

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山本 晴子 先生      技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療の名称	再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 ( 生物製剤の一種であるため、1)感染制御を含めた安全管理体制及び 2)投与形式、製剤方法等を含めた提供体制 の検討が必要であると考える。 ) <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 欧米では、ガイドラインで推奨されるなど一定の評価が行われ、使用されている治療法であるため、本研究によって国内での有効性、安全性のエビデンスが構築されることは望ましい。ただし、当該試験と同様の投与方法以外に、海外ではフリーズドライ技術等を用いてカプセル化し経口投与した試験等もあるため、保険導入を現実的に検討する際には、投与形式、提供体制、安全管理体制などを総合的に検討する必要があると思われる。

令和元年 12 月 12 日

「再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植（整理番号B098）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

滋賀医科大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植	
適応症：再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎	
内容： (概要) Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎（Clostridioides difficile 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 Clostridioides difficile 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、Clostridioides difficile 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。 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。 主要評価項目：再発性 CDI に対する単回の FMT の奏効率 予定登録期間：～2024 年 6 月（登録期間：～2022 年 12 月、試験治療期間：～2023 年 6 月、追跡期間：～2024 年 6 月） (先進医療にかかる費用) 本技術に係る総費用は、166,650 円である。先進医療にかかる費用は 131,100 円であり、保険外併用療養費の一部負担金含め患者負担額は 141,765 円である。	
申請医療機関	滋賀医科大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和元年12月12日（木） 16:00～17:20

（第92回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

滋賀医科大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第92回先進医療技術審査部会資料1－6， 1－7参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

滋賀医科大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B098)**

評価委員 主担当：伊藤（澄）  
副担当：伊藤（陽） 副担当：田島 技術専門委員：-

先進医療の名称	再発性 <i>Clostridioides difficile</i> 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植
申請医療機関の名称	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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：再発性 CDI に対する単回の FMT の奏効率</li> <li>・ 副次評価項目：①再発性 CDI に対する初回と 2 回目の FMT による奏効率、② 2 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 difficile</i> の菌株解析、⑤FMT 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、⑥FMT 施行後の偶発症・合併症発生率</li> <li>・ 予定試験期間：～2024 年 6 月 (登録期間：～2022 年 12 月、試験治療期間：～2023 年 6 月、追跡期間：～2024 年 6 月)</li> <li>・ 予定症例数： 23 例</li> </ul>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤（澄）

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 2013年にNew England Journal of Medicineに再発性CDIに対する糞便微生物叢移植の高い有効性が掲載された結果、経口経管投与、大腸内視鏡投与だけでなく、経口カプセル剤の臨床試験成績も公表されている。一方、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、2019年11月には公聴会が開かれたが、糞便微生物叢移植については現行どおり、自由裁量で施行できるとされている。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ドナー用及びレシピエント用の説明文書・同意文書の総てについて、事前の指摘に従い所要の修正がなされたため、適と評価した。 補償については、保険加入の上適切に対応することとなっているので適とした。		
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：伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適

16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
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	23 例		予定試験期間	・ 予定試験期間：総研究期間：2024 年 6 月末
実施条件：				
<p>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。）</p> <p>本試験は糞便を提供するドナーをレシピエントが自分で探し、そのドナーの病原微生物管理をすること（研究チームの過去実績ではドナーの不適格割合 18 例/65 例=27.7%）で、安全性を担保しており、ドナー糞便の品質管理が困難であることは憂慮するが、先進医療として実施することは妥当と判断した。</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：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 /mm<sup>3</sup>)、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。

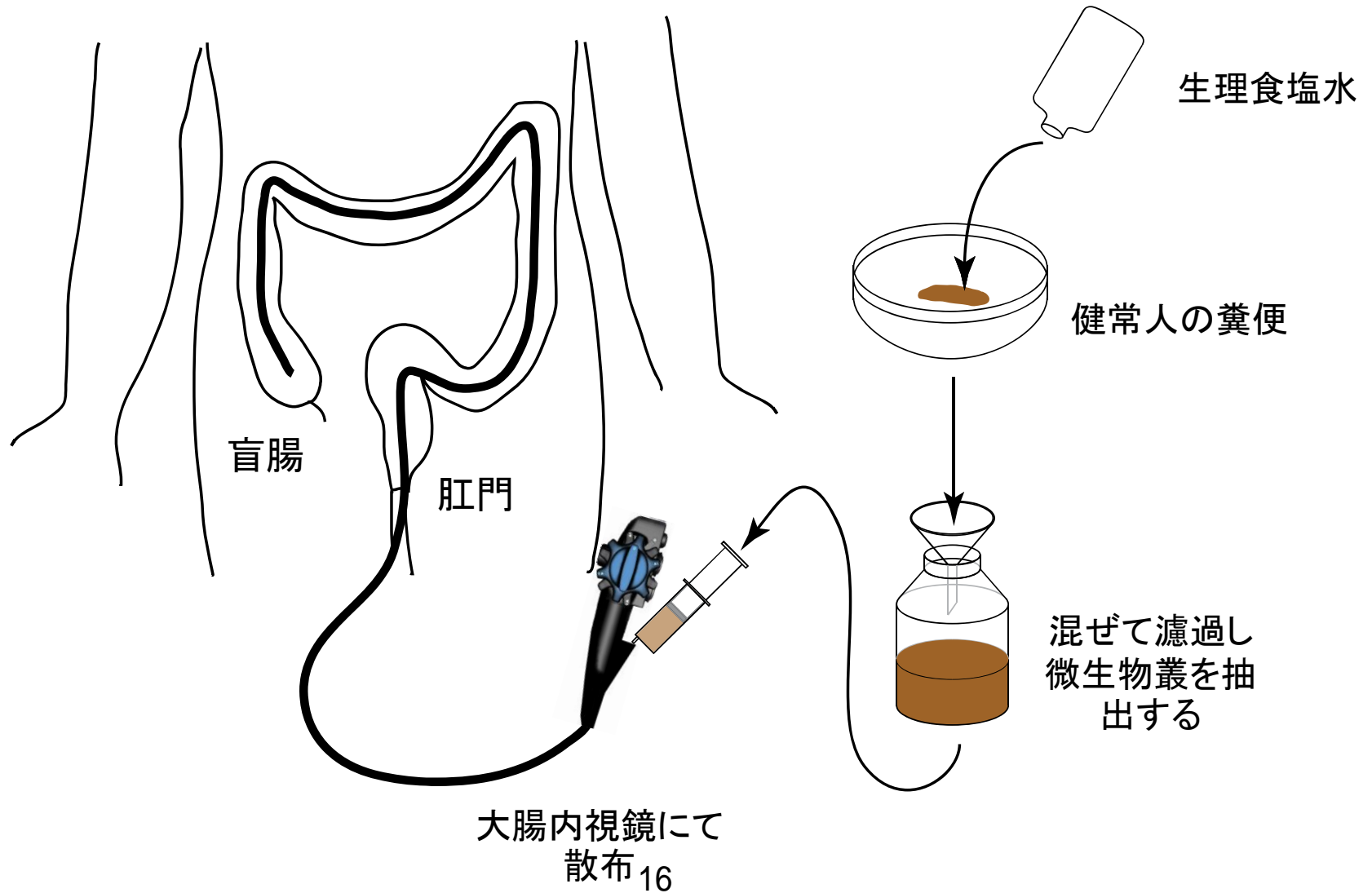
3. 研究計画書の p. 33 のドナー提供糞便料は、ドナー提供糞便量の誤記と思われます。

【回答】

有難うございます。修正しました。

以上

# 糞便微生物叢移植の概要





# 保険収載までのロードマップ

試験技術：糞便微生物叢移植

先進医療での適応疾患：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎

## 臨床研究

- ・ 試験名：難治性*Clostridium difficile*関連下痢症・腸炎に対する糞便細菌叢移植
- ・ 試験デザイン：単群探索的試験
- ・ 期間：2015年6月～2019年3月
- ・ 被験者数：8例
- ・ 結果の概要：後にクローン病の診断に至った1例を除き再発なし

## 先進医療

- ・ 試験名：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植
- ・ 試験デザイン：単群検証的試験
- ・ 総研究期間：～2024年6月末（登録期間：～2022年12月末、試験治療期間：～2023年6月末、追跡期間：～2024年6月末）
- ・ 被験者数：23例
- ・ 主要評価項目：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎に対する単回の糞便微生物叢移植(FMT)の奏効率
- ・ 副次評価項目：①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患者とドナーの糞便細菌叢解析 ④患者から分離培養された*Clostridioides difficile*の菌株解析

医療技術評価分科会等の評価

保険収載

当該先進医療における

主な選択基準：①再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎 ②感染性腸炎やその他の腸炎の除外が可能なもの ③16歳以上 ④同意取得が得られるもの

主な除外基準：①ドナー候補が得られないもの ②免疫抑制状態 ③妊婦 ④大腸内視鏡検査が施行不能と判断されたもの

予想される主な有害事象：①糞便微生物叢移植に伴う下痢、気分不良、発熱、腹部膨満、*Clostridioides difficile*関連下痢症の増悪、死亡など ②大腸内視鏡検査に伴う粘膜損傷、出血、誤嚥、腸管穿孔、死亡など

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（有）

→米国のガイドライン：2回目以降の再発に対して治療選択肢となる

→英国のガイドライン：複数回の再発に対して治療選択肢となる

17 進行中の臨床試験（無）

【別添1】「再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・滋賀医科大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎

Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎とは下痢症状（1日3回以上の軟便から水様便を少なくとも2日間以上持続している）があり、かつ便中の CD toxin が陽性もしくは便培養検査で Clostridioides difficile が陽性でかつ内視鏡的に偽膜の形成を認めるものを指す。再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎とは Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対してバンコマイシン（バンコマイシン 500 mg/日以上を経口投与を10日以上）による抗菌薬治療をうけ、一旦軽快したにも関わらず1年間に2回以上の再発を認めるものとする。複数回のエピソードのうち、少なくとも1回は下痢症状だけでなく検査所見で Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎の基準を満たす必要がある。なお、バンコマイシン不耐例ではメトロニダゾール（メトロニダゾールを750 mg/日以上で10日以上）、もしくはフィダキソマイシン（フィダキソマイシン 400 mg/日以上を経口投与を10日以上）が投与されていることを条件とする。

効能・効果：下痢症状の改善

### 【別添3】「再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 主な適格基準：

#### 被験者の選択基準

- ① 再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎を対象とする。*Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎とは下痢症状（1日3回以上の軟便から水様便を少なくとも2日間以上持続している）があり、かつ便中の CD toxin が陽性もしくは便培養検査で *Clostridioides difficile* が陽性でかつ内視鏡的に偽膜の形成を認めるものを指す。再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎とは *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対してバンコマイシン（バンコマイシン 500 mg/日以上を経口投与を10日以上）による抗菌薬治療をうけ、一旦軽快したにも関わらず1年間に2回以上の再発を認めるものとする。複数回のエピソードのうち、少なくとも1回は下痢症状だけでなく検査所見で *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎の基準を満たす必要がある。なお、バンコマイシン不耐例ではメトロニダゾール（メトロニダゾールを750 mg/日以上で10日以上）、もしくはフィダキソマイシン（フィダキソマイシン 400 mg/日以上を経口投与を10日以上）が投与されていることを条件とする。
- ② 以下の疾患が除外できたものとする。細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、放射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管バーチエット病、過敏性腸症候群
- ③ 患者（レシピエント）は16歳以上とする。
- ④ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な者。未成年の患者（レシピエント）の場合は本人に加え代諾者の同意も得る。代諾者は、親権者（父母）を基本とし、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる祖父母、同居の親族も選定される。

#### ドナーの選択基準

- ① 16歳以上で60歳以下の健常人から選定する。
- ② FMT 当日に糞便の提供が可能なもの
- ③ 患者（レシピエント）が食物アレルギーを有する場合、その食物を FMT の少なくとも5日前から摂取しないことが可能であるもの
- ④ 患者（レシピエント）とドナーのスクリーニング検査の結果、適格と判断されたもの。
- ⑤ ドナーの適格性とは年齢を満たし、スクリーニング検査でドナーの除外基準（下記）を満たさず、サイトメガロウイルスと EB ウイルス以外の感染が否定され、かつドナー問診票にて質問 1、10 以外が「いいえ」であるものをさす。
- ⑥ サイトメガロウイルスと EB ウイルスに関しては患者（レシピエント）が未感染、ドナーが既感染であれば不適格と判断する。
- ⑦ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な者。未成年の患者（レシピエント）の場合は本人に加え代諾者の同意も得る。代諾者は、親権者（父母）を基本とし、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる祖父母、同居の親族も選定される。

#### 被験者の除外基準

- ① 適切なドナー候補が得られないもの
- ② 抗癌剤、高用量のステロイド (15mg/日以上)、カルシニューリン阻害剤、mTOR 阻害剤、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤、リンパ球減少を来す生物学的製剤 (リツキシマブ、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン など) などで免疫抑制状態が予測される場合
- ③ HIV ウイルス感染
- ④ 非代償性肝硬変
- ⑤ 妊婦
- ⑥ 再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎以外の目的の抗生剤投与
- ⑦ 大腸内視鏡検査が施行不能と判断したもの
- ⑧ リンパ球数 (<750 /mm<sup>3</sup>)
- ⑨ IgG (<500 mg/dL)
- ⑩ その他、医師が不適と判断した場合

#### ドナーの除外基準

- ① スクリーニング検査にて A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV、HTLV-1、梅毒、結核菌、寄生虫、病原性大腸菌、*Clostridioides difficile*、サルモネラ菌、腸炎ビブリオ、ウエルシュ菌、カンピロバクタ菌、コレラ菌、赤痢菌、チフス菌、黄色ブドウ球菌、エルシニア菌、リステリア、エロモナス、ボツリヌス菌、セレウス菌、アデノウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム、赤痢アメーバ、多剤耐性菌など病原性を有する細菌・ウイルスの感染・保菌が疑われる症例
- ② リンパ球数 (<750 /mm<sup>3</sup>)
- ③ IgG (<500 mg/dL)
- ④ その他、医師が不適と判断した場合

#### 被験者のスクリーニング検査

- ① 患者 (レシピエント) から血清を採取し、サイトメガロウイルス (CMV-IgM、CMV-IgG)、EB ウイルス (VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA) について検査を行う
- ② 患者 (レシピエント) から糞便を採取し、便培養 (*Clostridioides difficile* スクリーニングを含む)、CD 抗原について検査を行う。便培養から *Clostridioides difficile* が分離された場合、菌株の凍結保存を行う。

#### ドナーのスクリーニング検査

- ① ドナーの血清にて A 型肝炎ウイルス (HA-IgM 抗体)、B 型肝炎ウイルス (HBs 抗原・抗体、HBc 抗体)、C 型肝炎ウイルス (HCV 抗体 III)、HIV (HIV 抗原・抗体)、HTLV-1 (HTLV-1 抗体)、サイトメガロウイルス (CMV-IgM、CMV-IgG)、EB ウイルス (VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA)、梅毒 (TPHA)、結核菌 (T-SPOT)、寄生虫 (抗体 12 項目: ウエステルマン肺吸虫症、宮崎肺吸虫症、肝蛭症、マンソン孤虫症、有鉤囊虫症、イヌ糸状虫症、イヌ回虫症、ブタ回虫症、アニサキス症、顎口虫症、糞線虫症) のスクリーニングを行う。
- ② ドナーの糞便サンプルより CD 抗原、虫卵塗抹、胃腸病原体マルチスクリーニング (アデノウイルス

40/41、ロタウイルス A、ノロウイルス、サルモネラ菌、赤痢菌、カンピロバクタ菌、エルシニア菌、毒素原性大腸菌 (ETEC LT/ST)、腸管出血性大腸菌 O-157、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC)、*Clostridioides difficile* A/B、コレラ菌、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム、赤痢アメーバ)、便培養 (*Clostridioides difficile* スクリーニングを含む)、薬剤耐性スクリーニング検査にてスクリーニングを行う。

ドナー問診票にてスクリーニングを行う。

【別添4】「再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

・有効性評価項目

再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する単回の FMT の奏効\*率

\*奏効とは再発を認めない状態を指す。再発とは FMT 施行後少なくとも 1 週間以降に臨床所見として下痢症状（1 日 3 回以上の軟便から水様便を少なくとも 2 日間以上持続している）があり、かつ便中の CD toxin が陽性もしくは便培養検査で *Clostridioides difficile* が陽性でかつ内視鏡的に偽膜の形成を認める状態を FMT 後 3 か月以内に認めることと定義する。

副次評価項目

・有効性評価項目

- ① 再発性 CDI に対する初回と 2 回目の FMT による奏効率
- ② 2 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 *Clostridioides difficile* の菌株解析

・安全性評価項目

- ① FMT 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
- ② FMT 施行後の偶発症・合併症発生率

**【別添5】「再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

- ・ 症例登録期間：臨床研究を公表した日から 2022 年 12 月 31 日まで
- ・ 試験治療期間：臨床研究を公表した日から 2023 年 6 月 30 日まで（症例毎の観察期間 3 か月）
- ・ 追跡期間：臨床研究を公表した日から 2024 年 6 月 30 日まで（最終症例の治療終了から 1 年間）
- ・ 総研究期間：臨床研究を JRCT に公表した日から総括報告書を提出した 2024 年 6 月 30 日まで

予定症例数：23 例

**【設定根拠】**

再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎を対象とした van Nood E らの報告を参考とした。FMT 治療群の 10 週後の奏効率は、初回治療で 81.3%(13/16)、2 回目以降を含めた全奏効率は 93.8%(15/16)であった。一方、非治療群のバンコマイシン群、バンコマイシン・洗腸群は、各々 30.8%(4/13)、23.1%(3/13)であった。従って、初回・2 回目以上を含めた FMT 治療における奏効率は、少なくとも 80%以上期待でき、抗菌剤の奏効率は、高く見積もっても 50%程度と推察される。以上のことから、FMT の期待奏効率を 80%、抗菌剤の閾値奏効率を 50%とし、両側有意水準 0.05、検出力 0.8 での必要症例数は 23 例となる（正確な二項検定）。

**【期待奏効率、閾値奏効率設定根拠（詳細）】**

本検討は単群試験であり、ヒストリカルコントロールデータを比較対照として用いる。比較対照として参考とした臨床試験の一覧を以下に挙げる。

- ① van Nood E et al. New Engl J Med 2013 (FMT の有効性を証明した論文) 1)
- ② Wilcox MH et al. New Engl J Med 2017 (ジーンプラバの第 3 相臨床試験) 2)
- ③ Louie TJ et al. New Engl J Med 2011 (ダフクリアの第 3 相臨床試験) 3)

上記の①～③のなかでバンコマイシンなどの既存薬剤を用いて治療された症例群（プラセボ群）の奏効率について以下にまとめる

	① van Nood E	② Wilcox MH	③ Louie TJ	本研究
比較する対照としての適否、問題点	比較可能 再発例を対象（再発回数の中央値は 3） 最もデザインが近似  観察期間が 10 週とわずかに短い。	比較困難 再発・非再発の規定がない 70%は初発例  実薬群にも抗菌薬の標準治療実施	比較困難 試験参加前 3 ヶ月以内に CDI を 2 回以上発症したものは除外されている 82.5%が初発例  再発例のみを対象としていない、評価期間は最長で 4 週時点と短いため、包括治	2 回以上の再発例



			癒率が高く見積もられている	
対象患者の症状	1日3回以上の軟便 または水様便が少なくとも2日以上持続している。もしくは、48時間以内に8回以上の軟便。	24時間以内に3回以上の軟便	24時間以内に4回以上の下痢	1日3回以上の軟便 または水様便が少なくとも2日以上持続している
対象患者が満たすべき検査	CD toxin 陽性	CD toxin 陽性	96時間以内に CD toxin 陽性	CD toxin 陽性、もしくは便培養検査で <i>Clostridioides difficile</i> 陽性かつ内視鏡的に偽膜の形成を認めるもの
前治療歴	CDI に対する治療を少なくとも1回受けたもの	規定なし	同意取得12週以内に2回以上 CDI を発症した患者	CDI に対する治療を受けて1年間に2回以上の再発を来したものの
前治療内容	バンコマイシン 125mg 以上を1日4回、またはメトロニダゾール 500mg を1日3回、以上を10日以上	規定なし	規定なし	バンコマイシン 500mg/日以上を10日以上
評価項目	治癒率	再発率	治療終了時の臨床治癒率、治療終了後4週時点の包括治癒率	奏効率
評価時期	10週	12週	治療終了時点と治療終了後4週	12週
治療内容	バンコマイシン 500mg を1日4回を14日	Standard-of-care antibiotics (メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシンのどれかを10~14日間投与)	バンコマイシン 125mg を1日4回を10日	-
解析対象集団	mITT	mITT	mITT	mITT
バンコマイシン治療の有効性	治癒率は 30.8%	再発率は Kaplan-Meier 法で 34% (30-38%)	治療終了時の臨床治癒率と治療終了後4週時点の包括治癒率	-

		試験参加 6 ヶ月以内に CDI のエピソードがあった症例における再発率は 41.1% (90/219)、12 週までの治癒維持率は 54% (415/773) 日本人のみを対象とした解析では 4 例は初期治療に反応せず、初期治療に反応した 22 名のうち、12 名 (55%, 12/22) が再発した (治癒維持率は 38%, 10/26)	はそれぞれ、85.7% (265/309)、64.1% (198/309)	
--	--	---	---------------------------------------	--

CDI: *Clostridioides difficile* infection; mITT: modified intention-to-treat

本試験では最も基本的な治療薬であるバンコマイシンを比較対照として設定する。再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する、バンコマイシン治療の治癒率は、van Nood E らの報告 (①) では 30.8%であった。この報告では観察期間が 10 週と設定されている。本試験では観察期間を 12 週に設定するため、治癒率は 30.8%よりやや低下する可能性がある。また、Cammarota G らの報告ではバンコマイシン治療の治癒率は観察期間 10 週の時点で 26%と報告されている 4)。FMT の報告において、バンコマイシン治療群の治癒率は臨床第 3 相試験におけるそれと比較し、非常に低値である。これには van Nood E や Cammarota G の報告の再発回数の中央値は 3 であることが原因と考えられる。一般的に *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎の再発率は 20%程度、初回再発後の再発率は 40%、それ以降の再発率は 60%以上とされている 5)。また、Cammarota G らの報告では抗菌薬投与終了後 10 週以内に再発したものを対象としている、これは過去 6 ヶ月間の再発とした Wilcox MH らや試験参加前 3 ヶ月以内に CDI を 2 回以上発症した症例を除外する Louie TJ らの報告とは同じ再発例であっても異なる母集団であると考えられる。

次に、Wilcox MH らの報告 (②) では観察期間は 12 週だが、対象例は再発例以外の症例も含まれている。そのため、バンコマイシン治療群の治癒維持率は 54%と報告されているが、再発例を対象とした場合にはさらに低い値になることが予想される。また、日本人を対象としたサブ解析 6) では治癒維持率は 38%であり、日本人におけるバンコマイシン単独療法の再発率は比較的高いことが予想される。最後に、Louie TJ らの報告 (③) ではバンコマイシン単独の有効率は 4 週時点で 64.1%と報告されている。しかしながら、観察期間が 4 週とかなり短く、Wilcox MH らの報告 (②) に示されるように 4 週後に再発をきたす症例も比較的多いと考えられるため、参考に値しないと考察した。

また、FMT と市販薬剤との効果比較や優越性に関してであるが、ダフクリアは試験観察期間が 4 週と短期間であるため、ダフクリアにおける 12 週の治癒率は明らかでない。しかしながら、Louie TJ らの報告 (③) では 4 週時点の包括治癒率はバンコマイシン 64.1%に対し、ダフクリアでは 74.6%と 10%程

度の優位性を示している。一方、日本人を対象とした第3相試験では、バンコマイシンの有効率は67.3%であったのに対し、ダフクリアは65.7%であり非劣性の証明ができなかったと結論付けられている7)。以上より、ダフクリアは対象患者に初回治療が含まれ、4週までの観察しか行われておらず12週の観察が行われていないため、比較が非常に難しい。また、有効性に関してもバンコマイシンとほぼ同等、高くとも10%程度の優位性を示す程度であり、再発例に対する有効性に対して十分なエビデンスがないと考えられる。次に、ジーンプラバに関して治癒維持率はバンコマイシン単独が54%に対し、64%と10%程度の上乗せ効果があると報告されている(Wilcox MH, ②)。しかし、この報告に関しても、初回治療患者が主体のデータと考えられ、再発例に関するエビデンスはない。一方で、FMTの治癒率に関して、過去のランダム化比較試験やシステマティックレビューでは投与経路にかかわらず、80~90%の有効率が見込まれている1), 7)-9)。

ダフクリアやジーンプラバなどの新規薬剤は第3相試験において一群300例以上の症例数を設定されている。一方で、van Nood EやCammarota GらのFMTの臨床試験では一群につき15例程度のエントリーがなされた時点における中間解析で明らかな有意差が証明されたため、試験は途中で中断されている。本邦のガイドラインにおいても新規薬剤はいずれも標準治療としての位置づけはなされておらず10)、本試験は*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎の標準治療薬であるバンコマイシンを比較対照に据えて症例数の設定を行う。バンコマイシン治療群における再発例に対する奏効率は最大限に高く見積もっても50%程度と考えられる。また、FMTの期待奏効率は既報から80%以上を期待できる。

滋賀医科大学医学部附属病院で実施したパイロット試験において、8例を実施した。8例の再発回数の中央値は5(4-8)であった。本研究ではスクリーニングに時間を要することなどから再発初回の症例であってもエントリー可能としているが、当院のパイロット試験の結果からもFMTを最終的に選択する症例は複数回の再発をきたしている症例が実際はエントリーされることが想定される。また、選択基準に適切な抗菌薬治療にもかかわらず10週以内に再発することを含めており、再発リスクが高い症例が選択されると考える。

よって、FMTの期待奏効率を80%、抗菌剤の閾値奏効率を50%とし、両側有意水準0.05、検出力0.8での必要症例数は23例となる(正確な二項検定)。

#### 《参考文献》

1. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15. doi: 10.1056/NEJMoal205037. Epub 2013 Jan 16.
2. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim YS, Yoshida J, Gabryelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr MB; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):305-317. doi: 10.1056/NEJMoal602615.
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile*

- infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):422-31. doi:10.1056/NEJMoa0910812.
4. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *The New England journal of medicine*. 2008; 359: 1932-40.
6. Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr MB, Yoshinari T. The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) in Japanese patients. *J Infect Chemother*. 2018 Feb;24(2):123-129. doi:10.1016/j.jiac.2017.10.005. Epub 2017 Oct 31.
7. Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, Oizumi Y, Gamo K, Hashimoto A, Toyoshima J, Kato K. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother*. 2018 Sep;24(9):744-752. doi: 10.1016/j.jiac.2018.05.010. Epub 2018 Jun 19.
8. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):398-408. doi:10.1001/jama.2014.17103. Review.
9. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015 May 5;162(9):630-8. doi:10.7326/M14-2693. Review.
10. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン CDI (*Clostridium difficile* infection) 診療ガイドライン作成委員会

**【別添6】「再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の治療計画（申請書類より抜粋）**

**6. 治療計画**

**アウトライン**

- ① 適格性の判断目的に再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎患者とドナー候補となる健康人に受診いただき、症状問診 (Bristol stool scale を用いた便性状の聴取など)、問診票記載 (別添資料)、問診 (病歴や投薬内容)、診察 (発熱、腹部圧通の有無など)、血液検査、便検査などスクリーニング検査を行う。
- ② ドナーは患者 (レシピエント) の血縁者、家族、知人などから選択する。
- ③ 適格性の判断には2週間程度を要する。
- ④ 適格と判断された場合には被験者に前処置を行った後に全大腸内視鏡を施行し、その際に FMT を施行する。
- ⑤ FMT の際には、採取された糞便量と排便時間から FMT 施行までの時間を記録する。
- ⑥ FMT 施行後は3ヶ月間経過観察を行う。
- ⑦ FMT 施行後1ヶ月後、2ヶ月後、3か月後に発熱の有無、便回数、Bristol stool scale を用いた便性状のチェックを行う。3ヶ月後には糞便サンプルを採取し、糞便細菌叢解析や便培養にて *Clostridioides difficile* の有無をチェックする。
- ⑧ 3ヶ月後までに下痢症状の再燃がなければ FMT が有効であったと判断する。
- ⑨ FMT 施行後3ヶ月以内に下痢症状 (1日3回以上の軟便から水様便を少なくとも2日間以上持続している) の再燃と CD toxin の陽性持続が確認された場合、1回目の FMT が不成功と判断し2回目の FMT の施行を計画できる。本研究で FMT が可能であるのはは2回目までとする。症状が著しく増悪する場合、FMT までの期間にバンコマイシンの投与を受けることができる (バンコマイシン不耐の場合のみフィダキソマイシンもしくはメトロニダゾールの使用可)。2回目の FMT に際してドナーを変更することも可能である。

**被験者の観察項目**

- ① 便回数、便性状、体温 (スクリーニング時、FMT 施行時、FMT 直後 (0~2週)、3ヶ月 (12週) 後まで4週おき)
- ② FMT 施行時の大腸内視鏡検査、偶発症・合併症など安全性情報
- ③ 便培養、CD トキシン、糞便細菌叢解析 (スクリーニング時、FMT3ヶ月後)
- ④ FMT 施行時の大腸内視鏡検査や鎮静剤使用による偶発症、FMT 施行後の偶発症・合併症

**ドナーの観察項目**

- ① ドナーの糞便性状、採取時間、提供量
- ② 糞便細菌叢解析 (スクリーニング時)

**研究のスケジュール**

レシピエント (被験者)

項目	スクリーニング	FMT	FMT	FMT	FMT	FMT
----	---------	-----	-----	-----	-----	-----

	(受診)	(受診)	直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月 (受診)
時期	0~6週前	0週	0~2週	4週	8週	12週
同意取得	●					
患者背景 (投薬内容含む)	●					
FMT		●				
大腸内視鏡検査		●				
安全性評価		●				
自覚症状(症状記載シート)	●		●	●	●	●
血清スクリーニング検査	●					
糞便中細菌叢解析用 サンプル採取	●					●
CD toxin・便培養	●					●
転帰						●
有害事象調査	●	●	●	●	●	●

ドナー

項目	スクリーニング (来院)	FMT	FMT 直後	FMT 1ヶ月	FMT 2ヶ月	FMT 3ヶ月
時期	0~6週前	0週	0~2週	4週	8週	12週
同意取得	●					
ドナー背景	●					
糞便採取		●				
ドナー問診表	●					
血清スクリーニング検査	●					
糞便中細菌叢解析用 サンプル採取	●					
CD toxin・便培養	●					
有害事象調査	●	●				

FMT 施行における手順書

【ステップ0】

- 1) 共同研究機関の研究責任医師はFMTの受け入れ開始前に各共同研究機関の管理者の許可の下、国立大学法人滋賀医科大学臨床研究審査委員会から共同研究機関として滋賀医科大学医学部附属病院が主導する当該の医師主導臨床研究の承認を得る。
- 2) 共同研究機関に国立大学法人滋賀医科大学臨床研究審査委員会の承認が得られたことを連絡、臨床研究支援システム(EDC)へのデータ登録が可能な状態とする。

- 3) *Clostridioides difficile*は院内感染を惹起する危険性があるため、院内の Infection control team (ICT) や Infection control doctor (ICD) と連携し、事前に患者の取り扱いについて十分検討を行う。
- 4) FMTに必要な物品を購入する。別途購入が必要と思われるものとして、ディスポ採便容器、マッシャー、ディスポ漏斗、500mLの広口ストレージボトルがある。いずれも滅菌済みのものを購入するか、使用に際して洗浄後、オートクレーブもしくはアルコール綿による滅菌を行う。
- 5) ドナー・レシピエント検査項目には外注検査が含まれているため、未対応の項目について外注業者と検査実施契約を結ぶ。

#### 【ステップ1】対象者のリクルート

- 1) 滋賀医大および共同研究機関において、選択基準に合致する対象疾患罹患患者（レシピエント候補者）に対し、説明文書・案内用リーフレットを用いて本プロトコル治療について説明し、プロトコル治療を希望するか否か、希望する場合、ドナー候補となり得る方がいるかどうかを検討してもらう。患者自身がプロトコル治療を希望し、ドナー候補が見つかった時点で、来院予約を取る。
- 2) 本研究は先進医療として公開されているため、本研究の共同研究機関以外の医療機関からの紹介、または、患者本人からの受診申し出の可能性もある。紹介等を受けた各共同研究機関で来院予約を受ける。
- 3) 患者（レシピエント）とドナーの来院日が決定した時点で、両者に来院当日、同意取得後に、スクリーニング検査として血液（30mL）と糞便を採取することを通知する。

#### 【ステップ2】研究内容の説明・同意と選択基準の確認

- 1) 患者（レシピエント）に文書を用いて口頭で本研究内容を説明し書面で同意を得た後、問診、診察し、選択基準に合致することを確認する。
- 2) ドナーにも文書を用いて口頭で説明し書面で同意を得た後、適格性確認のための問診票を記載してもらう。問診票の質問1、質問10以外がすべて「いいえ」であること、選択基準①②③⑦に合致することを確認する。
- 3) ドナーが未成年の場合、本人に加え代諾者の同意も得る。代諾者は親権者（父母）を基本とし、ドナーの意思および利益を代弁できると考えられる祖父母・同居の親族も可とするただし、本プロトコル治療を受ける患者（レシピエント）となる者は代諾者にはなれない。
- 4) 患者（レシピエント）が未成年の場合、本人に加え代諾者の同意も得る。代諾者は親権者（父母）を基本とし、患者（レシピエント）の意思および利益を代弁できると考えられる祖父母・同居の親族も可とする。ただし、本プロトコル治療のドナーとなる者は代諾者にはなれない。

#### 【ステップ3】スクリーニング検査（感染症検査等）、糞便細菌叢解析の実施

- 1) 適格と確認された患者（レシピエント）およびドナーの両者に、スクリーニング検査および糞便細菌叢解析のため、採血（30ml）と採便を実施する。

検査項目は「観察・検査項目」の項を参照。

なお、感染症検査の結果等は原則研究対象者へ返却しない。ただし、研究対象者にとって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、研究を行う機関の長に報告する。研究機関の長は開示の前に、必要に応じ倫理審査委員会の意見や識者に開示の可否並びにその内容及び方法についての決定をすることとする。

- 2) 患者（レシピエント）には症状問診（Bristol stool scale を用いた便性状の聴取など）、問診（病歴

や投薬内容)、診察(発熱、腹部圧痛の有無など)の聴取を行う。

### 3) FMTの実施予約

通常、糞便細菌叢解析以外の検査結果は2週間以内に判明するため、2週間以降を目処としFMTの日程を決定し、大腸内視鏡検査の予定を入れる。また、同時に大腸内視鏡検査や必要時に応じて鎮静の同意を得る。FMTは基本的に外来にて実施可能である。

4) 実施可否の連絡先(住所・電話)を患者(レシピエント)ドナーから入手する。

5) ステップ3までで1回目の受診は終了とする。1回目の受診時の情報をEDCに記録する。

### 【ステップ4】FMTの実施可否の連絡

1) 感染症検査等の結果により、ドナーの適格性を判断し、FMT実施の可否について研究対象者(患者(レシピエント)・ドナー)に電話で連絡する。電話連絡には基本的に携帯電話の番号を用い、本人確認はフルネームと生年月日にて実施する。

2) 実施不可の場合:ドナーに適格性がないと判断された場合は、新たなドナー候補者を選定し、ドナーに対してステップ2,ステップ3を実施する必要がある事を患者(レシピエント)に説明する。

### 3) 実施可の場合

・ドナー:FMT実施日の午前中に採便し、FMT実施医療機関に提供する。提供方法はFMT実施日にFMT実施医療機関で採便することが望ましいが、採便後の保存容器を持参または患者(レシピエント)に預託するなどの方法も選択できる。患者(レシピエント)に食物アレルギーがある場合は、その食物をFMT実施日の少なくとも5日前から摂取しないことを確認する。ドナー便は150g以上あることが望ましい。採便後に保存容器を持参する場合は、保冷剤を事前に冷凍させておき、保冷バッグに保冷剤と採便済みの採便容器を入れて転倒させないように持参する。

・患者(レシピエント):バンコマイシン、フィダキソマイシン、メトロニダゾールを内服している場合は、FMT実施日の1~2日前に内服を中止することを伝える。

・採便から6時間以内に糞便の処理、FMTが完了するよう滋賀医大またはFMT実施医療機関に来院するよう依頼する。

### 【ステップ5】FMTの実施

1) FMT実施当日はドナーの採便後6時間以内に糞便の処理、FMTが完了するようにする。FMT予定日に採便が不可能であった場合、患者(レシピエント)、ドナーと相談し新たなFMT予定日を設定する。

2) 糞便は性状を確認し、重量を測定した後、ディスポ採便容器に直接、生理食塩水を適宜加えながらマッシャーを用いて均一になるように攪拌する。最終的に300~500mLの生理食塩水を加える。

3) 均一になった時点で、攪拌液をガーゼをのせた漏斗を通すことで、500mLの広口ストレージボトルに微生物叢濾過液を抽出する。

4) 患者(レシピエント)の大腸内視鏡検査は可能であれば盲腸まで挿入しFMTを実施することが望ましいが、挿入が難しい場合は無理なく挿入可能であった部位からFMTを実施する。

5) FMT後、患者(レシピエント)は1時間右側臥位で安静にする。

6) FMT終了後に患者(レシピエント)に対し、症状記載シート、糞便細菌叢解析用採便キット、CD toxinや便培養の採便容器を手渡す。

7) EDCへスクリーニング検査結果やFMT実施状況について登録を行う。



#### 【ステップ6】観察期間

- 1) FMT 終了直後 (0~2 週)、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月に、自記式の症状記載シート (発熱の有無、便回数、Bristol stool scale を用いた便性状のチェック) を記載してもらおう。
- 2) FMT 終了後 3 ヶ月の時点で再診を行い、症状記載シートと採便キット、採便容器を回収し、糞便細菌叢解析と糞便中 CD toxin、便培養にて *Clostridioides difficile* の有無をチェックする。
- 3) EDC へ症状記載シートの情報および 3 ヶ月後の診療情報を登録する。
- 4) 観察期間 3 ヶ月以内に、下痢症状 (1 日 3 回以上の軟便から水様便を少なくとも 2 日間以上持続、もしくは 48 時間以内に 8 回以上の軟便を認める場合) があつた場合は FMT 実施医療機関に連絡することとし、受診を促す。受診された場合は、糞便中 CD toxin、便培養にて *Clostridioides difficile* の有無をチェック、または、大腸内視鏡検査を実施する。
- 5) 観察期間 3 ヶ月以内に下痢症状の再発と CD toxin の陽性持続が確認された場合、2 回目の FMT 実施を可能とする。その場合はステップ 5 から実施する。  
なお、2 回目のドナーを変更してもよいが、その場合のドナー候補への対応はステップ 2 から実施する。
- 6) 症状が著しく増悪する場合、FMT までの期間にバンコマイシンの投与は可能とする。(バンコマイシン不耐の場合のみフィダキソマイシンもしくはメトロニダゾールの使用可)。

【別添7】「再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植 適応症：再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> ( 消化器内科 ) ・不要
資格	要( ) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 5 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要( ) 年以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数注1)	実施者 [術者または助手] として ( 1 ) 例以上必要
その他(上記以外の要件)	「潰瘍性大腸炎もしくはクローン病に対する糞便微生物叢移植」に対する経験症例数は、上記「当該技術の経験症例数」とみなすことが出来る。
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> ( 消化器内科 ) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：大腸内視鏡経験年数5年以上の医師1名と当該技術の経験症例数5例以上の医師1名
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要( ) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 400 床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> ( 7 対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> ( 内科医師1名以上 ) ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	該当無し
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要( 症例以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要

その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	①Infection control team (ICT) あるいは Infection control doctor (ICD) が常駐していること、②院内で糞便中の寄生虫除外目的の検鏡検査が細菌検査室などで実施できること
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要( 月間又は 症例までは、毎月報告)・ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">不要</span>
その他(上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として ( ) 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。