

先進医療合同会議(令和4年12月8日)
(第117回先進医療会議、第142回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
166	抗生薬併用腸内細菌叢移植療法 (A-FMT療法)	軽症から中等症の 左側・全大腸炎型の 潰瘍性大腸炎患者	・サワシリンカプセル250 (LTLファーマ株式会社) ・ホスミン錠500 (Meiji Seika ファルマ株式会社) ・フラジール内服錠250mg (塩野義製薬株式会社) ・腸内細菌叢溶液 (メタジェンセラピューティクス株式会社)	順天堂大学 医学部附属 順天堂医院	147万6千円 (研究者負担)	4万2千円	1万8千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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	<p>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。</p> <p>○主要評価項目： FMT 治療開始後 8 週時における寛解率</p> <p>○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）</p> <p>○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</p> <p>○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</p> <p>○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）</p> <p>○目標症例数：34 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 上村（尚）

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>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。</p> <p>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効率 20.5%（点推 定）を元にして、本試験での奏効率閾値が 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、その奏効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。）</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		
<p>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。）</p>		

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>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。</p>	
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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	34 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。)				

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)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="radio"/> 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。 <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;"> { <div style="text-align: center;"> <p>A-FMT 療法の寛解維持効果の評価</p> <p>腸内細菌叢溶液の安全かつ安定的供給</p> </div> } </div> <input type="radio"/> 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 <input checked="" type="radio"/> 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



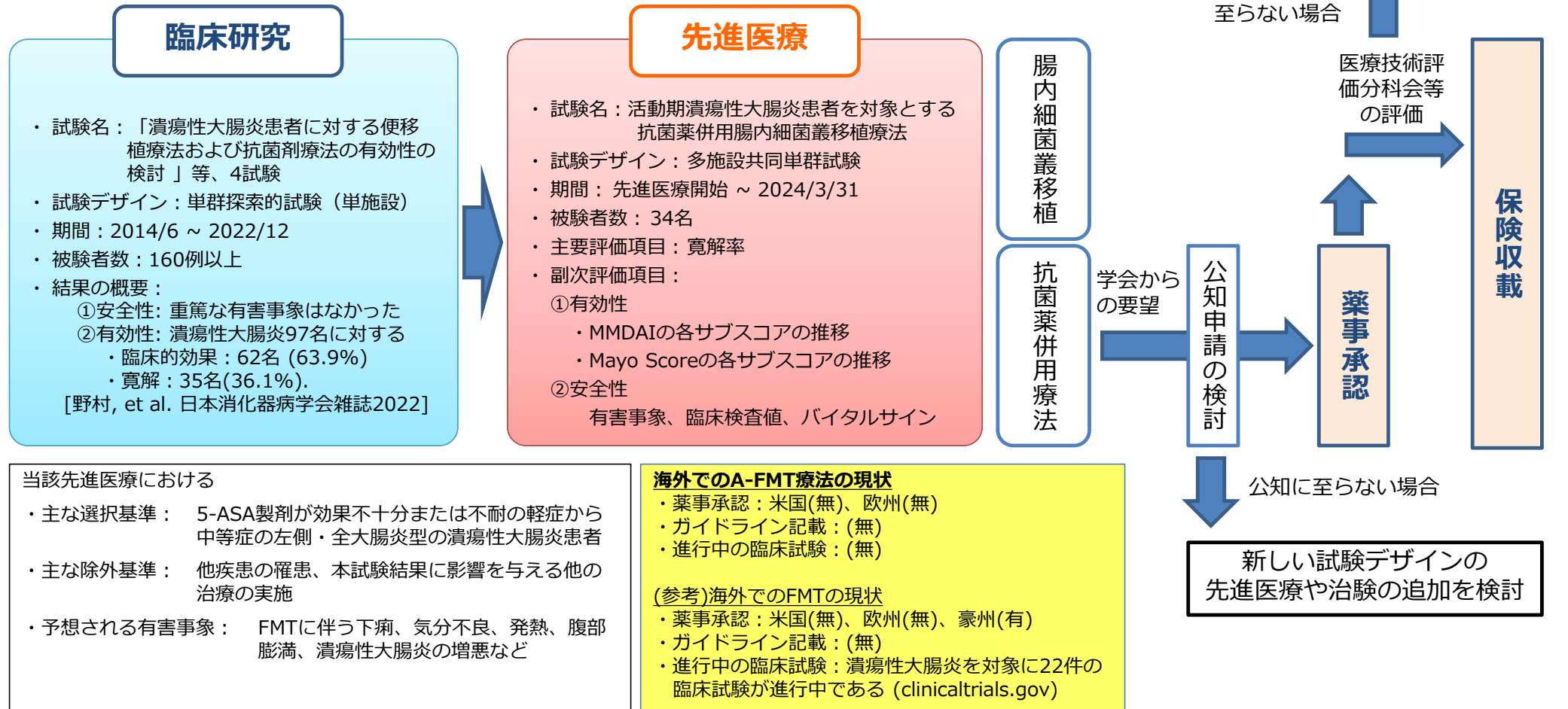
研究責任医師



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



学会からの要望

当該先進医療における

- ・ 主な選択基準：5-ASA製剤が効果不十分または不耐の軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者
- ・ 主な除外基準：他疾患の罹患、本試験結果に影響を与える他の治療の実施
- ・ 予想される有害事象：FMTに伴う下痢、気分不良、発熱、腹部膨満、潰瘍性大腸炎の増悪など

海外でのA-FMT療法の現状

- ・ 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)海外でのFMTの現状

- ・ 薬事承認：米国(無)、欧州(無)、豪州(有)
- ・ ガイドライン記載：(無)
- ・ 進行中の臨床試験：潰瘍性大腸炎を対象に22件の臨床試験が進行中である (clinicaltrials.gov)