

**先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示旧 23)**

評価委員 主担当： 真田  
副担当： 平川

先進医療 の名称	糞便微生物叢移植
申請医療 機関	滋賀医科大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p><i>Clostridioides difficile</i> 関連下痢症・腸炎 (<i>Clostridioides difficile</i> infection: CDI) は日和見感染であり、一般的に抗菌薬の投与に関連して発生する腸炎である。抗菌剤の投与によって腸内微生物叢が菌交代現象を起こし、異常増殖した <i>Clostridioides difficile</i> の産生する毒素 (CD toxin) により発生する。CDI の治療には原因抗菌薬の投与中止、全身状態の管理に加えて、<i>Clostridioides difficile</i> に感受性を有する抗菌薬の経口投与が行われるが、再燃を来し再発となる症例も存在する。これらの再発性もしくは治療抵抗性 CDI に対する治療選択肢として、海外を中心に糞便微生物叢移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) の有用性が報告されている。一方で、本邦ではこれまでに十分な検討がなされていない。</p> <p>本研究では、治療に難渋する再発性 CDI に対する FMT の有効性・安全性を検討する。FMT にはドナー便より抽出した微生物叢抽出液を用いる。</p> <p>○主要評価項目： 再発性 CDI に対する単回の FMT の奏効率</p> <p>○副次評価項目： 【安全性評価基準】</p> <p>①FMT 施行時の大腸内視鏡検査や鎮静剤使用による偶発症発生率 ②FMT 施行後の偶発症・合併症発生率</p> <p>【有効性評価基準】</p> <p>①再発性 CDI に対する初回と 2 回目の FMT による奏効率 ②2 回の FMT を要する症例や不成功例の頻度や症例の特徴 ③患者 (レシピエント) とドナーの糞便細菌叢解析 ④患者 (レシピエント) から分離培養された <i>Clostridioides</i></p>

	<p><i>difficile</i>の菌株解析</p> <p>○目標症例数：23例（登録症例数2例）</p> <p>○試験期間：2020年3月～2024年6月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>2例目（SG1002）はFMT後、比較的速やかに症状が軽快し、その後もCDIの再燃を認めなかったため、有効であったと判断された。1例目（SG1001）は評価不能としたが、その理由は、FMT後に再燃の定義に該当しない症状により、他院で併用禁止薬の投与を受けたことによる。よって、研究として奏功評価は行なっていないが、その後、CDIの再発症状は認めていない。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>本研究では当初の計画通り、FMTを実施することができた。2症例と限られた症例数ではあるが、安全性に大きな懸念は認めなかった。また、有害事象として総胆管結石や胆管癌を認めたが、それらの疾患の成り立ちを考慮しても本研究との因果関係はないと判断した。</p> <p>○結論</p> <p>主要評価項目としての奏功割合は50%（95%信頼区間：1.3%－98.7%）となり、「再発性CDIに対する単回のFMTの奏効率の95%信頼区間の下限が、ヒストリカルコントロール（バンコマイシンによる治療）によって定めた閾値奏効率（50%）を上回る」という結論は得られなかったが、臨床的には2症例とも有効であったと判断している。</p>
臨床研究 登録ID	jRCTs051190048

主担当：真田構成員

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。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 目標症例数 23 例に対して全登録期間を通じて 2 名の登録しかなく終了した点から、本研究からの本技術の有用性に関する統計学的、客観的な評価を加えることは不可能であると言わざるを得ない。よって評価不能の観点から「その他」の判断とした。	

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) <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 有効性と同様に、安全性に関しても、一部に本技術と因果関係がないと思われる有害事象が報告されているが、本技術特異的な安全性につき懸念を生じる事象は報告されなかった。一方、僅か 2 例の実績からではそれが安全であるとも危険性があるとも評価することは難しく、有効性と同様に評価不能の観点から「その他」の判断とした。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> 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： 本技術の計画及び 2 例の実施状況に鑑みて、本技術を実施するにあたり当該分野の専門性を持つ医師にさらに特別な追加的経験が必要であるという判断には至らなかった。	

総合的なコメント欄	<p>全登録期間を通じて2例の登録に留まった理由として申請者らはCOVID-19診療下における登録可能症例の集積困難を挙げているが、さらに登録可能症例の増加に関する取り組みを積極的には行わなかった理由については、本技術の実施期間中に治療に用いる材料として新鮮便よりも凍結便を用いる方法が効率的かつ主流となりつつあったという当該分野での治療上背景の変化を述べている。申請者が述べるように、凍結便を用いて本技術の手法を新たに実施することに関する意義はなおも存在するのではないかと思料するため、本技術における手法に関する有用性の有無を将来に向けて評価しようとするならば、2例の登録に留まった本技術の結果のみを議論するよりも、新たに凍結便を用いた臨床研究が、COVID-19の影響を脱した現在の環境下で適切に実施されるならばそれが望ましいとも思料した。</p>
-----------	--

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	本技術からの評価や判断は「不可能」であったとの観点から、本欄のコメントはない。
--	---

副担当：平川構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄： 目標症例数 23 例に対して、2 名の登録・評価があり、うち 1 例に奏効が認められ、もう 1 例は併用禁止薬の使用により評価不能例とされた。奏効率は 50%であり、95%信頼区間は 1.3~98.7%であった。</p> <p>目標症例数に到達していないことに加えて、2 例のみの結果に基づいて統計的観点から有効性に関する評価、考察を行うことは困難であることから、判定は「その</p>	

他（判定不能）」とした。なお、2名の登録で終了した理由については、主としてCOVID-19に対する感染対策による対象疾患の減少であると考察されている。

<p>安全性</p>	<p>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）  <input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：有害事象として、1例に総胆管結石、別の1例に胆管癌が認められた。いずれも因果関係は否定されている。また、ドナーに有害事象は認められなかった。</p> <p>有効性に関する議論と同様に、データ不足により集団レベルでの安全性に関する評価、考察を行うことは困難であり、判定は「その他（判定不能）」とした。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>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。  <input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：技術的成熟度については、判断が困難であり、主担当に委ねることとした。</p>	

## 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：糞便微生物叢移植

2025年2月3日

所属・氏名：滋賀医科大学

西田淳史

※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. 本試験が2例で終了することになった原因についてご説明ください。例えば、ドナーを含め症例の集積が難航した、あるいは、試験手順や試験治療の実施が想定よりも煩雑であり、その実施可能性が低いことが試験中に判明したなど、具体的な要因について詳しくご説明ください。

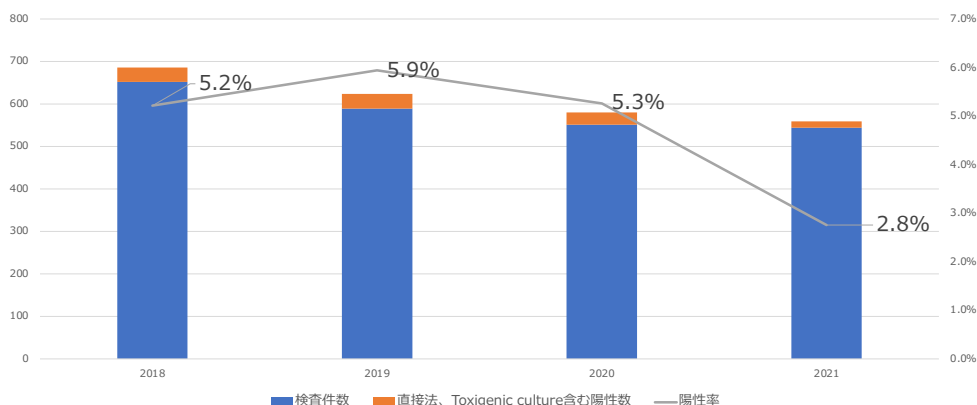
## 【回答】

本先進医療が2例で終了する事となった要因として以下考察する。

## 1. COVID-19 に対する感染対策による対象疾患の減少

本先進医療は2020年3月1日より算定開始となったが、その頃から新型コロナウイルス COVID-19 の感染拡大に伴う感染予防対策が全国的に行なわれた。文献的には感染対策の徹底から CDI の発生は減少するというものや、COVID-19 感染症に対する抗生剤使用により増加する、また、その2つの影響が相殺することで変わらないなどいくつかの論文がその後発表されている。報告の多くは海外のものであり、本邦の実情を反映していない可能性が考えられるが、滋賀医科大学における CD toxin の培養検体数を母数にした陽性率を2022年に確認したところ割合(陽性数)は図の通りであり、2021年以降、陽性率の低下を認めた。

## 滋賀医科大学医学部附属病院での陽性率推移



共同研究機関の状況も確認したが、別の研究で糞便移植を行っていた共同研究機関においても、CDIに対する糞便移植は2019年11月を最後に行っていないとのことであった。

また、UMINの公開情報を検索したところ、大阪市立大学が「Clostridium difficile 腸炎に対する糞便移植療法の安全性、有効性、受容性の検討」(UMIN000026874)という研究を2017年より行っていたが、登録は4症例にとどまり2022年3月に中止されていた。その理由として「COVID-19の流行もあり、症例が集まらず試験終了」と述べられている。

上記より、通常診療よりも感染対策が強化された状況が研究期間と重なり、CDIの発生が抑制されたため、症例登録が進まなかったと考えられる。

## 2. 対象となる患者が先進医療受診につながらなかったその他の理由

滋賀医大において1例対象となりそうな患者がいたが、適格基準等に合致せず、先進医療に至らなかった。

また、共同研究機関にも2022年当時、状況を確認した。その結果、以下の回答を得ている。

- ・再燃時にはFMT希望という患者が2例いるが、幸い再燃していない
- ・1例問い合わせがあったが金銭的理由で辞退

## 3. 症例登録促進の対策・検討内容

### 1) 共同研究機関の追加

糞便移植を研究として実施している大学へ打診したが、先進医療に参画する意志はない旨確認した。

### 2) 選択基準・除外基準について

8例を登録できた先行研究と条件と同じものであるため、選択基準・除外基準により登録が進まないというより、COVID-19の流行という環境要因が影響していると考えられた。

### 3) 研究期間の延長

研究期間および症例登録期間の延長を検討したが、当時はまだCOVID-19の蔓延下であったこと、および、ドナーの凍結便の利用という実施方法の変更も検討されていたため、期間の延長は行なわなかった

以上、症例登録促進については研究グループとしても検討を行なったが、本先進医療は2例で終了という結果となった。

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：糞便微生物叢移植

2025年2月4日

所属・氏名： 滋賀医科大学

西田淳史

※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. 当初から多機関共同研究としているにも関わらず、総研究期間で申請医療機関がエントリーした2例のみにとどまった理由として、総括報告書には簡潔に「FMTのドナースクリーニングは自施設で実施するには煩雑であり」と述べられるにとどまっているが、
  - 1) 照会事項回答書1と重複するが、2例に留まった理由を詳述頂きたい。
  - 2) 研究期間中にさらに症例集積を増加させるための期間延長、プロトコル変更などの方策を検討したか否か？
  - 3) さらに方策を検討しなかった、あるいは検討したが実施不可能だったのであればその理由を教えてください。
  - 4) 本研究が前進しなかった総括的な反省点(今後同様の計画が実施されるとすれば改善できる点)はどのような点か



## 【回答】

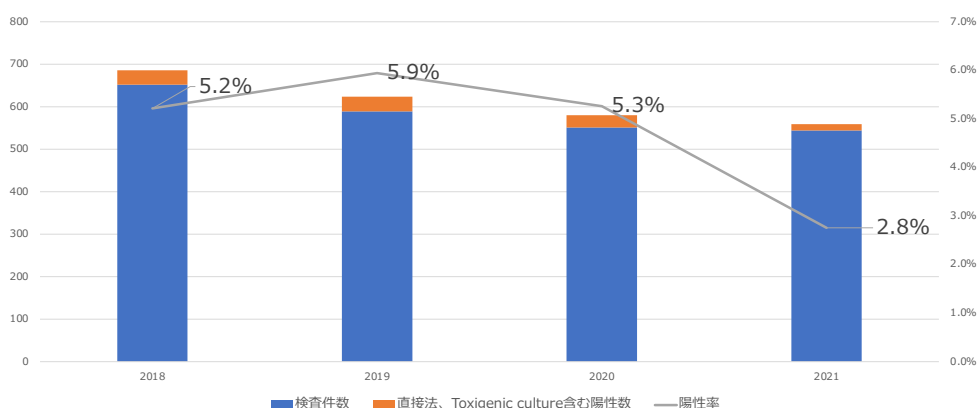
1)照会事項回答書1と重複するが、2例に留まった理由を詳述頂きたい。

1.の回答を再掲します。

### 1. COVID-19 に対する感染対策による対象疾患の減少

本先進医療は2020年3月1日より算定開始となったが、その頃から新型コロナウイルス COVID-19 の感染拡大に伴う感染予防対策が全国的に行なわれた。文献的には感染対策の徹底から CDI の発生は減少するというものや、COVID-19 感染症に対する抗生剤使用により増加する、また、その2つの影響が相殺することで変わらないなどいくつかの論文がその後発表されている。報告の多くは海外のものであり、本邦の実情を反映していない可能性が考えられるが、滋賀医科大学における CD toxin の培養検体数を母数にした陽性率を2022年に確認したところ割合(陽性数)は図の通りであり、2021年以降、陽性率の低下を認めた。

## 滋賀医科大学医学部附属病院での陽性率推移



共同研究機関の状況も確認したが、別の研究で糞便移植を行っていた共同研究機関においても、CDIに対する糞便移植は2019年11月を最後に行なっていないとのことであった。

また、UMINの公開情報を検索したところ、大阪市立大学が「Clostridium difficile 腸炎に対する糞便移植療法の安全性、有効性、受容性の検討」(UMIN000026874)という研究を2017年より行なっていたが、登録は4症例にとどまり2022年3月に中止されていた。その理由として「COVID-19の流行もあり、症例が集まらず試験終了」と述べられている。

上記より、通常診療よりも感染対策が強化された状況が研究期間と重なり、CDIの発生が抑制されたため、症例登録が進まなかったと考えられる。

2. 対象となる患者が先進医療受診につながらなかったその他の理由

滋賀医大において1例対象となりそうな患者がいたが、適格基準等に合致せず、先進医療に至らなかった。

また、共同研究機関にも2022年当時、状況を確認した。その結果、以下の回答を得ている。

- ・再燃時にはFMT希望という患者が2例いるが、幸い再燃していない
- ・1例問い合わせがあったが金銭的理由で辞退

2) 研究期間中にさらに症例集積を増加させるための期間延長、プロトコル変更などの方策を検討したか否か？

症例登録促進に関し、以下のように検討した。

① 広報

ホームページ、病院ニュース、プレスリリースなどを行ない、社会への周知を行なった。

② 共同研究機関の追加

糞便移植を研究として実施している大学へ打診したが、先進医療に参画する意志はない旨確認した。

③ 選択基準・除外基準について

1施設で8例/4年間を登録できた先行研究の条件と同じものであるため、選択基準・除外基準の条件を原因として登録が進まないとは考えられず、COVID-19の流行という環境要因による対象疾患の減少が影響していると考えられた。

④ 研究計画の変更:ドナー凍結便の利用について

共同研究機関の一つにおいて、ドナーの凍結便を利用した糞便移植を積極的に実施していたため、新鮮便だけではなく凍結便も利用できる研究計画に変更し、2021年11月にCRBの承認を受けた。その計画変更について厚労省へ提出したが、第127回先進医療技術審査部会において、「本先進医療において、糞便の管理そのものが、投与する医薬品の管理に相当するものだと考えられる。そういった意味では、投与物が生から凍結のものになりうるというのは、試験計画の変更というレベルではないのではないか。」などの指摘を受けた。回答案についても検討したが、結論として、凍結便の利用については別計画にすることとし、研究計画は元に戻すこととなった。

⑤ 研究期間の延長

研究期間および症例登録期間の延長についても検討し、CRB でも承認を受け(2021年11月)、厚生労働省へ変更申請を行なった。そのとき、3)のドナーの凍結便を利用可能とする研究計画変更を同時に申請していた。第127回先進医療技術審査部会において「COVID-19蔓延下という現状において、本試験計画変更によって症例の登録が実際に進むのかという点について、別研究としてやり直すという検討も含め、考察をお願いしたい。」との指摘を受けた。当時はまだCOVID-19の蔓延下で先の見通しが不透明であったこと、および、3)のドナーの凍結便利用を可とする研究計画への変更もあわせて検討した結果、当該先進医療の実施期間の延長は行なわない結論となった。

3)さらに方策を検討しなかった、あるいは検討したが実施不可能だったのであればその理由を教えてください。

上記、2)の通りです。

4)本研究が前進しなかった総括的な反省点(今後同様の計画が実施されるとすれば改善できる点)はどのような点か

今回、COVID-19の感染拡大期間が研究期間と重なったことで、対象疾患が減少したことが大きく影響していると考えます。登録できた2例は両者とも登録期間終了間際の2022年12月に問合せがあったため、すでに期間延長のできるタイミングではなかったが、それまでに再度期間延長を申請していれば、症例登録数を増やすことができた可能性はある。

凍結便の利用については、現在、別疾患対象に先進医療として実施されている。本先進医療では糞便移植を早く再発性CDIの患者に届けることを優先し新鮮便の利用のみで計画を始めたが、凍結便の利用も早い段階で計画に組み入れて検討をすすめてもよかったかもしれない。

以上

# 糞便微生物叢移植の概要

(別添2)

第172回先進医療技術審査部会

令和7年2月13日

資料2-3

