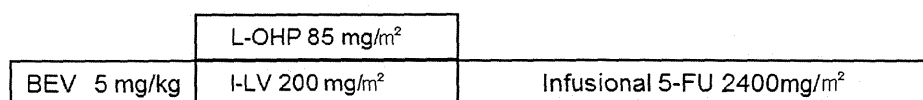


- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 飲み忘れや、患者の自己判断による休薬があった場合も、day 1 朝から投与を開始した場合は day 14 夕に、day 1 夕から投与を開始した場合には day 15 朝に投与を終了する。
- 投与量の算出には登録時の体重を使用し、ベースラインの体重と比べ 5 kg を超える体重減少がみられた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して ± 5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

6.1.4. 試験治療群 E 群:mFOLFOX7+BEV

以下の①→②→③の順で行う。

①BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
②I-LV: 200 mg/m ² +L-OHP: 85 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
③5-FU: 2,400 mg/m ² /46h	持続静注(46時間)	day 1-3

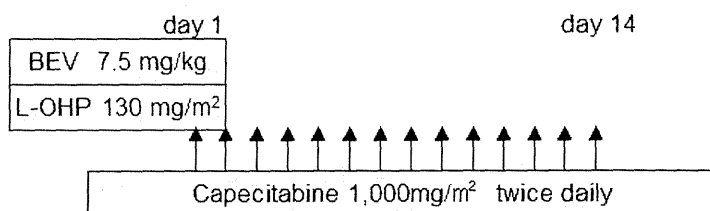


- mFOLFOX7+BEV は 2 週 1 コースとして「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に該当しない限り継続する。
- 体表面積から計算された投与量に対して、5-FU は 50 mg(1 mL)単位で、I-LV は 25 mg 単位で、L-OHP は 5 mg 単位で、BEV は 1 mg 単位で切り捨てて、実際の投与量を決定する。ただし、薬剤投与量は $\pm 10\%$ を許容範囲とする。
- 各種薬剤の減量・中止規準により、BEV の投与が中止となった場合「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に該当しない限り、mFOLFOX7 をプロトコル治療として継続する。同様に、L-OHP の投与が休止となった場合「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に該当しない限り、msDG+BEV をプロトコル治療として継続する。このように、継続した治療は後治療とはせずに、プロトコル治療とみなす。
- 「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に該当するまで mFOLFOX7+BEV 療法を継続し、L-OHP の予定休止期間は設けない。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 投与量の算出には登録時の体重を使用し、ベースラインの体重と比べ 5 kg を超える体重減少がみられた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して ± 5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

6.1.5. 試験治療群 F 群:CAPOX+BEV

以下の①→②→③の順で行う。

①BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
②L-OHP: 130 mg/m ²	静注(2時間)	day 1
③CAP: 1,000 mg/m ² /回	1日2回内服	day 1-14



カペシタビン(CAP)の投与錠数は、登録時の身長、体重より表 6.1.4.に基づき決定する。

表 6.1.4. カペシタビン(CAP)の投与量と投与錠数

体表面積 BSA (m ²)	1 日投与量(mg)	1 回量(mg)	投与錠数	
			朝	夕
BSA < 1.36	2,400	1,200	300 mg x 4 錠	300 mg x 4 錠
1.36 ≤ BSA < 1.66	3,000	1,500	300 mg x 5 錠	300 mg x 5 錠
1.66 ≤ BSA < 1.96	3,600	1,800	300 mg x 6 錠	300 mg x 6 錠
1.96 ≤ BSA	4,200	2,100	300 mg x 7 錠	300 mg x 7 錠

- CAPOX+BEV は 3 週 1 コースとして「6.2.2.プロトコール治療中止規準」に該当しない限り継続する。
- 体表面積から計算された投与量に対して、L-OHP は 5 mg 単位で、BEV は 1 mg 単位で切り捨てて、実際の投与量を決定する。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- CAP は体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。ただし day 1 の夕から内服を開始した場合には day 15 朝で投与を終了し、その後 7 日間休薬して day 22 の朝か夕より次コースを開始する。
- 各種薬剤の減量・中止規準により、L-OHP や BEV の投与が中止となった場合も「6.2.2.プロトコール治療中止規準」に該当しない限り、残りの薬剤をプロトコール治療として継続する(CAPOX+BEV 療法→CAP+BEV 療法、CAPOX 療法または CAP 療法)。その場合、継続した治療は後治療とはせずに、プロトコール治療とみなす。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 飲み忘れや、患者の自己判断による休薬があった場合も、day 1 朝から投与を開始した場合は day 14 夕に、day 1 夕から投与を開始した場合には day 15 朝に投与を終了する。
- 投与量の算出には登録時の体重を使用し、ベースラインの体重と比べ 5 kg を超える体重減少がみられた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

C 群、D 群、E 群、F 群ともに化学療法の投与回数に関する規定は設けない。そのため、本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了の定義は設けない。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 以下の理由によりプロトコール治療無効と判断

① 化学療法開始後に明らかな原病の増悪が認められた場合。

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合 (非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)

② 有害事象によりコース開始予定日より 28 日以内にコース開始ができなかった場合。

C 群 [5-FU/I-LV+BEV]、E 群[mFOLFOX7+BEV]では、前コース開始日を day 1 として、day 43 までにコース開始ができなかった場合。

D 群 [CAP+BEV]、F 群 [CapOX+BEV]では、前コース開始日を day 1 として、day 50 までにコース開始できなかった場合。

*ただし、人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞を含む消化管閉塞などに対する手術により治療休止期間が長引きプロトコール治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には治療を再開してよい。

③ 有害事象により、レベル-2 よりさらに減量が必要になった場合

④ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合

⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

3) 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。

4) 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。

5) プロトコール治療中の死亡
・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

6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、化学療法著効例に対して手術を行った場合、プロトコール違反が判明した、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、6.2.2.5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

- ・延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること
- ・中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了
- ・休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業
- ・スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

6.3.1. 治療変更規準で用いる有害事象名の定義

本試験では、次に掲げる有害事象を、CTCAE v4.0-JCOG における複数の有害事象を総称した呼称として用いる。

1) 消化管穿孔

- ・胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔(以上、すべてSOC:胃腸障害)

2) 消化管出血

- ・上部消化管出血、下部消化管出血、口腔内出血(以上、すべてSOC:胃腸障害)、術後出血(SOC:傷害、中毒および処置合併症)、鼻出血(SOC:呼吸器、胸郭および縦隔障害)

3) 消化管狭窄

- ・食道狭窄、胃狭窄、小腸狭窄、十二指腸狭窄、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、直腸狭窄(以上、すべてSOC:胃腸障害)

6.3.2. 標準治療群 C群:5-FU/I-LV(msDG)+BEV

- ・コースを開始するか否かは、コース開始3日前から当日前までの検査値や有害事象に基づく「3)化学療法開始規準」を参照すること。
- ・コース開始後、次コース開始までに薬剤を休止するかどうか、次コースから減量/中止を要するかどうかについては、コース開始後から次コース開始までの検査値や有害事象に基づく「4)薬物減量/休止/中止規準」を参照すること。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.2.d「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、5-FU/I-LVの投与のみを継続するかを決定する。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.2.d「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.2.d「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。

1) 投与薬剤

- ・各コース(第1コースも含む)の開始前3日以内または当日に、化学療法のコース開始規準、BEV投与規準をそれぞれ満たすことを確認の上、それぞれの薬剤の投与を行う。各規準と投与薬剤との関係は以下の通り。

コース開始規準	BEV投与規準	投与薬剤
満たす	満たす	msDG+BEV
満たす	満たさない	msDG
満たさない	問わない	コース開始規準を満たすまで投与延期

- ・「BEV投与規準」のみを満たさない場合は、5-FU/I-LV療法のみを行い、有害事象の軽快・回復後に5-FU/I-LV療法の投与日に合わせてBEVを投与する(BEVの単独投与は不可)。
- ・各種薬剤の減量/休止/中止規準により、BEVの投与が中止となったが「プロトコール治療中止規準」に該当しない場合は、残りの薬剤をプロトコール治療として継続する(5-FU/I-LV+BEV療法→5-FU/I-LV療法)。

2) 投与レベル

表 6.3.2.a 5-FU 投与レベル

用量設定	初回基準量	レベル-1	レベル-2
5-FU 持続静注	2,400 mg/m ²	2,000 mg/m ²	1,600 mg/m ²

※ 減量時の投与量を求める際には、登録時の体表面積を用いる。

※ 一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

※ 5-FUの投与レベルによらず、I-LVの投与量は200 mg/m²、BEVの投与量は5 mg/kgのまま減量しない。

3) 化学療法開始規準

① コース開始規準

- ・ 投与開始日または開始前 3 日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし、投与開始日当日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい。
- ・ 投与日は前コース開始日を day 1 とした時の day 15 とする。
- ・ 表 6.3.2.b のいずれか1つでも満たさない場合にはコース開始を延期し、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。BEV 投与の可否は表 6.3.2.c に従う。
- ・ コース開始予定日から数えて 28 日を超えてもコース開始規準を満たさず、投与が開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 として day 43 までにコース開始ができなかった場合)はプロトコル治療中止とする。ただし、人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞に対する手術などにより治療休止期間が長引きプロトコル治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には治療を再開してよい。

表 6.3.2.b コース開始規準

項目	コース開始規準(すべて満たす)
好中球数	$\geq 1,200 / \text{mm}^3$
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST (GOT)	$\leq 100 / \text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 / \text{IU/L}$)
ALT (GPT)	$\leq 100 / \text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 / \text{IU/L}$)
血清クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
発熱	38°C以上(腋窩温を使用)の発熱を認めない
発熱性好中球減少症	Grade 0
肺臓炎(非感染性)	Grade 0
悪心	Grade 0-1
嘔吐	Grade 0-1
下痢	Grade 0-1
口腔粘膜炎	Grade 0-1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 0-1

② BEV 投与規準

- ・ 各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「BEV 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、BEV を投与する。
- ・ 「BEV 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでの BEV の投与は行わない。

表 6.3.2.c. BEV 投与規準

項目	BEV 投与規準(すべて満たす)
蛋白尿	次のいずれかを満たす 試験紙法 $\leq 2+$ 、UPC 比 ≤ 2.0 、24 時間蓄尿にて 2 g 以下
高血圧	次のいずれも共に満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ 降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧 160mmHg 未満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満 ・ 症状がない
血栓塞栓症*	Grade 0-2*
気管支肺出血/頭蓋内出血	Grade 0
出血**	Grade 0-1
創合併症、創し開	Grade 0
大腸吻合部漏出	Grade 0

- ・ 血栓塞栓症*: Grade 2 の血栓症を併発した場合には、初回であれば BEV 投与を休止する。抗凝固療法を開始後、PT-INR が治療域(1.5-3.0)であることを確認し、次回投与時に以下の項目をすべて満たした場合、BEV を再開する。BEV 再開時には PT-INR の測定は必須とするが、再開後の PT-INR の測定は適宜行うこととし必須

とはしない。

- ✓ 血栓症による自覚症状がない。
- ✓ 明らかな血栓症の悪化を認めない。
- ✓ BEV 投与日に出血を認めていない。
- ✓ 臨床上、出血の危険性が少ない(大血管系への腫瘍浸潤などがない)

- 出血*: 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

4) 薬剤減量/休止/中止規準

- 前コース期間中から投与当日までの間に、以下の薬剤減量/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って次コースから各薬剤の減量あるいは中止を行う。一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。各薬剤との因果関係が否定的な(unlikely, not related)有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.2.d.「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、5-FU/I-LV の投与のみを継続するかを決定する。休止した場合の次コースのコース開始日は、該当コース開始日を day 1 として day 15 とする。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.2.d.「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.2.d.「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。
- 化学療法の有害事象により次コース開始予定日から 15 日以上たってもコース開始規準を満たさない場合、5-FU を 1 レベル減量する。
- 5-FU をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、プロトコール治療を中止し、BEV のみでの投与は行わない。
- 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量は行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- 治療継続・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.3.2.d. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/休止 /中止規準	薬剤投与中に左 の規準に該当し た場合の対応	次コース減量規準	
			5-FU	BEV
好中球数	<1,000 /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5 × 10 ⁴ /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
口腔粘膜炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
血栓塞栓症	Grade 3	5-FU/LVを継続	減量しない	投与中止
出血*(抗凝固療法なし)	Grade 2-3	5-FU/LVを継続	減量しない	減量しない
出血*(抗凝固療法あり)	Grade 2	5-FU/LVを継続	減量しない	減量しない
	Grade 3	全薬剤を休止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血 (抗凝固療法なし)	Grade 1	5-FU/LVを継続	減量しない	減量しない
	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血 (抗凝固療法あり)	Grade 1-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
末梢性虚血	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
内臓動脈虚血	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
脳卒中	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
消化管穿孔	Grade 1-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止
上記以外の msDG+BEV に関連した非血液毒性**	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
化学療法の有害事象により次コース開始予定日から15日以上たってもコース開始規準を満たさない場合	-	-	1レベル減量	減量しない

出血*: 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

非血液毒性**: 便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く。

6.3.3. 標準治療群 D 群: CAP+BEV

- ・コースを開始するか否かは、コース開始3日前から当日前までの検査値や有害事象に基づく「3)化学療法開始規準」を参照すること。
- ・コース開始後、次コース開始までに薬剤を休止するかどうか、次コースから減量/中止を要するかどうかについては、コース開始後から次コース開始までの検査値や有害事象に基づく「4)薬物減量/休止/中止規準」を参照すること。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.3.d「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、CAP の投与のみを継続するかを決定する。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.3.d「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.3.d「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。

1) 投与薬剤

- ・各コース(第1コースも含む)の開始前3日以内または当日に、化学療法のコース開始規準、BEV 投与規準をそれぞれ満たすことを確認の上、それぞれの薬剤の投与を行う。各規準と投与薬剤との関係は以下の通り。

コース開始規準	BEV 投与規準	投与薬剤
満たす	満たす	CAP+BEV
満たす	満たさない	CAP
満たさない	問わない	コース開始規準を満たすまで投与延期

- ・「BEV 投与規準」のみを満たさない場合は、CAP のみを行い、有害事象の軽快・回復後に CAP の投与日に合わせて BEV を投与する (BEV の単独投与は不可)。
- ・各種薬剤の減量/休止/中止規準により、BEV の投与が中止となったが「プロトコール治療中止規準」に該当しない場合は、残りの薬剤をプロトコール治療として継続する (カペシタビン+BEV 療法→カペシタビン療法)。

2) 投与レベル

表 6.3.3.a CAP 投与レベル(1 日量)

体表面積(m ²)	初回基準量(レベル0)	レベル-1	レベル-2
BSA < 1.13	3,000 mg(10 錠)/日	1,800 mg(6 錠)/日	1,200 mg(4 錠)/日
1.13 ≤ BSA < 1.21		2,400 mg(8 錠)/日	
1.21 ≤ BSA < 1.33			
1.33 ≤ BSA < 1.45	3,600 mg(12 錠)/日	3,000 mg(10 錠)/日	1,800 mg(6 錠)/日
1.45 ≤ BSA < 1.57			
1.57 ≤ BSA < 1.69		4,200 mg(14 錠)/日	3,600 mg(12 錠)/日
1.69 ≤ BSA < 1.77			
1.77 ≤ BSA < 1.81	4,800 mg(16 錠)/日		
1.81 ≤ BSA			

※ 減量時の投与量を求める際には、登録時の体表面積を用いる。

※ 一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

※ CAP の投与レベルによらず、BEV の投与量は 5 mg/m² のままで減量しない。

3) 化学療法開始規準

① コース開始規準

- ・投与開始日または開始前3日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし投与開始日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい。
- ・投与日は前コース開始日を day 1 とした時の day 22 とする。
- ・表 6.3.3.b のいずれかひとつでも満たさない場合にはコース開始を延期して、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。BEV 投与の可否は表 6.3.3.c に従う。
- ・コース開始予定日から数えて 28 日以内にコース開始規準を満たさず、投与が開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 とした day 50 までにコース開始ができなかった場合)はプロトコール治療中止とする。ただし、

人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞に対する手術などにより治療休止期間が長引きプロトコル治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には治療を再開してよい。

表 6.3.3.b コース開始規準

項目	コース開始規準
好中球数	$\geq 1,200 /\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST (GOT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200/\text{IU/L}$)
ALT (GPT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200/\text{IU/L}$)
血清クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
発熱	38°C以上(腋窩温を使用)の発熱を認めない
発熱性好中球減少症	Grade 0
肺臓炎(非感染性)	Grade 0
悪心	Grade 0-1
嘔吐	Grade 0-1
下痢	Grade 0-1
口腔粘膜炎	Grade 0-1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 0-1

② BEV 投与規準

- 各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「BEV 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、BEVを投与する。
- 「BEV 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでのBEVの投与は行わない。

表 6.3.3.c. BEV 投与規準

項目	投与規準
蛋白尿	次のいずれかを満たす 試験紙法 $\leq 2+$ 、UPC比 ≤ 2.0 、24時間蓄尿にて2g以下
高血圧	次のいずれも共に満たす ・ 降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧 160mmHg 未 満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満 ・ 症状がない
血栓塞栓症*	Grade 0-2*
気管支肺出血/頭蓋内出血	Grade 0
出血**	Grade 0-1
創合併症/創し開	Grade 0
大腸吻合部漏出	Grade 0

- 血栓塞栓症*: Grade 2の血栓症を併発した場合には、初回であればBEV投与を休止する。抗凝固療法を開始後、PT-INRが治療域(1.5-3.0)であることを確認し、次回投与時に以下の項目をすべて満たした場合、BEVを再開することができる。BEV再開時には、PT-INRの測定は必須とするが、再開後のPT-INRの測定は適宜行うこととし必須とはしない。

- ✓ 血栓症による自覚症状がない。
- ✓ 明らかな血栓症の悪化を認めない。
- ✓ BEV投与日に出血を認めていない。
- ✓ 临床上、出血の危険性が少ない(大血管系への腫瘍浸潤などがない)

- 出血**: 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

4) 薬剤減量/休止/中止規準

- 前コース期間中から投与当日までの間に、以下の薬剤減量/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って次コースから各薬剤の減量あるいは中止を行う。一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。各薬剤との因果関係が否定的な(unlikely, not related)

有害事象が発生しても減量や中止は行わない。

- ▶ 薬剤投与中は、表 6.3.3.d「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、CAP の投与のみを継続するかを決定する。休止した場合の次コースのコース開始日は、該当コース開始日を day 1 として day 22 とする。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.3.d「次コース減量規準」に従う。
- ▶ 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.3.d「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。
- 化学療法の有害事象により次コース開始予定日から 15 日以上たってもコース開始規準を満たさない場合、CAP を 1 レベル減量する。
- CAP をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、プロトコール治療を中止し、BEV のみでの投与は行わない。
- 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量は行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- 治療継続・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.3.3.d. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/休止/ 中止規準	薬剤投与中に左 の規準に該当し た場合の対応	次コース減量規準	
			CAP	BEV
好中球数	<1,000 /mm ³	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
血小板数	<5 × 10 ⁴ /mm ³	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
口腔粘膜炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 3	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
血栓塞栓症	Grade 3	CAP のみ継続	減量しない	投与中止
出血*(抗凝固療法なし)	Grade 2-3	CAP のみ継続	減量しない	減量しない
出血*(抗凝固療法あり)	Grade 2	CAP のみ継続	減量しない	減量しない
	Grade 3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血(抗凝固療法なし)	Grade 1	CAP のみ継続	減量しない	減量しない
	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血(抗凝固療法あり)	Grade 1-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
末梢性虚血	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
内臓動脈虚血	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
脳卒中	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
消化管穿孔	Grade 1-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止
上記以外の CAP+BEV に関連した非血液毒性**	Grade 3	全薬剤を休止	1 レベル減量	減量しない
化学療法の有害事象により次コース開始予定日から 15 日以上たってもコース開始規準を満たさない場合	-	-	1 レベル減量	減量しない

*出血：気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

**非血液毒性のうち、便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く。

6.3.4. 試験治療群 E 群:mFOLFOX7+BEV

- コースを開始するか否かは、コース開始3日前から当日前までの検査値や有害事象に基づく「3)化学療法開始規準」を参照すること。
- コース開始後、次コース開始までに薬剤を休止するかどうか、次コースから減量/中止を要するかどうかについては、コース開始後から次コース開始までの検査値や有害事象に基づく「4)薬物減量/休止/中止規準」を参照すること。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.4.e.「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、5-FU/1-LV の投与のみを継続するかを決定する。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.4.e.「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.4.e.「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。

1) 投与薬剤

- 各コース(第1コースも含む)の開始前3日以内または当日に、化学療法のコース開始規準、L-OHP の投与規準、BEV 投与規準をそれぞれ満たすことを確認の上、それぞれの薬剤の投与を行う。各規準と投与薬剤との関係は以下の通り。

コース開始規準	L-OHP 投与規準	BEV 投与規準	投与薬剤
満たす	満たす	満たす	mFOLFOX7+BEV
満たす	満たさない	満たす	msDG+BEV
満たす	満たす	満たさない	mFOLFOX7
満たす	満たさない	満たさない	msDG
満たさない	問わない	問わない	コース開始規準を満たすまで投与延期

- 「BEV 投与規準」のみを満たさない場合は、mFOLFOX7 療法のみを行い、有害事象の軽快・回復後に mFOLFOX7 の投与日に合わせて BEV を投与する(BEV の単独投与は不可)。
- 各種薬剤の減量・中止規準により、L-OHP や BEV の投与が中止となったが「プロトコル治療中止規準」に該当しない場合は、残りの薬剤をプロトコル治療として継続する(mFOLFOX7+BEV 療法→msDG+BEV 療法、mFOLFOX7 療法、msDG 療法)。

2) 投与レベル

表 6.3.4.a 5-FU、L-OHP 投与レベル

	初回基準量(レベル0)	レベル-1	レベル-2
5-FU	2,400 mg/m ²	2,000 mg/m ²	1,600 mg/m ²
L-OHP	85 mg/m ²	65 mg/m ²	50 mg/m ²

※ 減量時の投与量を求める際には、登録時の体表面積を用いる。

※ 一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

※ 5-FU の投与レベルによらず、1-LV の投与量は 200 mg/m²、BEV の投与量は 5 mg/kg のままで減量しない。

3) 化学療法開始規準

① コース開始規準

- 投与開始日または開始前3日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし投与開始日当日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい。
- 投与日は前コース開始日を day 1 とした時の day 15 とする。
- 表 6.3.4.b のいずれかひとつでも満たさない場合にはコース開始規準を延期し、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。オキサリプラチンの可否は表 6.3.4.c に、BEV 投与の可否は表 6.3.4.d に従う。
- コース開始予定日から数えて 28 日以内にコース開始規準を満たさず、投与が開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 として day 43 までにコース開始ができなかった場合)はプロトコル治療中止とする。ただし、人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞に対する手術などにより治療休止期間が長引きプロトコル治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には治療を再開してよい。

表 6.3.4.b コース開始規準

項目	コース開始規準(全て満たす)
好中球数	$\geq 1,200 /\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST (GOT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 /\text{IU/L}$)
ALT (GPT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200 /\text{IU/L}$)
血清クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
発熱	38°C以上(腋窩温を使用)の発熱を認めない
発熱性好中球減少	Grade 0
溶血性尿毒症症候群(HUS)	Grade 0
肺線維症	Grade 0
肺臓炎(非感染性)	Grade 0
視神経障害	Grade 0
悪心	Grade 0-1
嘔吐	Grade 0-1
下痢	Grade 0-1
口腔粘膜炎	Grade 0-1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 0-1

② L-OHP 投与規準

- 各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「L-OHP 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、L-OHPを投与する。
- 「L-OHP 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでのL-OHPの投与は行わない。

表 6.3.4.c L-OHP 投与規準

項目	L-OHP 投与規準(すべて満たす)
末梢性感覚/運動ニューロパシー	Grade 0-1
アレルギー反応*	Grade 0

- アレルギー反応*
前コースでアレルギー反応(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難)が出現した場合には、次コースからステロイドに加えてH1-およびH2-blockerの前投薬を行う。

③ BEV 投与規準

- 各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「BEV 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、BEVを投与する。
- 「BEV 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでのBEVの投与は行わない。

表 6.3.4.d BEV 投与規準

項目	投与規準
蛋白尿	次のいずれかを満たす 試験紙法 $\leq 2+$ 、UPC比 ≤ 2.0 、24時間蓄尿にて2g以下
高血圧	次のいずれも共に満たす ・ 降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧160mmHg未滿かつ拡張期血圧100mmHg未滿 ・ 症状がない
血栓塞栓症*	Grade 0-2*
出血**	Grade 0-1
気管支肺出血/頭蓋内出血	Grade 0
創合併症/創し開	Grade 0
大腸吻合部漏出	Grade 0

- 血栓塞栓症*: Grade 2の血栓症を併発した場合には、初回であればBEV投与を休止する。抗凝固療法を開始後、PT-INRが治療域(1.5-3.0)であることを確認し、次回投与時に以下の項目をすべて満たした場合、BEVを

再開することができる。BEV 再開時には、PT-INR の測定は必須とするが、再開後の PT-INR の測定は適宜行うこととし必須とはしない。

- ✓ 血栓症による自覚症状がない。
 - ✓ 明らかな血栓症の悪化を認めない。
 - ✓ BEV 投与日に出血を認めていない。
 - ✓ 臨床上、出血の危険性が少ない(大血管系への腫瘍浸潤などがない)。
- 出血*: 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

4) 薬剤減量/休止/中止規準

- 前コース期間中から投与当日までの間に、以下の薬剤減量/休止/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って次コースから各薬剤の減量あるいは中止を行う。一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。各薬剤との因果関係が否定的な(unlikely, not related)有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.4.e.「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、5-FU/I-LV の投与のみを継続するかを決定する。休止した場合の次コースのコース開始日は、該当コース開始日を day 1 として day 15 とする。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.4.e.「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.4.e.「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。
- 化学療法の有害事象により次コース開始予定日から 15 日以上たってもコース開始規準を満たさない場合、5-FU とオキサリプラチンを 1 レベル減量する。
- 複数の薬剤減量/中止規準に該当した場合、最も低いレベルとなる薬剤投与レベルを採用する。また、1 コースあたりの各薬剤の減量は 1 レベルまでとし、同時に 2 レベル減量しない。
 - 例 1: 前コース中に嘔吐 Grade 3(5-FU と L-OHP を 1 レベル減量)と末梢性感覚ニューロパチー Grade 2 (L-OHP のみ 1 レベル減量)が出現:5-FU と L-OHP を 1 レベル減量。
 - 例 2: 前コース中に下痢 Grade 3(5-FU と L-OHP を 1 レベル減量)とアレルギー反応 Grade 2(L-OHP の投与中止)が出現:5-FU を 1 レベル減量、L-OHP の投与を中止。
- 5-FU をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、プロトコール治療を中止し、L-OHP のみでの投与、BEV のみでの投与、L-OHP と BEV のみでの投与は行わない。
- L-OHP をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、L-OHP の投与を中止し、5-FU/I-LV+BEV 療法として継続する。
- 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量は行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- 治療継続・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.3.4.e. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準		
			5-FU	L-OHP	BEV
好中球数	<1,000 /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5 × 10 ⁴ /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
口腔粘膜炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない	減量しない
末梢性感覚/運動ニューロパチー	Grade 2-3	5-FU/I-LVを継続	減量しない	1レベル減量	減量しない
アレルギー反応*	Grade 3	5-FU/I-LVを継続	減量しない	投与中止	減量しない
肺臓炎(非感染性)・肺線維症、溶血性尿毒症症候群(HUS)、視神経障害	Grade 1-3	全薬剤を休止	減量しない	投与中止	減量しない
血栓塞栓症	Grade 3	5-FU/I-LVを継続	減量しない	減量しない	投与中止
出血**(抗凝固療法なし)	Grade 2-3	5-FU/I-LVを継続	減量しない	減量しない	減量しない
出血**(抗凝固療法あり)	Grade 2	5-FU/I-LVを継続	減量しない	減量しない	減量しない
	Grade 3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血(抗凝固療法なし)	Grade 1	5-FU/I-LVを継続	減量しない	減量しない	減量しない
	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血(抗凝固療法あり)	Grade 1-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
末梢性虚血	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
内臓動脈虚血	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
脳卒中	Grade 2-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
消化管穿孔	Grade 1-3	プロトコール治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
上記以外のmFOLFOX7+BEVに関連した非血液毒性**	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
化学療法の有害事象により次コース開始予定日から15日以上たってもコース開始規準を満たさない場合	-	-	1レベル減量	1レベル減量	減量しない

アレルギー反応*: L-OHP 投与中にアレルギー反応(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難、38℃以上の発熱、症状のある気管支痙攣、アレルギーによる浮腫/血管性浮腫、血圧低下、アナフィラキシー)が出現した場合は、L-OHP の投与を直ちに休止する。その後、アナフィラキシーショック時の対応に準じて、ステロイド静注、エピネフリン筋注、酸素吸入などを行う。また、H1-blocker および H2-blocker を投与しても良い。これらの治療に

すみやかに反応し、かつ、アレルギー反応が、顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難、38℃以上の発熱のいずれかであった場合 (CTCAE v3.0 の Grade 1-2 に相当) は、オキサリプラチンの投与を再開する。再開後に再びアレルギー反応が出現した場合には、オキサリプラチンの投与は中止し、アレルギー反応に対する支持療法を行う。

出血**：気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

非血液毒性***：便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く。

6.3.5. 試験治療群 F 群:CAPOX+BEV

- コースを開始するか否かは、コース開始3日前から当日前までの検査値や有害事象に基づく「3)化学療法開始規準」を参照すること。
- コース開始後、次コース開始までに薬剤を休止するかどうか、次コースから減量/中止を要するかどうかについては、コース開始後から次コース開始までの検査値や有害事象に基づく「4)薬物減量/休止/中止規準」を参照すること。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.5.e.「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、CAP の投与のみを継続するかを決定する。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.5.e.「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.5.e.「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。

1) 投与薬剤

- 各コース(第1コースも含む)の開始前3日以内または当日に、化学療法のコース開始規準、オキサリプラチン投与規準、BEV 投与規準をそれぞれ満たすことを確認の上、それぞれの薬剤の投与を行う。各規準と投与薬剤との関係は以下の通り。

コース開始規準	L-OHP 投与規準	BEV 投与規準	投与薬剤
満たす	満たす	満たす	CAPOX+BEV
満たす	満たさない	満たす	CAP+BEV
満たす	満たす	満たさない	CAPOX
満たす	満たさない	満たさない	CAP
満たさない	問わない	問わない	コース開始規準を満たすまで投与延期

- 「BEV 投与規準」のみを満たさない場合は、CAPOX療法のみを行い、有害事象の軽快・回復後にCAPOXの投与日に合わせてBEVを投与する(BEVの単独投与は不可)。
- 各種薬剤の減量・中止規準により、L-OHP や BEV の投与が中止となったが「プロトコール治療中止規準」に該当しない場合は、残りの薬剤をプロトコール治療として継続する (CAPOX+BEV 療法→CAP+BEV 療法、CAPOX 療法、CAP 療法)。

2) 投与レベル

表 6.3.5.a L-OHP、CAP(1 日量)投与レベル

	初回基準量(レベル0)	レベル-1	レベル-2
L-OHP	130 mg/m ²	100 mg/m ²	65 mg/m ²

CAP 体表面積(m ²)	初回基準量(レベル0)	レベル-1	レベル-2
BSA < 1.36	2,400 mg/日(8錠)	1,800 mg/日(6錠)	1,200 mg/日(4錠)
1.36 ≤ BSA < 1.41	3,000 mg/日(10錠)		
1.41 ≤ BSA < 1.51		2,400 mg/日(8錠)	
1.51 ≤ BSA < 1.66			3,000 mg/日(10錠)
1.66 ≤ BSA < 1.81	1,800 mg/日(6錠)		
1.81 ≤ BSA < 1.96		3,000 mg/日(10錠)	
1.96 ≤ BSA < 2.11	4,200 mg/日(14錠)		2,400 mg/日(8錠)
2.11 ≤ BSA			

※ 減量時の投与量を求める際には、登録時の体表面積を用いる。

※ 一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

※ L-OHP、CAP の投与レベルによらず、BEV の投与量は 5 mg/m² のままで減量しない。

3) 化学療法開始規準

① コース開始規準

- ・投与開始日または開始前 3 日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし投与開始日当日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい。
- ・投与日は前コース開始日を day 1 とした時の day 22 とする。
- ・表 6.3.5.b のいずれかひとつでも満たさない場合にはコース開始を延期し、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。L-OHP 投与の可否は表 6.3.5.c に、BEV 投与の可否は表 6.3.5.c に従う。
- ・コース開始予定日から数えて 28 日を超えても投与ができなかった場合(前コース開始日を day 1 として day 50 までにコース開始ができなかった場合)はプロトコール治療中止とする。ただし、人工肛門閉鎖術、術後腸閉塞に対する手術などにより治療休止期間が長引きプロトコール治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談し、研究事務局の了承が得られた場合には治療を再開してよい。

表 6.3.5.b コース開始規準

項目	コース開始規準(すべて満たす)
好中球数	$\geq 1,200 /\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST (GOT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200/\text{IU/L}$)
ALT (GPT)	$\leq 100 /\text{IU/L}$ (肝転移を有する患者では $\leq 200/\text{IU/L}$)
血清クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
発熱	38°C以上(腋窩温を使用)の発熱を認めない
発熱性好中球減少症	Grade 0
溶血性尿毒症症候群(HUS)	Grade 0
肺線維症	Grade 0
肺臓炎(非感染性)	Grade 0
視神経障害	Grade 0
悪心	Grade 0-1
嘔吐	Grade 0-1
下痢	Grade 0-1
口腔粘膜炎	Grade 0-1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 0-1

② L-OHP 投与規準

- ・各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「L-OHP 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、L-OHP を投与する。
- ・「L-OHP 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでの L-OHP の投与は行わない。

表 6.3.5.c L-OHP 投与規準

項目	L-OHP 投与規準(すべて満たす)
末梢性感覚/運動ニューロパチー	Grade 0-1
アレルギー反応*	Grade 0

- ・アレルギー反応*: 前コースでアレルギー反応(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難)が出現した場合には、次コースからステロイドに加えて H1-および H2-blocker の前投薬を行う。

③ BEV 投与規準

- ・各コース(第1コースも含む)の開始3日前または当日に、下記の「BEV 投与規準」をすべて満たしていることを確認の上、BEV を投与する。
- ・「BEV 投与規準」のいずれかを満たさない場合には、当該コースでの BEV の投与は行わない。

表 6.3.5.d. BEV 投与規準

項目	投与規準
蛋白尿	次のいずれかを満たす 試験紙法 \leq 2+、UPC 比 \leq 2.0、24 時間蓄尿にて 2 g 以下
高血圧	次のいずれも共に満たす ・ 降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧 160mmHg 未 満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満 ・ 症状がない
血栓塞栓症*	Grade 0-2*
出血**	Grade 0-1
気管支肺出血/頭蓋内出血	Grade 0
創合併症/創し開	Grade 0
大腸吻合部漏出	Grade 0

・ 血栓塞栓症*: Grade 2 の血栓症を併発した場合には、初回であれば BEV 投与を休止する。抗凝固療法を開始後、PT-INR が治療域 (1.5-3.0) であることを確認し、次回投与時に以下の項目をすべて満たした場合、BEV を再開することができる。BEV 再開時には、PT-INR の測定は必須とするが、再開後の PT-INR の測定は適宜行うこととし必須とはしない。

- ✓ 血栓症による自覚症状がない。
- ✓ 明らかな血栓症の悪化を認めない。
- ✓ BEV 投与日に出血を認めていない。
- ✓ 臨床上、出血の危険性が少ない(大血管系への腫瘍浸潤などがない)。

・ 出血**: 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

4) 薬剤減量/休止/中止規準

- ・ 前コース期間中から投与当日までの間に、以下の薬剤減量/休止/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って次コースから各薬剤の減量あるいは中止を行う。一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。各薬剤の因果関係が明らかでない(unlikely, not related)有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
 - 薬剤投与中は、表 6.3.5.e.「薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応」に従って、すべての薬剤の投与を休止するか、CAP の投与のみを継続するかを決定する。休止した場合の次コースのコース開始日は、該当コース開始日を day 1 として day 22 とする。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.5.e.「次コース減量規準」に従う。
 - 薬剤投与が終了後、次コース開始までの間は、表 6.3.5.e.「次コース減量規準」に従って、次コースから薬剤の減量を行う。
- ・ 化学療法の有害事象により次コース開始予定日から 15 日以上たつてもコース開始規準を満たさない場合、CAP とオキサリプラチンを 1 レベル減量する。
- ・ 複数の薬剤減量/休止/中止規準に該当した場合、最も低いレベルとなる薬剤投与レベルを採用する。また、1 コースあたりの各薬剤の減量は 1 レベルまでとし、同時に 2 レベル減量しない。
 - 例 1: 前コース中に嘔吐 Grade 3 (CAP と L-OHP を 1 レベル減量) と末梢性感覚ニューロパチー Grade 2 (L-OHP のみ 1 レベル減量) が出現: CAP と L-OHP を 1 レベル減量。
 - 例 2: 前コース中に下痢 Grade 3 (CAP と L-OHP を 1 レベル減量) とアレルギー反応 Grade 2 (L-OHP の投与中止) が出現: CAP を 1 レベル減量、L-OHP の投与を中止。
- ・ CAP をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、プロトコール治療を中止し、L-OHP のみでの投与、BEV のみでの投与、L-OHP と BEV のみでの投与は行わない。
- ・ L-OHP をレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、L-OHP の投与を中止し、CAP+BEV 療法として継続する。
- ・ 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量は行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- ・ 治療継続・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.3.5.e. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/ 休止/中止 規準	薬剤投与中に左 の規準に該当し た場合の対応	次コース減量規準		
			CAP	L-OHP	BEV
好中球数	<1,000 /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5×10 ⁴ /mm ³	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不 振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
口腔粘膜炎、手掌・足底発赤 知覚不全症候群	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない	減量しない
末梢性感覚ニューロパチー	Grade 2-3	CAPのみ 継続	減量しない	1レベル減量	減量しない
アレルギー反応*	Grade 3	CAPのみ 継続	減量しない	投与中止	減量しない
肺臓炎(非感染性)・肺線維 症、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、視神経障害	Grade 1-3	全薬剤を休止	減量しない	投与中止	減量しない
血栓塞栓症	Grade 3	CAPのみ 継続	減量しない	減量しない	投与中止
出血**(抗凝固療法なし)	Grade 2-3	CAPのみ 継続	減量しない	減量しない	減量しない
出血**(抗凝固療法あり)	Grade 2	CAPのみ 継続	減量しない	減量しない	減量しない
	Grade 3	プロトコール治 療中止	投与中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血 (抗凝固療法なし)	Grade 1	CAPのみ 継続	減量しない	減量しない	減量しない
	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
気管支肺出血・頭蓋内出血 (抗凝固療法あり)	Grade 1-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
末梢性虚血	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
内臓動脈虚血	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
脳卒中	Grade 2-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
消化管穿孔	Grade 1-3	プロトコール 治療中止	投与中止	投与中止	投与中止
上記以外のCAPOX+BEVに関 連した非血液毒性***	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
化学療法の有害事象により次 コース開始予定日から15日 以上たってもコース開始規準を 満たさない場合	-	-	1レベル減量	1レベル減量	減量しない

アレルギー反応*:L-OHP 投与中にアレルギー反応(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭搔痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難、38℃以上の発熱、症状のある気管支痙攣、アレルギーによる浮腫/血管性浮腫、血圧低下、アナフィラキシー)が出現した場合は、L-OHP の投与を直ちに休止する。その後、アナフィラキシーショック時の対応に準じて、ステロイド静注、エピネフリン筋注、酸素吸入などを行う。また、H1-blocker および H2-blocker を投与しても良い。これらの治療に