

4

Appendix

1 ガイドライン委員会で討論したが、根拠が乏しく解説文に記載しなかったこと

[CQ1]

アセトアミノフェンとNSAIDsの併用については、鎮痛効果と有害作用を評価したエビデンスもなく、委員会の議論でも結論できなかった。

[CQ2]

NSAIDsの薬剤の選択は、鎮痛効果だけではなく、抗炎症作用を加味して薬剤を選択しているという意見があった。

[CQ1, 2]

委員会では、軽度のがん疼痛のある患者に対して、アセトアミノフェンとNSAIDsのどちらを第一選択薬とするか、さらにどのNSAIDsを第一選択薬とするか合意には至らなかった。

[CQ3]

多数の研究で、鎮痛効果が確かめられており、使用されてきた歴史も長いことから、経口モルヒネは中等度から高度のがん疼痛の第一選択薬と位置づけられていたが（Wiffen 2016, Fallon 2018）、他のガイドラインでは、強オピオイドの第一選択薬は、どの薬剤でもよいとされている（Caraceni 2012, NCCN 2019, WHO 2018）。

委員会では、中等度から高度のがん疼痛のある患者に対して、メサドン以外のどの強オピオイドを第一選択薬とするか、鎮痛効果、有害作用、コスト、患者の嗜好から委員会で議論したが、どの薬剤を選択してもよいと結論した。

強オピオイドの選択は、鎮痛効果以外の要素（医師の経験、所属する病院で使用可能な薬剤、周囲の病院、診療所、薬局を含むそれぞれの地域で使用可能な薬剤）が影響しているという意見があった。

また、長期に処方してきた標準薬で処方し慣れている、併存する症状（呼吸困難のある患者）や、剤形（頭頸部がん患者では散剤を使用する、剤形が豊富）、コスト（モルヒネ末は安価）の利点があるという意見があった。

【参考文献】

- 1) Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003868
- 2) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
- 3) Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv166-91
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Adult Cancer Pain Version 2.2019—March 15, 2019
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (2019年11月11日閲覧)

- 5) WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/> (2019年11月10日閲覧)

[CQ8, 9]

委員会では、弱オピオイド（コデイン，トラマドール）は軽度の痛みのあるがん患者に限定して使用し，高度の痛みには，強オピオイドをまず投与することと結論した。

弱オピオイド（コデイン，トラマドール）間でのオピオイドの変更は行うことはないという意見が多数であった。

[CQ1, 2, 10, 26, 27]

有害作用のため，オピオイドを増量できない例として，①強オピオイドで痛みが緩和されているが，有害作用の眠気のため生活に支障がある，②定時投与している強オピオイドを増量しても，痛みは緩和されず，有害作用の悪心のため苦痛がかえって強くなる，③定時投与している強オピオイドを増量すると，痛みは緩和されるが，便秘が難治性となる状況が想定される。

[CQ11]

委員会では，ブプレノルフィンを投与する患者について議論した。投与している委員はごく少数であったが，高度の腎機能障害があるとき，他の強オピオイドが有害作用のため投与できないとき投与する，また麻薬指定されていないため，管理上の利点があるという意見もあった。しかし，使用経験が十分ではない委員が多数であったため，ブプレノルフィンが適した患者について結論できなかった。ブプレノルフィン坐剤，貼付剤は用量調整がしにくいこと，突出痛に対するレスキュー薬をどの薬にするのか選択できないことから，安定したがん疼痛のある患者にしか投与できないと結論した。

[CQ12]

化学療法による末梢神経障害（chemotherapy induced peripheral neuropathy；CIPN）は，治療関連痛でがん疼痛ではない。委員会で議論し，CIPNに対するガイドラインが存在することから，本ガイドラインでは対象とはしなかった。

[CQ13]

ガバベンチノイド（Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド）は，その他の抗痙攣薬とは区別して記載することとした。現在本邦で投与できるガバベンチノイドは，ガバペンチン，プレガバリン，ミロガバリンである（2019年11月10日現在）。

ガバベンチノイド以外の抗痙攣薬（バルプロ酸，カルバマゼピン，クロナゼパム，フェニトイン）は，がん疼痛以外の慢性痛に対して主に投与されており，がん疼痛の鎮痛補助薬としては，ガバベンチノイドを，抗痙攣薬よりも優先して投与している委員が多かった。

[CQ14]

委員会では，鎮痛補助薬としてリドカイン投与（単回や持続投与）を行っている委員が複数あり，なかにはまず単回投与で鎮痛効果を確認したうえで投与しているという意見があった。一方で，単回投与では，継続投与の効果を予測できないという意見もあった。また，リドカイン以外の抗不整脈薬を投与している委員はいな

かったため、鎮痛補助薬としてリドカインのみを推奨することとした。

[CQ12~14]

これまでの研究と委員会での議論より、鎮痛補助薬を必要とするがん疼痛は、神経障害性疼痛、骨転移を原因とする高度な痛みのあるがん患者を対象とした。

委員会の議論では、がん疼痛の原因、性状に応じてどの鎮痛補助薬を第一選択薬とするかについては合意に至らなかった。

[CQ16]

放射線治療による一過性の痛みの悪化は、治療関連痛でがん疼痛ではない。委員会で議論し、放射線治療中の患者を、緩和医療の医療者も、治療やケアに関わる機会が多いことが確認されたため、本ガイドラインで対象にすることとした。

[CQ17]

委員会では、便秘に対して投与される薬剤の用語について議論した。本ガイドラインで採用した研究のうち、ナルデメジン（末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬）、ルビプロストン（クロライドチャンネルアクチベーター）や、本ガイドラインでは採用していない研究だが、ガイドライン作成時点で投与可能なりナクロチド（グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト）、エロピキシバット（胆汁酸トランスポーター阻害薬）を、前版で使用した「下剤」の用語では総称できないという意見があった。

海外の複数のガイドラインでは、laxatives（下剤）、PAMORAs；peripherally acting μ -opioid receptor antagonists、その他の薬は、薬品名で表記されていた。

そして、便秘治療薬、下剤、便秘薬の用語が提案された。最終的には、用語の判読しやすさ（リーダビリティ）と、薬効の違いを表記すること重視して「下剤、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬、その他の便秘治療薬」と分類した。

[CQ18, 19]

オピオイドの開始と同時に、頓服薬として制吐薬を処方していること、オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期投与することは（いわゆる予防投与）、一部の患者に対して行われているという制吐薬の使用方法に関する意見があった。

さらに、制吐薬を投与しても、悪心・嘔吐が緩和しないときは、オピオイドの変更や投与経路の変更を行っているという制吐薬以外の治療方法に関する意見があった。

一方で、制吐薬のうち頻用されている、プロクロルペラジン、メトクロプラミド、ドンペリドンの有害作用（錐体外路症状：アカシジア、パーキンソニズム）をより重視して、オピオイドの開始と同時に制吐薬を投与することは行わないか、行っても短期間に留めること、悪性消化管閉塞を合併した患者には、メトクロプラミドを投与しないという制吐薬の有害作用に関する意見が多数あった。

[CQ21]

放射線性粘膜炎による痛みは、治療関連痛でがん疼痛ではないが、放射線性粘膜炎や口腔粘膜炎の患者の治療やケアに、緩和医療の医療者も関わる機会が多いため、本ガイドラインでは対象とすることとした。

[CQ23]

委員会では、経験的に弱オピオイドは強オピオイドと比較して、有害作用が軽減できる可能性があるという意見があった。軽度の痛みに対して、強オピオイドを投与するのは例外的という意見があった。

[CQ25]

本邦では使用できない経粘膜性フェンタニルの研究の結果も、薬理的、臨床的に本邦で使用可能なフェンタニル口腔粘膜吸収剤の鎮痛効果、有害作用とほぼ同等であると判断した。

委員会では、突出痛に投与するオピオイドの薬剤の用語について、複数回議論した。短時間作用型製剤 (short-acting opioid : SAO)、フェンタニル即効性製剤 (rapid-onset opioid : ROO)、経口速放性製剤、粘膜吸収性フェンタニル、速放性製剤、レスキュードース、レスキュー薬の用語が提案された。最終的には、用語の正確性よりも判読しやすさ (リーダビリティ) を重視して、経口モルヒネ・ヒドロモルフォン・オキシコドン速放性製剤の総称を「速放性製剤」、フェンタニル口腔粘膜吸収剤の総称を「経粘膜性フェンタニル」とした。さらに、突出痛に投与するオピオイドの経口薬、注射剤、坐剤のすべての薬剤の総称を前版と同じく「レスキュー薬」とした。

委員会では、①レスキュー薬、経粘膜性フェンタニルの使用方法を、医療者は患者、家族に必ず指導すること、②経粘膜性フェンタニルを突出痛の予防に使用しないこと、③状況に応じて経粘膜性フェンタニルを突出痛の予防に使用しても差し支えないこと、④突出痛に対するレスキュー薬の使用は通常1日4回程度で、それを超えて服用しているときは持続痛の緩和ができていないか不適切な使用である可能性を、医療者は認識する必要がある、という意見があった。

突出痛に対する経粘膜性フェンタニルの用量設定は、ほとんどの委員は、どの患者でも最小量から用量調整をする方法で行っており、定時投与されているオピオイドの投与量から設定する方法のエビデンスが実地臨床で実施可能かは明確ではない (Mercadante 2012, Mercadante 2019)。

【参考文献】

- 1) Mercadante S, Gatti A, Porzio G, et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 963-8
- 2) Mercadante S, Adile C, Masedu F, et al. Factors influencing the use of opioids for breakthrough cancer pain: A secondary analysis of the IOPS-MS study. *Eur J Pain* 2019; 23: 719-26

[CQ26, 27]

委員会では、オピオイドの変更を、オピオイドスイッチ、オピオイドスイッチング、オピオイドローテーションのいずれの用語を用いるか討論した。前版ではオピオイドの変更 (オピオイドスイッチング) と表記したが、最終的には、用語を統一するよりも判読しやすさ (リーダビリティ) を重視して、オピオイドの変更と表記した。他のがん疼痛に関するガイドラインでは、opioid switching, opioid rotation の用語が並列で表記されている。

委員会では、オピオイドの投与後に、予測される鎮痛効果が得られないときは、オピオイドに対する薬剤耐性が形成されている可能性があること、またオピオイドが有効な痛みかを再度診断する必要があるという意見があった。

オピオイドの変更の具体的な例として、①フェンタニルを投与中に増量しても予測される鎮痛効果が得られないときは、モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコド

んに、②モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドンを投与中に増量しても予測される鎮痛効果が得られないときは、メサドンに、③モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドンを投与中に、便秘、悪心があり対処しうる有害作用の治療を行っても、十分な有害作用の軽減が得られないときは、フェンタニルに変更するという意見があった。

強オピオイドの併用については、オピオイドを2剤併用することで、鎮痛効果を高める、有害作用を軽減する、内服する薬剤を減らす目的があるという意見があったが、今回の改訂では臨床疑問に含めなかったため、推奨についての議論はできなかった。

[CQ28]

委員会では、PCAを使用したオピオイドの持続静注または持続皮下注は、術後痛では一般的で、さらにかん疼痛のある患者に対しても行われていること、病院でも病院以外（施設、居宅）でも行われていることも確認された。

2 現場の臨床疑問、現在までの研究と今後の検討課題

[CQ1]

1. アセトアミノフェンは、鎮痛薬が投与されていない、がん疼痛のある患者の痛みを緩和するか。
2. アセトアミノフェンの静注薬は、経口薬と比較して、がん疼痛のある患者の痛みを緩和するか。
3. アセトアミノフェンとNSAIDsの併用は、アセトアミノフェンの単独投与と比較して、がん疼痛のある患者の痛みを緩和するか。

鎮痛薬が投与されていないがん疼痛患者に対するアセトアミノフェン単剤の鎮痛効果、アセトアミノフェン注射剤の鎮痛効果、アセトアミノフェンとNSAIDsの併用を比較した研究はなかった。

[CQ2]

1. NSAIDsは、鎮痛薬が投与されていない、がん疼痛のある患者の痛みを緩和するか。
2. ある一つのNSAIDsは、他のNSAIDsと比較して、がん疼痛のある患者の痛みをより緩和するか（本邦で頻用されているNSAIDsの種類により、がん疼痛のある患者の疼痛緩和作用に差があるか）。
3. NSAIDsは、オピオイドが投与されているがん疼痛のある患者の痛みをより緩和するか（NSAIDsとオピオイドの併用は、オピオイドの単独投与と比較して、がん疼痛のある患者の痛みをより緩和するか）。

鎮痛薬が投与されていないがん疼痛患者に対して、NSAIDsとプラセボを比較した研究があり（3件）、NSAIDsと他のNSAIDsを比較した研究（16件、本邦でよく使用されているNSAIDsの比較研究：3件）があり、NSAIDsとオピオイドを、がん疼痛のある患者に対して投与した研究があり（3件）、NSAIDsとオピオイドの併用と、オピオイドの単独投与を比較した研究があった（8件）。

[CQ3]

1. モルヒネは、軽度のがん疼痛の患者に対して投与してよいか。
2. 本邦でも、モルヒネは、中等度から高度のがん疼痛のある患者に対して、第一選択薬といえるか。
3. モルヒネは、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルと比較して、がん疼痛のある患者に投与すると、有害作用が多いか。
4. モルヒネは、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に投与しても安全か。

軽度（VAS \leq 30 mm, NRS \leq 3程度）のがん疼痛のある患者を対象に、経口モルヒネを投与し評価した研究はなかった。中等度から高度のがん疼痛のある患者を対象に、モルヒネを投与した研究は、モルヒネ製剤の比較研究（2件）、モルヒネと他のオピオイドの比較研究（5件）があった。モルヒネを第一選択薬として、がん疼痛のある患者を対象に投与し、鎮痛効果と有害作用を評価した研究はなかった。モルヒネとヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを比較し、がん疼痛のある患者の有害作用を評価した研究はあった（23件）、モルヒネを腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に対して投与し、鎮痛作用と有害作用を評価したランダム化比

較試験はなかった (CQ22 を参照)。

[CQ4]

1. ヒドロモルフォンが、モルヒネ、オキシコドンと比較して、どのようながん疼痛のある患者の痛みに適しているか。
2. ヒドロモルフォンは、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に投与しても安全か。
3. ヒドロモルフォンは、モルヒネと比較して、有害作用は軽度か。

ヒドロモルフォンが、どのようながん疼痛のある患者に適しているか評価した研究はなかった。また、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に対して投与し比較したランダム化比較試験はなかった (CQ22 を参照)。ヒドロモルフォンとモルヒネを比較して有害作用を評価した研究はあった (1 件)。

[CQ5]

1. オキシコドンが、モルヒネと比較して、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. オキシコドンは、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に投与しても安全か。
3. オキシコドンは、モルヒネと比較して、有害作用が軽度か。

オキシコドンが、どのようながん疼痛のある患者に適しているか評価した研究はなかった。モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に対して投与し比較したランダム化比較試験はなかった (CQ22 を参照)。オキシコドンとモルヒネを比較して有害作用を評価した研究はあった (14 件)。

[CQ6]

1. フェンタニルが、モルヒネと比較して、年齢、合併症 (認知症など)、疼痛部位、原発臓器など、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. フェンタニルは、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に投与しても安全か。
3. フェンタニルは、モルヒネと比較して、がん疼痛のある患者の有害作用が軽度か。
4. フェンタニル注射剤と貼付剤の鎮痛効果は、がん疼痛のある患者の痛みにとって同等か。

フェンタニルが、どのような患者背景、がん疼痛の性質に適しているか評価した研究は、放射線治療による痛み (1 件)、神経障害性疼痛 (3 件)、頭頸部がん (2 件)、骨転移の痛み (1 件) であった (重複あり)。モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に対して投与し比較したランダム化比較試験はなかった (CQ22 を参照)。モルヒネと比較して、有害作用を評価した研究 (6 件) はあり、フェンタニル注射剤と貼付剤を比較した研究はなかった。

[CQ7]

1. タペンタドールが、モルヒネと比較して、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. タペンタドールは、モルヒネ、オキシコドンと比較して、有害作用が軽度か。

タペンタドールが、モルヒネと比較してどのようながん疼痛のある患者に適しているか評価した研究はなかった。モルヒネ、オキシコドンと比較して有害作用を評

価した研究はあった（3件）。

[CQ8]

1. コデインが、モルヒネと比較して、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. NSAIDsが無効ながん疼痛のある患者の痛みに対して、コデインを投与すると鎮痛効果があるか。
3. コデインは、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に投与しても安全か。
4. コデインは、モルヒネと比較して、有害作用は軽度か。
5. コデインは、最大どのくらいまで投与量を増量してよいか。

コデインを、中等度から高度のがん疼痛のある患者に対して、評価した研究（6件）、NSAIDsが無効ながん疼痛のある患者に対して評価した研究、NSAIDsとコデインを比較した研究（1件）はあり、モルヒネと比較して、腎機能障害のあるがん疼痛のある患者に対して投与し比較したランダム化比較試験はなかった（CQ22を参照）。コデインとモルヒネの有害作用を比較した研究（1件）はあり、コデインの投与量は、60～200 mg/日であった。

[CQ9]

1. ترامドールが、コデイン、モルヒネと比較して、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. NSAIDsが無効ながん疼痛のある患者の痛みに対して、 ترامドールを投与すると鎮痛効果があるか。
3. ترامドールは、モルヒネ、オキシコドンと比較して、有害作用は軽度か。
4. ترامドールは、最大どのくらいまで投与量を増量してよいか。
5. ترامドールとアセトアミノフェンの合剤は、 ترامドールと比較して鎮痛効果がよいか。

ترامドールが、どのようながん疼痛のある患者に適しているか評価した研究はなかった。NSAIDs、オピオイドを含む鎮痛薬の投与を受けている研究があった（3件）。モルヒネと（4件）、オキシコドンと（1件）有害作用を比較した研究があり、 ترامドールの投与量は、100～600 mg/日であった。 ترامドールとアセトアミノフェンの合剤が介入群に投与された研究はなかった。

[CQ10]

1. メサドンは、他の強オピオイドと比較して、どのような病態の患者に適しているか。
2. メサドンは、他の強オピオイドの投与量がどのくらいを超えたら、投与するか。
3. メサドンは、他の強オピオイドと比較して、有害作用が重度か。
4. メサドンは、初回投与の強オピオイドとして投与できるか。

メサドンを、放射線性粘膜炎による侵害受容性疼痛のある頭頸部がん患者、神経障害性疼痛のある頭頸部がん患者に投与した研究があった（2件）。投与前の強オピオイドの投与量を検討した研究はなく、他の強オピオイドと有害作用を比較した研究があった（4件）。強オピオイドが投与されていない患者に対する研究（7件）があった。

[CQ11]

1. ブプレノルフィンとは、モルヒネと比較して、どのようながん疼痛のある患者に適しているか。
2. ブプレノルフィンとは、モルヒネと比較して、有害作用が軽度か。
3. ブプレノルフィンの投与量は、どのくらいが上限か。

ブプレノルフィンは、中等度から高度の痛みのある患者に投与された研究があった(9件)。ブプレノルフィン貼付剤とモルヒネ(経口、注射)と有害作用を比較した研究があった(4件)。ブプレノルフィン投与量は、貼付剤で評価された研究があった(9件)。

[CQ12]

1. 抗うつ薬は、どのような病態のがん疼痛のある患者に適しているか。
2. 抗うつ薬の単独投与は、がん疼痛を緩和するか。
3. オピオイドと抗うつ薬の併用は、オピオイドの単独投与と比較して、有害作用が重度か。

抗うつ薬は、神経障害性疼痛、骨転移のある患者が対象に研究されていた(7件)。抗うつ薬の単独投与が評価された研究はあった(1件)。オピオイドと抗うつ薬の併用と、有害作用をオピオイドの単独投与と比較した研究はあった(6件)。

[CQ13]

1. 抗痙攣薬、ガバペンチノイドは、どのような病態のがん疼痛のある患者に適しているか。
2. 抗痙攣薬、ガバペンチノイドの単独投与は、がん疼痛を緩和するか。
3. オピオイドと抗痙攣薬、ガバペンチノイドの併用は、オピオイドの単独投与と比較して、有害作用が重度か。

抗痙攣薬、ガバペンチノイドは、神経障害性疼痛(4件)、がん疼痛(3件)、骨転移痛(1件)のある患者が対象に研究されていた(8件)。抗痙攣薬、ガバペンチノイドの単独投与が評価された研究はなかった。オピオイドと抗痙攣薬、ガバペンチノイドの併用と、オピオイドの単独投与の有害作用を比較した研究はあった(8件)。

[CQ14]

1. 抗不整脈薬は、どのような病態のがん疼痛のある患者に適しているか。
2. 抗不整脈薬の単独投与は、がん疼痛を緩和するか。
3. オピオイドと抗不整脈薬の併用は、オピオイドの単独投与と比較して、有害作用が重度か。
4. リドカイン以外の抗不整脈薬(メキシレチン、フレカイニド)は、がん疼痛を緩和するか。

抗不整脈薬は、神経障害性疼痛(1件)、アロディニア(2件)のある患者が対象に研究されていた。抗不整脈薬の単独投与が評価された研究はあった(1件)。オピオイドと抗不整脈薬の併用と、オピオイドの単独投与の有害作用を比較した研究はあった(4件)。メキシレチン、フレカイニドが投与された、ランダム化比較試験はなかった。

[CQ15]

1. ケタミンは、どのような病態のがん疼痛のある患者に適しているか。
2. ケタミンの単独投与は、がん疼痛を緩和するか。

3. オピオイドとケタミンの併用は、オピオイドの単独投与と比較して、有害作用が重度か。

ケタミンは、神経障害性疼痛（1件）のある患者を対象に研究されていた。ケタミンの単独投与が評価された研究はなかった。オピオイドとケタミンの併用と、オピオイドの単独投与の有害作用を比較した研究はあった（3件）。

[CQ16]

1. ステロイドは、どのような病態のがん疼痛のある患者に適しているか。
2. ステロイドの単独投与は、がん疼痛を緩和するか。
3. オピオイドとステロイドの併用は、オピオイドの単独投与と比較して、有害作用が重度か。

ステロイドは、オピオイドを投与中に、神経ブロックや骨セメント、放射線治療を行っている患者を対象に研究されていた（4件）。ステロイドの単独投与が評価された研究があった（9件）。オピオイドとステロイドの併用と、オピオイドの単独投与の有害作用を比較した研究があった（1件）。

[CQ17]

1. オピオイドによる便秘に対して、どの下剤、その他の便秘治療薬を第一選択薬とするか。
2. オピオイドによる便秘に対して、どの順に下剤、その他の便秘治療薬を投与するか。
3. オピオイドが投与されていない患者に対して、オピオイドと同時に下剤、その他の便秘治療薬を予防投与すると便秘がより緩和されるか。

オピオイドによる便秘に対して、第一選択薬の下剤、その他の便秘治療薬を比較した研究はなかった。またどの順に下剤、その他の便秘治療薬を投与するか検討した研究はなかった。オピオイドが投与されていない患者に対して、オピオイドと同時に下剤、その他の便秘治療薬を投与する研究はなかった。

[CQ18, 19]

1. オピオイドによる悪心・嘔吐に対して、どの制吐薬を第一選択薬とするか。
2. オピオイドによる悪心・嘔吐に対して、どの順に制吐薬を投与するか。
3. オピオイドが投与されていない患者に対して、オピオイドと同時に制吐薬を投与すると悪心・嘔吐がより緩和されるか。

オピオイドによる悪心・嘔吐に対して、第一選択薬として2剤（オンダンセトロン、メトクロプラミド）を比較した研究があった（1件）、どの順に制吐薬を投与するか検討した研究はなかった。オピオイドと同時に制吐薬を投与する研究はあった（1件）。

[CQ20]

1. オピオイドによる眠気、認知機能の低下に対して、ペモリンは眠気を緩和するか。
2. オピオイドによる眠気、認知機能の低下は、オピオイドの減量により症状を緩和するか。
3. オピオイドによるせん妄症状に対して、抗精神病薬、オピオイドの変更はせん妄症状を緩和するか。

オピオイドによる眠気、認知機能の低下に対して、ペモリンが投与された研究は

なかった。オピオイドによる眠気，認知機能の低下を，オピオイドを減量することで評価した研究はなかった。オピオイドによるせん妄症状に対して，抗精神病薬，オピオイドスイッチングがせん妄症状を緩和するかを評価したランダム化比較試験はなかった。

[CQ21]

1. がん疼痛に対する鎮痛薬，鎮痛補助薬の鎮痛効果は，原発臓器，疼痛部位，種類（体性痛，内臓痛，神経障害性疼痛）などにより，差はあるか。
2. がん疼痛に対する鎮痛薬，患者の背景因子（年齢，性別，併存疾患）により，差はあるか。

がん疼痛に対するオピオイドの鎮痛効果は，原発部位，原因により検討した研究はあったが(5件)，患者の背景因子により鎮痛効果の差を検証した研究はなかった。

[CQ23]

1. がん疼痛に対して，強オピオイドから投与したほうが，弱オピオイドを投与することと比較して，より早く鎮痛効果が得られるか。
2. がん疼痛に対して，弱オピオイドから投与したほうが，強オピオイドを投与することと比較して，より有害作用を軽減できるか。
3. 軽度から中等度のがん疼痛に対して，弱オピオイドと強オピオイドに鎮痛効果の差はあるか。
4. 中等度から高度のがん疼痛に対して，弱オピオイドの鎮痛効果は不十分か。

すべての研究（3件）で，弱オピオイドと強オピオイドの鎮痛効果，有害作用を評価していた。また，軽度から中等度のがん疼痛のある患者に対して，弱オピオイドと強オピオイドの効果を検証した研究であった（3件）。

[CQ24]

1. がん疼痛（高度）のある患者に対して，モルヒネ，ヒドロモルフォン，オキシコドン，フェンタニルを非経口投与するほうが，経口投与と比較してより早く鎮痛できるか。
2. がん疼痛（高度）のある患者に対して，より早く鎮痛する目的で非経口投与するオピオイドの違いにより，鎮痛効果の差はあるか。

がん疼痛（高度）のある患者に対して，より早く鎮痛する目的でモルヒネを投与した研究はあったが（1件），ヒドロモルフォン，オキシコドン，フェンタニルを投与した研究はなかった。がん疼痛（高度）のある患者に対して，より早く鎮痛する目的にオピオイドの違いにより鎮痛効果の差を検証した研究はなかった。

[CQ25]

1. がん疼痛の突出痛に対して投与するオピオイドの用量によって，鎮痛効果，有害作用の差はあるか。
2. がん疼痛の突出痛に対して投与するオピオイドの種類によって，鎮痛効果，有害作用の差はあるか。
3. がん疼痛の突出痛に対して投与するオピオイドを予防投与すると，突出痛は軽減するか。

がん疼痛の突出痛に対して投与するオピオイドの用量を比較した研究はあり（2件），オピオイドの種類で鎮痛効果，有害作用の差を比較した研究はあり（5件），オピオイドを予防投与することで突出痛が軽減するかを検討した研究はなかった。

[CQ26, 27]

1. オピオイドが投与されているにもかかわらず痛みが緩和されないと、判断する基準はあるか。
2. オピオイドが投与されており、これ以上有害作用の対処を行っても効果がないと判断する基準はあるか。
3. オピオイドが投与され、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。

「オピオイドが投与されているにもかかわらず痛みが緩和されない」の判断基準は(4件)、オピオイドの投与量を適切に増量しても痛みが持続しかつ、経口モルヒネ換算(定時投与、突出痛に対するレスキュー薬を含む)で100 mg/日以上(Kim 2015)、オピオイドを増量しても疼痛コントロールが不十分で、有害作用が許容できない(Riley 2015)、オピオイドをさらに増量しても、悪化する痛みに対して治療が困難で、さらにオピオイドによる有害作用がある(Moksnes 2011)、投与中のオピオイドで十分に痛みが緩和されていない(Poulain 2008)の基準であった。一方で、「有害作用の対処を行っても効果がない」と判断する基準は明らかではなかった。オピオイドの変更は、がん疼痛に対して強オピオイドからメサドンに変更すると、許容できない有害作用を緩和した研究(1件)があった。(引用文献はCQ26, 27本文を参照)

[CQ28]

1. 突出痛に対して、PCAによるオピオイドの持続皮下投与または持続静脈内投与は、患者以外によるボーラス投与と比較して、がん疼痛を緩和するか。
2. 突出痛に対して、PCAによるオピオイドの持続皮下投与または持続静脈内投与は、患者以外によるボーラス投与と比較して、がん疼痛の治療に対する患者の満足度を向上させるか。

PCAと患者以外によるボーラス投与を比較し、鎮痛効果、患者の満足度を調べた研究はなかった。