

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

| 整理番号 | 技術名 | 適応症等 | 医薬品・医療機器等情報 | 申請医療機関 ※1 | 保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」) | 保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る一部負担金※2」) | 保険外併用療養費分に 係る一部負担金※2 | 先進医療技術審査部会 | | | | 先進医療会議 | | その他 (事務的対応等) | |
|------|------------------------|----------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|--------------|-----|-----------|------|--------|------|-----------------|-----|
| | | | | | | | | 審査担当構成員(敬称略) | | | | 総評 | 事前評価 | | 総評 |
| | | | | | | | | 主担当 | 副担当 | 副担当 | 技術委員 | | | | |
| 154 | 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法 | 家族性大腸腺腫症 | ・バイアスピリン (バイエル薬品株式会社) | 京都府立医科大学附属病院 (認定臨床研究審査委員会) | 4千円 | 11万9千円 | 5万千円 | 真田 | 佐藤 | 伊藤 (陽) | 後藤田 | 適 | 山口 | 適 | 別紙1 |

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B119）

評価委員 主担当： 真田
副担当： 佐藤 副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： 後藤田

| | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療の名称 | 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法 |
| 申請医療機関の名称 | 京都府立医科大学附属病院 |
| 医療技術の概要 | <p>家族性大腸腺腫症はがん抑制遺伝子である APC の変異による常染色体優性遺伝の疾患で、40 歳台で 50%、放置すれば 60 歳頃にはほぼ 100%大腸がんを発症する。本国の全人口における頻度は 1:17,400 と推測されている。本疾患患者に対する大腸がんの発症を抑制する唯一の治療法は 20 歳台に大腸をすべて摘除することである。しかしながら、患者の生活の質(QOL)が著しく低下する問題が発生する。このため、薬剤を用いることにより治療法の選択肢を増やし、就職や出産などライフステージに合わせて手術時期を遅らせるなどの手段を開発することは先進性があると考えられた。</p> <p>本試験は家族性大腸腺腫症患者を対象とし、有効な大腸がんの発症抑制法の実用化(保険収載)に繋がる最終的なエビデンス構築を目的として、低用量アスピリン腸溶錠(100 mg/day)を投与することによる 5.0 mm 以上の大腸ポリープ発生割合の減少を指標として、多施設による単一介入臨床試験にて有効性を検証する。</p> <p>○主要評価項目：2 年間の 5.0 mm 以上のポリープの発生割合の累積割合(8 ヶ月目、16 ヶ月目、24 ヶ月目)</p> <p>○副次評価項目：1) 2 年間の累積高度異型、がん、最大ポリープ発生個数、2) 2 年間の累積 5.0 mm 以上のポリープの発生個数と切除個数、3) 8 ヶ月目と 24 ヶ月目の 5.0 mm 以上大腸ポリープ発生割合の差、4) 大腸全体の腫瘍の増減、5) 盲腸、脾彎曲部、下部直腸で複数枚の写真撮影を行い、写真判定委員会において投与前後の 5.0 mm 未満の腺腫の増減をブラインド条件下で判定、6) 上部消化管腫瘍の増減(胃腺腫、十二指腸腺腫)、7) 有害事象の有無、8) がんや密生型への移行など重症化患者割合、9) 介入期間の大腸外科的手術の有無(大腸がんの発生や密生型への移行など重症化の指標になるため)、10) 観察期間中の他臓器がんの発生者数、11) 介入による病理学的組織変化(背景粘膜および大腸ポリープ組織)</p> |

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | ○予定試験期間：jRCT 公表日～2025 年 9 月 30 日 （症例登録期間：jRCT 公表日～2022 年 9 月 30 日） ○目標症例数：200 例 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|

【実施体制の評価】 評価者： 真田

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--------------------------|----|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | | | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 主要評価項目の設定に関して、国際的な評価の方向性やイベントの評価困難などの諸条件を勘案した事情は理解できると判断し「適」とした。 | | | | | |

【実施体制の評価】 評価者： 後藤田

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|----|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input checked="" type="checkbox"/> | 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | | | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 評価項目設定に関して、やむを得ない理由は理解しました。しかし、将来のアスピリンによる腫瘍抑制効果の保険収載を目指すのであれば、少なくとも主要評価項目は advanced adenoma 発生割合にしていきたい。 | | | | | |

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--------------------------|----|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> | 適 | ・ | <input type="checkbox"/> | 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | | | | |
| 同意手続き・説明内容、補償内容、ともに適切であると判断した。被験者が参加を撤回し服薬中止となった場合の健康被害がほぼ考えられないこと、16 歳以上が参加可能であるが、その場合の本人の参加意思の確認について別紙照会事項のとおり確認したところ、回答は納得できるものであった。 | | | | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | | | | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤（陽）

| | | |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 照会事項に対して適切に改訂がなされたため、いずれも適と評価した。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【1～16の総評】

| 総合評価 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
| 予定症例数 | 200 例 | | 予定試験期間 | JRCT 公表日～2025 年 9 月 30 日（症例登録期間：JRCT 公表日～2022 年 9 月 30 日） |
| 実施条件： 一部「不適」と指摘されている評価項目の設定に関し、将来のアスピリンによる腫瘍抑制効果をより直接的に評価する重要性を踏まえ、本技術で副次評価項目となっている advanced adenoma 発生割合等についても適切にデータの収集・解析を行い公表するよう努めて頂きたい。 | | | | |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） | | | | |

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

2021年 10月 13日

所属・氏名： 京都府立医科大学付属病院 消化器内科 武藤倫弘

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 低用量アスピリン療法によって、手術時期を遅らせるなどの手段を開発することは先進性がある。しかし、主要評価項目が「2年間の5.0 mm以上のポリープの発生割合の累積割合」では、放置すれば60歳頃にはほぼ100%大腸癌を発症し、唯一の予防法が大腸全摘術であるとの事実とあまりに解離がある。つまり、5.0 mm以上の大腸ポリープ発生割合の減少が、大腸癌減少あるいは大腸全摘術の回避に繋がることを明確に示すべきである。

低用量アスピリン療法の介入による最終目的は大腸癌予防であり結果的に結腸温存であると思われる。主要評価項目を大腸癌発生割合や結腸温存率、少なくとも advanced adenoma 発生割合としてはどうか。変更しないのであればその理由について、科学的根拠を明確に記載いただきたい。

【回答】

貴重なコメントをいただき、感謝申し上げます。

ご指摘の様に、低用量アスピリン療法の介入による最終目的は大腸がん予防であり、結果的に結腸温存であります。主要評価項目と最終目標との乖離に関して説明をいたします。FDA(アメリカ食品医薬品局)がFAP(家族性大腸腺腫症)の新薬承認に「臨床的有用性」の指標を求めたことを受けて、InSiGHT(国際遺伝性消化管がん学会)は病期分類システムの開発を行うことにしました(引用文献1)。ここではポリープの数と大きさによりFAPの病期/Stage分類を試み、病期分類には5段階の数字(0~4)が用いられ、病期に応じた治療法として5段階のアルファベット(A~E)を示しました(添付図)。この表では advanced adenoma が見つかった時点で手術適応となっていますが、論文(引用文献1)の discussion では「高度異形成が検出された患者を自動的に Stage 4 に分類するかどうかは、複数の専門家が集まる会議の場で議論し、合意を得る必要があると、審査員 26 人中 15 人が述べた」と限界に関しても書かれています。

FAPにおきましては、散発性大腸腫瘍の患者よりもっと細かく病期を分類することにより、推奨される観察間隔や外科的切除の基準を決めていこう、そして down staging による治療評価をしていこう、という動きが起きています(引用文献1)。我々の試験を題材にして例を挙げると、5 mm 以下のポリープのみとなった Stage 0 からアスピリンを用いてその増

大を抑制し、Stage 3,4 に病期を上げないことにより結腸温存を目指す、ということになります。

ご指摘のような主要評価項目も我々の試験の運営委員会で提案されましたが、将来的な FDA での承認を得るためにも、InSiGHT 病期分類システムに対応できる主要評価項目が選択されました。

InSiGHT Polyposis Staging System- Colon



| Stage* | Polyp Description | Clinical Intervention | | Comments: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | <20polyps, all<5mm | (A) | Repeat Colonoscopy In 2years | Biopsy at baseline to confirm histology; polyp removal discretionary (not clearly indicated) |
| 1* | 20-200polyps most <5mm, none>1cm | (B) | Repeat Colonoscopy 1 year | Some would consider colectomy, especially when polyp count high |
| 2* | 200-500 polyps,<10 that are>1cm | (C) | Repeat colonoscopy 1 year Polypectomy preferred | Removal of large polyps clearly necessary when done to postpone surgery Alternative would be to consider surgery |
| 3* | 500-1000polypsor any Number if thereare10- 50 that are >1cm and amenable to complete polypectomy | (D) | Repeat Colonoscopy 6- 12 months or consider colectomy | Removal of large number of larger polyps defensible, but only when clear reasons to delay surgery |
| 4 | >1000 polyps and/or any Polyps grown to confluence and not amenable to simple polypectomy; any invasive cancer | (E) | Colectomy Proctocolectomy clearly indicated within 3months to a year | Any decision to delay surgery must be highly individualized and based on compelling circumstances |

* Presence of High-Grade Dysplasia Warrants Upstaging of Patient to Stage 4.

Patients who cannot be allotted a particular stage (e.g. patients with mix polyposis) call for an external discussion in a multidisciplinary specialty team.

なお、大腸腺腫における大腸発がんのリスクと最も関係の強い因子は、大腸ポリープの直径であり、直径が大きくなるほど、確実に発がんリスクは高くなることは、検討の結果コンセンサスの得られている知見かと考えております。(引用文献 2)。

また、ご指摘のあった望ましい主要評価項目にできないやむを得ない理由を以下に述べます。

本試験は単群介入試験であり、比較対照は、historical control である J-FAPP Study IV のプラセボ群になります。この J-FAPP Study IV における主エンドポイントは 5.0 mm 以上のポリープをすべて摘除した後、8 ヶ月後の大腸内視鏡検査における 5.0 mm 以上のポリープの発生の有無としており、このデータを用いることにしています。大腸内視鏡検査で用いるスネアのシースの直径は 2.5 mm であり、5.0 mm の診断は、シースの直径の 2 倍として判断することができるため、内視鏡検査においても最も客観的に測定できるサイズと考えています。

8ヶ月ごとの大腸内視鏡検査による大腸ポリープ積極的治療を実施している患者では、大腸がん発生頻度は極めて少なく、従って、結腸手術する患者もほとんどおりません。別途、FAP患者に対して積極的に大腸ポリープを摘除する介入を行った試験(J-FAPP Study III)では、222人の患者において、5年間の介入結果で手術をした症例はわずか5人(2.3%)でした。また、その試験でも advanced adenoma(10mm以上腺腫、高度異型腺腫、がん)発生割合も極めて低かったため、それらをエンドポイントとして試験を実施するのは困難と考えました。

ご指摘のあった望ましい主要評価項目が正当なご指摘であることは、我々も共通の認識としております。こちらにある、そうできないやむを得ない理由は上記(後半の記載)に示しましたが、我々の試験の運営委員会においても科学的な検討(前半の記載)を行い、ご指摘の評価項目を副次評価項目としてしっかりと検討することにしております(試験実施計画書36ページ)。

13.2 副次評価項目(一部抜粋)

- ・2年間の累積高度異型、がん、最大ポリープ発生個数
- ・がんや密生型への移行など重症化患者割合
- ・介入期間の大腸外科的手術の有無
- ・介入による病理学的組織変化(背景粘膜および大腸ポリープ組織)

現在の主要評価項目が代替となった理由は以上でございます。

どうぞよろしくお願い申し上げます。

引用文献

- 1) Lynch PM, Morris JS, Wen S, *et al.* A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; **84**: 115–125.e4.
- 2) Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, *et al.* Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies. *Gastroenterology*. 2020;**158**: 875-883.e5.

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

2021年 10月 26日

所属・氏名： 京都府立医科大学付属病院 消化器内科 武藤倫弘

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 被験者による同意の撤回が認められています。同意の撤回があった場合の、急な服薬中止による健康被害の恐れはないでしょうか。もしある場合、それを避けるためにどのような手段をお考えでしょうか。

【回答】

本研究で用いる試験薬は、現在臨床でも用いられているバイアスピリン（低用量アスピリン腸溶解錠 100 mg/日）です。現在、進行中の大腸癌予防試験（J-CAPP StudyII）においても内視鏡などの検査がある場合、1週間前から投薬が休止しますが、現在のところ約 4500 例において、それによる健康被害はありません。また、主な薬理作用としてシクロオキシゲナーゼの阻害作用や血小板の機能阻害作用がありますが、これらの阻害作用を中断しても、本研究の対象患者においてはリバウンドなどの重篤な副作用が生じる可能性は極めて低いと考えられます。以上の理由により急な服薬中止による健康被害の恐れはないと考えております。

なお、バイアスピリンを大腸がん予防目的ではなく抗血栓薬として用いている場合には、休薬は慎重に行う必要がありますが、そのような患者は除外基準に抵触し、本試験の対象にはなりません。

2. 未成年者の場合、研究参加・撤回とも、代諾で行うこととなっています。

(1) 研究参加については未成年者本人のアセントがあることが前提と理解してよろしいでしょうか。

(2) 撤回の場面で、本人が研究継続希望、代諾者が撤回という場合、どのようになるでしょうか。来年4月からは成人年齢が18歳に引き下げられるのでこれが問題となるのは最大でも2年間ですが、気になりましたので教えてください。

【回答】

(1) 本試験では、16歳以上の男女が参加できるようにしていますので、ご指摘のように、未

成年者でも本人の同意があることを前提としております。その上で、未成年のため保護者の同意も得るようにしています。

(2)16歳以上は代諾者の選定も含め一般的に意思決定能力があると思われ、代諾者は本人と信頼関係があるのが前提であり、その前提に立てば、意見が割れる場合はあくまで相談し同意か撤回かどちらかに答えを出していただくことになります。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

2021年 10月 26日

所属・氏名： 京都府立医科大学付属病院 消化器内科 武藤倫弘

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. モニタリング体制について、研究計画書においてはモニタリング担当者が直接閲覧をすることが記載されていますが、「モニタリングに関する手順書」では、モニタリング体制に記載されている担当者は中央モニタリングのみを行うとされています。各施設において誰がモニタリングを行うのか明確にしてください。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。ご指摘のように試験実施計画書の42ページ、項目「20.2. 直接閲覧」にモニタリングの記載がございます。正確に記載するために以下の但し書きを設けさせていただきます。

「ただし、モニタリングに関して当該研究は中央モニタリングを実施するため、オンサイトモニタリングが必要な場合のみ担当者が施設に訪問し直接閲覧にて確認する。」

以上

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

| 先進技術としての適格性 | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療 の 名 称 | 家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等) | <input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普 及 性 | <input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 保険収載にあたっては、本技術により外科治療を必要とする病変の発生が確実に抑制されることを示す必要がある。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：「主要評価項目を大腸癌発生割合や結腸温存率、少なくとも advanced adenoma 発生割合としてはどうか」という問いかけに対して、研究者より回答があったが、一応受け入れられるものと判断して適とした。 |

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

適応症：家族性大腸腺腫症

内容：本試験は家族性大腸腺腫症患者を対象とし、有効な大腸がんの発症抑制法の実用化(保険収載)に繋がる最終的なエビデンス構築を目的として、低用量アスピリン腸溶錠 (100 mg/day、商品名：バイアスピリン、バイエル社) を投与することによる 5.0 mm 以上の大腸ポリープ発生割合の減少を指標として、多施設による単一介入臨床試験にて有効性を検証する。

(先進性)

家族性大腸腺腫症はがん抑制遺伝子である APC の変異による常染色体優性遺伝の疾患で、40 歳台で 50%、放置すれば 60 歳頃にはほぼ 100%大腸がんを発症する。本国の全人口における頻度は 1:17,400 と推測されている。本疾患患者に対する大腸がんの発症を抑制する唯一の治療法は 20 歳台に大腸をすべて摘除することである。しかしながら、患者の生活の質(QOL)が著しく低下する問題が発生する。このため、薬剤を用いることにより治療法の選択肢を増やし、就職や出産などライフステージに合わせて手術時期を遅らせるなどの手段を開発することはこれからの治療を先取りする先進性があると考えられた。低用量アスピリンは抗血栓剤、抗凝固剤としての利用のみが認められている。本特定臨床研究の主要評価項目は 2 年間の 5.0 mm 以上ポリープの発生者割合の累積割合で、主な副次評価項目は有害事象の有無などである。これまでに我々の行った短期低用量アスピリンの成果であるが、家族性大腸腺腫症に対する低用量アスピリン (100 mg/日) を 8 ヶ月間用いると(J-FAPP IV Study)、大腸腫瘍の増大リスクが 6 割減少するという結果が得られている。そこで、今回検討する長期における効果の持続と副作用の評価を加えることにより、低用量アスピリンに FAP 疾患での重症化の抑制に係る効能追加をしたい。

(概要)

本試験は有効な大腸がんの発症抑制法の実用化(保険収載など)に繋がる最終的なエビデンス構築を目的とする。多施設単一介入臨床試験にて、家族性大腸腺腫症患者に対して、低用量アスピリン腸溶錠 (100 mg/day) を 2 年間投与することによる大腸ポリープ発生割合の減少に対する有効性と安全性を検証する。

(効果)

バイアスピリンにより抗炎症、抗酸化、Wnt シグナルの抑制のメカニズムが想定され大腸発生を抑制する可能性が考えられている。また、家族性大腸腺腫症に対するバイアスピリン (100 mg/日) を 8 ヶ月間用いた試験(J-FAPP IV Study)では大腸腫瘍の増大リスクが 6 割減少するという結果が得られている。したがって、本研究では、これに基づきバイアスピリン投与量を 100 mg/日、投与期間を 2 年間と設定し、家族性大腸腺腫症の大腸ポリープ重症化の抑制に係る効果が得られると考えている。

(先進医療にかかる費用)

2 年間で一人頭 174,400 円である。先進医療に係る費用は 4,160 円で、すべて研究者負担(研究費等)である。患者負担額は、保険外併用療養費分に係る一部負担金である 51,072 円である(3

割負担の場合)。本試験の参加者には、負担軽減費として試験薬服用開始時点で5,000円、8ヶ月目の大腸内視鏡検査終了時に5,000円を渡す。

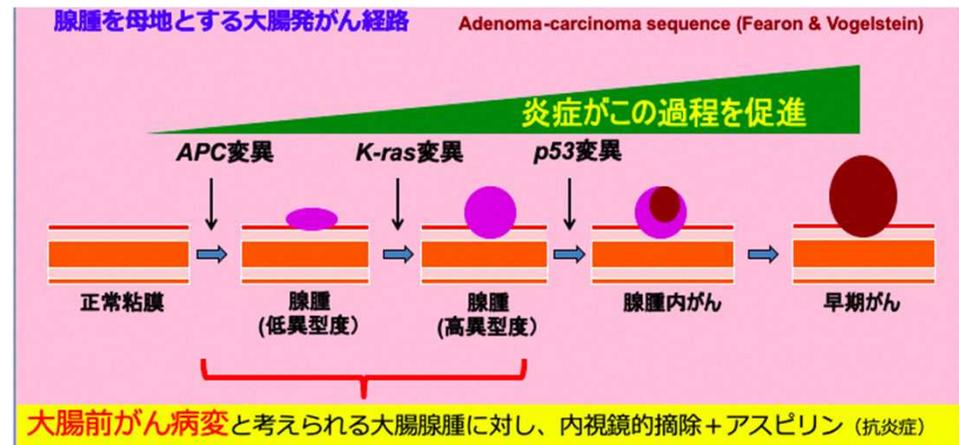
治療に付随して試験参加のための時間的拘束の負担がある。さらに試験薬服用により出血等の有害事象が発生するリスクを負担することとなる。

家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

根治的手術を希望しない家族性大腸腺腫症（FAP）患者に対して大腸ポリープを可能な限り
<目的> 摘除し、 加えてJ-FAPP IV試験で有用性が明らかになったアスピリンの服用を行うこと(J-FAPP V)により、FAP患者における重症化リスク（腫瘍サイズに相関するがん化など）を低減させる。

| | |
|---------------|----------------------------------------------|
| 試験名 (デザイン) | J-FAPP V Study (多施設による単一介入試験) |
| 対象疾患 | 5 mm以上の腺腫の摘除が終了したFAP患者 |
| 投与薬剤 | アスピリン腸溶錠 (100 mg/日) |
| 目標登録 症例数 | 200人 |
| 投与期間 | 2年間 |
| 主エンド ポイント | 2年間の5.0 mm以上ポリープの発生割合の累積割合（8ヶ月目、16ヶ月目、24ヶ月目） |

<作業仮説>



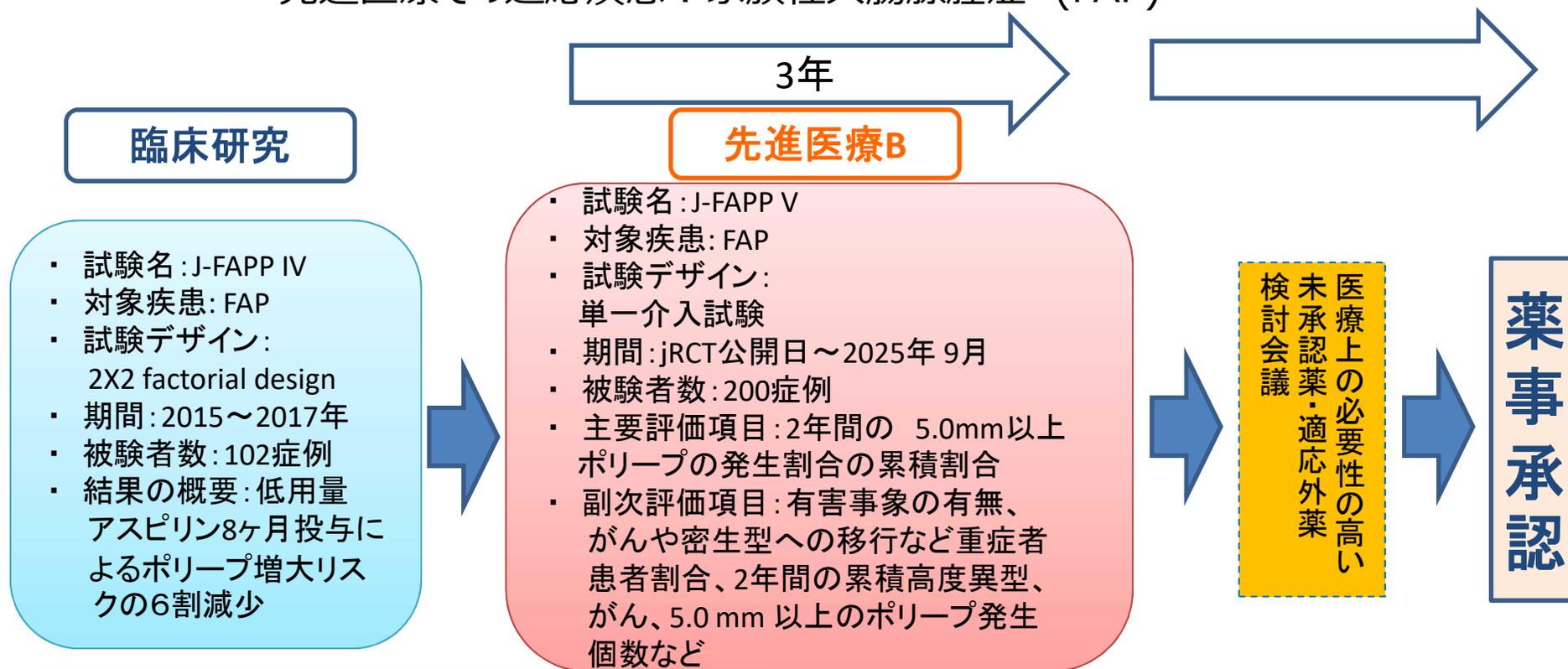
<大腸内視鏡頻度>



薬事承認までのロードマップ

試験薬：低用量アスピリン腸溶錠（製品名：バイアスピリン）

先進医療での適応疾患：家族性大腸腺腫症（FAP）



当該先進医療における

選択基準：5 mm以上の大腸腺腫内視鏡的の摘除が終了した大腸切除術を受けていないFAP患者。

除外基準：抗血栓剤、抗凝固剤を服用中の者や脳卒中の既往者 など

予想される有害事象：消化管粘膜傷害（胃痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、下血、貧血） など

FAPの現状

FAPは60歳までのがん発症率がほぼ100%

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）ただし、米国予防医療サービス対策委員会（USPSTF）はアスピリンの使用を**グレードBで推奨している**（50～59歳における心血管疾患および大腸がん予防のためのアスピリン使用）

進行中の臨床試験：（無）

【別添 1】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 京都府立医科大学付属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ いちょう会 石川消化器内科
- ・ 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター
- ・ 独立病院機構国立病院機構 岩国医療センター
- ・ 国立がん研究センター中央病院
- ・ 産業医科大学病院
- ・ 医療法人薫風会 佐野病院
- ・ 広島大学病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 石川県立中央病院
- ・ 大阪国際がんセンター
- ・ 愛知県がんセンター
- ・ 阪和住吉総合病院
- ・ 兵庫医科大学病院
- ・ 札幌医科大学附属病院
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 近畿大学病院
- ・ JCHO 群馬中央病院
- ・ 公益財団法人がん研究会 有明病院

【別添 2】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：家族性大腸腺腫症（FAP） 効能・効果：バイアスピリンにより抗炎症、抗酸化、Wnt シグナルの抑制のメカニズムが想定され大腸発生を抑制する可能性が考えられている。また、家族性大腸腺腫症に対するバイアスピリン（100 mg/日）を 8 ヶ月間用いた試験（J-FAPP IV Study）では大腸腫瘍の増大リスクが 6 割減少するという結果が得られている。したがって、本研究では、これに基づきバイアスピリン投与量を 100 mg/日、投与期間を 2 年間と設定し、家族性大腸腺腫症の大腸ポリープ重症化の抑制効果について安全性と有効性のデータ収集を行う。

【別添 3】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

○選択基準：以下のすべての基準を満たす患者を組み入れる。

- 1) 家族性大腸腺腫症患者。
- 2) 大腸切除術を受けていない（虫垂切除術を除く）。
- 3) 5.0 mm 以上の大腸ポリープを内視鏡的にすべて摘除され、5.0 mm 以上のポリープの残存がない者。
- 4) 16 歳以上 70 歳以下（性は問わない）

※本疾患は、未治療の場合、60 歳までにほぼ全員が大腸がんを発症するが、内視鏡的にポリープを徹底的に摘除している者においては 60 歳を過ぎても大腸がんが発生していない患者がいるため、70 歳まで参加可能としている。

- 5) 本試験への登録前に患者本人により文書にて同意が得られている。

○除外基準：以下のいずれかに該当する者は本試験に組み入れない。

- 1) 現在、抗血栓剤、抗凝固剤（商品名：バイアスピリン、バファリン、パナルジン、ワーファリン、ペルサンチンなど）を服用中の者。
- 2) 脳卒中（一過性脳虚血発作：TIA を含む）の既往者。
- 3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往者※。（ヘリコバクターピロリの除菌成功者でその後、潰瘍の S2 治癒が確認できている者は参加可能）

※胃潰瘍・十二指腸潰瘍治療既往者でないことの確認方法

問診で胃潰瘍、十二指腸潰瘍の既往を確認し、それらの既往がない

現在、空腹時痛などの症状がない

最も近い時期での上部消化管内視鏡検査または UGI の所見をなるべく把握する。

- 4) 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患を合併している者。
- 5) 出血傾向のある者、血小板数 10 万/ μ l 以下、白血球 3,000/ μ l 以下。
- 6) 参加時点で、進行性または治療が必要な悪性腫瘍を有する者。ただし、治癒切除できた者は受け入れ可能である。
- 7) 抗がん剤治療、放射線治療中の者。
- 8) アスピリン又はサリチル酸系製剤に対してアレルギーの既往のある者。
- 9) 妊娠中及び試験期間中に妊娠予定のある者。
- 10) 痛み止めなどのため NSAIDs を週 3 回以上服用している者。
- 11) これまでにポリープ縮小を目的にスリダクなどを服用していた場合、それを中止し 6 ヶ月経過していない者。
- 12) 喫煙者（加熱式たばこ含む）

※上記条件以外でも、バイアスピリン®取扱説明書にて慎重投与とされている下記のような条件に合致する者への参加呼びかけは慎重に行う。

- ・肝障害又はその既往歴のある患者

- ・腎障害又はその既往歴のある患者
- ・気管支喘息のある患者
- ・アルコールを常飲している患者

※)言葉の定義

「対象者」上記条件に合致する者。

「参加者」上記条件に合致して、インフォームドコンセントを得て、試験に参加した者。

【別添 4】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

2年間の5.0 mm以上ポリープの発生割合の累積割合（8ヶ月目、16ヶ月目、24ヶ月目）。

副次評価項目

- ・2年間の累積高度異型、がん、最大ポリープ発生個数
- ・2年間の累積5.0 mm以上のポリープの発生個数と切除個数
- ・8ヶ月目と24ヶ月目の5.0 mm以上大腸ポリープ発生割合の差
- ・大腸全体の腫瘍の増減
- ・盲腸、脾彎曲部、下部直腸で複数枚の写真撮影を行い、写真判定委員会において投与前後の5.0 mm未満の腺腫の増減をブラインド条件下で判定
- ・上部消化管腫瘍の増減（胃腺腫、十二指腸腺腫）
- ・有害事象の有無
- ・がんや密生型への移行など重症化患者割合
- ・介入期間の大腸外科的手術の有無（大腸がんの発生や密生型への移行など重症化の指標になるため）
- ・観察期間中の他臓器がんの発生者数。
- ・介入による病理学的組織変化（背景粘膜および大腸ポリープ組織）

注）低用量アスピリン療法の介入による最終目的は大腸がん予防であり結果的に結腸温存であるが、主要評価項目を大腸がん発生割合や結腸温存率、advanced adenoma 発生割合とせずこれらを副次評価項目とした理由は以下の通りである。

- i) 8ヶ月ごとの大腸内視鏡検査による大腸ポリープ積極的治療を実施している患者では、大腸がん発生頻度は極めて少なく、結腸手術する患者もほとんどいないため
- ii) FAP 患者に対して積極的に大腸ポリープを摘除する介入を行った試験（J-FAPP Study III）において advanced adenoma（10 mm 以上腺腫、高度異型腺腫、がん）発生割合が極めて低かったため
- iii) 本試験は単群介入試験であり、比較対照は、historical control である J-FAPP Study IV のプラセボ群になるため
- iv) InSiGHT（国際遺伝性消化管がん学会）の病期分類システムを用いた FDA（アメリカ食品医薬品局）の評価に対応できる主要評価項目としたいため

【別添5】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日～2025年9月30日

予定症例数：200例

既の実績のある症例数：2例（この2例で用いたタケルダは配合錠であり、今回試験で用いるバイアスピリンと全く同じ試験薬ではありませんが、1錠中にアスピリン 100mg とランソプラゾール 15mg が入っており、両者の同等性としては1錠中に入っているアスピリン量が 100mg と同じであり、服用方法（1日1回1錠）も同じであることが挙げられます。また両者の違いはランソプラゾールには胃酸分泌抑制作用があり、アスピリンの胃粘膜傷害抑制作用が期待されていますが、添付文書によると消化性潰瘍の頻度は不明となっています。）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

【設定根拠】

J-FAPP Study III-1、-2にて計算される5.0mm以上のポリープ発生頻度（8ヶ月ごとに全体の50%→残りの30%→さらに残りの17%に減少）より、内視鏡的摘除治療をしても、2年間では70%以上の対象者に5.0mm以上のポリープが発生すると推定される（8ヶ月で200人中100人（50%）に5.0mmのポリープが発生し、発生しなかった残りの100人の内、16ヶ月目には30人（30%）から新たに5.0mm以上ポリープが発生し、16ヶ月で5.0mm以上のポリープが発生しなかった70人の内12人（17%）から5.0mm以上のポリープが発生すると、2年間で142人（71%）から発生する）。J-FAPP Study IVにおいて、プラセボ群では8ヶ月経過により5.0mm以上のポリープはその50%に発生を認めた。一方、アスピリン投与群では8ヶ月経過により30%の対象者に5.0mm以上ポリープの発生を認めた。標準的治療では5.0mm以上のポリープは内視鏡的に摘除される。FAP患者においては、大腸ポリープのサイズにより最長8-12ヶ月の受診間隔にすることができる。無治療により2年間で70%以上のFAP患者に発生する5.0mm以上のポリープを50%の人数に減らすことができれば、摘除に必要なマンパワーを他の患者に再分配することができるため臨床的価値が高いと考えられる。アスピリン投与により期待される2年間累積発生割合50%の95%信頼区間幅を15%以内にするために必要な症例数をClopper-Pearsonの正確法により計算すると、182例の場合に95%信頼区間が0.425～0.575となり、その上限は58%となる。

なお、症例数が200例の場合の上記95%信頼区間は、0.429～0.571であり、脱落症例なども考慮して本研究の対象者数は200名とした。

【実施可能性】

J-FAPP Study III-1の登録状況は222人おり、J-FAPP study III-2は129人登録（2020年12月時点）している。これら登録者にお声がけする。また関東と関西の2つの患者会からも応援もいただき、予定期日には症例登録を終了できる見込みが高い。

【別添6】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

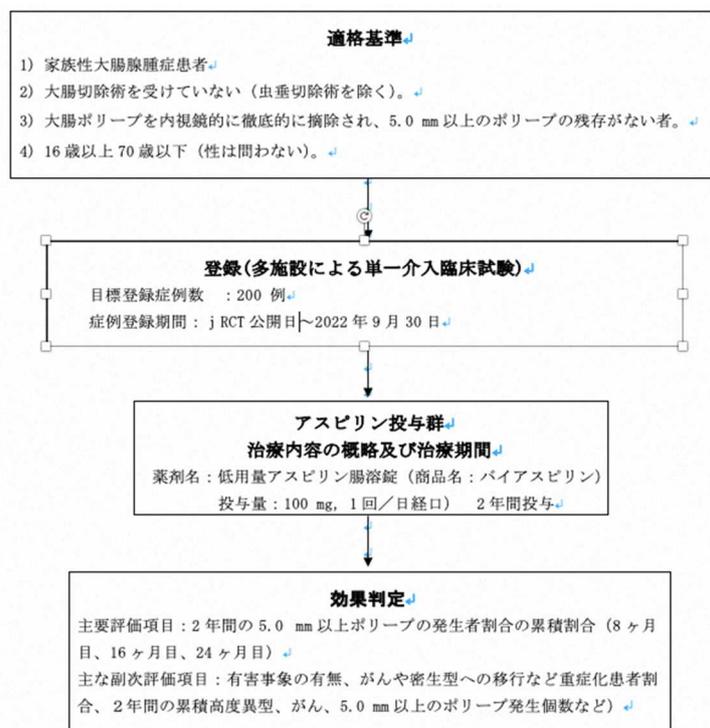
<試験デザイン>

多施設による単一介入臨床試験

<薬剤名、投与量、投与方法、投与日>

参加者は低用量アスピリン腸溶錠を1日1回、1錠（100 mg 錠）を朝食後に服用し、服用日誌に服用状況を記入する。服用は、朝食後とするが、飲み忘れたら、昼食後、夕食後でも可とする。ただし、前日に飲み忘れた分を翌日、まとめて2錠は服用しない。服用期間は2年間。

<方法>



(1) 試験の手順

- ①大腸内視鏡検査にて 5.0mm 以上の腺腫がすべて摘除できた患者に対して、大腸内視鏡検査終了後 3 ヶ月以内に参加を呼びかけて、同意を得て、登録する。
- ②登録後 1 週間以内に低用量アスピリンを 1 年分（12 シート）手渡す。
- ③手渡し後、翌日から試験薬の服用を開始し、服用日誌に必要事項を記入する。
- ④服用 1 ヶ月目、3 ヶ月目に来院し、採血と診察にて毒性の評価を行う（1 ヶ月目、3 ヶ月目ともに大腸内視鏡検査は行わない）。原則、8 ヶ月ごとに受診するが、病状に応じて随時の受診も可とする。
- ⑤参加者は、1 ヶ月毎、服用日誌と服用後の 1 ヶ月分の使用済み PTP シートを事務局に送付する。

⑥8ヶ月目に低用量アスピリンを1年分(12シート)手渡す。

⑦8ヶ月目、16ヶ月目、24ヶ月目に大腸内視鏡検査を行い、参加前と同様の写真撮影を行う。

- ・大腸内視鏡検査は、8ヶ月目、16ヶ月目、24ヶ月目の±3ヶ月以内に実施する。
- ・大腸内視鏡検査の7日前から試験薬は中止する。再開は、内視鏡医の指示に従う。
- ・大腸内視鏡検査時に5.0mm以上の大腸ポリープはすべて摘除して回収し、組織検査を行う。通常診療と同様に、5.0mm以下のポリープの摘除も可とする。
- ・試験参加中の大腸内視鏡検査はすべて動画を録画する。

<経過観察方法>

1ヶ月ごと24ヶ月間、事務局より参加者に返信用封筒と翌月の服用日誌、数ヶ月おきにニュースレターを送付する。服用した空のPTPシート、服用忘れの錠剤、前月の服用日誌を返信用封筒に入れて事務局に送り返す。このように参加者と事務局は定期的な連絡を取り合い、受容性を確認する。もしも、服用できていなかったり、問題が発生したりした場合には、速やかに主治医に連絡する。有害事象急送の必要のある事項については、主治医に連絡すると同時に研究責任医師もしくは研究分担医師より事務局に有害事象報告を行う。

<同意取得後、症例登録から治療開始までの期間及び治療開始の許容範囲>

投与前大腸内視鏡検査終了後、1週間後から試験薬の服用を開始する。

<入院、外来の状況>

大腸内視鏡検査については、各施設の方針に従い、外来、入院のどちらでも可とする。試験薬服用中は外来治療とする。

【別添7】「家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療名及び適応症：家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器系の内科または外科）・不要 |
| 資格 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要 ただし、大腸内視鏡による腫瘍および出血の処置とアスピリンの投与の経験とする。 |
| 当該技術の経験症例数 注1) | 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> ただし、大腸内視鏡による腫瘍および出血の処置とアスピリンの投与の経験について助手又は術者として2例以上の経験を有すること。 |
| その他（上記以外の要件） | |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器系の内科または外科）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：非常勤を含め2名以上。うち、日本内視鏡学会専門医1名以上。 |
| 他診療科の医師数 注2) | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：消化器外科2名以上かつ内科2名以上 （ただし、緊急時搬送可能病院との連携がある場合は不要） |
| その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等） | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> |
| 病床数 | 要（ ）床以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 注）本技術は外来処置のため |
| 看護配置 | 要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> |
| 当直体制 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> |
| 緊急手術の実施体制 | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 ただし緊急時搬送可能病院との連携体制があれば不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> |
| 他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等） | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：入院施設や緊急手術体制のない医療機関の場合、緊急時搬送可能病院との連携体制が必要 |
| 医療機器の保守管理体制 | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | 審査開催の条件： |

| | |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 医療安全管理委員会の設置 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要（ 症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等） | 特になし |
| Ⅲ. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他（上記以外の要件） | |

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

薬事承認までのロードマップ

試験薬：低用量アスピリン腸溶錠（製品名：バイアスピリン）
先進医療での適応疾患：家族性大腸腺腫症（FAP）

3年

臨床研究

- ・ 試験名：J-FAPP IV
- ・ 対象疾患：FAP
- ・ 試験デザイン：
2X2 factorial design
- ・ 期間：2015～2017年
- ・ 被験者数：102症例
- ・ 結果の概要：低用量アスピリン8ヶ月投与によるポリープ増大リスクの6割減少

先進医療B

- ・ 試験名：J-FAPP V
- ・ 対象疾患：FAP
- ・ 試験デザイン：
単一介入試験
- ・ 期間：jRCT公開日～2025年9月
- ・ 被験者数：200症例
- ・ 主要評価項目：2年間の5.0mm以上ポリープの発生割合の累積割合
- ・ 副次評価項目：有害事象の有無、がんや密生型への移行など重症者患者割合、2年間の累積高度異型、がん、5.0mm以上のポリープ発生個数など

- ・ バイアスピリンの製販企業であるバイエル社に協力を相談予定
- ・ 関連学会から要望予定

医療上の必要性の高い
未承認薬・適応外薬
検討会議

薬事承認

当該先進医療における

選択基準：5mm以上の大腸腺腫内視鏡的の摘除が終了した大腸切除術を受けていないFAP患者。

除外基準：抗血栓剤、抗凝固剤を服用中の者や脳卒中の既往者など

予想される有害事象：消化管粘膜傷害（胃痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、下血、貧血）など

FAPの現状

FAPは60歳までのがん発症率がほぼ100%

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）ただし、米国予防医療サービス対策委員会（USPSTF）はアスピリンの使用を**グレードBで推奨している**（50～59歳における心血管疾患および大腸がん予防のためのアスピリン使用）

進行中の臨床試験：（無）