

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー
(各論)

がん疼痛

Cancer pain

Version	作成日・改定日	理由
0.1	2024 年 4 月 8 日	素案作成
0.2	2024 年 6 月 4 日	J-SUPPORT 校閲
0.3	2024 年 11 月 30 日	外部査読コメント後の校閲
0.3.1	2024 年 12 月 18 日	研究班事務局による書式修正
0.3.2	2025 年 1 月 17 日	再査読原稿から追加修正
0.3.3	2025 年 8 月 1 日	図表の削除
0.3.4	2026 年 1 月 23 日	一部修正、Reference の整理
0.3.5	2026 年 1 月 29 日	J-SUPPORT 校閲
0.3.6	2026 年 2 月 25 日	J-SUPPORT 校閲後修正

作成メンバー一覧

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業
マルチステークホルダーを擁する支持療法・緩和治療領域における研究手法の標準化に関する研究
研究開発代表者

国立がん研究センター東病院 放射線治療科/支持・緩和研究開発支援室 全田 貞幹

- 支持療法・緩和治療領域研究ポリシー（各論） がん疼痛 Cancer Pain
作成ワーキンググループ(WG)

作成責任者

国立がん研究センター中央病院 精神腫瘍科/支持・緩和医療開発部門 松岡 弘道
がん研究会有明病院 緩和治療科 松本 禎久

WG メンバー

国立がん研究センター中央病院 緩和医療科	石木 寛人
順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座	井関 雅子（※1）
株式会社カケハシ	沖崎 歩
日本がん研究治療機構 データセンター統計部門	小山田 隼佑
東京薬科大学 薬学部 臨床評価学教室	川口 崇
佐賀県医療センター好生館 緩和ケア科	小杉 寿文
筑波大学附属病院看護部	重野 朋子
獨協医科大学 麻酔科学講座	白川 賢宗
国立がん研究センター東病院 放射線治療科	全田 貞幹
悠翔会くらしケアクリニック練馬/	
東北大学大学院 医学系研究科 緩和医療学分野	田上 恵太（※2）
埼玉県立がんセンター 薬剤部	武井 大輔
がん研究会有明病院 薬剤部	竹野 伸洋
順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座	千葉 聡子
聖マリアンナ医科大学 放射線医学	中村 直樹（※3）
獨協医科大学 麻酔科学講座	山口 重樹（※4）
和歌山県立医科大学薬学部 病院薬学研究室	中川 貴之（※5）
順天堂大学 薬学部 薬物治療学	宮野 加奈子（※5）
国立がん研究センター中央病院 緩和医療科	里見 絵理子（※6）
ファミリー・ホスピス株式会社	梅田 恵（※7）
キャンサーソリューションズ株式会社	桜井 なおみ（※8）
リンパ浮腫ネットワークジャパン	岩澤 玉青（※8）

(※) 学術団体等からの推薦メンバー

- ※ 1 : 日本ペインクリニック学会
- ※ 2 : 日本緩和医療学会
- ※ 3 : 日本麻酔科学会
- ※ 4 : 日本放射線腫瘍学会
- ※ 5 : 日本緩和医療薬学会
- ※ 6 : 日本がんサポーターズケア学会
- ※ 7 : 日本がん看護学会
- ※ 8 : 全国がん患者団体連合会

■ 査読協力団体

日本臨床腫瘍学会

日本癌学会

日本癌治療学会

日本がん支持療法研究グループ

(順不同・敬称略)

本ポリシーの作成に当たっては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業より、課題番号 JP24ck0106754、研究開発課題名「マルチステークホルダーを擁する支持療法・緩和治療領域における研究手法の標準化に関する研究」(研究開発代表者：全田貞幹)として支援を受けた。

目次

1. はじめに	1
2. 本研究ポリシーの位置づけ	2
3. がん疼痛の分類	3
3.1. 痛みのパターンによる分類	3
3.2. 痛みの種類による分類	3
3.3. 痛みの部位・責任病巣などによる分類	4
4. がん疼痛研究で使用される評価尺度	5
4.1. 痛みについての評価尺度	5
4.1.1. レスポンススケール (response scale)	5
4.1.2. Brief pain inventory (BPI) / BPI-Short Form (BPI-SF)	7
4.2. 身体機能についての評価尺度	8
4.2.1. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) / Karnofsky Performance Scale (KPS) / The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS)	8
4.3. 健康関連 QOL (Health-related Quality of Life; HRQOL) についての評価尺度	9
4.3.1. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core (EORTC QLQ-C30) / QLQ-C15 Palliative (EORTC QLQ-C15-PAL)	10
4.3.2. Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)	10
4.3.3. MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)	10
4.3.4. EuroQol 5-Dimension (EQ-5D)	10
5. 対象集団	12
5.1. 適格規準、除外規準の設定	12
5.2. 適格規準に組み込む項目	12
5.3. 除外規準に組み込む項目	15
6. がん疼痛の研究で評価する因子	16
6.1. がん疼痛の分類	16
6.2. がん疼痛の評価に影響する因子	16
6.2.1. 身体的因子	16
6.2.2. 疾患因子	16
6.2.3. 精神・心理的因子	17
6.2.4. 外部（環境）因子	17

6.2.5.	治療因子	17
6.2.6.	その他の因子	17
7.	治療効果/有害事象の評価	19
7.1.	主要評価項目	19
7.1.1.	評価時期	19
7.1.2.	持続するがん疼痛に関する研究における主要評価項目	19
7.1.3.	急性に増悪するがん疼痛に関する研究における主要評価項目	20
7.1.4.	変化量以外による主要評価項目（レスポンドーの割合）	20
7.1.5.	用量調整期間と主要評価項目	20
7.1.6.	介入の対象となる痛みの部位	21
7.2.	副次評価項目	21
7.2.1.	主観的評価項目	21
7.2.2.	他者評価項目	21
7.2.3.	客観的評価項目	22
7.2.4.	有害事象	22
8.	統計的事項	24
8.1.	経時的に測定したデータの解析	24
8.2.	患者の脱落などへの対応	24
8.2.1.	欠測データの取り扱い	24
8.2.2.	死亡患者の取り扱い	25
9.	がん疼痛研究の試験デザイン	26
9.1.	がん疼痛研究の試験デザインにおける注意事項	26
9.2.	がん疼痛研究の試験デザインの種類	26
9.2.1.	検証的試験	26
9.2.2.	探索的試験	27
10.	今後の課題	33
Appendix		38
Appendix-1.	ICD-11 における慢性疼痛について	38
Appendix-2.	神経障害性疼痛の研究を実施する際の注意事項	39
2.1.	対象	39
2.2.	スクリーニングツール	42
2.3.	介入	43
2.4.	評価	43

Appendix-3. 様々な尺度	44
3.1. Face Pain Scale (FPS)	44
3.2. Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)	44
3.3. Support Team Assessment Schedule (STAS)	45
3.4. McGill Pain Questionnaire (MPQ) / Short-Form MPQ (SF-MPQ) / Short-Form MPQ2 (SF-MPQ-2)	45
3.5. Daily Sleep Interference Score (DSIS)	46
3.6. Personalized Pain Goal (PPG)	46
3.7. Patient Global Impression of Change (PGIC)	47
3.8. Pain Disability Assessment Scale (PDAS)	47
3.9. Pain Disability Index (PDI)	48
3.10. Pain Catastrophizing Scale (PCS)	48
3.11. The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) / The self-completed LANSS (S-LANSS)	49
3.12. PainDETECT	49
3.13. The Douleur Neuropathique 4 questionnaire (DN4)	49
3.14. EORTC QLQ-BM22	50
3.15. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	50
3.16. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	51
3.17. Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7)	51
3.18. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	51
Appendix-4. 適格規準、除外規準を設定する際の注意事項	56
Appendix-5. 突出痛の研究を実施する際の注意事項	57
5.1. 対象	57
5.2. 介入	57
5.3. 評価	57
Appendix-6. 痛覚変調性疼痛	59
Appendix-7. 電磁的患者報告アウトカム (electronic Patient Reported Outcome, ePRO) 使用における注意事項	60
Appendix-8. SPIRIT および SPIRIT-PRO 拡張版について	61

1. はじめに

国際疼痛学会は、痛みを「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験（An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage）」と定義している¹⁾。

痛みは、他人とは共有できない主観的症状であり、心理・社会的な要因、スピリチュアルな要因の影響を受ける。他の因子の修飾により、痛みの閾値が低下することで、さらに痛みを強く感じることもある。近年、世界の多くの国で慢性疼痛が喫緊の課題になっており、2022 年 1 月 1 日に発行された国際疾病・健康関係問題分類（略称：国際疾病分類）第 11 版（The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision: ICD-11）では、初めて分類コードとして加えられた。この分類には、最近の慢性疼痛に関する新しい科学的知見を加味して構築された疼痛概念が反映されており、慢性がん関連疼痛が初めてコード化された（Appendix-1 参照）²⁾。

痛みは、がん患者においても頻度の高い症状であり、がん治療を受けている患者の 55%、進行がん・転移性がん・終末期がん患者の 66%に認められる³⁾。患者・家族にとって苦痛となる症状であり、Quality of Life（QOL）に大きな影響を及ぼす。がん患者の痛みの原因には、①がん自体が直接の原因となる痛み（原発性・転移性腫瘍、がん性腹水、頭蓋内圧亢進など）、②がんに関連した痛み（るい瘦に伴う筋筋膜性疼痛、褥瘡など）、③がん治療に伴って生じる痛み（化学療法誘発性末梢神経障害、術後疼痛症候群など）、④がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み（腰痛症、変形性膝関節症など）などが挙げられ、複数の原因が関与することもまれではない。

がん患者の痛みに対する一般的な治療介入としては、薬物療法（非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）、鎮痛補助薬）、放射線療法、神経ブロック療法などが挙げられる。がん患者の痛みの治療においては、適切に痛みの原因やその特徴を診断し、速やかに痛みへのアプローチを開始すること、また患者の痛みは主観的なものであり客観的な評価だけでは十分ではないことを認識しておくことが重要である。がん患者における痛みの治療はまだ十分とはいえず、治療の進歩に貢献するために、がん疼痛に関する臨床研究を行うことが求められる。

2. 本研究ポリシーの位置づけ

本研究ポリシーの目的は、緩和治療（※）領域におけるがん疼痛の臨床研究の指針を示すことである。具体的には、がん疼痛の分類、がん疼痛研究で使用される評価尺度、対象集団、がん疼痛の研究で評価する因子、治療効果/有害事象の評価、統計的事項、がん疼痛研究の試験デザインについて、研究者がプロトコルを作成する際に参考となるような指針を示す。

本ポリシーでは、前章で示した①がん自体が直接の原因となる痛みを“がん疼痛”と定義して扱う。一方で、前章で示した②-④の痛みや、意識障害などの理由により患者報告アウトカム（Patient Reported Outcome; PRO）が測定できない、もしくは経過中に測定できなくなることが予想される患者の痛みについては扱わない。

※ 腫瘍の影響によって生じた苦痛や症状に対する予防もしくは症状緩和について、臨床現場では広義に「ホスピスケア」「緩和ケア」などと様々な呼び方があるが、支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2⁴⁾において研究目的の用語として「緩和治療」と定めているため、本研究ポリシーにおいても「緩和治療」を用いる。

3. がん疼痛の分類

がん疼痛の臨床研究を実施する場合には、どのような痛みを対象としているのか明確に定義することが望ましい。例えば、痛みのパターン、種類、痛みの部位・責任病巣などである。以下に代表的な分類を明確にする。

3.1. 痛みのパターンによる分類

- ・ **持続痛**：本ポリシーにおいては、「1日のうちの大半（例えば12時間以上）持続すると患者が表現する痛み」と定義する。
- ・ **突出痛**：本ポリシーにおいては、「定期的に投与されている鎮痛薬で持続痛が良好にコントロールされている場合に生じる、短時間で悪化し自然消失する一過性の痛み」と定義する。

3.2. 痛みの種類による分類

- **侵害受容性疼痛（Nociceptive pain）**：本ポリシーでは、「神経組織以外の生体組織に対する実質的ないしは潜在的な障害によって、侵害受容器が興奮して起こる痛み」と定義する。具体的には下記の体性痛と内臓痛がある。
 - ・ **体性痛（Somatic pain）**：本ポリシーでは、「皮膚や骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への機械的刺激が原因で発生する痛み」と定義する。体性組織での腫瘍の発生、浸潤、転移などが含まれ、代表的なものに皮膚転移による痛みなどがある。
 - ・ **内臓痛（Visceral pain）**：本ポリシーでは、「管腔臓器では炎症や狭窄・閉塞による内圧の上昇、肝臓や腎臓では周囲の被膜への炎症の波及や臓器腫大による伸展、脾臓では周囲の神経叢への炎症の波及や腫瘍浸潤、腸間膜・腹膜や胸膜では炎症の波及や腫瘍浸潤、伸展が生じた際に引き起こされる痛み」と定義する。消化管などの管腔臓器や肝臓、腎臓などの被膜をもつ固形臓器での腫瘍の発生、浸潤、転移などが含まれ、代表的なものに肝被膜の伸展痛などがある。
- **神経障害性疼痛（Neuropathic pain）**：本ポリシーでは、「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる痛み」と定義する。痛覚を伝導する神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛みであり、末梢神経や中枢神経（脊髄、脳）での腫瘍の発生や浸潤、転移が含まれ、代表的なものに、腕神経叢浸潤、骨盤内神経叢浸潤、神経根への腫瘍浸潤などがある。神経障害性疼痛に関する研究を実施する際には、対象患者においてどのように神経障害性疼痛と診断したかを説明できることが重要であるため、必ず Appendix-2.を熟読すること。
- **混合性疼痛（Mixed pain）**：本ポリシーにおいては、「侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在した痛み」と定義する。これらの痛みの病態は臨床的にはオーバーラップすることも少なくない。代表的なものに、骨転移痛や胸膜播種による痛みがある。

表 1 痛みの種類による分類

種類	損傷・障害組織	例
侵害受容性疼痛 (組織の損傷、あるいは損傷の危険性がある場合に生じる痛みであり、侵害受容器の活性化により生じる痛み)	体性組織（体性痛）	皮膚転移
	内臓器（内臓痛）	肝被膜の伸展痛 脾腫瘍による痛み
神経障害性疼痛 (侵害受容器や痛覚伝導路を含む体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる痛み)	末梢神経	腕神経叢への圧迫/浸潤 悪性腸腰筋症候群
	中枢神経	脊髄への圧迫/浸潤

3.3. 痛みの部位・責任病巣などによる分類

痛みの部位・責任病巣について様々な分類がある⁵⁾。例えば、骨転移による痛み、頭痛および顔面痛、腕神経叢浸潤による痛み、悪性腸腰筋症候群、胸腹膜播種、上腹部臓器による内臓痛などである。

4. がん疼痛研究で使用される評価尺度

本研究ポリシーでは、患者リクルート、病態のスクリーニング、主要評価項目、副次評価項目で使用される尺度を示す。本章では、以下にあげる代表的な尺度について詳述し、これ以外の尺度は Appendix-3 .に示す。

- ・ Numeric rating scale (NRS)
- ・ Visual analogue scale (VAS)
- ・ Verbal Rating Scale (VRS) / Verbal Descriptor Scale (VDS)
- ・ Brief pain inventory (BPI) / BPI-Short Form (BPI-SF)
- ・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) / Karnofsky Performance Scale (KPS) / The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS)
- ・ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core (EORTC QLQ-C30) / QLQ-C15 Palliative (EORTC QLQ-C15-PAL)
- ・ Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)
- ・ MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
- ・ EuroQol 5-Dimension (EQ-5D)

4.1. 痛みについての評価尺度

4.1.1. レスポンススケール (response scale)

患者報告アウトカムは、インストラクション（指示・説明文）、想起期間（被験者に状態を思い出してもらう期間）、質問項目文とレスポンススケール (response scale) で構成される。レスポンススケールとは、質問項目に対する回答を表現するために、回答者に示される尺度のことである。がん疼痛でよく使用されるレスポンススケールは、NRS、VAS、VRS（リッカート尺度など）などである。

4.1.1.1. Numeric rating scale (NRS)

痛みの量的評価に用いられるレスポンススケールの一つである。一般的には0～10 までの 11 段階で表現する離散変数で、両端（11 段階であれば 0 と 10）に言語による定義（verbal anchor）を設定する。痛みの強さでよく用いられるのは、最も低い数値を「全く痛みがない」、最も高い数値を「これ以上考えられないほどの最悪の痛み」として、回答を得る方法である。患者自身が感じている痛みの強さのレベルの数字を口頭で回答する、紙媒体の NRS の数字に印をつけてもらう、電子媒体で数値を選択するなどの回答方法がある。0～10 までの 11 段階で示した NRS を図 1 に示す⁶⁾。

痛みの多次元的な質問表である Brief Pain Inventory (BPI) や包括的評価ツールである Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) における痛みの評価スケールでも NRS が用いられている。患者報告アウトカムを用いずに NRS が用いられることもあるが、その場合は研究によって質問項目の設定が異なることや、患者報告アウトカムのように妥当性が検討されていない方法になってしまうことに注意する必要がある。さらに NRS

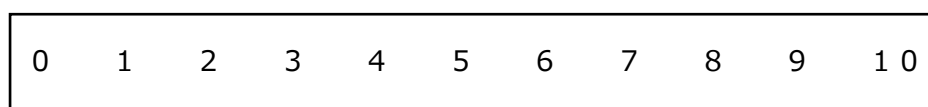
の使用の簡便さや患者の評価しやすさを利用して、痛みの症状緩和の目標を患者自身が NRS で設定し医療者と共有しながら目標の達成を目指す Personalized Pain Goal が開発されるなど、痛みの自己評価を支援する研究が行われている⁷⁾。

NRS で示した痛みの強さの程度は、軽度 (mild)、中等度 (moderate)、高度 (severe) に分類されることがあり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) では、11 段階の NRS において 0-3 を軽度の痛み、4-6 を中等度の痛み、7 以上を高度の痛みと定義しているが⁸⁾、カットオフ値の基準は研究毎に様々であり統一した見解は得られていない。ESAS を用いて行われた本邦の検証では、軽度の痛みと中等度以上の痛みのカットオフ値は 3、高度の痛みのカットオフ値は 5 と報告されている⁹⁾。

これまで報告されている、がん患者の痛みを対象とした研究においては NRS の変化で評価する検証が行われており、NRS の 2 点以上の変化や 30%以上の変化^{10,11)}、痛みの改善に関する臨床的に有意な最少変化量 (Minimal Clinical Important Difference, MCID : 平均値 1.4 (標準偏差 2.4)) がよく用いられている¹⁰⁻¹²⁾。

家族などの介護者や医療従事者が患者の痛みの強さを代理評価する際にも使用される。

図 1 Numeric rating scale (NRS)



全く痛みがない

これ以上考えられない

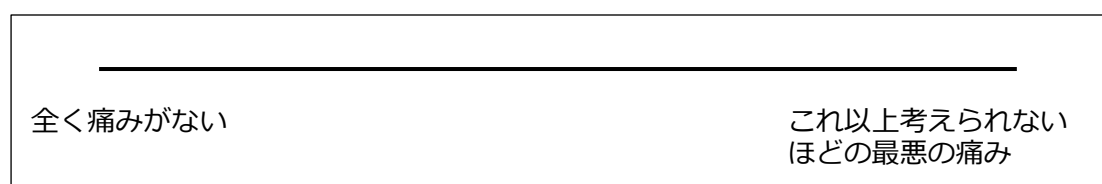
ほどの最悪の痛み

4.1.1.2. Visual analogue scale (VAS)

痛みの量的評価に用いられるレスポンススケールの一つである。痛みの強さの範囲を 100 mm に設定し、水平あるいは垂直に引かれた直線上で、片方の端に言語による定義 (verbal anchor) として「痛みが全くない」、反対の端に「これ以上考えられないほどの最悪の痛み」と設定する (図 2)。その 100 mm の水平な直線上で患者自身が感じている痛みの強さのレベルに印をつけてもらい、片方の端 (痛みが全くない : 0 mm) からの長さを測定するものである。

VAS は痛みの強さをより鋭敏に評価することが可能で、また視覚を通して評価者と被評価者と共有が可能である。しかし、筆記用具で記入する必要があることや回想による自己記録の再現性が困難 (振り返った時点の症状の強さを評価しても同じ地点を示すことが難しい) なことから、視力障害がある患者、高齢者など認知機能の低下がみられる患者、認知発達レベルが未熟な小児 (未就学児) への使用は困難であることが報告されている。

図 2 Visual analogue scale (VAS)



4.1.1.3. Verbal Rating Scale (VRS) / Verbal Descriptor Scale (VDS)

痛みの程度や治療への反応性を表す言葉を定義し、順に並べて、患者自身が感じている状況に近い回答を選択するレスポンススケールの一つである。たとえば、「痛みなし、少し痛い、痛い、かなり痛い、耐えられないくらい痛い」（図 3）、「とてもよくなった、よくなった、どちらでもない、悪くなった、とても悪くなった」のようなレスポンススケールがある。前者は一方向性に程度が示されるような尺度であり、後者は中央から両端に向かって両方向性のある回答を得るような尺度（リッカート尺度）である。リッカート尺度はレスポンス数を奇数にすると、中央に中立の回答選択肢を設定でき、偶数にすると中立の選択肢がない回答選択肢を提示することができる。

患者自身が感じている回答は、紙媒体や電子媒体で回答してもらう以外に、口頭や指差しで回答してもらうことや質問への頷きで回答してもらうことも可能である。患者は評価や回答がしやすく、中等度以上に認知機能が低下した患者でも使用可能である反面、詳細な症状の評価が困難である。解析を行う際には、評価の目的に応じて、レスポンスの文言をそのまま用いて頻度や割合をベースにするか、あるいは、レスポンスに割り当てられたコード（数値）を用いて平均値や中央値などをベースにするかを選択できる。ただし、数値の差に意味が無い場合、平均値を明確に定義できないため、中央値を利用することが基本である。VRS は、EORTC QLQ-C30、FACT-G、SF36、Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) などでも使用されている。

図 3 Verbal Rating Scale (VRS) / Verbal Descriptor Scale (VDS)

痛みなし	少し痛い	痛い	かなり痛い	耐えられないくらい痛い
------	------	----	-------	-------------

4.1.2. Brief pain inventory (BPI) / BPI-Short Form (BPI-SF)

BPI は、ウイスコンシン大学神経科疼痛研究グループが研究目的に開発したがん疼痛に対する包括的な評価ツールであり、その短縮版（BPI-SF）の日本語版は、がんの痛みに対する信頼性と妥当性が確認されている¹³⁾。短縮版は、痛みの性質、痛みの部位、主観的な痛みの強さ（過去 24 時間の最大値、過去 24 時間の最小値、過去 24 時間の平均値、現在の値について NRS を用いて回答する）、症状緩和治療の効果の程度、痛みが日常生活に及ぼす支障の程度（7 項目）、といった全 15 項目のサブスケールから構成される。BPI は、がんの痛みに対する包括的な評価ツールとして、欧州のガイドラインでも使用が推奨されている¹⁴⁾。なお、使用に当たっては著作者の承諾を必要とする（使用許諾等の要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

4.2. 身体機能についての評価尺度

4.2.1. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) / Karnofsky Performance Scale (KPS) / The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS)

がん患者の全身状態や身体機能、日常生活の制限に関するアセスメントツールとして、ECOG PS、KPS、AKPS が使用されている。

ECOG PS は、5 段階でがん患者の全身状態を簡便に評価することができる（表 2）。しかしながら、病的骨折や運動麻痺などの機能障害のため活動性が制限されている場合には、全身状態が良好であっても低い Grade となってしまうため、必ずしも全身状態を示すことにはならない点に注意が必要である。

KPS は、1948 年に初めて報告された身体機能をアセスメントする評価法である（表 3）¹⁵⁾。病状や労働・日常生活の介助状況により 100 %（正常）から 0 %（死）まで 11 段階からなる尺度である。また、KPS と在宅療養患者に焦点を当てた Thorne-modified Karnofsky Performance Status を組み合わせて、緩和治療の実臨床に利用できる尺度として AKPS が開発されている（表 4）¹⁶⁾。AKPS も 100 %（正常）から 0 %（死）まで 11 段階からなる尺度である。

いずれの尺度も、がんの痛みに関わる身体機能や日常生活の制限に関する影響を反映する可能性はあるが、痛み以外の因子にも大きく影響を受ける可能性があるため、解釈には注意が必要である。また、これらは医療者が評価する尺度として開発されており、原則として患者報告アウトカムとして使用することは適切ではない。

表 2 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

0	まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

表 3 Karnofsky Performance Scale (KPS)

%	症状	介助の要/不要
100	正常、臨床症状なし	正常な活動可能、特別のケアを要していない
90	軽い臨床症状があるが正常の活動可能	
80	かなりの臨床症状があるが努力して正常の活動可能	
70	自分自身の世話はできるが正常の活動・労働は不可能	労働不可能、家庭での療養可能、日常の行

60	自分に必要なことはできるが時々介助が必要	動の大部分に病状に応じて介助が必要
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要	
40	動けず、適切な医療および看護が必要	自分自身のことをすることが不可能、入院治療が必要、疾患が急速に進行していく時期
30	全く動けず入院が必要だが死はさしせまっていない	
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要	
10	死期が切迫している	
0	死	

表 4 The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS)

%	症状	介助の要/不要
100	正常、臨床症状なし	正常な活動が可能 特別な看護が必要ない
90	軽い臨床症状があるが正常の活動可能	
80	かなりの臨床症状があるが努力して正常の活動可能	
70	自分自身の世話はできるが正常の活動・労働は不可能	労働は不可能。自宅で生活できる。様々な程度の介助を必要とする
60	自分に必要なことはできるが時々介助が必要	
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要	
40	一日の 50%以上をベッド上で過ごしている	身の回りのことが自分でできない。施設・病院と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している
30	ほとんど寝たきりで過ごしている	
20	完全に寝たきりで専門家や家族による広範囲な看護が必要	
10	昏睡、かろうじて覚醒できる	
0	死	

4.3. 健康関連 QOL (Health-related Quality of Life; HRQOL) についての評価尺度

がん疼痛に関連した臨床試験で国際的に主に用いられ、日本語版がある健康関連 QOL 尺度には、EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-C15-PAL、FACT-G、SF-36、EQ-5D がある。健康関連 QOL の尺度には、原則として痛みに関する項目が含まれている。研究が外来ベースで行われる場合はどの尺度も使用できるが、入院で行われる場合には質問内容がそぐわない場合もあるので、使用の際には検討が必要である。また、想起期間が 1 週間と比較的長い健康関連 QOL 尺度は、短期間での効果を期待する薬剤使用時の介入研究にはそぐわない。以下に各健康関連 QOL 尺度の概略を記載するが、個々の研究によりこれら以外の健康関連 QOL 尺度を用いてもよい。

4.3.1. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire Core (EORTC QLQ-C30) / QLQ-C15 Palliative (EORTC QLQ-C15-PAL)

EORTC QLQ-C30 は、がん患者の健康関連 QOL 評価を目的とした 30 項目からなる自記式調査票であり、がん患者における信頼性と妥当性が検証されている¹⁷⁾。日本語版についても、同様の信頼性と妥当性が報告されている¹⁸⁾。想起期間は過去 1 週間で、調査に要する時間は患者の状態にもよるが 5 分程度である。なお、緩和治療においては、本尺度の短縮版である EORTC QLQ-C15-PAL も有用である。これは、EORTC QLQ-C30 を短縮し、緩和治療を受けるがん患者に適用するために作成された 15 項目からなる自記式調査票であり¹⁹⁾、緩和治療を受ける患者にとって負担が少ない。がん患者を対象にした日本語版の妥当性・信頼性が検証されている²⁰⁾。想起期間は 1 週間で、調査に要する時間は患者の状態にもよるが 3 分程度である。EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-C15-PAL とともに、使用にあたり開発元²¹⁾への登録が必要である。商用目的の場合や営利を目的とした企業・団体等からの支援を受けていない学術目的の利用の場合は無償で使用でき、こうした支援が明確にある場合は基本的に有償となるが、必要に応じて無償か有償かを開発元に問い合わせることも可能である（使用許諾等の要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。EORTC の調査票には、肺がん、乳がんなどがん種別のモジュールや、化学療法誘発性末梢神経障害、悪液質など症状や病態別のモジュールも存在する。

4.3.2. Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)

FACT-G は、がん患者の健康関連 QOL 評価を目的とした 27 項目からなる自記式調査票である²²⁾。日本語版があり、日本人がん患者における信頼性と妥当性が検証されている²³⁾。想起期間は過去 7 日間である。回答項目は 5 段階のリッカート尺度となっており、高い合計スコアほど良好な QOL であることを示す。使用には許諾が必要であり、開発元である FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) グループの WEB サイト²⁴⁾に登録する。商用目的の場合には有償であるが、非商用目的の場合には無償で使用可能である（使用許諾等の要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。FACIT の調査票には、肺がん、乳がんなどがん種別のモジュールや、倦怠感、悪液質など症状や病態別のモジュールも存在する。

4.3.3. MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

SF-36 は、疾患特異的ではない（対象となる疾患を限定しない）健康関連 QOL を評価する包括的なプロフィール型尺度である²⁵⁾。36 項目で構成され、8 つのドメインと 2 つの要約スコアも算出可能である。疾患特異的な尺度ではなく、日本語版があり、がんに限らない患者における信頼性と妥当性が検証されている^{26,27)}。想起期間が過去 1 か月のものと過去 1 週間のものがある。効用値の推定も可能である。使用には使用登録申請が必要であり²⁸⁾、有償である（使用許諾等の要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。より少ない項目で構成された SF-12 や SF-8 もある。

4.3.4. EuroQol 5-Dimension (EQ-5D)

EQ-5D は、疾患特異的ではない（対象となる疾患を限定しない）健康関連 QOL を評価し、効用値が算出でき

る特徴をもつ包括型の選考に基づく 5 項目からなる尺度であり、回答結果を基に完全な健康を 1、死亡を 0 と基準化された効用値に換算することが可能である^{29,30)}。また、日本語版があり、信頼性・妥当性が検証されている³¹⁾。使用にあたり開発元³²⁾への登録が必要である。商用目的の場合は有償であるが、非商用目的の場合は無償で使用可能である（使用許諾等の要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。「今日」の健康状態に対する質問であり、調査に要する時間は患者の状態にもよるが 1-2 分程度である。

5. 対象集団

がん疼痛は病態に応じて介入が異なるため、介入に応じた対象集団の設定が重要である。対象集団を設定するための因子は、6章「がん疼痛の研究で評価する因子」に記載のある項目と重なる部分も多いが、本章では対象集団を設定する際に重要な事項について記載する。

5.1. 適格規準、除外規準の設定

本ポリシーでは、がん疼痛への介入効果の評価に適した集団を選択する規準を設定するために、以下のように適格規準、除外規準を規定する。

- **適格規準 (inclusion criteria)**

試験の結果、治療の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するもの。一般化可能性 (generalizability) に関連する。

- **除外規準 (exclusion criteria)**

適格規準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的ではない対象や、試験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するもの。

適格規準、除外規準を設定する際の注意事項については Appendix-4. を参照のこと

5.2. 適格規準に組み込む項目

1) 疾患 (がん種) : Disease

- 疾患を診断した根拠 (例: 組織学的、分子生物学的、臨床的など) とともに記載する。

記載例) 組織学的に悪性腫瘍と診断されている。

2) 疾患の拡がり・程度 : Extent of disease

- 臨床病期を記述する。

記載例) Stage 4 のがん患者である。

- 痛みの評価に影響を与えうる脳転移については別に記載する。

記載例) 中枢神経症状を伴う脳転移および髄膜転移のいずれも有さない。

3) 年齢 : Age

- 登録時の年齢で規定し、上限は必ずしも設定しなくてよい。

記載例) 20 歳以上の患者

※本邦では、「臨床研究法」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」において、インフォームド・コンセントを与える能力がある者の年齢下限は「16 歳」とされている。すなわち、16 歳以上であれば、親権者などの同意も必要ではあるものの、成人患者用の説明文書を用いることができる (表 5)。

表 5 年齢による親権者同意の必要性の有無、成人患者用説明文書の使用の可否の違いについて

年齢	親権者同意	成人患者用説明文書
～15 歳	必要	使用不可
16～17 歳	必要	使用可
18 歳～	不要	使用可

4) 身体機能 : Performance status (PS)

- PS は医師、薬剤師、看護師、患者の評価に乖離があるため、試験ごとにどの職種がつけるのか定義する。一般的には ECOG PS を用いて規定するが、より細やかに PS を規定する場合は、KPS、AKPS を用いる（4 章参照）。
- 身体機能の悪い患者を試験に組み込んだ場合には、試験デザインによっては評価不能例が増える可能性があることに留意する。

記載例) Performance status が ECOG 規準で 0-3 である。

5) がん疼痛の程度 : Measurability

- 介入前のがん疼痛の程度を明記する（例：BPI を用いる場合は、持続痛なら BPI-Item 3（最大値）または Item 5（平均値）³³⁾、突出痛なら数分から数時間以内の NRS（今））。
- 介入により鎮痛効果を見る試験の場合には、試験の比較性を高めるためにある程度介入前の痛みの強い患者（例：NRS 4 以上⁸⁾ または 5 以上³⁴⁾ の中等度以上の痛み）を対象とすることを推奨する³⁵⁾。
記載例) 過去 24 時間の最大の痛みの強さ（BPI-Item3）が 4 以上の患者。
- 鎮痛効果以外のもの（副作用など）を評価することを目的とする試験の場合には、介入前の痛みの程度は問わないこともある。

6) 痛みの種類

- 対象とする痛みのパターン（持続痛、突出痛）や種類（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛など）などを研究によって規定する（3 章「がん疼痛の分類」参照）。これは対象によって、介入（使用薬剤の種類など）や評価項目（痛みの評価期間など）が大きく異なるためである。
- 神経障害性疼痛や突出痛に関する研究を実施する際には、特に注意すべき点があるため、それぞれ Appendix-2.「神経障害性疼痛の研究を実施する際の注意事項」と Appendix-5.「突出痛の研究を実施する際の注意事項」を参照されたい。特に、神経障害性疼痛に関する研究を実施する際には、どのように神経障害性疼痛と診断したかを説明できることが重要であるため熟読すること。
- 混合性疼痛の存在など、実際には痛みの種類による厳密な分類が難しいため、痛みの種類を問わずにがん疼痛を対象とする研究も多い。
- がん疼痛以外の強い痛み（がん疼痛の定義は 2 章「本研究ポリシーの位置づけ」参照）の扱いについても触れることが望ましい。

記載例) ・ 1 日の平均の痛みの強さ（BPI-Item5）が 4 以上である持続痛を有する患者。

- ・ がんに関連した痛み（るい瘦に伴う筋筋膜性疼痛、褥瘡など）、がん治療に伴って生じる痛み（化学療法誘発性末梢神経障害、術後疼痛症候群など）、がん患者に併発したがん

関連しない疾患による痛み（慢性腰痛症、変形性膝関節症など）などは除外する。

7) 前治療の規定 : Prior treatment

- プロトコル治療の内容に応じて、許容される/許容されない前治療、特に痛みに影響するような治療（がん薬物療法、放射線療法、神経ブロック療法など）を明確に規定する。一方で前治療の規定を厳しくすると、症例登録が進まないリスクが高くなるため、実施可能性（Feasibility）とのトレードオフになる。

記載例)・他の痛みに対する治療も含めて登録前〇日以内に痛みに対する薬物治療の種類や定期薬の投与量を変更していない。(注：使用薬剤の半減期などから考慮し規定する)

- ・ 1日の経口モルヒネ換算量 (Oral morphine equivalent daily dose (OMEDD)) $\leq$ 〇 mg のオピオイドを使用している。
- ・ 痛みに対するレスキュー投与回数が〇回/日以内である。
- ・ 対象となる痛みの部位に対して、登録前〇日以内に神経ブロックを実施していない、または予定がない。
- ・ 対象となる痛みの部位に対して、登録前〇週以内に放射線治療を実施していない、または予定がない。
- ・ 登録前〇週以内にがん治療のレジメン（新規の分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、殺細胞性化学療法など）が変更されていない。

8) 併用薬・併用療法に関する制限事項（必要時）: Concomitant treatment

- 試験で用いられる薬剤との相互作用が知られている薬剤があり、相互作用により予期される有害事象が重篤なものである場合は、併用禁止薬として除外規準でなく適格規準に記載する。そうした薬剤は試験結果を日常診療に適用する際にも制限事項となる（外的妥当性に関係する）ためである。併用療法についても同様である。

9) 既往疾患・併存疾患に関する制限事項（必要時）: Prior or concomitant disease

- プロトコル治療の内容に適さない既往疾患（アレルギー歴など）や併存疾患（禁忌となる疾患など）などについて記載する。

10) 臓器機能（臨床検査値）: Laboratory tests

- “<” や “>” は使用せずに、“ $\geq$ ” や “ $\leq$ ” を使用し規定する。
- 可能な限り絶対値で規定する。施設により基準値が異なるため、「施設基準値の〇倍」は推奨しない。

The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 中の値を「共用基準範囲」として、使用することができる。

記載例) (肝機能 Grade 1、腎機能 Grade 1 以下を適格とする場合)

- ・ 登録前〇日以内の最新の検査値（登録日の1週間前の同一曜日は可）が以下のすべてを満たす。

- ① AST $\leq$ 90
- ② ALT $\leq$ 126
- ③ T-Bil $\leq$ 2.25
- ④ Cr $\leq$ 1.6
- ⑤ GFR 推定値（またはクレアチニンクリアランス） $\geq$ 60 mL/min/1.73 m²

11) 倫理的事項：同意に関する事項など

記載例) 試験参加について患者本人から文書または電磁的同意が得られている。

5.3. 除外規準に組み込む項目

1) 妊孕性に関する記載

記載例) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性、またはパートナーの妊娠を希望する男性。

2) 精神疾患に関する記載

- 評価に影響を与えうる精神疾患（重度の不安・抑うつ、認知機能障害、薬物・アルコールなどの乱用歴など）を想定して記載する。

記載例) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者。

3) 安全性の評価に影響し得る症状の記載（必要時）

記載例) 悪心、嘔吐、眠気、めまい、便秘および尿閉の症状がある患者。

4) 試験治療の效果に影響し得る内容の記載（必要時）

記載例) 研究に使用する薬剤の使用経験がある患者。

5) その他

記載例) 担当医により本試験への参加が不適当と判断された患者。

6. がん疼痛の研究で評価する因子

ランダム化比較試験では、がん疼痛の分類やがん疼痛の評価に影響する因子から、試験内容に見合う層別化因子（割付調整因子）の設定や評価する患者背景因子の決定を行うことが望ましい。これらの患者背景因子は、研究結果で患者背景として提示するものであることを意識する。がん疼痛の分類やがん疼痛の評価に影響するすべての因子のデータを収集しないといけないわけではなく、個々の研究によって評価する因子を検討する。本章では、層別化因子（割付調整因子）の設定や評価する患者背景因子の決定に重要な事項について記載する。

6.1. がん疼痛の分類

がん疼痛は、試験内容に見合う層別化因子（割付調整因子）の設定や評価する患者背景因子の決定を行うために、種類、部位などで分類することがある（3章「がん疼痛の分類」参照）。

6.2. がん疼痛の評価に影響する因子

本ポリシーでは、がん疼痛に関連する因子とは、がん疼痛に直接影響する因子またはがん疼痛治療に影響する因子と定義する。以下のような因子があり、表6にまとめる。

6.2.1. 身体的因子

年齢、性別、PSの他に、人種、遺伝子多型などの身体的因子が、がん疼痛に関連する因子として知られている。

6.2.2. 疾患因子

6.2.2.1. がん疼痛の状況

介入前の痛みの強さ（直近24時間の最大値、平均値、今の痛みの値など）、突出痛の回数、痛みの部位を調査することが多い。介入前の痛みの程度が強いと、痛みは低下しやすい（例：NRS10→7にはなりやすいが、NRS5→2にはなりにくい）ことが知られており、層別化因子に入れる³⁶⁾ことを検討する。

6.2.2.2. 原疾患の状況

がん種、病期、転移の有無、罹病期間を調査することが多い。

6.2.2.3. 併存疾患の状況

肝機能障害、腎機能障害、低アルブミン血症、慢性疼痛疾患（関節リウマチ、変形性関節症、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、慢性頭痛、線維筋痛症など）などの身体疾患、精神疾患を調査することが多い。

6.2.3. 精神・心理的因子

不安、抑うつ、不眠、恐怖、幸福感、コーピングなどが関連する因子として先行研究で指摘されており³⁶⁾、調査することが多い。評価に用いることが多い尺度は「Appendix 3.15.-3.18.」も参照のこと。

6.2.4. 外部（環境）因子

セッティング（入院（一般病棟、緩和ケア病棟）、外来、在宅などの治療・療養の場）、教育状況、就労状況、経済状況、サポーター（配偶者/パートナー、子供等）の状況、同居人の数を調査することが多い。

6.2.5. 治療因子

6.2.5.1. 介入前の治療歴

介入前のがん治療（がん薬物療法、放射線療法、手術など）、疼痛治療歴（非オピオイド、オピオイド、鎮痛補助薬（ガバペンチノイド、抗うつ薬、ステロイド、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬など）、神経ブロック、除圧手術など）を調査することが多い。向精神薬（ベンゾジアゼピン系薬など）を調査することもある。介入前2週間や介入前4週間などの期間に受けた疼痛に影響を与えうる治療歴は特に収集する。

6.2.5.2. 介入開始時の疼痛治療の状況

介入開始時の鎮痛薬（定期薬、レスキュー薬）、鎮痛補助薬の使用状況を調査する。特に、定期オピオイドの使用状況（種類、投与経路、使用量（経口モルヒネ換算）、レスキュー薬の使用状況（直近24時間の頓用薬の有無、使用量、使用回数）を調査することが多い。向精神薬を調査することもある。

6.2.5.3. 介入中の試験治療以外の治療の状況

検証したい試験治療の評価に影響を与えうるため、介入中のがん治療（がん薬物療法、放射線療法、手術など）、試験治療以外の疼痛治療を調査することが多い。向精神薬を調査することもある。

6.2.6. その他の因子

飲酒・喫煙歴は痛みに影響を与える外的因子となり得る。飲酒については CAGE スコア³⁷⁾ などを利用することもある。

表 6 がん疼痛の評価に影響する因子

因子		収集しておくことを推奨する情報	必要時に収集する情報
身体的因子		年齢、性別、PS	人種、遺伝子多型
疾患因子	がん疼痛の状況	介入前の痛みの強さ（直近24時間の最悪、平均値、今の痛みなど）、突出痛の回数、痛みの部位	
	原疾患の状況	がん種、病期	転移の有無、罹病期間
	併存疾患の状況	肝機能障害 腎機能障害	低アルブミン血症、慢性疼痛疾患（関節リウマチ、変形性関節症、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、慢性頭痛、線維筋痛症など）などの身体疾患、精神疾患
精神・心理的因子		不安、抑うつ	不眠、恐怖、幸福感、コーピング
外部（環境）因子		セッティング（入院（一般病棟、緩和ケア病棟）、外来、在宅などの治療・療養の場）	教育状況、就労状況、経済状況、サポーター（配偶者/パートナー、子供等）の状況、同居人の数
治療因子	介入前の治療歴	がん治療、疼痛治療歴	向精神薬
	介入開始時の試験治療の状況	介入開始時の鎮痛薬（定期薬、レスキュー薬） 鎮痛補助薬	向精神薬
	介入中の試験治療以外の治療の状況	がん治療、疼痛治療	向精神薬
その他の因子			飲酒・喫煙歴

7. 治療効果/有害事象の評価

7.1. 主要評価項目

がん疼痛は主観的な症状であるため、意識レベルの低下がない患者においては、患者報告アウトカムを主要評価項目として設定するのが一般的である。探索的・検証的試験の時はがん疼痛の程度に関する患者報告アウトカムを用いる。ランダム化比較試験の実施可能性研究の場合は、二重盲検試験完遂率など、研究デザインの主目的に沿った項目を主要評価項目とする。

がん疼痛の程度について、NRS による評価が臨床および研究においてよく用いられているが、治験などでは VAS (0-100 mm) を用いることも多い。本ポリシーでは、先行研究で国際的に使用されていることから、がん疼痛の NRS あるいは VAS を主要評価項目として用いることを提案する。NRS を測定する際には、BPI や ESAS などの評価ツールを用いることが推奨される。

7.1.1. 評価時期

薬物療法、非薬物療法（神経ブロック療法、放射線療法、理学療法、認知行動療法など）など介入の方法や対象によって評価時期は異なるため、介入内容や対象に合わせて適切な評価時期を選択する。薬物療法においては、薬物の投与方法や効果発現時間、半減期などによって評価時期は異なることに留意する（表 7）。がん自体の進行によって痛みが強くなる可能性や全身状態が悪化しやすい対象患者が多いことを踏まえ、がん疼痛における介入後の評価時期は、十分に介入効果を判断しうる中で可能な限り短い期間（1 時間～2 週など）に設定することを推奨する。これは、化学療法誘発性末梢神経障害や非がん慢性痛に代表される安定した痛みでは評価期間を長め（4 週～12 週）に設定することとは異なる。ただし、がん疼痛における介入においても、長期的な効果も確認することが望ましく、副次評価項目において、主要評価項目の評価時期よりも十分に長い時期に NRS（あるいは VAS）を用いて評価することを推奨する。

7.1.2. 持続するがん疼痛に関する研究における主要評価項目

一般的に、持続するがん疼痛に対して、ある程度長期間の効果を期待する薬剤を投与する場合や非薬物療法を行う場合は、NRS（あるいは VAS）「今」あるいは「24 時間を通して」のベースラインと、4 日後、1 週間後あるいは 3 週間後などとの変化量を主要評価項目とすることが望ましい（例：モルヒネ徐放製剤やコルチコステロイド内服などの持続性の薬剤を評価するときなど）（表 7）。この場合、NRS（あるいは VAS）を評価する際の想起期間を「今」「24 時間」など介入毎に統一し、がん疼痛強度として「平均値」「最大値」のどちらを評価するかを明確にしておく。BPI (4.1.2. Brief pain inventory (BPI) / BPI-Short Form (BPI-SF) 参照) における「最大値」の内的妥当性が他の BPI 尺度と比較して最も高いが²⁸⁾、「平均値」も頻用されており、どちらを使用してもよい。「平均値」を使用する場合、「平均値」を表現できない患者が一定数いることに留意する（例：安静時は NRS 0、体動時（最悪時）にのみ NRS 10 となる場合に平均値が言えないなど）。治療が安定した時の値を判断でき、さらに症状の変化幅や欠損値を防ぐこともできるため、3 日間の NRS（あるいは VAS）「今」の平均値を取る方法もある³⁹⁾。いずれにしても評価時期を設定する場合、どの程度のずれ幅を許容するかについても明記する。また、Intention-to-treat 解析を実施する際には、ベースラインの評価は研究登録時に行うことが推奨され

る。脆弱な患者集団を対象とした研究においては、試験治療開始までの脱落を減らすために、研究登録から試験治療開始までの期間をできるだけ短くするように努める。

7.1.3. 急性に増悪するがん疼痛に関する研究における主要評価項目

急性に増悪するがん疼痛に対して短時間での効果を期待する薬剤を投与する場合や非薬物療法を行う場合は、数分から数時間以内の NRS（あるいは VAS）「今」を評価し、開始時との変化量を主要評価項目とすることが望ましい（例：オピオイド皮下注 1 回投与 1 時間後の NRS など）（表 7）。ベースラインを登録時ではなく開始時の NRS（あるいは VAS）とする理由は、登録時のがん疼痛の強さは研究対象となる急性に増悪するがん疼痛の強さを反映していない可能性があり、試験治療の効果を明確にするためである。

7.1.4. 変化量以外による主要評価項目（レスポnderの割合）

NRS（あるいは VAS）のベースラインから主要評価項目の測定時期への変化量以外に、レスポnderの割合を主要評価項目とすることも検討される。がん疼痛におけるレスポnderの定義としては、「30%以上の NRS の減少」「33%以上の NRS の減少」「50%以上の NRS の減少」「NRS が 3 未満」「NRS が 1 以上の減少」などがみられた患者と定義される。レスポnder、パーシャルレスポnder、ノンレスポnder、中止・変更例などに分類することも考えられる。本ポリシーでは、「30%以上の NRS の減少」¹¹⁾ が得られた患者をレスポnderとすることを推奨するが、他のレスポnderの定義を使用することは否定しない。また、これらの項目を副次評価項目として設定することも検討する。

7.1.5. 用量調整期間と主要評価項目

製剤によっては、患者ごとに適正な投与量において介入の効果を評価するために、用量調整期間（Dose-Titration Phase）を設定することが必要となる。用量調整期間中にも介入の評価を行うデザインや用量調整期間中には介入の評価を行わないデザインがある。いずれのデザインにおいても、主要評価項目は、患者ごとに用量調整が完了すると考えられる期間の後、可能な限り早い時期に設定することが推奨される。

表 7 各介入による推奨される主要評価項目の評価期間と評価方法の例

		薬剤・製剤	評価期間の例※	推奨される評価方法の例※
薬物療法	単回投与での評価が可能	アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド（速放製剤や注射薬など）	30 分、1 時間、2 時間、4 時間	NRS（今）
	定期投与での評価が前提	アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド（定期内服や持続注射）	3 日～14 日間	NRS（過去 24 時間平均値または最大値）
		ガバペンチノイド、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	2～8 週間	NRS（過去 24 時間平均値または最大値）

神経ブロック療法	神経破壊薬または高周波熱凝固による神経ブロック	短期評価：1～7 日目 長期評価：2 週目、4 週目、8 週目、12 週目	NRS（過去 24 時間平均）
	くも膜下鎮痛・硬膜外鎮痛（一時的留置、ポート留置）	短期評価：3～7 日目 長期評価：2 週目、4 週目、8 週目、12 週目	NRS（過去 24 時間平均）
放射線療法	骨転移に対する放射線療法に関しては世界的な基準としてコンセンサスが決まっている ³⁹⁾ ため、そちらを参照のこと		

※介入内容や対象に合わせて選択する

7.1.6. 介入の対象となる痛みの部位

どの部位の痛みの程度を評価するのか、介入の対象となる痛みの部位をあらかじめ明確に定めておくことを推奨する。複数の部位の痛みを有するがん患者も多く、評価する部位を定めずに痛みの程度を評価することで、別の部位の別の病態の痛みの評価となり、介入の効果を正しく評価できなくなる可能性があるためである。

7.2. 副次評価項目

がん疼痛に対する薬物療法の効果を検討する研究の副次評価項目としては、以下のものが挙げられる。ただし、副次的評価項目としてどの指標を評価するかは、研究により異なる。

7.2.1. 主観的評価項目

主要評価項目の測定時期以外の NRS（あるいは VAS）、主要評価項目の測定部位以外の NRS（あるいは VAS）、主要評価項目とならなかった NRS（あるいは VAS）の変化量やレスポンスの割合、患者自身が感じる鎮痛効果（改善、悪化、不変など）、突出痛の発生頻度、有意な痛みの軽減までの時間、痛みによる生活への支障などを評価する。健康関連 QOL、不安、抑うつ、睡眠の質などのがん疼痛と関連する症状の評価も検討する。特に主要評価項目の測定時期よりも、より短い期間および十分に長い期間に NRS（あるいは VAS）を測定することを強く推奨する。

7.2.2. 他者評価項目

患者報告アウトカムを取得が困難な時は、Integrated Palliative care Outcome Scale（IPOS）スタッフ用や Support Team Assessment Schedule（STAS）（Appendix 3.2, 3.3 参照）、医療者もしくは介護者代理評価に

よる NRS を用いることもある。しかしこれらの尺度は介入の効果を十分な感度をもって示すことが困難であり、通常診療範囲内の観察研究であれば許容されるが、介入研究では補助的な役割にとどまる。

7.2.3. 客観的評価項目

レスキュー投与回数、鎮痛薬・鎮痛補助薬の使用量（定期投与、レスキュー投与を含む：複数のオピオイドを扱う場合にはオピオイドは経口モルヒネ換算量に統一する）、呼吸数などのバイタルサイン、観察期間中に実施された痛みや原疾患に対して実施された他の治療法（痛みに対する薬物療法、神経ブロック療法、放射線療法、ホルモン療法、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、殺細胞性化学療法、ビスホスホネート、抗 RANKL 抗体など）などがある。

7.2.4. 有害事象

有害事象とは、治療や処置に際して観察される、好ましくない、意図しないあらゆる徴候、症状、または疾病のことであり、一般的には当該治療との因果関係の有無は問わない。ただし、がん疼痛への治療対象として想定されるがん患者は、がん治療や原疾患増悪による有害事象も伴っている可能性があるため、本ポリシーでは因果関係の有無を判断し、介入に伴う有害事象の発生率や重症度などを適切に評価することを提案する。

介入で生じることが予測される頻度が高い有害事象については予め評価時期を設定し、定期的に因果関係とともに評価をすることが原則である。有害事象の重症度の評価にあたっては、CTCAE や PRO-CTCAE といった、広く使用されている基準の最新版を利用することを推奨する。また、特に詳細について調査を予定する場合には、個別の有害事象に関連した評価ツールも使用してもよい（例：便の性状を分類する Bristol stool scale⁴¹⁾、せん妄の重症度評価尺度である Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)^{42,43)} など）。

各介入による有害事象の代表例について、表 8 に記す。

表 8 各介入による有害事象の代表例（下線付きの有害事象は、重篤となりうるもの）

薬物療法		
オピオイド		悪心、傾眠、便秘、せん妄、口渇、排尿障害、掻痒、ミオクロヌス、 <u>呼吸抑制</u> 、 <u>セロトニン症候群</u> （タペンタドールなど）、 <u>QT 延長症候群</u> （メサドン）
非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン	<u>肝機能障害</u>
	非ステロイド性抗炎症薬	悪心、食欲不振、下痢、浮腫、喘息、めまい、皮膚症状、 <u>消化管出血・潰瘍</u> 、 <u>出血傾向</u> 、 <u>心血管系イベント</u> 、 <u>腎機能障害</u> 、 <u>肝機能障害</u>
ステロイド		せん妄、不眠、骨粗しょう症、満月様顔貌、中心性肥満、皮膚障害、 <u>高血糖</u> 、 <u>感染</u> 、 <u>消化管出血・潰瘍</u> 、 <u>副腎皮質機能不全</u>

抗けいれん薬	肝機能障害、眠気、めまい、高アンモニア血症（バルプロ酸）、電解質異常、皮膚・粘膜障害（ <u>中毒性表皮壊死融解症</u> 、 <u>Stevens-Johnson 症候群</u> ）、 <u>薬剤性過敏症症候群</u> 、 <u>心毒性（カルバマゼピン）</u> 、 <u>汎血球減少（カルバマゼピン）</u>
ガバペンチノイド	眠気、めまい、ふらつき、浮腫、 <u>意識消失</u> 、 <u>転倒</u> 、 <u>自殺リスク（とくに若年者）</u>
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	悪心、眠気、めまい、ふらつき、頭痛、口渇、食欲不振、便秘、下痢、排尿障害、倦怠感、 <u>セロトニン症候群</u>
三環系抗うつ薬	眠気、せん妄、倦怠感、口渇、便秘、排尿障害、霧視、起立性低血圧、体重増加、 <u>心毒性</u>
神経ブロック療法	
神経破壊薬による神経ブロック	感覚障害、 <u>運動障害</u> 、血圧低下（内臓神経ブロック）、下痢（内臓神経ブロック）、酩酊（エタノール使用時）、神経炎、 <u>出血</u> 、 <u>感染</u> 、 <u>膀胱直腸障害</u>
高周波熱凝固による神経ブロック	感覚障害、 <u>出血</u> 、 <u>感染</u> 、 <u>運動障害</u>
硬膜外鎮痛	悪心、傾眠、便秘、せん妄、血圧低下、感覚障害、 <u>運動障害</u> 、ミオクローヌス、硬膜穿刺後頭痛、掻痒、排尿障害、 <u>出血</u> 、 <u>感染（とくに硬膜外膿瘍）</u> 、 <u>呼吸抑制</u>
くも膜下鎮痛	悪心、傾眠、便秘、せん妄、血圧低下、感覚障害、 <u>運動障害</u> 、ミオクローヌス、硬膜穿刺後頭痛、掻痒、排尿障害、 <u>出血</u> 、 <u>感染（とくに髄膜炎）</u> 、 <u>呼吸抑制</u>

※薬物療法については、鎮痛薬/鎮痛補助薬として使用される主な薬剤について各添付文書を参考に、0.1%以上の頻度でみられる有害事象および重篤な有害事象を主に掲載した。

※有害事象については、各製剤の添付文書や成書を確認すること。

8. 統計的事項

8.1. 経時的に測定したデータの解析

患者報告アウトカム（以降、単にデータ）を用いて治療開始後のデータを取得する際、同じ患者に対して複数時点で経時的に評価することが多い。経時的に測定したデータの解析として、主に3つのアプローチが考えられる。1つ目は「解析に利用する時点を事前に限定」するアプローチで、「ある時点と開始時との変化量の平均値」や「ある時点におけるレスポンスの割合」などが該当する。単純で分かりやすい方法だが、「臨床的に意義のある時点（最も評価したい時点）」が事前に特定されている必要がある。2つ目は「経時的に測定したデータを1つの統計量に要約」するアプローチで、「曲線下面積（Area Under the Curve : AUC）」や「ある一定の基準に改善（or 悪化）するまでの時間」などが該当する。「臨床的に意義のある時点」が事前に特定されていなくとも使用可能で、病態や介入の特性に応じて適切な手法を選択する必要がある。3つ目は「経時的に測定した全てのデータを統計モデルで利用」するアプローチで、「混合効果モデル（Mixed Effects Model）」や「一般化推定方程式（Generalized Estimation Equation, GEE）」などが該当する。群間の経時的変化のプロファイルの違いを検討可能だが、解析が技術的にやや高度である。目的に応じて3つのアプローチから適切なアプローチを選択すべきであり、計画段階から統計家に相談することが肝要である。いずれのアプローチも、欠測データが無ければ問題無いが、実際には欠測が生じることも多く、その場合には何らかの対処が必要となる。

8.2. 患者の脱落などへの対応

（支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2 7.3 参照）

がん疼痛の研究では、対象者が脆弱であることが多く、患者の脱落などによりデータが測定できない可能性が高い。このような場合、大きく2つの問題が発生する。1つ目は、当該症例を除外した場合に検出力が低下してしまう点だが、サンプルサイズ設計時に脱落などを考慮した上乗せをすることで対処可能である。問題は2つ目の、当該症例を除外した場合にバイアスが混入する可能性がある点であるが、「死亡以外の理由によるデータ欠測」と「患者の死亡」で考え方が異なる。

8.2.1. 欠測データの取り扱い

Food and Drug Administration (FDA) のガイドライン⁴⁴⁾では、欠測データは「解析上意味があるが収集されなかったデータ」と定義されている。欠測を含むデータを解析する場合には、欠測の発生理由とデータへの関連の程度に基づき、「もしデータが測定できていたら、どのようなデータが得られていたであろう」という観点から、バイアスのない推測が可能と考えられる手法について議論する必要がある。その際、正規の解析結果として採用（研究の結論に直接影響）するための「主解析」だけでなく、「欠測データの取り扱い方法を変えても結果が変わらない」という結果の安定性を確認（主解析の結果を補足）するための「感度解析」を採用することが一般的である。欠測を含むデータの解析として、主に3つのアプローチが考えられる。1つ目は「欠測データを無視」するアプローチで、欠測データのない完全な症例（完全データ）のみを解析対象とする「CC 解析（Complete Case analysis）」や、欠測データは欠測のままとして得られている観測値だけを対象にする「OC 解析（Observed

Case analysis)」が該当する。単純で分かりやすい方法だが、データが完全にランダムに発生している状況以外では解析結果にバイアスが混入しうるため、データ欠測が非常に少ない場合を除けば推奨されない。2 つ目は「欠測データに何かしらの値を補完」するアプローチで、「治療終了後はベースラインの状態に戻る」ことを前提にベースライン値で補完する「BOCF 解析 (Baseline Observation Carried Forward analysis)」や、直近の先行観測データで補完する「LOCF 解析 (Last Observation Carried Forward analysis)」、何らかの補完モデルを利用して予測値を補完した完全データを複数作成し、推定結果を統合して 1 つの結果を得る「多重補完法 (Multiple Imputation, MI)」などが該当する。BOCF 解析や LOCF 解析は「もしデータが測定できていたら」という点を明示的に検討しており分かりやすい方法だが、本来は補完値自体もバラつくということを考慮できないため、その点を考慮に入れた多重補完法の方が推奨されることが多い。3 つ目は「欠測の発生理由と観測データを統計モデルで組み合わせる」アプローチで、前述の「混合効果モデル」や「逆確率重み付け法 (Inverse Probability Weighting, IPW)」などが該当する。いずれのアプローチを選択すべきかは、欠測の発生理由だけでなく研究仮説・計画時点で採用した解析方法・欠測の数・欠測時点と非欠測時点との測定間隔などを考慮に入れる必要があり、統計家を含めた研究グループ内での綿密な議論が不可欠である。

8.2.2. 死亡患者の取り扱い

データ欠測が「測定できるはずのデータが何らかの理由で収集できない状態（痛みの強さを測定できなかったとしても、当該時点で痛み自体が消失したわけではない）」を指すのに対して、患者の死亡は「そもそもデータが測定できるはずという前提が成立していない（死亡しているので痛み自体が消失してしまっている）」ため、通常の欠測データ解析の考え方とは異なるアプローチが必要である。FDA のガイドラインにおいても「死亡後のデータには解析上意味が無いため、欠測データと呼ぶべきではない」と記述されている。

データ測定時点以上に生存した患者割合および実際にデータ測定できた患者割合が群間で異なる場合、データが測定できた集団には治療後選択バイアスが生じている。このような状況においては、「死亡後のデータには解析上意味が無い」という考えのもとで解析から除外する、または欠測データと同様に扱い、生存している患者よりも厳しいデータ（極端には最悪値）によって補完するという方法が考えられる。別のアプローチとして、推測の対象を「恐らくいずれの治療群でも生存するであろう患者集団（主要層）」を定義し、そのサブグループにおいて群間比較を実施する「主要層ストラテジー (Principal stratum strategy)」⁴⁵⁾がある。主要層に該当する患者はベースライン共変量を用いて推定することとなるが、解析が技術的に高度である。

9. がん疼痛研究の試験デザイン

9.1. がん疼痛研究の試験デザインにおける注意事項

(支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2, 5章 5.3.1 参照)

原則的には、介入の効果を確立するための検証的試験を行うことが理想である。可能であれば、結果の解釈において客観性が重視されるためプラセボ対照試験を実施することが望ましいが、倫理的に問題を生じないか十分配慮する必要がある。一方で、検証的試験のみが臨床に資する研究ではなく、すべての介入について検証的試験が実施可能というわけでもない。すでに一般的に行われている治療の特徴がある程度明らかになることが臨床の実践上有用であると考えらるならば、治療の特徴を明らかにすることを目的とした観察研究も価値がある。また、脆弱な患者集団を対象とした研究課題では、きわめて限定された患者集団を対象とした検証的試験よりも、治療対象となりうる全患者を対象とした観察研究を行うほうが臨床疑問に合致した知見が得られる場合がある。このように、臨床疑問に応じた研究目的を達成できる研究デザインを用いることが重要である。がん疼痛研究の試験デザイン例を表9に示す。

9.2. がん疼痛研究の試験デザインの種類

9.2.1. 検証的試験

9.2.1.1. 二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.1 二重盲検ランダム化試験」参照

9.2.1.1.1. プラセボ対照二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.1.1 プラセボ対照二重盲検ランダム化試験」参照

9.2.1.1.2. 既存治療対照二重盲検ランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.1.2 既存治療対照二重盲検ランダム化試験」参照

9.2.1.2. クラスターランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.3. クラスターランダム化試験」参照

9.2.1.3. クロスオーバー試験

クロスオーバー試験は交差試験または交互試験とも呼ばれ、以下の特徴がある。対象者を介入群と対照群の2群にわけて試験治療を行い、一定の休息期間（ウォッシュアウト期間）をあけて、介入群と対照群を入れ替えて

試験治療を行い、介入群と対照群の結果を比較する。

同一対象者で介入群と対照群を比較することによって統計解析の精度があがる（対象者数が少なく済む）こと、倫理的問題が少ないことなどが利点である。一方、試験期間が長くなること、安定している病態や治療効果が可逆的な病態にしか使用できないこと、持ち越し効果（前の治療条件の影響が次の治療条件の結果に影響する）の影響を受けることなどが欠点である。

9.2.1.4. オープンラベルランダム化試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.2.2.2. オープンラベルランダム化試験」参照

9.2.1.5. 単アーム検証的試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.2 単アーム検証的試験」参照

9.2.1.6. 実際の臨床現場での効果の確認（実践的試験：Pragmatic trial）

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.1.4 実際の臨床現場での効果の確認（実践的試験）」参照

9.2.2. 探索的試験

9.2.2.1. 検証的試験の前段階として行う探索的試験

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.2.1 検証的試験の前段階として行う探索的試験」参照

9.2.2.2. 各治療の特徴を評価するための探索的試験

緩和治療領域ではある一つの病態に対して複数のアプローチが存在し、一つに決める必要がない状況がある。そういった状況では、患者の意思決定にかかわる情報を補完することや今後の研究課題の明確化などを目的として、各治療で効果や副作用のプロファイルに臨床的意義のある差異が存在するかについて評価するためにランダム化試験を行う。（支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.2.2 探索的ランダム化試験」参照）

9.2.2.3. 検証試験の実施が難しい場合の単アーム試験・観察研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー総論 ver.1.2「5章 5.3.2.2.3 単アーム試験・観察研究」参照

表 9 がん疼痛研究の試験デザイン例

検証的試験	
二重盲検ランダム化試験	
プラセボ対照	
Yamaguchi S, et al. Pain. 2021. ⁴⁶⁾	
がん疼痛に対する非オピオイド鎮痛薬を必要とし試験期間中に非オピオイド鎮痛薬のみによる治療が継続される見込みの患者 238 名を対象に、ジクロフェナクナトリウム貼付薬とプラセボを比較し、ジクロフェナクナトリウム貼付薬において鎮痛効果が不十分になるまでの時間が長く、副作用の発生は同程度であった（Dose-titration phase と Double-blind phase を設定した試験）。	
Matsuoka H, et al. J Pain Symptom Manage. 2019. ⁴⁷⁾	
がんによる神経障害性疼痛を有しオピオイドおよびプレガバリンに不応/不耐である患者 70 名を対象に、デュロキセチン内服とプラセボを比較し、デュロキセチンにおいて鎮痛効果が期待できるが、有害事象の発生も多い傾向にあり、QOL には差がみられなかった。	
Fallon MT, et al. JAMA Oncol. 2018. ⁴⁸⁾	
がん関連の神経障害性疼痛を有する患者 214 名（うち 160 名（74.7%）ではがんが寛解期にあり、ほとんどが化学療法による慢性的な神経障害性疼痛を有していた）を対象に、経口ケタミンとプラセボを比較し、鎮痛効果および副作用は両群で同程度であった。	
Hardy J, et al. J Clin Oncol. 2012. ⁴⁹⁾	
がん関連の慢性難治性疼痛（がん治療による痛みも含む）を有しオピオイド/鎮痛補助薬を投与していても Brief Pain Inventory の平均疼痛スコアが 3 以上であった患者 185 名を対象に、ケタミンとプラセボ（生理食塩水）の皮下注射を比較し、鎮痛効果に差はみられず、ケタミンにおいて有害事象の頻度が高かった。	
既存治療対照	
Matsuoka H, et al. BMJ Open. 2022. ⁵⁰⁾	
オピオイド不応性のがん関連神経障害性疼痛を有する患者を対象に、14 日間のデュロキセチンとプレガバリンを比較する国際多施設共同二重盲検用量漸増並行群間ランダム化比較試験のプロトコール	

Bruera E, et al. JCO. 2004.⁵¹⁾

強オピオイドの導入が必要ながん疼痛を有する患者 103 名を対象に、メサドンとモルヒネを比較し、痛みの強さや有害事象の程度は同等であり、メサドンにおいてオピオイド関連の脱落を多く認めた。

クラスターランダム化試験

※薬物、侵襲的処置に関する該当論文無し

クロスオーバー試験

Currow DC, et al. Eur J Pain. 2020.⁵²⁾

がん疼痛に対する徐放性のモルヒネまたはオキシコドンの投与量が安定している患者 85 名を対象に、定期オピオイド 1 日総用量の 1/6、1/8、1/12 となる用量のレスキュー投与を比較し、疼痛強度の軽減、痛みの軽減までの時間、有害事象に差は認められなかった。

Hasuo H, et al. J Palliat Med. 2019.⁵³⁾

がん疼痛に NRS4 以上のアロディニアを有するがん患者 25 名を対象に、10%リドカイン軟膏とプラセボの軟膏を比較し、10%リドカイン軟膏においてアロディニアの疼痛強度の改善を認め、有害事象に差は認めなかった。

Bruera E, et al. J Clin Oncol. 1998.⁵⁴⁾

経口オピオイドによって安定した鎮痛が 3 日以上得られているがん疼痛を有する患者 32 名を対象に、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較し、疼痛強度、有害事象、有効性/嗜好性の評価に差を認めなかった。

オープンラベルランダム化試験

Fallon M, et al. Ann Oncol. 2022.⁵⁵⁾

がん疼痛を有しアセトアミノフェンを使用している患者 153 名を対象に、強オピオイドの開始と弱オピオイドの開始を比較し、安定した鎮痛が得られるまでの時間に差は認めず、強オピオイドにおいて悪心が少なく低費用であった。

Lin R, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2022.³⁴⁾

持続的な強度のがん疼痛を有する患者 95 名を対象に、静脈内ヒドロモルフォンによる患者自己管理鎮痛と経口モルヒネによる鎮痛法を比較し、静脈内ヒドロモルフォンによる患者自己管理鎮痛において疼痛強度の軽減を認めた。

Banala SR, et al. PLoS One. 2020.⁵⁶⁾

重度の痛みを訴えて救急外来を受診したがん患者 82 名を対象に、フェンタニル経鼻投与とヒドロモルフォン静脈内投与を比較し、フェンタニル経鼻投与はヒドロモルフォン静脈内投与に非劣性である可能性が示唆され、投与までの時間は短かった。

Amr SA, et al. Eur J Pain. 2018.⁵⁷⁾

上腹部のがんに関連した腹痛を有する患者 60 名を対象に、ラジオ波焼灼（RF）による内臓神経ブロックとアルコールによる内臓神経ブロックを比較し、双方において痛みの軽減（RF でより大きい減少）、QOL スコアの改善、オピオイド使用量の減少（RF でより早い減少）を認めた。

Bandieri E, et al. J Clin Oncol. 2016.⁵⁸⁾

中等度のがん疼痛を有する患者 240 名を対象に、低用量モルヒネと弱オピオイドを比較し、低用量モルヒネにおいて痛みが軽減した患者の割合が多く、弱オピオイドにおいて鎮痛の不十分を理由とした治療変更が多く、有害事象は同程度であった。

Haumann J, et al. Eur J Cancer. 2016.⁵⁹⁾

神経障害性疼痛が存在すると考えられる中等度以上のがん疼痛を有する強オピオイド非投与の頭頸部がん患者 52 名を対象に、メサドンとフェンタニルを比較し、メサドンにおいて疼痛強度の改善を認め、有害事象には差は認めなかった。

単アーム検証的試験

Zenda S, et al. BMC Cancer. 2023.⁶⁰⁾

有痛性骨転移を有する患者を対象に、経カテーテル的動脈塞栓術の安全性と有効性を明らかにすることを目的とした多施設共同単群検証的試験のプロトコール

実際の臨床現場での効果の確認（実践的試験：Pragmatic trial）

Corli O, et al. Ann Oncol. 2016.⁶¹⁾

中等度から重度の痛みを有するがん患者 520 名を対象に、経口モルヒネ/経口オキシコドン/経皮フェンタニル/経皮ブプレノルフィンを比較し、疼痛強度、奏効率は同程度あり、有害事象の発現は同程度あったが経口モルヒネにおいて神経系の有害事象が多く認められた。

探索的試験

検証的試験の前段階として行う探索的試験

Sharma S, et al. J Pain Symptom Manage. 2009.⁶²⁾

オピオイド抵抗性のがん疼痛を有する患者 50 名を対象に、静脈内リドカインとプラセボを比較し、静脈内リドカインにおいて痛みが軽減し鎮痛薬の必要量が減少した。静脈内リドカインにおいて投与後平均 40 分で鎮痛効果が認められ、観察された有害事象は許容範囲内であった。

各治療の特徴を評価するための探索的試験

Zecca E, et al. J Pain Symptom Manage. 2016.⁶³⁾

中等度/重度のがん疼痛を有する患者 187 名を対象に、経口モルヒネ徐放製剤と経口オキシコドン徐放製剤を比較し、有害事象の発生や鎮痛効果に有意な差を認めなかった。

Poulain P, et al. J Pain Symptom Manage. 2016.⁶⁴⁾

強オピオイドでは十分な鎮痛が得られない/強オピオイドに不耐であるがん疼痛を有する患者 146 名を対象に、メサドンのタイトレーション法である stop-and-go 法と progressive 法を比較し、有効性、安全性、使いやすさの評価は同等であった

Riley J, et al. J Pain Symptom Manage. 2015.⁶⁵⁾

がん疼痛を有する患者 200 名を対象に、経口モルヒネと経口オキシコドンと比較し、奏効率、有害事象に差を認めず、不十分な鎮痛効果または許容できない副作用のためにオピオイドを変更された場合にも差は認めなかった。

検証試験の実施が難しい場合の単アーム試験・観察研究

Tuca Rodríguez A, et al. Support Care Cancer. 2021.⁶⁶⁾

緩和ケア病棟によるサポートを受ける入院中/外来通院中の進行がん患者 93 名を対象とした前向き観察研究。突出痛の個別化マネジメントを行うことにより、QOL が改善し、突出痛の強さ/期間/頻度は減少した。65 歳以上の患者やベースライン時に入院中の患者では、QOL の改善が乏しい割合が高かった。

Stearns LM, et al. Anesth Analg. 2020.⁶⁷⁾

持続髄腔内注入ポンプシステムが体内に植え込まれたがん疼痛患者 1403 例を対象とした前向きレジストリ研究。ベースライン時と比較して、疼痛強度は 6 ヶ月時、12 ヶ月時に有意に改善し、QOL スコアは 6 ヶ月時に有意な改善を示した。87%の患者において死亡まで追跡可能であり、3.2%の患者で外科的介入を必要とする感染がみられた。

Masel EK, et al. Support Care Cancer. 2018.⁶⁸⁾

突出痛を有するがん患者 263 例を対象にフェンタニルバツカル錠（FBT）を投与した前向き観察研究。対象者の平均年齢（範囲）は 66 歳（26-89 歳）であり、鎮痛は FBT 投与 15 分以内に 95%で達成され、平均の疼痛強度および突出痛の頻度が減少し、忍容性も高かった。

Han HS, et al. Support Care Cancer. 2014.⁶⁹⁾

他の鎮痛薬による疼痛コントロールが不十分ながん患者 879 名を対象にヒドロモルフォン徐放製剤を投与する前向き観察研究。全解析セット 874 例では 39.2%、3 回の通院を完了できた 432 例（per-protocol）では 65.3%で 30%以上の疼痛強度改善を示した。睡眠障害の程度、覚醒回数、睡眠満足度は改善した。

10. 今後の課題

以下は、今回のがん疼痛研究ポリシーでは十分に扱っていない検討課題である。

- ・ 痛覚変調性疼痛（Appendix-6 参照）
- ・ 腫瘍に起因しない痛みに対する介入
- ・ 小児や高齢者といった特定の集団に対する介入
- ・ 看護介入、心理介入などの非薬物療法による介入
- ・ 骨転移に対する放射線療法の臨床試験におけるエンドポイントについての国際コンセンサス³⁹⁾との整合性

Reference

1. International Association for the Study of Pain. Publications & News. Accessed on 2023-12-7. <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
2. World Health Organization. Accessed on 2024-11-15. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1581976053>
3. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1070-90.
4. Zenda S, Uchitomi Y, Morita T, et al. Establishment of a research policy for supportive and palliative care in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 538-43.
5. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32: 371-86.
6. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management* 2011; 41: 1073-93.
7. Dalal S, Hui D, Nguyen L, et al. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2012; 118: 3869-77.
8. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 977-1007.
9. Yamaguchi T, Morita T, Nitto A, et al. Establishing Cutoff Points for Defining Symptom Severity Using the Edmonton Symptom Assessment System-Revised Japanese Version. *Journal of pain and symptom management* 2016; 51: 292-7.
10. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149-58.
11. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, et al. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain* 2020; 161: 2446-61.
12. Hui D, Shamieh O, Paiva CE, et al. Minimal clinically important differences in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: A prospective, multicenter study. *Cancer* 2015; 121: 3027-35.
13. Uki J, Mendoza T, Cleeland CS, et al. A brief cancer pain assessment tool in Japanese: the utility of the Japanese Brief Pain Inventory--BPI-J. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 364-73.
14. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of pain and symptom management* 2002; 23: 239-55.
15. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-56.
16. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, et al. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care* 2005; 4: 7.
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-76.

18. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 810-5.
19. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006; 42: 55-64.
20. Miyazaki K, Suzukamo Y, Shimozuma K, et al. Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL) . *Qual Life Res* 2012; 21: 335-40.
21. EORTC Quality of Life Group. Questionnaires. Accessed on 2023-12-7. <https://qol.eortc.org/questionnaires/>
22. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11: 570-9.
23. Fumimoto H, Kobayashi K, Chang CH, et al. Cross-cultural validation of an international questionnaire, the General Measure of the Functional Assessment of Cancer Therapy scale (FACT-G) , for Japanese. *Qual Life Res* 2001; 10: 701-9.
24. FACIT group. FACT-G. Accessed on 2023-12-7. <https://www.facit.org/measures/FACT-G>
25. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) . I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
26. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1037-44.
27. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1045-53.
28. Qualitest 株式会社. SF-36. Accessed on 2023-12-7. <https://www.qualitest.jp/qol/sf36.html>
29. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L) . *Qual Life Res* 2011; 20: 1727-36.
31. 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, ほか. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学* 2015; 64: 47 – 55.
32. The EuroQol Research Foundation. EQ-5D Registration Form. Accessed on 2023-12-7. <https://euroqol.org/eq-5d-registration-form/>
33. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med* 2010; 11: 337-46.
34. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277-84.
35. Langford DJ, Baron R, Edwards RR, et al. What should be the entry pain intensity criteria for chronic pain clinical trials? An IMMPACT update. *Pain* 2023; 164: 1927-30.
36. Farrar JT, Polomano RC, Berlin JA, et al. A comparison of change in the 0-10 numeric rating scale to a pain relief scale and global medication performance scale in a short-term clinical trial of breakthrough pain intensity. *Anesthesiology* 2010; 112: 1464-72.
37. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 526-42.
38. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905-7.

39. Lin R, Zhu J, Luo Y, et al. Intravenous Patient-Controlled Analgesia Versus Oral Opioid to Maintain Analgesia for Severe Cancer Pain: A Randomized Phase II Trial. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 1013-21. e3.
40. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1730-7.
41. O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990; 300: 439-40.
42. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37.
43. Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, et al. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *General Hospital Psychiatry* 2001; 23: 36-40.
44. National Research Council. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials (2010) . National Academies Press. Accessed on 2023-12-7. <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12955/the-prevention-and-treatment-of-missing-data-in-clinical-trials>
45. 田中 司朗. 医学のための因果推論 II—Rubin 因果モデル—. 朝倉書店, 2022.
46. Yamaguchi S, Terahara T, Okawa K, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study to evaluate the efficacy and safety of newly developed diclofenac patches in patients with cancer pain. *Pain* 2021; Online ahead of print.
47. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08) . *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 645-53.
48. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, et al. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 870-2.
49. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3611-7.
50. Matsuoka H, Clark K, Fazekas B, et al. Phase III, international, multicentre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin for opioid-unresponsive neuropathic cancer pain: a JORTC-PAL16 trial protocol. *BMJ Open* 2022;12: e050182.
51. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-92.
52. Currow DC, Clark K, Louw S, et al. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain* 2020; 24: 983-91.
53. Hasuo H, Sakuma H, Uchitani K, et al. Short-Term Effects of 10% Lidocaine Ointment on Allodynia in Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *J Palliat Med* 2019; 22: 1364-9.
54. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9.
55. Fallon M, Dierberger K, Leng M, et al. An international, open-label, randomised trial comparing a two-step approach versus the standard three-step approach of the WHO analgesic ladder in patients with cancer. *Ann Oncol* 2022; 33: 1296-303.

56. Banala SR, Khattab OK, Page VD, et al. Intranasal fentanyl spray versus intravenous opioids for the treatment of severe pain in patients with cancer in the emergency department setting: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15: e0235461.
57. Amr SA, Reyad RM, Othman AH, et al. Comparison between radiofrequency ablation and chemical neurolysis of thoracic splanchnic nerves for the management of abdominal cancer pain, randomized trial. *Eur J Pain* 2018; 22: 1782-90.
58. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol* 2016; 34: 436-42.
59. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, et al. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* 2016; 65: 121-9.
60. Zenda S, Arai Y, Sugawara S, et al. Protocol for a confirmatory trial of the effectiveness and safety of palliative arterial embolization for painful bone metastases. *BMC Cancer* 2023; 23: 109.
61. Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016; 27: 1107-15.
62. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 85-93.
63. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, et al. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 783-794. e6.
64. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUI METH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain) . *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 626-36. e1.
65. Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 161-72.
66. Tuca Rodríguez A, Núñez Viejo M, Maradey P, et al. Impact of individualized management of breakthrough cancer pain on quality of life in advanced cancer patients: CAVIDIOPAL study. *Support Care Cancer* 2021; 29: 4799-807.
67. Stearns LM, Abd-Elsayed A, Perruchoud C, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. *Anesth Analg* 2020; 130: 289-97.
68. Masel EK, Landthaler R, Gneist M, et al. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain in clinical practice: results of the non-interventional prospective study ErkentNIS. *Support Care Cancer* 2018; 26: 491-7.
69. Han HS, Lee KH, Lee KH, et al. A prospective, open-label, multicenter study of the clinical efficacy of extended-release hydromorphone in treating cancer pain inadequately controlled by other analgesics. *Support Care Cancer* 2014; 22: 741-50.

Appendix

Appendix-1. ICD-11 における慢性疼痛について

慢性疼痛は、2022 年 1 月 1 日に発行された国際疾病・健康関係問題分類（略称：国際疾病分類）第 11 版（The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision: ICD-11）にて初めて分類コードとして加えられ、3 カ月以上持続または再発する疼痛が慢性疼痛と定義されている。この分類コードは、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain: IASP）と共同で開発されたものであり、慢性一次性疼痛症候群と慢性二次性疼痛症候群に大別されている。慢性一次性疼痛症候群には基礎疾患や組織障害が明らかでない疼痛症候群が含まれる。一方、慢性二次性疼痛は基礎疾患や組織障害による二次的な疼痛で、病態や身体部位によってさらに 6 つのカテゴリー（慢性がん関連疼痛、慢性術後および外傷後疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性二次性頭痛および口腔顔面痛、慢性二次性内臓痛、慢性二次性筋骨格系疼痛）に分類されている。

慢性がん関連疼痛は、原発巣または転移による痛みまたはその治療によって引き起こされる 3 カ月以上持続あるいは再発する痛みである。がん自体によって引き起こされる痛みは慢性がん性疼痛、治療によって引き起こされる痛みは慢性がん治療後疼痛である。なお、がんの手術後の慢性疼痛は、術後および外傷後疼痛に分類される。これらの分類には、最近の慢性疼痛に関する新しい科学的知見を加味して構築された疼痛概念が反映されている。上述のような慢性疼痛の分類を利活用することで、慢性疼痛に関する正確な疫学データを得られるようになることが予想され、今後はさらにがん患者の痛みの診療が最適化されていくものと期待されている。

Appendix-2. 神経障害性疼痛の研究を実施する際の注意事項

2.1. 対象

神経障害性疼痛の研究をする際には、オピオイドの用量、診断などを絞る必要がある。

2.1.1 オピオイド用量

オピオイドに加えて、鎮痛補助薬の効果を見る試験を行う場合、オピオイドの増量が十分にされていることがわかるような対象とする方が望ましい（例：経口モルヒネ換算 ≥ 60 mg/日以上など）。

2.1.2 診断

神経障害性疼痛には正確な診断が欠かせない。ただし、純粋ながん性神経障害性疼痛は非常にまれであり、がん性神経障害性疼痛のみを対象とする、または混合性疼痛（神経障害性疼痛の要素を含む）として扱うことも検討する。

神経障害性疼痛の診断は、国際疼痛学会（IASP）神経障害性疼痛分科会が提唱している診断アルゴリズム（2008年モデル（図 A-1）¹⁾、2016年モデル（図 A-2）²⁾）を用いた診断が行われることが多い。どちらのモデルでも、神経障害性疼痛を診断するためには下記の4つの要素を評価する必要がある。

- ① 痛みの範囲が神経解剖学的に妥当である。（臨床での注意点（以下同じ）：疼痛部位が神経根の皮膚分節や末梢神経の支配領域に一致しているか、など）
- ② 体性感覚系の病変または疾患を示唆する。（“ビリッと”、“電気が走る”“チクチク”、“ピリピリ”などの自覚症状や糖尿病などの全身疾患の有無、など）
- ③ 障害神経の解剖学的支配に一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見（触診などで明らかになる疼痛部位での感覚低下やアロディニアの有無、など）
- ④ 患者の知覚する痛みを説明できる神経損傷や病変を診断できる検査所見（神経障害を説明できる画像所見、など）

注意すべき点として、質問紙調査や問診などの病歴に基づいただけの診察では、神経障害性疼痛の「可能性がある（Possible）」というレベルまでしか到達できず、「可能性が高い（Probable）」、「確定できる（Definite）」に至るには、感覚障害を他覚的にとらえる触診を含めた診察（③）と画像検査を含めた診断（④）が重要である²⁾。

2つのモデルの違いは、2016年モデルでは、①、②の存在で Possible、加えて③の存在で Probable、④の存在で Definite となる（④が認められても③が確認できない場合は Probable）が、2008年モデルでは①、②の存在で Possible、加えて③か④のどちらかの存在で Probable、両方の存在で Definite となる点である。臨床試験においては、どちらのモデルを使用しても対象集団に大きな差異はないと考えられる。

本ポリシーでは、多くの先行研究と同様に、IASP の診断基準を用いて、神経障害性疼痛の要素を少なくとも一部は持っていると判断される Probable と Definite の患者を対象とし、Possible の患者は含めないことを推奨する。

なお、これらのモデルは、腫瘍患者向けに開発され、検証されたものではなかったため、IASP はがん患者の神経障害性疼痛の診断のためのアルゴリズム（2014 年モデル；図 A-3）を作成しているが、これまでの臨床試験ではほとんど使用されていない³⁾。

図 A-1 神経障害性疼痛診断アルゴリズム（2008 年モデル）^{1,4)}

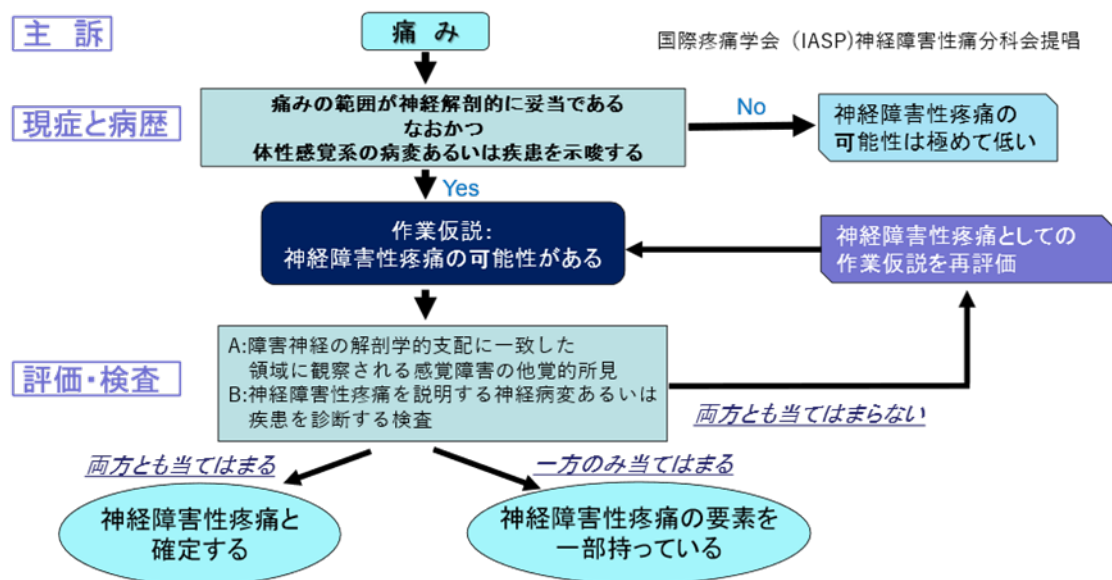


図 A-2 神経障害性疼痛診断アルゴリズム (2016 年モデル) ²⁾

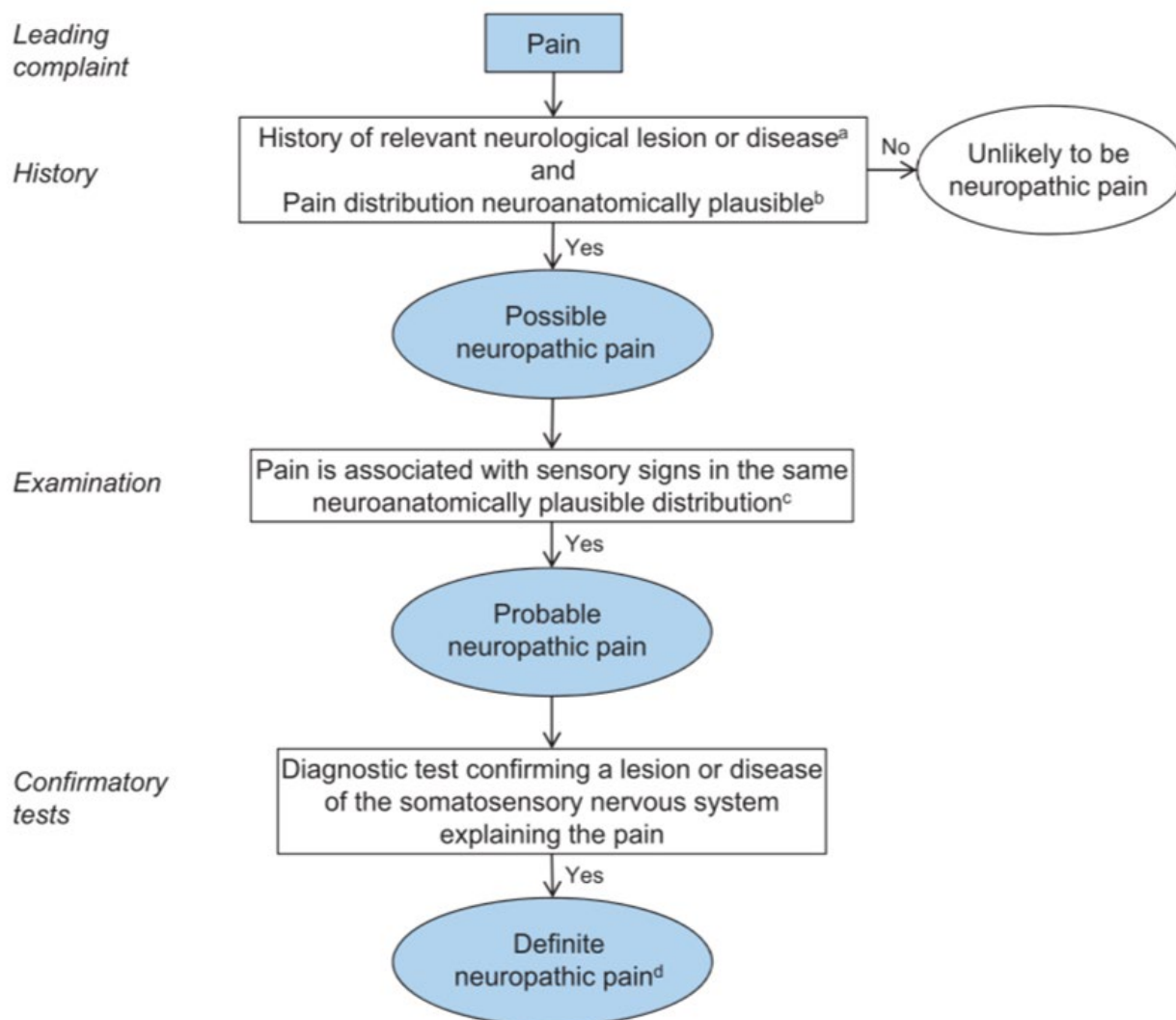
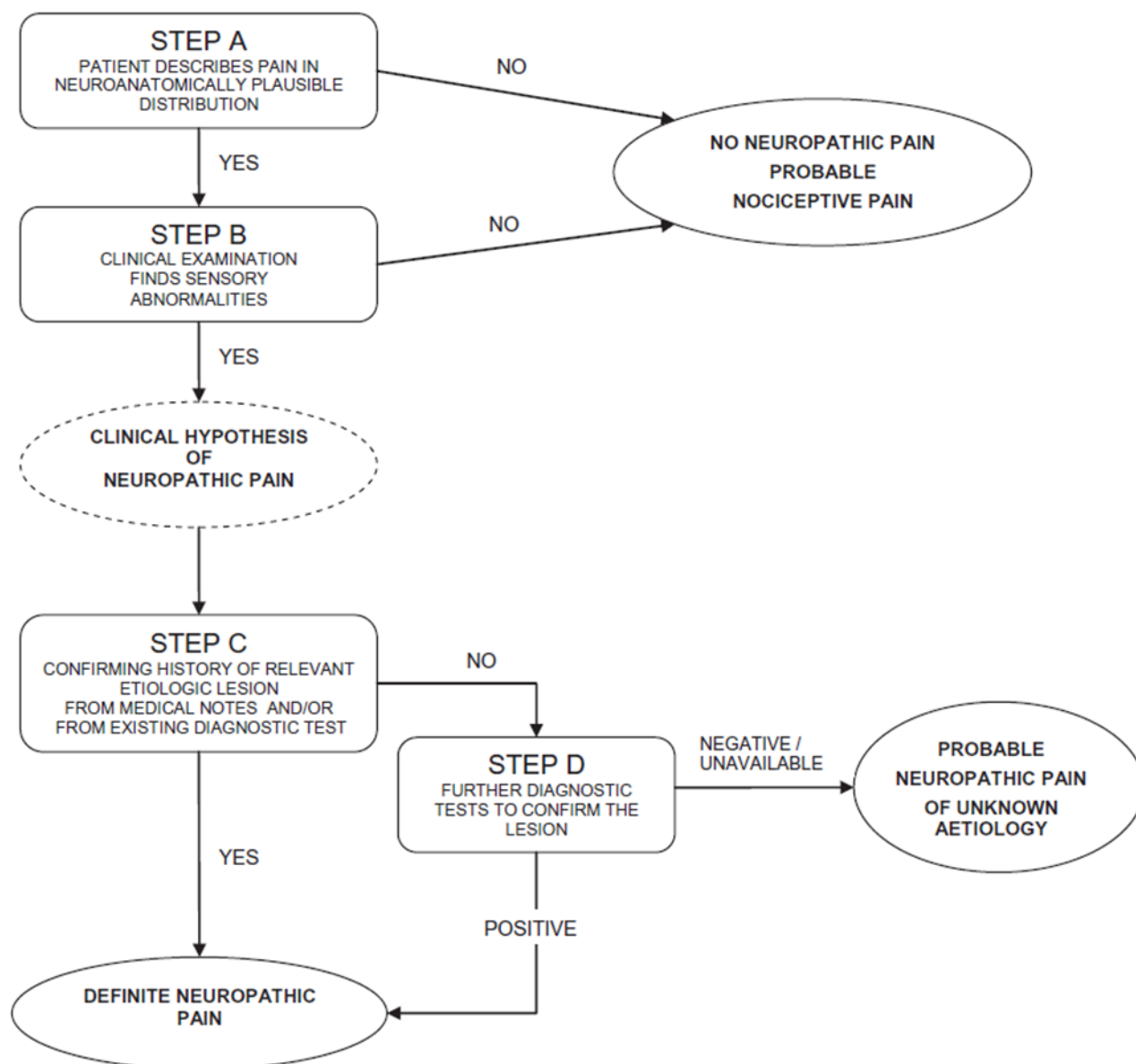


図 A-3 がん患者用神経障害性疼痛診断アルゴリズム（2014 年モデル）³⁾



2.2. スクリーニングツール

神経障害性疼痛のスクリーニングツールの結果をもって神経障害性疼痛の診断をしてはならないが、客観的な指標として、スクリーニングツールとして使用されている LANSS、S-LANSS や painDETECT を評価しておくが良い（多くの研究では、LANSS、S-LANSS で 12 点以上、painDETECT で 19 点以上をカットオフ値としている）。先行研究では、LANSS の使用が多いが、ピンプリックテストに手間がかかる。S-LANSS、Pain DETECT、DN4 は先行研究で使用されていることが少ない点に留意して使用する⁵⁾。これらのスクリーニングツールは論文ではアウトカムとして頻用されている。

2.3. 介入

鎮痛補助薬の増量が不十分という指摘がレビューアーから来やすいため⁶⁾、少なくとも十分量（最大用量など）まで増量はできるデザイン設定にしておく必要がある。

2.4. 評価

神経障害性疼痛の試験では鎮痛補助薬による介入を実施することが多く、評価の際には、長期の評価期間を求められるが、痛みが安定しているわけではないため、主要評価項目の期間を短くとり、副次評価項目の期間を長くとるのも選択肢である。（7章「治療効果/有害事象の評価」参照）

Reference

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
2. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157: 1599-606.
3. Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S, et al. Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain* 2014;155: 2707-13.
4. 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ, 編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（改訂第2版）. 真興交易医書出版部, p.37, 2016.
5. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, et al. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015; 68: 957-66.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.

Appendix-3. 様々な尺度

代表的な尺度については4章「がん疼痛研究で使用される評価尺度」参照。

3.1. Face Pain Scale (FPS)

(図 A-4) FPS は、痛みの強さを段階的に表した表情の絵から、患者自身が感じている痛みの強さを表している絵を選択するカテゴリー評価である。一番左はまったく痛みがない時の表情、一番右は耐え切れないほど痛い時の表情とし、左から右へ段階的に表情が変わる。3 歳以上の小児にも使用可能であるが、痛み以外の症状や感情を反映してしまう可能性がある^{1,2)}。Wong-Baker Faces Pain Rating Scale Revised や世界疼痛学会 (IASP) が子供用に開発した FPS-Revised、20 段階で表す Lorish-Maisiak の FPS などが存在している¹⁾。使用に当たっては一部承諾が必要 (ホームページから登録) である^{3,4)} (使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること)。

図 A-4 Face Pain Scale (FPS) : 6 段階法 (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale - Revised)



3.2. Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)

IPOS は、緩和治療における評価尺度の 1 つで、主要項目の一つである「身体症状」の中に痛みが含まれる^{5,6)}。患者用は主観的評価尺度として、スタッフ用は客観的評価尺度として利用可能である。それぞれの症状について、どれくらい生活に支障があったか、5 項目 (全く支障はなかった、少しあった、中くらいあった、とてもあった、耐えられないくらいあった) の中で最もよく表している項目にチェックを入れる。想起期間 (被験者に状態を思い出してもらふ期間) が過去 3 日間である 3 日版と過去 7 日間である 7 日版がある。研究上は想起期間を過去 1 日間として使用することもあり得る。使用に当たっては著作者の承諾を必要としないが、オリジナル版の POS や IPOS のホームページで登録が必要である⁷⁾ (使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること)。

3.3. Support Team Assessment Schedule (STAS)

STAS は、緩和治療における評価尺度の 1 つで、その主要項目の一つである「痛みのコントロール：痛みが患者に及ぼす影響」を用いて、痛みを評価することが可能である⁸⁾。5 段階（0＝なし～4＝持続的な耐えられない激しい症状。他のことを考えることができない）で痛みが患者に及ぼす影響を評価する客観的評価尺度である。また、STAS-J 症状版の症状項目には痛みが含まれており、5 段階（0＝なし～4＝ひどい症状が持続的にある。（重度、持続的））で痛みが患者に及ぼす影響を評価することができる。想起期間は過去 7 日間であるが、研究上は想起期間を過去 1 日間として使用することもあり得る。使用に当たっては著作者の承諾を必要としない（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

3.4. McGill Pain Questionnaire (MPQ) / Short-Form MPQ (SF-MPQ) / Short-Form MPQ2 (SF-MPQ-2)

（図 A-5）MPQ は、痛みの性質を表現する 20 の群に分けられた計 78 の言葉から該当する性質を選択し、さらに痛みの強さの程度、痛みの部位、痛みの出現パターン、睡眠・活動・食欲といった日常生活における支障の程度、併発する他の身体症状について回答する患者自記式の質問紙調査である。痛みの性質を表現する 20 の群は、感覚的、感情的、評価的、混合的の 4 つに大別される。信頼性と妥当性が証明されており、がんの痛みの評価においても感度の高さや有用性が示されている⁹⁻¹¹⁾。MPQ は多次元的に痛みの詳細な評価が可能な評価ツールである一方、回答に時間を要し患者への負担が大きいことや患者の理解力によっては信頼性に欠ける場合があることに留意が必要である。このような背景から短縮版（SF-MPQ）が開発された。短縮版は、痛みの性質を問う 15 項目の質問および痛みの強さの程度を問う VRS および VAS で構成され、日本語版の信頼性と妥当性も示されている^{12,13)}。また SF-MPQ に神経障害性疼痛に特徴的な表現に関する 7 項目の質問を追加した revised version of the SF-MPQ (SF-MPQ-2) が開発され、日本語版の信頼性と妥当性も実証されている^{14,15)}。日本語版の検証はいずれも慢性痛患者を対象にしていることに留意する必要がある。原版使用承諾は登録のみ必要である¹⁶⁾（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

図 A-5 Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)

質問 A. 過去 1 週間のあなたの痛みを評価して下さい。(全項目に必ず 1 つチェックして下さい)

	まったくない	いくらかある	かなりある	強くある
1. ズキンズキンと脈打つ痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
2. ギタッと走るような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
3. 突き刺されるような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
4. 鋭い痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
5. しめつけられるような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
6. 食い込むような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
7. 焼け付くような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
8. うずくような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
9. 重苦しい痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
10. さわると痛い	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
11. 割れるような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
12. 心身ともにうんざりするような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
13. 気分が悪くなるような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
14. 恐ろしくなるような痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
15. 耐え難い、身のおきどころのない痛み	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐

質問 B. 過去 1 週間のあなたの痛みを評価して下さい。

下の直線は「痛みはない」から「これ以上の痛みはないくらい強い」までのうち、右側ほど痛みが強いことを意味します。この直線上に、過去 1 週間のあなたの痛みの強さをタテ棒 (/) で記入して下さい。



質問 C. 現在の痛みの強さ

- 0 ☐ 全く痛みなし
- 1 ☐ わずかな痛み
- 2 ☐ わずらわしい痛み
- 3 ☐ やっかいで情けない痛み
- 4 ☐ 激しい痛み
- 5 ☐ 耐え難い痛み

3.5. Daily Sleep Interference Score (DSIS)

DSIS は、過去 24 時間を振り返って患者自身が睡眠障害を評価し、痛みが睡眠に与える影響について NRS を用いて 11 段階 (0 : 痛みにより睡眠は妨げられなかった、10 : 痛みにより一睡もできなかった) で評価する尺度である。近年慢性痛や非がんの神経障害性疼痛の先行研究において、薬剤の症状緩和の指標として使用されている¹⁷⁻²¹⁾。がん患者における概念妥当性などの検証は行われていないことには留意が必要である。

3.6. Personalized Pain Goal (PPG)

PPG は、患者と医療者が共同しての痛みの治療の目標を設定するために開発されたツールである^{22,23)}。研究者は参加者に 11 段階の NRS を用いて「どの程度であれば、痛みがあってもおだやかに過ごせると思いますか? (0 : 痛くない、10 : これ以上の痛みは考えられない)」と質問し、患者は目標となる痛みの強さを設定する。本

邦においても同尺度を用いた先行研究が存在し、その際に Back-Translation 法を用いて研究者と開発者の間で同尺度を日本語に翻訳している^{24,25)}。概念妥当性などの検証は行われていないことには留意が必要である。

3.7. Patient Global Impression of Change (PGIC)

PGIC は、介入によってどの程度症状がベースラインと比して変化したかを患者自身が評価する尺度であり、1. 非常に改善した (very much improved)、2. かなり改善した (much improved)、3. わずかに改善した (minimally improved)、4. 変化なし (no change)、5. わずかに悪化した (minimally worse)、6. かなり悪化した (much worse)、7. 非常に悪化した (very much worse)、の 7 段階で評価する。近年慢性痛をはじめとした先行研究において、症状緩和の指標として使用されている^{17,18,26,27)}。がん患者における概念妥当性などの検証は行われていないことには留意が必要である。

3.8. Pain Disability Assessment Scale (PDAS)

(図 A-6) PDAS は、1997 年に九州大学で開発された、慢性痛が日常生活に及ぼす障害の程度を測定する 20 項目の質問からなる質問紙調査であり、信頼性と妥当性について検証されている²⁸⁾。本尺度は慢性痛患者のみを対象として検証が行われていることには留意が必要である。

図 A-6 疼痛生活障害評価尺度 (Pain Disability Assessment Scale (PDAS))

この質問票は、あなたの病気(痛み)が、あなたが日常生活のいろいろな場面で行っている活動にどのような影響を及ぼしているかを調べるためのものです。以下にいろいろな動作や活動が書かれています。それぞれの項目について、最近一週間のあなたの状態を最もよく言い表している数字を○で囲んでください。それぞれの数字は次のような状態のことです。わからないことがあれば遠慮なく担当医におたずねください。

- 0：この活動を行うのに全く困難(苦痛)はない。
1：この活動を行うのに少し困難(苦痛)を感じる。
2：この活動を行うのにかなり困難(苦痛)を感じる。
3：この活動は苦痛が強くて、私には行えない。

1 掃除機かけ、庭仕事など家の中の雑用をする	： 0 1 2 3
2 ゆっくり走る	： 0 1 2 3
3 腰を曲げて床の上のものを拾う	： 0 1 2 3
4 買い物に行く	： 0 1 2 3
5 階段を登る、降りる	： 0 1 2 3
6 友人を訪れる	： 0 1 2 3
7 バスや電車に乗る	： 0 1 2 3
8 レストランや喫茶店に行く	： 0 1 2 3
9 重いものを持って運ぶ	： 0 1 2 3
10 料理を作る、食器洗いをする	： 0 1 2 3
11 腰を曲げたり、伸ばしたりする	： 0 1 2 3
12 手をのばして棚の上から重いもの(砂糖袋など)を取る	： 0 1 2 3
13 体を洗ったり、ふいたりする	： 0 1 2 3
14 便座にすわる、便座から立ち上がる	： 0 1 2 3
15 ベッド(床)に入る、ベッド(床)から起き上がる	： 0 1 2 3
16 車のドアを開けたり閉めたりする	： 0 1 2 3
17 じっと立っている	： 0 1 2 3
18 平らな地面の上を歩く	： 0 1 2 3
19 趣味の活動を行う	： 0 1 2 3
20 洗髪する	： 0 1 2 3

3.9. Pain Disability Index (PDI)

PDI は、痛みが患者に及ぼす影響を評価する主観的評価尺度である²⁹⁾。7つの項目（家族/家庭の責務、レクリエーション、社会活動、職業、性行動、セルフケア、生命維持活動）を11段階（0＝障害なし～10＝最悪の障害）で患者が評価する。痛みによって生じる患者の日常生活動作（Activities of Daily Living, ADL）や機能障害を評価することが出来る。しかしながら、日本語版の信頼性と妥当性は評価されていない。

3.10. Pain Catastrophizing Scale (PCS)

（図 A-7）PCS は、慢性痛を有する患者における破局的思考（痛みの経験をネガティブに捉える思考）の程度を測定する評価尺度として開発され、よく使用されている。13項目の質問で構成され、「痛みについて繰り返し考える傾向：反すう（rumination）」「痛みを脅威と感ずること：拡大視（magnification）」「痛みに関する無力感：無力感（helplessness）」を反映する³⁰⁾。回答は、点数化され、合計は52点となる。臨床的に意義があるカットオフ値は30点とされ、スコアと痛みの重篤さや日常生活への障害の程度との間には正の相関関係がみられる。PCSは信頼性と妥当性が検証されており、日本語版の信頼性と妥当性も検証されている³¹⁾。近年、4項目、6項目からなる短縮版PCSがそれぞれ開発され、原版PCSと高い相関関係が認められている^{32,33)}。6項目からなる短縮版PCS日本語版の信頼性と妥当性も検証されている³⁴⁾。PCSは、原版・短縮版のいずれにおいても主に健常人および慢性痛患者において検証が行われており、日本語版においても健常人および慢性痛患者において検証が行われていることに留意する必要がある。

図 A-7 Pain Catastrophizing Scale (PCS)

この質問紙では、痛みを感じている時のあなたの考えや感情についてお聞きします。以下に、痛みに関連したさまざまな考えや感情が13項目あります。痛みを感じている時に、あなたはこれらの考えや感情をどの程度経験していますか。あてはまる数字に○をつけてお答え下さい。

	全くあてはまらない	あまりあてはまらない	どちらともいえない	少しあてはまる	非常にあてはまる
1. 痛みが消えるかどうか、ずっと気にしている。	0	1	2	3	4
2. もう何もできないと感じる。	0	1	2	3	4
3. 痛みはひどく、決して良くなりえないと思う。	0	1	2	3	4
4. 痛みは恐ろしく、痛みで圧倒されると思う。	0	1	2	3	4
5. これ以上耐えられないと感じる。	0	1	2	3	4
6. 痛みがひどくなるのではないかと怖くなる。	0	1	2	3	4
7. 他の痛みについて考える。	0	1	2	3	4
8. 痛みが消えることを強く望んでいる。	0	1	2	3	4
9. 痛みについて考えないようにすることはできないと思う。	0	1	2	3	4
10. どれほど痛むかということばかり考えてしまう。	0	1	2	3	4
11. 痛みが止まって欲しいということばかり考えてしまう。	0	1	2	3	4
12. 痛みを弱めるために私にできることは何もない。	0	1	2	3	4
13. 何かひどいことが起きるのではないかと思う。	0	1	2	3	4

3.11. The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) / The self-completed LANSS (S-LANSS)

LANSS は、患者による痛みの評価（5 項目）と医師による感覚検査（2 項目）で構成される神経障害性疼痛のスクリーニングツールであり³⁵⁾。日本語版も翻訳されている³⁶⁾。また患者自記式の評価のみで回答できるように The self-completed LANSS (S-LANSS) が開発されており、慢性痛・非がんの神経障害性疼痛患者に対する日本語版の併発的妥当性も検証されている^{37,38)}。がん患者における神経障害性疼痛の研究においても広く使用され、本邦をはじめ、がん患者における神経障害性疼痛のスクリーニングツールとしての有用性の検討も行われている³⁹⁻⁴¹⁾。LANSS、S-LANSS 共に合計得点は 0 点から 24 点の幅をとり、LANSS は 12 点以上、S-LANSS は自己記入による場合 12 点以上、評価者との面接式の場合 10 点以上で主に神経障害由来の痛みであると判定できる^{42,43)}。

3.12. PainDETECT

PainDETECT は、慢性腰痛症のうち神経障害性疼痛の成分をスクリーニングするために開発された 9 項目からなる評価ツールである。回答は点数化され、合計得点は 0 点から 38 点となる。感度は 84%、特異度は 85% であり、19 点以上の場合に神経障害性疼痛である可能性が高い (> 90%) と報告されている⁴⁴⁾。また慢性痛の患者を対象に日本語版の信頼性と妥当性も検証されており⁴⁵⁾、日本語版では 11 点以上で感度 88%、19 点以上では感度 50%、特異度 92%と報告されている⁴⁶⁾。本邦をはじめ、がん患者における神経障害性疼痛のスクリーニングツールとしての有用性の検討も行われている^{39,41)}。

3.13. The Douleur Neuropathique 4 questionnaire (DN4)

（図 A-8）DN4 は、患者への問診（7 項目）の他に医師による感覚検査（3 項目）から構成される神経障害性疼痛のスクリーニングツールである⁴⁷⁾。各項目を「はい」または「いいえ」で回答する構成になっており、「はい」の数が 4 つ以上の場合、神経障害性疼痛が疑われる。DN4 の質問表は、日本語版の信頼性と妥当性が確認されている⁴⁸⁾。また、がん患者における神経障害性疼痛のスクリーニングツールとしての有用性の検討も行われている⁴¹⁾。

図 A-8 The Douleur Neuropathique 4 questionnaire (DN4) 日本語版⁴⁸⁾

DN4 日本語版

患者への問診

質問 1：痛みにいずれかの特徴がありますか。

1. 焼けるような痛み	はい ☐ いいえ ☐
2. 冷たく感じる痛み	はい ☐ いいえ ☐
3. 電気が走る様な痛み	はい ☐ いいえ ☐

質問 2：その同じ部位の痛みは次のいずれかの症状を伴いますか。

4. ビリビリ感じる	はい ☐ いいえ ☐
5. 針に刺されるように感じる	はい ☐ いいえ ☐
6. にぶい又はしびれているように感じる	はい ☐ いいえ ☐
7. かゆく感じる	はい ☐ いいえ ☐

診察

質問 3：痛みを感じる部位の触診を受けた際、下記の特徴があるか。

8. 触れられることに対する知覚低下	はい ☐ いいえ ☐
9. チクチク刺すような痛みに対する知覚低下	はい ☐ いいえ ☐

質問 4：痛い部位においてその痛みは、下記によって引き起こされたり増したりするか。

10. 軽くなる	はい ☐ いいえ ☐
----------	--

「はいの数」≥4 の場合、テストは陽性

3.14. EORTC QLQ-BM22

EORTC QLQ-BM22 は、骨転移を有するがん患者の健康関連 QOL 評価を目的とした自記式調査票で、痛みの部位、痛みの性状、機能障害、心理社会面に関する 22 項目の質問からなる。EORTC QLQ-C30 と併用して使用する。がん患者における信頼性と妥当性は検証されている⁴⁹⁾。日本語版があり、言語学的妥当性が検証されている⁵⁰⁾。想起期間は過去 1 週間で、調査に要する時間は患者の状態にもよるが 5 分以内である。使用にあたり開発元⁵¹⁾に許諾を得る必要がある。商用目的の場合は有償であるが、純粋に学術的な目的の場合は無償で使用可能である（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

3.15. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

HADS は、14 項目の評価尺度であり、不安を評価する 7 項目（HADS-A）および抑うつを評価する 7 項目（HADS-D）の 2 つのサブスケールで構成される。うつ病や不安障害による症状と混同される可能性のある身体症状についての質問を除外しているため、がん患者を対象とした使用尺度としては理想的であるとされている。HADS の日本語版は信頼性と妥当性が確認されており、本邦のがん患者を対象とした信頼性と妥当性も確認されている。不安または抑うつの可能性のある患者の見落としを避けるために、HADS-A、HADS-D のいずれかのサブスケールで 8 点以上のカットオフ値が用いられることが多い⁵²⁾。使用に際しては許諾が必要である（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

3.16. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

PHQ-9 は、大うつ病性障害の診断基準に対応した 9 項目から構成される⁵³⁾。「この 2 週間、次のような問題にどのくらい頻繁に悩まされていますか？」という質問に対して、各項目について「全くない=0 点」、「数日=1 点」、「半分以上=2 点」、「ほとんど毎日=3 点」として合計点（最大 27 点）を算出する。PHQ-9 は多くの言語に翻訳され信頼性と妥当性が検証されており、米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドライン⁵⁴⁾において、PHQ-9 はがん患者の抑うつスクリーニングツールとして推奨されている。一方、評価時の身体状況（例：化学療法中の食欲低下や倦怠感など）にも影響を受けやすく、がん患者においては信頼性と妥当性が低いという指摘もある。PHQ-9 の日本語版は妥当性が確認されている⁵⁵⁾。合計点により、1-4 点は軽微、5-9 点は軽度、10-14 点は中等度、15-19 点は中等度から重度、20-27 点は重度の抑うつのレベルと評価される。最もよく用いられる大うつ病性障害を疑うカットオフ値は合計点 10 点以上である（ASCO のガイドライン⁵⁴⁾では 8 点以上をカットオフ値として推奨しているが、PHQ-9 でカットオフ値 8 点以上を用いた抑うつスクリーニングのアルゴリズムは感度が十分高くない）。使用に際して許諾は不要である（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

3.17. Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7)

GAD-7 は、全般性不安障害に関わる質問 7 項目から構成され、「この 2 週間、次のような問題にどのくらい頻繁に悩まされていますか？」という質問に対して、「全くない=0 点」、「数日=1 点」、「半分以上=2 点」、「ほとんど毎日=3 点」として合計点（最大 21 点）を算出する⁵⁶⁾。GAD-7 は多くの言語に翻訳され信頼性と妥当性が検証されており、ASCO のガイドライン⁵⁴⁾においてがん患者の不安のスクリーニングツールとして推奨されている。合計点により、1-4 点は軽微、5-9 点は軽度、10-14 点は中等度、15-21 点は重度の不安のレベルと評価される。全般性不安障害を疑うカットオフ値は一般的には合計点が 10 点以上である（8 点以上をカットオフ値として推奨するメタ解析⁵⁷⁾や、がん患者において 7 点以上が最も感度と特異度のバランスが優れていたことを報告した研究⁵⁸⁾もある）。使用に際して許諾の必要はない（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

3.18. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

PSQI は、主観的睡眠の質を評価するために最も広く用いられている標準化された尺度の一つであり、グローバルスコアと 7 つの構成要素を得点化する⁵⁹⁾。PSQI-J は多くの言語に翻訳され信頼性と妥当性が検証されており、日本語版も信頼性と妥当性が検証されている⁶⁰⁾。PSQI-J グローバルスコアのカットオフ値を 5.5 とすると、感度および特異度の推定値は、原発性不眠症で 85.7%および 86.6%、大うつ病で 80.0%および 86.6%、全般性不安障害は 83.3%と 86.6%、統合失調症は 83.3%と 86.6%であった。使用に際して許諾の必要がある（使用許諾などの要否については変更されることが多いため、使用の際には必ず確認すること）。

Reference

1. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, et al. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.
2. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, et al. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990; 41: 139-50.
3. Wong-Baker Faces Foundation. Types of Access. Accessed on 2023-12-7. <http://wongbakerfaces.org/types-of-access/>
4. IASP. Faces Pain Scale - Revised. Accessed on 2023-12-7. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1519>
5. Schildmann EK, Groeneveld EI, Denzel J, et al. Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: the first phase of a validation study of the integrated palliative care outcome scale. *Palliat Med* 2016; 30: 599-610.
6. Sakurai H, Miyashita M, Imai K, et al. Validation of the Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) - Japanese Version. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 257-62.
7. Cicely Saunders Institute, King's College London. Palliative care Outcome Scale. Accessed on 2023-12-7. <https://pos-pal.org/maix/>
8. Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J) . *Palliat Support Care* 2004; 2: 379-85.
9. Graham C, Bond SS, Gerkovich MM, et al. Use of the McGill pain questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency. *Pain* 1980; 8: 377-87.
10. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, et al. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain Manag Nurs* 2012; 13: 27-51.
11. 長谷川 守, 服部 卓, 猿木 信裕, ほか. 日本語版 McGill Pain Questionnaire の信頼性と妥当性の検討. *日本ペインクリニック学会雑誌* 1996; 3: 85-91.
12. Yamaguchi M, Kumano H, Yamaguchi Y, et al. The Development of a Japanese Version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* 2007; 14: 9-14.
13. Arimura T, Hosoi M, Tsukiyama Y, et al. Pain questionnaire development focusing on cross-cultural equivalence to the original questionnaire: the Japanese version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain Med* 2012; 13: 541-51.
14. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) . *Pain* 2009; 144: 35-42.
15. 圓尾 知之, 中江 文, 前田 倫, ほか. 痛みの評価尺度・日本語版 Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2) の作成とその信頼性と妥当性の検討. *PAIN RESEARCH* 2013; 43-53.
16. Mapi Research Trust, ePROVIDE. McGill Pain Questionnaire (MPQ) . Accessed on 2023-12-7. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/mcgill-pain-questionnaire>
17. Jensen MP, Karoly P. Pain-specific beliefs, perceived symptom severity, and adjustment to chronic pain. *Clin J Pain* 1992; 8: 123-30.
18. Vernon MK, Brandenburg NA, Alvir JM, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the daily sleep interference

- scale among diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia patients. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 54-68.
19. Merante D, Rosenstock J, Sharma U, et al. Efficacy of Mirogabalin (DS-5565) on Patient-Reported Pain and Sleep Interference in Patients with Diabetic Neuropathic Pain: Secondary Outcomes of a Phase II Proof-of-Concept Study. *Pain Med* 2017; 18: 2198-207.
 20. Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1299-306.
 21. Kato J, Matsui N, Kakehi Y, et al. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients. *Pain* 2019; 160:1175-85.
 22. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1640-6
 23. Dalal S, Hui D, Nguyen L, et al. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2012;118: 3869-77.
 24. Watanabe YS, Miura T, Okizaki A, et al. Comparison of Indicators for Achievement of Pain Control With a Personalized Pain Goal in a Comprehensive Cancer Center. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 1159-64.
 25. Tagami K, Okizaki A, Miura T, et al. Breakthrough Cancer Pain Influences General Activities and Pain Management: A Comparison of Patients with and without Breakthrough Cancer Pain. *J Palliat Med* 2018; 21: 1636-40.
 26. Merante D, Rosenstock J, Sharma U, et al. Efficacy of Mirogabalin (DS-5565) on Patient-Reported Pain and Sleep Interference in Patients with Diabetic Neuropathic Pain: Secondary Outcomes of a Phase II Proof-of-Concept Study. *Pain Med* 2017; 18: 2198-207.
 27. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9: 105-21.
 28. Yamashiro K, Arimura T, Iwaki R, et al. A multidimensional measure of pain interference: reliability and validity of the pain disability assessment scale. *Clin J Pain* 2011; 27: 338-43.
 29. Pollard, CA. Preliminary validity study of the Pain Disability Index. *Percept Mot Skills* 1984; 59: 974.
 30. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment* 1995; 7: 524-32.
 31. 松岡 紘史, 坂野 雄. 痛みの認知面の評価 Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討. *心身医学* 2007; 47: 95-102.
 32. Bot AGJ, Becker SJE, Bruijnzeel H, et al. Creation of the Abbreviated Measures of the Pain Catastrophizing Scale and the Short Health Anxiety Inventory: The PCS-4 and SHAI-5. *J Musculoskelet Pain* 2014; 22: 145-51.
 33. McWilliams LA, Kowal J, Wilson KG. Development and evaluation of short forms of the Pain Catastrophizing Scale and the Pain Self-efficacy Questionnaire. *Eur J Pain* 2015; 19: 1342-9.
 34. Nishigami T, Mibu A, Tanaka K, et al. Psychometric properties of the Japanese version of short forms of the Pain Catastrophizing Scale in participants with musculoskeletal pain: A cross-sectional study. *J Orthop Sci* 2017; 22: 351-6.
 35. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-57.
 36. 磯村 達也, 住谷 昌彦, 松平 浩, ほか. 日本語版 Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale

- (LANSS 痛みスケール) の開発 言語的妥当性を担保した翻訳版の作成. ペインクリニック 2014; 35: 933-40.
37. 碓井 千晴, 白井 誠, 小野寺 真哉. 運動器疾患に伴う神経障害性疼痛に対する日本語版 S-LANSS の妥当性の検証. 慢性疼痛 2013; 32: 233-6.
 38. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, et al. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. J Pain 2005; 6: 149-58.
 39. Higashibata T, Tagami K, Miura T, et al. Usefulness of painDETECT and S-LANSS in identifying the neuropathic component of mixed pain among patients with tumor-related cancer pain. Support Care Cancer 2020; 28: 279-85.
 40. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Can the LANSS scale be used to classify pain in chronic cancer pain trials? Support Care Cancer 2013; 21: 3387-91.
 41. Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. Br J Anaesth 2017; 119: 765-74.
 42. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, et al. The S-LANSS Score for Identifying Pain of Predominantly Neuropathic Origin: Validation for Use in Clinical and Postal Research. J Pain 2005; 6: 149-58.
 43. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92: 147-57.
 44. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1911-20.
 45. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study. PLoS One 2013; 8: e68013.
 46. 竹下 克志, 住谷 昌彦, 松林 嘉孝, ほか. 日本語版 painDETECT のカットオフ値. J. Spine Res 2014; 5 : 118-121.
 47. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) . Pain 2005; 114: 29-36.
 48. Matsuki Y, Sukenaga N, Miyagi K, et al. Reliability and validity of the Japanese translation of the DN4 Diagnostic Questionnaire in patients with neuropathic pain. J Anesth 2018; 32:403-8.
 49. Chow E, Hird A, Velikova G, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases: the EORTC QLQ-BM22. Eur J Cancer 2009; 45: 1146-52.
 50. 佐藤 威文, 小林 国彦, 堀 泰祐, ほか. 骨転移がん患者に対する EORTC QOL 調査モジュール-EORTC QLQ-BM22 日本語版の開発-. 癌と化学療法 2010; 37: 1507-12.
 51. ORTC Quality of Life Group. Questionnaires. Accessed on 2023-12-7. <https://qol.eortc.org/questionnaires/>
 52. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res 2002; 52: 69-77.
 53. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9 : Validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001; 16: 606-13.
 54. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. J Clin Oncol 2014; 32: 1605-19.
 55. Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, et al. The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. Psychol Rep 2007; 101: 952-60.
 56. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med 2006; 166: 1092-7.

57. Plummer F, Manea L, Trepel D, et al. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 39: 24-31.
58. Esser P, Hartung TJ, Friedrich M, et al. The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients. *Psychooncology* 2018; 27: 1509-16.
59. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
60. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97: 165-72.

Appendix- 4. 適格規準、除外規準を設定する際の注意事項

適格規準、除外規準は、他分野の研究者が理解できる平易かつ明確な表現を用いて記述する。記述や設定に際しては、以下の項目に注意する。

① 可能な限り客観的な表現を用いる。

「～と思われる」、「～と判断される」、「原則として」、「ただし…ならば可能」などは用いない。日常の診療においても「該当する/しない」が容易に判断できることが目安となる。

② 1文をなるべく短くし、1文に2つ以上の条件が含まれないように記述する。

論理が不明確または非論理的となることを避けるため、1文内に複数の規準を組み込まないようにする。

（例：「組織学的に悪性腫瘍と確認された神経障害性疼痛」は不可。「組織学的に確認された悪性腫瘍」と「神経障害性疼痛（IASP 基準で診断）」のように分ける。）

注：「～を除く」という規定であっても、原病に関わる記載は適格規準に記述する（例：「内服できない症例は対象から除外する」、「脊髄圧迫に伴う痛みは対象から除外する」などは適格規準に記述）。

③ 予備調査などに基づき、実施可能性のある適格規準、除外規準を設定する。

事前に予備調査などを実施せずに、実施可能性が低い規準に設定したため、大幅に症例集積に時間を要する、または完遂できない緩和治療領域の臨床試験が多いため、必ず予備調査などを実施することを強く推奨する（例：実際の対象となった患者数を具体的に共有してから進める）。

④ 検査日の許容範囲に関して規定する。

「登録前評価項目」で検査日の期限を規定し、許容範囲を設けてもよい。許容範囲の中であれば逸脱と扱い、不適格とはしない。検査日の規定については登録日より遡って何日以内までの検査を許容するかを明記すること。「日」で規定するが、「7日以内」、「14日以内」、「28日以内」など、週単位の規定と一致する方が望ましい。「登録前7日以内」は、登録日を含まず、1週前の登録日と同一曜日までを含むこととする。採血検査や画像検査など各種検査の期限は、臨床的な適切さや実施可能性を考慮して決定する。

⑤ 適格規準は必ず診療録にも記載する。

特に PS は記載が漏れやすいため、注意する。

Appendix-5. 突出痛の研究を実施する際の注意事項

突出痛の定義は国際的なコンセンサスが得られていないが、突出痛は特徴的な痛みであり、突出痛を対象とする研究も行われている。本ポリシーでは、突出痛は急性に増悪するがん疼痛の一つとして扱っている（3.1.痛みのパターンによる分類 参照）。突出痛を対象とする研究を実施する際には、下記のような項目に注意する。

5.1. 対象

先行研究では、突出痛が存在し、持続痛のコントロール良好例（例：一定期間 NRS4 以下¹⁻⁴⁾、一定期間定期鎮痛薬が変化していない⁵⁾、一定量以上のオピオイドを使用していること^{1-4,6-9)}、突出痛の回数が定められた回数内であること^{2,4,6-9)}、突出痛出現時の NRS が一定以上¹⁾）を対象としていることが多い。

5.2. 介入

即効性のある治療が行われ、即効性オピオイド（rapid-onset opioid, ROO. 例：各種オピオイドの注射や、フェンタニル点鼻スプレー・口腔粘膜吸収薬など）による介入が行われることが多い。薬剤の種類（プラセボ対照試験を含む）^{1,2,7,9)}、投与量^{3,5,6,8)}、投与方法（経路）⁴⁾を比較することが多い。

5.3. 評価

先行研究では、介入後 15 分から 30 分後の NRS（あるいは VAS）「今」を評価していることが多い（7 章 27 ページ）が、10 分後や 60 分後などを評価している研究もある¹⁻⁹⁾。本ポリシーでは、突出痛の研究における主要評価項目として、介入後 15 分から 30 分後のベースラインからの変化量を推奨するが、レスポnderの割合⁶⁾も認容する。

Reference

1. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, et al. Fentanyl Sublingual Tablets Versus Subcutaneous Morphine for the Management of Severe Cancer Pain Episodes in Patients Receiving Opioid Treatment: A Double-Blind, Randomized, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 759-65.
2. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 27-34.
3. 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.
4. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805-15.
5. Currow DC, Clark K, Louw S, et al. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the

optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain* 2020; 24: 983-91.

6. Kleeberg UR, Davies A, Jarosz J, et al. Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain. *Eur J Pain* 2015; 19: 528-37.
7. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151: 617-24.
8. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-11.
9. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 990-1000.

Appendix-6. 痛覚変調性疼痛

痛みのメカニズムに基づいた分類として、主に侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛の二つに大別されていたが（「3.2. 痛みの種類による分類」を参照）、2016年にIASPは、第3の痛みのメカニズムとして「痛覚変調性疼痛」という概念を新たに加えた。痛覚変調性疼痛は、侵害受容器の活性化を引き起こす組織損傷、またはそのおそれがある明確な証拠、あるいは痛みを引き起こす体性感覚神経系の疾患や障害の証拠がないにも関わらず、侵害受容の変化によって生じる痛みである（注記：患者が、侵害受容性疼痛と痛覚変調性疼痛を同時に示すこともありうる）。これは、痛みを制御する脳や神経系の変化によって生じる痛みであり、ストレスや不安などで活性化させる扁桃体が関与していることが報告されている。そのため、痛覚変調性疼痛は心理的・社会的ストレスが関与する痛みに関わっており、ICD-11の慢性一次性疼痛として分類される疾患（線維筋痛症や複合性局所疼痛症候群、原因不明の腰痛症、過敏性腸症候群など）のひとつとして認められる（「1. はじめに」を参照）。がん患者における痛覚変調性疼痛の実態については、まだ研究が緒に就いたばかりで不明な点が多いが、がん患者が有する心理的ストレスは大きいことから、今後、痛覚変調性疼痛の分類に含まれるがん患者の痛みのメカニズム等が明らかになっていくものと予想される。

Appendix-7. 電磁的患者報告アウトカム（electronic Patient Reported Outcome, ePRO）使用における注意事項

患者報告アウトカムは、同じツールであっても、データの収集様式によって測定比較可能性が変わってしまう場合があるため、元来の患者報告アウトカムを電磁的患者報告アウトカムに変更して使用する場合には、測定比較が可能な状態かに注意する必要がある。電磁的収集のために患者報告アウトカムに中等度よりも大きな変更が行われた場合には、測定比較可能性を評価するために新たな研究が必要となる場合もある。電磁的に患者報告アウトカムを収集する際には、ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) タスクフォースによる勧告が参考となる¹⁾。この勧告では、電磁的様式への変更により、内容、レスポンススケールの種類、意味が明らかに変更となる場合、測定特性のエビデンスを確認する必要であるが、軽度から中等度の変更であり測定特性の変化が予想されない場合にはその必要がないこともあるとされている。

VRS、NRS、VAS といったレスポンススケールを電磁的収集に変更する際の具体的な注意点は、スクロールすることなく一画面に表示されること、アンカーテキストの位置、ナビゲーションボタン（「次へ」「戻る」など）が各画面で一貫した位置に配置されていること、自動的に進まないように「次へ」ボタンを押し次の画面に進むこと、回答者は前の画面に戻って回答を確認できること、などが挙げられる²⁾（詳細は参考文献 2 を参照のこと）。

Reference

1. O'Donohoe P, Reasner DS, Kovacs SM, et al. Updated Recommendations on Evidence Needed to Support Measurement Comparability Among Modes of Data Collection for Patient-Reported Outcome Measures: A Good Practices Report of an ISPOR Task Force. Value Health 2023; 26: 623-33.
2. Mowlem FD, Elash CA, Dumais KM, et al. Best Practices for the Electronic Implementation and Migration of Patient-Reported Outcome Measures. Value Health 2023; S1098-3015 (23) 06153-3.

Appendix-8. SPIRIT および SPIRIT-PRO 拡張版について

臨床試験プロトコールは、研究デザインと実施方法を説明する重要な文書である。プロトコールには、資金提供者、査読者および倫理委員会が当該試験の科学的、方法論的および倫理的厳密性を評価し、研究チームが質の高い研究を実施できるように十分な詳細情報を記載しなければならない。試験プロトコールの標準化を図るため、2013年にSPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; 標準的なプロトコール項目: 介入試験のための推奨) が発表された。¹⁾ SPIRIT によって、臨床試験プロトコールに含めることが推奨される、エビデンスに基づいた項目のリストが提供されている。SPIRIT には研究領域に特化した拡張版が複数存在する。そのうちの1つであるSPIRIT-PRO 拡張版²⁾ は、PRO が主要アウトカムまたは重要な副次アウトカムである臨床試験プロトコールに含めるべき項目について推奨している。SPIRIT-PRO 拡張版では、既存のSPIRIT2013の項目とあわせて、PRO が主要または重要な副次アウトカムであるすべての臨床試験プロトコールにおいて、16項目(11項目の拡張と5項目の補足説明)を常に取り扱うように推奨している。SPIRITに関する詳細はEQUATOR Networkのウェブサイト(<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/spirit-2013-statement-defining-standard-protocol-items-for-clinical-trials/>)に公開されているが、SPIRIT および SPIRIT-PRO 拡張版は日本語版が公開されている(<https://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/SPIRIT-JPN-Translation-Combined.pdf>, https://www.lifescience.co.jp/pro/pro_pdf/PDF7.pdf)。プロトコールを精緻に書くために、またプロトコールの論文化を目指すためにも、SPIRIT および SPIRIT-PRO 拡張版を遵守していただきたい。

Reference

1. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158 (3) :200-207.
2. Calvert M, King M, Mercieca-Bebber R, et al. SPIRIT-PRO Extension explanation and elaboration: guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in protocols of clinical trials. *BMJ Open.* 2021;11:e045105.