4 作成過程

本ガイドラインは，日本緩和医療学会の「ガイドライン統括委員会：がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG」（以下，WPG；WPG 員長 余宮，WPG 員 小原，新城，森田，外部委員 中山）が，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に準じて作成した。推奨の強さとエビデンスレベルに関しては，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」ならびに『診療ガイドラインのための GRADE システム―治療介入―』を参照し，WPG 内の合議であらかじめ定めた。

1 概　要

日本緩和医療学会において，WPG を組織し，ガイドライン作成のための手順を作成した。次に，『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版』で取り上げた項目および今後の課題として挙げられた内容をもとに，WPG の合議において改訂ガイドラインで取り上げる臨床疑問を作成した。そのうえで，患者代表による外部評価を受けて臨床疑問を決定した。

続いて，WG 員（がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WG）が分担して基準を満たす論文を抽出し，システマティックレビューを行い，臨床疑問に対する推奨文の原案を作成した。推奨文原案は，デルファイ法に従って討議を行い，合意が得られるまで修正を行い推奨文最終案を確定した。推奨文最終案は，日本緩和医療学会と各関連学会それぞれの代表者および患者代表による外部評価を得た後に，ガイドライン改訂推奨文の最終版を確定し，日本緩和医療学会理事会の承認を得て完成した。

2 臨床疑問の設定

一般的には臨床疑問を定式化する際には PICO 形式（P：患者，I：介入，C：比較，O：結果）でなされるが，本ガイドラインでは，疑問の中心である「介入」が広く「有効であるか」を検討する疑問とし，その比較対象は，プラセボおよび実薬（active comparator）のいずれかに限定した。最終的に合計 28 の臨床疑問を設定した。

3 システマティックレビュー

臨床疑問ごとにシステマティックレビューの担当者（SR-WG；医師 9 名，薬剤師 20 名の合計 29 名）を決めた。以下に述べるシステマティックレビューの各プロセスに関して，SR-WG の 2 名または 3 名を一組とし，2 つの臨床疑問をランダム（くじ引き法）に振り分けて，それぞれ独立して作業を行い，プロセスごとに結果を SR-WG 内で照らし合わせて合議のうえ，採用文献を確定した。

一次スクリーニングでは，まず検索式を作成した。次に，その検索式を用いて文

表 1　文献の適格基準

・成人を対象としている ・英語または日本語で記載されている ・査読（ピア・レビュー）のある医学雑誌に掲載されている ・本邦で利用できる方法・薬物である。または同種同効薬が利用できる ・系統的レビュー，メタアナリシス，比較試験，または観察研究（症例報告を含む）である ・がん患者のがん疼痛，もしくはオピオイドが投与されている患者が対象の研究である

表 2　調査項目

主調査項目	・患者自身が報告，評価した疼痛強度（薬剤，治療法に関する臨床疑問）
副次調査項目	・生活の質（quality of life，QOL） ・有害作用（介入薬に対する有害作用を評価した）

献検索データベースを利用した文献検索を，2019 年 1 月 27 日にすべての臨床疑問に対して行った。推奨文を作成するうえで，十分に文献が得られなかった 2 つの臨床疑問に対しては，再度 2019 年 6 月，10 月に文献検索を行った。

文献検索データベースには，PubMed と Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL），医学中央雑誌（医中誌）Web を用いた。データベース検索で同定された文献のタイトルおよび抄録を確認し，臨床疑問に合致しないものを除外した。残された文献を二次スクリーニング用のデータセットとして採用し文献本体を収集した。

二次スクリーニングでは，収集した文献のフルテキストを精読し，臨床疑問に合った文献を選び，採用文献を決定した。さらに，該当項目に関する Cochrane review の最新版，PaPaS（https://papas.cochrane.org/our-reviews）の該当部位の参考文献リストと採用文献の参考文献リストをハンドサーチし，データベースを利用した文献検索でカバーできていない文献を追加採用する作業を行った。

これらから，各委員が適格基準（**表 1**）を満たし，主調査項目，副次調査項目（**表 2**）を含む文献を選択した。また質の高いがん患者を対象としたランダム化比較試験が複数ある場合，観察研究は不採択とした。がん患者のみを対象としたランダム化比較試験がない場合には，非がん患者を対象とした比較研究を採用した。

原則として，基準に該当しない研究で推奨文の解説に必要と判断された文献は参考文献とした。

4　エビデンスの評価

各臨床疑問に対してあらかじめ設定したアウトカムごと，研究デザインごとに，各論文について評価を行った。Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017_0_h）に従い，評価シート介入研究 4-5 および観察研究 4-6（http://minds.jcqhc.or.jp/guide/pages/GuideRegistMenu.aspx）を用い，バイアスリスク（**表 3**），非直接性（**表 4**），リスク人数，効果指標，信頼区間を記載した。バイアスリスクの評価には客観的な指標を，あらかじめ WPG 員で定めた（**表 3**）。

表３　ランダム化比較試験のバイアスリスクの評価

ドメイン	評価項目*
選択バイアス	ランダム化（ランダム配列の生成，ベースライン不均衡）**
	割り付けの隠蔽（コンシールメント）〔研究実施施設で割り付けを行っている場合には，「中/疑い」（−1）と評価した〕
実行バイアス	参加者と医療者の盲検化（非盲検試験のときは，「中/疑い」（−1）と評価した）
検出バイアス	アウトカム測定者の盲検化（アウトカム測定者が患者自身の場合は，実行バイアスと同じ評価とした）
症例減少バイアス	不完全アウトカムデータ〔脱落率が 5%未満なら「低」(0)，5 から 20%なら「中/疑い」（−1），20%を超える場合は「高」（−2）と評価した〕
	intention-to-treat（ITT）解析非実施
その他のバイアス	選択的アウトカム報告
	早期試験中止バイアス
	その他のバイアスの可能性〔利益相反については研究資金が製薬会社の場合には，「中/疑い」（−1），単施設研究の場合には，「中/疑い」（−1）と評価した〕**

*文献中に該当する記載がない場合には，中/疑い（−1）と評価した。
**1 項目中に，2 以上の要素で「中/疑い」（−1）があった場合には，「高」（−2）と評価した。

表４　非直接性の評価

1. 研究対象集団の違い（applicability）	（例）がん疼痛のあるがん患者を対象としていない。
2. 介入内容の違い	（例）介入の直接比較（主調査項目）でなく，共通の対照を介した間接比較（副次調査項目）である。
3. アウトカム測定方法の違い（surrogate outcomes）	（例）設定した臨床疑問と検索収集した研究報告で，アウトカム測定（症状の程度の測定方法）が異なる。

すべての臨床疑問で，PICO の類似性，効果指標の不一致から定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）は行わなかった。

次に，評価シートエビデンス総体 4-7 を用い，各臨床疑問の全論文をまとめたバイアスリスク，非直接性，非一貫性，不精確，バイアスリスクなどを評価し，各アウトカムのエビデンスの強さを決定し，推奨文章案と解説の執筆を WPG 員（新城，小原，森田，余宮）が行った。

5　妥当性の検証

推奨文章案と解説の妥当性の検証を行うにあたって，学会員 19 名（ガイドライン作成-WG；医師 15 名，薬剤師 2 名，看護師 2 名）を選抜した。修正デルファイ法による検証は匿名で評価票を用いて行った後に委員以外の事務担当者が回収し，集計した評価を委員に公表し，委員の会議において修正が必要な部分に関して協議を行った。

推奨内容に関して合意が得られるまで修正を行い，合計 3 回の検証ラウンドを

行った。

❶ 1 回目のデルファイラウンド

26 項目の「臨床疑問」に対して，26 項目の推奨と本文（合計 52 項目）それぞれについて妥当性を「推奨の方向と強さ（推奨文の内容）」「エビデンスの強さ（解説文の内容）」に分けて，それぞれ 1（適切でない）から 9（適切である）の 9 件法で評価を求めた。その結果，「推奨の方向と強さ（推奨文の内容）」「エビデンスの強さ（解説文の内容）」のいずれも中央値 8 以上かつ最小と最大の差が 5 以下の項目が 19 項目，「推奨の方向と強さ（推奨文の内容）」「エビデンスの強さ（解説文の内容）」のいずれかもしくは両方が中央値 7 以下もしくは最小と最大の差が 6 点以上の項目が 15 項目であった。項目ごとに中央値，最小値，最大値を各委員に公開し，会議によって相違点を議論した。議論の内容を反映し WPG 員が原稿の修正を行った。

❷ 2 回目のデルファイラウンド

1回目のデルファイラウンド後に修正を加えた推奨について，1回目と同様に妥当性を 1（適切でない）から 9（適切である）の 9 件法で評価を求めた。その結果，すべての項目に関して，「推奨の方向と強さ（推奨文の内容）」「エビデンスの強さ（解説文の内容）」のいずれも中央値 8 以上かつ最小と最大の差が 5 以下となり，デルファイラウンドにおける意見は収束したと判断し，この時点の推奨文・解説文を修正ガイドラインの暫定稿とした。

❸ 最終稿

暫定稿の内容を再度すべての委員に開示しコメントを求めた。さらに，2 回目のデルファイラウンドで相違点が明らかになった内容について，ガイドライン作成-WG 員にコメントを求めた。その結果を集計し，ガイドラインの内容の最終確認と，用語に関する会議を 5 名（WPG 員 3 名，WG 員 2 名；小原，新城，余宮，関本，馬渡）で行い，暫定稿を改訂した。最終的に，WPG 員全員が内容を確認し，最終稿を確定し，推奨文の一覧から，フローチャートを確定させた。

❹ 外部評価委員による評価

最終稿に対して，外部評価委員として本ガイドラインの作成に関与していなかった日本緩和医療学会の代表者（医師 3 名，看護師 2 名，薬剤師 1 名）と，関連学会（日本臨床腫瘍学会，日本ペインクリニック学会）の代表者各 1 名，患者代表 1 名の計 9 名に，自由記述による評価を依頼し，その結果を WPG 員に配布した。外部評価の結果から小修正を加えたものを WPG の決定稿とした。

6　日本緩和医療学会の承認

日本緩和医療学会理事・代議員・会員の意見公募手続きと，関連団体によるパブリックコメントを経た後，本ガイドラインは，日本緩和医療学会理事会により承認された。

7 ガイドライン作成者と利益相反

以下に本ガイドラインの作成者と利益相反を示す。

［利益相反開示事項］

日本緩和医療学会の利益相反に関する指針，細則，報告事項，Q&A については学会ホームページ（http://www.jspm.ne.jp/rieki）をご確認いただきたい。

［役員・委員等の利益相反開示事項（概要）］

1　報告対象企業等の職員，顧問職か
2　給与・報酬等　100 万円以上
3　株式等　100 万円以上のものあるいは当該株式 5%以上保有
4　特許権使用料　100 万円以上
5　講演料等　50 万円以上
6　原稿料等　50 万円以上
7　顧問料　100 万円以上
8　奨学寄付金　100 万円以上
9　研究費　100 万円以上
10　寄付講座等　100 万円以上
11　旅行・贈答品等　5 万円以上
12　自由診療
　保険外診療（自由診療）を行っていたかどうか

［備　考］

1～12　報告者自身について報告
2，3，4，12　報告者と生計を一にする親族について報告

［開示期間］

2018 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日

［ガイドライン統括委員会］

役職	氏名	所属	利益相反	ガイドライン作成上の役割
委員長	小川　朝生	国立がん研究センター東病院精神腫瘍科科長	講演料等：MSD 株式会社	—
担当委員	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科部長	講演料等：塩野義製薬株式会社，第一三共株式会社，大鵬薬品工業株式会社	統括，Ⅰ章「はじめに」執筆

［がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG］

役職	氏名	所属	利益相反	ガイドライン作成上の役割
WPG 員長	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科部長	講演料等：塩野義製薬株式会社，第一三共株式会社，大鵬薬品工業株式会社	統括，Ⅰ章「はじめに」執筆
WPG 員	小原　弘之	川崎医科大学総合医療センター内科副部長	該当なし	統括

（つづく）

	新城　拓也	しんじょう医院院長	該当なし	統括，Ⅰ章「はじめに」Ⅲ章「推奨」執筆，SR 監修
	中山　健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野教授	奨学(奨励)寄付金：医療法人長安会中村病院，阪神調剤ホールディング株式会社講演料等：ヤンセンファーマ株式会社	統括
	森田　達也	聖隷三方原病院副院長，緩和支持治療科部長	該当なし	統括
WG 員	荒井　幸子	横浜市立大学附属病院薬剤部	該当なし	デルファイ
	五十嵐隆志	国立がん研究センター東病院薬剤部	該当なし	SR
	伊勢　雄也	日本医科大学付属病院薬剤部部長	該当なし	SR
	上島健太郎	日本大学医学部附属板橋病院薬剤部	該当なし	SR
	宇波奈央子	日本医科大学付属病院薬剤部	該当なし	SR
	釆野　優	京都大学医学部附属病院腫瘍内科	該当なし	SR，デルファイ
	大坂　巌	社会医療法人石川記念会 HITO 病院緩和ケア内科統括部長	講演料等：中外製薬株式会社，ムンディファーマ株式会社	デルファイ
	大屋　清文	飯塚病院連携医療・緩和ケア科	該当なし	SR，デルファイ
	岡本　禎晃	市立芦屋病院薬剤科部長	該当なし	SR，Ⅱ章「背景知識」執筆
	沖崎　歩	国立がん研究センター中央病院支持療法開発部門特任研究員	該当なし	SR
	奥山慎一郎	訪問診療クリニックやまがた院長	該当なし	デルファイ
	笠原　庸子	県立広島病院薬剤科	該当なし	SR
	金子　健	慶應義塾大学病院薬剤部，緩和ケアセンター	該当なし	SR
	神谷　浩平	山形県立中央病院緩和医療科	該当なし	デルファイ
	熊野　晶文	岩本診療所こうべ往診クリニック	該当なし	SR，デルファイ
	国分　秀也	東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター准教授	該当なし	Ⅱ章「背景知識」執筆
	小杉　和博	国立がん研究センター東病院緩和医療科	該当なし	SR，デルファイ
	薩摩由香里	神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部	該当なし	SR
	佐藤　淳也	国際医療福祉大学病院薬剤部部長	該当なし	SR
	佐野　元彦	星薬科大学実務教育研究部門教授 前 埼玉医科大学総合医療センター薬剤部	該当なし	デルファイ
	末永　亘	国立がん研究センター東病院薬剤部	該当なし	SR
	関本　剛	関本クリニック院長	該当なし	SR，デルファイ，Ⅱ章「背景知識」執筆
	田上　恵太	東北大学大学院医学系研究科緩和医療講座講師	該当なし	SR，デルファイ，Ⅱ章「背景知識」執筆
	武井　大輔	埼玉県立がんセンター薬剤部	該当なし	SR，Ⅱ章「背景知識」執筆
	谷口　典子	ごごう薬局	該当なし	SR

（つづく）

	津村　明美	静岡県立静岡がんセンター看護部	該当なし	デルファイ
	鳥越　一宏	星薬科大学実務教育研究部門講師	該当なし	SR
	中西　京子	埼玉県立がんセンター緩和ケア科副部長	該当なし	デルファイ，Ⅱ章「背景知識」執筆
	仁木　一順	大阪大学大学院薬学研究科医療薬学分野助教	該当なし	SR
	林　ゑり子	藤沢湘南台病院看護部	該当なし	デルファイ
	久原　　幸	株式会社メディカルシステムネットワーク地域薬局事業部医療連携セクション部長	該当なし	Ⅱ章「背景知識」執筆
	平野　達也	神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部	該当なし	SR
	平本　秀二	三菱京都病院腫瘍内科，緩和ケア内科医長	該当なし	SR，デルファイ
	平山　泰生	東札幌病院内科部長	該当なし	デルファイ
	堀木　優志	市立伊丹病院消化器内科部長，がん相談支援室部長，緩和ケアセンター副センター長	該当なし	SR，デルファイ
	松尾　直樹	外旭川病院ホスピス科	該当なし	デルファイ
	松坂　和正	埼玉県立がんセンター薬剤部	該当なし	SR
	馬渡　弘典	横浜南共済病院緩和支持療法科医長	該当なし	SR，デルファイ，Ⅱ章「背景知識」執筆
	三木　博史	かもめ薬局	該当なし	SR
	宮崎　雅之	名古屋大学医学部附属病院薬剤部副部長	該当なし	SR
	矢島　　領	日本医科大学付属病院薬剤部	該当なし	SR
	山崎むつみ	静岡県立静岡がんセンター医学図書館	該当なし	文献検索の監修
	龍　　恵美	長崎大学病院薬剤部室長	該当なし	Ⅱ章「背景知識」執筆
WPG 員（評価委員）	岩崎　創史	札幌医科大学麻酔科学講座講師〔日本がんサポーティブケア学会：医師〕	該当なし	本文の外部評価
	梅田　節子	神戸市立医療センター中央市民病院緩和ケアセンター〔日本緩和医療学会：看護師〕	該当なし	本文の外部評価
	川村三希子	札幌市立大学看護学部教授〔日本緩和医療学会：看護師〕	該当なし	本文の外部評価
	髙瀬　久光	日本医科大学多摩永山病院薬剤部部長〔日本緩和医療学会：薬剤師〕	該当なし	本文の外部評価
	瀧川奈義夫	川崎医科大学総合医療センター内科部長〔日本臨床腫瘍学会：医師〕	講演料等：中外製薬株式会社 奨学(奨励)寄付金：小野薬品工業株式会社，日本イーライリリー株式会社	本文の外部評価
	西本　哲郎	神戸市立医療センター中央市民病院緩和ケア内科〔日本緩和医療学会：医師〕	該当なし	本文の外部評価
	久永　貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科診療科長，緩和ケアセンター長〔日本緩和医療学会：医師〕	該当なし	本文の外部評価
	平川奈緒美	佐賀大学医学部附属病院ペインクリニック・緩和ケア科診療教授〔日本ペインクリニック学会：医師〕	該当なし	本文の外部評価

（つづく）

WG 員 （評価委員）	天野　慎介	一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン 理事長	原稿料等：アフラック生命保険株式会社	臨床疑問作成時の外部評価，本文の外部評価

SR：システマティックレビュー

（五十音順）