

3. 背景

本邦における大腸がんの発生率は、急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis; FAP) は大腸にきわめて多数の腺腫が発生し、若年より大腸がんを発生する遺伝性疾患であり、原因遺伝子としてがん抑制遺伝子の *APC* 遺伝子や *MYH* 遺伝子が見出されている。

本疾患と診断された場合、通常は大腸がんの予防のため大腸摘除術が行われるが、大腸摘出により頻回の下痢が起こるため、患者の生活の質 (QOL) は著しく低下する。従って、腺腫の増大や大腸がんの発生を予防する方法の開発が強く望まれている。

また、分子生物学的に散発性大腸がんが発がん機序が類似するため、家族性大腸腺腫症に対する発がん予防技術は、散発性大腸がんの予防法の開発にも重要な知見となり得る。

これまでに、われわれは食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸がん予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。

そこで、より強力な効果を求めて大腸切除手術の有無にかかわらず大腸が残存している家族性大腸腺腫症患者に対してアスピリンを用いた臨床試験 (J-FAPP StudyII) を実施した。

この試験では、アスピリンは 2mm 以下の小さなポリープは縮小させることができることを見いだしたが、術後患者の吻合部に巨大な潰瘍の発生や貧血を高頻度に認めた。

従って、大腸切除後の患者を対象から除外して、アスピリンによるポリープ縮小効果を検討することとした。FAP に対する化学予防研究と並行して、研究代表者の石川が主治医をしている FAP 患者の大腸ポリープを内視鏡的に徹底的に摘除することにより、大腸切除術を避ける、または手術時期を延期できるか否かについての試みを行ってきた。

その結果、これまでに大腸がんの発生や穿孔、輸血を必要とするような出血などは経験せず、本治療法の実用化が期待されている (論文投稿中)。そこで、多施設において、FAP 患者の大腸ポリープを内視鏡的に徹底的に摘除する臨床試験 (J-FAPP StudyIII) を開始した。

J-FAPP StudyIII は、2014 年 9 月 25 日にエントリーは終了し、目標症例数を超える 222 人がエントリーされ、現在、内視鏡介入を継続中である。エントリー期間終了後も、本試験に参加を希望する患者がいるため、現在、J-FAPP StudyIII-2 として、ほぼ同様の内容の試験を引き続きエントリーできるように準備中である。

さらに石川らは、大腸切除術を拒否して大腸ポリープを内視鏡的に徹底的摘除中の患者のうち、4 人が潰瘍性大腸炎を合併し、メサラジン (ペンタサ®) の投与が行われたが、それらの症例のポリープが縮小する傾向があることを見いだしている (図 1: 論文投稿中)。

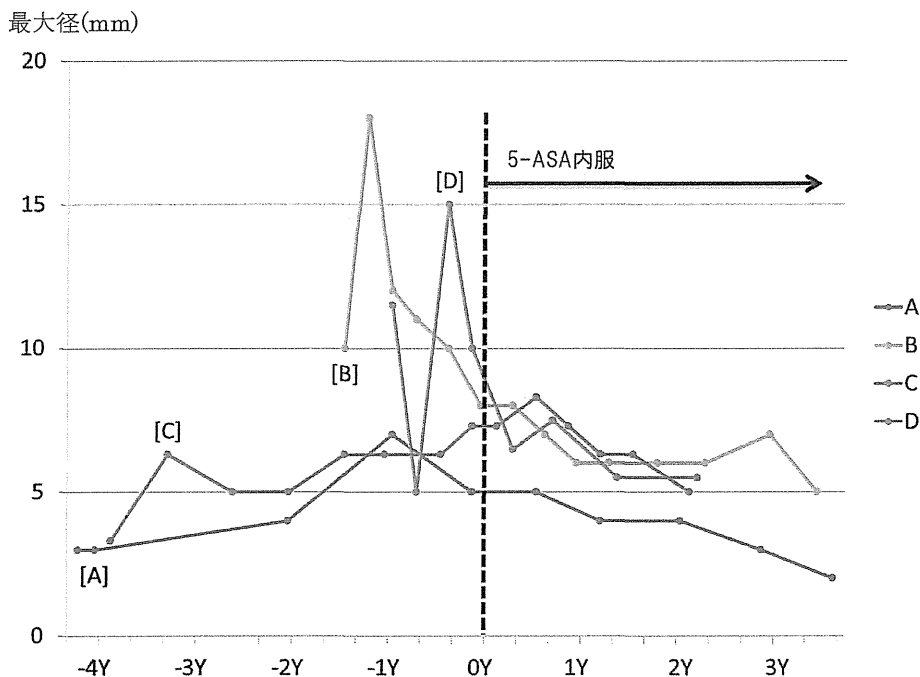


図1 潰瘍性大腸炎を合併した FAP 患者におけるメサラジン投与前後の大腸ポリープ最大径の経過

そこで、潰瘍性大腸炎を合併していない FAP 患者 6 人に対して 6 ヶ月間、1 日メサラジン 4g の投与試験を行ったところ、軽度のポリープ縮小効果を、特に比較的高齢の男性で認めた。有害事象としては、1 例に中等度の白血球減少を認め、1 日量を 2g に減量したところ、白血球減少は改善した。

前述の潰瘍性大腸炎を合併した FAP 患者に投与したメサラジン投与量は多くが 1 日 2g であったため、1 日 2g の投与が望ましいと考えられた。

アラキドン酸代謝において、アスピリンはサイクロオキシゲナーゼ酵素を阻害することによりプロスタグランジン等の炎症惹起物質の産生を抑制して炎症を抑制することが知られている。また、メサラジンはリポキシゲナーゼ酵素を阻害することによりロイコトリエン等の炎症惹起物質の産生を抑制して腸炎を抑制する機序が考えられている。そこで、これらの 2 剤の組み合わせにより、大腸ポリープの抑制をすることを考えた。アスピリンは有害事象として粘膜傷害があるが、メサラジンは粘膜傷害の抑制効果があることより、その組み合わせによりアスピリンの粘膜傷害を抑制する可能性も期待される。

なお、メサラジンと類似の作用を持つサラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN[®]、サラゾピリン[®]）は慢性関節リウマチの治療薬の適応症を得ており、慢性関節リウマチ患者に対して、広く長期間の使用経験がある。慢性関節リウマチ患者は主症状として関節痛があり、頻繁かつ長期にサイクロオキシゲナーゼ酵素阻害作用をもつ非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）が服用されているが、サラゾスルファピリジンの併用注意薬に NSAIDs は含まれておらず、また、サラゾスルファピリジンと NSAIDs の併用による有害事象も報告されていない。このことより、アスピリンとメサラジンの併用により有害事象が増加する可能性はきわめて低いと考える。

これらの背景より、J-FAPP StudyIII に参加中の患者に対して J-FAPP StudyIV として、大腸未切除者を対象にアスピリンとメサラジンを組み合わせた 2×2 factorial design の二重盲検臨床試験を実施することにした。

4. 目的

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。

5. 対象者条件

(1) 対象条件

下記のすべての条件を満たす者を対象者とする。

- ・家族性大腸腺腫症 (J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2 に参加中の患者)
診断基準：大腸に 100 個以上の腺腫の既往または現症がある。
- ・大腸切除術を受けていない (虫垂切除術を除く)。
- ・大腸ポリープを内視鏡的に徹底的に摘除され、5.0mm 以上のポリープの残存がない者。
- ・8 ヶ月後に大腸内視鏡検査をすることが望ましいこと。
- ・16 歳以上 70 歳以下 (性は問わない)。

※ 喫煙者には強く、禁煙を勧める。

(2) 除外基準

- ・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。
- ・脳卒中 (一過性脳虚血発作：TIA を含む) の既往者。
- ・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てそれらの既往がないこと
現在、空腹時痛などの症状のないこと
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
- ・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。
- ・出血傾向のある者、血小板数 10 万以下、白血球 3,000 以下、PT の異常値者。
- ・参加時点で、がんを持っている者 (根治的治療後、甲状腺がん、前立腺がんを除く)。
- ・抗がん剤治療、放射線治療中の者。
- ・アスピリン、メサラジンに対してアレルギーの既往のある者。
- ・妊娠中及び試験期間中に妊娠予定のある者。
- ・痛み止めなどのため NSAIDs を週 3 回以上服用している者
- ・これまでにポリープ縮小を目的にスリン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。乳酸菌生菌製剤 (ビオラクチス®) の服用は可とする。

※ 上記条件以外でも、バイアスピリン®やペンタサ®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こと。

- ・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。

6. 説明と同意（インフォームドコンセント）

(1) 説明

試験担当医師が面談により対象者本人へ下記の内容を詳しく説明する。

説明・同意文書は、説明するときに対象者本人に手渡す。

- ・この臨床試験の目的。
- ・この試験で服用する薬は、アスピリン腸溶錠（1錠 100mg）、メサラジン（1錠 250mg）またはプラシーボであること。
- ・どれを受けるかは、無作為（ランダムに決める方法）で決められること。
- ・アスピリン、メサラジンの摂取において考えられる副作用。
- ・この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。
- ・この臨床試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- ・より有効な治療法が判明した場合について。
- ・個人情報は大阪市内に設置された事務局が管理するが、プライバシーや医療記録は守秘されること。
など

(2) 同意の取得

試験担当医師が説明を行い、対象者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。喫煙者には、強く禁煙を勧める。

対象者が試験参加に同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

20歳未満の場合、本人の同意の上、保護者の同意も得て、保護者の自署による署名も得る。

(3) 同意取得時期

同意の取得は登録の前とする。

(4) 同意書の保管・管理

同意書は試験担当医師が保管する。参加者の希望に応じて、同意書のコピーを本試験の参加者に手渡す。説明文書は参加者本人に手渡す。

7. 試験方法

(1) 試験の手順

- 1) 試験担当医師は、J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2に参加している家族性大腸腺腫症の対象者について、大腸内視鏡検査を施行する前に「参加者情報カード」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。
- 2) 内視鏡検査の前に試験を説明して同意を得て、登録を行う。
 - ・5.0mm以上の腺腫をすべて摘除したと判断した症例に限定する。

※ 5.0mm以上の腺腫をすべて摘除できなかった場合には、登録はせず、次回の内視鏡時に、再度、5.0mm以上のすべての腺腫の摘除を試み、すべて摘除できた場合にはその時点で登録する。

- ・次回の大腸内視鏡検査が8ヶ月後にすべきと考えた症例に限定する。
- ・盲腸、脾彎曲部、下部直腸で色素散布し、ポリペクトミーのシースを粘膜につけた状態で内視鏡写真を複数枚撮影する。

- 3) 大腸内視鏡検査にて適格条件を満たした場合、試験担当医師はウェブ上割付ソフトにて対象者の情報を入力、割付番号を受ける。
- 4) 参加時ケースカードに必要事項を記入し、データセンターにFAXする。
- 5) 割付番号の記載された試験薬を12ヶ月分手渡す。その後、4ヶ月ごとに通院（試験期間中の来院のための交通費は研究費負担）する。
- 6) 内視鏡終了1週間後より試験薬の服用を開始し、服用日誌に必要事項を記入する。
- 7) 原則、4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。
- 8) 1ヶ月毎、服用日誌と服用後の1ヶ月分のPTPシートを事務局に送付する。
- 9) 8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。
 - ・8ヶ月目の大腸内視鏡検査は試験薬服用開始から7ヶ月以降12ヶ月末までに実施する。
 - ・大腸内視鏡検査の7日前から試験薬は中止する。最長、12ヶ月間まで試験薬を服用する。
 - ・5.0mm以上の腺腫はすべて摘除して回収し、組織検査を行う。
 - ・投与前と後の大腸内視鏡検査はすべて動画を録画する。

※ 試験薬は12ヶ月分手渡すため、その管理については、湿気や高温を避け、メサラジンのプラシーボは5℃で保管する必要があるため冷蔵庫に保存すること、直射日光に当たらないこと、など十分な説明を行う。

※ 個人情報の管理について

試験参加者の個人情報（名前、住所、電話番号、通院施設、試験開始日時、個人連絡用登録番号）は、試験精度維持のため、データセンターを委託している京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室内の有限会社メディカル・リサーチ・サポートで管理し、1ヶ月毎の服用状況の把握、大腸内視鏡検査の受診勧告、有害事象の早期発見のため、参加者と連絡を取り合う。

有限会社メディカル・リサーチ・サポートは、これまでも多くの個人情報を把握した臨床試験の経験があるが、個人情報の漏洩などの事故を起こしたことはこれまでに一度もない。

個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入り限定される部屋の施錠可能なキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみに保存する。有限会社メディカル・リサーチ・サポートの代表者および試験担当者と研究代表者は秘密保持の契約を結ぶ。

別紙

参加者には、データセンターの住所や個人情報にアクセスできる担当者名を公開する。参加同意取得後、個人情報を記入、その用紙がデータセンターに封書郵便で送られ、データセンターにて厳重に管理される。

データセンターでは、参加者への連絡のみに個人情報は使用され、データセンターから個人情報は移動しない。

個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mail は用いない。

※ 個人情報管理に関わる組織構成

試験責任者： 石川秀樹（京都府立医科大学）

試験統計家： 鈴木貞夫（名古屋市立大学 公衆衛生学教室）

データセンター（有限会社メディカル・リサーチ・サポート）：奥田衣里、永山理恵

データセンター

有限会社メディカル・リサーチ・サポート

〒541-0042 大阪府中央区今橋 3-2-17 緒方ビル 2F

TEL 06-6202-5446 FAX06-6202-5445

試験責任者、試験統計家、他施設共同研究者、倫理モニタリング委員会は、個人情報を把握しない。

※事務局が個人情報を管理する理由

1) 臨床試験精度が向上する

服用状況について、1ヶ月毎ごとの服用日誌、PTP シート回収により確実な把握が可能となる。8ヶ月目の内視鏡検査前に受診勧告を行うことにより、確実なエンドポイント把握が可能となる。

毎月のニュースレター送付により、参加者の受容性向上が得られる。

2) 有害事象の把握が確実、迅速になる

参加者に何かの変化があったとき、24時間いつでも連絡のできる事務局（窓口）が確保できる。平日の9時から5時はデータセンター担当者が常に電話で連絡が取れるようにしている。また、1ヶ月ごとの服用日誌のやりとりで、軽微な変化の把握が確実にできる。

3) 試験担当医師の負担軽減

試験担当医は、参加呼びかけ、外来での4ヶ月ごとの外来診療、試験薬手渡し8ヶ月目の内視鏡検査予約、内視鏡検査実施に専念できる。

(2) 登録場所

登録場所は各施設にて行う。登録情報は事務局で管理する。

(3) 割り付け方法

割付方法は、試験統計家が、性、年齢（30歳未満・30歳以上）、エントリー時の喫煙状況（エントリー後に禁煙した人は、喫煙者とする）を割付因子とした最小化法により、無作為に下記の4群に割り付ける。

A群：アスピリン実薬＋メサラジン実薬

B群：アスピリン実薬＋プラシーボ

C群：プラシーボ＋メサラジン実薬

D群：プラシーボ＋プラシーボ

(4) 予防方法と経過観察

参加者はアスピリンまたはプラシーボ試験薬を1日1回、1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、忘れてら、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。

メサラジンまたはプラシーボ試験薬を1回4錠ずつ、1日8錠を朝食後と夕食後の1日2回服用する。朝食時に服用できなかった場合には、昼食後と夕食後の服用は可とする。ただし、前日に飲み忘れた分を翌日に服用することはしない。

1ヶ月ごと8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、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試験担当医師より事務局に有害事象報告を行う。

(5) 試験薬の減量、休薬、中止、中断

主治医または試験担当医師が有害事象を把握した場合、その都度、主治医は試験担当医師に連絡し、試験担当医師は『有害事象報告書』に必要事項を記入し、事務局にFAXする。事務局は追加事項を記入の上、FAXを試験統計家に転送する。試験統計家は割付内容を記載し、効果安全評価委員会委員長にFAXで報告する。

有害事象が本研究においてきわめて重大であると考えられたとき、または、有害事象の発生がアスピリンまたはメサラジン投与群に偏って起こる確率が、有害事象の発生率が両群共に等しいという仮説を20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は効果安全評価委員会委員長に直ちに報告する。効果安全評価委員会委員長は効果安全評価委員会を至急開催し、協議を行う。

試験薬に由来する可能性のある有害事象が発現した場合には、主治医の判断で一時休薬し、症状の改善を確認してから投与を再開する。投与再開により、有害事象が再現される場合には投与を中止する。ただし、重篤な有害事象が出現し、試験継続が困難と判定された場合には直ちに投与を中止する。これらの事象が発生したときには、各時点で逐一事務局に連絡する。

有害事象の具体例としては、脳出血、吐血、下血、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、貧血(Hb2以上の減少)、白血球減少(3,000以下)、血小板減少(10万以下)、発がん、死亡、アレルギー、薬疹などであるが、明らかに基礎疾患が原因と考えられた場合でも、試験期間中にこれらの事象がみられたときには、有害事象として報告する。

重篤な有害事象の基準は、JCOGのグレード分類を採用、3以上を重篤な有害事象とする。重篤な有害事象が発生した場合には、必要に応じて、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度に報告する。

本試験参加中に大腸がんが診断された場合、その参加者の試験は中止とする。

しかし、参加者が継続を希望した場合には、試験薬の予定期間の投与を行う。

循環器疾患などでバイアスピリンなどの抗血栓剤の服用が必要になった場合、潰瘍性大腸炎発症でペンタサなどの5ASA製剤の服用が必要になった場合には、試験を中止し、それらの薬を投与する。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中止とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回により試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られればintent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施する。

試験データの使用や8ヶ月目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、ITT解析には含めない。

(6) 併用療法、後治療

- 1) 本試験期間中、疾患の治療は通常と同様に保険診療にて行う。
- 2) 本試験期間中は試験薬以外の抗凝固剤、抗血栓剤（バイアスピリン、ワーファリン、パナルジンなど）は服用しないように指導する。
- 3) 頭痛薬、解熱剤の服用はなるべく控えるようにするが、もしも服用したならば、服用日誌に記入すること。
- 4) 症状等に応じて、制酸剤などの胃薬の投与は保険診療として行ってよい。
- 5) 有害事象に対する対症療法は保険診療として行ってよい。
- 6) 合併症に対する治療は保険診療として行ってよい。
- 7) がん発生後の治療は最善の治療を保険診療にて行う。

(7) 追跡調査

8ヶ月目の大腸内視鏡検査が終了後、その後少なくとも1年間の大腸内視鏡検査による追跡調査により大腸腫瘍変化を把握する。

8. 試験薬

使用する試験薬は、以下の通りである。

(1)-1 アスピリン腸溶錠（1錠に100mg含有）

市販されているバイアスピリン[®]と同等品であるが、表面に刻印はない。
別紙、バイアスピリンインタビューフォームを参照のこと。

-2 アスピリンのプラシーボ錠

アスピリンを含まず、外観上、表面に刻印のないアスピリン腸溶錠と見分けのつかない錠剤である。

(2)-1 メサラジン錠（1錠に250mg含有）

市販されているペンタサ 250mg 錠[®]と同等品であるが、表面に刻印はない。
別紙、ペンタサイインタビューフォームを参照のこと。

-2 メサラジンのプラシーボ錠

5-ASA 製剤を含まず、外観上、表面に刻印のないメサラジン錠と見分けのつかない錠剤である。

9. 症例の登録方法

試験統計家の名古屋市立大学健康増進・予防医学教室、鈴木貞夫が症例の登録、割付を実施する。登録はデータセンターにて行う。

10. 検査および評価項目

(1)大腸内視鏡検査（服用開始前、服用開始8ヶ月目、服用終了後8～12ヶ月目）

- ・試験開始時と服用終了時、服用終了後8ヶ月目に全大腸内視鏡検査を実施し、大腸病変の有無を確認する。
- ・大腸内視鏡検査は、J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2と同様の検査手順とする。

- ・内視鏡検査は保険診療にて実施する。
- ・写真撮影手順は下記の通りである。
 - ア) 通常検査と同様に全大腸を観察する。
 - イ) できるだけ全体にインジコカルミンによるコントラスト法のための色素散布を行う。
 - ウ) 盲腸、脾彎曲部、直腸において、インジコカルミン散布の後、スネアを粘膜にあてた状態で複数の写真を撮影する。
 - エ) 服用終了時の写真は、キーオープン前に、写真判定会議を開催し、各部位におけるポリープの数の増減、大きさの増大の有無を3人の判定委員により判定する。
服用後8~12ヶ月目の写真に関しては、キーオープンされているものの、判定委員にはどの群の症例かを不明にして、判定を行う。

※5.0mm未満と5.0mm以上のポリープの判定方法

ポリペクトミーに用いるスネアのシースの外径は2.5mmであるため、その2倍より大きいものを5.0mm以上と定義する。

※服用前、服用後の大腸内視鏡検査にて摘除したポリープの一部は、回収し、組織検査のためにホルマリン固定後、パラフィン包埋しているが、必要に応じて、それらの組織を用いて、免疫学的染色によりAPC、COX2、 β catenin および細胞増殖能 (Ki-67 など)、アポトーシス程度を評価する場合がある。

(2)血液検査

服用開始前に下記の採血を行う。

- ・必須項目：PT、末梢血球数（試験薬服用開始までに測定する）
内視鏡検査前に必ず測定する必要はない。
- ・測定があれば把握する項目：
AST (GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、LDL-Chol、中性脂肪
- ・保険診療内で実施する。
- ・服用4ヶ月目と服用終了時大腸内視鏡検査時に末梢血算（赤血球、白血球、血小板を含む）に関する採血検査を行う。

(3)食事調査、生活習慣アンケート（開始時）

- ・名古屋市立大学公衆衛生学教室にて作成した自記式食事摂取頻度票 (FFQ) にて食事内容を把握する。
- ・生活習慣に関するアンケートを実施する。

(4)喫煙状況（開始時、4ヶ月ごと来院時、試験終了時）

喫煙状況は、開始時、4ヶ月ごとの来院時、試験終了時に面談の上、確認する。

(5)服用内容の認識の確認（8ヶ月目）

- ・参加者に、自分はアスピリン、メサラジンとプラシーボのどちらを服用しているかを訊ねる。

(6)上部消化管内視鏡検査

- ・試験薬服用前1年以内と試験薬服用終了後1年以内に、上部消化管内視鏡検査を実施する。十二指腸、胃にポリープを認める場合、それらのポリープを写真撮影および生検検査を行う。内視鏡所見と病理結果はデータセンターに郵送する。

1.1. 予想される有害反応

(1) アスピリン腸溶錠

消化管粘膜傷害（胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、吐血、下血、貧血）などが考えられる。

重大な副作用（頻度不明）としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作がある。

アスピリン腸溶錠 100mg の心血管疾患および脳血管疾患予防のための投与におけるドイツでの市販後調査試験において、調査症例 2,739 例中、副作用発現症例数は 73 例（副作用発現件数は 87 件）であり、副作用発現率は 2.67%（73/2739）であった。

副作用の内訳では、消化管障害（胃炎、消化管出血、潰瘍等）が最も多く 2.63%で、出血・凝血障害（血腫、網膜出血等）0.15%、過敏症（発疹）0.07%、精神神経系障害（めまい）及び血液障害（貧血）はいずれも 0.04%であった。

詳細はインタビューフォーム、バイアスピリン添付資料を参照のこと。

(2) メサラジン錠

〈重大な副作用〉

1) 間質性肺炎患：0.01%以上 0.1%未満（好酸球性肺炎，肺肺炎，肺臓炎，間質性肺炎）

2) 心筋炎，心膜炎：0.01%以上 0.1%未満，胸膜炎（胸水，胸部痛，心電図異常等）

3) 間質性腎炎，ネフローゼ症候群，腎機能低下：0.01%未満，急性腎不全

4) 再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症：0.01%未満，血小板減少症：0.01%以上 0.1%未満

5) 肝炎，黄疸：0.01%以上 0.1%未満，肝機能障害（AST・ALT・ γ -GTP の上昇等を伴う）

6) 膵炎：0.01%以上 0.1%未満

〈その他の副作用〉

1) 皮膚（発疹，そう痒感，丘疹，紅斑，蕁麻疹，脱毛）

2) 消化器（下痢，腹痛，血便，下血，アミラーゼ上昇，嘔気，腹部膨満感，食欲不振，便秘，口内炎，粘液便，嘔吐）

3) 肝臓（AST・ALT・ γ -GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常）

4) 腎臓（クレアチニン・尿中 NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・蛋白尿等の腎機能異常，尿着色）

5) 血液（白血球減少，好酸球増多，貧血）

6) その他（発熱，頭痛，関節痛，浮腫，全身倦怠感，筋肉痛，CK 上昇，ループス様症候群，むくみ，末梢神経障害，めまい）

詳細はインタビューフォーム、ペンタサ添付資料を参照のこと。

(2) プラシーボ

特になし。

(3) 有害事象への対応

有害事象がきわめて本研究において重大であると考えられたとき、または有害事象の発生がアスピリン群またはメサラジン群がプラシーボ群に比して偏って起こる確率が、有害事象の発生率が両群共に等しいという仮説を 20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は安全効果評価委員会委員長に直ちに報告する。安全効果評価委員会委員長は安全効果評価委員会を至急開催し協議を行う。

(4) 健康被害に対する補償等

低用量アスピリンおよび大腸内視鏡検査等で生じた健康被害に対する補償については、試験全体として臨床試験保険に加入している。保険で補償されない健康被害が発生した場合

には、本研究組織からの補償はなく、治療費の保険医療の自己負担分は患者負担とする。

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

(1) エンドポイント

<主エンドポイント>

8ヶ月目の5.0mm以上のポリープの発生の有無である。

<副エンドポイント>

- ・投与後に認められた5.0mm以上のポリープの異型度、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5.0mm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
- ・試験薬投与終了8～12ヶ月後の大腸内視鏡検査における5.0mm以上のポリープの発生の有無

(1) 予定参加者数

100人（各群25人）の試験参加を目標とする。

参加募集期間内ならば150人まで募集する。150人に到達すれば、募集を終了する。

(2) 参加者数算定の根拠

家族性大腸腺腫症では、術後などの場合を除き大腸腺腫の自然減少はきわめて稀である。J-FAPP Study IIでは、ポリープの縮小効果が認められた相対危険度は2.33(95%信頼区間0.72-7.55)であった。

石川が手術拒否例に対して大腸内視鏡検査にてポリープを徹底的に摘除した145症例でのデータ（大腸内視鏡検査951回）において、6mm以上のポリープを認めなくなった患者における、その次の大腸内視鏡検査における6mm以上のポリープを持つ者の割合は103/248(41.5%)であった。アスピリンの投与により、6mm以上のポリープの発生は上記の相対危険度(1/2.33)程度抑制すると期待されるため、プラシーボ群における6mm以上のポリープ発生率を41.5%、アスピリン群における率を $41.5/2.33=0.178\%$ とすると、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、カイ二乗検定でYatesの補正を行った場合、1群当たり50人である。

なお、メサラジンについては、これまでの臨床試験の報告はないが、前述の4例の投与経験では、6mm以上のポリープを認めなくなった患者における、その次の大腸内視鏡検査における6mm以上のポリープを持つ者の割合は、メサラジン投与前は4/6(66.7%)、メサラジン投与後は0/5(0%)であった。仮にメサラジン投与後に1例が6mm以上であった場合、1/5(20%)であれば、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、カイ二乗検定でYatesの補正を行った場合、1群当たり13人である。

従って、アスピリンのデータより必要症例数を各群50人、総数100人と設定した。

(3) 参加者登録期間

2015年5月1日～2016年3月31日

(4) 試験薬投与期間

2015年5月1日～2018年3月31日

- (5) 追跡調査期間
試験薬投与終了後 8~12 ヶ月

1 3. データの集積及び解析

- (1) 有効性評価のための大腸ポリープの定義
試験薬服用 8 ヶ月目に大腸内視鏡検査を実施した際、内視鏡観察下で、スネアシースの外径の 2 倍以上のポリープを 5.0mm 以上と定義する。
- (2) 患者及びデータの取り扱い
対象者条件を満たした全ての登録患者を本試験の対象とし、試験薬服用 8~12 ヶ月目の大腸内視鏡検査にて 5.0mm 以上のポリープを認めたか否かを主エンドポイントのイベントとする。
追跡期間中に他病死及び事故などの例外的な他因死については、死亡の時点で打ち切りとして扱う。追跡不能例は、脱落時点で打ち切りとして扱う。
- (3) 統計解析
1. 登録状況の集計
データセンターに送られた CRF は、逐次エクセルに入力する。入力は、2 人のデータセンタースタッフが別の日に別々に入力し、そのデータをつきあわせることにより入力ミスの有無を確認する。
介入試験が終了し、すべてのデータがエクセルに入力された時点で、UMIN データデポジットりに全データを登録し、その後、データクリーニングを行い、解析手順書に従って、試験統計家が解析を行う。
 2. 試験薬服用効果の評価
評価は主要評価項目である大腸腫瘍発生に関して、「患者及びデータの取り扱い」に従い主たる解析と補助的な解析を行う。主たる解析は intent-to-treat の原理に基づき、全登録患者を対象とした解析を一義的に行う。また、割り付けられた試験薬の服用を正しく服用した患者のみを対象とした解析も行う。
 3. 安全性の解析
安全性は群毎の有害事象の発現頻度を算出し、その発現率に関して群間差の両側 95% 信頼区間を求める。なお、発現率がある程度大きな症状・所見に関しては、その事象が起きることをイベントと考えた Kaplan-Meier 法により累積発現率を計算し、必要に応じて log-rank 検定を行う。また、重篤な有害事象については、試験薬との因果関係別及び発現時期別の集計も行う。
- (4) 中間解析
中間解析は実施しない。

1 4. モニタリング、監査、倫理審査委員会、利益相反など

モニタリング委員会を設置して、別紙、実施要項に従い、定期的な試験進捗状況のモニタリングを実施する。その結果は、毎月集計し、データセンター便りとして共同研究者にメールにて報告する。年に数回、班会議において、進捗状況の集計を報告する。

安全効果委員会は、試験の進捗状況や問題点などをモニタリング委員会から報告を受け、必要に応じて第三者組織による監査を行うことができる。試験の進捗状況において、必要と考えた場合には、第三者組織によるオンサイトモニタリングや試験終了後に監査を実施することがある。

本試験は「疫学・臨床試験の倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行われる。さらに2015年4月に制定される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にも準拠する。

本試験は研究代表者の施設での倫理審査委員会の承認を得て、プロトコールが確定した時点で、エントリー開始前に、UMINに臨床試験登録を行う。研究代表者の施設の倫理審査委員会の承認後、参加施設の倫理審査委員会に申請し、承認を得る。倫理審査委員会の承認を得た施設からエントリーを開始する。

試験終了後は、CRFの試験データをすべてエクセルに入力後、UMINデータデポジットリに固定後、データクリーニングを実施する。

本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

15. 研究成果の発表

本試験計画に基づいて実施された研究成績は、後述の共同研究者全員のものとし、本研究に参加した研究者の合意のもとに公表する。

16. 研究組織（敬称略）

<エントリー予定 24 施設（J-FAPP StudyIII、J-FAPP StudyIII-2 参加施設）>

石川消化器内科
 札幌医科大学
 愛知県がんセンター中央病院
 国立がん研究センター中央病院
 兵庫医科大学
 徳島大学病院
 広島大学病院
 石川県立中央病院
 大阪府立成人病センター
 佐野病院
 栃木県立がんセンター
 岩国医療センター
 四国がんセンター
 群馬中央総合病院
 がん研有明病院
 国立がん研究センター東病院
 近畿大学
 東邦大学医療センター大橋病院
 京都大学
 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
 東芝病院
 守口敬任会病院

別紙

福岡山王病院
宝塚市立病院

<運営委員>

武藤倫弘 国立がん研究センター研究所 がん予防・・・班長
酒井敏行 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学
若林敬二 静岡県立大学 食品栄養環境科学研究所

<試験統計家>

鈴木貞夫 名古屋市立大学 公衆衛生学

<データセンター>

奥田衣里、永山理恵 (有限会社メディカル・リサーチ・サポート)

<安全効果評価委員会>

松浦成昭 大阪府立成人病センター・・・委員長
田島和雄 三重大学公衆衛生・産業医学分野
鰐淵英機 大阪市立大学病理学
土井悟 ハーモニーライン代表：家族性大腸腺腫症患者会
辻直子 近畿大学堺病院消化器内科

<モニタリング委員会>

酒井敏行 京都府立医科大学分子標的癌予防医学・・・委員長
曾和義広 京都府立医科大学分子標的癌予防医学
事務局
〒541-0042 大阪市中央区今橋 3-2-17-2F
京都府立医科大学 分子標的癌予防医学
大阪研究室 内 J-FAPP Study IV 事務局
電話：06-6202-5444

17. 予算

厚生労働省委託費を用いる。

参加者には、試験開始時と8～12ヶ月目内視鏡時にそれぞれ5,000円相当のプリペイドカード(合計10,000円相当)を参加協力費として渡す。試験参加中の診療は、保険診療内で行うが、試験参加中の来院にかかる交通費は、試験終了時に参加協力費と合わせて渡す。

試験薬(アスピリン腸溶錠、アスピリンのプラシーボ、メサラジン錠、メサラジンのプラシーボ)はバイエル本社、杏林製薬より提供を受けるが、これらの提供は企業の社会的貢献(メセナ)にて行われ、企業と研究者の間には利益相反がないことを文書で交わしている。

18. 文献

1) Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, Mutoh M, Hirata K, Nakamura T, Takeyama I, Kawano A, Gondo N, Abe T, Tokudome S, Goto C, Matsuura N, Sakai T. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: Double-blind, randomized clinical study. *Cancer Med.* 2013;2:50-6.

分類	毒性	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4
血液	血色素(g/dl)	≥11.0	10.9-10.0	9.9-8.0	<8.0	—
	白血球数(×10 ³ /μl)	≥4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
	好中球数(×10 ³ /μl)	≥2.0	1.99-1.5	1.49-1.0	0.99-0.5	<0.5
	血小板数(×10 ³ /μl)	≥100	99-75	74-50	49-25	<25
消化器	悪心・嘔吐	なし	悪心のみ	24 時間中 1-5 回の嘔吐	24 時間中 6 回以上の嘔吐	—
	下痢	なし	治療前に比し 1 日 2-3 回の排便回数の増加	1 日 4-6 回の排便回数の増加または夜間便、軽度の腹痛	1 日 7-9 回の排便回数の増加、中等度以上の腹痛	1 日 10 回以上の排便回数の増加、または血性下痢
	口腔	なし	軽度の疼痛・紅斑鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍浮腫、食餌摂取可能、鎮痛剤(非麻薬性)の投与を要する	中等度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫、気管内挿管を必要とする口内炎
	咽頭炎/食道炎	なし	軽度の疼痛・紅斑軽度の嚥下困難鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍・浮腫、中等度の嚥下困難、食餌摂取可能、鎮痛剤(非麻薬性)の投与を必要とする	中程度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫または完全閉塞、穿孔
	消化器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
肝臓	血清ビリルビン	正常範囲	—	≤2.0×Nu	2.1-10×Nu	>10×Nu
	GOT/GPT	正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-30×Nu	>30×Nu
	Alkaline Phosph.	正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-10×Nu	>10×Nu
	肝臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
腎/泌尿器	血清クレアチニン	正常範囲	<1.5×Nu	1.5-3.0×Nu	3.1-6.0×Nu	>6.0×Nu
	蛋白尿	なし	1+、<3g/l	2-3+、3-10g/l	4+、>10g/l	ネフロロゼ症候群
	血尿	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし	肉眼的血尿、凝血塊あり	大量の肉眼的血尿輸血を必要とする
	出血性膀胱炎	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし治療を要しない	膀胱灌流を要する	膀胱摘出を要する出血性膀胱炎
	腎不全	—	—	—	—	透析を要する
腎/泌尿器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤	
心臓	不整脈	なし	無症状、一過性治療不要	周期性もしくは持続性治療不要	要治療	緊急に治療を要する低血圧、心室性頻脈、心室細動
	心機能	正常	無症状、治療前より 10-20% の EF の減少	無症状、治療前より 20%以上の EF の減少	軽度の心不全治療に反応	重篤、治療に不応性の心不全
	心虚血	なし	非特異的 T 波平坦化	無症状、虚血性 ST/T 変化	狭心性(心筋梗塞の所見なし)	急性心筋梗塞
	心外膜炎	なし	無症状、心嚢水貯溜治療不要	心外膜炎(摩擦音、胸痛、心電図変化)	有症状の心嚢水貯溜ドレナージを要する	心タンポナーデ緊急ドレナージを要する
	心臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
循環	高血圧	なしまたは不変	無症状一過性の 20 mm Hg 以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で 150/100mmHg 以上への一過性の上昇、治療不要	間欠性、持続性の 20mmHg 以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で 150/100mmHg 以上への間欠性、持続性の上昇治療不要	要治療	高血圧性クライシス
	低血圧	なしまたは不変	治療を要しない変化(起立性低血圧など)	輸液などの治療を要するが、入院不要	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後 48 時間以内に改善	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後 48 時間以上持続
	静脈炎/血栓症/塞栓症	なし	—	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	重篤な血栓塞栓症、脳、肝、肺の血栓塞栓症
	循環その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
呼吸器	呼吸困難(除感染、心不全)	なし	無症状、肺機能検査での異常	運動時の呼吸困難	安静時での軽度の呼吸困難	安静時での重篤な呼吸困難、40%以上の酸素吸入または補助呼吸を要する
	PaO ₂ (mmHg)	無変化、≥85	84.9-70	69.9-60	59.9-50	<50
	呼吸器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

分類	毒性	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4
全身	出血	なし	軽度、点状出血など	中等度の出血	大出血	出血に血圧下降を伴う
	感染	なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	重篤な感染
	脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	—	—
	アレルギー	なし	一過性の発疹、 38℃未満の薬剤性発熱	蕁麻疹、38℃以上の薬剤性 発熱、軽度の気管支攣縮	経静脈的治療を 要する気管支攣縮	アナフィラキシー
	発熱(非感染)	なし	<38℃	38~40℃	>40℃	血圧低下を伴う発熱
	体重増加 または減少	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20%	—
神経系	知覚	正常あるいは 無変化	軽度知覚異常 深部腱反射低下	軽度または中等度の知覚 消失、中等度知覚異常	機能を損なう重度の知覚 消失もしくは知覚異常	—
	運動	正常あるいは 無変化	自覚的筋力低下	明らかな機能障害を伴わな い軽度の客観的筋力低下	機能障害を伴う 筋力低下	麻痺
	大脳皮質	正常	軽度の傾眠、 焦燥感	中等度の傾眠、 焦燥感	重度の傾眠、焦燥感、 錯乱、見当識障害、幻覚	昏睡、痙攣、 中毒性精神障害
	小脳	正常	軽度の協調運動障害	企図性振戦、運動距離 障害、構語障害、眼振	歩行性運動失調	—
	気分	無変化	軽度の不安、抑鬱	中等度の不安、抑鬱	重度の不安、抑鬱	自殺願望
	頭痛	なし	軽度	中等度または 重度だが一過性	持続的かつ重度	—
	便秘	正常	軽度	中等度	重度	96時間以上のイレウス
	聴覚	正常あるいは 無変化	無症状聴覚検査 での異常のみ	耳鳴	補聴器で補正可能な 聴覚障害	補正不能の難聴
	視覚	正常あるいは 無変化	—	—	視力低下(有症状)	失明
	神経系その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
皮膚	局所	なし	軽度の疼痛、 発赤、浮腫	炎症もしくは静脈炎 を伴う疼痛と浮腫	潰瘍	外科治療を要する
	発疹	なし	軽度の発疹、紅斑、 色素沈着	掻痒感などの症状を伴う 散在性の発疹、紅斑	症状を伴う全身性の 発疹もしくは水疱形成	剥離性皮膚炎、 潰瘍性皮膚炎
	皮膚その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
代謝	高血糖(mg/dl)	<116	116-160	161-250	251-500	>500または ケトアシドーシス
	低血糖(mg/dl)	>64	64-55	54-40	39-30	<30
	アミラーゼ	正常範囲	≤1.5×Nu	1.51-2.0×Nu	2.01-5.0×Nu	>5.0×Nu
	高カルシウム血症 (mEq/l)	<5.3	5.3-5.79	5.8-6.29	6.3-6.79	≥6.8
	低カルシウム血症 (mEq/l)	>4.2	4.2-3.9	3.89-3.5	3.49-3.0	≤2.99
	低マグネシウム血症 (mg/dl)	>1.4	1.4-1.2	1.19-0.9	0.89-0.6	≤0.59
	低ナトリウム血症 (mEq/l)	>135	135-130.1	130-125.1	125-120.1	≤120
	低カリウム血症 (mEq/l)	>3.5	3.5-3.01	3.0-2.51	2.5-2.01	≤2.0
	代謝その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
血液凝固	フィブリノーゲン	正常範囲	0.99-0.75×NI	0.74-0.50×NI	0.49-0.25×NI	<0.25×NI
	PT	正常範囲	1.01-1.25×Nu	1.26-1.50×Nu	1.51-2.00×Nu	>2.00×Nu
	PTT/APTT	正常範囲	1.01-1.66×Nu	1.67-2.33×Nu	2.34-3.00×Nu	>3.00×Nu
	血液凝固その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

Toxicity Grading の際の留意点

- Grade は6段階で基本的には grade 0=non、grade 1=mild、grade 2=moderate、grade 3=severe、grade 4=life-threatening、grade 5=fatal であり、治療関連死亡が認められた場合は、grade 5 とする。
- Grade は評価期間内に認められた最も高い grade を記載する。
- 明らかに治療以外の原因で起こったと考えられる場合は除外する。
- 治療前から grade 1 以上に相当する症状あるいは臓器障害を認める場合は、より高い grade に悪化した場合のみ、その相当する grade を記載する。
- 腎/泌尿器毒性で、明らかに感染に起因すると考えられるものは感染の項で、血小板減少などの出血傾向に起因すると考えられるものは出血の項で、それぞれ grading することとし、泌尿器の項では除外する。
- 呼吸器毒性で、明らかに感染に起因すると考えられるものは感染の項で、心不全に起因すると考えられるものは心臓の項で、それぞれ grading することとし、呼吸器の項では除外する。

臨床試験実施およびデータ管理

- J-FAPP Study III に関する研究 -

担当責任者 石川秀樹 所属名 京都府立医科大学分子標的癌予防医学
役職名 特任教授

研究要旨

これまでに実施してきた家族性大腸腺腫症患者を対象とした手術拒否例における大腸腺腫の内視鏡的徹底的摘除のパイロット的試みにおいて、腺腫の徹底的摘除により大腸がんの発生が予防できる可能性が示めされた。そのため、多施設研究において内視鏡的徹底的摘除を実施する試験を計画し、目標である200人のエントリーを本年度達成した。引き続き、多施設研究において内視鏡的徹底的摘除試験（J-FAPP Study III）が進行中である。

A. 研究目的

家族性大腸腺腫症(FAP)は極めて稀な常染色体優性遺伝疾患である。この病気の患者は大腸に多数の腺腫が発生することを特徴とし、40歳までに患者の半数が大腸がんが発症する。

FAPは、これまで大腸を全て摘除することが唯一の大腸がんの予防法であった。大腸を全摘すると、頻回の下痢などにより患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。手術を避けるために、腺腫の増大を候補物質で抑制し、その後発生する大腸がんを予防する化学予防の研究が進められている。

これまでも大腸全摘を拒否した患者に対して、次善の策として早期大腸がんや比較的大きな大腸腺腫を内視鏡的に摘除して経過をみることを手探りで行われてきた。内視鏡機器の進

歩によりかなり安全に多数の大腸ポリープを摘除することが可能となったため、手術拒否FAP患者に対して、これまでも積極的に内視鏡により大腸腺腫を摘除してきた。1986年から2012年までに、手術を希望しない113人の患者に対して、頻回の大腸内視鏡検査により多数の大腸ポリープを摘除して経過観察しているが、これまでに内視鏡的に摘除困難な大腸がんの発生は認めていない。また、内視鏡的摘除により穿孔や、輸血や緊急手術を要するような出血を経験していない。このことより、大腸腺腫を内視鏡的に徹底的に摘除することは比較的安全であり、さらに手術を回避できたり、遅らせることができたりする可能性が期待された。

そこで、本研究では、内視鏡的ポリープ徹底的摘除のFAPに対する大腸発がん予防研究を行うこととした。

B. 研究方法

<対象者条件>

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10cm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、下記の手順に従い、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。追跡期間は5年である。

<内視鏡検査および治療手順>

大腸に1cm以上のポリープを認める場合、4ヶ月以内の間隔にて1cmを越える大きなポリープをすべて摘除する。1cm以上の病変は原則的としてすべて回収し病理診断を行う。1cm以上のポリープがなくなれば、1cm未満のポリープをできるだけ多数摘除する。がんを疑う病変は回収し病理検査をおこなうが、すべての病変の病理検査は必要としない。5mm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。

アスピリンやスリダク、ニメスリドなどの非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)、乳酸菌製剤やビタミン剤、いわゆる健康食品のサプリメントなどの摂取は制限しないが、服用状況は把握する。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を行うこととする。

<評価項目>

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。

<目標参加者数>

200名である。

(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

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。

D. 考察

大腸内視鏡検査の普及により大腸に腺腫の多発する患者が多く診断されるようになってきた。併せて、内視鏡的治療技術の向上により、かなり多数の腺腫の摘除が可能となり、一般臨床の場において、多数の大腸腺腫を摘除する機会が増えてきている。

以前にはFAP患者は大腸がんを発症したり、腺腫が大きくなったりすることにより、下血や貧血、腹痛などの症状が発生してから診断されることが多かった。しかし、大腸がん検診の普及などにより大腸内視鏡検査の受検機会が増えたことや、FAPの遺伝診療体制の充実により血縁者のサーベイランスがされることにより、未症状にて腺腫が小さな段階で診断される

FAP 患者が増えてきている。

このような背景から日本の診療現場では、大腸腺腫数が比較的少ない場合や、大腸腺腫が小さい場合には、FAP と診断されても、すぐに手術をするのではなく、大きな腺腫を内視鏡的に摘除して経過をみることも行われてきている。しかし、腺腫を摘除することにより大腸がんの発生が予防できて大腸切除を避けることができるのか、または手術の時期を遅らせることができるのか、などについての知見はまったく得られていないため、臨床現場における治療方針は定まっていない。

これらの状況を考えると、日本における大腸内視鏡専門施設による多施設研究により、「手術を希望しない FAP 患者に対して、積極的に内視鏡により大腸腺腫を摘除し、内視鏡的治療が困難な大腸がんを認めない」という成績が得られるか否かを検討することは重要であり、FAP 患者における治療選択枝を増やすことにつながり、ガイドラインへ影響を及ぼすことが考えられる。何よりも FAP 患者の QOL が改善されることの意義は大きいと思われる。

さらに、本試験のエントリーが順調に行われたのちに、アスピリンなどの化学予防物質を組み合わせた大腸がん予防試験 (J-FAPP Study IV) に繋がる一組の試験であることも特徴的であり、研究計画的には人的・金的・時間的な工夫が評価されると考えている。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ばし、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。

E. 結論

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。

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) 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.
- 2) 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. *Surg Endosc* 2015; 29: 596-606.
- 3) 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
- 4) 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. Open Access J Clin Trials 2014;6:37-44.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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, Sanjo 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
なし。

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。