

博士論文

カペシタビンによる大腸癌術後補助化学療法中の患者に対するシスチン・テアニンの有害事象軽減効果に関する無作為化二重盲検プラセボ比較第Ⅱ相試験

瀧 口 玲 央

カペシタビンによる大腸癌術後補助化学療法中の患者に対するシスチン・テアニンの有害事象軽減効果に関する無作為化二重盲検プラセボ比較Ⅱ第相試験

所属 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻

指導教員 吉内 一浩 准教授

申請者 濱口 玲央

要旨

大腸癌術後補助化学療法として行われるカペシタビン療法には予後延長効果が期待できるが、手足症候群や口内炎、食欲不振、悪心、下痢などの有害事象が認められる。シスチン・テアニンはこれらの有害事象を改善することが示唆されている。そのため、術後補助化学療法としてカペシタビン療法を行う大腸癌患者を対象として、シスチン・テアニンの安全性及び有効性を調査することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較第Ⅱ相試験を実施した。本研究により、シスチン・テアニンの安全性および下痢または手足症候群の発現率を低下させる傾向があることが示され、シスチン・テアニンは支持療法として有用である可能性が示唆された。

目次

序文

研究の背景.....	5
試験食品シスチン・テアニンについて.....	7
本研究の目的.....	8

方法

研究のデザイン.....	8
臨床的仮説と登録数設定の根拠.....	10
参加施設と登録・割り付け.....	11
研究のエンドポイント.....	12
患者選択基準.....	14
プロトコール治療.....	15
プロトコール治療完了基準.....	19
プロトコール治療中止基準.....	20
併用療法および支持療法.....	21
手足症候群に対する支持療法.....	21

データ収集.....	23
統計解析	26
倫理的側面.....	30
結果	
患者背景	31
主要エンドポイントの結果.....	36
副次エンドポイントの結果.....	38
シスチン・テアニンの安全性	70
考察	74
結論	79
謝辞	80
引用文献.....	83

序文

研究の背景

近年、わが国の大腸癌死亡者数は著しく増加しており、2017年の人口動態統計によれば、女性の大腸癌死亡は全悪性新生物による死亡のなかで最多である[1]。男性では肺癌、胃癌に次いで多く、胃癌と大腸癌の死亡者数の差は、過去数年間で徐々に縮まってきている[1]。治療は早期例には内視鏡的切除や外科手術、局所進行例（stage III）には外科手術と術後の補助化学療法を組み合わせる。直腸癌においては、術前の放射線療法と化学療法の併用療法も治療の選択肢となる。進行例や再発例に対しては主に全身療法、可能であれば手術療法を行う。治癒的切除がなされた stage III の患者では術後補助化学療法が考慮され、オキサリプラチン併用療法やフッ化ピリミジン単独療法が行われる。オキサリプラチン併用療法はフッ化ピリミジン単独療法に比べて再発・死亡の相対リスクを減少させるが、血液毒性や末梢神経障害の頻度が高いことが報告されている[2-6]。オキサリプラチン併用療法とフッ化ピリミジン単独療法の選択に際しては、再発リスクと期待される効果や有害事象、患者の全身状態や希望等を鑑みて総合的に決定される。フッ化ピリミジン単独療法について、本邦では NSABP

C-06 試験の結果に基づき、テガフル・ウラシル (UFT) とロイコボリン (LV) の併用 (UFT/LV) が標準的な経口レジメンと考えられている[7]。UFT と同様の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤にはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) やカペシタビンがあるが、TS-1 単剤投与は UFT/LV に対して非劣性であることが示されている[8]。一方、カペシタビンと TS-1 を比較した無作為化第Ⅲ相試験 (JCOG0910) では、TS-1 はカペシタビンに対して非劣性を示すことができなかった[9]。さらに、カペシタビンの UFT/LV に対する非劣性も無作為化第Ⅲ相試験で示されている[10]。したがって、大腸癌術後補助化学療法として経口フッ化ピリミジン系抗癌剤が投与される場合、カペシタビンは標準的な経口レジメンの一つになり得ると考えられる。しかしながら、大腸癌術後補助化学療法は予後延長効果が期待できるが、種々の有害事象を引き起こす。カペシタビンによる有害事象としては、手足症候群や口内炎、食欲不振、悪心、下痢などの消化器症状、骨髄抑制や肝胆道系酵素の上昇などが認められる[11, 12]。これらの有害事象は治療上問題になるだけでなく、患者の Quality of Life (QOL) にも影響を及ぼす。いずれの有害事象においても標準的に行われる確立した予防法はなく、発症時には対症療法と共に休薬・減量が必要となる場合が多い。そのため、治療完遂率へ影響を与える可能性があり、有害事象軽減効果を示す

支持療法があれば非常に有用と考えられる。

試験食品シスチン・テアニンについて

シスチン・テアニンは体内でそれぞれシステインとグルタミン酸に分解され、グルタチオン（Glutathione, 以下 GSH）合成の際の基質となることが知られている。GSH は、生体内で過酸化物質や活性酸素種を還元して消去する抗酸化作用や、グルタチオン抱合による細胞の解毒に関わる物質である。シスチン・テアニンと同じく GSH 合成の基質であるグルタミンの投与は化学療法による口内炎を改善することが知られている[13]。グルタミンの前駆体であるグルタミン酸は、経口投与されると大部分は小腸で分解されてしまうことが知られており[14]、グルタミン酸の補給にはその誘導体であるテアニンの摂取がより適していると考えられる。さらに GSH 投与はオキサリプラチンによる neurotoxicity を改善する[15]。また、シスチン・テアニンは術後の炎症反応の上昇を抑制し、エネルギー消費の回復促進作用があることが知られている[16]。また、術後補助療法として TS-1 を投与された胃癌術後、大腸癌術後の患者に対する先行研究において、シスチン・テアニンは食欲不振、下痢などの消化器症状改善効果を有し、減量・休薬

をせずに化学療法を完遂できた割合を改善することが示唆されている[17]。これらのデータより、シスチン・テアニンは TS-1 と同様の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカペシタビンに対しても、有害事象を軽減し QOL 低下を改善することが期待される。

本研究の目的

本研究の目的は、術後補助化学療法としてカペシタビン療法を行う大腸癌患者を対象として、シスチン・テアニンの安全性及び有効性を調査することである。シスチン・テアニンがカペシタビンによる大腸癌術後補助化学療法の有害事象発現割合を軽減し、QOL の低下を改善することが示されれば、大腸癌術後補助化学療法中に併用する健康補助食品として治療の選択肢となる可能性がある。

方法

研究のデザイン

術後補助化学療法としてカペシタビン療法を行う大腸癌患者を対象として、シスチン・テアニンの安全性及び有効性を調査することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較第II相試験を実施した (Figure 1)。本研究のプロトコールは、Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 を遵守して作成した[18, 19]。

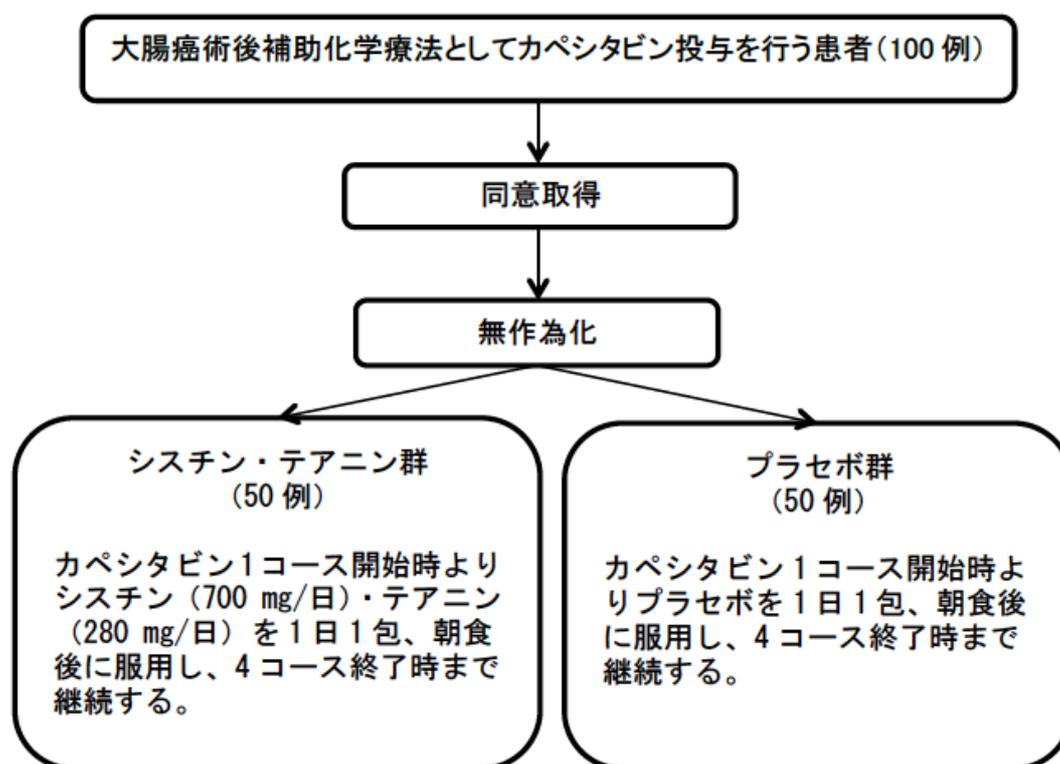


Figure 1. 本研究のフローチャート

患者をシスチン・テアニン群 (50例) およびプラセボ群 (50例) に無作為に割り付ける。

臨床的仮説と登録数設定の根拠

大腸癌術後および胃癌術後の TS-1 による術後補助療法を対象とした先行研究において、シスチン・テアニンは TS-1 による下痢の発現割合をコントロール群が Grade 1 以上 41.9%、Grade 2 以上 25.8%だったのに対し、シスチン・テアニン群ではそれぞれ 9.4%、3.1%へと改善し、減量・休薬をせずに 1 コースを完遂できた割合を 35.5%から 75%と有意に高めたことが報告されている[17]。先行研究の大腸癌症例のみの結果も同様であり、シスチン・テアニンの投与により、下痢発現割合はコントロール群の Grade 1 以上 41.7%、Grade 2 以上 25%から、シスチン・テアニン群ではそれぞれ 4.5%、4.5%へと低下し、減量・休薬をせずに 1 コースを完遂できた割合は 41.7%から 90.9%へと改善している[17]。したがって、TS-1 と同様の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカペシタビンに対しても、有害事象を軽減し、QOL 低下を改善することが期待される。以上から、本研究の臨床的仮説は、「シスチン・テアニンの摂取によって、カペシタビンによる大腸癌術後補助化学療法中に発生する有害事象の軽減効果が示唆された場合、シスチン・テアニンの摂取は有望な支持療法である」とした。

カペシタビンの適正使用ガイド[12]によると、カペシタビン単剤療法による

痢の発現割合は Grade 1 以上 36.8%、Grade 2 以上 6.3%と報告されている。大腸癌術後および胃癌術後の TS-1 による術後補助療法を対象とした先行研究の大腸癌症例の Grade 1 以上の下痢発現割合は 41.7%であり、カペシタビン単剤療法による Grade 1 以上の発現割合と大きく異なることが予測される。これを考慮し、先行研究の大腸癌症例の結果から[17]、カペシタビンの Grade 1 以上の下痢の発現割合をシスチン・テアニン群とプラセボ群でそれぞれ 5%、25%と見積もり、主要な解析である Fisher の直接確率検定の有意水準を片側 5%、検出力 80%、1 割程度の被験者の脱落を考慮して、サンプルサイズは各群 50 例、計 100 例と設定した。

参加施設と登録・割り付け

本研究は、仙台オープン病院、仙台医療センター、山形県立中央病院、岩手県立中央病院、東北労災病院、石巻赤十字病院、宮城県立がんセンターの 7 施設で行われた。

患者登録は、Web 上で Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer (JORTC) データセンターに必要情報を入力し、登録番号および割り付け群の発

行が行われた。データセンターでは個人を特定できる情報を収集せず、各施設にて登録番号と患者情報の対応表を作成し管理された。登録された患者は、データセンターでランダムに割り付けられた。患者のランダム割り付けに際しては、大きな偏りが生じないように、「施設」、「年齢（71歳未満、71歳以上）」、「部位（結腸癌、直腸癌）」を割り付け調整因子とする層別置換ブロック法が用いられた。ランダム割り付け方法の詳細な手順は、参加施設の研究者に知らせず、データセンターの内部資料として定め、割り付け表および緊急時の対応のための緊急コード票は、試験食品割り付け責任者により開封時まで厳密に管理された。

研究のエンドポイント

主要エンドポイントは、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 に基づく Grade 1 以上の下痢の発現割合とした。

副次エンドポイントは、CTCAE v4.0 に基づく Grade 2 以上および Grade 3 以上の下痢の発現割合、各有害事象（血算＜白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数＞、生化学検査＜総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、ア

スパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、クレアチニン>、およびその他の下痢以外の有害事象) の CTCAE v4.0 に基づく Grade 1 以上、Grade 2 以上および Grade 3 以上それぞれにおける発現割合、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire module for all cancer patients (QLQ-C30) および QLQ module for colorectal cancer patients (QLQ-CR29) の各スコア、Blum の分類[20] (Table 1) における Grade 1 以上、Grade 2 以上、Grade 3 それぞれの手足症候群の発現割合、摂取アドヒアランス、カペシタビン療法 4 コースの完遂率、休薬・減量を行わずに完遂した割合、カペシタビン療法 4 コースに要した期間、カペシタビンの総投与量、とした。

Table 1. 手足症候群の Blum の分類における Grade 判定基準* (文献[20]より作成)

Grade	臨床領域**	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
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

*この基準は手足症候群の判定にのみ採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

**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、より適切と判断できる Grade を採用する。

患者選択基準

適格基準は、1. 本人による文書同意が得られている 2. 同意取得時に年齢が 20 歳以上、80 歳以下である 3. 手術標本の組織学的確定診断で大腸癌と診断されている 4. 大腸癌術後補助化学療法が必要とされ、カペシタビン療法が予定されている 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)の Performance Status (PS) が Grade 0～1 である 6. 登録前 14 日以内（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）の最新の検査値(空腹時のデータ)が、以下のすべてを満たす（十分な臓器機能を有す）:①白血球 $\geq 3000/\mu\text{L}$ ②血小板数 $\geq 75000/\mu\text{L}$ ③ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ ④総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ⑤AST $\leq 100 \text{ U/L}$ ⑥ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ ⑦血清クレア

チニン ≤ 1.5 mg/dL、とした。

除外基準は、1. 抗癌剤の投与歴がある 2. 放射線治療歴がある 3. アミノ酸類の健康食品（プロテインも含む）を摂取している（ただし7日間摂取休止期間を設ければ可） 4. シスチン・テアニンの服用歴がある 5. セント・ジョーンズ・ワートなど、ハーブ由来の健康食品を摂取している（マルチビタミン栄養剤は含まない） 6. 妊娠中もしくは授乳中である 7. 免疫不全を有する 8. フェニルケトン尿症を有している 9. 他の臨床試験に登録している 10. 試験開始前より認知症、せん妄、意識レベル低下などの認知障害を有する 11. その他、データ収集に影響を与える神経学的・精神的障害を有する 12. 失語、失声、構語障害などのために言語的コミュニケーションが不可能である 13. 内服が不可能である 14. 吸収不良症候群を有している 15. 胃切除の既往がある 16. 癌によるものではない活動性の消化管出血を有している 17. その他、担当医師が不適当と認める、とした。

プロトコール治療

本試験は、通常診療としてカペシタビンによる術後補助療法が行われる患者

に対して、プロトコール治療としてランダムにシスチン・テアニンもしくはプラセボの経口摂取を行なった。

カペシタビンは、添付文書に準じて体表面積にあわせて投与量を調節し、朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する[12] (Table 2)。これを 1 コースとして投与を繰り返し、通常 8 コースまで行われる。本試験のプロトコール治療は、カペシタビン療法 4 コース (12 週間) 終了まで行った。なお、添付文書に準じて適宜患者の状態により休薬・減量・再開を判断した[12] (Table 3, 4)。

Table 2. 体表面積ごとのカペシタビンの投与量 (文献[12]より作成)

用法用量 : 1,250 mg/m ² /回 (1 日 2 回)	
体表面積	1 回用量*
1.33 m ² 未満	1,500 mg (5 錠)
1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg (6 錠)
1.57 m ² 以上-1.81 m ² 未満	2,100 mg (7 錠)
1.81 m ² 以上	2,400 mg (8 錠)

*朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

Table 3. カペシタビンの休薬・減量規定（文献[12]より作成）

CTCAE v4.0 の Grade*	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2		
初回発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量不要
2 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 1
3 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 2
4 回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade 3		
初回発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 1
2 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 2
3 回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade 4	投与中止・再投与不可	—
	あるいは 治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade 0-1 に軽快するまで投与中断	減量段階 2

*発現回数は同 Grade の事象の発現回数を意味し、同一事象の発現回数に限らない。

Table 4. 体表面積ごとのカペシタビンの減量時の 1 回投与量 (文献[12]より抜粋)

体表面積	1 回用量		
	初回投与量	減量段階 1	減量段階 2
1.13 m ² 未満	1,500 mg (5 錠)	900 mg (3 錠)	600 mg (2 錠)
1.13 m ² 以上 1.21 m ² 未満		1,200 mg (4 錠)	
1.21 m ² 以上 1.33 m ² 未満	1,800 mg (6 錠)		900 mg (3 錠)
1.33 m ² 以上 1.45 m ² 未満		1,500 mg (5 錠)	
1.45 m ² 以上 1.57 m ² 未満	2,100 mg (7 錠)		1,200 mg (4 錠)
1.57 m ² 以上 1.69 m ² 未満		1,800 mg (6 錠)	
1.69 m ² 以上 1.77 m ² 未満	2,400 mg (8 錠)		
1.77 m ² 以上 1.81 m ² 未満			
1.81 m ² 以上			

シスチン・テアニンおよびプラセボは、カペシタビン療法開始日より 1 日 1 包、朝食後に経口摂取し、4 コース終了まで継続した (Figure 2)。4 コースの終了日は、カペシタビン療法 5 コース目の開始予定日の前日とした。有害事象などの理由によりカペシタビンの休薬および減量が必要となり、次コースの開始日が遅延する場合にもシスチン・テアニンもしくはプラセボの摂取は継続するが、1 コースの最長投与期間は 5 週間とした。有害事象などの理由によりカペシタビンが中止となる場合は、シスチン・テアニンもしくはプラセボの摂取も終了した。

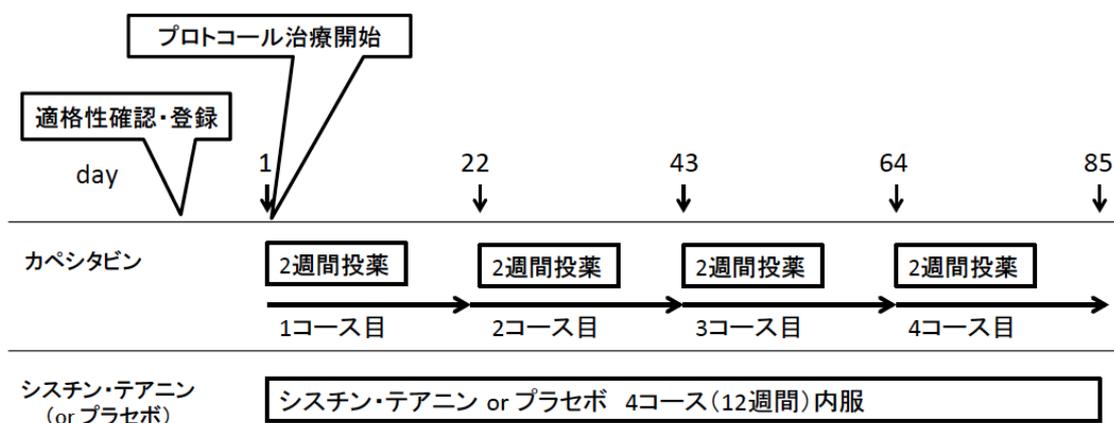


Figure 2. プロトコール治療のながれ

シスチン・テアニンおよびプラセボは、カペシタビン療法開始日から投与され、4 コース終了まで継続される。

シスチン・テアニンとプラセボは、味の素株式会社から無償提供され、割り付け後、患者へ配布した。カペシタビンについては、後発医薬品を含め施設で採用している製薬会社の製剤を使用した。

シスチン・テアニンの組成：L-シスチン 700mg, L-テアニン 280mg, その他（マルチトール, アスパルテーム, クエン酸） 合計 1.5 g

プラセボの組成：パラチノース 833mg, 粉末水飴 147mg, その他*（マルチトール, アスパルテーム, クエン酸） 合計 1.5 g

*その他：シスチン・テアニンの組成よりアスパルテーム -0.45mg（パラチノース・粉末水飴の甘味の強度を考慮し、減量した）

プロトコール治療完了基準

カペシタビン療法 4 コースの終了を以てシスチン・テアニンもしくはプラセボの摂取を終了し、プロトコール治療完了と定義した。

プロトコール治療中止基準

患者の登録後、次のいずれかに該当する場合：①患者がシスチン・テアニンもしくはプラセボの摂取の中止を申し出た場合 ②原病の再発が認められた場合 ③原発以外のがん病変が発生した場合 ④シスチン・テアニンもしくはプラセボによると考えられる **Grade 3** 以上の有害事象を認めた場合 ⑤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 ⑥カペシタビン療法による **Grade 4** の有害事象が発現した場合 ⑦カペシタビンの休薬・減量規定に該当する有害事象による休薬後、軽快または消失しない場合（3週間を超える治療開始の遅延または休薬） ⑧カペシタビンの休薬・減量規定により、2段階減量後も有害事象の発現などにより投与継続が不可の場合 ⑨有害事象との関連の有無にかかわらず、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合 ⑩プロトコール治療中の死亡 ⑪転院によりプロトコール治療が継続できない場合 ⑫登録後、プロトコール治療開始前の患者状態の急速な増悪、プロトコール違反の判明、不適格性の判明などがあった場合 ⑬その他、担当医師の医学的判断により中止の必要性を認めた場合、プロトコール治療（シスチン・テアニンもしくはプラセボの摂取）は中止された。認められた有害事象がシスチン・テアニン

ンによるものか否かについては、担当医により判断された。なお、プロトコール治療中止後のカペシタビン療法の継続は、通常診療として担当医師により判断された。また、カペシタビンの休薬・減量については、添付文書に準じて実施された[12] (Table 3, 4)。

併用療法および支持療法

新たな健康食品や試験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（タンパク、アミノ酸製剤：ES ポリタミン配合顆粒、アミノバクト配合顆粒、エレンタール配合内用剤、エンシュア・リキッドなど）の使用は禁止した。その他、カペシタビンとの併用注意薬剤については添付文書に準じ、担当医の判断により使用された。併用された薬、治療（処置等）については、薬剤（治療）名、併用期間および併用理由が記録用紙に記載された。

手足症候群に対する支持療法

フッカピリミジン系薬剤による手足症候群の発症機序として、皮膚基底細胞

の増殖阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌、フルオロウラシルの分解産物の関与が想定されているが明確な分子メカニズムは不明であり、現在のところ確立した予防法や治療法はないが、非薬物療法として物理的刺激を避けることや、腫脹が強い場合には四肢の挙上と手足の cooling（冷却）が行われる[21]。薬物療法としては、対症療法としてステロイド外用剤や保湿クリームを塗ることが一般的に行われている。ビタミン B6 製剤の内服により症状緩和効果があることが報告されているが[22]、メタアナリシスにて予防的効果は認められず[23]、エビデンスとしては確立していない。その他、COX-2 阻害剤であるセレコキシブにより手足症候群の発症頻度が減ることが報告されている[24, 25]。

手足症候群に対する対処の実際として、保湿の重要性が挙げられる。保湿剤を手足にこまめに塗布することで手足症候群の予防効果が期待できる。カペシタビンによる手足症候群の予防効果について、抗酸化物質含有軟膏である Mapisal[®] (Medac, Wedel, Germany) とウレアクリームの比較試験が行われ、ウレアクリームの優位性が認められた[26]。

本試験では、手足症候群に対する支持療法として、プロトコール治療開始時より尿素含有軟膏（ウレパール[®]、ケラチナミン[®]、パスタロン[®]など）による保湿処置（用法：1日3回、手足に塗布。その他、手洗い後にも塗布する）を行っ

た。その他の処置や治療を行った場合は、併用薬、併用治療（処置等）について併用期間および併用理由と共に記録用紙に記載された。

データ収集

本研究のデータは、患者登録の際に Web 上で入力する登録適格性確認票と紙媒体の記録用紙（Case Report Form: CRF）を用いて収集した。CRF は、治療前報告用紙、経過記録用紙、治療終了報告用紙、患者自記用紙に分けられ、コピーを各施設に保管した後、原本をデータセンターで管理した。データセンターでは患者登録番号のみで管理し、登録番号と患者情報の対応表は各施設で厳重に管理された。

データ収集のスケジュールについて、Table 5 に示した。登録適格性確認として、登録前 14 日以内に性別、年齢、身長、体重、大腸癌の組織学的診断、臨床病期、併存疾患とその治療、PS、および、血液検査（血算＜白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数＞、生化学＜総ビリルビン、ALP、AST、ALT、 γ -GTP、クレアチニン＞）を収集し、適格基準、除外基準に則り、患者登録を行った。

カペシタビン療法の各コース開始時（3 日前までは可）に、治療前報告用紙お

よび経過記録用紙にて、体重、PS、血液検査（血算＜白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数＞、生化学＜総ビリルビン、ALP、AST、ALT、 γ -GTP、クレアチニン＞）および CTCAE v.4.0 による各有害事象の有無と Grade、Blum の分類[20]（Table 1）における手足症候群の有無と Grade、併用治療、患者自記用紙にて、QOL アンケート（EORTC QLQ-C30 スコア、QLQ-CR29 スコア）、シスチン・テアニンまたはプラセボのアドヒアランスについて、プロトコール治療完了（カペシタビン療法 4 コース終了）まで調査、収集した。

プロトコール治療完了後のデータは、治療終了報告用紙にてカペシタビン療法 5 コース目の開始 3 日前以内に収集した。治療コースの途中でカペシタビン療法が中止となった場合、中止後 3 日以内のデータを調査、収集した。

Table 5. スタディカレンダー

時期	登録前14日以内	登録日	カペシタビン (2週間服用、1週間休薬を1コースとして継続) シスチン・テアニン or プラセボ (カペシタビン終了まで連日)								治療終了後
			1コース		2コース		3コース		4コース		
Day* ¹			1		22		43		64		85
登録		○									
患者背景	○										
身長	○										
体重	○		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
PS	○		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
血算* ²	○		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
生化学* ³	○		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
自他覚症状			○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
QOL 質問票			○* ⁶		○* ⁶		○* ⁶		○* ⁶		○* ⁶
Blum の分類			○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
併用治療	○		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁴		○* ⁵
摂取アドヒアランス			○* ⁷								

*1 各コースの開始日・治療終了日は、休薬・減量規定に従い遅延する場合があります。

*2 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

*3 総ビリルビン、ALP、AST、ALT、 γ -GTP、クレアチニン

*4 カペシタビン療法各コース開始前3日以内に行う。

*5 3日以内の変動は可とする。

*6 各コースの開始日および治療終了後の来院時に患者がQOL質問票に記入し回収する。

*7 各コースの開始日(1コース目を除く)および治療終了後の来院時に、前コース中の摂取アドヒアランスの記録を回収する。

統計解析

本試験の適格基準を満たし、プロトコール治療が一度でも実施された患者を有効性に関する解析対象集団とした。また、プロトコール治療が一度でも実施された患者を安全性に関する解析対象集団とした。本試験では、統計的仮説検定あるいは信頼区間の推定で用いられる有意水準は、両側 10%（片側 5%）とした。

全登録例に対し、人口統計学的変数およびベースライン値（プロトコール治療開始前の患者特性データ）について、連続変数（年齢、身長、体重）では要約統計量（中央値、レンジ）の算出を行い、中央値の群間差の検定を Wilcoxon 順位和検定（有意水準両側 10%、両側検定）にて行なった。カテゴリ変数（性別、年齢カテゴリ、PS、腫瘍の部位、組織学的診断、臨床病期、施設）については、各水準の頻度と割合を算出し、Fisher の直接確率検定（有意水準両側 10%、両側検定）を実施した。

主要エンドポイントに対する解析として、有効性解析対象集団を用い、シスチン・テアニン群とプラセボ群における治療期間全体の Grade 1 以上の下痢の発現割合について、群間差（シスチン・テアニン群-プラセボ群）における割合の

点推定値、90%信頼区間を算出した。割合の群間比較として、Fisher の直接確率検定（有意水準片側 5%、下側検定）を実施した。なお、Grade はプロトコール治療期間中の最悪の Grade とした。

副次エンドポイントに対する解析について、下記に順に示した。摂取アドヒアランスは、有効性解析対象集団を用いて、要約統計量（例数、平均値、標準偏差）を各群においてコースごと、及び、全コースで算出し、2 標本 t 検定（有意水準両側 10%、両側検定）を実施した。

下痢以外の有害事象に対して、治療期間全体の CRF で規定された各有害事象および臨床検査値関連の有害事象（Grade 1 以上）の発現割合について、群間差（シスチン・テアニン群-プラセボ群）における割合の点推定値、90%信頼区間を算出した。割合の群間比較として、Fisher の直接確率検定（有意水準片側 5%、下側検定）を実施した。下痢を含めた有害事象について、Grade 2 以上および Grade 3 以上の場合についても同様に実施した。また、治療期間全体の Blum の分類における手足症候群（Grade 1 以上、Grade 2 以上、Grade 3）の発現割合について、群間差（シスチン・テアニン群-プラセボ群）における割合の点推定値、90%信頼区間を算出した。割合の群間比較として、Fisher の直接確率検定（有意水準片側 5%、下側検定）を実施した。なお、Grade はプロトコール治療期間中

の最悪の Grade とした。

カペシタビン療法 4 コースにおける完遂率および休薬・減量を行わずに完遂した割合について、群間差（シスチン・テアニン群-プラセボ群）における割合の点推定値、90%信頼区間を算出した。割合の群間比較として、カイ二乗検定（有意水準両側 10%、両側検定）を実施した。

有効性解析対象集団のうち、プロトコール規定の治療を終了した症例（中止例は除外）を対象に、カペシタビン療法 4 コースに要した期間について、群間差（シスチン・テアニン群-プラセボ群）における平均値の点推定値、90%信頼区間を算出した。平均値の群間比較として、二標本 t 検定（有意水準両側 10%、両側検定）を実施した。カペシタビンの総投与量についても同様に実施した。

手足症候群に用いられた支持療法について、全コース中に 1 回でも実施された併用治療（尿素含有製剤、尿素含有製剤以外の外用薬、内服薬、その他）について、安全性解析対象集団を用い、各群における頻度と割合を算出した。割合の群間比較として、Fisher の直接確率検定（有意水準両側 10%、両側検定）を実施した。

EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-CR29 のスコアの解析について、各時点の各群における要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、レンジ）を算

出した。1 コース開始前以外の各時点について、等分散を仮定した 2 標本 t 検定（両側検定、有意水準両側 10%）を実施した。なお、本解析は、欠測の補完を行わない CC (complete case) 解析と、2 コース開始前以降の時点で欠測が生じた場合に直前の時点のデータで欠測を補完する LOCF (Last Observation Carried Forward) 解析をそれぞれ実施した。

安全性評価として、各群における、全コースに発現した有害事象（自他覚症状による有害事象および臨床検査値関連の有害事象）について、安全性解析対象集団を用い、Grade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 3 以上および Grade 4 の発現例数と発現割合を算出した。各有害事象において、同一被験者内で同一事象が複数回発現している場合には、最も大きな Grade のみを採用した。有害事象発生割合の群間比較として、各有害事象における各被験者の最大 Grade（当該有害事象が発生しなかった被験者は、Grade 0 を代入）を用いた Wilcoxon 順位和検定を実施した（両側検定、有意水準両側 10%）。

なお、サンプルサイズの算出については、臨床的仮説と登録数設定の根拠の項に記載した。

倫理的側面

本研究は JORTC プロトコール審査委員会および各参加施設（仙台オープン病院、山形県立中央病院、仙台医療センター、岩手県立中央病院、東北労災病院、石巻赤十字病院、宮城県立がんセンター）の Institutional Review Board (IRB) の承認を受け、ヘルシンキ宣言（日本医師会訳 <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>）及び、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 文部科学省・厚生労働省告示第 3 号 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000069410.pdf>）、個人情報保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 28 年 5 月 27 日法律第 51 号 https://www.jda.or.jp/dentist/disaster/pdf/Personal_Information_Protection.pdf）に則り、研究参加前に書面によるインフォームド・コンセントを得て行った。また、本研究は、2016 年 11 月 10 日に UMIN-CTR への臨床試験登録の完了後、開始した（UMIN000024784）。

結果

患者背景

2016年12月19日に最初の患者が登録され、2018年7月10日に100名の患者の登録が完了し、無作為にシスチン・テアニン群（52例）あるいはプラセボ群（48例）に割り付けられた（Figure 3）。シスチン・テアニン群の52例のうち3例は割り付けられた治療を受けなかったため除外した。また、プラセボ群の48例のうち2例は割り付けられた治療を受けず、1例は重複登録であったため除外した。有効性解析対象集団、安全性解析対象集団は各群でそれぞれ、49例、45例であった。患者背景を Table 6 に示した。患者数の多い仙台オープン病院での患者登録が他施設と比べて多かったが、割り付け調整因子である「施設」、「年齢（71歳未満、71歳以上）」、「部位（結腸癌、直腸癌）」はいずれも群間で偏りなくバランスしていることが確認された。

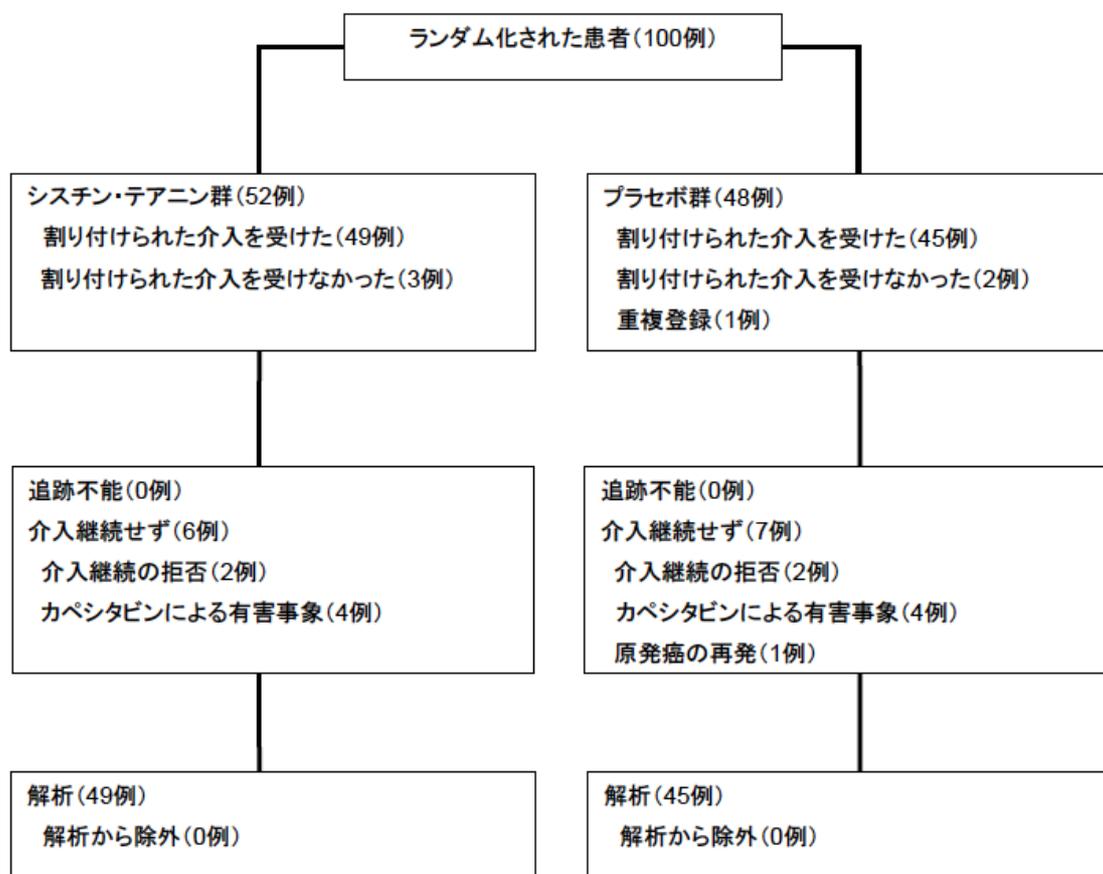


Figure 3. コンソートダイアグラム

Table 6. 患者背景

	各群の患者数と割合 (%)		群間の比較
	シスチン・テアニン群 (52 例)	プラセボ群 (48 例)	p 値*
年齢			
中央値 (レンジ)	63.5 (36–79)	65.5 (46–80)	0.7533
20 歳以上 71 歳未満	38 (73.1)	35 (72.9)	1.0000
71 歳以上 81 歳未満	14 (26.9)	13 (27.1)	
性別			
男性	31 (59.6)	25 (52.1)	0.5460
女性	21 (40.4)	23 (47.9)	
身長			
中央値 (レンジ)	163 (144.2–179.0)	160.1 (144.0–181.1)	0.2506
体重			
中央値 (レンジ)	60.1 (37.0–123.5)	56.4 (37.2–95.3)	0.3393
PS			
0	52 (100)	47 (97.9)	0.4800
1	0 (0.0)	1 (2.1)	
腫瘍の部位			
結腸癌	39 (75.0)	35 (72.9)	0.8238
直腸癌	13 (25.0)	13 (27.1)	

組織学的診断**			
乳頭腺癌 (pap)	1 (1.9)	0 (0.0)	
管状腺癌			
高分化型 (tub1)	10 (19.2)	6 (12.5)	
中分化型 (tub2)	34 (65.4)	37 (77.1)	
低分化腺癌			
充実型 (por1)	1 (1.9)	0 (0.0)	
非充実 (por2)	2 (3.8)	0 (0.0)	0.0993
粘液癌 (muc)	0 (0.0)	0 (0.0)	
印環細胞癌 (sig)	0 (0.0)	0 (0.0)	
髓様癌	0 (0.0)	0 (0.0)	
腺扁平上皮癌 (asc)	0 (0.0)	0 (0.0)	
扁平上皮癌 (sc)	0 (0.0)	0 (0.0)	
その他の癌	0 (0.0)	3 (6.3)	
臨床病期			
II	17 (32.7)	11 (22.9)	
IIIa	30 (57.7)	30 (62.5)	0.3071
IIIb	2 (3.8)	5 (10.4)	
施設			
仙台オープン病院	26 (50)	23 (47.9)	
岩手県立中央病院	6 (11.5)	7 (14.6)	

山形県立中央病院	8 (15.4)	8 (16.7)	
東北労災病院	0 (0.0)	2 (4.2)	0.6796
宮城県立がんセンター	1 (1.9)	0 (0.0)	
仙台医療センター	9 (17.3)	8 (16.7)	
石巻赤十字病院	2 (3.8)	0 (0.0)	

*年齢、身長、体重：Wilcoxon 順位和検定

性別、年齢カテゴリ、PS、腫瘍の部位、組織学的診断、臨床病期、施設：Fisher の直接確率検定

**大腸癌取り扱い規約 第9版（大腸癌研究会）

主要エンドポイントの結果

主要エンドポイントである CTCAE v4.0 に基づく Grade 1 以上の下痢の発現割合について、Table 7 に示した。Grade 1 以上の下痢の発現割合について、両群間で有意な差は認められなかったが、シスチン・テアニン群では、プラセボ群に比べて低い傾向があった (18.4% vs. 28.9%, $p = 0.169$)。

Table 7. CTCAE v4.0 に基づく下痢の発現割合

	各群の患者数と割合 (%)		群間の割合の差
	シスチン・テアニン群 (49 例)	プラセボ群 (45 例)	点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
Grade 1 以上	9 (18.4)	13 (28.9)	-10.50 [-27.29, 6.66], 0.169
Grade 2 以上	5 (10.2)	7 (15.6)	-5.40 [-22.19, 11.74], 0.320
Grade 3 以上	1 (2.0)	3 (6.7)	-4.60 [-21.63, 12.37], 0.277

副次エンドポイントの結果

シスチン・テアニンあるいはプラセボに対するアドヒアランスを Table 8 に示した。4 コース目および全コースで統計学的有意差が検出されたが、摂取アドヒアランスの全コースの平均値はシスチン・テアニン群で 99.4%、プラセボ群で 97.5%であり、コース別の集計においても、一貫して良好な摂取アドヒアランスを保っていることが確認された。

CTCAE v4.0 に基づく下痢以外の各有害事象（血算＜白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数＞、生化学検査＜総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）、クレアチニン＞、およびその他の有害事象）について、Grade 1 以上、Grade 2 以上および Grade 3 以上それぞれにおける発現割合を Table 9 に示した。シスチン・テアニン群とプラセボ群を比較して、有害事象の発現割合について両群で有意な差は認められなかったが、Grade 1 以上の手足症候群についてはプラセボ群に比べてシスチン・テアニン群で低い傾向がみられた（67.4% vs. 77.8%, $p=0.185$ ）。Blum の分類[20] (Table 1) における Grade 1 以上の手足症候群についても、同様

にシスチン・テアニン群で発現割合が低い傾向がみられた（67.3% vs. 80.0%, $p = 0.124$, Table 10）。手足症候群に対して行われた補助療法について、Table 11 に示した。補助療法が行われた割合はシスチン・テアニン群で 83.7%、プラセボ群で 86.7%であり差を認めず、同様に、補助療法の内容についても両群ともに外用剤が主体であり差はみられなかった。

Table 8. シスチン・テアニンあるいはプラセボに対するアドヒアランス

	各群の患者数		群間の比較
	平均値 ± 標準偏差 (%)		
	シスチン・テアニン群 (49 例)	プラセボ群 (45 例)	<i>p</i> 値
1 コース	47 98.91 ± 4.98	43 96.84 ± 9.16	0.1817
2 コース	44 99.24 ± 5.03	39 97.95 ± 6.44	0.3077
3 コース	43 99.67 ± 1.08	36 98.69 ± 5.42	0.2524
4 コース	43 99.78 ± 1.45	32 96.81 ± 8.97	0.0360
全コース	47 99.41 ± 2.34	44 97.47 ± 5.36	0.0255

Table 9. CTCAE v4.0 に基づく下痢以外の有害事象の発現割合

		各群の患者数と割合 (%)		群間の割合の差
		シスチン・テアニン (49 例)	プラセボ群 (45 例)	点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
手足症候群*	Grade 1 以上	33 (67.4)	35 (77.8)	-10.40 [-27.05, 6.88], 0.185
	Grade 2 以上	20 (40.8)	20 (44.4)	-3.60 [-20.46, 13.64], 0.442
	Grade 3 以上	6 (12.2)	5 (11.1)	1.10 [-15.92, 18.06], 0.687
悪心	Grade 1 以上	8 (16.3)	6 (13.3)	3.00 [-13.98, 19.95], 0.756
	Grade 2 以上	2 (4.1)	2 (4.4)	-0.40 [-17.48, 16.57], 0.659
	Grade 3 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000
嘔吐	Grade 1 以上	2 (4.1)	2 (4.4)	-0.40 [-17.48, 16.57], 0.659
	Grade 2 以上	1 (2.0)	1 (2.2)	-0.20 [-17.28, 16.83], 0.731
	Grade 3 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000
食欲不振	Grade 1 以上	11 (22.5)	9 (20.0)	2.40 [-14.61, 19.46], 0.705
	Grade 2 以上	1 (2.0)	4 (8.9)	-6.80 [-23.78, 10.12], 0.155
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
口腔粘膜炎	Grade 1 以上	16 (32.7)	14 (31.1)	1.50 [-15.65, 18.28], 0.648
	Grade 2 以上	3 (6.1)	3 (6.7)	-0.50 [-17.65, 16.29], 0.620
	Grade 3 以上	1 (2.0)	1 (2.2)	-0.20 [-17.28, 16.83], 0.731
便秘	Grade 1 以上	3 (6.1)	3 (6.7)	-0.50 [-17.65, 16.29], 0.620
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし

	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
倦怠感	Grade 1 以上	12 (24.5)	9 (20.0)	4.50 [-12.64, 21.43], 0.779
	Grade 2 以上	3 (6.1)	2 (4.4)	1.70 [-15.48, 18.52], 0.792
	Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (2.2)	-2.20 [-19.26, 14.86], 0.479
腹痛	Grade 1 以上	7 (14.3)	4 (8.9)	5.40 [-11.74, 22.19], 0.872
	Grade 2 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000
	Grade 3 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000
皮膚障害	Grade 1 以上	7 (14.3)	5 (11.1)	3.20 [-13.89, 20.08], 0.778
	Grade 2 以上	1 (2.0)	2 (4.4)	-2.40 [-19.46, 14.61], 0.468
	Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (2.2)	-2.20 [-19.26, 14.86], 0.479
皮膚色素過剰	Grade 1 以上	27 (55.1)	20 (44.4)	10.70 [-6.66, 27.51], 0.892
	Grade 2 以上	2 (4.1)	0 (0.0)	4.10 [-13.10, 20.99], 1.000
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
発熱	Grade 1 以上	1 (2.0)	1 (2.2)	-0.20 [-17.28, 16.83], 0.731
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
白血球減少	Grade 1 以上	13 (26.5)	11 (24.4)	2.10 [-15.09, 19.03], 0.680
	Grade 2 以上	12 (24.5)	8 (17.8)	6.70 [-10.40, 23.60], 0.852
	Grade 3 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000
好中球数減少	Grade 1 以上	27 (55.1)	21 (46.7)	8.40 [-8.89, 25.35], 0.847
	Grade 2 以上	14 (28.6)	12 (26.7)	1.90 [-15.30, 18.79], 0.668

	Grade 3 以上	3 (6.1)	1 (2.2)	3.90 [-13.30, 20.73], 0.931
貧血	Grade 1 以上	17 (34.7)	17 (37.8)	-3.10 [-20.08, 13.98], 0.461
	Grade 2 以上	1 (2.0)	3 (6.7)	-4.60 [-21.63, 12.37], 0.277
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
血小板数減少	Grade 1 以上	13 (26.5)	14 (31.1)	-4.60 [-21.63, 12.37], 0.396
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
AST 増加	Grade 1 以上	18 (36.7)	6 (13.3)	23.40 [6.21, 39.45], 0.998
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
ALT 増加	Grade 1 以上	15 (30.6)	5 (11.1)	19.50 [2.41, 35.83], 0.996
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
血中ビリルビン増加	Grade 1 以上	13 (26.5)	7 (15.6)	11.00 [-6.16, 27.70], 0.941
	Grade 2 以上	3 (6.1)	1 (2.2)	3.90 [-13.30, 20.73], 0.931
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
ALP 増加	Grade 1 以上	9 (18.4)	5 (11.1)	7.30 [-9.79, 24.08], 0.900
	Grade 2 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
γ-GTP 増加	Grade 1 以上	15 (30.6)	7 (15.6)	15.10 [-2.16, 31.59], 0.976
	Grade 2 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	2.00 [-15.09, 19.03], 1.000

	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし
	Grade 1 以上	28 (57.1)	22 (48.9)	8.30 [-9.09, 25.12], 0.843
クレアチニン増加	Grade 2 以上	2 (4.1)	1 (2.2)	1.90 [-15.30, 18.79], 0.863
	Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	なし

*CTCAE v.4.0 では、手掌・足底発赤知覚不全症候群と記載

Table 10. Blum の分類における手足症候群の発現割合

	各群の患者数と割合 (%)		群間の割合の差
	シスチン・テアニン群 (49 例)	プラセボ群 (45 例)	点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
Grade 1 以上	33 (67.3)	36 (80.0)	-12.7 [-29.22, 4.65], 0.124
Grade 2 以上	19 (38.8)	19 (42.2)	-3.5 [-20.26, 13.77], 0.448
Grade 3	5 (10.2)	5 (11.1)	-0.9 [-17.94, 16.03], 0.574

Table 11. 手足症候群に対する支持療法

	各群の患者数と割合 (%)		群間の比較
	シスチン・テアニン群 (49 例)	プラセボ群 (45 例)	<i>p</i> 値
手足症候群に対する全支持療法	41 (83.7)	39 (86.7)	0.7763
外用薬			
尿素含有製剤	34 (69.4)	29 (64.4)	0.6643
尿素含有製剤以外*	21 (42.9)	20 (44.4)	1.0000
内服薬**	3 (6.1)	4 (8.9)	0.7063
その他***	1 (2.0)	3 (6.7)	0.3463

*ステロイド軟膏あるいは保湿剤、**ビタミン B6 製剤、***市販の保湿剤

カペシタビン療法 4 コースを完遂した割合は、シスチン・テアニン群で 87.8%、プラセボ群で 84.4%、さらに、カペシタビン療法 4 コースを休薬・減量を行わずに完遂した割合はそれぞれ 69.4%、66.7%であり、両群に差はなかった (Table 12)。

次に、カペシタビン療法 4 コースの完了までに要した期間は、シスチン・テアニン群で 85.0 日、プラセボ群で 83.4 日であり、こちらも差はみられなかった (Table 13)。カペシタビンの総投与量についても、両群で差は認められなかった (Table 14)。

Table 12. カペシタビン療法 4 コースにおける完遂率、休薬・減量を行わずに完遂した割合

	シスチン・テアニン群 (49 例)	プラセボ群 (45 例)	群間の割合の差 点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
4 コースの完遂率			
患者数 (%)	43 (87.8)	38 (84.4)	3.31 [-10.70, 17.32], 0.6423
休薬・減量を行わずに完遂した割合			
患者数 (%)	34 (69.4)	30 (66.7)	2.72 [-16.15, 21.60], 0.7774

Table 13. カペシタビン療法 4 コース完遂までに要した期間

	シスチン・テアニン群 (43 例)	プラセボ群 (38 例)	群間の割合の差 点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
4 コース完遂までの期間(日)	85.0	83.4	1.60 [-1.98, 5.18], 0.4583

Table 14. カペシタビンの総投与量

	シスチン・テアニン群 (43 例)	プラセボ群(38 例)	群間の割合の差 点推定値 [90% 信頼区間], <i>p</i> 値
総投与量 ($\times 10^4$ mg)	22.0	20.8	1.21 [-0.71, 3.12], 0.2975

EORTC QLQ-C30 および QLQ-CR29 の各スコアについて、CC 解析と LOCF 解析を Table 15、Table 16 にそれぞれ示した。CC 解析および LOCF 解析の両方において、試験期間を通して一定の傾向がみられたものとして Constipation と Cognitive functioning が認められた。Constipation のスコアは、3 コース開始前以降全ての時点でプラセボ群に比べてシスチン・テアニン群で有意に低く、QOL を改善する傾向が認められた。Cognitive functioning のスコアは、両群で有意差は認められなかったが、プラセボ群に比べてシスチン・テアニン群で QOL を改善する傾向がみられた。

Table 15. EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-CR29 の各スコア (complete case 解析)

EORTC QLQ-C30		シスチン・テアニン群 (49 例)			プラセボ群 (45 例)			p 値
		患者数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (レンジ)	患者数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (レンジ)	
Global health status/QoL	1 コース前	46	67.9 ± 20.6	66.7 (17-100)	44	71.8 ± 19.7	75.0 (17-100)	-
	2 コース前	44	69.5 ± 20.6	66.7 (33-100)	39	70.7 ± 16.5	66.7 (33-100)	0.7687
	3 コース前	42	71.6 ± 19.0	79.2 (25-100)	39	66.9 ± 22.9	66.7 (0-100)	0.3122
	4 コース前	43	72.9 ± 20.6	83.3 (17-100)	38	69.7 ± 16.9	66.7 (33-100)	0.4605
	4 コース後	41	68.1 ± 22.4	66.7 (17-100)	38	69.7 ± 19.1	66.7 (25-100)	0.7273
Physical functioning	1 コース前	49	91.9 ± 13.3	100.0 (27-100)	44	88.4 ± 10.9	93.3 (67-100)	-
	2 コース前	45	93.5 ± 8.8	93.3 (53-100)	40	89.0 ± 10.7	92.5 (60-100)	0.0339
	3 コース前	43	92.9 ± 7.9	93.3 (67-100)	39	89.1 ± 13.6	93.3 (33-100)	0.1209
	4 コース前	43	92.5 ± 10.6	93.3 (47-100)	37	91.4 ± 8.4	93.3 (67-100)	0.5911
	4 コース後	42	91.1 ± 12.1	93.3 (47-100)	38	91.8 ± 8.3	93.3 (73-100)	0.7714
Role functioning	1 コース前	49	84.0 ± 22.3	100.0 (0-100)	44	84.1 ± 19.3	100.0 (33-100)	-
	2 コース前	45	88.9 ± 16.3	100.0 (33-100)	40	87.1 ± 15.8	100.0 (50-100)	0.6061
	3 コース前	43	85.7 ± 16.1	100.0 (67-100)	39	85.0 ± 20.9	100.0 (0-100)	0.8808
	4 コース前	43	88.4 ± 16.9	100.0 (33-100)	37	87.4 ± 14.9	100.0 (67-100)	0.7845
	4 コース後	42	86.5 ± 19.2	100.0 (33-100)	38	85.5 ± 15.6	91.7 (67-100)	0.8037
Emotional	1 コース前	47	83.2 ± 15.5	83.3 (42-100)	44	87.3 ± 12.1	91.7 (58-100)	-

functioning	2 コース前	45	88.7 ± 11.4	91.7 (67–100)	39	88.7 ± 12.2	91.7 (67–100)	0.9912
	3 コース前	43	88.4 ± 11.5	91.7 (58–100)	39	89.5 ± 12.4	91.7 (67–100)	0.6617
	4 コース前	44	89.2 ± 12.7	91.7 (42–100)	38	91.0 ± 12.0	100.0 (58–100)	0.5116
	4 コース後	42	88.3 ± 11.7	91.7 (58–100)	38	90.0 ± 12.2	100.0 (67–100)	0.5277
Cognitive functioning	1 コース前	47	91.5 ± 12.5	100.0 (67–100)	44	89.8 ± 13.1	100.0 (50–100)	–
	2 コース前	45	93.7 ± 11.9	100.0 (50–100)	39	88.9 ± 12.9	83.3 (50–100)	0.0792
	3 コース前	43	91.9 ± 14.3	100.0 (33–100)	39	87.6 ± 13.1	83.3 (67–100)	0.1646
	4 コース前	44	90.2 ± 16.6	100.0 (33–100)	38	85.5 ± 14.1	83.3 (67–100)	0.1810
	4 コース後	42	90.9 ± 15.7	100.0 (50–100)	38	86.4 ± 13.9	83.3 (67–100)	0.1834
Social functioning	1 コース前	47	86.5 ± 17.6	100.0 (33–100)	44	88.6 ± 15.6	100.0 (33–100)	–
	2 コース前	45	89.3 ± 14.3	100.0 (50–100)	39	91.9 ± 12.0	100.0 (67–100)	0.3696
	3 コース前	43	92.6 ± 13.3	100.0 (50–100)	39	90.2 ± 14.2	100.0 (50–100)	0.4182
	4 コース前	44	90.2 ± 17.4	100.0 (33–100)	38	91.7 ± 12.1	100.0 (67–100)	0.6529
	4 コース後	42	90.1 ± 16.1	100.0 (33–100)	38	90.4 ± 13.8	100.0 (67–100)	0.9359
Fatigue	1 コース前	48	23.8 ± 16.8	22.2 (0–67)	44	22.5 ± 15.1	22.2 (0–44)	–
	2 コース前	45	21.7 ± 14.2	22.2 (0–44)	40	21.5 ± 14.7	22.2 (0–44)	0.9491
	3 コース前	43	21.4 ± 16.5	22.2 (0–56)	39	23.1 ± 15.4	22.2 (0–67)	0.6460
	4 コース前	43	19.4 ± 16.8	22.2 (0–56)	37	20.1 ± 13.6	22.2 (0–44)	0.8308
	4 コース後	42	20.9 ± 15.8	22.2 (0–56)	38	20.0 ± 14.0	22.2 (0–50)	0.7955
Nausea and vomiting	1 コース前	49	1.0 ± 4.0	0.0 (0–17)	44	0.4 ± 2.5	0.0 (0–17)	–
	2 コース前	45	3.7 ± 9.3	0.0 (0–33)	40	2.9 ± 7.4	0.0 (0–33)	0.6709

	3 コース前	43	2.3 ± 6.9	0.0 (0-33)	39	3.0 ± 9.3	0.0 (0-50)	0.7111
	4 コース前	43	3.5 ± 7.8	0.0 (0-33)	37	3.2 ± 7.7	0.0 (0-33)	0.8472
	4 コース後	42	2.4 ± 7.0	0.0 (0-33)	38	5.3 ± 13.5	0.0 (0-67)	0.2268
Pain	1 コース前	49	15.3 ± 13.5	16.7 (0-33)	44	16.3 ± 18.5	16.7 (0-67)	-
	2 コース前	46	9.8 ± 14.7	0.0 (0-50)	40	16.3 ± 17.1	16.7 (0-67)	0.0628
	3 コース前	43	11.6 ± 13.9	0.0 (0-33)	39	17.9 ± 21.1	16.7 (0-100)	0.1095
	4 コース前	44	11.0 ± 15.6	0.0 (0-67)	38	13.2 ± 14.1	16.7 (0-33)	0.5129
	4 コース後	42	14.7 ± 21.8	0.0 (0-100)	38	12.7 ± 17.1	0.0 (0-50)	0.6579
Dyspnea	1 コース前	49	7.5 ± 14.1	0.0 (0-33)	44	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	40	9.2 ± 15.1	0.0 (0-33)	0.4550
	3 コース前	43	7.0 ± 13.7	0.0 (0-33)	39	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	0.9634
	4 コース前	43	6.2 ± 13.1	0.0 (0-33)	37	8.1 ± 14.5	0.0 (0-33)	0.5389
	4 コース後	42	7.1 ± 13.8	0.0 (0-33)	37	8.1 ± 14.5	0.0 (0-33)	0.7631
Insomnia	1 コース前	49	7.5 ± 15.6	0.0 (0-67)	44	12.9 ± 16.4	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	45	13.3 ± 18.0	0.0 (0-67)	40	13.3 ± 18.2	0.0 (0-67)	1.0000
	3 コース前	43	10.1 ± 17.1	0.0 (0-67)	39	15.4 ± 22.7	0.0 (0-100)	0.2334
	4 コース前	43	8.5 ± 14.7	0.0 (0-33)	37	9.0 ± 15.0	0.0 (0-33)	0.8853
	4 コース後	42	7.1 ± 13.8	0.0 (0-33)	38	12.3 ± 18.0	0.0 (0-67)	0.1548
Appetite loss	1 コース前	49	12.9 ± 17.8	0.0 (0-67)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	45	9.6 ± 15.3	0.0 (0-33)	40	10.0 ± 17.2	0.0 (0-67)	0.9165
	3 コース前	43	8.5 ± 16.4	0.0 (0-67)	39	12.0 ± 22.3	0.0 (0-100)	0.4257

	4 コース前	43	6.2 ± 15.0	0.0 (0-67)	37	10.8 ± 19.3	0.0 (0-67)	0.2340
	4 コース後	42	8.7 ± 16.6	0.0 (0-67)	38	7.9 ± 21.1	0.0 (0-100)	0.8437
Constipation	1 コース前	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	43	20.2 ± 23.2	33.3 (0-100)	-
	2 コース前	45	7.4 ± 14.0	0.0 (0-33)	40	14.2 ± 23.7	0.0 (0-100)	0.1091
	3 コース前	43	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	39	13.7 ± 21.2	0.0 (0-67)	0.0330
	4 コース前	43	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	37	14.4 ± 23.0	0.0 (0-100)	0.0295
	4 コース後	42	4.8 ± 11.8	0.0 (0-33)	38	15.8 ± 22.9	0.0 (0-100)	0.0075
	Diarrhea	1 コース前	46	13.8 ± 21.8	0.0 (0-100)	44	13.6 ± 19.5	0.0 (0-67)
2 コース前		45	16.3 ± 20.9	0.0 (0-67)	39	16.2 ± 18.5	0.0 (0-67)	0.9895
3 コース前		43	13.2 ± 19.4	0.0 (0-67)	39	17.1 ± 26.4	0.0 (0-100)	0.4432
4 コース前		44	12.1 ± 19.1	0.0 (0-67)	38	14.9 ± 16.8	0.0 (0-33)	0.4881
4 コース後		42	9.5 ± 18.5	0.0 (0-67)	38	14.0 ± 16.7	0.0 (0-33)	0.2567
Financial difficulties	1 コース前	47	12.8 ± 19.1	0.0 (0-67)	44	12.9 ± 21.8	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	45	14.8 ± 20.8	0.0 (0-67)	39	11.1 ± 15.9	0.0 (0-33)	0.3677
	3 コース前	43	9.3 ± 16.8	0.0 (0-67)	38	10.5 ± 22.1	0.0 (0-100)	0.7780
	4 コース前	44	10.6 ± 18.7	0.0 (0-67)	38	8.8 ± 14.9	0.0 (0-33)	0.6283
	4 コース後	42	9.5 ± 16.9	0.0 (0-67)	38	8.8 ± 14.9	0.0 (0-33)	0.8342
EORTC QLQ-CR29								
Body image	1 コース前	49	81.4 ± 20.3	88.9 (0-100)	44	84.8 ± 15.9	88.9 (33-100)	-
	2 コース前	45	84.4 ± 16.9	88.9 (33-100)	39	85.6 ± 13.2	88.9 (67-100)	0.7286
	3 コース前	42	83.7 ± 17.5	88.9 (33-100)	39	85.2 ± 15.2	88.9 (56-100)	0.6916

	4 コース前	44	82.8 ± 17.4	88.9 (33–100)	38	85.4 ± 13.7	88.9 (56–100)	0.4671
	4 コース後	42	83.9 ± 16.3	88.9 (33–100)	38	84.2 ± 15.6	88.9 (33–100)	0.9228
Anxiety	1 コース前	49	69.4 ± 19.1	66.7 (33–100)	44	73.5 ± 21.1	66.7 (33–100)	–
	2 コース前	45	71.1 ± 18.3	66.7 (0–100)	39	78.6 ± 19.5	66.7 (33–100)	0.0716
	3 コース前	42	73.0 ± 15.2	66.7 (33–100)	39	82.1 ± 18.5	66.7 (33–100)	0.0182
	4 コース前	44	74.2 ± 21.4	66.7 (0–100)	38	78.9 ± 19.6	66.7 (33–100)	0.3056
	4 コース後	42	76.2 ± 18.5	66.7 (33–100)	38	80.7 ± 20.0	66.7 (33–100)	0.2968
	Weight	1 コース前	49	84.4 ± 25.6	100.0 (0–100)	44	88.6 ± 16.0	100.0 (67–100)
2 コース前		45	86.7 ± 19.3	100.0 (33–100)	39	88.0 ± 16.2	100.0 (67–100)	0.7285
3 コース前		42	86.5 ± 19.6	100.0 (33–100)	39	88.0 ± 17.9	100.0 (33–100)	0.7158
4 コース前		44	84.8 ± 19.6	100.0 (33–100)	38	89.5 ± 15.7	100.0 (67–100)	0.2473
4 コース後		42	84.1 ± 18.4	100.0 (33–100)	38	88.6 ± 16.0	100.0 (67–100)	0.2523
Sexual interest (men)	1 コース前	25	77.3 ± 20.9	66.7 (33–100)	23	79.7 ± 16.6	66.7 (67–100)	–
	2 コース前	29	79.3 ± 20.7	66.7 (33–100)	19	77.2 ± 15.9	66.7 (67–100)	0.7074
	3 コース前	25	80.0 ± 19.3	66.7 (33–100)	20	83.3 ± 17.1	83.3 (67–100)	0.5475
	4 コース前	26	80.8 ± 16.8	66.7 (67–100)	19	84.2 ± 17.1	100.0 (67–100)	0.5041
	4 コース後	26	79.5 ± 19.0	66.7 (33–100)	19	78.9 ± 19.9	66.7 (33–100)	0.9270
Sexual interest (women)	1 コース前	15	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	17	98.0 ± 8.1	100.0 (67–100)	–
	2 コース前	14	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	14	97.6 ± 8.9	100.0 (67–100)	0.3265
	3 コース前	11	97.0 ± 10.1	100.0 (67–100)	14	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	0.2681
	4 コース前	12	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	15	97.8 ± 8.6	100.0 (67–100)	0.3815

	4 コース後	11	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	14	97.6 ± 8.9	100.0 (67–100)	0.3867
Urinary frequency	1 コース前	48	22.9 ± 21.9	16.7 (0–100)	44	23.1 ± 22.5	16.7 (0–67)	–
	2 コース前	44	20.8 ± 23.6	16.7 (0–100)	38	25.4 ± 19.3	33.3 (0–67)	0.3410
	3 コース前	42	20.6 ± 19.1	16.7 (0–67)	39	19.2 ± 19.7	16.7 (0–67)	0.7453
	4 コース前	43	18.6 ± 19.3	16.7 (0–67)	38	15.4 ± 17.1	16.7 (0–50)	0.4268
	4 コース後	42	18.7 ± 17.0	16.7 (0–67)	38	18.9 ± 17.4	16.7 (0–67)	0.9568
Blood and mucus in stool	1 コース前	49	5.1 ± 9.7	0.0 (0–33)	44	3.0 ± 7.4	0.0 (0–33)	–
	2 コース前	45	3.0 ± 8.2	0.0 (0–33)	39	2.6 ± 8.2	0.0 (0–33)	0.8238
	3 コース前	42	2.0 ± 6.6	0.0 (0–33)	39	2.1 ± 5.6	0.0 (0–17)	0.9115
	4 コース前	44	2.7 ± 8.8	0.0 (0–50)	38	2.2 ± 5.7	0.0 (0–17)	0.7834
	4 コース後	42	2.0 ± 6.6	0.0 (0–33)	38	1.3 ± 4.6	0.0 (0–17)	0.6028
Stool frequency	1 コース前	38	17.1 ± 24.7	8.3 (0–100)	40	20.0 ± 20.7	16.7 (0–67)	–
	2 コース前	38	16.7 ± 20.5	16.7 (0–67)	35	19.0 ± 20.3	16.7 (0–67)	0.6198
	3 コース前	36	14.4 ± 15.5	16.7 (0–67)	33	16.2 ± 18.4	16.7 (0–50)	0.6591
	4 コース前	36	12.5 ± 12.8	16.7 (0–50)	35	16.7 ± 17.2	16.7 (0–67)	0.2495
	4 コース後	33	12.6 ± 14.5	16.7 (0–50)	33	13.6 ± 16.9	16.7 (0–67)	0.7950
Urinary incontinence	1 コース前	49	4.1 ± 11.0	0.0 (0–33)	43	7.0 ± 15.5	0.0 (0–67)	–
	2 コース前	45	6.7 ± 13.5	0.0 (0–33)	39	3.4 ± 10.3	0.0 (0–33)	0.2230
	3 コース前	41	8.1 ± 14.5	0.0 (0–33)	39	4.3 ± 13.6	0.0 (0–67)	0.2245
	4 コース前	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0–33)	38	5.3 ± 12.3	0.0 (0–33)	0.5913
	4 コース後	42	7.1 ± 13.8	0.0 (0–33)	38	7.9 ± 14.4	0.0 (0–33)	0.8123

Dysuria	1 コース前	49	2.0 ± 8.1	0.0 (0-33)	44	6.8 ± 17.0	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	45	2.2 ± 8.4	0.0 (0-33)	39	3.4 ± 10.3	0.0 (0-33)	0.5583
	3 コース前	42	0.8 ± 5.1	0.0 (0-33)	39	6.0 ± 13.0	0.0 (0-33)	0.0187
	4 コース前	44	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	38	6.1 ± 13.1	0.0 (0-33)	0.0026
	4 コース後	41	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	38	0.9 ± 5.4	0.0 (0-33)	0.3019
Abdominal pain	1 コース前	49	12.9 ± 19.0	0.0 (0-67)	43	12.4 ± 17.9	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	44	9.1 ± 15.0	0.0 (0-33)	39	12.8 ± 22.5	0.0 (0-100)	0.3715
	3 コース前	42	4.0 ± 10.9	0.0 (0-33)	39	13.7 ± 21.2	0.0 (0-100)	0.0107
	4 コース前	44	8.3 ± 16.3	0.0 (0-67)	38	7.0 ± 13.8	0.0 (0-33)	0.6963
	4 コース後	42	6.3 ± 13.3	0.0 (0-33)	38	8.8 ± 14.9	0.0 (0-33)	0.4433
Buttock pain	1 コース前	48	9.0 ± 16.5	0.0 (0-67)	43	13.2 ± 19.4	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	45	8.9 ± 14.9	0.0 (0-33)	39	13.7 ± 18.3	0.0 (0-67)	0.1901
	3 コース前	41	7.3 ± 15.8	0.0 (0-67)	39	12.8 ± 18.1	0.0 (0-67)	0.1515
	4 コース前	44	7.6 ± 15.9	0.0 (0-67)	38	10.5 ± 15.7	0.0 (0-33)	0.4011
	4 コース後	42	4.8 ± 11.8	0.0 (0-33)	38	12.3 ± 16.3	0.0 (0-33)	0.0198
Bloating	1 コース前	49	19.0 ± 20.4	33.3 (0-67)	43	16.3 ± 22.3	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	44	12.9 ± 17.9	0.0 (0-67)	39	16.2 ± 22.8	0.0 (0-100)	0.4548
	3 コース前	42	11.1 ± 17.5	0.0 (0-67)	39	14.5 ± 18.4	0.0 (0-67)	0.3945
	4 コース前	44	9.1 ± 16.7	0.0 (0-67)	38	9.6 ± 17.2	0.0 (0-67)	0.8818
	4 コース後	42	10.3 ± 17.3	0.0 (0-67)	38	8.8 ± 14.9	0.0 (0-33)	0.6705
Dry mouth	1 コース前	49	15.0 ± 18.1	0.0 (0-67)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	-

	2 コース前	45	18.5 ± 22.0	0.0 (0-67)	39	15.4 ± 16.8	0.0 (0-33)	0.4705
	3 コース前	42	19.0 ± 18.3	33.3 (0-67)	39	14.5 ± 18.4	0.0 (0-67)	0.2709
	4 コース前	44	12.9 ± 16.4	0.0 (0-33)	38	14.9 ± 18.5	0.0 (0-67)	0.5994
	4 コース後	42	12.7 ± 16.4	0.0 (0-33)	38	14.0 ± 16.7	0.0 (0-33)	0.7188
Hair loss	1 コース前	48	1.4 ± 6.7	0.0 (0-33)	43	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	-
	2 コース前	44	3.0 ± 9.7	0.0 (0-33)	39	4.3 ± 11.3	0.0 (0-33)	0.5908
	3 コース前	42	2.4 ± 8.7	0.0 (0-33)	39	4.3 ± 13.6	0.0 (0-67)	0.4552
	4 コース前	43	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	38	4.4 ± 11.4	0.0 (0-33)	0.6975
	4 コース後	41	5.7 ± 12.7	0.0 (0-33)	38	6.1 ± 15.2	0.0 (0-67)	0.8868
Taste	1 コース前	49	3.4 ± 10.2	0.0 (0-33)	44	3.0 ± 12.1	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	44	8.3 ± 16.3	0.0 (0-67)	39	6.0 ± 13.0	0.0 (0-33)	0.4727
	3 コース前	42	8.7 ± 16.6	0.0 (0-67)	39	11.1 ± 20.7	0.0 (0-67)	0.5680
	4 コース前	44	12.9 ± 21.8	0.0 (0-67)	38	10.5 ± 22.1	0.0 (0-100)	0.6295
	4 コース後	41	17.1 ± 22.5	0.0 (0-67)	38	15.8 ± 24.2	0.0 (0-100)	0.8076
Flatulence	1 コース前	38	14.9 ± 16.8	0.0 (0-33)	40	26.7 ± 26.4	33.3 (0-100)	-
	2 コース前	38	14.9 ± 18.5	0.0 (0-67)	34	23.5 ± 19.3	33.3 (0-67)	0.0572
	3 コース前	36	14.8 ± 16.8	0.0 (0-33)	33	22.2 ± 21.5	33.3 (0-67)	0.1141
	4 コース前	36	15.7 ± 18.7	0.0 (0-67)	35	23.8 ± 22.3	33.3 (0-67)	0.1020
	4 コース後	33	16.2 ± 16.9	0.0 (0-33)	32	18.8 ± 16.8	33.3 (0-33)	0.5383
Fecal incontinence	1 コース前	38	6.1 ± 15.2	0.0 (0-67)	40	9.2 ± 22.6	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	38	6.1 ± 13.1	0.0 (0-33)	35	4.8 ± 11.8	0.0 (0-33)	0.6395

	3 コース前	36	6.5 ± 13.4	0.0 (0-33)	32	8.3 ± 14.7	0.0 (0-33)	0.5879
	4 コース前	36	7.4 ± 14.1	0.0 (0-33)	35	6.7 ± 13.5	0.0 (0-33)	0.8217
	4 コース後	33	7.1 ± 13.8	0.0 (0-33)	32	4.2 ± 11.2	0.0 (0-33)	0.3568
Sore skin	1 コース前	38	11.4 ± 20.9	0.0 (0-67)	40	17.5 ± 25.0	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	38	10.5 ± 17.5	0.0 (0-67)	35	18.1 ± 23.4	0.0 (0-67)	0.1198
	3 コース前	35	11.4 ± 18.0	0.0 (0-67)	33	15.2 ± 22.2	0.0 (0-67)	0.4486
	4 コース前	36	8.3 ± 16.7	0.0 (0-67)	35	13.3 ± 18.4	0.0 (0-67)	0.2344
	4 コース後	33	7.1 ± 16.2	0.0 (0-67)	33	12.1 ± 16.3	0.0 (0-33)	0.2105
Embarrassment	1 コース前	38	1.8 ± 7.5	0.0 (0-33)	40	3.3 ± 10.1	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	38	1.8 ± 7.5	0.0 (0-33)	35	2.9 ± 9.5	0.0 (0-33)	0.5823
	3 コース前	36	3.7 ± 10.6	0.0 (0-33)	33	4.0 ± 11.1	0.0 (0-33)	0.8977
	4 コース前	36	2.8 ± 9.3	0.0 (0-33)	35	4.8 ± 11.8	0.0 (0-33)	0.4350
	4 コース後	33	5.1 ± 12.1	0.0 (0-33)	33	5.1 ± 12.1	0.0 (0-33)	1.0000
Stoma care problems	1 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	-
	2 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	1.0000
	3 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	0.4226
	4 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	1.0000
	4 コース後	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	0.4226
Impotence	1 コース前	25	14.7 ± 21.7	0.0 (0-67)	22	27.3 ± 33.6	16.7 (0-100)	-
	2 コース前	27	19.8 ± 23.1	0.0 (0-67)	18	24.1 ± 27.6	33.3 (0-100)	0.5725
	3 コース前	25	18.7 ± 23.7	0.0 (0-67)	19	24.6 ± 31.1	0.0 (0-100)	0.4794

	4 コース前	25	18.7 ± 25.6	0.0 (0-100)	18	16.7 ± 23.6	0.0 (0-67)	0.7953
	4 コース後	25	14.7 ± 19.4	0.0 (0-67)	19	22.8 ± 35.2	0.0 (0-100)	0.3336
Dyspareunia	1 コース前	12	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	11	6.1 ± 13.5	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	10	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	12	2.8 ± 9.6	0.0 (0-33)	0.3741
	3 コース前	11	6.1 ± 13.5	0.0 (0-33)	10	3.3 ± 10.5	0.0 (0-33)	0.6142
	4 コース前	11	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	12	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	なし
	4 コース後	11	6.1 ± 13.5	0.0 (0-33)	9	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	0.1964

Table 16. EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-CR29 の各スコア (last observation carried forward 解析)

EORTC QLQ-C30		シスチン・テアニン群 (49 例)			プラセボ群 (45 例)			p 値
		患者数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (レンジ)	患者数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (レンジ)	
Global health status/QoL	1 コース前	46	67.9 ± 20.6	66.7 (17-100)	44	71.8 ± 19.7	75.0 (17-100)	-
	2 コース前	48	70.3 ± 20.5	66.7 (33-100)	44	70.5 ± 16.6	66.7 (33-100)	0.9711
	3 コース前	48	72.7 ± 19.0	79.2 (25-100)	44	67.0 ± 22.3	66.7 (0-100)	0.1898
	4 コース前	48	73.3 ± 20.2	83.3 (17-100)	44	68.0 ± 19.8	66.7 (0-100)	0.2096
	4 コース後	48	69.3 ± 22.2	66.7 (17-100)	44	68.0 ± 21.4	66.7 (0-100)	0.7794
Physical functioning	1 コース前	49	91.9 ± 13.3	100.0 (27-100)	44	88.4 ± 10.9	93.3 (67-100)	-
	2 コース前	49	93.9 ± 8.6	93.3 (53-100)	44	88.8 ± 10.7	92.5 (60-100)	0.0115
	3 コース前	49	93.5 ± 7.6	93.3 (67-100)	44	89.1 ± 13.3	93.3 (33-100)	0.0520
	4 コース前	49	92.8 ± 10.2	93.3 (47-100)	44	89.8 ± 12.2	93.3 (33-100)	0.2039
	4 コース後	49	91.8 ± 11.5	93.3 (47-100)	44	90.2 ± 12.2	93.3 (33-100)	0.5039
Role functioning	1 コース前	49	84.0 ± 22.3	100.0 (0-100)	44	84.1 ± 19.3	100.0 (33-100)	-
	2 コース前	49	89.8 ± 15.9	100.0 (33-100)	44	87.5 ± 15.7	100.0 (50-100)	0.4862
	3 コース前	49	87.4 ± 15.8	100.0 (67-100)	44	86.0 ± 20.3	100.0 (0-100)	0.7040
	4 コース前	49	89.1 ± 16.5	100.0 (33-100)	44	86.4 ± 19.8	100.0 (0-100)	0.4667
	4 コース後	49	87.8 ± 18.6	100.0 (33-100)	44	84.5 ± 20.1	100.0 (0-100)	0.4152
Emotional	1 コース前	47	83.2 ± 15.5	83.3 (42-100)	44	87.3 ± 12.1	91.7 (58-100)	-

functioning	2 コース前	49	88.8 ± 11.1	91.7 (67–100)	44	89.2 ± 12.0	91.7 (67–100)	0.8582
	3 コース前	49	88.8 ± 11.1	91.7 (58–100)	44	90.0 ± 12.1	91.7 (67–100)	0.6235
	4 コース前	49	89.3 ± 12.2	91.7 (42–100)	44	90.7 ± 12.2	100.0 (58–100)	0.5722
	4 コース後	49	88.4 ± 11.3	91.7 (58–100)	44	89.8 ± 12.4	100.0 (67–100)	0.5689
Cognitive functioning	1 コース前	47	91.5 ± 12.5	100.0 (67–100)	44	89.8 ± 13.1	100.0 (50–100)	–
	2 コース前	49	92.9 ± 12.7	100.0 (50–100)	44	89.0 ± 12.4	83.3 (50–100)	0.1450
	3 コース前	49	91.5 ± 14.5	100.0 (33–100)	44	88.3 ± 12.8	83.3 (67–100)	0.2576
	4 コース前	49	89.8 ± 16.6	100.0 (33–100)	44	86.4 ± 13.6	83.3 (67–100)	0.2813
	4 コース後	49	90.1 ± 15.9	100.0 (50–100)	44	87.1 ± 13.4	83.3 (67–100)	0.3286
Social functioning	1 コース前	47	86.5 ± 17.6	100.0 (33–100)	44	88.6 ± 15.6	100.0 (33–100)	–
	2 コース前	49	89.5 ± 13.9	100.0 (50–100)	44	92.0 ± 12.2	100.0 (67–100)	0.3443
	3 コース前	49	92.9 ± 12.7	100.0 (50–100)	44	91.3 ± 13.7	100.0 (50–100)	0.5681
	4 コース前	49	90.5 ± 16.7	100.0 (33–100)	44	91.7 ± 13.2	100.0 (50–100)	0.7057
	4 コース後	49	90.5 ± 15.2	100.0 (33–100)	44	90.5 ± 14.6	100.0 (50–100)	0.9861
Fatigue	1 コース前	48	23.8 ± 16.8	22.2 (0–67)	44	22.5 ± 15.1	22.2 (0–44)	–
	2 コース前	49	21.5 ± 14.1	22.2 (0–44)	44	21.6 ± 15.0	22.2 (0–44)	0.9871
	3 コース前	49	20.6 ± 16.5	22.2 (0–56)	44	23.5 ± 15.2	22.2 (0–67)	0.3905
	4 コース前	49	19.3 ± 16.5	22.2 (0–56)	44	22.0 ± 15.1	22.2 (0–67)	0.4142
	4 コース後	49	20.4 ± 15.8	22.2 (0–56)	44	21.8 ± 15.6	22.2 (0–67)	0.6602
Nausea and vomiting	1 コース前	49	1.0 ± 4.0	0.0 (0–17)	44	0.4 ± 2.51	0.0 (0–17)	–
	2 コース前	49	3.4 ± 9.0	0.0 (0–33)	44	2.7 ± 7.1	0.0 (0–33)	0.6594

	3 コース前	49	2.4 ± 6.8	0.0 (0-33)	44	2.7 ± 8.8	0.0 (0-50)	0.8676
	4 コース前	49	3.4 ± 7.6	0.0 (0-33)	44	3.8 ± 10.1	0.0 (0-50)	0.8340
	4 コース後	49	2.7 ± 7.1	0.0 (0-33)	44	5.7 ± 14.4	0.0 (0-67)	0.2035
Pain	1 コース前	49	15.3 ± 13.5	16.7 (0-33)	44	16.3 ± 18.5	16.7 (0-67)	-
	2 コース前	49	10.2 ± 14.8	0.0 (0-50)	44	15.5 ± 17.0	16.7 (0-67)	0.1094
	3 コース前	49	11.9 ± 14.0	0.0 (0-33)	44	17.4 ± 20.6	16.7 (0-100)	0.1315
	4 コース前	49	11.6 ± 15.7	0.0 (0-67)	44	15.2 ± 19.3	16.7 (0-100)	0.3256
	4 コース後	49	14.6 ± 20.9	0.0 (0-100)	44	14.8 ± 21.3	0.0 (0-100)	0.9733
Dyspnea	1 コース前	49	7.5 ± 14.1	0.0 (0-33)	44	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	49	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	44	8.3 ± 14.6	0.0 (0-33)	0.4425
	3 コース前	49	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	44	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	0.9818
	4 コース前	49	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	0.6117
	4 コース後	49	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	0.9956
Insomnia	1 コース前	49	7.5 ± 15.6	0.0 (0-67)	44	12.9 ± 16.4	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	49	12.2 ± 17.6	0.0 (0-67)	44	12.9 ± 17.9	0.0 (0-67)	0.8639
	3 コース前	49	9.5 ± 16.7	0.0 (0-67)	44	15.2 ± 22.1	0.0 (0-100)	0.1665
	4 コース前	49	8.2 ± 14.5	0.0 (0-33)	44	11.4 ± 20.3	0.0 (0-100)	0.3796
	4 コース後	49	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	44	14.4 ± 22.0	0.0 (0-100)	0.0461
Appetite loss	1 コース前	49	12.9 ± 17.8	0.0 (0-67)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	49	9.5 ± 15.2	0.0 (0-33)	44	9.8 ± 17.0	0.0 (0-67)	0.9227
	3 コース前	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	44	11.4 ± 21.5	0.0 (0-100)	0.4146

	4 コース前	49	6.1 ± 14.7	0.0 (0-67)	44	12.1 ± 22.8	0.0 (0-100)	0.1317	
	4 コース後	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	44	9.8 ± 24.5	0.0 (0-100)	0.6923	
Constipation	1 コース前	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	43	20.2 ± 23.2	33.3 (0-100)	-	
	2 コース前	49	7.5 ± 14.1	0.0 (0-33)	44	15.2 ± 24.3	0.0 (0-100)	0.0627	
	3 コース前	49	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	44	14.4 ± 22.0	0.0 (0-67)	0.0165	
	4 コース前	49	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	44	15.2 ± 23.2	0.0 (0-100)	0.0126	
	4 コース後	49	5.4 ± 12.5	0.0 (0-33)	44	16.7 ± 23.3	0.0 (0-100)	0.0042	
Diarrhea	1 コース前	46	13.8 ± 21.8	0.0 (0-100)	44	13.6 ± 19.5	0.0 (0-67)	-	
	2 コース前	49	15.6 ± 20.5	0.0 (0-67)	44	15.2 ± 18.3	0.0 (0-67)	0.9030	
	3 コース前	49	12.2 ± 18.9	0.0 (0-67)	44	15.9 ± 25.4	0.0 (0-100)	0.4289	
	4 コース前	49	11.6 ± 18.7	0.0 (0-67)	44	15.9 ± 20.9	0.0 (0-100)	0.2933	8
	4 コース後	49	9.5 ± 18.0	0.0 (0-67)	44	15.2 ± 20.9	0.0 (0-100)	0.1665	
Financial difficulties	1 コース前	47	12.8 ± 19.1	0.0 (0-67)	44	12.9 ± 21.8	0.0 (0-100)	-	
	2 コース前	49	14.3 ± 20.4	0.0 (0-67)	44	10.6 ± 15.7	0.0 (0-33)	0.3366	
	3 コース前	49	8.8 ± 16.4	0.0 (0-67)	44	9.1 ± 20.8	0.0 (0-100)	0.9490	
	4 コース前	49	10.2 ± 18.3	0.0 (0-67)	44	9.8 ± 19.8	0.0 (0-100)	0.9284	
	4 コース後	49	9.5 ± 16.7	0.0 (0-67)	44	9.8 ± 19.8	0.0 (0-100)	0.9318	
EORTC QLQ-CR29									
Body image	1 コース前	49	81.4 ± 20.3	88.9 (0-100)	44	84.8 ± 15.9	88.9 (33-100)	-	
	2 コース前	49	84.8 ± 16.7	88.9 (33-100)	44	84.5 ± 14.4	88.9 (44-100)	0.9177	
	3 コース前	49	85.4 ± 16.9	88.9 (33-100)	44	84.3 ± 15.8	88.9 (44-100)	0.7621	

	4 コース前	49	84.1 ± 17.0	88.9 (33–100)	44	83.8 ± 15.1	88.9 (44–100)	0.9314
	4 コース後	49	85.3 ± 15.8	88.9 (33–100)	44	82.8 ± 16.5	83.3 (33–100)	0.4695
Anxiety	1 コース前	49	69.4 ± 19.1	66.7 (33–100)	44	73.5 ± 21.1	66.7 (33–100)	–
	2 コース前	49	71.4 ± 18.0	66.7 (0–100)	44	79.5 ± 19.3	66.7 (33–100)	0.0387
	3 コース前	49	74.1 ± 15.6	66.7 (33–100)	44	82.6 ± 19.7	100.0 (33–100)	0.0238
	4 コース前	49	74.8 ± 21.0	66.7 (0–100)	44	78.8 ± 21.7	66.7 (33–100)	0.3739
	4 コース後	49	76.9 ± 18.3	66.7 (33–100)	44	80.3 ± 21.9	83.3 (33–100)	0.4128
Weight	1 コース前	49	84.4 ± 25.6	100.0 (0–100)	44	88.6 ± 16.0	100.0 (67–100)	–
	2 コース前	49	87.8 ± 18.9	100.0 (33–100)	44	88.6 ± 16.0	100.0 (67–100)	0.8097
	3 コース前	49	88.4 ± 18.7	100.0 (33–100)	44	88.6 ± 17.5	100.0 (33–100)	0.9576
	4 コース前	49	86.4 ± 19.2	100.0 (33–100)	44	88.6 ± 17.5	100.0 (33–100)	0.5589
	4 コース後	49	86.4 ± 17.9	100.0 (33–100)	44	87.9 ± 17.7	100.0 (33–100)	0.6894
Sexual interest (men)	1 コース前	25	77.3 ± 20.9	66.7 (33–100)	23	79.7 ± 16.6	66.7 (67–100)	–
	2 コース前	29	79.3 ± 20.7	66.7 (33–100)	23	79.7 ± 16.6	66.7 (67–100)	0.9403
	3 コース前	30	78.9 ± 18.5	66.7 (33–100)	23	84.1 ± 17.0	100.0 (67–100)	0.3023
	4 コース前	30	81.1 ± 16.8	66.7 (67–100)	23	84.1 ± 17.0	100.0 (67–100)	0.5320
	4 コース後	30	81.1 ± 18.9	66.7 (33–100)	23	79.7 ± 19.4	66.7 (33–100)	0.7929
Sexual interest (women)	1 コース前	15	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	17	98.0 ± 8.1	100.0 (67–100)	–
	2 コース前	17	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	18	98.1 ± 7.9	100.0 (67–100)	0.3386
	3 コース前	17	98.0 ± 8.1	100.0 (67–100)	18	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	0.3105
	4 コース前	17	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	18	98.1 ± 7.9	100.0 (67–100)	0.3386

	4 コース後	17	100.0 ± 0.0	100.0 (100–100)	18	98.1 ± 7.9	100.0 (67–100)	0.3386
Urinary frequency	1 コース前	48	22.9 ± 21.9	16.7 (0–100)	44	23.1 ± 22.5	16.7 (0–67)	–
	2 コース前	49	21.1 ± 22.8	16.7 (0–100)	44	23.5 ± 19.1	25.0 (0–67)	0.5863
	3 コース前	49	20.7 ± 19.7	16.7 (0–67)	44	18.6 ± 18.8	16.7 (0–67)	0.5857
	4 コース前	49	20.4 ± 20.2	16.7 (0–67)	44	16.3 ± 17.8	16.7 (0–67)	0.3017
	4 コース後	49	19.4 ± 17.8	16.7 (0–67)	44	19.3 ± 18.0	16.7 (0–67)	0.9851
Blood and mucus in stool	1 コース前	49	5.1 ± 9.7	0.0 (0–33)	44	3.0 ± 7.4	0.0 (0–33)	–
	2 コース前	49	3.1 ± 8.1	0.0 (0–33)	44	2.7 ± 8.0	0.0 (0–33)	0.8070
	3 コース前	49	2.7 ± 7.1	0.0 (0–33)	44	2.3 ± 5.8	0.0 (0–17)	0.7409
	4 コース前	49	3.1 ± 8.8	0.0 (0–50)	44	2.3 ± 5.8	0.0 (0–17)	0.6149
	4 コース後	49	2.4 ± 6.8	0.0 (0–33)	44	1.5 ± 4.9	0.0 (0–17)	0.4860
Stool frequency	1 コース前	38	17.1 ± 24.7	8.3 (0–100)	40	20.0 ± 20.7	16.7 (0–67)	–
	2 コース前	42	16.3 ± 20.0	16.7 (0–67)	41	20.3 ± 20.9	16.7 (0–67)	0.3692
	3 コース前	43	14.7 ± 17.1	16.7 (0–67)	41	18.3 ± 19.3	16.7 (0–67)	0.3729
	4 コース前	43	13.2 ± 15.2	16.7 (0–67)	41	17.1 ± 16.9	16.7 (0–67)	0.2696
	4 コース後	44	13.3 ± 15.9	16.7 (0–67)	41	14.2 ± 16.5	16.7 (0–67)	0.7832
Urinary incontinence	1 コース前	49	4.1 ± 11.0	0.0 (0–33)	43	7.0 ± 15.5	0.0 (0–67)	–
	2 コース前	49	6.1 ± 13.0	0.0 (0–33)	44	3.0 ± 9.7	0.0 (0–33)	0.2018
	3 コース前	49	7.5 ± 14.1	0.0 (0–33)	44	3.8 ± 12.9	0.0 (0–67)	0.1914
	4 コース前	49	6.8 ± 13.6	0.0 (0–33)	44	6.1 ± 14.9	0.0 (0–67)	0.8018
	4 コース後	49	6.8 ± 13.6	0.0 (0–33)	44	8.3 ± 16.3	0.0 (0–67)	0.6223

Dysuria	1 コース前	49	2.0 ± 8.1	0.0 (0-33)	44	6.8 ± 17.0	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	49	2.0 ± 8.1	0.0 (0-33)	44	3.0 ± 9.7	0.0 (0-33)	0.5928
	3 コース前	49	1.4 ± 6.7	0.0 (0-33)	44	5.3 ± 12.3	0.0 (0-33)	0.0549
	4 コース前	49	0.7 ± 4.8	0.0 (0-33)	44	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	0.0082
	4 コース後	49	0.7 ± 4.8	0.0 (0-33)	44	1.5 ± 7.0	0.0 (0-33)	0.5002
Abdominal pain	1 コース前	49	12.9 ± 19.0	0.0 (0-67)	43	12.4 ± 17.9	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	49	9.5 ± 15.2	0.0 (0-33)	44	12.1 ± 21.7	0.0 (0-100)	0.5019
	3 コース前	49	4.8 ± 11.8	0.0 (0-33)	44	15.2 ± 24.3	0.0 (0-100)	0.0092
	4 コース前	49	8.8 ± 16.4	0.0 (0-67)	44	11.4 ± 23.8	0.0 (0-100)	0.5497
	4 コース後	49	7.5 ± 14.1	0.0 (0-33)	44	12.9 ± 24.1	0.0 (0-100)	0.1848
Buttock pain	1 コース前	48	9.0 ± 16.5	0.0 (0-67)	43	13.2 ± 19.4	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	49	8.2 ± 14.5	0.0 (0-33)	44	14.4 ± 19.6	0.0 (0-67)	0.0822
	3 コース前	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	44	13.6 ± 19.5	0.0 (0-67)	0.1403
	4 コース前	49	8.2 ± 16.0	0.0 (0-67)	44	11.4 ± 17.5	0.0 (0-67)	0.3597
	4 コース後	49	6.1 ± 13.0	0.0 (0-33)	44	12.9 ± 17.9	0.0 (0-67)	0.0391
Bloating	1 コース前	49	19.0 ± 20.4	33.3 (0-67)	43	16.3 ± 22.3	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	49	12.9 ± 17.8	0.0 (0-67)	44	15.9 ± 22.1	0.0 (0-100)	0.4734
	3 コース前	49	10.9 ± 17.2	0.0 (0-67)	44	15.9 ± 19.7	0.0 (0-67)	0.1921
	4 コース前	49	9.5 ± 16.7	0.0 (0-67)	44	11.4 ± 18.9	0.0 (0-67)	0.6195
	4 コース後	49	10.9 ± 17.2	0.0 (0-67)	44	10.6 ± 17.3	0.0 (0-67)	0.9382
Dry mouth	1 コース前	49	15.0 ± 18.1	0.0 (0-67)	44	6.8 ± 13.6	0.0 (0-33)	-

	2 コース前	49	18.4 ± 21.6	0.0 (0-67)	44	14.4 ± 16.7	0.0 (0-33)	0.3274
	3 コース前	49	17.7 ± 18.1	33.3 (0-67)	44	14.4 ± 18.2	0.0 (0-67)	0.3848
	4 コース前	49	12.9 ± 16.4	0.0 (0-33)	44	15.2 ± 18.3	0.0 (0-67)	0.5373
	4 コース後	49	12.9 ± 16.4	0.0 (0-33)	44	14.4 ± 16.7	0.0 (0-33)	0.6701
Hair loss	1 コース前	48	1.4 ± 6.7	0.0 (0-33)	43	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	-
	2 コース前	48	3.5 ± 10.3	0.0 (0-33)	44	3.8 ± 10.7	0.0 (0-33)	0.8857
	3 コース前	48	2.1 ± 8.2	0.0 (0-33)	44	3.8 ± 12.9	0.0 (0-67)	0.4466
	4 コース前	48	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	44	3.8 ± 10.7	0.0 (0-33)	0.6512
	4 コース後	48	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	44	5.3 ± 14.3	0.0 (0-67)	0.8718
Taste	1 コース前	49	3.4 ± 10.2	0.0 (0-33)	44	3.0 ± 12.1	0.0 (0-67)	-
	2 コース前	49	7.5 ± 15.6	0.0 (0-67)	44	5.3 ± 12.3	0.0 (0-33)	0.4604
	3 コース前	49	7.5 ± 15.6	0.0 (0-67)	44	10.6 ± 20.0	0.0 (0-67)	0.4016
	4 コース前	49	11.6 ± 21.0	0.0 (0-67)	44	11.4 ± 22.7	0.0 (0-100)	0.9647
	4 コース後	49	17.0 ± 22.7	0.0 (0-67)	44	15.9 ± 24.4	0.0 (0-100)	0.8225
Flatulence	1 コース前	38	14.9 ± 16.8	0.0 (0-33)	40	26.7 ± 26.4	33.3 (0-100)	-
	2 コース前	42	14.3 ± 18.3	0.0 (0-67)	40	25.0 ± 19.6	33.3 (0-67)	0.0123
	3 コース前	43	14.7 ± 16.8	0.0 (0-33)	40	24.2 ± 21.3	33.3 (0-67)	0.0272
	4 コース前	43	15.5 ± 18.3	0.0 (0-67)	41	25.2 ± 22.1	33.3 (0-67)	0.0310
	4 コース後	44	15.9 ± 16.8	0.0 (0-33)	41	21.1 ± 17.9	33.3 (0-67)	0.1687
Fecal incontinence	1 コース前	38	6.1 ± 15.2	0.0 (0-67)	40	9.2 ± 22.6	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	42	6.3 ± 13.3	0.0 (0-33)	41	8.1 ± 19.4	0.0 (0-100)	0.6260

	3 コース前	43	7.0 ± 13.7	0.0 (0-33)	41	9.8 ± 20.1	0.0 (0-100)	0.4589
	4 コース前	43	7.8 ± 14.3	0.0 (0-33)	41	6.5 ± 13.4	0.0 (0-33)	0.6804
	4 コース後	44	7.6 ± 14.1	0.0 (0-33)	41	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	0.3461
Sore skin	1 コース前	38	11.4 ± 20.9	0.0 (0-67)	40	17.5 ± 25.0	0.0 (0-100)	-
	2 コース前	42	9.5 ± 16.9	0.0 (0-67)	41	19.5 ± 23.5	0.0 (0-67)	0.0290
	3 コース前	43	9.3 ± 16.8	0.0 (0-67)	41	16.3 ± 22.5	0.0 (0-67)	0.1110
	4 コース前	43	7.8 ± 16.0	0.0 (0-67)	41	13.8 ± 18.2	0.0 (0-67)	0.1082
	4 コース後	44	7.6 ± 15.9	0.0 (0-67)	41	13.0 ± 16.5	0.0 (0-33)	0.1250
Embarrassment	1 コース前	38	1.8 ± 7.5	0.0 (0-33)	40	3.3 ± 10.1	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	42	1.6 ± 7.2	0.0 (0-33)	41	3.3 ± 10.0	0.0 (0-33)	0.3859
	3 コース前	43	3.1 ± 9.8	0.0 (0-33)	41	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	0.4567
	4 コース前	43	2.3 ± 8.6	0.0 (0-33)	41	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	0.2621
	4 コース後	44	3.8 ± 10.7	0.0 (0-33)	41	4.9 ± 11.9	0.0 (0-33)	0.6581
Stoma care problems	1 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	-
	2 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	1.0000
	3 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	0.4226
	4 コース前	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	1.0000
	4 コース後	2	16.7 ± 23.6	16.7 (0-33)	2	33.3 ± 0.0	33.3 (33-33)	0.4226
Impotence	1 コース前	25	14.7 ± 21.7	0.0 (0-67)	22	27.3 ± 33.6	16.7 (0-100)	-
	2 コース前	28	19.0 ± 23.0	0.0 (0-67)	23	23.2 ± 27.4	33.3 (0-100)	0.5600
	3 コース前	29	18.4 ± 22.9	0.0 (0-67)	23	23.2 ± 29.2	0.0 (0-100)	0.5091

8

	4 コース前	29	17.2 ± 24.6	0.0 (0-100)	23	17.4 ± 24.4	0.0 (0-67)	0.9826
	4 コース後	29	12.6 ± 18.7	0.0 (0-67)	23	23.2 ± 34.0	0.0 (0-100)	0.1610
Dyspareunia	1 コース前	12	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	11	6.1 ± 13.5	0.0 (0-33)	-
	2 コース前	15	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	13	5.1 ± 12.5	0.0 (0-33)	0.1236
	3 コース前	17	3.9 ± 11.1	0.0 (0-33)	14	4.8 ± 12.1	0.0 (0-33)	0.8416
	4 コース前	19	1.8 ± 7.7	0.0 (0-33)	14	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	0.3992
	4 コース後	21	4.8 ± 12.0	0.0 (0-33)	14	0.0 ± 0.0	0.0 (0-0)	0.1475

シスチン・テアニンの安全性

シスチン・テアニン群およびプラセボ群それぞれについて、全コース中に発現した CTCAE v4.0 に基づく有害事象（自他覚症状による有害事象および臨床検査値関連の有害事象）について、Grade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 3 以上および Grade 4 それぞれにおける発現例数と発現割合を集計し、Table 17 に示した。

プラセボ群に比べてシスチン・テアニン群で有意に多い有害事象として、AST 増加および ALT 増加が認められた。しかしながら、各コースごとの評価にて、コースが進むほど AST 増加あるいは ALT 増加の割合が増えるような傾向はなかった。また、登録時の割り付けにてシスチン・テアニン群に AST 増加が 7 例（14.3%）、ALT 増加が 10 例（20.4%）、一方、プラセボ群にはそれぞれ 3 例（6.7%）、6 例（13.3%）が割り付けられ、割り付けの時点でシスチン・テアニン群に AST/ALT 増加が若干多い傾向が認められた。なお、シスチン・テアニンあるいはプラセボが原因と考えられる有害事象によるプロトコール中止例は認められなかった。

Table 17. 安全性解析集団における全コース中に発現した CTCAE v4.0 に基づく有害事象の集計

有害事象	各群の患者数と割合 (%)										群間の比較 <i>p</i> 値
	シスチン・テアニン群 (49 例)					プラセボ群 (45 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 3 以上	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 3 以上	Grade 4	
手足症候群*	13 (26.5)	14 (28.6)	6 (12.2)	6 (12.2)	0 (0.0)	15 (33.3)	15 (33.3)	5 (11.1)	5 (11.1)	0 (0.0)	0.5053
悪心	6 (12.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.6998
嘔吐	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9482
食欲不振	10 (20.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.1)	4 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9239
口腔粘膜炎	13 (26.5)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	11 (24.4)	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0.9005
下痢	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (13.3)	4 (8.9)	3 (6.7)	3 (6.7)	0 (0.0)	0.2260
便秘	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9217
倦怠感	9 (18.4)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.6)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0.6093
腹痛	6 (12.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.4073
皮膚障害	6 (12.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0.6998
皮膚色素過剰	25 (51.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.2359
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9638
白血球減少	1 (2.0)	11 (22.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	8 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.6870
好中球数減少	13 (26.5)	11 (22.4)	3 (6.1)	3 (6.1)	0 (0.0)	9 (20.0)	11 (24.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0.4694
貧血	16 (32.7)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (31.1)	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.6495

血小板数減少	13 (26.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (31.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.6292
AST 増加	18 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0099
ALT 増加	15 (30.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0220
血中ビリルビン増加	10 (20.4)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.1858
ALP 増加	9 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3292
γ-GTP 増加	14 (28.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0816
クレアチニン増加	26 (53.1)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (46.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3963
めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9517
神経障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487
味覚異常	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.5466
四肢浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3067
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3067
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3067
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	0.3067
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3067
爪囲炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487
胃痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3067

血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487
歯痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.3487

*CTCAE v.4.0 では、手掌・足底発赤知覚不全症候群と記載

考察

今回、大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを受ける患者に対して、シスチン・テアニンの有害事象軽減効果を調査するために無作為化二重盲検プラセボ比較第II相試験を行った。カペシタビンに対するシスチン・テアニンによる有害事象軽減効果を調べたプラセボ比較試験は初めてであり、本研究により大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを受ける患者にとってシスチン・テアニンは安全であり、下痢または手足症候群の発現率を減少させる傾向があることが示された。

下痢はカペシタビンによって誘発される一般的な有害事象であり、カペシタビンの中止や減量がしばしば必要とされると共に、患者の QOL に及ぼす影響も強い[12]。発現機序として、動物実験（サル）において、カペシタビンは消化管より未変化体のまま吸収され、代謝酵素活性が高い組織で 5'-deoxy-5-fluorocytidine あるいは 5'-deoxy-5-fluorouridine に変換され、これらが全身循環の後に腸管でフルオロウラシルに変換され、消化管粘膜上皮細胞の細胞分裂抑制に伴う直接障害により消化管毒性が発現することが推定されている[12]。プロバイオティクスまたはロペラミドが下痢の対症療法として使用される

が、標準的な予防的治療はないのが現状である。フルオロウラシル、カペシタビン、イリノテカンを含む化学療法によって誘発される下痢について、結腸直腸癌患者を対象として長時間作用型放出オクトレオチドの有効性を調査した無作為化第 III 相試験では、いかなる予防効果も証明されなかった[27]。大腸癌術後および胃癌術後の TS-1 による術後補助療法を対象としたシスチン・テアニンの先行研究では、下痢の発現割合はコントロール群に比べ、シスチン・テアニン群で有意に低下を認めている[17]。マウス外科手術モデルを用いた検討では、術前からのシスチン・テアニンの経口投与により、手術に伴う小腸での GSH 量減少が抑制されることが報告されており[28]、シスチン・テアニンは化学療法により誘発される下痢の発現に影響を与える可能性が考えられた。一方、本研究では、Grade 1 以上の下痢の発現割合について、シスチン・テアニン群の方がプラセボ群よりも 10%以上の減少傾向がみられたものの、統計学的有意差は認められなかった (Table 7)。先行研究では、TS-1 投与の 1 週間前からシスチン・テアニンが開始されたが、本研究ではシスチン・テアニンはカペシタビンの投与と同時に開始されており、シスチン・テアニンの開始タイミングが結果に影響を与えた可能性も否定できない。しかしながら、シスチン・テアニンがサプリメントであることを考慮すると、プラセボ群と比較して下痢の 10%以上の減少

は、臨床的に有用である可能性があり、シスチン・テアニンの開始タイミングや体内の GSH 量の影響も考慮して検討することが必要と考えられた。

手足症候群は、カペシタビンに起因する最も頻度の高い有害事象であるが、その明確な発症機序は依然としてわかっていない。手足症候群に対して、経口ピリドキシンまたは *cox-2* 阻害薬であるセレコキシブが予防効果を有する可能性を示した報告があるが、手足症候群に対する標準的な経口薬による予防療法はまだ確立されていない[22-25]。手足症候群の症状緩和には、保湿、圧力の回避、怪我の防止、冷却などの非薬物療法が推奨されており[21]、局所用保湿剤またはステロイド軟膏は、手足症候群の予防的治療として日常診療で一般的に行われている。カペシタビンによる手足症候群に対する外用剤について、無作為化比較試験により皮膚乾燥、皮膚炎などの角質増殖状態に対して用いられる尿素クリームは、抗酸化剤と栄養剤を配合した軟膏（Mapisal、Medac、Wedel、Germany）よりも優れていることが報告されている[26]。そのため、本研究でも手足症候群に対する支持療法として尿素含有軟膏の使用を基本とし、その他の治療を行なった場合には詳細を記録したが、シスチン・テアニン群およびプラセボ群の間で差は認められなかった（Table 11）。本研究の結果から、Grade 1 以上の手足症候群（CTCAE v.4.0-JCOG または Blum の分類）の発現割合は、統計

学的有意差はないものの、プラセボ群と比較してシスチン・テアニン群の方が10%以上低い傾向があることが示された (Table 9、Table 10)。シスチン・テアニンは、GSH 合成を促すことで抗酸化作用、抗炎症作用に寄与することが期待され、手足症候群の発現に影響を与える可能性があるが、詳細は不明であり更なる検討が必要である。手足症候群は頻度も多く標準的な予防的治療法がないことから、シスチン・テアニンによる発現減少効果は臨床的に重要であるが、効果の検証のためにはさらなる研究が必要と考えられる。

シスチンやテアニンは各種食品に含まれるアミノ酸であり、食品添加物として認められているため広く使用されている。また、ヒトを対象とした研究による既報告でも、シスチン・テアニンによる重篤な有害事象は報告されていない[29]。健康成人を対象としたシスチン・テアニンの過剰摂取における安全性の検討も行われており、健常成人男女 40 名を対象に、通常量 (シスチン 700 mg、テアニン 280 mg) の 3 倍量を 4 週間連日投与した無作為化プラセボ対照比較試験において、検査所見および自他覚症状に明らかな有害事象の発現は認められなかったことが報告されている[30]。本研究では、全コース中に発現した CTCAE v4.0 に基づく有害事象 (自他覚症状による有害事象および臨床検査値関連の有害事象) について、Grade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 3 以上および Grade 4 それ

ぞれにおける発現例数と発現割合を集計した (Table 17)。プラセボ群と比較して、シスチン・テアニン群において有意に多い有害事象として AST 増加および ALT 増加が認められたが、コースが進むほど AST 増加あるいは ALT 増加の割合が増えるような傾向はなく、登録時にシスチン・テアニン群に AST 増加、ALT 増加の例が若干多く割り付けられたことが影響している可能性が考えられた。また、シスチン・テアニンあるいはプラセボが原因と考えられる有害事象によるプロトコール中止例は認められず、本研究の結果から、シスチン・テアニンは大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを行う結腸直腸癌患者に対して安全である可能性が高いことが示唆された。

この研究にはいくつかの制限がある。第一に、カペシタビンによる有害事象に対してのシスチン・テアニンの既報告がなかったため、サンプルサイズの計算は、カペシタビンと同様の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である TS-1 による下痢症に対するシスチン・テアニンの既報告に基づいて行った。そのため、カペシタビンによる有害事象に対するシスチン・テアニンの有効性を調べるためには、より多くのサンプルが必要となる可能性がある。第二に、本研究は PS 0~1 の患者を対象としているため、PS の悪い患者は登録されておらず、これらの患者の評価にはさらなる研究が必要である。

結論

本研究にて、大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンを受ける患者に対して、シスチン・テアニンの有害事象軽減効果を調査するために多施設での無作為化二重盲検プラセボ比較第II相試験をはじめて実施し、シスチン・テアニンの安全性および統計学的有意差はないものの下痢または手足症候群の発現率を低下させる傾向があることを示した。さらなる評価のためには、カペシタビン投与に対するシスチン・テアニンの開始タイミングやカペシタビン治療に伴う体内の GSH 量変化の影響も考慮して検討することが必要と考えられた。

著者の貢献

本研究において、著者は研究のデザイン及びプロトコール作成、研究のモニタリング、データの解釈、論文執筆を行なった。本研究の統計解析は、NPO 法人 JORTC の協力のもと行なった。

患者登録は、仙台オープン病院、仙台医療センター、山形県立中央病院、岩手県立中央病院、東北労災病院、石巻赤十字病院、宮城県立がんセンターの各施設担当者により行われた。

なお、本研究は、埼玉医科大学病院緩和医療科教授の岩瀬哲先生の監督下で計画され、遂行された。

謝辞

本論文の作成にあたり懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学准教授 吉内一浩先生に厚く御礼申し上げます。

共同研究者である埼玉医科大学病院緩和医療科教授 岩瀬哲先生には、東京大学医科学研究所附属病院緩和医療科に在籍されていた時より、研究方法、研究デザインなど本論文の根幹となる部分について多岐にわたるご指導を頂きました。同じく共同研究者である仙台オープン病院院長 土屋誉先生には、本研究の試験食品であるシスチン・テアニンについて詳細にご指導頂きました。また、同じく共同研究者である NPO 法人 JORTC の有吉恵介氏、小山田隼佑氏には、本研究の統計解析、データモニタリングなどについてご指導、ご協力を頂きました。

さらに、本研究の患者登録に御尽力頂きました仙台オープン病院、仙台医療センター、山形県立中央病院、岩手県立中央病院、東北労災病院、石巻赤十字病院、宮城県立がんセンターの各担当者の方々、および、試験食品であるシスチン・テアニンとプラセボをご提供頂きました味の素株式会社の担当者の方々

に深謝致します。

引用文献

1. Vital Statistics Japan (Ministry of Health, Labour and Welfare) in 2017, published on September 9, 2018. (in Japanese)
2. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343-51, 2004
3. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25: 2198-204, 2007
4. Andre T, Boni C, Navarro M, 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* 27: 3109-16, 2009
5. Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-71, 2011

6. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29: 3768-74, 2011
7. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24: 2059-64, 2006
8. Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al. S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). *Ann Oncol* 25: 1743-9, 2014
9. Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, et al. Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3: 47-56, 2018
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30297-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30297-2)
10. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352: 2696-704, 2005

11. Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y, et al. Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 75: 1183-9, 2015
12. Information on proper use of capecitabine (xeloda®) for colorectal cancer: revised Aug. 2016, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (in Japanese)
13. Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 109: 322-31, 2007
14. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Archives of biochemistry and biophysics* 171: 662-72, 1975
15. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 20: 3478-83, 2002
16. Miyachi T, Tsuchiya T, Oyama A, et al. Perioperative oral administration of

- cystine and theanine enhances recovery after distal gastrectomy: a prospective randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37: 384-91, 2013
17. Tsuchiya T, Honda H, Oikawa M, et al. Oral administration of the amino acids cystine and theanine attenuates the adverse events of S-1 adjuvant chemotherapy in gastrointestinal cancer patients. *Int J Clin Oncol* 21: 1085-90, 2016
 18. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 346: e7586, 2013
 19. Hamaguchi R, Tsuchiya T, Miyata G, et al. Efficacy of oral administration of cystine and theanine in patients with colorectal cancer undergoing capecitabine-based adjuvant chemotherapy after surgery: study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase II trial. *BMJ Open* 8: e021442, 2018 doi: 10.1136/bmjopen-2017-021442.
 20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 485-93, 1999
 21. Manual for handling disorders due to adverse drug reactions: hand-foot

- syndrome, Mar. 2010, Ministry of Health, Labour and Welfare. (in Japanese)
22. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 1: 225-34, 2000
 23. Zhou Y, Peng L, Li Y, et al. Prophylactic pyridoxine was not able to reduce the incidence of capecitabine-induced hand-foot syndrome: A meta-analysis. *Biomed Rep* 1: 873-8, 2013
 24. Zhang RX, Wu XJ, Lu SX, et al. The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 137: 953-7, 2011
 25. Zhang RX, Wu XJ, Wan DS, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial. *Ann Oncol* 23: 1348-53, 2012
 26. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, et al. Mapiisal versus urea cream as prophylaxis for capecitabine-associated hand-foot syndrome: A randomized

phase III trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol* 33: 2444-9, 2015

27. Hoff PM, Saragiotto DF, Barrios CH, et al. Randomized phase III trial exploring the use of long-acting release octreotide in the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: the LARCID trial. *J Clin Oncol* 32: 1006-11, 2014
28. Shibakusa T, Mikami T, Kurihara S, et al. Enhancement of postoperative recovery by preoperative oral co-administration of the amino acids, cystine and theanine, in a mouse surgical model. *Clin Nutr* 31: 555-61, 2012
29. Miyagawa K, Hayashi Y, Kurihara S, et al. Co-administration of l-cystine and l-theanine enhances efficacy of influenza vaccination in elderly persons: nutritional status-dependent immunogenicity. *Geriatr Gerontol Int* 8: 243-50, 2008
30. Kurihara S, Yoshida S, Sukegawa E, et al. Evaluation of safety of long-term and excessive intake of l-cystine and l-theanine in healthy adult subjects. *Seikatsu Eisei* 52: 229-36, 2008 (in Japanese)