

先進医療合同会議(令和3年11月4日)
(第104回先進医療会議、第124回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

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 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
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)	京都市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	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担を求められることができる。

※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、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)
- (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
 - (3) 未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの

○ 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 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、脾弯曲部、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	・	不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・	不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）				
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	・	不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・	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	・	不適
5. 補償内容	<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。）				
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。）				

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。

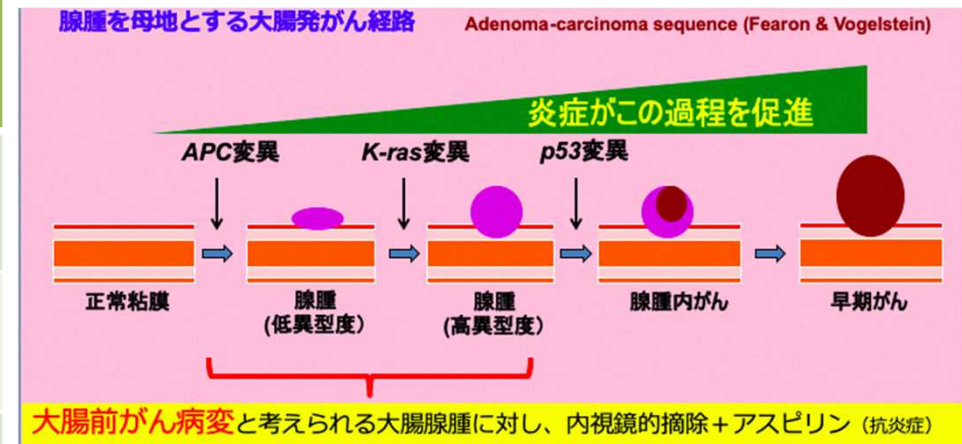
治療に付随して試験参加のための時間的拘束の負担がある。さらに試験薬服用により出血等の有害事象が発生するリスクを負担することとなる。

家族性大腸腺腫症患者への低用量アスピリン療法

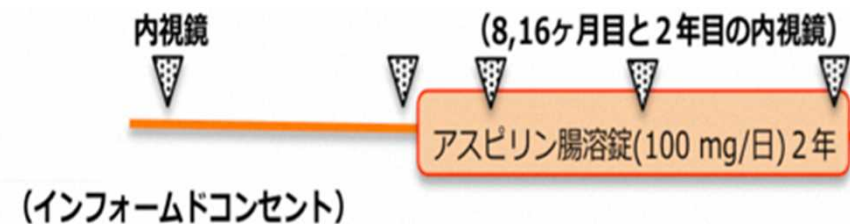
<目的> 根治的手術を希望しない家族性大腸腺腫症（FAP）患者に対して大腸ポリープを可能な限り摘除し、加えてJ-FAPP IV試験で有用性が明らかになったアスピリンの服用を行うこと（J-FAPP V）により、FAP患者における重症化リスク（腫瘍サイズに相関するがん化など）を低減させる。

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）



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：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）