

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B133）

評価委員 主担当： 上村（尚）
副担当： 一家 副担当： 上村（夕）

先進医療の名称	抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）
申請医療機関	順天堂大学医学部附属順天堂医院
医療技術の概要	潰瘍性大腸炎（UC）の、生涯にわたって病勢をコントロールしていく必要性に鑑みると、難治例に移行させないための治療こそ重要と考えられるが、その非難治例の左側・全大腸炎型 UC に対する治療選択肢は十分とはいえない。そこで、左側・全大腸炎型 UC の場合、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは全く異なる新しい作用メカニズムを有する治療方法として、5-ASA 製剤とステロイド経口製剤の間に存在するアンメット・メディカル・ニーズを埋めることができる寛解導入療法が求められている。本研究は、軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者を対象に、多施設共同単群試験により、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法を実施した際の寛解率を主要評価指標として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法の有効性及び安全性を検討する。 ○主要評価項目： FMT 治療開始後 8 週時における寛解率 ○副次評価項目 1) MMDAI の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時） 2) Mayo Score の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時） ○安全性評価項目 1) 有害事象 2) 臨床検査値 3) バイタルサイン ○探索的評価項目 1) 腸内細菌叢メタゲノム解析およびメタボローム解析（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時） 2) 患者とドナーの関係性の部分集団解析 ○予定試験期間： 先進医療告示日～2024 年 3 月（登録期間：～2023 年 9 月） ○目標症例数：37 例

【実施体制の評価】 評価者： 上村（尚）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 先行する臨床研究の結果から、一定の有用性が十分期待できる医療技術である と考える。一方で、対象疾患の特殊性もあって、本試験は限られた患者数での単群 試験として計画され、有効性についてはヒストリカルデータとの比較が予定され ている。 引用されているプラセボを使用したヒストリカルデータでの奏功率 20.5%（点推 定）を元にして、本試験での奏功率閾値が 21%に設定されている。ヒストリカル データも N が小さいため、その奏功率の信頼区間には大きな幅が存在する。申請 者によると、Clopper-Pearson 法での 90%信頼区間の上限は 33.9%となり、仮に 33.9%を閾値寛解率として採用し、期待寛解率 40%として試験を設計すると約 400 症例が必要となる。（一方で、コクランライブラリによるシステマティックレビュー におけるランダム効果モデルでのプラセボ寛解率は 12%（95%信頼区間： 9- 15%）であり、閾値寛解率 21%の妥当性は支持できる。） 今回の研究において 21%の閾値を用いることで有効性を探索的に評価するという 目的は達成すると考えるが、ヒストリカルコントロールの考え方（取り方）によっ て、厳密な意味での優越性を検証したことにはならないことを理解しておく必要 がある。 私見であるが、このまま小規模かつ探索的な先進医療として本試験を実施した としても、その後に検証的な治験へ移行しないことには承認申請へは至らないこ とを危惧している。本試験を実施しながらアダプティブなデザインに変更し、N を 大幅に増やすことで長期的な有効性における優越性および安全性を検証できるよ うすることも検討可能かもしれない。いずれにしても承認申請に耐えられる有効 性評価へ速やかに移行できるような開発戦略が必要であろう。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 一家

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） 最初に申請された説明文書に対しては多岐に亘る修正事項を指摘したが、それらの指摘に基づいて適切に修正対応された。将来的な普及の段階でも検体提供者（ドナー）の確保に課題があるように考えるが、検体提供者の募集場面での倫理的配慮には引き続き留意して頂きたい。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村（夕）

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 本研究は5-ASA製剤の効果が不十分または不耐な活動期のUC患者で、ステロイド局所製剤の適応のない左側・全大腸炎型の患者37例を対象として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）の有効性及び安全性の評価を行います。FMT治療開始後8週時における寛解率を主要評価項目とし、ブデソニド注腸フォーム剤国内第3相試験のプラセボ群のデータよりヒストリカルコントロールとして設定した閾値21%と比較する多施設共同単群試験です。 単群試験であるため有効性の適切な評価には限界はあると考えるものの、適切なヒストリカルコントロールデータが存在すること、本試験の対象となる患者が本邦において約4600名程度と少なく十分な症例を集めることが難しい等の実施可能性も踏まえ、適と判断いたしました。 また、8週時のデータが収集できなかった症例における有効性評価の扱いについて不明瞭な点がございましたが、適切にご回答いただきプロトコルへの反映がされましたので、いずれも適としております。	

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	適		条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	37 例		予定試験期間	先進医療告示日～2024 年 3 月(登録期間:～2023 年 9 月)	
実施条件：					
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： 抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)

2022 年 11 月 25 日

所属・氏名： 順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

(臨床研究の説明文書・同意書(患者さん)について)

1. 2-1 の「当院での実施体制」にある情報は、次の 2-2 記載の情報と完全に重複しています。「当院での実施体制」というタイトルで書くべき内容は、研究責任医師以下の研究体制、メンバー等ではないでしょうか。患者さんの立場に立っても、誰がこの治療法を実際に担当するか、担当する可能性があるかは知っておきたいのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従い、研究責任医師以下の研究体制情報を追記するとともに、2-1 及び 2-2 の記載を整備します。

2. 2-3 に共同研究機関として、メタジェンセラピューティクス社についての情報を加筆してください。

【回答】

2-3 は共同実施医療機関に係る記載になりますので、「2-4 共同研究機関」の項目を新たに設定してメタジェンセラピューティクス社の情報を追記します。

3. 3-1 の「選択基準」の内容は、研究計画書 4.2.1 の「患者選択基準」の内容と完全には一致していませんが、問題はありませんか。

【回答】

同意説明文書「3-1 選択基準」の内容を研究計画書「4.2.1 患者選択基準」と一致するよう記載を整備します。

4. 3-2 に記載されている「〇〇週間以内」は患者が説明を受ける時点からのことでしょうか？それとも試験に参加して治療が開始する時点からのことでしょうか？その点を明確にした方が良いと考えます。

【回答】

「〇〇週間以内」の起点を明確にするために、研究計画書に記載されている「適格性確認日前〇〇週間」の記載に修正します。

5. 4-2 の内容は「不利益」とその対応法が書かれているので、4-2 のタイトルを見直してください。

【回答】

4-2 のタイトルを「起こるかも知れない不利益とその対応方法」に修正します。「ドナーの方」の臨床研究の説明文書も同様に修正します。

6. 4-2(2)に「他の標準的治療を新たに開始すること…ができません」とあるのですが、それまでの標準治療を継続することは問題ないのですか？記述が正確か、見直してください。

【回答】

経口 5-ASA 製剤以外の標準治療は継続できない研究計画になっています。ご指摘の内容が 4-2 と 4-3 の 2 項目にわたり記載されていたので、より理解しやすいように当該記載項目を統合して 1 項目として記載を整備します。

7. 4 番の記述内容として、各種の有害事象が発生した場合の連絡先が書いてあったりなかったり、書いてある場合も連絡先が異なっているのですが、記述がそのようになっていることに理由はあるのですか？記述ミスであれば、統一・整理してください。

【回答】

ご指摘に従い、記載を統一・整理します。

8. 10 番の記載全体を読んでも、本研究の範囲内ではメタジェンセラピューティクス社と試験データ(個人情報)をやり取りする記述はないのですが、それで問題はないですか。

【回答】

メタジェンセラピューティクス社を含め本治療技術開発に携わる関係者等の試験データ及び個人情報に係る取扱いの記載を整備します。「ドナーの方」の臨床研究の説明文書も同様に記載を整備します。

9. 10-4 に記載されている内容について「個人情報保護法において認められている」とはどういう意味でしょうか？このようなことが同法に規定されているのでしょうか。

【回答】

記載内容が不適切であることを確認しました。記載を削除させていただきます。

10. 18-4 の内容は個人情報関係のこととして、まとめて 10 番の中に置く方が分かりやすいと思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

18-4 の内容をまとめて 10 番に記載するとともに、10 番の項目も整理してより分かりやすく記載整備します。「ドナーの方」の臨床研究の説明文書も同様に記載を整備します。

11. 説明文書からは、本研究のデザインが不明でした。比較試験なのか、単群試験なのかなどの説明や研究全体の被験者の数などの情報は、一般人であっても本研究の意義や科学的確からしさを理解するためにも必要と考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

「1-2 臨床研究の方法」の「(3) 研究全体の実施予定期間」の項目名称を「(3) 研究のデザイン」に改めて、単群試験である説明や研究全体の被験者数などの情報を追記します。「ドナーの方」の臨床研究の説明文書も同様に記載を整備します。

(臨床研究の説明文書・同意書(ドナーの方)について)

12. そもそもどのようにして便提供者を集めるのですか？これまでの経験上、どういう人がドナーになることが多いですか。

【回答】

研究計画書「6.1. 登録方法」のドナー候補者の募集方法に係る記載を同意説明文書「1-2 臨床研究の方法」の「(1)対象となるドナーの方」の項目に追記します。なお、これまでは患者様のご家族や順天堂大学の関係者にドナーとして多くご協力いただきました。

13. 2-1 の「当院での実施体制」にある情報は、次の 2-2 記載の情報と完全に重複しています。「当院での実施体制」というタイトルで書くべき内容は、研究責任医師以下の研究体制、メンバー等ではないでしょうか。患者さんの立場に立っても、誰がこの治療法を実際に担当するか、担当する可能性があるかは知っておきたいのではないのでしょうか。

【回答】

「臨床研究の説明文書・同意書(患者さん)について」の照会事項 1 と同様のご指摘と理解しました。当該照会事項の回答と同様に、研究責任医師以下の研究体制情報を追記するとともに、2-1 及び 2-2 の記載を整備します。

14. 2-3 に共同研究機関として、メタジェンセラピューティクス社についての情報を加筆してください。

【回答】

「臨床研究の説明文書・同意書(患者さん)について」の照会事項 2 と同様のご指摘と理解しました。当該照会事項の回答と同様に、2-3 は共同実施医療機関に係る記載になりますので、「2-4 共同研究機関」の項目を新たに設定してメタジェンセラピューティクス社の情報を追記します。

15. 10-3 の第 1 パラグラフと第 3 パラグラフの内容は矛盾しているのではないのでしょうか。本研究の残余検体等の二次利用について、第 1 パラグラフではオプトアウト対応をすると書いてある一方で、第 3 パラグラフではこの説明に基づく同意だけで二次利用も自由に行えるように書かれている点には矛盾があると考えます。

また、本研究で取得した試料を別の研究に二次利用する場合には、別の研究が準拠する規制に従うこととなりますが、研究倫理指針や臨床研究法では、試料の利用に関して、利用範囲を特定しない包括的な同意は認められていないはずです(バイオバンクで収集・分譲する場合を除いて)。

【回答】

第 3 パラグラフの「この臨床研究への参加の同意書に署名をすることで、別の研究でのデータや検体の使用に同意いただいたものとさせていただきます。」の記載は不適切でしたので削除します。「患者さん」の臨床研究の説明文書も同様に記載を削除します。

16. 説明文書からは、本研究のデザインが不明でした。比較試験なのか、単群試験なのかなどの説明や研究全体の被験者の数などの情報は、一般人であっても本研究の意義や科学的確からしさを理解するためにも必要と考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

「臨床研究の説明文書・同意書(患者さん)について」の照会事項 11 と同様のご指摘と理解しました。当該照会事項の回答と同様に、「1-2 臨床研究の方法」の「(3) 研究全体の実施予定期間」の項目名称を「(3) 研究のデザイン」に改めて、単群試験である説明や研究全体の被験者数などの情報を追記します。

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： 抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)

2022 年 11 月 28 日

所属・氏名： 順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

1. 研究計画書 3.4.1 主要評価項目について、
主要評価項目を「FMT 治療開始後 8 週時における寛解率」と設定し、その寛解の定義の 1 つとして「排便回数スコア＝0点、あるいは適格性確認時から 1 点以上減少」とあります。この適格性確認時のスコアは、選択基準で用いる「適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI 排便回数スコアの平均(4.2.1)」を指しますでしょうか。すなわち、ベースライン(適格性確認)時のスコアについてより明確にご記載ください。

【回答】

ご認識頂きましたとおり、当該の適格性確認時のスコアは選択基準で用いる「適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI 排便回数スコアの平均(4.2.1)」を指します。ご指示のとおり、ベースライン(適格性確認)時のスコアについて、より明確となるように記載を修正致します。

2. 研究計画書 10.個々の研究対象者における中止基準について、
中止基準として、「3)原疾患が完治し、治療の必要がなくなった場合」とあります。当該理由で 8 週以内に中止した場合、主要評価項目はどのように判定されますでしょうか。同様に「4) 原疾患悪化のため、プロトコル治療の継続が好ましくないと判断された場合」とありますが、当該理由で 8 週以内に中止に至った場合は、寛解なし、と判定されますでしょうか。8 週時に MMDAI が評価されなかった症例の主要評価項目の判定基準についてご記載ください。

【回答】

ご質問に対し、以下のとおり回答致します。また、回答③の内容について、研究計画書「11.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順」に追記致します。

① 「3)原疾患が完治し、治療の必要がなくなった場合」を理由とした 8 週以内の中止例に係る主要評価の取扱いについて

潰瘍性大腸炎は完治可能な疾患ではなく、寛解導入後も寛解維持していくことが治療目標となります。そのため、治療途中で寛解導入した場合でも、抗菌薬および FMT を 1 つのレジメンとした本 A-FMT 療法の完遂が必要となります。よって本中止基準を満たす状況は想定されず、不適切な記載であったため、本項目は中止基準から削除させていただきます。

② 「4) 原疾患悪化のため、プロトコル治療の継続が好ましくないと判断された場合」を理由とした 8 週以内の中止例に係る主要評価の取扱いについて

「非寛解」データとして取り扱います。

③ 8 週時に MMDAI が評価されなかった症例に係る主要評価の取扱いについて

8 週時に MMDAI が評価されなかった症例において、8 週時より前に MMDAI の評価に基づいて寛解が確認できた症例は寛解として扱い、それ以外の場合において 8 週時に MMDAI が評価されていない症例は非寛解として扱います(回答②のケース)。ただし、8 週時に MMDAI が評価されておらず、それ以降に MMDAI が評価された症例については、中央評価委員会にて症例の取扱いを検討する予定です。

3. 研究計画書 11.1 解析対象集団について、

FAS の定義として、「本治療(抗菌薬投与または FMT)を 1 度でも実施していない症例」とあります。抗菌薬のみ実施している症例も FAS に含まれるとの理解でよろしいでしょうか。

【回答】

抗菌薬のみ実施している症例も FAS に含まれるとの理解で間違いございません。

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：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 療法）

2022 年 11 月 30 日

所属・氏名：順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

（臨床研究の説明文書・同意書（患者さん）について）

1. 2-4 において、共同研究機関として追加されたメタジェンセラピューティクス株式会社の社員や部署の名前と本研究における役割を追記してください。

【回答】

共同研究機関であるメタジェンセラピューティクス株式会社の社員、部署の名前および本研究における役割を下記のとおり追記いたします。なお、研究計画書の「別紙 1 研究実施体制記載」の当該共同研究機関に関する記載を、下記に即して修正いたします。

2-4 共同研究機関

メタジェンセラピューティクス株式会社

住所：〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺字水上 246-2

実施業務：

- ・ドナーのリクルーティング及び献便の管理に係る支援業務
- ・腸内細菌叢溶液の作成、品質管理および輸送に係る支援業務

氏名	所属・職名	本共同研究における役割
中原 拓	代表取締役社長	支援業務の総責任者
勝間田 涼	医療サービス部	ドナーのリクルーティング及び献便の管理に係る支援業務の責任者 腸内細菌叢溶液の品質管理および輸送に係る支援業務の責任者
友國 建	医療サービス部	腸内細菌叢溶液の作成に係る支援業務の責任者

2. 2-1 において、追記された医師の数を拝見して、思ったより多い印象だったので追加で伺いますが、本研究で医師の資格・経験は、消化器内科医であること以外は特に不問ですか。また、将来的な普及を目指す段階では、いかがでしょうか。

【回答】

本研究における FMT は大腸内視鏡により実施するものであり、その他の特別な技術を要するものでは

ないこと、また腸内細菌叢溶液の作成は申請医療機関により一括して実施することから、本研究では医師の資格・経験は、消化器内科医であること以外は不問としております。また、将来的な普及を目指す段階におきましては、先進医療実施届出書様式第9号「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」の要件および本研究の実施結果を踏まえて検討して参ります。

3. 10-4 において、「個人情報 は 渡りません」というのは正確な表現でしょうか？個人情報該当性を否定するためには「個人情報の匿名加工」が必要ですが、その前の部分では「データや検体は個人を特定できない形式で当該企業に提供され」とあるので、「個人を特定できない」という程度の処理が匿名加工に当たるのかが疑問に思いました。

【回答】

本研究において共同研究機関に提供される情報は、患者さんの「個人を直接特定できる情報」を実施医療機関が記号化した情報（すなわち、仮名化した個人情報）です。そのため、ご指摘頂きましたとおり、「個人情報 は 渡りません」という表現は正確では無く、誤解を招くものでした。仮名化された個人情報が共同研究機関に提供されることが正しく伝わるように、下記の下線のとおり表現を修正致します。

（修正前）

患者さんから提供されたデータおよび血液や便などの検体が、共同研究機関であるメタジェンセラピューティクス株式会社との共同研究に用いられ、当該企業で保管されることがありますが、データや検体は個人を特定できない形式で当該企業に提供され、個人情報は渡りません。

（修正後）

患者さんから提供されたデータおよび血液や便などの検体が、共同研究機関であるメタジェンセラピューティクス株式会社との共同研究に用いられ、当該企業で保管されることがあります。その場合は、患者さんのプライバシーを保護するため、患者さんを直接特定できる情報は記号に置き換えられ、当該企業が患者さんを特定できない形式でデータや検体が提供され、保管されます。

4. 上記1. から3. について、該当する場合にはドナー用の説明文書にも適用してください。

【回答】

かしこまりました。ドナー用の説明文書についても適用いたします。

(臨床研究の説明文書・同意書(ドナーの方)について)

5. 将来的な普及を目指す段階では、本研究におけるリクルート方法で必要な検体数に対応可能なのでしょうか。ご説明下さい。

【回答】

本研究においては、研究計画書「6. 研究対象者の登録方法・割付方法」に記載のとおり、HP 募集や過去の協力者への個別連絡によりドナーを募集することとしております。将来的な普及を目指す段階においては、海外事例におけるドナー募集 Web サイトを活用した公募等の方法を参考に、より広範な募集が可能な方法を検討して参ります。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)

2022 年 11 月 30 日

所属・氏名：順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

1. 研究計画書 10.個々の研究対象者における中止基準 について、照会事項 2-2 への回答①②について確認いたしました。③8 週時に MMDAI が評価されなかった症例に係る主要評価の取扱いについて、につきまして以下の回答がなされております。

「8 週時に MMDAI が評価されなかった症例において、8 週時より前に MMDAI の評価に基づいて寛解が確認できた症例は寛解として扱い、それ以外の場合において 8 週時に MMDAI が評価されていない症例は非寛解として扱います(回答②のケース)。ただし、8 週時に MMDAI が評価されておらず、それ以降に MMDAI が評価された症例については、中央評価委員会にて症例の取扱いを検討する予定です。」

下線部につきまして、8 週時に設定されている許容範囲は±14 日でございますが、許容範囲外(特に-14 日以前)に MMDAI が評価され、寛解と判断された場合に、その症例を寛解として扱う適切性についてご回答ください。なお、3.4.1 の主要評価項目の設定根拠では「A-FMT による UC への治療効果を評価するには、これまでの順天堂大学の A-FMT の実績より FMT 治療開始 6 週時以降が適している」との記載もあり、それを踏まえて主要評価項目で寛解と判断可能な許容範囲についての検討が必要かと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究では A-FMT 療法の寛解導入効果を評価します。そのため、前回答においては寛解が認められた時点が FMT 治療開始後 8 週時-14 日より前であっても、「寛解」と評価することができるものと考えました。

一方、ご指摘により再検討しました結果、本研究では抗菌薬の投与および 3 回の FMT を 1 セットのレジメンと考えており、ご指摘のとおり治療効果の評価時期は「これまでの順天堂大学の A-FMT の実績より FMT 治療開始 6 週時以降が適している」ことから、主要評価項目の評価時期は FMT 治療開始後 6 週時以降(FMT 治療開始後 8 週時-14 日以降)が妥当であるとの結論に至りました。

したがって、FMT 治療開始後 8 週時(±14 日)に MMDAI が評価されず、当該時点以外の時期に MMDAI が評価された症例については、中央判定委員会において症例の取扱いを検討することと致します。

以上の内容を研究計画書に下記のとおり修正いたします(修正点は下線部)。

11.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

解析時に欠損データを認める場合は、得られたデータで解析を行う。外れ値については、個々に検討する。中止・脱落例について、侵襲を伴わない観察項目は可能な限り取得する。

なお、「10. 個々の研究対象者における中止基準」によって研究中止となり、抗菌薬投与期以降に MMDAI が評価されていない症例は非寛解として取扱う。ただし、FMT 治療開始後 8 週時に MMDAI が評価されておらず、当該時期以外に MMDAI が評価された症例については、中央判定委員会において症例の取扱いを検討する。

— — —

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)

2022 年 12 月 1 日

所属・氏名：順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

1. 照会事項 4-1 について、

本研究は、抗菌薬の投与および 3 回の FMT を 1 セットのレジメンに対する有効性を評価する研究である点について同様に理解しており、許容範囲外(6 週時未満)において寛解が認められた場合を「寛解」と定義せず、中央判定委員会にて判定する対応について異存ありません。

一方で、「ただし、FMT 治療開始後 8 週時に MMDAI が評価されておらず、当該時期以外に MMDAI が評価された症例については、中央判定委員会において症例の取扱いを検討する。」

につきまして、「症例の取扱い」は症例検討会にて解析対象集団に含めるか否かを指すことが一般的であるため、中央判定委員会にて寛解の有無を判断する、等、より適切な記載が望ましいと考えます。

【回答】

ご指摘のとおり中央判定委員会において「症例の取扱いを検討する」という表現は不適切でした。中央判定委員会では寛解の有無を判断する旨が伝わるように、下記のとおり記載を修正いたします(修正点は下線部)。

11.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

解析時に欠損データを認める場合は、得られたデータで解析を行う。外れ値については、個々に検討する。中止・脱落例について、侵襲を伴わない観察項目は可能な限り取得する。

なお、「10. 個々の研究対象者における中止基準」によって研究中止となり、抗菌薬投与期以降に MMDAI が評価されていない症例は非寛解として取扱う。ただし、FMT 治療開始後 8 週時に MMDAI が評価されておらず、当該時期以外に MMDAI が評価された症例については、中央判定委員会において 寛解の有無を判断する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名： 抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法 (A-FMT 療法)

2022 年 12 月 05 日

所属・氏名： 順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

1. 研究計画書 11.2.において、「本検討は単群試験であり、ヒストリカルコントロールデータを閾値設定のための対照として用いる。A-FMT 療法の期待寛解率は順天堂大学で実施した左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者に対する A-FMT の臨床研究結果 (38 症例) を元に推定し 42.1%であり、比較対象とするヒストリカルコントロールは、ブデソニド注腸フォーム剤国内第 3 相試験による RCT 論文におけるプラセボ群の左側・全大腸炎型患者の寛解率 20.5%($\equiv 8/39$)を参照した[4]。保守的な仮定として FMT の期待寛解導入を 40%、コントロール群の期待寛解率を 21%とおいた。」という記載があります。念の為、[4]にその記載があるのかチェックしました。

たしかに、サブグループ解析で、プラセボ群の左側・全大腸炎型患者の寛解率 20.5%($\equiv 8/39$)と報告されていますが、20.5%は、点推定値であり、グラフから読み取る信頼区間の上限は40%付近にあります。なので、本研究においても、本来であれば、閾値を40%付近に設定し、A-FMT 療法後の寛解率の信頼区間の下限が、それを超えないと意味がないように思うのですが、研究者としては、次のステップとして本試験のあとに検証的な試験を立案されるということでしょうか。

【回答】

ご指摘頂きましたとおり、ヒストリカルコントロール(プラセボ群)の左側・全大腸炎型患者 39 症例に対して寛解は 8 例となっていることから、我々が統計計画としております Clopper-Pearson 法での 90%信頼区間の上限は 33.9%となります。当該の試験は症例数が少ないためこのように信頼区間の上限値が高くなっており、仮に 33.9%を閾値寛解率として採用し、期待寛解率 40%として試験を設計しますと、約 400 症例が必要となる非常に大規模な試験となります。

また、上述のヒストリカルコントロールは患者背景が一致しているため採用しておりますが、潰瘍性大腸炎に対するプラセボの寛解率について、コクランライブラリによるシステマティックレビュー(*1)が公表されており、患者背景に多様性があるものの、ランダム効果モデルでのプラセボ寛解率は 12%(95%信頼区間: 9-15%)となっております。また、当院における臨床経験を踏まえましても、ヒストリカルコントロール(プラセボ群)における点推定値に基づいて設定しました閾値寛解率 21%は保守的であり、妥当であると考えております。

なお、潰瘍性大腸炎は国が定める指定難病であり、その患者数は約 22 万人とされていますが、本治療を使用し得るのは、研究計画書「1.4. 本研究の意義」に記載したとおり 4,600 人程度と推計しています。医薬品医療機器法第 77 条の 2 に基づき指定される希少疾病用医薬品等で規定される患者数は、本邦において 5 万人未満とされており、本研究の対象患者数は希少疾病医薬品等の患者数上限の約 1/10

であり、非常に少ない患者集団となります。本研究の適格性基準を満足し、同意取得可能な患者数は更に減少すると考えており、臨床試験の実行可能性も踏まえ、症例数を設計しております。

以上を踏まえまして、本試験の次のステップについては本研究結果の科学的な評価を行ったうえで、検討させて頂きたいと考えております。

(*1) Jairath V, Zou GY, Parker CE, MacDonald JK, AlAmeel T, Al Beshir M, Almadhi MA, Al-Taweel T, Atkinson NS, Biswas S, Chapman T, Dulai PS, Glaire MA, Hoekman DR, Koutsoumpas A, Minas E, Mosli MH, Samaan M, Khanna R, Travis S, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG. Placebo response and remission rates in randomised trials of induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 8;9(9):CD011572. doi: 10.1002/14651858.CD011572.pub2. PMID: 28886205; PMCID: PMC6483671.

評価者 構成員：松山 裕 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☐ 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。 A-FMT 療法の寛解維持効果の評価 腸内細菌叢溶液の安全かつ安定的供給 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ 条件付き ☒ 適 ・ 否 コメント： AFM 療法単独でもある程度の寛解率が期待できる可能性はあるが、 本研究では、抗菌薬併用 FMT (A-FMT 療法) を 1 つのレジメンとした医 療技術の開発を目指している。FMT 療法の安全かつ安定した実施が広 く一般で可能かどうかについての検討が今後必要と思われる。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答1

先進医療技術名：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)

令和 4 年 11 月 27 日

所属・氏名：順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 永原章仁

※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. これまでの自施設での研究から AFM 療法単独でもある程度の寛解率が期待されると推察します。本研究では、RCT (AFM 療法に加えて FMT を併用するかしないか)ではなく、AFM 療法を行っていない外部のプラセボ群のデータをヒストリカルコントロールとした単群試験を採用した理由についてご説明ください。

【回答】

ご指摘頂きましたとおり、AFM 療法単独でもある程度の寛解率が期待できる可能性はありますが、AFM 療法は潰瘍性大腸炎の標準的な治療法として位置づけられていないことから、AFM 療法をコントロール群として設定することは適切ではないと判断しました。また、本研究では、抗菌薬を併用する FMT (A-FMT 療法)を 1 つのレジメンとした医療技術の開発を目指しています。

そこでプラセボを対照とした RCT も検討しましたが、以下の理由により困難であると判断しました。

- ① 本医療技術は指定難病の潰瘍性大腸炎に対して FMT を実施する治療であり、本学が協力医療機関として参加している先行する先進医療 B「再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する FMT」において症例登録が進んでいない現状を踏まえ、プラセボ対照 RCT にすることでさらに症例登録の難易度が上がり、本研究の実施可能性を確保することが極めて困難となります。
- ② 他国の FMT に対する RCT において、患者さん自身の便(自己便)または便臭を付加し着色した加工水をプラセボとして用いております。しかしながらプラセボとなる便溶液を、頻回な下痢や血便を繰り返す潰瘍性大腸炎患者さんから提供頂く便から作成することは難しく、さらに自己便の提供に伴う患者さんの心理的障壁があります。また加工水は、便溶液に似せて作成することが難しく、区別は容易です。よって A-FMT 療法の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすことなく、識別不能なプラセボ作成の難易度が極めて高くなっております。

当施設では A-FMT 療法の臨床研究の成果を多数報告しており(参考文献[1-5])、本研究では質の高い国内第 3 相臨床試験データをヒストリカルコントロールとして選定することができたため、ヒストリカルコントロールを対照データとする単群試験を採用致しました。

2. A-FMT 療法の寛解維持効果については今後どのような検討をお考えでしょうか。

【回答】

寛解維持効果については、今後、先進医療の A-FMT レジメンから FMT の実施回数を更に増加することや、増加する際の投与タイミング等の検討を考えています。潰瘍性大腸炎の患者さんのニーズに応えられるよう、A-FMT 療法の医療技術としての向上を目指して検討を進めていきます。

3. A-FMT 療法を普及させるためには腸内細菌叢溶液の安全かつ安定的供給が不可欠ですが、どのような方策をお考えでしょうか。

【回答】

本研究に先行しまして順天堂大学は、メタジェンセラピューティクス株式会社との共同研究である「標準化された安全な腸内細菌叢溶液を作成・管理するための細菌叢バンクに関する基礎研究」(実施許可番号:E22-0141-M01、倫理委員会承認日:2022 年 6 月 17 日)を開始し、腸内細菌叢溶液の品質確保や安定供給のための手法、設備及び文書体系等を整えて参りました。このような産学連携での取り組みを土台として、腸内細菌叢溶液の安全かつ安定的供給を目指します。

4. 先進医療実施届出書(P16 予定試験期間及び予定症例数の設定根拠)及び研究計画書(P24 設定根拠)において「FMT のプラセボに対する優越性を示す」という表現がありますが、本研究ではプラセボに対する優越性ではないと思いますが、いかがでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘頂きましたとおり、本研究はプラセボに対する優越性を示すものではなく不適切な記載でした。当該記載を削除し、修正致します。

5. 問4と同じ箇所(先進医療実施届出書及び研究計画書)において、「プラセボコントロールとして使用可能」という記載が見受けられますが、厳密な意味でプラセボコントロールではなく、あくまでヒストリカルコントロールだと思います。ご説明願います。

【回答】

ご指摘頂きましたとおり、本研究はプラセボコントロールではなく、ヒストリカルコントロールで設計しており、当該記載は不適切でした。当該記載を「ヒストリカルコントロールとして使用可能」という表現に修正致します。

6. 先進医療実施届出書(P14)及び統計解析計画書(P6)において、主要評価項目の有意水準は通常 5%を採用しますが、片側 5%に設定されている理由はなぜでしょうか。ご説明をお願いします。

【回答】

潰瘍性大腸炎は国が定める指定難病であり、その患者数は約 22 万人とされています。一方、本研究の対象である 5-ASA 製剤が効果不十分又は不耐な左側・全大腸炎型の患者さんのうち、本治療を使用し得るのは、研究計画書「1.4. 本研究の意義」に記載したとおり 4,600 人程度と推計しています。医薬品医療機器法第 77 条の 2 に基づき指定される希少疾病用医薬品等で規定される患者数は、本邦において 5 万人未満とされており、本研究の対象患者数は希少疾病医薬品等の患者数上限の約 1/10 であり、非常に少ない患者集団となります。本研究の適格性基準を満足し、同意取得可能な患者数は更に減少すると考えています。

このような状況が想定される中、本研究では実施可能性も考慮した症例数設計が極めて重要であると考えています。本研究では、信頼性の高いヒストリカルコントロールデータから有効性の閾値が明らかであり、かつ、「臨床試験のための統計的原則」(医薬審第 1047 号、平成 10 年 11 月 30 日)の質疑応答 Q2「片側検定又は両側検定のどちらを用いるか、またそこでの有意水準をいくらにすべきかを、優越性試験と非劣性試験のそれぞれで説明願いたい。」に対する以下の Q2 回答(下線部)を参考に、本研究では希少疾病用医薬品等のように十分な患者を集めることが困難であることから、有意水準を緩くする等の措置をとることが可能と考え、有意水準を片側 5%に設定しました。

<Q2 回答>

～。そこで、今後は、検証的試験においては、仮説の検定においてどちらの方法を用いる場合であっても、効果の推定には 95%信頼係数の両側信頼区間を用い、検定の際の有意水準は、これによる判断との整合性を図るため、優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側 2.5%又は両側 5%とすることを原則とする。用量反応試験についても、用量反応性を示すことにより薬剤の有効性を検証するような試験においては上記と同様である。ただし、適切な説明ができるのであれば、より強固な有効性の根拠を示すために有意水準を厳しくする、稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。～

以上

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 療法）
適応症：軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者
内容： （先進性） 本邦のガイドラインでは活動性の非難治例に対する寛解導入療法としてステロイド製剤が治療アルゴリズムの初期に設定されており、短期間で炎症を改善するために使用が推奨されているが、易感染、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、精神症状、満月様顔貌（ムーンフェイス）などの副作用が知られており[16-18]、3 か月以内に 10mg 以下に速やかに減量することが推奨されている。しかし実臨床においては、ステロイド経口製剤の減量ですぐに炎症が悪化してしまうステロイド依存性を有する場合において、減量がままならず長期間使用される事象も多い。ステロイド製剤を投与した症例で 59%が 90 日以上継続投与されており、34.3%が 180 日以上にわたり長期投与されていることが示されている[19]。 病変範囲が限局している主に直腸炎型 UC に対しては、局所製剤である坐剤型 5-ASA 製剤・注腸型 5-ASA 製剤・ステロイド注腸製剤も適応であり、2020 年にはステロイドの血中移行を最小限に留めるブデソニド注腸製剤が承認され、ステロイド内服療法前に豊富な局所療法の治療選択肢を有するが、左側・全大腸炎型 UC には局所製剤の適応がない。 左側・全大腸炎型 UC に対するステロイド経口製剤の次の治療としては、難治例を対象とする生物学的製剤などがあり急速に充足しつつある。一方、潰瘍性大腸炎の患者 1 人ひとりの生涯にわたって病勢をコントロールしていく必要性に鑑みると、難治例に移行させないための治療こそ重要と考えられるが、その非難治例の左側・全大腸炎型 UC に対する治療選択肢は上述のとおり十分とは言えない。そこで、左側・全大腸炎型 UC の場合、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは全く異なる新しい作用メカニズムを有する治療方法として、5-ASA 製剤とステロイド経口製剤の間に存在するアンメット・メディカル・ニーズを埋めることができる寛解導入療法が求められており、本治療はそのニーズに応えるものである。 UC とディスバイオーシスの関連は多くの研究で明らかになってきており、ディスバイオーシスを強制的に修正できる A-FMT 療法は、ステロイド製剤や生物学的製剤とは作用機序が全く異なる新しい治療オプションとなる。強い薬理作用の薬剤を体内に入れ込むのではなく、腸内細菌という体外の集団を制御することで、ヒト本体への影響を最小限に、最大の治療効果を発揮することができる先進的な治療法といえる。 （概要） 軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者を対象に、多施設共同単群試験により、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法を実施した際の寛解率を主要評価指標として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法の有効性及び安全性を検討する。FMT のための腸内細菌叢溶液の作成のために、問診およびスクリーニング検査で適格となったボランティアのドナーから献便の提供を受ける。被験者に対する治療は、まずアモキシシリン水和物 1,500 mg、ホスホマイシンカルシウム水和物 3,000 mg、メトロニダゾール 750 mg をそれぞれ 3 回/日に分割し、2 週間経口投与する。抗菌薬投与完了 2～7 日後に、大腸内視鏡による FMT を施行（腸内細菌叢溶液 200mL）し、大腸内視鏡による FMT 実施 1 週間後および 2 週間後に、注腸 FMT を施行する（腸内細菌叢溶液

100mL)。FMT 開始から 8 週後に MMDAI に基づいて寛解率を評価する。

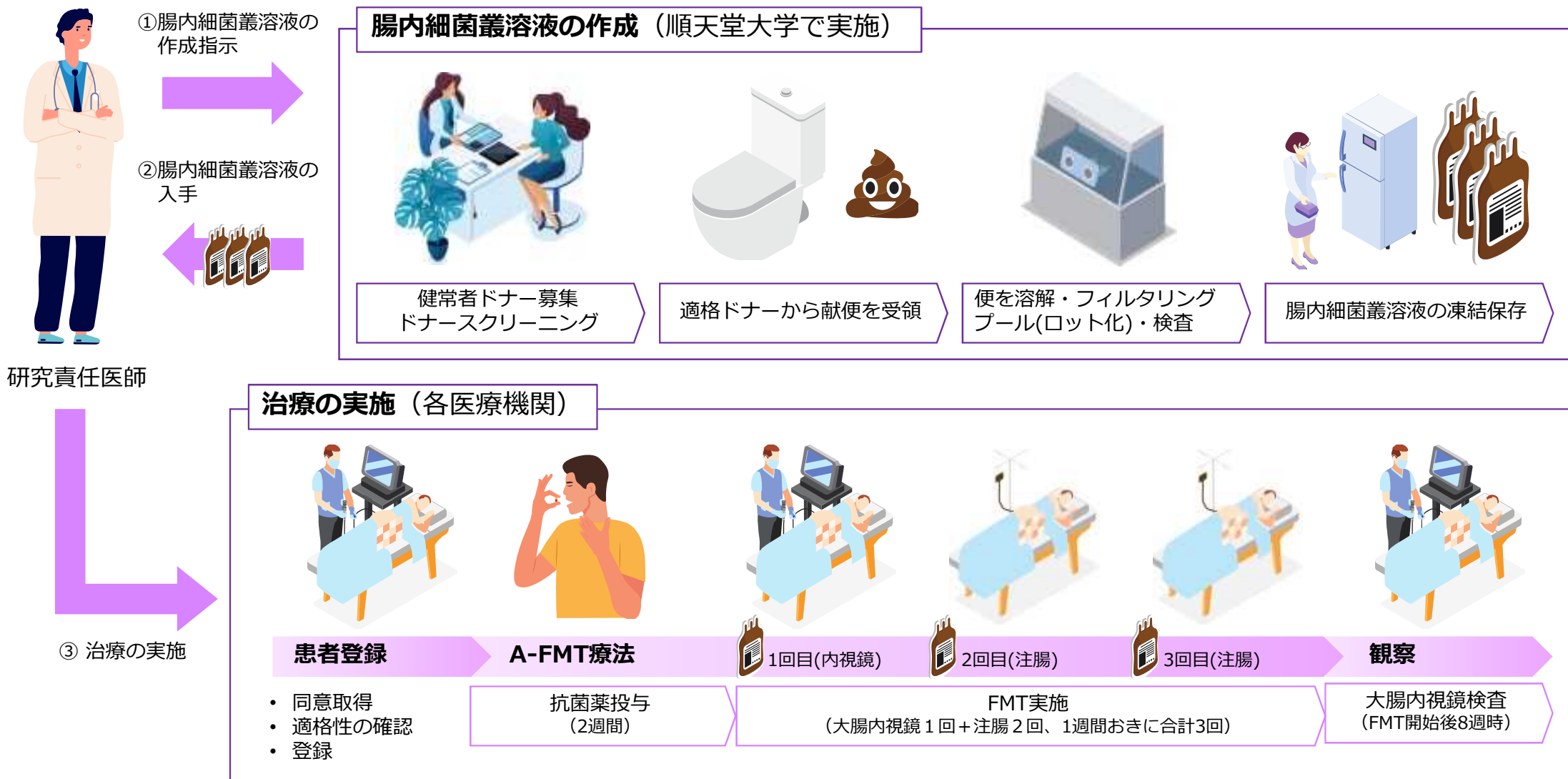
(効果)

本治療は、活動期の潰瘍性大腸炎に対して寛解導入効果が期待できる。本治療の有効性に関して、最新の A-FMT 療法の実績として 2022 年 4 月に A-FMT 療法 97 例における臨床的効果 (UC の症状である排便回数、血便の改善) は 63.9%、寛解率は 36.1%であることを報告している[5]。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 1,535,230 円である。先進医療にかかる費用は 1,475,660 円で、このうち研究者負担は 1,475,660 円 (実施施設負担は 0 円、共同研究機関である企業負担は 1,475,660 円) となり、よって患者負担は 59,570 円の 3 割負担で 17,871 円である。

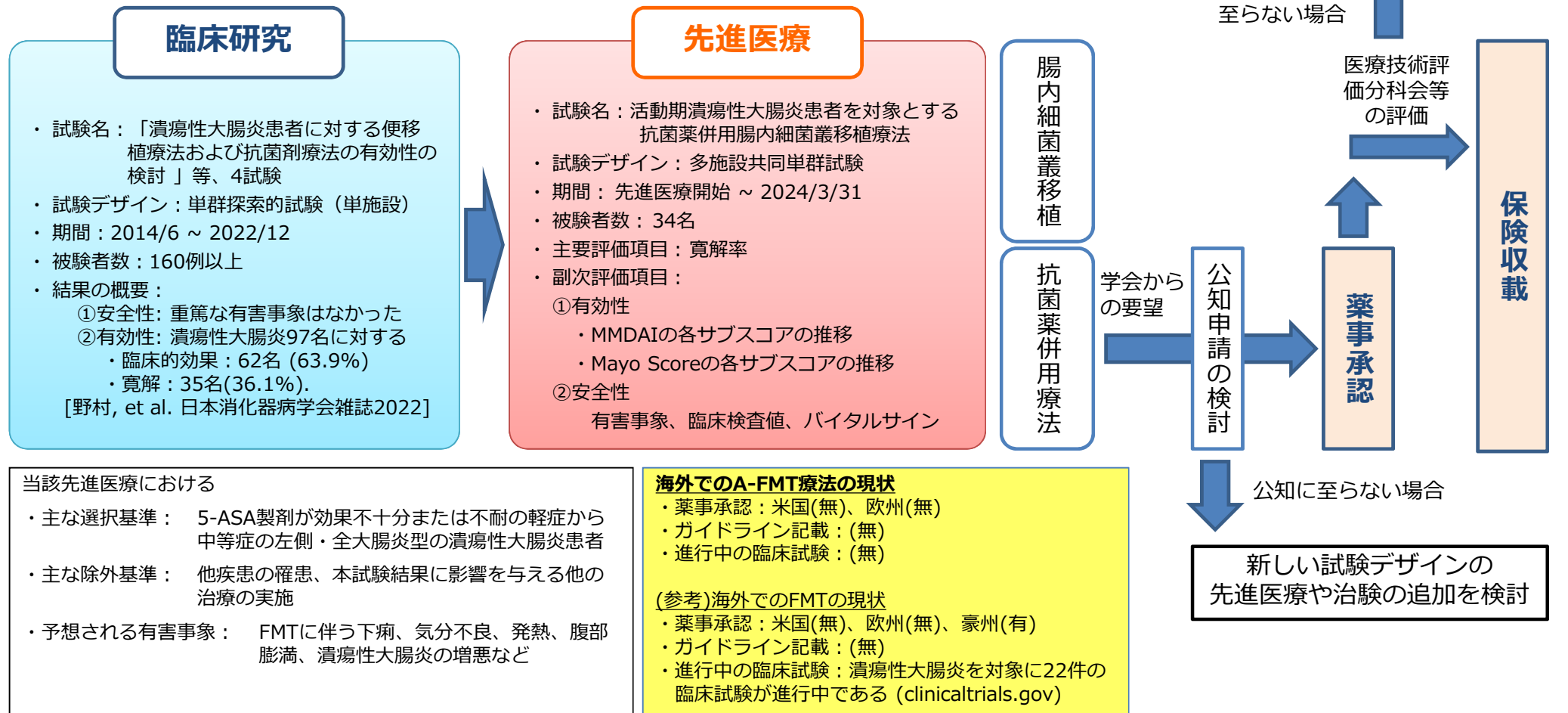
抗菌薬併用腸内細菌叢移植(A-FMT)療法の概要



保険収載までのロードマップ

試験技術：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）

先進医療での適応疾患：軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者



【別添 1】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 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

- ・順天堂大学医学部附属順天堂医院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科
- ・金沢大学附属病院 消化器内科

**【別添 2】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 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：

軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者

効能・効果：

活動期 UC 患者の寛解導入において、5-ASA 製剤の効果が十分でない場合や不耐な場合に、UC 直腸炎型の患者には比較的副作用が少ないステロイド局所製剤が用いられるが、左側・全大腸炎型の患者にはステロイド経口製剤が用いられる。1955 年の報告では、軽症～重症の UC に対するステロイド内服療法の寛解率は 41.3%とされている。

一方、本治療の有効性に関して、最新の A-FMT 療法の実績として A-FMT 療法 97 例における臨床的効果は 63.9%、寛解率は 36.1%であることを 2022 年 4 月に報告している[5]。また、海外における活動期 UC に対する本 A-FMT 療法に最も類似する臨床研究としては、ATM 療法（抗菌薬のアモキシシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾールを併用）に相当するアモキシシリン、ドキシサイクリン、メトロニダゾールの 3 剤併用療法を FMT の前処置として 2 週間投与し、その後、ランダム割付によりカプセル化した経口 FMT またはプラセボをそれぞれ 8 週間投与する二重盲検 RCT が 2021 年に報告されている[6]。有効性に関して、寛解率は経口 FMT 群 15 例において 73%、プラセボ群（抗菌薬 3 剤併用療法のちプラセボ投与）20 例において 25%であり、経口 FMT 群が有意に高かった（ $p=0.005$ ）。

上記のエビデンスに基づき、抗菌薬併用腸内細菌叢移植（A-FMT）療法は、活動期の潰瘍性大腸炎（UC）に対してステロイドを用いない寛解導入効果が期待できる。

**【別添 3】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 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）**

<u>5. 被験者の適格基準及び選定方法</u> ＜患者適格性基準＞ 下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とする。 <u>患者選択基準</u> 1) 活動期の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者 2) 5-ASA 製剤が効果不十分または不耐 3) 適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI※排便回数スコアの平均が 0～2 点の患者 4) 適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI※血便スコアの平均が 1～2 点かつすべての日において 1 点以上の患者 5) 適格性確認日の 2 週間前から適格性確認日までの間に実施した大腸内視鏡検査での MMDAI※内視鏡所見スコアが 2 点と研究責任（分担）医師が判断した患者 6) 適格性確認日において、潰瘍性大腸炎の診断から 12 週以上経過している患者 7) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 8) 外来・入院：外来通院中の患者のみ 9) 同意能力を有しており、本人の自由意思により文書同意の取得が可能な患者。なお、患者の同意取得年齢が 18 歳未満の場合、代諾者からの同意も文書で得られる患者。 ※Modified Mayo Disease Activity Index (MMDAI) <u>患者除外基準</u> 1) 本研究で使用する薬剤に対して重篤なアレルギーを有する患者 2) 下記の薬物療法又は処置を、下記に示す期間内に実施した患者 ・規定量を超える 5-ASA 製剤：適格性確認日前 4 週間 ・ステロイド製剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤、吸入剤、注射剤）：適格性確認日前 4 週間 ・血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間 ・免疫調節剤（シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、アザチオプリン、6-メルカプトプリン）：適格性確認日前 4 週間 ・生物学的製剤：適格性確認日前 12 週間 ・潰瘍性大腸炎治療目的の抗生物質、抗菌薬：適格性確認日前 3 カ月間 ・止瀉剤：適格性確認日前 2 週間 ・下痢型過敏性腸症候群治療剤：適格性確認日前 2 週間 ・腸管洗浄剤（本研究のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ・下剤（本研究のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ・浣腸（本研究のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：適格性確認日前 2 週間 ・生ワクチン：適格性確認日前 4 週間

・整腸剤：適格性確認日前 1 週間

3) 下記の薬物療法について、下記に示す期間内に用法・用量を変更した患者（投与経路が同じであれば、剤型のみの変更は不問とする）

・5-ASA 製剤（経口剤）：適格性確認日前 4 週間

4) 大腸切除歴を有する患者又は研究期間中に消化管に対する外科的治療が予定されている患者

5) 臨床的に感染性腸炎の合併が疑われる患者

6) 結核性疾患の患者

7) 門脈圧亢進症の兆候を有する肝硬変（末期の原発性胆汁性肝硬変など）の患者

8) 有効な抗菌薬の存在しない感染症、深在性真菌症の患者

9) 重篤な心疾患を有する患者

10) 腎障害（血清クレアチニンが 2.0mg/dL 以上、あるいは BUN が 25mg/dL 以上を示す）を有する患者

11) 肝障害（総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上又は AST (GOT) もしくは ALT (GPT) ※が 100IU/L 以上を示す）を有する患者

12) 悪性腫瘍を有する又は治療後 5 年経過していない患者

13) 明らかな精神症状を有する患者（治療の有無にかかわらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）グレード 2 以上に相当する状態）

14) 薬物依存、アルコール依存の既往又は合併症を有する患者

15) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から治療期間中に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守：ただし、経口避妊薬は使用禁止）に合意できない女性

16) 同意取得時に追跡調査を含む他の臨床研究や治験に参加している患者

17) 本研究実施計画書に定められた検査・観察等の実施前 12 週間以内に他の治験薬を投与していた患者

18) その他、研究責任（分担）医師が研究対象者として不適当と判断した患者

患者選定方法

1) 研究責任（分担）医師は、選択基準及び除外基準に基づいた適合条件に合致している者から、研究対象者の自由意思に基づく文書同意を得る。患者が未成年の場合、本人に加え代諾者の同意も得る。代諾者は親権者（父母）を基本とし、困難であれば患者の意思および利益を代弁できると考えられる祖父母・同居の親族も可とする。

2) 研究責任（分担）医師は、研究対象者に問診、診察を実施し、選択基準を満たし、かつ除外基準を満たさないことを確認する。

3) 適格性確認票の記入をもって登録完了とする。研究責任（分担）医師は、適格性確認票に研究対象者の生年月日、性別等の背景情報及び研究対象者識別コードを記入し、選択基準・除外基準に問題がないことを記入し保管する。

<ドナー適格性基準>

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とす

る。

ドナー選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の健常人
- 2) 定期的に献便可能な方
- 3) 定期的に問診並びにスクリーニング検査（血液検査、便検査、唾液検査）を受けられる方
- 4) 同意能力を有しており、本人の自由意思により文書同意の取得が可能な方

ドナー除外基準

- 1) 健康状態、既往歴、治療歴、ワクチン接種歴、ハイリスク行動（ピアス、針刺し、不特定の性的接触）、渡航歴に関する問診において、健康上の問題やリスクが疑われる方
- 2) 以下の病原性を有するウイルス・細菌・寄生虫の感染・保菌が疑われる方
A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、HIV-1, 2、HTLV-1、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、梅毒、結核菌、クロストリディオイデス・ディフィシル、腸管出血性大腸菌 (O-157)、腸管凝集性大腸菌 (EAEC)、腸管病原性大腸菌 (EPEC)、腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC)、腸管侵入性大腸菌 (EIEC)、サルモネラ菌、赤痢菌、エルシニア、カンピロバクター、腸炎ビブリオ、コレラ菌、ビブリオ・バルニフィカス、プレジオモナス・シゲロイデス、薬剤耐性菌、アデノウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、アストロウイルス、サポウイルス、SARS-CoV-2、寄生虫（糞線虫、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム、赤痢アメーバ、サイクロスポラ、その他の虫卵・虫体）
- 3) 血液検査において、末梢血液一般検査、クレアチニン、C 反応性蛋白、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、アルブミンの基準値を逸脱した方
- 4) 便中ヘモグロビン検査の結果、便潜血陽性の方（女性の場合、月経期間外に検査を実施する）
- 5) 研究責任（分担）医師が研究対象者として不相当と判断した方

ドナー選定方法

ドナーの登録は、研究代表医師か、研究代表医師の指示・管理のもと研究責任（分担）医師または共同研究機関が実施する（ドナー登録の担当者を“ドナー管理者”と記す）。

【ステップ 1】ドナー候補者募集及び問診

- 1) ドナー候補者は、順天堂大学 HP 上にポスターを公開し募集する。また、これまで順天堂大学において実施した A-FMT 療法の臨床研究におけるボランティアドナーに連絡を取り、募集する。
- 2) ドナー管理者は、選択基準及び除外基準に基づく適格性に合致している者から、ドナー候補者の自由意思に基づく文書同意を得る。
- 3) ドナー管理者は、ドナー候補者に対して問診を実施する。
- 4) 研究責任（分担）医師は、問診の結果を踏まえ、スクリーニング検査に進むかを判断する。

【ステップ 2】ドナースクリーニング検査による適格性の判断

- 1) ドナー管理者は、ドナー候補者に対してドナースクリーニング検査（便、血液、唾液）を行う。ドナースクリーニング検査項目は「8.2.2 ドナーの観察・検査項目」を参照する。
- 2) 研究責任（分担）医師は、問診及び検査の結果を踏まえ、ドナー候補者の適格性を判断する。
- 3) ドナー管理者は、ドナースクリーニング検査において適格と判断されたドナー候補者を、正式なドナーとして登録する。なお、ドナーの適格性の結果は本人へ通知する。不適格であった場合は、その不適項目の正常範囲と異常値を記し、更に健康上問題があるかについてコメントを添えて対象者に通知する。

【ステップ3】 定期スクリーニング検査と登録解除

- 1) ドナーは、前回のドナースクリーニング検査日から12週間以内にドナースクリーニングの再検査を受ける。以降も12週以内おきに定期的にドナースクリーニング再検査を実施し、適格性の維持を確認する。
- 2) 再検査で不適格となった場合は、ドナー登録を解除する。また、ドナーからの申し出や、ドナーの健康状態を踏まえた研究責任（分担）医師の判断によって、ドナー登録を解除する。

**【別添 4】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 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（プライマリーエンドポイント）＞

FMT 治療開始後 8 週時における寛解率とする。寛解率が 40%以上となった場合に、正確二項検定（片側、有意水準 0.05、帰無仮説：寛解率 21%）によって統計的有意性を示すことができ、本治療が有効であると判断できる。

寛解とは、Modified Mayo Disease Activity Index (MMDAI) に基づき、

- ・ 排便回数スコア＝0 点、あるいは適格性確認時から 1 点以上減少
- ・ 血便スコア＝0 点
- ・ 内視鏡所見スコア ≤ 1 点

と定義する。内視鏡所見スコアの評価について、中央判定による第三者評価を実施する。

＜副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）＞

- 1) MMDAI の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時）
- 2) Mayo Score の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時）

＜安全性評価項目＞

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値
- 3) バイタルサイン

＜探索的評価項目＞

- 1) 腸内細菌叢メタゲノム解析およびメタボローム解析（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時）
- 2) 患者とドナーの関係性の部分集団解析

【別添 5】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 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：先進医療開始～2024 年 3 月 31 日

予定症例数：患者：34 例、ドナー：5 例

既の実績のある症例数：164 症例

①有効性が認められた事例

区分	病名	治療実施日	転帰	治療経過
整理番号 1	全大腸型潰瘍性大腸炎	2015 年 4 月 22 日	寛解	弟ドナー便使用、寛解導入、その後 2 年間寛解維持。
年齢 30 歳 性別 男・女				
整理番号 2	全大腸型潰瘍性大腸炎	2017 年 9 月 11 日	寛解	ボランティアドナー便使用、寛解導入、その後 2 年間寛解維持
年齢 24 歳 性別 男・女				
整理番号 3	左側型潰瘍性大腸炎	2022 年 2 月 28 日	寛解	ボランティアドナー便使用、寛解導入
年齢 31 歳 性別 男・女				

他 潰瘍性大腸炎 115 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	治療実施日	転帰	治療経過
整理番号 1	全大腸型潰瘍性大腸炎	2019 年 2 月 25 日	不変	ボランティアドナー便使用、症状・内視鏡評価不変。
年齢 19 歳 性別 男・女				
整理番号 2	潰瘍性大腸炎	2021 年 10 月 21 日	不変	兄ドナー便使用、症状不変で、生物製剤導入。
年齢 51 歳 性別 男・女				
整理番号 3	潰瘍性大腸炎	2022 年 3 月 7 日	不変	ボランティアドナー便使用、症状・内視鏡評価不変。
年齢 28 歳 性別 男・女				

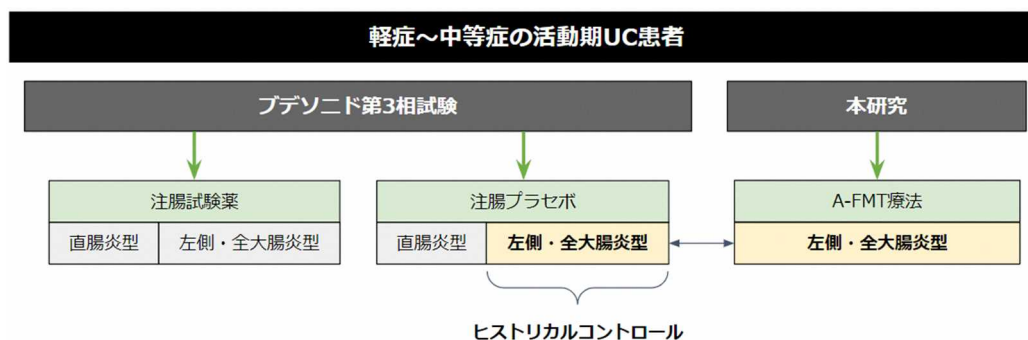
他 潰瘍性大腸炎 49 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本検討は単群試験であり、ヒストリカルコントロールデータを閾値設定のための対照として用いる。A-FMT 療法の期待寛解率は順天堂大学で実施した左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者に対する A-FMT の臨床研究結果（38 症例）を元に推定し 42.1%であり、比較対象とするヒストリカルコントロールは、ブデソニド注腸フォーム剤国内第 3 相試験による RCT 論文におけるプラセボ群の左側・全大腸炎型患者の寛解率 20.5%（≒8/39）を参照した

[15]。保守的な仮定として FMT の期待寛解導入を 40%、コントロール群の期待寛解率を 21% とおいた。FMT のプラセボに対する優越性を示すため、二項比率の正確二項検定（片側）による有意水準 0.05 と設定したところ、検出力 0.8 以上を満たす最小の必要症例数は 32 例と推定された。抗菌薬投与以降の中止・脱落等について、順天堂大学の臨床研究結果における 4%を踏まえて保守的に 5%と見積もり、最終的に必要な症例数を 34 例と設定した。

ヒストリカルコントロールデータに関して、UC に対するブデソニド注腸剤の第 3 相試験[15]のプラセボ群のうち、左側・全大腸炎型患者のデータは、投与経路（注腸）、患者選択基準、評価基準が本研究と同等であり、近年の国内第 3 相試験であることから、ヒストリカルコントロールとして妥当と考えた（下図）。なお、本治療は、ステロイド局所製剤が適応外となる左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者に対し、局所療法のアンメット・メディカル・ニーズを満たす新たな治療オプションを提供するものであるため、厳密に比較対照可能な治療はない。以下に本研究と当該ヒストリカルコントロールデータの比較を詳細に示す。



まず治療について、本研究の FMT とヒストリカルコントロールはいずれも経腸経由での投与であり、複数回に渡って試験薬・対照薬を投与するものである。前治療・併用可能療法・併用禁止療法における差異の整腸剤について、本研究では腸内細菌を治療に使用するため、治療効果に与える影響や、腸内細菌叢解析のアーティファクトになりうる可能性を考慮し除外としたが、整腸剤の UC への有効性のエビデンスはないため、整腸剤の使用有無の差異が有効性評価に与える影響はないものと考えている*1。

次に患者選択基準における罹患範囲について、本研究とヒストリカルコントロールはともに左側大腸炎型・全大腸炎型の患者で構成されている。評価基準について、本研究で主要評価項目としている寛解導入の判断基準がヒストリカルデータの寛解導入判断基準と同一であり、ヒストリカルデータの評価結果をプラセボコントロールとして使用可能である。

さらに、ヒストリカルコントロールおよび、過去の順天堂大学 A-FMT 療法の臨床研究データのうち、症例数設定に使用した患者背景（直腸炎型も含む）の比較表を示す。性別、年齢、初発・再燃、罹病期間、MMDAI に大きな差は認められなかった。差異が認められたのは病変の広がりや臨床的重症度であり、全大腸炎型はヒストリカルコントロールでは 8.1%に対して A-FMT 療法では 42.0%、重症はヒストリカルコントロールでは 0%に対して A-FMT 療法では 40.0%であった。本研究においては、病変の広がりや臨床的重症度がヒストリカルコントロールと揃うような患者選択基準を設定しており、科学的妥当性を担保可能と考えている。なお、参考データを記したように、患者背景に関して病変の広がり

に依存した偏りは検出されなかった。

<治療>

	本研究	ヒストリカルコントロール
試験薬等	試験薬： 抗菌薬（2週間）：アモキシシリン、 ホスホマイシン、メトロニダゾール FMT（3回）：腸内細菌叢溶液	対照薬： AJG511 2mg 注腸フォームプラセボ （6週間）
前治療	規定なし	規定なし
併用可能療法	経口 5-ASA 製剤	経口 5-ASA 製剤、整腸剤*1
併用禁止療法	局所 5-ASA 製剤、内服・局所ステロイド療法、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法、整腸剤*1	局所 5-ASA 製剤、内服・局所ステロイド療法、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法

*1 整腸剤について、本研究では腸内細菌を治療に使用するため、治療効果に与える影響や、腸内細菌叢解析のアーティファクトになりうる可能性を考慮し除外としたが、整腸剤の UC への有効性のエビデンスはないため、整腸剤の使用有無の差異が有効性評価に与える影響はないものと考えている。

<患者選択基準>

	本研究	ヒストリカルコントロール
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者	
罹患範囲	左側・全大腸炎型	
MMDAI 排便回数スコア	0-2 点	
MMDAI 血便スコア	1-2 点	
MMDAI 内視鏡所見スコア	2 点 *2	直腸から S 状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下 *2
UC 罹患期間	12 週以上	
治療アルゴリズムにおける位置づけ *3	5-ASA 製剤が効果不十分 または不耐	不問
性別	不問	
年齢	16 歳以上	
入院・外来	外来患者	
同意取得	文書による同意取得が可能	

*2 MMDAI 内視鏡所見スコアについて、ブデソニド第 3 相試験では試験薬が到達する範囲を踏まえて限定しているが、本研究では問わない。

*3 本研究では、UC の治療アルゴリズムにおける本治療の位置づけを明確化するために設定した。

<評価基準>

	本研究	ヒストリカルコントロール
寛解判定基準	MMDAI 排便回数スコア	0 もしくは適格性確認時から 1 以上減少
	MMDAI 血便スコア	0
	MMDAI 医師による全体スコア	評価せず

MMDAI 内視鏡所見スコア		1 以下	
評価日	FMT 治療開始後 8 週 治療開始後 6 週時		
<患者背景>			
例数 (%)	ブデソニド第 3 相試験 PLACEBO 群 (N=62)	順天堂 A-FMT 臨床研 究 (N=45)	
性別			
男	31 (50.0)	32 (71.1)	
女	31 (50.0)	13 (28.9)	
年齢			
16-19	0	2	
20-64	59	42	
65+	3	1	
平均値	41.9	38.4	
標準偏差	12.3	12.7	
最大値	75	65	
上側四分位値	50.0	46	
中央値	42.5	38	
下側四分位値	32.0	29	
最小値	23	17	
原疾患の初発・再燃の別			
初発	1 (1.6)	0 (0)	
再燃	61 (98.4)	45 (100)	
病変の拡がりによる分類			
全大腸炎型	5 (8.1)	20 (44.4)	
左側大腸炎型	34 (54.8)	18 (40.0)	
直腸炎型	23 (37.1)	7 (15.6)	
罹病期間			
12 週未満	0 (0.0)	0	
12 週以上 1 年未満	7 (11.3)	2 (4.4)	
1 年以上 5 年未満	26 (41.9)	21 (46.7)	
5 年以上	29 (46.8)	22 (48.9)	
0 週の MMDAI			
3	1 (1.6)	1 (2.2)	
4	6 (9.7)	5 (11.1)	
5	12 (19.4)	2 (4.4)	
6	13 (21.0)	17 (37.8)	

7	15 (24.2)	2 (4.4)
8	13 (21.)	10 (22.2)
9	2 (3.2)	8 (17.8)
合併症		
なし	15 (24.2)	45 (100)
あり	47 (75.8)	0 (0)
臨床的重症度による分類		
軽症	27 (43.5)	6 (13.3)
中等症	35 (56.5)	21 (46.7)
重症	0 (0)	18 (40)

参考データ：過去の順天堂大学における潰瘍性大腸炎症例データ（軽症から中等症の A-FMT 単独便完遂症例 29 例）に基づく病変の広がり（直腸炎型・左側大腸炎型・全大腸炎型）と患者背景の独立性を検証したところ、いずれの患者背景も病変の広がりに依存した偏りは検出されなかった。

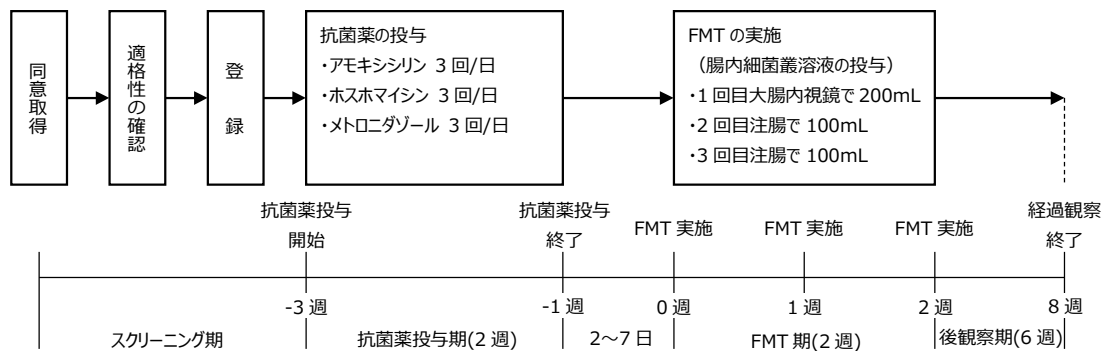
	検定法	P 値
年齢	One-way ANOVA	0.071
性別	X ² 乗検定	0.574
PARTIAL MAYO SCORE	X ² 乗検定	0.564
重症度	X ² 乗検定	0.694

【別添6】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT 療法）」の治療計画（申請書類より抜粋）

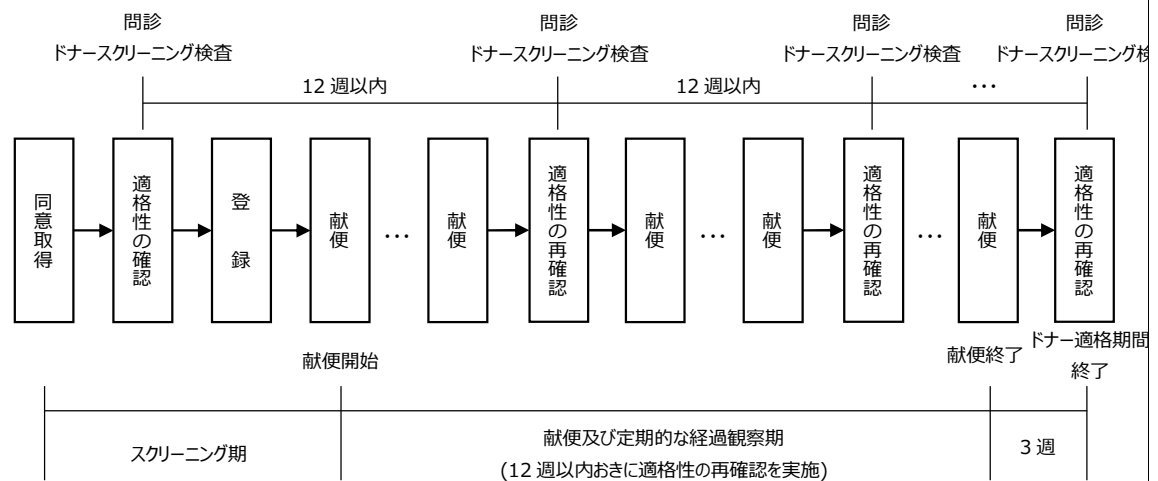
6. 治療計画

アモキシシリン水和物 1,500 mg、ホスホマイシンカルシウム水和物 3,000 mg、メトロニダゾール 750 mg をそれぞれ 3 回/日に分割し、2 週間経口投与する。抗菌薬投与完了 2～7 日後に、大腸内視鏡による FMT を施行（腸内細菌叢溶液 200mL）する。大腸内視鏡による FMT 実施 1 週間後および 2 週間後に、注腸 FMT を施行（腸内細菌叢溶液 100mL）する。研究中止基準に基づいて研究中止となった場合や研究終了後は、厚生労働省の炎症性腸疾患ガイドラインに基づいた標準治療により患者の健康を最優先に対応する。

<患者>



<ドナー>



【別添 7】「抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT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： 抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）	
適応症： 軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ （ 消化器内科 ）・不要
資格	☐ （ 日本消化器病学会専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	☐ （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☐ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☐ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ （ 消化器内科 ）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ ・不要 具体的内容：以下 2 つの要件を満たすものとする。 ・大腸内視鏡経験年数 5 年以上の医師 1 名以上 ・当該技術の助手又は術者としての経験症例数※ 1 例以上の医師 1 名以上 (1 名の医師が上記 2 つの要件を満たす場合は、本要件を満たしたものとする) ※ 潰瘍性大腸炎以外の疾患（クロストリディオイデス・ディフィシル感染症、クローン病など）に対する腸内細菌叢移植の経験症例数（抗菌薬前投与の有無は問わない）を含む。
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☐ 不要
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☐ 不要
病床数	☐ （ 400 床以上）・不要
看護配置	☐ （ 7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☐ （ 内科医師 1 名以上 ）・不要
緊急手術の実施体制	☐ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☐ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要
医療機器の保守管理体制	☐ ・不要

倫理委員会による審査体制	該当無し
医療安全管理委員会の設置	☐ 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）・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カン セリングの実施体制が必要 等）	
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）・ ☐ 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、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。