

原 著

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
使用実態下での安全性および有効性

——本邦のがん患者の使用成績調査,
および非がん性慢性疼痛患者の特定使用成績調査の併合解析——

佐 藤 優 美¹
岡 宏 明²
森 岡 靖 英¹
木 屋 昭 憲²
中 島 淳³

要 旨

目的：オピオイド誘発性便秘症（OIC）に対するナルデメジントシル酸塩（本剤）の使用実態下での安全性と有効性を包括的に検討する。

対象および方法：がん患者を対象とした使用成績調査と非がん性慢性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査の結果を使用し、年齢、本剤投与開始時のオピオイドの種類によるサブグループ別に本剤の投与後の安全性および有効性について評価した。

結果：安全性解析対象1525例において、副作用が173件認められ、下痢（121件）が最多であった。副作用、および下痢の発現割合は、サブグループによる有意差は認められなかった。有効性解析対象1256例においては、本剤投与開始後2～12週の期間において排便回数・排便状況の改善（それぞれの改善割合：74.8～83.1%・80.0～88.4%）が認められ、サブグループによる有意差は認められなかった。

結論：本邦のがん患者および非がん性慢性疼痛を有するOIC患者において本剤の使用実態下で安全性と有効性が確認された。

1：塩野義製薬株式会社 メディカルアフケアーズ部 2：同 安全管理部

3：横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学教室

責任著者連絡先：塩野義製薬株式会社 安全管理部 岡 宏明

〒541-0042 大阪市中央区今橋3丁目3番13号 ニッセイ淀屋橋イースト9階

E-mail：hiroaki.oka@shionogi.co.jp

キーワード：ナルデメジン、オピオイド誘発性便秘症、製造販売後調査、オピオイド

はじめに

オピオイド鎮痛剤は、がん性疼痛患者、および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が、副作用としてオピオイド誘発性便秘症 (opioid induced constipation : OIC) を高頻度に誘発することが知られている¹⁾。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%で発症することが報告²⁾されている。機能性消化管障害の国際的な作業部会である、Rome委員会のOIC診断基準 (Rome IV) を用いたOIC発症率調査においても、本邦のがん性疼痛患者においてオピオイド投与開始2週間後に56%がOICを発症したことが報告³⁾されている。OICに対する薬物療法では、国内外のガイドライン¹²⁾により、下剤、および末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬 (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist : PAMORA) が推奨されている。

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」) は経口投与可能なPAMORAである。本剤は7つの臨床試験において、がん性疼痛または非がん性慢性疼痛を有する成人OIC患者に対する有効性および安全性が確認され^{4)~7)}、2021年までに本邦、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)]⁸⁾。従来のオピオイド受容体拮抗薬は中枢移行性を示すのに対し^{9)~11)}、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、オピオイドの鎮痛作用に影響することなく、主に末梢の消化管に分布する μ -オピオイド受容体を遮断してOICに効果を発揮するのが特徴である。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¹²⁾。

本剤の使用実態下での安全性および有効性

に関しては、がん患者のOICを対象とした使用成績調査¹³⁾、および、サブグループ事後解析¹⁴⁾、または非がん性慢性疼痛患者の特定使用成績調査の最終結果¹⁵⁾が報告されている。本解析では、本剤のOICに対する使用実態下での安全性と有効性を包括的に評価することを目的として、がん患者、非がん性慢性疼痛患者のそれぞれに対する2件の調査データを併合解析した。

I 方法

1. 解析対象

本邦の269の病院とクリニックで行われたがん患者を対象とした使用成績調査 (UMIN登録番号 : UMIN000042851)¹³⁾と、74施設 (麻酔科, 内科, 整形外科等) で行われた非がん性慢性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査 (JAPIC試験ID : japicCTI-183988)¹⁵⁾のデータを使用した。

がん患者を対象とした使用成績調査では本剤投与歴がないOICを有するがん患者 (n=1184) が登録され、本剤が1日1回、最大12週間投与された。観察データは、本剤の投与開始後2週, 4週, 8週, 12週, または中止/完了時に記録された。非がん性慢性疼痛患者を対象とした特定使用成績調査では本剤投与歴がないOICを有する非がん性慢性疼痛の患者 (n=351) が登録され、本剤が1日1回、最大52週間投与された。観察データは、本剤の投与開始後2週, 4週, 8週, 12週, 24週, 36週, 52週または中止/完了時に記録された。2つの調査において、いずれの調査とも、副作用は、本剤の投与開始後に発生した因果関係が否定できない有害事象として定義した。同様に、有効性に関しては、排便回数の改善度を「改善」, 「不変」, 「悪化」の3段階で、排便状況 (便の硬さ, いきみ, 残便感) の改善度を「改善」, 「やや改善」, 「不変」, 「やや悪化」, 「悪化」の5段階でそれぞれ評価した。

2. 解析項目

本解析では、患者背景を記述し、サブグループ別に、本剤の投与期間中の安全性、および本剤の投与開始後2週、4週、8週、12週の時点での有効性について評価した。患者背景としては、年齢、体重、性別、入院・外来の区分、本剤投与開始時のオピオイドの種類、投与前の便秘の重症度、肝機能障害、腎機能障害、合併症、および消化管疾患の既往歴を集計した。また副作用の重篤性、発現時期、転帰、回復または軽快までの期間、本剤の処置について発件数を集計した。有効性として、排便回数、排便状況の改善割合を集計した。サブグループとしては、対象患者（がん患者、非がん性慢性疼痛患者）、年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）、本剤投与開始時のオピオイドの種類（強オピオイド、弱オピオイド、強弱オピオイド両方、不明）を用いた。

3. 統計解析

患者背景については該当する項目別に症例数を集計し、年齢と体重については要約統計量を記述した。安全性に関する結果は副作用ごとに該当する症例数を記述した。有効性に関する結果は、排便回数における「改善」、排便状況における「改善」「やや改善」の症例数の各時点での総症例数に対する割合（改善割合）を記述した。

副作用全体および主な副作用である下痢については、サブグループ別に発現割合とその95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出し、独立性の検定（カイ2乗検定）を行った。有効性についてはサブグループ別に排便回数、および排便状況の改善割合を算出し、改善割合の95%信頼区間の算出および独立性の検定（カイ2乗検定）を行った。

統計解析にはSAS[®] 9.4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. 患者背景

安全性解析対象症例は1525例、有効性解析対象症例は1256例であった。安全性解析対象症例1525例の患者背景および治療因子の内訳を表1に示す。性別は男女ほぼ同数であった。本剤投与開始時の年齢は65歳未満が471例（30.9%）、65歳以上75歳未満では448例（29.4%）、75歳以上では606例（39.7%）であり、平均68.9歳（中央値71.0歳）であった。入院が54.2%であり、投与前の便秘の重症度は、軽度、中程度、重度、不明の順に、18.6%、42.4%、28.5%、10.5%であった。消化管疾患の既往歴があった割合は、16.7%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強オピオイドが1061例（69.6%）、弱オピオイドが405例（26.6%）、強オピオイドと弱オピオイドの両方であったのが50例（3.3%）であった。

2. 安全性

1) 副作用および下痢の発現状況

安全性解析対象症例1525例における副作用の発現状況を表2に示した。報告された副作用173件（同一症例での発現含む）のうち164件は重篤でない副作用で、最も頻度が高かったのは下痢（121件）であった。副作用173件中の転帰は回復が117件（67.6%）、軽快が43件（24.9%）、未回復が9件（5.2%）、不明が4件（2.3%）であった。本剤投与開始から副作用発現までの期間は1週未満が93件（53.8%）、1週以上2週未満が28件（16.2%）、2週以上4週未満30件（17.3%）であり、12週以上は3件（1.7%）であった。各サブグループで集計した結果を表3に示す。

副作用の発現時期は、下痢、下痢以外でそれぞれ1週未満71件、22件（下痢、下痢以外それぞれの全件数のうち58.7%、42.3%）、1週以上2週未満16件、12件（13.2%、23.1%）であった。また本剤投与開始から12週以上経

表1 症例

項目	サブグループ	全体 (併合)	対象患者	
			がん患者	非がん性慢性疼痛患者
		症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)
総症例数		1525	1177	348
年齢	65歳未満	471 (30.9)	352 (29.9)	119 (34.2)
	65歳以上75歳未満	448 (29.4)	376 (31.9)	72 (20.7)
	75歳以上	606 (39.7)	449 (38.1)	157 (45.1)
	平均値	68.9	69.0	68.6
	標準偏差	13.2	12.8	14.5
	第1四分位値	61.0	62.0	58.5
	中央値	71.0	71.0	72.0
	第3四分位値	78.0	78.0	79.0
	最小値	17	17	19
	最大値	96	96	93
体重	40kg未満	80 (5.2)	74 (6.3)	6 (1.7)
	40kg以上50kg未満	332 (21.8)	284 (24.1)	48 (13.8)
	50kg以上60kg未満	399 (26.2)	325 (27.6)	74 (21.3)
	60kg以上70kg未満	196 (12.9)	145 (12.3)	51 (14.7)
	70kg以上	133 (8.7)	93 (7.9)	40 (11.5)
	不明	385 (25.2)	256 (21.8)	129 (37.1)
	平均値	54.66	53.72	58.60
	標準偏差	11.66	11.25	12.52
	第1四分位値	46.70	46.00	50.00
	中央値	53.00	52.40	57.00
第3四分位値	61.00	60.00	66.00	
最小値	28.9	28.9	34.5	
最大値	103.7	103.7	102.0	
性別	男	799 (52.4)	672 (57.1)	127 (36.5)
	女	726 (47.6)	505 (42.9)	221 (63.5)
入院・外来	入院	826 (54.2)	802 (68.1)	24 (6.9)
	外来	699 (45.8)	375 (31.9)	324 (93.1)
本剤投与開始時の オピオイド	強オピオイド	1061 (69.6)	1032 (87.7)	29 (8.3)
	弱オピオイド	405 (26.6)	91 (7.7)	314 (90.2)
	強オピオイド+ 弱オピオイド	50 (3.3)	47 (4.0)	3 (0.9)
	不明	9 (0.6)	7 (0.6)	2 (0.6)

集計対象：安全性解析対象症例 (1525例)

分布 (安全性解析対象症例)

年齢			本剤投与開始時のオピオイド			
65歳未満	65歳以上 75歳未満	75歳以上	強オピオイド	弱オピオイド	強オピオイド+ 弱オピオイド	不明
症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)
471	448	606	1061	405	50	9
471 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	322 (30.3)	130 (32.1)	16 (32.0)	3 (33.3)
0 (0.0)	448 (100.0)	0 (0.0)	327 (30.8)	95 (23.5)	23 (46.0)	3 (33.3)
0 (0.0)	0 (0.0)	606 (100.0)	412 (38.8)	180 (44.4)	11 (22.0)	3 (33.3)
52.8	69.7	80.9	69.1	69.0	65.9	67.0
9.2	2.6	4.5	12.8	14.2	13.1	14.8
47.0	68.0	77.0	62.0	60.0	55.0	56.0
55.0	70.0	80.0	71.0	72.0	68.0	73.0
60.0	71.5	84.0	78.0	80.0	73.0	78.0
17	65	75	17	19	33	45
64	74	96	96	92	92	84
13 (2.8)	22 (4.9)	45 (7.4)	71 (6.7)	7 (1.7)	2 (4.0)	0 (0.0)
85 (18.0)	104 (23.2)	143 (23.6)	244 (23.0)	70 (17.3)	16 (32.0)	2 (22.2)
130 (27.6)	126 (28.1)	143 (23.6)	295 (27.8)	96 (23.7)	8 (16.0)	0 (0.0)
67 (14.2)	60 (13.4)	69 (11.4)	124 (11.7)	59 (14.6)	10 (20.0)	3 (33.3)
64 (13.6)	39 (8.7)	30 (5.0)	87 (8.2)	41 (10.1)	5 (10.0)	0 (0.0)
112 (23.8)	97 (21.7)	176 (29.0)	240 (22.6)	132 (32.6)	9 (18.0)	4 (44.4)
57.80	54.75	51.96	53.80	57.26	54.41	55.80
12.64	10.89	10.75	11.59	11.54	11.68	11.24
49.00	47.60	44.50	46.00	49.00	45.40	45.80
56.00	53.80	51.00	52.50	55.00	53.30	60.00
65.00	61.00	59.00	60.00	64.00	64.40	64.00
30.4	29.5	28.9	28.9	32.7	29.5	42.0
103.7	102.0	91.0	103.7	102.0	83.0	67.2
214 (45.4)	260 (58.0)	325 (53.6)	600 (56.6)	168 (41.5)	26 (52.0)	5 (55.6)
257 (54.6)	188 (42.0)	281 (46.4)	461 (43.4)	237 (58.5)	24 (48.0)	4 (44.4)
236 (50.1)	261 (58.3)	329 (54.3)	716 (67.5)	77 (19.0)	30 (60.0)	3 (33.3)
235 (49.9)	187 (41.7)	277 (45.7)	345 (32.5)	328 (81.0)	20 (40.0)	6 (66.7)
322 (68.4)	327 (73.0)	412 (68.0)	1061 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
130 (27.6)	95 (21.2)	180 (29.7)	0 (0.0)	405 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 (3.4)	23 (5.1)	11 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (100.0)	0 (0.0)
3 (0.6)	3 (0.7)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)

(表つづく)

[表1 症例分布 (安全性解析対象症例) のつづき]

項目	サブグループ	全体 (併合)	対象患者	
			がん患者	非がん性慢性疼痛患者
		症例数 (構成割合: %)	症例数 (構成割合: %)	症例数 (構成割合: %)
投与前の便秘の重症度	軽度	284 (18.6)	233 (19.8)	51 (14.7)
	中程度	646 (42.4)	527 (44.8)	119 (34.2)
	重度	435 (28.5)	280 (23.8)	155 (44.5)
	不明	160 (10.5)	137 (11.6)	23 (6.6)
肝機能障害	無	1406 (92.2)	1063 (90.3)	343 (98.6)
	有	119 (7.8)	114 (9.7)	5 (1.4)
腎機能障害	無	1438 (94.3)	1103 (93.7)	335 (96.3)
	有	87 (5.7)	74 (6.3)	13 (3.7)
合併症	無	422 (27.7)	422 (35.9)	0 (0.0)
	有	1103 (72.3)	755 (64.1)	348 (100.0)
消化管 (食道, 胃, 腸) 疾患の既往歴	無	1250 (82.0)	946 (80.4)	304 (87.4)
	有	255 (16.7)	220 (18.7)	35 (10.1)
	不明	20 (1.3)	11 (0.9)	9 (2.6)
消化管閉塞	無	1480 (97.0)	1143 (97.1)	337 (96.8)
	有	25 (1.6)	23 (2.0)	2 (0.6)
	不明	20 (1.3)	11 (0.9)	9 (2.6)
手術歴	無	1386 (90.9)	1057 (89.8)	329 (94.5)
	有	119 (7.8)	109 (9.3)	10 (2.9)
	不明	20 (1.3)	11 (0.9)	9 (2.6)

集計対象：安全性解析対象症例 (1525例)

過した後に発現した3件の副作用は全て下痢だった。転帰については下痢, 下痢以外それぞれで回復が89件, 28件 (73.6%, 53.8%), 軽快が26件, 17件 (21.5%, 32.7%), 未回復が3件, 6件 (2.5%, 11.5%)であった。

2) サブグループ別の副作用および下痢の発現状況

サブグループごとに副作用発現の割合を算出し, 独立性の検定を行った結果を表4に示す。副作用全体の発現割合は, がん患者で11.30%, 非がん性慢性疼痛患者で6.03%, 65歳未満は11.04%, 65歳以上75歳未満は12.72%, 75歳

以上は7.43%であり, 本剤投与開始時のオピオイドが強オピオイドだった患者では11.03%, 弱オピオイドだった患者では7.65%, 強オピオイドと弱オピオイドの両方だった患者では12.00%であった。独立性の検定の結果, 対象患者および年齢のサブグループにおいて統計的に有意差があり ($p=0.0042, 0.0134$), それぞれ非がん性慢性疼痛患者, 75歳以上の患者での割合が少なかった。下痢の発現割合は, がん患者で9.09%, 非がん性慢性疼痛患者で4.02%, 65歳未満は8.49%, 65歳以上75歳未満は9.82%, 75歳以上は6.11%であり, 本剤

年齢			本剤投与開始時のオピオイド			
65歳未満	65歳以上 75歳未満	75歳以上	強オピオイド	弱オピオイド	強オピオイド+ 弱オピオイド	不明
症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)	症例数 (構成割合：%)
82 (17.4)	94 (21.0)	108 (17.8)	202 (19.0)	68 (16.8)	14 (28.0)	0 (0.0)
188 (39.9)	182 (40.6)	276 (45.5)	477 (45.0)	144 (35.6)	24 (48.0)	1 (11.1)
152 (32.3)	119 (26.6)	164 (27.1)	261 (24.6)	165 (40.7)	9 (18.0)	0 (0.0)
49 (10.4)	53 (11.8)	58 (9.6)	121 (11.4)	28 (6.9)	3 (6.0)	8 (88.9)
431 (91.5)	413 (92.2)	562 (92.7)	961 (90.6)	394 (97.3)	44 (88.0)	7 (77.8)
40 (8.5)	35 (7.8)	44 (7.3)	100 (9.4)	11 (2.7)	6 (12.0)	2 (22.2)
454 (96.4)	419 (93.5)	565 (93.2)	997 (94.0)	391 (96.5)	43 (86.0)	7 (77.8)
17 (3.6)	29 (6.5)	41 (6.8)	64 (6.0)	14 (3.5)	7 (14.0)	2 (22.2)
150 (31.8)	128 (28.6)	144 (23.8)	373 (35.2)	35 (8.6)	13 (26.0)	1 (11.1)
321 (68.2)	320 (71.4)	462 (76.2)	688 (64.8)	370 (91.4)	37 (74.0)	8 (88.9)
404 (85.8)	372 (83.0)	474 (78.2)	858 (80.9)	339 (83.7)	45 (90.0)	8 (88.9)
61 (13.0)	74 (16.5)	120 (19.8)	192 (18.1)	57 (14.1)	5 (10.0)	1 (11.1)
6 (1.3)	2 (0.4)	12 (2.0)	11 (1.0)	9 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
457 (97.0)	439 (98.0)	584 (96.4)	1029 (97.0)	393 (97.0)	50 (100.0)	8 (88.9)
8 (1.7)	7 (1.6)	10 (1.7)	21 (2.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
6 (1.3)	2 (0.4)	12 (2.0)	11 (1.0)	9 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
442 (93.8)	411 (91.7)	533 (88.0)	959 (90.4)	371 (91.6)	48 (96.0)	8 (88.9)
23 (4.9)	35 (7.8)	61 (10.1)	91 (8.6)	25 (6.2)	2 (4.0)	1 (11.1)
6 (1.3)	2 (0.4)	12 (2.0)	11 (1.0)	9 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与開始時のオピオイドが強オピオイドだった患者では8.58%，弱オピオイドだった患者では5.93%，強オピオイドと弱オピオイドの両方だった患者では12.00%であった。独立性の検定の結果，対象患者のサブグループにおいて統計的に有意差があり（ $p=0.0021$ ），非がん性慢性疼痛患者での割合が少なかった。

3. 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1256例に関して，本剤投与開始後12週までの各観察時点における排便回数と排便状況の改善割合をそれぞれ表5

および表6に示す。排便回数の改善割合は，本剤の投与開始後2週では74.8%（791/1058例），4週では77.6%（614/791例），8週では76.1%（462/607例），12週では83.1%（359/432例）であった。排便状況の改善割合は，本剤の投与開始後2週では80.0%（846/1058例），4週では83.3%（659/791例），8週では81.7%（496/607例），12週では88.4%（382/432例）であった。

2) サブグループ別の排便回数および排便状況の改善割合

各観察時点を通じた評価対象症例における排便回数と排便状況の改善割合は，がん患者

表2 副作用の種類別重篤性・

器官別大分類	副作用の種類	件数	重篤性		発現時期							
			重篤である	重篤でない	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10週未満	10週以上12週未満	12週以上
感染症および寄生虫症	肺炎	1	1					1				
	脱水	1	1		1							
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	1		1							
	低カリウム血症	1		1			1					
	食欲減退	1		1	1							
	譫妄	2	2		1	1						
精神障害	不眠症	2		2	1				1			
	高血圧	1		1				1				
胃腸障害	腹部不快感	1		1	1							
	腹痛	14		14	6	3	4			1		
	下腹部痛	1		1	1							
	便秘	1		1	1							
	便意切迫	1		1	1							
	下痢	121	2	119	71	16	20	6	2	3		3
	排便回数増加	1		1	1							
	消化器痛	1		1	1							
	悪心	4		4	2	1		1				
	口腔内不快感	1		1	1							
	嘔吐	1	1		1							
	大腸出血	1	1							1		
	軟便	4		4	3		1					
	肛門失禁	1		1	1							
	肝胆道系障害	肝機能異常	1		1	1						
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1		1			1					
	多汗症	1		1	1							
	発疹	1		1			1					
腎および尿路障害	頻尿	1		1	1							
一般・全身障害および投与部位の状態	鎮痛効果不十分	1		1	1							
	末梢性浮腫	1		1				1				
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1		1			1					
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1			1					
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1		1			1					
合計		173	9	164	93	28	30	11	3	5		3
構成割合 (%)		100.0	5.2	94.8	53.8	16.2	17.3	6.4	1.7	2.9		1.7

集計対象：安全性解析対象症例（1525例）

※同一症例に発現した同一副作用は1件に集約した。

発現時期・処置・転帰

発現時期				転帰							回復または軽快までの期間							本剤の処置					
1日	2日	3日	4日以上7日未満	回復	軽快	回復+軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	1日	2日	3日	4~7日	8~14日	15日以上	1~3日	継続(投与量変更なし)	減量	休薬	投与中止	その他	
					1	1										1		1					
				1		1									1								1
										1													1
				1		1										1		1					
					1	1									1			1					
			1	2		2									1	1		1					1
					2	2										2		1					1
				1		1										1							1
				1		1								1									1
	4		2	10	4	14					2	3	1	4		4	6	1				12	1
		1		1		1						1					1					1	
		1		1		1							1					1				1	
19	20	10	22	89	26	115	3			3	7	22	18	28	19	21	47	52	1	10	55	3	
				1		1								1								1	
				1		1						1					1					1	
1			1	1	2	3	1					2				1	2	1				3	
							1															1	
		1			1	1		1								1		1				1	
	1	1	1	2	2	4					1				3		1	2				2	
1			1	1	1	1						1					1	1				1	
		1			1	1							1				1	1				1	
				1		1								1								1	
	1				1	1									1							1	
				1		1									1							1	
							1															1	
		1			1	1									1			1				1	
					1	1										1		1				1	
							1															1	
							1															1	
				1		1									1							1	
21	30	15	27	117	43	160	9			4	10	30	20	37	29	34	60	67	1	10	89	6	
12.1	17.3	8.7	15.6	67.6	24.9	92.5	5.2			2.3	5.8	17.3	11.6	21.4	16.8	19.7	34.7	38.7	0.6	5.8	51.4	3.5	

表3 副作用の種類別重篤性・発現時期・処置・転帰

項目	サブグループ	副作用の種類	件数	重篤性		発現時期												4日以上 7日未満
				重篤である	重篤でない	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 10週未満	10週以上 12週未満	12週以上	1日	2日	3日		
全体		下痢	121(1000)	2(1.7)	119(98.3)	71(58.7)	16(13.2)	20(16.5)	6(5.0)	2(1.7)	3(2.5)	0(0.0)	19(15.7)	20(16.5)	10(8.3)	22(18.2)		
		下痢以外	52(1000)	7(13.5)	45(86.5)	22(42.3)	12(23.1)	10(19.2)	5(9.6)	1(1.9)	2(3.8)	0(0.0)	2(3.8)	10(19.2)	5(9.6)	5(9.6)		
対象患者	がん患者	下痢	107(1000)	2(1.9)	105(98.1)	64(59.8)	15(14.0)	18(16.8)	5(4.7)	2(1.9)	2(1.9)	0(0.0)	18(16.8)	18(16.8)	10(9.3)	18(16.8)		
		下痢以外	38(1000)	7(18.4)	31(81.6)	16(42.1)	8(21.1)	4(10.5)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	2(5.3)	7(18.4)	4(10.5)	3(7.9)			
	非がん性 慢性疼痛患者	下痢	14(1000)	0(0.0)	14(100.0)	7(50.0)	1(7.1)	2(14.3)	1(7.1)	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	2(14.3)	2(14.3)	0(0.0)	4(28.6)		
		下痢以外	14(1000)	0(0.0)	14(100.0)	6(42.9)	4(28.6)	2(14.3)	1(7.1)	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	1(7.1)	2(14.3)		
年齢	65歳未満	下痢	40(1000)	0(0.0)	40(100.0)	26(65.0)	4(10.0)	3(7.5)	3(7.5)	2(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(22.5)	5(12.5)	6(15.0)	6(15.0)		
		下痢以外	17(1000)	1(5.9)	16(94.1)	8(47.1)	3(17.6)	4(23.5)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)	3(17.6)	1(5.9)	3(17.6)		
	65歳以上 75歳未満	下痢	44(1000)	1(2.3)	43(97.7)	22(50.0)	6(13.6)	12(27.3)	2(4.5)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	7(15.9)	6(13.6)	2(4.5)	7(15.9)		
		下痢以外	23(1000)	3(13.0)	20(87.0)	8(34.8)	7(30.4)	5(21.7)	2(8.7)	1(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(21.7)	2(8.7)	1(4.3)		
75歳以上	下痢	37(1000)	1(2.7)	36(97.3)	23(62.2)	6(16.2)	5(13.5)	1(2.7)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	3(8.1)	9(24.3)	2(5.4)	9(24.3)			
	下痢以外	12(1000)	3(25.0)	9(75.0)	6(50.0)	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	0(0.0)	2(16.7)	0(0.0)	1(8.3)	2(16.7)	2(16.7)	1(8.3)			
本剤投与開始時の オピオイド	強オピオイド	下痢	91(1000)	2(2.2)	89(97.8)	56(61.5)	12(13.2)	14(15.4)	5(5.5)	1(1.1)	2(2.2)	0(0.0)	17(18.7)	15(16.5)	8(8.8)	16(17.6)		
		下痢以外	39(1000)	7(17.9)	32(82.1)	17(43.6)	7(17.9)	9(23.1)	4(10.3)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	2(5.1)	7(17.9)	4(10.3)	4(10.3)		
	弱オピオイド	下痢	24(1000)	0(0.0)	24(100.0)	14(58.3)	1(4.2)	5(20.8)	1(4.2)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)	2(8.3)	4(16.7)	2(8.3)	6(25.0)		
		下痢以外	13(1000)	0(0.0)	13(100.0)	5(38.5)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(23.1)	1(7.7)	1(7.7)		
不明	強オピオイド+ 弱オピオイド	下痢	6(1000)	0(0.0)	6(100.0)	1(16.7)	3(50.0)	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)		
		下痢以外	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		下痢	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		下痢以外	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

集計対象：安全性解析対象症例 (1525例)

※同一症例に発現した同一副作用は1件に集約した。

件数 (%)

(表つづく)

(表のつづき)

項目	サブグループ	副作用の種類	件数	転帰						回復または軽快までの期間						本剤の処置						
				回復	軽快	回復+軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	1日	2日	3日	4~7日	8~14日	15日以上	1~3日	総数(投与量変更なし)	減量	休業	投与中止	その他
全体	下痢	下痢以外	21(1000)	89(73.6)	26(21.5)	115(45.0)	3(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.5)	7(5.8)	22(82.2)	8(14.9)	28(21.1)	19(15.7)	21(77.4)	47(38.8)	32(43.0)	10(8.3)	55(45.5)	3(2.5)	
	下痢	下痢以外	52(1000)	28(53.8)	17(32.7)	45(86.5)	6(11.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	3(5.8)	8(15.4)	2(3.8)	9(17.3)	10(19.2)	13(25.0)	15(28.8)	15(28.8)	0(0.0)	0(0.0)	31(65.4)	3(5.8)
	がん患者	下痢	107(1000)	77(72.0)	24(22.4)	101(94.4)	3(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.8)	5(4.7)	21(19.6)	17(15.9)	26(24.3)	15(14.0)	17(15.9)	43(40.2)	49(45.8)	1(0.9)	9(8.4)	46(43.0)	2(1.9)
	下痢	下痢以外	38(1000)	18(47.4)	16(42.1)	34(89.5)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	3(7.9)	7(18.4)	1(2.6)	7(18.4)	8(21.1)	8(21.1)	11(28.9)	15(39.5)	0(0.0)	0(0.0)	21(55.3)	2(5.3)
対象患者	非がん性慢性疼痛患者	下痢	14(1000)	12(85.7)	2(14.3)	14(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	1(7.1)	1(7.1)	2(14.3)	4(28.6)	4(28.6)	4(28.6)	3(21.4)	0(0.0)	1(7.1)	9(64.3)	1(7.1)
	65歳未満	下痢	14(1000)	10(71.4)	1(7.1)	11(78.6)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	1(7.1)	2(14.3)	2(14.3)	5(35.7)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(92.9)	1(7.1)
	65歳以上	下痢	40(1000)	30(75.0)	7(17.5)	37(92.5)	1(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.0)	2(5.0)	8(20.0)	7(17.5)	6(15.0)	8(20.0)	6(15.0)	17(42.5)	13(32.5)	1(2.5)	4(10.0)	20(50.0)	2(5.0)
	75歳未満	下痢	17(1000)	10(58.8)	7(41.2)	17(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(11.8)	3(17.6)	1(5.9)	3(17.6)	3(17.6)	5(29.4)	6(35.3)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	12(70.6)	1(5.9)
年齢	65歳以上	下痢	44(1000)	32(72.7)	10(22.7)	42(95.5)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	3(6.8)	7(15.9)	5(11.4)	11(25.0)	8(18.2)	8(18.2)	15(34.1)	20(45.5)	0(0.0)	4(9.1)	19(43.2)	1(2.3)
	75歳未満	下痢	23(1000)	12(52.2)	6(26.1)	18(78.3)	5(21.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	2(8.7)	0(0.0)	6(26.1)	3(13.0)	6(26.1)	3(13.0)	6(26.1)	0(0.0)	0(0.0)	15(65.2)	2(8.7)
	75歳以上	下痢	37(1000)	27(73.0)	9(24.3)	36(97.3)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	7(18.9)	6(16.2)	11(29.7)	3(8.1)	7(18.9)	15(40.5)	19(51.4)	0(0.0)	2(5.4)	16(43.2)	0(0.0)
	下痢	下痢以外	12(1000)	6(50.0)	4(33.3)	10(83.3)	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	3(25.0)	1(8.3)	0(0.0)	4(33.3)	2(16.7)	4(33.3)	5(41.7)	0(0.0)	0(0.0)	7(58.3)	0(0.0)
本剤投与開始時のオピオイド	強オピオイド	下痢	91(1000)	67(73.6)	19(20.9)	86(94.5)	3(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	4(4.4)	18(19.8)	17(18.7)	20(22.0)	13(14.3)	14(15.4)	39(42.9)	41(45.1)	1(1.1)	8(8.8)	39(42.9)	2(2.2)
	弱オピオイド	下痢	39(1000)	20(51.3)	15(38.5)	35(89.7)	3(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	3(7.7)	6(15.4)	1(2.6)	7(17.9)	9(23.1)	9(23.1)	10(25.6)	15(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	22(56.4)	2(5.1)
	弱オピオイド	下痢	24(1000)	17(70.8)	6(25.0)	23(95.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	3(12.5)	4(16.7)	1(4.2)	4(16.7)	4(16.7)	7(29.2)	8(33.3)	8(33.3)	0(0.0)	1(4.2)	14(58.3)	1(4.2)
	強オピオイド+弱オピオイド	下痢	13(1000)	8(61.5)	2(15.4)	10(76.9)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(15.4)	1(7.7)	2(15.4)	1(7.7)	4(30.8)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(92.3)	1(7.7)
不明	下痢	下痢以外	6(1000)	5(83.3)	1(16.7)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(66.7)	2(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)	0(0.0)	1(16.7)	2(33.3)	0(0.0)
	下痢	下痢以外	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	下痢	下痢以外	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

集計対象：安全性解析対象症例 (1525例)
 ※同一症例に発現した同一副作用は1件に集約した。

表4 副作用（全て）および副作用（下痢）の発現状況

項目		サブグループ	発現割合：％ (n/n)	95％信頼区間	p 値
副作用 (全て)	全体		10.10 (154/1525)	8.631, 11.721	— —
	対象患者	がん患者	11.30 (133/1177)	9.547, 13.249	独立性 0.0042
		非がん性慢性疼痛患者	6.03 (21/348)	3.774, 9.077	
	年齢	65歳未満	11.04 (52/471)	8.356, 14.225	独立性 0.0134
		65歳以上75歳未満	12.72 (57/448)	9.781, 16.168	
		75歳以上	7.43 (45/606)	5.468, 9.810	
	本剤投与開始時の オピオイド	強オピオイド	11.03 (117/1061)	9.206, 13.068	独立性 0.1462
		弱オピオイド	7.65 (31/405)	5.260, 10.689	
		強オピオイド＋ 弱オピオイド	12.00 (6/50)	4.534, 24.310	
		不明	0.00 (0/9)	0.000, 33.627	
副作用 (下痢)	全体		7.93 (121/1525)	6.627, 9.406	— —
	対象患者	がん患者	9.09 (107/1177)	7.510, 10.880	独立性 0.0021
		非がん性慢性疼痛患者	4.02 (14/348)	2.217, 6.658	
	年齢	65歳未満	8.49 (40/471)	6.136, 11.385	独立性 0.0758
		65歳以上75歳未満	9.82 (44/448)	7.227, 12.960	
		75歳以上	6.11 (37/606)	4.335, 8.318	
	本剤投与開始時の オピオイド	強オピオイド	8.58 (91/1061)	6.962, 10.426	独立性 0.1394
		弱オピオイド	5.93 (24/405)	3.833, 8.689	
		強オピオイド＋ 弱オピオイド	12.00 (6/50)	4.534, 24.310	
		不明	0.00 (0/9)	0.000, 33.627	

集計対象：安全性解析対象症例（1525例）

サブグループ間の副作用発現割合の独立性の検定は、カイ2乗検定を用いた。

で、それぞれ75.0～83.2％と80.0～88.0％、非がん性慢性疼痛患者で、それぞれ73.8～82.9％と79.7～89.2％、年齢別では、65歳未満で、それぞれ76.0～81.0％と80.7～83.5％、65歳以上75歳未満で、それぞれ72.4～82.6％と79.4～92.2％、75歳以上で、それぞれ74.1～85.5％および78.9～90.6％の範囲であった。本剤投与開始時のオピオイドの種類では、強オピオイドで、それぞれ75.9～85.1％と80.2～89.2％、弱オピオイドで、それぞれ73.3～81.4％と

80.2～88.6％、強弱オピオイド両方で、それぞれ64.3～68.8％と75.0～77.3％の範囲であった。各観察時点での排便回数と排便状況の改善割合について独立性の検定の結果、各サブグループにおいて統計的な有意差はなく、対象患者、年齢、および本剤投与開始時のオピオイドの種類による有効性の違いは認められなかった。

表5 排便回数の改善割合

項目	サブグループ	2週後			4週後			8週後			12週後		
		改善割合: (n/n)	95% 信頼区間	p 値	改善割合: (n/n)	95% 信頼区間	p 値	改善割合: (n/n)	95% 信頼区間	p 値	改善割合: (n/n)	95% 信頼区間	p 値
全体		74.8 (791/1058)	72.03, 77.36	-	77.6 (614/791)	74.56, 80.48	-	76.1 (462/607)	72.52, 79.45	-	83.1 (359/432)	79.23, 86.51	-
対象患者	がん患者	75.0 (642/856)	71.96, 77.87	独立性 0.7157	77.2 (461/597)	73.64, 80.53	独立性 0.6326	76.2 (323/424)	71.83, 80.16	独立性 0.9529	83.2 (228/274)	78.25, 87.44	独立性 0.9361
	非がん性 慢性疼痛患者	73.8 (149/202)	67.13, 79.69		78.9 (153/194)	72.44, 84.39		76.0 (139/183)	69.10, 81.95		82.9 (131/158)	76.12, 88.43	
	65歳未満	76.0 (244/321)	70.96, 80.58	独立性 0.5049	78.9 (191/242)	73.24, 83.89	独立性 0.7568	77.5 (158/204)	71.09, 82.99	独立性 0.6216	81.0 (128/158)	74.02, 86.81	独立性 0.5540
年齢	65歳以上 75歳未満	72.4 (228/315)	67.09, 77.25		78.0 (181/232)	72.13, 83.17		77.6 (118/152)	70.17, 83.98		82.6 (95/115)	74.43, 89.04	
	75歳以上	75.6 (319/422)	71.20, 79.62		76.3 (242/317)	71.27, 80.91		74.1 (186/251)	68.22, 79.41		85.5 (136/159)	79.09, 90.60	
	強オピオイド	75.9 (586/772)	72.73, 78.88	独立性 0.1943	77.9 (427/548)	74.21, 81.33	独立性 0.2484	77.0 (298/387)	72.48, 81.10	独立性 0.6034	85.1 (212/249)	80.10, 89.32	独立性 0.1815
本剤投与開始時の オピオイド	弱オピオイド	73.3 (178/243)	67.22, 78.71		78.6 (165/210)	72.40, 83.92		75.3 (149/198)	68.64, 81.10		81.4 (136/167)	74.70, 87.03	
	強オピオイド+	64.3 (27/42)	48.03, 78.45		65.6 (21/32)	46.81, 81.43		68.2 (15/22)	45.13, 86.14		68.8 (11/16)	41.34, 88.98	
	弱オピオイド	0.0 (0/1)	0.00, 97.50		100.0 (1/1)	2.50, 100.00		- (0/0)	- (0/0)		- (0/0)	- (0/0)	

集計対象：有効性解析対象症例 (1256例)
サブグループ間の独立性の検定は、カイ2乗検定を用いた。

表6 排便状況の改善割合

項目	サブグループ	2週後			4週後			8週後			12週後		
		改善割合： % (n/n)	95% 信頼区間	p値									
全体		80.0 (846/1058)	77.42, 82.34	-	83.3 (659/791)	80.53, 85.85	-	81.7 (496/607)	78.40, 84.71	-	88.4 (382/432)	85.03, 91.29	-
	対象患者	80.0 (685/856)	77.19, 82.65	独立性 0.9185	82.6 (493/597)	79.29, 85.54	独立性 0.3323	81.6 (346/424)	77.58, 85.18	独立性 0.9153	88.0 (241/274)	83.50, 91.56	独立性 0.6878
年齢	非がん性 慢性疼痛患者	79.7 (161/202)	73.49, 85.02		85.6 (166/194)	79.82, 90.19		82.0 (150/183)	75.62, 87.25		89.2 (141/158)	83.33, 93.61	
	65歳未満	80.7 (259/321)	75.94, 84.86	独立性 0.9150	83.1 (201/242)	77.73, 87.56	独立性 0.5821	82.4 (168/204)	76.42, 87.32	独立性 0.2370	83.5 (132/158)	76.83, 88.96	独立性 0.0506
	65歳以上 75歳未満	79.4 (250/315)	74.47, 83.70		85.3 (198/232)	80.13, 89.63		85.5 (130/152)	78.91, 90.70		92.2 (106/115)	85.66, 96.36	
	75歳以上	79.9 (337/422)	75.71, 83.58		82.0 (260/317)	77.34, 86.09		78.9 (198/251)	73.31, 83.76		90.6 (144/159)	84.92, 94.62	
本剤投与開始時の オピオイド	強オピオイド	80.2 (619/772)	77.19, 82.94	独立性 0.8164	83.0 (455/548)	79.62, 86.08	独立性 0.3363	81.9 (317/387)	77.71, 85.62	独立性 0.8598	89.2 (222/249)	84.62, 92.73	独立性 0.2283
	弱オピオイド	80.2 (195/243)	74.68, 85.06		85.2 (179/210)	79.71, 89.74		81.8 (162/198)	75.73, 86.93		88.6 (148/167)	82.80, 93.01	
	強オピオイド+ 弱オピオイド	76.2 (32/42)	60.55, 87.95		75.0 (24/32)	56.60, 88.54		77.3 (17/22)	54.63, 92.18		75.0 (12/16)	47.62, 92.73	
	不明	0.0 (0/1)	0.00, 97.50		100.0 (1/1)	2.50, 100.00		- (0/0)	-		- (0/0)	-	
	集計対象：有効性解析対象症例 (1256例)												

サブグループ間の独立性の検定は、カイ2乗検定を用いた。

Ⅲ 考 察

本解析では、本邦におけるがん患者、または非がん性慢性疼痛を有する OIC 患者を対象とした本剤の使用成績調査、特定使用成績調査の結果を使用し、本剤の安全性および有効性をサブグループ間で検討した。がん患者に対する調査の対象患者が 1177 例、非がん性慢性疼痛患者に対する調査の対象患者が 348 例であり、年齢の内訳については、両調査間で大きな相違はなかった。一方、本剤投与開始時のオピオイドについては、がん患者に対する調査では強オピオイド、非がん性慢性疼痛患者に対する調査では弱オピオイドが多かったが（それぞれ 87.7%、90.2%）、本解析では、強オピオイドが 69.6%、弱オピオイドが 26.6%と、その割合の偏りが緩和された。

本解析において主な副作用は下痢や腹痛等の胃腸障害であり、本剤の過去の臨床試験^{4)~7)}および使用成績調査¹³⁾、特定使用成績調査¹⁵⁾の結果と明らかな相違は認められなかった。副作用全般および下痢の発現割合は、がん患者における割合が非がん性慢性疼痛患者に比べて多く、独立性の検定において有意であった。がん患者の使用成績調査のサブグループ解析の報告¹⁴⁾では、抗がん剤の服用患者において副作用の発現が多かった一方、がんのパフォーマンスステータスは副作用の発現と関連がなかった。がん患者の副作用の発現が、非がん性慢性疼痛患者より多かったことの要因として、抗がん剤による全身状態への悪影響があった点も理由の 1 つである可能性が考えられた。また、副作用に関して、年齢のサブグループで独立性の検定を実施したところ有意差があり、75 歳以上における発現割合が最も低かった。下痢に関する独立性の検定では、有意差は認められなかったものの、75 歳以上で発現割合が低かった。高齢になると生理的に腸管蠕動運動が低下し、また直腸近くに鈍麻が見られるため、下痢などの副作用が出にくくな

ることが影響¹⁶⁾している可能性が考えられる。本剤投与開始時のオピオイドの種類に対する独立性の検定では、副作用、および下痢の発現割合ともに有意差は認められなかった。

有効性に関して、観察期間を通じた排便回数および排便状況の改善割合はそれぞれ 74.8~83.1% および 80.0~88.4% であり、過去の報告と相違なかった^{4)~7)13)15)}。排便回数および排便状況の改善割合は、対象疾患、年齢、オピオイドの種類等、サブグループによる有意差は認められなかった。

以上、本解析結果から、本剤はがん患者および非がん性慢性疼痛患者のいずれにおいても、年齢やオピオイドの種類にかかわらず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

本邦のがん患者および非がん性慢性疼痛を有する OIC 患者を対象とした使用成績調査、特定使用成績調査の併合解析の結果、本剤の使用実態下において、対象患者、年齢、および本剤投与開始時のオピオイドの種類にかかわらず安全性と有効性が確認された。

<謝辞>

本調査の実施にあたり、ご協力を賜りました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

佐藤優美, 岡 宏明, 森岡靖英, 木屋昭憲は, 塩野義製薬株式会社の社員である。中島 淳は塩野義製薬株式会社, EAファーマ株式会社, 持田製薬株式会社, 興和株式会社, 大正製薬株式会社, ビオフェルミン製薬株式会社, アステラス製薬株式会社から講演料と, ギリアド・サイエンシズ株式会社, EAファーマ株式会社, 持田製薬株式会社, 大正製薬株式会社, 興和株式会社から共同研究費, 持田製薬株式会社から奨学寄附金を受領している。本解析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) 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会編. II章 背景知識. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版. 金原出版: 2020. p.67.
- 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) 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) Coluzzi F, Scerpa MS, Pergolizzi J. Naldemedine: A New Option for OIBD. *J Pain Res.* 2020; **13**: 1209-1222.
- 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**: 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. 2023. Available from: https://www.pmda.go.jp/RMP/www/340018/c6366f2d-fb1c-41ed-9cb6-90fda5665876/340018_2359007F1020_007RMP.pdf
- 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) Naya N, Oka H, Hashimoto S, et al. Real-World

- Evidence for the Safety and Effectiveness of Naldemedine in the Management of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer Pain : Post-hoc Subgroup Analysis of Post-marketing Surveillance in Japan. *Cureus*. 2023 ; 15 : e46090.
- 15) 納谷憲幸, 石井清悟, 本田圭一ほか. 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—. *新薬と臨牀* 2023 ; 72 : 201-231.
- 16) 中島 淳, 大久保秀則, 日暮琢磨. 高齢者の慢性便秘症の病態と治療. *日本老年医学会雑誌* 2020 ; 57 : 406-413.

Safety and Effectiveness of Naldemedine Tosilate in the Treatment of Opioid-induced Constipation in the Real World : Combined Analysis of Two Post-marketing Surveillances in Patients with Cancer and Chronic Non-cancer Pain in Japan

Yumi Sato¹, Hiroaki Oka², Yasuhide Morioka¹, Akinori Kiya² and Atsushi Nakajima³

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

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

3 : *Department of Gastroenterology and Hepatology,*

Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama

Corresponding author : Hiroaki Oka

Pharmacovigilance Department, Shionogi & Co., Ltd.

9F, Nissay Yodoyabashi East, 3-13, Imabashi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0042, Japan

Abstract

Objective : The objective of this study was to comprehensively evaluate the safety and effectiveness of naldemedine tosilate for opioid-induced constipation (OIC) in the real world.

Subjects and Methods : Using the results of a drug-use results survey targeting cancer patients and a specific drug-use results survey targeting non-cancer chronic pain patients in Japan, the safety and effectiveness of naldemedine tosilate were evaluated by subgroups based on age, and the opioid types used at the start of the naldemedine tosilate treatment.

Results : In the safety analysis of 1525 cases, adverse events were observed in 173 cases, with diarrhea (121 cases) being the most common. Prevalence of adverse events and diarrhea did not differ by subgroups. In the effectiveness analysis of 1256 cases, consistent with previous reports, improvement in bowel movement frequency and condition (ranging from 74.8% to 83.1% and 80.0% to 88.4%, respectively) was

observed from week 2 to 12, with no differences observed among subgroups.

Conclusion : In the real-world setting, naldemedine tosylate demonstrated good safety and effectiveness for OIC patients with both cancer and non-cancer chronic pain.

(受理日 : 2024年1月24日)