

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
ナルデメジントシル酸塩の長期使用時を含む
使用実態下での安全性および有効性

——特定使用成績調査の最終結果——

納 谷 憲 幸¹
石 井 清 悟²
本 田 圭 一²
橋 本 佐 代³
木 屋 昭 憲³

要 旨

目的：非がん性慢性疼痛を有するオピオイド誘発性便秘症（OIC）患者に対するナルデメジントシル酸塩（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を検討する。

対象および方法：非がん性慢性疼痛を有するOIC患者を対象に特定使用成績調査を実施し、本剤の使用実態下における安全性（下痢を含む副作用の発現状況）、有効性（排便回数および排便状況の改善度）、およびそれらに影響を与える因子を検討した。

結果：本調査は2018年1月より開始され2022年3月に終了した。主な患者背景は75歳

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：ナルデメジントシル酸塩，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

以上の高齢者（157例，45.1%），トラマドール処方例（313例，89.9%）であった。安全性解析対象348例中，副作用が21例（6.03%）で認められ，下痢（14例，4.02%）が最多であった。有効性解析対象303例では，排便回数・排便状況の改善（それぞれ73.8～91.0%・79.7～94.4%）が観察期間を通して認められた。本剤の安全性および有効性に影響を与える因子は特定されなかった。

結論：非がん性慢性疼痛患者のOIC治療における本剤の長期使用時を含む使用実態下での安全性と有効性が確認された。

はじめに

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としてオピオイド誘発性腸機能障害 (opioid-induced bowel dysfunction) が知られている¹⁾。そのうち，オピオイド誘発性便秘症 (opioid induced constipation : OIC) は，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⁾や，本邦におけるオピオイド投与開始2週後のRome IV基準に基づく罹患率が56%であったとの報告³⁾がある。OICの治療には下剤がしばしば使用されるが²⁾，欧州専門家パネルにより末梢性 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²⁾。

ナルデメジントシル酸塩 (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，がん性疼痛または非がん性慢性疼痛を有する成人におけるOICを対象とした7つの臨床試験^{4)~7)}において有効性および安全性が確認され，本邦，欧米および台湾において上市されている [Symproic[®] (本邦，米国，台湾)，Rizmoic[®] (英国，欧州)]¹⁾。本剤は血液脳関門を容易に通過しないよう設計されており，主に末梢の μ -オピオイド受容体を遮断してオピオイドの鎮痛作用に影響することなくOICに効果を発揮する点が中枢作用

を示すオピオイド受容体拮抗薬とは異なると考えられている^{8)~10)}。本剤の医薬品リスク管理計画 (risk management plan : RMP) では，安全性検討事項として下痢，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等が設定されている¹¹⁾。

本邦では，乱用や依存を回避するため，非がん性慢性疼痛患者におけるオピオイド処方には他に有効な治療手段や薬物がない場合のみ限定しかつ漫然とした長期投与を避けるよう提言されている¹²⁾。しかしながら，オピオイドの使用状況に応じたOIC治療の必要性の高まりに伴い本剤が幅広く使用されることも想定される。

本剤の使用実態下での安全性および有効性に関しては，がん性疼痛を有するOIC患者を対象とした使用成績調査の最終結果が報告¹³⁾されている。加えて，本邦における非がん性慢性疼痛を有するOIC患者を対象とし，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とともに，本剤の重要な特定されたりスクである下痢が発現あるいは重篤化しやすい患者背景の探索を行うことを目的とした特定使用成績調査 (以下，「本調査」) が2018年1月より開始された。2021年3月時点 (276例) での中間解析結果¹⁴⁾をこれまでに報告済みであるが，今回，本調査が2022年3月に終了したことから，最終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非がん性慢性疼痛を有するOIC患者を対象とした。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。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、有効性未評価症例（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が評価されていなかった症例）を除いた症例を有効性解析対象症例とした¹⁴⁾。

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、本邦の約60施設における麻酔科、内科、整形外科等の診療科での実施が計画された（JAPIC試験ID：JapicCTI-183988）。本剤が12週間以上投与される症例を100例収集するために必要な症例数を考慮して目標症例数は350例とし、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、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、上記GPSP省令で求められていない。

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¹⁴⁾。

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における使用状況を、併用薬剤については観察期間中の使用状況を調査した¹⁴⁾。

3) 安全性

有害事象として、本調査における安全性検討事項である下痢、オピオイド離脱症候群およびオピオイドの鎮痛効果の減弱のほか、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否定できない事象を副作用とし、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 24.1）に基づき集計した¹⁴⁾。また、患者背景因子別および治療因子別の上記発現状況についても検討した。

4) 有効性

有効性解析対象症例のうち、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た症例を対象とした。該当症例について、各観察時点または投与中止・終了時の排便回数の改善度（「改善」「不変」「悪化」症例に対する「改善」症例の割合）および排便状況（便の硬さ、いきみ、残便感）の改善度（「改善」「やや改善」「不変」「やや悪化」「悪化」症例に対する「改善」「やや改善」症例の割合）を調査した¹⁴⁾。また、患者背景因子別および治療因子別の上記改善割合についても検討した。

4. 統計解析

安全性については、副作用の発現例数を集計し発現割合を算出した。安全性に影響を与える要因の探索では、「不明」のカテゴリの症例を除き、カテゴリ間の独立性の評価にはカイ二乗検定、順序カテゴリに伴う傾向性の評価にはCochran-Armitage検定を用い、傾向性の適合度検定も実施した。要因分析には独立性の評価で有意になった因子を説明変数

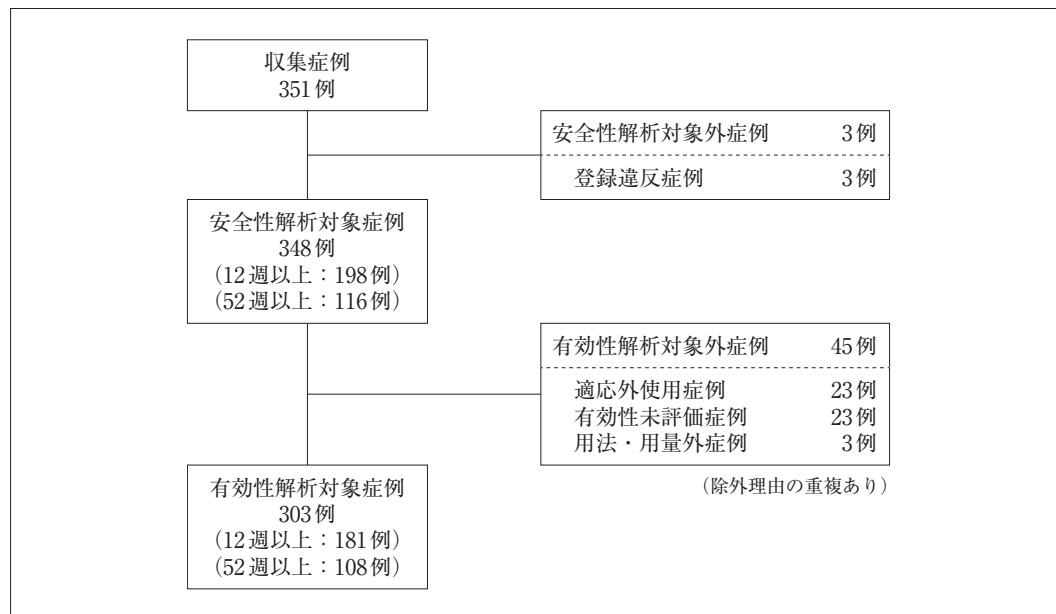


図1 症例構成の内訳

とした多変量ロジスティック回帰モデルを適用した。要因分析では、本剤投与に関する項目および併用薬に関する項目については有意差がみられた場合も説明変数として採用しなかった。

有効性については、排便回数および排便状況について、各観察時点で本剤が投与中であり、かつ改善度が評価されている症例における改善割合を算出した。有効性に影響を与える要因の探索では、安全性と同様の検定を行った。

統計解析にはSAS[®] Release 9.2以上 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。検定の有意水準は両側5%、信頼区間は両側95%とした。

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。本調査は、本邦の74施設における麻酔

科、内科、整形外科等の診療科で実施され、2018年1月～2020年12月（3年間）を登録期間、2018年1月～2022年3月（4年3カ月間）を調査期間として、351例を収集し終了した。全症例のうち、安全性解析対象症例は、登録違反症例3例を除く348例であった。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例348例のうち、適応外使用症例23例（予防投与：21例、オピオイド未使用：2例）、有効性未評価症例23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い症例）、用法・用量外症例3例を除いた（除外理由が重複している症例あり）303例であった。

2. 患者背景および治療因子

安全性解析対象症例348例および有効性解析対象症例303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348例において、性別は男性127例（36.5%）、女性221例（63.5%）で、本剤投与開始時の年齢は75歳

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		348	303
性別	男	127 (36.5)	111 (36.6)
	女	221 (63.5)	192 (63.4)
年齢	15歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	15歳以上65歳未満	119 (34.2)	95 (31.4)
	65歳以上75歳未満	72 (20.7)	66 (21.8)
	75歳以上	157 (45.1)	142 (46.9)
	平均値 (歳)	68.6	69.4
	標準偏差 (歳)	14.5	13.8
	中央値 (歳)	72.0	73.0
	最小値 (歳)	19	24
体重	40kg未満	6 (1.7)	6 (2.0)
	40kg以上50kg未満	48 (13.8)	41 (13.5)
	50kg以上60kg未満	74 (21.3)	65 (21.5)
	60kg以上70kg未満	51 (14.7)	45 (14.9)
	70kg以上	40 (11.5)	34 (11.2)
	不明	129 (37.1)	112 (37.0)
	平均値 (kg)	58.60	58.74
	標準偏差 (kg)	12.52	12.77
妊娠 (女性のみ)	無	216 (97.7)	188 (97.9)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	5 (2.3)	4 (2.1)
授乳 (女性のみ)	無	221 (100.0)	192 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
入院・外来	入院	24 (6.9)	21 (6.9)
	外来	324 (93.1)	282 (93.1)
本剤の使用理由	オピオイド誘発性便秘症	325 (93.4)	303 (100.0)
	その他 ^{*1}	23 (6.6)	0 (0.0)
本剤投与開始前の便秘の重症度	軽度	51 (14.7)	50 (16.5)
	中程度	119 (34.2)	111 (36.6)
	重度	155 (44.5)	142 (46.9)
	不明	23 (6.6)	0 (0.0)

(表つづく)

(表1 患者背景因子別症例分布のつづき)

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 (%)]
合併症	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	348 (100.0)	303 (100.0)
肝機能障害の合併 ^{※2}	無	343 (98.6)	298 (98.3)
	有	5 (1.4)	5 (1.7)
腎機能障害の合併 ^{※3}	無	335 (96.3)	293 (96.7)
	有	13 (3.7)	10 (3.3)
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の合併 ^{※4}	無	345 (99.1)	300 (99.0)
	有	3 (0.9)	3 (1.0)
便秘 (オピオイド誘発性便秘症を除く) の合併	無	332 (95.4)	291 (96.0)
	有	16 (4.6)	12 (4.0)
消化管疾患の合併	無	316 (90.8)	275 (90.8)
	有	32 (9.2)	28 (9.2)
消化管 (食道, 胃, 腸) 疾患の既往歴	無	304 (87.4)	264 (87.1)
	有	35 (10.1)	32 (10.6)
	不明	9 (2.6)	7 (2.3)
消化管閉塞の既往歴	無	337 (96.8)	294 (97.0)
	有 ^{※5}	2 (0.6)	2 (0.7)
	不明	9 (2.6)	7 (2.3)
消化管疾患の手術歴	無	329 (94.5)	287 (94.7)
	有	10 (2.9)	9 (3.0)
	不明	9 (2.6)	7 (2.3)

※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. 24.1) 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. 24.1) 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。

以上が157例 (45.1%)、65歳以上では229例 (65.8%) であり、平均68.6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198例 (56.9%) であった。オピオイド投与開始から本剤投与開始までの期間として、14日以上 of 症例が276例 (79.3%) であり、3日未満の症例が34例 (9.8%) 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314例 (90.2%) を占め、オピオイド製剤の内訳ではトラマドール (313例, 89.9%) が最も多く、次いでフェンタニル (17例, 4.9%)、ブプレノルフィン (14例, 4.0%) の順であった。

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		348	303
最大1回投与量	0.2mg	348 (100.0)	303 (100.0)
最大1日投与回数	1回	345 (99.1)	303 (100.0)
	その他 ^{*1}	3 (0.9)	0 (0.0)
投与期間	12週未満	150 (43.1)	122 (40.3)
	12週以上52週未満	82 (23.6)	73 (24.1)
	52週以上	116 (33.3)	108 (35.6)
	中央値 (日)	129.5	166.0
	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	34 (9.8)	7 (2.3)
	3日以上5日未満	4 (1.1)	4 (1.3)
	5日以上7日未満	7 (2.0)	7 (2.3)
	7日以上14日未満	20 (5.7)	19 (6.3)
	14日以上	276 (79.3)	261 (86.1)
	不明	7 (2.0)	5 (1.7)
	中央値 (日)	14.0	14.0
	最大値 (日)	968	968
本剤投与開始時点の オピオイド①	弱オピオイド	314 (90.2)	275 (90.8)
	強オピオイド	29 (8.3)	25 (8.3)
	弱オピオイド+強オピオイド	3 (0.9)	3 (1.0)
	不明	2 (0.6)	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	313 (89.9)	274 (90.4)
	フェンタニル	17 (4.9)	15 (5.0)
	ブプレノルフィン	14 (4.0)	12 (4.0)
	コデイン	4 (1.1)	4 (1.3)
	モルヒネ	3 (0.9)	3 (1.0)
	不明	2 (0.6)	0 (0.0)

(表つづく)

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348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。本剤投与開始12週後および52週後の時点で本剤の投与を継続していた症例はそれぞれ198例(56.9%)および116例(33.3%)であった。中止・終了

(表2 治療因子別症例分布のつづき)

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	209 (60.1)	178 (58.7)
	有	139 (39.9)	125 (41.3)
先行便秘薬の種類 ^{※2}	浸透圧性下剤/塩類下剤	74 (21.3)	70 (23.1)
	刺激性下剤/大腸刺激性下剤	57 (16.4)	48 (15.8)
	クロライドチャンネル アクチベーター	4 (1.1)	4 (1.3)
	グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト	2 (0.6)	2 (0.7)
	浣腸剤	1 (0.3)	1 (0.3)
	胆汁酸トランスポーター 阻害薬	1 (0.3)	0 (0.0)
	その他	18 (5.2)	16 (5.3)
	新規	209 (60.1)	178 (58.7)
本剤の投与方法	先行便秘薬からの切り替え	29 (8.3)	27 (8.9)
	先行便秘薬への追加投与	109 (31.3)	97 (32.0)
	その他	1 (0.3)	1 (0.3)
	無	202 (58.0)	173 (57.1)
併用便秘薬	有	146 (42.0)	130 (42.9)
	浸透圧性下剤/塩類下剤	90 (25.9)	84 (27.7)
	刺激性下剤/大腸刺激性下剤	58 (16.7)	48 (15.8)
	クロライドチャンネル アクチベーター	6 (1.7)	6 (2.0)
	グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト	3 (0.9)	3 (1.0)
	胆汁酸トランスポーター 阻害薬	3 (0.9)	1 (0.3)
	その他	18 (5.2)	15 (5.0)
	併用薬剤 (オピオイドおよび便秘の治療薬を除く)	無	101 (29.0)
有		247 (71.0)	214 (70.6)
CYP3A 阻害剤 ^{※3} の併用	無	348 (100.0)	303 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP3A 誘導剤 ^{※3} の併用	無	348 (100.0)	303 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)
P-糖蛋白阻害剤 ^{※3} の併用	無	345 (99.1)	300 (99.0)
	有	3 (0.9)	3 (1.0)

※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。

※3：厚生労働省『『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について』（平成30年7月23日 薬生薬審発0723第6号）より抽出

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週以上4週未満	4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36週未満	36週以上48週未満	48週以上52週未満	52週以上	
全体症例数	348	348	314	278	245	198	162	139	119	116	
継続症例数 (継続割合%)	116 (33.3)	314 (90.2)	278 (88.5)	245 (88.1)	198 (80.8)	162 (81.8)	139 (85.8)	119 (85.6)	116 (97.5)	116 (100.0)	
中止・終了症例数	232	34	36	33	47	36	23	20	3	0	
中止・終了理由	有害事象発現	19	6	6	3	1	1	0	2	0	0
	効果不十分のため	25	3	4	3	8	1	5	1	0	0
	オピオイドの投与中止	73	12	12	13	14	10	6	5	1	0
	患者来院せず	50	6	4	5	9	11	7	8	0	0
	症状改善	62	7	10	9	13	12	5	4	2	0
	その他	3	0	0	0	2	1	0	0	0	0

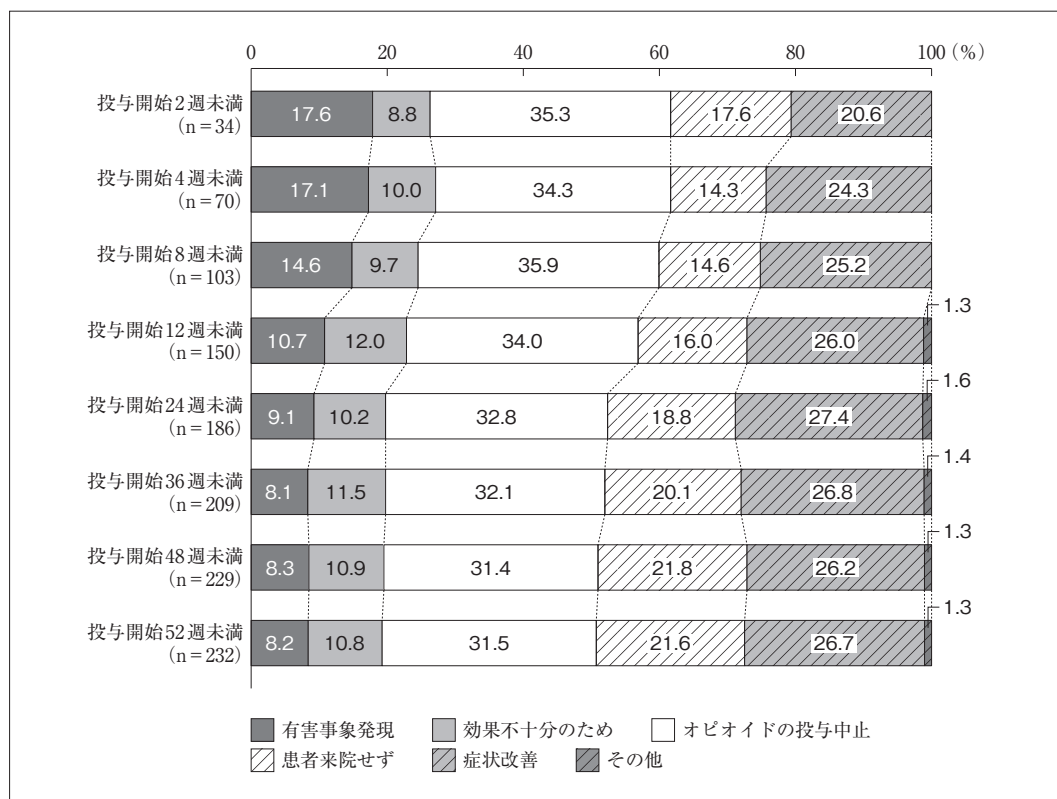


図2 投与期間別の中止・終了理由の分布

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	348
副作用の発現症例数	21
副作用の発現割合 (%)	6.03
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)
血管障害	1 (0.29)
高血圧	1 (0.29)
胃腸障害	19 (5.46)
腹痛	6 (1.72)
便秘切迫	1 (0.29)
下痢	14 (4.02)
排便回数増加	1 (0.29)
悪心	1 (0.29)
口腔内不快感	1 (0.29)
軟便	1 (0.29)
腎および尿路障害	1 (0.29)
頻尿	1 (0.29)
臨床検査	1 (0.29)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.29)

副作用はICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 24.1) で集計した。

した症例は232例 (66.7%) で、中止・終了理由はオピオイドの投与中止が最も多く73例 (31.5%)、続いて症状改善が62例 (26.7%) 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348例における副作用の発現状況を表4に示した。副作用は21例に発現し、発現割合は6.03%であった。主な副作用は、本調査の安全性検討事項である下痢が最も多く14例 (4.02%) で、次いで腹痛が6例 (1.72%) であった。その他の安全性検討事項である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。副作用は21例において28件発現した。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28件中25件 (89.3%)、未回復が3件 (10.7%) であった。なお、未回復の副作用3件は同一症例で認められた。副作用28件のうち、13件 (46.4%) が本剤投与開始から

表5 副作用の内訳

副作用の種類 ^{※1} (基本語)	重篤性		発現時期							転帰			回復までの期間				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	休薬	投与中止	その他
高血圧		1		1							1						1				1		
腹痛		6	3	1	1			1			6				2		4				5		1
便意切迫		1	1								1				1						1		
下痢		14	7	1	2	1		1	1	1	14				4	2	4	4	3	1	1	9	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				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				1		
合計	28	0	28	13	5	4	2	0	2	1	1	1	1	25	3 ^{※2}	0	0	0	0	0	1	22	2
構成割合 (%)	100.0	0.0	100.0	46.4	17.9	14.3	7.1	0.0	7.1	3.6	3.6	3.6	3.6	89.3	10.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	78.6	7.1

※1：副作用はICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 24.1) で集計した。

※2：1症例で発現

1週未満に発現した。52週以上の長期使用症例（116例）における副作用発現は認められなかった。

3) 患者背景因子別の副作用および下痢の発現状況

患者背景因子別の副作用および下痢の発現割合を表6に示した。男性（127例）および女性（221例）においては、副作用の発現割合はそれぞれ5.51%（7例）および6.33%（14例）、下痢の発現割合はそれぞれ3.94%（5例）および4.07%（9例）であった。年齢別では、65歳未満（119例）および65歳以上（229例）の副作用の発現割合はそれぞれ6.72%（8例）および5.68%（13例）で、下痢の発現割合はそれぞれ4.20%（5例）および3.93%（9例）であった。75歳以上（157例）の副作用および下痢の発現割合はいずれも2.55%（4例）であった。

4) 治療因子別の副作用および下痢の発現状況

治療因子別の副作用および下痢の発現割合を表7に示した。本剤投与期間が12週以上の長期使用症例（198例）の副作用発現割合は1.01%（2例）であった。オピオイド投与開始から本剤投与開始までの期間として、1日以上3日未満の症例34例では、副作用および下痢の発現割合はそれぞれ5.88%（2例）および2.94%（1例）であり、14日以上症例276例では、副作用および下痢の発現割合はそれぞれ5.43%（15例）および3.99%（11例）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（313例）における本剤の副作用および下痢の発現割合は、それぞれ5.11%（16例）および3.83%（12例）であった。

5) 安全性に影響を与える要因についての検討

カテゴリ間の副作用の発現割合を比較した結果、患者背景因子「年齢」（ $p=0.0124$ ）、「消化管疾患の合併」（ $p=0.0015$ ）および「消化管

（食道、胃、腸）疾患の既往歴」（ $p=0.0360$ ）、ならびに治療因子「最大1日投与回数」（ $p=0.0461$ ）、「投与期間」（ $p=0.0000$ ）、「併用薬剤（オピオイドおよび便秘の治療薬を除く）」（ $p=0.0115$ ）および「P-糖蛋白阻害剤の併用」（ $p=0.0461$ ）の項目で有意差がみられた。多変量解析の結果では、「消化管疾患の合併」でのみ有意差がみられた（ $p=0.0323$ ）。

下痢の発現割合については、患者背景因子「消化管疾患の合併」（ $p=0.0104$ ）、ならびに治療因子「最大1日投与回数」（ $p=0.0095$ ）、「投与期間」（ $p=0.0031$ ）、「オピオイド投与開始から本剤投与開始までの期間」（ $p=0.0189$ ）および「P-糖蛋白阻害剤の併用」（ $p=0.0095$ ）の項目でカテゴリ間の有意差がみられた。多変量解析の結果では、「消化管疾患の合併」でのみ有意差がみられた（ $p=0.0165$ ）。

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（303例）に関して、本剤投与開始52週後までの観察期間の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の改善割合は本剤の投与開始2週後で73.8%（149/202例）、52週後では91.0%（81/89例）であり、排便状況の改善割合は本剤の投与開始2週後で79.7%（161/202例）、52週後では94.4%（84/89例）であった。

2) 患者背景因子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に示した。

観察期間を通した排便回数および排便状況の改善割合は、有効性解析対象症例（303例）中、男性（111例、36.6%）でそれぞれ70.6～87.1%および70.6～90.3%、女性（192例、63.4%）ではそれぞれ74.0～93.1%および81.9～96.6%の範囲であった。年齢別では、65歳未満（95

表6 患者背景因子別の副作用および下痢の発現割合

項目	カテゴリ	副作用 発現割合： % (n/n)	p 値	副作用（下痢） 発現割合： % (n/n)	p 値
総症例数		6.03 (21/348)		4.02 (14/348)	
性別	男	5.51 (7/127)	独立性 0.7563	3.94 (5/127)	独立性 0.9507
	女	6.33 (14/221)		4.07 (9/221)	
年齢	15歳未満	— (0/0)	— —	— (0/0)	— —
	15歳以上65歳未満	6.72 (8/119)	独立性 0.0124	4.20 (5/119)	独立性 0.2885
	65歳以上75歳未満	12.50 (9/72)	傾向性 0.1090	6.94 (5/72)	傾向性 0.4351
	75歳以上	2.55 (4/157)	適合度 0.0127	2.55 (4/157)	適合度 0.1707
体重	40kg未満	0.00 (0/6)	独立性 0.8877	0.00 (0/6)	独立性 0.8661
	40kg以上50kg未満	8.33 (4/48)	傾向性 0.8913	6.25 (3/48)	傾向性 0.9795
	50kg以上60kg未満	5.41 (4/74)	適合度 0.7716	2.70 (2/74)	適合度 0.7360
	60kg以上70kg未満	7.84 (4/51)		3.92 (2/51)	
	70kg以上	5.00 (2/40)		5.00 (2/40)	
	不明	5.43 (7/129)	— —	3.88 (5/129)	— —
妊娠（女性のみ）	無	6.48 (14/216)	独立性 —	4.17 (9/216)	独立性 —
	有	— (0/0)		— (0/0)	
	不明	0.00 (0/5)	— —	0.00 (0/5)	— —
授乳（女性のみ）	無	6.33 (14/221)	独立性 —	4.07 (9/221)	独立性 —
	有	— (0/0)		— (0/0)	
入院・外来	入院	0.00 (0/24)	独立性 0.1982	0.00 (0/24)	独立性 0.2986
	外来	6.48 (21/324)		4.32 (14/324)	
本剤の使用理由	オピオイド 誘発性便秘症	6.15 (20/325)	独立性 0.7252	4.31 (14/325)	独立性 0.3096
	その他 ^{*1}	4.35 (1/23)		0.00 (0/23)	
本剤投与開始前の 便秘の重症度	軽度	5.88 (3/51)	独立性 0.4798	1.96 (1/51)	独立性 0.4097
	中程度	4.20 (5/119)	傾向性 0.4104	3.36 (4/119)	傾向性 0.1871
	重度	7.74 (12/155)	適合度 0.3738	5.81 (9/155)	適合度 0.8332
	不明	4.35 (1/23)	— —	0.00 (0/23)	— —
合併症	無	— (0/0)	独立性 —	— (0/0)	独立性 —
	有	6.03 (21/348)		4.02 (14/348)	
肝機能障害の合併 ^{*2}	無	5.83 (20/343)	独立性 0.1865	4.08 (14/343)	独立性 0.6447
	有	20.00 (1/5)		0.00 (0/5)	
腎機能障害の合併 ^{*3}	無	6.27 (21/335)	独立性 0.3517	4.18 (14/335)	独立性 0.4518
	有	0.00 (0/13)		0.00 (0/13)	

(表つづく)

(表6 患者背景因子別の副作用および下痢の発現割合のつづき)

項目	カテゴリ	副作用 発現割合： % (n/n)	p 値	副作用（下痢） 発現割合： % (n/n)	p 値
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の合併 ^{*4}	無	6.09 (21/345)	独立性 0.6593	4.06 (14/345)	独立性 0.7217
	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）の合併	無	6.02 (20/332)	独立性 0.9704	4.22 (14/332)	独立性 0.4018
	有	6.25 (1/16)		0.00 (0/16)	
消化管疾患の合併	無	4.75 (15/316)	独立性 0.0015	3.16 (10/316)	独立性 0.0104
	有	18.75 (6/32)		12.50 (4/32)	
消化管（食道、胃、腸）疾患の既往歴	無	5.26 (16/304)	独立性 0.0360	3.95 (12/304)	独立性 0.6188
	有	14.29 (5/35)		5.71 (2/35)	
	不明	0.00 (0/9)		0.00 (0/9)	
消化管閉塞の既往歴	無	6.23 (21/337)	独立性 0.7155	4.15 (14/337)	独立性 0.7685
	有 ^{*5}	0.00 (0/2)		0.00 (0/2)	
	不明	0.00 (0/9)		0.00 (0/9)	
消化管疾患の手術歴	無	6.08 (20/329)	独立性 0.6124	4.26 (14/329)	独立性 0.5053
	有	10.00 (1/10)		0.00 (0/10)	
	不明	0.00 (0/9)		0.00 (0/9)	

※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. 24.1）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. 24.1）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。

例、31.4%）でそれぞれ79.3～91.7%および84.5～94.4%、75歳以上（142例、46.9%）ではそれぞれ74.2～91.3%および78.4～93.5%の範囲であった。

3) 治療因子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、治療因子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および表11に示した。

有効性解析対象症例（303例）に占める割合が特に高かった因子に関する観察期間を通

じた排便回数および排便状況の改善割合としては、トラマドール処方例（274例、90.4%）でそれぞれ73.8～90.9%および80.3～93.5%の範囲、オピオイド投与開始から本剤投与開始まで14日以上 of 症例（261例、86.1%）ではそれぞれ77.1～91.7%および81.9～94.0%の範囲であった。

4) 有効性に影響を与える要因についての検討

本剤投与開始52週後の時点においてカテゴリ間の排便回数の改善割合を比較した結果、

表7 治療因子別の副作用および下痢の発現割合

項目	カテゴリ	副作用 発現割合： % (n/n)	p 値	副作用（下痢） 発現割合： % (n/n)	p 値
総症例数		6.03 (21/348)		4.02 (14/348)	
最大1回投与量	0.2mg	6.03 (21/348)	独立性 -	4.02 (14/348)	独立性 -
最大1日投与回数	1回	5.80 (20/345)	独立性 0.0461	3.77 (13/345)	独立性 0.0095
	その他 ^{*1}	33.33 (1/3)		33.33 (1/3)	
投与期間	12週未満	12.67 (19/150)	独立性 0.0000	8.00 (12/150)	独立性 0.0031
	12週以上52週未満	2.44 (2/82)	傾向性 0.0000	2.44 (2/82)	傾向性 0.0008
	52週以上	0.00 (0/116)	適合度 0.1963	0.00 (0/116)	適合度 0.5302
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	5.88 (2/34)	独立性 0.1301	2.94 (1/34)	独立性 0.0189
	3日以上5日未満	0.00 (0/4)	傾向性 0.6142	0.00 (0/4)	傾向性 0.9081
	5日以上7日未満	28.57 (2/7)	適合度 0.0765	28.57 (2/7)	適合度 0.0082
	7日以上14日未満	10.00 (2/20)		0.00 (0/20)	
	14日以上	5.43 (15/276)		3.99 (11/276)	
	不明	0.00 (0/7)	- -	0.00 (0/7)	- -
本剤投与開始時点の オピオイド①	弱オピオイド	5.41 (17/314)	独立性 0.1768	3.82 (12/314)	独立性 0.6790
	強オピオイド	13.79 (4/29)		6.90 (2/29)	
	弱オピオイド +強オピオイド	0.00 (0/3)		0.00 (0/3)	
	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	5.11 (16/313)	- -	3.83 (12/313)	- -
	フェンタニル	17.65 (3/17)	- -	11.76 (2/17)	- -
	ブプレノルフィン	0.00 (0/14)	- -	0.00 (0/14)	- -
	コデイン	25.00 (1/4)	- -	0.00 (0/4)	- -
	モルヒネ	33.33 (1/3)	- -	0.00 (0/3)	- -
	不明	0.00 (0/2)	- -	0.00 (0/2)	- -
先行便秘薬	無	5.26 (11/209)	独立性 0.4587	3.83 (8/209)	独立性 0.8202
	有	7.19 (10/139)		4.32 (6/139)	
先行便秘薬の 種類 ^{*2}	浸透圧性下剤/ 塩類下剤	6.76 (5/74)	- -	4.05 (3/74)	- -
	刺激性下剤/ 大腸刺激性下剤	7.02 (4/57)	- -	1.75 (1/57)	- -
	クロライドチャンネル アクチベーター	0.00 (0/4)	- -	0.00 (0/4)	- -
	グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト	0.00 (0/2)	- -	0.00 (0/2)	- -
	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	11.11 (2/18)	- -	11.11 (2/18)	- -

(表つづく)

(表7 治療因子別の副作用および下痢の発現割合のつづき)

項目	カテゴリ	副作用 発現割合： % (n/n)	p 値	副作用（下痢） 発現割合： % (n/n)	p 値
本剤の投与方法	新規	5.26 (11/209)	独立性 0.6651	3.83 (8/209)	独立性 0.9812
	先行便秘薬からの 切り替え	3.45 (1/29)		3.45 (1/29)	
	先行便秘薬への 追加投与	8.26 (9/109)		4.59 (5/109)	
	その他	0.00 (0/1)		0.00 (0/1)	
併用便秘薬	無	5.94 (12/202)	独立性 0.9311	4.46 (9/202)	独立性 0.6292
	有	6.16 (9/146)		3.42 (5/146)	
併用便秘薬の 種類 ^{※2}	浸透圧性下剤/ 塩類下剤	5.56 (5/90)	- -	3.33 (3/90)	- -
	刺激性下剤/ 大腸刺激性下剤	5.17 (3/58)	- -	0.00 (0/58)	- -
	クロライドチャネル アクチベーター	16.67 (1/6)	- -	0.00 (0/6)	- -
	グアニル酸シクラーゼC 受容体アゴニスト	0.00 (0/3)	- -	0.00 (0/3)	- -
	胆汁酸トランスポーター 阻害薬	33.33 (1/3)	- -	33.33 (1/3)	- -
	その他	16.67 (3/18)	- -	11.11 (2/18)	- -
併用薬剤（オピオイド および便秘の治療 薬を除く）	無	0.99 (1/101)	独立性 0.0115	0.99 (1/101)	独立性 0.0656
	有	8.10 (20/247)		5.26 (13/247)	
CYP3A 阻害剤 ^{※3} の 併用	無	6.03 (21/348)	独立性 -	4.02 (14/348)	独立性 -
	有	- (0/0)		- (0/0)	
CYP3A 誘導剤 ^{※3} の 併用	無	6.03 (21/348)	独立性 -	4.02 (14/348)	独立性 -
	有	- (0/0)		- (0/0)	
P-糖蛋白阻害剤 ^{※3} の 併用	無	5.80 (20/345)	独立性 0.0461	3.77 (13/345)	独立性 0.0095
	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。

※3：厚生労働省「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成30年7月23日 薬生薬審発0723第6号）より抽出

患者背景因子「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の合併」（ $p=0.0014$ ）、「消化管疾患の合併」（ $p=0.0000$ ）および「消化管閉塞の既往歴」（ $p=0.0015$ ），ならびに治療因子「オピオイド投与開始から本剤投与開始までの期間」（ $p=0.0143$ ）および「本剤投与開始時点のオピオイド①」（ $p=$

0.0060）の項目で有意差がみられた。多変量解析の結果では、「消化管疾患の合併」でのみ有意差がみられた（ $p=0.0062$ ）。なお、本剤投与開始52週後以前の観察時点（2週後、4週後、8週後、12週後、24週後、36週後）では、「消化管疾患の合併」の項目でカテゴリ間の改善割合に有意差はみられなかった。

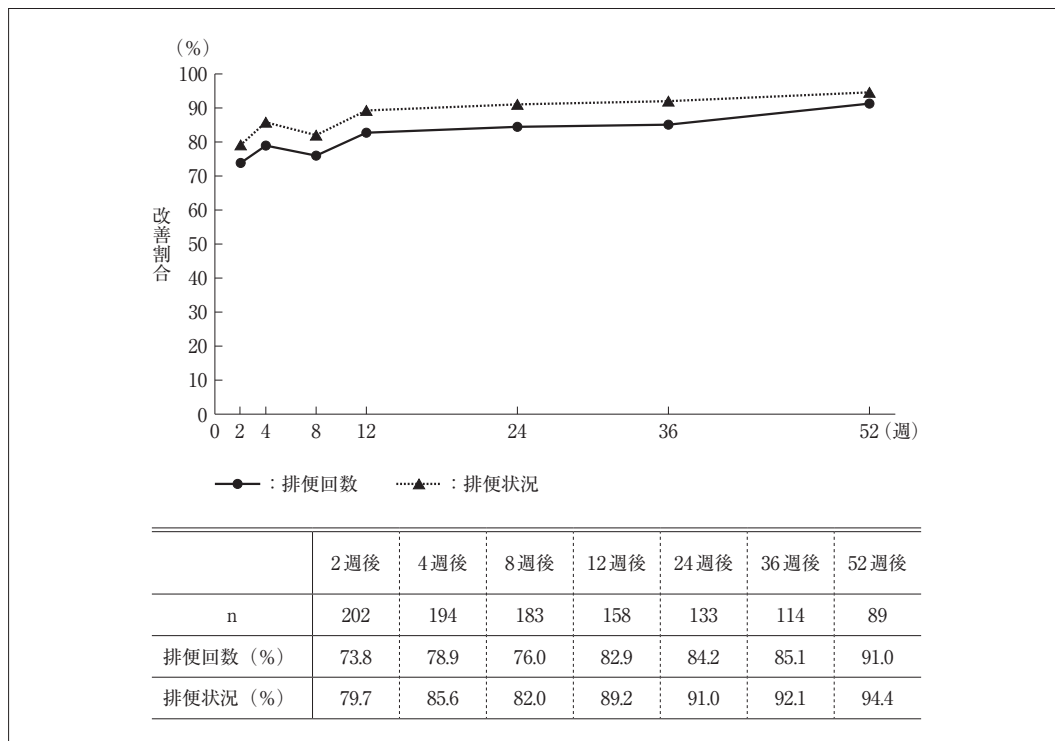


図3 観察時期別の排便回数および排便状況の改善割合

本剤投与開始52週後の時点における排便状況の改善割合については、患者背景因子「腎機能障害の合併」(p=0.0000)、「消化管疾患の合併」(p=0.0006)、「消化管(食道、胃、腸)疾患の既往歴」(p=0.0237)および「消化管疾患の手術歴」(p=0.0062)、ならびに治療因子「本剤投与開始時点のオピオイド①」(p=0.0002)の項目でカテゴリ間の改善割合に有意差がみられた。多変量解析の結果では、排便状況の改善割合に影響を与える要因は認められなかった。

Ⅲ 考 察

本邦における非がん性慢性疼痛を有するOIC患者を対象に本剤の特定使用成績調査を実施し、調査票が収集された351例の症例データに基づき本剤の安全性および有効性プロファ

イルを検討した。

その結果、主な副作用は下痢や腹痛等の胃腸障害であり、本調査の中間解析¹⁴⁾、過去の臨床試験^{4)~7)}およびがん性疼痛を有するOIC患者を対象とした使用成績調査¹³⁾の結果と特に相違は認められなかった。また、臨床試験時の投与期間(48週)を超える52週以上における副作用発現はなく、長期使用症例における本剤の安全性に特に問題点は見出されなかった。

有効性についても、観察期間を通した排便回数および排便状況の改善割合はそれぞれ73.8~91.0%および79.7~94.4%であり、本調査の中間解析を含む過去の試験および調査結果と特に相違ないと考えられた^{4)~7)13)14)}。

対象の多くは75歳以上の高齢者であり、処方されたオピオイドはトラマドールが最も多かった。オピオイド投与開始から本剤投与開

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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
総症例数		73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
性別	男	73.3 (55/75)	72.9 (51/70)
	女	74.0 (94/127)	82.3 (102/124)
年齢	15歳未満	— (0/0)	— (0/0)
	15歳以上65歳未満	79.3 (46/58)	81.8 (45/55)
	65歳以上75歳未満	66.0 (31/47)	75.6 (31/41)
	75歳以上	74.2 (72/97)	78.6 (77/98)
体重	40kg未満	25.0 (1/4)	33.3 (1/3)
	40kg以上50kg未満	66.7 (18/27)	78.6 (22/28)
	50kg以上60kg未満	81.3 (39/48)	90.2 (37/41)
	60kg以上70kg未満	83.3 (25/30)	87.9 (29/33)
	70kg以上	36.8 (7/19)	56.5 (13/23)
	不明	79.7 (59/74)	77.3 (51/66)
妊娠 (女性のみ)	無	73.6 (92/125)	82.1 (101/123)
	有	— (0/0)	— (0/0)
	不明	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
授乳 (女性のみ)	無	74.0 (94/127)	82.3 (102/124)
	有	— (0/0)	— (0/0)
入院・外来	入院	81.0 (17/21)	92.3 (12/13)
	外来	72.9 (132/181)	77.9 (141/181)
本剤の使用理由	オピオイド誘発性便秘症	73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
	その他 ^{*2}	— (0/0)	— (0/0)
本剤投与開始前の便秘の重症度	軽度	66.7 (24/36)	72.2 (26/36)
	中程度	80.6 (54/67)	84.7 (61/72)
	重度	71.7 (71/99)	76.7 (66/86)
合併症	無	— (0/0)	— (0/0)
	有	73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
肝機能障害の合併	無	74.0 (148/200)	79.6 (152/191)
	有	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
腎機能障害の合併	無	73.6 (142/193)	79.0 (147/186)
	有	77.8 (7/9)	75.0 (6/8)

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 % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
70.6 (48/68)	79.7 (51/64)	79.6 (39/49)	79.5 (35/44)	87.1 (27/31)
79.1 (91/115)	85.1 (80/94)	86.9 (73/84)	88.6 (62/70)	93.1 (54/58)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
81.8 (45/55)	86.8 (46/53)	83.7 (36/43)	91.7 (33/36)	89.3 (25/28)
67.7 (21/31)	67.7 (21/31)	89.5 (17/19)	82.4 (14/17)	93.3 (14/15)
75.3 (73/97)	86.5 (64/74)	83.1 (59/71)	82.0 (50/61)	91.3 (42/46)
50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
71.0 (22/31)	81.8 (18/22)	94.4 (17/18)	100.0 (17/17)	100.0 (13/13)
80.6 (29/36)	84.4 (27/32)	81.5 (22/27)	79.2 (19/24)	89.5 (17/19)
90.3 (28/31)	93.3 (28/30)	100.0 (24/24)	90.9 (20/22)	95.0 (19/20)
63.2 (12/19)	76.2 (16/21)	78.6 (11/14)	78.6 (11/14)	100.0 (7/7)
74.2 (46/62)	81.6 (40/49)	78.3 (36/46)	82.4 (28/34)	85.2 (23/27)
78.8 (89/113)	84.6 (77/91)	86.4 (70/81)	88.4 (61/69)	93.0 (53/57)
— (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)
79.1 (91/115)	85.1 (80/94)	86.9 (73/84)	88.6 (62/70)	93.1 (54/58)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
90.9 (10/11)	88.9 (8/9)	87.5 (7/8)	100.0 (10/10)	100.0 (6/6)
75.0 (129/172)	82.6 (123/149)	84.0 (105/125)	83.7 (87/104)	90.4 (75/83)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
65.6 (21/32)	61.5 (16/26)	72.7 (16/22)	63.2 (12/19)	83.3 (10/12)
78.2 (61/78)	90.0 (54/60)	89.3 (50/56)	88.9 (40/45)	92.1 (35/38)
78.1 (57/73)	84.7 (61/72)	83.6 (46/55)	90.0 (45/50)	92.3 (36/39)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
76.1 (137/180)	82.6 (128/155)	83.8 (109/130)	84.7 (94/111)	90.8 (79/87)
66.7 (2/3)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	100.0 (2/2)
75.7 (134/177)	82.7 (129/156)	84.7 (111/131)	85.0 (96/113)	90.9 (80/88)
83.3 (5/6)	100.0 (2/2)	50.0 (1/2)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)

(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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
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の合併	無	73.6 (148/201)	79.1 (151/191)
	有	100.0 (1/1)	66.7 (2/3)
便秘（オピオイド誘発性便秘症を除く）の合併	無	74.2 (144/194)	78.8 (145/184)
	有	62.5 (5/8)	80.0 (8/10)
消化管疾患の合併	無	74.5 (137/184)	78.0 (138/177)
	有	66.7 (12/18)	88.2 (15/17)
消化管（食道，胃，腸）疾患の既往歴	無	77.0 (137/178)	81.0 (136/168)
	有	47.6 (10/21)	71.4 (15/21)
	不明	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)
消化管閉塞の既往歴	無	73.6 (145/197)	80.7 (151/187)
	有	100.0 (2/2)	0.0 (0/2)
	不明	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)
消化管疾患の手術歴	無	74.6 (144/193)	80.9 (148/183)
	有	50.0 (3/6)	50.0 (3/6)
	不明	66.7 (2/3)	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

始までの期間は14日以上が最も多かった。これらの観点も含めて患者背景因子別および治療因子別にみた場合の安全性および有効性にも特に相違は認められなかった。

副作用および下痢の発現割合に影響を与える要因について、患者背景因子別および治療因子別に多変量解析を実施したところ、患者背景因子として「消化管疾患の合併」で有意差がみられた。本剤はCYP3A4を介して代謝されるが、消化管疾患の合併「有」症例のうち副作用が発現した6例中5例が弱いCYP3A4阻害作用を有するボノプラザンフマル酸塩を併用していたことから、併用薬のCYP3A4阻害作用がこれらの副作用の発現に関与している可能性も考えられたため、副作用発現に影響

する因子は特定できなかった。

有効性に影響を与えると考えられる因子についても同様の検討を実施した結果、本剤投与開始52週後の観察時点で「消化管疾患の合併」に有意差がみられた。しかしながら、52週後のみでみられた結果で対象症例も少数であったことから、本調査の結果のみから改善割合に影響を与える因子を特定することはできなかった。

以上、本調査の最終結果から、非がん性慢性疼痛を有するOIC患者に対する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のプロファイルが明らかになったと考える。また、本報告は本調査の中間解析¹⁴⁾および臨床試験等^{4)~7)13)}の既報とも特に相違な

8週後	12週後	24週後	36週後	52週後
改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)
76.2 (138/181)	82.8 (130/157)	84.8 (112/132)	85.8 (97/113)	92.0 (81/88)
50.0 (1/2)	100.0 (1/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)
75.6 (136/180)	82.5 (127/154)	83.8 (109/130)	84.8 (95/112)	90.8 (79/87)
100.0 (3/3)	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)
75.7 (128/169)	84.5 (125/148)	84.7 (105/124)	86.0 (92/107)	94.0 (79/84)
78.6 (11/14)	60.0 (6/10)	77.8 (7/9)	71.4 (5/7)	40.0 (2/5)
77.3 (126/163)	84.2 (117/139)	86.1 (99/115)	86.3 (88/102)	92.4 (73/79)
75.0 (12/16)	81.3 (13/16)	78.6 (11/14)	70.0 (7/10)	77.8 (7/9)
25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
77.5 (138/178)	84.4 (130/154)	85.9 (110/128)	85.6 (95/111)	92.0 (80/87)
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)
77.7 (136/175)	83.6 (127/152)	85.7 (108/126)	85.5 (94/110)	90.7 (78/86)
50.0 (2/4)	100.0 (3/3)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	100.0 (2/2)
25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)

く、本剤はがん性疼痛患者および非がん性慢性疼痛患者のいずれにおいても、患者背景因子や治療因子にかかわらず、強オピオイドあるいは弱オピオイドにより誘発されたOICのいずれに対しても良好な安全性と有効性を示すことが確認された。

なお、本報告の限界として、コントロール群が設定されていない観察研究デザインであることが挙げられる。本邦のみでの調査であるため本結果の一般化には人種差等の観点で一部限界がある。また、患者背景因子や治療因子、あるいは時点ごとの結果について例数の偏りによる影響があった可能性や、有効性の結果は患者からの自己申告に基づくため想起バイアスが含まれる可能性が否定できない。

結 論

非がん性慢性疼痛を有するOIC患者を対象とした特定使用成績調査の結果、長期使用時を含む使用実態下における非がん性慢性疼痛患者のOIC治療における本剤の良好な安全性と有効性が確認された。

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

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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
総症例数		79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
性別	男	76.0 (57/75)	78.6 (55/70)
	女	81.9 (104/127)	89.5 (111/124)
年齢	15歳未満	— (0/0)	— (0/0)
	15歳以上65歳未満	84.5 (49/58)	89.1 (49/55)
	65歳以上75歳未満	76.6 (36/47)	87.8 (36/41)
	75歳以上	78.4 (76/97)	82.7 (81/98)
体重	40kg未満	25.0 (1/4)	33.3 (1/3)
	40kg以上50kg未満	85.2 (23/27)	85.7 (24/28)
	50kg以上60kg未満	85.4 (41/48)	92.7 (38/41)
	60kg以上70kg未満	83.3 (25/30)	87.9 (29/33)
	70kg以上	47.4 (9/19)	69.6 (16/23)
	不明	83.8 (62/74)	87.9 (58/66)
妊娠 (女性のみ)	無	81.6 (102/125)	89.4 (110/123)
	有	— (0/0)	— (0/0)
	不明	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
授乳 (女性のみ)	無	81.9 (104/127)	89.5 (111/124)
	有	— (0/0)	— (0/0)
入院・外来	入院	81.0 (17/21)	92.3 (12/13)
	外来	79.6 (144/181)	85.1 (154/181)
本剤の使用理由	オピオイド誘発性便秘症	79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
	その他 ^{*2}	— (0/0)	— (0/0)
本剤投与開始前の便秘の重症度	軽度	80.6 (29/36)	83.3 (30/36)
	中程度	86.6 (58/67)	88.9 (64/72)
	重度	74.7 (74/99)	83.7 (72/86)
合併症	無	— (0/0)	— (0/0)
	有	79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
肝機能障害の合併	無	80.0 (160/200)	86.4 (165/191)
	有	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)
腎機能障害の合併	無	79.8 (154/193)	85.5 (159/186)
	有	77.8 (7/9)	87.5 (7/8)

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 % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)	改善割合* ¹ % (n/n)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
70.6 (48/68)	87.5 (56/64)	83.7 (41/49)	86.4 (38/44)	90.3 (28/31)
88.7 (102/115)	90.4 (85/94)	95.2 (80/84)	95.7 (67/70)	96.6 (56/58)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
85.5 (47/55)	88.7 (47/53)	93.0 (40/43)	94.4 (34/36)	92.9 (26/28)
80.6 (25/31)	83.9 (26/31)	100.0 (19/19)	88.2 (15/17)	100.0 (15/15)
80.4 (78/97)	91.9 (68/74)	87.3 (62/71)	91.8 (56/61)	93.5 (43/46)
50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
77.4 (24/31)	90.9 (20/22)	100.0 (18/18)	100.0 (17/17)	100.0 (13/13)
86.1 (31/36)	90.6 (29/32)	85.2 (23/27)	87.5 (21/24)	89.5 (17/19)
90.3 (28/31)	96.7 (29/30)	100.0 (24/24)	95.5 (21/22)	100.0 (20/20)
57.9 (11/19)	81.0 (17/21)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	100.0 (7/7)
87.1 (54/62)	89.8 (44/49)	89.1 (41/46)	94.1 (32/34)	92.6 (25/27)
88.5 (100/113)	90.1 (82/91)	95.1 (77/81)	95.7 (66/69)	96.5 (55/57)
— (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)
88.7 (102/115)	90.4 (85/94)	95.2 (80/84)	95.7 (67/70)	96.6 (56/58)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
90.9 (10/11)	88.9 (8/9)	87.5 (7/8)	100.0 (10/10)	100.0 (6/6)
81.4 (140/172)	89.3 (133/149)	91.2 (114/125)	91.3 (95/104)	94.0 (78/83)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
68.8 (22/32)	76.9 (20/26)	77.3 (17/22)	73.7 (14/19)	83.3 (10/12)
87.2 (68/78)	93.3 (56/60)	98.2 (55/56)	95.6 (43/45)	97.4 (37/38)
82.2 (60/73)	90.3 (65/72)	89.1 (49/55)	96.0 (48/50)	94.9 (37/39)
— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)	— (0/0)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
82.2 (148/180)	89.0 (138/155)	90.8 (118/130)	91.9 (102/111)	94.3 (82/87)
66.7 (2/3)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	100.0 (2/2)
81.4 (144/177)	89.1 (139/156)	90.8 (119/131)	92.0 (104/113)	95.5 (84/88)
100.0 (6/6)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	0.0 (0/1)

(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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
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の合併	無	79.6 (160/201)	85.3 (163/191)
	有	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)
便秘 (オピオイド誘発性便秘症を除く) の合併	無	79.9 (155/194)	85.9 (158/184)
	有	75.0 (6/8)	80.0 (8/10)
消化管疾患の合併	無	80.4 (148/184)	85.3 (151/177)
	有	72.2 (13/18)	88.2 (15/17)
消化管 (食道, 胃, 腸) 疾患の既往歴	無	82.0 (146/178)	88.1 (148/168)
	有	61.9 (13/21)	76.2 (16/21)
	不明	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)
消化管閉塞の既往歴	無	80.2 (158/197)	87.2 (163/187)
	有	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
	不明	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)
消化管疾患の手術歴	無	80.8 (156/193)	88.0 (161/183)
	有	50.0 (3/6)	50.0 (3/6)
	不明	66.7 (2/3)	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

ルデータ等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。

<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。石井清悟および本田圭一は, シオノギファーマコビジランスセンター株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

8週後	12週後	24週後	36週後	52週後
改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)	改善割合*1 % (n/n)
81.8 (148/181)	89.2 (140/157)	90.9 (120/132)	92.0 (104/113)	94.3 (83/88)
100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
81.7 (147/180)	89.0 (137/154)	90.8 (118/130)	92.0 (103/112)	94.3 (82/87)
100.0 (3/3)	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)
82.2 (139/169)	91.2 (135/148)	91.1 (113/124)	92.5 (99/107)	96.4 (81/84)
78.6 (11/14)	60.0 (6/10)	88.9 (8/9)	85.7 (6/7)	60.0 (3/5)
84.0 (137/163)	91.4 (127/139)	93.0 (107/115)	93.1 (95/102)	96.2 (76/79)
75.0 (12/16)	81.3 (13/16)	85.7 (12/14)	80.0 (8/10)	77.8 (7/9)
25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
83.1 (148/178)	90.3 (139/154)	92.2 (118/128)	91.9 (102/111)	94.3 (82/87)
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)
84.0 (147/175)	90.1 (137/152)	92.9 (117/126)	92.7 (102/110)	95.3 (82/86)
50.0 (2/4)	100.0 (3/3)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
25.0 (1/4)	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)

- observational cohort study. *Cancer Med.* 2019 ; **8** : 4883-4891.
- 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al.

表10 治療因子別の

項目	カテゴリ	2週後	4週後
		改善割合 ^{※1} % (n/n)	改善割合 ^{※1} % (n/n)
総症例数		73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
最大1回投与量	0.2mg	73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
最大1日投与回数	1回 その他 ^{※2}	73.8 (149/202) — (0/0)	78.9 (153/194) — (0/0)
投与期間	12週未満	68.6 (59/86)	81.7 (49/60)
	12週以上52週未満	67.4 (29/43)	68.4 (39/57)
	52週以上	83.6 (61/73)	84.4 (65/77)
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	60.0 (3/5)	50.0 (2/4)
	3日以上5日未満	25.0 (1/4)	100.0 (2/2)
	5日以上7日未満	71.4 (5/7)	100.0 (4/4)
	7日以上14日未満	68.8 (11/16)	84.6 (11/13)
	14日以上	77.1 (128/166)	80.2 (134/167)
	不明	25.0 (1/4)	0.0 (0/4)
本剤投与開始時点のオピオイド①	弱オピオイド	74.5 (137/184)	79.7 (137/172)
	強オピオイド	66.7 (10/15)	73.7 (14/19)
	弱オピオイド+強オピオイド	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
本剤投与開始時点のオピオイド②	トラマドール	73.8 (135/183)	79.1 (136/172)
	フェンタニル	50.0 (5/10)	69.2 (9/13)
	ブプレノルフィン	100.0 (7/7)	87.5 (7/8)
	コデイン	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)
	モルヒネ	33.3 (1/3)	33.3 (1/3)
先行便秘薬	無	75.2 (94/125)	78.5 (84/107)
	有	71.4 (55/77)	79.3 (69/87)
本剤の投与方法	新規	75.2 (94/125)	78.5 (84/107)
	先行便秘薬からの切り替え	82.4 (14/17)	94.7 (18/19)
	先行便秘薬への追加投与	68.3 (41/60)	75.0 (51/68)
	その他	— (0/0)	— (0/0)
併用便秘薬	無	79.3 (96/121)	81.8 (81/99)
	有	65.4 (53/81)	75.8 (72/95)
併用薬剤（オピオイドおよび便秘の 治療薬を除く）	無	73.8 (45/61)	76.5 (39/51)
	有	73.8 (104/141)	79.7 (114/143)
CYP3A 阻害剤の併用	無	73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
	有	— (0/0)	— (0/0)
CYP3A 誘導剤の併用	無	73.8 (149/202)	78.9 (153/194)
	有	— (0/0)	— (0/0)
P-糖蛋白阻害剤の併用	無	73.4 (146/199)	78.5 (150/191)
	有	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)

※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

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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
67.5 (27/40)	62.5 (5/8)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
68.3 (41/60)	70.7 (41/58)	67.4 (29/43)	66.7 (18/27)	100.0 (2/2)
85.5 (71/83)	92.4 (85/92)	92.2 (83/90)	90.8 (79/87)	90.8 (79/87)
0.0 (0/2)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)
100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	100.0 (4/4)	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)
77.5 (131/169)	83.7 (123/147)	86.2 (106/123)	85.0 (91/107)	91.7 (77/84)
0.0 (0/4)	0.0 (0/2)	0.0 (0/3)	- (0/0)	- (0/0)
76.1 (124/163)	82.1 (115/140)	83.1 (98/118)	85.7 (84/98)	92.1 (70/76)
76.5 (13/17)	93.8 (15/16)	100.0 (14/14)	86.7 (13/15)	91.7 (11/12)
66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)
75.6 (124/164)	81.6 (115/141)	82.4 (98/119)	84.8 (84/99)	90.9 (70/77)
66.7 (8/12)	83.3 (10/12)	87.5 (7/8)	70.0 (7/10)	75.0 (6/8)
87.5 (7/8)	100.0 (6/6)	100.0 (7/7)	100.0 (6/6)	100.0 (5/5)
100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
76.6 (72/94)	83.1 (74/89)	81.7 (58/71)	84.7 (50/59)	93.3 (42/45)
75.3 (67/89)	82.6 (57/69)	87.1 (54/62)	85.5 (47/55)	88.6 (39/44)
76.6 (72/94)	83.1 (74/89)	81.7 (58/71)	84.7 (50/59)	93.3 (42/45)
83.3 (15/18)	87.5 (14/16)	100.0 (14/14)	91.7 (11/12)	100.0 (6/6)
74.3 (52/70)	81.1 (43/53)	83.3 (40/48)	83.7 (36/43)	86.8 (33/38)
0.0 (0/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
77.5 (69/89)	84.7 (72/85)	85.3 (58/68)	87.7 (50/57)	93.0 (40/43)
74.5 (70/94)	80.8 (59/73)	83.1 (54/65)	82.5 (47/57)	89.1 (41/46)
75.0 (30/40)	80.0 (28/35)	86.2 (25/29)	96.2 (25/26)	100.0 (26/26)
76.2 (109/143)	83.7 (103/123)	83.7 (87/104)	81.8 (72/88)	87.3 (55/63)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
76.0 (139/183)	82.9 (131/158)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
75.7 (137/181)	82.8 (130/157)	84.2 (112/133)	85.1 (97/114)	91.0 (81/89)
100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)

表11 治療因子別の

項目	カテゴリ	2週後	4週後
		改善割合 ^{※1} % (n/n)	改善割合 ^{※1} % (n/n)
総症例数		79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
最大1回投与量	0.2mg	79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
最大1日投与回数	1回 その他 ^{※2}	79.7 (161/202) — (0/0)	85.6 (166/194) — (0/0)
投与期間	12週未満	73.3 (63/86)	85.0 (51/60)
	12週以上52週未満	76.7 (33/43)	80.7 (46/57)
	52週以上	89.0 (65/73)	89.6 (69/77)
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	80.0 (4/5)	75.0 (3/4)
	3日以上5日未満	50.0 (2/4)	100.0 (2/2)
	5日以上7日未満	71.4 (5/7)	100.0 (4/4)
	7日以上14日未満	75.0 (12/16)	84.6 (11/13)
	14日以上	81.9 (136/166)	86.2 (144/167)
	不明	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)
本剤投与開始時点のオピオイド①	弱オピオイド	81.0 (149/184)	86.6 (149/172)
	強オピオイド	66.7 (10/15)	78.9 (15/19)
	弱オピオイド+強オピオイド	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
本剤投与開始時点のオピオイド②	トラマドール	80.3 (147/183)	86.0 (148/172)
	フェンタニル	50.0 (5/10)	76.9 (10/13)
	ブプレノルフィン	100.0 (7/7)	87.5 (7/8)
	コデイン	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)
	モルヒネ	33.3 (1/3)	33.3 (1/3)
先行便秘薬	無	79.2 (99/125)	84.1 (90/107)
	有	80.5 (62/77)	87.4 (76/87)
本剤の投与方法	新規	79.2 (99/125)	84.1 (90/107)
	先行便秘薬からの切り替え	88.2 (15/17)	89.5 (17/19)
	先行便秘薬への追加投与	78.3 (47/60)	86.8 (59/68)
	その他	— (0/0)	— (0/0)
併用便秘薬	無	82.6 (100/121)	87.9 (87/99)
	有	75.3 (61/81)	83.2 (79/95)
併用薬剤（オピオイドおよび便秘の 治療薬を除く）	無	85.2 (52/61)	84.3 (43/51)
	有	77.3 (109/141)	86.0 (123/143)
CYP3A 阻害剤の併用	無	79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
	有	— (0/0)	— (0/0)
CYP3A 誘導剤の併用	無	79.7 (161/202)	85.6 (166/194)
	有	— (0/0)	— (0/0)
P-糖蛋白阻害剤の併用	無	79.4 (158/199)	85.3 (163/191)
	有	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)

※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

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} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)	改善割合 ^{*1} % (n/n)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
70.0 (28/40)	75.0 (6/8)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
76.7 (46/60)	81.0 (47/58)	81.4 (35/43)	81.5 (22/27)	100.0 (2/2)
91.6 (76/83)	95.7 (88/92)	95.6 (86/90)	95.4 (83/87)	94.3 (82/87)
50.0 (1/2)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)
100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	100.0 (4/4)	100.0 (4/4)	100.0 (3/3)
82.2 (139/169)	89.1 (131/147)	91.1 (112/123)	91.6 (98/107)	94.0 (79/84)
50.0 (2/4)	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)	- (0/0)	- (0/0)
82.2 (134/163)	88.6 (124/140)	91.5 (108/118)	91.8 (90/98)	94.7 (72/76)
82.4 (14/17)	100.0 (16/16)	92.9 (13/14)	100.0 (15/15)	100.0 (12/12)
66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)
81.7 (134/164)	87.9 (124/141)	90.8 (108/119)	90.9 (90/99)	93.5 (72/77)
75.0 (9/12)	91.7 (11/12)	75.0 (6/8)	90.0 (9/10)	87.5 (7/8)
87.5 (7/8)	100.0 (6/6)	100.0 (7/7)	100.0 (6/6)	100.0 (5/5)
100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
77.7 (73/94)	89.9 (80/89)	84.5 (60/71)	89.8 (53/59)	93.3 (42/45)
86.5 (77/89)	88.4 (61/69)	98.4 (61/62)	94.5 (52/55)	95.5 (42/44)
77.7 (73/94)	89.9 (80/89)	84.5 (60/71)	89.8 (53/59)	93.3 (42/45)
77.8 (14/18)	81.3 (13/16)	100.0 (14/14)	91.7 (11/12)	100.0 (6/6)
90.0 (63/70)	90.6 (48/53)	97.9 (47/48)	95.3 (41/43)	94.7 (36/38)
0.0 (0/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
78.7 (70/89)	90.6 (77/85)	88.2 (60/68)	93.0 (53/57)	95.3 (41/43)
85.1 (80/94)	87.7 (64/73)	93.8 (61/65)	91.2 (52/57)	93.5 (43/46)
82.5 (33/40)	85.7 (30/35)	89.7 (26/29)	100.0 (26/26)	100.0 (26/26)
81.8 (117/143)	90.2 (111/123)	91.3 (95/104)	89.8 (79/88)	92.1 (58/63)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
82.0 (150/183)	89.2 (141/158)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)
81.8 (148/181)	89.2 (140/157)	91.0 (121/133)	92.1 (105/114)	94.4 (84/89)
100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	- (0/0)

- 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.
- 10) 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.
- 11) 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. 2022. Available from : https://www.pmda.go.jp/RMP/www/340018/c6366f2d-fb1c-41ed-9cb6-90fda5665876/340018_2359007F1020_006RMP.pdf
- 12) 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.
- 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) 納谷憲幸, 石井清悟, 高田慶子ほか. 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—. *新薬と臨牀* 2022 ; **71** : 682-709.

Real-world Safety and Effectiveness of Naldemedine Tosilate for Treatment of Opioid-induced Constipation in Patients with Chronic Non-cancer Pain : Final Results of Post-marketing Surveillance in Japan

Noriyuki Naya¹, Kiyonori Ishii², Keiichi Honda², 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 investigate safety and effectiveness of naldemedine tosilate (NAL) in the real-world clinical practice including long-term use in patients with chronic non-cancer pain and opioid-induced constipation (OIC).

Methods : In the post-marketing surveillance, safety (occurrence of adverse drug reactions including diarrhea) and effectiveness (improvement in frequency and condition of bowel movements) and the factors that affect them were investigated in the real-world clinical practice in patients with chronic non-cancer pain and OIC.

Results : The survey started in January 2018 and ended in March 2022. Majority of patients in the safety analysis set were elderly aged 75 years or older (n = 157, 45.1%), and mainly prescribed opioid was tramadol (n = 313, 89.9%). Adverse drug reactions were observed in 21 patients (6.03%) in safety analysis set (n = 348), and diarrhea (14 patients, 4.02%) was the most common. The frequency and condition of bowel movements were improved throughout the observation period (73.8~91.0% and 79.7~94.4%, respectively) in effectiveness analysis set (n = 303). Factors influencing safety and effectiveness of NAL were not identified.

Conclusion : The safety and effectiveness of NAL in patients with chronic non-cancer pain and OIC, including long-term use, were confirmed in the real-world setting.

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

(受理日 : 2023年1月12日)