

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

**I. 基本情報**

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法  
の研究  
(英語) A study on postoperative adjuvant chemotherapy with a new anticancer agent  
suitable for the patients with resectable liver metastasis from colorectal cancer

研究開発担当者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院消化器外科部 部長 清水泰博  
所属 役職 氏名： (英語) Yasuhiro Shimizu. Chief, Department of Gastroenterological Surgery  
Aichi Cancer Center Hospital

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

研究開発分担研究 (日本語)： 適格例の登録・プロトコール治療データ提出  
開発課題名 (英語)： Registration of eligible cases · Submission of protocol treatment data

研究開発分担者 (日本語) 山形県立中央病院外科 がん対策部部長 佐藤 敏彦  
所属 役職 氏名： (英語) Toshihiko Sato. Surgery Cancer Control Unit Director, Yamagata Prefectural  
Central Hospital

研究開発分担者 (日本語) 栃木県立がんセンター・統括診療部長・藤田 伸  
所属 役職 氏名： (英語) Shin Fujita. Executive Manager, Tochigi Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院大腸外科 科長 伊藤 雅昭  
所属 役職 氏名： (英語) Masaaki Ito. Head, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center  
Hospital East

研究開発分担者 (日本語)： 国立がん研究センター中央病院 大腸外科 科長 金光幸秀  
所属 役職 氏名： (英語)： Yukihide Kanemitsu . Chief, Department of Colorectal Surgery,  
National Cancer Center Hospital

- 研究開発分担者 (日本語) 千葉県がんセンター・消化器外科・滝口伸浩  
 所属 役職 氏名 : (英語) Nobuhiro Takiguchi. Chief, Division of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 総合外科学分野  
 教授 植竹 宏之  
 所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Uetake. Professor, Department of Surgical Specialties , Tokyo Medical and Dental University, Graduate School
- 研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター  
 消化器外科 部長 塩澤 学  
 所属 役職 氏名 : (英語) Manabu Shiozawa. PhD, MD. Chief, Department of Gastrointestinal Surgery
- 研究開発分担者 (日本語) 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長 絹笠 祐介  
 所属 役職 氏名 : (英語) Yusuke Kinugasa. Chief, Division of Colon Surgery, Shizuoka Cancer Center
- 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 外科 医長 山口 高史  
 所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Yamaguchi. M. D. Chief, Colorectal Surgeon, Department of Surgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- 研究開発担当者 (日本語) 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター  
 消化器外科 副部長 安井 昌義  
 所属 役職 氏名 : (英語) Masayoshi Yasui . Vice director, Department of gastroenterological surgery, Osaka Medical center for cancer and cardiovascular diseases
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学医学部大学院生命科学研究部消化器外科学 教授  
 馬場 秀夫  
 所属 役職 氏名 : (英語) Hideo Baba. Professor, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University
- 研究開発分担者 : (日本語) 国立大学法人大分大学医学部消化器・小児外科学講座 教授 猪股雅史  
 所属 役職 氏名 : (英語) Masafumi Inomata . Professor, Department of Gastroenterological and Pediatric Surgery, Oita University Faculty of Medicine



(英文)

We conducted a randomized controlled trial (superiority trial) of hepatectomy + FOLFOX as a study treatment versus hepatectomy alone as a control for liver metastasis of colorectal cancer. This study is continued from JCOG0603, which was carried out as a part of the Clinical Cancer Research Project (H19-Cancer Clinical-General 024) in fiscal 2007-2009, and consists of phase II to verify the safety and the feasibility of FOLFOX after hepatectomy and the following phase III. The primary endpoint is treatment compliance in phase II and disease-free survival in phase III. The secondary endpoints are overall survival, adverse events, and patterns of recurrence.

We began patient registration in February 2007 and suspended the registration in February 2009 when 79 patients were enrolled for the phase II part. Since withdrawals due to adverse events were more than expected, we decided to set up the second phase II part and revised the protocol to improve treatment compliance. After the revised protocol was approved by the JCOG Data and Safety Monitoring Committee in November 2009, we resumed registration and completed accumulation for the second phase II part in August 2013. Subsequently, the study proceeded to phase III, and the first interim analysis was performed in September 2015 when 200 patients (2/3 of the total planned enrollment) were registered and the second interim analysis was performed in September 2016. In either interim analysis, continuation of the trial was approved by the JCOG Data and Safety Monitoring Committee. As of March 2017, 249 patients have been registered in 50 participating institutions (84% of the planned enrollment of 300 patients). We had synthesis group meetings twice to reconfirm the significance of this study and discuss better ways to promote patient registration with other researchers.

Scientific verification of better treatment in this study can contribute to the establishment of international standard treatment, which will provide great benefit for colorectal cancer patients. In addition, even if the usefulness of FOLFOX is not confirmed in this study, medical administration can benefit from the reduction of unnecessary medical cost caused by using unfounded postoperative chemotherapy.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 10 件、国際誌 5 件)

1. Inomata M, Akagi T, Katayama H, Kimura A, Mizusawa J, Etoh T, Yamaguchi S, Ito M, Kinugasa Y, Saida Y, Hasegawa H, Ota M, Kanemitsu Y, Shimada Y, Kitano S for the Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group ; A Randomized Controlled trial Comparing Laparoscopic Surgery with Open Surgery in Palliative Resection of Primary Tumor in Incurable Stage IV Colorectal Cancer: Japan Clinical Oncology Study JCOG 1107(ENCORE Trial) . Jpn Clin Oncol 2014, 44(11): 1123-1126.
2. Inomata M, Kusano T, Etoh T, Akagi T, Shibata T, Ueda Y, Tojigamori, M, Shiroshita H, Noguchi T, Shiraishi N, Kitano S : Comparing incidence of enterocolitis after laparoscopic and open low anterior resection for stage II III rectal cancer. Asian J Endosc Surg 2014, 7, 214-221
3. Uetake H, Yasuno M, Ishiguro M, Kameoka S, Shimada Y, Takahashi K, Watanabe T, Muro K, Baba H, Yamamoto J, Mizunuma N, Tamagawa H, Mochizuki I, Kinugasa Y, Kikuchi T, Sugihara K. : A Multicenter Phase II Trial of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab to Treat Liver-Only Metastases of

- Colorectal Cancer that are Unsuitable for Upfront Resection(TRICC0808). Ann Surg Oncol 2015, 22(3), 908-915.
4. Uchida H, Iwashita Y, Watanabe K, Tayama H, Kawasaki T, Yada K, Ohta M, Kitano S, Inomata M. Surgical outcomes of Laparoscopic liver resection in elderly patients: a comparative study from a single center. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2015, 25(4), e109-12
  5. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. [Epub ahead of print]
  6. 金光幸秀, 志田 大, 塚本俊輔：最新の消化器癌術前術後化学療法 大腸癌：消化器外科, 2014, 37, 435-445.
  7. 特集：大腸癌治療-課題克服のための新たなストラテジー 大腸癌肝転移症例の臨床的問題と治療の実際. 植竹宏之, 石川敏昭、石黒めぐみ、杉原健一. 消化器の臨床, 2014, 17(4), 345-349
  8. 金光幸秀, 志田 大, 塚本 俊輔, 落合 大樹:StageIV大腸癌根治切除例の予後:外科, 2015, 77, 5-11.
  9. Stage IV大腸癌の複数転移臓器切除の是非-当科の大腸癌複数転移臓器に対するストラテジー-. 小森康司, 木村賢哉, 木下敬史, 伊藤誠二, 安部哲也, 千田嘉毅, 三澤一成, 伊藤友一, 植村則久, 夏目誠治, 川合亮佑, 川上次郎, 浅野智成, 岩田至紀, 倉橋真太郎, 筒山将之, 重吉到, 清水泰博, 外科, 2015, 77(1), 44-50.
  10. 大腸癌肝転移に対する化学療法後肝切除の現状. 千田嘉毅, 夏目誠治, 小森康司, 木村賢哉, 木下敬史, 清水泰博, 癌の臨床, 2015, 61(3), 219-228.
  11. 切除可能肝転移に対する術前補助化学療法:エビデンスの現状と現在の位置づけ. 植竹宏之、石川敏昭、石黒めぐみ, ガイドラインサポートハンドブック 2014版, 2015
  12. 金光幸秀, 志田 大, 塚本俊輔, 落合大樹：【大腸癌 update-基礎と臨床の研究動向-】 大腸癌治療の進歩と動向 切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法：日本臨床, 2016, 74(11), 1863-1871.
  13. 山内慎一, 植竹宏之, 石川敏昭, 石黒めぐみ, 安野正道. 大腸癌術後補助化学療法. 癌と化学療法. 2016, 43, 156-159.
  14. 山内慎一, 植竹宏之, 石川敏昭, 石黒めぐみ, 菊池章史, 安野正道. 大腸癌切除術後の補助化学療法. 消化器外科. 2016, 39, 1125-1132.
  15. 石黒めぐみ, 石川敏昭, 植竹宏之. 術後補助化学療法の update. Pharma Medica. 2016, 34, 27-32.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝転移単独を除くStage IV大腸癌の当科における治療成績,口頭, 木村賢哉, 木下敬史, 小森康司, 川合亮佑, 植村則久, 伊藤友一, 三澤一成, 千田嘉毅, 安部哲也, 伊藤誠二, 佐野力, 清水泰博. 第114回日本外科学会定期学術集会, 2014/4/5
2. 大腸癌肝転移に対する化学療法後肝切除の現状シンポジウム, 口頭, 千田嘉毅, 清水泰博, 佐野力, 伊藤誠二, 小森康司, 安部哲也, 三澤一成, 伊藤友一, 木村賢哉, 木下敬史, 川合亮佑, 木下平. 第52回日本癌治療学会学術集会, 2014/8/29, 国内
3. 大腸癌肝転移に対する再肝切除例の治療成績ワークショップ. 口頭, 岩田至紀, 千田嘉毅, 夏目誠治, 伊藤誠二, 小森康司, 安倍哲也, 三澤一成, 伊藤友一, 木村賢哉, 木下敬史, 植村則久, 川合亮佑, 清水泰博, 第76回 日本臨床外科学会総会, 2014/11/20. 国内
4. 術前化学療法の適応別にみた大腸癌肝転移の検討. 口頭, 浅野智成, 清水 泰博, 佐野 力, 千田 嘉毅, 伊藤 誠二, 小森 康司, 安部 哲也, 三澤 一成, 伊藤 友一, 木村 賢哉, 第69回日本消化器外科学会総会, 2014/11/20, 国内
5. 大腸癌両葉多発肝転移に対する集学的治療の現状～肝切除前化学療法の影響～、口頭, 千田 嘉毅, 清水 泰博, 伊藤 誠二, 小森 康司, 安部 哲也, 三澤 一成, 伊藤 友一, 木村 賢哉, 木下 敬史, 夏目 誠治, 植村 則久, 川合 亮佑, 木下 平, 第115回日本外科学会定期学術集会 2015/4/15, 国内
6. 両葉多発肝転移に対する化学療法後肝切除の治療成績～H2/H3肝転移症例の検討. 口頭, 石川敏昭、岡崎聡、石黒めぐみ、染野泰典、岩田乃理子、高橋英徳、菊池章史、小林博寿、飯田聡、杉原健一、植竹宏之, 2015/4/15, 国内
7. 大腸癌肝転移に対する化学療法および休薬によるICGの変化、口頭, 千田嘉毅, 夏目誠治, 伊藤誠二, 小森康司, 安部哲也, 三澤一成, 伊藤友一, 木村賢哉, 木下敬史, 清水泰博, 第70回日本消化器外科学会総会, 2015/7/17, 国内
8. 直腸 大腸癌に対する集学的治療術前化学療法の適応と有効性. 口頭, 滝口伸浩, 早田浩昭, 外岡 亨, 傳田忠道. 第70回日本大腸肛門病学会学術集会, 2015/11/13, 国内
9. StageIV大腸癌の細分類を考えるに当たっての問題点～対象とする母集団および腹膜転移因子のみ症例の扱い～. 口頭, 志田 大, 落合大樹, 塚本俊輔, 田中征洋, 森園剛樹, 金光幸秀 第84回大腸癌研究会, 2016/1/15, 国内
10. 大腸癌肝転移における3回目のrepeat hepatectomy の安全性と意義. ポスター, 大内 晶, 夏目 誠治, 千田 嘉毅, 伊藤 誠二, 小森 康司, 安部 哲也, 三澤 一成, 伊藤 友一, 木村 賢哉, 木下 敬史, 植村 則久, 川上 次郎, 清水 泰博. 第 28 回 日本肝胆膵外科学会, 2016/6/4, 国内.
11. 予後予測・分別能から見た大腸癌取扱規約とTNM分類の比較. 口頭, 落合大樹, 志田 大, 塚本俊輔, 真崎純一, 金光幸秀 . 第85回大腸癌研究会, 2016/7/1, 国内
12. 大腸癌肝転移切除後における repeat hepatectomy 治療成績と問題点. ポスター, 大内 晶, 夏目 誠治, 千田 嘉毅, 伊藤 誠二, 小森 康司, 安部 哲也, 三澤 一成, 伊藤 友一, 木村 賢哉, 清水 泰博. 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.
13. 大腸癌肝転移に対し肝切除前化学療法を施行した症例の検討. 口頭, 岩下幸雄, 内田博喜, 多田和裕, 嵯峨邦裕, 高山洋臣, 平下禎二郎, 遠藤裕一, 太田正之, 猪股雅史, GI Cancer Academy in Oita, 2016/8/30, 国内

14. 大腸癌化学療法における肝動注化学療法（レスキュー肝動注）の有用性の検討. 口頭, 石川敏昭, 山内慎一, 石黒めぐみ, 十倉三千代, 花岡まりえ, 菊池章史, 安野正道, 植竹宏之. 第54回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/22, 国内.
15. S状結腸癌術後の肝門部リンパ節転移を伴った肝転移再発に対し集学的治療を行い長期生存が得られた一例. 中西宏貴, 山口高史, 大倉啓輔, 岡田はるか, 後藤健太郎, 直原駿平, 佐治雅史, 花田圭太, 山賀 郁, 松末 亮, 畑 啓昭, 成田匡大, 大谷哲之, 山崎誠二, 猪飼伊和夫, 第71回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016/11/19, 国内.
16. 大腸癌両葉多発肝転移の治療戦略 大腸癌同時性両葉多発肝転移の治療成績 新規抗癌剤は予後に寄与したか. 口頭, 大内 晶, 清水 泰博, 伊藤 誠二, 小森 康司, 安部 哲也, 千田 嘉毅, 三澤 一成, 伊藤 友一, 木下 敬史, 植村 則久, 夏目 誠治, 大城 泰平, 川上 次郎. 第78回日本臨床外科学会総会, 2016/11/24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし

(様式10)

【16ck0106047j0103】

平成29年5月31日

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

### I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名： (日本語) 大腸がん肝転移切除例に適した新抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究  
(英語) A study on postoperative adjuvant chemotherapy with a new anticancer agent suitable for the patients with resectable liver metastasis from colorectal cancer

補助事業担当者所属 役職氏名：(日本語) 県立広島病院 消化器・乳腺・移植外科 部長 池田 聡  
補助事業担当者所属 役職氏名：(英語) Satoshi Ikeda, Director, Department of Surgery,  
Hiroshima Prefectural Hospital

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

### II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：愛知県がんセンター中央病院消化器外科部 部長 清水泰博  
総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

#### 当該研究に関わる H26-28 年度（3 年間）

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. Y. Imaoka, T. Itamoto, Y. Takakura, T. Suzuki, S. Ikeda, T. Urushihara, Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis, 2016, World Journal of Emergency Surgery, 11(1), 48.
2. 今岡祐輝, 中原 英樹, 高倉 有二, 鈴木 崇久, 大石 幸一, 池田 聡, 眞次 康弘, 漆原 貴, 板本 敏行, 90 歳以上超高齢者に対する腹部緊急手術の検討, 2017, 広島医学 70(5)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 待機的結腸癌手術における ERAS が在院日数および再入院率に与える影響、口演、高倉有二、池田 聡ら、第 31 回日本静脈経腸栄養学会、2016/2/25、国内
2. StageIV 大腸癌における炎症マーカーの予後因子としての意義、口演、高倉有二、池田 聡ら、第 78 回日本臨床外科学会総会、2016/11/24、国内
3. Assessment of gastric motility after laparoscopic assisted pylorus preserving gastrectomy-comparison between stapler group and hand sewn group、T.Urushihara、S. Ikeda ら、第 89 回日本胃癌学会、2017/3/9、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし