

支持緩和療法G

支持緩和療法CQ

SSp1 膵癌患者・家族の精神・心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？(小川先生)

SSp2 がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、神経ブロックは推奨されるか？(松本先生)

SSp3 進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？(森先生)

SSp4 プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキセチン、ミロガバリンは推奨されるか？(横川先生)

SSp5 化学療法を行う切除不能膵癌患者に、静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？(志賀先生)

SSp6 進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬は推奨されるか？(光永先生)

支援緩和G : SSp1 精神

膀胱癌患者・家族の精神・心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？

2022年版と同様

追加エビデンスの確認

【SC-4 CQの設定】				
スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
膀胱癌患者・家族に対する精神・心理的ケア				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし・ ()			
疾患・病態	うつ病、抑うつ状態の患者・介護者(caregiver, carer)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
薬物療法、多職種介入		プラセボ、通常ケア(usual care)		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益が害か	重要度	採用可否
O ₁	QOL(FACT, EORTCなど)	益	7 点	
O ₂	抑うつ(HADS、PHQ、HAM-Dなど)	益	7 点	
O ₃	治療アドヒアランス	益	5 点	
O ₄	満足度	益	6 点	
O ₅	費用対効果	害	5 点	
O ₆	介護負担の軽減	益	6 点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
膀胱癌患者・家族の精神・心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？				

文献	研究デザイン	P	I	C	O
Maltoni M, Sca	RCT	207 outpatients with metastatic or locally advanced inoperable pancreatic cancer	standard cancer care plus systematic EPC (Early palliative care)	standard cancer care plus on-demand EPC	change in quality of life and mood, survival, relatives' satisfaction with care, and indicators of aggressiveness of care
Chung V, Sun V, Ruel N, Smith TJ, Ferrell BR. Improving Palliative Care and Quality of Life in Pancreatic Cancer Patients. J Palliat Med. 2022 May;25(5):720-727. doi: 10.1089/jpm.2021.0187. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34704841; PMCID: PMC9080991.	準RCT	膵臓がん患者(42名)	緩和ケア介入(看護師主導の緩和ケア)	通常ケア	介入群では、FACT-Gスコアが7.46ポイント改善し、心理的ストレスは1.80ポイント減少。対照群では、FACT-Gスコアは7.25ポイント減少し、心理的ストレスは0.29ポイント増加。
Franciosi V, Maglietta G, Degli Esposti C.	RCT	進行がん患者(非小細胞肺癌、胃がん、膵臓がん、胆管がんの患者)	早期緩和ケア(EPC)、専任の医師と看護師による定期的な緩和ケア訪問	標準的な腫瘍学的ケア(SOC)	12週間後のFACT-GによるQOLの変化は、EPC群で72.3から70.1、SOC群で71.7から69.6と大きな差は見られなかった。

診療ガイド ライン	膵がん患者・家族の精神・心理的苦痛の軽減を 目指した介入は推奨されるか							* バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。 まともは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 * * 上昇要因 各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。 まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。													
対象	転移あるいは局所で手術不能の膵がん患者																				
介入	標準的がん治療と体系的な早期緩和ケア																				
対照	標準的がん治療と必要が生じたときからの緩和 ケア																				
エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）													
アウトカム	研究 数	研究 デザイン ／	* バイ アス リスク	* 非 一 貫 性	* 不 精 確 性	* 非 直 接 性	* そ の 他 （ 出 版 バ イ ア ス な ど ）	* 上 昇 要 因 （ 観 察 研 究 ）	対 照 群 分 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	効 果 指 標 （ 種 類 ）	効 果 指 標 統 合 値	95 % 信 頼 区 間	の 強 さ * * エ ビ デ ン ス	* * * 重 要 性	コメント	
FACT	RCT/2		-1	0	-2	0	0	0	NA	NA	NA	64	NA	NA	NA	NA	NA	弱（C）	8	QOLの改善 1編は膵癌 のみのN記載なし	
HCS	RCT/1		-1	0	-2	0	0	0	65	34	52.3	64	23	36	%	p=0.013	0.40-4.61	弱（C）	8	QOLの改善	
TOI	RCT/1		-1	0	-2	0	0	0	65	34	52.3	64	23	36	%	p=0.041	0.01-7.57	弱（C）	8	QOLの改善	
不安	RCT/1 準		-1	0	-2	0	0	0	81	NA	NA	64	NA	NA	NA	NA	NA	弱（C）	6	1編は気持ちのつらさ評価	
抑うつ	RCT/1 準		-1	0	-2	0	0	0	65	29	44.6	64	22	34.4	%	p=0.281	NA	弱（C）	6		
家族の満足度	RCT/1		-1	0	-2	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	とても 弱い	5	文中に触れられたのみ で、差はないとあるが	

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】				
--------------------------------------	--	--	--	--

1. CQ

膵がん患者・家族の精神・心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？

2. 推奨文草案

進行膵がん患者・家族に対して精神・心理的苦痛の軽減を目指した介入を提案する

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本CQに対する推奨の作成にあたっては、RCTの結果を重要視した。精神・心理的苦痛を主要アウトカムとした臨床研究の結果が望まれるが、SRの結果、進行膵癌患者を対象としたRCTの報告はなく治療早期からの系統的緩和ケアの介入を実施したRCTを参照した。介入群はQOLの低下が有意に少なかった。CQに対する推奨の作成には、実際の臨床場面での患者・家族への関わりの重要性を考慮した。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さに影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	RCTの論文数が少なく、有効性を示す総数は少ない。抑うつに関しては有意差はなし。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	有効性を示すエビデンスは限定的であるものの、有害事象報告はなく相対的に益は高いと判断した。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など 患者・家族に対する心理的介入については、実臨床では普通に行われるものであり、早期から行うことについて異論は少ないが、殊に膀胱がんについてはエビデンスに乏しく弱い推奨にとどめた。実際の実施に関しては、均てん化されたトレーニングを受けている医師からであれば侵襲性は小さいことが予想される。患者および家族の希望があれば、推奨度が低めであっても施行することに問題はないと考えられる。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：緩和ケアチームがすべてのがん診療病院に整備されているわけではなく、診療報酬上のメリットはあるものの人的資源(特に精神科常勤医)を揃えるコストが必要であり費用対効果と実施可能性については不明瞭。		

がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、神経ブロックは推奨されるか？

がん研有明病院
松本禎久先生

【SC-4 CQの設定】				
スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
膵癌患者に限定した、がん疼痛に対する症状緩和治療や対策に関する研究は不十分である。しかし膵癌癌患者において痛みは生活の質や日常生活動作を低下させる主要な症状であり、進行がんでは6割を超える患者が痛みを経験し、約4割の患者が中等度以上の痛みを経験すると報告されており、有病率も高い。したがって膵癌患者に痛みが生じた際に推奨される薬物療法による症状緩和について、ガイドラインにおいて示すことは有用である。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし（ ）			
疾患・病態	膵癌に罹患（膵癌に因る痛み）			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬		プラセボ、対象(Intervention)となる薬剤以外の鎮痛薬		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	痛みの強度（強さ）	益	8 点	○
O ₂	生活の質(QOL)	益	7 点	○
O ₃	有害事象の発現	害	7 点	○
O ₄	日常生活動作(ADL)	益	6 点	×
O ₅	睡眠への影響	益	5 点	×
O ₆	患者満足度	益	5 点	×
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、神経ブロックは推奨されるか？				

2022年版と同様

追加エビデンスの確認

アウトカム		QOL																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選択 バイアス		実行 バイアス	検出 バイアス	症例減少 バイアス		その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）											
研究 コード	デザイン	ランダム化	メントール	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム 不完全報告	選択的 アウトカム報告	中止	早期試験	その他の バイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	（種類）	効果指標	（値）	効果指標	信頼 区間
KY GE 2020	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	19	NA	NA	16	NA	NA	VAS	NS		NA	
DD ANE 2021	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	48	NA	NA	48	NA	NA	SF36	NS		NA	
LJ GE 2011	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	21	NA	NA	29	NA	NA	NA	NA		NA	
DS E 2013	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	33	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA		NA	
BS PP 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	30	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA		NA	
GL TB 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	32	NA	NA	68	NA	NA	QLQ	p<0.05		NA	
CH P 2013	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	29	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA		NA	
BJ GE 2019	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	12	NA	NA	14	NA	NA	EORTC C30	p=0.032		NA	
LM CGH 2019	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	NA	NA	60	NA	NA	FACT Hep	p=0.54		NA	
MS CJP 2010	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	21	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA		NA	
JCD P 2009	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	0	-2	41	NA	NA	24	NA	NA	EORTC QLQ-C30	Global health		NA	
ZCL DDS 2007	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	27	NA	NA	29	NA	NA	NA	NA		NA	
SON EJP 2004	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	20	NA	NA	19	NA	NA	Patient satisfaction	p<0.05		NA	
WGT JAMA 2004	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	50	NA	NA	50	NA	NA	Functional	p<0.05		NA	
PE BJS 1998	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA		NA	
MS P 1993	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	10	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA		NA	
IS A 1992	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	0	-2	41	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA		NA	

アウトカム		有害事象																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選択 バイアス		実行 バイアス	検出 バイアス	症例減少 バイアス		その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）											
研究 コード	デザイン	ランダム化	コメント シール	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム 不完全報告	選択的 アウトカム報告	中止	早期試験	その他の バイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	(種類)	効果 指標	(値)	効果 指標	信頼 区間
KY GE 2020	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	24	5	20.8	NA	NA	NA	
DD ANE 2021	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
LJ GE 2011	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	21	NA	NA	29	NA	NA	%	NS	NA	
DS E 2013	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	33	13	39.39	34	15	44.12	NRS	NS	NA	
BS PP 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	30	13	NA	30	16	NA	%	p>0.05	NA	
GL TB 2014	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	32	NA	NA	68	NA	NA	NA	NA	NA	
CH P 2013	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	29	0	0	30	0	0	%	NA	NA	
BJ GE 2019	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	12	5	41.7	14	5	35.7	%	p=0.99	NA	
LM CGH 2019	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	1	2	60	0	0	%	NA	NA	
MS CJP 2010	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	21	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	
JCD P 2009	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	0	-2	-2	41	NA	NA	24	NA	NA	記述統計	NA	NA	
ZCL DDS 2007	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	27	NA	NA	29	NA	NA	記述統計	NA	NA	
SON EJP 2004	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	20	NA	NA	19	NA	NA	記述統計	NA	NA	
WGT JAMA 2004	RCT	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	50	NA	NA	50	NA	NA	記述統計	NA	NA	
PE BJS 1998	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	記述統計	NA	NA	
MS P 1993	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	10	NA	NA	10	NA	NA	記述統計	NA	NA	
IS A 1992	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	0	-2	-2	41	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】

1. CQ

がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、神経ブロック、鎮痛補助薬の使用は推奨されるか？

2. 推奨文草案

1) がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬を使用することを提案する。[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

2) がん疼痛がある膵癌患者に、神経ブロックを行うことを提案する。[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

3) がん疼痛がある膵癌患者に、鎮痛補助薬を使用しないことを提案する。[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本CQに対する推奨の作成にあたり、現在の実臨床における症状緩和の内容を加味して推奨を鑑みた。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さに考慮すべき要因

患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：鎮痛薬および神経ブロックについては推奨される根拠がある（鎮痛補助薬については推奨できる根拠がない）。ただし、鎮痛薬に関しては膀胱癌患者に限定した検証試験は乏しく、癌患者を対象とした検証試験の結果から推奨度は強くなる。神経ブロックに関しては複数のプラセボ対照の検証試験も存在し推奨しうる。神経ブロックに関して懸念される侵襲に関しては、経皮もしくは上部消化管内視鏡を用いて針の穿刺・薬液の注入など、ある程度の侵襲があるが、本システマティックレビューでは重篤な有害事象はみられなかった。一般的に患者・家族は鎮痛薬の内服に比べて神経ブロックの方が侵襲が大きい印象をもつと考えられることや、神経ブロックを施行しても鎮痛薬の併用が必要なことが多いことなども考慮するべきである。また神経ブロックに関しては、本システマティックレビューで対象となった患者層よりも病状が進行し全身状態が不安定な患者には益と害のバランスを考えて施行しないと考える医療者もいると考えられる。患者の全身状態や痛みの病態などを鑑みた上で、患者・家族と十分に話し合い、患者・家族の意向に沿って、鎮痛薬や神経ブロックによる治療を選択・施行すべきである。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：検討されていない

進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？

聖隷三方原病院 森雅紀先生

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)

アドバンス・ケア・プランニング(Advance Care Planning; ACP)とは、患者がこれからの治療やケアに関する目標や意向を明らかにし、家族や医療者と話し合うプロセスである。一般的に、ACPを行うことで、患者の意向が家族・医療者とも共有され、患者の意向に沿った意思決定支援に繋がる可能性が示されている。診断・再発からの進行が早い進行膵癌患者においてもACPの有用性が明らかになれば、抗がん治療と併行してACPを行い患者アウトカム向上に繋げられる点で重要である。

CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし・ (18 歳以上の成人)
疾患・病態	進行膵癌
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

I (Interventions)

C (Comparisons, Controls, Comparators)

アドバンス・ケア・プランニング
(Advance Care Planning: ACP)

ACP なし (通常ケアを含む)

O (Outcomes) のリスト

	Outcome の内容	益か 害か	重要度	採用可否
01	患者の意向に一致した終末期ケア	益	9 点	○
02	生活の質 (QOL)	益	9 点	○
03	医師との終末期についての話し合い	益	8 点	○
04	治療の意向の表出 (心肺蘇生を含む)	益	7 点	○
05	終末期の過度なケアの減少	益	6 点	○
06	不安	害	6 点	○

作成した CQ

進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？

2022年版と同様

追加エビデンスの確認

支持緩和G : SSp3 ACP

P u b m e d 検 索 式 : ("advance care planning"[mh] OR "advance directives"[mh]) AND "neoplasms/therapy"[majr] AND (advanced[TIAB] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[MH] OR recurrent[TIAB] OR "Neoplasm Metastasis"[MH] OR metastatic[TIAB] OR incurable[TIAB] OR progressive[TIAB] OR terminal[TW]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND 2020:2024/04[dp]

文献数 : Pubmed : 118報、医中誌 : 136報のうち、RCTを採用基準として抽出し、一次・二次スクリーニングを実施した。前版のガイドラインの引用文献、さらにはハンドサーチにより抽出した文献を加え、**計19件のRCTを対象**

前版から9編追加

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）												
アウトカム	研究数 デザイン／	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*観察研究（観 （観察研究） 上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ	*エビデンス	*重要性	コメント
患者の意向に一致したケア	RCT3件	-1	0	-1	-1	0	0	294	NA	NA	298	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)		9	測定方法が3件のRCTで異なり、JohnsonとTangらは意向に一致した%の差、Bernackiらは達成した目標数の差（中央値）。3件ともアウトカムに群間差なし。
QOL	RCT5件	-1	0	-1	-1	0	0	1035	NA	NA	819	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)		9	KorfageらのRCTはRespecting Choices介入、EpsteinらのRCTは患者中心のコミュに焦点を当てた多面的介入、Tangらは行動変容モデルに則った介入、CannyらはGP紹介介入、BouleucらはQPL介入。いずれも対照群と比較してQOLの有意な向上なし。
終末期についての話し合い	RCT11件	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)		8	アウトカム測定方法がRCT間で異なるが、YunらのRCT以外の10件のRCTではEOLDは増えたと言える。
治療の意向の表出	RCT10件	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	452	NA	NA	838	NA	%の差	NA	NA	中(B)		7	Johnsonで各群の分母が不明。Stein, Wen, CannyらのRCT以外の7件のRCTでは意向の表出は増加。
終末期の過度な医療の減少	RCT8件	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)		6	介入の異質性高い。分母、分子の提示がない研究あり。アウトカム測定方法がRCT間で異なるが、Patelらの2件のRCTで介入群で過度な医療が減少(2023年論文は群間の比較検定なし)、その他6件で群間差なし。
不安	RCT4件	-1	-2	-1	-1	0	0	484	NA	NA	467	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)		6	介入の異質性高い。4研究とも分子の提示なし。アウトカムはBernackiらはGADの中等度不安の%、その他3研究はHADSスコアを比較。Bernacki, Tangらで群間差あり、Yun, Bouleucらでなし。

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】				
1. CQ 進行腫がん患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？				
2. 推奨文草案 進行腫がん患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことを提案する。				
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成にあたっては、患者の意向に一致した終末期ケア、医師との終末期についての話し合いや患者の意向の表出の改善、不安の増加がないことを重要視した。				
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）				
A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）				

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスの強さはB（2022年版作成後新たに9件の論文が適格となり2022年版のCからBに変更）
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☒ はい ☐ いいえ	意向に一致した終末期ケアやQOLの改善なし。終末期についての話し合いや意向の表出は増加。終末期の過度な治療は減少または群間差なし、不安は軽減または群間差なし。

患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：

●患者の価値観や好み、負担の確実さ

アドバンス・ケア・プランニング（Advance Care Planning: ACP）に対する患者・家族の意向は、大きくばらつくと考えられる。これからの治療やケアについて話し合いをする心の準備がない患者、話し合いをしたくない患者もいる場合もあるため、ACPは一律の時期に一律に行うものではなく、患者・家族の意向に沿って行うものと考えられる。

●正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

ACPにかかるコストは人件費（医療者等の時間）がある。ACPは話し合いのプロセスであるため患者・家族側の医療費の自己負担は特にはない。患者・医療者間の話し合いに家族が同席する場合は、家族も時間を確保する必要がある。ACPの具体的な内容も、医師が診察室で行うものから、専門の相談員の介入を含む包括的なものまで多様である。包括的なACPを可能にするには、医療者要因（継続的に行える医療者が十分にいるか）、システム要因（ACPを行う時間や場所があるか、ACPの結果を記録・保管・共有する場所があるか、ACPを重視する施設文化・医療風土など）も施設・地域により異なる可能性がある。ある程度医療者要因・システム要因が整っていることが、患者の負担を最小限にしてACPを支援していく上で必要と考えられる。したがって、各臨床現場のリソースで行える範囲でACPを実践するかぎりにおいては、正味の利益はコストや資源に見合う可能性はある。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：

評価未実施

プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキセチン、ミロガバリンは推奨されるか？

がん研有明病院 横川先生

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
切除不能肺癌では、プラチナ系とタキサン系含有レジメンを1次治療、2次治療で続けて用いることがあるが、両系統ともに末梢神経障害の発現頻度が高い。治療延期や減量、QOL低下をきたすリスクがあり、それらを回避するためには支持療法薬の役割が重要となる。しかしながら、化学療法誘発性末梢神経障害に対するエビデンスは発展途上であり、研究が続けられている。近年、プレガバリン、デュロキセチン、ミロガバリンのエビデンスが蓄積されつつあり、実臨床においてもこの3剤を選択するケースが多い。本ガイドラインにおいて、これら3剤の最新のエビデンスを評価し、推奨度および解説を示すことは臨床的に重要である。				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし（ ）			
疾患・病態	切除不能肺癌等、抗悪性腫瘍薬による薬物治療が適応となる病態			
地理的要件	指定なし			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
I：プレガバリン、デュロキセチン、ミロガバリン		C：プラセボ、I（Interventions）以外の薬剤、投与なし		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	QOL（EORTC QLQ、FACT等）	益	9 点	○
O ₂	神経障害性疼痛（NRS等）	益	8 点	○
O ₃	末梢神経障害重症度（CTCAE）	益	8 点	○
O ₄	有害事象	害	6 点	○
O ₅	薬物相互作用	害	5 点	○

2022年版では、FOLFIRINOX療法、GnP療法



今後、NALIRIFOX療法が導入されることを想定し変更

各薬剤のエビデンス構築が進んでいるか？

支持緩和G：SSp4 薬剤

Pubmed検索式："neoplasms/drug therapy[majr] AND ("peripheral nervous system diseases"[majr] OR neuropathy[tw]) AND (duloxetine[tw] OR thiophenes[tw] OR pregabalin[tw] OR taxoids[tw] OR folfirinox[nm] OR oxaliplatin[tw] OR paclitaxel[tw] OR mirogabalin[nm] OR taxane[nm] OR platinum[tw]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND 2020:2024/01[dp] Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review"

医中誌検索式：(腫瘍/TH and 末梢神経系疾患/TH and (Duloxetine/TH or duloxetine/AL) or (Thiophenes/TH or thiophenes/AL) or (Pregabalin/TH or pregabalin/AL) or (Taxoids/TH or taxoids/AL) or ("FOLFIRINOX Protocol"/TH or folfirinox/AL) or (Oxaliplatin/TH or oxaliplatin/AL) or (Paclitaxel/TH or paclitaxel/AL) or (Mirogabalin/TH or mirogabalin/AL) or taxane[nm]/AL or (白金/TH or platinum/AL) and (DT=2020:2024 and PT=会議録除く) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,比較研究)

文献数：145報（Pubmed：111報、医中誌：34報）のうち、RCT+コホート研究+ケースコントロール研究以上を採用基準として抽出し、一次・二次スクリーニングを実施した。前版のガイドラインの引用文献、さらにはハンドサーチにより抽出した文献を加え、**計12報（うちRCT6報）を評価対象とした**。本CQのアウトカムを評価している文献は、①QOL：4報、②神経障害性疼痛：8報、③末梢神経障害重篤度：7報、④有害事象：11報であった。

本CQは、介入を「プレガバリン or デュロキセチン or ミロガバリン」としているため、各々の薬剤に関して評価を実施した。

**プレガバリン、デュロキセチン：前版から追加の文献なし
ミロガバリン：前版から2報を追加**

支持緩和G：SSp4 薬剤

SR-7

プレガバリン

デュロキセチン

エビデンス総体							リスク人数（アウトカム率）									95%信頼区間		の強さ	エビデンス	重要性	コメント
アウトカム	研究数 研究デザイン／	バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他（出版バイアスなど）	・上層要因（観察研究）	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値						
プレガリン	神経障害性疼痛	RCT/2	0	0	0	-1	0	64	NA	NA	59	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	・該当研究コード：26155765ではプラセブ群でも他剤併用があったため有意なプレガリンの有意な疼痛改善効果は示されなかった(p = 0.56)。 ・しかしながら、プレガリンとデュロキセチンを比較した試験 (31925721) では、プレガリン群で有意な疼痛改善効果があり、その改善割合はデュロキセチン群よりも高かった(92.5% vs 38.1%)。 *測定方法、対照群が異なるため統合できず。	
	末梢神経障害重症度	RCT/1	0	0	0	-1	0	42	13	31.0	40	37	92.5	RR	0.335	0.211-0.530	弱(C)	8	両群ともに有意にGradeが改善したが、Gradeの改善割合はプレガリン群 > デュロキセチン群だった (92.5% vs 31.0% p < 0.001)		
	QOL	RCT/1	0	0	0	-1	0	22	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	EORTC QLQ CIPN20にてプレガリン群はプラセブ群と比較して有意差は示されなかったが、両群でオピオイド併用症例が含まれていた。		
	有害事象	RCT/2	0	0	0	-1	0		64	NA	NA	59	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	・プレガリンとプラセブの比較試験 (26155765) では嘔吐、悪心、倦怠感等あったが、両群で有意差なし。 ・プレガリンとデュロキセチンを比較した試験 (31925721) では、脱失と転帰がプレガリン群で有意に多かった (各々 p = 0.02 と 0.005) *両試験ともに全体の有害事象発現率が記載されていないため、統合解析できず。	

エモキセチ	神経障害性疼痛	RCT/4	-1	-1	0	-1	0	204	NA	NA	193	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	8	4例と有意な改善効果を見た。しかし、1例の3次1群（研究コード：30105459）がリスク人数の分子（対照群・介入群）を論文結果から記載できず、測定方法も異なるため統合できず（測定方法：BPi-GF、VAS、BPiL）。研究コード：23549561の論文では、サブ群においてプラセボ系で有意な改善効果あり、タキサン系で有意効果あり。しかし、タキサン系を対象としたブレグ/バリン/ジェムロキシセチンの比較試験（31925721）では、ジェムロキシセチン群においても有意な疼痛改善効果を見た。
		open-label pilot study/1	-2	0	0	-1	0	NA	NA	NA	30	19	63.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	対照なし 投与前後での比較：VAS改善割合63.3%（19/30）
	末梢神経障害重症度	RCT/2	0	0	0	-1	0	93	NA	NA	91	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	・該当研究コード（30105459）：day 1→week 2→week 4におけるGrade(CTCAE)を評価。ベースライン(day1)では両群に有意差はなかったが、week 2、week 4においては、対照群と比較し介入群では有意にGradeが低かった(p<0.001)。 ・該当研究コード（31925721）：有意なGradeの改善あり 対照群が異なるため、統合できず
		open-label pilot study/1	-2	0	0	-1	0	NA	NA	NA	30	9	30	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	対照なし 投与前後での比較：Grade改善割合30%（9/30）
	QOL	RCT/1	-1	0	0	-1	0	111	NA	NA	109	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	9	・FACT/GOG-NTX評価の平均値で両群に有意差あり（p=0.03） ・EORTC QLQ-C30評価 ジェムロキシセチン療法はプラセボと比較し global health (p=0.006), cognitive function (p=0.021), pain (p=0.020) を有意に改善した。
	有害事象	RCT/2	-1	0	0	-1	0	99	28	28.3	96	30	31.3	RR	1.105	0.717-1.702	中(B)	6	・RRは、両群のデータが記載されていた文献のみ（研究コード：23549561 田プレセブ/ジェムロキシセチン）で算出 ・ブレグ/バリン/ジェムロキシセチンを比較した試験（31925721）では、吐き気/嘔吐がジェムロキシセチン群で有意に多かった（p=0.04）

ミロガバリン

ミロガバリン	神経障害性疼痛	Open-label, single-arm study/1	-2	0	0	-1	0		NA	NA	NA	52	NRS変化：平均-1.5		NA	p < 0.001	NA	非常に弱(D)	8	baselineから12週後の変化は平均：-1.5 (p<0.001)、ベースNRSが5以上の患者：-3.3 (p=0.002)、RRは算出不可
	末梢神経障害重症度	Open-label, single-arm study/1	-2	0	0	-1	0		NA	NA	NA	52	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	CIPN Grade≥2の割合はbaseline：100% (G2:92.3%, G3:7.7%)と12週時：71.1%(G2:71.1%, G3:0%, ※missing data: 21.2%あり)
	QOL	Open-label, single-arm study/1	-2	0	0	-1	0		NA	NA	NA	52	NA	NA	ベースラインと12週後の変化量	NA	NA	非常に弱(D)	9	EQ-5D-5Lの変化：0.0126 (95%CI, -0.0406 ~0.0662) (p=0.620)
	有害事象	Open-label, single-arm study/1	-2	0	0	-1	0		NA	NA	NA	52	16	30.8	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	試験期間内有害事象発現率は30.8% (16/52例)、傾眠：13.5%、めまい：9.6%、末梢性浮腫：3.8%

【RC-1 推奨文章案（Individual perspective）】

1. CQ プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキシセチン、ミロガバリンは推奨されるか？	
2. 推奨文章案 ① プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、 プレガバリンを使用することを提案する。 ② プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、 デュロキシセチンを使用することを提案する。 ③ プラチナ系およびタキサン系含有レジメンの末梢神経障害に対して、 ミロガバリンの使用を考慮することを提案する。	
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQ に対する推奨の作成にあたっては、「QOL」を最重要アウトカムとして設定した。末梢神経障害の症状として痺れや感覚異常、それらに伴う疼痛があり、臨床試験では「神経障害性疼痛」，「末梢神経障害重症度」が用いられていることから、それら2点を有効性評価のアウトカムとして設定した。安全性評価のアウトカムとしては、末梢神経障害対策に用いる薬剤の「有害事象」，「薬物相互作用」を設定した。これら有効性（益）と安全性（害）のバランスより、推奨案を検討することとした。	
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）	
①プレガバリン	A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）
②デュロキシセチン	A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）
③ミロガバリン	A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

支持緩和G：SSp4 薬剤 RC-1 推奨文章案

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	デュロキセチンは、複数のRCTで有効性が示されており、QOLの改善も証明されている。どのRCTも対象が肺癌以外の癌種であるが、プラチナ系およびタキサン系ともに有効性が示されていることから、肺癌の該当レジメン（FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法など）に外挿可能と考える。 プレガバリンは、RCT2報のうち有効性が示されたのは1報のみであるが、統計学的有効性が示されなかった試験はプラセボ群にオピオイド併用症例が複数含まれていたことも影響している可能性あり。デュロキセチンとの比較試験（第Ⅱ相試験）において、疼痛およびGradeの改善割合がデュロキセチン群よりも高かったことより、末梢神経障害に対する薬剤として提案は可能と考える。 ただし、両薬剤ともに主要評価項目を神経障害性疼痛としている試験が多く、適応を判断する一つとして「疼痛」の有無を考慮すべきである。適応が限定的であることより、プレガバリン、デュロキセチンはエビデンスレベルCとした。 ミロガバリンに関しては、プレガバリンと比較した後ろ向き観察研究、前向きのシングルアーム試験はあるものの、他剤あるいはプラセボとのRCTはないため、現時点ではエビデンスレベルDとした。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☒ いいえ	デュロキセチン：QOL、神経障害性疼痛、末梢神経障害重症度の改善が期待できる。ただし、副作用は初期用量でも認められ臨床試験では脱落例もあったこと、他剤との薬物相互作用も多く害のリスクは無視できないため、益と害のバランスは確実とは言えない。 プレガバリン：神経障害性疼痛、末梢神経障害重症度の改善が期待できる。ただし、副作用は初期用量でも認められることがあり、効果の期待度に対し害のリスクは無視できないため、益と害のバランスは確実とは言えない。 ミロガバリン：神経障害性疼痛、末梢神経障害重症度の改善が期待できる。ただし、現時点ではRCTの報告がないため、益の確実性は高いとはいえない。また、副作用は初期用量でも認められることがあり、効果の期待度に対し害のリスクは無視できない。したがって、益と害のバランスは確実とは言えない。

支持緩和G：SSp4 薬剤 RC-1 推奨文章案

推奨の強さに考慮すべき要因

患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：

・国内では化学療法誘発性末梢神経障害に対して，プレガバリンとミロガバリンは保険適応内にて使用可能（ただし神経障害性疼痛）である。一方，デュロキセチンは現時点における添付文書の記述では保険適応外となる。ただし，2023年3月に社会保険診療報酬支払基金より発出された「医薬品の適応外使用に関する特例ルール」により，神経障害性疼痛に対する使用が保険診療上認められ，実臨床で使用可能となった。

・癌種が膵癌患者でない研究報告が多数を占めるが，プラチナ系およびタキサン系において報告があり，外挿することは許容と考える。

・疼痛が30%減少するとQOLが改善するとされており，プレガバリンとデュロキセチンは「30%以上の疼痛改善」が示されている。ランダム化比較試験（第Ⅱ相試験）において、プレガバリン150mg/dayはデュロキセチン60mg/dayよりも神経障害性疼痛の緩和，Gradeの改善割合が高かった。ただし，デュロキセチンは複数のRCTで報告されており，大規模盲検RCTにおいて唯一，QOLの改善が明らかとなっている薬剤である。

・プレガバリンとデュロキセチンでは副作用プロファイルが異なるため、それらを留意しつつ薬剤を選択する必要がある。特にデュロキセチンに関しては，臨床試験時の用量のほとんどが60mg/日であり，国内の実臨床で用いる投与量と乖離があること，臨床試験では副作用による脱落例があったことも留意すべきである。

・ミロガバリンに関しては，他剤あるいはプラセボとのRCTがないため，現時点においてはプレガバリンやデュロキセチンと比べてエビデンスレベルや推奨度は低いと言わざるを得ない。

・薬物相互作用においては，デュロキセチンはCYP (cytochrome P450) 1A2及びCYP2D6にて代謝を受け，かつ本剤はCYP2D6を競合的に阻害するため，併用薬に注意を要する。一方，プレガバリンとミロガバリンはほぼ未変化体のまま尿中に排泄されるため，相互作用は少ない。薬剤選択時は，この点にも留意する必要がある。

以上をふまえて，現時点では，「疼痛」を伴う末梢神経障害に対してプレガバリンあるいはデュロキセチンを検討し，副作用や薬物相互作用の観点を加味して薬剤を選択する。これらが副作用等により使用できない場合にミロガバリンを考慮することが妥当と考える。一方，末梢神経障害による「痺れ」や「感覚異常」に関しては，3剤ともに効果の確実性は乏しく，副作用や十分な効果が得られない可能性を患者に説明した上で使用を考慮する必要があると考える。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが，臨床的な推奨とは別に取り扱う）：

評価未実施

化学療法を行う切除不能膵癌患者に、静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？

2022年版と同様

追加エビデンスの確認

ペーパーで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
癌に静脈血栓塞栓症 (VTE) が併発することは報告されており、特に肺癌は血栓症のリスクが高いとされている。重篤な血栓症による予後の悪化のみならず、QOL低下も引き起こすことが多く、肺癌患者に推奨される血栓症対策を、ガイドラインにおいて示すことは有用である。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし・ ()			
疾患・病態	化学療法を行う切除不能肺癌			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions)			C (Comparisons, Controls, Comparators)	
I: VTEの予防のための抗凝固療法。			C: VTEのリスクの評価。VTEの診断のための検査。付	
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益が害か	重要度	採用可否
O ₁	VTEによる死亡の予防	益	9 点	
O ₂	VTEによるがん治療の中断の予防	益	8 点	
O ₃	総死亡率の低下	益	7 点	
O ₄	抗凝固薬による出血	益	6 点	
O ₅			点	
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
化学療法を行う切除不能肺癌患者に、静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？				

支持緩和G：SSp4 血栓 **SR-7**

[illegible]

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】
1. CQ 化学療法を行う切除不能膵がん患者に、静脈血栓塞栓症（VTE）予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？
2. 推奨文草案 CQ①. 化学療法を行う膵がん患者に、VTEの新規発症予防のため、低分子ヘパリンによる抗凝固療法を行うことを提案する（日本では未承認）（エビデンスの強さ：B）※新規エビデンス追加なく2022年度踏襲 CQ②. 化学療法を行う膵がん患者に、VTEの新規発症予防のため、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）による抗凝固療法を行うことを提案する（日本では発症予防目的の投薬は適応外）（エビデンスの強さ：C）※今回エビデンスレベルの高いRCT1本を評価に追加。評価として2022年度C→Bへの引き上げも検討したがRCT1本のみでありCへ据え置き。
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する） 2022年度に実施した評価方法を踏襲した。本領域におけるエビデンスは依然乏しく、本邦のものは皆無に等しく、エビデンスは現状欧米のものに限定。欧米におけるVTE治療の主流である①低分子ヘパリンと②DOACについて評価を行った。2022年度同様、本CQの解釈において注意すべき点として、①は本邦で未承認薬であり、②は本邦でVTE治療に承認されているもののVTE予防には未承認である点にガイドライン解釈上の注意を要する。①については2022年度に追加される新規エビデンスはなく、2022年度のものを踏襲。②については1本のエビデンスレベルの高いRCTを追加した評価となった。上記のように、そもそもVTE予防として、本邦において未承認の治療方法であり、現実的な本邦臨床への落とし込みが困難であるが、欧米エビデンスをもとにした本CQにおける客観的解釈を公表する。
4. CQ①に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） ○ A（強） ● B（中） ○ C（弱） ○ D（非常に弱い）
4. CQ②に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） ○ A（強） ○ B（中） ● C（弱） ○ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い - 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 - 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	● ○ はい いいえ	2022年度の評価と同様、化学療法を行う膵癌患者における①低分子ヘパリンでのVTEの発症予防のエビデンスレベルはB（中）である。しかし、本邦での報告はない。②DOACでのVTEの発症予防のエビデンスレベルは、今回1本のRCTが追加されエビデンスレベルがあがる可能性があったがRCT1本のみであり2022年度同様、レベルC（弱）に据え置き
益と害のバランスが確実（コストは含まず） - 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 - 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	はい いいえ	静脈血栓塞栓症の新規発症予防のための①低分子ヘパリンは、化学療法を行う膵癌患者において重篤な出血を増やすことなくVTEの発症を予防する。 ②DOACは、化学療法を行う血スクの高いがん患者（膵がんに限らない）において、重篤な出血を増やすことなくVTEの発症を予防する。そして1本のRCTのみであるが、化学療法を行う膵がん患者において②DOACは重篤な出血を増やすことなくVTEの発症を予防すると報告された。

推奨の強さに考慮すべき要因

患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：

海外では、化学療法を行う患者で出血リスクが高くない血栓リスクが高い患者に対し、①低分子ヘパリンや一部の②DOACによるVTEの発症予防を行うことも提案されている。しかし、本邦では①、②ともにVTE発症予防へは未承認である。本邦では化学療法を行う膵がん患者のVTEの予防に未分画ヘパリンは使用可能であるがエビデンスはない。

6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが，臨床的な推奨とは別に取り扱う）：

一次予防を目的とした①低分子ヘパリン②DOACによるVTE治療が本邦では未承認であり評価実施困難

進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬は推奨されるか？

国立がん研究センター東病院 光永修一先生

2022年版と同様

追加エビデンスの確認

【SC-4 CQの設定】				
スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
悪液質は多くの癌において病勢進行に伴いよくみられる病態である。肺癌では悪液質を高頻度で認められ、悪液質に伴い、化学療法による治療成績の低下、機能的能力の悪化、および死亡率の上昇がみられるとされる。肺癌患者に推奨される悪液質対策を、ガイドラインにおいて示すことは有用である。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	☒ 指定なし・ ()			
疾患・病態	進行肺癌・悪液質			
地理的要件	なし			
その他	悪液質診断基準（過去6か月で5%を超える体重減少）と食欲不振に加え、その他の悪液質症状を認める場合に介入する			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
グレリン受容体作動薬		プラセボ		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	生存期間の延長	益	8 点	
O ₂	体重減少・骨格筋減少の改善	益	7 点	
O ₃	筋力低下の改善	益	7 点	
O ₄	食欲不振の改善	益	7 点	
O ₅	生活の質(QOL)の改善	益	6 点	
O ₆	化学療法による有害事象の増加	害	5 点	
O ₇	化学療法による有効性の低下	害	5 点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
進行肺癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬は推奨されるか？				

【CQ】
進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬は推奨されるか？

【エビデンスの収集】
検索式：neoplasms[majr] AND cachexia AND (ghrelin[tw] OR anamorelin[tw]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND 2020:2024/01[dp]
採用基準：Population, Including adult patients with appetite loss, weight loss, and/or body composition changes associated with advanced pancreatic cancer; Interventions, anamorelin (appetite stimulant, anabolic agents); Sample size, A total of at least 20 patients

文献数：1次スクリーニング前 60、二次スクリーニング前 13、二次スクリーニング後 9、エビデンス評価可能な文献数 5
がん悪液質と診断された進行膵がん患者に対して、グレリン受容体作動薬を投与した単アーム試験5本の文献を収集し、SRを行った。評価可能であったアウトカムは以下の4つである：
アウトカム① 体重減少・骨格筋減少の改善、
アウトカム② 筋力低下の改善、
アウトカム③ 食欲の改善、
アウトカム④ QOLの改善

【エビデンスの評価】
グレリン受容体作動薬
エビデンス評価可能な文献は、日本で行われた単アーム試験2本、市販後調査1本、後ろ向き研究2本である。アウトカム①・③はすべての報告で評価されている。アウトカム①の指標となる介入12週後の体重増加平均値は、0～2.6kgとばらつきがある。市販後調査での介入12週後の体重増加平均値は、非小細胞肺癌 1.6kg (n = 273)、胃癌 1.1kg (n = 294)、大腸癌 1.2kg (n = 222)、膵癌 0.9kg (n = 288)と報告された。膵癌患者24名を対象とした報告では、介入12週後の体重増加平均値は約0kgであった。膵癌患者では、他癌種と比較して介入による体重増加作用が減弱している可能性が考えられるが、介入後に体重減少するとした報告は認められない。骨格筋の指標であるLean Body Mass (LBM)の介入12週後の維持・増加は、単アーム試験では参加した膵癌患者5名全員、後ろ向き研究では膵癌患者9名中2名に認められている。バイアスリスクは評価不能であり、非一貫性、不精確性、非直接性は中等度存在するものの、とても弱いアウトカム①のエビデンスはあると考えた。食欲の改善は、評価可能であったすべての文献で認められており、アウトカム①と同様に、アウトカム③もとても弱いエビデンスはあると考えた。アウトカム②・④は介入群20名・49名中、進行膵癌患者は9名・6名で評価された報告を1報ずつ認めるのみであり、エビデンスについて判断できないと考えた。
アウトカム① エビデンスの強さ：D
アウトカム② エビデンスの強さ：なし
アウトカム③ エビデンスの強さ：D
アウトカム④ エビデンスの強さ：なし

エビデンス総体

[illegible]

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】									
1. CQ									
進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬は推奨されるか？									
2. 推奨文草案									
進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬の投与を行う事を提案する。									
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）									
本CQに対する推奨作成にあたり、実臨床で体重減少と食欲不振を共に改善する治療法は確立していないことを加味して、推奨文を作成した。									
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）									
	☐	A（強）	☐	B（中）	☐	C（弱）	☒	D（非常に弱い）	

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	○ はい ● いいえ	エビデンス評価可能な文献は、日本で消化器癌を対象に行われた単アーム試験2本、膵癌を対象とした市販後調査の中間報告1本、消化器癌を対象とした後ろ向き研究1本、膵癌を対象とした後ろ向き研究1本である。介入12週後の体重増加平均値は、0～2.6kgとばらつきがあり、うち膵癌を対象とした二つの検討では0.9kg、約0kgであった。、骨格筋の指標であるLean Body Mass (LBM)の介入12週後の維持・増加は、単アーム試験では参加した膵癌患者5名全員、後ろ向き研究では膵癌患者9名中2名に認められた。介入12週後の食欲の改善はすべての文献で認められた。体重や骨格筋の維持、及び食欲不振の改善に対して一定の有効性はあると考えるが、他のアウトカムについて有効性が示されておらず、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強いとは言えない。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	○ はい ● いいえ	市販後調査中間報告での介入12週後の体重増加平均値は、非小細胞肺癌 1.6kg (n = 273)、胃癌 1.1kg (n = 294)、大腸癌 1.2kg (n = 222)、膵癌 0.9kg (n = 288)であり、膵癌患者では、他癌種と比較して介入による体重増加作用が減弱している可能性がある。介入に関連する最も高頻度で重篤な有害事象は高血糖（3.4%、膵癌1617名）であることが市販後調査中間報告で示され、望ましくない効果は限定的と考えられた。望ましい効果、及び望ましくない効果、いずれも大きい効果ではないため、その差は小さいと判断する。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：
体重減少や食欲低下は、患者のQOLに関わる重要な因子である。両者を共に改善させるグレリン受容体作動薬は、患者ニーズが高い。
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが，臨床的な推奨とは別に取り扱う）：
評価未実施