

201438096A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 武藤 倫弘

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター室長 武藤 倫弘が実施した平成26年度「大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務総括成果報告

大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究	1
-----------------------------------	---

武藤 倫弘

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 臨床試験統括および薬効メカニズム検索	
- J-FAPP Study IVに関する研究 -	9
武藤 倫弘	
2. 臨床試験実施およびデータ管理	
- J-FAPP Study IIIに関する研究 -	14
石川 秀樹	
3. 試験デザイン及び統計解析	
- 大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット研究 -	18
鈴木 貞夫	
4. 臨床試験実施およびデータ管理	
- J-FAPP Study IVに関するパイロット研究 -	22
中島 健	
5. 臨床試験実施および新規がん化学予防剤の抽出に関する研究	25
高山 哲治	

III. 学会等発表実績	28
--------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	34
-----------------	----

大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究

研究代表者 武藤倫弘 所属名 独立行政法人 国立がん研究センター  
がん予防・検診研究センター  
役職名 室長

研究要旨

FAP 患者の手術拒否例において大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除は大腸がんの発生を予防することを示唆するデータを得た。そのため、本試験においては、多施設研究において 5 mm 以下の腸ポリープに対する内視鏡的徹底的摘除 (J-FAPP Study III) を実施し、その介入期間の大腸手術の有無を評価することとした。現在、総数 217 人がエントリーされた。さらにそのエントリー後に、アスピリン/5-aminosalicylic acid 製剤といったがん化学予防剤候補物質を組み合わせる二重盲検無作為割付臨床試験 (J-FAPP Study IV) を行う計画を立案した。本年度は、研究組織構築が完成し、その組織内でプロトコルの確認承諾が得られた。また、研究推進に必須な周辺領域に関わる研究として、FAP 患者における小腸腺腫及びがんの発生頻度を検討したが、大腸外病変として小腸腺腫を高率に有することが明らかとなった。一部に高度異形腺腫も認められることから、発がんポテンシャルを有すると考えられた。

分担研究者

武藤倫弘 国立がん研究センター  
がん予防・検診研究センター  
室長  
石川秀樹 京都府立医科大学 特任教授  
鈴木貞夫 名古屋市立大学 教授  
中島健 国立がん研究センター中央病院  
医員  
高山哲治 徳島大学 教授

に行なうことが目的である。そのため、FAP の腺腫を可能な限り摘除することで大腸がん発生を予防/遅延出来るかの臨床介入試験を実施している (J-FAPP III)。更には、アスピリンや潰瘍性大腸炎治療薬投与による FAP の腺腫抑制効果を二重盲検無作為割付臨床試験で評価する計画が進行中である (J-FAPP IV)。また、本試験の困難例及び大腸以外の臓器における本研究の影響の検討など、研究推進に必須な周辺領域に関わる研究も合わせて行う。さらに、次の化学予防臨床研究につながるような候補物質を基礎研究やドラッグリポジショニング研究より選出することを目的としている。

A. 研究目的

大腸がん予防における、大腸腺腫の内視鏡的摘除の安全性/有用性の立証と、化学予防薬開発に繋がるエビデンス構築を、大腸がん超高危険度群である家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) 患者集団を対象

## B. 研究方法

### (1) 臨床試験統括および薬効メカニズム検索 (J-FAPP Study IV に関する研究)

本年度の成果として本試験のプロトコールは別紙にて添付した。5-ASA 製剤 (ペンタサ 2 g/日)、アスピリン腸溶錠 (100 mg/日) およびプラシボ投与による 2×2 factorial design を用いる。大腸腺腫摘除効果の評価試験である J-FAPP Study III 参加患者で、6 mm 以上の腺腫の摘除が終了し、経過観察の大腸内視鏡検査が半年ごとになった者 100 人に 8 ヶ月間の介入を行う。介入期間内に摘除した 6 mm 以上の大腸腺腫数、大腸 3 部位における 6 mm 未満の大腸ポリープ増減、がん化学予防剤による有害事象の有無をエンドポイントとしている。

### (2) 臨床試験実施およびデータ管理

#### (J-FAPP Study III に関する研究)

対象者は、16 歳以上の FAP である。大腸を手術していない者、または、大腸の一部を手術したが大腸は 10 cm 以上残存している者である。

試験方法は単一介入研究であり、徹底的に大腸腺腫を内視鏡的に摘除する。密生型に移行したり、腸管の癒着などで内視鏡観察が困難になったりすることにより、内視鏡での経過観察が困難になった場合は、強く手術を受けることを勧める。内視鏡的に 5 mm より大きいポリープをすべて摘除できたと考えた場合、追跡期間へと移行する。追跡期間は 5 年である。目標参加者数は 200 名である。主エンドポイントは、介入期間の大腸手術の有無とする。副エンドポイントは、有害事象 (穿孔、出血、大腸がん死、それ以外の死亡)、大腸発がん、粘膜内がん、内視鏡的治療困難腫瘍の有無である。

アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症剤の摂取は制限せず、エントリーがある程度進んだ時点で、エントリー者の中で同意を得た者に対して、J-FAPP Study IV を行う。

### (3) 試験デザインおよび統計解析 (大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット研究)

2001 年 9 月から 2012 年 1 月までに担当医師を受診して、手術を拒否し、内視鏡的ポリープ摘除を希望した患者に対し大腸内視鏡検査では全大腸を観察した。ポリープ摘除は形態と大きさに応じてポリペクトミーまたは EMR を行い、まれに ESD を用いた。モノポーラスネアまたはバイポーラスネアを用いて高周波電流を通じて摘除した。追跡期間は手術拒否後の初回の大腸内視鏡検査日から最近の大腸内視鏡検査日までの日数とした。対象者の総追跡人年より、岩間らの報告 (Iwama T. *et al.* Int J Clin Oncol. 2004 Aug;9:308-16) を用いてポアソン分布を前提とした「R」のスク립トで信頼区間を計算した。

### (4) 臨床試験実施及びデータ解析

#### (J-FAPP Study IV に関するパイロット研究)

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) を合併した FAP 患者 6 名 (男性: 女性 = 1 : 1) に対し、ペンタサ錠 (4 g/day) を 6 ヶ月間投与し、有害事象の有無および投与前後の腸ポリープ変化を写真判定にて評価した。

#### <写真判定の方法>

無作為にモニター 2 台に薬剤投与前後の写真を映し出し、大腸内視鏡熟練者 3 名のうち 2 名以上の所見が一致したものを最終判定とした。3 名の判定が異なるものは「不変」に分類した。

### (5) 臨床試験実施および新規がん化学予防剤の抽出 (FAP 患者における小腸腺腫及びがんの発生頻度の検討)

FAP 患者を対象にカプセル内視鏡検査 (PillCam, SB3, ギブニイメージング) を施行し、小腸におけるポリープ (腺腫) やがんの数、大きさ及び病理組織学的評価を行った。また、1 cm 以上のポリープに関しては、ダブルバル

ン小腸内視鏡検査を行い、内視鏡治療を行うとともに病理組織学的評価を行った。さらに、FAP患者におけるAPC遺伝子を解析し、小腸病変との関係性を評価した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。

### C. 研究結果

#### (1) 臨床試験統括および薬効メカニズム検索 (J-FAPP Study IV に関する研究)

プロトコルに関しては班員によるプロトコル会議(10月)を経て、参加施設との全体会議を行う(11月)ことにより、どの施設でも施行可能な状況/条件を検討し、最終的なプロトコルを完成することができた。薬剤の供与に関しては、アスピリン(バイエル薬品)からの供与とペンタサ(杏林製薬)からの供与を進めている。エントリーの期間は2015年5月から2016年4月末までの1年間を予定している。

#### (2) 臨床試験実施およびデータ管理 (J-FAPP Study III に関する研究)

京都府立医科大学倫理審査委員会において本試験プロトコルは審査され、2012年9月26日に承認が得られ、UMINへの登録(ID: UMIN000009365)の後、2012年11月24日よりエントリーが開始された。

現在までに20施設にて総数217人がエントリーされた。

#### (3) 試験デザインおよび統計解析 (大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット研究)

FAP患者は90人であり、来院時の年齢は18歳から68歳、平均30.9歳(標準偏差11.5)、男性46人であった。内視鏡検査回数は最少2回、最多19回、平均8.7回(標準偏差3.5)であった。ポリープ摘除数は最少10個、最多2,155個、平均618.9個(標準偏差489.1)であった。累積総ポリープ摘除数は55,701個であった。追跡期間は最短286日、最長4,145日(11.4年)、平均1968日(5.4年、標準偏差985)、総追跡人年484.9人年であった。対象者の総追跡人年484.9人年より、99%信頼区間は0.000~0.109となり、岩間らの報告の「10年で12%」の発がん率をまたいでいないため、1%有意で岩間らのデータより低値と判断した。

#### (4) 臨床試験実施及びデータ解析

##### (J-FAPP Study IV に関するパイロット研究)

明らかにペンタサに起因する重篤事象はなかったが、高熱例とWBC低下例を経験した。写真判定の結果、ペンタサの投与による明らかな大腸ポリープ数の減少やサイズの減少は認められなかった。

#### (5) 臨床試験実施および新規がん化学予防剤の抽出 (FAP患者における小腸腺腫及びがんの発生頻度の検討)

FAP患者25例を対象に小腸カプセル内視鏡検査を行ったところ、16例(64%)にポリープ(腺腫)を認めた。腺腫数は2~120個であり、平均40.3±14.6個であった。大きさは、1~30mmであった。いずれも腺腫であり、このうち高度異形腺腫を1例(大きさ30mm)認めた。がんは認められなかった。APC変異は15例で調べており、このうち9例(60%)に変異を認めた。

### D. 考察

#### (1) 臨床試験統括および薬効メカニズム

## 検索 (J-FAPP Study IV に関する研究)

アスピリンのような副作用の良く分かっている廉価な薬剤をドラッグリポジショニングによってがん化学予防薬として検証することは、厚生労働行政の政策形成において間接的に活用されうるものと考えられる。

本試験を介したがん化学予防薬の開発により、内視鏡的大腸腺腫の摘除の頻度を軽減することができれば、内視鏡的大腸腺腫の摘除 (J-FAPP Study III) という手法の実用化も相乗的に進むと考えられる。

広くは本研究を遂行することにより、がん予防介入試験の基盤 (組織およびプロトコルひな形) が整備されることが期待される。

## (2) 臨床試験実施およびデータ管理 (J-FAPP Study III に関する研究)

FAP 患者において、大腸全摘手術を回避したり、時期を遅らせたりすることが出来れば、手術による下痢/腸閉塞/デスマイド発生などを防いで QOL の改善が期待される。さらには内視鏡的に摘除できる大きな腺腫をなくしたのち、小さな腺腫を薬剤にて抑制することは内視鏡の検査間隔をのぼし、人的な労力を削減するとともに、医療経済的な削減にも意義のあるものに成ると考えられる。

## (3) 試験デザインおよび統計解析 (大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット研究)

大腸内視鏡検査にて腺腫を摘除して経過をみることのリスクとしては、内視鏡的治療による出血や穿孔、大腸がんの見落とし、急激な腺腫の増大による発がん、腺腫を経ない *de novo* がん発生の可能性などが考えられるが、現在までにそのような症例は認めていない。しかしながら、このデータは多施設の多くの医師に認知された方法ではないため一般化のためには、多施設の共同研究が必要であると考えられた。

## (4) 臨床試験実施及びデータ解析

## (J-FAPP Study IV に関するパイロット研究)

本試験で経験した症例のペンタサとの因果関係は明らかではないが、これまでの FAP+UC 症例の経過を加味すると本試験の半量 (2 g/日) ならば FAP 患者においてもペンタサは安全に使える可能性が考えられた。

## (5) 臨床試験実施および新規がん化学予防剤の抽出 (FAP 患者における小腸腺腫及びがんの発生頻度の検討)

FAP 患者の約 64% に小腸腺腫を認め、多い症例では 120 個以上の小腸腺腫を認めた。がんは認められなかったものの、高度異形腺腫が認められ発がんポテンシャルを有すると考えられた。APC と小腸病変との関係については、今後症例数を蓄積して検討するべきである。

## E. 結論

多施設研究において 5 mm 以下の腸ポリープに対する内視鏡的徹底的摘除を実施 (J-FAPP Study III) し、そのエントリー後に、アスピリン/5-aminosalicylic acid 製剤といったがん化学予防剤候補物質を組み合わせる二重盲検無作為割付臨床試験を開始する計画を立案し、本年度は、研究組織構築が完成し、その組織内でプロトコルの確認承諾が得られた。

FAP に対して、徹底的な大腸腺腫摘除を行う前向き介入研究のエントリーが完遂した。今後、内視鏡的治療困難腫瘍の症例を蓄積しつつ、5 年の追跡期間を完遂する予定である。さらに、大腸がん予防効果を高めるために、その集団に対してアスピリンなどの化学物質を用いた臨床試験を組み合わせる予定である。

FAP 患者では、大腸外病変として小腸腺腫を高率に有することが明らかとなった。一部に高度異形腺腫も認められることから、発がんポテンシャルを有すると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表（関連する業績を含む）

### 1. 論文発表

- 1) Fujimoto K, Fujii G, Sakurai H, Yoshitome H, Mutoh M, Wada M. Intestinal Peyer's patches prevent tumorigenesis in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56:43-8.
- 2) Shimizu S, Ishigamori R, Fujii G, Takahashi M, Onuma W, Terasaki M, Yano T, Mutoh M. Involvement of NADPH oxidases in suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activities by sesamol. *J Clin Biochem Nutr.* in press.
- 3) Takasu S, Fujii G, Takahashi M, Onuma K, Yamamoto M, Mutoh M. Candesartan suppresses intestinal carcinogenesis partly through inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 expression. *J Cancer Sci and Clin Res.* in press.
- 4) Mutoh M, Fujii G, Miyamoto S, Nakanishi R, Miura A, Sasazuki S. Colorectal cancer prevention by the way of drug repositioning. *Ulcer Res.* in press
- 5) Shimizu S, Fujii G, Takahashi M, Nakanaishi R, Komiya M, Shimura M, Noma N, Onuma W, Terasaki M, Yano T, Mutoh M. Sesamol suppresses cyclooxygenase-2 transcriptional activity in colon cancer cells and modifies intestinal polyp development in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54:95-101.
- 6) Komiya M, Fujii G, Takahashi M, Shimura M, Noma N, Shimizu S, Onuma W, Mutoh M. Bi-directional regulation between adiponectin and plasminogen activator-inhibitor-1 in 3T3-L1 cells. *IN VIVO*, 2014;28:13-19.
- 7) Horii M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y and Nakagama H. Pancreatic fatty infiltration serves as a risk factor for pancreatic cancer, independently of obesity and diabetes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014;5:e53.
- 8) Mutoh M, Fujii G. Potential of drug repositioning for colorectal cancer prevention: Inhibition of colorectal polyp recurrence by aspirin. *BioIndustry* 2014;31:29-34.
- 9) Terasaki M, Mutoh M, Fujii G, Takahashi M, Ishigamori R, Masuda S. Potential ability of xanthophylls to prevent obesity-associated cancer. *World J Pharmacol* 2014;3:140-52.
- 10) Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo S, Matsuda T, Iimuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *GUT* 2014;63:1755-9.
- 11) Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo S, Sano Y, Hisabe T, Yahagi N, Saitoh Y, Igarashi M, Kobayashi K, Yamano H, Shimizu S, Tsuruta O, Inoue Y, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Uedo N, Shimokawa T, Ishikawa H, Sugihara K. Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1275-84.
- 12) Nakamura F, Saito Y, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T. Potential perioperative advantage of colorectal endoscopic submucosal dissection versus laparoscopy-assisted colectomy. *Surgical Endoscopy* 2015; 29: 596-606.
- 13) Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoi C, Matsuyama Y, Moriyasu F. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. *Gastric Cancer* 2014 in press



- 14) Sano Y, Fujii T, Matsuda T, Oda Y, Kudo S, Igarashi M, Iishi H, Kaneko K, Hotta K, Kobayashi N, Yamaguchi Y, Kobayashi K, Ishikawa H, Murakami Y, Shimoda T, Fujimori T, Ajioka Y, Taniguchi H, Ikematsu H, Konishi K, Saito Y, Yoshida S. Study design and patient recruitment of the Japan polyp study. *J Clin Trials* 2014;6:37-44.
- 15) Yao K, Doyama H, Gotoda T, Ishikawa H, Nagahama T, Yokoi C, Oda I, Machida H, Uchita K, Tabuchi M. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screening endoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study. *Gastric Cancer* 2014;17(4):669-79.
- 16) Yamada S, Doyama H, Yao K, Uedo N, Ezoe Y, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Saito Y, Muto M. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(1):55-63.
- 17) Yamada H, Kawado M, Aoyama N, Hashimoto S, Suzuki K, Wakai K, Suzuki S, Watanabe Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol.* 2014;24:370-8.
- 18) Hishida A, Wakai K, Naito M, Suma S, Sasakabe T, Hamajima N, Hosono S, Horita M, Turin TC, Suzuki S, Kairupan TS, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe I, Uemura H, Kubo M, Tanaka H; J-MICC Study Group. Polymorphisms of genes involved in lipid metabolism and risk of chronic kidney disease in Japanese - cross-sectional data from the J-MICC study. *Lipids Health Dis.* 2014; 14:13:162.
- 19) Hara M, Nakamura K, Nanri H, Nishida Y, Hishida A, Kawai S, Hamajima N, Kita Y, Suzuki S, Mantjoro EM, Ohnaka K, Uemura H, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Associations between hGGG1 Ser326Cys polymorphism and increased body mass index and fasting glucose level in the Japanese general population. *J Epidemiol.* 2014;24:379-84.
- 20) Katsuura-Kamano S, Uemura H, Arisawa K, Yamaguchi M, Hamajima N, Wakai K, Okada R, Suzuki S, Taguchi N, Kita Y, Ohnaka K, Kairupan TS, Matsui D, Oze I, Mikami H, Kubo M, Tanaka H. A polymorphism near MC4R gene (rs17782313) is associated with serum triglyceride levels in the general Japanese population: the J-MICC Study. *Endocrine.* 2014;47:81-9.
- 21) Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *J Epidemiol.* 2013;23:139-45.
- 22) Inoue A, Okamoto K, Takayama T, et al. B-RAF mutation and accumulated gene methylation in aberrant crypt foci (ACF), sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) and cancer in SSA/P. *Br J Cancer* 2015; 112(2):403-12.
- 23) Ohmoto T, Yoshitani N, Nishitsuji K, Takayama T, Yanagisawa Y, Takeya M, Sakashita N. CD44-expressing undifferentiated carcinoma with rhabdoid features of the pancreas: Molecular analysis of aggressive invasion and metastasis. *Pathol Int* 2015, in press.
- 24) Okada Y, Miyamoto H, Takayama T, et al. Biomarkers for predicting the efficacy of anti-epidermal growth factor receptor antibody in the treatment of colorectal cancer. *Digestion.* 2014;89(1):18-23.
2. 学会発表
- 1) 今井俊夫、打屋尚章、藤井 元、武藤倫弘、高橋真美。ラット若齢期乳腺に対する高脂肪食の影響と発がん促進 第61回日本実験動物学会、札幌 (2014年5月15-17日)

- 2) 寺崎 将、三上 唯、濱崎祐輔、前田紗菜恵、加藤雄也、武藤倫弘、増田園子。大腸がん幹細胞におけるビタミンD受容体の機能解析 日本ビタミン学会第 66 回大会、姫路 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 3) 武藤倫弘。がん化学予防剤を用いた予防介入試験の集団への適用。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 4) 尾沼若奈、中西るり、藤井 元、清水聡美、石ヶ守里加子、武藤倫弘、高橋真美、今井俊夫、深井文雄。腸前がん病変由来細胞の長期培養方法の確立。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 5) 清水聡美、石ヶ守里加子、藤井 元、小宮雅美、中西るり、尾沼若奈、矢野友啓、武藤倫弘。ゴマ由来成分 sesamol によるアラキドン酸カスケード及び PGE<sub>2</sub> 関連分子の抑制。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 6) 浅井大智、小林亜里子、中西るり、藤井 元、清水聡美、尾沼若奈、石ヶ守里加子、武藤倫弘、高橋 智、若林敬二。ポンカン果皮粉末による azoxymethane 誘発 F344 ラット大腸 aberrant crypt foci 生成の抑制。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 7) 今井俊夫、打屋尚章、高橋真美、藤井 元、武藤倫弘。高脂肪食による乳腺発がん促進に関与する発現遺伝子の探索。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014 年 6 月 13-14 日)
- 8) Inoue A, Obayashi K, Ogasawara F, Nakamura A, Ueno T, Fujii G, Mutoh M, Kuhara S, Tashiro K. Effect of cytokines on human primary hepatic stellate cell. the FEBS-EMBO 2014 congress, Paris, France (30 August - 4 September 2014).
- 9) 高橋真美、石ヶ守里加子、藤井 元、武藤倫弘、今井俊夫。マウス膵臓発がんモデルにおける A<sup>+</sup>アレルによる発がん促進とそのメカニズム。第 1 回 NCGM-NCC 研究所合同リトリート、つくばみらい市 (2014 年 9 月 1-3 日)
- 10) 今井俊夫、打屋尚章、武藤倫弘、藤井 元、高橋真美。乳腺組織に対する高レプチン血症の影響。第 29 回発癌病理研究会、いわき市 (2014 年 9 月 1-3 日)
- 11) 武藤倫弘、中西るり、尾沼若奈、清水聡美、藤井 元。炭酸脱水素酵素による腸発がん抑制。第 29 回発癌病理研究会、いわき市 (2014 年 9 月 1-3 日)
- 12) Mutoh M, Takahashi M, Ishigamori R, Shimizu S, Onuma W, Imai T, Fujii G. Inhibition of intestinal polyp formation in Min mice by acetazolamide. 第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)
- 13) Shimizu S, Ishigamori R, Fujii G, Takahashi M, Onuma W, Yano T, Mutoh M. Sesamol suppresses COX-2 transcriptional activity *via* inhibition of NADPH oxidases in colon cancer cells. 第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)
- 14) Onuma W, Fujii G, Shimizu S, Ishigamori R, Takahashi M, Imai T, Fukai F, Mutoh M. Long-term culture method for precancerous lesion-derived cells. 第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)
- 15) 高橋真美、石ヶ守里加子、藤井 元、武藤倫弘、今井俊夫。Agouti によるマウス膵臓発がん促進メカニズム。第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)
- 16) 今井俊夫、藤井元、武藤倫弘、高橋真美。高脂肪食によるラット乳腺発がんの促進に対する細胞接着分子の関与。第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)

- 17) 寺崎 将、武藤倫弘、増田園子。ビタミン D 受容体ノックダウンは大腸がん幹細胞様細胞の成長を阻害する。第 73 回日本癌学会総会、横浜 (2014 年 9 月 25-27 日)
- 18) 武藤倫弘。ドラッグリポジショニングによる大腸がん予防。第 42 回日本潰瘍学会、東京 (2014 年 10 月 31 日-11 月 1 日)
- 19) 谷中昭典、武藤倫弘。低線量放射線の長期暴露がマウス大腸科学発がんに及ぼす影響。第 42 回日本潰瘍学会、東京 (2014 年 10 月 31 日-11 月 1 日)
- 20) 武藤倫弘、藤井 元、高橋真美、中西るり、尾沼若奈、清水聡美。Acetazolamide による腸発がん抑制。第 8 回国際消化器病発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 21) 清水聡美、石ヶ守里加子、藤井 元、高橋真美、中西るり、尾沼若奈、矢野友啓、武藤倫弘。ゴマ由来成分セサモールによる腸発がん抑制機構 (第 2 報)。第 8 回国際消化器病発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 22) 尾沼若奈、藤井元、高橋真美、中西るり、石ヶ守里加子、清水聡美、深井文雄、武藤倫弘。Irsogladine maleate によるマウス腸発がん抑制効果。第 8 回国際消化器病発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 23) Shimizu S, Fujii G, Nakanishi R, Onuma W, Mutoh M, Yano T. Suppression of intestinal carcinogenesis in *Apc*-mutant mice by the citrus limonid limonin. The 38<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Nutrition Society of Australia. Tasmania, Australia (Nov. 26-28, 2014)
- 24) Suzuki S, Hosono A, Shibata K, Arai K, Tsujimura S, Oka K, Fujita H, Okamoto N, Kamiya M, Kondo F, Katagiri T, Wakabayashi R, Kojima M. The impact of serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations on bone density 第 25 回日本疫学会学術総会, 2015 年 1 月 21-23 日, 名古屋
- 25) 田中久美子、六車直樹、高山哲治。家族性大腸腺腫症における小腸内視鏡検査の有用性の検討。第 56 回日本消化器病学会大会「ワークショップ」。2014 年 10 月 26 日, 兵庫県神戸市。
- 26) 田中久美子, 六車直樹, 高山哲治, 佐藤康史, 加藤淳二。家族性大腸腺腫症における小腸病変の検討。第 2 回日本家族性大腸腺腫症研究会学術集会「シンポジウム」。2014 年 11 月 6 日, 東京。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
特になし。
  2. 実用新案登録  
特になし。
  3. その他  
特になし。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

臨床試験統括および薬効メカニズム検索  
- J-FAPP Study IV に関する研究 -

担当責任者 武藤倫弘 所属名 独立行政法人 国立がんセンター  
がん予防・検診研究センター  
役職名 室長

研究要旨

我々の研究グループは、家族性大腸腺腫症（FAP）患者を対象としたアスピリンによる二重盲検無作為割付臨床試験において、アスピリンが大腸腺腫の大きさを縮小する可能性を示した。また、FAP 患者の手術拒否例において大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除は大腸がんの発生を予防することを示唆するデータを得た。そのため、本試験（J-FAPP Study IV）においては、多施設研究において 5 mm 以下の腸ポリープに対する内視鏡的徹底的摘除を実施し、エントリー後に、アスピリン／5-aminosalicylic acid 製剤といったがん化学予防剤候補物質を組み合わせる二重盲検無作為割付臨床試験を開始する計画を立案した。本年度は、研究組織構築が終了し、その組織内でプロトコールの確認承諾が得られたため、各施設の倫理審査に移行中である。

A. 研究目的

家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis: FAP）は APC 遺伝子変異により大腸に多数の腺腫、更にはがんが生じる大腸がん超高危険度遺伝性疾患である。この大腸発がん機構は散発性大腸がんとは極めて類似していることから、FAP は発がん過程を短期かつ少人数で再現可能な、大腸がん予防研究に最適な介入試験対象群といえる。

内視鏡技術が極めて高い日本の診療現場では、FAP においても手術拒否例や腺腫が少ない場合などに内視鏡的に腺腫を摘除、経過観察す

ることが試みられている。しかし、腺腫を可能な限り摘除することで大腸がん発生を予防／遅延出来るかの知見は未だない。本研究計画を立案する元となった計画である、第3次対がん総合戦略研究事業研究班での臨床介入試験はアスピリンによる大腸腺腫抑制効果の成果である。そこで本研究計画では、大腸腺腫摘除効果の評価（J-FAPP Study III）の参加者よりエントリーを更に募り、アスピリンや5-aminosalicylic acid（5-ASA）製剤投与による FAP 腺腫抑制効果を二重盲検無作為割付臨床試験で評価することを目的とした。

## B. 研究方法

### <介入試験デザイン>

5-ASA 製剤（ペンタサ 2 g/日）、アスピリン腸溶錠（100 mg/日）およびプラシボ投与による 2 × 2 factorial design を用いる。

### <予定参加者数・介入期間>

大腸腺腫摘除効果の評価試験である J-FAPP Study III 参加患者で、6 mm 以上の腺腫の摘除が終了し、経過観察の大腸内視鏡検査が半年ごとになった者 100 人に 8 ヶ月間の介入を行う。

### <評価項目>

介入期間内に摘除した 6 mm 以上の大腸腺腫数、大腸 3 部位における 6 mm 未満の大腸ポリープ増減、がん化学予防剤による有害事象  
必要に応じ、発がん予防機序解析のため基礎研究を行い、学術的な補完を行う研究を行う。

### （倫理面への配慮）

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。

## C. 研究結果

プロトコールに関しては班員によるプロトコール会議（10月）を経て、参加施設との全体会議を行う（11月）ことにより、どの施設でも施行可能な状況／条件を検討し、最終的なプロトコールを完成することができた。最終プロトコールは倫理審査に提出する予定に成っている

薬剤の供与に関しては、アスピリン（バイエル薬品）からの供与とペンタサ（杏林製薬）からの

供与を進めている。アスピリンに関しては、日本バイエル薬品で国内審査が承認（9月）され、現在、ドイツのグローバルへ企業の社会的貢献として、COIの発生しない形で無償提供できる様に申請中である。承認後、研究者の個人輸入を行う予定である。ペンタサの供与に関しては、厚生省医薬食品局・監視指導・麻薬対策課より、「薬事法上、本研究事業への供与に問題がない」ことを確認し、杏林製薬社内審査で承認（11月）が降りた段階である。こちらも、企業の社会的貢献として、COIの発生しない形で無償提供をしてもらう予定である。エントリーの期間は2015年5月から2016年4月末までの1年間を予定している。

## D. 考察

本試験を介したがん化学予防薬の開発により、内視鏡的大腸腺腫の摘除の頻度を軽減することができれば、内視鏡的大腸腺腫の摘除（J-FAPP Study III）という手法の実用化も相乗的に進むと考えられる。

アスピリンのような副作用の良く分かっている廉価な薬剤をドラッグリポジショニングによってがん化学予防薬として検証することは、厚生労働行政の政策形成において間接的に活用されうるものと考えられる。本試験の成果はFAPに対するオーファンドラッグ申請における基礎的資料となり、施策へ直接的に反映される可能性を含んでいると思われる。

FAP 患者において、大腸全摘手術を回避したり、時期を遅らせたりすることが出来れば、手術による下痢／腸閉塞／デスマイド発生などを防いで QOL の改善が期待される。

広くは本研究を遂行することにより、がん予防介入試験の基盤（組織およびプロトコールひな形）が整備されることが期待される。

## E. 結論

多施設研究において5 mm以下の腸ポリープに対する内視鏡的徹底的摘除を実施(JAFAPP Study III)し、エントリー後に、アスピリン/5-aminosalicylic acid製剤といったがん化学予防剤候補物質を組み合わせる二重盲検無作為割付臨床試験を開始する計画を立案した。本年度は、研究組織構築が終了し、その組織内でプロトコールの確認承諾が得られた。計画書の予定より臨床実務の進捗が多少遅れているが、本年度に予定された計画を完遂するべく体制は十分に整えており、遅れをすぐに取り戻せるような準備を万全に行っている。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表（関連する業績を含む）

##### 1. 論文発表

- 1) Fujimoto K, Fujii G, Sakurai H, Yoshitome H, Mutoh M, Wada M. Intestinal Peyer's patches prevent tumorigenesis in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56:43-8.
- 2) Shimizu S, Ishigamori R, Fujii G, Takahashi M, Onuma W, Terasaki M, Yano T, Mutoh M. Involvement of NADPH oxidases in suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activities by sesamol. *J Clin Biochem Nutr.* in press.
- 3) Takasu S, Fujii G, Takahashi M, Onuma K, Yamamoto M, Mutoh M. Candesartan suppresses intestinal carcinogenesis partly through inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 expression. *J Cancer Sci and Clin Res.* in press.
- 4) Mutoh M, Fujii G, Miyamoto S, Nakanishi R, Miura A, Sasazuki S. Colorectal cancer prevention by the way of drug repositioning. *Ulcer Res.* in press
- 5) Shimizu S, Fujii G, Takahashi M, Nakanaishi R, Komiya M, Shimura M, Noma N, Onuma W, Terasaki M, Yano T, Mutoh M. Sesamol suppresses cyclooxygenase-2 transcriptional activity in colon cancer cells and modifies intestinal polyp development in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54:95-101.
- 6) Komiya M, Fujii G, Takahashi M, Shimura M, Noma N, Shimizu S, Onuma W, Mutoh M. Bi-directional regulation between adiponectin and plasminogen activator-inhibitor-1 in 3T3-L1 cells. *IN VIVO,* 2014;28:13-19.
- 7) Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y and Nakagama H. Pancreatic fatty infiltration serves as a risk factor for pancreatic cancer, independently of obesity and diabetes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014;5:e53.
- 8) Mutoh M, Fujii G. Potential of drug repositioning for colorectal cancer prevention: Inhibition of colorectal polyp recurrence by aspirin. *BioIndustry* 2014;31:29-34.
- 9) Terasaki M, Mutoh M, Fujii G, Takahashi M, Ishigamori R, Masuda S. Potential ability of xanthophylls to prevent obesity-associated cancer. *World J Pharmacol* 2014;3:140-52.
- 10) Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo S, Matsuda T, Iimuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *GUT* 2014;63:1755-9.

##### 2. 学会発表

- 1) 今井俊夫、打屋尚章、藤井 元、武藤倫弘、高橋真美。ラット若齢期乳腺に対する高脂肪食の影響と発がん促進 第61回日本実験動物学会、札幌（2014年5月15-17日）

- 2) 寺崎 将、三上 唯、濱崎祐輔、前田紗菜恵、加藤雄也、武藤倫弘、増田園子。大腸がん幹細胞におけるビタミンD受容体の機能解析 日本ビタミン学会第66回大会、姫路 (2014年6月13-14日)
- 3) 武藤倫弘。がん化学予防剤を用いた予防介入試験の集団への適用。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014年6月13-14日)
- 4) 尾沼若奈、中西るり、藤井 元、清水聡美、石ヶ守里加子、武藤倫弘、高橋真美、今井俊夫、深井文雄。腸前がん病変由来細胞の長期培養方法の確立。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014年6月13-14日)
- 5) 清水聡美、石ヶ守里加子、藤井 元、小宮雅美、中西るり、尾沼若奈、矢野友啓、武藤倫弘。ゴマ由来成分 sesamol によるアラキドン酸カスケード及び PGE<sub>2</sub> 関連分子の抑制。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014年6月13-14日)
- 6) 浅井大智、小林亜里子、中西るり、藤井 元、清水聡美、尾沼若奈、石ヶ守里加子、武藤倫弘、高橋 智、若林敬二。ポンカン果皮粉末による azoxymethane 誘発 F344 ラット大腸 aberrant crypt foci 生成の抑制。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014年6月13-14日)
- 7) 今井俊夫、打屋尚章、高橋真美、藤井 元、武藤倫弘。高脂肪食による乳腺発がん促進に関与する発現遺伝子の探索。 がん予防学術大会 2014 東京、築地 (2014年6月13-14日)
- 8) Inoue A, Obayashi K, Ogasawara F, Nakamura A, Ueno T, Fujii G, Mutoh M, Kuhara S, Tashiro K. Effect of cytokines on human primary hepatic stellate cell. the FEBS-EMBO 2014 congress, Paris, France (30 August - 4 September 2014).
- 9) 高橋真美、石ヶ守里加子、藤井 元、武藤倫弘、今井俊夫。マウス膵臓発がんモデルにおける *A<sup>+</sup>* アレルによる発がん促進とそのメカニズム。第1回 NCGM-NCC 研究所合同リトリート、つくばみらい市 (2014年9月1-3日)
- 10) 今井俊夫、打屋尚章、武藤倫弘、藤井 元、高橋真美。乳腺組織に対する高レプチン血症の影響。第29回発癌病理研究会、いわき市 (2014年9月1-3日)
- 11) 武藤倫弘、中西るり、尾沼若奈、清水聡美、藤井 元。炭酸脱水素酵素による腸発がん抑制。第29回発癌病理研究会、いわき市 (2014年9月1-3日)
- 12) Mutoh M, Takahashi M, Ishigamori R, Shimizu S, Onuma W, Imai T, Fujii G. Inhibition of intestinal polyp formation in Min mice by acetazolamide. 第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 13) Shimizu S, Ishigamori R, Fujii G, Takahashi M, Onuma W, Yano T, Mutoh M. Sesamol suppresses COX-2 transcriptional activity via inhibition of NADPH oxidases in colon cancer cells. 第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 14) Onuma W, Fujii G, Shimizu S, Ishigamori R, Takahashi M, Imai T, Fukai F, Mutoh M. Long-term culture method for precancerous lesion-derived cells. 第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 15) 高橋真美、石ヶ守里加子、藤井 元、武藤倫弘、今井俊夫。Agouti によるマウス膵臓発がん促進メカニズム。第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 16) 今井俊夫、藤井元、武藤倫弘、高橋真美。高脂肪食によるラット乳腺発がんの促進に対する細胞接着分子の関与。第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 17) 寺崎 将、武藤倫弘、増田園子。ビタミンD受容体ノックダウンは大腸がん幹細胞様細胞の成長を阻害する。第73回日本癌学会総会、横浜 (2014年9月25-27日)
- 18) 武藤倫弘。ドラッグリポジショニングによる大腸がん予防。第42回日本潰瘍学会、東京 (2014

年 10 月 31 日-11 月 1 日)

- 19) 谷中昭典、武藤倫弘。低線量放射線の長期暴露がマウス大腸科学発がんに及ぼす影響。第 42 回日本潰瘍学会、東京 (2014 年 10 月 31 日-11 月 1 日)
- 20) 武藤倫弘、藤井 元、高橋真美、中西るり、尾沼若奈、清水聡美。Acetazolamide による腸発がん抑制。第 8 回国際消化器癌発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 21) 清水聡美、石ヶ守里加子、藤井 元、高橋真美、中西るり、尾沼若奈、矢野友啓、武藤倫弘。ゴマ由来成分セサモールによる腸発がん抑制機構 (第 2 報)。第 8 回国際消化器癌発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 22) 尾沼若奈、藤井元、高橋真美、中西るり、石ヶ守里加子、清水聡美、深井文雄、武藤倫弘。Irsogladine maleate によるマウス腸発がん抑制効果。第 8 回国際消化器癌発生会議 (2014 年 11 月 13, 14 日)
- 23) Shimizu S, Fujii G, Nakanishi R, Onuma W, Mutoh M, Yano T. Suppression of intestinal carcinogenesis in *Apc*-mutant mice by the citrus limonid limonin. The 38<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Nutrition Society of Australia. Tasmania, Australia (Nov. 26-28, 2014)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。



厚生労働科学研究委託費  
(革新的がん医療実用化研究事業)

大腸がん超高危険度群における  
がんリスク低減手法の最適化に関する研究

(研究代表者：武藤倫弘)

家族性大腸腺腫症患者への  
低用量アスピリンとメサラジンによる  
二重盲検無作為割付臨床試験

Japan Familial Adenomatous Polyposis  
Prevention Study:  
Randomized Controlled Trial by Low-dose Aspirin  
and/or Mesalazine

<J-FAPP Study IV>

プロトコール

2015年3月8日  
実施責任者：石川秀樹  
(京都府立医科大学 分子標的癌予防医学)

## 目次

1.	概要	3
2.	本臨床試験の試験手順 フローチャート	4
3.	背景	5
4.	目的	7
5.	対象者条件	7
6.	説明と同意（インフォームドコンセント）	8
7.	試験方法	9
8.	試験薬	12
9.	症例の登録方法	12
10.	検査および評価項目	12
11.	予想される有害反応	14
12.	エンドポイント、予定症例数とその算定根拠、症例集積期間	15
13.	データの集積及び解析	16
14.	モニタリング、監査	16
15.	研究成果の発表	17
16.	研究組織（敬称略）	17
17.	予算	18
18.	文献	18

## 1. 概要

研究者自主研究として、日本における家族性大腸腺腫症に対する低用量アスピリン腸溶錠 (100mg/day) およびメサラジン (2g/day) による大腸腫瘍増大抑制効果を 2×2 factorial design による二重盲検無作為割付臨床試験で評価する。

### (1) 対象条件

家族性大腸腺腫症 (大腸に腺腫が 100 個以上存在した既往がある 16 歳以上 70 歳までの者である。

虫垂切除術を除く大腸手術既往のない者。

J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2 に参加し、大腸の 5.0mm 以上の腺腫を内視鏡的摘除によりすべて摘除した者。

### (2) 試験薬

<アスピリン>

低用量アスピリン腸溶錠 (市販のバイアスピリン錠<sup>®</sup>と同等品、1 錠 100mg) またはプラシーボ錠を 1 日 1 錠 (分 1 朝食後) 服用する。

<メサラジン>

メサラジン (市販のペンタサ錠<sup>®</sup>と同等品、1 錠 250mg) またはプラシーボ錠を 1 日 8 錠 (分 2 朝夕食後) 服用する。

2×2 factorial design による二重盲検無作為割付臨床試験として投与する。

投与期間は、8 ヶ月間である。

### (3) 主な評価項目

<主エンドポイント>

・投与後の大腸内視鏡検査 (投与後 8 ヶ月後) の 5.0mm 以上の腺腫の発生の有無。

<副エンドポイント>

・投与後に認められた 5.0mm 以上の腺腫の異型度、最大径

・大腸全体の腫瘍の増減

盲腸、脾彎曲部、下部直腸でスネアを出した状態で複数枚の写真を撮影し、写真判定委員会において投与前後の 5.0 mm 以下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

・試験薬投与終了後、8~12 ヶ月後の大腸内視鏡検査における 5.0mm 以上の腺腫の発生の有無

### (4) 予定参加者数

試験参加人数 100 人 (1 群 25 人) を目標数とする。

### (5) 研究期間

登録期間: 2015 年 5 月 1 日~2016 年 3 月 31 日

試験実施期間: 2015 年 5 月 1 日~2018 年 3 月 31 日

### (6) 中間解析

中間解析は実施しない。

### (7) 参加施設

J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2 に参加中で、J-FAPP StudyIV にも参加する施設。

## 2. 本臨床試験の試験手順 フローチャート

