

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：再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

2019年11月18日

所属・氏名：滋賀医科大学医学部附属病院 消化器内科 安藤朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

[ドナー用及びレシピエント用説明文書共通事項]

1. 「2-3. この研究で行う糞便移植について」の項に、「糞便微生物叢移植の概要」の図に盲腸、肛門等の説明を書き加えたものを挿入し、治療法が分かり易くなるようにして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。2-3に図を追加しました。

2. 「10. 研究資金源および利益相反について」の項で、研究資金源が何かの説明が抜けています。追記して下さい。

【回答】

先進医療として実施し、患者さんの費用を用いることを追記しました。

3. 「13. この臨床研究によって健康被害が生じた場合の対応について」の項で、具体的に何が補償の対象になるかの説明が欠けています。先進医療実施届出書では、保険加入有りとしながら補償金、医療費及び医療手当の総てについて無しとされ、また研究計画書では、適切な補償を行うとしながら医療費は自己負担になると説明するなど、補償に関する記述が一貫性を欠き、不明瞭です。加入する臨床研究保険の内容を再度確認の上、補償対象となるもの、ならないものを正確に記載して下さい。

【回答】

ご指摘の部分、明確になるように修正しました。また、研究計画書につきましても齟齬がないように修正しました。

4. 「16. この研究に関するお問い合わせ先（相談窓口）」の項の、【休日、夜間】の電話番号が記載されていません。補充して下さい。また、臨床研究審査委員会の連絡先について、相談窓口連絡先と同様、電話番号とE-mailアドレスであることが分かるように補

充して下さい。

【回答】

修正させていただきました。

[ドナー用説明文書]

5. 「5. 臨床研究への参加を途中で辞めたい場合」の項の第2段落は、ドナーに対しても要求する必要があるでしょうか。止めた後にドナーの健康状態を確認するための検査は不要に思いますが。なお、「辞めたい」は「止めたい」の間違いなので、レシピエントの説明文書と合わせて訂正して下さい。

【回答】

ご指摘の部分、ドナーに対する要求は不要ですので削除しました。また、「辞める」→「止める」に修正しました。

6. 「7. 臨床研究に関する情報の公開について」の項は、患者さんに関する個人情報について述べられていますが、ドナーに対応するものに直して下さい。

【回答】

「患者さま」→「あなた」に変更することで対応しました。

7. 「12. 臨床研究の参加にかかる費用について」の項で、「下記の費用」が記載されていません。追記して下さい。

【回答】

レシピエントの負担する費用について追記いたしました。

[ドナー用同意書]

8. 【説明事項】に「あなたの病気について」「臨床研究後の治療について」「あなたの病気に対する他の治療法」の項目が記載されていますが、ドナーに対する説明事項ではありませんので、削除して下さい。

【回答】

削除させていただきました。

9. 署名欄の「患者氏名」をドナー用の表記に直して下さい。

【回答】

修正しました。

[レシピエント用説明文書]

10. 「2-6. 研究終了後の治療について」の項で、「適切な治療」の具体的な内容を記載して下さい。

【回答】

具体的な選択可能な治療内容につきまして記載しました。

11. 「3. 期待される利益および起こりうる不利益」の項で、有効率 80~90%以上であったと報告された先行の臨床研究の内容を、具体的に説明して下さい。また、「標準的(ママ)を上回る治療効果が期待できます。」とされる標準治療の内容と有効率も記載して下さい。

【回答】

具体的な記載に変更しました。

12. 「あなたの病気に対する他の治療法」に関する説明が抜けています。補充して下さい。

【回答】

「13. あなたの病気に対する他の治療法について」を追加しました。それに伴い、それ以降の項目番号が一つずつずれています。

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：再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

2019年12月2日

所属・氏名：滋賀医科大学医学部附属病院 消化器内科 安藤 朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 糞便微生物叢移植の概要図に、盲腸、肛門等の部位を記載して下さい。

【回答】

盲腸と肛門を記載いたしました。

2. 研究資金源について、患者さんの全額負担でなく一部負担の場合、残る部分をどのように補填するのか説明が必要です。大学の研究費等、具体的な資金源を記載して下さい。また、患者さんの全額自己負担であればそのように訂正して下さい。

【回答】

全額自己負担となりますので、そのように訂正いたしました。

3. 先行の臨床研究において80~90%以上の有効率と記載された例の内容説明について、何時（何年）、何処で（実施国）、どのような患者さん（性別、年齢等）何名に対して行われたものかも記載して下さい。複数の臨床研究があれば、それぞれについて説明して下さい。

【回答】

ランダム化比較試験については個別に表にあげておりますが、それ以外の研究は非常に数が多く、統合解析の結果を紹介するようにしております。よろしいでしょうか。

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：再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

2019年12月4日

所属・氏名：所属・氏名：滋賀医科大学医学部附属病院 消化器内科 安藤 朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 免疫不全患者に対する糞便微生物叢移植に伴う多剤耐性菌による死亡例が発生し、2019年6月にFDAから注意喚起がなされたこともあり、ドナーからの糞便のコントロールの難しさがあり、本試験においてもレシピエントの免疫状況およびドナーの糞便の病原微生物管理については対応されたと思慮しますが、ドナーが免疫不全ではないとする基準は必要ないでしょうか。再発性CDIであること自体が、免疫力の低下の結果ではないのでしょうか。

【回答】

まず、免疫不全を来しうる状態についてですが、多くは薬剤や感染症に起因します。血液疾患などで後天的に免疫不全を来しうる病態も存在しますが、非常に稀であると思います。ご指摘事項を勘案し、ドナーとレシピエントの除外項目にリンパ球数 (<750 /mm³)、免疫グロブリン (<870 mg/dL) を追加いたしました。検査の追加に応じて費用を若干変更致しております。

レシピエントに関して、ご指摘の通り、再発性 CDI であることは免疫力の低下を反映していると考えられます。しかしながら、欧米を中心に再発性 CDI に対する FMT の有効性、安全性を見る限りレシピエントの免疫力の低下が原因となっているというより、ドナー便の多剤耐性菌が問題になっていると考えております。

2. 同意説明文書を見ると本試験はレシピエントがドナーを見つけることが条件になっていますが、ドナーに対する任意性は担保されるのでしょうか。

【回答】

ドナーは自己決定できることが前提のため、未成年者ならびに精神障害者は対象から除外します。また、④臨床研究の内容 (イ) 臨床研究の手順【ステップ 2】説明と同意の取得の際、レシピエントとドナーは個別に同意を取得するとともに、いつでも辞退が可能であることを説明します。この提供にかかる説明の際、成人に匹敵する判断能力を有しているか否か判断に迷う場合は精神科医等に対診を検討します。このほか任意性が懸念される対象に

については当該プロトコル治療に関与していない者で、提供者本人の権利保護の立場にある者（精神科医やカウンセラーなど）が提供意思が他からの強制ではないことを確認することを予定しています。

3. 移植当日に 150 g 以上の排便があるとは限らないと憂慮しますが、下剤などの使用はされるのでしょうか。

【回答】

微生物叢抽出液に下剤の混入がレシピエントに与える影響も考慮する必要があり、下剤の処方はいたしません。そもそも、下剤を処方しないと排便が得られない方は対象にはならないと思います。150g 以下の場合でも実施は可能ですが、per protocol 集団の解析には入れないということにしています。潰瘍性大腸炎と CDI に対する FMT では 50 例程度実施しましたが、排便がないといったことは一度も有りませんでした。糞便量が極端に少ないことは 50 例程度実施したうち 1 例だけ有りましたが、その症例は後日再度 FMT を実施しています。

4. 同居家族を含めて、生活環境が近いと CD の不顕性感染あるいは常在している可能性はないのでしょうか。

【回答】

可能性はあるかもしれませんが、統計的な報告はございません。ただ、今まで再発性 CDI の患者さんを数名診ておりますが、施設入所中や独居が多くを占めておりました。同居している家族がドナーになるケースも多くありませんでしたので、あまり問題にならないのではないかと考えております。もちろん、ドナーに関して事前に CD 保有に関してはチェックいたします。また、健常人における保菌率は 5～15%と言われております。

5. 2013 年の NEJM の高い有効性にもかかわらず、国内外のガイドラインで弱い推奨にとどまっている理由は、実施症例数の少なさ、長期的安全性情報の欠落という理解でよいのでしょうか。

【回答】

実施症例数が少ないのが問題だと思います。今までのところ、長期的に問題がでた報告は認めておらず、どちらかというと比較的短期に偶発症が起こっていると認識しています。今後は、比較的安全性が高いと考えられる母集団に対して実施し、実績を積み重ねることが重要だと思います。

6. 本治療法はドナーの糞便の品質を評価することの困難性もあると思われませんが、再発予防効果に関連する要因（ドナーの年齢、血縁関係、糞便量など）が分かっているのでしょうか。

【回答】

ドナーの年齢、血縁関係についての報告はございません。糞便量に関する報告はございません。BSG と HIS のガイドラインでは 50g 以上の便を使用することと記載されています (Mullish BH et al Gut 2018; 67: 1920)。

7. ドナーが不適格である場合に、理由は伝えないことが原則と理解しましたが、不適格だった場合、ドナーに不安を与えることになるのではと憂慮しますが、過去の試験でドナーが不適格だった割合と、その際のドナーの反応を教えてください。

【回答】

当院では過去に潰瘍性大腸炎と CDI を対象とした FMT を実施しております。

その際のスクリーニング検査による不適格の割合ですが、

➤ 潰瘍性大腸炎に対する FMT では 57 人中、16 人が除外となりました。28%が不適格。内訳は以下の通り。

◇ サイトメガロウイルス陽性	6 人
◇ CD 抗原陽性	4 人
◇ 結核 (IGRA) 陽性	2 人
◇ EBV-IgG 陽性	1 人
◇ MRSA 陽性	1 人
◇ その他	2 名

➤ CDI に対する FMT の際には 8 人中 2 人が除外 (25%)。内訳は

◇ 過敏性腸症候群症状	1 名
◇ CD 抗原判定保留	1 名

原則、感染症検査の結果は研究対象者には開示しないとしていますが、健康上の利益があると判断した場合や開示しないことによって悪影響が心配される場合には学長に報告のうえ対応を倫理委員会において検討するとしています。これまで IGRA 陽性例に関しては肺結核の除外が必要となりますので、受診を勧めております。幸い 2 例とも偽陽性でした。このほか特段問題となったケースはありませんでした。

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：再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

2019年12月5日

所属・氏名：滋賀医科大学医学部附属病院 消化器内科 安藤 朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書の臨床研究の実施体制(p. 3)について、データマネジメントおよび統計解析の責任者の記載がありません。利用される EDC がどこで管理されているものかは明記すべきと思われます。

【回答】

研究計画書に以下を追記しました。

併せて、実施計画の該当箇所にも追記いたしました。

2. 研究計画書の (カ)臨床研究の一部及び全体の中止規定又は中止基準の説明(p. 20)は、個々の症例についてではなく、研究そのものの中止に関する規定なので、p. 23の個々の症例に関する中止基準とは異なってくるものと思われます。現在の記載は同一の規定となっているので、適切な記載に修正されると良いと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

下記に修正しました。

以下のような状況が発生した場合、研究を一時中断して効果安全性評価委員会にて研究継続の適否を審議する。中断の場合、速やかに各実施医療機関の研究責任医師に通知し、新たな被験者登録を中止する。すでに登録されている被験者は、効果安全性評価委員会の審議結果が出るまで中止せず、研究を継続する。

- ・明確な有効性や優位性などが見られない場合
- ・介入と因果関係が否定できない予期しない重篤な疾病等が発生した場合
- ・法及び関連法令または研究計画書に対する重大な不遵守が判明した場合
- ・認定臨床研究審査委員会に意見を述べられた場合
- ・厚生労働大臣に中止要請や勧告を受けた場合

効果安全性評価委員会での審議の結果、研究継続が問題ないと判断された場合は被験者登録を再開する。研究中止が妥当と判断された場合、速やかに全ての実施医療機関の研究責

任医師に通知する。また、医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会にも報告する。さらに、被験者に連絡して次回の来院を調整し、後観察期間に入る。

3. 研究計画書の p. 33 のドナー提供糞便料は、ドナー提供糞便量の誤記と思われます。

【回答】

有難うございます。修正しました。

以上