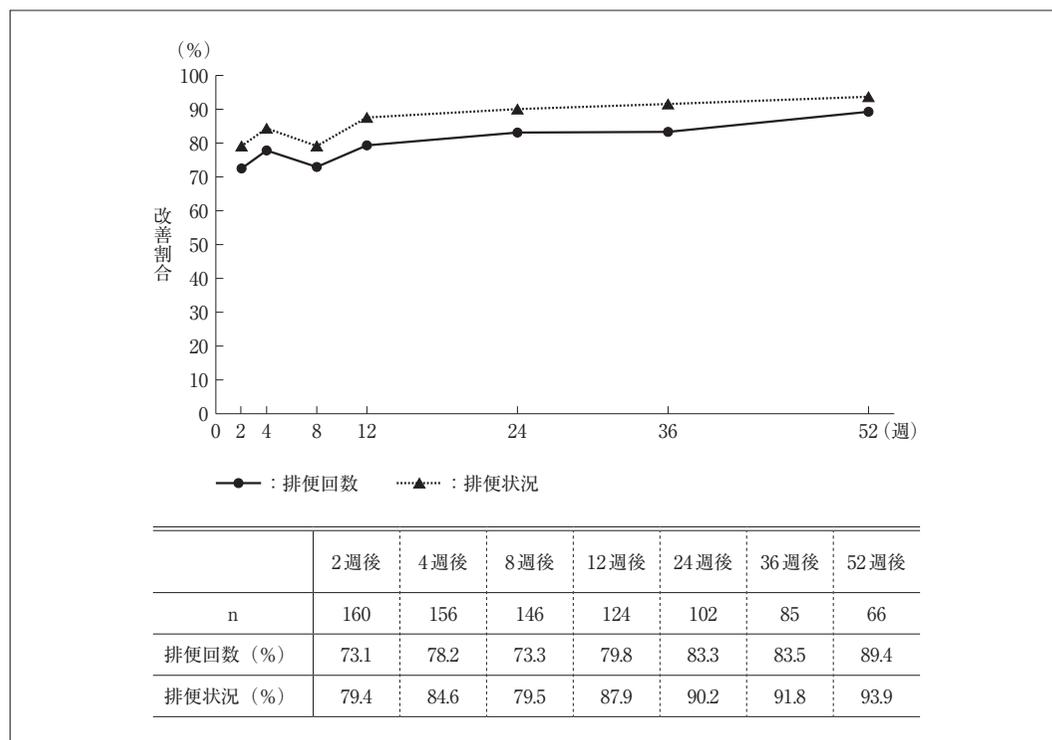


図3 観察時期別の排便回数および排便状況の改善割合

2) 患者背景因子別および本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドの種類別の排便回数および排便状況の改善度

各観察時点の評価対象症例における、患者背景因子別の排便回数および排便状況の改善割合をそれぞれ表8および表9に、本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドの種類別にみた排便回数および排便状況の改善割合をそれぞれ表10-(a)および表10-(b)に示した。

観察期間を通した排便回数の改善割合は、65歳未満(72例)および65歳以上(167例)でそれぞれ81.4~91.7%および69.7~89.6%、男性(87例)および女性(152例)ではそれぞれ70.2~87.0%および71.8~90.7%であった。観察期間を通した排便状況の改善割合は、65歳未満および65歳以上でそれぞれ83.7~95.8%および76.5~93.8%、男性および女性ではそれぞれ70.2~91.3%および79.6~95.3%であった。

本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドとして最も多かったトラマドール処方例(217例, 90.8%)における排便回数および排便状況の改善割合は期間を通してそれぞれ73.3~89.7%および79.4~93.1%であった。

Ⅲ 考 察

本邦における非がん性慢性疼痛患者を対象とした本剤の特定使用成績調査について、2018年1月の調査開始から2021年3月22日までに調査票が収集された症例に関するデータの中間解析を行い、本邦の非がん性慢性疼痛患者における使用実態下での本剤の安全性および有効性プロファイルを検討した。

本剤については、非がん性慢性疼痛患者を対象とした5つの第Ⅲ相臨床試験(COMPOSE-1~3, 6, 7)の報告⁵⁾⁶⁾⁸⁾がある。そのうち、本邦で実施されたCOMPOSE-6試験およびCOMPOSE-7試験と比べた患者背景の違いについては、対象者の平均年齢がCOMPOSE-6

試験およびCOMPOSE-7試験(いずれも最大の解析対象集団、以下同様)ではそれぞれ63.9歳および66.9歳であったのに対し⁸⁾、本中間報告では安全性解析対象症例および有効性解析対象症例でそれぞれ68.4歳および69.3歳とやや高齢であったことが挙げられる。また、本剤投与開始前に使用されていた先行便秘薬については、COMPOSE-6試験およびCOMPOSE-7試験ではそれぞれ86%および90%の患者で常時使用されていたのに対し⁸⁾、本中間報告では安全性解析対象症例および有効性解析対象症例でそれぞれ37.0%および38.9%でのみ使用されていた。女性の占める割合は、COMPOSE-6試験およびCOMPOSE-7試験でそれぞれ55%および80%であり⁸⁾、本中間報告でもその範囲内であった。また、その他のオピオイドと併用される場合のみトラマドールの使用が許容されていた本邦での第Ⅲ相臨床試験(COMPOSE-6, 7試験)⁸⁾とは異なり、本中間報告における本剤投与開始時のオピオイドは、安全性解析対象症例および有効性解析対象症例でそれぞれ弱オピオイドが90.5%および91.6%(トラマドールがそれぞれ89.7%および90.8%)であった。この結果は、本邦の実臨床では非がん性慢性疼痛患者に対してトラマドールを主とする弱オピオイドが主に使用され、かつそれらによるOICが生じていることを示唆するものと考えられた。

安全性解析対象症例における主な副作用は下痢や腹痛等の胃腸障害であり、過去の試験および調査と比べて相違は認められなかった^{5)~8)13)}。副作用の発現割合は6.59%で、本剤のRMPにおける重要な特定されたりスクである下痢は12例(4.40%)で報告された。下痢の発現割合については、COMPOSE-6試験およびCOMPOSE-7試験の本剤投与群ではそれぞれ14%および40%であった⁸⁾。一方、本邦のがん性慢性疼痛患者を対象とした使用成績調査¹³⁾では9.09%であった。これらの結果の違いについては、上記のような患者背景の違い

表8 患者背景因子別の

| 項目 | カテゴリ | 2週後 | 4週後 |
|----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 改善割合 ^{*1} ： % (例) | 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| 総症例数 | | 73.1 (117/160) | 78.2 (122/156) |
| 年齢層 | 15歳未満 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 15歳以上65歳未満 | 82.9 (34/41) | 85.7 (36/42) |
| | 65歳以上 | 69.7 (83/119) | 75.4 (86/114) |
| 年齢 | 20歳未満 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 20歳以上40歳未満 | 100.0 (7/7) | 85.7 (6/7) |
| | 40歳以上50歳未満 | 100.0 (8/8) | 87.5 (7/8) |
| | 50歳以上65歳未満 | 73.1 (19/26) | 85.2 (23/27) |
| | 65歳以上75歳未満 | 63.4 (26/41) | 72.2 (26/36) |
| | 75歳以上 | 73.1 (57/78) | 76.9 (60/78) |
| 体重 | 40kg未満 | 33.3 (1/3) | 33.3 (1/3) |
| | 40kg以上50kg未満 | 60.9 (14/23) | 76.2 (16/21) |
| | 50kg以上60kg未満 | 81.1 (30/37) | 87.9 (29/33) |
| | 60kg以上70kg未満 | 81.0 (17/21) | 86.4 (19/22) |
| | 70kg以上 | 40.0 (6/15) | 65.0 (13/20) |
| | 不明 | 80.3 (49/61) | 77.2 (44/57) |
| 性別 | 男 | 75.4 (43/57) | 74.1 (43/58) |
| | 女 | 71.8 (74/103) | 80.6 (79/98) |
| 妊娠 (女性のみ) | 無 | 71.3 (72/101) | 80.4 (78/97) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 授乳 (女性のみ) | 無 | 71.8 (74/103) | 80.6 (79/98) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| 入院・外来 | 入院 | 71.4 (10/14) | 88.9 (8/9) |
| | 外来 | 73.3 (107/146) | 77.6 (114/147) |
| 本剤の使用理由 | オピオイド誘発性便秘症 | 73.1 (117/160) | 78.2 (122/156) |
| | その他 ^{*2} | — (0/0) | — (0/0) |
| 本剤投与開始前の便秘の重症度 | 軽度 | 67.6 (23/34) | 70.6 (24/34) |
| | 中程度 | 82.1 (46/56) | 83.9 (52/62) |
| | 重度 | 68.6 (48/70) | 76.7 (46/60) |

排便回数の改善割合

| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| 73.3 (107/146) | 79.8 (99/124) | 83.3 (85/102) | 83.5 (71/85) | 89.4 (59/66) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 81.4 (35/43) | 84.6 (33/39) | 84.4 (27/32) | 91.7 (22/24) | 88.9 (16/18) |
| 69.9 (72/103) | 77.6 (66/85) | 82.9 (58/70) | 80.3 (49/61) | 89.6 (43/48) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 83.3 (5/6) | 100.0 (6/6) | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) |
| 75.0 (9/12) | 77.8 (7/9) | 75.0 (6/8) | 85.7 (6/7) | 80.0 (4/5) |
| 84.0 (21/25) | 83.3 (20/24) | 85.0 (17/20) | 92.9 (13/14) | 90.9 (10/11) |
| 63.0 (17/27) | 65.4 (17/26) | 86.7 (13/15) | 76.9 (10/13) | 91.7 (11/12) |
| 72.4 (55/76) | 83.1 (49/59) | 81.8 (45/55) | 81.3 (39/48) | 88.9 (32/36) |
| 50.0 (2/4) | 50.0 (2/4) | 50.0 (2/4) | 66.7 (2/3) | 66.7 (2/3) |
| 66.7 (16/24) | 75.0 (12/16) | 91.7 (11/12) | 100.0 (11/11) | 100.0 (8/8) |
| 79.3 (23/29) | 82.6 (19/23) | 81.0 (17/21) | 76.5 (13/17) | 86.7 (13/15) |
| 83.3 (15/18) | 88.9 (16/18) | 100.0 (14/14) | 83.3 (10/12) | 90.9 (10/11) |
| 56.3 (9/16) | 70.6 (12/17) | 72.7 (8/11) | 72.7 (8/11) | 100.0 (5/5) |
| 76.4 (42/55) | 82.6 (38/46) | 82.5 (33/40) | 87.1 (27/31) | 87.5 (21/24) |
| 70.2 (40/57) | 76.5 (39/51) | 80.5 (33/41) | 79.4 (27/34) | 87.0 (20/23) |
| 75.3 (67/89) | 82.2 (60/73) | 85.2 (52/61) | 86.3 (44/51) | 90.7 (39/43) |
| 74.7 (65/87) | 81.4 (57/70) | 84.5 (49/58) | 86.0 (43/50) | 90.5 (38/42) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |
| 75.3 (67/89) | 82.2 (60/73) | 85.2 (52/61) | 86.3 (44/51) | 90.7 (39/43) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 88.9 (8/9) | 75.0 (3/4) | 83.3 (5/6) | 100.0 (5/5) | 100.0 (2/2) |
| 72.3 (99/137) | 80.0 (96/120) | 83.3 (80/96) | 82.5 (66/80) | 89.1 (57/64) |
| 73.3 (107/146) | 79.8 (99/124) | 83.3 (85/102) | 83.5 (71/85) | 89.4 (59/66) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 66.7 (20/30) | 60.0 (15/25) | 75.0 (15/20) | 66.7 (12/18) | 81.8 (9/11) |
| 76.1 (51/67) | 88.2 (45/51) | 89.6 (43/48) | 87.5 (35/40) | 90.3 (28/31) |
| 73.5 (36/49) | 81.3 (39/48) | 79.4 (27/34) | 88.9 (24/27) | 91.7 (22/24) |

(表つづく)

(表8 患者背景因子別の排便回数の改善割合のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 2週後 | 4週後 |
|--------------------------|------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 改善割合 ^{※1} ： % (例) | 改善割合 ^{※1} ： % (例) |
| 合併症 | 無 | - (0/0) | - (0/0) |
| | 有 | 73.1 (117/160) | 78.2 (122/156) |
| 肝機能障害 | 無 | 73.4 (116/158) | 79.1 (121/153) |
| | 有 | 50.0 (1/2) | 33.3 (1/3) |
| 腎機能障害 | 無 | 73.0 (111/152) | 78.4 (116/148) |
| | 有 | 75.0 (6/8) | 75.0 (6/8) |
| 血液脳関門の機能障害 | 無 | 73.0 (116/159) | 78.4 (120/153) |
| | 有 | 100.0 (1/1) | 66.7 (2/3) |
| 便秘 | 無 | 73.9 (113/153) | 77.7 (115/148) |
| | 有 | 57.1 (4/7) | 87.5 (7/8) |
| 消化管疾患 | 無 | 73.3 (107/146) | 77.5 (110/142) |
| | 有 | 71.4 (10/14) | 85.7 (12/14) |
| 消化管 (食道, 胃, 腸) 疾患の既往歴 | 無 | 74.8 (107/143) | 80.9 (110/136) |
| | 有 | 53.3 (8/15) | 66.7 (10/15) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |
| 消化管閉塞 | 無 | 72.4 (113/156) | 80.5 (120/149) |
| | 有 | 100.0 (2/2) | 0.0 (0/2) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |
| 手術歴 | 無 | 73.2 (112/153) | 80.7 (117/145) |
| | 有 | 60.0 (3/5) | 50.0 (3/6) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |

※1：排便回数の改善割合は「改善」と評価された症例数/症例数*100とした。

※2：承認外の用法・用量

に加えて、がん性疼痛患者では入院が多い一方、非がん性慢性疼痛患者では通院が多いこと等を含めて治験段階および上市後の医薬品使用環境や情報収集体制の違いによる影響があると考えられた¹⁶⁾。

有効性については、本剤の投与開始2週後に73.1%、52週後には89.4%の患者で排便回数の改善が認められ、排便状況についても、

本剤の投与開始2週後に79.4%、52週後には93.9%の患者で改善が認められた。年齢層別や性別などの患者背景因子別にみた場合でも、排便回数および排便状況の改善割合は全体集団と比べて特に相違は認められなかった。また、本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドの種類別にみた場合、9割以上の患者が弱オピオイドを服用していたが、全症例で

| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 73.3 (107/146) | 79.8 (99/124) | 83.3 (85/102) | 83.5 (71/85) | 89.4 (59/66) |
| 73.4 (105/143) | 79.3 (96/121) | 82.8 (82/99) | 82.9 (68/82) | 89.1 (57/64) |
| 66.7 (2/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) |
| 72.9 (102/140) | 79.5 (97/122) | 84.0 (84/100) | 83.3 (70/84) | 89.2 (58/65) |
| 83.3 (5/6) | 100.0 (2/2) | 50.0 (1/2) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |
| 73.6 (106/144) | 79.7 (98/123) | 84.2 (85/101) | 84.5 (71/84) | 90.8 (59/65) |
| 50.0 (1/2) | 100.0 (1/1) | 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) |
| 72.7 (104/143) | 79.2 (95/120) | 82.8 (82/99) | 83.1 (69/83) | 89.1 (57/64) |
| 100.0 (3/3) | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) |
| 73.3 (99/135) | 81.0 (94/116) | 84.2 (80/95) | 85.0 (68/80) | 93.5 (58/62) |
| 72.7 (8/11) | 62.5 (5/8) | 71.4 (5/7) | 60.0 (3/5) | 25.0 (1/4) |
| 75.0 (99/132) | 80.9 (89/110) | 85.6 (77/90) | 84.6 (66/78) | 91.5 (54/59) |
| 70.0 (7/10) | 81.8 (9/11) | 75.0 (6/8) | 60.0 (3/5) | 66.7 (4/6) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 75.2 (106/141) | 81.7 (98/120) | 85.6 (83/97) | 84.1 (69/82) | 90.6 (58/64) |
| 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) | 0.0 (0/1) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 74.8 (104/139) | 80.5 (95/118) | 84.4 (81/96) | 82.9 (68/82) | 88.9 (56/63) |
| 66.7 (2/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | 100.0 (2/2) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |

の解析結果と同様に、これらの患者についても期間を通して排便回数および排便状況の改善が認められた。最も多く使用されていたトラマドールについても同様であった。このことは、トラマドールによる小腸通過阻害作用がナルデメジン前処理と μ -オピオイド受容体欠失によって完全にブロックされることを示したラットおよびマウスでの基礎研究結果¹⁷⁾

とも相違ないと考えられた。

以上、本中間報告の結果は、強オピオイド処方例が主であった上記の過去臨床試験・調査の結果と併せ^{5)~8)13)}、がん性疼痛および非がん性慢性疼痛の患者背景にかかわらず、本剤が強オピオイドあるいは弱オピオイドによるOIC患者のいずれに対しても忍容性があり、かつ有効であることを示唆するものと考えられた。

表9 患者背景因子別の

| 項目 | カテゴリ | 2週後 | 4週後 |
|----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 改善割合 ^{*1} ： % (例) | 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| 総症例数 | | 79.4 (127/160) | 84.6 (132/156) |
| 年齢層 | 15歳未満 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 15歳以上65歳未満 | 87.8 (36/41) | 90.5 (38/42) |
| | 65歳以上 | 76.5 (91/119) | 82.5 (94/114) |
| 年齢 | 20歳未満 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 20歳以上40歳未満 | 100.0 (7/7) | 85.7 (6/7) |
| | 40歳以上50歳未満 | 100.0 (8/8) | 87.5 (7/8) |
| | 50歳以上65歳未満 | 80.8 (21/26) | 92.6 (25/27) |
| | 65歳以上75歳未満 | 73.2 (30/41) | 86.1 (31/36) |
| | 75歳以上 | 78.2 (61/78) | 80.8 (63/78) |
| 体重 | 40kg未満 | 33.3 (1/3) | 33.3 (1/3) |
| | 40kg以上50kg未満 | 82.6 (19/23) | 85.7 (18/21) |
| | 50kg以上60kg未満 | 83.8 (31/37) | 90.9 (30/33) |
| | 60kg以上70kg未満 | 81.0 (17/21) | 86.4 (19/22) |
| | 70kg以上 | 53.3 (8/15) | 70.0 (14/20) |
| | 不明 | 83.6 (51/61) | 87.7 (50/57) |
| 性別 | 男 | 78.9 (45/57) | 77.6 (45/58) |
| | 女 | 79.6 (82/103) | 88.8 (87/98) |
| 妊娠 (女性のみ) | 無 | 79.2 (80/101) | 88.7 (86/97) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 授乳 (女性のみ) | 無 | 79.6 (82/103) | 88.8 (87/98) |
| | 有 | — (0/0) | — (0/0) |
| 入院・外来 | 入院 | 71.4 (10/14) | 88.9 (8/9) |
| | 外来 | 80.1 (117/146) | 84.4 (124/147) |
| 本剤の使用理由 | オピオイド誘発性便秘症 | 79.4 (127/160) | 84.6 (132/156) |
| | その他 ^{*2} | — (0/0) | — (0/0) |
| 本剤投与開始前の便秘の重症度 | 軽度 | 82.4 (28/34) | 82.4 (28/34) |
| | 中程度 | 87.5 (49/56) | 88.7 (55/62) |
| | 重度 | 71.4 (50/70) | 81.7 (49/60) |

排便状況の改善割合

| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| 79.5 (116/146) | 87.9 (109/124) | 90.2 (92/102) | 91.8 (78/85) | 93.9 (62/66) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 83.7 (36/43) | 87.2 (34/39) | 93.8 (30/32) | 95.8 (23/24) | 94.4 (17/18) |
| 77.7 (80/103) | 88.2 (75/85) | 88.6 (62/70) | 90.2 (55/61) | 93.8 (45/48) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 83.3 (5/6) | 100.0 (6/6) | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) |
| 75.0 (9/12) | 66.7 (6/9) | 87.5 (7/8) | 100.0 (7/7) | 100.0 (5/5) |
| 88.0 (22/25) | 91.7 (22/24) | 95.0 (19/20) | 92.9 (13/14) | 90.9 (10/11) |
| 77.8 (21/27) | 84.6 (22/26) | 100.0 (15/15) | 84.6 (11/13) | 100.0 (12/12) |
| 77.6 (59/76) | 89.8 (53/59) | 85.5 (47/55) | 91.7 (44/48) | 91.7 (33/36) |
| 50.0 (2/4) | 50.0 (2/4) | 50.0 (2/4) | 66.7 (2/3) | 66.7 (2/3) |
| 75.0 (18/24) | 87.5 (14/16) | 100.0 (12/12) | 100.0 (11/11) | 100.0 (8/8) |
| 86.2 (25/29) | 91.3 (21/23) | 85.7 (18/21) | 88.2 (15/17) | 86.7 (13/15) |
| 83.3 (15/18) | 94.4 (17/18) | 100.0 (14/14) | 91.7 (11/12) | 100.0 (11/11) |
| 50.0 (8/16) | 76.5 (13/17) | 90.9 (10/11) | 81.8 (9/11) | 100.0 (5/5) |
| 87.3 (48/55) | 91.3 (42/46) | 90.0 (36/40) | 96.8 (30/31) | 95.8 (23/24) |
| 70.2 (40/57) | 86.3 (44/51) | 85.4 (35/41) | 88.2 (30/34) | 91.3 (21/23) |
| 85.4 (76/89) | 89.0 (65/73) | 93.4 (57/61) | 94.1 (48/51) | 95.3 (41/43) |
| 85.1 (74/87) | 88.6 (62/70) | 93.1 (54/58) | 94.0 (47/50) | 95.2 (40/42) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |
| 85.4 (76/89) | 89.0 (65/73) | 93.4 (57/61) | 94.1 (48/51) | 95.3 (41/43) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 88.9 (8/9) | 75.0 (3/4) | 83.3 (5/6) | 100.0 (5/5) | 100.0 (2/2) |
| 78.8 (108/137) | 88.3 (106/120) | 90.6 (87/96) | 91.3 (73/80) | 93.8 (60/64) |
| 79.5 (116/146) | 87.9 (109/124) | 90.2 (92/102) | 91.8 (78/85) | 93.9 (62/66) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 70.0 (21/30) | 76.0 (19/25) | 80.0 (16/20) | 77.8 (14/18) | 81.8 (9/11) |
| 85.1 (57/67) | 92.2 (47/51) | 97.9 (47/48) | 95.0 (38/40) | 96.8 (30/31) |
| 77.6 (38/49) | 89.6 (43/48) | 85.3 (29/34) | 96.3 (26/27) | 95.8 (23/24) |

(表つづく)

(表9 患者背景因子別の排便状況の改善割合のつづき)

| 項目 | カテゴリ | 2週後 | 4週後 |
|-------------------------|------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 改善割合 ^{*1} ： % (例) | 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| 合併症 | 無 | - (0/0) | - (0/0) |
| | 有 | 79.4 (127/160) | 84.6 (132/156) |
| 肝機能障害 | 無 | 79.7 (126/158) | 85.6 (131/153) |
| | 有 | 50.0 (1/2) | 33.3 (1/3) |
| 腎機能障害 | 無 | 79.6 (121/152) | 84.5 (125/148) |
| | 有 | 75.0 (6/8) | 87.5 (7/8) |
| 血液脳関門の機能障害 | 無 | 79.2 (126/159) | 84.3 (129/153) |
| | 有 | 100.0 (1/1) | 100.0 (3/3) |
| 便秘 | 無 | 79.7 (122/153) | 84.5 (125/148) |
| | 有 | 71.4 (5/7) | 87.5 (7/8) |
| 消化管疾患 | 無 | 80.1 (117/146) | 84.5 (120/142) |
| | 有 | 71.4 (10/14) | 85.7 (12/14) |
| 消化管(食道, 胃, 腸) 疾患の既往歴 | 無 | 80.4 (115/143) | 87.5 (119/136) |
| | 有 | 66.7 (10/15) | 73.3 (11/15) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |
| 消化管閉塞 | 無 | 79.5 (124/156) | 86.6 (129/149) |
| | 有 | 50.0 (1/2) | 50.0 (1/2) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |
| 手術歴 | 無 | 79.7 (122/153) | 87.6 (127/145) |
| | 有 | 60.0 (3/5) | 50.0 (3/6) |
| | 不明 | 100.0 (2/2) | 40.0 (2/5) |

※1：排便状況の改善割合は「改善」または「やや改善」と評価された症例数/症例数*100とした。

※2：承認外の用法・用量

本中間報告の限界として、まずコントロール群のない観察研究であることが挙げられる。また、有効性の結果には患者からの自己申告に基づく想起バイアスが含まれる可能性が否定できない。本邦のみでの調査であることから、人種差等の観点から本結果の一般化には一部限界がある。本結果は中間解析であるため、今後の最終解析では一部の結果が今

回と異なる可能性があることにも留意が必要と考えられる。

結 論

非がん性慢性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査に関する本中間報告において、長期使用時を含む使用実態下における本剤の

| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 改善割合 ^{*1} ： % (例) |
| - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) | - (0/0) |
| 79.5 (116/146) | 87.9 (109/124) | 90.2 (92/102) | 91.8 (78/85) | 93.9 (62/66) |
| 79.7 (114/143) | 87.6 (106/121) | 89.9 (89/99) | 91.5 (75/82) | 93.8 (60/64) |
| 66.7 (2/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) |
| 78.6 (110/140) | 87.7 (107/122) | 90.0 (90/100) | 91.7 (77/84) | 95.4 (62/65) |
| 100.0 (6/6) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | 0.0 (0/1) |
| 79.2 (114/144) | 87.8 (108/123) | 90.1 (91/101) | 91.7 (77/84) | 93.8 (61/65) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |
| 79.0 (113/143) | 87.5 (105/120) | 89.9 (89/99) | 91.6 (76/83) | 93.8 (60/64) |
| 100.0 (3/3) | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) |
| 80.0 (108/135) | 89.7 (104/116) | 90.5 (86/95) | 92.5 (74/80) | 96.8 (60/62) |
| 72.7 (8/11) | 62.5 (5/8) | 85.7 (6/7) | 80.0 (4/5) | 50.0 (2/4) |
| 81.8 (108/132) | 90.0 (99/110) | 92.2 (83/90) | 92.3 (72/78) | 96.6 (57/59) |
| 70.0 (7/10) | 81.8 (9/11) | 87.5 (7/8) | 80.0 (4/5) | 66.7 (4/6) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 80.9 (114/141) | 89.2 (107/120) | 91.8 (89/97) | 91.5 (75/82) | 93.8 (60/64) |
| 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |
| 81.3 (113/139) | 89.0 (105/118) | 91.7 (88/96) | 91.5 (75/82) | 95.2 (60/63) |
| 66.7 (2/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | 50.0 (1/2) |
| 25.0 (1/4) | 33.3 (1/3) | 50.0 (2/4) | 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) |

OIC患者に対する安全性および有効性のプロファイルが明らかとなった。引き続き、計画に沿って本調査を遂行し、本剤の安全性および有効性に関する検討を実施する。

Data Availability

塩野義製薬株式会社は個人情報および知的財産を保護するために適切な措置を講じており、本調査の

データは一般には公開されていない。研究者は、ポータルサイト：<https://clinicalstudydatarequest.com/>を通じて、塩野義製薬株式会社が主体となり実施した臨床試験の実施計画書や匿名化された患者レベルデータなどへのアクセスを求めることができる。情報保護の詳細は求めに応じて調整される。

表10 本剤投与開始時点で使用されていたオピオイドの

(a)排便回数

| 項目 | カテゴリ | 排便回数の | |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| | | 2週後 | 4週後 |
| 総症例数 | | 73.1 (117/160) | 78.2 (122/156) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド① | 弱オピオイド | 73.6 (109/148) | 78.6 (110/140) |
| | 強オピオイド | 60.0 (6/10) | 71.4 (10/14) |
| | 弱オピオイド+強オピオイド | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド② ^{*2} | トラマドール | 73.3 (107/146) | 78.4 (109/139) |
| | フェンタニル | 50.0 (3/6) | 77.8 (7/9) |
| | ブプレノルフィン | 100.0 (5/5) | 83.3 (5/6) |
| | コデイン | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) |
| | モルヒネ | 50.0 (1/2) | 50.0 (1/2) |

※1：排便回数の改善割合は「改善」と評価された症例数/症例数*100とした。

※2：1例につき複数薬剤を使用している場合がある。

(b)排便状況

| 項目 | カテゴリ | 排便状況の | |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| | | 2週後 | 4週後 |
| 総症例数 | | 79.4 (127/160) | 84.6 (132/156) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド① | 弱オピオイド | 80.4 (119/148) | 85.7 (120/140) |
| | 強オピオイド | 60.0 (6/10) | 71.4 (10/14) |
| | 弱オピオイド+強オピオイド | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) |
| 本剤投与開始時点のオピオイド② ^{*2} | トラマドール | 80.1 (117/146) | 85.6 (119/139) |
| | フェンタニル | 50.0 (3/6) | 77.8 (7/9) |
| | ブプレノルフィン | 100.0 (5/5) | 83.3 (5/6) |
| | コデイン | 100.0 (4/4) | 100.0 (3/3) |
| | モルヒネ | 50.0 (1/2) | 50.0 (1/2) |

※1：排便状況の改善割合は「改善」または「やや改善」と評価された症例数/症例数*100とした。

※2：1例につき複数薬剤を使用している場合がある。

<謝辞>

本調査の実施にあたりご協力を賜りました先生方をはじめ全ての関係者の皆様に心より感謝申し上げます。本論文の執筆にあたりご助言をいただきました全ての関係者の皆様に心より感謝いたします。

利益相反

納谷憲幸、橋本佐代および木屋昭憲は、塩野義製薬株式会社の社員であり、納谷憲幸および橋本佐代は同社の株式を保有している。石井清悟および高田慶子は、シオノギファーマコビジランスセンター株

種類別の排便回数および排便状況の改善割合

| 改善割合 ^{*1} , % (例) | | | | |
|----------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
| 73.3 (107/146) | 79.8 (99/124) | 83.3 (85/102) | 83.5 (71/85) | 89.4 (59/66) |
| 73.3 (96/131) | 78.6 (88/112) | 81.7 (76/93) | 84.0 (63/75) | 89.7 (52/58) |
| 69.2 (9/13) | 90.9 (10/11) | 100.0 (9/9) | 80.0 (8/10) | 87.5 (7/8) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | – (0/0) | – (0/0) |
| 73.3 (96/131) | 78.6 (88/112) | 81.7 (76/93) | 84.0 (63/75) | 89.7 (52/58) |
| 62.5 (5/8) | 85.7 (6/7) | 100.0 (4/4) | 60.0 (3/5) | 75.0 (3/4) |
| 85.7 (6/7) | 100.0 (5/5) | 100.0 (5/5) | 100.0 (5/5) | 100.0 (4/4) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | – (0/0) | – (0/0) |
| 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |

| 改善割合 ^{*1} , % (例) | | | | |
|----------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| 8週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 | 52週後 |
| 79.5 (116/146) | 87.9 (109/124) | 90.2 (92/102) | 91.8 (78/85) | 93.9 (62/66) |
| 79.4 (104/131) | 86.6 (97/112) | 90.3 (84/93) | 90.7 (68/75) | 93.1 (54/58) |
| 76.9 (10/13) | 100.0 (11/11) | 88.9 (8/9) | 100.0 (10/10) | 100.0 (8/8) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | – (0/0) | – (0/0) |
| 79.4 (104/131) | 86.6 (97/112) | 90.3 (84/93) | 90.7 (68/75) | 93.1 (54/58) |
| 75.0 (6/8) | 100.0 (7/7) | 75.0 (3/4) | 100.0 (5/5) | 100.0 (4/4) |
| 85.7 (6/7) | 100.0 (5/5) | 100.0 (5/5) | 100.0 (5/5) | 100.0 (4/4) |
| 100.0 (2/2) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | – (0/0) | – (0/0) |
| 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) | – (0/0) | 100.0 (1/1) | 100.0 (1/1) |

式会社の社員である。本調査の実施および本論文にかかわる費用は、塩野義製薬株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) Coluzzi F, Scerpa MS, Pergolizzi J. Naldemedine : A New Option for OIBD. *J Pain Res.* 2020 ; 13 : 1209-1222.

- 2) Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation : European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J.* 2019 ; 7 : 7-20.
- 3) Tokoro A, Imai H, Fumita S, et al. Incidence of opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer pain : A prospective observational cohort study. *Cancer Med.* 2019 ; 8 : 4883-4891.
- 4) Viscusi ER. Clinical Overview and Considerations for the Management of Opioid-induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain. *Clin J Pain.* 2019 ; 35 : 174-188.
- 5) Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2) : two multicentre, Phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 ; 2 : 555-564.
- 6) Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain.* 2018 ; 159 : 987-994.
- 7) Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 3859-3866.
- 8) Saito Y, Yokota T, Arai M, et al. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain : open-label phase III studies. *J Pain Res.* 2018 ; 12 : 127-138.
- 9) Viscusi ER, Viscusi AR. Blood-brain barrier : mechanisms governing permeability and interaction with peripherally acting μ -opioid receptor antagonists. *Reg Anesth Pain Med.* 2020 ; 45 : 688-695.
- 10) Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, in in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 ; 31(5) : e13563.
- 11) Watari R, Matsuda A, Ohnishi S, Hasegawa H. Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 ; 34 : 126-133.
- 12) 塩野義製薬株式会社. スインプロイク[®]錠0.2mgに係る医薬品リスク管理計画書. Available from : <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>
- 13) Takata K, Nakazawa M, Honda K, Hashimoto S. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of naldemedine in the management of opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan. *Support Care Cancer.* 2022 ; 30 : 3943-3954.
- 14) 日本ペインクリニック学会編. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン 改訂第2版. 真興交易医書出版部 : 2017.
- 15) Azuma K, Abe H, Hozumi J, et al. Prefectural Adequacy of Opioid Availability for Cancer Pain and Its Determinants in Japan : A Preliminary Study. *JMA J.* 2020 ; 3 : 340-346.
- 16) 渡邊達也, 岩崎麻美, 氏原 淳, 成川 衛. 添付文書からみた承認時と再審査終了時における副作用発現率の比較. *臨床薬理* 2013 ; 44 : 463-468.
- 17) Yasufuku K, Koike K, Kobayashi M, et al. Involvement of the Peripheral μ -Opioid Receptor in Tramadol-Induced Constipation in Rodents. *Biol Pharma Bull.* 2021 ; 44 : 1746-1751.

**Post-marketing Surveillance of The Safety and Effectiveness of Naldemedine
in The Management of Opioid-induced Constipation in Patients
with Chronic Non-cancer Pain in Japan : Results from An Interim Analysis**

Noriyuki Naya¹, Kiyonori Ishii², Keiko Takata², Sayo Hashimoto³ and Akinori Kiya³

1 : *Medical Affairs Department, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan*

2 : *Postmarketing Surveillance & Pharmacoepidemiology Department,
Shionogi Pharmacovigilance Center Co., Ltd., Osaka, Japan*

3 : *Pharmacovigilance Department, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan*

Corresponding author : Akinori Kiya

Pharmacovigilance Department, Shionogi & Co., Ltd.

1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan

Tel : +81-6-6209-6958 Fax : +81-6-6233-2540 E-mail : akinori.kiya@shionogi.co.jp

Abstract

Objective : To collect information on the real-world safety and effectiveness of naldemedine, including long-term use, in patients with chronic non-cancer pain and opioid-induced constipation.

Methods : This interim report covers patients whose case report forms were collected by March 22, 2021 for the ongoing post-marketing surveillance (scheduled survey period : January 2018 to February 2023). As for safety, we investigated the occurrence of adverse drug reactions, including diarrhea, which is an important identified risk in the risk management plan of naldemedine. For effectiveness, improvements in frequency and condition of bowel movements during 52-week observation period were investigated.

Results : Among 273 patients subjected to safety analysis, adverse drug reactions were observed in 18 patients (6.59%), and diarrhea (12 patients, 4.40%) was the most common. As for effectiveness analysis set (239 patients), improvements in the frequency and condition of bowel movements were observed throughout the observation period ($\geq 73.1\%$ and $\geq 79.4\%$, respectively). Weak opioids mainly tramadol were used in about 90% of patients at the start of naldemedine administration.

Conclusion : The real-world safety and effectiveness profiles of naldemedine in patients with chronic non-cancer pain and opioid-induced constipation were clarified. In accordance with the surveillance plan, we will continue to investigate the safety and effectiveness of naldemedine.

Key words : naldemedine, chronic non-cancer pain, opioid-induced constipation,
post-marketing surveillance, tramadol

(受理日 : 2022年5月12日)