

研究

ナルデメジントシル酸塩錠の当院の使用実績と有効性

和久井卓¹⁾、齋藤一樹¹⁾、後藤達也¹⁾、高橋寛名²⁾、高橋通規³⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 薬剤部

2) 国立病院機構仙台医療センター 看護部

3) 国立病院機構仙台医療センター 緩和ケア内科

抄録

目的) ナルデメジントシル酸塩(以下ナルデメジン)はオピオイド誘発性便秘(OIC)に適応がある。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルは癌性疼痛に用いられ、中枢の μ オピオイド受容体に作用するが、消化管の末梢 μ オピオイド受容体にも作用しOICが発現する。ナルデメジンは末梢 μ オピオイド受容体に作用することでOICを改善する薬剤である。今般、当院におけるナルデメジンの使用状況について調査したので報告する。

方法) 2017年6月から2018年1月までに投与された入院患者28名(男性17名、女性11名、年齢38-85歳)を対象に電子カルテより算出。解析期間はナルデメジン開始前後1週間とした。

結果) 投与された患者2名はせん妄悪化のため評価不可であった。ナルデメジン投与患者の年齢平均は65.5歳であり、オピオイド投与量はモルヒネ換算で平均74mg/日であった。ナルデメジン開始前の下剤数の平均は2.30剤であり使用開始後1.73剤に減量された($p=0.018$)。また排便回数(回数/日/週)は開始前0.58回であり、開始後0.93回に増加した($p=0.002$)。

結語) オピオイド投与量に関わらず排便回数も増加し、薬剤数の減少にも効果があったが慢性便秘症の患者では改善が見られなかった。また一部の症例で水様便、便秘を繰り返す患者に排便回数の調節と性状(普通便)が改善した。

キーワード: オピオイド誘発性便秘、緩和、薬剤、オピオイド

1 はじめに

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどのオピオイドは中等度から高度の癌性疼痛や慢性疼痛に対し有効な薬剤である。中枢の μ オピオイド受容体に作用し鎮痛作用を発揮する。その一方で消化管に存在する μ オピオイド受容体にも作用し、消化酵素の分泌を抑制することで消化管運動も抑制するため、食物消化が遅滞し腸管での通過時間延長などにより便秘が生じる¹⁾。オピオイドの代表的な副作用として便秘の他に悪心・嘔吐、眠気がある。

悪心・嘔吐はCTZ (chemoreceptor trigger zone:

化学受容体引き金帯)に発現している μ 受容体を刺激することにより起こる。活性化された μ 受容体がドパミンの遊離を引き起こし D_2 受容体が活性化され嘔吐中枢が刺激されることで悪心・嘔吐が起こる。悪心・嘔吐の副作用は投与初期にみられることが多く、数日で耐性を生じ症状が治まってくることが多い。眠気も同様に投与初期に多く耐性を生じる副作用である¹⁾。

ナルデメジントシル酸塩(以下ナルデメジン)は2017年6月に上市されオピオイド誘発性便秘症(opioid-induced constipation :OIC)に適応がある。

第3相試験においてナルデメジンはプラセボと比較し有意にオピオイド誘発性便秘を改善したとの報告がある²⁾。ナルデメジンは末梢 μ オピオイド受容体に作用し、オピオイドの末梢での作用を阻害することでOICを改善する。またナルデメジンは血液脳関門を通過せず中枢 μ オピオイド受容体には作用しないため、鎮痛効果には影響しないと言われている。他の下剤と異なる点はオピオイドによる便秘の発生機序を直接抑制することである²⁾。オピオイド使用患者のほとんどは便秘副作用への耐性を獲得しないと言われており³⁾、様々な下剤を使用している現状もあるため当院での使用状況を調査しナルデメジン使用後の排便状況、使用下剤の薬剤数への影響を報告する。

2 方法

2017年6月から2018年1月までに投与された入院患者28名（男性17名、女性11名、年齢38-85歳）を対象に電子カルテより後方的に算出。解析期間はナルデメジン開始前後1週間の排便回数と使用薬剤の増減を調査し対応のあるt検定を行った。

3 結果

ナルデメジンを投与された患者は28名（男性17名、女性11名）で平均年齢は65.5歳であった（表1）。オピオイド投与量は経口モルヒネ換算で平均74mg/日であった。投与された患者のうち2名はせん妄や病状悪化のため評価不可であった。ナルデメジン開始前に使用された下剤の薬剤数は2.3 ± 1.44 (Ave. ± S.E.) 剤であり、使用されていた薬剤は酸化マグネシウム15名、センノシド11名、

性別(名)	男性	17	密種(名)	肺癌	3
	女性	11	咽頭癌		3
年齢(歳)	男性	53-85	後腹膜悪性腫瘍		1
	女性	38-85	食道癌		2
	平均値	65.5	肝癌		1
	中央値	68	肝臓		1
オピオイド(名)	オキシコドン	19	大腸癌		1
	モルヒネ	3	舌癌		1
	フェンタニル	3	喉頭癌		1
	タベンタドール	2	悪性リンパ腫		5
	トラマドール	1	多発性骨髄腫		4
オピオイド投与量(mg)	経口モルヒネ換算	1	急性骨髄性白血病		1
	平均値	74.4	急性リンパ性白血病		1
	中央値	60	胃癌		2
			乳癌		1

表1 患者背景

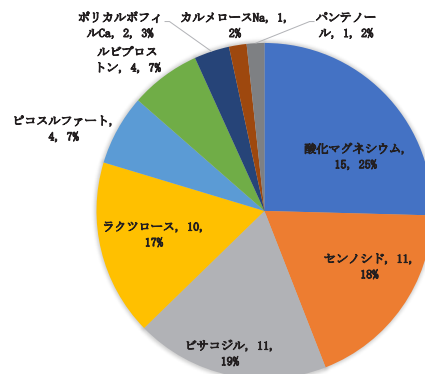


図1 ナルデメジン開始前に服用していた下剤

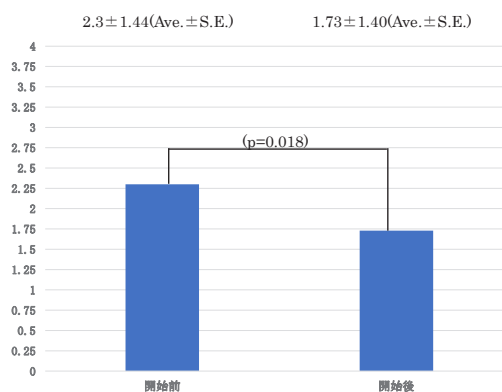


図2 ナルデメジン開始後の下剤数

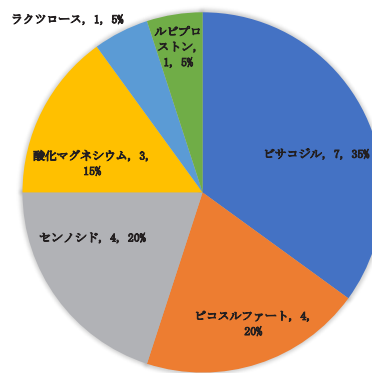


図3 ナルデメジン開始後に中止された下剤

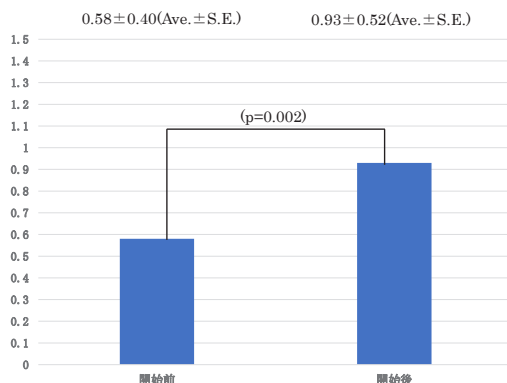


図4 ナルデメジン開始前後の排便回数 (回/日/週)

ピサコジル 11 名、ラクツロース 10 名、ピコスルファート 4 名、ルビプロストン 4 名、ポリカルボフィルカルシウム 2 名、カルメロースナトリウム 1 名、パンテノール 1 名であった (図 1)。また開始前の排便回数(回数/日/週)は 0.58 ± 0.40 (Ave. \pm S.E.) 回であった。

ナルデメジン投与後の下剤の薬剤数は 1.73 ± 1.40 (Ave. \pm S.E.) 剤であり有意に減少した ($p=0.018$) (図 2)。中止された薬剤はピサコジル 7 名、ピコスルファート 4 名、センノシド 4 名、酸化マグネシウム 3 名、ラクツロース 1 名、ルビプロストン 1 名であった (図 3)。また排便回数 (回数/日/週) は 0.93 ± 0.52 (Ave. \pm S.E.) 回と有意に増加した ($p=0.002$) (図 4)。因果関係は不明だが、オピオイド開始後尿閉になった症例にも改善がみられた。

4 考察

使用されたオピオイドの種類、投与量は様々であったが、下剤使用薬剤数も平均 2 剤と単剤での排便コントロールは難しく、排便回数も平均して 1 日 1 回排便がない状態であった。ナルデメジンの開始後は薬剤数も減少し排便回数も 1 日 1 回までは改善しなかったが、0.4 回改善した。減少した薬剤として多かった薬剤は腸蠕動運動促進の作用機序をもつ薬剤が減少した傾向にあった。これはオピオイドによる蠕動運動抑制が解除されたことによるものと思われる。しかし、オピオイド開始前より便秘であった症例はナルデメジン開始後も特に排便回数の変化はなかった。慢性便秘症の症例には効果がないことが言える。

ナルデメジン投与後に中止された薬剤としてピサコジル、ピコスルファート、センノシドが多かった。これはナルデメジン開始後に腸蠕動運動抑制作用が解除され、オピオイド開始前の状態に戻ること、大腸刺激下剤が不要になり中止されたと思われる。一方で浸透圧性下剤の酸化マグネシウムやラク

ツロース、Cl チャネルアクチベーターのルビプロストンは継続して使用されていた。このことから便を柔らかくする作用の下剤はナルデメジンで蠕動運動が改善されても、それまでに蓄積された滞留便が解消されるまでは継続となったことが考えられる。今回の研究においては観察期間が投与開始 1 週間後までであったが、継続してナルデメジンを投与することで滞留便が解消され、さらなる下剤の削減が予想される。

本研究の限界として、後方的観察研究であり、排便の回数などのカルテ上での観察となるため、便の性状などの観察は難しかった。今後は便の性状の改善や、OIC か慢性便秘症なのか鑑別し効果の検証などの前向き研究などが必要と思われる。

5 結語

OIC に対するナルデメジン投与により、オピオイド投与量に関わらず排便回数が増加し、併用する下剤の種類減少にも効果があったが、慢性便秘症の患者では改善が見られなかった。また一部の症例で水様便、便秘を繰り返す患者において排便回数の調節と性状 (普通便) が改善した。

6 文献

- 1) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版
- 2) Martin H, Janes W, Jyotsna R, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomized, parallel-group trials.
- 3) スインプロイク®錠 医薬品インタビューフォーム
- 4) 余宮きのみ: がん疼痛緩和の薬がわかる本 医学書院2013;p061-63