

201221026B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除

大腸癌術後補助療法の確立

(H22-がん臨床-一般-027)

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 森谷 亘皓 (平成22年度～平成23年度)
島田 安博 (平成24年度)

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除
大腸癌術後補助療法の確立 森谷 亘皓 島田 安博 …………… 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 12

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究代表者 島田安博 国立がん研究センター中央病院 消化管内科長

研究要旨 新規術後補助療法 RCT として、経口抗がん剤の比較試験 JCOG0910(CAPS) 試験の症例登録を開始した。2013 年 5 月現在 1,445 例の登録が行われている。JCOG0205 試験で示された優れた治療成績の基礎となる国内外科手術成績を基礎として標準治療の確立を目指す。先行の JCOG0205 (5FU+アイソボリン対 UFT+ロイコボリン) 試験は平成 15 年 2 月 17 日から平成 18 年 11 月 9 日に 1,101 例の症例登録が完了し、2012 年 ASCO において DFS の非劣性、毒性の違い、良好な 5 年生存割合を報告した。

研究代表者の氏名・所属機関および職名

森谷亘皓 国立がん研究センター中央病院
下部消化管外科長 (H24 年 3 月まで)
島田安博 (H24 年 3 月まで研究分担者、4 月
から研究代表者)

研究分担者の氏名・所属機関及び職名：

益子 博幸・札幌厚生病院 外科部長、
椎葉 健一・宮城県立がんセンター 医療部長、
佐藤 敏彦・山形県立中央病院 手術部副部長、
尾嶋 仁・群馬県立がんセンター 消化器外科
部長、
長谷 和生・防衛医科大学校 外科学講座教授、
八岡 利昌・埼玉県立がんセンター 消化器外
科副部長、
河村 裕・自治医科大学附属さいたま医療セン
ター 講師 (H25 年 1 月迄)、
辻仲 眞康・自治医科大学附属さいたま医療セ
ンター 助教授 (H25 年 2 月から)
齋藤 典男・国立がん研究センター東病院 下
部消化管外科長、
滝口 伸浩・千葉県がんセンター 臨床検査部
長、
正木 忠彦・杏林大学 消化器外科学教授、
杉原 健一・東京医科歯科大学大学院 腫瘍外
科学分野教授、
斉田 芳久・東邦大学医療センター大橋病院
准教授、
赤池 信・神奈川県立がんセンター 副院長、
工藤 進英・昭和大学横浜市北部病院 教授、

藤井 正一 (H24 年 9 月迄)・昭和大学横浜市
北部病院消化器センター 消化器内視鏡准教
授、大田 貢由 (H24 年 10 月から)・昭和
大学横浜市北部病院消化器センター 大腸肛門
病准教授

瀧井 康公・新潟県立がんセンター新潟病院
外科部長、

伴登 宏行・石川県立中央病院 消化器外科診
療部長、

吉田 和弘・岐阜大学大学院 腫瘍抑制学講座
腫瘍外科学教授、

絹笠 祐介・静岡県立静岡がんセンター 大腸
外科部長、

金光 幸秀・愛知県がんセンター中央病院 消
化器外科医長 (H24 年 12 月迄)、国立がん研
究センター中央病院 大腸外科長 (H25 年 1
月から)

山口 高史・国立病院機構 京都医療センター
外科医長、

能浦 真吾・大阪府立成人病センター消化器外
科副部長、

池永 雅一 (H24 年 7 月迄)・大阪医療センタ
ー 外科医師、

関本 貢嗣 (H24 年 7 月から)・大阪医療セン
ター 外科医師、

田中 康博・大阪府立急性期・総合医療センタ
ー 副院長

福永 睦・市立堺病院 がんセンター長、

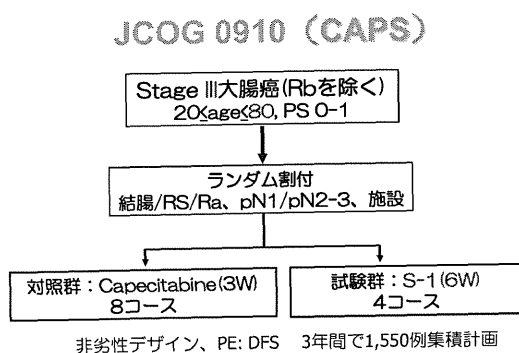
池田 公正・箕面市立病院 がん診療推進部長、

村田 幸平・市立吹田市民病院 外科主任部長
事務取扱、

加藤 健志・関西労災病院 消化器外科部長、
 富田 尚裕 兵庫医科大学 下部消化器外科
 教授、
 久保 義郎・国立病院機構四国がんセンター
 消化器外科医長、
 白水 和雄・久留米大学病院 教授
 北野 正剛・大分大学 学長、以上 35 名

I 新規 JCOG0910(CAPS)試験

A. 試験デザイン：0910 試験デザインに関しては、数回に亘り班会議で検討し、最終的には、医療経済的視点を考慮して、Capecitabine 単独を対照群に、S-1 単独を試験群として、投与期間はともに術後6ヶ月とするデザインがグループ内で承認された。



Capecitabine 単独は海外 RCT である X-ACT 試験により 5-FU/LV との非劣性が検証された経口剤のひとつである。UFT/LV は北米では未承認である。グループ内では、国内における Stage III 大腸癌の手術成績を考慮して、経口抗癌剤の術後補助療法での選択順位を検討することを優先する意見が多く、上記のデザインとなった。海外での標準治療のひとつであるオキサリプラチン併用療法の検討は、良好な国内外科治療成績やオキサリプラチンの蓄積性神経毒性、医療費を考慮して、今回の検討候補からは除外された。

特に本試験における対照群をどのように規定するかについて議論され、JCO0205 との継続性も含めて検討が行われた。UFT/LV, カペシタビン、S-1 の 3 剤の経口剤の比較検討、5-FU/LV の実施上の複雑さの問題、国内手術の良好な成績などから、経口剤を対照群に置くことで了承された。しかしなが

ら、LV 錠の高薬価が、今後急増するであろう大腸癌術後補助療法患者数を考慮すると膨大な額になることが推測され、薬価も考慮した薬剤選択を余儀なくされた。また、計画時には JCOG0205 試験の最終結果まで 3 年以上あったため、試験群である UFT/LV を対照とすることは問題と考えられた。このため、海外 X-ACT 試験成績や海外での経口薬剤の使用状況を考慮して、あえてカペシタビンを対照群に設定することにした。

議論のなかで実施可能性、医療費などが重要な論点と認識され、MOSAIC などのデータをそのままの外挿することについては慎重であるべきとのコンセンサスが得られた。

医療費に関しては、ジェネリック医薬品の導入により静注用 LV が 30% 薬価が安くなり、経口 LV 錠を使用した治療法と比べるとほぼ半額になった。経口抗がん剤の新しい薬剤として S-1 やカペシタビンが利用可能となったが、これらの薬価と比較しても UFT/LV は 2 倍以上となった。LV 錠の特許も 2016 年まで継続されることから薬価変更の可能性はないと考えた。

B. 進捗状況：JCOG0910 試験案については、JCOG-PRC (プロトコルコンセプト・コミッティ) にて討論された後、2008 年 9 月 6 日 JCOG 運営委員会にてコンセプトが承認された。プロトコルを JCOG データセンターと共同で作成し、2010 年 3 月に最終承認を受けた。症例登録開始日は 2010/3/1 である。

2013/5/27 時点で 1,445 例/予定 1,550 例の登録を完了し、現在 2013 年 7 月末の終了を目指している。

累積症例登録数は、国立がん研究センター中央病院 125 例、静岡県立静岡がんセンター 108 例、愛知県がんセンター中央病院 88 例、大阪府立成人病センター 58 例、横浜市立大学附属市民総合医療センター 57 例、が上位 5 施設である。現在参加 57 施設のうち 56 施設から症例登録が行われており、全

施設の研究参加意欲が伺われる。

現在までに最終投与 30 日以内死亡 1 例以外、治療関連死亡の重篤な有害事象の報告はない。

II JCOG0205 試験

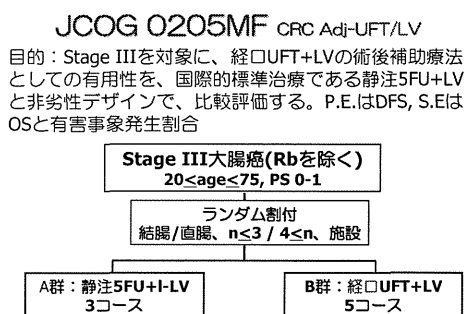
A. 研究目的

大腸がん切除標本においてリンパ節転移を有する Stage III では、再発により 5 年生存割合は約 70% と報告されている。これに対して、術後に抗がん剤治療を追加することにより再発率を低下させ、治療成績を向上させる試みが行われてきた。国内では、その利便性から経口抗がん剤が汎用されてきたが、その臨床的意義は未確定である。本研究班では、国内医療環境における最適な術後補助療法の確立を目的として RCT を計画実施することにより、一般化可能な標準治療の評価と普及を目指す。

B. 研究方法

JCOG0205 「Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU+i-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験」研究計画書に従い、臨床試験を実施した。Stage III 大腸がん術後患者を対象とし、リンパ節転移数（3 個以下 / 4 個以上）、腫瘍占拠部位（結腸 / 直腸）、施設の 3 因子で前層別を行い、静注群または経口群の 2 治療法にランダム割付を行う。Disease-free survival を主評価項目、Overall survival と有害事象発生割合を副評価項目とした非劣性デザインで、以下のいずれの抗がん剤治療群を約 6 ヶ月間実施する。5FU+アイソボリン(i-LV)静注併用療法：5FU 500mg/m²、アイソボリン 250mg/m²を週 1 回、6 週連続、2 週休薬を 1 コースとして、3 コース繰り返す。UFT+ロイコボリン(LV)錠経口併用療法：UFT 300mg/m²/日、ロイコボリン 75mg/日 分 3、28 日間内服、7 日間休薬を 1 コースとして、5 コース繰り返す。6 ヶ月間の治療期

間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。



また抗がん剤治療実施中は、理学所見、自覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。予定登録症例数は、1,100 例である。最近 5 年間の手術症例数や治療成績を参考にして 11 協力施設もあわせて参加施設 44 施設で実施した。

(倫理面への配慮)

説明同意文書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会と各研究参加施設の倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。

C. 研究結果

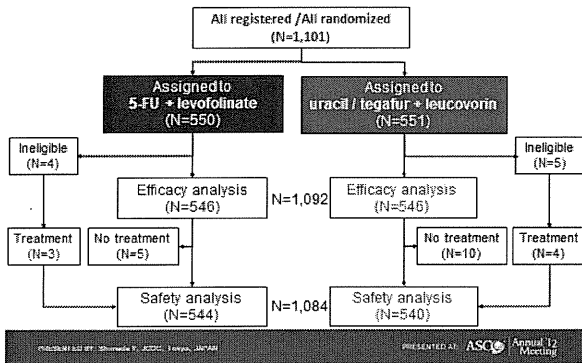
平成 15 年 2 月 17 日から平成 18 年 11 月 9 日に 1,101 例の症例登録が完了し、現在全例の抗がん剤治療は終了し、再発・生存の追跡調査中である。

平成 24 年度は、平成 23 年度 11 月で追跡調査（有害事象、再発、二次癌など）を終了し、2013 年 ASCO での発表抄録を作成した。2012 年 6 月 1 日に ASCO Poster Discussion (Colorectal Cancer) に採択され、発表した。以下のその内容を示す。

- 1) Consort diagram: 全登録例 1,101 例、有用性解析対象：1,092 例、安全性解析対象：1,084 例
- 2) 背景因子：両群での偏りは認めていない。BMI は比較的小さい。取扱規約 IIIa が

75%を占める。D2/D3 郭清はほぼ全例で実施されている。

CONSORT Diagram



Patients Characteristics-1 (N=1,101)

	Arm A (N=550)		Arm B (N=551)	
Gender				
male	295 54%	302 55%	195 35%	181 33%
female	255 46%	249 45%	317 58%	322 58%
Age (median, range)	61 (23-75)	61 (23-75)	38 7%	48 9%
PS				
0	519 94%	522 95%	367 67%	368 67%
1	31 6%	29 5%	114 21%	104 19%
Primary site				
Colon	367 67%	368 67%	68 12%	79 14%
Rectum	183 33%	183 33%	1 0%	0 0%
BMI				
<25	465 83%	456 83%	30 5%	40 7%
25<c	95 17%	95 17%	58 11%	59 11%
			441 80%	434 79%
			21 4%	18 3%

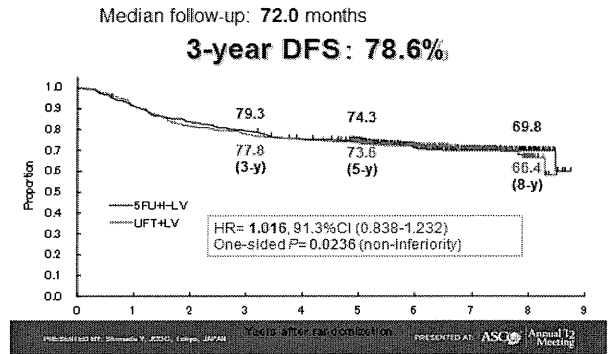
Patients Characteristics-2 (N=1,101)

	Arm A (N=550)		Arm B (N=551)	
Number of positive lymphnodes				
=<3	398 72%	401 73%	410 75%	415 75%
4<	152 28%	150 27%	139 25%	136 25%
median (range)	2 (1-19)	2 (1-37)	1 0%	0 0%
Lymph node dissection				
D2 dissection	122 22%	148 27%	80 15%	88 16%
D3 dissection	428 78%	403 73%	371 67%	366 66%
Residual tumor				
R0	549 100%	550 100%	98 18%	97 18%
R1	1 0%	1 0%	1 0%	0 0%

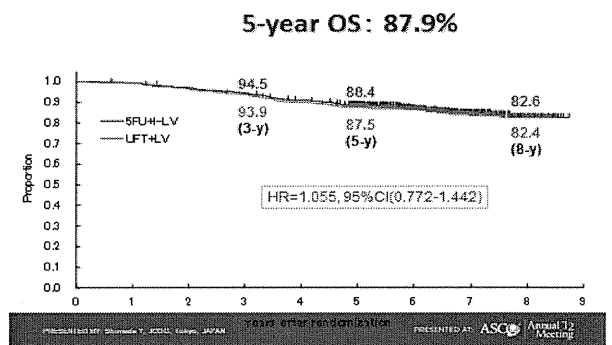
Adverse Event (N=1,084)

AE (Grade3/4)	Arm A (N=544)	Arm B (N=540)
Leucocyte	1.3%	0.2%
Neutrophils	8.4%	1.5%
Hemoglobin	0.7%	1.3%
Total bilirubin	0.2%	1.1%
AST	0.2%	5.6%
ALT	0.7%	8.7%
Hypokalemia	1.1%	1.5%
Anorexia	4.0%	3.7%
Diarrhea	9.6%	8.5%
Nausea	2.8%	3.1%
Vomiting	1.3%	1.3%
Hand-foot syndrome	1.5%	0.2%
Febrile neutropenia	0.4%	0%

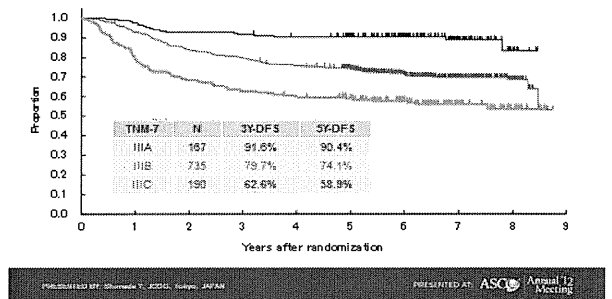
Disease-free Survival (N=1,092)



Overall Survival (N=1,092)



Disease-free Survival by Stage (N=1,092)



Conclusions

- Post-operative adjuvant chemotherapy with oral uracil / tegafur plus leucovorin demonstrated to be non-inferior to intravenous 5-FU plus levofolinate in DFS. (HR 1.02, 91.3% CI, 0.84-1.23, P=0.0236)
- Uracil / tegafur plus leucovorin should be an oral option of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer patients.
- Five-year OS (87.5%) is favorable to 69.6% in NSABP C-06, possibly due to Japanese D3 dissection and upstaging with meticulous lymph nodes examination.

3) 結果 1: 有害事象では静注群に好中球減少が、経口群に肝機能異常が多く認められた。

消化器毒性は両群で同様であった。手足症候群は両群とも低値であった。

- 4) 結果 2: 主評価項目である DFS は 72 ヶ月の追跡期間において両群合わせて 3 年 DFS 78.6%、5 年 DFS 74.0%であり、静注群と経口群の DFS での非劣性は検証された。HR 1.016 (91.3%CI 0.838-1.232, 片側 P=0.0236) であった。
- 5) 結果 3: 生存期間においても同様に非劣性を確認できた。5 年 OS は両群合わせて 87.9%であり、極めて良好であった。
- 6) 結果 4: TNM-7 による stage 分類と DFS の追加検討では IIIa/b/c の 5 年 DFS は 90.4%/74.1%/58.9%となり、次期治療戦略について重要な情報となった。IIIa における手術療法の意義、IIIc におけるオキサリプラチン補助療法の意義を検証する必要性が示唆された。
- 7) 結論: 経口剤 UFT/LV の静注 5-FU/L-LV の StageIII 大腸癌における DFS での非劣性が検証された。経口抗がん剤 UFT/LV が標準治療の選択肢のひとつであると結論された。良好な 5 年生存割合については手術療法やリンパ節郭清・診断が貢献している可能性が考えられた。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、再発高危険群であるリンパ節転移陽性症例の再発抑制に確実な治療法を確立することは極めて重要な臨床課題である。従来国内では、経口抗がん剤が経験的に使用され、不適切な低用量投与や、2 年間という長期間内服が根拠無く実施されていた。少なくともエビデンスレベル 1 といえる無作為化比較試験で検証された科学的事実ない。このため、国際的に確立された術後補助療法の標準的治療法を適切に実施できるようにするとともに、経口抗がん剤によ

る治療法も静注療法と臨床的に劣ることがない事実 (Disease-free survival で劣らない) を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るために JCOG0205 を実施し、UFT/LV の非劣性を証明できた。

症例登録開始 3 年 9 ヶ月で予定症例数の登録を完遂できたことは特記すべきであり、本研究参加者の熱意を実感できるものである。症例調査票や追跡調査の提出も極めてよく遵守されており、質の高い臨床試験が行われた。

最近、海外 NSABP C-06 試験、MOSAIC 試験、NSABP C-07 試験などの新たな臨床試験成績が報告された。しかし、優れた手術成績を持つ我が国での術後補助化学療法の評価は極めて重要である。同じく中間解析結果が報告された国内 NSAS-CC での直腸癌における UFT 単独療法が手術単独群と比較して有意に DFS や OS で優れたという結果は、本研究と同様に国内臨床試験の推進を大いに後押しする成績と考える。今回 0205 試験での DFS や OS の数値も海外試験成績に劣らない優れた成績が報告されたことも手術療法の重要性を支持する成績である。

2011 年 3 月から症例登録を開始された JCOG0910 は順調に症例登録が実施されており、胃癌 ACTS-GC で検証された S-1 の術後補助療法での有用性が大腸癌においても確認されるか大いに期待される。

さらに、国内臨床環境において、9 割の大腸癌患者が外科医により抗がん剤治療を受けている現状がある。本研究班は外科医を中心として腫瘍内科医との協調により臨床試験を安全に実施し、標準治療を広めている。このことは癌治療の均てん化の視点からも極めて重要なことと考える。

本研究で構築された臨床試験グループにより、臨床試験成績の国内一般臨床へのスムーズな導入が可能となり、実地臨床現場での医療レ

ベルの向上に貢献できると考える。

E. 結論

国内における大腸がん術後補助療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験 JCOG0205 試験を実施し、予定症例数 1,101 例の登録を完遂し UTF/LV が標準治療の選択肢のひとつであることを検証した。JCOG0910 (CAPS) 試験では順調に登録登が進捗している。

F. 健康危険情報

0205 試験では治療関連死亡はない。0910 試験で 1 例の最終投与 30 日以内死亡が報告されている。JCOG 安全性情報ガイドラインに準拠して報告している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 14:104-111, 2010
2. Yamaguchi T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Long-Term Outcome of Metachronous Rectal Cancer Following Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg* 14:500-505, 2010
3. Kok-Yang Tan, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers – multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases. *Langenvecks Arch Surg* 395: 545-549, 2010
4. Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Onouchi S, Moriya Y .: A Case of advanced rectal adenocarcinoid tumor with long-term survival. *Jpn J Clin Oncol* 40(7): 690-693, 2010
5. Akishima-Fukasawa Y, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, Moriya Y, Kondo T, Kanai Y, Hirohashi S.: Significance of PGP9-5 expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 134: 71-79, 2010
6. Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y.: Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. *Int J Colorectal Dis* 26(1) 79-87 2010
7. Kusters M, Moriya Y, Harm J.T. Rutten, Cornelis, J.H. van de Velde.: Total Mesorectal Excision and Lateral Pelvic Lymph Node Dissection. Rectal cancer : International Perspectives on Multimodality Management. Humana Press (出版社) , 2010
8. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y.: MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *American Association for Cancer Research(AACR)*, 3(11) 1435-42 , 2010
9. Yamada Y, Arao T, Matumoto K, Guqta V, Tan W, Fedynyshyn J, Nakajima T E, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, NishinoK.: Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Science*, 101(8): 1886-1890, 2010
10. Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y. Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and

- metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 65: 467-471, 2010
11. Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, Gupta V, Tan W, Febynyshyn J, Nakajima T.E, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Nishio K. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci* 101: 1886-1890, 2010
 12. Nakajima T.E, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Adypocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 101: 1286-1291, 2010
 13. Hamaguchi T, Doi T, Nakajima T.E. Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Fuse N, Ohtsu A, Matsumoto S, Takahashi M, Matsumura Y. Phase I Study of NK012, a Novel SN-38 Incorporating Micellar Nanoparticle, in Adult Patients with Solid Tumors. *Clinical Cancer Research* 16: 5058-5066, 2010
 14. Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiuchi H, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol* 11: 853-860, 2010
 15. Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. *Int J Colorectal Dis* 2011, 26(1): 79-87.
 16. Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y, The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011, 67:587-596.
 17. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-Term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach. *Digestive Surgery* 2011, 28: 404-409.
 18. Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of case. *Asian J Endosc Surg* 2011, 4: 178-180.
 19. Moriya Y. Intersphincteric resection for very low rectal cancer. R.Schiessel and P. Metzger (eds), Inters phincteric resection of low rectal tumors, Springer New York, in press
 20. Shimada Y. Liver resection for colorectal metastases: Is there an age

- limit? The Japanese perspective. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2011, 7: 187-190.
21. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Nakano A, Nakamura K, Shibata T, Fukuda H, Moriya Y; Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A Phase I/II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus mitomycin C in patients with clinical Stage II/III squamous cell carcinoma of anal canal (JCOG0903: SMART-AC). *Jpn J Clin Oncol.* 2011, 41(5):713-7.
 22. Kato K, Inaba Y, Tsuji Y, Esaki T, Yoshioka A, Mizunuma N, Mizuno T, Kusaba H, Fujii H, Muro K, Shimada Y, Shirao K. A multicenter phase-II study of 5-FU, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX6) in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011, 41(1):63-8.
 23. 森谷亘皓, 島田安博, 濱口哲弥(JCOG 大腸がんグループ 国立がん研究センター中央病院): 大腸癌の外科治療に関するわが国の臨床試験, 特集 いま必要な外科治療に関する臨床試験の最新知識, 臨床外科 66: 610-616, 2011
 24. 森谷亘皓, 赤須孝之, 藤田 伸, 山本聖一郎, 稲田 涼, 高和 正.: 6. 下部直腸癌側方リンパ節転移の治療 -JCOG0212から JCOG XXへ -, 直腸癌治療の最近の動向, 日本外科学会雑誌, 112(5): 325-329, 2011
 25. Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer.* 2012, 130(10):2359-65.
 26. Hori N, Iwasa S, Hashimoto H, Yanai T, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Murakoshi K, Yokote N, Yamamoto H, Shimada Y. Reasons for avoidance of bevacizumab with first-line FOLFOX for advanced colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 Mar 14. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s10147-012-0398-4
 27. Yoshino T, Yamazaki K, Hamaguchi T, Shimada Y, Kato K, Yasui H, Boku N, Lechuga MJ, Hirohashi T, Shibata A, Hashigaki S, Li Y, Ohtsu A. Phase I study of sunitinib plus modified FOLFOX6 in Japanese patients with treatment-naive colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012, 32(3):973-9.
 28. Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y, Mizunuma N, Lee PH, de Gramont A, Goldberg RM, Rothenberg ML, Andre T, Brienza S, Gomi K. Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two asian studies and four western studies. *Clin Colorectal Cancer.* 2012, 11:127-137.
 29. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G,

- Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(1):1-29.
30. Horita, Y., Yamada, Y., Kato, K., Hirashima, Y., Akiyoshi, K., Nagashima, K., Nakajima, T., Hamaguchi, T., Shimada, Y., Phase II clinical trial of second-line FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: AVASIRI trial. *Int J Clin Oncol*, 2012; 17(6): 604-609.
31. Shimada, Y., II. Postoperative adjuvant chemotherapy for colon cancer. 2. Oxaliplatin combination does not help better treatment outcome. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012; 39(11): 1646-1649.
32. Sugihara, K., Ohtsu, A., Shimada, Y., Mizunuma, N., Gomi, K., Lee, P.-H., de Gramont, A., Rothenberg, M.L., André, T., Brienza, S., Goldberg, R.M. Analysis of neurosensory adverse events induced by FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian studies and four Western studies. *Cancer Medicine*, 2012; 1(2): 198-206.
33. Arai, Y., Ohtsu, A., Sato, Y., Aramaki, T., Kato, K., Hamada, M., Muro, K., Yamada, Y., Inaba, Y., Shimada, Y., Boku, N., Takeuchi, Y., Morita, S., Satake, M. Phase I/II Study of Radiologic Hepatic Arterial Infusion of Fluorouracil Plus Systemic Irinotecan for Unresectable Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. *J Vasc Interv Radiol*, 2012 ; 23(10): 1261-1267.
34. Ogawa, K., Ueno, T., Kato, K., Nishitani, H., Akiyoshi, K., Iwasa, S., Nakajima, T.E., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Hosokawa, A., Sugiyama, T., Shimada, Y. A retrospective analysis of periodontitis during bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 2012; DOI: 10.1007/s10147-012-0478-5.
35. Shimada, Y. Chemotherapy and molecular-targeted treatment for unresectable hepatic metastases: a Japanese perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012; 19(5): 515-522.
36. Iwasa, S., Yamada, Y., Kato, K., Goto, A., Honma, Y., Hamaguchi, T., Shimada, Y. Long-term Results of a Phase II Study of S-1 plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*, 2012; 32(9): 4157-4161.
37. Ishiguro, M., Mochizuki, H., Tomita, N., Shimada, Y., Takahashi, K., Kotake, K., Watanabe, M., Kanemitsu, Y., Ueno, H., Ishikawa, T., Uetake, H., Matsui, S., Teramukai, S., Sugihara, K. Study protocol of the SACURA trial: a randomized phase III trial of efficacy and safety of UFT as adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *BMC Cancer*, 2012; 12(1): 281.
38. Yamada, Y., Yamaguchi, T., Matsumoto, H., Ichikawa, Y., Goto, A., Kato, K., Hamaguchi, T., Shimada, Y. Phase II

- study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs*, 2012; 30(4): 1690-1696.
39. Yanai, T., Iwasa, S., Hashimoto, H., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y., Yamamoto, H., Successful rechallenge for oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2012; 32(12): 5521-5526.
40. Iwasa, S., Nakajima, T.E., Nagashima, K., Honma, Y., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y., Lack of association of proteinuria and clinical outcome in patients treated with bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2013; 33(1): 309-316.
41. Hashimoto, H., Iwasa, S., Yanai, T., Honma, Y., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y., Namikawa, K., Tsutsumida, A., Yamazaki, N., Yamamoto, H., A Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Vitamin K1 Ointment for the Treatment of Patients with Cetuximab-induced Acneiform Eruption. *Jpn J Clin Oncol*, 2013; 43(1): 92-94.
2. 学会発表
1. Shimada, Y., Hamaguchi, T., Moriya, Y., Saito, N., Kanemitsu, Y., Takiguchi, N., Ohue, M., Kato, T., Takii, Y., Sato, T., Tomita, N., Yamaguchi, S., Akaike, M., Mishima, H., Kubo, Y., Mizusawa, J., Nakamura, K., Fukuda, H. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofofolinate in patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results of Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0205). ASCO: #3524, 2012.6 Chicago
2. 外池祐子、濱口哲弥、澤田亮一、笹木有佑、庄司広和、本間義崇、岩佐 悟、高島淳生、沖田南都子、加藤 健、山田康秀、島田安博。 当院における高齢者切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の治療成績。 第 77 回大腸癌研究会: O1-11, 2012 7 月 東京
3. 高張大亮、久保義郎、長谷和生、池田 聡、森脇俊和、植竹宏之、濱田 円、前原喜彦、濱口哲弥、島田安博。 高齢者大腸癌患者（76 歳以上上限なし）に対する抗癌剤治療の現状調査～大腸癌研究会 化学療法プロジェクト～。 第 77 回大腸癌研究会: O1-25, 2012 7 月 東京
4. 高和 正、赤須孝之、大城泰平、山本聖一郎、伊藤芳紀、山田康秀、濱口哲弥、藤田伸、島田安博、森谷亘皓。 高度局所進行直腸癌に対する Oxaliplatin Based 術前化学放射線療法の有用性。 第 77 回大腸癌研究会: O2-10, 2012 7 月 東京
5. 金光幸秀、島田安博、中村健一、水澤純基、長谷和生、伴登宏行、福永 睦、杉原健一、尾嶋 仁、正木忠彦、土田明彦、工藤進英、藤井正一、木村秀幸、益子博幸。 臨床病期 III 期大腸癌に対する術後補助化学療法の第 III 相試験 (JCOG0205) 。 第 50 回日本癌治療学会: PD13-05, 2012 10 月 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 書籍 (H22年度)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長谷和生、上野秀樹	大腸癌の診断と治療方針.	幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊編	今日の消化器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	510-513
上野秀樹、橋口陽二郎、長谷和生	5. 大腸癌手術後のサーベイランス	杉原健一編	ガイドラインサポートハンドブック 大腸癌「大腸癌治療ガイドライン2009年版」	医薬ジャーナル社	大阪	2010	189-194
伊藤雅昭、角田祥之、甲田貴丸、齋藤典男、	3大腸がんにおけるPET/CT診断、A. 大腸がん診断、1診断と治療	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	118-121
齋藤典男	6直腸がんに対する治療方針、B. 大腸がん治療、1診断と治療	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	128-130
齋藤典男、	4低位前方切除、ハルトマン手術、2手術、	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	158-167
伊藤雅昭、齋藤典男、	5肛門近傍の下部直腸がんに対する手術ー腹会陰式直腸切断術と内肛門括約筋切除を伴う直腸切除術ー、2手術	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	168-184
伊藤雅昭、齋藤典男、山本聖一郎、伴登宏行、瀧井康公、久保義郎、平井孝、森谷亘皓	3. 大腸がんフォローアップにおける経済効果の評価	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW	日本メディカルセンター	東京	187-195	2010

齋藤祐輔、岩下明德、工藤進英、小林広幸、清水誠治、多田正大、田中信治、鶴田修、津田純郎、平田一郎、藤谷幹浩、 <u>杉原健一</u> 、武藤徹一郎	微小大腸病変の取り扱い	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW2010	日本メデikalセンター	東京	2010	123-132
岡志郎、田中信治、金尾浩幸、 <u>杉原健一</u> 、武藤徹一郎	大腸腺腫に対する大腸内視鏡治療後の局所遺残再発と穿孔例の実態に関する多施設共同研究（多施設アンケート調査より）	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW2010	日本メデikalセンター	東京	2010	161-169
植竹宏之、 <u>杉原健二</u>	Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法	杉原健一編集	大腸癌ガイドラインサポートハンドブック	医薬ジャーナル	東京	2010	133-134
<u>斉田芳久</u>	ステント留置術（悪性狭窄に対する拡張術）	斉藤裕輔、田中信治、渡邊聡明	大腸疾患診療のStrategy	日本メデikalセンター	東京	2010	283-288
<u>岡島正純</u> 、檜井孝夫、池田 聡、恵木浩之、吉満政義、徳永真和	アクセス方法と機器開発	北野正剛、木村泰三	消化器単孔式腹腔鏡下手術	南山堂	東京	2010	27-36

研究成果の刊行に関する一覧表 雑誌 (H22年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, <u>Moriya Y.</u>	Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma.	J Gastrointest Surg	14	104-111	2010
Yamaguchi T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Long-Term Outcome of Metachronous Rectal Cancer Following Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis	J Gastrointest Surg	14	500-505	2010
Kok-Yang Tan, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Improving prediction of lateral node spreada in low rectal cancers - multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases	Langenvecks Arch Surg	395	545-549	2010
Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Onouchi S, <u>Moriya Y.</u>	A Case of advanced rectal adenocarchinoid tumor with long-term survival.	Jpn J Clin Oncol	40(7)	690-693	2010
Akishima-Fukasawa Y, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, <u>Moriya Y</u> , Kondo T, Kanai Y, Hirohashi S	Significance of PGP9-5 expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma	Am J Clin Pathol	134	71-79	2010
Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, <u>Moriya Y</u> , Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y	MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening	American Association for Cancer Research(AACR)	3(11)	1435-144 2	2010

Shiomi A, Ito M, <u>Saito N</u> , <u>Ohue M</u> , Hirai T, <u>Kubo Y</u> , <u>Moriya Y</u> .	Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers.	Int J Colorectal Dis.	26(1)	79-87	2010
Yamada Y, Arao T, Matumoto K, Gupta V, Tan W, Fedynyshyn J, Nakajima T E, <u>Shimada Y</u> , Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, <u>Moriya Y</u> , Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Nishino K	Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer	Cancer Science	101(8)	1886-1890	2010
盛口佳宏, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓.	直腸癌骨盤内再発に対するの反復手術で長期生存を得られた1例,	日本臨床外科学会雑誌	71(1)	169-173	2010
山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 舟田知也, 稲田 涼, 森谷亘皓.	前方切除後の結腸嚢再建術	手術	64(10)	1525-1530	2010
Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, <u>Shimada Y</u>	Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy.	Cancer Chemother Pharmacol	65	467-471	2010
Nakajima T.E, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shimada Y</u> .	Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer	Cancer Sci	101	1286-1291	2010

Muro K, Boku N, <u>Shimada Y</u> , Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiuchi H, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K.	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer	Lancet Oncol	11	853-860	2010
高梨以美、齊藤聖宏、江口真里子、須藤剛、 <u>佐藤敏彦</u>	肛門扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法例の検討	臨床放射線	55	1121-1128	2010
須藤剛、石山廣志朗、矢吹皓、盛直生、井上亨悦、千葉真人、井川明子、渡邊利広、藤本博人、鈴木由美、菅原亮、齊藤智美、小林由佳、松田美樹子、池田栄一、 <u>佐藤敏彦</u> 、飯澤肇	大腸癌術後補助化学療法としてのCapecitabine投与例の有害事象の検討	癌と化学療法	37	1729-1733	2010
Tsujimoto H, Ueno H, Hashiguchi Y, Ono S, Ichikura T, <u>Hase K</u>	Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer	Oncology Letters	1	119-125	2010
Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shimazaki H, <u>Hase K</u>	Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer.	American Journal of Surgical Pathology	34	454-462	2010
Hashiguchi Y, <u>Hase K</u> , Ueno H, Mochizuki H, Kajiwara Y, Ichikura T, Yamamoto J	.Prognostic significance of lymph nodes examination in colon cancer surgery-clinical application beyond the simple measurement	Annals of Surgery	251	872-881	2010
Ueno H, hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shinto E, Shimazaki H, Kurihara H, Mochizuki H, <u>Hase K</u>	Proposed objective criteria for “grade 3” in early invasive colorectal cancer.	American Journal of Clinical Pathology	134	312-322	2010