

ANNEX

3

システマティックレビューエビデンス のプロファイルとエビデンステーブル

本資料は、『WHO ガイドライン：成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント』（金原出版発行）の ANNEX3 における資料である。
原文より、推奨に関わる重要な項目を抜粋して作成した。

原文は以下の URL より取得可能。

<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/Cancer-pain-guidelines-Annex-3.pdf>

Evidence Profile 1.1. 疼痛緩和の開始時の鎮痛薬

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	オピオイド, NSAIDs, アセトアミノフェン(パラセタモール)	他のオピオイド, NSAIDs, アセトアミノフェン(パラセタモール)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:7~28日)												
2 ^{1,2}	RCT	重大 ^A	N/A	重大ではない	重大 ^B	単一比較研究	オピオイド高効力 83/110 (75%)	オピオイド低効力 49/117(42%)	1.80 (1.42~2.29)	対1000人 -336 (-456~-215)	非常に低い	非常に重要
							オピオイド低効力+NSAID 47/83 (57%)	NSAID 33/79(42%)	1.36 (0.98~1.87)	対1000人 -149 (-301~+4)		
疼痛緩和(連続変数)(28日目, 評価方法:NRS, 0-100[worst] ^C)												
1 ¹	RCT	重大 ^A	N/A	重大 ^D	重大 ^{B,E}	単一研究	オピオイド高効力 110	オピオイド低効力 117	-13 (-87~60)		非常に低い	非常に重要
疼痛軽減の維持												
0									評価できない		-	非常に重要
QOL												
0									評価できない		-	非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価できない		-	重要
有害事象:呼吸抑制												
0									評価できない			重要
有害事象:錯乱(観察期間:14日~1年)												
3 ³⁻⁵	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大 ^E	なし	モルヒネ徐放性製剤: 69/276 (17% ^F)	オキシコドン徐放性製剤: 73/282 (21% ^F)	RR 0.85 (0.50~1.44)	対1000人+26 オキシコドン徐放性製剤で (-75~+85)	中等度	重要
1 ³	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^E	単一研究	計515 ^G		他の薬剤 ^G はすべて有意でなかった ^H		低い	重要

略語 CI: 信頼区間, NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬, RCT: ランダム化比較試験

注釈

- A. 盲検化されていない。
- B. 小規模研究。
- C. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- D. 中央値および範囲データに基づいて推定された効果。
- E. 信頼区間の幅が広い。
- F. メタ解析値。
- G. ブプレノルフィン, フェンタニル, モルヒネ徐放性製剤, オキシコドン徐放性製剤。
- H. 注釈Cに記載されている4つの薬物間のすべてのペアワイズ分析は, 統計的に有意ではなく, 相対リスクの推定値の95%信頼区間は0.58から1.27であった。

Trial

1. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol*; Feb 2016.
2. Strobel E. Drug therapy in severe tumor pain. Comparative study of a new combination preparation versus diclofenac-Na. *Fortschr Med*. 1992.
3. 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*; Dec 2016.
4. Riley, J., Branford, R., Dronney, J., et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*; Feb 2015.
5. 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*; Jun 2016.

Evidence Profile 1.3. 突出痛の治療

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	モルヒネ速放性製剤	モルヒネ徐放性製剤	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:6日)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^A	単一研究	25/34 (74%)	25/34 (74%)	RR 1.00 (0.75~1.33)	対1000人+0 (-210~+210)	低い	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:6日, 評価方法:VAS, 0-100[worst] ^B)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^A	単一研究	34	34	Diff -0.2 (-1.0~0.6)		非常に低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能		-	非常に重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能		-	非常に重要
QOL												
0									評価不能		-	非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価不能		-	非常に重要
有害事象:呼吸抑制												
0 ^B									評価不能			重要
有害事象:錯乱												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^C	単一研究	2/34 (6%) ^D	0/34 (0%)	RR 5.00 (0.25~100)	対1000人+57 (-37~+151)		重要

略語 CI: 信頼区間, Diff: グループ間の差, RCT: ランダム化比較試験

注釈

- A. 小規模研究。
- B. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- C. 信頼区間の幅が広い小規模研究。
- D. モルヒネに起因するものではなかった。

Trial

1. Finn, J. W., Walsh, T. D., MacDonald, N., Bruera, E., Krebs, L. U., Shepard, K. V. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. J Clin Oncol; May 1993.

Evidence Profile 3.1. 徐放性モルヒネ vs. 速放性モルヒネ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	徐放性モルヒネ	速放性モルヒネ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:6~14日, 評価方法:VAS, 0-100 [worst] ^A)												
4 ¹⁻⁴	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	108/111 (97.3%)	111/111 (100%)	RR 0.99 (0.95~1.03)	対1000人+27 (-60~+4)	中等度	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:24時間~14日, 評価方法:VAS, PPI, 0-100 [worst] ^A)												
4 ⁵⁻⁸	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大 ^C	なし	77	73	Diff -0.6 (-5.9~4.8)		中等度	非常に重要
疼痛緩和の速さ(観察期間:6日間, 疼痛コントロールが得られるまでの日数)												
1 ⁶	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^C	単一研究	19	15	Diff -0.4日 (-1.1~0.3)		低い	重要
疼痛緩和の維持												
0									評価不能			非常に重要
QOL(観察期間:8日, 評価方法:EORTC, スケール:0-100 [best])												
1 ⁶	RCT	重大ではない	N/A	重大 ^D	重大 ^C	単一研究	19	15	Diff 9 (-6~24)		非常に低い	非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価不能			非常に重要
有害事象:鎮静(観察期間:2~14日, 評価方法:VAS, 0-100 [worst] ^A)												
2 ^{4,9}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大 ^E	重大 ^C	なし	62	62	Diff 2.9 (-14.2~8.5)		低い	重要
有害事象:呼吸抑制(観察期間:2~14日)												
2 ^{4,10}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	非常に重大 ^F	イベント発生なし	0/63(0%)	0/63(0%)	評価不能		低い	重要

略語 CI: 信頼区間, Diff: グループ間の差, EORTC: 欧州がん研究治療機, N/A: 該当なし, PPI: Present Pain Intensity, RCT: ランダム化比較試験, RR: 相対リスク (log スケール) VAS: 視覚アナログスケール

注釈

- A. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- B. 盲検化されていない, 脱落が多いことに関する重大なリミテーションがある。
- C. サンプルサイズが小さい(かつ/または, 信頼区間の幅が広い)。
- D. EORTCのQOL尺度には, QOLと機能的アウトカムの両方が含まれている。
- E. 有害事象の発現率が報告されていない, 鎮静は尺度で評価している。
- F. サンプルサイズが小さく, 相対効果が評価されていない。

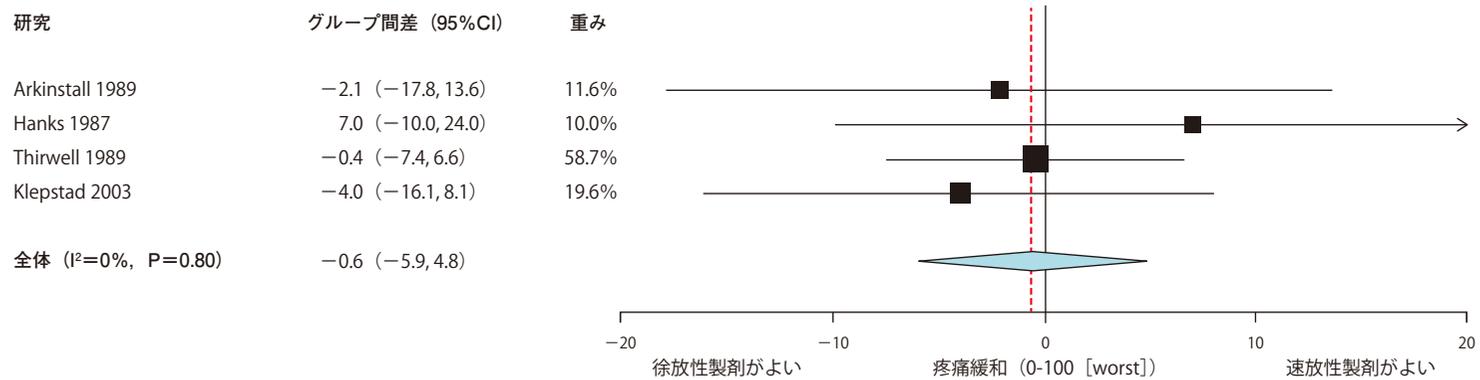
Trial

1. Ventafridda, V., Saita, L., Barletta, L., Sbanotto, A., De Conno, F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. J Pain Symptom Manage; Sep 1989.
2. Knudsen, J., Mortensen, S. M., Eikard, B., Henriksen, H. [Morphine depot tablets compared with conventional morphine tablets in the treatment of cancer pain]. Ugeskr Laeger; Feb 25 1985.
3. Gillette, J. F., Ferme, C., Moisy, N., et al. Double-blind crossover clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine sulfate capsules in patients with cancer-related pain. Clinical Drug Investigation; 1997.
4. Finn, J. W., Walsh, T. D., MacDonald, N., Bruera, E., Krebs, L. U., Shepard, K. V. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. J Clin Oncol; May 1993.
5. Thirlwell, M. P., Sloan, P. A., Maroun, J. A., et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. Cancer; Jun 01 1989.

Trial

6. Klepstad, P., Kaasa, S., Jystad, A., Hval, B., Borchgrevink, P. C. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain*; Jan 2003.
7. Hanks, G. W., Twycross, R. G., Bliss, J. M. Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia*; Aug 1987.
8. Arkininstall, W. W., Goughnour, B. R., White, J. A., Stewart, J. H. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *Cmaj*; Mar 15 1989.
9. Walsh, T. D. Clinical evaluation of slow release morphine tablets. *Advances in Pain Research and Therapy*; 1985.
10. Cundiff, D., McCarthy, K., Savarese, J. J., et al. Evaluation of a cancer pain model for the testing of long-acting analgesics. The effect of MS Contin in a double-blind, randomized crossover design. *Cancer*; Jun 01 1989.

Forest Plot 3.1. 疼痛緩和（連続変数尺度）モルヒネ徐放性製剤 vs. モルヒネ速放性製剤



略語 CI : 信頼区間

各研究のスコアは、0-100 (100=worst) のスケールに統一して変換された。

Evidence Profile 3.2. ヒドロモルフォンの皮下投与（SC） vs. 静脈内投与（IV）

研究数	研究デザイン	確実性の評価					患者数		効果		確実性	重要性
		バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	オピオイドSC	オピオイドIV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)												
0									評価不能		-	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:2日)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^A	単一研究	20	20	Diff 3.0 (-15.1~21.1)		非常に低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能		-	非常に重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能		-	非常に重要
QOL												
0									評価不能		-	非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価不能		-	非常に重要
有害事象:鎮静												
0 ^B									評価不能			重要
有害事象:毒性												
0									評価不能			重要

略語 CI: 信頼区間, Diff: グループ間の差, IV: 静脈内投与, RCT: ランダム化比較試験, SC: 皮下投与

注釈

A. 小規模試験で幅の広い信頼区間による推定を示す。

B. 1つの研究で、VASで評価した鎮静の副作用について報告されている (Moulin, 1991)。しかし、オピオイド治療により両群とも改善した。

Trial

- Moulin, D. E., Kreeft, J. H., Murray-Parsons, N., Bouquillon, A. I. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. Lancet; Feb 23 1991.

Evidence Profile 5.1. ステロイド vs. プラセボ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	ステロイド	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)												
0									評価不能			非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:7~14日, 評価方法:VAS, NRS, ESAS-Pain, 0-100[worst] ^A)												
5 ¹⁻⁵	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	158	147	Net Diff -9.9 (-16.0~-3.8) ^C		中等度	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能			重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能			非常に重要
QOL(観察期間:14日~8週間, 評価方法:FACIT-F, LASA, 0-100[best] ^A)												
3 ^{1,6,7}	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大 ^D	重大ではない	重大 ^E	198	209	Net Diff 12.6 (6.2~19.0) ^F		非常に低い	重要
機能的アウトカム:機能(観察期間:8~14日, 評価方法:FACIT-function, FACT-function, スケール:0-100[best] ^A)												
2 ^{1,5}	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大 ^D	重大 ^G	なし	68	67	Net Diff -0.2 (-2.0~1.6)		非常に低い	重要
機能的アウトカム:身体機能(観察期間:8~14日, 評価方法:FACIT-physical, FACT-physical, スケール:0-100[best] ^A)												
2 ^{1,5}	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大 ^D	非常に重大 ^H	なし	68	67	議論が分かれる ^I		非常に低い	重要
機能的アウトカム:社会的機能(観察期間:8~14日, 評価方法:FACIT-social, FACT-social, スケール:0-100[best] ^A)												
2 ^{1,5}	RCT	重大 ^B	重大ではない	重大 ^D	重大 ^G	なし	68	67	Net Diff -0.2 (-2.4~1.9)		非常に低い	重要
有害事象:消化管出血(観察期間:7日~8週間)												
1 ⁴	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^J	イベント発生なし	0/31(0%)	0/31(0%)	評価不能		非常に低い	重要
有害事象:精神症状(抑うつ, 14日)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^K	単一研究	1/67(1.5%)	1/65(1.5%)	RR 1.00 (0.06~15.2)	対1000人0 (-42~+41)	非常に低い	重要
有害事象:精神症状(不安, 7日)												
1 ³	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^K	単一研究	2/25(8%)	3/22(14%)	RR 0.59 (0.11~3.20)	対1000人-56 (-235~+122)	非常に低い	重要
有害事象:精神症状(精神的な変動, 7日)												
1 ³	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^K	単一研究	2/25(8%)	3/22(14%)	RR 0.59 (0.11~3.20)	対1000人-56 (-235~+122)	非常に低い	重要
有害事象:精神症状(せん妄, 精神病)												
0									評価不能			重要

略語 CI: 信頼区間, ESAS-Pain: Edmonton Symptom Assessment Scale-Pain, FACIT [-F]: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [Fatigue], FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, LASA: Linear Analog Scale Assessment, Net Diff: グループ間の純差, RCT: ランダム化比較試験, VAS: 視覚アナログスケール

注釈

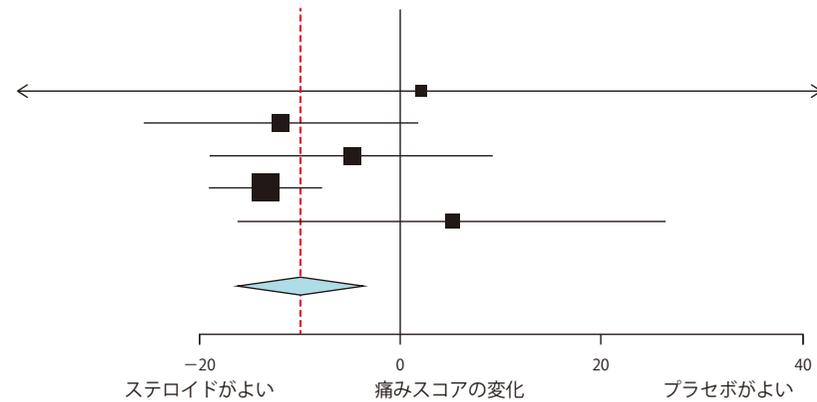
- A. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- B. 主として高い脱落率のため。
- C. ステロイドのほうが良い。
- D. FACTとFACIT（合計）はQOLと機能的アウトカムを混合したQOLの尺度である。このシステムティックレビューチームは、合計点をQOL尺度、関連するサブスコアを機能的アウトカムとして扱った。しかし、これらは正確な機能を測定するわけではない
- E. 2件の研究においてP値があいまい（ <0.05 , <0.01 ）であったことから幅の広いデータが推定された。1件の研究（Popiela 1989, PMID 2483687）では、サブスコアの合計にどのようなスケールが用いられたのかははっきりしない。わかる範囲では0-900のスケールであるが、もっと狭い範囲であったかもしれない。
- F. ステロイドのほうが良い。
- G. 小規模研究。
- H. 矛盾する知見となった小さな試験。結論はできない。
- I. Yennurajalingam 2013（PMID 23897970）は、FACIT-Physicalで有意にステロイド群が良かった。Bruera 2004（PMID 15471656）は、報告データでは有意にプラセボ群のほうが良かったが、FACT Physical Well-beingでは統計学的有意差がないことが示唆された。
- J. 小規模試験。相対効果の推定ができない。
- K. 幅の広い信頼区間が推定された小規模試験である。

Trial

1. Yennurajalingam, S., Frisbee-Hume, S., Palmer, J. L., et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*; Sep 01 2013.
2. Twycross, R. G., Guppy, D. Prednisolone in terminal breast and bronchogenic cancer. *Practitioner*; Jan 1985.
3. Paulsen, O., Klepstad, P., Rosland, J. H., et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*; Oct 10 2014.
4. Bruera, E., Roca, E., Cedaro, L., Carraro, S., Chacon, R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep*; Jul-Aug 1985.
5. Bruera, E., Moyano, J. R., Sala, R., et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*; Oct 2004.
6. Popiela, T., Lucchi, R., Giongo, F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*; Dec 1989.
7. Della Cuna, G. R., Pellegrini, A., Piazzini, M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*; Dec 1989.

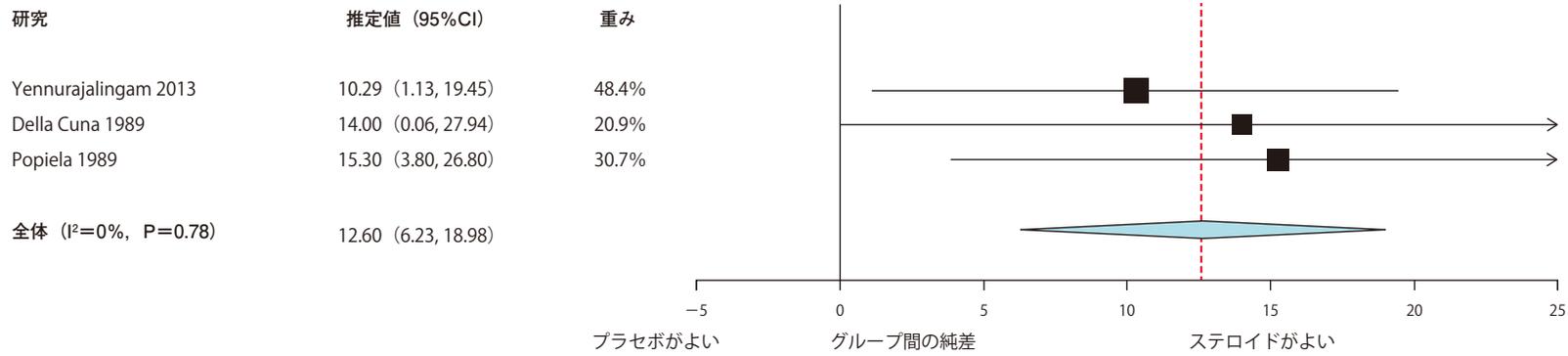
Forest Plot 5.1.1. 疼痛緩和（連続変数尺度）ステロイド vs. プラセボ

研究	推定値 (95%CI)	重み
Bruera 2004	2.00 (-38.00, 42.00)	2.28%
Yennurajalingam 2013	-11.80 (-25.44, 1.84)	16.8%
Paulsen 2014	-4.80 (-18.75, 9.15)	16.2%
Bruera 1985	-13.30 (-18.77, -7.83)	57.0%
Twycross 1985	5.20 (-16.00, 26.40)	7.69%
全体 ($I^2=16.13%$, $P=0.39$)	-9.90 (-16.01, -3.79)	



略語 CI: 信頼区間

Forest Plot 5.1.1.QOL (連続変数尺度) ステロイド vs. プラセボ



研究のスコアは、0-100 (100 = best) のスケールに統一して変換された。

Evidence Profile 5.2.1. ビスホスホネート vs. プラセボ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要度
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	ビスホスホネート	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数), 完全制御(観察期間:24週~6カ月)												
3 ¹⁻³	RCT	重大ではない	重大ではない	重大 ^A	重大ではない	なし	22/84 (27% ^B)	14/88(16% ^B)	RR 1.61 (0.89~2.63)	対1000人+97 (-18~+306)	中等度	非常に重要
疼痛緩和(カテゴリ変数), 改善(観察期間:4週~48カ月, 評価方法:PPI, スケール:0-100[worst] ^C)												
4 ⁴⁻⁷	RCT	重大ではない	重大ではない	重大 ^A	重大ではない	なし	61/210(22% ^B)	50/232(16% ^B)	RR1.24 (0.90~1.71)	対1000人+38 (-16~+113)	中等度	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:1~96週)												
14 ⁷⁻²⁰	RCT	重大ではない	重大ではない	重大 ^A	重大ではない	なし	1174	1196	Net Diff -11.8 (-17.6~-6.12), ビスホスホネートのほうが有効		中等度	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能			重要
疼痛軽減の維持(観察期間:3年)												
1 ²¹	RCT	重大 ^D	N/A	重大ではない	重大ではない	単一研究	283	286	HR 1.27 (0.84~1.92) 3.4 vs. 5.5カ月		低い	非常に重要
すべての骨関連事象(観察期間:1~7年)												
20 ^{8-11,14,20, 22-34,40}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	すべての骨関連事象(RR) 1571/3569 (44% ^{B,F})	1621/2989 (54% ^{B,G})	RR 0.81 (0.76~0.86)	対1000人-104 (-130~-76)	中等度	重要
							すべての骨関連事象(HR) 1604	1325	HR 0.71 (0.61~0.84)			
骨関連事象, 骨折(観察期間:27週~72カ月)												
12 ^{9-11,14,20, 24,26,27,34-37}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	386/1972 (20% ^{B,H})	467/1561 (30% ^{B,J})	RR 0.75 (0.67~0.84)	対1000人-58 (-77~-37)	中等度	重要
骨関連事象, 脊髄圧迫(観察期間:27週~72カ月)												
8 ^{9-11,14,24,27, 34,36}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	42/1464 (2.9% ^{B,J})	50/1211 (4.1% ^{B,K})	RR 0.74 (0.49~1.12) ^L	対1000人-11 (-21~+4)	中等度	重要
骨関連事象, 放射線照射(観察期間:6カ月~3年)												
12 ^{9,10,14,24,26,2 7,28,30,34,35,37,38}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	471/1944 (24% ^{B,M})	573/1694 (34% ^{B,N})	RR 0.71 (0.63~0.81)	対1000人-76 (-102~-47)	中等度	重要
骨関連事象, 骨転移部に対する手術(観察期間:27週~2年)												
9 ^{9,10,14,27,30,34, 35,37,39}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	77/1744 (4.4% ^{B,O})	110/1488 (7.4% ^{B,P})	RR 0.62 (0.44~0.89) ^Q	対1000人-22 (-36~-1)	中等度	重要

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要度
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	ビスホスホネート	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
骨関連事象、高カルシウム血症(観察期間:6カ月~3年)												
13 ^{9-11,14,25-28,30,34,35,37,38}	RCT	重大 ^E	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	81/1497 (5.4% ^{B,R})	188/1522 (12% ^{B,S})	RR 0.47 (0.37~0.60) ^T	対1000人-59 (-71~-43)	中等度	重要
QOL(観察期間:6カ月~2年, 評価方法: EORTC QLQ-C30, FACT-P, スケール:0-100 [best] ^B)												
5 ^{7,11,20,21,29}	RCT	重大ではない	重大 ^U	重大 ^V	重大 ^W	なし	3521	3005	Net Diff 8 (-6~22), ビスホスホネートの ほうが有効		非常に低い	非常に重要
QOL(観察期間:59カ月, WHOパフォーマンスステータス(PS)が1以上悪化)												
1 ²¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大ではない	単一研究	79/155(51%)	98/156(63%)	RR 0.81 (0.67~0.99) HR 0.71 (0.56~0.92), ビスホスホネートの ほうが有効		中等度	非常に重要
機能的アウトカム(観察期間:24カ月, 評価方法: ECOG PS, スケール:0-100 [best] ^B)												
1 ¹⁴	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^X	単一研究	119	104	Net Diff -7.7 (-17.0~1.7), パミドロン酸 のほうが有効		低い	重要
機能的アウトカム(観察期間:24カ月, 評価方法: FACT-Pの身体的健康状態, スケール:0-100 [best] ^B)												
1 ²⁸	RCT	重大 ^X	N/A	重大 ^V	重大 ^Y	単一研究	2993	2901	Diff 1.4 (0.5~3.3) ^Z , パミドロン酸 のほうが有効		非常に低い	重要
機能的アウトカム(観察期間:24カ月, 評価方法: FACT-Pの社会的健康状態, スケール:0-100 [best] ^B)												
1 ²⁸	RCT	重大 ^X	N/A	重大 ^V	重大 ^Y	単一研究	3000	2914	Diff 1.8 (1.0~2.6) ^Z , パミドロン酸 のほうが有効		非常に低い	重要
機能的アウトカム(観察期間:24カ月, 評価方法: FACT-Pの機能的健康状態, スケール:0-100 [best] ^B)												
1 ²⁸	RCT	重大 ^X	N/A	重大 ^V	重大 ^Y	単一研究	3000	2914	Diff 1.8 (0.6~2.9) ^Z , パミドロン酸 のほうが有効		非常に低い	重要
有害事象:顎骨壊死(1~4年)												
4 ^{6,19,24,34}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大 ^{AA}	イベント発生なし	0/460 (0%)	0/450 (0%)	評価不能		低い	重要

略語 CI: 信頼区間, Diff: グループ間の差, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire Core-30, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, HR: ハザード比, N/A: 該当なし, Net Diff: グループ間の純差, PPI: Present Pain Intensity, RCT: ランダム化比較試験, RR: 相対リスク (log スケール),

注釈

- A. がん疼痛全体の評価か骨転移による痛みか不明確。
- B. メタ解析値。
- C. スケールは必要に応じて 0-100 に変換された。
- D. 非盲検。
- E. 盲検化されていない、割り付けコンシールメント（隠蔽化）が不十分、報告が不十分といった問題点。
- F. 中央値 45%（範囲 4.6 ~ 60）
- G. 中央値 54%（範囲 5.3 ~ 91）
- H. 中央値 15%（範囲 0 ~ 45）
- I. 中央値 21%（範囲 3.2 ~ 54）
- J. 中央値 3.0%（範囲 0 ~ 3.8）
- K. 中央値 4.0%（範囲 1.7 ~ 12）
- L. パミドロン酸は RR 1.07（0.60 ~ 1.90）で有意差なしだが、ゾレドロン酸は RR 0.52（0.27 ~ 0.99）で有意差あり。しかしながら、両研究セットの効果量には有意差を認めなかった（ $P=0.072$ ）。
- M. 中央値 20%（範囲 8.8 ~ 40）
- N. 中央値 32%（範囲 7.8 ~ 48）
- O. 中央値 4.3%（範囲 0 ~ 7.1）
- P. 中央値 6.7%（範囲 0.9 ~ 12）
- Q. パミドロン酸の研究では統計学的有意差あり、ゾレドロン酸の研究では有意差なしであった（ビスホスネート間比較、 $P=0.041$ ）。5.2.2 骨関連事象の転移部に対する手術のフォレストプロットを見よ。
- R. 中央値 4.4%（範囲 0 ~ 24）
- S. 中央値 10%（範囲 1.1 ~ 35）
- T. 3つの薬剤の研究間で有意差はなかったが、ゾレドロン酸の3つの研究では統計学的有意差はなかったものの、他の2つの薬剤と比較して効果が大きかった（ $P=0.072$ ）。5.2.2 骨関連事象の高カルシウム血症のフォレストプロットを見よ。
- U. 正規化群間差に大きな幅がある。-3.2 ~ 31（100が最高の値）。有意な不均一性。
- V. EORTC と FACT（トータルスコア）は QOL と機能的アウトカムの両方の概念を合わせた QOL を測定している。システマティックレビューでは、トータルスコアを QOL、関連のあるサブスコアを機能的アウトカムとして扱った。しかし、機能を測定するしっかりとしたツールではない。
- W. 非常に不正確。2件の研究は、中央値と範囲の報告のみにとどまっている。
- X. 小規模研究。
- Y. 盲検化されていない、報告が不十分といった問題点。
- Z. グループ間の差と信頼区間は報告されている数値から計算した。しかし、有意差はないと示唆。
- AA. 評価不能。

Trial

1. Siris, E. S., Hyman, G. A., Canfield, R. E. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med*; Mar 1983.
2. Kylmala, T., Tammela, T., Risteli, L., Risteli, J., Taube, T., Elomaa, I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type 1 collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer*; 1993.
3. Elomaa, I., Kylmala, T., Tammela, T., Viitanen, J., Ottelin, J., Ruutu, M., Jauhiainen, K., Ala-Opas, M., Roos, L., Seppanen, J., et al., . Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol*; 1992.
4. Vinholes, J. J., Purohit, O. P., Abbey, M. E., Eastell, R., Coleman, R. E.. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol*; Dec 1997.
5. Smith, J. A., Jr.. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*; Jan 1989.
6. Meulenbeld, H. J., van Werkhoven, E. D., Coenen, J. L., Creemers, G. J., Loosveld, O. J., de Jong, P. C., Ten Tije, A. J., Fossa, S. D., Polee, M., Gerritsen, W., Dalesio, O., de Wit, R.. Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro). *Eur J Cancer*; Nov 2012.
7. Ernst, D. S., Tannock, I. F., Winquist, E. W., Venner, P. M., Reyno, L., Moore, M. J., Chi, K., Ding, K., Elliott, C., Parulekar, W.. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*; Sep 01 2003.
8. Zaghoul, M. S., Boutrus, R., El-Hossieny, H., Kader, Y. A., El-Attar, I., Nazmy, M.. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*; Aug 2010.
9. Theriault, R. L., Lipton, A., Hortobagyi, G. N., Leff, R., Gluck, S., Stewart, J. F., Costello, S., Kennedy, I., Simeone, J., Seaman, J. J., Knight, R. D., Mellars, K., Heffernan, M., Reitsma, D. J.. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Ardea Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*; Mar 1999.

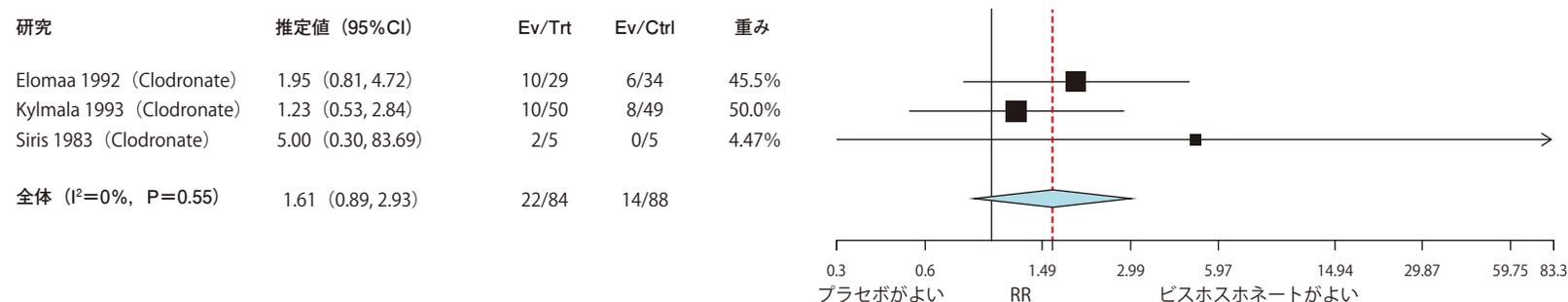
Trial

10. Small, E. J., Smith, M. R., Seaman, J. J., Petrone, S., Kowalski, M. O. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*; Dec 01 2003.
11. Robertson, A. G., Reed, N. S., Ralston, S. H. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*; Sep 1995.
12. Piga, A., Bracci, R., Ferretti, B., Sandri, P., Nortilli, R., Acito, L., Pancotti, A., Di Furia, L., Carle, F., Cellerino, R. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*; Jun 1998.
13. O'Rourke, N., McCloskey, E., Houghton, F., Huss, H., Kanis, J. A. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol*; Apr 1995.
14. Lipton, A., Theriault, R. L., Hortobagyi, G. N., Simeone, J., Knight, R. D., Mellars, K., Reitsma, D. J., Heffernan, M., Seaman, J. J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*; Mar 01 2000.
15. Ernst, D. S., MacDonald, R. N., Paterson, A. H., Jensen, J., Brasher, P., Bruera, E. A double-blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage*; Jan 1992.
16. Ernst, D. S., Brasher, P., Hagen, N., Paterson, A. H., MacDonald, R. N., Bruera, E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage*; Jun 1997.
17. Tubiana-Hulin, M., Beuzeboc, P., Mauriac, L., Barbet, N., Frenay, M., Monnier, A., Pion, J. M., Switsers, O., Misset, J. L., Assadourian, S., Bessa, E. [Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. *Bull Cancer*; Jul 2001.
18. Martoni, A., Guaraldi, M., Camera, P., Biagi, R., Marri, S., Beghe, F., Pannuti, F. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphonate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology*; 1991.
19. Broom, R. J., Hinder, V., Sharples, K., Proctor, J., Duffey, S., Pollard, S., Fong, P. C., Forgeson, G., Harris, D. L., Jameson, M. B., O'Donnell, A., North, R. T., Deva, S., Hanning, F. J., Grey, A., Findlay, M. P. Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: a randomized first-line phase II trial. *Clin Genitourin Cancer*; Feb 2015.
20. Diel, I. J., Body, J. J., Lichinitser, M. R., Kreuser, E. D., Dornoff, W., Gorbunova, V. A., Budde, M., Bergstrom, B. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer*; Jul 2004.
21. Dearnaley, D. P., Sydes, M. R., Mason, M. D., Stott, M., Powell, C. S., Robinson, A. C., Thompson, P. M., Moffat, L. E., Naylor, S. L., Parmar, M. K. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst*; Sep 03 2003.
22. Zarogoulidis, K., Boutsikou, E., Zarogoulidis, P., Eleftheriadou, E., Kontakiotis, T., Lithoxopoulou, H., Tzanakakis, G., Kanakis, I., Karamanos, N. K. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer*; Oct 01 2009.
23. Wang, Y., Tao, H., Yu, X., Wang, Z., Wang, M. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*; May 2013.
24. Rosen, L. S., Gordon, D., Tchekmedyan, S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., de Souza, P., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D., Seaman, J. J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*; Aug 15 2003.
25. Murakami, H., Yamanaka, T., Seto, T., Sugio, K., Okamoto, I., Sawa, T., Hirashima, T., Takeda, K., Atagi, S., Fukuoka, M., Nakanishi, Y., Nakagawa, K., Yamamoto, N. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer. *West Japan Oncology Group. Cancer Sci*; Aug 2014.
26. Kristensen, B., Ejlertsen, B., Groenvold, M., Hein, S., Loft, H., Mouridsen, H. T. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med*; Jul 1999.
27. Kohno, N., Aogi, K., Minami, H., Nakamura, S., Asaga, T., Iino, Y., Watanabe, T., Goessl, C., Ohashi, Y., Takashima, S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*; May 20 2005.
28. Kanis, J. A., Powles, T., Paterson, A. H., McCloskey, E. V., Ashley, S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone*; Dec 1996.
29. James, N., Pirrie, S., Pope, A., Barton, D., Andronis, L., Goranitis, I., Collins, S., McLaren, D., O'Sullivan, J., Parker, C., Porfiri, E., Staffurth, J., Stanley, A., Wylie, J., Beesley, S., Birtle, A., Brown, J., Chakraborti, P., Russell, M., Billingham, L. TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technol Assess*; Jul 2016.
30. Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Porter, L., Blayney, D., Lipton, A., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J. F., Seaman, J., Knight, R. D. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med*; Dec 12 1996.
31. Heras, P., Kritikos, K., Hatzopoulos, A. P. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*; Nov 2009.
32. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitzer, M., Lazarev, A., Pecherstorfer, M., Bell, R., Tripathy, D., Bergstrom, B. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*; Mar 22 2004.
33. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitzer, M. R., Kreuser, E. D., Dornoff, W., Gorbunova, V. A., Budde, M., Bergstrom, B. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*; Sep 2003.
34. Pan, Y., Jin, H., Chen, W., Yu, Z., Ye, T., Zheng, Y., Weng, Z., Wang, F. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol*; Dec 2014.
35. van Holten-Verzantvoort, A. T., Kroon, H. M., Bijvoet, O. L., Cleton, F. J., Beex, L. V., Blijham, G., Hermans, J., Neijt, J. P., Papapoulos, S. E., Sleeboom, H. P., et al., . Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*; Mar 1993.
36. Ueno, S., Mizokami, A., Fukagai, T., Fujimoto, N., Oh-Oka, H., Kondo, Y., Arai, G., Ide, H., Horie, S., Ueki, O., Kawaguchi, K., Shimamura, M., Orito, M., Ishida, T., Ikeda, D., Namiki, M. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res*; Sep 2013.
37. van Holten-Verzantvoort, A. T., Bijvoet, O. L., Cleton, F. J., Hermans, J., Kroon, H. M., Harinck, H. I., Vermey, P., Elte, J. W., Neijt, J. P., Beex, L. V., et al., . Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet*; Oct 31 1987.

Trial

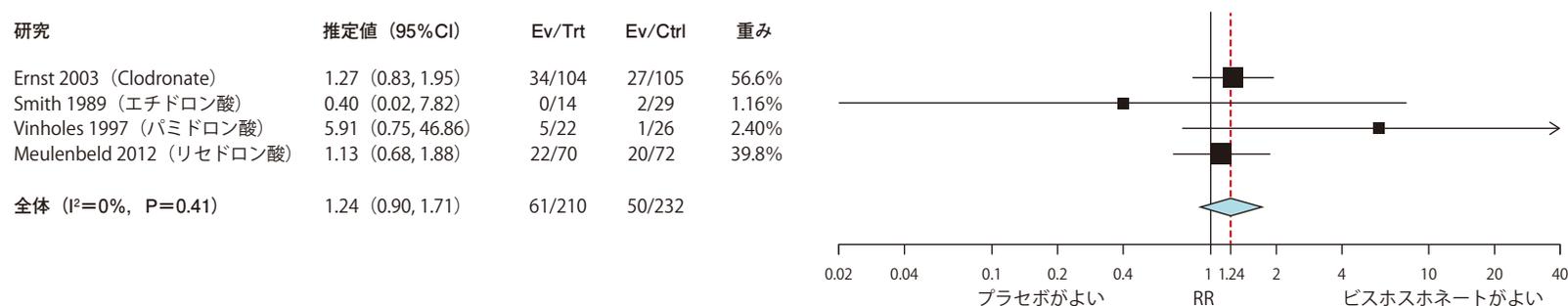
38. Paterson, A. H., Powles, T. J., Kanis, J. A., McCloskey, E., Hanson, J., Ashley, S.. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol; Jan 1993.
39. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W., Jr., Major, P., Eisenberg, P. D., Provencher, L., Kaminski, M., Simeone, J., Seaman, J., Chen, B. L., Coleman, R. E.. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer; Jan 01 2004.
40. Smith, M. R., Halabi, S., Ryan, C. J., Hussain, A., Vogelzang, N., Stadler, W., Hauke, R. J., Monk, J. P., Saylor, P., Bhoopalam, N., Saad, F., Sanford, B., Kelly, W. K., Morris, M., Small, E. J.. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol; Apr 10 2014.
39. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W., Jr., Major, P., Eisenberg, P. D., Provencher, L., Kaminski, M., Simeone, J., Seaman, J., Chen, B. L., Coleman, R. E.. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer; Jan 01 2004.
40. Smith, M. R., Halabi, S., Ryan, C. J., Hussain, A., Vogelzang, N., Stadler, W., Hauke, R. J., Monk, J. P., Saylor, P., Bhoopalam, N., Saad, F., Sanford, B., Kelly, W. K., Morris, M., Small, E. J.. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol; Apr 10 2014.

Forest Plot 5.2.1.1. 完全疼痛制御 (カテゴリ変数) ビスホスホネート vs. プラセボ



略語 CI : 信頼区間, Ctrl : 対照群 (プラセボ), Ev : イベント発生 (疼痛緩和), RR : 相対リスク (log スケール), Trt : 治療群 (ビスホスホネート)

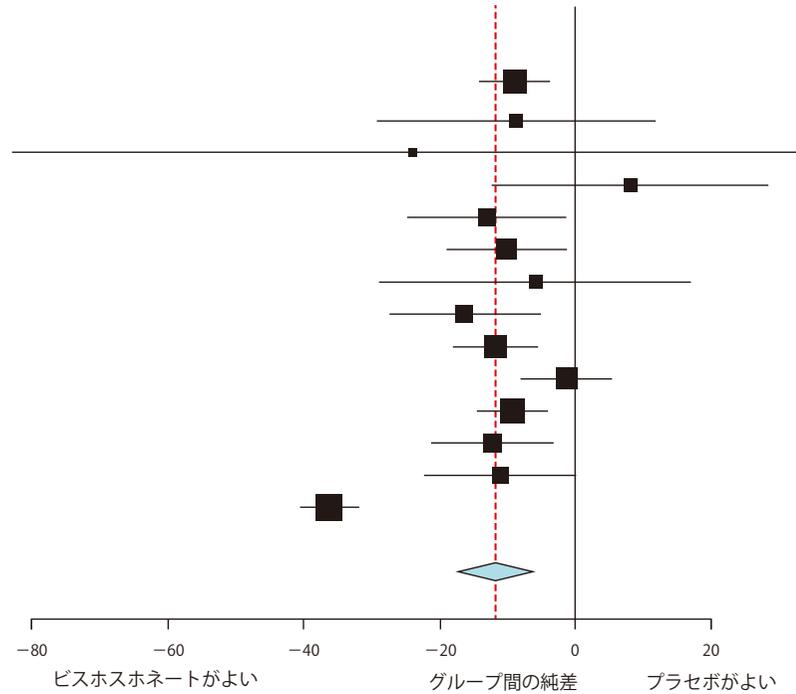
Forest Plot 5.2.1.2. 疼痛緩和 (カテゴリ変数) ビスホスホネート vs. プラセボ



略語 CI : 信頼区間, Ctrl : 対照群 (プラセボ), Ev : イベント発生 (疼痛改善), RR : 相対リスク (log スケール), Trt : 治療群 (ビスホスホネート)

Forest Plot 5.2.1.3. 疼痛緩和（連続変数）ビスホスホネート vs. プラセボ

研究	推定値 (95%CI)	重み
Ernst 1992 (Clodronate)	-8.90 (-14.19, -3.61)	9.55%
Ernst 1997 (Clodronate)	-8.80 (-29.18, 11.58)	4.49%
Piga 1998 (Clodronate)	-24.00 (-82.84, 34.84)	0.87%
O'Rourke 1995 (Clodronate)	8.00 (-12.27, 28.27)	4.51%
Robertson 1995 (Clodronate)	-13.00 (-24.74, -1.26)	7.24%
Ernst 2003 (Clodronate)	-10.20 (-18.93, -1.47)	8.38%
Martoni 1991 (Clodronate)	-6.00 (-28.99, 16.99)	3.88%
Tubiana-Hulin 2001 (Clodronate)	-16.30 (-27.44, -5.16)	7.46%
Diel 2004 (イバンドロン酸)	-11.75 (-17.91, -5.59)	9.29%
Small 2003 (パミドロン酸)	-1.30 (-8.03, 5.43)	9.10%
Lipton 2000 (パミドロン酸)	-9.30 (-14.37, -4.23)	9.62%
Theriault 1999 (パミドロン酸)	-12.22 (-21.10, -3.34)	8.32%
Broom 2015 (ゾレドロン酸)	-11.00 (-22.19, 0.19)	7.44%
Zaghloul 2010 (ゾレドロン酸)	-36.20 (-40.40, -32.00)	9.85%
全体 ($I^2=83.11\%$, $P<0.01$)	-11.84 (-17.57, -6.12)	

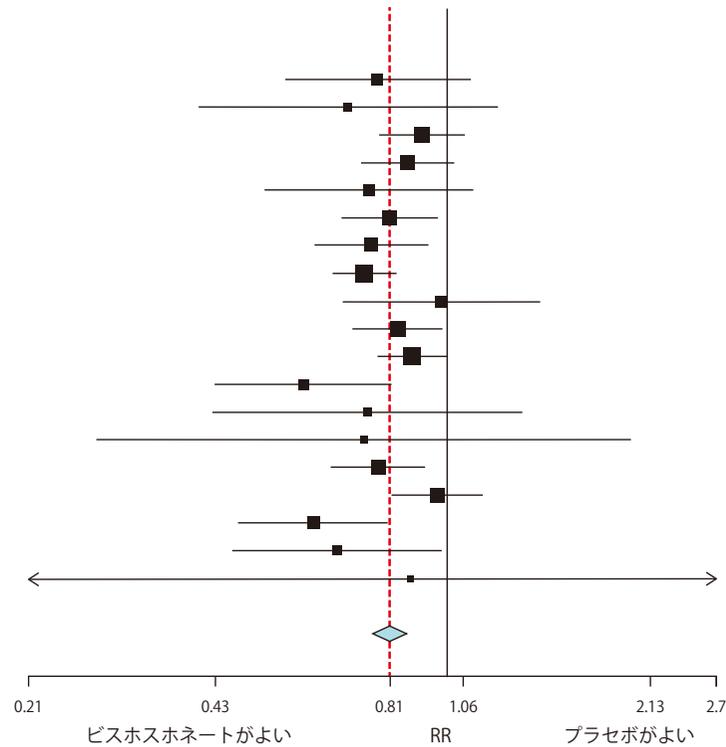


略語 CI : 信頼区間

各研究のスコアは, 0-100 (100=worst) のスケールに統一して変換された

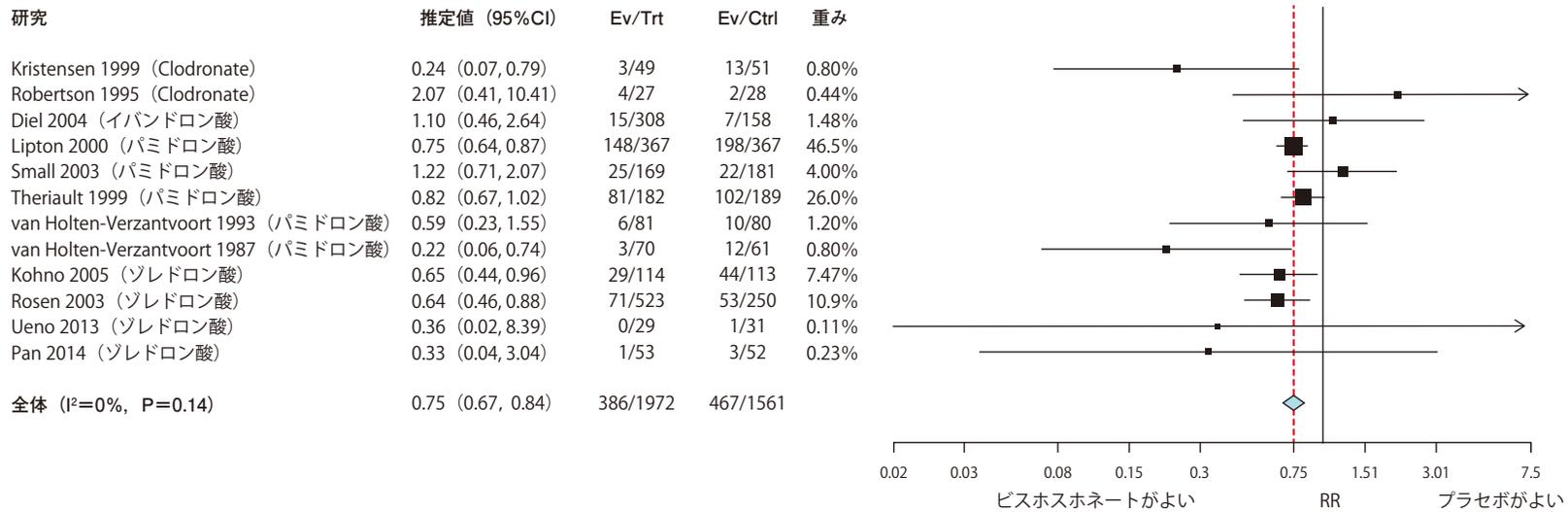
Forest Plot 5.2.1.4. すべての骨関連事象 ビスホスホネート vs. プラセボ

研究	推定値 (95%CI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl	重み
Kanis 1996 (Clodronate)	0.77 (0.55, 1.09)	29/66	38/67	2.78%
Kristensen 1999 (Clodronate)	0.69 (0.40, 1.20)	14/49	21/51	1.17%
Body 2003 (イバンドロン酸)	0.91 (0.78, 1.07)	174/308	98/158	9.04%
Body 2004 (イバンドロン酸)	0.87 (0.73, 1.03)	130/287	145/277	8.19%
Heras 2009 (イバンドロン酸)	0.75 (0.51, 1.10)	27/75	36/75	2.29%
Tripathy 2004 (イバンドロン酸)	0.81 (0.68, 0.97)	144/292	87/143	7.84%
Hortobagyi 1996 (パミドロン酸)	0.76 (0.62, 0.93)	79/185	110/195	6.24%
Lipton 2000 (パミドロン酸)	0.74 (0.66, 0.83)	194/367	263/367	12.3%
Small 2003 (パミドロン酸)	0.98 (0.68, 1.40)	42/169	46/181	2.53%
Theriault 1999 (パミドロン酸)	0.83 (0.71, 0.98)	102/182	127/189	8.63%
James 2016 (ゾレドロン酸)	0.88 (0.78, 0.99)	203/376	234/381	11.7%
Kohno 2005 (ゾレドロン酸)	0.59 (0.42, 0.82)	35/114	59/113	3.02%
Murakami 2014 (ゾレドロン酸)	0.75 (0.42, 1.32)	14/48	18/46	1.10%
Pan 2014 (ゾレドロン酸)	0.74 (0.27, 1.97)	6/53	8/52	0.38%
Rosen 2003 (ゾレドロン酸)	0.78 (0.65, 0.92)	190/523	117/250	7.92%
Smith 2014 (ゾレドロン酸)	0.96 (0.82, 1.14)	147/323	152/322	8.41%
Wang 2013 (ゾレドロン酸)	0.61 (0.46, 0.80)	25/45	41/45	4.01%
Zaghoul 2010 (ゾレドロン酸)	0.67 (0.45, 0.98)	12/20	18/20	2.25%
Zarogoulidis 2009 (ゾレドロン酸)	0.87 (0.20, 3.76)	4/87	3/57	0.17%
全体 ($I^2=27.2\%$, $P=0.22$)	0.81 (0.76, 0.86)	1571/3569	1621/2989	



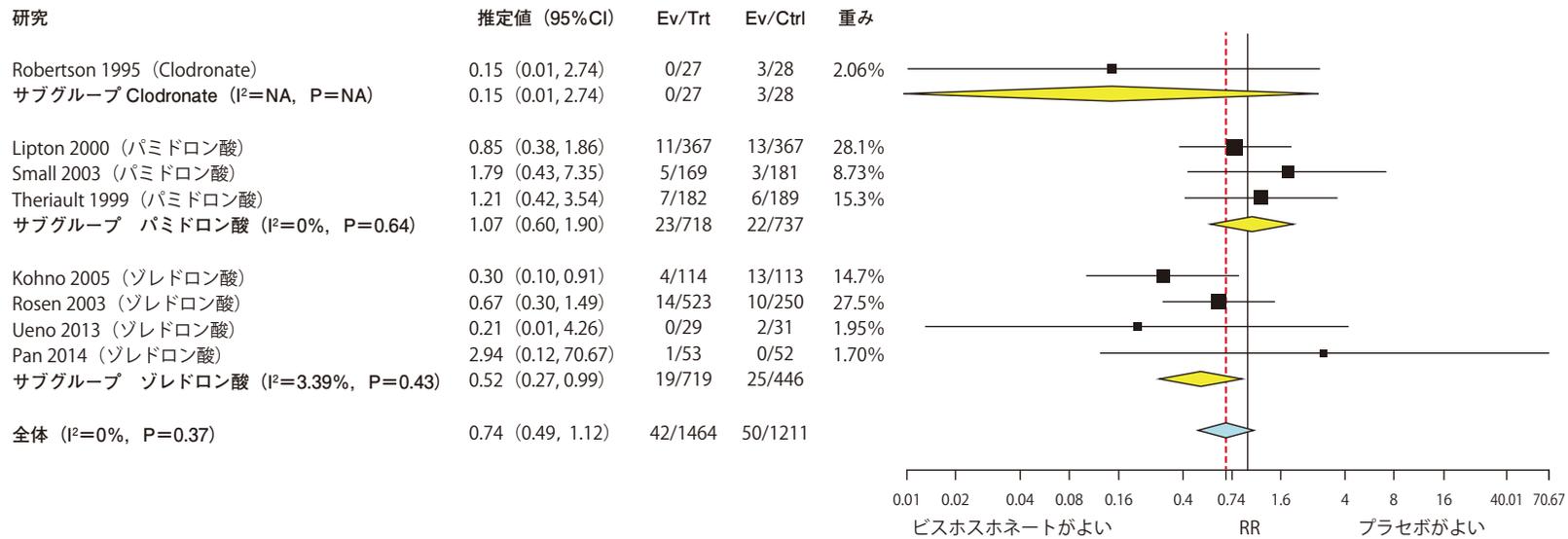
略語 CI : 信頼区間, Ctrl : 対照群 (プラセボ), Ev : イベント (骨関連事象), RR : 相対リスク (log スケール), Trt : 治療群 (ビスホスホネート)

Forest Plot 5.2.1.5. 骨関連事象（骨折）ビスホスホネート vs. プラセボ

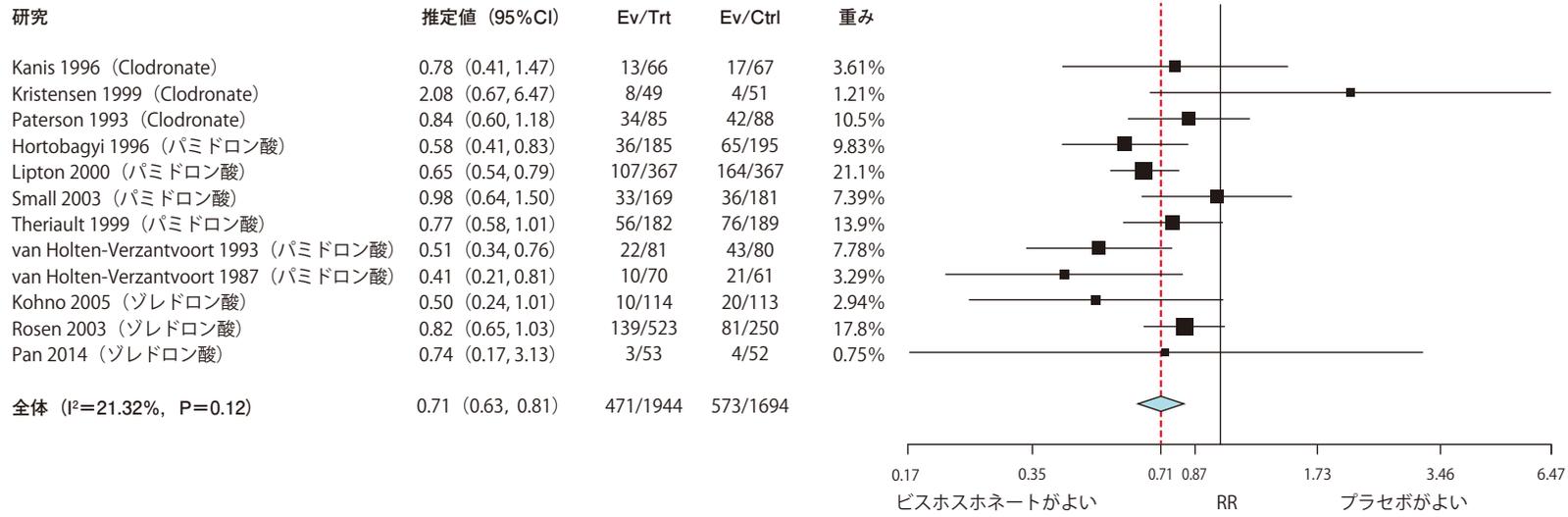


略語 CI: 信頼区間, Ctrl: 対照群 (プラセボ), Ev: イベント (骨関連事象), RR: 相対リスク (log スケール), Trt: 治療群 (ビスホスホネート)

Forest Plot 5.2.1.6. 骨関連事象（脊髄圧迫）ビスホスホネート vs. プラセボ

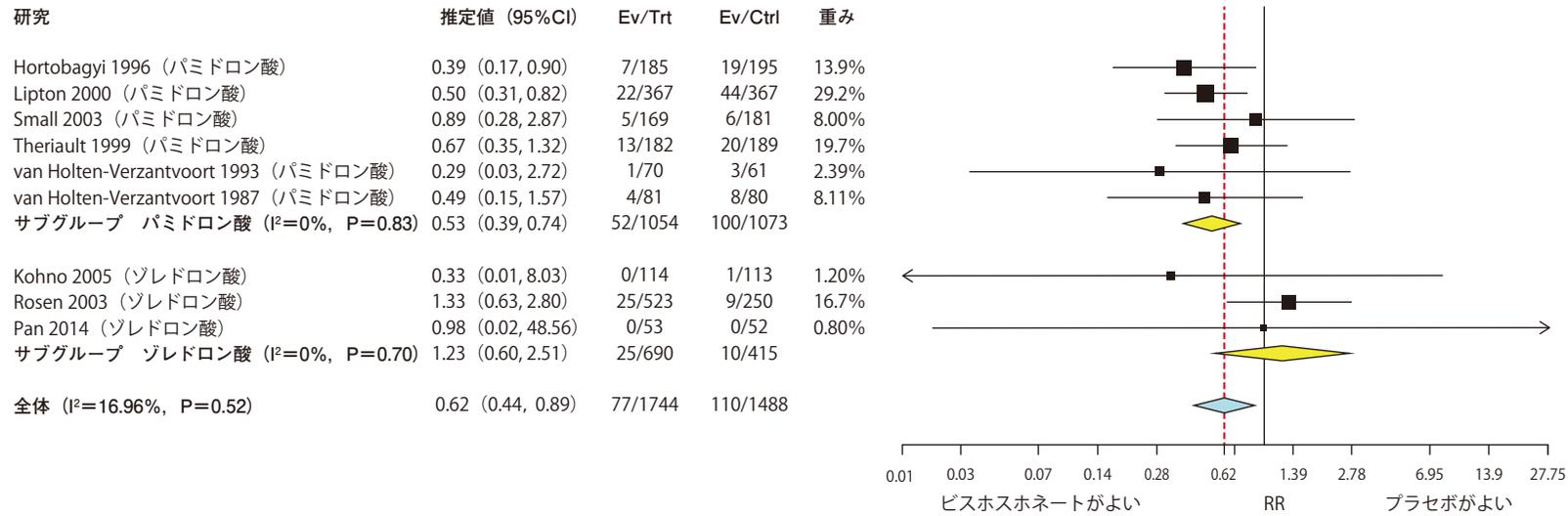


Forest Plot 5.2.1.7. 骨関連事象（放射線照射）ビスホスホネート vs. プラセボ



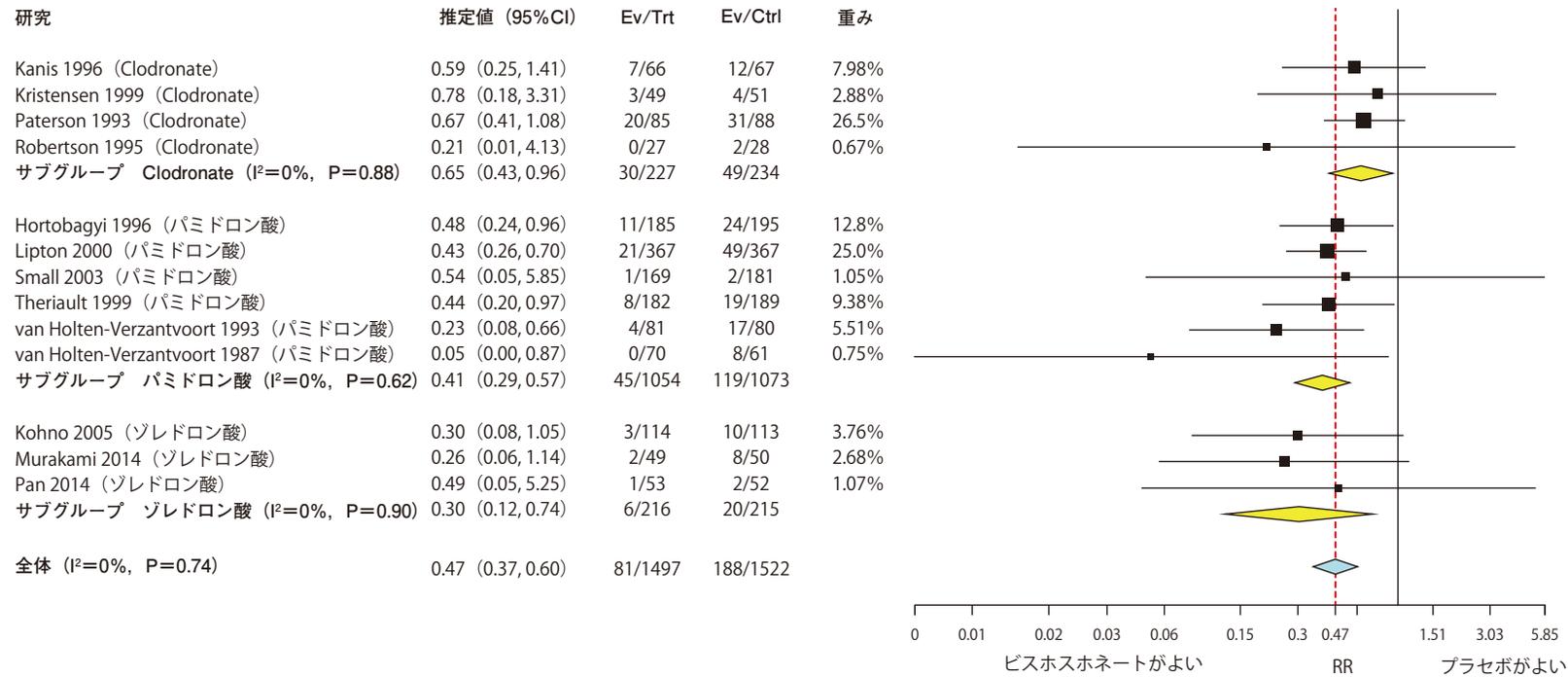
略語 CI：信頼区間，Ctrl：対照群（プラセボ），Ev：イベント（骨関連事象），RR：相対リスク（log スケール），Trt：治療群（ビスホスホネート）

Forest Plot 5.2.1.8. 骨関連事象（骨転移部に対する手術）ビスホスホネート vs. プラセボ



略語 CI : 信頼区間, Ctrl : 対照群 (プラセボ), Ev : イベント (骨関連事象), RR : 相対リスク (log スケール), Trt : 治療群 (ビスホスホネート)

Forest Plot 5.2.1.9. 骨関連事象（高カルシウム血症）ビスホスホネート vs. プラセボ



略語 CI : 信頼区間, Ctrl : 対照群 (プラセボ), Ev : イベント (骨関連事象), RR : 相対リスク (log スケール), Trt : 治療群 (ビスホスホネート)

Evidence Profile 5.2.2. ビスホスホネート間の比較

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要度
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	clodronate (C) イバンドロン酸 (I)	パミドロン酸 (P) ゾレドロン酸 (Z)	clodronate (C) イバンドロン酸 (I)	パミドロン酸 (P) ゾレドロン酸 (Z)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:6カ月~2年)												
2 ^{1,2}	RCT	重大 ^A	重大ではない	重大ではない	重大ではない	研究が不足している ^B	C 212 (1件の研究) I 65 (1件の研究)	P 171 (2件の研究) Z 60 (1件の研究)	C 56/212 (26%) I 4/65 (6%)	P 40/171 (22% ^C) Z 9/60 (15%)	低い	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:6カ月~3年, 評価方法:BPI, VAS, 0-100[worst])												
3 ²⁻⁴	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大ではない	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 731 (2件の研究)	P 62 (1件の研究) Z 774 (3件の研究)	変化量: C -3.6(-4.5~2.7) I -3.3(-4.2~2.4)	変化量: P -4.2 (-4.9~-3.5) Z -5.0 (-5.5~-4.4)	低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能	評価不能		重要
疼痛軽減の維持(観察期間:6カ月~3年)												
2 ^{2,3}	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^E	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 65 (1件の研究)	P 62 (1件の研究) Z 129 (2件の研究)	維持期間: C 13(nd)カ月 I 5.5(4.9~6.0)カ月	維持期間: P 5.2(4.7~5.7)カ月 Z 7.4(4.1~10.6) ^F カ月	非常に低い	非常に重要
すべての骨関連事象(観察期間:3カ月~3年)												
2 ^{3,6}	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 27 (1件の研究)	P 0 Z 95 (2件の研究)	C 14/68 (21%) I 7/27 (26%)	P nd Z 71/95 (18% ^C)	非常に低い	重要
骨関連事象, 骨折(観察期間:3カ月~3年)												
4 ¹⁻⁴	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 280 (2件の研究) I 796 (2件の研究)	P 171 (2件の研究) Z 826 (3件の研究)	C 38/280 (11% ^G) I 119/769 (21% ^G)	P 37/171(27% ^C) ^H Z 109/826(10% ^C)	非常に低い	重要
骨関連事象, 脊髄圧迫(観察期間:3カ月~3年)												
3 ²⁻⁴	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 769 (2件の研究)	P 62 (1件の研究) Z 826 (3件の研究)	C 1/68 (1.5% ^I) I 23/769 (2.9% ^C)	P 7/62 (11%) Z 27/826 (3.1% ^C)	非常に低い	重要
骨関連事象, 放射線照射(観察期間:3カ月~3年)												
2 ^{3,4}	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 704 (1件の研究)	P 0 Z 766 (2件の研究)	C 7/68 (10% ^J) I 210/704 (30%)	P nd Z 194/766 (18% ^C)	非常に低い	重要

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要度
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接的性	不精確	その他の考慮事項	clodronate (C) イバンドロン酸 (I)	パミドロン酸 (P) ゾレドロン酸 (Z)	clodronate (C) イバンドロン酸 (I)	パミドロン酸 (P) ゾレドロン酸 (Z)		
骨関連事象、骨転移部に対する手術(観察期間:3カ月～3年)												
3 ²⁻⁴	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 769 (2件の研究)	P 62 (1件の研究) Z 826 (3件の研究)	C 0/68 (0%) ^I I 45/769 (5.9%) ^C	P 4/62(6.5%) Z 35/826(3.8%) ^C	非常に低い	重要
骨関連事象、高カルシウム血症(観察期間:3カ月～3年)												
3 ²⁻⁴	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大 ^G	研究が不足している ^B	C 68 (1件の研究) I 769 (2件の研究)	P 62 (1件の研究) Z 826 (3件の研究)	C 2/68 (2.9%) ^I I 104/769 (27%) ^C	P 31/62 (50%) ^K Z 83/826 (12%) ^C	非常に低い	重要
QOL												
0									評価不能	評価不能		非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価不能	評価不能		重要
有害事象:顎骨壊死												
3 ^{3,4,6}	RCT	重大 ^D	重大ではない	重大ではない	非常に重大 ^L	なし	C 68 (1件の研究) I 731 (2件の研究)	P 0 Z 792 (3件の研究)	C 1/68 (1.5%) ^M I 5/731 (0.7%) ^{C,M}	P nd Z 10/792 (1.2%) ^{C,M}	非常に低い	重要

略語 CI：信頼区間，N/A：該当なし，nd：データなし，RCT：ランダム化比較試験

注釈

- A. 不完全なデータ報告。
- B. 直接比較はなし。
- C. メタ解析値。
- D. 盲検化されていない，データ報告が不完全。
- E. 不完全な分散に関するデータ。
- F. メタ解析値。分散に関するデータの報告がない研究の標準偏差は，報告がある研究と同じとみなして解析した。
- G. 多くの比較においてサンプルサイズが小さい。
- H. von Au らの研究は，パミドロン酸群（7%）が clodronate 群（16%，P=0.033）よりも病的骨折が少ないと報告している。しかし，Choudhury らの研究は，（統計学的には同等であるが）パミドロン酸群（47%）は，イバンドロン酸群（29%）やゾレドロン酸群（25%）よりも病的骨折が多いと報告している。
- I. 同じ研究において，ゾレドロン酸群は 1/69（1.4%）で，有意差はなかった。
- J. 同じ研究において，ゾレドロン酸群は 6/69（8.7%）で，有意差はなかった。
- K. 同じ研究において，イバンドロン酸群は 29/65（45%）で，有意差はなかった（RR 0.64，95%CI 0.39～1.03）が，ゾレドロン酸群は 17/60（28%）と有意に低かった（RR 0.57，95%CI 0.35～0.91）。
- L. いずれの比較も不正確。次の注釈を見よ。
- M. イバンドロン酸 vs. ゾレドロン酸（2件の研究）：RR 0.52（95%CI 0.19～1.45）。clodronate vs. ゾレドロン酸（1件の研究）：RR 3.09（95%CI 0.12～77.2）。

Trial

1. von Au, A., Milloth, E., Diel, I., et al. Intravenous pamidronate versus oral and intravenous clodronate in bone metastatic breast cancer: a randomized, open-label, non-inferiority Phase III trial. *Onco Targets Ther*; 2016.
2. Choudhury, K. B., Mallik, C., Sharma, S., Choudhury, D. B., Maiti, S., Roy, C. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. *Indian J Palliat Care*; Sep 2011.
3. Wang, F., Chen, W., Chen, H., et al. Comparison between zoledronic acid and clodronate in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases. *Med Oncol*; 2013.
4. Barrett-Lee, P., Casbard, A., Abraham, J., et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*; Jan 2014.
5. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W., Jr., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*; Jan 01 2004.
6. Francini, F., Pascucci, A., Bargagli, G., et al. Effects of intravenous zoledronic acid and oral ibandronate on early changes in markers of bone turnover in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*; Jun 2011.
7. Body, J. J., Lichinitser, M., Tjulandin, S., Garnero, P., Bergstrom, B. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*; Jul 2007.

Evidence Profile 5.2.3. モノクローナル抗体 vs. プラセボ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	モノクローナル抗体	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:8週間)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大	単一研究	8/29 (28%)	6/30 (20%)	RR 1.38 (0.55~3.49)	対1000人+76 (-91~+497)	非常に低い	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:8週間, 評価方法:VAS, 0-100[worst])												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大	単一研究	29	30	平均の痛み: Diff -2.6 (-11.8~6.6) worst: Diff -0.1 (-9.3~9.1)		非常に低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能	-	-	重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能	-	-	非常に重要
骨関連事象, 骨折(観察期間:8週間)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	非常に重大 ^B	単一研究	1/29 (3.4%)	0/30 (0%)	RR 3.10 (0.13~73.2)		非常に低い	重要
QOL												
0									評価不能	-	-	非常に重要
機能的アウトカム												
0									評価不能	-	-	非常に重要
有害事象:顎骨壊死												
0									評価不能			重要

略語 CI: 信頼区間, Diff: グループ間の差, N/A: 該当なし, RCT: ランダム化比較試験, RR: 相対リスク(log スケール)

注釈

- A. すべての比較において統計学的有意差なし。すべての重篤な有害事象は, tanezumab 群 7/29 (24%) vs. プラセボ群 4/30 (13%), 悪心 17% vs. 7%, 嘔吐 両群とも 7%, 関節痛 0% vs. 3%, 便秘 10% vs. 7%。
 B. サンプルサイズが小さい, イベント発生数が少ない, 信頼区間の幅がとても広い。

Trial

1. Sopata, M., Katz, N., Carey, W., Smith, M. D., Keller, D., Verburg, K. M., West, C. R., Wolfram, G., Brown, M. T.. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. Pain; Sep 2015.

Evidence Profile 5.2.5. モノクローナル抗体 vs. ビスホスホネート

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	モノクローナル抗体 (デノスマブ)	ビスホスホネート	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:18カ月)												
1 ¹	RCT	重大 ^A	重大ではない	重大 ^B	重大ではない	単一研究	156/975 (16%) ^B	171/951 (18%) ^B	RR 0.89 ^B (0.67~1.10)	対1000人-20 (-49~+15)	低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ(観察期間:18カ月)												
1 ¹	RCT	重大 ^A	重大ではない	重大ではない	重大ではない	単一研究	747	745	HR 1.02 (0.91~1.15) [2.7vs.2.6カ月]	0.1カ月	低い	重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能			非常に重要
すべての骨関連事象(観察期間:25週~41カ月)												
6 ^{2-8 C}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	1284/4172 (31%)	1461/3959 (37%)	RR 0.86 (0.81~0.91)	対1000人-39 (-53~-24)	高い	重要
骨関連事象, 骨折(観察期間:18カ月)												
2 ^{3,5}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	743/3888 (19%)	840/3881 (22%)	RR 0.88 (0.78~0.96)	対1000人-26 (-42~-8)	高い	重要
骨関連事象, 脊髄圧迫(観察期間:nd)												
1 ⁵	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	単一研究	76/2862 (2.7%)	86/2861 (3.0%)	RR 0.88 (0.65~1.20)	対1000人-4 (-10~+6)	中等度	重要
骨関連事象, 放射線照射(観察期間:18カ月)												
2 ^{3,5}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	632/3888 (16%)	787/3881 (20%)	RR 0.80 (0.73~0.88)	対1000人-37 (-51~-22)	高い	重要
骨関連事象, 骨転移部に対する手術(観察期間:nd)												
1 ⁵	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	単一研究	64/2862 (2.2%)	72/2861 (2.5%)	RR 0.87 (0.62~1.23)	対1000人-3 (-9~+6)	中等度	重要
骨関連事象, 高カルシウム血症(観察期間:18カ月)												
2 ^{3,5}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	64/3888 (1.6%)	111/3881 (2.9%)	RR 0.58 (0.34~0.81)	対1000人-16 (-22~-7)	高い	重要
QOL(観察期間:18カ月), 評価方法:FACT-G, スケール:0-100 [best] ^{D)}												
1 ¹	RCT	重大 ^A	重大ではない	重大 ^E	重大ではない	単一研究	314/956 (33%) ^F	290/952 (30%) ^F	RR 1.08 (0.95~1.23) ^F	対1000人+24 (-17~+70)	非常に低い	非常に重要
機能的アウトカム(観察期間:18カ月, 評価方法:ECOG, スケール:0-100 [best] ^{D)}												
2 ^{1,3}	RCT	重大 ^A	重大ではない	重大 ^E	重大ではない	なし	1703	1697	HR 0.89 (0.78~1.02) [16.0vs.14.9カ月] ^G RR 1.07 (0.99~1.16) ^H	1.1カ月 対1000人+41 (-4~+89)	低い	重要
有害事象:顎骨壊死(観察期間:2.8~41カ月)												
3 ^{5 C}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	52/2841 (1.8%)	37/2836 (1.3%)	RR 1.40 (0.92~2.13)	対1000人+5 (-1~+12)	高い	重要

略語 CI : 信頼区間, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group scale, FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy-General, HR : ハザード比, nd : データなし,
RCT : ランダム化比較試験, RR : 相対リスク(log スケール)

注釈

- A. 大多数が解析されていない。
- B. 10段階評価で2ポイント以上疼痛強度が低下。
- C. いくつかのデータは, Fizazi 2011 (PMID 21353695), Henry 2011 (PMID 21343556), Stopeck 2010 (PMID 21060033) をまとめた Lipton 2012 (PMID 22975218) の研究から編集した。
- D. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- E. FACT の総点は, QOLと機能的アウトカムの両方の概念を合わせたQOLを測定している。
- F. FACT-Gで108点中5点以上改善。
- G. 疼痛スコアが10点中2点以上悪化し, 機能低下するまでの期間はモノクローナル抗体のほうが長かった。
- H. ECOG PSは, モノクローナル抗体のほうが維持された。

Trial

1. Cleeland, C. S., Body, J. J., Stopeck, A., et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*; Feb 15 2013.
2. Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*; Dec 10 2010.
3. Martin, M., Bell, R., Bourgeois, H., et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*; Sep 01 2012.
4. Lipton, A., Steger, G. G., Figueroa, J., et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res*; Oct 15 2008.
5. Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A. T., et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*; Nov 2012.
6. Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*; Mar 20 2011.
7. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*; Mar 05 2011.
8. Fizazi, K., Lipton, A., Mariette, X., et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*; Apr 01 2009.
9. Body, J. J., Facon, T., Coleman, R. E., et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*; Feb 15 2006.

Evidence Profile 5.3. 抗うつ薬 vs. プラセボ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の考慮事項	抗うつ薬	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:4~5週, 評価方法:BPI, 0-100[worst] ^A)												
0									評価不能			非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:4~5週, 評価方法:BPI, VAS, 0-100[worst] ^A)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^B	単一研究	30	30	Net Diff -4.7 (-9.2~-0.2)		低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能			重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能			非常に重要
QOL												
0									評価不能			重要
機能的アウトカム												
0									評価不能			重要
有害事象:鎮静(眠気, 観察期間:5週)												
0									評価不能			重要
有害事象:不安または振戦												
0									評価不能			重要

略語 BPI : Brief Pain Inventory, CI : 信頼区間, N/A : 該当なし, Net Diff : グループ間の純差, RCT : ランダム化比較試験, VAS : 視覚アナログスケール

注釈

- A. スケールは必要に応じて 0-100 に変換された。
- B. 小規模研究。

Trial

1. Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P., Upadhy, S. P. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care; May 2012.

Evidence Profile 5.4.1. 抗てんかん薬 vs. プラセボ

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	抗てんかん薬	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(観察期間:28日)												
1 ¹	RCT	重大 ^A	重大ではない	N/A	重大 ^B	単一研究	20/72 (28%)	15/80 (19%)	RR 1.48 (0.82~2.67)	対1000人+90 (-33~+313)	低い	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:4週~6カ月, 評価方法:VAS, スケール:0-100[worst] ^C)												
4 ¹⁻⁴	RCT	非常に重大 ^D	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	189	160	Diff -4.4 (-8.3~-0.5) ^C		低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能			非常に重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能			非常に重要
QOL												
0									評価不能			重要
機能的アウトカム												
0									評価不能			重要
有害事象:鎮静(傾眠または眠気, 観察期間:4週~6カ月)												
3 ^{1,5,6}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	39/142 (28%) ^E	11/150 (8.0%) ^E	RR 3.66 (1.96~6.85)	対1000人+213 (+77~+468)	高い	重要
有害事象:錯乱(観察期間:4週~6カ月)												
0									評価不能			重要

略語 CI : 信頼区間, Diff : グループ間の差, N/A : 該当なし, RCT : ランダム化比較試験, VAS : 視覚アナログスケール

注釈

- 本研究は患者登録に重大な問題があり早期に打ち切りとなった。
- サンプルサイズが小さい。
- スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- 1件の研究は患者登録に重大な問題があり早期に打ち切りとなった。研究結果におけるグループ内の差または最終値のいずれかの報告が不完全であり、研究全体の結果の解釈に影響を与えた。
- メタ解析値。

Trial

- Sjolund, K. F., Yang, R., Lee, K. H., Resnick, M. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. Pain Ther; Jun 2013.
- Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P., Upadhyay, S. P. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care; May 2012.
- Rao, R. D., Michalak, J. C., Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Soori, G. S., Nikcevic, D. A., et al. Efficacy of Gabapentin in the Management of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Crossover Trial (N00C3). Cancer; Nov 2007.
- Caraceni, A., Zecca, E., Bonezzi, C., Arcuri, E., Yaya Tur, R., Maltoni, M., et al. Gabapentin for Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial From the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol; 2004
- Dou, Z., Jiang, Z., Zhong, J. Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. Asia Pac J Clin Oncol; Apr 2017.
- Chen, D. L., Li, Y. H., Wang, Z. J., Zhu, Y. K. The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. Medicine (Baltimore); Oct 2016.

Evidence Profile 5.4.2. 抗てんかん薬の比較

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	プレガバリン	ガバペンチン	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)												
0									評価不能			非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:4週, 評価方法:VAS, 0-100[worst]^A)												
1 ¹	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^B	単一研究	30	30	Net Diff -8.4 (-16.5~-0.3)		低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
0									評価不能			非常に重要
疼痛軽減の維持												
0									評価不能			非常に重要
QOL												
0									評価不能			重要
機能的アウトカム												
0									評価不能			重要
有害事象:鎮静												
0									評価不能			重要
有害事象:混乱												
0									評価不能			重要

略語 CI: 信頼区間, N/A: 該当なし, Net Diff: グループ間の純差, VAS: 視覚アナログスケール

注釈

- A. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
 B. 小規模研究。

Trial

1. Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P., Upadhyay, S. P.. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care; May 2012.

Evidence Profile 6.1. 単回照射 vs. 分割照射

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の考慮事項	単回照射	分割照射	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
疼痛緩和(カテゴリ変数)(完全制御, 観察期間:1~12カ月)												
18 ¹⁻¹⁸	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	568/2232 (25.4%)	562/2178 (25.8%)	RR 0.97 (0.89~1.06)	対1000人-8 (-28~+15)	高い	非常に重要
疼痛緩和(カテゴリ変数)[改善(完全制御または部分制御), 観察期間:1~12カ月]												
21 ^{1-14,16-22}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	1588/2312 (68.7%)	1673/2341 (71.5%)	RR 0.97 (0.93~0.998)	対1000人-21 (-48~-1)	高い	非常に重要
疼痛緩和(連続変数)(観察期間:1~11カ月, 評価方法:VAS, NRS, 0-100[worst] ^A)												
3 ^{2,7,22}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大 ^B	解析には不十分なデータ	125	133	HR 0.99 (0.51~1.91) Diff -5~2.5 (NS)		低い	非常に重要
疼痛緩和の速さ												
3 ^{5,7,23}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大 ^C	なし	597	598	NS ^C		中等度	非常に重要
疼痛軽減の維持												
9 ^{4,7-10, 14-16,18}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	解析には不十分なデータ	1201	1192	HR 0.91 (0.46~1.82) ^D Diff 0~-2カ月 ^D (NS)		中等度	非常に重要
骨関連事象(指標部位の骨折, 観察期間:1~12カ月)												
10 ^{5,6,9-11, 14-16,19,24}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	97/2185(4.4%)	64/2178(2.9%)	RR 1.48 (1.08~2.03)	対1000人+21 (+4~+46)	高い	重要
骨関連事象(指標部位の脊髄圧迫, 観察期間:2~12カ月)												
8 ^{1,5,6,9,15,16, 21,24}	RCT	重大ではない	重大ではない	重大ではない	重大ではない	なし	38/1763 (2.2%)	25/1796 (1.4%)	RR 1.45 (0.89~2.37)	対1000人+10 (-2~+30)	高い	重要
QOL, 改善(観察期間:1~2カ月, 評価方法, QLQ-C30 Global, Spitzer Index, Global QOL)												
3 ^{6,8,14}	RCT	重大ではない	重大ではない	非常に重大 ^E	重大ではない	なし	118/336 (35%)改善 129(連続尺度)	115/335 (34%)改善 111 (連続尺度)	RR 1.02 (0.83~1.26) Diff 0 (nd)	対1000人+8 (-58~+89)	低い	重要
機能的アウトカム, (身体機能)の向上(観察期間:1.5~6カ月, 評価方法:QLQ-C30 Physical, Karnofsky performance status, Barthel index of ADL, "Performance status")												
4 ^{6,9,19,22}	RCT	重大ではない	重大ではない	非常に重大 ^F	重大ではない	なし	111/270 (41%)改善 45(連続尺度)	116/293 (40%)改善 45(連続尺度)	RR 1.11 (0.84~1.46) Diff -0.6カ月 (-2.8~1.6)	対1000人+43 (-63~+182)	低い	重要
機能的アウトカム, (社会的機能)の向上(観察期間:1.5~6カ月, 評価方法:QLQ-C30 social)												
1 ⁶	RCT	重大ではない	N/A	非常に重大 ^G	重大ではない	単一研究	101/232 (44%)	106/238 (45%)	RR 0.98 (0.80~1.20)	対1000人-10 (+88~-90)	非常に低い	重要
有害事象, 急性期骨フレア(重篤なフレア, 観察期間:2カ月)												
1 ¹⁶	RCT	重大ではない	N/A	重大ではない	重大 ^H	単一研究	7/137 (5.1%)	2/135 (1.5%)	RR 3.45 (0.73~16.3)	対1000人+36 (-6~+78)	非常に低い	重要

略語 CI：信頼区間， Diff：グループ間の差， EORTC：欧州がん研究治療機関， N/A：該当なし， NS：統計学的有意差なし， RCT：ランダム化比較試験， RR：相対リスク(log スケール)
RCT：ランダム化比較試験， VAS：視覚アナログスケール

注釈

- A. スケールは必要に応じて0-100に変換された。
- B. ハザード比を報告した試験が1件あり，その他では平均値または中央値と「有意差のない」差が報告された。
- C. Bone Pain Trial Party 1999：ログランク検定 P=0.6， Foro Arnalot 2008：ログランク検定 P=0.48， Meeuse 2010：2 vs 2 weeks P=0.54。
- D. ハザード比が報告された試験が1件あった (Roos 2005)。すべての試験で，明確にもしくは暗に有意差なしと報告されたが，メタ解析には不十分なデータであった。
- E. QLQ-C30とSpitzer IndexはQOLと機能的予後を総合して評価する尺度である。「Global QOL」は定義されていない。
- F. Karnofsky and Barthel Indexは日常生活遂行能力(質的予後と機能的予後を総合)を評価する尺度である。「Performance Status」は定義されていない。
- G. QLQ-C30は日常生活遂行能力(質的予後と機能的予後を総合)を評価する尺度である。
- H. 被験者が300人未満。

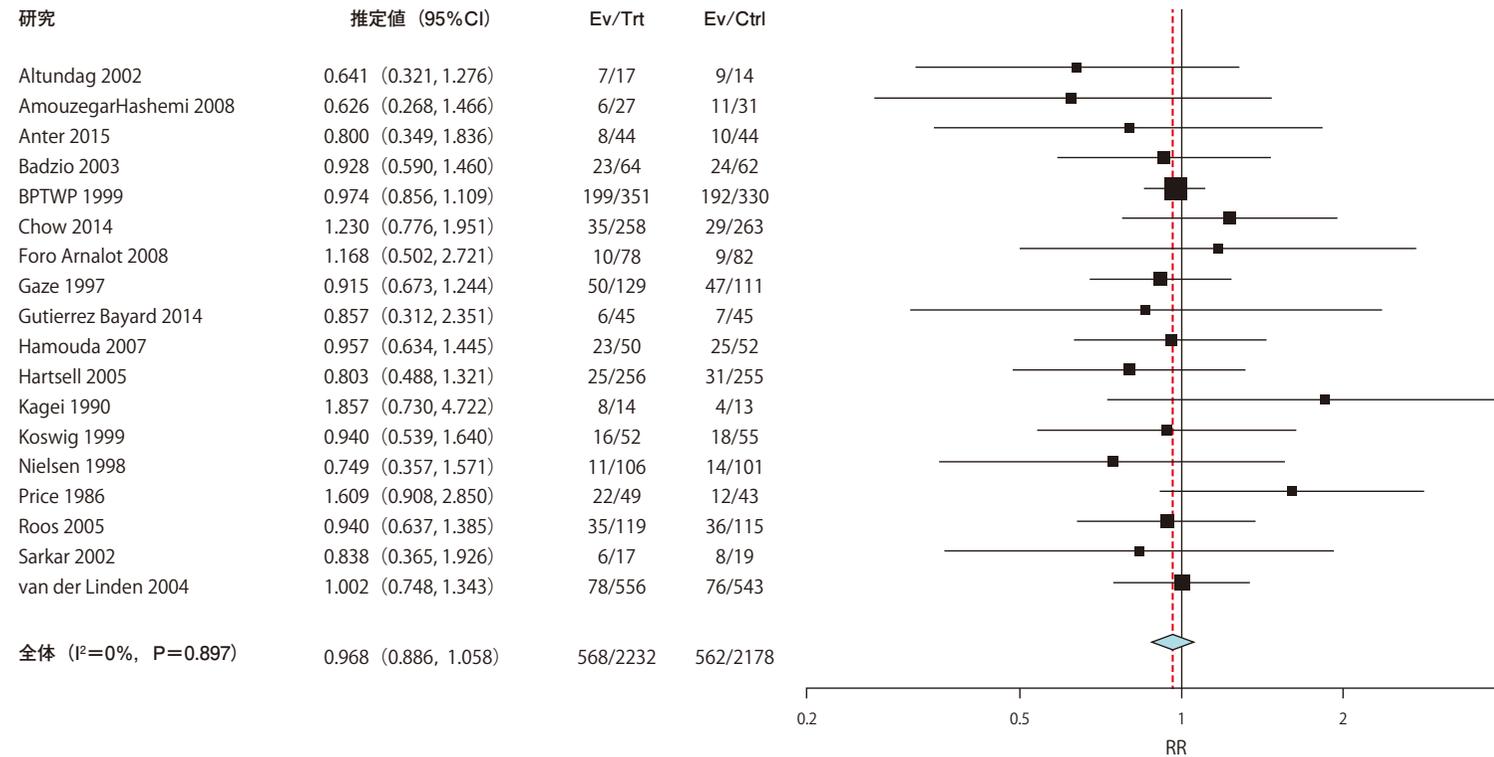
Trial

1. Altundag MB, Üçer AR, Çalikoglu, Guran Z. Single (500 CGY, 800 CGY) and multifraction (300X10 CGY) radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2002;27(4):016-21.
2. Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, Zarpak B, Haddad P. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2008;15(3):151.
3. Anter AH. Single Fraction versus Multiple Fraction Radiotherapy for treatment of painful bone metastases: a Prospective Study; Mansoura experience. *Forum of Clinical Oncology*; 2015: De Gruyter Open.
4. Badzio A, Senkus-Konefka E, Jereczek-Fossa BA, Adamska K, Fajndt S, Tesmer-Laskowska I, et al. 20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2003;53(3):261-4.
5. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1999;52(2):111-21.
6. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):164-71.
7. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galceran JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;89(2):150-5.
8. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1997;45(2):109-16.
9. Gutierrez Bayard L, Salas Buzon Mdel C, Angulo Pain E, de Ingunza Baron L. Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2014;19(6):405-11.
10. Hamouda WE, Roshdy W, Teema M. Single versus conventional fractionated radiotherapy in the palliation of painful bone metastases. *The Gulf journal of oncology*. 2007;1(1):35-41.
11. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(11):798-804.
12. Kagei K, Suzuki K, Shirato H, Nambu T, Yoshikawa H, Irie G. A randomized trial of single and multifraction radiation therapy for bone metastasis: a preliminary report. *Gan no rinsho Japan journal of cancer clinics*. 1990;36(15):2553-8.
13. Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 1999;175(10):500-8.
14. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1998;47(3):233-40.
15. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1986;6(4):247-55.
16. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;75(1):54-63.
17. Sarkar SK, Sarkar S, Pahari B, et al: Multiple and single fraction palliative radiotherapy in bone secondaries: A prospective study. *Ind J Radiol Imag* 2002; 12:281-284.
18. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(2):528-37.
19. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 1989;1(2):59-62.
20. Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz M, Valls A. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy. Preliminary results. *Oncologia*. 1998;21(11):55-60.
21. Özsaran Z, Yalman D, Anacak Y, Esassolak M, Haydaroglu A. Palliative radiotherapy in bone metastases: results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. *Journal -Balkan Union of Oncology*. 2001;6:43-8.

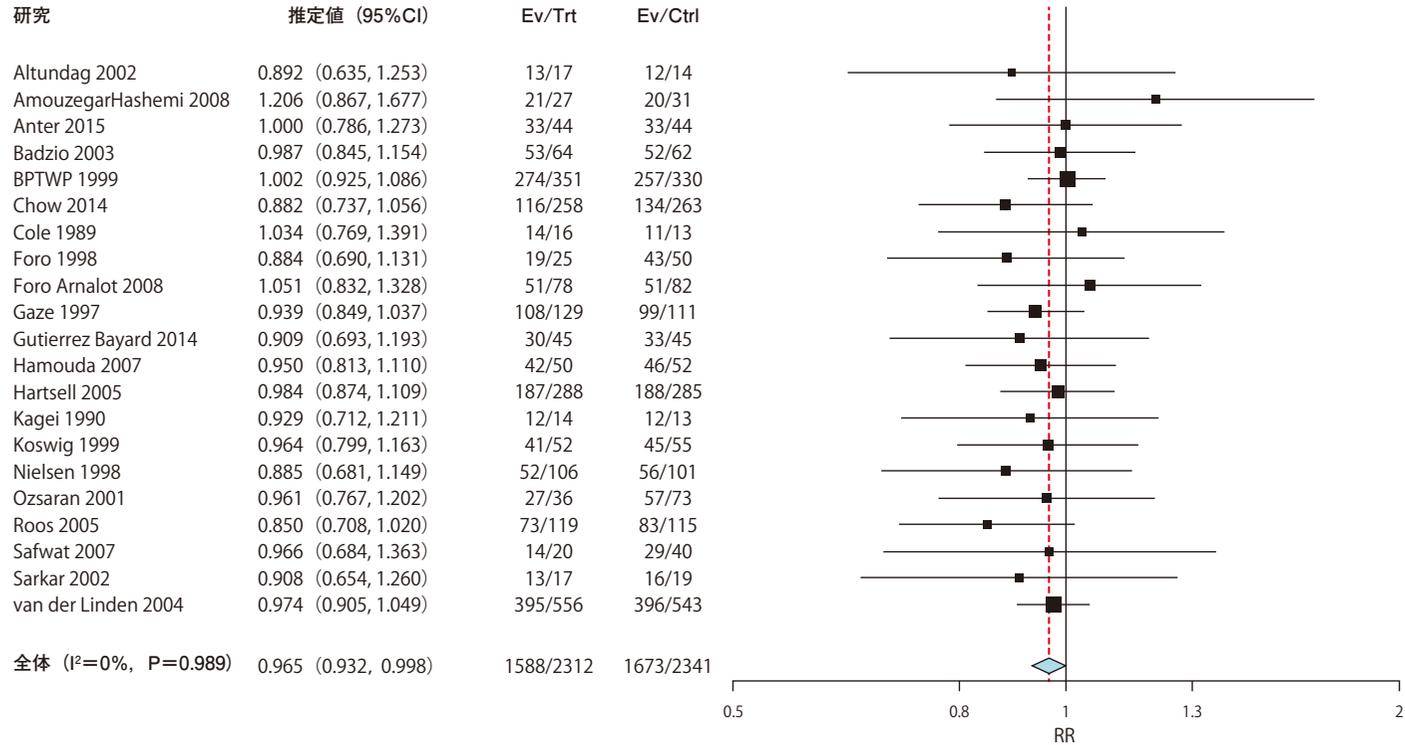
Trial

22. Safwat E, El-Nahas T, Metwally H, Abdelmotgally R, Kassem N. Palliative fractionated radiotherapy for bone metastases clinical and biological assessment of single versus multiple fractions. Journal of the Egyptian National Cancer Institute. 2007;19(1):21- 7.
23. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans RO, Leer JW, Reyners AK. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. Cancer. 2010;116(11):2716-25.
24. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol. 1999;52(2):101-9. (Same study as reference 18.)

Forest Plot 6.1.1. 疼痛緩和（完全制御，カテゴリ変数）単回照射 vs. 分割照射

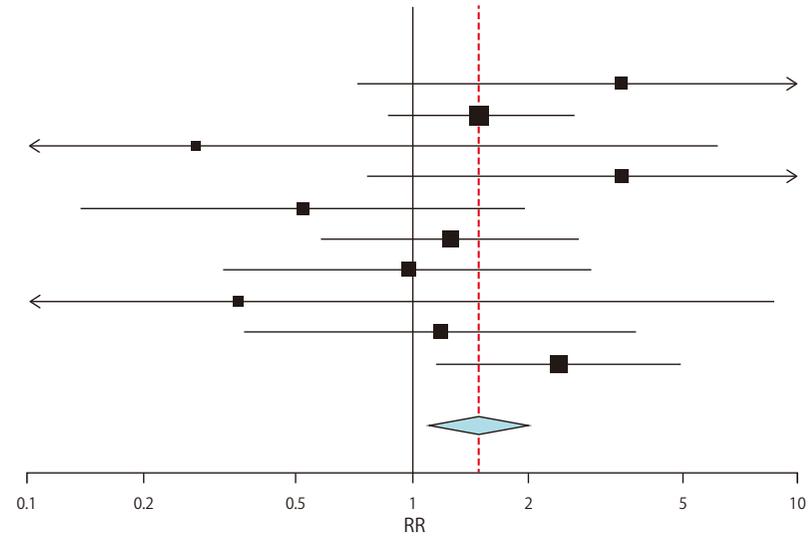


Forest Plot 6.1.2. 疼痛緩和（完全または部分制御，カテゴリ変数）単回照射 vs. 分割照射



Forest Plot 6.1.3. 骨関連事象（指標部位の骨折）単回照射 vs. 分割照射

研究	推定値 (95%CI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
BPTWP 1999	3.454 (0.722, 16.521)	7/383	2/378
Chow 2014	1.500 (0.866, 2.599)	30/425	20/425
Cole 1989	0.275 (0.012, 6.226)	0/16	1/13
Gutierrez Bayard 2014	3.500 (0.768, 15.942)	7/45	2/45
Hamouda 2007	0.520 (0.137, 1.967)	3/50	6/52
Hartsell 2005	1.259 (0.582, 2.727)	14/288	11/285
Nielsen 1998	0.975 (0.324, 2.939)	6/122	6/119
Price 1986	0.352 (0.014, 8.575)	0/140	1/148
Roos 2005	1.182 (0.370, 3.783)	6/137	5/135
van der Linden 2004	2.396 (1.156, 4.965)	24/579	10/578
全体 (I²=0%, P=0.421)	1.478 (1.078, 2.027)	97/2185	64/2178



Forest Plot 6.1.4. 骨関連事象（指標部位の脊髄圧迫）単回照射 vs. 分割照射

研究	推定値 (95%CI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Altundag 2002	2.368 (0.104, 54.078)	1/18	0/14
BPTWP 1999	1.480 (0.421, 5.204)	6/383	4/378
Chow 2014	3.500 (0.731, 16.751)	7/425	2/425
Gutierrez Bayard 2014	1.000 (0.020, 49.332)	0/45	0/45
Ozsaran 2001	2.000 (0.040, 98.806)	0/36	0/73
Price 1986	2.114 (0.194, 23.058)	2/140	1/148
Roos 2005	1.109 (0.441, 2.788)	9/137	8/135
van der Linden 2004	1.298 (0.574, 2.936)	13/579	10/578
全体 (I²=0%, P=0.967)	1.451 (0.887, 2.374)	38/1763	25/1796

