

[原著論文]

オピオイド誘発性便秘症患者における
ナルデメジンの便秘改善効果世古口拓也^{*1} 永田 裕章^{*1} 野口 祥紀^{*1} 三宅 知宏^{*1}
辻村 恭江^{*2} 谷村 学^{*1}^{*1} 伊勢赤十字病院薬剤部^{*2} 伊勢赤十字病院緩和ケア内科

(2022年11月12日受理)

【要旨】 オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation: 以下, OIC) を適応としたナルデメジン (以下, nal) の実臨床での効果について主観的評価ツールを用いて検討した報告は少なく, 本研究にて OIC 患者への nal 導入による便秘改善効果を前向きに調査した. 調査は, 2018年4月1日から2020年3月31日の間で, 伊勢赤十字病院で OIC に対して nal が導入された入院患者を対象に, 導入前, 1週間後, 2週間後において, 日本語版便秘評価尺度 (以下, CAS) を用いて便秘の重症度を評価した. 導入1週間で CAS スコアの有意な改善を認めた ($p < 0.05$). また, JPAC-QOL を用いて便秘特異的 QOL を評価し, 導入1週間で JPAC-QOL スコアの有意な改善を認めた ($p < 0.05$). 本研究から, 実臨床での OIC に対する nal の便秘改善効果が示され, さらに QOL 改善にも期待できることが示唆された.

キーワード: ナルデメジン, オピオイド誘発性便秘症, CAS, JPAC-QOL

緒 言

近年, さまざまなオピオイドが上市され, 幅広い用途で使用されるようになった¹⁻³⁾. 一方で, オピオイド鎮痛薬治療を受けている患者の 60 ~ 90% で認められるオピオイド誘発性便秘症⁴⁻⁷⁾ (opioid-induced constipation: 以下, OIC) は, 耐性が生じにくい副作用として対応に難渋するケースが多くみられる. これまで OIC には, 浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤などが用いられてきた. ナルデメジン (以下, nal) はオピオイドによる便秘の発生機序を直接抑制する OIC 治療薬として 2017年6月に上市され, 浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤で排便コントロールが不十分な患者に使用されている. 実臨床においては, nal の OIC に対する有効性を示す報告⁸⁻¹²⁾ が散見される一方で, いずれも排便の有無や回数を後方視的に調査したものであり, nal の便秘改善効果について主観的評価ツールを使用して評価した研究はいまだ報告されていない. また, 便秘の患者は症状が重症であるほど QOL が低い傾向にあるとされている¹³⁾. しかし, 便秘特異的 QOL に対する nal の有効性についても, 国内臨床試験による報告に限られている^{14, 15)}. 本研究では実臨床における, OIC に対する nal の便秘改善効果, および便秘特異的 QOL 改善効果について前向きに調査したので報告する.

方 法

1. 対象患者

2018年4月1日から2020年3月31日の間, 伊勢赤十字病院で OIC に対して nal が新規導入された入院患者を対象とした. 除外基準は, nal に対し過敏症の既往歴がある, 消化管閉塞もしくはその疑いがある, 消化管閉塞の既往歴がある, 人工肛門が造設されている, 妊婦・授乳婦または妊娠の可能性がある, nal と併用禁忌薬または併用注意薬を服用中である, nal が定期服用指示ではない, 質問票への回答を拒否した, および質問票への回答が困難である患者とした.

2. 調査方法

対象患者の臨床的背景は電子カルテにて調査した. 便秘強度, および便秘特異的 QOL の経時的変化は質問紙を用いた聞き取り調査とし, nal 導入前, 導入1週間後, および導入2週間後の時点で評価を行った.

3. 評価項目

便秘強度は日本語版便秘評価尺度 (The Constipation Assessment Scale: 以下, CAS) を用いて, CAS スコアで評価した. また, 便秘特異的 QOL は The Japanese version of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life (以下, JPAC-QOL) を用いて, JPAC-QOL 総スコアおよびサブスコア (身体的不快感, 精神的な不快感, 心配/関心, 満足度) で評価した.

4. 質問紙

1) CAS-MT 版

CASは1989年にモルヒネの副作用による便秘患者のケアを目的として、McMillanとWilliamsにより開発されたもので、自発的な便秘症状について8項目で測定する便秘強度における尺度である¹⁶⁾。日本緩和医療学会のガイドラインでは便秘の主観的評価ツールとして使用可能とされており¹⁷⁾、日本語版CASは、深井らにより原版CASを一部改変し、信頼性と妥当性の検証も行われている¹⁸⁻²⁰⁾。日本語版CASには、評価期間が当日または数日間(short term: ST版)、過去1週間(middle term: MT版)、過去1カ月間(long term: LT版)の3通りの質問紙が作成されている。本研究では1週間ごと、計2週間の調査期間を設定していることを考慮し、便秘評価としてCAS-MT版を選択した。質問紙の使用にあたっては、作成者の許諾を得て使用した。

2) JPAC-QOL

JPAC-QOLは、イギリスで開発された患者報告型のQOL測定用具であるPAC-QOL²¹⁾を日本語に翻訳し、信頼性と妥当性が証明された日本語版のPAC-QOLである²²⁻²⁴⁾。4つのサブスコアからなる28項目の質問で構成され、過去2週間の便秘に関連した日常生活行動および治療について問うものである。得点は、「1:まったくなかった」から「5:非常に多くあった」の5件法で、スコアが高いほどQOLが低いことを表す。

5. 倫理的配慮

伊勢赤十字病院倫理委員会の審査を受け、2018年3月14日に承認を得た(迅29-89)。調査協力者には、調査協力の拒否による不利益は生じないこと、得られたデータはすべて統計学的に処理し個人が特定される可能性のない旨を伝え、承諾書にて同意を得た。

6. 統計解析

データの検定についてはEZR version 1.36を用いた²⁵⁾。nal導入前、導入1週間後、および導入2週間後における各スコアの比較についてはFriedman検定を用いて解析した。また多重比較として、Wilcoxon符号付順位検定(Bonferroni補正)を用いた。有意水準は5%とした。本研究において必要なサンプル数の算出は、nal導入時点、調査の開始時点、および導入1週間時点の患者に対して、許容誤差5%、信頼度95%、回答比率50%でそれぞれ算出した。

結 果

1. 対象患者と臨床的背景

1) 対象患者

対象期間において、OICに対してnalが初めて導入された入院患者144名のうち、除外基準に該当した患者は45

名であった。また退院、死亡、およびnal中止によって調査打ち切りとなった患者は60名であった。それらを除き、nal導入前から導入2週間後まで追跡して調査できた患者39名を本研究の解析対象とした(図1)。

必要なサンプル数を算出した結果、nalが導入された144名に対して、調査の開始時点での必要サンプル数は105名であった。そのうち退院19名、死亡7名、中止12名を除いた70名に対して、nal導入1週間時点での必要サンプル数は60名であった。さらに、そのうち退院13名、死亡1名、中止8名を除いた42名に対して、nal導入2週間時点での必要サンプル数は38名であった。

2) 臨床的背景

性別は男性29名、女性10名、平均年齢は68.3 ± 9.3歳、がん種は肺がん13名、口腔がん5名、子宮がん4名、頭頸部がん2名、胃がん2名、大腸がん2名、悪性リンパ腫2名、乳がん2名、多発骨髄腫2名、およびその他7名。そのうち、1名が肺がんと乳がんの重複がん、1名が大腸がんと前立腺がんの重複がんであった。使用オピオイドの種類はモルヒネ9名(経口2名、注射7名)、オキシコドン21名(経口17名、注射4名)、フェンタニル貼付剤5名、および経口ヒドロモルフォン4名であった。調査期間内に使用した併用下剤については、酸化マグネシウム(49%)が最も多く、次いでピコスルファートナトリウム(26%)が多かった(表1)。オピオイド使用量の経口モルヒネ換算値は、nal導入前は30(10-90)mg(中央値(四分位範囲)、以下同様)、導入1週間後は30(10-216)mg、導入2週間後は30(10-264)mgであった(表2)。

2. 臨床効果

nal導入前のCASスコアは6.0(2.5-8.0)であったが、導入1週間後には3.0(2.0-6.6)まで有意に低下し($p < 0.001$)、導入2週間後においても導入1週間後と比較して3.0(1.0-4.0)と、さらに有意な低下が認められた(図2)。

nal導入前のJPAC-QOL総スコアは57(52-74.5)であったが、導入1週間後には50(38-64)まで有意に低下し($p < 0.001$)、導入2週間後においても、導入1週間後と比較して43(33-56.5)とさらに有意な低下が認められた(図3)。JPAC-QOLサブスコアについては、身体的不快感、精神的不快感、心配/関心、および満足度スコアのいずれにおいてもnal導入1週間後には有意なスコアの低下が認められた。そのうち、身体的不快感、心配/関心、および満足度スコアは導入2週間後には、導入1週間後と比較してさらに有意に低下していたが、精神的不快感スコアに関しては導入1週間後と2週間後のスコアはほぼ同程度であり、有意差は認められなかった(図4)。

考 察

本研究では、OICに対するnalの便秘改善効果をCAS、

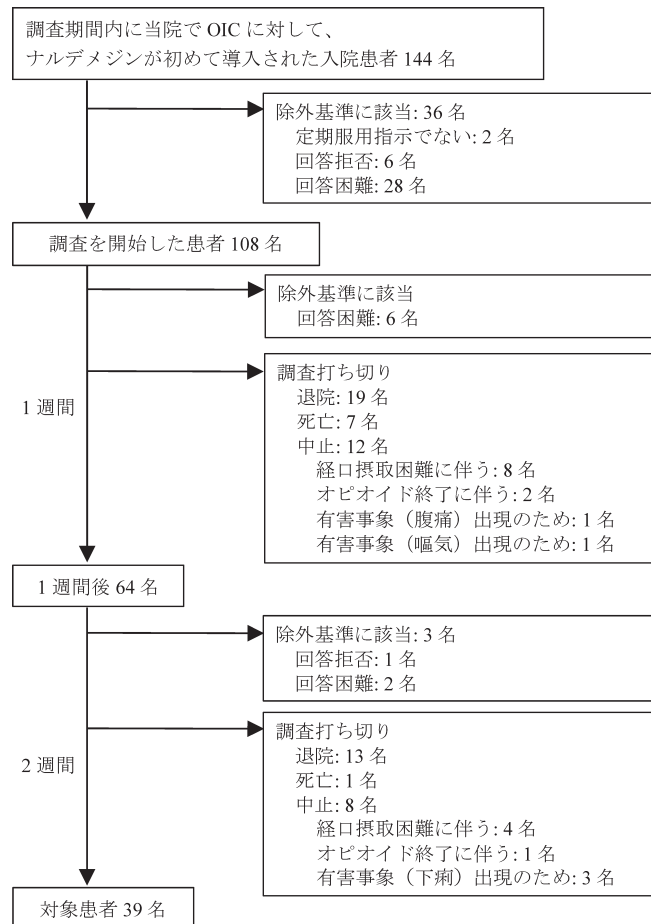


図 1 対象患者フローチャート

ならびに便秘特異的 QOL 改善効果を JPAC-QOL を用いて前向きに調査した。その結果、nal 導入前と比較して、導入 1 週間後、および 2 週間後の各時点において、CAS スコアと JPAC-QOL スコアは有意に低下し、nal の便秘改善効果、および QOL の改善効果が認められた。

国内で唯一、OIC を適応とする nal は、臨床試験において OIC に対する高い効果が示されており、COMPOSE-5 (がん患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験 (V9237)) では、nal 投与 15 日目から、便秘症状の主観的評価法として用いられる Patient Assessment of Constipation Symptoms (以下、PAC-SYM) スコアの有意な改善が認められている^{14, 15)}。また、OIC 予防における nal の有効性を酸化マグネシウム投与群と比較して評価した先行研究の中で、nal 投与群の PAC-SYM スコアの悪化が投与 2 週間後の時点で有意に少なかったとの報告もある²⁶⁾。その他、OIC に対する nal を含む便秘治療薬の有効性を示す報告⁸⁻¹²⁾ が散見される一方で、主観的評価ツールを用いて、実臨床における便秘の改善効果を評価した調査は、臨床試験を除いていまだ報告されていない。

本研究では、OIC に対する nal 導入前後の便秘強度を数値化するため、CAS を測定用具として選択した。CAS ス

コアはモルヒネの副作用による便秘患者のケアを目的に開発され、日本語版の信頼性と妥当性が検証されており、得点が概ね 5 点以上であれば看護上問題視すべき便秘と判断できるとされる¹⁸⁻²⁰⁾。本研究における対象患者の nal 導入前の CAS スコア平均値は 5 を超えていることから、nal 導入時点で便秘であった患者が概ね評価の対象となることが推察される。それらに対し、CAS スコアが nal 導入前と比較して、導入 1 週間後に有意な低下を認めていることから、nal は導入 1 週間以内で OIC の改善が期待できると考えられる。OIC の便秘強度を CAS で評価した先行研究はこれまでに報告されていないが、本研究の結果から、OIC の便秘強度を評価する主観的な評価尺度として CAS が有用であると思われた。

先行研究において、便秘は QOL 低下に影響するとの報告がある^{13, 27)}。本研究においても、nal 導入 1 週間後の時点で JPAC-QOL 総スコアおよびサブスコアが有意に低下し、便秘改善に伴って QOL が改善することが示された。慢性便秘患者を対象とした先行研究に、ビフィズス菌の服用により、JPAC-QOL スコアの低下に伴い、便秘や下痢の指標の 1 つである Bristol 便性状スケール (Bristol Stool Form Scale: 以下、BSFS) スコアが 4 に近づくよ

表 1 患者背景 (1)

		n = 39
年齢 (歳)**		68 ± 9
性別		
男性/女性		29/10
がん種***		
肺/口腔/子宮/頭頸部/胃/大腸/悪性リンパ腫/乳/多発性骨髄腫/その他		13/5/4/2/2/2/2/2/7
使用オピオイドの種類**		
モルヒネ		
経口薬/注射薬		2/7
オキシコドン		
経口薬/注射薬		17/4
ヒドロモルフォン		
経口薬/注射薬		4/0
フェンタニル		
貼付薬/注射薬		5/0
nal 導入までのオピオイド投与期間****		3 (1-15)
1 週間未満		25
1 週間以上, 2 週間未満		2
2 週間以上		12
併用下剤の有無		
あり/なし		33/6
併用下剤の種類**		
浸透圧性下剤		
酸化マグネシウム		23
ラクツロース		2
大腸刺激性下剤		
センノシド		8
ピコスルファート		12
アローゼン		0
その他		
ルビプロストン		2
エロピキシパット		0
リナクロチド		0

*: 平均値±標準偏差, **: 重複あり, ***: 中央値 (四分位範囲).

表 2 患者背景 (2)

		導入前	1 週間後	2 週間後
オピオイド の種類*	経口モルヒネ	2	3	3
	経口オキシコドン	17	14	14
	フェンタニル貼付剤	5	12	12
	経口ヒドロモルフォン	4	4	4
	モルヒネ注射	7	5	4
	オキシコドン注射	4	2	2
	ヒドロモルフォン注射	0	0	0
	フェンタニル注射	0	0	0
オピオイド 使用量***	経口モルヒネ換算量	30 (10-90)	30 (10-216)	30 (10-264)
食事摂取量***		48 (28-86.5)	78 (53-98)****	78 (60-100)****

*: 重複あり, **: 中央値 (四分位範囲), ***: 「導入前」との比較 $p < 0.05$ ($n = 39$, Friedman 検定).

うに改善したとの報告がある²⁸⁾. BSFS は排便の形状や硬さにより 7 つの段階に分類され, スコアが 3 から 5 までが正常便とされる. また, 別の報告では, BSFS スコアが 4 であることが便秘患者の QOL 向上に寄与することも示されている²⁹⁾. 本研究では, BSFS を用いた便性状の調査は行っていないものの, 今回使用した CAS の質問項目

には「排便時の肛門の痛みがある」, 「便が硬くて出にくい」といった便性状に関わる内容が含まれており, nal 導入によって正常便とは異なった便性状が改善したことが, CAS スコア, および JPAC-QOL スコアが共に改善を認めた要因の 1 つである可能性が推察された. 今後, OIC に対する nal の有効性を評価するうえで, 便秘強度, QOL

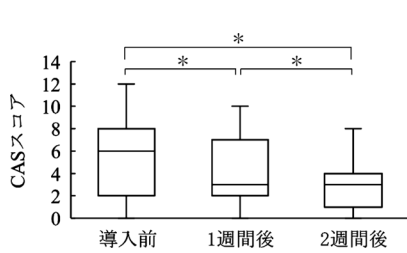


図2 CASスコアの経時的変化. 中央値 (四分位範囲), * : $p < 0.05$ ($n = 39$, Friedman 検定)

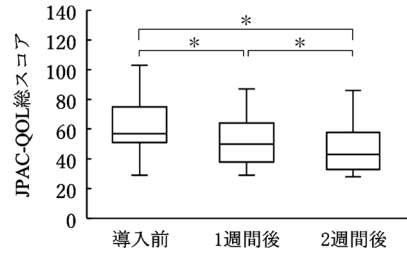


図3 JPAC-QOL 総スコアの経時的変化. 中央値 (四分位範囲), * : $p < 0.05$ ($n = 39$, Friedman 検定)

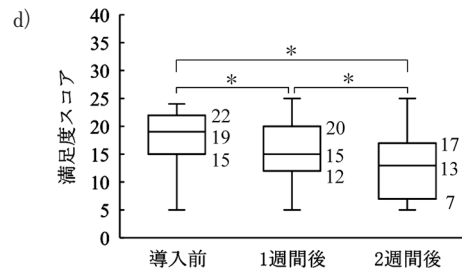
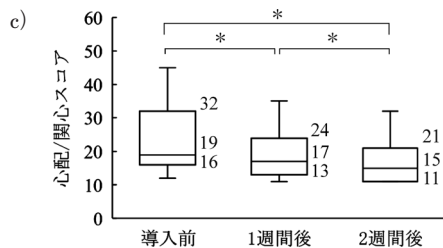
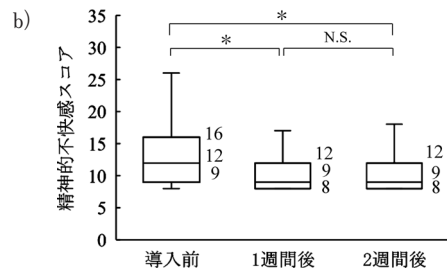
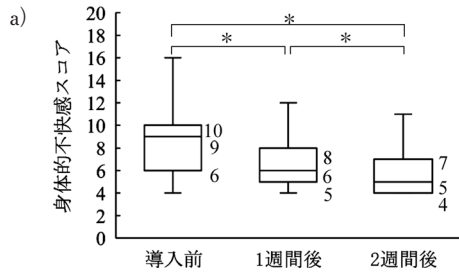


図4 JPAC-QOL サブスコアの経時的変化. 中央値 (四分位範囲), * : $p < 0.05$ ($n = 39$, Friedman 検定). 4-a : 身体的不快感, 4-b : 精神的な不快感, 4-c : 心配/関心, 4-d : 満足度.

に加え、便性との関連についてもさらなる検討が必要であると思われた。また、JPAC-QOL サブスコアのうち、身体的不快感、心配/関心、満足度スコアは導入1週間後と比較して、2週間後にはさらに有意な低下がみられた。精神的な不快感スコアに関しては、nal 導入1週間後と2週間後のスコアの間には有意差は認められず、導入1週間で改善の頭打ちに達していた。精神的な不快感の質問項目は、便秘による食事や行動に関する精神面への影響についての質問である。便秘は腹部膨満感や嘔気の原因となり、食事摂取量の低下を招くことがある³⁰⁾。本研究においても、食事摂取量が nal 導入前と比較して、導入1週間後で有意に増加した一方で、導入1週間後と2週間後との間に有意差は認められず、精神的な不快感スコアと類似した結果を示した。本研究では食事に含まれる成分やそれぞれの摂取量による影響など、食事内容に関する詳細な調査は行っていないが、本研究の結果から、nal が導入1週間で食事摂取量にも影響を与え、便秘患者のQOLを向上させる可能性が

考えられた。

臨床試験における COMPOSE-4 (がん患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験 (V9236)) では、nal 導入2週間後の便秘特異的 QOL は改善傾向を示すとどまり、有意な改善は認められなかった^{14, 15)}。一方、米国で OIC に対して有効性が示されている末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキセゴールの1年間の前向き調査では、PAC-QOL スコアが服用15日目時点で有意な改善を認めたという報告がある³¹⁻³⁴⁾。本研究においては、OIC に対する nal 導入によって、総スコアと全サブスコアが導入1週間後の時点で有意な改善を認めた。このことから、実臨床において、nal は導入早期から QOL の十分な改善が得られると推察された。この要因として臨床試験の対象がオピオイド鎮痛薬を2週間以上使用し、さらに投与量が安定している患者であるのに対し、本研究ではオピオイドの導入早期の患者も含んでいることが挙げられる。本研究の対象患者における nal 導入までのオピオイド投与期間は中央値

3 (1-15) 日間と短く、投与期間が1週間未満は25名、2週間未満の患者は27名と全体の6~7割を占めていた。nal 導入までのオピオイドの投与期間がnalの有効性に影響を与えている可能性が考えられ、今後はオピオイド導入早期と導入2週間以上での比較についても検討する必要がある。

本研究の限界として、看護ケアや食事内容が便秘改善に関わっている報告³⁵⁻³⁸⁾もあり、併用下剤の存在も含めて、これらが今回の結果に影響を与えていることは否定できない。nal 導入から追跡終了までの間に使用しているオピオイドの種類が変更されている患者が多く、オピオイドスイッチングが便秘改善に影響している可能性も考えられる。モルヒネからフェンタニル貼付剤へ変更することが便秘の改善に有効³⁹⁻⁴¹⁾とされる。本研究において、特にフェンタニル貼付剤の使用がnal 導入1週間後より増加している。そこで、nal 導入後からフェンタニル貼付剤へのスイッチングがなされた患者を除いて解析を行ったところ、本研究における結果と同様の結果が得られた。このことから、フェンタニル貼付剤へのスイッチングが結果に影響していないように思われるが、他のオピオイドへのスイッチングでも便秘は改善する可能性はあり、オピオイドスイッチングの影響を否定するには至っていない。また、当院は平均在院日数が14日を下回る急性期病院であり、追跡終了までに退院や死亡となった患者が多い。このため、nal が導入された患者に比して解析可能なサンプル数が少なく、有効性評価の精度が十分でないことも考えられる。

今後は食事内容や看護ケア、オピオイドスイッチング等の交絡因子の調整を行い、十分なサンプルサイズを得て、さらに精度の高い検証が必要であると思われた。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

謝 辞

論文作成にあたりご助言いただいた伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科 井田論先生に、心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Plante GE and VanItallie TB. Opioids for cancer pain: The challenge of optimizing treatment. *Metabolism* 2010; 59: S47-S52.
- 2) Lazzari M, Greco MT, Marcassa C, et al. Efficacy and tolerability of oral oxycodone and oxycodone/naloxone combination in opioid-naïve cancer patients: A propensity analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5863-5872.
- 3) 田中寛大, 松尾理代, 久須美房子, 他. 筋萎縮性側索硬化症の呼吸困難緩和におけるモルヒネの有用性. *天理医紀* 2017; 20: 88-96.
- 4) Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2015; 8: 360-372.

- 5) Morlion B, Clemens KE, and Dunlop W. Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioid for chronic pain: A review of the place of oxycodone/naloxone. *Clin. Drug Investig.* 2015; 35: 1-11.
- 6) Camilleri M. Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 835-842.
- 7) Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J. Pain Res.* 2015; 8: 289-294.
- 8) 林 隼輔, 須田奈美, 川久保孝, 他. オピオイド誘発性の便秘および嘔気・嘔吐に対するオピオイド受容体拮抗薬ナルデメジンの効果. *医療薬* 2019; 45: 667-673.
- 9) 杉原弘記, 岡田昌浩, 岡本伸也, 他. トラマドール塩酸塩錠服用中の非がん患者へのナルデメジントシル酸塩錠の有効性調査. *日病薬師会誌* 2019; 55: 286-290.
- 10) 利久井卓, 齋藤一樹, 後藤達也, 他. ナルデメジントシル酸塩錠の当院の使用実績と有効性. *仙台医療セキ誌* 2018; 8: 23-25.
- 11) 阿瀬井宏佑, 佐藤仁昭, 本山泰士, 他. 非がん性痛におけるオピオイド誘発性便秘に対するナルデメジンの効果. *日ペインクリニック会誌* 2020; 27: 27-31.
- 12) 飯田美紅, 大下瑚姫, 若松遼介, 他. オピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジンとセンノシドの有効性; IPTW法を用いた後方視的比較検討. *医療薬学* 2020; 46: 672-678.
- 13) Gliav A and Lindberg G. Quality of life patients with different types of functional constipation. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32(11): 1083-1089.
- 14) 塩野義製薬株式会社. スインプロイク®錠インタビューフォーム. 2021年5月改訂.
- 15) Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 1461-1467.
- 16) McMillan SC and Williams FA. Validity and reliability of the constipation assessment scale. *Cancer Nurs.* 1989; 12: 183-189.
- 17) 日本緩和医療薬学会ガイドライン統括委員会. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン (2017年版). 第2版. 2017. 金原出版. 東京.
- 18) 深井喜代子, 杉田明子, 田中美穂. 日本語版便秘評価尺度の検討. *看護研究* 1995; 28: 201-208.
- 19) 深井喜代子, 塚原貴子, 人見裕江. 日本語版便秘評価尺度を用いた高齢者の便秘評価. *看護研究* 1995; 28: 209-216.
- 20) 深井喜代子. Evidence-Based Nursing 看護実践の根拠を問う. 2版. 2007. 南江堂. 東京. p103-119.
- 21) Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40: 540-551.
- 22) 吉良いずみ. 日本語版 The Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire の信頼性と妥当性の検討. *日看研会誌* 2013; 36(2): 119-127.
- 23) Tsunoda A, Yamada K, Takano M, et al. The translation and validation of the Japanese version of the patient assessment of constipation quality of life scale. *Surg. Today* 2016; 46: 414-421.
- 24) Nomura H, Agatsuma T, and Mimura T. Validity and reliability of the Japanese version of the patient assessment of constipation quality of life questionnaire. *J. Gastroenterol.* 2013; 49: 667-673.
- 25) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452-458.
- 26) Ozaki A, Kessoku T, Tanaka K, et al. Effectiveness of

- naldemedine compared with magnesium oxide in preventing opioid-induced constipation: A randomized controlled trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2112.
- 27) Belsey J, Greenfield S, Candy D, et al. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 938-949.
- 28) Fuyuki A, Higurashi T, Kessoku T, et al. Efficacy of bifidobacterium bifidum G9-1 in improving quality of life in patients with chronic constipation: A prospective intervention study. *Biosci. Microbiota Food Health* 2021; 40: 105-114.
- 29) Ohkubo H, Yoshihara T, Misawa N, et al. Relationship between stool form and quality of life in patients with chronic constipation: An internet questionnaire survey. *Digestion* 2019; 102: 1-8.
- 30) 鳥越順子, 清水行栄, 斎藤恵子. 便秘② アセスメントと栄養管理. *Nutrition Care* 2019; 12: 1061-1064.
- 31) Kanemasa T, Koike K, Takase K, et al. Pharmacological profile of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist: Comparison with naloxone and naloxegol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2020; 373: 438-444.
- 32) Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2387-2396.
- 33) Webster L, Dhar S, Eldon M, et al. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-control, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safe, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013; 154: 1542-1550.
- 34) Dols MC, Zambrano CB, Cabezon-Gutierrez L, et al. One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer. *BMJ Support. Palliat. Care* 2021; 0: 1-9.
- 35) 杉森大樹, 小西明伸, 吉川秀一, 他. 発酵野菜粉末含有食品の便秘状態に及ぼす効果および安全性の検討. *薬理と治療* 2021; 49: 289-303.
- 36) 下野智弘, 星野智宏, 高橋悠太, 他. *Bifidobacterium longum* BB536 含有シンバイオティクス食品による高齢者の便秘改善効果. *薬理と治療* 2020; 48: 1167-1177.
- 37) 岡崎久美, 米田由美子, 深井喜代子, 他. 腹部マッサージが腸音と排便習慣に及ぼす影響. *臨看研進歩* 2001; 12: 113-117.
- 38) 細野恵子, 岩本 純. 温熱シートによる長時間温電法が若年女性の便秘症状に及ぼす影響. *名寄大紀* 2007; 1: 31-34.
- 39) Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527-534.
- 40) Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int. J. Cancer* 2003; 107: 486-492.
- 41) Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al. Constipation and the use of laxatives: A comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat. Med.* 2000; 14: 111-119.

Effect of Naldemedine on Opioid-Induced Constipation

Takuya SEKOGUCHI,^{*1} Hiroaki NAGATA,^{*1} Yoshinori NOGUCHI,^{*1}
Tomohiro MIYAKE,^{*1} Yasue TSUJIMURA,^{*2} and Manabu TANIMURA^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, Ise Red Cross Hospital,
1-471-2 Funae, Ise, Mie 516-8512, Japan

^{*2}Department of Palliative Medicine, Ise Red Cross Hospital,
1-471-2 Funae, Ise, Mie 516-8512, Japan

Abstract: There are few reports on the clinical efficacy of naldemedine (nal) for opioid-induced constipation (OIC), so in this study we prospectively investigated the efficacy of nal in improving constipation in OIC patients. We evaluated the severity of constipation using the Japanese version of the Constipation Assessment Scale (CAS) before, 1 week after, and 2 weeks after the introduction of nal for OIC at Ise Red Cross Hospital from April 1, 2018 to March 31, 2020. Significant improvement in the CAS score was observed 1 week after introduction ($p < 0.05$). The JPAC-QOL was also used to evaluate constipation-specific quality of life, and a significant improvement in the JPAC-QOL score was observed within 1 week of introduction ($p < 0.05$). These results indicate that nal improves constipation in OIC patients in clinical practice and may also be expected to improve QOL.

Key words: naldemedine, opioid-induced constipation, CAS, JPAC-QOL