

## [原著論文]

ナルデメジントシル酸塩による  
排便回数の変化に影響を与える因子の探索的検討泉谷 紘平\*<sup>1</sup> 和地 徹\*<sup>1</sup> 佐藤 優弥\*<sup>1</sup> 田口 伸\*<sup>1</sup>  
清水富士子\*<sup>2</sup> 小松田智也\*<sup>2</sup> 柳田真樹子\*<sup>1</sup>\*<sup>1</sup> 秋田赤十字病院薬剤部\*<sup>2</sup> 秋田赤十字病院緩和ケア内科

(2022年10月21日受理)

**【要旨】** オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation, 以下, OIC) は服薬アドヒアランスの低下に影響し疼痛緩和を妨げることが報告されている。ナルデメジントシル酸塩 (以下, ナルデメジン) は OIC 治療薬であるが, 本剤による排便回数の変化に影響を与える因子についての報告はない。本研究では, ナルデメジンの使用状況を調査し, ナルデメジンによる排便回数の変化に影響を与える因子の検討を行った。入院中にナルデメジンを導入した患者 37 名を対象とした結果, ナルデメジンの導入後 7 日間の平均排便回数のベースラインからの変化量に影響を与える独立した因子として「年齢」が抽出された ( $p = 0.0335$ )。高齢者ほどナルデメジンの導入後の排便回数の変化が乏しい可能性が示されたが, 高齢者では副作用の少ないナルデメジンは有用な選択肢になりうるため, 今後さらなる検討が求められる。

キーワード: オピオイド誘発性便秘症, ナルデメジントシル酸塩, 年齢, 高齢者

## 緒 言

オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation, 以下, OIC) は, 眠気や嘔気と並ぶオピオイドを投与した患者に発現する副作用であり, その頻度は報告によって差があるものの 40 ~ 80 % と高い<sup>1,2)</sup>。海外では OIC 発現に関連する因子として, 女性, 50 歳以上, WHO がん疼痛ガイドラインにおける強オピオイドの使用が報告されている<sup>3)</sup>。OIC は服薬アドヒアランスの低下に影響し疼痛緩和を妨げ, 患者の Quality of Life を低下させることが指摘されているため<sup>2)</sup>, 2020 年に改訂された本邦のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (以下, ガイドライン) では OIC 対策としてオピオイドの投与と同時に浸透圧性もしくは大腸刺激性便秘治療薬の投与が推奨されている<sup>4)</sup>。

ナルデメジントシル酸塩 (以下, ナルデメジン) は末梢性  $\mu$  受容体拮抗薬であり, 本邦で初めて OIC 治療薬として承認を受けた薬剤である。ガイドラインにおいてナルデメジンは OIC に対し, 複数の便秘治療薬が投与されていても便秘が緩和されないときの投与が推奨されている。

後ろ向きコホート研究では, OIC の治療に伴う薬剤費は, 副作用が生じない場合に比べて高くなることが報告されている<sup>5)</sup>。ナルデメジンは OIC に特化した薬剤であるが, 薬価は 277.10 円/錠 (薬価確認: 2021 年 4 月 11 日)

と他の便秘治療薬と比較し, 高額である。本邦では 2019 年より, 医薬品の薬価調整に費用対効果評価が本格的に実施されており, 高額であるナルデメジンの投与の妥当性を検討することは医療経済的にも重要である。また, ナルデメジンの臨床経験は他の便秘治療薬と比べ乏しく, OIC に対するナルデメジンによる副作用発現の因子についての報告<sup>6)</sup> はあるものの, ナルデメジンの効果に影響を与える因子についての報告はない。

以上のことから, 本研究では, 秋田赤十字病院 (以下, 当院) における OIC に対するナルデメジンの使用状況を調査し, ナルデメジンの効果に影響を与える因子を探索的に検討することで, ナルデメジンがよりよい適応となる患者を明らかにし, 緩和医療に寄与することを目的とした。

## 方 法

## 1. 対 象

2019 年 6 月から 2021 年 2 月の間に当院に入院し, ナルデメジンを導入した患者 37 名を対象とした。

## 2. 本研究におけるナルデメジンの効果の定義

本研究においてはナルデメジンの効果を「排便回数のベースラインからの変化」(以下, 「 $\Delta$ 排便回数」) と定義し, 以下のように求めた。

$$\Delta \text{排便回数} = (\text{ナルデメジン導入後 1 週間の排便回数}) / \text{観測日数} - (\text{ナルデメジン導入 2 週間前までの排便回数}) / \text{観測日数}$$

ナルデメジンの効果の定義に際し、国内第 III 相臨床試験 V9236 試験（以下、臨床試験）を参考とした。臨床試験では「Spontaneous Bowel Movement（以下、SBM）のベースラインからの変化量」を評価項目の一つに設定している。SBM は「追加の便秘治療薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便」と定義され、本研究では追加の便秘治療薬の使用時間および排便の時間を診療録より後方視的に得ることができないため、SBM のかわりに全排便回数の変化を指標とした。また、臨床試験では調査期間をナルデメジン導入前、導入後それぞれ 14 日間と設定しているが、実臨床においては 14 日間よりも短期で退院する患者が多く、退院後の排便状況の診療録からの把握が困難であること、また臨床試験での評価項目であるナルデメジン導入後 7 日目での SBM レスポンス率（1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上）は 14 日目と同等に改善していたことから、本研究でのナルデメジン導入後の調査期間を 7 日間と設定した。

### 3. 調査項目

患者背景因子として年齢、性別、体表面積、PS: Performance Status、肝機能として AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase、腎機能として血清クレアチニン、Cr: Creatinine clearance (Cockcroft-Gault 式より算出)、既往、転移の有無、薬剤関連因子としてオピオイドの種類・用量・開始日、抗コリン作用を有する薬剤や 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> 受容体拮抗薬（以下、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬）の併用の有無、併用便秘治療薬、便秘関連因子として排便回数と、追加の便秘治療薬による排便回数への影響を検討するため、便秘時指示薬の使用回数を診療録から後方視的に調査した。調査期間は、患者背景因子についてはナルデメジンの導入前 21 日間、薬剤関連因子、便秘関連因子についてはナルデメジンの導入前 14 日から導入後 7 日間を対象とした。なお、併用薬は常用薬と、頓用や症状に応じた指示薬の使用が確認できた場合を併用ありとし、オピオイドの用量は経口モルヒネ換算で統一し<sup>7)</sup>、ナルデメジンの導入後 7 日間の定時内服量の平均値を使用した。また、ナルデメジン導入後 7 日以内にナルデメジンもしくはオピオイドが中止になった場合、もしくはナルデメジン導入前の排便回数が不明の場合は対象から除外した。

### 4. 統計解析

連続変数の表記にあたっては、histogram, quantile-quantile plot, Kolmogorov-Smirnov test で正規性を確認し、正規分布であることが否定されなかった場合は平均値±標準偏差、正規分布でない場合は中央値（四分位範囲）で示した。同様の先行研究がないことから Δ 排便回数を目的変

数、各因子を説明変数として単回帰分析を行い、Δ 排便回数に影響を与える可能性のある説明変数を抽出した。これに加え、薬学上の見地から総合的に抽出した説明変数を用いて重回帰分析を行った。これにより、Δ 排便回数に独立して影響を与える因子を抽出した。なお、質的データを用いる際はダミー変数を作成し、説明変数に投入した。ダミー変数は性別では男性：1、女性：0、それ以外の因子はあり：1、なし：0 とした。

すべての統計解析は EZR ver1.54 を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている<sup>8)</sup>。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施し、当院の倫理委員会の承認を受けて行った（秋病総第 112 号論 2-18）。

## 結 果

患者背景を表 1 に示す。ナルデメジンの用量は全患者で 0.2 mg/日であった。年齢は 69.8 ± 11.6 歳、男性 24 名 (64.9%)、女性 13 名 (35.1%) であった。Δ 排便回数は 0.46 ± 0.91 回であった。また、PS は 3 (3-4) であった。既往はそれぞれ咽頭がん 1 名、甲状腺がん 1 名、乳がん 2 名、肺がん・悪性中皮腫 9 名、胃がん 1 名、肝細胞がん 2 名、胆管がん 1 名、直腸がん 3 名、前立腺がん 2 名、腎臓がん 1 名、腹膜肉腫 1 名、原発不明がん 1 名、白血病 1 名、リンパ腫 5 名、多発性骨髄腫 5 名、間質性肺炎 1 名であり、そのうち、器質的に便秘症状を引き起こすことがあるとされる直腸関連を原発に持つ担当がん患者<sup>9)</sup> は 3 名 (8.1%) であった。オピオイドが始まってからナルデメジンが開始になるまでのオピオイド先行期間は 19 日 (4-116)、オピオイドの平均用量は 30 mg/日 (15-82.9) であった。便秘治療薬を定期内服していた患者は 28 名 (75.7%)、便秘時指示薬を追加で使用した患者は 25 名 (67.6%)、使用しなかった患者は 12 名 (23.4%)、回数は 0.14 回/日 (0-0.33) だった。併用薬は抗コリン作用を有する薬剤は 13 名 (35.1%)、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は 7 名 (18.9%) であった。

Δ 排便回数を目的変数とし、各因子と単回帰分析を行った結果、Δ 排便回数に影響を与える説明変数の候補として「年齢」が抽出された (表 2;  $p < 0.05$ )。続いて、薬学的見地からオピオイド先行期間を加えた 2 因子を用い、重回帰分析を行ったところ、Δ 排便回数に独立して影響を与える因子として「年齢」が抽出され、その偏回帰係数は -0.0273 であった。すなわち「年齢」が 1 歳上がると Δ 排便回数が 0.0273 回有意に減少することが示された (表

表1 患者背景 (n = 37)

		n, 平均 ± S.D., 中央値 (IQR)
年齢 (歳)		69.8 ± 11.6
性別	男性	24
	女性	13
身長 (cm) (n = 36)		163.0 ± 9.7
体重 (kg) (n = 36)		56.4 ± 11.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 36)		21.2 ± 3.4
AST (IU/L) (n = 36)		22.5 (18.5-32.8)
ALT (IU/L) (n = 36)		23.0 (14.8-35.0)
GGT (IU/L) (n = 36)		44.0 (27.5-74.5)
血清クレアチニン (mg/dL) (n = 36)		0.85 ± 0.38
Ccr (mL/min) (n = 36)		73.5 ± 36.1
Performance Status		3 (3-4)
転移の有無	あり	26
	なし	11
オピオイド先行期間 (日)		19 (4-116)
オピオイド平均用量 (mg/日)		30 (15-82.9)
Δ排便回数 (回/日)		0.46 ± 0.91
便秘治療薬の定期内服	あり	28
	なし	9
便秘治療薬の追加使用 (回/日)		0.14 (0-0.3)
定期内服便秘治療薬の薬効分類 (n = 28)	刺激性	4
	浸透圧性	15
	刺激性+浸透圧性	9
併用薬 抗コリン作用薬	あり	13
	なし	24
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり	7
	なし	30

S.D.: standard deviation, IQR: interquartile range, BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, Ccr: Creatinine clearance, 5-HT<sub>3</sub>: 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub>.

表2 Δ排便回数に対する回帰分析 (n = 37)

項目	単回帰分析		重回帰分析				
	偏回帰係数	p 値	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰係数	95% 信頼区間	p 値
年齢 (歳)	-0.0273	0.0335	-0.0273	0.0125	-0.351	-0.053 to -1.86 × 10 <sup>-3</sup>	0.0362
性別 (男)	-0.425	0.177					
身長 (cm) (n = 36)	-9.63 × 10 <sup>-3</sup>	0.552					
体重 (kg) (n = 36)	-8.75 × 10 <sup>-3</sup>	0.538					
Performance Status	-0.0884	0.673					
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n = 36)	-0.0264	0.571					
AST (IU/L) (n = 36)	-3.10 × 10 <sup>-4</sup>	0.872					
ALT (IU/L) (n = 36)	-7.38 × 10 <sup>-4</sup>	0.715					
GGT (IU/L) (n = 36)	-9.47 × 10 <sup>-5</sup>	0.882					
血清クレアチニン (mg/dL) (n = 36)	-0.0301	0.942					
Ccr (mL/min) (n = 36)	2.40 × 10 <sup>-3</sup>	0.581					
直腸関連がん (あり)	-0.427	0.442					
転移 (あり)	0.294	0.375					
オピオイド先行期間 (日)	-1.88 × 10 <sup>-5</sup>	0.950	9.01 × 10 <sup>-6</sup>	2.85 × 10 <sup>-4</sup>	5.08 × 10 <sup>-3</sup>	-5.71 × 10 <sup>-3</sup> to 5.89 × 10 <sup>-3</sup>	0.975
オピオイド平均用量 (mg/日)	-4.04 × 10 <sup>-4</sup>	0.799					
便秘治療薬の追加使用 (回/日)	-0.0831	0.864					
便秘治療薬の定期内服 (あり)	-0.604	0.0821					
併用薬 抗コリン作用を有する薬剤 (あり)	0.320	0.313					
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (あり)	0.333	0.389					
	切片 =	2.37	0.011				

重回帰分析における重相関係数 ( $R^2$ ), 自由度調整済みの重相関係数 (調整済み  $R^2$ ) はそれぞれ 0.123, 0.0712.

BMI: Body Mass Index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, Ccr: Creatinine clearance, 5-HT<sub>3</sub>: 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub>.

2). なお、自由度調整済み決定係数 ( $R^2$ ) は 0.0712 であった。続いて、「年齢」のカットオフ値について探索的検討を行ったところ、「年齢」の中央値である 70 歳で分けた場合に、70 歳以上で  $\Delta$  排便回数が少なくなる傾向が認められたが、有意なものは得られなかった ( $p = 0.11$ )。

## 考 察

単回帰分析から「年齢」がナルデメジン開始後の排便回数の変化に影響を及ぼす因子として抽出され、ナルデメジンによる下痢発現に先行オピオイドの投与期間が関連するという報告<sup>6)</sup>があることから、薬学的見地として「オピオイド先行期間」を加えた重回帰分析を行ったところ、「年齢」がナルデメジン開始後の排便回数の変化に影響を及ぼし、「年齢」が 1 歳上がると  $\Delta$  排便回数が 0.0273 回有意に減少することが示された。

年齢が影響を与える要因として、年齢の影響は  $\mu$  受容体発現以外でも腸管運動の低下、水分摂取量の低下、直腸知覚の低下による排便意欲の低下をもたらす、慢性便秘症を引き起こすことが報告されている<sup>10)</sup>。ナルデメジンによって OIC が改善しても、他の要因によって便秘症状が継続し、ナルデメジンの導入時の排便回数の変化が少なくなった可能性が考えられる。また、ナルデメジンの作用部位である  $\mu$  受容体の発現量が関与している可能性が考えられる。OIC は腸管に存在する  $\mu$  受容体がオピオイドによって活性化し蠕動運動の抑制、腸液分泌の抑制が生じ、腸管内での食物からの水分吸収の亢進が起こることによって発現すると考えられている<sup>11)</sup>。年齢と  $\mu$  受容体の関係については、ラットの脳における  $\mu$  受容体発現は成熟したラットで少ないことが報告され<sup>12)</sup>、ヒトでは視床や扁桃体でのオピオイド結合量が高齢者でより減少していたことが報告されている<sup>13)</sup>。ヒトの腸管における  $\mu$  受容体の発現と年齢の関係は現時点で知見がないが、年齢の影響は普遍的なものであり、脳と同様に、ヒト高齢者における腸管の  $\mu$  受容体の発現が少ない傾向であると仮定すれば、ナルデメジンによる  $\mu$  受容体の拮抗作用は高齢者でより乏しくなり、ナルデメジンの導入時の排便回数の変化がより少なくなった可能性が考えられる。

以上のことから、高齢者ではナルデメジンの効果が得られにくい可能性が示唆された。一方、ガイドラインにおいて OIC の初期治療に使用される浸透圧性もしくは大腸刺激性便秘治療薬は、連用による副作用が報告されている。浸透圧性便秘治療薬の代表的な薬剤である酸化マグネシウムでは腎機能低下患者における高マグネシウム血症<sup>14)</sup>、大腸刺激性便秘治療薬のアンスラキノン系薬剤では耐性や、大腸メラノーシス<sup>15)</sup>が挙げられるが、ナルデメジンでは報告されていない。加えて、ポリファーマシーによる副作用や転倒<sup>16)</sup>が起りやすい高齢者では、厚生労働省がと

りまとめた「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」にナルデメジンは「オピオイド誘発性の難治性便秘であれば使用を検討する」と記載されている。そのため、OIC に対するナルデメジンは副作用が少なく有用な選択肢になりうるため、本研究のみから一概に「年齢」をナルデメジンの導入の指標とするべきではなく、費用対効果などの面を含め、総合的に考慮する余地がある。

本研究の限界として初めに、診療録に基づく単施設での後方視的検討であることが挙げられる。追加の便秘治療薬や排便が得られた時間を得ることができなかったため、追加の便秘治療薬の影響や連続した少量の排便など、「排便の質」についての十分な検討は行えていない。「排便の質」の評価方法として Bristol stool form scale<sup>17)</sup>（以下、BSFS）や、OIC の評価尺度として Bowel function index<sup>18)</sup>が用いられるが、本研究では十分な検討を行えていない。今回の対象患者でのこれらの評価はわずかつ経時的評価が難しく、その記載は下痢時もしくは硬便時のみにされる傾向にあった。そのため、統一した評価指標として精度が高くないことから、適切な評価として扱うことができなかった。加えて、高齢者において他の要因による便秘症状の存在の可能性を考察で挙げた。例えば慢性便秘症では診断基準に排便困難感や残便感のほかに、BSFS が用いられるため、これらの評価方法を含めた前向きな調査が求められる。また、ナルデメジンは P 糖タンパク質の基質であり、CYP3A4 による代謝を受けるため薬物相互作用を受ける可能性があるが、これらの併用薬の影響は統一した評価が難しく、本研究では十分な検討が行えていない。最後に、 $\Delta$  排便回数に影響を与える因子として得られた「年齢」のカットオフ値を探索的に検討したが、有意なものを得ることができなかった。単施設による小規模な研究で症例数が限られた点が要因と考えられる。

以上のように本研究には多くの限界を含むが、高齢であるほどナルデメジンによる排便回数の変化が乏しい可能性が示唆され、「年齢」がナルデメジンの導入の指標になる可能性が示唆された。しかしながら、年齢と  $\mu$  受容体の関係に関する報告は限られており、基礎研究をはじめとした知見の集積が望まれる。さらに前向きかつ多施設による選択バイアスを除いたより質の高い研究が求められる。

利益相反：本研究に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) McMillan SC. Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control* 2004; 11: 3-9.
- 2) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1).

- Pain Med. 2009; 10: 35-42.
- 3) Ducrotté P, Milce J, Soufflet C, et al. Prevalence and clinical features of opioid-induced constipation in the general population: A French study of 15,000 individuals. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017; 5: 588-600.
  - 4) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版. 2020. 金原出版. 東京.
  - 5) Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, et al. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J. Pain Symptom Manage.* 2010; 40: 696-703.
  - 6) Shirata C, Shida T, Hatakeyama S, et al. Effect of the opioid administration period before the initiation of nalmedine administration on the prevalence of diarrhea. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 2021; 47: 411-417.
  - 7) 日本緩和医療薬学会編. 緩和医療薬学. 2015. 南江堂. 東京.
  - 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452-458.
  - 9) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 2017. 南江堂. 東京.
  - 10) Larkin PJ, Cherny NI, Carpia DL, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018; 29: iv111-iv125.
  - 11) Sternini C, Patierno S, Selmer IS, et al. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16: 3-16.
  - 12) Smith CJW, Ratnaseelan AM, and Veenema AH. Robust age, but limited sex, differences in mu-opioid receptors in the rat brain: Relevance for reward and drug-seeking behaviors in juveniles. *Brain Struct. Funct.* 2018; 223: 475-488.
  - 13) Kantonen T, Karjalainen T, Isojärvi J, et al. Interindividual variability and lateralization of  $\mu$ -opioid receptors in the human brain. *Neuroimage* 2020; 217: 116922.
  - 14) 生方英一. 当院通院中の酸化マグネシウム内服患者における高マグネシウム血症の検討. *日臨内科医会誌* 2010; 25: 505-507.
  - 15) Bockus HL, Willard JH, and Bank J. Melanosis coli: The etiologic significance of the anthracene laxatives: A report of forty-one cases. *JAMA* 1933; 101: 1-6.
  - 16) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2012; 12: 425-430.
  - 17) Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: A clinical guideline. *Pain Med.* 2017, 18: 1837-1863.
  - 18) Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J. Med. Econ.* 2009; 12: 371-383.

## An Exploratory Study of Factors Affecting the Change in Frequency of Defecation Caused by Naldemedine Tosilate

Kohei IZUMIYA,<sup>\*1</sup> Toru WACHI,<sup>\*1</sup> Yuya SATO,<sup>\*1</sup>  
Shin TAGUCHI,<sup>\*1</sup> Fujiko SHIMIZU,<sup>\*2</sup> Tomoya KOMATSUDA,<sup>\*2</sup>  
and Makiko YANAGIDA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Society Akita Hospital,  
222-1, Naeshirosawa, Saruta, Kamikitate, Akita, Akita 010-1495, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Palliative Care, Japanese Red Cross Society Akita Hospital,  
222-1, Naeshirosawa, Saruta, Kamikitate, Akita, Akita 010-1495, Japan

**Abstract:** It has been reported that opioid-induced constipation (OIC) decreases medication adherence and interferes with pain relief. Naldemedine tosilate (naldemedine) is a treatment option for OIC, but there have been no reports evaluating the factors that affect the change in defecation frequency due to naldemedine. In this study, we investigated the usage of naldemedine and examined the factors affecting the change in defecation frequency caused by the drug. This study included 37 patients, who were prescribed naldemedine during hospitalization. “Age” was identified as an independent factor affecting the mean defecation frequency that changed from the baseline value during the first 7 days after the introduction of naldemedine ( $p = 0.0335$ ). Although the change in defecation frequency after the introduction of naldemedine may be lower in older patients, fewer side effects make it a useful option for their treatment. Further studies are warranted to evaluate these findings.

**Key words:** opioid-induced constipation, naldemedine tosilate, age, older patients