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

飯田美紅¹, 大下瑚姫¹, 若松遼介¹, 中野裕介¹, 岩本朱史鈴²

須藤大雄¹, 鈴木千波¹, 小原秀治¹, 柴波明男¹, 樋浦一哉^{*3}

JA北海道厚生連 札幌厚生病院 薬剤部¹

JA北海道厚生連 摩周厚生病院 薬剤科²

北海道科学大学 薬学部 薬学科³

Efficacy of Naldemedine and Sennoside for Opioid-induced Constipation: Retrospective Comparison Study Using the Inverse Probability of Treatment Weighting

Miku Iida¹, Kohime Oshita¹, Ryousuke Wakamatsu¹, Yusuke Nakano¹, Sumire Iwamoto²,

Hiroo Suto¹, Chinami Suzuki¹, Hideharu Obara¹, Akio Shibasaki¹ and Kazuya Hiura^{*3}

Hospital Pharmacy, Sapporo Kosei General Hospital¹,

Hospital Pharmacy, Masuyuu Kosei Hospital²,

Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science³

〔 Received July 3, 2020
Accepted August 31, 2020 〕

Countermeasures against side effects (sleepiness, nausea, vomiting, and constipation) are necessary to continue pain treatment using opioids. However, as opioid-induced constipation (OIC) does not develop resistance, we consider OIC countermeasures to be particularly important. Therefore, we retrospectively compared the efficacy of naldemedine (a drug approved for OIC) in 33 patients with that of sennoside (a conventionally used colon stimulant laxative) in 32 patients. The spontaneous bowel movement (SBM) rate (times/day) was investigated 7 days before and after the start of treatment. The SBM responder rate and usage rate of rescue laxatives were examined to compare both drugs. The SBM responder rate is the percentage of patients meeting the following conditions: ①Patients with 3 or more SBMs within 7 days of starting treatment and ②those with an increased SBM rate compared with 7 days before starting treatment. We used the inverse probability of treatment weighting (IPTW) method to compare the efficacy of both drugs. The SBM ratio increased significantly with both naldemedine (before treatment: 0.4, After: 1.3, $P < 0.01$) and sennoside (before treatment: 0.4, After: 0.9, $P < 0.05$). The SBM responder rate in the naldemedine group was significantly higher as compared to the sennoside group (using IPTW: 75.8% vs 56.3%, $P < 0.05$). The usage rate of rescue laxatives in the naldemedine group was significantly lower as compared to the sennoside group (using IPTW: 24.2% vs 40.6%, $P < 0.01$). Our study suggests that naldemedine is clinically effective for treating OIC.

Key words — naldemedine, sennoside, OIC, IPTW

緒 言

オピオイドを用いた疼痛治療の継続には、眠気、悪心・嘔吐、便秘といった有害事象の対策が重要である。眠気や悪心・嘔吐はオピオイド開始時や増量時に多く発現するが、やがて耐性を形成する

傾向がみられる。¹⁾ 一方、オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation: OIC) はオピオイドが末梢 μ オピオイド受容体に作用して発現する有害事象であり、耐性形成がほとんど起こらないことから、quality of life の低下につながりやすいと言われている。²⁾ そのため、センノシド (大

*〒006-8585 北海道札幌市手稲区前田7条15丁目4-1

腸刺激性下剤)や酸化マグネシウム(浸透圧性下剤)を用いたOIC対策が行われてきた。しかし、緩和ケア・支持療法を受けているがん患者の32~87%が便秘症を有し、その症例の83~87%が下剤を使用しているにもかかわらず便秘症は改善せず、20~30%の患者においてオピオイドの減量や中止を余儀なくされていると報告されており、³⁻⁵⁾これらの薬剤のみでは十分な対策とは言えない。⁶⁾

本邦で2017年6月に承認されたナルデメジンは、血液脳関門を通過しない特徴を有する末梢 μ オピオイド受容体拮抗薬(Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists: PAMORA)であり、オピオイドの鎮痛効果を妨げることなく、OICの改善が期待できる。⁷⁾ナルデメジンの国内臨床試験において、いきみや残便感を伴わない自発排便(spontaneous bowel movement: SBM)の回数がプラセボ群と比較して有意に増加し、さらに開始後12時間以内に多くの患者でSBMが認められた。^{8,9)}しかし、ナルデメジンの有効性に関する報告の多くはプラセボとの比較試験であり、従来の下剤と比較した検討は、少ないのが現状である。

そこで今回、ナルデメジンと従来薬の1つであるセンノシドを対照薬として有効性に関する後方視的比較検討を行った。比較には、両薬剤の患者背景を共変量として算出した傾向スコア(propensity score: PS)の逆数を治療に与える影響度として、重み付けを行って解析するinverse probability of treatment weighting (IPTW)法¹⁰⁾を用いた。また、併せて有害事象の発現状況についても調査を行った。

方 法

1. 対象患者

OICに対しナルデメジン(調査期間:2017年6月~2019年8月)および、センノシド(調査期間:2015年6月~2017年5月)の定期投与を開始した入院患者を対象とした。オピオイド投与下において、便秘症の定義¹¹⁾「3日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」を満たしたものをOICと判断した。残便感に関しては、患者本人からの訴えの有無にて判断した。対

象から、下剤を頓用で不定期に内服している症例、ナルデメジン・センノシド投与開始前、2日間にほかの下剤を開始・用量を変更した症例、外泊で排便状況が調査不能な症例は解析から除外した。

2. 調査項目

(1) 患者背景

性別、年齢、投与前・後のオピオイド投与量(mg/日)、オピオイド施用期間(日)、投与前7日間のSBM割合(回/日)、下剤併用・がん化学療法施行の有無、施用オピオイドの内訳、オピオイド施用に至った疾患について調査した。オピオイド投与量(mg/日)は、経口モルヒネ量に換算し¹⁾(医薬品添付文書タペント®錠、ムンディファーマ株式会社、2018年5月改訂、第3版;医薬品添付文書ナルサス®錠、第一三共株式会社、2019年9月改訂、第1版)、ナルデメジンもしくはセンノシドの投与開始前後7日間を調査とした。SBMを24時間以内にレスキュー下剤の使用を必要としない、いきみ・残便感のない排便と定義し、いきみ・残便感は患者本人からの訴えの有無にて判断した。またがん化学療法施行の有無は投与前14日、投与後7日の期間内を調査した。

(2) 有効性

ナルデメジンもしくはセンノシドの投与前後7日間のSBM割合(回/日)、SBMレスポンス率(各薬剤投与開始後の7日間当たりのSBM回数が3回以上かつ、開始後7日間以内のSBM回数が開始前7日間以内よりも1回以上増加した患者の割合)、投与後7日間におけるレスキュー下剤使用の有無を調査した。有効性の調査項目は、ナルデメジン国内臨床試験^{8,9)}を参考に設定した。

(3) 有害事象

ナルデメジンもしくはセンノシドの投与後7日以内に発症した、両薬剤と関連が否定できない有害事象を調査した。

3. 統計解析

統計学的解析にはJMP® Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。正規性、等分散を確認し対応のある2群間の検定にはWilcoxon signed-rank testを、対応のない2群間の検定には

Student's *t*-test もしくは、Mann-Whitney's *U* test を用いた。割合の検定には期待度数を確認し chi-square test を用いた。ナルデメジンとセンノシドの有効性に影響を与える可能性がある因子を調整するため、患者背景 8 項目（性別、年齢、投与前・後のオピオイド投与量、オピオイド施用期間、投与前 SBM 割合、下剤併用、がん化学療法施行）を共変量として PS を算出し、SBM レスポンダー率とレスキュー下剤使用率の比較には、IPTW 法を用いた。すべてにおいて有意水準を 5% とし検定を行った。

4. 倫理規定

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当施設の倫理委員会で承認（承認番号：515）を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

解析対象は 65 例（ナルデメジン群：33 例、センノシド群：32 例）であり、観察期間中に内服を中止した症例はなかった。患者背景を表 1 に示す。ナルデメジン群の年齢は中央値（最小－最大）で 68（49－87）歳、センノシド群は 65（47－84）歳であり、ナルデメジン群のほうが年齢が高かった（ $P < 0.01$ ）。また、有意差はみられなかったが、ナルデメジン群のオピオイド施用期間は中央値（最小－最大）で 21（3－670）日間、センノシド

群は 9（3－646）日間であり、ナルデメジン群のほうが長期間オピオイドを施用している傾向にあった（ $P = 0.13$ ）。

患者背景の分布バランスを確認するため標準化差スコア（standardized difference score: Std diff）を算出し、Std diff の絶対値が 0.1 未満の場合、軽微な差と判断した。¹²⁾ IStd diff が 0.1 以上となった項目は、性別、投与前 SBM 割合、下剤併用、がん化学療法施行であった。統計的有意差はみられなかったが、投与前 SBM 割合、下剤併用などの有効性評価に影響が考えられる項目で分散バランスに偏りがあった。

患者背景、8 項目を共変量としてロジスティクス回帰モデルを用いて PS を推定し、IPTW 法にて患者背景の調整を行った。モデルの適合度を示す c 統計量は、0.76 であり望ましいとされている 0.7 以上であった。¹³⁾ IPTW 実施後の IStd diff は、すべて 0.1 未満に調整することができた。

ナルデメジンの投与量は全例 0.2 mg/日、センノシドの平均投与量は 21 ± 5.3 mg/日であった。ほかの下剤を併用していた患者はナルデメジン群が 21 例（酸化マグネシウム：21 例、ルビプロストン 2 例 ※重複あり）、センノシド群が 23 例（酸化マグネシウム：23 例、ルビプロストン 1 例 ※重複あり）であり、7 割近い症例が酸化マグネシウムを併用していた。施用オピオイドの内訳とオピオイド施用に至った疾患を表 2 に示す。

表 1 患者背景

	ナルデメジン群 (n = 33)	センノシド群 (n = 32)	P 値	ISd diff	ISd diff [※]
性別（男 / 女）	19 / 14	23 / 9	0.17 ^{a)}	0.303	0.055
年齢（歳）	68（49－87）	65（47－84）	< 0.01 ^{b)}	0.070	0.018
オピオイド投与量（mg/日）					
投与前	30.0（8.0－200.0）	34.1（10.7－158.9）	0.39 ^{c)}	0.002	0.001
投与後	35.9（7.04－205.0）	43.8（7.0－215.1）	0.51 ^{c)}	0.002	0.0003
オピオイド施用期間（日）	21（3－670）	9（3－646）	0.13 ^{c)}	0.002	0.001
投与前 SBM 割合（回/日）	0.4（0.0－2.0）	0.4（0.0－5.0）	0.82 ^{c)}	0.210	0.043
下剤併用（有 / 無）	21 / 12	23 / 9	0.33 ^{a)}	0.177	0.044
癌化学療法施行（有 / 無）	4 / 29	5 / 27	0.48 ^{a)}	0.101	0.061

結果は、中央値（最小－最大）で示す。a) Chi-Square test, b) Student's *t*-test, c) Mann-Whitney's *U*-test を用いて検定。各共変量の分布バランスを確認するため Std diff を用い、ISd diff < 0.1 を軽微な差と判断した。[※] IPTW 実施後の IStd diff を示す。

2. 有効性

(1) SBM 割合の変化

結果を中央値（最小–最大）で示す。ナルデメジン群は、投与前 0.4（0–2.0）回/日、投与後 1.3（0–4.1）回/日であり、ナルデメジン投与により有意に SBM 割合は増加した（ $P < 0.01$, 図 1A）。センノシド群は投与前 0.4（0–5.0）回/日、投与

後 0.9（0–3.4）回/日であり、センノシド投与においても有意に SBM 割合は増加した（ $P < 0.05$, 図 1B）。

(2) SBM レスポンダー率

IPTW 法を用いて SBM レスポンダー率の比較を行った。ナルデメジン群は 75.8%（25 / 33）、センノシド群は 56.3%（18 / 32）であり、ナルデメジン群のほうが有意に高率であった（ $P < 0.05$, 図 2）。

表 2 施用オピオイドの内訳とオピオイド施用に至った疾患

	ナルデメジン群 (n = 33)	センノシド群 (n = 32)
オピオイドの内訳		
オキシコドン	19	23
タペンタドール	3	0
ヒドロモルフォン	5	0
フェンタニル	3	6
モルヒネ	3	3
既往		
胃がん	4	2
肝がん・肝硬変	2	2
虚血肢	0	1
子宮がん	1	0
腎臓がん	1	0
膵臓・胆管がん	8	7
前立腺がん	2	2
大腸がん	3	3
膣がん	0	1
乳がん・乳腺がん	2	0
肺がん	6	13
腹膜がん	1	0
膀胱がん	1	0
卵巣がん	2	1

図 2 ナルデメジン群とセンノシド群の SBM レスポンダー率

■ナルデメジン群, □センノシド群の SBM レスポンダー率（各薬剤投与開始後の 7 日間当たりの SBM 回数が 3 回以上かつ、開始後 7 日間以内の SBM 回数が開始前 7 日間以内よりも 1 回以上増加した患者の割合）を示す。IPTW を行い Chi-Square test を用いて検定。SBM: spontaneous bowel movement, IPTW: inverse probability of treatment weighting.

図 1 ナルデメジン群とセンノシド群の SBM 割合の変化

A) ナルデメジン群, B) センノシド群の投与前 7 日間における SBM 割合（回/日）と投与後 7 日間における SBM 割合（回/日）を示す。箱内の水平線、箱の上端および下端、ヒゲの上端および下端はそれぞれ、中央値、四分位範囲、全範囲を示す。Wilcoxon signed-rank test を用いて検定。SBM: spontaneous bowel movement.

図3 レスキュー下剤使用率

■ナルデメジン群, □センノシド群の投与後7日間のレスキュー下剤使用率を示す。IPTWを行いChi-Square testを用いて検定。IPTW: inverse probability of treatment weighting.

(3) 投与後レスキュー下剤使用率

ナルデメジンもしくはセンノシド投与開始後においても、便秘症状の改善がみられず医師の判断や患者希望により、レスキュー目的で下剤を頓用する症例が存在した。IPTW法を用いて投与後レスキュー下剤使用率の比較を行った。投与開始後の7日間の使用率は、ナルデメジン群で24.2% (8 / 33)、センノシド群で40.6% (13 / 32)であり、センノシド群のほうが有意に高率であった ($P < 0.01$, 図3)。レスキューに使用した下剤の内訳としてナルデメジン群は、センノシド：2例、ピコスルファートナトリウム：3例、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合剤：4例、グリセリン：1例（重複あり）、センノシド群はセンノシド：3例、ピコスルファートナトリウム：5例、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合剤：5例、グリセリン：4例、酸化マグネシウム：1例（重複あり）であった。

3. 有害事象

ナルデメジンもしくはセンノシド投与開始後7日間以内に発症した有害事象は、ナルデメジン群が6例（嘔吐：3例、嘔気：1例、下痢：1例、腹痛：1例）、センノシド群が2例（嘔吐：1例、食欲不振：1例）であった。

考 察

OICは、オピオイド鎮痛用量の1/50程度の極低用量から発現することが報告されており^{14, 15)}適切な対策が必要な有害事象の1つである。本調査において、本邦で唯一のPAMORAであるナルデメジンと便秘症に広く使用されているセンノシドの有効性を比較したところ、ナルデメジン群のSBMレスポンス率のほうが有意に高く、OIC治療に高い有効性を示した。日本と韓国人を対象とした臨床試験¹⁶⁾におけるSBMレスポンス率は77.6%、ベースライン（投与前の1週間当たりのSBM）からのSBM変化の平均は4.75回/週であった。本調査におけるSBMレスポンス率は75.8%、SBM変化の平均は4.89回/週（data not shown）であり臨床試験と同程度の結果であった。ナルデメジン投与により約75%の症例で1週間当たり3回以上のSBMがあり、SBMは1週間当たり約4.5回の増加が期待できることが確認できた。しかし、本調査は便性状を評価するBristol stool form scale¹⁷⁾やOICの評価尺度であるbowel function index¹⁸⁾、排便日誌などの患者主観評価を行えておらず、重度分類や正確ないきみ・残便感の評価ができていないことは、本調査の限界である。

投与後7日間のレスキュー下剤使用率の比較では、ナルデメジン群のほうが有意に低く、ほかの薬剤を追加使用しなくてもOICのコントロールがとれる症例がセンノシド群より多いことが確認できた。SridharanらのOIC治療薬に関するメタ解析¹⁹⁾によるとナルデメジンは、レスキュー下剤の使用頻度を有意に低下させるが（OR: 0.23, 95%CI: 0.10 – 0.53）、センノシドに有意な低下はみられない（OR: 0.82, 95%CI: 0.22 – 3.13）ことが報告されている。レスキュー下剤の使用頻度の観点からもナルデメジンはOICに有用であると考えている。

一方このメタ解析¹⁹⁾では、ナルデメジン投与は有害事象の有意な増加（OR: 3.42, 95%CI: 1.58 – 7.39）と関連していることを報告している。オピオイドをしばらく継続してからナルデメジンを開始する場合、離脱症状として下痢や一過性の蠕動運動亢進が生じることが示されている。²⁰⁾ 本調査

でもナルデメジンの投与中止には至らなかったが、ナルデメジンと関連が否定できない消化器症状の発現を6例確認している。この6例のオピオイド投与期間は、中央値（最小－最大）で74.5（25－205）日と全体と比べ長い傾向にあり、ナルデメジン投与開始時には、消化器症状のモニタリングは必須であることを示すデータと考えている。

「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」において排便効果が不十分な場合は作用機序の異なる下剤を併用することが推奨されている。¹⁾ 解析対象外でありデータに含まれていないが、センノシド内服中に効果不十分で、ナルデメジンが使用された症例が8例おり、SBM割合の有意な上昇を確認している（data not shown）。センノシドなどの大腸刺激下剤は長期で投与を続けると耐性が生じやすい。そのため、OIC治療に苦慮している場合や、大腸刺激下剤を長期的に使用している場合に、ナルデメジンを追加投与することで、OICの改善が期待できる可能性があり、ナルデメジンの併用効果について検討する必要があると考えている。

PAMORAはOICに特化した薬剤であるが、ナルデメジン（スインプロイク®錠）の薬価は277.1円/錠であり、センノシド（プルゼニド®錠）5.7円/錠と50倍近い薬価差がある（薬価確認：2020年7月2日）。ナルデメジン群とセンノシド群の内服用量、併用薬剤、レスキュー下剤の薬価を考慮した場合においても、1日当たりの薬価は、それぞれ307.5円/日、36.6円/日と大きな開きがあった。センノシド投与によってSBM割合の上昇、OIC症状のコントロールが可能な症例も存在することから、症例選択に関する検討も必要であると考えている。

ナルデメジンの販売以後の期間においてナルデメジンとセンノシド症例を比較した場合、薬剤の選択バイアスが懸念された。そのため、ナルデメジンの販売開始（2017年6月）以前のセンノシド症例と以後のナルデメジン症例を用いた比較検討とした。その他、がん性疼痛目的に用いられることが多いオピオイドは患者背景が多様であり、可能な限り患者背景の均質化が必要と考えIPTW法を用いた。IPTW法は、治療の割り当てに影響

する因子を用いて、治療割り当ての確率であるPSを算出し、その逆数の値を用いて治療選択・有効性に与える影響度として重み付けをして解析を行う手法であるが、問題点として「未知の要因には対応できない」、「影響のない因子を取り込むことによる誤認」、「可能な限り共変量を組み込む必要がある」などが挙げられる。オピオイドの投与量、投与期間などがOICに影響する要因として指摘されているが、OICが用量依存的に発症するのか、減量により症状が軽減するのか、など明確なエビデンスは得られておらず、^{21, 22)} 未知の要因や影響のない要因には対応できていない。また、オピオイドのなかでも、フェンタニルやブプレノルフィン、タペンタドールはOICが生じにくいことが報告されている。^{16, 17)} 本調査では、対象薬剤の使用症例が少なく共変量に組み込めておらず、オピオイド違いによる検討には至っていない。これらは、本調査・手法の限界であるが、未調整の実臨床データのみで比較が難しい場合にIPTW法は有用な解析法だと考えている。

OICに対しナルデメジンは臨床上、有効性が高いことが示唆された。更なるエビデンス構築のため、単施設かつ対象が入院患者のみを対象とした研究であった点などを考慮し、併用薬、コスト面や投与症例の選定方法、離脱症状のリスクとその対処法に関するデータの蓄積を行っていくことが今後の課題である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 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作成委員会編, “がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン”, 2014年版, 金原出版, 東京, 2014, pp50-194.
- 2) Suzuki T, Sawada T, Kawai K, Ishihara Y, Pharmacological profile of TAN-452, a novel peripherally acting opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel syndromes, *Life Sci*, 2018, **215**, 246-252.

- 3) Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, Giardina V, Caussé C, Chuberre B, Allaert FA, Perrot S, Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study, *J Med Econ*, 2013, **16**, 1423-1433.
- 4) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R, 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.
- 5) 住谷昌彦, 阿部博昭, 穂積 淳, オピオイド誘発性便秘症 (OIC) に対するナルデメジンの特徴と使用の実例, *新薬と臨床*, 2018, **67**, 156-160.
- 6) Coyne KS, Margolis MK, Yeomans K, King FR, Chavoshi S, Payne KA, LoCasale RJ, Opioid-induced constipation among patients with chronic noncancer pain in the United States, Canada, Germany, and the United Kingdom: Laxative use, response, and symptom burden over time, *Pain Med*, 2015, **16**, 1551-1565.
- 7) Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G, von Gunten CF, Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction, *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, **20**, 1047-1056.
- 8) Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi M, Boku N, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer, *J Clin Oncol*, 2017, **35**, 1921-1928.
- 9) Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N, Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer, *J Clin Oncol*, 2017, **35**, 3859-3866.
- 10) Austin PC, The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios, *Stat Med*, 2013, **32**, 2837-2849.
- 11) 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”, 南江堂, 東京, 2017.
- 12) Austin PC, An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies, *Multivariate Behav Res*, 2011, **46**, 399-424.
- 13) 大林 準, ロジステック回帰分析と傾向スコア (propensity score) 解析, *天理医学紀要*, 2016, **19**, 71-79.
- 14) Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, Minami K, Koike K, Habu-Tomita N, Nanba K, Hamaguchi K, Noshi E, Hashimoto H, Nishino I, Okabayashi Y, Koyabu K, Kihara T, Iwamoto Y, Inoue Y, Narita M, Suzuki T, Kato A, Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl, *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2011, **25**, 318-334.
- 15) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編, “オピオイド治療－課題と新潮流”, エルゼビア, 東京, 2001, pp25-34.
- 16) Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi M, Boku N, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer, *J Clin Oncol*, 2017, **35**, 1921-1928.
- 17) Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B, Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline, *Pain Med*, 2017, **18**, 1837-1863.
- 18) Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P, Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation, *J Med Econ*, 2009, **12**, 371-383.
- 19) Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials, *J Pain Symptom Manage*, 2018, **55**, 468-479.
- 20) 余宮きのみ, “ここが知りたかった緩和ケア”, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2019, p202
- 21) Larkin PJ, Cherny NI, Carpio DL, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI, ESMO Guidelines Committee, Diagnosis, Assessment and Management of Constipation in Advanced Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*, 2018, **29**, 111-125.
- 22) 大坂 巖, オピオイド誘発性便秘症の診断と治療, *薬局*, 2019, **70**, 1282-1288.