

目次

CQ1	がん疼痛のある患者に対して、アセトアミノフェンの投与は推奨されるか?	4
	表1 研究の一覧表.....	4
	表2 バイアスリスク	5
CQ2	がん疼痛のある患者に対して、NSAIDs の投与は推奨されるか?	6
	表1 研究の一覧表.....	6
	表2 バイアスリスク	15
CQ3	がん疼痛のある患者に対して、モルヒネの投与は推奨されるか?	18
	表1-1 研究の一覧表（異なるモルヒネ製剤の比較研究）	18
	表1-2 研究の一覧表（モルヒネと他のオピオイドの比較研究）	24
	表2 バイアスリスク	29
CQ4	がん疼痛のある患者に対して、ヒドロモルフォンの投与は推奨されるか?	32
	表1 研究の一覧表.....	32
	表2 バイアスリスク	34
CQ5	がん疼痛のある患者に対して、オキシコドンの投与は推奨されるか?	35
	表1 研究の一覧表.....	35
	表2 バイアスリスク	38
CQ6	がん疼痛のある患者に対して、フェンタニルの投与は推奨されるか?	40
	表1 研究の一覧表.....	40
	表2 バイアスリスク	43
CQ7	がん疼痛のある患者に対して、タペントールの投与は推奨されるか?	44
	表1 研究の一覧表.....	44
	表2 バイアスリスク	45
CQ8	がん疼痛のある患者に対して、コデインの投与は推奨されるか?	46
	表1 研究の一覧表.....	46
	表2 バイアスリスク	48
CQ9	がん疼痛のある患者に対して、トラマドールの投与は推奨されるか?	50
	表1 研究の一覧表.....	50
	表2 バイアスリスク	52
CQ10	中等度から高度のがん疼痛のあるがん患者に対して、メサドンの投与は推奨されるか?.....	54
	表1 研究の一覧表.....	54
	表2 バイアスリスク	56
CQ11	がん疼痛のある患者に対して、ブプレノルフィンの投与は推奨されるか?	57
	表1 研究の一覧表.....	57
	表2 バイアスリスク	59
CQ12	がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗うつ薬の投与は推奨されるか?.....	61
	表1 研究の一覧表.....	61
	表2 バイアスリスク	63
CQ13	がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗痙攣薬の投与は推奨されるか?.....	64
	表1 研究の一覧表.....	64
	表2 バイアスリスク	66
CQ14	がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗不整脈薬の投与は推奨されるか?.....	67

	表 1 研究の一覧表.....	67
	表 2 バイアスリスク	68
CQ15	がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、ケタミンの投与は推奨されるか?.....	69
	表 1 研究の一覧表.....	69
	表 2 バイアスリスク	70
CQ16	がん疼痛のある患者に対して、ステロイドの投与は推奨されるか?	71
	表 1 研究の一覧表.....	71
	表 2 バイアスリスク	74
CQ17	オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、下剤、その他の便秘治療薬の投与は推奨されるか?.....	75
	表 1 研究の一覧表.....	75
	表 2 バイアスリスク	77
CQ18	オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与は推奨されるか?.....	78
CQ19	オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、他のオピオイドへの変更、投与経路の変更は推奨されるか?	78
	表 1-1 研究の一覧表 (制吐薬とプラセボを比較)	78
	表 1-2 研究の一覧表 (投与しているオピオイドの変更)	79
	表 1-3 研究の一覧表 (投与しているオピオイドの比較)	81
	表 1-4 研究の一覧表 (投与経路の比較)	83
	表 1-5 研究の一覧表 (換算比の比較)	84
	表 2 バイアスリスク	85
CQ20	オピオイドが原因で、眠気のあるがん患者に対して、精神刺激薬の投与は推奨されるか?.....	87
	表 1 研究の一覧表.....	87
	表 2 バイアスリスク	88
CQ21	がん疼痛のある患者に対して、病態 (原発臓器、痛みの部位・種類) により特定のオピオイドを投与することは推奨されるか?.....	89
	表 1 研究の一覧表.....	89
	表 2 バイアスリスク	90
CQ22	がん疼痛のある、高度の腎障害の患者に対して、特定のオピオイドの投与は推奨されるか?.....	91
	表 1 研究の一覧表.....	91
	表 2 バイアスリスク	93
CQ23	がん疼痛のある患者に対して、初回投与のオピオイドは、強オピオイドと弱オピオイドのどちらが推奨されるか?.....	94
	表 1 研究の一覧表.....	94
	表 2 バイアスリスク	95
CQ24	がん疼痛のある患者に対して、より早く鎮痛するために、オピオイドを持続静注または持続皮下注で投与することは推奨されるか?.....	96
	表 1 研究の一覧表.....	96
	表 2 バイアスリスク	97
CQ25	がん疼痛の突出痛のある患者に対して、どの強オピオイドの投与が推奨されるか?.....	98
	表 1 研究の一覧表.....	98

	表 2 バイアスリスク	101
CQ26	オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか?.....	103
CQ27	オピオイドによる許容できない有害作用のある、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか?	103
	表 1 研究の一覧表.....	103
	表 2 バイアスリスク	105
CQ28	がん疼痛の突出痛のある患者に対して、医師や看護師がオピオイド注射薬をボーラス投与することや、患者自身がボーラス投与（PCA：自己調節鎮痛法）することは推奨されるか?.....	106
	表 1 研究の一覧表.....	106
	表 2 バイアスリスク	107

CQ1 がん疼痛のある患者に対して、アセトアミノフェンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Israel, 2010	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	経口モルヒネ換算 200 mg/日以上を服用している患者 (n=31)	アセトアミノフェン (1000 × 4 = 4000 mg)	プラセボ	疼痛強度 (NRS) 平均値の差、突出痛いずれも 2 群間に差なし
2) Cubero, 2010	ランダム化、(盲検)	固定用量のモルヒネを 1 週間服用したがん患者 (n=50)	メサドン+アセトアミノフェン (750 × 4 = 3000 mg)	メサドン+プラセボ	疼痛強度 (NRS) の平均の差は両群間に差はない
3) Axelsson, 2003	ランダム化、クロスオーバー	徐放性オピオイドにて NRS4 未満に痛みが安定している進行がん患者 (n=49)	アセトアミノフェン (1000 × 4 = 4000 mg)	プラセボ	疼痛強度 (NRS) は両群間に差はない
4) Nikles, 2016	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	中等度から高度な慢性疼痛 (BPI スコア 3 以上) を有するオピオイド (コデイン、トラマドールを除く) 服用中の進行がん患者 (n=7)	アセトアミノフェン (1330mg × 3= 3990 mg/day)	プラセボ	BPI (Brief Pain Index) のクロスオーバー前後の差が 0.2-0.3 で差はない (統計学的検討なし)
5) Stockler, 2004	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	強オピオイド (経口モルヒネ換算の中央値 200mg/日) 使用も持続痛を有するがん患者 (n=30)	アセトアミノフェン (1000 × 5 = 5000 mg/day)	プラセボ	VNS (verbal numeric scale) の平均値が差が 0.4 (p=0.03) VAS の平均値の差が 0.6 (p=0.09)

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
2) Cubero 2010	RCT	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	-2	-1
1) Israel 2010	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
3) Axelsson 2003	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-2	-1	0	-2	-2
4) Nickless 2016	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
5) Stockler 2004	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1

CQ2 がん疼痛のある患者に対して、NSAIDsの投与は推奨されるか？

表1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Alamdarsaravi, 2017	ランダム化（盲検）	化学療法を受けた結腸直腸がん患者の、オピオイドが投与されていない、うつ症状を有する患者（n=40）	セレコキシブ	プラセボ	VAS 差なし
2) Uchida, 1982	ランダム化（盲検）	「かなり痛い」と訴えた持続性がん患者（n=180）	ケトプロフェン坐薬	インドメタシン坐薬 または プラセボ坐薬	3群間で差なし
3) Stambaugh, 1988a	ランダム化（盲検）	鎮痛薬を使用していないがん患者(n=160) 単回投与	ケトプロフェン 100mg ケトプロフェン 300mg アスピリン+コデイン	プラセボ	有効 ケトプロフェン、アスピリン+コデイン>プラセボ 疼痛強度, 疼痛軽減, 疼痛強度差の総和 (SPID), 疼痛軽減の総和 (TOPAR)

注) Alamdarsaravi, 2017¹⁾; DSM-V でうつと診断された患者、主調査項目は、HDRS。VAS は副次調査項目。

文献	研究デザイン	P	I	C	O
4) Mohammadinejad, 2015	ランダム化 (盲検)	軽度から中等度の痛みを有し、軽度から中等度のうつ (HDRS \leq 18)と診断されたがん患者 (n=56) 観察期間 6週間	セレコキシブ	ジクロフェナク	VAS 両群間に差なし
5) Rodriguez, 2003	ランダム化 (盲検)	骨転移痛 (VAS \geq 40, Pain rating index \geq 10/20)を有する患者 (n=115) 観察期間 7日間	ketorolac	Dexketoprofen	VAS 両群間に差なし
6) Pannuti, 1999	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	中等度から高度のがん疼痛を有する患者 (n=137) 観察期間 2週間	ketorolac	ジクロフェナク	VRS 両群間に差なし
7) Yalcin, 1998	ランダム化 (オープンラベル、クロスオーバー)	がん疼痛 (VASが 5/10 以上)患者 (n=50) 観察期間 2週間	Dypyrone (=スルピリン)	Diflunisal	VAS 両群間に差なし
8) Toscani, 1994	ランダム化 (単盲検)	体性痛および/または内臓痛を有するがん患者 (n=100) 観察期間 2週間	ジクロフェナク	ケトローラク	統合スコア 両群間に差なし
9) Gallucci, 1992	ランダム化 (盲検)	進行がんで WHO ステップ 1 の鎮痛薬が必要な患者 (n=68)	ナプロキセン	Nimesulide	統合スコア 両群間に有意差なし
10) Ventafridda, 1990a	ランダム化 (単盲検)	体性痛および/または内臓痛を有するがん患者 (n=100) 観察期間 2週間	ナプロキセン	ジクロフェナク	VAS 両群間に差なし

11) Furue, 1989a	ランダム化 (盲検)	中等度以上の痛みがあると答えたがん患者 (n=101)	フルルビプロフェン (低用量)	フルルビプロフェン (高用量)	疼痛程度に安全性を加味した総合的な有用性判定では高用量群が有意に優れていた。
12) Levick, 1988	ランダム化 (盲検)	中等度から高度の骨転移痛を有するがん患者 (n=100) 観察期間 3 日間	ナプロキセン (高用量)	ナプロキセン (低用量)	高用量群の方がより有効であるが、PID/SPID*では両群に差なし。
13) Turnbull, 1986	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	進行がん患者 (n=28) 観察期間 2 週間	ナプロキセン	アスピリン	有効 VAS、McGill : いずれも両群間に有意差なし
14) Corli O 1993	ランダム化 (非盲検)	痛みのある進行がん患者(n=64) 経口投与(n=32) 経直腸投与 (n=32)	ジクロフェナク	nimesulide	Integrated Pain Score 差なし (経口投与、経直腸投与どちらも)
15) Ventafridda, 1990b	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー (9 薬剤のうち 2 薬剤を 1 週ずつ)	がん疼痛患者 (n=65)	アスピリン パラセタモール ジクロフェナク イブプロフェン インドメタシン Pirprofen スリンダク ナプロキセン Sapropfen		VAS の改善率 (高い順) ナプロキセン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、saprofen、pirprofen、アセチルサリチル酸、スリンダク、パラセタモール
16) Wool, 1991	ランダム化 (非盲検)	中等度から高度のがん疼痛がある患者(n=60) 観察期間は 2 4 時間	ジクロフェナク 単回投与	ketrorac	治療医師の評価 ケトロラク>ジクロフェナク

17) Martino, 1976	ランダム化 (盲検)	中等度から高度のがん疼痛がある患者(n=36) 観察期間 6 時間	Indoprofen 単回投与	アスピリン/ ラセボ	PI Indoprofen はプラセボより 良好、インドプロ フェン、アセ チルサリチル酸 のどちらもプラ セボより良好
18) Sacchetti, 1984	ランダム化 (盲検・クロスオーバー)	骨転移を伴うがん患者 (n=36) 観察期間 6 時間	ケトプロフェン 100 mg また は 400 mg 静 注 単回投与。	アスピリン 1 g を 2 分かけて静 注	VAS, ケトプロ フェンが良好
19) Saxena, 1994	ランダム化 (盲検化)	NRS3 以上のがん疼痛がある頭 頸部がん患者 (n=50) 観察期間 2 日間	ピロキシカム	アスピリン	NRS、レスポ ンダー 両群間に 差なし

* PID = pain intensity differences (baseline pain intensity minus pain intensity at each evaluation), SPID = summed PIDs

注) Rodriguez, 2003; Dexketoprofen デクスケトプロフェン プロピオン酸系抗炎症薬

Gallucci, 1992; Nimesulide ニメスリド COX-2 選択的 NSAID 肝障害のため、使用できない国が多い。

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nimesulide>)

DiFlunisal ジフルニサル 国内販売中止

文献	研究デザイン	P	I	C	O
20) Yousef, 2018	ランダム化 (盲検)	骨転移を有するがん患者 (n=100) 単回投与 (突出痛に対して)、観察期間 4 週間	ピロキシカム 20mg	フェンタニル舌下錠 200µg	有効 VAS 両群間に有意差なし。
21) Rodriguez, 1994	ランダム化 (盲検)	がん疼痛を有する患者 (n=121) 反復投与、観察期間 7 日間	Dypyrone (=スルピリン) (低 3000mg/日・高用量 6000mg/日)	経口モルヒネ 60mg/日	VAS Dypyrone 高用量群はモルヒネと同等。
22) Dellelijn, 1994	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	がんによる神経障害性疼痛を有するがん患者 (n=20) 反復投与、観察期間 2 週間	ナプロキセン 1500mg/日	モルヒネ 60mg/日	有効 VAS 両群間に有意差なし。
23) Carlson, 1990	ランダム化 (盲検)	中等度から高度のがん疼痛を有する患者 (n=75) 反復投与、観察期間 7 日間	Ketorolac tromethamine 40mg/日	アセトアミノフェン 2400mg/日 + コデイン 60mg/日	有効 全体の平均では両群間に有意差なし。
24) Minotti, 1989	ランダム化 (盲検)	中等度から重度の慢性疼痛を有し、オピオイドが投与されていないがん患者 (n=99) 反復投与、観察期間 10 日間	ジクロフェナク 200mg/日	Nefopam 240mg/日 または アスピリン 2560mg/日 + コデイン 40mg/日	有効 VAS 3 群間に有意差なし。
25) Furue, 1989b	ランダム化 (盲検)	中等度から高度のがん疼痛を有する患者 (n=66) 単回投与、観察期間 1 日未満	フルルビプロフェン 50mg	ペンタゾシン 15mg	有効 疼痛程度 両群間に有意差なし。

26) Taguchi, 1988	ランダム化 (盲検)	中等度以上痛みを有するがん患者 (n=141) 単回投与、観察期間 1 日	Felbinac ethyl	ペンタゾシン 15mg	有効 疼痛程度 両群間に有意差なし。
27) Tonachella, 1985	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー	中等度から高度のがん疼痛を呈する入院患者 (n=16) 観察期間 8 日間	ジクロフェナクナトリウム筋肉注射 150mg/日	ペンタゾシン筋肉注射 60mg/日	integrated score、ジクロフェナクの方がペンタゾシンより良好
28) Sunshine, 1988	ランダム化? (盲検化)	中等度から高度の疼痛を有する慢性のがん疼痛患者(n=123) 単回投与、観察期間 0.5-6 時間	経ロケトプロフェン 75 mgもしくは 225 mgの単回投与	モルヒネ筋注 5 mgもしくは 10 mgの単回投与	PID, SPID ケトプロフェンの方がモルヒネより良好

文献	研究デザイン	P	I	C	O
29) Duarte, 2007	ランダム化 (盲検)	モルヒネ速放性製剤 10mg を 4 時間おきに内服している、ADL 良好ながん患者 (n=34)	モルヒネ+ Dypyrone (=スルピリン)	モルヒネ+プラセボ	Dypyrone により VAS の有意な改善
30) Björkman, 1993	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	がん疼痛に対してモルヒネ持続静脈投与(PCA) されている患者 (n=15) 観察期間 2 日間	モルヒネ+ジクロフェナク	モルヒネ+プラセボ	疼痛軽減割合 (SD) 差なし
31) Stambaugh, 1988	ランダム化 (盲検)	中等度から高度の骨転移痛を有し、オキシコドン+アセトアミノフェン併用されている患者 (n=30) 単回投与	オキシコドン+アセトアミノフェン+イブプロフェン	オキシコドン+アセトアミノフェン + プラセボ	PID(Pain Intensity Differences)はイブプロフェン併用群で有意に改善
32) Lomen, 1986	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与中の、骨転移痛を有する乳がん患者 (n=17)	オピオイド+フルルビプロフェン	オピオイド+プラセボ	4 段階の疼痛スコア 両群間に差なし
33) Mercadante, 2002	ランダム化 (オープンラベル)	モルヒネで NRS 4 未満にタイトレーションされた進行がん患者 (在宅) (n=47)	モルヒネ + ketorolac	モルヒネ	NRS は両群で増加、OK 群ではモルヒネの使用量 (OEI) が O 群よりも有意に少なかった。
34) Ferrer-Brechner, 1984	ランダム化 (盲検化、ランダム化、クロスオーバー)	強オピオイドが投与中のがん患者(n=30) 観察期間 5 日間	メサドン+イブプロフェン	メサドン+プラセボ	有効 疼痛スコアはイブプロフェン併用の方が良好。
35) Weingart, 1985	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されている、がん疼痛の患者 (n=10) 観察期間 3 日間	オピオイド+経ロイブプロフェン	オピオイド+プラセボ	VAS、オピオイドとイブプロフェンの併用が良好

36) Moertel, 1974	ランダム化 (盲検化)	がん疼痛のある患者 (n=100)	アスピリン単独 アスピリン+カフェイン アスピリン+ペントバルビタール アスピリン+プロマジン アスピリン +Ethohepatazine アスピリン +Propoxyphene (経鼻) アスピリン+ペントゾシン アスピリン+オキシコドン アスピリン+コデイン	プラセボ アスピリン単独	有効性 (鎮痛率 50%以上) ペンタゾシン、オキシコドン、コデインとアスピリンの併用は、プラセボ、アスピリン単独より良好
37) Liu, 2017	ランダム化 (オープンラベル)	VAS で 7~10 の疼痛スコアを有するがん患者 (n=342)	モルヒネ+ジクロフェナク + セレコキシブ	モルヒネ+ジクロフェナク または モルヒネ+セレコキシブ	有効 VAS モルヒネ+ジクロフェナク + セレコキシブでは他の 2 群と比較して有意に VAS が改善。

文献	研究デザイン	P	I	C	O
38) Staquet, 1993	ランダム化 (盲検化) 単施設	中等度から 高度の疼痛 を有するが ん患者 (n=88) 単回投与	経口ピロキ シカム 40 mg 単回投与	経口コデイ ン 60 mg 単回 投与 ピロキシカ ム 20 mg + コ デイン 30 mg 単回投与 (3 群比較)	効果、作用 時間の速 さ、忍容性 (3 から 0 の 4 段階評 価)、副作用 いずれに おいても 3 群間に差は なし
39) Moertel, 1971	ランダム化 (盲検化)	膵臓原発腫 瘍(n=13)お よび大腸原 発腫瘍 (n=21)	アスピリン 650mg	プラセボ コデイン 60mg	プラセボに 比べ、膵臓 腫瘍では、 アスピリン が有効 (23% vs 54%, p=0.043)、 大腸腫瘍で もアスピリ ンが有効 (19% vs 62%, p=0.025)。 ただし、膵 臓と大腸で アスピリン の効果に差 はない
40) Minotti, 1998	ランダム化 (盲検)	中等度～重 度の痛みが ある鎮痛薬 を使用して いないがん 患者 (n=184)	ジクロフェ ナク+プラセ ボ	ジクロフェ ナク+イミプ ラミン ジクロフェ ナク+コデイ ン	VAS 3 群間に差は なし

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*						その他			まとめ
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス					
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	
NSAIDs vs プラセボ											
1) Alamdarsaravi, 2017	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
2) Uchida, 1982	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
3) Stambaugh, 1988a	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
NSAIDs vs 他の NSAIDs											
4) Mohammadinejad, 2015	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
5) Rodriguez, 2003	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1
6) Pannuti, 1999	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	-1
7) Yalcin, 1998	準 RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-2	-1
8) Toscani, 1994	RCT	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	-1	-1
9) Gallucci, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-2	-2
10) Ventafridda, 1990a	RCT	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	-1	-1
11) Furue, 1989a	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1
12) Levick, 1988	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1

13) Turnbull, 1986	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-2	-1
14) Corli O 1993	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
15) Ventafridda, 1990b	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2
16) Wool1991	RCT	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0
17) Martino1976	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0
18) Sacchetti 1984	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
19) Saxena, 1994	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-2
NSAIDs vs オピオイド											
20) Yousef, 2018	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1
21) Rodriguez, 1994	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
22) DelleMijn, 1994	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
23) Carlson, 1990	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	0	-1
24) Minotti, 1989	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-2	-2
25) Furue, 1989b	RCT	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
26) Taguchi, 1988	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0
27) Tonachella, 1985	準 RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	0	-2
28) Sunshine 1988	準 RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	-2	-1
オピオイドと、オピオイドと NSAIDs の併用											

33) Mercadante, 2002	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-2	-1
34) Ferrer- Brechner ,1984	RCT	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-1	-1
38) Staquet 1993	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
35) Weingart, 1985	準 RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
29) Duarte Souza, 2007	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1
30) Bjorkman, 1993	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
31) Stambaugh, 1988b	RCT	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-2	-1
32) Lomen, 1986	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	-1
37) Liu, 2017	RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1
NSAIDs、オピオイド、プラセボ、抗うつ薬の組み合わせ											
38) Staquet 1993	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
39) Moertel 1971	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	-1	-2	-2
40) Minotti, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1

CQ3 がん疼痛のある患者に対して、モルヒネの投与は推奨されるか？

表 1-1 研究の一覧表（異なるモルヒネ製剤の比較研究）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
23) Hoskin, 1989	ランダム化、 （盲検）	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者（n=19）	モルヒネ徐放性製剤+モルヒネ速報性製剤 （モルヒネ徐放性製剤の初回投与時のみ）	モルヒネ徐放性製剤+プラセボ	VAS PI VAS PR 両群の差はなし
8) Babul, 1998	ランダム化（クロスオーバー）	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者（n=27）	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤 経直腸投与	VAS PPI 両群の差はなし
14) Boureau, 1992	ランダム化、 （盲検、クロスオーバー）	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者（n=52）	モルヒネ徐放性製剤 錠剤	モルヒネ徐放性製剤 懸濁剤	VAS 両群の差はなし
16) Currow, 2007	ランダム化、 （盲検、クロスオーバー）	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者（n=42）	朝モルヒネ徐放性製剤 夕プラセボ	朝プラセボ 夕モルヒネ徐放性製剤	VAS 両群の差はなし
38) De Conno, 1995	ランダム化、 （盲検、クロスオーバー）	NSAIDs が投与されている、オピオイドが投与されていないが がん疼痛を有する患者（n=34）	モルヒネ 経口投与	モルヒネ 経直腸投与	VAS モルヒネ経直腸投与群の方がより早く優位な疼痛の改善が得られた
1) Flöter, 1997	ランダム化、 （オープンラベル）	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者（n=165）	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤（カパノールR）	study physicans final assessment・VASPI Kapanol 群のほうが十分な鎮痛が得られた患者が多い傾向にあった

18) Gourlay, 1997	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=29)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤 (カパノールR)	レスキュー使用 VASPI 両群の差はなし
19) Hagen, 2005	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=29)	1日1回のモルヒネ徐放性製剤	1日2回のモルヒネ徐放性製剤	VAS 両群の差はなし
15) Hanks, 1995	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=25)	モルヒネ徐放性製剤 100mg 錠	モルヒネ徐放性製剤 200mg 錠 (両群で投与量は同じ)	VASPI 12時間後以外で両群の差はなし
20) Homs, 2010	ランダム化、 (オープンラベル)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=37)	モルヒネ徐放性製剤 (MS コンチン)	モルヒネ徐放性製剤 (Oramorph SR)	pain categorical scale day3~5 は oramorph SR 群のほうが疼痛が良かった
21) Kerr, 2000	ランダム化、 (オープンラベル、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=134)	1日1回のモルヒネ徐放性製剤	1日2回のモルヒネ徐放性製剤	NRS レスキューの使用頻度 両群の差はなし
2) Melzack, 1979	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=44)	モルヒネ+コカイン+アルコール	モルヒネ	pain intensity index of McGill Pain Questionnaire 両群の差はなし
12) Mignault, 1995.	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=19)	1日3回のモルヒネ徐放性製剤	1日2回のモルヒネ徐放性製剤	VASPI 両群の差はなし
17) Mizuguchi, 1990	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、 がん疼痛を有する患者 (n=46)	モルヒネ徐放性製剤 (MS コンチン)	モルヒネ徐放性製剤 (塩酸モルヒネ)	モルヒネ徐放性製剤 (塩酸モルヒネ) 群はモルヒネ徐放性製剤 (MS コンチン) と差なし

3) O'Brien, 1997	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者 (n=85)	1日1回のモル ヒネ徐放性製剤	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤	Box Scale を用 いたPI 両群 の差はなし
11) Portenoy, 1989.	ランダム化、 (盲検)	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者 (n=51)	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤 100mg1錠	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤 30mg3錠	PI 5 point CAT scale 両群の 差はなし
10) Ridgway, 2010.	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者 (n=38)	1日1回のモル ヒネ徐放性製剤	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤	レスキュー使用 頻度、平均PI 両群の差はなし
13) Smith, 1991	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者 (n=25)	モルヒネ徐放性 製剤 100mg錠	モルヒネ徐放性 製剤 200mg錠 (投与量は同 じ)	VAS 両群の差 はなし
40) Vainio, 1988	ランダム化	がん疼痛を有す る患者(n=33、 オピオイドの使 用歴は不詳)	経口モルヒネ	硬膜外モルヒネ	VAS 両群の差 はなし
4) Vielvoye- Kerkmeer, 2002	ランダム化	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者(n=110)	1日1回のモル ヒネ徐放性製剤	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤	VAS 両群の差 はなし
5) Wilkinson, 1992	ランダム化クロ スオーバー比較 試験	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者(n=11)	モルヒネ徐放性 製剤 経口投与	モルヒネ徐放性 製剤 経直腸投 与	VASPI 両群の 差はなし
34) Xu, 1997	ランダム化	半数が弱オピオ イド、半数が強 オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者(n=120)	モルヒネ徐放性 製剤 M-Eslon® 12時間毎	モルヒネ徐放性 製剤 MS コンチ ン 12時間毎	SPID, TOTPAR, TOTANS 両群の 差はなし
7) 武田, 1998	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	オピオイドが投 与されている、 がん疼痛を有す る患者(n=73)	1日1回のモル ヒネ徐放性製剤	1日2回のモル ヒネ徐放性製剤	The global improvement rating (GIR) 両群の差はなし

35) Dale, 2009	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	1名以外はオピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=22)	就寝時にモルヒネ速放性製剤を単回分使用し、4時間後に再度モルヒネ速放性製剤を単回分使用	就寝時にモルヒネ速放性製剤を2回分使用し、4時間後にプラセボ使用	概ね良好な鎮痛が得られたが、単回分使用群で夜間の疼痛スコアが高い傾向にあった。
25) Arkinstall, 1989	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=29)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	VAS 両群の差はなし
9) Broomhead, 1997	ランダム化、 (盲検)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=152)	MS コンチン 12時間ごと	カディアン 12時間もしくは24時間後と	レスキュー使用頻度 両群の差はなし
36) Cundiff, 1989	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	評価可能であった患者の内2名がオピオイドナインブであり、他はオピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=23)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	総モルヒネ量はモルヒネ速放性製剤群で多かった
31) Deschamps, 1992	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=20)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	VASPI 両群の差はなし
22) Ferrell, 1989	ランダム化 (オープンラベル)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=83)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	PPI モルヒネ徐放性製剤群でスコアが低い傾向にあった QOL 測定あり
24) Finn, 1993	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=34)	モルヒネ徐放性製剤 12時間毎	モルヒネ速放性製剤 4時間毎	VAS 両群の差はなし
26) Gillette, 1997	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=27)	モルヒネ徐放性製剤 12時間毎	モルヒネ速放性製剤 4時間毎	VASPI 両群の差はなし

27) Hanks, 1987	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=18)	モルヒネ徐放性製剤 12 時間毎	モルヒネ速放性製剤 4 時間毎	VAS、VASPI 両群の差はなし
39) Harris, 2003	ランダム化	強オピオイドを内服していない中等度から高度 (NRS ≥ 5) のがん疼痛がある患者 (n=62)	モルヒネ経口内服、4 時間毎に 5 mg 投与	モルヒネ静脈注射、疼痛緩和まで 10 分毎に 1.5mg 投与	疼痛緩和 24 時間時点では両群の差はなかったが、1 時間時点では経静脈投与群で 27/31、経口投与群で 8/31 で疼痛緩和が得られた
33) Klepstad, 2003	ランダム化、 (盲検)	弱オピオイドが投与中の、弱から中等度の疼痛に対してがん疼痛がある患者 (n=40)	モルヒネ徐放性製剤 24 時間毎	モルヒネ速放性製剤 4 時間毎	疼痛緩和に要した時間、VAS 差なし
37) Panich, 1993	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが未投与 (n=35)、投与中 (n=14)、がん疼痛を有する患者 (n=49)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	VAS 両群の差はなし
32) Thirlwell, 1989	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=23)	モルヒネ徐放性製剤 12 時間または 8 時間 (90mg/日のみ) 毎	モルヒネ速放性製剤 4 時間毎	PP1 両群の差はなし
6) Todd, 2002	ランダム化、 (オープンラベル、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=24)	モルヒネ速放性製剤 (眠前・4 時間後・8 時間後標準量投与)	モルヒネ速放性製剤 (眠前 2 倍量・8 時間後標準量投与)	疼痛の程度 眠前 2 倍量の方が夜間、朝の痛みが強い。突出痛の出現 標準量投与群 4/20 例、眠前 2 倍量投与群 1/20 例

28) Ventafridda, 1989	ランダム化 (オープンラベル)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=70)	モルヒネ徐放性製剤	モルヒネ速放性製剤	Integrated score PI scale (疼痛の程度と時間を統合したスコア) 両群の差はなし
29) Walsh, 1985a	ランダム化、(盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=36)	モルヒネ徐放性製剤 12 時間毎	モルヒネ速放性製剤 4 時間毎	VAS 両群の差はなし
30) Walsh, 1992	ランダム化、(盲検、クロスオーバー)	オピオイドが投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=33)	モルヒネ徐放性製剤 12 時間毎	モルヒネ速放性製剤 4 時間毎	VASPI 両群の差はなし

VASPI; visual analogue scale of pain intensity

VASPR; visual analogue scale of pain relief

CAT; categorical scale

SPID; sum of pain intensity difference

TOTPAR; total pain relief

TOTANS; total analgesic score

表 1-2 研究の一覧表（モルヒネと他のオピオイドの比較研究）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
41) Dellemiijn, 1994	ランダム化（盲検、クロスオーバー）	がんによる神経障害性疼痛を有するがん患者 20 名	モルヒネ徐放性製剤 30 mg 1 日 2 回 p. o.	ナプロキセン 500 mg 1 日 3 回 p. o.	NRS 両群共に鎮痛効果あり、ナプロキセン群の方がより NRS の低下が認められた。
42) Rodriguez, 1994	ランダム化（盲検）	がん疼痛を有する患者 121 名	モルヒネ 42 名	ジピロン低用量 41 名 ジピロン高用量 38 名	VAS ジピロン高用量群はモルヒネと同等の効果
43) Bandieri, 2016	ランダム化、（オープンラベル）	オピオイドナイーブで中等度以下 (VAS \leq 6) のがん疼痛のある患者 (n=240)	低用量（モルヒネ 30mg 未満） モルヒネ	弱オピオイド（コデイン、トラマドール）漸増内服	介入群（少量モルヒネ）が有意に疼痛緩和率が高い
44) Kress, 2014	ランダム化（盲検化、ランダム化）	オピオイドを含む鎮痛薬の投与を受けている、中等度から高度の (NRS5 以上) がん疼痛の患者 (N=496) (titration period) (2week)	タペンタドール	モルヒネ	NRS2 以上の改善 差なし、非劣性
45) Leppart, 2001	ランダム化、（オープンラベル）	がん疼痛を有する患者 (n=40)	モルヒネ速放性製剤	トラマドール速放性製剤	VASPI 両群の差はなし
46) Wilder-Smith, 1994	ランダム化、（盲検、クロスオーバー）	がん疼痛を有する患者 (n=20)	モルヒネ速放性製剤	トラマドール	Daily 5-point verbal PI Day1, 2 はトラマドール群で高い傾向にあったが Day4 では同等であった。
47) 平賀, 2010a	ランダム化、（盲検）	がん疼痛を有する患者 (n=97)	モルヒネ徐放性製剤	トラマドール	Potency ration モルヒネ徐放性製剤群で有意に鎮痛が得られた

48) 平賀, 2010b	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	がん疼痛を有す る患者 (n=82)	モルヒネ徐放性 製剤	トラマドール	Potency ration モルヒネ徐放性 製剤群で有意に 鎮痛が得られた
49) Lee, 2017	ランダム化 (非 盲検)	NRS4 以上で 19 歳以上のがん患 者 (n=66)	オキシコドン静 注	モルヒネ静注	NRS、両群で差 はなし
50) Nosek, 2017	ランダム化 (非 盲検)	WHO 鎮痛剤ラ ダー薬ステップ 1 および/または トラマドール、 コデイン、ジ ヒドロコデイン などの弱いオ ピオイドに反応 しなかった 18 歳のがん患者 (n=62)	モルヒネ徐放性 製剤	オキシコドン徐 放性製剤 ブプレノルフィ ン貼付剤 フェンタニル貼 付剤	NRS、4 群間で 差はなし
51) Zhang, 2014	ランダム化 (2 重盲検並行群 間)	中等度以上の痛 みのあるがん患 者 (n=171)	オキシコドン徐 放性製剤	モルヒネ徐放性 製剤	疼痛軽減率、3 群間で差はなし
52) Bruera, 1998	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	がん疼痛を有す る患者 (n=32)	モルヒネ徐放性 製剤	オキシコドン徐 放性製剤	PI 両群の差は なし
53) Corli, 2016	ランダム化	がん疼痛を有す る患者 (n=520)	モルヒネ徐放性 製剤	オキシコドン徐 放性製剤 フェンタニル経 皮製剤 ブプレノルフィ ン経皮製剤	最悪および平均 PI 両群の差は なし
54) Heiskanen, 1997	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	がん疼痛を有す る患者 (n=45)	モルヒネ徐放性 製剤	オキシコドン徐 放性製剤	VASPI/有害事象 と血漿モルヒネ 濃度の間に相関 性なし。
55) Kalso, 1990	ランダム化、 (盲検、クロス オーバー)	がん疼痛を有す る患者 (n=20)	モルヒネ速放性 製剤	オキシコドン 速放性製剤	VASPI 両群の差 はなし

56) Lauretti, 2003	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=26)	モルヒネ徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	日々の VASPI はいずれの患者でも VAS で 4cm 以下だった
57) Mercadante, 2010	ランダム化	がん疼痛を有する患者 (n=46)	モルヒネ徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	VAS 両群の差はなし
58) Mucci-LoRusso, 1998	ランダム化	がん疼痛を有する患者 (n=100)	モルヒネ徐放性製剤+オキシコドン速放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	CATPI 両群の差はなし
59) Riley, 2015	ランダム化、 (オープンラベル、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=198)	モルヒネ	オキシコドン	奏効者割合 両群の差はなし
60) Zecca, 2016	ランダム化、 (オープンラベル)	がん疼痛を有する患者 (n=185)	モルヒネ徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	NRS 両群の差はなし
61) 武田, 2005	ランダム化、 (盲検、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=77)	モルヒネ徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	有効率 両群の差はなし
62) Beaver, 1978b	ランダム化 (2重盲検クロスオーバー)	様々な悪性腫瘍の患者 (n=28)	オキシコドン筋注、単回投与	モルヒネ筋注、コデイン筋注	4段階のカテゴリースケール、直接的な比較なし
63) Ahmedzai, 1997	ランダム化、 (クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=202)	モルヒネ徐放性製剤	フェンタニル経皮製剤	VAS で同等の鎮痛効果 (94/122 フェンタニル, 99/122 モルヒネ)
64) Mercadante, 2008	ランダム化、 (オープンラベル)	がん疼痛を有する患者 (n=108)	モルヒネ徐放性製剤	フェンタニル経皮製剤 またはメサドン	Numerical PI 両群の差はなし
65) van Seventer, 2003.	ランダム化、 (オープンラベル、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=131)	モルヒネ徐放性製剤	フェンタニル経皮製剤	short version Wisconsin pain inventory 両群の差はなし
66) Wong, 1997	ランダム化、 (オープンラベル)	がん疼痛を有する患者 (n=47)	モルヒネ徐放性製剤	フェンタニル経皮製剤	Verbal PI 5-point scale 両群の差はなし

67) Kjaer, 1982	ランダム化（非盲検化）	中等度から高度の痛みのあるがん患者 (n=27)	ブプレノルフィン筋注（ワンシヨット）	モルヒネ注筋注（ワンシヨット）	各群に痛み改善に有意差なし 効果持続時間はブプレノルフィンにほうが長い傾向にあった
68) Pasqualucci, 1987	ランダム化（二重盲検化）	オピオイド未使用のとても強い痛みを持つがん患者 (n=12)	ブプレノルフィン硬膜外投与（単回投与）	モルヒネ硬膜外投与（単回投与）	両群ともベースラインに比べて有意に痛みの強さが低下し、両群の差はなかった。
69) Pace, 2007	ランダム化（非盲検化）	VAS \geq 40 のがん患者 (n=52)	ブプレノルフィンパッチ	モルヒネ徐放性製剤	ブプレノルフィン群で有意に痛みの強さが改善
70) Wang, 2012	ランダム化（二重盲検化）	進行がん患者 (n=120)	ブプレノルフィン注	モルヒネ注	ブプレノルフィン群とモルヒネ群の統計学的な比較はされていない。
71) Choudhury, 2018	ランダム化、（オープンラベル）	がん疼痛を有する患者 (n=63)	モルヒネ速放性製剤	ブプレノルフィン経皮製剤	VAS 両群は同様の鎮痛効果を示した
72) Hanna, 2008	ランダム化、（盲検、クロスオーバー）	がん疼痛を有する患者 (n=200)	モルヒネ徐放性製剤	ヒドロモルフォン	BPI、VASPI、VASPR ヒドロモルフォン群でわずかに有意差を示した。

73) Wirz, 2008	ランダム化 (非盲検)	28 日以上オピオイド使用している外来がん疼痛患者 (n=125)	モルヒネ (n=50)	ヒドロモルフォン (n=50)	悪心の NRS、1 日嘔吐回数、72 時間以上排便なし患者数。悪心の NRS: ヒドロモルフォン群で有意に低下した。1 日嘔吐回数: ヒドロモルフォン有意に少なかった。72 時間以上排便なし患者数: ヒドロモルフォン群で有意に少なかった。
74) Moriarty, 1999	ランダム化、(盲検、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=100)	モルヒネ徐放性製剤	ヒドロモルフォン徐放性製剤	VAS 両群の差はなし
75) Beaver, 1966	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	がん疼痛を有する (n=43)	メサドン (筋注、経口)	モルヒネ (筋注、経口)	効果時間曲線は、2 剤で同様にあり、メサドンが長時間作用する根拠は得られなかった。
76) Bruera, 2004	ランダム化、(盲検、クロスオーバー)	がん疼痛を有する患者 (n=103)	モルヒネ徐放性製剤	メサドン	VAS 両群の差はなし
77) Mercadante, 2008	ランダム化 (非盲検)	オピオイド (300mg のトラマドールや 180mg のコデイン含む) が投与されている、進行がん患者 (n=108)	経口モルヒネ 60 mg/d または フェンタニル貼付剤 0.6 mg/d	経口メサドン, 15 mg/日	オピオイドエスカレーション指数 メサドンで有意に低い
78) Ventafridda, 1986.	ランダム化	がん疼痛を有する患者 (n=54)	モルヒネ	メサドン	PI 5-point scale 有効な鎮痛は両群で得られた

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他				
		選択バイアス	ランダム化								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
23) Hoskin, 1989	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0
8) Babul, 1998	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1
14) Bourreau, 1992	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	0	-1
16) Currow, 2007	RCT	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
38) De Conno, 1995	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
1) Flöter, 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-1	-1
18) Gourlay, 1997	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	-1
19) Hagen, 2005	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
15) Hanks, 1995	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
20) Homschi, 2010	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
21) Kerr, 2000	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
2) Melzack R, 1979	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
12) Mignault GG, 1995.	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
17) Mizuguchi 1990	RCT	0	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	0

3) O'Brien, 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
11) Portnoy RK, 1989.	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
10) Ridgway, 2010.	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
13) Smith KJ, 1991	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
40) Vainio A, 1988	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1
4) Vielvoye-Kerkmeier, 2002	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0
5) Wilkinson TJ 1992.	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
34) Xu, 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1
7) 武田 1998	RCT	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	0	-1	-1
35) Dale, 2009	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0
25) Arkininstall, 1989	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
9) Broomhead, 1997	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
36) Cundiff, 1989	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
31) Descamps, 1992	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
22) Ferr ell, 1989	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
24) Finn, 1993	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1

26) Gill ette, 1997	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
27) Hank s, 1987	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
39) Harr is, 2003	RCT	-2	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
33) Klep stad, 2003	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	0
37) Pani ch, 1993	RCT	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	-1	-1
32) Thir lwell, 1989	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1
6) Todd, 2002	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1
28) Vent afri dda , 1989	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
29) Wals h 1985a	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
30) Wals h, 1992	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1

(他剤との比較のバイアスリスクの評価は各章に記載されているため削除)

CQ4 がん疼痛のある患者に対して、ヒドロモルフォンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Inoue, 2018	ランダム化、(盲検)	2週間以内にオピオイド鎮痛薬の使用はしていない、痛みがあるがん患者 (n=183)	ヒドロモルフォン	オキシコドン散	VAS、両群の差なし
2) Inoue, 2017	ランダム化、(盲検)	オピオイド鎮痛薬の使用はしていない、痛みがあるがん患者 (n=181)	ヒドロモルフォン	オキシコドン	VAS、両群の差なし
3) Yu, 2014	ランダム化、(盲検)	モルヒネ換算 40-184mg/day を投与中の中等度から高度の痛みがあるがん患者 (n=260)	ヒドロモルフォン	オキシコドン	BPI、両群の差はなし
8) Wirz, 2009	ランダム化 (非盲検)	28日以上オピオイド使用している外来がん疼痛患者 (n=174)	ヒドロモルフォン	フェンタニル貼付剤、ブプレノルフィン貼付剤	便秘、悪心の NRS, EORTC、両群の差はなし。嘔吐の EORTC、両群の差はなし。72時間以上排便なし患者数、ヒドロモルフォン群で有意に少なかった。
4) Hanna, 2008	ランダム化、(盲検)	モルヒネ 60-540mg/day を投与中の中等度から高度の痛みがあるがん患者 (n=200)	ヒドロモルフォン (速放性製剤 2-9日間、徐放性製剤 10-15日間)	モルヒネ (速放性製剤 2-9日間、徐放性製剤 10-15日間)	BPI、両群の差はなし

7) Wirz, 2008	ランダム化（非盲検）	28 日以上オピオイド使用している外来がん疼痛患者 (n=125)	ヒドロモルフォン	モルヒネ	悪心の NRS: ヒドロモルフォン群で有意に低下した。 1 日嘔吐回数: ヒドロモルフォン有意に少なかった。 72 時間以上排便なし患者数: ヒドロモルフォン群で有意に少なかった。
6) Moriarty, 1999	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	がん疼痛に対し硫酸モルヒネ徐放性製剤でコントロールされているがん患者 (n=100)	ヒドロモルフォン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	VAS、両群の差なし
5) Hagen, 1997	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	がん疼痛があり痛みがコントロールされている患者 (n=31)	ヒドロモルフォン徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	VAS、両群の差はなし

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Inoue, 2018	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
2) Inoue, 2017	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
3) Yu, 2014	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
8) Wirz, 2009	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-1	-1
4) Hanna, 2008	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
7) Wirz, 2008	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-1	-1
6) Moriarty, 1999	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
5) Hagen, 1997	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1

CQ5 がん疼痛のある患者に対して、オキシコドンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Nosek, 2017	ランダム化（非盲検）	非オピオイドおよび／またはトラマドール、コデイン、ジドロコデインなどの弱いオピオイドに反応しなかった、NRS 6-10 のがん患者 (n=62)	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤 ブプレノルフィン貼付剤 フェンタニル貼付剤	BPI-SF、4 群間で差はなし
2) Lee, 2017	ランダム化（非盲検）	NRS4 以上で 19 歳以上のがん患者 (n=66)	オキシコドン静注	モルヒネ静注	NRS、両群で差はなし
3) Corli, 2016	ランダム化（非盲検）	NRS4 以上で 18 歳以上のがん患者 (n=498)	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤, ブプレノルフィン貼付剤, フェンタニル貼付剤	NRS、4 群間で差はなし
4) Imanaka, 2013	ランダム化（2重盲検）	NRS4 以上で 20 歳以上のがん患者 (n=340)	オキシコドン徐放性製剤	タペンタドール徐放性製剤	NRS、両群で差はなし
5) Lux, 2014	ランダム化（2重盲検非劣勢クロスオーバー）	VAS40 mm 以下の慢性がん性、あるいは非がん疼痛を有する患者 (n=56)	オキシコドン徐放性製剤（1日1回製剤）	オキシコドン徐放性製剤（1日2回製剤）	VAS、両群で差はなし
6) Mercadante, 2010	ランダム化（並行群間）	NRS4 以上のがん患者 (n=60)	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS、両群で差はなし
7) Riley, 2015	ランダム化（2重盲検並行群間）	オピオイドナイレブで、経口強オピオイドを開始する必要がある患者 (n=198)	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS、両群で差はなし
8) Su, 2015	ランダム化（並行群間）	NRS4 以上のがん患者 (n=80)	オキシコドン徐放性製剤	フェンタニル貼付剤	改善率、両群で差はなし
9) Yu, 2014	ランダム化（2重盲検非劣勢）	中等度から重度のコントロール不十分ながん疼痛のある 18~70 歳 (n=137) 経口モルヒネ換算で 40~184 mg を使用中か予定の患者	オキシコドン徐放性製剤	ヒドロモルフォン徐放性製剤	BPI、両群で差はなし

10) Zecca, 2016	ランダム化（非盲検優位性）	24時間の平均NRSが5以上のがん患者（n=187）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS、両群で差はなし
11) Zhang, 2014	ランダム化（2重盲検並行群間）	中等度以上の痛みのあるがん患者（n=171）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	疼痛軽減率、3群間で差はなし
12) Beaver, 1978a	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	様々な悪性腫瘍の患者（n=17）	オキシコドン筋注 単回投与	オキシコドン速放性製剤	4段階のカテゴリースケール、直接的な比較なし
13) Beaver, 1978b	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	様々な悪性腫瘍の患者（n=28）	オキシコドン筋注 単回投与	モルヒネ筋注、 コデイン筋注	4段階のカテゴリースケール、直接的な比較なし
14) Bruera, 1998	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	オピオイドによる投薬を受けている18歳以上のがん患者（n=23）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	VAS、両群で差はなし
15) Gabrail, 2004	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	中等度から重度の疼痛を伴う18歳以上のオピオイド鎮痛薬による長期外来治療を必要としたがん患者（n=45）	オキシコドン徐放性製剤	オキシモルフォン	BPI、両群で差はなし
16) Hagen, 1997	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	慢性のがん疼痛および鎮痛薬によって疼痛が安定しているがん患者（n=31）	オキシコドン徐放性製剤	ヒドロモルフォン徐放性製剤	VASと5段階のカテゴリカルスケール、両群で差はなし
17) Heiskanen, 1997	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	オピオイドを必要とする慢性がん疼痛を有する患者（n=27）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	VRS、両群で差はなし
18) Kalso, 1990	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	弱オピオイドからの変更が必要ながん患者（コデイン、dextropropoxyphene、ブプレノルフィン）（n=20）	オキシコドン速放性製剤	モルヒネ速放性製剤	VAS、統計的な比較はされていないが「同等の鎮痛効果だった」という記載あり
19) Kaplan, 1998	ランダム化（2重盲検並行群間）	強オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬投与中のがん患者（n=164）	オキシコドン徐放性製剤	オキシコドン速放性製剤	VRS、両群で差はなし
20) Lauretti, 2003	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	内臓痛および体性痛の慢性がん疼痛を有する患者（n=26）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	VAS、両群で差はなし

21) Leow, 1995	ランダム化（非盲検クロスオーバー）	中等度から重度のがん疼痛を有する入院患者（n=12）	オキシコドン静注	オキシコドン坐剤	VAS、両群で差はなし
22) Mucci-LoRusso, 1998	ランダム化（並行群間）	経口オキシコドン 30~340 mg 相当のオピオイド鎮痛薬による治療を必要とする患者（n=100）	オキシコドン徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	VAS、両群で差はなし
23) Parris, 1998	ランダム化（2重盲検並行群間）	がん疼痛のために経口オキシコドンを服用していた成人患者（n=66）	オキシコドン徐放性製剤	オキシコドン速放性製剤	CAT、両群で差はなし
24) Salzman, 1999	ランダム化（2重盲検並行群間）	オピオイドの併用、非併用に関わらず、安定していないがん疼痛を有する 18 歳以上の患者（n=48）	オキシコドン徐放性製剤	オキシコドン速放性製剤、オキシコドン徐放性製剤	CAT、両群で差はなし
25) Stambaugh, 2001	ランダム化（2重盲検クロスオーバー）	中程度または重度（しかし、240mg/日を超える経口オキシコドンを必要としない）のがん関連疼痛を有する患者（n=30）	オキシコドン徐放性製剤	オキシコドン速放性製剤	NRS、両群で差はなし
26) 武田, 2005	ランダム化、（盲検、クロスオーバー）	がん疼痛を有する患者（n=77）	モルヒネ徐放性剤	オキシコドン徐放性剤	有効率 両群の差はなし

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*						その他			非直接性*				まとめ		
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照		アウトカム	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告										
1) Nosek K, 2017	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
2) Lee KH, 2017	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0
12) Beaver, 1978a	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0
13) Beaver, 1978b	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1
14) Bruera, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	0	0
3) Corli, 2016	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
15) Gabrail, 2004	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0
16) Hagen, 1997	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0
17) Heiskanen, 1997	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	0
4) Imanaka, 2013	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	0	0
18) Kalso, 1990	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0
19) Kaplan, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
20) Lauretti, 2003	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0
21) Leow, 1995	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0
5) Lux, 2014	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0
6) Mercadante,	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0

2010																
22) Mucci-LoRusso, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
23) Parris, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
7) Riley, 2015	RCT	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
24) Salzman, 1999	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
25) Stambaugh, 2001	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0
8) Su, 2015		0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
9) Yu, 2014	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
10) Zecca, 2016	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
11) Zhang, 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0
26) 武田, 2005	準 RCT	-1	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1

CQ6 がん疼痛のある患者に対して、フェンタニルの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Nosek 2017	ランダム化(非盲検)	WHO鎮痛剤ラダーステップ1および/またはトラマドール、コデイン、ジヒドロコデインなどの弱いオピオイドに反応しなかった、NRS 6-10のがん患者 (n=62)	フェンタニル貼付剤	モルヒネ徐放性製剤 オキシコドン徐放性製剤 ブプレノルフィン貼付剤	BPI-SF 4剤比較で差なし。
2) Corli 2016	ランダム化(非盲検)	強オピオイドを要する、強オピオイドが未投与のがん患者 (n=522)	フェンタニル貼付剤	モルヒネ、オキシコドン、ブプレノルフィン	NR(非応答)患者の割合 4剤共に有意差なし。
3) Haumann 2018	ランダム化(非盲検)	放射線治療による侵害受容性疼痛または神経障害性疼痛のどちらかがある、強オピオイドが未投与の頭頸部がん患者 (n=82)	フェンタニル貼付剤	メサドン	メサドンの非劣性は、最初の1週間で示された。オピオイドエスカレーション指数は、フェンタニルと比較して3週および5週のメサドン群で有意に低かった。
4) Haumann 2016	ランダム化(非盲検)	神経障害性疼痛を有する強オピオイド未投与の頭頸部がん患者 (n=52)	フェンタニル貼付剤	メサドン	平均NRS 第1,3週はメサドン群で有意に優れたが、第5週では差なし。 NRSが50%減少した患者の割合 第1週でメサドン群が多かったが、第3週、第5週では差なし。

5) Raptis 2014	ランダム化(非盲検)	神経障害性がん性疼痛のある、強オピオイド未投与の患者(n=120)	フェンタニル貼付剤	プレガバリン	VASスコアが ≥30%の減少を 達成した患者 の割合の差 プレガバリン> フェンタニル
6) Wirz 2009	ランダム化(非盲検)	28日以上オピオイド使用例 174例 外来がん疼痛患者、PS 0-3	フェンタニル貼付剤	ヒドロモルフォン経口 ブプレノルフィン貼付剤	便秘、悪心の NRS, EORTC 差なし。
7) Ahmedzai 1997	ランダム化(非盲検、クロスオーバー)	強力なオピオイド鎮痛を必要とし、安定した用量のモルヒネを少なくとも48時間投与しているがん患者(n=202)	フェンタニル貼付剤	経口モルヒネ	VAS 両群間に有意差なし。
8) Kongsgaard 1998	ランダム化(盲検)	経口モルヒネ60-300mg相当を連日要する慢性がん性疼痛患者(n=138)	フェンタニル貼付剤	プラセボ	VAS、 両群間に有意差なし。
9) Kress 2008	ランダム化(非盲検)	30日以上オピオイドの使用が必要な慢性がん性疼痛患者(n=220)	マトリックス型フェンタニル3日間製剤(5mg)	標準オピオイド治療(従来のマトリックス型フェンタニル3日製剤または経口オピオイド)	PI曲線下の相対面積 非劣性が証明された。
10) Mercadante 2008	ランダム化(非盲検)	強オピオイドを要するがん患者(n=108)	マトリックス型フェンタニル4日間製剤	経口モルヒネ、メサドン	NRS 差なし(4週間後) OEI%はメサドン群で有意に低かった。
11) Mystakidou 2005	ランダム化(非盲検)	痛みを伴う骨転移のある患者または慢性がん性疼痛のある、オピオイドが投与されていない患者(n=460)	マトリックス型フェンタニル5日間製剤	パラセタモール、コデイン	G-BPI フェンタニル群で有意に改善。
12) Pistevou-Gompaki 2004	ランダム化(非盲検)	痛みを伴う骨転移のある、オピオイドが投与されていない患者(n=24)	放射線治療+マトリックス型フェンタニル7日間製剤	放射線治療+パラセタモール+コデイン	VAS フェンタニル群で優位に減少。

13) van Seventer 2003	ランダム化(非盲検)	オピオイドを要する中等度以上のがん関連疼痛を有する患者 (n=131)	マトリックス型フェンタニル 8 日間製剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS (0-11) 両群間に有意差なし。
14) Wong 1997	ランダム化(非盲検)	予後 2 ヶ月以上かつ経口モルヒネ 404 mg 相当以上を要するがん患者 (n=47)	マトリックス型フェンタニル 9 日間製剤	モルヒネ徐放性製剤	5-point scale (no pain、mild、moderate、severe、excruciating) 両群間に有意差はなし。

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*										
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	
1) Nosek 2017	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	
2) Corli 2016	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	
3) Haumann 2018	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	0	-1	
4) Haumann 2016	RCT	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	
5) Raptis 2014	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	
6) Wirz, 2009	RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	
7) Ahmedzai 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	
8) Kongsgaard 1998	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	
9) Kress 2008	RCT	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	
10) Mercadante 2008	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	
11) Mystakidou 2005	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	
Oztürk 2008	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	
12) Pistevou-Gompaki 2004	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	
13) van Seventer 2003	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	
14) Wong 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	

CQ7 がん疼痛のある患者に対して、タペンタドールの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Imanaka, 2013	ランダム化（盲検化、ランダム化）	オピオイドが投与されていない、中等度から高度のがん疼痛のある（NRS 4以上）患者（N=340）	タペンタドール徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	NRS 差なし、非劣性
2) Imanaka, 2014	ランダム化（非盲検）	オピオイドが投与されており、NRS 4未満のがん疼痛の患者（n=100）	タペンタドール徐放性製剤（換算比に従って、投与されているオピオイドから切り替え）	モルヒネ徐放性製剤（換算比に従って、投与されているオピオイドから切り替え）	疼痛コントロール達成割合 タペンタドールに切り替え 84% [95%CI: 70.89-92.83]、モルヒネに切り替え 98% [95%CI: 89.35-99.95]、非劣性
3) Kress, 2014	ランダム化（盲検化、ランダム化）	オピオイドを含む鎮痛薬の投与を受けている、中等度から高度の（NRS 5以上）がん疼痛の患者（N=496）（2週間）	タペンタドール徐放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS2以上の改善 差なし、非劣性
		オピオイドを含む鎮痛薬の投与を受けている、中等度から高度の（NRS 5以上）がん疼痛の患者（N=327）（4週間）	タペンタドール徐放性製剤	プラセボ（ただし、レスキュー薬としてモルヒネ速放性製剤を服用できる）またはモルヒネ徐放性製剤（継続投与）	有効率 タペンタドール群が高い

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*										
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス						
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	
1) Imanaka 2013	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	
2) Imanaka 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1	
3) Kress 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	

CQ8 がん疼痛のある患者に対して、コデインの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Jochimsen, 1978	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	4 時間以内に鎮痛薬の使用がなく、痛みのあるがん患者 (n=35)	コデイン 60mg コデイン 120mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	VAS (100mm) 差なし
2) Beaver, 1978a	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	オピオイド鎮痛薬使用歴のある中等度から高度のがん疼痛をもつ患者 (n=38)	コデイン経口投与 単回投与、観察期間 6 時間	コデイン筋肉注射	4 段階 PI scale (0-3) 5 段階 PR scale (0-4) 経口 : 筋注 = 6 : 10 で同等
3) Beaver, 1978b	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	オピオイド鎮痛薬使用歴のある中等度から高度のがん疼痛をもつ患者 (n=28)	コデイン筋肉注射 単回投与、観察期間 6 時間	オキシコドン筋肉注射 モルヒネ筋肉注射	4 段階 PI scale (0-3), 5 段階 PR scale (0-4) オキシコドンはコデインの 10 倍の鎮痛効果
4) Carlson, 1990	ランダム化 (盲検)	6 時間以内にオピオイド鎮痛薬の使用がなく、中等度から高度な痛みをもつがん患者 (n=75)	アセトアミノフェン 600mg+コデイン 60mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	4 段階 PI scale (0-3), 5 段階 PR scale (0-4) コデイン>プラセボ 差あり
5) Dhaliwal, 1995	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	痛みのあるがん患者 (試験前の鎮痛薬の使用について記載なし) (n=35)	コデイン徐放性製剤 100mg、150mg、200mg を 12 時間毎投与 観察期間 7 日間	プラセボ	VAS (100mm), 5 段階 PR scale (0-4) コデイン>プラセボ 差あり
6) Moertel, 1971	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	痛みのあるがん患者 (試験前の鎮痛薬の使用について記載なし) (n=34)	コデイン 60mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	50% Pain reduction の達成率、コデイン>プラセボ
7) Noyes, 1975	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	高用量オピオイド鎮痛薬を使用していない、中等度の痛みがあるがん患者 (n=34)	コデイン 60mg コデイン 120mg 単回投与、観察期間 7 時間	プラセボ	4 段階 PI scale (0-3) コデイン 120mg 群 コデイン>プラセボ 差あり
8) Rodriguez, 2007	ランダム化 (盲検)	3 週間以内に鎮痛薬を使用していない、痛みがあるがん患者	コデイン 150mg+アセトアミノフェン 2500mg	トラマドール 200mg、hydrocodone 25mg+アセトアミノフェン	VAS (10mm) 3 群間で差なし

		(n=177)	観察期間 21 日	2500mg	
9) Stambaugh, 1987	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	4 時間以内に鎮痛薬を使用していない、中等度から高度の痛みのあるがん患者 (n=43)	コデイン 60mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	VAS(10mm), SPID、SPAID で コデイン>プラセボ 差あり
10) Staquet, 1971	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	3 時間以内に鎮痛薬を使用していない、痛みのあるがん患者 (n=18)	コデイン 30 mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	4 段階 PI scale (0-3) コデイン>プラセボ 差あり
11) Staquet, 1978	ランダム化 (盲検) クロスオーバー	高用量のオピオイド鎮痛薬を使用していない、中等度から高度の痛みのあるがん患者 (n=30)	コデイン 50mg 単回投与、観察期間 6 時間	プラセボ	4 段階 PI scale (0-3) コデイン>プラセボ 差あり
12) Staquet, 1993	ランダム化 (盲検)	痛みのあるがん患者 (試験前の鎮痛薬の使用について記載なし) (n=90)	コデイン 60 mg コデイン 30mg+ ピロキシカム 20mg 単回投与、観察期間 6 時間	ピロキシカム 40mg	4 段階 PI scale (0-3) 3 群間に差なし

表 2 バイアスリスク

個別研究	バイアスリスク *										
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Jochimsen, 1978	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-2	-2
2) Beaver, 1978a	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
3) Beaver, 1978b	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
4) Carlson, 1980	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-2
5) Dhaliwal, 1995	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
6) Moertel, 1971	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1
7) Noyes, 1975	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
8) Rodriguez, 2007	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
9) Stambaugh, 1987	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
10) Staquet, 1971	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2
11) Staquet, 1978	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-2	-2

12) Staquet, 1993	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-2
-------------------------	-----	----	----	----	----	---	---	---	---	----	----

CQ9 がん疼痛のある患者に対して、トラマドールの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
6) Wilder-Smith, 1994	ランダム化（盲検）、クロスオーバー	オピオイドを含む鎮痛薬の投与を受けている、がん疼痛を有する患者 (n=20)	トラマドール液 (50mg 1日6回から増量)	モルヒネ液 (16mg 1日6回から増量)	VRS、day1,2はトラマドール群の方が有意に低下したが、day4では両群で有意な差はなし。
5) Brema, 1996	ランダム化	オピオイドが投与されていない、がん疼痛を有する患者 (n=131)	トラマドール錠 (100mg 8-12時間毎、400mg/日まで)	ブプレノルフィン舌下錠 (0.2mg 6-8時間毎)	VAS、両群の差はなし
7) Leppert, 2001	ランダム化（盲検）、クロスオーバー	オピオイドが投与されていない、がん疼痛を有する患者 (n=40)	トラマドール徐放性製剤 (600mg/日まで)	モルヒネ徐放性製剤 (200mg/日まで)	VAS、両群の差はなし
4) Mercadante, 2005	ランダム化（盲検）、二重ダミークロスオーバー	オピオイドが投与されていない、がん疼痛を有する患者 (n=60)	トラマドール徐放性製剤 (100mg 1日2回)	トラマドール坐剤 (100mg 1日2回)	NRS、両群の差はなし
3) Xu, 2006	ランダム化（盲検）、クロスオーバー試験、非盲検試験	オピオイドを含む鎮痛薬が投与されている、がん疼痛を有する患者 (n=230)	コプロトキシリン、トラマドール (50mg)、イブプロフェンの合剤またはトラマドール錠 (100mg) の単回投与	プラセボ	VAS、合剤群とトラマドール群は有意に痛みを改善
2) Rodriguez, 2007	ランダム化（盲検）	鎮痛薬の投与を受けていない、がん疼痛を有する患者 (n=177)	トラマドール錠 (200mg/日)	コデイン (150mg/日) / アセトアミノフェンまたはhydrocodone (25mg/日) / アセトアミノフェン	VAS、3群間で差はなし
1) Leppert, 2010	ランダム化（非盲検）、クロスオーバー	オピオイドが投与されていない、がん疼痛を	トラマドール徐放性製剤 (100mg 1日2	ジヒドロコデイン徐放性製剤 (60mg 1日2回	VAS、ジヒドロコデイン群は有意に痛みを改善

		有する患者 (n=40)	回から 600mg/日 まで)	から 360mg/日ま で)	
8) 倉橋, 2014	ランダム化 (非 盲検)	オピオイドが投 与されていない、がん疼痛を 有する患者 (n=32)	トラマドール錠 (100mg/日から 300mg/日まで)	オキシコドン徐 放性製剤 (10mg/日から 40mg/日まで)	NRS、両群の差 はなし
9) 平賀 2010a	ランダム化 (盲 検)、クロスオ ーバー	オピオイドが投 与されている患 者。開始前3日 間安静時の痛み の程度 (VAS) が 25mm 未満で 投与開始前3日 間の経口モルヒ ネ投与量が同一 (n=82)	トラマドール (100-300mg /日)	モルヒネ徐放カ プセル (20- 60mg/日)	VAS、差なし
10) 平賀 2010b	ランダム化 (盲 検)、ダブルダ ミー	オピオイドが投 与されていない VASが 25mm 以上 かつ、1週間前 に排便が5日以 上、排便に満足 している患者 (n=97)	トラマドール (100-300mg/ 日)	モルヒネ徐放カ プセル (20- 60mg/日)	VAS、差なし

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	アウトカム不完全報告	その他			
		選択バイアス	コンシールメント								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Lepper t, 2010	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-2
2) Rodriguez, 2007	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-2
3) Xu, 2006	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
4) Mercad ante, 2005	RCT	0	0	0	-1	-1	-2	-1	0	-1	-2
5) Brema, 1996	RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1
6) Wilder - Smith, 1994	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
7) Lepper t, 2001	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
8) 倉橋, 2014	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
9) 平賀 2010a	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
10) 平賀 2010b	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1

CQ10 中等度から高度のがん疼痛のあるがん患者に対して、メサドンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Haumann 2018	ランダム化(非劣性、非盲検)	放射線性粘膜炎による侵害受容性疼痛のある強オピオイド未投与の頭頸部がん患者 (n=82)	経口メサドン	フェンタニル貼付剤	メサドンの非劣性は、最初の1週間で示された。オピオイドエスカレーション指数は、フェンタニルと比較して3週および5週のメサドン群で有意に低かった。
2) Haumann, 2016	ランダム化(非劣性、非盲検)	神経障害性疼痛を有する強オピオイド未投与の頭頸部がん患者 (n=52)	経口メサドン	フェンタニル貼付剤	平均NRS 第1,3週はメサドン群で有意に優れたが、第5週では差なし。NRSが50%減少した患者の割合第1週でメサドン群で多かったが、第3週、第5週では差なし。
4) Mercadante 2008	ランダム化(非盲検)	弱オピオイド(300mgのトラマドールや180mgのコデイン含む)が投与されている、進行がん患者 (n=108)	経口メサドン, 15 mg/日	経口モルヒネ 60 mg/d またはフェンタニル貼付剤 0.6 mg/d	オピオイドエスカレーション指数 メサドンで有意に低い
5) Bruera 2004	ランダム化(盲検)	強オピオイドを必要とする、がん患者 (n=103)	経口メサドン 7.5 mg 1日2回、メサドン 5 mg レスキュー	経口モルヒネ 15 mg 1日2回、モルヒネ 5 mg レスキュー	オピオイドエスカレーション指数 4週目に疼痛が20%以上改善した割合、患者から報告されたベネフィット全て同等
6) Mercadante 1998	ランダム化	強オピオイドを必要とする。進行がん患者 (n=40)	経口メサドン液	経口モルヒネ徐放性製剤	メサドンは、有意に少ないオピオイドエスカレーション率、安定した除痛時間

					を示した。
7) Ventafridda 1986	ランダム化	強い痛みのために強オピオイドを必要とする進行がん患者 (n=66)	経口メサドン液	経口モルヒネ液	メサドンの用量は、平均 18mg/日で全期間を通して維持されたが、モルヒネの初期平均 1 日用量は 72.74 mg から最終的に 119.40 mg まで増加した。
8) Beaver 1966	ランダム化(盲検) クロスオーバー	がん性疼痛を有する(n=43)	メサドン (筋注、経口)	モルヒネ (筋注、経口)	効果時間曲線は、2 剤で同様にあり、メサドンが長時間作用する根拠は得られなかった。
3) Poulain 2016	ランダム化(非盲検)	強オピオイドで、鎮痛できていない、がん疼痛患者*(n=146)	経口メサドン (ストップアンドゴー)	経口メサドン (漸増法)	疼痛の軽減、過剰摂取エピソード、4 日目の治療成功率は検定されていないが同等

オピオイドエスカレーション指数; opioids escalation index (最大投与量-開始投与量) / 開始投与量)

* オキシコドン (51.4%)、フェンタニル (19.4%)、モルヒネ (18.8%)、ヒドロモルフォン (9%)、スルフェンタニル (2 例)。3rd line (71%)、2nd line (29%)。メサドンへの変更理由、強オピオイドが投与されていても疼痛が緩和されていない (56.3%)、有害作用のため (37.5%)

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	ランダム化			盲検化	盲検化				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Hauman 2018	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1
2) Hauman, 2016	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1
4) Mercadante 2008	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1
5) Bruera 2004	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0
6) Mercadante 1998	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-2	-1
7) Ventafri 1986	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-2	-1
8) Beaver 1966	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
3) Poulain 2016	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1

CQ11 がん疼痛のある患者に対して、ブプレノルフィンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
2) Corli, 2016	ランダム化(非盲検化)	24 時間平均 NRS4 以上のがん患者(n=249)	ブプレノルフィン貼付剤	・経口モルヒネ ・経口オキシコドン ・フェンタニル貼付剤	NRS 差無し
1) Nosek, 2017	ランダム化(非盲検化)	WHO鎮痛薬ラダーステップ1および/またはトラマドール、コデイン、ジヒドロコデインなどの弱いオピオイドに反応しなかった、NRS6-10 のがん患者(n=62)	ブプレノルフィン貼付剤	・オキシコドン徐放性製剤 ・フェンタニル貼付剤 ・モルヒネ徐放性製剤	BPI-SF 全群で痛みは改善。4 剤比較で差なし。
3) Choudhury, 2018	ランダム化(非盲検化)	VAS>40 のがん患者(n=63)	ブプレノルフィン貼付剤	モルヒネ速放性製剤	VAS 2 週目のみブプレノルフィンVAS が低値。1、3、4 週目は差なし
4) Bauer, 1985	ランダム化(非盲検化)	重度の痛みがある婦人科がん患者(n=40)	ブプレノルフィン経口投与	Tilidine (弱オピオイド) + naloxon	VAS 28 日目は差なし。 1,7,14,21 日目はブプレノルフィン群が有意にVAS が低かった
5) Kjaer, 1982	ランダム化(非盲検化)	中等度から高度の痛みのあるがん患者(n=27)	ブプレノルフィン筋注(ワンショット)	モルヒネ筋注(ワンショット)	ピーク時の痛みの改善割合 差なし
6) Pasqualucci, 1987	ランダム化(二重盲検化)	オピオイド未使用の高度の痛みのあるがん患者(n=12)	ブプレノルフィン硬膜外投与(単回投与)	モルヒネ硬膜外投与(単回投与)	VAS, NRS 差なし
9) Brema, 1996	ランダム化(非盲検化)	NSAIDs が投薬されているが痛みの緩和が不十分ながん患者(n=131)	ブプレノルフィン舌下投与	トラマドール経口投与	カテゴリースケール トラマドール群で有意に痛みの強さが減少した人が多かった
13) Pace, 2007	ランダム化(非盲検化)	VAS≥40 のがん患者(n=52)	ブプレノルフィン貼付剤	モルヒネ徐放性製剤	NRS ブプレノルフィン群で有意に痛みの強さが改善
15) Wang, 2012	ランダム化(二重盲検化)	進行がん患者(n=120)	ブプレノルフィン静注	モルヒネ静注	ブプレノルフィン群とモルヒネ群の統計学的な比較はされていない

					い。
16) Wirz, 2009	ランダム化(対象患者をランダムに抽出)	がん疼痛がある患者(n=174)	ブプレノルフィン貼付剤	・フェンタニル貼付剤 ・経口ヒドロモルフォン	有害作用を評価。 72 時間以上の無排便期間および嘔吐回数がヒドロモルフォンで多かった。メクロプラミド使用者の使用用量がブプレノルフィン貼付剤ですくない傾向
10) Böhme, 2003	ランダム化(二重盲検化)	高度な痛みがある慢性痛患者(がん・非がん)(n=151)	ブプレノルフィン貼付剤	プラセボ	VRS 差なし
11) Sittl, 2003	ランダム化(二重盲検化)	高度な痛み(がん疼痛、非がん疼痛)をもつ患者(n=157)	ブプレノルフィン貼付剤	プラセボ	VRS ブプレノルフィン群が有意に痛みを改善(用量依存性)
12) Sorge, 2004	ランダム化(二重盲検化)	高度な痛み(がん疼痛、非がん疼痛)をもつ患者(n=137)	ブプレノルフィン貼付剤	プラセボ	VRS 有意に介入群でレスキュー消費量の減少
14) Poulain, 2008	ランダム化(二重盲検化)	オピオイドを使用しても痛みの症状緩和が不十分ながん患者(n=189)	ブプレノルフィン貼付剤	プラセボ	NRS ブプレノルフィン群で有意に痛みが改善、レスキュー用量が少なくなる
7) Dan, 1989	ランダム化(二重盲検化)	軽度から中等度のがん疼痛がある患者(n=69)	ブプレノルフィン坐剤 0.2mg	ブプレノルフィン 0.2mg 筋注	カテゴリースケール 差なし
8) Yajnik, 1992	ランダム化(二重盲検化)	がん疼痛がある患者(n=75)	ブプレノルフィン舌下投与	ブプレノルフィン舌下+フェニトイン フェニトイン	VAS 差なし(開始後一週間、1ヶ月目)

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*										
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	
2) Corli ,2016	RCT	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	
1) Nosek, 2017	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	
3) Choudhury, 2018	準 RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	
4) Bauer, 1985	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1	
5) Kjaer, 1982	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	
6) Pasqualucci, 1987	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	
9) Brema, 1996	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1	
13) Pace, 2007	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	0	
15) Wang, 2012	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
16) Wirz, 2009	対象患者をランダムに抽出	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-2	-1	
10) Böhme 2003.	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	
11) Sittl, 2003	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	
12) Sorge, 2004	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	0	

14) Poulain , 2008	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0
7) Dan, 1989	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
8) Yajnik, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1

CQ12 がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗うつ薬の投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Kalso 1995	RCT	神経障害性疼痛のある乳がん患者 (n=15) *オピオイド服用の記述無し	アミトリプチリン (50, 100mg)	プラセボ	VAS, VRS 上腕の神経障害性疼痛にアミトリプチリン群は改善を認めた。 VRS 胸部の疼痛には 100mg で改善を認めた。
2) Minotti 1998	RCT	オピオイドを服用していない進行性がん患者で慢性のがん疼痛を伴う患者(神経障害性疼痛を含む) (n=184)	ジクロフェナク + イミプラミン	ジクロフェナク + プラセボ or ジクロフェナク + コデイン	VAS(4日目) 差なし
3) Mercadante 2002	RCT	モルヒネを服用している神経障害性疼痛を伴うがん患者 (n=16)	アミトリプチリン	プラセボ	NRS (最悪 worst) のみアミトリプチリン群が改善 NRS (1週間前から、最小、現在、疼痛緩和されたとき) 差なし
4) Mishra 2012	RCT	神経障害性疼痛を呈しているがん患者 (n=120) オピオイドはレスキューとしてモルヒネが用いられた。	アミトリプチリン	ガバペンチン プレガバリン プラセボ	VAS 疼痛改善効果は 4 グループにおいて差なし。 レスキューのモルヒネ使用率はプレガバリンが他の群に比較し少ない。
5) Nishihara 2013	RCT	オピオイドを服用している骨転移による疼痛のあるがん患者 (n=37)	プレガバリン + イミプラミンまたはミルタザピリン	プレガバリン	NRS プレガバリン単剤より併用のほうが改善を認めた
6) Banerjee 2013	RCT	神経障害性疼痛のあるがん患者 (n=107)	トラマドール + アミトリプチリン	トラマドール + ガバペンチン	VAS, VRS 差なし

7) Xiao 2014	RCT	オキシコドン を 定時投与して いる中等度から 重度の神経障害 性疼痛のある がん患者(n=120)	オキシドコドン + フルボキサミン	オキシコドンの み	NRS フルボキサ ミン併用群に改 善を認めた。 オキシコドンの 用量抑制効果が あり。
8) Matsuoka 2019	RCT	オピオイドと プレガバリンを 定時投与されて おり BPI \geq 4, HADS<20 の 神経障害性疼痛 のあるがん患者 (n=70)	オピオイド + プレガバリン + デュロキセチン (20-40mg)	オキシコドン + プレガバリン	平均疼痛強度平 均疼痛スコア (10日目) 差なし。 有効率は、デュ ロキセチン併用 群の方が改善を 認めた。
9) Chen 2019	RCT	高度のがん疼痛 およびうつ病の がん患者(n=46)	オキシコドン + アミトリプチ リン (12.5-25mg)	オキシコドン	FPS-R 4週後の除痛効 果は、アミトリ プチリン投与群 がより有意に改 善を認めた。

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Kalso 1995	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-2	0	0	-1	-1
2) Minotti 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-1
3) Mercadante 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
4) Mishra 2012	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1
5) Nishihara 2013	RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1
6) Banerjee 2013	RCT	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
7) Xiao 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1
8) Matsuo 2019	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9) Chen 2019	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0

CQ13 がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗痙攣薬の投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Dou, 2017	ランダム化（盲検化） クロスオーバー試験	モルヒネを3ヶ月以上投与している高度の神経障害性疼痛があるがん患者 (n=40)	プレガバリン 150mg/dayより開始し 300mg/dayに増量し、NRS<4となるまで2週間。 1週間ウォッシュアウト、2週間モルヒネ+プレガバリン	プラセボを NRS<4になるまで2週間投与。 1週間ウォッシュアウト、2週間モルヒネ+プレガバリン	モルヒネ投与量、プレガバリン群で有意に減少
2) Chen, 2016	ランダム化（盲検化）	高度のがん疼痛がある患者 (n=70)	ガバペンチン 300-2700mg/day オキシコドン VAS<3になるまで	オキシコドン VAS<3になるまで	VAS<3以下になったときのオキシコドン投与量、3ヶ月後ガバペンチン群で有意に減少。
3) Garassino, 2013	ランダム化（盲検化）	モルヒネが投与され、神経障害性疼痛があるがん患者(n=75)	オキシコドン 20mg/dayを定め、プレガバリン 50mg/dayから増量	プレガバリン 50mg/dayで定め、オキシコドン 20mg/dayから増量	NRS33%減少した割合、プレガバリン群で減少した割合が多かった。
4) Mercadante, 2013	ランダム化（盲検化）	軽度から中程度のがん疼痛に対し、強オピオイドを必要としているがん患者（最低トラマドール 300 mgまたはコデイン 180 mgを使用する患者を含む） (n=70)	プレガバリン 25mg/dayから開始し 150mg/dayまで増量 モルヒネ 60mg/day	モルヒネ 60mg/day	NRS、両群の差はなし
5) Sjolund, 2013	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与され、NRS≥4の骨転移痛があるがん患者 (n=152)	プレガバリン 100mg/dayより開始。最大 600mg/day。オピオイドは一定量	オピオイドを一定量+プラセボ	NRS、プレガバリン群で有意に減少

6) Keskinbora, 2007	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与され、NRS \geq 4の神経障害性疼痛があるがん患者。神経浸潤または神経圧迫を伴う。(n=75)	ガバペンチン初期投与量 300mg/day (60歳以上)または 900mg/day (60歳未満)、最大 3600mg/day、オピオイドは一定量	オピオイドだけを使用	NRS、ガバペンチン群で有意に減少
7) Caraceni, 2004	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与され、NRS \geq 5の神経浸潤または神経圧迫により神経障害性疼痛があるがん患者 (n=121)	ガバペンチン 600mg-1800mg モルヒネ経口換算 100mg/day まで	プラセボ (ガバペンチンと外観を同じにした) モルヒネ経口換算 100mg/day まで	NRS、ガバペンチン群で有意に減少
8) Yajnik, 1992	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが未投与の、がん疼痛患者 (n=75)	フェニトイン 100mg/day+ブプレノルフィン舌下	ブプレノルフィン舌下だけ	50%、75%痛みが減少した割合、フェニトイン+ブプレノルフィン併用群で痛みが減少した割合が多かった。

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Dou, 2017	RCT	0	-1	0	0	-1	-2	0	0	-1	-1
2) Chen, 2016	RCT	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1
3) Garassino, 2013	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1
4) Mercadante, 2013	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	0	-1
5) Sjolund, 2013	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-1
6) Keskinbora, 2007	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
7) Caraceni, 2004	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
8) Yajnik, 1992	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1

CQ14 がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、抗不整脈薬の投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Hasuo 2019	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	NRS \geq 4のアロディニアがあるがん患者 (n=25) (そのうちオピオイド投与中の患者は 16 例)	10%リドカイン軟膏* 単回投与、観察期間 24 時間	プラセボ	NRS が 50%減少した患者、有意にリドカインで増加
2) Sharma 2009	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	オピオイド投与中がん疼痛患者 (N=50)	リドカイン 2mg/kg 静注 +2mg/kg 1hr 以上かけて点滴静注 単回投与、観察期間 14 日間	プラセボ	VAS の減少、有意にリドカインで減少
3) Bruera 1992	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	オピオイド投与中の神経障害性のがん疼痛患者 (N=11)	リドカイン 5mg/kg 30 分以上かけて静注 単回投与、観察期間 32 時間	プラセボ	VAS、差なし
4) Ellemann 1989	ランダム化(盲検、クロスオーバー)	皮膚にアロディニアがあるがん患者 (N=10) (そのうちオピオイド投与中の患者は 1 例)	リドカイン 5mg/kg 30 分以上かけて静注 単回投与、観察期間 1 時間	プラセボ	VAS、差なし

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Hasuo 2019	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
2) Sharma 2009	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
3) Bruera 1992	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
4) Ellemann 1989	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0	-1	-1

CQ15 がん疼痛のある患者に対して、オピオイドに加えて、ケタミンの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Hardy, 2012	ランダム化	平均 BPI スコア 3 以上、オピオイドが投与されているにも関わらず、痛みが緩和されていない、難治性のがん患者 (n=185)	ケタミン皮下注 (100, 300, 500mg を漸増) 観察期間 5 日	プラセボ	投与開始 5 日目における反応率、両群の差なし
2) Mercadante, 2000	ランダム化 (クロスオーバー)	モルヒネによって痛みが緩和されていない神経障害性疼痛を有するがん患者 (n=10)	ケタミン静注 (0.25 mg/kg または 0.50 mg/kg) 単回投与、観察期間 30-180 分	プラセボ	NRS、ケタミン投与群の方が有意に NRS 減少、ケタミン 0.25mg/kg/day よりも 0.5mg/kg/day の方が有意に NRS 減少
3) Yang, 1996	ランダム化 (クロスオーバー)	オピオイド投与中の末期がん入院患者 (n=20)	ケタミン (1.0 mg) +モルヒネ髄腔内	モルヒネ髄腔内投与	NRS、モルヒネ髄腔内投与 vs ケタミン+モルヒネ髄腔内投与の比較無し

表 2 バイアスリスク

個別研究	バイアスリスク*										
	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Hardy, 2012	RCT	0	0	-1	-1	0	-2	-1	0	0	0
2) Mercadante, 2000	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1
3) Yang, 1996	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1

CQ16 がん疼痛のある患者に対して、ステロイドの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
3) Twycross 1985	ランダム化（盲検、クロスオーバー）	diamorphine でがん疼痛をコントロールしている、乳がんまたは肺がん患者 (n=56) (ただし評価人数は n=27)	プレドニゾン経口投与	プラセボ	VAS 比較した結果なし 気分、睡眠、食欲を改善した
4) Bruera 1985	ランダム化（盲検、クロスオーバー）	オピオイドは投与されていない、終末期のがん患者 (n=40)	経口メチルプレドニゾン (MP)	プラセボ	MP 群はプラセボ群と比較して VAS が有意に低かった
5) Della 1989	ランダム化（盲検）	がん終末期患者 (n=403)	メチルプレドニゾン	プラセボ	疼痛は、プラセボと比較して改善させた (LASA スコア)
6) Popiela 1989	ランダム化（盲検）	終末期の女性がん患者 (n=173)	メチルプレドニゾン	プラセボ	疼痛は、プラセボと比較して緩和しなかった。(LASA スコア)
7) Vecht 1989	ランダム化（盲検）	転移性脊髄圧迫がある進行がん患者 (n=37)	低用量デキサメタゾン：10mg	高用量デキサメタゾン：100mg	両群で疼痛差はない。開始時と比較して 3, 24 時間後、1 週間後の平均 NRS は各群で有意に低下した
8) Teshima 1996	ランダム化（非盲検）	骨転移を有するがん患者 (n=38)	放射線治療+メチルプレドニゾン	放射線治療単独	疼痛のみの変化は記載なし
9) Fossa 2001	ランダム化（非盲検）	前立腺がん患者 (n=201) オピオイド併用患者はこのうち約 25%	プレドニゾン (PSL)	フルタミド	QLQ C-30 pain の変化不明 治療目的の PSL が疼痛に対する効果も認めた
10) Bruera 2004	RCT（盲検、パラレル）	メトクロプラミドに抵抗性の、悪心を有する患者 (n=51) デキサメタゾン群の 49%、プラセボ群の 46%はオピオイ	メトクロプラミド+デキサメタゾン	メトクロプラミド+プラセボ	食欲と疲労は改善されるが疼痛、嘔吐、幸福、QOL は改善されない

		ドを併用			
11) Graham 2006	ランダム化 (盲検)	転移性脊髄圧迫のある患者 (n=20) オピオイド併用あり	放射線治療+デキサメタゾン (高用量)	放射線治療+デキサメタゾン (低用量)	VAS 1週目、両群で有意差なし
12) Mercadante 2007	ランダム化 (非盲検)	進行がん患者でオピオイドが投与されている患者 (n=76)	オピオイド+デキサメタゾン	オピオイド単独	NRS 疼痛スコア、オピオイド消費量 (OEI %) に有意差なし
13) Lee 2008	ランダム化 (非盲検)	再発多発性骨髄腫の患者 (n=598)	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	HRQL (QOL) がボルテゾミブ群で改善した
14) Basile 2012	ランダム化 (非盲検)	脊椎骨腫瘍の患者 (n=20)*	脊椎セメント投与前にデキサメタゾンを注入	セメント	術後早期 (デキサメタゾン処置後1ヶ月まで) の平均VASが低下
15) Lauretti 2013	ランダム化 (盲検)	中等度から高度疼痛を有し経口モルヒネが投与されているがん患者 (n=72)	5群 1) デキサメタゾン 10 mg+リドカイン 40mg 2) 硬膜外メサドン 2.5mg+リドカイン 40mg 3) 硬膜外メサドン 5mg+リドカイン 40 mg 4) 硬膜外メサドン 7.5mg+リドカイン 40 mg 5) 硬膜外メサドン 2.5mg+リドカイン 40mg+デキサメタゾン 10mg	リドカイン単独	VAS 低下 ブロックにステロイドを混合することにより経口モルヒネ投与量が減少する
16) Yennurajalingam 2013	ランダム化 (盲検)	進行がん患者で24時間以内に疼痛、疲労、慢性悪心、食欲不振/悪液質、睡眠障害、鬱病、食欲不振のうち3つ以上の症状を有する患者 (n=132)	デキサメタゾン	プラセボ	ESAS pain 改善

17) Paulsen 2014	ランダム化 (盲検)	オピオイドが投与されている NRS4/10 以上の がん患者 (n=592)**	メチルプレドニ ゾロン	プラセボ	BPI 疼痛強度は両群 において差はない
2) Yousef 2014	ランダム化 (盲検)	脊椎転移を有する がん患者 (n=155)	メチルプレドニ ゾロン+放射線 治療	放射線治療単独 (生食投与あり)	4 週間後 NRS、ステロイ ド群がより低下
1) Bruera 2016	ランダム化 (盲検)	進行がん患者 過去 24 時間に 少なくとも 3 症 状 (痛み、疲 労、慢性の悪心 および食欲不振 /悪液質、睡眠 障害、うつ病、 食欲不振) を有 する (n=114)	デキサメタゾン	プラセボ	pain/dyspnea (PD) : 改善なし pain:BPI で評 価しているが単 独評価ではない

* 多発性骨髄腫 (n=15)、リンパ腫 (1)、乳がんの骨転移 (3)、腎がんの骨転移 (1)

** 脊髄圧迫の患者は除外されている

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*						その他			まとめ
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス					
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
3) Twycross 1985	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	0	-1	-1	-1
4) Bruera 1985	RCT	-1	-1	0	-1	0	-2	-1	0	-1	-1
5) Della 1989	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
6) Popiela 1989	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0
7) Vecht 1989	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1
8) Teshima 1996	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1
9) Fossa 2001	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1
10) Bruera 2004	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0
11) Graham 2006	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	-1
12) Mercadante 2007	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
13) Lee 2008	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1
14) Basile 2012	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1
15) Laretti 2013	RCT	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	-1
16) Yennurajalingam 2013	RCT	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1
17) Paulsen 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0
2) Yousef 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
1) Bruera 2016	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1

CQ17 オピオイドが原因で、便秘のあるがん患者に対して、下剤、その他の便秘治療薬の投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Freedman, 1997	ランダム化（非盲検化）	メサドンの投与を受けている便秘（OIC）の患者（患者背景は記載なし）（n=57）	ポリエチレングリコール	プラセボ または ラクツロース	ポリエチレングリコール服用患者の方が軟便の回数が多い。
5) Hale, 2017	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されており、下剤が投与されていない、便秘のある非がん患者（n=1100）	ナルデメジン	プラセボ	ナルデメジン服用群は便秘の改善を認めた。
6) Katakami, 2017a	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されており、下剤が投与されても便秘が緩和されないがん患者（n=227）	ナルデメジン（0.1, 0.2, 0.4mg）	プラセボ	ナルデメジン服用群は便秘の改善を認めた。
7) Webster, 2017	ランダム化（盲検化）	オピオイドと、下剤が投与されている（74%）、便秘のある非がん患者（n=224）	ナルデメジン（0.1, 0.2, 0.4mg）	プラセボ	ナルデメジン服用群は便秘の改善を認めた。
11) Katakami, 2017b	ランダム化（盲検化）	オピオイドと、下剤が投与されている、便秘のあるがん患者（n=193）	ナルデメジン 0.2mg	プラセボ	ナルデメジン服用群は便秘の改善を認めた。
10) Webster, 2018b	ランダム化（盲検化）	オピオイドと、下剤が投与されている便秘のある非がん患者（n=1246）	ナルデメジン	プラセボ	ナルデメジン服用群は便秘の改善を認めた。
8) Webster, 2018a 二次解析の研究	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されており、便秘のある非がん患者（n=1453）	ルビプロストン	プラセボ	ルビプロストン服用群は便秘の改善を認めた。（メサドン服用中の患者には効果に差がなかった）

9) Spierings, 2018 二次解析の研究	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与されており、便秘のある非がん患者 (n=451)	ルビプロストン	プラセボ	ルビプロストン服用群は便秘の改善を認めた。 (メサドン服用中の患者には効果に差がなかった)
2) Cryer, 2014	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与されており、便秘のある非がん患者 (n = 418)	ルビプロストン	プラセボ	ルビプロストンは自然排便 (SBM) の改善を認めた。
3) Marciniak, 2014	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与されており、便秘のある非がん患者 (n=56)	ルビプロストン	センナ	差なし (QOL, 排便回数、排便失敗回数、Bristol Stool Scale)
4) Jamal, 2015	ランダム化 (盲検化)	オピオイドが投与されており、便秘のある非がん患者 (n = 431)	ルビプロストン	プラセボ	ルビプロストン服用群は改善を認めた。

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Freedman, 1997	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0
2) Cryer, 2014	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0
3) Marciniak, 2014	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	0
4) Jamal, 2015	RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0
5) Hale, 2017	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0
6) Katakami, 2017a	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	0
7) Webster, 2017	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0
11) Katakami, 2017b	RCT	0	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	0
8) Webster, 2018a	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-1	-1
9) Spierings, 2018	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1
10) Webster, 2018b	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0

CQ18 オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与は推奨されるか？

CQ19 オピオイドが原因で、悪心・嘔吐のあるがん患者に対して、他のオピオイドへの変更、投与経路の変更は推奨されるか？

表 1-1 研究の一覧表（制吐薬とプラセボを比較）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Tsukuura, 2018	ランダム化盲検	経口オキシコドン使用中のがん患者 (n=120)	プロクロルペラジン 5mg (オピオイドの初回投与と同時に投与)	プラセボ	治療中 5 日間の悪心・嘔吐の有無、頓用薬の使用有無を記録 治療中 5 日間の悪心・嘔吐に差なし
7) Hardy, 2002	ランダム化盲検	疼痛に対しオピオイドが投与され、悪心、嘔吐のあるがん患者 (n=92)	オンダンセトロン 24mg/日 または メトクロプラミド 30mg/日	プラセボ	投与前・投与後 1hr/2hr/8hr/24hr 後の悪心・嘔吐の発現・程度 (0-10) を記録 差なし オンダンセトロンもメトクロプラミドもプラセボと差なし

表 1-2 研究の一覧表（投与しているオピオイドの変更）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
8) Hunt, 1999	ランダム化 盲検 クロスオーバー	がん疼痛のある 患者 (n=23)	フェンタニル (CSCI) 150 μ g からモルヒネ (CSCI) 10mg への切り替え	モルヒネ 10mg からフェンタニ ル 150 μ g への 切り替え	悪心のスコアを 0～10にて観 察・評価 悪心の発現に 2 群間で有意差は なかった。
17) Poulain, 2008	ランダム化 盲検	先行オピオイド で疼痛コントロ ールが不良で、 ブプレノルフィン に変更して有効 だったがん患者 (n=189)	経皮ブプレノル フィン（突出痛 にブプレノルフ イン舌下錠）	プラセボ（突出 痛にブプレノル フィン舌下錠）	悪心・嘔吐の有 無を記録 悪心の発現はプ ラセボに比較し 少なかった（ブ プレノルフィン 群：3名 (3%)、プラセ ボ群：7名 (7%)） 嘔吐の発現もプ ラセボに比較し 少なかった（ブ プレノルフィン 群：5名 (5%)、プラセ ボ群：6名 (6%)）
13) Kongsgaard, 1998	ランダム化 盲検	60～300mg/日の 経口モルヒネが 必要な程度のが ん疼痛のある患 者 (n=138)	経皮フェンタニ ル	プラセボ	悪心の有無（自 発的または患者 に尋ねる）を記 録 経皮フェンタニ ルは、プラセボ に比べ悪心の発 現に差はなかつ た（p 値の記載 なし）

18) Moksnes, 2011	ランダム化	モルヒネまたはオキシコドンを使用中のがん患者 (n=42)	Stop and go (SAG) によるモルヒネまたはオキシコドンからメサドンへの切り替え	3DS (3 days switch) switching-strategy による切り替え	ESAS の一部として悪心 NRS (0-10) を毎日記録 嘔気には有意差はなかった (3 日目の NRS (mean difference : 0.1、95%CI : 1.0-1.0)、14 日目 (mean difference : 0.6、95%CI : 1.1-2.1))
-------------------	-------	-------------------------------	--	--	--

表 1-3 研究の一覧表（投与しているオピオイドの比較）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
2) Inoue, 2018a	ランダム化盲検	中等度から高度の疼痛があるオピオイドナイーブのがん患者 (n=172)	ヒドロモルフォン速放錠	オキシコドン速放性剤	悪心・嘔吐の有無を記録 悪心・嘔吐の発現有無に有意差はなかった
4) Inoue, 2017	ランダム化盲検	がん疼痛のあるオピオイドナイーブ患者 (n=181)	ヒドロモルフォン錠	オキシコドン徐放錠	患者の訴えおよび医療者の記録による悪心・嘔吐の有無、VASを記録 悪心・嘔吐の発現有無に有意差はなかった
5) Nosek, 2017	ランダム化	NRS6-10の痛みがあるがん患者 (n=62)	モルヒネ徐放錠 (n=14)、オキシコドン徐放錠 (n=16)、ブプレノルフィン経皮製剤 (n=17)、フェンタニル経皮製剤 (n=15)	左記4群比較	悪心の評価はESAS (NRS0-10) を使用 悪心について4群間で有意差なし (p値の記載はなし)、ただしモルヒネで多い傾向
6) Shimoyama, 2015	ランダム化クロスオーバー	2日に1回以上、1日に3回以下の突出痛のある患者 (n=51)	フェンタニル舌下錠; Low-dose群 (経口モルヒネの1/50量)、High-dose群 (経口モルヒネの1/25量)	経口モルヒネまたはプラセボ	副作用の評価方法の記載なし Low-dose群で悪心1例 (2.0%)、High-dose群で悪心1例 (2.0%)、嘔吐1例 (2.0%)、経口モルヒネ群で悪心1例 (2.1%)

15) Marinangeli, 2007	ランダム化	がん疼痛のある患者 (n=70)	経皮フェンタニ ル+トラマドール (200mg, 1日 2回)	経皮フェンタニ ルの増量	1日3回悪心・ 嘔吐を記録 高度の悪心と嘔 吐の発現はトラ マドール群の方 が多かった (ト ラマドール群: 6/34名 (18%)、トラ マドールなし 群: 3/33名 (9%))
16) Rodriguez, 2007	ランダム化 盲検	がん疼痛のある患者 (n=177)	コデイン+アセ トアミノフェン vs hydrocodone+ アセトアミノフ ェン vs トラマドール	左記3群比較	治療2日目の悪 心・嘔吐の程度 (0:なし、1: 軽度、2:中程 度、3:高度) を記録 トラマドール群 は他の2群より 優位に嘔吐が多 かった (p = 0.047)
12) Kalso, 1990	ランダム化 盲検 クロスオーバー	がん疼痛のある患者 (n=20)	モルヒネ PCA ま たは経口を48 時間ごと	オキシコドン PCA または経口 を48時間ごと	治療2日目の悪 心の有無 (患者 に尋ねる) を記 録 経口モルヒネ は、PCA モルヒ ネ、PCA オキシ コドン、経口オ キシコドンより も有意に悪心が 多かった (p 値 の記載なし)
14) Pace, 2007	ランダム化	慢性がん疼痛患 者 (n=52)	トラマドール+ 経皮ブプレノル フィン	トラマドール+ 徐放性モルヒネ	悪心の発現有無 を記録 (詳細不 明) 悪心はブプレノ ルフィン群が有 意に少なかった (ブプレノルフ ィン群: 3名、 モルヒネ群: 9 名、p=0.042)

表 1-4 研究の一覧表（投与経路の比較）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
9) Babul, 1998	ランダム化 盲検 クロスオーバー	がん疼痛のある 患者 (n=27)	モルヒネ徐放坐 剤	モルヒネ徐放性 製剤	悪心 VAS (0- 100mm) を記録 徐放性製剤に比 べて坐剤では有 意に悪心が少な かった ($p < 0.0065$)
10) Bruera, 1995	ランダム化 盲検 クロスオーバー	がん疼痛のある 患者 (n=30)	モルヒネ徐放坐 剤	モルヒネ皮下注 射 (4 時間ごと に投与)	悪心 VAS (0- 100mm) を記録。 徐放坐剤と皮下 注射で悪心発現 に差なし ($p >$ 0.46)
11) De Conno, 1995	ランダム化 盲検 クロスオーバー	がん疼痛のある オピオイドナイ ーブ患者 (n=34)	モルヒネ坐剤 10mg	モルヒネ錠 10 mg	悪心 VAS (0- 100mm)、嘔吐回 数を記録 悪心、嘔吐とも に両群間に有意 差なし (p 値の 記載はなし)

表 1-5 研究の一覧表（換算比の比較）

文献	研究デザイン	P	I	C	O
3) Inoue, 2018b	ランダム化盲検	モルヒネ 60mg/日、90mg/日を使用中のがん患者(n=71)	モルヒネ比 1 : 5 換算のヒドロモルフォン速放錠	モルヒネ比 1 : 8 換算のヒドロモルフォン速放錠	悪心・嘔吐の有無・VAS を記録 悪心 (1:5) 6.7%, (1:8) 14.6%、嘔吐 (1:5) 6.7%, (1:8) 7.3%

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	ランダム化			ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Tsukura, 2018	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2
7) Hardy, 2002	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1
8) Hunt, 1999	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
17) Poulain, 2008	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
13) Kongsgaard, 1998	RCT	-1	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
18) Moksnes, 2011	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	0	-2
2) Inoue, 2018a	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
4) Inoue, 2017	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
5) Nosek, 2017	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	0	-1
6) Shimoyama, 2015	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
15) Marinangeli, 2007	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
16) Rodriguez, 2007	RCT	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1

12) Kalso, 1990	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1
14) Pace, 2007	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1
9) Babul, 1998	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1
10) Bruera , 1995	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-2
11) De Conno, 1995	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1
3) Inoue, 2018b	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1

CQ20 オピオイドが原因で、眠気のあるがん患者に対して、精神刺激薬の投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
4) Bruera, 1987	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=32)	メチルフェニデート 観察期間 3 日間	プラセボ	メチルフェニデート群で、活動性、眠気が改善
2) Bruera, 1992	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=20)	メチルフェニデート 観察期間 4 日間	プラセボ	メチルフェニデート群で、眠気、混乱、タッピングスピード、計算テスト、食欲改善、視覚記憶改善
3) Wilwerding, 1995	ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=43)	メチルフェニデート 観察期間 10 日間	プラセボ	メチルフェニデート群で、眠気が改善、夜間睡眠を有意に延長させた。
1) Mercadante, 2001	ランダム化、二重ランダム化 (盲検化)、クロスオーバー盲検化、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=20)	カフェイン静注 観察期間 4-6 日間	プラセボ	カフェインは、タッピングスピードのみ改善 (認知機能の改善はない)

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
4) Bruera, 1987	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-1
2) Bruera, 1992	RCT	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-1
3) Wilwerding, 1995	RCT	-1	-1	0	0	-1	-2	-1	0	0	-1
1) Mercadante, 2001	RCT	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	-1

CQ21 がん疼痛のある患者に対して、病態（原発臓器、痛みの部位・種類）により特定のオピオイドを投与することは推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Haumann, 2016	ランダム化（非劣性、非盲検）	神経障害性疼痛を有する強オピオイド未投与の頭頸部がん患者（n=52）	メサドン	フェンタニル貼付剤	平均 NRS 第 1, 3 週はメサドン群で有意に優れたが、第 5 週では差なし。NRS が 50% 減少した患者の割合 第 1 週でメサドン群で多かったが、第 3 週、第 5 週では差なし。
2) Mercadante, 2010	ランダム化（非盲検）	腹痛のある膵がん患者（n=60）	モルヒネ徐放性製剤	オキシコドン徐放性製剤	NRS 差なし。
3) Pace, 2007	ランダム化（非盲検）	オピオイド未投与の腹部腫瘍の患者（n=52）	ブプレノルフィン貼付剤*	モルヒネ徐放性製剤*	PI, VAS ブプレノルフィン群で優れた（8 週間）
4) Haumann, 2018	ランダム化（非劣性、非盲検）	放射線性粘膜炎による侵害受容性疼痛のある強オピオイド未投与の頭頸部がん患者（n=82）	メサドン	フェンタニル貼付剤	平均 NRS メサドンが優る傾向であったが、有意に優れたのは第 3 週の最大 NRS のみ。
5) Ergenoglu, 2010	ランダム化	化学療法もしくは放射線治療による口腔粘膜炎のある腫瘍性疾患のオピオイド未投与の患者（n=30）	フェンタニル貼付剤	モルヒネ静注	VAS 差なし

* レスキュー薬は経口トラマドール

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	ランダム化			ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Hauman n, 2016	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2*	0	0	-1	-2
2) Mercad ante, 2010	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-2**	0	0	-1	-2
3) Pace, 2007	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-2
4) Hauman n, 2018	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-2
5) Ergeno glu, 2010	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	-2

* 脱落率 48%

** 脱落率 63%

CQ22 がん疼痛のある、高度の腎障害の患者に対して、特定のオピオイドの投与は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	O	結果
1) Kaiko RF, 1983	コホート	ペチジンを投与された術後あるいは慢性痛のがん患者 (n=67)	ペチジン	神経症状とペチジン・代謝産物の関連	有症状群は normeperidine/meperidine 比と BUN の上昇に関連があった。
2) Somogyi AA, 1993	コホート	モルヒネが投与されたがん患者 (n=11)	モルヒネ	モルヒネ血中濃度・代謝物濃度と疼痛の関連	体重あたりのモルヒネの投与量とモルヒネ濃度・代謝物濃度は関連があった。M3G と M6G の腎排泄は関連があった。クレアチニンのクリアランスとは関連がなかった。モルヒネの濃度、代謝産物の濃度と鎮痛効果は関連無かった。
3) Tiseo PJ, 1995	コホート	モルヒネが投与された疼痛のあるがん患者 (n=109)	モルヒネ	M6G と有害作用の関連	M6G と腎機能の関連がある。有害作用と腎機能に差はない
4) Ashby M, 1997	コホート	モルヒネが投与された進行がんのホスピス患者 (n=36)	モルヒネ内服 or 皮下	M3G M6G の濃度と有害作用	M3G M6G は投与量と関連があった。腎機能が低下していると濃度が上がり有害作用が多かった。
5) Wood MM, 1998	症例集積	モルヒネが投与されたホスピスのがん患者 (n=18)	モルヒネ	薬物動態と神経心理的な影響	悪心および嘔吐の有害作用を有する患者は有意に高い平均 s-クレアチニンおよび認知機能検査のスコアが悪かった。
6) Lee MA, 2001	症例集積	経口ヒドロモルフォンにスイッチされた患者 (n=55)	ヒドロモルフォン	ヒドロモルフォンにスイッチされた患者のデータをレトロで集積し、腎障害の	腎障害の有無にかかわらず先行オピオイドの有害作用が等しく改善した (差な

				有無で比較した。	し)
7) Riley J, 2004	症例集積	モルヒネから他のオピオイドにスイッチされた患者 (n=77)	モルヒネ	モルヒネのスイッチが不要だった患者	腎障害は関連無かった
8) Riley J, 2006	コホート	疼痛のあるがん患者 (n=186)	モルヒネ	スイッチが必要になった患者の採血データなど	腎障害とは関連がなかった
9) Narabayashi M, 2008	コホート	モルヒネからオキシコドンにスイッチされたがん患者 (n=27)	オキシコドン	疼痛管理が出来た割合	CCr とモルヒネ代謝産物に相関あり・オキシコドン代謝産物には相関無し
10) Paramanandam G, 2011	症例集積	ヒドロモルフォンが投与されたCCr60以下のホスピス入院患者 (n=54)	ヒドロモルフォン注射	神経症状出現の因子の観察	0.5mg/hかつ2日以上投与すると神経毒性症状が出現する
11) Melilli G, 2014	コホート	貼付鎮痛剤が投与された外来がん患者 (n=42)	経皮ブプレノルフィン(腎障害あり)とフェンタニル(腎障害無し)	10, 30, 90日後の11ポイントNRS、KPS	両群ともNRSが低下した。両群に違いはなかった。
12) Kurita GP, 2015	症例集積(横断研究)	オピオイド治療を受けているがん患者 (n=1147)	モルヒネ (n=581)・オキシコドン (n=298)・フェンタニル (n=268)	症状と有害作用・腎機能の関連	腎障害がありモルヒネ投与された患者は便秘と食思不振のリスクが高まる。

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*							
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	
1) Kaiko RF, 1983	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1		-1	
2) Somogyi AA, 1993	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
3) Tiseo PJ, 1995	コホート研究	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	
4) Ashby M, 1997	コホート研究	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	
5) Wood MM, 1998	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	
6) Lee MA, 2001	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
7) Riley J, 2004	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
8) Riley J, 2006	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
9) Narabaya shi M, 2008	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
10) Paramanandam G, 2011	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	
11) Melilli G, 2014	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
12) Kurita GP, 2015	症例集積	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	

CQ23 がん疼痛のある患者に対して、初回投与のオピオイドは、強オピオイドと弱オピオイドのどちらが推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
3) Bandieri 2016	RCT	オピオイドが未投与で、中等度 (NRS 4-6) のがん疼痛のある患者 (n=240)	モルヒネ (30mg 以下)	弱オピオイド (コデイン+アセトアミノフェン、トラマドール+アセトアミノフェン、トラマドールのみ)	疼痛緩和率 モルヒネ高い
2) Maltoni 2005	RCT	オピオイドが未投与で、NSAIDs が投与中の軽度 (NRS 0-4) のがん疼痛患者 (n=54)	強オピオイドから開始する	弱オピオイドから開始する	疼痛の最悪値 (NRS>5) の比率 強オピオイドから開始する群の方が、率が低い (=鎮痛効果が良い)
1) Marinangeli 2004	RCT	オピオイドが未投与で、がん疼痛 (VAS≤6) のある患者 (n=93)	強オピオイドから開始	WHO step ladder に準じて段階的に変更する (NSAIDs、弱オピオイド、強オピオイド)	ベースラインからの疼痛強減少値 (VAS) 強オピオイド群が大きい

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	コンシールメント			ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
3) Bandieri 2016	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0
2) Maltoni 2005	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1
1) Marinangeli 2004	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1

CQ24 がん疼痛のある患者に対して、より早く鎮痛するために、オピオイドを持続静注または持続皮下注で投与することは推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Harris 2003	RCT	強オピオイドが投与されていない、中等度から高度(NRS ≥ 5)のがん疼痛がある患者 (n=62)	モルヒネ静脈注射、疼痛緩和まで 10 分毎に 1.5mg 投与*	モルヒネ経口投与、4 時間毎に 5 mg	疼痛緩和 24 時間時点では両群の差はなかったが、1 時間時点では経静脈投与群で 27/31、経口投与群で 8/31 で疼痛緩和が得られた
2) Elsner 2005	RCT	経口オピオイド (n=35) が投与中、あるいはオピオイドが投与されていない患者 (n=4) でコントロール困難ながん疼痛 (n=39)	モルヒネ皮下注射 (30 分毎) **	モルヒネ静脈注射 (5 分毎) **	両群に差なし (VAS)

* モルヒネ静注（間欠的）で投与量が決定したら、モルヒネの経口投与に変更する。

** 例) 投与方法 それまでに投与されていたオピオイドに応じて、モルヒネ皮下注射 10/20/30/40mg を 30 分毎 vs モルヒネ静脈注射 2/3/4/5mg を 5 分毎にそれぞれ bolus 投与する。

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	ランダム化			ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Harris 2003	RCT	-2	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1
2) Elsner 2005	RCT	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1

CQ25 がん疼痛の突出痛のある患者に対して、どの強オピオイドの投与が推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Farrar, 1998	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=130)	経粘膜性フェンタニル (OTFC)	プラセボ	PI, PR OTFC 群が疼痛を改善
2) Portenoy, 1999	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=67)	OTFC 200 μ g から開始	OTFC 400 μ g から開始（両群最大 1600 μ g まで）	NRS 差なし 投与量 差なし
3) Coluzzi, 2001	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=134)	OTFC	経口モルヒネ速放性製剤	PI, PR, PID OTFC 群が 15, 30, 45, 60 分後全て、モルヒネ群に比して疼痛を改善
4) Portenoy, 2006	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=123)	フェンタニルバツカル錠 (FBT)	プラセボ	PI, PR, SPID FBT 群が疼痛を改善
5) Mercadante, 2007	ランダム化（非盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=25)	OTFC	モルヒネ静注	PI 投与 15 分後では、モルヒネの方が疼痛を改善したが、30 分では両群に差はなし
6) Slatkin, 2007	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=129)	FBT	プラセボ	SPID FBT 群が疼痛を改善
7) Kress, 2009	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=120)	フェンタニル経鼻吸収スプレー (FPNS)	プラセボ	PID FPNS 群が疼痛を改善
8) Mercadante, 2009	ランダム化（非盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=139)	FPNS	OTFC	PID FPNS 群は OTFC 群に比して疼痛を改善

9) Rauck, 2009	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=136)	OTFC	プラセボ	SPID OTFC 群が疼痛を改善
10) Lennernas, 2010	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=38)	OTFC	プラセボ	PID OTFC 群が疼痛を改善
11) Portenoy, 2010	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=139)	FPNS	プラセボ	SPID FPNS 群が疼痛を改善
12) Rauck, 2010	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=152)	フェンタニルバツカル溶解シート (FBSF)	プラセボ	SPID FBSF 群が疼痛を改善
13) Fallon, 2011	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=110)	FPNS	経口モルヒネ速放性製剤	PID FPNS 群は 15、30、45、60 分 後全てモルヒネ群に比して疼痛を改善
14) Rauck, 2012	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=130)	フェンタニル舌下スプレー	プラセボ	SPID フェンタニル舌下スプレー群が疼痛を改善
23) Mercadante, 2012	ランダム化、非盲検化	経口モルヒネ換算 60mg/日以上 の強オピオイドを使用しており、1 日に 3 回以上の突出痛を自覚しているがん患者 (n=71)	フェンタニルバツカル錠（オピオイドの定期使用量から換算した用量）	フェンタニルバツカル錠（突出痛のたびに 100 μ g から漸増）	Pain intensity differences (PID) ※フェンタニルバツカル錠投与前と投与 15 分後の NRS の差
15) Kosugi, 2013	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者 (n=103)	FBT	プラセボ	PID FBT 群が疼痛を改善
16) Novotna, 2014	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=73)	OTFC	プラセボ	PI, PR, SPID OTFC 群が疼痛を改善
17) Shimoyama, 2015a	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者 (n=51)	OTFC	プラセボ	PID OTFC 群が疼痛を改善

18) Shimoyama, 2015b	ランダム化（盲検化）	オピオイドが投与されているがん患者（n=42）	OTFC	プラセボ	PID OTFC 群が疼痛を改善
19) Thronæs, 2015	ランダム化（盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者（n=15）	FPNS	プラセボ	PID FPNS 群が疼痛を改善
20) Mercadante S, 2015	ランダム化（非盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者（n=68）	FBT	経口モルヒネ速放性製剤	PI (NRS) 投与 30 分以内では FBT 群は疼痛を改善したが、それ以降では両群に差はなし
21) Mercadante S, 2016	ランダム化（非盲検化）、クロスオーバー	オピオイドが投与されているがん患者（n=48）	FPNS	経口モルヒネ速放性製剤	PI (NRS) FPNS 群は、15, 30 分、モルヒネ群に比して疼痛を改善
22) Zecca, 2017	ランダム化、二重盲検化、非劣勢	オピオイドが投与されているがん患者（n=114）	FBT	モルヒネ皮下注射	PI (NRS) (10,20,30 分) は FBT とモルヒネ皮下注射は同等（非劣性）（多くの患者は皮下注よりも舌下錠を好んだ）

PI; pain intensity, PR; pain relief, PID; pain intensity differences, SPID; the sum of pain intensity differences

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス	ランダム化								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Farrar, 1998	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
2) Portenoy, 1999	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
3) Coluzzi, 2001	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
4) Portenoy, 2006	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
5) Mercadante, 2007	RCT	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1
6) Slatkin, 2007	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1
7) Kress, 2009	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1
8) Mercadante, 2009	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	0	-2
9) Rauck, 2009	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
10) Lennernas, 2010	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
11) Portenoy, 2010	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
12) Rauck,	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1

2010												
13) Fallon, 2011	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1
14) Rauck, 2012	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
23) Mercadante, 2012	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1
15) Kosugi, 2013	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
16) Novotna, 2014	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
17) Shimoyama, 2015a	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
18) Shimoyama, 2015b	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
19) Thronæs, 2015	RCT	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
20) Mercadante, 2015	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1
21) Mercadante, 2016	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1
22) Zecca, 2017	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2

CQ26 オピオイドが投与されているにもかかわらず、適切な鎮痛効果が得られない、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか？

CQ27 オピオイドによる許容できない有害作用のある、がん疼痛のある患者に対して、オピオイドの変更は推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Kim, 2015	ランダム化 (非盲検)	強オピオイド 投与中で、疼痛 コントロールが不良なが ん患者 (n=50)	フェンタニル 貼付剤に変更	経口オキシコ ドン+フェン タニル貼付剤 の併用に変更	変更群、併用 群ともに疼痛 は緩和。
2) Riley, 2015	ランダム化 (非盲検、ク ロスオーバ ー)	強オピオイド 未投与のがん 患者 (n=198)	経口オキシコ ドンで開始 (n=100)→増 量しても鎮痛 できなければ、経口モル ヒネに変更 (n=13)	経口モルヒネ で開始 (n=98) →増量しても 鎮痛できなけ れば、経口オ キシコドンに 変更 (n=24)	鎮痛できた割 合*** 両群に差はな かった。 鎮痛できない ときに他のオ ピオイドに変 更した後の差 もなかった。 オピオイドス イッチによる 鎮痛効果は両 群 (52% vs. 67%) で認め た。
3) Moksnes, 2011	ランダム化 (非盲検)	強オピオイド 投与中で、疼痛 コントロールが不良なが ん患者 (n=42)	stop and go (SAG) switching 法 でメサドンに 変更	3days (3DS) switching 法 でメサドンに 変更	SAG switching で は疼痛は増悪 傾向、3DS switching で は緩和傾向
4) Poulain, 2008	ランダム化治 療中止試験 (盲検)	先行オピオイ ドで疼痛コン トロールが不 良で、ブプレ ノルフィンに 変更して有効 だったがん患 者 (n=189)*	経皮ブプレノ ルフィン継続	プラセボパッ チに変更	ブプレノル フィンに変更し 疼痛は緩和し た。さらに、 ブプレノル フィン継続群 では疼痛コン トロールは維 持、プラセボ パッチへの変

					更群で増悪。
5) Kalso, 1990	ランダム化 (盲検、クロスオーバー)	オピオイド投 与中、疼痛 コントロール 不良がん患者 (n=20)**	モルヒネ(静 注→経口)	オキシコドン (静注→経口)	両群とも変更 により疼痛は 緩和

* ترامドールが投与された患者も含まれている。

** 強オピオイドが投与された患者 (n=13)

*** 主要調査項目は第一選択されたオピオイドの効果。鎮痛できた割合は両群に差なし。

表 2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Kim 2015	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-1	-2
2) Riley 2015	RCT	0	-1	-1	-1	0	-2	0	0	-1	-2
3) Moksnes, 2011	RCT	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	-2
4) Poulain P, 2008	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1
5) Kalso 1990	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1

CQ28 がん疼痛の突出痛のある患者に対して、医師や看護師がオピオイド注射薬をポールラス投与することや、患者自身がポールラス投与（PCA：自己調節鎮痛法）することは推奨されるか？

表 1 研究の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O
1) Grochow, 1989	ランダム化(盲検化)	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=23)	メサドン (静注, PCA)	モルヒネ (静注, PCA)	両群間の鎮痛効果持続時間に差なし
2) Kalso, 1990	ランダム化(盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=10)	オキシコドン (静注, PCA から経口)	モルヒネ (静注, PCA から経口)	両群間の鎮痛効果に差なし
4) Vanier, 1993.	ランダム化(盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=8)	ヒドロモルフォン (皮下投与) + プラセボ (PCA)	ヒドロモルフォン半量+ヒドロモルフォン (PCA)	両群間の鎮痛効果に差なし
3) Björkman, 1993	ランダム化(盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=15)	ジクロフェナク (静注, PCA)	プラセボ (静注, PCA)	ジクロフェナク群で優位にオピオイドの使用量が減少
5) Kalso, 1996.	ランダム化(盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=10)	モルヒネ (皮下, PCA)	モルヒネ (硬膜外, PCA)	両群間の鎮痛効果に差なし
6) Watanabe, 2008.	ランダム化(盲検化)、クロスオーバー	オピオイドが投与されているが ん患者 (n=11) モルヒネ 1 例, オキシコドン 1 例, ヒドロモルフォン 9 例	オピオイド (持続皮下投与, PCA)	オピオイド (間欠皮下投与, PCA)	両群間の鎮痛効果に差なし

表2 バイアスリスク

個別研究		バイアスリスク*		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			
		選択バイアス				ITT	アウトカム不完全報告				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ
1) Grochow, 1989	RCT	-1	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
2) Kalso, 1990	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
3) Björkman, 1993	RCT	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	-1	-2
4) Vanier, 1993	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
5) Kalso, 1996	RCT	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1
6) Watanaabe, 2008	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1