

臨床研究計画書

オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する
サージカルグローブによる圧迫療法の予防効果を検証する
多施設共同第 II/III 相ランダム化比較試験

第 1.0 版 (2024 年 7 月 17 日作成)

研究代表医師

広島大学病院 消化器・移植外科

教授 大段 秀樹

研究事務局

広島臨床腫瘍外科研究グループ

広島大学病院 消化器・移植外科

助教 下村 学

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

電話：082-257-5222 FAX：082-257-5224

作成日・版数・審査委員会承認日・改正/改訂理由

作成日	版数	審査委員会承認日	改正/改訂理由
2024 年 7 月 17 日	1.0	2024 年 9 月 25 日	—

*実施計画が改訂された場合は Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) 公表後に適用する。研究実施にあたっては、実施許可を得てから実施する。

略語一覧

略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CIPN	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy	化学療法誘発性末梢神経障害
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DEB-NTC	Neurotoxicity Criteria of Debiopharm	デビオファーム社の神経症状-感覚性毒性基準
DI	Dose intensity	投与薬剤濃度
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
EORTC QLQ-CIPN	The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire module-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	欧州癌研究治療機構 QOL 質問票モジュール-化学療法誘発性末梢神経障害
FACT-GOG	The Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Oncology Group	癌治療の機能評価/婦人科腫瘍グループ
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HBV	Hepatitis B Virus	B 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HiSCO	Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology	特定非営利活動法人 広島臨床腫瘍外科研究グループ
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
OIPN	Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity	オキサリプラチン誘発性末梢神経障害
QOL	Quality of life	生活の質
RDI	Relative Dose Intensity	相対投与薬剤濃度

CAPOX	Capecitabine and Oxaliplatin	カペシタビン+オキサリプラチン併用療法
-------	------------------------------	---------------------

(ABC 順)

目次	
研究概要	5
1. 背景と研究計画の科学的根拠	9
1.1 対象疾患について	9
1.2 標準治療について	9
1.2.1 これまでに実施されてきた標準治療と現在の標準治療	9
1.2.2 今回の研究につながる問題点	9
1.3 研究治療について	10
1.4 研究デザインとアウトラインについて	10
1.4.1 研究デザイン	10
1.4.2 研究のアウトライン	11
1.5 本研究の意義	12
2. 研究の目的	12
3. 評価項目	12
3.1 主要評価項目	12
3.2 副次評価項目	13
3.2.1 FACT/GOG-Ntx-12	13
3.2.2 EORTC QLQ-CIPN20	13
3.2.3 DEB-NTC	13
3.2.4 補助化学療法の完遂率	14
3.2.5 補助化学療法の相対用量強度	14
3.2.6 オキサリプラチンを併用したコース数、オキサリプラチンの相対用量強度	14
3.2.7 末梢神経障害以外の化学療法有害事象	14
3.2.8 サージカルグローブの安全性	14
3.2.9 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）	14
3.3 安全性評価項目	15
4. 対象集団	16
4.1 対象疾患	16
4.2 適格性基準	16
4.2.1 選択基準	16
4.2.2 除外基準	17
5. 研究の方法	18
5.1 研究の種類・デザイン	18

5.2 科学的合理性の根拠.....	18
5.3 目標症例数.....	19
5.3.1 目標症例数.....	19
5.3.2 症例数の設定根拠.....	19
6. 研究対象者の登録.....	20
7. 介入.....	20
7.1 概要.....	20
7.1.1 介入の概要.....	20
7.1.2 研究対象機器.....	20
7.1.3 予測される疾病等.....	21
7.2 研究治療の内容.....	22
7.2.1 研究のアウトライン.....	22
7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間.....	23
7.2.3 方法.....	23
7.2.4 研究に用いる医薬品等の管理.....	34
7.3 併用薬・併用療法.....	35
7.3.1 併用薬・併用療法.....	35
7.3.2 併用禁止治療.....	35
7.3.3 併用制限治療.....	35
7.3.4 併用可能治療.....	36
7.3.5 対象患者への注意事項.....	36
8. 観察、検査項目および記録.....	36
8.1 観察および検査項目とスケジュール.....	36
8.1.1 症例登録前およびプロトコール治療開始前の観察および検査項目.....	37
8.1.2 プロトコール治療中および経過観察中の観察および検査項目.....	38
8.1.3 プロトコール治療終了後、経過観察中の観察および検査項目.....	38
8.2 症例報告書の作成.....	38
9. 研究期間.....	38
10. 研究対象者の同意取得方法.....	38
10.1 説明及び同意事項.....	39
10.2 代諾者の特定・選定方法.....	40
10.3 インフォームド・アセントの手続.....	40
11. 有害事象及び疾病等.....	40
11.1 有害事象の定義及び有害事象への対応.....	40
11.2 疾病等の定義及び疾病等への対応.....	41

11.3 重篤な有害事象及び重篤な疾病等.....	41
11.4 不具合への対応.....	42
12. 不適合の管理.....	42
13. 定期報告.....	42
13.1 認定臨床研究審査委員会への定期報告.....	42
13.2 厚生労働大臣への定期報告.....	42
14. 研究の終了・中止.....	43
14.1 研究対象者の中止基準.....	43
14.2 研究全体の中止.....	43
14.3 研究終了.....	44
15 研究に参加することで予想される利益・不利益.....	44
15.1 研究に参加することで予想される利益.....	44
15.2 研究に参加することで予想される不利益.....	44
16. 倫理的事項.....	45
16.1 遵守すべき諸規則.....	45
16.2 個人情報保護.....	45
16.3 原資料等の範囲.....	45
16.4 原資料等の閲覧.....	45
16.5 健康被害に対する補償.....	46
16.6 研究に参加しない場合の治療方法.....	46
16.7 研究終了後治療.....	46
16.8 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い.....	46
16.9 研究対象者の費用負担.....	46
16.10 研究資金および利益相反.....	46
16.10.1 研究資金.....	46
16.10.2 研究組織・研究者の利益相反.....	46
16.11 研究の登録および結果の公表.....	47
16.12 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	47
16.13 研究結果の帰属.....	47
17. 統計解析.....	47
17.1 統計解析計画.....	47
17.2 解析対象集団.....	47
17.2.1 有効性の評価に関する解析対象集団.....	47
17.2.2 安全性の評価に関する解析対象集団（Safety Analysis Set: SAS）.....	48
17.3 人口統計学的変数および他の基準値の解析方法.....	48

17.4 有効性の解析	48
17.4.1 主要評価項目	48
17.4.2 副次評価項目	48
17.5 安全性の解析	50
18. 試料および記録文書等の保存および取り扱いと二次利用について	50
18.1 試料および記録文書等の保存および取り扱い	50
18.2 試料および情報の二次利用	51
19. 品質管理及び品質保証	51
19.1 データマネジメント	51
19.2 モニタリング	51
19.3 監査	51
19.4 効果安全性評価委員会	51
20. 参考文献	52
21. 研究実施体制	52

研究概要

項目	内容
研究課題名	オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するサージカルグローブによる圧迫療法の予防効果を検証する多施設共同第 II/III 相ランダム化比較試験
研究の主旨	乳癌に使用する抗癌剤 Nab-パクリタキセルの有害事象である末梢神経障害の予防にサージカルグローブによる圧迫療法の有効性が報告され臨床現場において実践されている。一方で、大腸癌に使用する抗癌剤オキサリプラチンも Nab-パクリタキセルと同様の有害事象である末梢神経障害の対策が必要であるが、有効な予防法は確立されていない。そこで、オキサリプラチンによる末梢神経障害の予防にサージカルグローブによる圧迫療法が有効であるかを本試験で検証する。
研究の目的	オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するサージカルグローブによる圧迫療法の予防効果を検証する。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 2以上の末梢神経障害発症率</p> <p>副次評価項目：</p> <p>FACT/GOG-Ntx-12 (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity 12 Item)</p> <p>EORTC QLQ-CIPN (European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale)</p> <p>神経症状-感覚性毒性基準 (DEB-NTC)</p> <p>治療完遂率</p> <p>相対用量強度</p> <p>オキサリプラチンを併用したコース数、オキサリプラチン総投与量</p> <p>末梢神経障害以外の化学療法有害事象</p> <p>サージカルグローブの安全性</p> <p>末梢性感覚ニューロパチー (末梢神経症状)</p>
対象	<p>大腸癌に対する根治術が施行され、補助化学療法として CAPOX 療法 (8 クール) を行う患者 (Stage III) を対象とする。</p> <p>「選択基準」</p> <ol style="list-style-type: none"> 「大腸癌取り扱い規約第 9 版」に則り組織学的に大腸癌と診断されており病期が Stage III である患者 系統的リンパ節郭清を含む大腸切除が施行され、根治度 A である患者

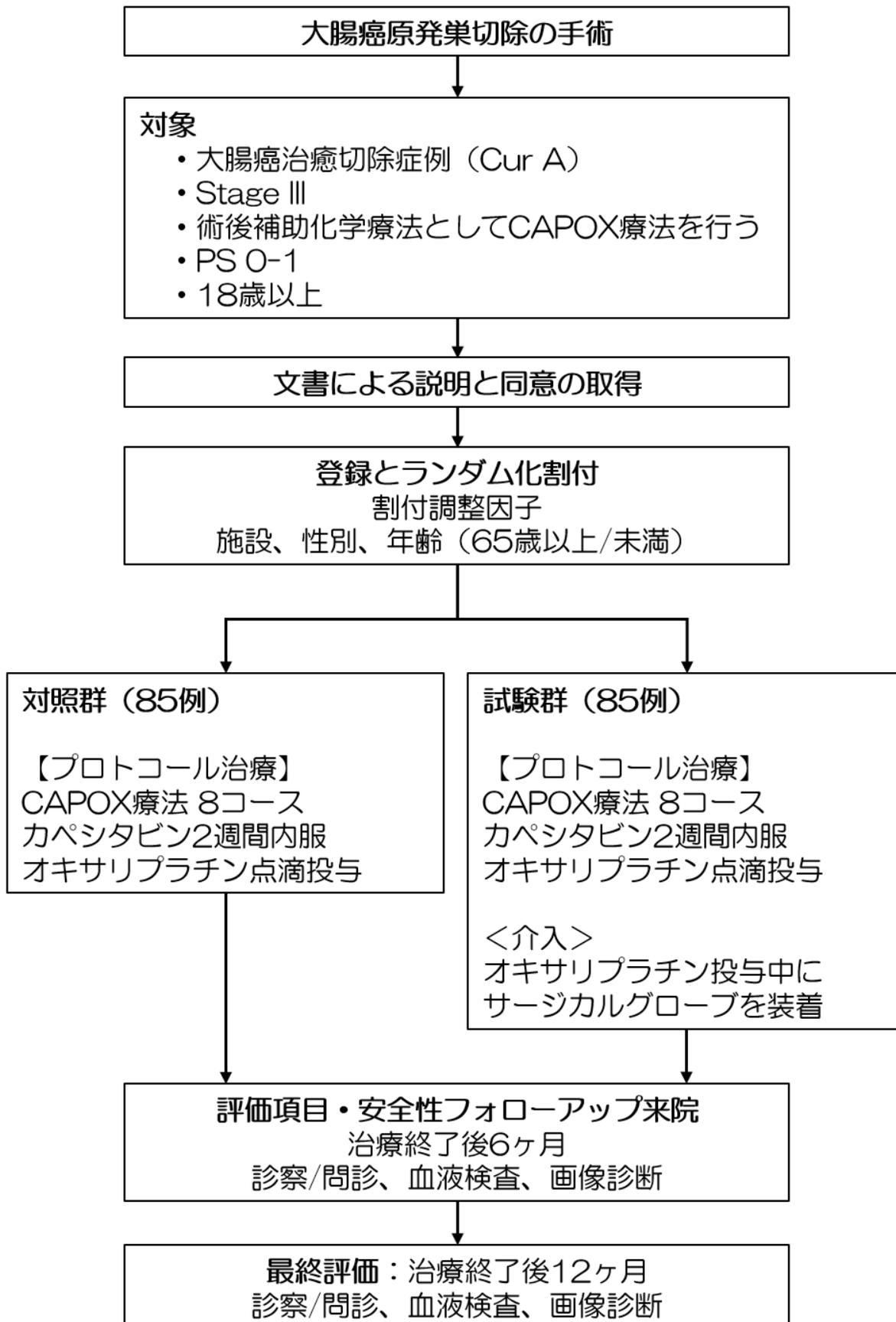
3. 登録時に、術後補助化学療法としてオキサリプラチン併用化学療法 (CAPOX) を 8 コース実施する予定の患者
4. 原発巣切除後 8 週間以内に登録可能かつ登録後 2 週間以内に治療開始可能である患者
5. 18 歳以上で本人による文書同意が取得可能な患者
6. ECOG PS 0 または 1 である患者
7. 化学療法、免疫療法、放射線療法の既往がない患者
8. 試験への参加について、本試験登録前に患者本人による署名、日付が記載された同意書を得ている患者

「除外基準」

1. 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全を呈する末梢神経障害または中枢神経障害の合併がある患者
2. 末梢神経障害に影響を与える可能性のある薬剤が投与されている患者
3. オキサリプラチン又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 本試験の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす程度の精神障害の合併がある患者
5. 抗腫瘍効果を目的とした全身化学療法 (試験段階にある薬剤含む) または放射線療法の治療歴がある患者
6. 活動性の重複癌の合併がある患者
7. 手術および術後感染等の合併症が回復していない患者
8. 重篤な腸閉塞、下痢や発熱の合併がある患者
9. HBs 抗原陽性を示す B 型肝炎の患者 (ただし、HBs 抗原陰性であるが、HBc 抗体または HBs 抗体のいずれかが陽性である場合、HBV-DNA 検査を実施し、基準値以上であれば組入れ不可とする。なお、登録日前 6 カ月以内の検査データを利用することも可能とする)
10. HIV 抗原または HIV 抗体のいずれかが陽性の患者
11. 妊娠中あるいは妊娠している可能性のある患者、試験期間中に避妊する意思がない患者、授乳中の患者
12. 主要臓器機能について、以下のいずれかの基準に該当する患者 (検査値は登録前 14 日以内の最新の値とする)
 - ① 白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 未満 または 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満
 - ② 血小板数が 10 万/ mm^3 未満
 - ③ 血色素量が $9.0\text{g}/\text{dL}$ 未満
 - ④ AST または ALT が 100 IU/L 以上

	<p>⑤ 血清クレアチニンが施設基準値の 1.5 倍以上</p> <p>13. 5 号のサージカルグローブがジャストサイズか大きい手指サイズの患者</p> <p>14. その他、試験責任医師または試験分担医師が本試験の実施にあたり不相当と判断した患者</p>
研究デザイン	検証的、多施設共同、無作為化、非盲検、無処置対照、並行群間比較試験
方法	<p>根治術を施行された Stage III 大腸癌に対して、補助化学療法として CAPOX 療法を 6 か月行う患者を対象に、化学療法中にサージカルグローブを装着する試験群とサージカルグローブをしない対照群にランダム化割付し、両群間で末梢神経障害発現を比較する。</p> <p>観察される項目としては、研究者が評価する末梢神経障害の CTCAE Grade 評価・DEB-NTC、患者アンケート (FACT/GOG-Ntx-12, EORTC QLQ-CIPN20)、末梢神経障害以外の化学療法有害事象を各治療コース前、最終コース治療後、治療終了後半年・一年後のタイミングにてデータ収集する。また、補助化学療法の内容 (治療完遂率、相対用量強度、オキサリプラチンを併用したコース数、オキサリプラチン総投与量)、サージカルグローブ装着の安全性を治療終了後にデータ収集する。</p>
目標症例数	各群 85 例 ×2 (合計: 170 例)
介入	<p>サージカルグローブ群: 化学療法治療開始の 30 分前から治療終了 30 分後まで Just fit size より one size 小さいサージカルグローブを 2 重に装着する。</p> <p>サージカルグローブは、三興化学工業株式会社およびサンケムコーポレーション製の「エンブレム手術用手袋ラテックスフリー」を使用する。</p> <p>対照群: サージカルグローブの装着を行わず、標準的経過観察を行う</p>
研究期間	<p>症例登録期間: jRCT 公表日 ~ 西暦 2026 年 10 月 31 日</p> <p>(最終登録研究対象者の観察期間終了予定日: ~ 西暦 2028 年 5 月 31 日)</p> <p>研究実施期間: jRCT 公表日 ~ 西暦 2029 年 5 月 31 日</p>
研究資金	広島大学運営費交付金及び、HiSCO からの資金提供

概略図



1. 背景と研究計画の科学的根拠

1.1 対象疾患について

本邦における 2022 年の予測大腸癌罹患数は、年間 8.95 万人と多い疾患である。大腸癌の治療は進行度に
応じて、内視鏡治療、手術治療、化学療法、放射線治療などが選択される。術後補助化学療法は根治切除が行わ
れた大腸癌患者に対し、再発を抑制し予後を改善する目的で術後に期間を限定して実施される全身化学療法であ
る。根治切除が行われたリンパ節転移陽性 Stage III 大腸癌に対し、約 6 か月間の術後補助化学療法を行うこと
が標準治療となっている。オキサリプラチンは大腸癌治療におけるキードラッグであり、5-フルオロウラシル/
ロイコボリンまたはカペシタピンと組み合わせて、根治切除された Stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法、
および切除不能な進行再発大腸癌に対する化学療法に使用される[1], [2], [3], [4]。一方、オキサリプラチンは、
オキサリプラチン誘発性末梢神経障害（OIPN）が用量依存性に発症することが知られている。神経障害には、急
性神経障害と慢性（累積）神経障害の 2 種類がある。冷感異痛や筋けいれんなどの急性 OIPN の症状は一過性の
症状であり、数日以内に消失するが[5]、慢性 OIPN はしびれ、知覚異常、異痛症などの症状を特徴とする感覚
性・運動性神経障害をきたし、しばしば日常生活が制限されることのある重要な病態である。国内において上述
の薬剤を用いた術後補助化学療法（CAPOX 療法）の国内大規模試験において、慢性 OIPN の発症率は約 36%
であったと報告されている[6]。また、慢性 OIPN の症状はオキサリプラチンの中止後数か月から数年間続くこ
とがあり、数か月単位で一時的に症状の悪化を来すこともある[7], [8]。さらに重症度はオキサリプラチンの累
積投与量と相関すると考えられており、オキサリプラチンを用いた治療を継続する患者にとって重要な問題であ
る[9]。

1.2 標準治療について

1.2.1 これまでに実施されてきた標準治療と現在の標準治療

現在まで、OIPN 予防に確固たるエビデンスのある有効な薬剤や医療機器はない[10], [11]。OIPN 予防にビ
タミン B12、カルシウム - マグネシウム製剤、カルバマゼピン、ガバペンチン、プレガバリン、漢方薬（牛車腎
気丸）などが経験的に使用されているものの、予防に関して十分なエビデンスはなく、効果も明らかではない。
そのため、OIPN が発症した場合の対処法として、オキサリプラチンの減量や休薬が行われている。痛みを伴う
急性 OIPN 発症後の症状緩和のために、デュロキセチンの使用は米国臨床腫瘍学会の臨床診療ガイドラインで推
奨されている[10]。

1.2.2 今回の研究につながる問題点

以上より、臨床現場では OIPN を予防する必要があるが、現在 OIPN 予防に確固たるエビデンスのある有効な
薬剤や医療機器はないのが現状である[10], [11]。慢性 OIPN の予防は患者の QOL の向上に加え、抗癌剤治療
の用量強度を保ちながらの継続・完遂にもつながる可能性がある。慢性 OIPN は一度発症すると不可逆性となり
える症状であり、発症後の対症療法や神経障害への対応とともに、予防に重点をおいた戦略が必要と考えられる。

1.3 研究治療について

末梢神経障害には多くの原因があり、皮膚の感覚受容器から脳へと至る経路のどこかが機能しなくなると、しびれや知覚過敏などの異常感覚が出現する。大腸癌の化学療法のキードラッグであるオキサリプラチンは、末梢神経障害の副作用を起こす。その機序に関して、感覚神経経路の一部が機能しなくなりしびれが生じると考えられるが、明確にはなっていない。オキサリプラチンと同様の末梢神経障害を生じる抗癌剤としてパクリタキセルが挙げられる。近年、サージカルグローブによる末梢循環抑制療法が、パクリタキセル誘発性末梢神経障害の予防に有効であるとする報告がある。圧迫療法は、サージカルグローブの手指圧迫により指先の微小血流が減少する作用を利用して、皮膚の感覚受容器への抗癌薬の曝露を抑制することで末梢神経障害の発生の抑制を期待する新しい予防方法である。Nab-パクリタキセル（アルブミン結合型パクリタキセル）が投与される乳癌症例に対するサージカルグローブによる圧迫療法の検討が行われ、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver. 5.0 Grade2 以上の末梢神経障害の発生頻度がサージカルグローブ非装着側の手では 76%であったのに対し、サージカルグローブ装着側の手では 21%と有意な低下を認めた[12]。さらに、多施設共同第 2 相単群試験で同様の対象に対してサージカルグローブによる圧迫療法の検討が行われて、CTCAE Grade2 以上の末梢神経障害の発生リスクを 28.1%に減らすことができたと報告され、抗癌剤誘発性末梢神経障害の予防法として有望である[13]。サージカルグローブは安価で手技的にも簡易に使用できるものであり、それによる OIPN の予防効果が認められれば医療経済的にも優れており[13]、非常に有望な予防法となる可能性がある。

今回用いるサージカルグローブは、医療機器（クラス 2、医療機器認証番号 221ADBZX00109000）であり、一般的には医療従事者の感染予防の用途で多数の使用経験がある。サージカルグローブはサイズが細分化されており、異なる手指サイズに対応できるという利点がある。今回我々は、上記の先行研究を元に、オキサリプラチンによる術後補助化学療法実施中の大腸癌患者における慢性 OIPN 発症の予防効果を検証することを目的とする「オキサリプラチンによる末梢神経障害に対するサージカルグローブによる圧迫療法の予防効果を検証する多施設共同第 II/III 相ランダム化比較試験」（以下、本研究）を計画した。当該サージカルグローブは、通常の使用方法とは異なる二重装着で用いられ、圧迫療法の予防効果を発揮することを期待されるものであることから、届出医療機器の使用目的外使用であり、オキサリプラチンによる慢性 OIPN 発症予防のための使用に関しては、先行研究、使用経験は報告されていない。

以上を踏まえ、本研究においては、エンプレム手術用手袋ラテックスフリー（以下、サージカルグローブ）の適応外使用として、慢性 OIPN の予防効果に対する新たなエビデンスを模索することを目的に、臨床研究法における特定臨床研究として試験を実施することとした。

1.4 研究デザインとアウトラインについて

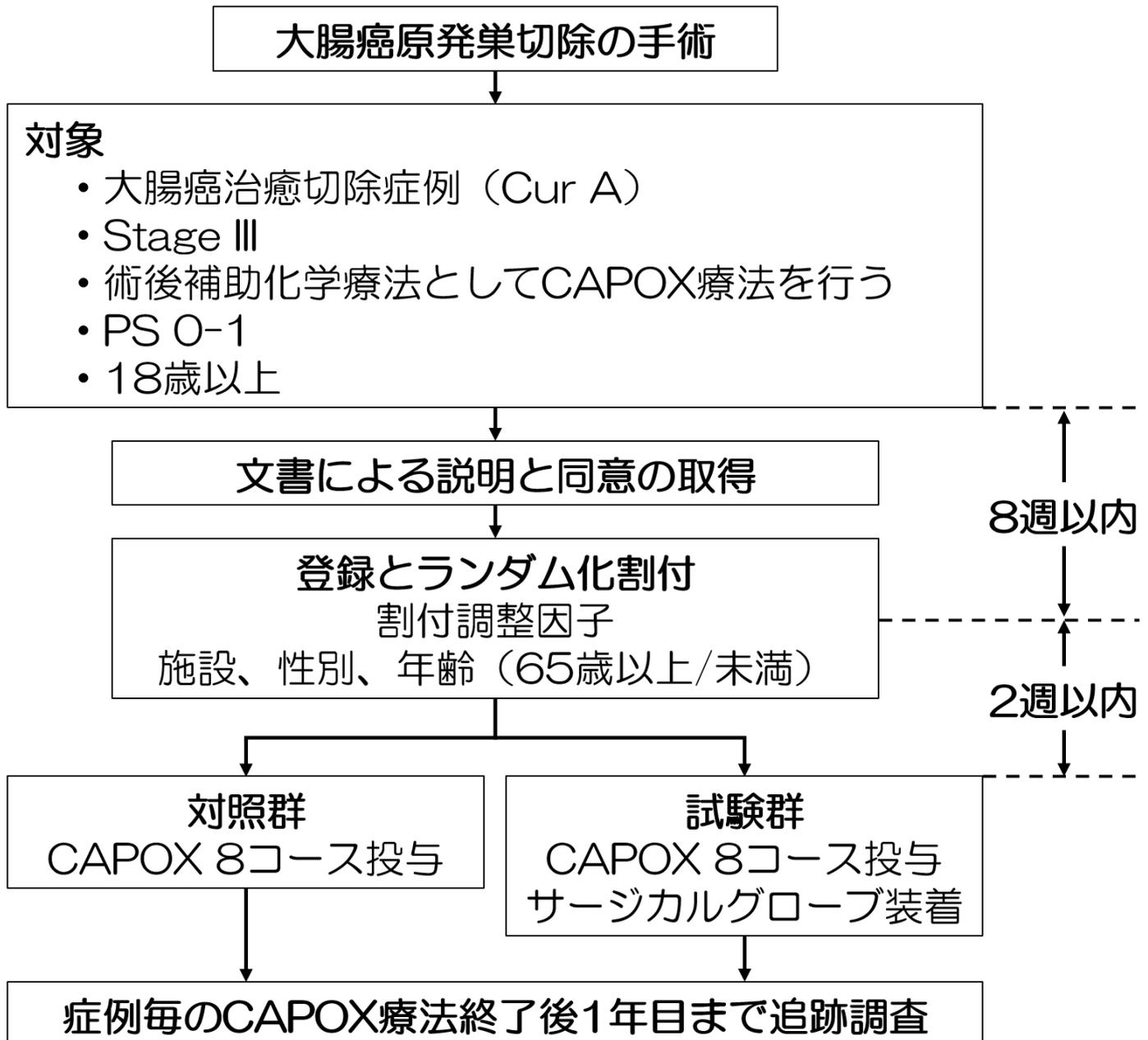
1.4.1 研究デザイン

多施設共同第 II/III 相無作為化並行群間比較試験

術後補助化学療法として3週毎 CAPOX 療法を 8 サイクル施行する予定の大腸癌症例を対象に、サージカルグローブの圧迫療法を CAPOX 療法開始時より併用する試験群と併用しない対照群における末梢神経障害の発症を比較するランダム化比較試験である。

1.4.2 研究のアウトライン

研究シエーマ



1.5 本研究の意義

本試験はオキサリプラチンによる末梢神経障害の予防に、サージカルグローブ装着が有用であるかを明らかにする初めての試験である。本試験の結果により、オキサリプラチンを併用する化学療法にて生じる有害事象である末梢神経障害の予防に化学療法治療中のサージカルグローブ装着が有用かどうかに関して明らかとなり、これまでに予防法がない領域に対する大きな貢献となることが期待できる。

主要評価項目が positive な結果を示した場合、CAPOX 療法を行う際には、末梢神経障害予防にサージカルグローブを装着することを強く推奨できる。なお、本研究では副次評価項目としても重要な項目を評価する予定であり、これらの評価によって総合的にサージカルグローブの有用性を考察する予定である。また、これらの副次評価項目によって新たな知見が示唆された場合には、今後の研究に役立てる予定である。

2. 研究の目的

3週毎 CAPOX 療法を8サイクル施行する大腸癌患者を対象に、CAPOX 療法開始時からサージカルグローブを併用する試験群（以下、サージカルグローブ群）と併用しないコントロール（以下、対照群）の2群にランダム化割付し、各群において発症する末梢神経障害を比較検討し、エンブレム手術用手袋ラテックスフリーの二重装着が CAPOX 療法によって生じる末梢神経障害の予防に有効であるかどうかを検証する。

3. 評価項目

3.1 主要評価項目

CTCAE Ver. 5.0 Grade 2 以上の末梢神経障害発症割合

[設定根拠]

本研究は、大腸癌患者における抗癌剤オキサリプラチンに起因する末梢神経障害について、サージカルグローブ装着による予防効果を検証することを主目的としている。オキサリプラチンによる末梢神経障害により、抗癌剤の投与量の減量や休薬、治療の中止を判断する基準として、National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event（NCI-CTCAE）がある。この評価法は、大腸外科医または腫瘍内科医が患者から身の回りの日常生活動作の制限を受ける範囲を聴取しその程度を Grade 分類し、抗癌剤投与量の減量または中止、休薬期間延長することにより、神経障害の重篤化を防ぐのに用いられている。中等度以上の末梢神経障害（CTCAE Ver. 5.0 では Grade 2 以上、下表参照）が出現したら、直ちに薬剤の休薬期間の延長や、投与の中止を検討している。本研究の CTCAE 評価ポイントとしては、治療前（ベースライン）、各治療サイクルの前、および最終サイクルの3週間後、CAPOX 療法終了6か月後・1年後に設定することとする。CAPOX 治療開始前から最終サイクルの3週間後の期間内で CTCAE Grade 2 以上の運動または感覚ニューロパチーのいずれかの末梢神経障害を発症した症例の割合を主要評価項目として設定する。末梢神経障害の発症は、片手・両手を問わず、Grade 2 以上の手指の末梢神経障害を一度でも発症した場合を「発症」と定義する。期間内に複数回末梢神経障害を発症した場合については、発症の有無のみを集計し、1 症例における発症頻度については副次評価項目 3.2.9 で集計する。

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 日本語訳JCOG版

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
末梢性運動 ニューロ パチー	症状がない; 臨床所見ま たは検査所見のみ	中等度の症状; 身の回り 以外の日常生活動作の 制限	高度の症状; 身の回りの 日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置 を要する	死亡
末梢性感覚 ニューロ パチー	症状がない	中等度の症状; 身の回り 以外の日常生活動作の 制限	高度の症状; 身の回りの 日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置 を要する	-

* 身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

** 身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

3.2 副次評価項目

3.2.1 FACT/GOG-Ntx-12

抗癌剤に起因する末梢神経障害に関連した QOL 評価スケールとして用いられる。これは患者が質問法に記入、回答するものであり、NCI-CTCAE は医療者の主観的な評価項目であるのに対し、患者の主観に基づく評価を行い易いという特徴がある（質問票は別紙）。円滑な化学療法の実施と並び、患者の QOL 低下を防ぐ事がオキサリプラチンに起因する末梢神経障害発症抑制の意義であるため、これを評価指標として採用した。

3.2.2 EORTC QLQ-CIPN20

抗癌剤に起因する末梢神経障害に関連した QOL 評価スケールとして用いられる。これは患者が質問法に記入、回答するものであり、NCI-CTCAE は医療者の主観的な評価項目であるのに対し、患者の主観に基づく評価を行い易いという特徴がある（質問票は別紙）。円滑な化学療法の実施と並び、患者の QOL 低下を防ぐ事がオキサリプラチンに起因する末梢神経障害発症抑制の意義であるため、これを評価指標として採用した。

3.2.3 DEB-NTC

Debiopharm 社の神経症状-感覚性毒性基準 (DEB-NTC) を用いて評価している（下表参照）。DEB-NTC は、Debiopharm 社が提唱した指標であり、症状の発現期間の長さが 7 日未満か 7 日以上でグレードを分類することが特徴である。そのため、本試験でオキサリプラチンに起因する末梢神経障害の持続性に関する情報が得られると考え評価項目に設定した。各治療コース前、最終コース治療後、治療終了後半年・一年後のタイミングで研究責任医師または分担医師が他覚的に評価を行う。

Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC) 日本語訳

Grade 0	異常なし
Grade 1	末梢神経症状の出現。ただし、7 日未満で消失
Grade 2	7 日以上持続する末梢神経症状。ただし、機能障害はない
Grade 3	機能障害の出現

3.2.4 補助化学療法の完遂率

研究対象者毎に以下の式により算出する。

$$\text{CAPOX 療法群：治療完遂率 (\%)} = \text{最終投与コース数} / 8 \times 100$$

3.2.5 補助化学療法の相対用量強度

症例および薬剤（オキサリプラチン、カペシタビン）毎に Dose intensity (DI) と、Relative Dose Intensity (RDI) を被験者毎に算出する。

$$\text{実投与 DI (mg/m}^2\text{/week)} = \text{薬剤総投与量} / \text{体表面積} / \text{投与期間 (週)}$$

$$\text{RDI} = \text{実投与 DI} / \text{予定投与 DI} \times 100 (\%)$$

3.2.6 オキサリプラチンを併用したコース数、オキサリプラチンの相対用量強度

大腸癌に対する十分な補助化学療法を実施・継続することがサージカルグローブによる圧迫療法の開発意義の一つであるため、オキサリプラチンの投与状況を評価項目に設定した。

3.2.7 末梢神経障害以外の化学療法有害事象

CAPOX 療法に伴う有害事象としては、末梢神経障害以外にも嘔気/嘔吐/食欲不振・味覚障害/口内炎・下痢・骨髄抑制・手足症候群などは挙げられる。それらの有害事象の発現により、補助化学療法の治療強度の変更が行われる可能性もあり、評価項目に設定した。

3.2.8 サージカルグローブの安全性

乳癌に対する抗癌剤 Nab-パクリタキセルに起因する末梢神経障害のサージカルグローブによる予防効果を探る試験において、サージカルグローブによる手指の compression の安全性は示されており問題ないと予想されるが、本試験では使用する抗癌剤が異なるため同様に安全性も評価項目に設定した。なお、サージカルグローブの不具合（種類及び発生時期、健康被害との関連）も試験期間を通して収集する。

3.2.9 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）

発現頻度、発現割合、各 Grade の末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が発現するまでのコース数、各 Grade の末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が発現するまでのオキサリプラチンの RDI、発症部位（手指・足・口腔内）を集計する。

3.3 安全性評価項目

有害事象の発現頻度と発現割合等を検討する。有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。この基準に記載されない有害事象は、試験担当医師の判断により、Grade1 軽度、Grade 2 中等度、Grade 3 重症、重篤 Grade4 生命を脅かす、Grade 5 死亡という基準を設定して記載する。なお、CAPOX 治療の有害事象の評価は有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v5.0-JCOG）に従うこととして Grade 2 以上の有害事象をデータ収集する。

- ① 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、血中ビリルビン増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血清クレアチニン増加
- ② 全身障害および投与局所様態：発熱
- ③ 皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）、脱毛症
- ④ 胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ⑤ 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水、低アルブミン血症
- ⑥ 感染症および寄生虫症：咽頭炎
- ⑦ 血液およびリンパ系障害：貧血、発熱性好中球減少症
- ⑧ 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）
- ⑨ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

各事象につき、化学療法との因果関係、重症度、重篤度、既知・未知を判断する。

なお、このうち、化学療法に関連する有害事象については主要評価項目及び、副次評価項目のうち「3.2.7 末梢神経障害以外の化学療法有害事象」として評価する。なお、特に末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の回復性については CAPOX 治療終了後も終了後 6 ヶ月、1 年のタイミングで転帰調査を実施し、その発現頻度と発現割合等を検討する。上記以外の有害事象（毒性）については、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

重篤度の評価に関しては、以下に示す通りである。

- (ア) 死亡
- (イ) 死亡につながるおそれのある疾病等
- (ウ) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- (エ) 障害
- (オ) 障害につながるおそれのある疾病等
- (カ) ウからオまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- (キ) 後世代における先天性の疾病又は異常

4. 対象集団

4.1 対象疾患

根治切除術後 Stage III 大腸癌患者

4.2 適格性基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者。

4.2.1 選択基準

- (1) 「大腸癌取扱い規約第 9 版」に則り組織学的に大腸癌と診断されており病期が Stage III である患者
- (2) 系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が施行されている患者
- (3) 根治度 A の手術が施行されている患者（肉眼的にも顕微鏡下にも腫瘍の残存がない）
- (4) 登録時に、術後補助化学療法としてカペシタビン・オキサリプラチン併用化学療法（CAPOX 療法）を 8 コース実施する予定の患者
- (5) 原発巣切除後 8 週間以内に登録可能かつ登録後 2 週間以内に CAPOX 療法を開始可能な患者
- (6) 18 歳以上で本人による文書同意が取得可能な患者
- (7) ECOG PS 0 または 1 の患者
- (8) 試験への参加について、本試験登録前に患者本人による署名および日付が記載された同意書を得ている患者

[選択基準の設定根拠]

- (1) 切除不能進行再発大腸癌の患者に比べて予後の良い根治手術後の大腸癌患者を対象とした。また、大腸癌治療ガイドラインにおいて化学療法の適応の原則の項に、Stage III および再発リスクの高い Stage II の大腸癌患者が術後補助化学療法の対象と規定されていること、Stage III の大腸癌患者がオキサリプラチン併用の術後補助化学療法の対象患者であることより、Stage III 術後大腸癌患者を対象として設定した。
- (2) (1)と同文。
- (3) (1)と同文。
- (4) 化学療法誘導性末梢神経障害を引き起こしやすい薬剤のうちオキサリプラチンを選択し、本法の有効性を検討することとした。大腸癌治療ガイドラインにおいて推奨される術後補助化学療法のうち、オキサリプラチンを含むレジメンは、FOLFOX もしくは CAPOX である。FOLFOX は、中心静脈ポートからの投与が必要であり、近年は末梢ルートから投与可能である CAPOX を選択する施設がほとんどであり、本試験では CAPOX 療法を行う患者を対象とした。また、オキサリプラチン投与による慢性神経障害に対する、本機器の有効性を検討するため、CAPOX の治療期間を標準的治療期間である 6 ヶ月（8 コース）に設定した。
- (5) 大腸癌原発巣切除後、全身状態の改善を待ってから、術後補助化学療法の適応であれば、術後 1～2 か月の間に術後補助化学療法を開始するため、治療開始までの期間を設定した。

- (6) 十分な同意責任能力があるものとして 18 歳以上と設定した。
- (7) 比較的健康状態の良い被験者を選定するために設定した。
- (8) 臨床試験の倫理性を確保するため設定した。

4.2.2 除外基準

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全を呈する末梢神経障害または中枢神経障害の合併がある患者
- (2) 末梢神経障害に影響を与える可能性のある薬剤（アセチル-L-カルニチン、ビタミン E、グルタミン、ガバペンチン、三環系抗うつ薬、オピオイド系薬剤）が投与されている患者
- (3) オキサリプラチン又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 本試験の有効性または安全性評価に影響を及ぼす程度の精神障害の合併がある患者
- (5) 抗腫瘍効果を目的とした全身化学療法（試験段階にある薬剤含む）または放射線療法の治療歴がある患者
- (6) 活動性の重複癌*1 を罹患している患者
- (7) 手術および術後感染等の合併症が回復していない患者
- (8) 重篤な腸閉塞、下痢や発熱の合併がある患者
- (9) HBs 抗原陽性を示す B 型肝炎の患者（ただし、HBs 抗原陰性であるが、HBc 抗体または HBs 抗体のいずれかが陽性である場合、HBV-DNA 検査を実施し、基準値以上であれば組入れ不可とする。なお、登録日前 6 ヶ月以内の検査データを利用することも可能とする。）
- (10) HIV 抗原または HIV 抗体のいずれかが陽性の患者
- (11) 妊娠中あるいは妊娠している可能性のある患者、試験期間中に避妊する意思がない男性または女性の患者、授乳中の患者
- (12) 主要臓器機能について、以下のいずれかの基準に該当する患者（検査値は登録前 14 日以内の最新の値とする。）
 - ① 白血球数が 2000/mm³ 未満 または 好中球数 1000/mm³ 未満
 - ② 血小板数が 10 万/mm³ 未満
 - ③ 血色素量が 9.0 g/dL 未満
 - ④ AST または ALT が 100 IU/L 以上
 - ⑤ 血清クレアチニンが施設基準値の 1.5 倍以上
- (13) 5 号のサージカルグローブがジャストサイズか大きい手指サイズの患者
- (14) その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の実施にあたり不相当と判断した患者

*1 同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。

[除外基準の設定根拠]

- (1) 本試験の有効性および安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (2) (1)と同文。
- (3) (1)と同文。
- (4) (1)と同文。
- (5) 安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため設定した。
- (6) 大腸癌治療ガイドラインの術後補助化学療法の適応原則を参考に、被験者の安全性を考慮して設定した。
- (7) (6)と同文。
- (8) 被験者の安全を考慮して設定した。
- (9) 術後補助化学療法中あるいは療法後に HBV 再活性化によって B 型肝炎発症の可能性があるので、被験者の安全を考慮して設定した。
- (10) 被験者の安全を考慮して設定した。
- (11) カペシタピンの適正使用ガイドの記載により、カペシタピン投与による催奇形性やカペシタピンの乳汁への移行が報告されているため設定した。
- (12) CAPOX 療法に対する安全性のため設定した。
- (13) 研究に使用するサージカルグローブの最小サイズが 5 号であるため設定した。
- (14) 上記以外の項目にも、本試験の有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある場合、また、試験責任医師または試験分担医師の判断で被験者の安全の確保が困難であると判断した場合には除外することとした。

5. 研究の方法

5.1 研究の種類・デザイン

検証的、多施設共同、無作為化、非盲検、無処置対照、並行群間比較試験

5.2 科学的合理性の根拠

大腸癌治療において、CAPOX 療法に伴うオキサリプラチン誘導性末梢神経障害に対する予防法の確立は極めて重要である。同様の末梢神経障害の有害事象を伴う抗癌剤に Nab-パクリタキセルが挙げられる。Nab-パクリタキセルを投与した乳癌患者を対象として、サージカルグローブ装着による末梢神経障害の予防効果が検証されている[12], [13], [14]。そこで、サージカルグローブ装着がオキサリプラチン誘導性末梢神経障害発症の予防にも有用ではないかという仮説を立てた。また、現時点ではオキサリプラチン誘導性末梢神経障害発症を抑制する方法は存在しない。そこで、サージカルグローブによるオキサリプラチン誘導性末梢神経障害発症抑制に対する効果を検討するために、無処置を対照とすることが適切であると考え無処置対照ランダム化試験を計画した。サージカルグローブを装着する介入の方法に関しては、安全性が検証されている上記の乳癌試験に準じて設定した。サージカルグローブを装着しない無処置を対照群とするデザインであり、研究者/患者両方に対して盲検化することは不可能であり非盲検の設定とした。上記の乳癌試験では 1 人の患者の利き手を試

験群、利き手でない手を対照群と設定していたが、これにより対照群の末梢神経障害が増強するように感じられたという結果を踏まえて、本試験では人単位で試験群・対照群をそれぞれ設定した。

5.3 目標症例数

5.3.1 目標症例数

目標症例数：試験群 85 例、対照群 85 例（合計 170 例）

各実施医療機関の予定症例数

実施医療機関名	予定症例数
県立広島病院	34
広島大学病院	25 消化器・移植外科：15 例 消化器外科：10 例
広島記念病院	20
JA 尾道総合病院	10
JR 広島病院	10
安佐市民病院	10
JA 広島総合病院	10
呉共済病院	10
中国労災病院	8
済生会広島病院	8
東広島医療センター	6
呉医療センター	5
中電病院	5
広島市立広島市民病院	5
JA 吉田総合病院	3
呉市医師会病院	1

5.3.2 症例数の設定根拠

大腸癌などに使用される抗癌剤オキサリプラチンの有害事象として末梢神経障害を認め、患者の QOL 低下を来すが、それを有意に予防できるエビデンスのある治療法はない。同様の末梢神経障害発現の有害事象を認める薬剤に Nab-パクリタキセルが挙げられる。治療対象の癌腫は異なるが、Nab-パクリタキセルに伴う末梢神経障害に対するサージカルグローブ圧迫療法の予防効果を検討した乳癌を対象とした臨床試験において、サージカルグローブ圧迫療法により CTCAE Grade2 以上の末梢神経障害の発生頻度が約 30-40%に減らすことがで

きたと報告されている[12], [13], [14]。そこで、オキサリプラチンで生じる末梢神経障害に対してもサージカルグローブ圧迫療法によって同等の予防効果が得られるものと想定した。本邦における大規模臨床試験において、大腸癌に対する半年間のオキサリプラチンを併用した術後補助化学療法では、有害事象として 36%の症例に CTCAE Grade2 以上の末梢神経障害が発現することが報告されている[6], [15]。

以上の所見から、半年間 8 コースの CAPOX 療法により生じる CTCAE Grade2 以上の末梢神経障害の発現率を対照群で 36%、試験群で 15%（予防効果：約 40%に減らす）と推定した場合、両側検定（有意水準 5%）で検出力 80%を保持するのに必要な標本の大きさは各群 75 例、合計 150 例必要となる。本研究の中止・脱落が 10%程度発生することを加味して目標症例数を計 170 症例（各群 85 症例）と設定した。

6. 研究対象者の登録

研究責任医師又は研究分担医師は、候補となる研究対象者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査等（スクリーニング）を実施する。研究対象者が選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当していないことを確認する。

研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者識別コードを付与し、Electronic Data Capture (EDC) システムに登録することをもって登録完了とする。なお、研究対象者識別コードは、単体で特定の個人を識別することができる情報を含まない任意のコードを用いる。

割付因子について、次の通りに因子を指定する。見込み症例数が 8 例以上の施設と、8 例未満の施設に分類する。症例数が 8 例未満の施設は「その他施設」として症例数をまとめ、施設（8 例以上の各施設とその他施設）・性別・年齢のすべてを考慮する層別割付を行う。割付は EDC システムを用いて行う。割付割合は対照群：試験群をそれぞれ 1：1 とする。割付担当者は登録確認票に割付結果（群名）を記載し、研究責任医師又は研究事務局に送付する。研究責任医師又は研究事務局は登録確認票を保存する。

7. 介入

7.1 概要

7.1.1 介入の概要

化学療法治療開始（前投薬の開始）の 30 分前から治療終了の 30 分後まで Just fit size より one size 小さいサージカルグローブを 2 重に装着する。（詳細は「7.2.3 使用方法」に記載する。）本研究では以下の研究対象機器を用いる。

7.1.2 研究対象機器

商品名：エンプレム手術用手袋ラテックスフリー

形状：・形状C（曲指型） ・表面仕上げ：T（全面が粗面） ・パウダなし ・左右の区別あり

材質：非天然ゴム

使用目的、又は効果：医科及び歯科で手術に用いる場合、患者及び使用者を交差感染から守るために使用する滅菌済みの使い捨て形式の手袋である。

使用方法等：1. 包装を開封し、台紙ごと手袋を取り出す。2. 台紙の折り返し部分をつまんで開き、手袋を取り出し装着する。

保管方法：水濡れに注意し、直射日光、紫外線、オゾン、高温や湿気を避けて保管する。

使用期限：滅菌後3年として使用期限を表示。（自己認証により設定）

製造販売会社名：三興化学工業株式会社

医療機器認証番号：221ADBZX00109000

外観：（機器の場合は、写真を掲載）



7.1.3 予測される疾病等

本研究で用いる研究対象機器は、医療機器として国内において認証がなされ、使用経験は十分である。本研究対象機器の添付文書には、〈重要な基本的注意〉として、

- (1) 手袋にピンホールなどの異常が認められた場合は使用しないこと。
- (2) 体質・使用状況により、かゆみ・かぶれ等の遅延性のアレルギー症状（Ⅳ型：主に加硫促進剤等の添加剤の化学物質による）を引き起こすことがある。このような症状を起こした場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を施すこと。
- (3) 刃物等鋭利な器具に手袋が触れると破れたり、穴があいたりすることがあるので、注意すること。
- (4) 電気メス等の使用において、高周波電流の形成により熱傷を起こす可能性があるため、注意すること。

が記載されている。

また、〈相互作用〉として、

- (1) 薬品、溶剤等によっては膨潤したり、浸透したりする可能性があるため注意すること。

と記載されている（頻度不明）。

本研究の試験群で行うサージカルグローブの2重装着については、添付文書に記載されていない副作用として、通常より強い圧迫が手指にかかることで掻痒感等が出現する可能性がある。

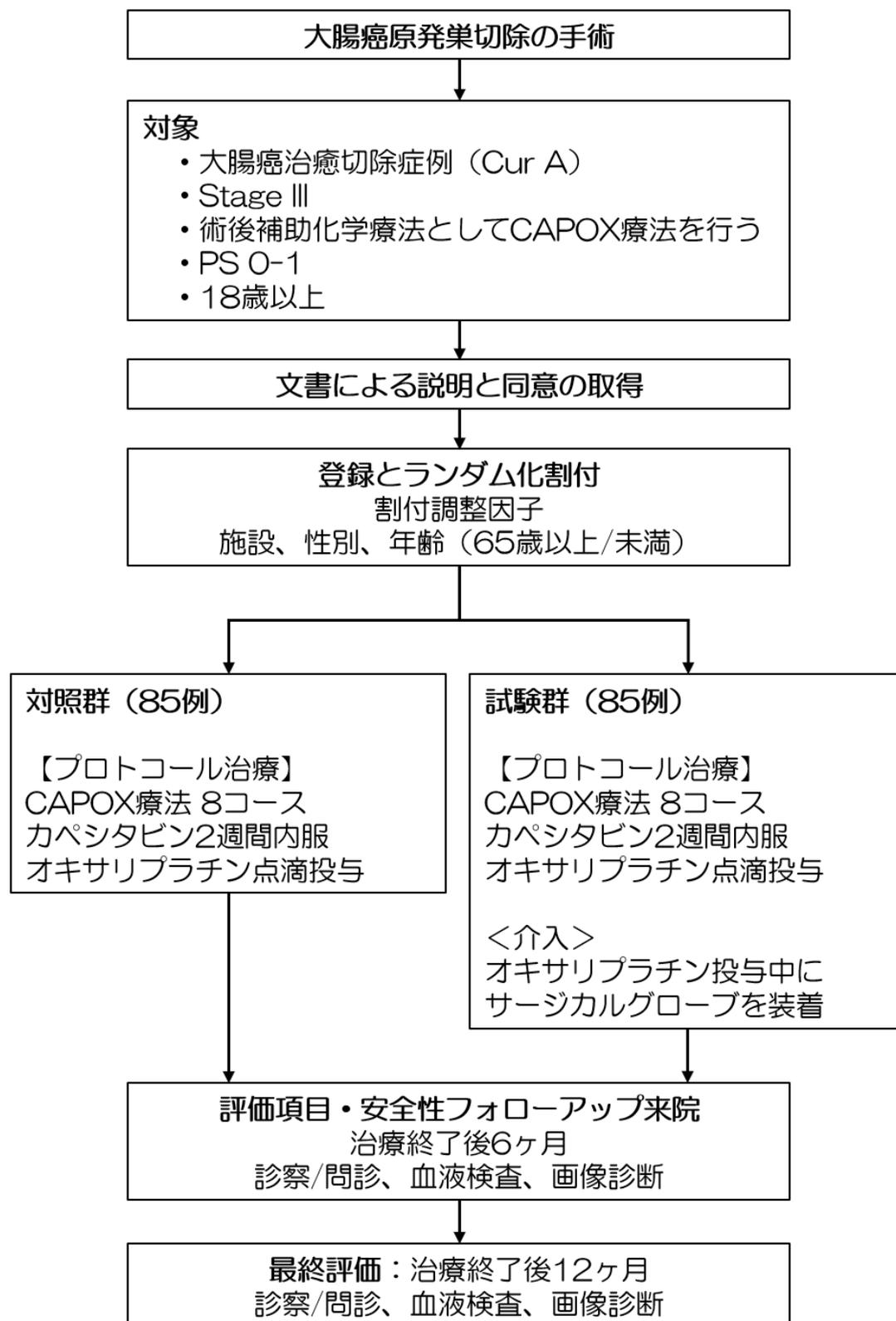
なお、本研究で用いるオキサリプラチンとは異なる化学療法ではあるが、乳癌に対する抗癌剤Nab-パクリタキセルに起因する末梢神経障害のサージカルグローブによる予防効果を検証する試験において、サージカルグローブの2重装着による手指のcompressionの安全性は示されている。

なお、本研究で用いる化学療法の安全性情報に関しては各薬剤の添付文書を参照とする。

7.2 研究治療の内容

7.2.1 研究のアウトライン

本研究は通常の臨床で施行する術後補助化学療法である CAPOX 療法にサージカルグローブの装着という介入を加える試験デザインである。以下 CAPOX 療法のレジメを「プロトコール治療」と呼ぶ。



7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

参加予定期間：18 ヶ月（治療を受ける期間 6 ヶ月、治療後観察期間 12 ヶ月）

7.2.3 方法

7.2.3.1 サージカルグローブ

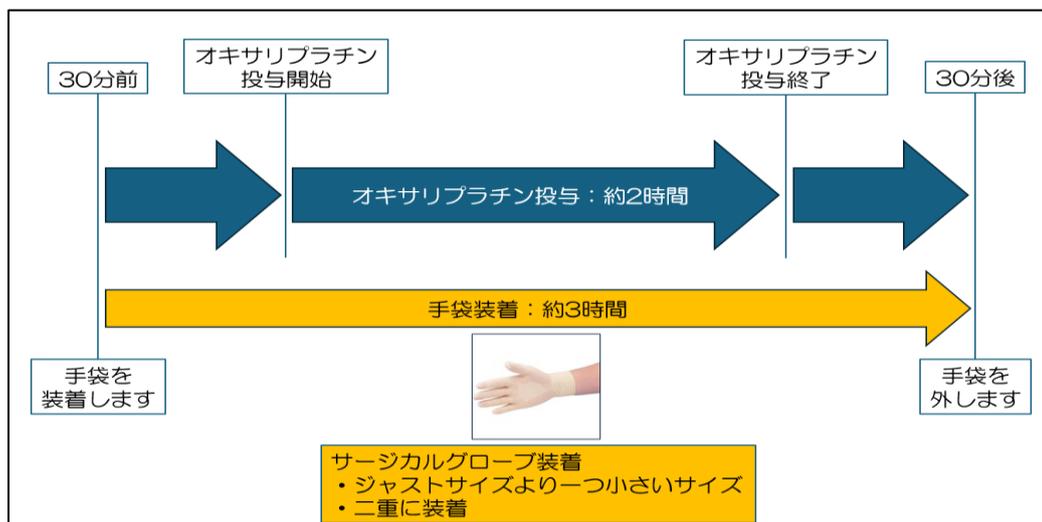
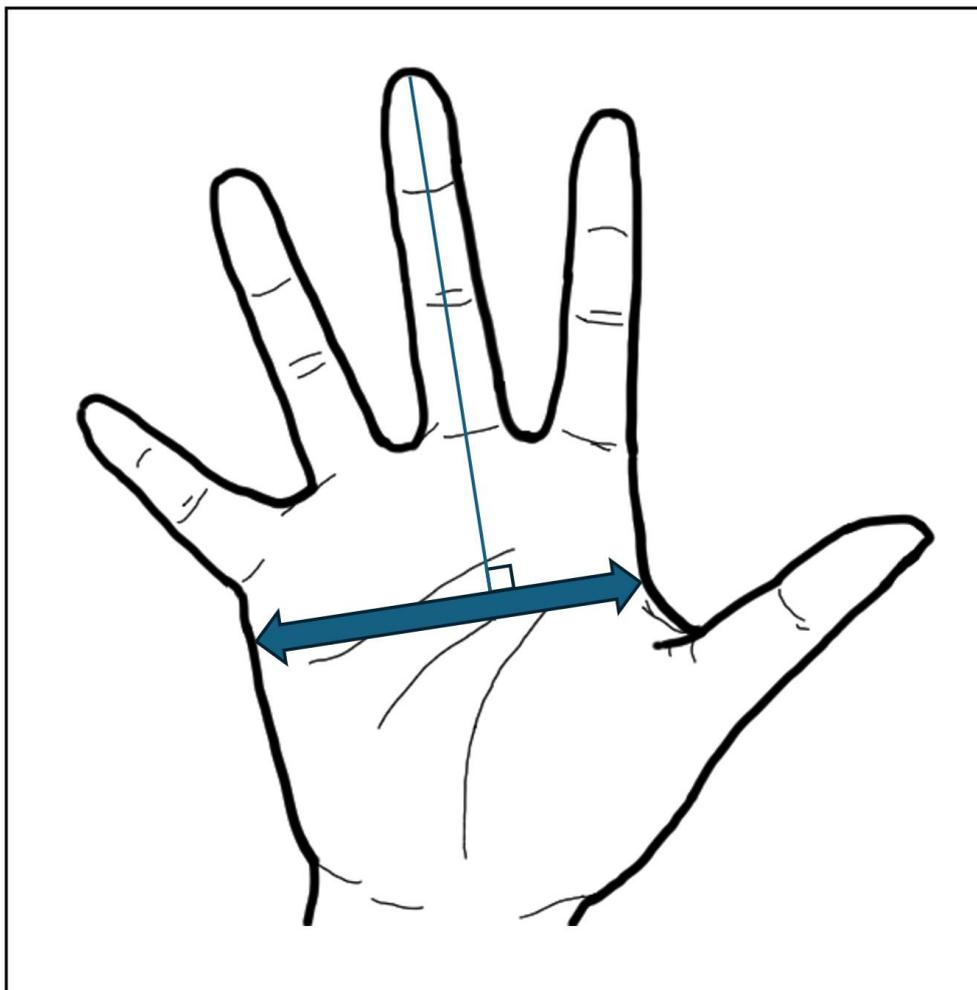
7.2.3.1.1 サイズ決定・装着方法

- 1) 研究対象者の掌部の幅を、指方向に直角に最も広い個所で実測する。
- 2) 下記の図のサージカルグローブ寸法表に基づいて、Just fit するサイズを決定する。
- 3) 化学療法治療開始の 30 分前（±10 分程度）から治療終了 30 分後（±10 分程度）まで Just fit size より one size 小さいサージカルグローブを 2 重に装着する。
- 4) 研究責任医師または分担医師が正しく装着されていることを目視で確認する。
- 5) CAPOX 療法 1 クール前に決めたサージカルグローブのサイズを途中で変更することを行わない。
- 6) 指輪、腕時計、ブレスレット等がグローブの装着範囲内に入る場合は、それら全てを外してからサージカルグローブを装着する。

サージカルグローブ寸法表

サージカルグローブサイズ番号（号）	掌部の幅（mm） ※
5	67±4
5.5	72±4
6	77±5
6.5	83±5
7	89±5
7.5	95±5
8	102±6
8.5	108±6
9	114±6
9.5	121±6

※掌部の幅：指方向に直角に掌部の最も広い箇所を押さえ、皮膚が密着した状態で平らにしたときの両端の距離とする（下図の ⇔ で示される部分）。



7.2.3.1.2 サージカルグローブの装着中止基準

- 1) 圧迫による血流障害が発生した場合。
- 2) オキサリプラチンの投与を中止する場合。

- 3) グローブ装着に起因するかゆみ・かぶれ等の遅延性のアレルギー症状（IV型：主に加硫促進剤等の添加剤の化学物質による）を引き起こした場合。
- 4) 研究責任医師または分担医師が装着を継続できないと判断した場合。

7.2.3.2 CAPOX 療法

本研究で実施される CAPOX 療法は、通常診療で用いられる「プロトコール治療」を用いる。詳細は以下である。

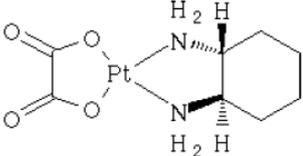
7.2.3.2.1 プロトコール治療の開始

各被験者に割り付けられたプロトコール治療は、登録後 2 週間以内に開始する。なお、投与量の算出には登録時の身長、体重を使用し、体重変動による投与量の補正は行わない。

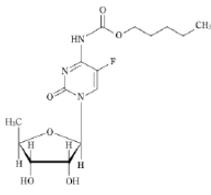
7.2.3.2.2 使用薬剤

本件研究で使用する薬剤は下記のとおりである。詳細及び取扱いに関しては、「添付文書」も別途参照する。

- i) Oxaliplatin (L-OHP) : オキサリプラチン

一般名(略号)	オキサリプラチン(L-OHP)	
構造式		
商品名(製造販売元)	エルプラット®点滴静注液 100mg(株式会社ヤクルト本社) エルプラット®点滴静注液 50mg(株式会社ヤクルト本社)	
剤型	注射剤(バイアル)	
有効成分・含量	オキサリプラチン・100mg/20mL	オキサリプラチン・50mg/10mL
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.04	
色・性状	無色澄明の液	
pH	4.0~7.0	
貯法・使用期限	室温保存・2 年	

- ii) Capecitabine (Cape) : カペシタビン

一般名(略号)	カペシタピン (Cape)
構造式	
商品名(製造販売元)	ゼローダ [®] 錠 300(中外製薬株式会社)
性状・剤型	白色フィルムコーティング錠
有効成分・含量	カペシタピン・300mg
添加物	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン
貯法・使用期限	室温保存・4 年

なお、上記の医薬品に関しては後発品の使用も可能とする

7.2.3.2.2 プロトコル治療について

大腸癌の術後補助化学療法として、6 か月 8 コースの CAPOX 療法を選択する。登録後に治療法を切り替えることは許容されない。また、オキサリプラチンに起因する有害事象で同治療法が継続困難と判断された場合は、CAPOX 療法からカペシタピン単剤療法へ切り替える。この際のカペシタピンの再増量は許容されない。また、カペシタピン単剤療法へ切り替えた場合、サージカルグローブの装着も中止する。

※各薬剤の投与量については、コース毎に DuBois の式により体表面積に基づき推奨投与量を算出し、この推奨投与量を参考に各施設での投与量を決定する。

I. CAPOX 療法

CAPOX 療法は、各コース Day 1 にオキサリプラチン(130mg/m²)、Day1 夕から Day15 朝にかけてカペシタピン* (2,000 または 1,500 mg/m²/day**) の投与を行う。なお、カペシタピン*は 1 日 2 回、朝夕食後 30 分以内に 1,000 または 750 mg/m²/回を計 28 回(14 日間相当)投与する(表 1 及び 2 参照)。

*カペシタピンの投与は Day2 朝から Day15 夕でも構わない。

**カペシタピンの投与開始時用量は登録時のクレアチニンクリアランス値 (CCr)、年齢によって下記の通りとする。

2,000 mg/m²/day (1,000 mg/m²/回) : 50 mL/min \geq CCr

1,500 mg/m²/day (750 mg/m²/回) : 30 mL/min \leq CCr < 50 mL/min または 70 歳以上

1 コースを 3 週間(21 日間)とし、「II. 7) ① プロトコル治療の中止基準」に該当しない限り、最大 8 コースまで投与を行う。

プロトコル治療終了後は、再発あるいは本プロトコルの追跡調査が終了するまで、原病に対して本プロトコル治療以外の術後補助化学療法は施行せず、無治療にて経過観察を行う。

DuBios 式から算出された体表面積に基づき、各薬剤の投与開始時用量(オキサリプラチンは 10mg 単位で切り捨て、カペシタピンは「表 3 及び 4」を参照)が伝えられるので、原則、その投与量を参考に各施設にて投

II. CAPOX 療法の治療変更基準

1) CAPOX 療法の投与開始・延期基準、カペシタピン休薬基準

各コース開始予定日（day 1）の前日または当日に、各コース開始時のCAPOX療法の投与開始・延期基準（表5）の全ての投与開始基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか1つでも満たさない場合は、投与を行わず、検査値および症状が回復し次第、投与を開始する。なお、全ての基準を満たしていることが確認できた場合でも、有害事象の発現により、試験担当医師が必要と判断した場合には延期することができる。延期した場合、延期した日を延期開始日として7日毎に診察し、CAPOX療法の再開について評価する。次コース投与予定日（day 22）から29日間を超えても、投与開始基準を満たさない場合、当該症例のプロトコル治療（化学療法）を中止する。また、祝祭日や患者の来院の都合等によるCAPOX療法の投与可能期間は、投与予定日を起算日（0日）として-2日～+3日まで許容する。

各コース開始後に、各コース開始後のカペシタピン休薬基準（表6）に抵触した場合は、当該コースのカペシタピンの投与を休薬する。休薬した場合、休薬日を休薬開始日として7日毎に診察し、カペシタピンの再開について評価する。休薬後、day 15までに有害事象が回復した場合はカペシタピンの投与を再開することを許容する。再開する場合のカペシタピンの用量は、CAPOX療法の投与量変更基準（表7）に準じる。また、day16以降のカペシタピンの投与は行わない。

コース開始が延期された場合、延期された開始日をそのコースの day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

表 5. 各コース開始時の CAPOX 療法の投与開始・延期基準

表5. 各コース開始時のCAPOX療法の投与開始・延期基準		
有害事象	開始基準	延期基準
好中球減少	Grade 1 以下 (好中球数 \geq 1,200/ mm^3)	Grade 2以上 29日以上延期する場合は、 プロトコル治療を中止する。
血小板減少	Grade 1 以下 (血小板数 \geq 75,000/ mm^3)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）	Grade 1 以下	
下痢	Grade 1 以下	
口腔粘膜炎	Grade 1 以下	
その他	上記に該当しない有害事象の発現により研究責任医師または研究分担医師が必要と判断した場合には延期できる。	

表 6. 各コース開始後のカペシタビン休薬・再開基準

有害事象	休薬基準	再開基準
手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）	Grade 2 以上	休薬後15日目までに左記の有害事象が改善した場合は、同量のカペシタビンで内服を再開する。
下痢	Grade 2 以上	
口腔粘膜炎	Grade 2 以上	
その他	上記に該当しない有害事象の発現により研究責任医師または研究分担医師が必要と判断した場合には休薬できる。	休薬後16日目以降も左記の有害事象が改善しない場合は、該当コースのカペシタビンの内服は中止とする。

2) CAPOX 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）以外）

前コース中に発現した有害事象の程度により、次コースのオキサリプラチンおよびカペシタビンの投与量を「CAPOX療法の投与量変更基準（表7）」、「CAPOX療法における減量レベル毎のオキサリプラチン投与量（表8）」、「CAPOX療法の減量投与量レベル（カペシタビン：投与開始時用量1,000mg/m²/回）（表9）」および「CAPOX療法の減量投与量レベル（カペシタビン：投与開始時用量750mg/m²/回）（表10）」に従って減量する。

1度減量（レベル-1）した研究対象者において、さらに同様の毒性が認められた場合は、オキサリプラチンおよびカペシタビンとも2段階減量レベル（レベル-2）になるまでさらに1回減量することができる。2段階減量レベル（レベル-2）に達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例へのCAPOX療法の投与を中止する。

なお、1度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量は行わない。また、その他の有害事象による試験薬の減量については、必要に応じて研究責任医師または分担医師の判断により、各参加施設の基準で減量できるものとする。

注）複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで Grade 3 の好中球減少、Grade 3 の下痢という2つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は1段階とする。

表 7. CAPOX 療法の投与量変更基準

有害事象	Grade	発現回数	投与レベル	
			オキサリプラチン	カペシタビン
好中球減少または血小板減少	3以上	1	レベル-1	レベル-1
Grade 2の好中球減少または血小板減少が1週間以上持続した場合	2	1	レベル-1または変更なし（主治医判断）	レベル-1または変更なし（主治医判断）
Grade 2の好中球減少または血小板減少が2週間以上持続した場合	2	1	レベル-1	レベル-1
下痢、口腔粘膜炎（口内炎）	3	1	変更なし	レベル-1
	4	1	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）	2	1	変更なし	変更なし
		2	変更なし	レベル-1
		3	変更なし	レベル-2
	3	1	変更なし	レベル-1
アレルギー反応・アナフィラキシー	3以上	1	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
下痢、口内炎、手足症候群のうちいずれか1つが1週間以上持続した場合	2	1	変更なし	レベル-1
同一コース内でGrade 2の下痢、口内炎、手足症候群のうち2つ以上を認めた場合	2	1	変更なし	レベル-1
その他、明らかな薬剤関連有害事象	3	1	レベル-1	レベル-1
	4	1	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止

（参考）手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）の Grade 判定表（Blum の分類）[16]

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ひりひり・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活が制限されない症状
2	腫脹を伴う有痛性紅斑	日常生活が制限される症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

*該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、数値の高い領域の Grade を採用する。

表 8. CAPOX 療法における減量レベル毎のオキサリプラチン投与量

投与レベル	オキサリプラチン
初回投与量	130 mg/m ²
レベル-1	100 mg/m ²
レベル-2	85 mg/m ²

表 9. CAPOX 療法の減量レベル毎のカペシタビン投与量（カペシタビン投与開始時用量：1000mg/m²/回）

体表面積 (BSA)	1回投与量		
	初回投与量	レベル-1	レベル-2
<1.36m ²	1200mg（4錠）	900mg（3錠）	600mg（2錠）
1.36m ² ≤ BSA < 1.41m ²			
1.41m ² ≤ BSA < 1.51m ²	1500mg（5錠）	1200mg（4錠）	900mg（3錠）
1.51m ² ≤ BSA < 1.66m ²			
1.66m ² ≤ BSA < 1.81m ²	1800mg（6錠）	1500mg（5錠）	900mg（3錠）
1.81m ² ≤ BSA < 1.96m ²			
1.96m ² ≤ BSA < 2.11m ²	2100mg（7錠）	1500mg（5錠）	1200mg（4錠）
2.11m ² ≤ BSA < 2.2m ²			

※カペシタビンの減量は上記の投与量を推奨するが、主治医の判断により変更することは許容する。ただし、レベル-2 については上記の投与量を下限とする。

表 10. CAPOX 療法の減量レベル毎のカペシタビン投与量（カペシタビン投与開始時用量：750mg/m²/回）

体表面積 (BSA)	1回投与量		
	初回投与量	レベル-1	レベル-2
<1.36m ²	900mg（3錠）	600mg（2錠）	300mg（1錠）
1.36m ² ≤ BSA < 1.41m ²			
1.41m ² ≤ BSA < 1.51m ²	1200mg（4錠）	900mg（3錠）	600mg（2錠）
1.51m ² ≤ BSA < 1.66m ²			
1.66m ² ≤ BSA < 1.81m ²	1500mg（5錠）	1200mg（4錠）	900mg（3錠）
1.81m ² ≤ BSA < 1.96m ²			
1.96m ² ≤ BSA < 2.11m ²	1500mg（5錠）	1200mg（4錠）	900mg（3錠）
2.11m ² ≤ BSA < 2.2m ²			

※カペシタビンの減量は上記の投与量を推奨するが、主治医の判断により変更することは許容する。ただし、レベル-2 については上記の投与量を下限とする。

3) CAPOX 療法の投与量変更基準（末梢性感覚ニューロパチー：末梢神経症状）

前コース中に発現した末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）の程度により、次コースのオキサリプラチンの投与量を「CAPOX療法における減量レベル毎のオキサリプラチン投与量（表8）」、および「オキサリプラチンの投与レベル変更基準（表11）」に従って減量する。

1度減量した症例において、さらに同様の毒性が認められた場合は、オキサリプラチンを2段階減量レベルになるまでさらに1回減量することができる。2段階減量レベルに達した症例でさらに同様の毒性が認められた場合はさらなる減量を行わず、当該症例へのオキサリプラチンの投与を中止し、カペシタビンの投与を継続することとする。

なお、一度減量した場合は、有害事象が回復した場合でも再増量は行わないこと。また、末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）発現時は「CAPOX療法の投与量変更基準（表7）」に抵触しない限り、カペシタビンは減量しないこととする。

注）複数の事由による減量については減量段階をダブルカウントしないこと。すなわち、前コースで21日以上持続する末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）、8日以上持続する痛みのある末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）という2つの毒性が観察された場合でも、次コースの減量は1段階とする。また、「CAPOX療法の投与量変更基準（表7）」と「オキサリプラチンの投与レベル変更基準（表11）」についてもダブルカウントはしないこと。

表 11. オキサリプラチンの投与量変更基準

有害事象	オキサリプラチンの投与量レベル		
	持続期間		
	≤7日	8日～20日	≥21日
寒冷刺激に伴う感覚異常	変更なし	変更なし	変更なし
痛みを伴わない感覚異常	変更なし	変更なし	回復するまで休薬し、回復後にレベル-1
痛みを伴う感覚異常	変更なし	レベル-1	レベル-2
機能障害を伴う感覚異常	レベル-1	レベル-2（中止）*	L-OHPの投与中止

* 21 日以上の「痛みを伴う感覚異常」から 8 日～20 日の「機能障害を伴う感覚異常」に移行した場合は、オキサリプラチンの投与を中止すること。

4) オキサリプラチン投与時間の延長基準

オキサリプラチンの投与後2時間以内に咽喉頭知覚不全（呼吸困難感）が発現することがある。これは呼吸機能の低下を伴わない急性の呼吸困難感であり、その場合はオキサリプラチンの投与を中止し、次コースからはオキサリプラチンを4～6時間かけて投与する。

また、アレルギー反応の軽減を目的として、投与時間を 2～6 時間に延長することができる。

5) オキサリプラチンによるアレルギー反応の発現に対する予防投与

オキサリプラチンによるアレルギー反応の発現予防或いは発現した場合、下記の前処置例による投与を推奨する。

① 通常（アレルギー反応未発現時）の場合

オキサリプラチンの投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 8mg を点滴投与する。

② 前コースにてアレルギー反応が発現した場合

オキサリプラチンの投与 30 分前より、デキサメタゾンとして 20mg、H₂ 受容体拮抗剤（ファモチジンとして 20mg またはラニチジンとして 50mg またはシメチジンとして 300mg）を点滴投与し、H₁ 受容体拮抗剤（ジフェンヒドラミンとして 50mg）を経口投与する。

6) オキサリプラチンにおけるアレルギー反応

Grade 2 以下のアレルギー反応が発現した場合は、原則として次コース以降は「5) オキサリプラチンによるアレルギー反応の発現に対する予防投与」に従いプロトコール治療を継続することとするが、やむを得ず研究責任医師または研究分担医師の判断によりオキサリプラチンの投与を中止した場合は、その後はカペシタビンの投与のみを継続することとする。

Grade 3 以上のアレルギー反応やアナフィラキシーが発現した場合はオキサリプラチンの投与を中止し、その後はカペシタビンの投与を継続することとする。

7) プロトコール治療の中止

① プロトコール治療の中止基準

以下の場合には、研究責任医師または研究分担医師の判断でプロトコール治療を中止し、中止時点で必ず適切な処置を行う。中止の場合、担当医師は速やかに EDC（Web システム）で報告する。

- i) 原病の再発が認められた場合。
- ii) 二次癌が発生した場合。
- iii) 化学療法の有害事象によりプロトコール治療が継続できないと医師が判断した場合。
 - A) 最大限の支持療法下においても発現した Grade4 の下痢、口腔粘膜炎（口内炎）、皮膚障害、嘔吐、その他明らかな薬剤関連有害事象が認められた場合（血液毒性以外）。
 - B) Grade2 以上の一過性脳虚血、脳梗塞、あるいは Grade3 以上の心臓系の有害事象が認められた場合。
 - C) 間質性肺炎が認められた場合。
 - D) 「各コース開始時の CAPOX 療法の投与開始・延期基準（表 5）」に抵触し、投与予定日より 29 日間を超えても次コースの投与を開始できなかった場合。
 - E) 2 段階減量レベル（レベル-2）に達した症例でさらに投与量変更基準に抵触する有害事象が認められた場合（オキサリプラチンのみ該当する場合は除く）。

- F) 投与量変更基準以外で、有害事象により試験担当医師が中止を必要と判断した場合。
- iv) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合（有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる）。
- v) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合（本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみ、この分類を用いる）。
- vi) プロトコール治療中に患者が死亡した場合（他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡の場合、この分類を用いる）。
- vii) 登録後、不適格症例であることが判明した場合。
- viii) プロトコール治療に逸脱していることが判明した場合。
- ix) その他
 - A) 登録日より 2 週間以内に治療が開始出来なかった場合。
 - B) 一度減量した症例において、再増量を行った場合。
 - C) 規定を超えた減量を行った場合。
 - D) その他

② プロトコール治療を中止した場合の取り扱い

プロトコール治療を中止した場合は、化学療法中止日の半年後と 1 年後に有害事象のチェック、患者アンケート回収を継続して行う。ただし、下記に該当する症例は除く。尚、研究継続が困難と判断される場合は、後述「14.1 研究対象者の中止」に従い対応する。

- (1) 患者が中止後、追跡の実施に関して同意を撤回した場合
- (2) 患者が死亡した場合
- (3) その他の理由により追跡が困難な場合

7.2.4 研究に用いる医薬品等の管理

研究責任医師又は研究分担医師は、以下に記載する手順に従い、管理を行う。

- (1) 研究対象機器であるサージカルグローブは、株式会社ジェイ・エム・エスから提供を受ける。研究対象機器の受領及び返却は、研究対象機器管理記録に記録する。
- (2) サージカルグローブの受領日、カタログ番号及びロット番号を研究対象機器記録に記録する（ただし、納品書にその内容が含まれる場合には、それを以て記録とし納品書を保管する）。
- (3) サージカルグローブは、推奨される保管条件下で、安全に、アクセスが制限された場所で管理する。
- (4) 臨床研究の実施中は、以下の情報を研究対象機器管理記録に記入する。
 - ・研究対象機器を適用された研究対象者の研究対象者識別コード
 - ・使用した日時、使用した場所
- (5) 未使用の研究対象機器は、使用されないと判断された時点で、すべて株式会社ジェイ・エム・エスに返却しなければならない。臨床研究終了時に、未使用の研究対象機器が実施医療機関に残っていれば、すべて株式会社ジェイ・エム・エスに返却しなければならない。

7.3 併用薬・併用療法

7.3.1 併用薬・併用療法

一般用医薬品および既製の輸液製剤は併用制限薬に該当しない。

7.3.2 併用禁止治療

同意取得時から試験終了時まで、以下の治療を禁止する。

- ① プロトコール治療以外の抗悪性腫瘍治療（化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法、放射線療法、温熱療法）
- ② プロトコール治療に影響を及ぼしうる手術等の外科的処置
- ③ その他の抗腫瘍効果を目的とした試験薬・研究薬
- ④ その他、オキサリプラチンによる末梢性神経障害予防・治療のための研究薬の投与（研究への参加）

7.3.3 併用制限治療

同意取得時から術後補助化学療法終了時まで、以下の薬剤の投与、サージカルグローブ使用を禁止する。ただし、CTCAE Ver. 5.0 末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーのいずれかが Grade 2 以上と研究責任医師または研究分担医師によって判断されている期間中のみ、以下の薬剤は使用することができる。

- ① グルコン酸カルシウム、硫酸マグネシウム
- ② グルタチオン
- ③ L-グルタミン
- ④ ビタミン B6、B12、E 製剤
- ⑤ 牛車腎気丸、芍薬甘草湯
- ⑥ 麻薬および類似薬（オピオイド受容体作動薬：コデインリン酸塩含む）
- ⑦ 副腎皮質ステロイド：経口剤、注射剤（ただし、抗悪性腫瘍薬投与に伴う嘔気・嘔吐、アレルギーに対する使用は可）
- ⑧ プレガバリン、ガバペンチン、ミロガバリン
- ⑨ 非ステロイド性抗炎症薬（ただし、末梢神経障害の症状緩和目的以外の使用は可）
- ⑩ 三環系抗うつ薬
- ⑪ セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
- ⑫ 医療機器（frozen サージカルグローブなどによる冷却療法）は許容しない。

同意取得時から試験終了時まで、以下の薬剤の新規投与開始および増量を禁止する。ただし、同意取得前より継続して服用している場合は、用量を変更せずに（減量は可）併用することができる。

- ① イソニアジド、エタンブトール、メトロニダゾール、HIV 感染症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、タクロリムス、コルヒチン、インターフェロン製剤

7.3.4 併用可能治療

プロトコル治療中の支持療法、および併存疾患に対する併用療法については以下の通りに定める。

- ① 制吐剤については推奨ガイドラインに準じた予防処置を行う。
- ② G-CSF 製剤は保険適用に従って使用してもよいが予防投与は行わない。
- ③ 併存疾患に対する併用療法は原則制限しない。

7.3.5 対象患者への注意事項

オキサリプラチン投与前後・投与中以外に、本試験で行うような手袋を装着することは行わない。

8. 観察、検査項目および記録

8.1 観察および検査項目とスケジュール

表 12. 試験スケジュール概要

<試験群>

	スクリーニング期	治療期											フォローアップ期			
	-	コース1				コース2~7				コース8			補助化学療法終了直後	補助化学療法終了後半年	補助化学療法終了後1年	
		D1		D14	D1		D14	D1		D14	前コースのd22					
検査・観察スケジュール	前	グロージカル装着	後		前	グロージカル装着		後	前			グロージカル装着	後			
規定日からの許容範囲 (日)	d-14 ~d-1	+14				前コースのd49まで				+14			+14	-28~+28	-28~+28	
文書同意取得	●															
登録患者背景情報の調査	●															
患者登録・ランダム化	●															
来院	●	●				●				●				●	●	●
ECOG PS・身長測定	●															
体重測定	●															
サージカルグローブ装着		●				●				●						
サージカルグローブ装着状況調査		●	●			●	●	●		●	●	●		●		
術後補助化学療法				←→				←→				←→				
術後補助化学療法の実施				●	●			●	●			●	●			
併用薬・併用療法の調査	←	→														
有効性	NCI-CTCAE	●				●				●				●	●	●
	FACT/GOG-NTX-12	●				●				●				●	●	●
	EORTC QLQ-CIPN20	●				●				●				●	●	●
	DEB-NTC	●				●				●				●		
有害事象		←→														

時点名を Day (D)、日数を day (d) と表記する

●: 必須

<対照群>

	スクリーニング期	治療期												フォローアップ期			
	-	コース1				コース2~7				コース8				補助化学療法終了直後	補助化学療法終了後半年	補助化学療法終了後1年	
		D1		D14	D1		D14	D1		D14	前コースのd22						
検査・観察スケジュール	前	グロージカル装着	後		前	グロージカル装着		後	前			グロージカル装着	後				
規定日からの許容範囲 (日)	d-14 ~d-1	+14				前コースのd49まで				+14				+14		-28~+28	-28~+28
文書同意取得	●																
登録患者背景情報の調査	●																
患者登録・ランダム化	●																
来院	●	●				●				●				●	●	●	
ECOG PS・身長測定	●																
体重測定	●																
サージカルグローブ装着																	
サージカルグローブ装着状況調査																	
術後補助化学療法				←→				←→				←→					
術後補助化学療法の実施				● ●				● ●				● ●					
併用薬・併用療法の調査	←	→															
有効性	NCI-CTCAE	●				●				●				●	●	●	
	FACT/GOG-NTX-12	●				●				●				●	●	●	
	EORTC QLQ-CIPN20	●				●				●				●	●	●	
	DEB-NTC	●				●				●				●			
有害事象		←															

時点名を Day (D)、日数を day (d) と表記する

●: 必須

8.1.1 症例登録前およびプロトコル治療開始前の観察および検査項目

(1) 患者背景

性別、登録時年齢、同意文書取得日

(2) 腫瘍情報と手術・術後情報

原発巣の病理組織所見 (主占居部位、壁深達度、リンパ節転移、病期分類、手術後の癌遺残、根治度)

手術日、手術術式、到達法 (開腹、腹腔鏡、ロボット支援下)、合併切除臓器、術後合併症の有無

(3) 合併症の有無

登録時点で罹患しており、通院又は入院を要する主な疾患。ただし術後合併症以外とする。

(4) 重複癌の有無、薬物アレルギーの有無

(5) ECOG PS、体重、身長 (登録日 14 日以内)

(6) 自覚症状 (登録前 14 日以内)

(7) 患者アンケート (FACT/GOG-NTX-12、EORTC QLQ-CIPN20)

(8) 末梢神経障害評価指標 (DEB-NTC)

(9) 患者の手にフィットするサージカルグローブサイズの決定

(10) 7.3 に記載している併用薬・併用療法の調査

8.1.2 プロトコル治療中および経過観察中の観察および検査項目

(1) グローブ装着に関する情報

グローブ装着開始時間、化学療法開始時間、化学療法終了時間、グローブ装着終了時間、グローブサイズ（毎サイクル）

(2) 有害事象

有害事象、自覚症状の検査・観察は、「表 11.試験スケジュール概要」に従い、治療期の各（1～8）コースの薬剤投与前（前日または当日）、8 コース完了時またはプロトコル治療中止時に実施する。なお、重点的に調査する有害事象やその評価については、「8.1.3（1）有害事象」を参照することとする。その他、臨床的に必要と判断された検査は、適宜実施する。プロトコル治療が中止となった場合は、その理由について収集する。

(3) 自覚症状患者アンケート（FACT/GOG-NTX-12、EORTC QLQ-CIPN20）

(4) 末梢神経障害評価指標（DEB-NTC）

8.1.3 プロトコル治療終了後、経過観察中の観察および検査項目

(1) 有害事象

末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）については、プロトコル治療終了後以降も「表 11.試験スケジュール概要」に従い、治療終了後 6 ヶ月、1 年のタイミングで転帰調査を実施する。

(2) 自覚症状患者アンケート（FACT/GOG-NTX-12、EORTC QLQ-CIPN20）

8.2 症例報告書の作成

研究責任医師又は研究分担医師は、規定された検査項目・評価項目の収集後速やかに症例報告書を作成する。症例報告書は EDC で作成し、特定の個人を識別することができる情報を含まない状態で各実施医療機関から広島大学病院に情報を集約し、データの信頼性と個人情報保護に留意した上で取り扱う。各実施医療機関の研究責任医師又は研究分担医師は、原資料等を含むデータの信頼性を保証するために必要な記録等を適切に保管する。

9. 研究期間

症例登録期間：jRCT 公表日 ～ 西暦 2026 年 10 月 31 日

（最終登録研究対象者の観察期間終了予定日： ～ 西暦 2028 年 5 月 31 日）

研究実施期間：jRCT 公表日 ～ 西暦 2029 年 5 月 31 日

10. 研究対象者の同意取得方法

研究責任医師および研究分担医師は、広島大学臨床研究審査委員会（以下、「審査委員会」という）で承認の得られた説明文書・同意文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象候補となる患者に説明文書を渡し、研究に参加する

可否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。また同意した場合でも随時撤回できることや撤回により不利益な対応を受けないことを説明する。

また、研究責任（代表）医師は、研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認する。また速やかに事前に審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意の意思の有無を確認することとする。研究責任（分担）医師は、改訂された説明文書及び同意書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意書の原本、診療録）に記録する。

10.1 説明及び同意事項

同意に際して以下の内容を文書および口頭で詳しく説明する。

- 1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合には、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- 3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- 4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- 9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
 - 11) 試料等の保管及び廃棄の方法
 - 12) 特定臨床研究に対する、臨床研究法施行規則第 21 条第 1 項各号に規定する関与に関する状況
 - 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
 - 14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
 - 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
 - 16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
 - 17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る審査委員会に関する事項
- 18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

10.2 代諾者の特定・選定方法

本研究では満 18 歳以上かつ本研究への参加について研究対象者本人から文書による同意を取得できる者を対象としているため該当しない。

10.3 インフォームド・アセントの手続

本研究では、16 歳未満の者を研究対象者としなから該当しない。

11. 有害事象及び疾病等

11.1 有害事象の定義及び有害事象への対応

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。

研究責任医師又は研究分担医師は、有害事象が発生した際は、直ちに研究対象者に対して適切な処置を行うとともに、診療録に記録を残す。必要に応じて研究の中止等の措置も検討する。また、治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に説明する。有害事象の事象名、重症度、関連性、転帰等を評価し、症例報告書に記録する。

また、当該有害事象が特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる場合は、「11.2 疾病等の定義及び取扱い」に従い対応する。

本研究では、投与期間及び後観察期間（15M まで）に発生した有害事象を収集する。サージカルグローブの装着やプロトコル治療に用いる薬剤に起因しない事象については、明らかに本研究への参加に起因すると判断されるものを除き、本研究における有害事象として取り扱わない。発生した有害事象については、その転帰が回復となる、又は臨床的に安定するまで追跡調査を行うこととし、最終観察時点を終了した後も可能な限り転帰の追跡を継続する。

有害事象の重症度及び関連性の評価には、以下の分類を用いる。

<有害事象の重症度>

有害事象の重症度分類は、CTCAE Ver. 5.0 に準ずる。以下にその概要を示す。

Grade（重症度）	基準
Grade 1	軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限**
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

Grade 説明文中のセミコロン（；）は「又は」を意味する。

*身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**身のまわりの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

<有害事象の関連性>

試験治療と有害事象の因果関係を以下の 5 つに分類する。このうち「明確に (definite)」、「おそらく関連あり (probable)」又は「ありうる (possible)」のいずれかと判断された場合を「因果関係あり」として取り扱う。

関連性	基準
明確に (definite)	有害事象が、試験治療により生じた／重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因 (併存症、他の薬剤・治療、偶発症) による可能性がほとんどないと判断される
おそらく関連あり (probable)	有害事象が、原病の増悪や他の要因 (併存症、他の薬剤・治療、偶発症) により生じた／重症化した可能性はありそうになく、試験治療による可能性が高いと判断される
ありうる (possible)	有害事象が、どちらかと言えば試験治療により生じた／重症化したと考える方がもっともらしく、原病の増悪や他の要因 (併存症、他の薬剤・治療、偶発症) による可能性は低いと判断される
おそらく関連なし (unlikely)	有害事象が、試験治療により生じた／重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因 (併存症、他の薬剤・治療、偶発症) によると考える方がもっともらしいと判断される
関係ない (not related)	有害事象が、原病の増悪や他の要因 (併存症、他の薬剤・治療、偶発症) により生じた／重症化したことが明らかで、試験治療による可能性がほとんどないと判断される

11.2 疾病等の定義及び疾病等への対応

疾病等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症 (臨床検査値の異常や諸症状を含む) を指し、すなわち本研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。疾病等が発生した際は、別途定める「疾病等及び不具合が発生した場合の対応に関する手順書」に従い対応する。

なお、本研究参加期間中に併用する CAPOX 療法に使用する薬剤 (オキサリプラチン、カペシタピン) については、研究の目的でなく診療として投与継続するものであるため、研究責任医師が CAPOX 療法による副作用であることが明らかで本研究の試験治療であるサージカルグローブの装着との関係が否定されると判断した有害事象については、本研究の実施に起因する疾病等としては取り扱わない。

11.3 重篤な有害事象及び重篤な疾病等

重篤な有害事象は、有害事象のうち以下のいずれかに該当するものとする。重篤な疾病等は、疾病等のうち以下のいずれかに該当するものとする。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの

- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ③から⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

11.4 不具合への対応

研究対象機器に不具合を生じた場合は、別途定める「疾病等及び不具合が発生した場合の対応に関する手順書」に従い対応する。

12. 不適合の管理

不適合とは、規則又は研究実施計画書、手順書の不遵守及び研究データの改ざん、捏造等を言う。研究責任医師又は研究分担医師は、不適合であることを知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに多施設共同研究の研究代表医師に通知する。また、研究代表医師は速やかに各研究責任医師に情報提供する。研究責任医師は、研究対象者の人権、安全性及び研究の進捗並び結果の信頼性に影響を及ぼすものが判明した場合には、重大な不適合として速やかに実施計画に記載のある審査委員会の意見を聴く。ただし、重大な不適合には、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

13. 定期報告

13.1 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、本研究の実施状況について、実施計画が jRCT（Japan registry of clinical trials）で公表された日から起算して 1 年ごとに（当該期間満了後 2 カ月以内）、実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

1. 参加した特定臨床研究対象者の数
2. 疾病等の発生状況及びその後の経過
3. 不適合の発生状況及びその後の対応
4. 安全性及び科学的妥当性についての評価
5. 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

研究代表医師は、審査委員会に報告を行ったときは、その旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供を行う。当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を他の実施医療機関の管理者に報告する。

13.2 厚生労働大臣への定期報告

多施設共同研究の研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 ヶ月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

1. 審査委員会の名称

2. 審査委員会による臨床研究の継続の適否

3. 参加した研究対象者の数

14. 研究の終了・中止

14.1 研究対象者の中止基準

研究責任医師または研究分担医師は、下記の理由で個々の研究対象者の研究継続が不可能と判断した場合には、研究機器の使用を中止し、研究を中止する。その際、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

中止基準

- 研究対象者から研究参加の同意の撤回があった場合
- 登録後に適格性（選択基準/除外基準）を満たさないことが判明した場合
- 合併症の増悪により研究の継続が困難な場合
- 有害事象により研究の継続が困難な場合
- 妊娠が判明した場合
- 研究医療機器の継続使用が困難となった場合
 - *手にアレルギー、圧迫による皮膚・血流障害などの症状が出現し、サージカルグローブの装着継続が困難になった場合
- 以下の理由でプロトコル治療（CAPOX 療法）が中止となった場合
 - (1) 現病の再発が認められた場合
 - (2) 二次癌が発生した場合
- 研究全体が中止された場合
- その他の理由により医師が研究を中止することが適当と判断した場合

なお、妊娠についてはカペシタピンの最終内服日から 6 ヶ月間の避妊期間を設ける。これを遵守できない場合は、「除外基準 11」に該当するものと判断し、研究を中止する。

14.2 研究全体の中止

以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- 研究対象医療機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時。
- 予定症例数を研究期間内で達成することが困難であると判断された時。
- 認定臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更指示があり、これを受け入れることが困難と判断された時。
- 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報が得られた時。
- 研究の実施適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実または情報を得られた時。
- 認定臨床研究審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

多施設共同研究の研究代表医師は、研究の中止したときは、その日から 10 日以内に、その旨を、認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出を行う。

14.3 研究終了

研究代表医師は、主要評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは、原則としてその日から 1 年以内に主要評価項目報告書（研究計画書につき当該収集の結果等をまとめた概要）を作成する。その際、実施計画の変更を行うとともに、あらかじめ審査委員会の意見を聴いたうえで、遅滞なく実施医療機関の管理者に主要評価項目報告書を提出する。また、審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 か月以内に主要評価項目報告書の概要を jRCT に公開する。研究代表医師は速やかにその旨を他の研究責任医師に情報提供し、当該他の研究責任医師は速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。なお、主要評価項目報告書及び総括報告書を作成しなければならない時期が同時期になった場合は、総括報告書の作成により主要評価項目報告書の作成をしたものとする。

研究代表医師は、全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは、原則としてその日から 1 年以内に総括報告書（臨床研究の結果等を取りまとめた文書）及びその概要をそれぞれ作成する。その際、あらかじめ審査委員会の意見を聴いたうえで、遅滞なく実施医療機関の管理者に総括報告書及びその概要を提出する。また、審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 か月以内に総括報告書の概要を jRCT に公開する。研究代表医師は速やかにその旨を他の研究責任医師に情報提供し、当該他の研究責任医師は速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告する。

15 研究に参加することで予想される利益・不利益

15.1 研究に参加することで予想される利益

本試験の結果が positive で、サージカルグローブによるオキサリプラチン起因性末梢神経障害の予防効果があるなら、本試験でサージカルグローブ群に割り付けられた症例群は、オキサリプラチン有害事象の末梢神経障害が予防されたという利益をもたらされている可能性がある。本試験の結果が negative であれば、本研究参加により研究対象者に直接の利益は生じないが、将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

15.2 研究に参加することで予想される不利益

本研究で用いる研究機器（サージカルグローブ）は、本研究と同様の化学療法起因性の末梢神経障害の予防効果を検証した臨床試験において、安全性が確認できており特別な不利益が生じる可能性は非常に低いと予想される。しかしながら、本研究対象機器の添付文書には、重要な基本的注意として、かゆみ、かぶれ、発疹等が記載されているため、本研究での手袋装着によりそのような症状を認めて不利益となる可能性がある。また、研究に使用するサージカルグローブは三興化学株式会社またはサンケムコーポレーション製のものを株式会社ジェイ・エム・エスにより購入および提供され研究対象者に無償提供されるものであり、日常診療に比して、研究対象者が本研究に参加することで経済上の負担が生じることはない。本研究に参加した場合、「7.1.3 予測される疾病等」に記載したようなリスクがある。研究対象者に生じる不利益を最小化するため、リスクが高いと考えられる

集団については除外基準や中止基準等により適切に除外又は中止することとし、有害事象が発生した場合は「11. 有害事象及び疾病等」に従い適切に対処することとする。

16. 倫理的事項

16.1 遵守すべき諸規則

本研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言（最新版）」並びに臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）及び臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）を遵守して行う。

16.2 個人情報の保護

研究対象者の個人情報を保護するため、取り扱いには十分に注意を払う。症例報告書、検体、研究対象者から得られたデータ等はすべて氏名、カルテ番号を削除し、研究対象者と関わりのない記述に置き換えて対応表を作成し匿名化を行う。対応表は、パスワードを設定したうえで、匿名化された試料・情報とは別個に保管する。匿名化した状態の試料・情報については、試料及び文書においては施錠できる場所で厳重に保管することとし、電子データにおいてはパスワードを設定したうえで、データ管理や解析等は十分なセキュリティ対策の施された PC で行うことを必須とする。また、匿名化された試料・情報について合理的な理由なく特定の個人の識別を試みる行為を禁じる。対応表は外部に提供することはなく、研究結果の報告、発表に関しては個人を特定される情報は公開しない。

16.3 原資料等の範囲

本研究において、以下①②を原資料とする。また、医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供がある場合は、これら及び臨床研究法第 32 条の規定により締結した契約の内容を含めて原資料等という。

- ① 診療記録、臨床検査データ及び画像検査フィルム等、症例登録時のデータ、及び症例報告書の元となった記録
- ② 診療録を含む医療記録に記載のない以下の事項は、症例報告書を原資料とする。
 - ・研究機器の使用状況（例えば、使用中止の理由、交換の理由）
 - ・併用治療（薬剤及び薬物療法以外を含む）とその治療理由
 - ・併用薬とその使用理由
 - ・直接記入した研究対象者から得た情報

16.4 原資料等の閲覧

研究責任医師及び実施医療機関は、臨床研究に関するモニタリング、監査並びに審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等全ての臨床研究関連記録の直接閲覧を許可すると共に、それらの実施に協力する。

16.5 健康被害に対する補償

研究対象機器に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合の金銭的補償に関しては臨床研究保険に加入する。

また、研究責任（分担）医師は、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、速やかに研究代表医師に連絡し、対応について協議を行い、迅速に対応する。

16.6 研究に参加しない場合の治療方法

研究に参加しない場合、サージカルグローブ装着を行わずに、大腸癌 Stage III の治癒切除症例に対する術後補助化学療法として推奨されている CAPOX 療法を行う。

16.7 研究終了後治療

後治療は特に規定しない。ただし、研究終了時点におけるニューロパチーの状況及び全身状態を考慮し、最善と考えられる治療を診療の中で行う。

16.8 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い

本研究で研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないが、実施する検査等により、研究対象者の健康に重大な影響を与える情報（偶発的所見を含む）を入手した場合は、研究責任医師または分担医師が研究対象者に説明し、治療や処置を行う等の適切な措置を講じる。また、研究対象者個別における研究参加に伴う結果は診療の中で研究対象者本人に説明する。

16.9 研究対象者の費用負担

本研究の実施にかかる費用のうちサージカルグローブについては株式会社ジェイ・エム・エスから提供を受ける。その他に発生する医療費（診察費、入院費、検査代など）については健康保険による研究対象者の自己負担となる。したがって、本研究へ参加することで、通常の診療と比較して研究対象者の費用負担が増えることはない。また、本研究に参加することによる謝礼はない。

16.10 研究資金および利益相反

16.10.1 研究資金

本研究は広島大学運営費交付金及び、HiSCO からの資金提供を受けて実施する。

16.10.2 研究組織・研究者の利益相反

株式会社ジェイ・エム・エスから研究者主導臨床研究契約により研究対象機器の提供を受けて実施する。すなわち、三興化学株式会社またはサンケムコーポレーション製のサージカルグローブを株式会社ジェイ・エム・エスが購入し、本研究へ提供される。株式会社ジェイ・エム・エスは、研究対象機器に関する情報は提供するが、研究

のデータマネジメント、統計解析及び監査に直接関わることはない。本研究に関する利益相反は、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成 30 年 11 月 30 日医政研発 1130 第 17 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）【平成 31 年 4 月 1 日施行】」が推奨する基準に基づき適切に管理する。なお、広島臨床腫瘍外科研究グループは複数の企業の協賛を受けているが、本研究で規定した研究薬等を製造販売している企業は含まれていないため、本研究に対する利益相反はない。

16.11 研究の登録および結果の公表

本研究の実施に先立ち、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録する。実施計画は、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、研究の結果を登録・公表する。本研究から得られた成果について、速やかに学会発表あるいは論文投稿による公表を行う。

16.12 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者又は関係者から本研究に関する相談を受ける窓口を設置する。

本研究全体に関する、苦情・相談窓口を広島大学病院消化器・移植外科に設置する。なお、本研究に関する事項については、研究者が適切に対応するが、本研究に関連したその他の問い合わせ（例：診療情報等の開示請求等）については、院内の関係部門へ連絡調整を行う。相談窓口は説明文書に記載する。

16.13 研究結果の帰属

本研究の成果は、HiSCO に帰属するものとする。

17. 統計解析

17.1 統計解析計画

統計解析の主要な計画を以下に記載する。

17.2 解析対象集団

17.2.1 有効性の評価に関する解析対象集団

有効性の評価に関する解析対象集団の定義は以下のとおりとする。

最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）

無作為化を行った全ての研究対象者のうち、以下の研究対象者を除いた集団を FAS とする。

- 適格性基準を満たさない症例（研究対象外の疾患と診断されている、客観的に判定可能な選択もしくは除外基準に抵触するなど）
- 無作為化後の有効性に関するデータが全く得られなかった症例

研究計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set: PPS）

FAS のうち、以下の研究対象者を除いた集団を PPS とする。

- 選択基準からの逸脱、除外基準に抵触する症例
- 重大な研究計画書違反症例（割付間違い、禁止薬の併用、服薬の不遵守など）

17.2.2 安全性の評価に関する解析対象集団（Safety Analysis Set: SAS）

無作為化を行った全ての研究対象者のうち、以下の症例を除く全症例とする。

- 試験群で研究対象機器の使用をしていない症例

17.3 人口統計学的変数および他の基準値の解析方法

FAS について、群毎に人口統計学的変数および他の基準値について、要約統計量の算出およびカテゴリカル集計を行う。

17.4 有効性の解析

有効性の評価に関する主たる解析対象集団は FAS とし、必要に応じて PPS を副次的な解析対象集団として同様の解析を行い、解析結果の安定性を確認する。各治療コース前、最終コース治療後、治療終了後 6 ヶ月後、治療終了後一年後のタイミングで収集した評価項目について統計解析を行う。

有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側、信頼係数を 95%とする。

17.4.1 主要評価項目

CTCAE Grade 2 以上の末梢神経障害発症率

オキサリプラチン初回投与日から最終登録研究対象者の観察期間終了予定日までの期間中に CTCAE Grade 2 以上の末梢神経障害が観察された症例について、群毎に、解析対象症例を分母とした発現率の点推定値及び 95%信頼区間を算出する。末梢神経障害の発症は、症例毎（人毎、1 人あたり最小 0、最大 1）で数える。併せて、発現率の差について、Fisher の正確検定で検討する。

17.4.2 副次評価項目

17.4.2.1 FACT/GOG-Ntx-12

FACT/GOG-NTX-12 スコアについて、治療群、時点、ベースライン、治療群と時点の交互作用を固定効果とした、反復測定混合効果モデル（mixed effects model for repeated measures: MMRM）による解析を行い、スコアの群間差を t 検定で検討する。

17.4.2.2 EORTC QLQ-CIPN20

EORTC QLQ-CIPN20 スコアについて、治療群、時点、ベースライン、治療群と時点の交互作用を固定効果とした、MMRM による解析を行い、スコアの群間差を t 検定で検討する。

17.4.2.3 DEB-NTC

評価時点毎、試験群/対照群毎に Grade 別の症例数を集計する。また、必要に応じて、投与群毎にコース 1 の Day 1（投与前）と特定の評価時点におけるシフトテーブルを作成する。Grade の群間差を t 検定で検討する。

17.4.2.4 補助化学療法の完遂率

完遂率は以下の計算式で算出する。

$$\text{完遂率} = \text{完遂例} / \text{全症例} \times 100 (\%)$$

FAS を対象に、評価時点毎に完遂率を集計する。完遂例は休薬・減量を含み 8 コース CAPOX 療法を行った症例とする。2 群間での完遂率の差を Fisher の正確検定もしくは Log-rank 検定で解析する。

17.4.2.5 補助化学療法の相対用量強度

RDI は以下の計算式で算出する。

$$\text{実投与 DI (mg/m}^2\text{/week)} = \text{薬剤総投与量} / \text{体表面積} / \text{投与期間 (週)}$$

$$\text{RDI} = \text{実投与 DI} / \text{予定投与 DI} \times 100 (\%)$$

FAS を対象に、症例毎に RDI を算出し、RDI による末梢神経障害の群間差を t 検定で解析する。

17.4.2.6 オキサリプラチンを併用したコース数、オキサリプラチンの相対用量強度

FAS を対象に、プロトコル治療終了時のオキサリプラチンを併用したコース数を集計する。試験中止に至った場合は、中止時までのコース数を集計する。コース数による末梢神経障害の群間差を t 検定で解析する。

17.4.2.7 末梢神経障害以外の化学療法有害事象

FAS を対象に、化学療法による末梢神経障害以外の有害事象（嘔気/嘔吐/食欲不振・味覚障害/口内炎・下痢・骨髄抑制・手足症候群・その他）の種別、CTCAE Grade、転帰（休薬・減量・中止）について、件数を集計する。有害事象の群間差を Fisher の正確検定で解析する。

17.4.2.8 サージカルグローブの安全性

FAS を対象に、コース毎にサージカルグローブによる有害事象（圧迫による血流障害、かゆみ・かぶれ等の IV 型アレルギー症状）の発症数を集計する。サージカルグローブによる有害事象の群間差を Fisher の正確検定で解析する。

17.4.2.9 末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）

FAS を対象に、発現頻度、発現割合、各 Grade の末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が発現するまでのコース数、各 Grade の末梢性感覚ニューロパチー（末梢神経症状）が発現するまでのオキサリプラチンの RDI を集計する。これらの項目の群間差を Fisher の正確検定で解析する。

17.4.2.4 その他の解析

必要に応じて、以下の解析を実施する。

- 脱落または欠測値の取扱いの影響を考慮した解析
- 部分集団の解析
- CTCAE Grade とその他有効性評価項目（FACT/GOG-Ntx-12、EORTC QLQ-CIPN20）の相関性に関する解析
- 術後補助化学療法の実施状況に関する解析

17.5 安全性の解析

SAS を解析対象として解析を行う。

有害事象の事象別、及び重症度別に発現件数、発現件数及び発現割合を集計する。また、研究対象機器との因果関係が否定できない有害事象についても同様な集計を行う。

18. 試料および記録文書等の保存および取り扱いと二次利用について

18.1 試料および記録文書等の保存および取り扱い

- 情報の保存

研究期間中に得られ匿名化された情報は、研究代表医師のパソコンに保存する。保管期間は、当該研究の終了について報告された日から少なくとも 5 年を経過した日までとする。なお、保管期間終了後に廃棄する際は、匿名のまま適切な方法で廃棄する。

- その他の記録の保存

以下の文書や記録のうち該当するものをすべて、臨床研究が終了した日から 5 年間保存する。なお、電子カルテ等の病院で保管するべき記録を除き、研究責任医師は、文書においては施錠できる場所で厳重に保管し、電子データにおいてはパスワードを設定した上で、十分なセキュリティ対策の施された PC 又は USB メモリ等の電子記録媒体に保存し、施錠できる場所又は保管庫で、紛失や盗難に十分に注意を払い保管する。保管期間終了後に廃棄する際は、実施医療機関の規制等従い、適切な方法で廃棄する。

1) 研究対象者ごとに、以下に関する記録

- 研究機器等を用いた日時及び場所
- 研究対象者を特定する事項
- 研究対象者に対する臨床及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- そのほか、臨床研究を実施するために必要な事項

2) 以下の文書又はその写し並びに記録

- 研究計画書、実施計画、説明文書、同意書、同意撤回書、総括報告書
- その他に臨床研究法施行規則に従い研究責任医師が作成したもの

3) 審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書

- 4) モニタリング及び監査に関する文書
- 5) 原資料等
- 6) 臨床研究の実施に係る契約書
- 7) 臨床研究に用いる医薬品等の概要を記録した文書

未承認の医薬品等を用いる臨床研究を実施する場合は、以下の文書

- 臨床研究に用いる医薬品等の製造に関する記録（製造年月日、製造番号又は製造記号等）
- 臨床研究に用いる医薬品等を入手した場合には、その数量及び年月日の記録
- 臨床研究に用いる医薬品等の処分の記録

- 8) その他、臨床研究を実施するために必要な文書

18.2 試料および情報の二次利用

本研究で得られた研究対象者の情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の審査を経て承認を受け実施する。

また、現時点では IPD（individual clinical trial participant-level data）シェアリング（個々の研究対象者の匿名化されたデータの第三者との共有）の具体的な計画はないが、今後、論文投稿、現時点で特定されない将来の研究その他の目的に応じて共有を行う可能性がある。

19. 品質管理及び品質保証

19.1 データマネジメント

研究代表医師は、症例報告書の作成やデータの収集が遅滞なく行われ適切なデータセットが作成されるための管理・調整を行う者として、データマネジメント担当責任者を指名する。データマネジメント担当責任者は、症例報告書の作成やデータ入力の進捗管理を行い、データレビュー及びデータクリーニングを担当する。また、データマネジメント担当責任者は、解析用のデータセットの品質に関して責任を負う。

19.2 モニタリング

多施設共同研究の研究代表医師は、本研究が安全に、かつ本研究計画書および臨床研究法等に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリング担当者を指名し、モニタリングを実施させる。モニタリング担当者はモニタリングの結果を研究責任医師に提出する。詳細は、別途定めるモニタリング手順書に従う。

19.3 監査

本研究では、監査を実施しない。

19.4 効果安全性評価委員会

本研究では、効果安全性評価委員会を設置しない。

20. 参考文献

文書の最後に列挙してある。

21. 研究実施体制

(1) 研究代表医師

広島大学病院 消化器・移植外科 教授 大段 秀樹（代表）

医療機関の所在地：〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

医療機関の連絡先：082-257-5222（代表）

(2) 研究事務局（研究に関する問合せ先）

広島大学病院 消化器・移植外科 助教 下村 学

所在地：〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

連絡先：082-257-5222（代表）

(3) データマネジメント担当責任者

広島大学病院 防府消化器病センター内視鏡外科 寄付講座助教 矢野 琢也

連絡先：082-257-5222（代表）

(4) 統計解析担当責任者

広島大学病院 防府消化器病センター内視鏡外科 寄付講座准教授 奥田 浩

連絡先：082-257-5222（代表）

(5) モニタリング担当責任者

広島大学病院 消化器・移植外科 医科診療医 赤羽 慎太郎

連絡先：082-257-5222（代表）

(6) 監査担当責任者

該当なし

(7) 研究・開発計画支援担当者

該当なし

(8) 調整管理実務担当者

広島大学病院 消化器・移植外科 クリニカル・スタッフ 石川 聖

連絡先：082-257-5222 (代表)

(9) 研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者

該当なし

(10) 割付担当者

該当なし

(11) 効果安全性評価委員会

該当なし

(12) 臨床検査施設、医学的及び技術的部門・機関

該当なし

(13) 開発業務受託機関

該当なし

(14) 多施設共同研究における実施医療機関と各機関の研究責任医師

・広島大学病院 消化器・移植外科 教授 大段 秀樹

医療機関の所在地：〒734-8551 広島県広島市南区霞 1 丁目 2 番 3 号

医療機関の連絡先：082-257-5222

・県立広島病院 臨床腫瘍科 主任部長 篠崎 勝則

医療機関の所在地：〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田 1 丁目 5 番 54 号

医療機関の連絡先：082-254-1818

・国家公務員共済組合連合会 広島記念病院 内視鏡外科/大腸外科 医長 小林 弘典

医療機関の所在地：〒730-0802 広島県広島市中区本川町 1 丁目 4 番 3 号

医療機関の連絡先：082-292-1271

・広島県厚生農業協同組合連合会 尾道総合病院 外科 主任部長 中原 雅浩

医療機関の所在地：〒722-8508 広島県尾道市平原 1 丁目 10 番 23 号

医療機関の連絡先：0848-22-8111

- JR 広島病院 消化器外科 主任部長 住谷 大輔
医療機関の所在地：〒732-0057 広島県広島市東区二葉の里 3 丁目 1 番 36 号
医療機関の連絡先：082-262-1171
- 広島市立北部医療センター 安佐市民病院 消化器外科 部長 清水 亘
医療機関の所在地：〒731-0293 広島県安佐北区亀山南 1 丁目 2 番 1 号
医療機関の連絡先：082-815-5211
- 広島県厚生農業協同組合連合会 広島総合病院 消化器外科 主任部長 香山 茂平
医療機関の所在地：〒738-8503 広島県廿日市市地御前 1 丁目 3 番 3 号
医療機関の連絡先：0829-36-3111
- 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 消化器外科 医長 村尾 直樹
医療機関の所在地：〒737-8505 広島県呉市西中央 2 丁目 3 番 28 号
医療機関の連絡先：0823-22-2111
- 独立行政法人労働者健康安全機構 中国労災病院 外科 医長 向井 正一郎
医療機関の所在地：〒737-0193 広島県呉市広多賀谷 1 丁目 5 番 1 号
医療機関の連絡先：0823-72-7171
- 社会福祉法人恩賜財団 済生会広島病院 一般・消化器外科 部長 平田 雄三
医療機関の所在地：〒731-4311 広島県安芸郡坂町北新地 2 丁目 3 番 10 号
医療機関の連絡先：082-884-2566
- 独立行政法人国立病院機構 東広島医療センター 消化器外科 医長 河内 雅年
医療機関の所在地：〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513 番地
医療機関の連絡先：082-423-2176
- 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター中国がんセンター 外科 部長 清水 洋祐
医療機関の所在地：〒737-0023 広島県呉市青山町 3 番 1 号
医療機関の連絡先：0823-21-3111
- 中国電力株式会社 中電病院 外科 副部長 高倉 有二
医療機関の所在地：〒730-8562 広島県広島市中区大手町 3 丁目 4 番 27 号
医療機関の連絡先：082-241-8221

- 広島市立広島市民病院 外科 部長 吉満 政義
医療機関の所在地：〒730-8518 広島県広島市中区基町 7 番 33 号
医療機関の連絡先：082-221-2291

- 広島県厚生農業協同組合連合会 吉田総合病院 外科 主任部長 児玉 真也
医療機関の所在地：〒731-0595 広島県安芸高田市吉田町吉田 3666
医療機関の連絡先：0826-42-0636

- 呉市医師会病院 大腸・肛門外科 部長 藤森 正彦
医療機関の所在地：〒737-0056 広島県呉市朝日町 15 番 24 号
医療機関の連絡先：0823-22-2321

参考文献

1. Andre, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2343-51.
2. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
3. Schmoll, H.J., et al., *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(32): p. 3733-40.
4. Cassidy, J., et al., *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2006-12.
5. Grothey, A., *Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity*. Semin Oncol, 2003. **30**(4 Suppl 15): p. 5-13.
6. Yoshino, T., et al., *Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer*. JAMA Oncology, 2019. **5**(11): p. 1574.
7. Andre, T., et al., *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3109-16.
8. Mols, F., et al., *Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry*. J Clin Oncol, 2013. **31**(21): p. 2699-707.

9. Grothey, A., *Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity*. Clin Colorectal Cancer, 2005. **5 Suppl 1**: p. S38-46.
10. Loprinzi, C.L., et al., *Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update*. J Clin Oncol, 2020. **38**(28): p. 3325-3348.
11. Pachman, D.R., et al., *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(3): p. 377-87.
12. Tsuyuki, S., et al., *Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group*. Breast Cancer Res Treat, 2016. **160**(1): p. 61-67.
13. Tsuyuki, S., et al., *Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy*. Breast, 2019. **47**: p. 22-27.
14. Kanbayashi, Y., et al., *Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial*. The Breast, 2020. **49**: p. 219-224.
15. Yoshino, T., et al., *JOIN trial: treatment outcome and recovery status of peripheral sensory neuropathy during a 3-year follow-up in patients receiving modified FOLFOX6 as adjuvant treatment for stage II/III colon cancer*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2019. **84**(6): p. 1269-1277.
16. Blum, J.L., et al., *Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 485-93.