

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 46）

評価委員 主担当： 竹内

副担当： 上村

先進医療 の名称	アモキシシリン、ホスホマイシン及びメトロニダゾール経口投与並びに同種糞便微生物叢移植の併用療法
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（A-FMT）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（Modified Mayo Disease Activity Index）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 ○試験期間：2023 年 1 月 1 日～2025 年 3 月 ○目標症例数：37 例（登録症例数 36 例）
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果 FMT治療開始後8週時における寛解率は45.9%であり、帰無仮説として設定した閾値21%を上回り、A-FMT 療法の有効性が確認された（$p=0.0006$）。FMT治療開始後8週時におけるMMDAIおよびMayo Score の各サブスコア（排便回数、血便、内視鏡所見、医師による全般的評価）についても、適格性確認時から統計学的に有意な改善が認められた（いずれも$p < 0.0001$）。主要評価項目および副次評価項目において、一貫性のある改善効果が確認された。 本研究とヒストリカルコントロールとして設定した外部対照の患者背景については、臨床的に寛解率の低い（寛解が困難な）全大腸型の比率が本研究に参加したA-FMT群で高い（A-FMT群24/37、レクタブルプラセボ群5/39）結果であったが、A-FMT療法に優越性を認める寛解導入効果が確認された。 ○安全性の評価結果 併用抗菌薬の初回投与日からFMT治療開始後8週までの観察期間において、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。有害事象は56.8%（21/37例）に発現し、軽度（16例、20件）、中等度（9例、10件）、高度（1例、1件）であった。高頻度（10%以上）に発現した有害事象は、下痢（7/37例、18.9%）、肝機能異常（4/37例、10.8%）であり、FMTとの因果関係は否定され、全て回復した。FMTに起因すると判定された有害事象は発熱（1/37例、2.7%）のみであり、高頻度に発現した有害事象（下痢1例を除く）は全例抗菌薬に起因するものであった。高度と判定された有害事象は腹痛1例（2.7%）のみであり、回復した。バイタルサインや臨床検査値の推移からも、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。 本研究の対象患者に対するA-FMT療法の高い安全性が確認された。 ○結論

	本研究の主要評価項目において、FMT 治療開始後 8 週時における寛解率は 45.9%であり、帰無仮説 として設定した閾値 21%を上回り、A-FMT 療法の有効性が確認された (p=0.0006)。副次評価項目の MMDAI および Mayo Score の各サブスコア (排便回数、血便、内視鏡所見、医師による全般的評価) についても、ベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が認められた (いずれも $p < 0.0001$)。主要評価項目および副次評価項目において、一貫性のある改善効果が確認された。安全性に大きな問題はないことから、A-FMT 療法は 5-ASA 製剤に効果不十分又は不耐となった左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者に対して、有用な治療法になり得ることが示唆された。
臨床研究 登録 ID	jRCTs031220542

主担当： 竹内構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法の有効性は、主要評価項目である8週時点の寛解率が45.6%と、適格性評価時点と比して統計学的に有意であり、副次的評価項目であるMMDAIのサブスコア全ても改善が示された。抗菌薬投与後のFMTに対するプラセボ群比較は、海外先行試験において併用療法の優越性が証明され、本試験のヒストリカルコントロールとの比較においても、寛解率の向上が示された。患者背景や治療タイミングなどが異なるため、直接比較はできないものの、経口ステロイド治療、生物学的製剤、JAK阻害薬などと同様か、それをやや上回る有効性が期待される。従来の医療技術を用いるよりも、やや有効と判断した。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☒ B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：有害事象が56.8%に認められたが、高度重症度は腹痛の1件のみで、重篤有害事象、死亡例は認めず、安全性はあまり問題ないと判断した。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 ☒ B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	5-ASA製剤に効果不十分又は不耐となった軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者に対して、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法を多施設単群試験により評価し、優れた寛解率と安全性を示した。患者背景や時代背景などが異なるものの、ヒストリカルコントロールと比較しても寛解率が高く、本疾患の治療オプションの一つとして期待される。今後、適切な治療タイミングや患者層、ドナーや移植材料確保の体制など、検討が必要である。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	単群であるが、ヒストリカルコントロール群における有効性を参考として研究デザインが設計されており、今後の比較試験などによる薬事申請の参考に資する成績と評価される。
--	--

副担当： 上村構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： FMT 治療開始後 8 週時における寛解率は 45.9%（90%信頼区間：31.8～60.6%）と得られ、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%を参照して設定した閾値 21%を上回り、帰無仮説が棄却される結果となった。閾値設定の根拠として用いた外部対照については、左側・全大腸炎型患者 39 例を対象とした背景情報は公表されておらず本研究 37 名と直接的な比較は困難であるものの、寛解が困難な全大腸型の比率がプラセボ群と比較して本研究で高い傾向にあった。	

安全性	☒ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）
-----	--

	D. その他
コメント欄： FMT に起因すると判定された有害事象は発熱（軽度）1 件のみであり、試験薬と因果関係があると判定された有害事象 15 件はすべて FMT 前に発現しており、抗菌薬に起因すると考えられた。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 ☐ D. その他
コメント欄：	