

【課題名】（大阪大学医学部附属臨床研究倫理審査委員会：承認番号：19525）

急性期病院に適したナルデメジン使用アルゴリズムの確立に向けた後方視的検討

【対象】

2017年6月1日～2019年12月31日に大阪大学医学部附属病院でナルデメジンによる治療を受けた入院患者を対象とする。ただし、以下の除外基準のいずれかに当てはまる患者は対象から除く。

【除外基準】

- ①ナルデメジンの服用日数が3日以下の患者
- ②ナルデメジン投与開始前後1週間における排便回数が少なくとも4日以上記載されていない患者
- ③重篤な消化管疾患を有する患者

【研究機関名】

大阪大学大学院医学系研究科、大阪大学医学部附属病院、大阪大学大学院薬学研究科

【目的】

オピオイドの代表的な副作用の1つが便秘である。近年、オピオイドによる便秘の治療薬として、末梢性オピオイド $\mu$ 受容体拮抗薬（Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist: PAMORA）であるメチルナルトレキソンが海外で、ナルデメジンが日本で発売された。PAMORAの使用法については、国内外で研究が進められており、ナルデメジンに先行して海外で上市されていたメチルナルトレキシソンの知見に基づき、その使用に関するクリニカルガイダンスが2016年に発表された（Nelson AD, Camilleri M. *Ther Adv Chronic Dis.* 7(2):121-34, 2016）。このガイダンスでは、従来の緩下薬を2週間継続しても症状の改善が認められない場合に、PAMORAまたはルビプロストンの開始を考慮し、その後2週間ごとにアセスメントを行い、症状の改善が依然として認められない場合には異なる治療を選択するとされている。しかし、ナルデメジンは海外では未承認であるため、このクリニカルガイダンスをそのまま適応できるのかは不明であり、日本独自の知見が求められている。この背景の下、国内でナルデメジンの使用法に関する検討が様々行われてきたが、その多くが慢性期病院での検討である。また、先述したクリニカルガイダンスでは、従来の緩下薬を2週間継続した後にPAMORAの適応を判断し、さらにその後2週間ごとの評価が推奨されているが、短期入院が多い急性期病院において、本ガイダンスをそのまま参考にするのは現実的に難しい場面がある。特に、ナルデメジンをオピオイドと同時に開始するのがいいのか、あるいは、従来の緩下薬が無効だった際に開始するのがいいのか、また、ナルデメジンを単剤で使用する方がいいのか、あるいは、併用する方がいいのかについて統一された見解はなく、急性期病院の特徴を反映した知見が求められている。そこで本研究では、急性期病院に適したナルデメジン使用アルゴリズムを探索することを目的とする。

## 【方法】

### 【研究デザイン】

後方視的観察研究（レトロスペクティブスタディ）

### 【観察期間】

各患者のナルデメジン初回使用開始日前後 2 週間

### 【調査項目】

診療記録に基づき、年齢、性別、BMI、主訴、現病歴、既往歴、癌診断の有無、原発巣、転移巣、入院日／退院日、退院転機、ナルデメジンの投与開始日／終了日、使用薬剤の用法・用量、排便回数、有害事象、生化学検査値（eGFR, Cr, BUN, AST, ALT など）を調査する。

### 【主要評価項目と副次評価項目】

主要評価項目：1 日あたりの平均排便回数におけるベースライン（ナルデメジン使用開始前 1 週間）からナルデメジン使用開始後 1 週間にかけての変化量

副次評価項目：ナルデメジン使用後の有害事象発生率、ナルデメジン開始時の併用薬と平均排便回数および有害事情の関連

### 【目標症例数】

100 例

設定根拠：ナルデメジンの有効性に関する先行研究（Takagi Y et al., *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 31;20(1):25.）におけるサンプルサイズ計算を参考にし、有意水準 5%、検出力 80%の条件下で、2 群間で排便回数の差を検出するためには、90 名以上が必要となった。同先行研究に基づき、10%を除外群と仮定した結果、目標症例数は 100 名となった。

## 【意義】

本研究により、オピオイド系鎮痛薬の副作用の軽減につながる知見が得られると期待される。

## 【個人情報の扱い】

研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行うことで個人情報を保護する。研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表を当院及び大阪大学で作成し、個人情報管理者は外部の漏れないように厳重に保管する。個人情報等の安全管理措置として、物理的安全管理（データ管理 PC は臨床薬理学研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理 PC へのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を研究責任者・研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

### 【研究期間】

2020 年 4 月 16 日 ～ 2021 年 3 月 31 日

**【問い合わせ先】**

研究責任者：上田幹子・大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座分子医薬学分野・教授

（兼）薬学研究科医療薬学分野・教授

連絡先：06-6879-8251 内線：8251

e-mail: ueda-m@phs.osaka-u.ac.jp