

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。

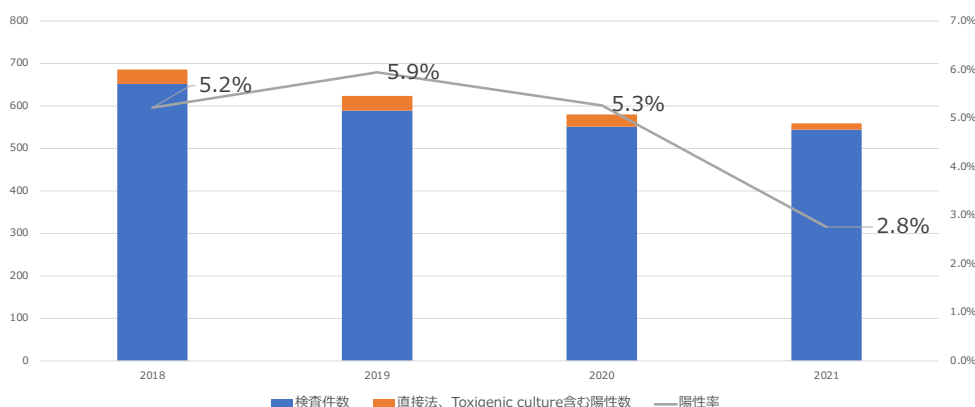
【回答】

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に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】

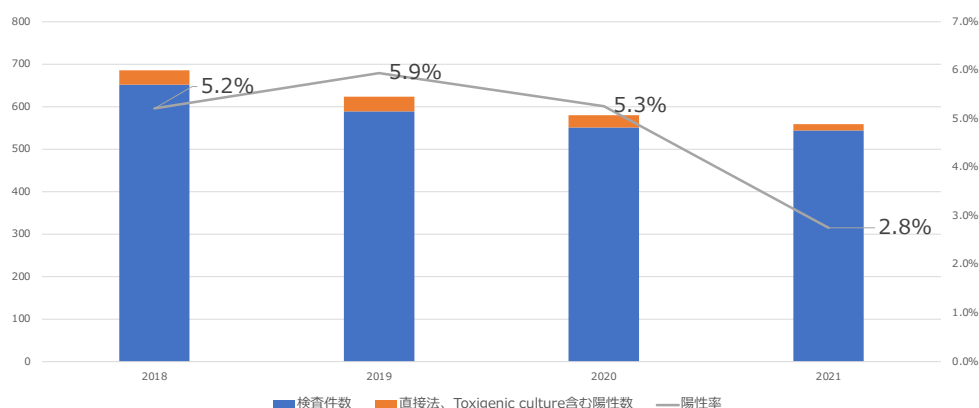
1) 照会事項回答書1と重複するが、2例に留まった理由を詳述頂きたい。

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