

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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法 (A-FMT 療法)

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器 (未承認又は適応外のものから記載すること。)

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

②使用する医療材料 (ディスポーザブル) 及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
サワシリンカプセル 250	LTL ファーマ株式会社 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号	1 カプセル 中アモキシシリン水和物 250mg	22000AMX01586	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発	適応外

				性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	
ホスミ シン錠 500	Meiji Seika ファル マ株式 会社 東京都 中央区 京橋 2- 4-16	1 錠中ホス ホマイシン カルシウム 水和物 500mg	20200EMZ00011000	<p><適応菌種> ホスホマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌、カンピロバクター属</p> <p><適応症> 深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎</p>	適応外
フラジ ール内 服錠 250mg	塩野義 製薬株 式会社 大阪市 中央区 道修町 3丁目1 番8号	1 錠中メト ロニダゾ ール 250mg	22000AMX00878	<p>1. トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)</p> <p>2. 嫌気性菌感染症</p> <p><適応菌種>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属, ポルフィロモナス属, フソバクテリウム属, クロストリジウム属, ユーバクテリウム属</p> <p><適応症>深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髓炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍</p> <p>3. 感染性腸炎</p>	適応外

				<p><適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</p> <p><適応症> 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</p> <p>4. 細菌性膣症</p> <p><適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス・フラジリス，プレボテラ・ビビア，モビルンカス属，ガードネラ・バジナリス</p> <p><適応症> 細菌性膣症</p> <p>5. ヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p><適応菌種> 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ</p> <p><適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>6. アメーバ赤痢</p> <p>7. ランブル鞭毛虫感染症</p>	
腸内細菌叢溶液	メタジエンセラピューティクス株式会社	ヒト便 100g/L 以上 (同一ドナーからの複数の便の溶解液から成る)			

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2)
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
該当なし	

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用等方法等

AFM療法(抗菌薬である Amoxicillin、Fosfomycin、Metronidazole の3剤併用療法)として、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。AFM療法(抗菌薬投与)完了2~7日後に、大腸内視鏡による腸内細菌叢移植(FMT)を施行(腸内細菌叢溶液 200mL)。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)。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

A-FMT療法に関して

薬事承認: 米国(無)、欧州(無)

ガイドライン記載: (無)

進行中の臨床試験: (無)

(参考) FMTに関して

薬事承認: 米国(無)、欧州(無)、豪州(有)

世界で統一された薬事承認が無いのが現状であるが、FMTに関して先進的なオーストラリアの規制当局は、FMT製品をBiologicals(生物由来製品カテゴリ)として分類し、FMTのための溶液の製造に関して、複数の事業者を承認している。

ガイドライン記載: (無)

潰瘍性大腸炎に対してはガイドライン化されていない。

進行中の臨床試験: