

原 著

高齢者を含む非がん性慢性疼痛患者を対象とした 弱オピオイド鎮痛薬処方後の消化器系有害事象に対する 処方実態の探索的観察研究

余 田 貴 洋¹
和 田 志穂美¹
園 山 拓 洋²
惟 高 裕 一³
李 新 一⁴

要 旨

オピオイド鎮痛薬を使用する非がん性慢性疼痛患者において、オピオイド誘発性便秘症や悪心・嘔吐等の消化器系有害事象は、QOL、治療アドヒアランスを低下させ得る。しかし、高齢者を含む実臨床集団における薬剤処方の実態は十分に明らかではない。本研究は、弱オピオイド鎮痛薬開始後の消化器系有害事象に対する薬剤処方を把握するため、単一施設の電子カルテ情報を用いた観察研究を実施した。2017年4月～2025年7月に弱オピオイド鎮痛薬を新規処方された非がん性慢性疼痛患者のうち、処方日前28日間に便秘薬処方歴のない1027例を対象とした。弱オピオイド鎮痛薬開始時の便秘薬処方に基づき、便秘薬なし、ナルデメジン処方、その他便秘薬処方の3群に分類し、便秘薬処方調整、弱オピオイド鎮痛薬の14日継続状況、便秘薬のoptimal regimen到達までの期間を評価した。ナルデメジン処方群では便秘薬の処方調整が少なく、治療継続状況も良好で、optimal regimen到達までの期間が短い傾向であった。以上より、弱オピオイド鎮痛薬開始時のナルデメジン処方は、便秘治療の調整負担を軽減し、治療継続を支援する可能性が示唆された。

1：塩野義製薬株式会社 メディカルアフケアーズ部 2：同 メディカルサイエンス部

3：同 データサイエンス部 4：医療法人社団真療会 野田病院

責任著者連絡先：塩野義製薬株式会社 メディカルアフケアーズ部 和田志穂美

E-mail : shihomi.wada@shionogi.co.jp

はじめに

非がん性慢性疼痛の疼痛管理においては、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）などで十分な鎮痛効果が得られない症例に対し、オピオイド鎮痛薬が使用されてきた¹⁾。オピオイド鎮痛薬は中枢神経系の μ オピオイド受容体（ μ -opioid receptor：MOR）を介して強力な鎮痛効果を発揮する一方で、消化管運動の抑制などを介して消化器系有害事象を引き起こすことが知られている。なかでも、オピオイド誘発性便秘症（opioid-induced constipation：OIC）は代表的な消化器症状の1つである。オピオイドを使用する非がん性慢性疼痛患者におけるOICの発症率は約40～60%と報告されており、実臨床調査においても、いきみや硬便感等の便秘症状が確認されている^{2)~4)}。また、オピオイド鎮痛薬使用に伴う悪心・嘔吐（opioid-induced nausea and vomiting：OINV）の発症率は約25～40%と報告されている⁵⁾⁶⁾。これらの消化器系有害事象は患者の生活の質（quality of life：QOL）を著しく低下させ、オピオイド治療の継続や治療アドヒアランスに悪影響を及ぼす可能性があることから、実臨床における消化器系症状に対する薬剤処方の実態を把握することは重要である。

オピオイドは、消化管に存在するMORの活性化を介して便秘を生じさせる。このMORの活性化により、腸管神経からのアセチルコリン放出が抑制され、分泌運動ニューロンの活動が低下し、その結果、腸管運動が減少し水分吸収が増加することが便秘の原因と考えられている。鎮痛作用を担う中枢のMORとは異なり、末梢のMORは腸管機能障害を独立して媒介することが、動物モデルにおける末梢MOR選択的アゴニスト/アンタゴニスト試験によって示されている⁷⁾。

従来の浸透圧性下剤や刺激性下剤は症状に対する対症療法であり、オピオイドの末梢

MORを介した生理作用を抑制するものではないため、オピオイドによる腸管運動および分泌の低下に直接作用する治療ではない⁸⁾。一方、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬（peripherally acting μ -opioid receptor antagonist：PAMORA）は、末梢MORを選択的に拮抗することにより、中枢における鎮痛効果を損なうことなく、オピオイドによる腸管機能障害を是正し、排便機能の持続的な改善を目的として開発された。PAMORAの一種であるナルデメジン（naldemedine、商品名：スインプロイク[®]）は、がん性疼痛および非がん性疼痛患者を対象とした複数の臨床試験や市販後調査によって、OICに対する有効性と安全性が示されている⁹⁾¹⁰⁾。

日本では、非がん性慢性疼痛患者に対してトラマドールなどの弱オピオイド鎮痛薬が広く使用されている。弱オピオイド鎮痛薬使用患者における便秘薬の処方パターンについては、これまでに保険請求データを用いたデータベース研究が報告されている¹¹⁾。しかし、当該研究は主に企業健保加入者を中心としたレセプトデータベースを用いており、65歳未満の患者が大半を占める集団を対象としている点が限界として指摘されている。非がん性慢性疼痛は高齢者に多く認められる疾患であるにもかかわらず、高齢患者が十分に含まれていない集団では、弱オピオイド鎮痛薬開始時におけるOICの予防的介入の実態や、ナルデメジンと従来型下剤の処方状況を実臨床に即して評価することは困難であり、その報告は限定的である¹²⁾。

そこで本研究では、高齢患者を含む実臨床集団を対象とした電子カルテ情報を用い、非がん性慢性疼痛患者における弱オピオイド鎮痛薬の新規処方開始時の便秘薬処方に基づいて群分けを行い、便秘薬の処方実態（初期処方およびその後の変更状況）、および弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況について明らかにすることを目的とした。

I 方法

1. 研究デザインおよび研究参加者

2017年4月から2025年7月までの期間に、医療法人社団真療会 野田病院整形外科において、非がん性慢性疼痛に対して弱オピオイド鎮痛薬の処方新たな開始した患者を対象とし、電子カルテの既存情報を用いた観察研究を実施した。

弱オピオイド鎮痛薬の初回処方日をコホート組み入れ日（起点日）とし、観察期間は最大12週間とした。観察終了日は、起点日から12週間後または弱オピオイド鎮痛薬の処方終了日のいずれか早い日付と定義し、処方終了時点で観察打ち切りとした。

これらの患者のうち、起点日前28日間に便秘薬の処方歴のない者を研究参加者とし、解析対象とした。除外基準は、(1)研究参加に関してオプトアウトによる拒否の申出があった者、(2)起点日前28日間にオピオイド鎮痛薬の処方歴を有する、または当該期間における来院が確認できず処方歴の有無を確認できない者、(3)起点日以前にがん（上皮内がんを除く）の診断を有する者、(4)起点日後13週以降の来院が確認できず、12週時点での評価が不可能な者、(5)年齢、性別、疼痛の原疾患、弱オピオイド鎮痛薬の処方情報（処方日、薬剤名、処方量）のいずれかが欠損している者とした。

2. データ収集

電子カルテシステムより抽出したデータは、臨床情報匿名加工ツールCoNaxs（株式会社4DIN、東京、日本）を用いて仮名化し、セキュアなクラウド環境上の臨床情報分析支援プラットフォーム SIMPRESEARCH[®]（株式会社4DIN）に格納した。

収集したデータ項目は、研究参加者基本情報（年齢、性別）、病名情報（疼痛の原疾患、併存症）、および薬剤情報であった。薬剤情報には、弱オピオイド鎮痛薬、便秘薬、制吐剤に関する処方日、薬剤名、処方期間、投与量を

含めた。

3. 薬剤の定義

本研究では、成分名、作用機序および薬効分類に基づき、以下の薬剤を解析対象として定義した。

- ・弱オピオイド鎮痛薬：コデイン、トラマドール、およびトラマドール・アセトアミノフェン配合剤、ブプレノルフィン、ペンタゾシン
- ・強オピオイド鎮痛薬：モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、タペンタドール、ヒドロモルフォン、メサドン
- ・便秘薬：ナルデメジン（ナルデメジントシル酸塩）、浸透圧性下剤（酸化マグネシウム、ラクツロース、ポリエチレングリコール、硫酸マグネシウム水和物）、刺激性下剤（ピサコジル、センナ、センノシド、ピコスルファート）、その他の便秘薬〔リナクロチド、ルビプロストン、漢方薬（大黃甘草湯、大建中湯、麻子仁丸）、エロピキシバット、グリセリン浣腸、ヒマシ油、その他WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類においてA06（便秘薬）に該当する薬剤〕
- ・制吐剤：プロクロルペラジン、クロルプロマジン、ハロペリドール、ジフェンヒドรามミン、クロルフェニラミン、メトクロプラミド、ドンペリドン、リスベリドン、オランザピン、オンダンセトロン、アプレピタント、モサプリド、その他WHO ATC分類においてA04（鎮吐薬と制嘔吐薬）に該当する薬剤

4. 対象群の分類（コホートの設定）

研究参加者は、起点日における便秘薬の処方状況に基づき、以下の3群（コホート）に分類した（図1）。

- ・コホート1：起点日に便秘薬の処方がない研究参加者
- ・コホート2：起点日にナルデメジンが処方された研究参加者
- ・コホート3：起点日にナルデメジン以外の便秘薬（浸透圧性・刺激性下剤など）が処

方された研究参加者

さらに、起点日にはナルデメジンが処方されていなかった研究参加者（コホート1またはコホート3）で、観察期間中に新たにナルデメジンが追加処方された者を、「ナルデメジン追加集団」として定義し、別途解析を行った。

Optimal regimen到達までの期間の解析では、各コホートのうち、便秘薬の処方が認められ、かつ当該便秘薬の処方開始日から28日以上観察期間を有する研究参加者を抽出し、それぞれをコホート1 (L)、コホート2 (L)、コホート3 (L) と定義した。

5. 評価項目

本研究では、便秘薬の処方状況に基づいて設定した各コホート間で、以下の評価項目について比較検討を行った。

1) 便秘薬の処方実態の評価

起点日後最大12週間の観察期間において、便秘薬の新規処方状況、便秘薬の種類、ならびに便秘薬の追加、増量、変更、減量・中止の有無を評価した。

2) 弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況の評価（補足的解析）

弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況は、起点日後14日の時点で当該薬剤の処方が継続している研究参加者の割合として算出した。また、制吐剤が弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況に影響を与える可能性を考慮し、起点日における制吐剤処方の有無別に、治療継続状況を評価した。

3) 便秘薬の optimal regimen に到達するまでの期間の評価

便秘薬の新規処方、追加、増量、変更、減量・中止が行われた後、28日間にわたり新たな処方変更が行われなかった便秘薬の処方状態を、当該研究参加者における optimal regimen（最適便秘薬治療）と定義した。Optimal regimen に該当する便秘薬の処方開始日を optimal regimen に到達した日と定義し、便

秘薬の処方開始日から当該日までの期間を optimal regimen に到達するまでの期間として算出した。

6. 統計解析方法

研究参加者背景、便秘薬の処方実態、弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況については、連続変数には要約統計量、カテゴリ変数には頻度集計を用いて記述的に評価した。Optimal regimen に到達するまでの期間については、Kaplan-Meier 法を用いて、optimal regimen 到達までの累積到達割合を各コホートで算出した。

データの解析には、R (R Foundation for Statistical Computing, ver.4.1.3, Vienna, Austria)¹³⁾を使用した。

7. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則るとともに、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、医療法人社団たかはしクリニック倫理審査委員会において承認を得て実施した（承認番号：RKC00539、審議実施日2024年10月15日）。本研究は既存情報を用いた観察研究であり、研究参加者個人を特定しない形でデータを扱ったため、個別のインフォームド・コンセントは取得せず、オプトアウト方式を採用した。個人情報保護の観点から、解析に用いたすべてのデータは仮名化した上で取り扱った。

II 結果

1. 研究参加者の概要

2017年4月から2025年7月までに、医療法人社団真療会 野田病院整形外科で弱オピオイド鎮痛薬が初めて処方された研究参加者は2053例であった（図1）。この集団から、除外基準に該当した902例を除外し、1151例を解析対象とした。このうち、起点日の前日から過去28日以内に便秘薬の処方歴がなかった研

究参加者は1027例であった。

これらの研究参加者を、起点日における便秘薬の処方状況に基づいて分類したところ、便秘薬の処方がなかった研究参加者は996例（コホート1）、ナルデメジンが処方されていた研究参加者は23例（コホート2）、ナルデメジン以外の便秘薬が処方されていた研究参加者は8例（コホート3）であった。また、コホート1またはコホート3に該当し、観察期間中にナルデメジンが新たに追加処方された研究参加者は10例（ナルデメジン追加集団）であった（図1）。

研究参加者の背景を表1に示す。以下、数値はコホート1、コホート2、コホート3、ナルデメジン追加集団の順に示す。平均年齢は、それぞれ66.6歳、71.3歳、77.9歳、74.9歳であり、女性の割合はそれぞれ54.6%、43.5%、100.0%、50.0%であった。疼痛原疾患の内訳では、腰痛の割合は56.7%、60.9%、75.0%、80.0%であった。関節痛の割合は51.1%、34.8%、87.5%、60.0%、神経障害性疼痛の割合は12.9%、8.7%、37.5%、0.0%であった。併存症として便秘を有する者は、8.2%、34.8%、75.0%、30.0%であり、腸のその他の疾患（ICD10：K55-K64）を有する者は10.7%、100.0%、75.0%、30.0%であった。弱オピオイド鎮痛薬の内訳では、トラマドールの処方割合は43.0%、95.7%、62.5%、40.0%、トラマドール・アセトアミノフェン配合剤の処方割合は55.1%、4.3%、37.5%、60.0%であった。起点日を含む過去28日以内に制吐剤の処方があった割合は38.0%、0.0%、37.5%、10.0%であった。一方で、便秘および腸のその他の疾患以外の併存症、弱オピオイド鎮痛薬以外の鎮痛薬の処方状況、ならびに鎮痛薬・便秘薬・制吐剤以外のその他の併用薬剤の処方状況については、コホート間で顕著な差は認められなかった（補足表1）。

2. 便秘薬の処方実態

コホート1、コホート2、コホート3において、観察期間が2日以上の研究参加者を対象

に、観察期間中の便秘薬処方調整の有無およびその内訳を検討した（表2）。便秘薬の追加は、コホート1、コホート2、コホート3の順に61例（6.1%）、1例（4.3%）、2例（25.0%）であった。コホート1において便秘薬の追加が行われた61例を対象として内訳を見ると、便秘薬の増量は6例（9.8%）、変更は10例（16.4%）、減量・中止は19例（31.1%）であった。一方、コホート2およびコホート3では、便秘薬の変更はそれぞれ1例（4.3%）、2例（25.0%）であり、増量および減量・中止はいずれも1例以下であった。

3. 弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況

本研究の参加者は、14日以上疼痛継続が想定される慢性疼痛を有する患者群である。起点日後14日時点における弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況は、コホート1、コホート2、コホート3でそれぞれ77.9%（776/996例）、91.3%（21/23例）、62.5%（5/8例）であった（表3）。

次に、継続状況に差が見られたことから、関連要因を検討するための追加解析を行った。治療継続に影響を及ぼす可能性のある要因として、悪心・嘔吐への対応の影響を検討した。起点日における制吐剤処方の有無別の研究参加者背景を表1と補足表1に示す。コホート2では全例で起点日に制吐剤の処方は認められなかった。コホート1とコホート3では、起点日に制吐剤処方があった研究参加者の割合は36.9%（368/996例）と37.5%（3/8例）であった。また、コホート1、コホート3の起点日に制吐剤処方ありの集団で、平均年齢はそれぞれ67.2歳と84.7歳であり、女性の割合は56.0%と100.0%であった。弱オピオイド鎮痛薬としてトラマドール・アセトアミノフェン配合剤の使用割合は、60.6%と66.7%であった。

起点日における制吐剤処方の有無別に治療継続状況を評価したところ、コホート1では制吐剤処方ありの集団で80.7%（297/368例）、処方なしの集団で76.3%（479/628例）であっ

表1 研究

| 項目 | | コホート 1, 2, 3 合計 (N = 1027) | |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------|
| 年齢 (歳) | 平均値 | 66.7 | |
| | 標準偏差 | 15.3 | |
| | 最小値 | 19 | |
| | 中央値 | 70.0 | |
| | 最大値 | 100 | |
| 性別 | 男性 | n (%) | 465 (45.3) |
| | 女性 | n (%) | 562 (54.7) |
| 疼痛原疾患 ^{※2} | 腰痛 | n (%) | 585 (57.0) |
| | 関節痛 | n (%) | 524 (51.0) |
| | 神経障害性疼痛 | n (%) | 133 (13.0) |
| | 非がん性慢性疼痛 | n (%) | 907 (88.3) |
| | その他の非がん性疼痛 | n (%) | 4 (0.4) |
| | 捻挫, 骨折, 靭帯損傷 | n (%) | 233 (22.7) |
| 便秘 | あり | n (%) | 96 (9.3) |
| 併存症 | 腸のその他の疾患 ^{※3} | n (%) | 136 (13.2) |
| 弱オピオイド鎮痛薬 (初回処方) | トラマドール (内服) | n (%) | 455 (44.3) |
| | トラマドール・アセトアミノフェン配合剤 | n (%) | 553 (53.8) |
| | ブプレノルフィン | n (%) | 19 (1.9) |
| 弱オピオイド鎮痛薬初回処方量 (mg) (トラマドール換算) | 平均値 | 63.43 | |
| | 標準偏差 | 29.08 | |
| | 最小値 | 25.0 | |
| | 中央値 | 50.00 | |
| | 最大値 | 200.0 | |
| 制吐剤 (起点日含む過去28日以内) | あり | n (%) | 381 (37.1) |

※1：コホート1またはコホート3のうち、観察期間中にナルデメジンが追加処方された研究参加者

※2：研究参加者1人につき、複数項目該当

※3：ICD10：K55-K64

弱オピオイド鎮痛薬初回処方時の研究参加者背景を、起点日における便秘薬および制吐剤処方状況別に示す。

参加者背景表

| コホート1 | | | コホート2 | コホート3 | | | ナルデメジン 追加集団 ^{*1} |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| 全例 (N=996) | 起点日に 制吐剤あり (N=368) | 起点日に 制吐剤なし (N=628) | 全例/ 起点日に 制吐剤なし (N=23) | 全例 (N=8) | 起点日に 制吐剤あり (N=3) | 起点日に 制吐剤なし (N=5) | 全例 (N=10) |
| 66.6 | 67.2 | 66.2 | 71.3 | 77.9 | 84.7 | 73.8 | 74.9 |
| 15.3 | 16.1 | 14.8 | 14.3 | 10.9 | 8.1 | 10.9 | 6.2 |
| 19 | 21 | 19 | 37 | 60 | 79 | 60 | 64 |
| 70.0 | 70.0 | 70.0 | 74.0 | 80.0 | 81.0 | 70.0 | 75.0 |
| 100 | 100 | 95 | 96 | 94 | 94 | 88 | 83 |
| 452 (45.4) | 162 (44.0) | 290 (46.2) | 13 (56.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (50.0) |
| 544 (54.6) | 206 (56.0) | 338 (53.8) | 10 (43.5) | 8 (100.0) | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (50.0) |
| 565 (56.7) | 209 (56.8) | 356 (56.7) | 14 (60.9) | 6 (75.0) | 1 (33.3) | 5 (100.0) | 8 (80.0) |
| 509 (51.1) | 200 (54.3) | 309 (49.2) | 8 (34.8) | 7 (87.5) | 2 (66.7) | 5 (100.0) | 6 (60.0) |
| 128 (12.9) | 42 (11.4) | 86 (13.7) | 2 (8.7) | 3 (37.5) | 2 (66.7) | 1 (20.0) | 0 (0.0) |
| 877 (88.1) | 330 (89.7) | 547 (87.1) | 22 (95.7) | 8 (100.0) | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 9 (90.0) |
| 4 (0.4) | 4 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 222 (22.3) | 104 (28.3) | 118 (18.8) | 8 (34.8) | 3 (37.5) | 1 (33.3) | 2 (40.0) | 2 (20.0) |
| 82 (8.2) | 35 (9.5) | 47 (7.5) | 8 (34.8) | 6 (75.0) | 2 (66.7) | 4 (80.0) | 3 (30.0) |
| 107 (10.7) | 44 (12.0) | 63 (10.0) | 23 (100.0) | 6 (75.0) | 2 (66.7) | 4 (80.0) | 3 (30.0) |
| 428 (43.0) | 137 (37.2) | 291 (46.3) | 22 (95.7) | 5 (62.5) | 1 (33.3) | 4 (80.0) | 4 (40.0) |
| 549 (55.1) | 223 (60.6) | 326 (51.9) | 1 (4.3) | 3 (37.5) | 2 (66.7) | 1 (20.0) | 6 (60.0) |
| 19 (1.9) | 8 (2.2) | 11 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 63.68 | — | — | 53.80 | 59.38 | — | — | — |
| 29.34 | — | — | 15.74 | 22.90 | — | — | — |
| 25.0 | — | — | 25.0 | 25.0 | — | — | — |
| 50.00 | — | — | 50.00 | 75.00 | — | — | — |
| 200.0 | — | — | 112.5 | 75.0 | — | — | — |
| 378 (38.0) | 368 (100.0) | 10 (1.6) | 0 (0.0) | 3 (37.5) | 3 (100.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) |

表2 便秘薬の処方変更状況

| 項目 | | コホート1 全例 (N=996) | コホート2 全例 (N=23) | コホート3 全例 (N=8) |
|-------------------------|-------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| 観察期間の日数2日以上 | n | 993 | 23 | 8 |
| 便秘薬の追加 ^{*1} | n (%) | 61 (6.1) | 1 (4.3) | 2 (25.0) |
| 便秘薬の増量 ^{*2} | n (%) | 6 (9.8) | 0 (0.0) | 1 (12.5) |
| 便秘薬の変更 ^{*2} | n (%) | 10 (16.4) | 1 (4.3) | 2 (25.0) |
| 便秘薬の減量・中止 ^{*2} | n (%) | 19 (31.1) | 1 (4.3) | 1 (12.5) |

※1：分母は観察期間の日数2日以上の研究参加者数

※2：分母は観察期間の日数2以上の便秘薬を処方された研究参加者数

(コホート1：便秘薬を新たに追加した研究参加者，コホート2および3：全例)

観察期間中における便秘薬の追加，増量，変更，減量・中止が認められた研究参加者の割合を，コホート別に示す。

表3 観察期間の概要

| 項目 | | コホート 1, 2, 3 合計 (N = 1027) | コホート1 全例 (N = 996) | コホート2 全例 (N = 23) | コホート3 全例 (N = 8) |
|--|-------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| 観察期間 (日) | 平均値 | 37.0 | 36.9 | 42.0 | 31.9 |
| | 標準偏差 | 29.5 | 29.5 | 27.9 | 30.1 |
| | 最小値 | 1 | 1 | 7 | 5 |
| | 中央値 | 28.0 | 26.5 | 35.0 | 17.0 |
| | 最大値 | 84 | 84 | 84 | 84 |
| 観察期間 14 日以上 | n (%) | 802 (78.1) | 776 (77.9) | 21 (91.3) | 5 (62.5) |
| 観察期間中便秘薬処方あり | n (%) | 92 (9.0) | 61 (6.1) | 23 (100.0) | 8 (100.0) |
| 観察期間中ナルデメジン処方あり | n (%) | 33 (3.2) | 10 (1.0) | 23 (100.0) | 0 (0.0) |
| 便秘薬処方から観察終了までの期間 (日) | n | 92 | 61 | 23 | 8 |
| | 平均値 | 41.2 | 42.1 | 42.0 | 31.9 |
| | 標準偏差 | 23.9 | 21.5 | 27.9 | 30.1 |
| | 最小値 | 1 | 1 | 7 | 5 |
| | 中央値 | 38.0 | 42.0 | 35.0 | 17.0 |
| | 最大値 | 84 | 83 | 84 | 84 |
| 便秘薬処方から観察終了までの期間 28 日以上 ^{*1} | n (%) | 63 (68.5) | 45 (73.8) | 15 (65.2) | 3 (37.5) |

※1：分母は観察期間中便秘薬処方ありの研究参加者数

研究参加者の弱オピオイド鎮痛薬処方，または便秘薬処方からの観察期間および観察期間中の便秘薬処方状況を，コホート別に示す。

表4 起点日における制吐剤処方の有無別にみた観察期間の概要

| 項目 | | コホート 1, 2, 3 合計 (N=1027) | コホート1 (N=996) | | コホート2 (N=23) | | コホート3 (N=8) | |
|---------------|-------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | 起点日に 制吐剤あり (N=368) | 起点日に 制吐剤なし (N=628) | 起点日に 制吐剤あり (N=0) | 起点日に 制吐剤なし (N=23) | 起点日に 制吐剤あり (N=3) | 起点日に 制吐剤なし (N=5) |
| 観察期間 (日) | 平均値 | 37.0 | 38.6 | 36.0 | — | 42.0 | 49.7 | 21.2 |
| | 標準偏差 | 29.5 | 29.8 | 29.3 | — | 27.9 | 40.5 | 19.5 |
| | 最小値 | 1 | 1 | 1 | — | 7 | 5 | 7 |
| | 中央値 | 28.0 | 28.0 | 23.0 | — | 35.0 | 60.0 | 14.0 |
| | 最大値 | 84 | 84 | 84 | — | 84 | 84 | 55 |
| 観察期間 14日以上 | n (%) | 802 (78.1) | 297 (80.7) | 479 (76.3) | — | 21 (91.3) | 2 (66.7) | 3 (60.0) |

研究参加者の観察期間の概要を、制吐剤処方の有無別に示す。

表5 便秘薬処方開始から optimal regimen 到達までの期間

| 項目 | | コホート 1 (L), 2 (L), 3 (L) 合計 (N=63) | コホート1 (L) (N=45) | コホート2 (L) (N=15) | コホート3 (L) (N=3) | ナルデメジン 追加集団 ^{※1} (L) (N=7) |
|--------------------------------|-------|---|------------------------|------------------------|-----------------------|---|
| optimal regimenあり | n (%) | 56 (88.9) | 39 (86.7) | 14 (93.3) | 3 (100.0) | 6 (85.7) |
| optimal regimen 到達までの期間 (日) | 平均値 | 4.8 | 5.6 | 1.5 | 10.0 | 1.0 |
| | 標準偏差 | 7.9 | 8.9 | 1.9 | 9.0 | 0.0 |
| | 最小値 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 中央値 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 10.0 | 1.0 |
| | 最大値 | 43 | 43 | 8 | 19 | 1 |

(L)：便秘薬の処方が認められ、かつ便秘薬の処方開始日から28日以上観察期間を有する研究参加者
 ※1：コホート1またはコホート3のうち、観察期間中にナルデメジンが追加処方された研究参加者
 便秘薬の処方開始から optimal regimen 到達までの期間を、コホート別に示す。

た(表4)。同様に、コホート3では、制吐剤処方ありの集団で66.7% (2/3例)、処方なしの集団で60.0% (3/5例)であった。一方、コホート2では全例で起点日に制吐剤の処方は認められず、治療継続状況は91.3% (21/23例)であった。

4. 便秘薬の optimal regimen に到達するまでの期間

便秘薬の処方開始日から28日以上観察期間を有する研究参加者は、コホート1 (L) 45例、コホート2 (L) 15例、コホート3 (L) 3例であった。これらを対象に、各コホートにおける optimal regimen 到達までの期間を評価した(表5)。Optimal regimen に到達した

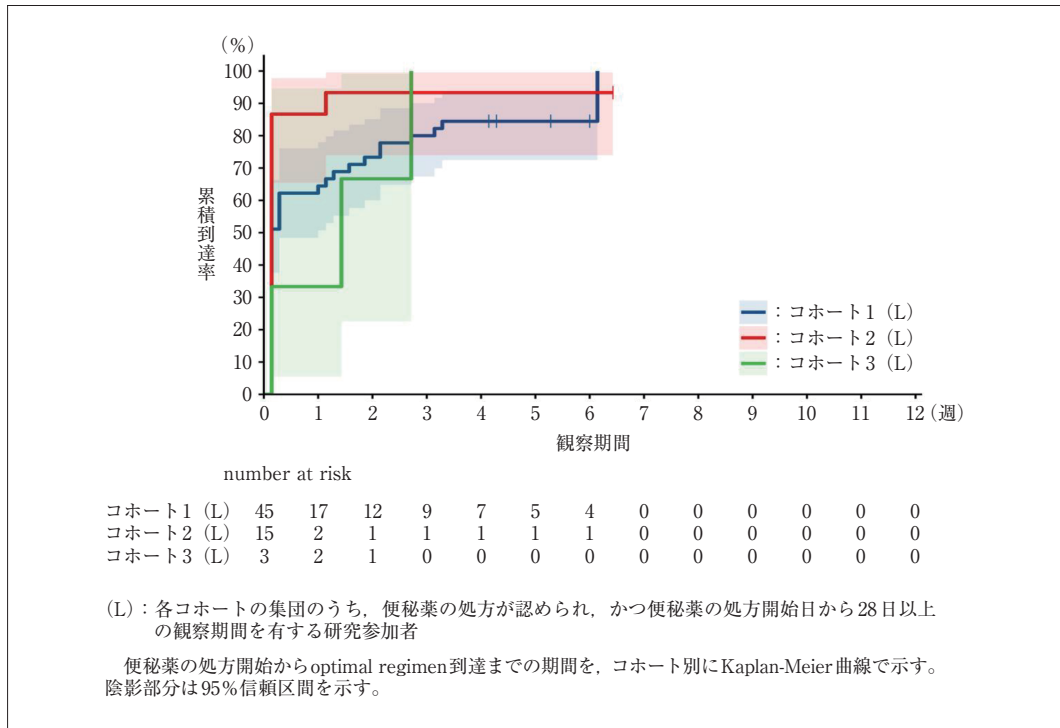


図2 便秘薬処方開始からoptimal regimen到達までの期間 (Kaplan-Meier曲線)

研究参加者は、それぞれのコホートで39例 (86.7%)、14例 (93.3%)、3例 (100.0%) であった。また、optimal regimen到達までの平均日数 (平均±標準偏差) は5.6±8.9日、1.5±1.9日、10.0±9.0日であり、中央値 (最小値-最大値) は1.0日 (1-43日)、1.0日 (1-8日)、10.0日 (1-19日) であった。

また、ナルデメジン追加集団では、28日以上
の観察期間を有する7例のうち6例 (85.7%)
でoptimal regimenに到達しており、その到達日はすべて1.0日 (ナルデメジン追加処方
日当日) であった (表5)。

Kaplan-Meier曲線を用いて、コホート1
(L)、コホート2 (L)、コホート3 (L) にお
けるoptimal regimen到達までの期間を比較し
たところ、コホート2 (L) の曲線は、他のコ
ホートと比較して、到達までの期間が短い方
向に位置していた (図2)。

III 考 察

本研究は、非がん性慢性疼痛患者において
弱オピオイド鎮痛薬を新規に開始した際の便
秘薬処方の実態を、電子カルテ情報を用いて
検討した。

研究参加者背景および便秘薬の初期処方状
況から、弱オピオイド鎮痛薬処方開始時 (起
点日) にナルデメジンが処方された群 (コホー
ト2) では、起点日に便秘薬の処方がなかった
群 (コホート1) と比べて年齢が高く、疼痛原
疾患として腰痛を有し、併存症として便秘を
有する研究参加者の割合が高い傾向が見られ
た (表1)。また、同群では全例において腸管
機能に関連する疾患の併存が認められた。こ
れらの研究参加者は、便秘リスクが高い集団
であった可能性があり、起点日時点の患者背
景や併存症を踏まえて、OICの発症を懸念し

た予防的な便秘薬処方が行われていた可能性を示唆する所見である。一方で、弱オピオイド鎮痛薬開始時のナルデメジンの予防的投与は適応外使用に該当する。そのため、本研究で観察されたナルデメジン処方例は、過去にOICを発症した既往や便秘を有する併存症など、便秘リスクが高い患者背景を踏まえた臨床判断に基づく処方であった可能性が高い。

処方開始時に便秘薬が併用されなかった研究参加者（コホート1）では、観察期間中に便秘薬の追加を要した研究参加者は少数にとどまり、大多数の研究参加者では便秘薬を必要としなかった。この結果は、弱オピオイド鎮痛薬使用患者すべてに一律の予防的便秘治療が必要であるとは限らないことを示している。コホート1の研究参加者は、年齢が比較的低く、併存症として便秘を有する割合も低いなど、背景因子として便秘リスクが相対的に低かった可能性があり、これらが便秘薬介入が少なかった一因である可能性も考えられる。一方で、便秘薬が処方されなかった研究参加者においても、実際には便秘症状が医療者に十分に把握されず、治療介入に至っていない可能性も考えられる。先行研究では、オピオイド鎮痛薬処方時に便秘について十分な説明が行われていない例や、フォローアップ時に便秘症状が十分に確認されていない例が一定数存在すること、また便秘を認識しているにもかかわらず医療者に相談しない患者が少なくないことが報告されている³⁾。こうした診療上の背景が、本研究において便秘薬の介入が行われなかった研究参加者の一部に影響している可能性がある。

便秘薬処方後における便秘薬の処方調整実態を検討した結果、ナルデメジン処方群では、他の便秘薬使用群と比較して便秘薬の追加、増量、変更が少なく、初期効果の安定性や用量調整を必要としない薬剤特性、忍容性の良好さが示唆された。一方で、減量・中止例も認められ、症状の改善や有害事象の出現など、

個々の症状に応じた調整が行われていた可能性がある。

弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況については、起点日後14日時点において、ナルデメジン処方群で高い傾向が認められた。早期に疼痛が改善した結果として投与が終了した症例が一定数含まれている可能性を否定できないものの、治療継続に影響を及ぼす要因としては、悪心・嘔吐を含む消化器系有害事象への対応が重要であると考えられる¹⁴⁾。本研究では、ナルデメジン処方群において、起点日時点で制吐剤が処方されていない研究参加者が全例であったにもかかわらず、比較的良好的な治療継続状況が認められた。この所見は、便秘の適切な管理が、結果として悪心・嘔吐を含む消化器症状全体のマネジメントに間接的に寄与している可能性を示唆するものである¹⁵⁾¹⁶⁾。加えて、ナルデメジンが消化管機能の改善を介して悪心・嘔吐症状の軽減に寄与した可能性も考えられる¹⁶⁾。

なお、コホート1では女性が過半数を占め、コホート3では全例が女性であり、両コホートともに起点日に制吐剤が処方されていた研究参加者では、弱オピオイド鎮痛薬としてトラマドール・アセトアミノフェン配合剤の使用が約6割を占めていた（表1）。これらの背景因子から、悪心・嘔吐への懸念を考慮して制吐剤が併用されていた可能性が考えられる。一方、制吐剤処方の有無によって、治療継続状況に顕著な差は認められなかった。これはOINVに対して制吐剤の予防投与が無効であるとの先行研究と一致するものであった¹⁷⁾。

便秘薬のoptimal regimen到達までの期間を検討した結果、ナルデメジン処方群では、到達までの期間が短い傾向が認められた。弱オピオイド鎮痛薬開始後に新たにナルデメジンが追加処方された研究参加者は例数が限られているものの、追加後早期にoptimal regimenに到達する症例が観察された。これらの所見から、ナルデメジン導入は便秘治療の安定化

に寄与し、導入時期にかかわらず、便秘コントロールの調整負担を軽減し得る可能性が示唆される。ガイドラインでは、便秘治療において多様な薬剤選択肢が推奨されている一方で、患者ごとの反応性の違いから標準化された調整が困難であることも指摘されている¹⁾²⁾¹⁸⁾。このような状況において、1日1回投与で病態に即した作用を有するナルデメジンの特徴は、実臨床において一定の利点を有すると考えられる¹⁹⁾。

本研究は単一施設で実施したことから、解析対象とした研究参加者には偏りが生じている可能性があり一般化可能性に限界がある。既存情報を用いた観察研究であることから、観察された結果は仮説を提案する根拠にはなるが、検証的な結果として解釈することはできない。また、本研究では便秘症状や悪心・嘔吐の重症度を患者報告アウトカムとして直接評価していない点に限界がある。具体的には、便秘薬や制吐剤の処方データに基づく評価は、症状の発現そのものを直接捉えるものではなく、予防的処方や他の適応による処方を区別できないことから、便秘や悪心・嘔吐の発生状況を過大または過小に評価している可能性がある。さらに、OTC薬や院外処方、非薬物療法による対応は解析に含まれておらず、実際の症状マネジメントの全体像を十分に反映できていない可能性もある。加えて、コホート3およびナルデメジン追加集団はいずれも例数が少なく、症例構成の影響を受けやすいため、観察された結果は不安定となる可能性がある。そのため、これらの結果については探索的知見として慎重に解釈する必要がある。

一方で、本研究はこれまで十分に明らかにされてこなかった高齢者を含む非がん性慢性疼痛患者において、弱オピオイド鎮痛薬開始時の便秘薬処方実態と、その後の処方調整を経てoptimal regimenに到達するまでの過程を、電子カルテに基づく実臨床データを用い

て評価した点に意義がある。便秘薬の初期選択から処方調整、optimal regimen到達までを一連の治療過程として捉えたことで、実臨床に即した便秘治療の実態を明らかにし、今後の臨床判断や研究立案に資する基礎的情報を提供するものと考えられる。

結 論

本研究に参加した非がん性慢性疼痛患者のうち、弱オピオイド鎮痛薬開始時に便秘薬が処方されていなかった場合、その後の便秘薬介入は少なかった。一方、開始時にナルデメジンが処方されていた場合は、便秘治療の調整が比較的少なく、弱オピオイド鎮痛薬の治療継続状況も良好な傾向が観察された。なお、ナルデメジンの予防的投与は適応外使用に該当するため、実臨床においては、過去にOICを発症した既往を有するなど、便秘リスクの高い患者背景を考慮した上で、適正に使用することが重要である。

<謝辞>

本研究にご協力いただいた医療法人社団真療会 野田病院の医療スタッフの皆様へ深く感謝申し上げます。また、SIMPRESARCH[®]を用いたデータベース構築と集計、および本稿の執筆支援を行った株式会社4DINに深く感謝申し上げます。

利益相反

本研究の実施および結果の公表は、塩野義製薬株式会社からの資金提供により行われた。ナルデメジン（スインプロイク[®]錠）は塩野義製薬株式会社が販売する医薬品であるが、同社は本研究におけるデータ収集および集計には関与していない。和田志穂美、余田貴洋、園山拓洋、および惟高裕一は塩野義製薬株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編. 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3版. 文光堂 : 2024.
- 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(1) : 7-20.
- 3) Sonohata M, Wada S, Koretaka Y, et al. A survey of the incidence of constipation in patients with chronic non-cancer pain using opioid analgesics in Japan. *Pain Ther.* 2022 ; 11(3) : 845-59.
- 4) Hashimoto A, Morioka Y, Wada S, et al. Incidence of opioid-induced constipation in non-cancer patients using weak opioids for chronic pain in Japan : a cohort study. *Sci Rep.* 2025 ; 15(1) : 17397.
- 5) Campora E, Merlini L, Pace M, et al. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage.* 1991 ; 6(7) : 428-30.
- 6) Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 ; 29(11) : 704-10.
- 7) Shook JE, Pelton JT, Hrubby VJ, Burks TF. Peptide opioid antagonist separates peripheral and central opioid antitransit effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 ; 243(2) : 492-500.
- 8) Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, Magnusson P. The use of peripheral μ -opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation : An update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther.* 2020 ; 14 : 1009-25.
- 9) 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(5) : 987-94.
- 10) 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. *新薬と臨牀* 2023 ; 72 : 201-31.
- 11) Sonohata M, Kitamura M, Hashimoto A, Morioka Y. Prescription pattern of laxatives for opioid-induced constipation in Japanese patients with chronic non-cancer pain : A retrospective cohort study of a health insurance claims database. *Cureus.* 2025 ; 17(1) : e78212.
- 12) 小澤有輝, 春木弥生, 大畑芽衣子ほか. オピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジン予防投与の実態調査. *薬学雑誌* 2023 ; 143(2) : 183-9.
- 13) R Core Team. R : A language and environment for statistical computing [Internet]. R Project. 2023. Available from : <https://www.R-project.org/> (cited 2026 Jan 6)
- 14) Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain : mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009 ; 10(4) : 654-62.
- 15) Sato J, Tanaka R, Ishikawa H, et al. A preliminary study of the effect of naldemedine tosylate on opioid-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2020 ; 28(3) : 1083-8.
- 16) Hamano J, Higashibata T, Kessoku T, et al. Naldemedine for opioid-induced constipation in patients with cancer : A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2024 ; 42(35) : 4206-17.
- 17) Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, et al.

- Efficacy of prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting among patients with cancer pain (POINT) : A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Oncologist*. 2018 ; **23**(3) : 367-74.
- 18) Chang L, Chey WD, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology clinical practice guideline : Pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 2023 ; **164**(7) : 1086-106.
- 19) Braun UK, Jackson LK, Garcia MA, Imam SN. A systematic review of naldemedine and naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients. *Pharmacy (Basel)*. 2024 ; **12**(2) : 48.

**An Exploratory Observational Study of Prescribing Practices
for Gastrointestinal Adverse Events Following Weak Opioid Use
in Real-world Patients with Non-cancer Chronic Pain, Including Older Adults**

Takahiro Yoden¹, Shihomi Wada¹, Takuhiro Sonoyama², Yuichi Koretaka³ and Shinichi Lee⁴

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

2 : *Shionogi & Co., Ltd. Medical Science Department*

3 : *Shionogi & Co., Ltd. Data Science Department*

4 : *NODA HOSPITAL*

Corresponding author : Shihomi Wada
Shionogi & Co., Ltd. Medical Affairs Department
E-mail : shihomi.wada@shionogi.co.jp

Abstract

Gastrointestinal adverse events, including opioid-induced constipation and nausea/vomiting, can impair quality of life and compromise treatment adherence in patients with non-cancer chronic pain receiving opioid therapy. However, real-world prescribing patterns for managing these adverse events, particularly in older populations, remain insufficiently characterized. We conducted an observational study using electronic medical records from a single institution to investigate prescribing practices for gastrointestinal adverse events after initiation of weak opioid analgesics. Patients who newly started weak opioid therapy between April 2017 and July 2025 and had no laxative prescriptions in the preceding 28 days were included (n = 1027). Based on laxative prescriptions on the index date, patients were classified into three groups : no laxatives, naldemedine, and other laxatives. Over a maximum 12-week follow-up period, we evaluated laxative prescription adjustments, 14-day continuation of weak opioid therapy, and time to achievement of an optimal laxative regimen. Patients receiving naldemedine at initiation required fewer subsequent laxative additions or adjustments, showed a higher tendency for continuation of weak opioid therapy at 14

days, and reached an optimal laxative regimen more rapidly than the other groups. These findings suggest that co-administration of naldemedine at the start of weak opioid therapy may reduce the burden of constipation management and support treatment continuation in real-world clinical practice.

補足表1 研究

| 項目 | | | コホート 1, 2, 3 合計 (N = 1027) |
|--|---------------------------|-------|-------------------------------------|
| 併存症 | 食道, 胃および十二指腸の疾患 | n (%) | 840 (81.8) |
| | 腸のその他の疾患 ^{※2} | n (%) | 136 (13.2) |
| | 動脈, 細動脈および毛細血管の疾患 | n (%) | 343 (33.4) |
| | 糖尿病 | n (%) | 247 (24.1) |
| | その他の型の心疾患 | n (%) | 204 (19.9) |
| | 代謝障害 | n (%) | 201 (19.6) |
| | 高血圧性疾患 | n (%) | 179 (17.4) |
| | その他 (上記以外の併存症) | n (%) | 800 (77.9) |
| 弱オピオイド鎮痛薬以外の鎮痛薬 (起点日含む過去28日以内) | あり | n (%) | 960 (93.5) |
| 鎮痛薬の種類 ^{※3} | ロルノキシカム | n (%) | 620 (60.4) |
| | その他の非ステロイド性抗炎症・ 抗リウマチ剤 | n (%) | 438 (42.6) |
| | ケトプロフェン | n (%) | 435 (42.4) |
| | サリチル酸とその誘導体 | n (%) | 429 (41.8) |
| | プロピオン酸誘導体 | n (%) | 113 (11.0) |
| | プレガバリン | n (%) | 110 (10.7) |
| | フェルピナク | n (%) | 62 (6.0) |
| | ジクロフェナク | n (%) | 61 (5.9) |
| | アセトアミノフェン | n (%) | 55 (5.4) |
| | その他 (上記以外の鎮痛薬) | n (%) | 224 (21.8) |
| 鎮痛薬・便秘薬・制吐剤以外の処方されている 薬剤 (起点日含む過去28日以内) | あり | n (%) | 960 (93.5) |

※1: コホート1またはコホート3のうち, 観察期間中にナルデメジンが追加処方された研究参加者

※2: ICD10: K55-K64

※3: 研究参加者1人につき, 複数項目該当

研究参加者の背景因子の詳細を, 便秘薬処方別コホートおよび制吐剤処方の有無別に示す。

参加者背景表

| コホート1 | | | コホート2 | コホート3 | | | ナルデメジン 追加集団 ^{*1} |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| 全例 (N=996) | 起点日に 制吐剤あり (N=368) | 起点日に 制吐剤なし (N=628) | 全例/ 起点日に 制吐剤なし (N=23) | 全例 (N=8) | 起点日に 制吐剤あり (N=3) | 起点日に 制吐剤なし (N=5) | 全例 (N=10) |
| 811 (81.4) | 299 (81.3) | 512 (81.5) | 21 (91.3) | 8 (100.0) | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 10 (100.0) |
| 107 (10.7) | 44 (12.0) | 63 (10.0) | 23 (100.0) | 6 (75.0) | 2 (66.7) | 4 (80.0) | 3 (30.0) |
| 333 (33.4) | 132 (35.9) | 201 (32.0) | 9 (39.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 7 (70.0) |
| 235 (23.6) | 91 (24.7) | 144 (22.9) | 9 (39.1) | 3 (37.5) | 2 (66.7) | 1 (20.0) | 3 (30.0) |
| 191 (19.2) | 80 (21.7) | 111 (17.7) | 9 (39.1) | 4 (50.0) | 2 (66.7) | 2 (40.0) | 5 (50.0) |
| 187 (18.8) | 80 (21.7) | 107 (17.0) | 8 (34.8) | 6 (75.0) | 3 (100.0) | 3 (60.0) | 4 (40.0) |
| 168 (16.9) | 62 (16.8) | 106 (16.9) | 8 (34.8) | 3 (37.5) | 2 (66.7) | 1 (20.0) | 2 (20.0) |
| 772 (77.5) | 296 (80.4) | 476 (75.8) | 21 (91.3) | 7 (87.5) | 3 (100.0) | 4 (80.0) | 6 (60.0) |
| 930 (93.4) | 347 (94.3) | 583 (92.8) | 23 (100.0) | 7 (87.5) | 2 (66.7) | 5 (100.0) | 9 (90.0) |
| 601 (60.3) | 197 (53.5) | 404 (64.3) | 16 (69.6) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 6 (60.0) |
| 422 (42.4) | 166 (45.1) | 256 (40.8) | 13 (56.5) | 3 (37.5) | 1 (33.3) | 2 (40.0) | 7 (70.0) |
| 421 (42.3) | 144 (39.1) | 277 (44.1) | 11 (47.8) | 3 (37.5) | 1 (33.3) | 2 (40.0) | 4 (40.0) |
| 413 (41.5) | 162 (44.0) | 251 (40.0) | 13 (56.5) | 3 (37.5) | 1 (33.3) | 2 (40.0) | 7 (70.0) |
| 109 (10.9) | 51 (13.9) | 58 (9.2) | 2 (8.7) | 2 (25.0) | 1 (33.3) | 1 (20.0) | 0 (0.0) |
| 108 (10.8) | 38 (10.3) | 70 (11.1) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) |
| 61 (6.1) | 24 (6.5) | 37 (5.9) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 61 (6.1) | 19 (5.2) | 42 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) |
| 53 (5.3) | 24 (6.5) | 29 (4.6) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0) |
| 217 (21.8) | 87 (23.6) | 130 (20.7) | 4 (17.4) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 3 (30.0) |
| 929 (93.3) | 347 (94.3) | 582 (92.7) | 23 (100.0) | 8 (100.0) | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 10 (100.0) |

(受理日：2026年2月20日)