特定臨床研究計画書

自閉スペクトラム症に対する
新規糞便微生物移植法の有効性と安全性に関する臨床研究

A Clinical Study on the Efficacy and Safety of
a New Method of Fecal Microbiota Transplantation
for Treatment of Autism Spectrum Disorder

研究代表医師　医療法人仁善会 田中クリニック
理事長　田中 善
TEL：06-6711-3770　FAX：06-6771-3771

研究計画書番号　SHIN-1-ASD-001
作成日　2024 年 7 月 25 日
版数　第 4 版

版管理

版番号	作成日・改訂日
第 1 版	2023 年 1 月 10 日
第 2 版	2023 年 5 月 10 日
第 3 版	2024 年 2 月 16 日
第 4 版	2024 年 7 月 25 日

概要

1．臨床研究の目的及び内容

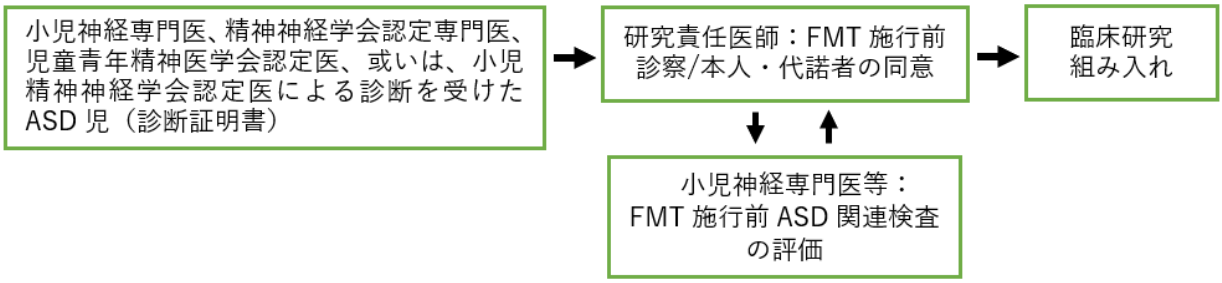
研究の目的	本臨床研究の目的は、自閉スペクトラム症（ASD）に対する「水素ナノバブル水により調製した糞便微生物溶液（SHIN-1）を用いる新規糞便微生物移植（FMT）法」の有効性と安全性を明らかにすることである。 本 FMT 法は、先行研究で行われている「FMT 施行前の抗菌薬の投与や腸管洗浄」を必要とせず、また「それらの研究で用いられている投与量（細菌数）の約 1000 分の 1」の少量の投与をもって実施する新しい方法として開発しているものである。
試験のフェーズ	研究開発の初期段階における臨床研究
研究予定期間	jRCT 公開後～2025 年 3 月 31 日
計画研究対象者数	３１名
試験デザイン	多施設共同、非無作為・非盲検、単群・前後比較試験
対象疾患名	自閉スペクトラム症
選択基準　（注１）	1．小児神経専門医、精神神経学会認定専門医、児童青年精神医学会認定医、或いは小児精神神経学会認定医により、自閉スペクトラム症(ASD)と診断された 5 歳から 12 歳までの小児(要診断証明書、性別は不問）（注 2）。 2．胃腸の症状を除けば一般的に良好な身体的健康状態である者(研究責任医師（注 3）の判断)。 3．本研究への参加について、文書、あるいは必要に応じてイラストや口頭で説明することにより同意が得られる者。 4．本研究への参加について、文書による同意が代諾者（注 4）から得られる者。
除外基準	1．医薬品による治療を施行中である者。 2．過去 3 か月以内に抗生物質（局所抗生物質は除く）の投与 を受けた者。 3．過去 12 ヶ月以内に糞便微生物移植を受けたことがある者。 4．ASD 様症状を示す単一遺伝子障害（脆弱 X 症候群、レット症候群、Joubert（ジュベール）症候群など、効果判定に影響を及ぼす可能性がある疾患）である者。 5．脳神経外科・脳神経内科における疾患を有する者。 6．経管栄養を行っている者。 7．標準体重の 65%未満の体重不足/栄養不足である者。 8．一年以内に手術をしたか、あるいは半年以内に手術を予定している者。 9．現在、他の臨床試験に参加中である者。 10．その他の理由で、研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した者。
プロトコル治療	1．SHIN-1 含有注腸液の投与スケジュール SHIN-1 含有注腸液を 1 週間に 1 回、連続 6 週間、計 6 回、注腸投与を行う。 投与開始後、30 週目の結果をもって、有効性の最終評価を行う。

	２．各週に投与する SHIN-1 含有注腸液の内容 第１週目から６週目までの各週において投与する注腸液の内容は、下記の通りである。 第１週から第６週までの各週の投与に用いる SHIN-1 原液量を、それぞれ順に、３g、５g、７g、９g、11g、13g と設定し、それぞれに生理食塩水 100g を加えて調整した６種の注腸液を用いて、投与を行う。
中止基準	＜研究対象者に対する研究の中止＞ 研究責任医師は、研究対象者を登録後、研究対象者が以下の事項に該当することが判明した場合、当該研究対象者に対する研究を中止する。 1. 有害事象が発現し、本研究の継続により研究対象者の健康に容認できないリスクが生じると研究責任医師が判断した場合。 2. 研究対象者から研究中止の申し出があった場合。 3. 併用薬・併用療法を使用した場合、但し、効果安全性評価委員会が本研究の結果に影響を与えないと判断する場合は中止しない。 4. 研究対象者として不適切であることが判明した場合。 5. 研究対象者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合。 6. その他、研究責任医師が介入を中止すべきであると判断した場合。 ＜臨床研究全体の中止＞ 研究代表医師は、下記に該当する場合、必要に応じて研究を中止又は中断する。 1. 予想される有害事象（疾病等）又は不具合等が計画時の想定を著しく超える場合等、研究対象者の安全性又は本研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある新たな重大な情報を入手した場合。 2. 研究対象者の登録が計画と比較して著しく遅い場合等、目標とする研究対象者数を達成することが極めて困難であると判断される場合。 3. 認定臨床研究審査委員会から本研究を中止すべき旨の意見を受けた場合。 4. その他、本研究の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合。
主要評価項目（注5）	1. SRS-2 1) ASD 重症度の変化量、及び中核症状の重症度の変化量を解析する。 2) 評価時期： ① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。
副次評価項目（注5）	1. Gazefinder （注 6） 1) 特定のエリアへの注視率によって、FMT 施行前後における ASD 重症度の変化量を解析する。 2) 評価時期：①FMT 施行前、②FMT 施行開始後： 30 週目 2. PHQ-4 1)「うつ病と不安の 4 項目の尺度」から成る。2 項目のうつ病尺度（PHQ-2）と 2 項目の不安尺度（GAD-2）のそれぞれのスコアを組み合わせた評価によって、うつ病と不安の主要な症状/兆候の、FMT 施行前後における

	変化量を解析する。 2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。 3. SRS（胃腸症状評価尺度） 1) 消化管症状を評価する 15 項目からなるアンケートである（26-29）。これには、酸逆流症状（2 項目）、腹痛（3 項目）、消化不良症状（4 項目）、下痢症状（3 項目）および便秘症状（3 項目）が含まれる。これらのスコアによって、FMT 施行前後における消化管症状の変化量を評価する。 2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。 4. BS スコア(Bristol Stool Form Scale, 便の状態変化の記録) 1) 大便の形状、色、及び硬さによって、7 段階に分類する指標である。便秘や下痢の診断項目の一つである。BS スコア「1 から 2」を「便秘の便」、「3 から 5」を「正常の便」、及び「6 から 7」を「下痢の便」と区分けされる。本臨床研究では、「FMT 施行前後における BS スコア」から「正常便 BS スコア 4」を差し引いた「数値の絶対値」の変化によって、便秘・下痢の変化の程度を評価する。 2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。 5. 有害事象の発現件数、発現頻度 有害事象は観察された時点を評価の対象とする。 6. SSP(Short Sensory Profile：感覚プロファイル短縮版) 1) 触覚過敏性，味覚・嗅覚過敏性，動きへの過敏性，低反応・感覚探求，聴覚フィルタリング，低活動・弱さ，及び視覚・聴覚過敏性の 7 つの項目のスコアとその合計点から、感覚症状（感覚過敏、感覚鈍麻、及び低反応・感覚探求）の FMT 施行前後における変化量を解析する。 2) 評価時期：①FMT 施行前、②FMT 施行開始後：6、30 週目。

注１）ASD の診断から研究対象者の 組み入れに至るフロー図

本臨床研究に参加を希望される方は、下図のとおり、先ず小児神経専門医、精神神経学会認定専門医、児童青年精神医学会認定医、或いは小児精神神経学会認定医による診察を受けた後、診断書を持参し、研究責任医師の診察を受けることから始めることになる。



注 2）研究対象者（ASD 児）の年齢を 5 歳から 12 歳と設定した理由

ASD の人たちに対する支援の開始時期は、可及的早期とする考え方が世界の小児科医・精神科医のあいだではコンセンサスとなっている（Zwaigenbaum L et al Pediatrics 136、2015,Suppl 1, S10-40., 等々）。一方、子どもを研究対象者とする場合、子どもの人権を尊重した、十分な倫理的配慮が必要であり、そのためにはインフォームド・アセントの取得が可能な対象者を選択する必要がある。ASD の 4 歳児・5 歳児のコミュニケーション機能（理解・表出）に関する調査研究（Bal et al., Autism. Res, 2018.,等々）において、コミュニケーション機能が 5 歳までに大幅に向上し、5 歳児になれば「注意を向けるべき対象を合目的的・随意的に選択できる」などが示されている。これらのことから、5 歳児であればアセントの意思伝達が可能であると考えられ、5 歳を年齢の下限として設定した。また、年齢が高くなるにつれて、ASD の特性によって社会との軋轢が生じ、これによって本人が受ける過剰なストレスやトラウマが引き金となって、不安、うつなど様々な二次障害が生じ、治療が困難になっていく。小学校では特別支援学校もあり、二次障害の発生が少ない環境が作られている。このようなことから、年齢の上限を 12 歳とした。この選択基準は、倫理的配慮を考慮し、さらに二次障害の発生が少ない年齢として設定した。

なお、米国及び中国で行われた「FMT による ASD 児の治療」に関する先行研究、また、米国及び中国において、現在進行中の「臨床研究から一歩進んだ治験」においては、下表のとおり、研究対象者の年齢は、それぞれ 2 歳及び 3 歳まで引き下げられている。

米国の場合は FDA が承認しているものである。また、最も厳しいとされる、中国の場合も CFDA が認めているものである。

表　先行研究及び現在進行中の治験における研究対象者の年齢層

実施機関	ステージ	研究対象者の年齢層
アリゾナ大	先行臨床研究	7 歳-17 歳
第三軍医大	先行臨床研究	3 歳-17 歳
ProgenaBiome	治験	2 歳以上
Ventura C.Trials	治験	2 歳以上
LA 小児病院	治験	5 歳-17 歳
アリゾナ大	治験	5 歳-17 歳
武漢大学	治験	3 歳-18 歳

米国 ClinicalTrials.gov. から引用

注 3）研究責任医師（6 施設）の選定

自由診療の下で、ASD 児に対して「糞便微生物溶液（SHIN-1）を用いる新規糞便微生物移植（FMT）」を施行した経験（少なくとも 3 症例）のある医師を選定した。

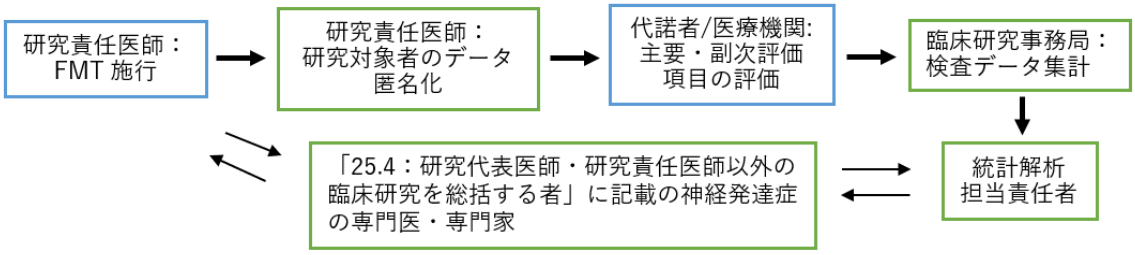
注 4）代諾者の定義

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（薬生薬審発 0730 第 3 号、2021 年 7 月 30 日）の第一章第 2 条 14 にしたがって、「代諾者とは、治験への参加について、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共

同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者」とする。なお、親が婚姻中の場合は両親ともに「代諾者」とする。

注 5）FMT 施行から検査を経て解析に至るフロー図

FMT 施行後、下記の手順で、主要評価項目及び副次評価項目のそれぞれを評価し解析する。研究責任医師及び統計解析者は、必要に応じて、【本研究計画書の「25.4. 研究代表医師・研究責任医師以外の臨床研究を総括する者」】に記載した精神神経症の専門医・専門家と情報交換し、支援を受ける。

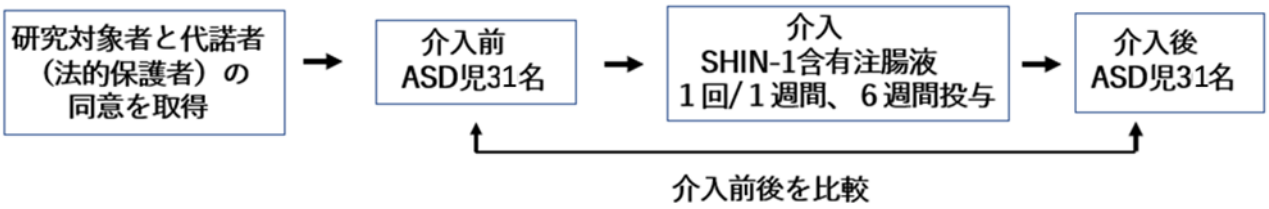


注 6）Gazefinder

本装置は、2 分程度の動画を見て、どこを見ていたか、ものの見方の傾向から ASD のお子様の特性を客観的に評価する装置である。画面を見るだけで検査ができる、ASD 児にとって負担が少ない検査である。本装置は、客観性と定量性を併せ持つ世界で初めての自閉スペクトラム症診断補助装置として注目されている。本技術は、本臨床研究に参加する、浜松医科大学・土屋賢治教授、及び大阪大学医学部・片山泰一教授らが関発したものである。現在、JVC ケンウッド社がオーストラリア及び日本で承認申請中である。

2. 研究の概略図（シェーマ）

非盲検・前後比較試験



<前後比較試験を選択した理由>

1) 本臨床研究は開発初期の探索的な臨床研究であり、また研究対象者が幼児であることから倫理面を考慮に入れて、対照群を設けず、単群・前後比較試験をもって実施することにした。

2)「前後比較試験において、本臨床研究における有効性を示すことができる」とする理由は、本研究期間中に、ASD 児がたとえ療育を続けていたとしても、「本試験の結果には影響を及ぼさない」からである。その理由は以下の通りである。

国立成育医療研究センター・立花らは、国内外の ASD 療育プログラムの効果に関するランダム化比較対照試験のメタ解析を行った結果、療育によって、ASD の重症度・発達指数・受容性言語・表出性言語などのアウトカムに差は認められなかったことを報告している（34）。

3) FMT の ASD に対する有効性に関する米国アリゾナ大学及び中国・第三軍医大学の先行研究においても前後比較試験で実施されている。

３．探索的評価項目：16S rRNA 遺伝子解析による ASD 児・腸内細菌叢構成の解析

16S rRNA 遺伝子解析による ASD 児の腸内細菌叢構成の解析を下記の時期に行うものとする。

＜解析時期＞

・FMT 施行前　　・FMT 施行後 8 週目　　・FMT 施行後 30 週目

これまでの検討から、ASD 児の腸内細菌叢の構成には、定型発達児とは異なる 5 つの特徴があることを見出している（【3.4.】の項を参照）。本臨床研究においては、5 つの特徴の ASD に対する診断能に関して検討を行う。

４．「同一の蓄積便から調製した SHIN-1」の使用とロット管理

これまで、シンバイオシス社は、当医療機関と共同で、【6.5.】の項で示したように、FMT による ASD の治療における原材料・中間体のロット管理を既に行ってきた。しかし、この場合は、いずれも、研究対象者（ASD 児）毎に、異なったドナー便を用いていた。

本臨床研究においては、健康状態が万全な一名のドナーからの便を蓄積・保管した便から調製した SHIN-1 を 31 名の ASD 児に投与することとする。即ち、本臨床研究では、全ての ASD 児に、同一の糞便微生物叢を有する SHIN-1 を投与することになる。

ロット管理は従来と同様に行う。

即ち、1 名の健常人ドナーからの蓄積便及び SHIN-1 にロット番号を付し、これに、健常人ドナーの各種検査及び診察の結果、またドナー便の感染症を含めた便検査及び 16S rRNA 遺伝子解析、さらには（匿名化した）研究対象者の移植前後の各種検査結果（主要評価項目、副次評価項目、及び糞便の 16S rRNA 遺伝子解析の結果）を紐付けて、20 年間は保存するものとする。

また、検査で用いた糞便の一部に加えて、ドナーの検査で用いた血清、血漿、全血、及び尿を－80℃で少なくとも 20 年間は保存するものとする。

５．観察・検査・評価のスケジュール

研究責任医師は、「観察・検査スケジュール」に従って、データを収集する。研究対象者の検査・観察・評価は原則として同一の研究責任医師が実施する。

表１ スタディーカレンダー

期間	前観察	治療（週）						後観察(週)								中止時
		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	18	22	26	30	随時
医療機関 診療　【注2、3】	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
有害事象		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	
①ASD診断証明	●															
②問診票	○							○							○	
③研究対象者の背景	●															
④臨床所見（診察）	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑤身長・体重	●															○
⑥血圧・体温・聴診	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑦脈拍、SpO_2	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑧研究対象者の背景	●															
⑨併存疾患・既存疾患確認	●															
⑩本臨床研究に対する同意取得	●															
登録　【注1】	●															
SHIN-1含有注腸液投与　【注3】		●	●	●	●	●	●									
主要評価項目																
SRS-2　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
副次評価項目																
SSP　【注4】	○						○								○	▲
Gazefinder　【注5】	●														●	▲
GSRS　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
BSスコア　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
PHQ-4　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
探索的評価項目																
16S rRNA遺伝子解析【注6】	○							○							○	
オンラインダイアリー　【注7】	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	

脚注：

●：医療機関必須項目　○：自宅必須項目　▲：必要に応じて実施する項目

灰色塗り潰し部分：治療期間

【注1】項目①～⑩完了後、選択基準・除外基準に合致していることを確認の上、研究対象者として登録とする。

【注2】前観察期、8週、18週、及び30週は診察のみ行う。

【注3】研究対象者が、都合により指定された週に、診療を受けることができない場合は、前週または次週の早い曜日 に診療を受ける。この場合には、その週に、2回診療を受けることとする。

【注4】SRS-2・SSP・GSRS・PHQ-4・BSスコアは、代諾者が自宅で行う評価項目である。

【注5】Gazefinderは、医療機関で実施する評価項目である。

【注6】16S rRNA遺伝子解析は、株式会社ジー・キューブに委託し実施するものである。

【注7】オンラインダイアリーは、代諾者が自宅で行う記録である。

目次

1. 略号・語句の定義 1
   1.1. 略号 1
   1.2. 語句の定義 1
2. 研究の背景 2
   2.1. 対象疾患名 2
   2.2. 対象疾患の概念 2
   2.3. 対象疾患の疫学 5
   2.4. 標準治療 5
   2.5. 本臨床研究で検討する医薬品等 5
   2.6. 本研究を実施する意義 18
3. 研究の目的及び評価項目 19
   3.1. 研究の目的 19
   3.2. 主要評価項目 19
   3.3. 副次評価項目 20
   3.4. 探索的評価項目 21
4. 試験デザイン 22
   4.1. 試験デザイン 22
   4.2. 本研究の計画研究対象者数 23
   4.3. 本研究の予定実施期間 23
5. 研究対象者の選定 23
   5.1. 選択基準 23
   5.2. 除外基準 24
6. 研究の対象となる医薬品等 25
   6.1. 研究の対象となる医薬品等の概要 25
   6.2. 健常人ドナーからの蓄積便と SHIN-1 の調製 25
   6.3. シンバイオシス（株）における SHIN-1 原液の安全性の確保 26
   6.4. 研究の対象となる医薬品等の品質の確保 26
   6.5. 研究の対象となる医薬品等のロット管理 27
7. 研究対象者への医薬品等の適用方法（プロトコル治療） 28
   7.1. 研究対象の医薬品等の適用方法 28
   7.2. 併用薬・併用療法 29
   7.3. 併用禁止薬・併用禁止療法 28
8. 時点ごとの観察、検査及び評価 28
   8.1. 観察・検査スケジュール 28
   8.2. スタディーカレンダー 32
9. 観察・検査及び評価の手順 33
   9.1. 同意取得 33
   9.2. 登録 33
   9.3. 試験薬の投与状況 33
   9.4. 研究対象者の背景 33
   9.5. 併存疾患 34
   9.6. 既往疾患 34
   9.7. 臨床所見（診察） 34
   9.8. 身長・体重 34
   9.9. 併用薬・併用治療 34
   9.10. 各種検査 34
   9.11. 研究対象者ごとの中止及び終了の基準 35
10. 有害事象 36
   10.1. 有害事象の定義 36

10.2. 有害事象の収集期間 36
10.3. 有害事象の判定 36
10.4. 有害事象の評価 36
10.5. 有害事象が発現した場合の措置 39
10.6. 本研究で予想される有害事象 39
11. 疾病等 40
11.1. 疾病等の定義 40
11.2. 重篤な疾病等の認定臨床研究審査委員会への報告手順 40
11.3. 重篤な疾病等の厚生労働大臣への報告手順 41
12. データマネジメント 41
12.1. データマネジメント手順書 41
12.2. 症例報告書 41
12.3. 症例報告書に直接入力されるデータ 42
13. 統計的事項 42
13.1. 解析集団の定義 42
13.2. データの取り扱い 42
13.3. 解析方法 42
13.4. 中間解析及び早期中止に関する基準 45
13.5. 統計解析計画の変更 45
13.6. 計画する研究対象者数及びその設定根拠 45
14. 品質管理及び品質保証 45
14.1. 品質管理方針 45
14.2. 品質目標 45
14.3. モニタリング 45
14.4. 監査 46
14.5. 規制当局等による調査への対応 46
14.6. 不適合 46
15. 倫理的配慮 46
15.1. 遵守すべき諸規則 46
15.2. 認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者の承認 46
15.3. 本研究における研究対象者の費用負担 47
15.4. 同意説明文書及び代諾者の同意 47
15.5. 研究対象者からの相談窓口 48
15.6. 研究対象者の予想される利益及び不利益 48
15.7. 研究対象者の秘密保持（個人情報の保護） 49
16. 健康被害に対する補償 49
17. 臨床研究全体の中止又は終了 49
17.1. 中止の基準 49
17.2. 中止の手順 50
17.3. 終了の基準 50
18. 研究の情報公開及び結果公表 50
18.1. 研究の登録 50
18.2. 研究結果の公表 50
19. 変更管理 51
19.1. 認定臨床研究審査委員会で承認された書類の変更 51
19.2. 実施計画の変更 51
19.3. 実施計画の軽微な変更 51
20. 利益相反 51
20.1. 本研究に関する資金源 51
20.2. 利益相反管理 51
21. 認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に対する定期報告 51

21.1. 認定臨床研究審査委員会に対する定期報告 52
21.2. 厚生労働大臣に対する定期報告 52
22. 資料及び記録等の保管並びに廃棄方法 52
22.1. 原資料の保管 52
22.2. 法で定める記録文書の保管 52
22.3. 試料の保管 53
22.4. 試料・情報の二次利用について 53
22.5. 廃棄の手順及び方法 53
23. 研究結果の帰属 54
24. 本研究で設置する委員会等 54
25. 実施体制 54
25.1. 研究代表医師 55
25.2. 研究責任医師 55
25.3. 統計解析担当責任者 55
25.4. 研究代表医師・研究責任医師以外の臨床研究を総括する者 55
25.5. データマネジメント担当責任者 56
25.6. モニタリング担当責任者 56
25.7. 研究・開発計画支援担当者 56
25.8. 調整管理実務担当者 56
25.9. 臨床研究に関連する臨床検査施設 56
25.10. 臨床研究に関連する医学的及び技術的部門機関 57
25.11. 効果安全性評価委員会 57
26. 引用文献 58

1. 略号・語句の定義

1.1. 略号

略語	完全型	日本語表記
ASD	Autism Spectrum Disorder	自閉スペクトラム症
BS スコア	Bristol Stool Form Scale	ブリストルスケール
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition	精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMT	Fecal Microbiota Transplantation	糞便微生物移植
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale	消化器症状評価
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
PEG-ELS	Polyethylene glycol-electrolyte lavage solution	経口腸管洗浄剤
PHQ-4	The Four-Item Patient Health. Questionnaire For Anxiety and Depression.	うつ病と不安の 4 項目の尺度
SRS-2	Social Responsiveness Scale Second Edition	対人応答性尺度　第 2 版
SSP	Short Sensory Profile	感覚プロファイル短縮版
SHIN-1	SHIN-1	シンバイオシス（株）が開発中の候補品である。本品は、水素ナノバブル水を用いて調製した糞便溶液である。

1.2. 語句の定義

(1) 研究責任医師

臨床研究法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。

(2) 研究代表医師

多施設共同研究を実施する場合に、複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。

(3) モニタリング

臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われている

ことを確保するため、本研究の進捗状況並びに本研究が臨床研究法、同法施行規則及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、研究責任医師又は研究代表医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

(4) 監査

臨床研究に対する信頼性の確保及び研究対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料の信頼性を確保するため、本研究が臨床研究法、同法施行規則及び研究計画書に従って行われたかどうかについて、研究責任医師又は研究代表医師が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

(5) 研究協力者

実施医療機関において、研究責任医師の指導の下にこれらの者の研究に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう。

(6) 当医療機関

本臨床研究に参加する医療機関をいう。

2. 研究の背景

2.1. 対象疾患名

自閉スペクトラム症

2.2. 対象疾患の概念

2.2.1. 自閉スペクトラム症（ASD）の定義

「自閉スペクトラム症（以下、ASD）」は、2013 年アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-5（精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版）で発表された疾患名であり、それ以降、それまで自閉症、広汎性発達障害、アスペルガー(Asperger)症候群など様々な名称で呼ばれていた疾患をまとめて表現されるようになったものである（1 - 5）。

2.2.2. ASD の症状

自閉スペクトラム症（ASD）は、対人関係が苦手、また強いこだわりといった特徴をもつ発達障害の一つであり、重症から軽症まで、その症状は極めて多様である。

それぞれの症状は、下記の通り、中核症状と辺縁症状として、分類されている（引用文献 6 など多くの ASD 関連文書に記載されている）。

1）中核症状

（1）「社会的コミュニケーションの障害」に関連する症状

視線が合いづらい、他者の表情や気持ちが理解しづらいといった面がある。また、相手の立場になって考えるのも苦手である。言語面に関しても、成長に伴って、言葉が相応に発達してこない者もいる。また、言葉の遅れがなくても、言葉の使い方がおかしい、字義的にとらえ冗談や嫌味が通じにくい、家族と同じような方言を使わないといったこともある。このように、他

者との社会的相互作用に関するさまざまな面で、種々の症状が認められる。

（2）「限定した興味と反復行動」に関連する症状

「こだわり」、また「想像力の障害」とも表現される。同じことが繰り返し起こることを好み、常同的で反復的な言葉を発し続けたり、同じ動作を繰り返したりする。自身の興味の範囲が狭く、特定のものに強い関心を示し、その反復行動や情報収集を続けることで、高い能力を発揮することもある。一方で、新しい環境や突然の予定変更には順応しづらく混乱しやすい。自らが作り上げた空想やファンタジーの世界に没入することも多い。

（3）「感覚障害」に関連する症状

本人にとって、最も苦しい症状である。聴覚過敏のために賑やかなところに外出ができない、また、触覚過敏のために特定の衣類しか着られない、味覚過敏のために好き嫌いの偏食が著しい、疼痛鈍麻で大きな怪我をしても気がつかない、体内感覚の鈍麻で便秘・尿失禁になりやすい、時間感覚のずれから過去のつらい体験を現在も起きたかのような混乱を起こすタイムスリップ現象、などがある。このように、症状は様々であり、またそれらの症状も人それぞれである。

2）辺縁症状

不安やうつ状態、不眠、イライラ、興奮など多数の辺縁症状が出現する。どの症状が強く出るかによって、うつ病、不安障害、精神病など、別の障害と診断されることもある。

2.2.3. ASD の併存症

様々な併存症が知られているが、約 70%以上の人が 1 つの精神疾患を、40%以上の人が 2 つ以上の精神疾患をもっていると云われている。特に知的能力障害（知的障害）が多く、その他、ADHD（注意欠如・多動症）、発達性協調運動症（DCD）、不安症、抑うつ障害、学習障害（限局性学習症、LD）がしばしば併存する。また、てんかん、睡眠障害、便秘を合併しやすいことが知られている。てんかんの併存は、知的障害が重い人ほど多く認められる。

2.2.4. ASD の病因

自閉スペクトラム症の原因は未だ特定されていない。多くの遺伝的な要因が複雑に関与して起こる脳の機能障害が原因と考えられてきたが、最近になって、次世代シークエンサーの登場により、腸内細菌叢の解析が可能になり、脳腸軸を介した腸内細菌叢が及ぼす ASD への影響も議論されるようになってきた（7，8）。

2.2.5. ASD の診断基準

DSM-5 では、ASD の診断基準として、以下の 4 つの基準が挙げられており、それらを満たした場合に ASD の診断が下りるとされている。

1．社会でのコミュニケーションや対人交流の持続的な障害

＊社会での情緒的な相互交流の障害

＊社会的交流における非言語コミュニケーション行動の障害

＊人間関係を築き、それを保ち理解することの障害

2．反復される限られたパターンの行動、興味、及び活動（以下の項目のうち少なくとも 2 つに

当てはまる）

＊型にはまった体の動き、物の使用や発話

＊同一性へのこだわり、決まった手順への融通の利かない固執、儀式化された言語もしくは非言語行動パターン

＊集中の深さや狭さが一般的ではなく、非常に限られ部分に対する大変強い興味・関心

＊感覚入力に対しての反応性の過度の上昇もしくは低下、もしくは周囲の環境の感覚的側面に対しての並外れた興味

3．症状は早期の発達段階までに発現していなければならない。しかし、社会的な要求が限られた能力を超えるまで全てが現れないかもしれない。もしくは後天的に学んだ対処法で見えなくなっているかもしれない。

4．症状によって社会や職業またはその他の重要な分野で臨床的に重大な機能障害が起こっている。

DSM-5 では、ASD の重症度もレベル１（支援を要する）、レベル２（十分な支援を要する）、及びレベル３（非常に大きな支援を要する）として、規定されている（9）。

2.2.6. ASD の検査法

両親が評価するもの、医師が評価するものなど様々な検査法がある（5，10）。しかし、いずれも、下記４）に示すように、Gazefinder を除いて、客観性、且つ定量性を持つ検査法はない。

１）両親が評価する検査法

異常行動チェックリスト(ABC：Aberrant Behaver Checklist)、乳幼児期自閉症チェックリスト（M-CHAT： Checklist for Autism in Toddlers）、幼児の行動チェックリスト（CSBS-DP：Infant-Toddler Checklist）、自閉症スクリーニング質問紙(ASQ：Autism Screening Questionnaire)、自閉症スペクトル指数(AQ：Autism-Spectrum Quotient)、小児自閉症スペクトラム試験(CAST：Childhood Autism Spectrum Test)、自閉症診断観察検査（ASDS：Autism Diagnostic Observation Schedule）、グリアムアスペルガー障害評価尺度（GADS ：Gilliam Asperger's Disorder Scale）、対人応答性尺度(SRS-2：Social Responsiveness Scale-2)、PHQ-4（Patient Health Questionnaire-4）等がある。

２）医師らが評価する検査法

小児自閉症評定尺度(CARS：Childhood Autism Rating Scale)、アスペルガー症候群診断面接法（ASDI：Asperger syndrome diagnostic interview)、自閉症診断面接(ADI：Autism Diagnostic Interview Revised)、半構造化面接による診断評定尺度 (DISCO：Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders)、等。

３）上記以外に、ASD の臨床経験を有し、且つ一定水準の研修を受けて、ADOS 研究または臨床ライセンスを取得したもののみが実施できる自閉症診断観察検査第 2 版（ADOS-2：Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition）がある。

４）上記に加えて、浜松医科大学・土屋賢治教授、及び大阪大学連合小児発達学研究科・片山泰一教授らによって開発された、客観性と定量性を併せ持つ世界で初めての自閉スペクトラム症診

断補助装置・Gazefinder がある（11）。

2.3. 対象疾患の疫学

厚生労働省からは、自閉スペクトラム症の患者数、罹患率、年間発症数などの統計データは発表されていない。同省は、2019 年に、発達障害としての統計データを発表している。発達障害として診断された人が、2017 年で 23.3 万人となっており、その数は 5 年間で倍増している（12）。
最近の信頼できるデータとして、信州大学・研究グループによる全国診療データベース（2021 年）に基づく調査結果がある。それによると、国内の 2009 年－2014 年における、5 歳児での ASD 累積発生率は約 2.75％であり、約 36 人に 1 人と高い発生率となっている（13）。
一方、米国・CDC（Centers for Disease Control and Prevention：疾病対策予防センター）の報告書（2021 年 12 月）では、2018 年における 8 歳児での ASD の有病率は、44 人に 1 人（2.3%）となっており、10 年間でその数は倍増している（14）。

2.4. 標準治療

上記のように、患者数は増加しているが、ASD に対する効果的な治療法はいまだ開発に至っていない。
しかし、下記の通り ASD による症状や困りごとを軽減する治療法・対処法はある。

1）ASD の症状に合わせた環境調整：その人の特性に合わせた物理的な工夫や周囲の協力によって、家や職場で困りごとが生じにくくなるように環境を整えることである。
2）カウンセリング・心理療法：成人期に合併しやすい二次障害（うつ・不安症など）には、認知行動療法が特に有効であると言われている。自分の考え方や行動のくせを把握し、それを整えることで仕事や生活でのストレスを減らしていく方法である。

しかし、上記のような治療法に即効性はなく、施行できる専門家も少ないのが現状である。

3）薬物療法（４）：非定型抗精神病薬（例：リスペリドン、アリピプラゾール）、気分安定薬（例：バルプロ酸）、精神刺激薬などを用いる薬物療法は ASD の辺縁症状にのみ有効であり、中核症状に対する有効性は認められていない。最近、浜松医科大学・山末教授らが見出した「オキシトシン」の経鼻スプレー剤（15）が開発途上にあるが、その効果は未だ明らかでない。

このように、効果発現が早く効果量の大きい新しい治療法の開発が強く望まれている、医療ニーズが極めて高い分野である。
本臨床研究は、「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」が、ASD の新規治療法として、有用であることを明らかにしようとするものである。

2.5. 本臨床研究で検討する医薬品等

本臨床研究で検討する対象は、水素ナノバブル水を用いて健常ドナー便から調製した糞便微生物

溶液(SHIN-1)である。
本臨床研究は、「SHIN-1 を用いる FMT 法」（以下、新規 FMT 法）の ASD に対する有効性と安全性を明らかにすることを目的とするものである。

なお、FMT に関する研究は、 2013 年の van Nood らによる、再発性 Clostridium difficile 感染症（rCDI）に対する FMT の有効性に関する報告（16）以来、多くの疾患を対象にした FMT の臨床研究が行われてきた。ごく最近、2022 年 11 月 30 日に、FDA（米国食品医薬品局）は、Ferring Pharmaceuticals 社が開発した「糞便微生物製剤・Rebyota 」を rCDI 治療薬として承認した。本件は、医療上重要なものとして優先審査がされ、糞便微生物移植（FMT）の第一号の承認となった。本件は、今後の、様々な疾患に対する FMT の臨床研究・治験を加速するものとして、注目されている。
https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product

2.5.1. SHIN-1 の承認状況

SHIN-1 は、研究開発の初期段階の開発品である。したがって、現時点では一般名及び販売名はない。

2.5.2. 糞便微生物移植（FMT）による ASD の治療に関する研究動向

2.5.2.1. ASD の人達の腸内細菌叢の構成について

多くの論文において、ASD には腸内細菌叢が関与していることが示されている（17, 18）。ごく最近、1,019 人の 16S rRNA のデータ セット(569 人の ASD と 450 人の健常対照者) を用いて解析が行われた結果が報告されている。これによると、ASD 群と対照群との間で、腸内細菌叢の α 多様性に有意差は認められなかったものの、糞便微生物叢の組成構造に有意差が認められたと報告されている（19）。この論文では、ASD の人たちが、健常対照者とは異なる、特徴的な腸内細菌叢の構成を有することを示しており、さらに、その構成の「ASD の診断マーカー」としての可能性にも言及している。
上記のような研究と併行して、ASD 児の腸内細菌叢と脳との間には相関があり、両者の動的な双方向通信は脳腸軸を介して行われることも明らかにされつつある（20-22）。
さらに、ASD のヒトの腸内微生物叢を移植した無菌マウスが、特徴的な自閉症行動を示すことも報告されている(23）。この報告では、マウスの脳における遺伝子発現を調べ、560 もの遺伝子の発現が変化していること、特に RNA スプライシングに関わる遺伝子の変化が大きく、脳神経活動に関わる重要な遺伝子のスプライシングバリアントが行動異常と相関していることが示されている。
このように、多くの論文が、ASD には腸内細菌叢が関与していることを示している。さらに、このような研究から、腸内細菌叢への介入による ASD 治療法の開発の可能性が示唆されてきた（24, 25）。

2.5.2.2.　FMT による ASD の治療への試み（海外の先行研究）

上述のように、ASD と腸内細菌叢との関連性に関する研究と併行して、FMT による ASD 児の腸内細菌叢への介入による腸内細菌叢構成の再構築によって、ASD の人達を治療する試みが、アリゾナ大学（26-28）及び中国・第三軍医大学において行われてきた（29, 30）。いずれの場合も、FMT 法は、従来法である「生理食塩水を用いて調製した糞便微生物溶液」を用いる方法である。この方法では、ASD の人達の腸内細菌叢構成の再構築を行うために、下記のとおり、FMT 施行前に抗菌薬投与、あるいは（また）ポリエチレングリコールによる腸管洗浄を必要とする。アリゾナ大学のグループは、ASD の人達（7 歳-17 歳、18 名）に対して、FMT を施行（糞便微生物製剤：62 日間連続投与）した結果を報告している。

FMT 施行後、2 年後に SRS-2、CARS（ASD 診断法：小児自閉症評定尺度）などを用いて診断した結果、ASD の重症度が平均 47%軽減したと報告している。

この結果は、FMT による ASD 児の腸内細菌叢への介入が、ASD 症状の軽減に有用な手法になり得ることを示唆している。

しかし、この方法では、FMT 施行前に、抗菌薬の 2 週間連続投与、また腸管洗浄剤・ポリエチレングリコールの投与、さらに FMT 施行中にプロトンポンプ阻害薬（胃液分泌抑制薬）・プリロセックの 62 日間連続投与が行われ、ASD の人達にとって厳しい条件になっている。

アリゾナ大学の臨床研究における有害事象を表 2 に示した。有害事象の主たるものは、抗菌薬・バンコマイシン投与に基因するものであったと報告されている（26）。

表 2　FMT 施行前後の有害事象（アリゾナ大学の研究結果）

有害事象	頻度（%）、　原因
発疹	５％　　バンコマイシン
多動性	３９％*　　バンコマイシン
癇癪・攻撃性	２８％*　　バンコマイシン
吐き気・嘔気	５％　　FMT

* 有害事象の程度：一時的であり、重症度は軽度から中程度と報告されている。

一方、中国・第三軍医大学のグループは、ASD の人達（3 歳-17 歳、40 名）に対して、FMT を施行（毎週 1 回、 5 週間投与）した結果を報告している。

FMT 施行直後における、SRS-2、CARS などによる診断の結果、ASD の重症度が投与終了後に平均約 10%低減したが、 8 週後には、その効果は 6 %となり、時間の経過とともに、減弱する傾向を示している。

この方法では、FMT 施行前に、腸管洗浄剤として大量（２ ℓ）のポリエチレングリコールの投与が行われる、厳しい条件になっている。

この研究では、研究対象者 40 名のうち、27 名が経口投与で行われ、13 名が直腸投与で行われている。有害事象は軽微で一時的であったと報告されている。それらの結果を表 3 に示した。

表 3 . FMT 施行前後の有害事象（中国・第三軍医大学の研究結果）

有害事象	頻度（%） 直腸投与(13 名)	経口カプセル投与(27 名)
多動性	0.0	3.7
癇癪・攻撃性	7.7	3.7
吐き気・嘔気	0.0	3.7

上記のように、「生理食塩水を用いて調製した糞便微生物溶液」を用いる FMT 法では、薬剤耐性菌が発生する可能性がある抗菌薬の投与が必要となる。一方、上記の中国の研究グループのように抗菌薬を使わなければ、たとえ腸管洗浄液（ポリエチレングリコール）を用いたとしても、効果の持続は認められていない。

このようなことから、患者への負担が大きい、抗菌薬などの FMT 施行前投与を必要としない新しい FMT の方法論が、今や必要になっている。

2.5.2.3.　新規 FMT 法の開発の必要性

上記のように、「生理食塩水を用いて調製した糞便微生物溶液」を用いる FMT 法では、薬剤耐性菌が発生する可能性がある抗菌薬の投与が必要となる。一方、上記の中国の研究グループのように抗菌薬を使わなければ、たとえ腸管洗浄液（ポリエチレングリコール）を用いたしても、効果の持続は認められない。

さらに、アリゾナ大学の研究における投与量は、細菌数として約 5 x 10^{12} であり、一方、中国・第三軍医大学の研究における投与量は、細菌数として 2 x 10^{14} である。ヒトの腸内細菌数から考えて、両大学の研究における投与量が小さいとは言えず、むしろ投与量は大きいといっても過言ではない。ASD 児にとって負担の大きいものになる可能性がある。

このようなことから、患者への負担が大きい、抗菌薬の連続投与や腸管洗浄剤や胃酸分泌抑制薬などの投与を必要とせず、さらに、投与量も、患者への負担を軽減するため、上記両大学の研究における投与量よりも少量（例えば 1000 分の 1 量）にまで減じてもなお、効果発現が早く、効果量の大きい、新しい FMT 法が必要になっている。

2.5.3.　新規 FMT 法による ASD の治療への取り組み

2.5.3.1.　新規 FMT 法の開発

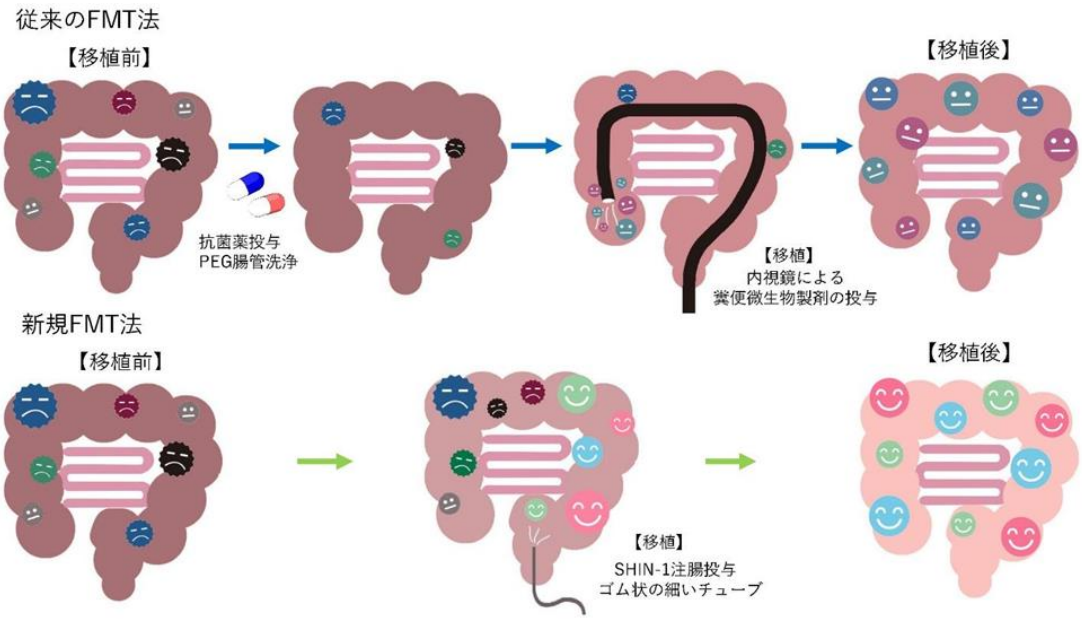
シンバイオシス社・清水等は、粒子径 430nm を一つのピークとする水素ナノバブルを含む水溶液〔NanoGAS®、水素ナノバブル含有量：6,738x10^{9}/mL（Beckman Coulter 社の測定値）〕の製法を開発した（31, 32）。この製法で製造した水素ナノバブル水は、少なくとも 1 年間は安定なものである。

さらに、清水等は「健常人の便を水素ナノバブル水により処理し調製した糞便微生物溶液（SHIN-1）を糞便微生物移植（FMT）」（以下新規 FMT）に適応した。

本新規 FMT 法が、従来法である「生理食塩水を用いて調製した FMT 法」よりも効果的な方法論であることを、糖尿病マウスへの新規 FMT 法の施行による病態改善効果によって、明らかにしてきた（33）〔この場合には糞便微生物溶液の代わりに Bio3 混合菌（乳酸菌：酪酸菌：糖化

菌＝1：5：5）を用いた〕。
このことは、取りも直さず、本新規 FMT 法が、従来法のように抗菌薬などを事前投与しなくとも、ドナー菌のレシピエントにおける効果的な定着を促進し、腸内細菌叢構成の再構築を促すものであることを示している（腸内細菌叢構成の再構築の、動物実験により検討した結果を添付資料１に記載した）。
新規 FMT 法と従来の FMT 法との違いを図１．に概念図として示した。
新規 FMT 法は、【2.5.2.2.】において記載したように、既存法で用いている抗菌薬や腸管洗浄剤や胃酸分泌抑制薬を投与することなく、FMT を施行することができるものである。したがって、上記表２．に記載したように、従来法では抗菌薬による有害事象を避けることはできないが、新規 FMT 法は抗菌薬を必要としないため、それに基因する有害事象を避けることができる。
本臨床研究を主導するする田中らは、本新規 FMT 法を、がんを始めとして各種疾患に適応し、本法が抗菌薬などの事前投与を必要とせず、また投与量もアリゾナ大学、中国・第三軍医大学などの先行研究において用いられている投与量（細菌数）の約 1000 分の 1 の投与量をもって実施可能な方法であり、また重篤な有害事象も認められていないことを明らかにした（31）。

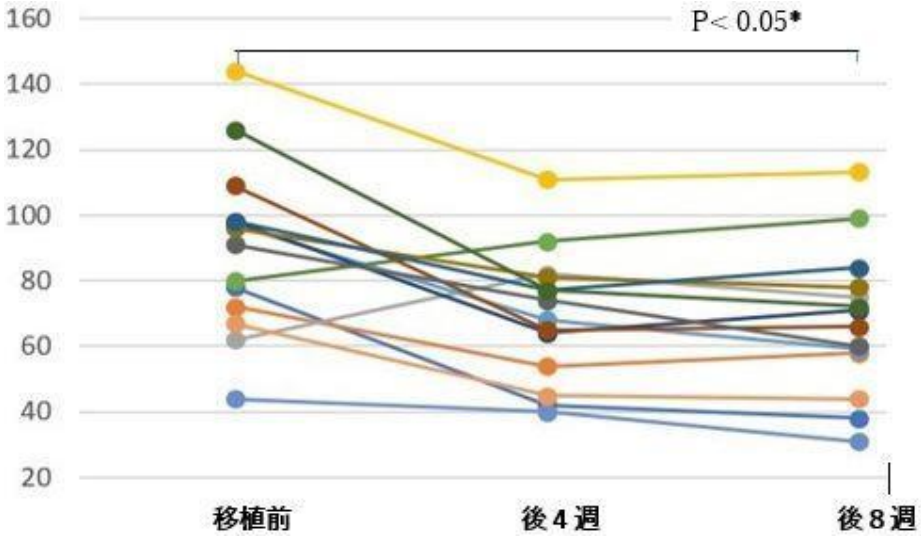
図１．新規 FMT 法と従来の FMT 法との違い（概念図）



2.5.3.2.　新規 FMT 法による ASD の治療への試み
本臨床研究は 5 歳から 12 歳の ASD 児を対象とするものである。
一方、本臨床研究の研究責任医師である城谷らは、自由診療の下で、まず、5 歳か 12 歳の ASD の人達（14 例）に対して、新規 FMT 法を適応した。
本診療は、倫理審査委員会で承認を得た後、「特定の個人を識別することができないようにした」上で、「診療結果を外部発表など学術活動に用いることを記載した同意書」に、患者の代諾者が同意した上で行った。
14 症例を終えた時点で、得られた結果を、投与前後の結果を比較することによって解析した。

ASD の治療効果は、その評価法の一つである SRS-2 (対人応答性尺度)を用いて評価した。
その結果、限られた症例数での検討ではあるものの、対応のある t 検定において、「SHIN-1 を用いる FMT 法」が「ASD の症状」に対して軽減効果を有することが、統計的有意差をもって認められた（図２）。
なお、国立成育医療研究センター・立花らは、国内外の ASD 療育プログラムの効果に関するランダム化比較対照試験のメタ解析を行った結果、療育によって、ASD の重症度・発達指数・受容性言語・表出性言語などのアウトカムに差は認められなかったと報告している（34）。
このことは、ASD 児が、たとえ診療中に療育プログラムを受けていたとしても、FMT 施行後に行う「SRS-2 を用いる ASD 重症度の解析」結果に影響を及ぼすことはないことを示している。
即ち、本研究の前後比較試験は、ASD への FMT 施行の効果のみを反映した結果になることを意味している。

図２．「SHIN-1 を用いる FMT 法」の ASD に対する有効性
（14 症例それぞれに対する治療効果）



＊paired samples t-test
［SRS-2］：正常 59 以下、軽度 60-65、中等度 66-75、重度 76 以上

図３は、個々の症例に関して、SRS-2 による重症度の変化を表したものである。
「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」によって、移植後８週において、14 症例のうち、重度の 6 症例を含めた 10 症例（71%）に顕著な ASD 症状の軽減が認められた。

図３．「SHIN-1 を用いる FMT 法」の ASD に対する有効性

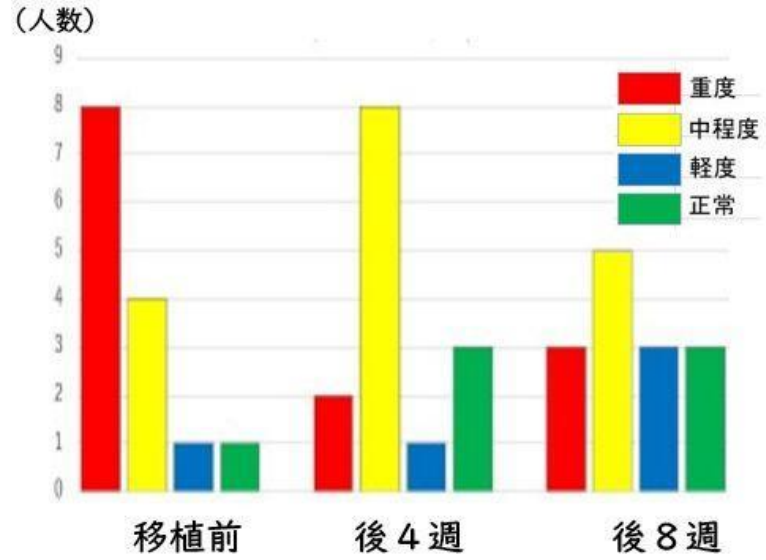
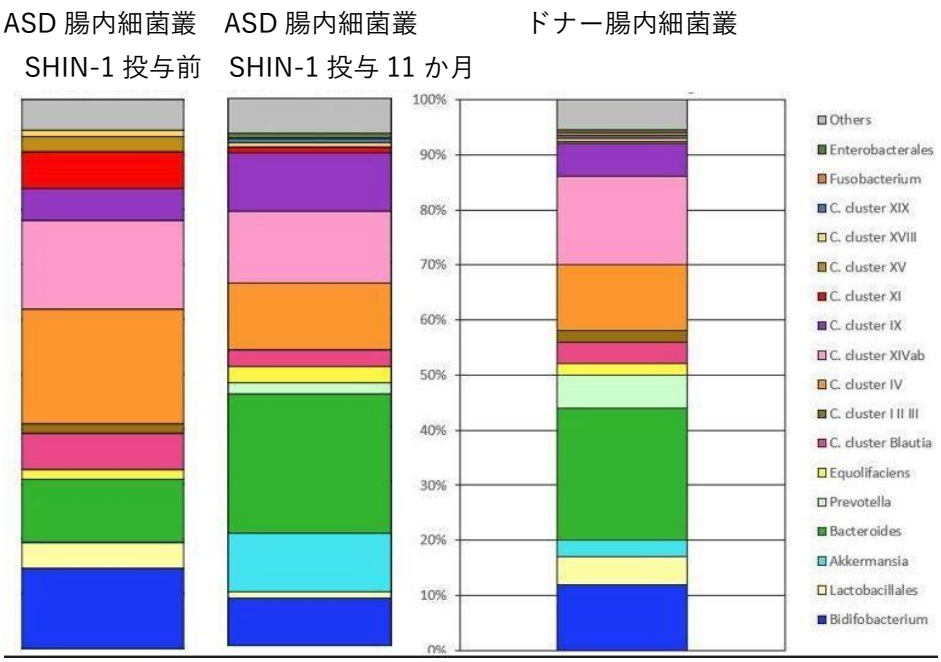


図 4 に、SHIN-1 投与前後の、16S rRNA 遺伝子検査による ASD 児の腸内細菌叢の変化を示した。「健常人ドナーから調製した SHIN-1」の投与後に、ASD 児の腸内細菌叢の構成が、ドナーの腸内細菌叢に類似した構成へと変化する様を観察することができた。

図４．SHIN-1 投与前後の ASD 児腸内細菌叢の変化



上記の 2.5.2.2. に記載したように、先行研究であるアリゾナ大学及び中国・第三軍医大学の研究においては、FMT 施行前、また前者においては FMT 施行中にも、患者に厳しい条件が負荷されている。

また、いずれの結果も、必ずしも満足のいくものではない。アリゾナ大学法では効果の確定に二年を要し、他方、中国・第三軍医大学法では、即効性はあるものの、効果量は大きいものでなく、その効果も持続しないことが報告されている。

城谷等が実施した新規 FMT 法を ASD 児に適応した上記結果は、新規 FMT 法が抗菌剤あるいは腸管洗浄剤を用いなくとも、「効果発現が早く、また効果量も大きい」ものになることを強く示唆している。

さらに、投与量も、上記のアリゾナ大学及び中国・第三軍医大学の臨床研究における投与量の約 1000 分の 1 以下というごく微量なものになっている。

本新規ＦＭＴ法は、ごく微量で、効果的に腸内細菌叢構成の再構築を引き起こすことができ、さらにそれが ASD 症状の軽減をもたらすものであることを示唆している。

本臨床研究では、上記の点を確たるものにすることを目的としている。

2.5.3.3. 新規 FMT 法における水素ナノバブル水の役割

ごく最近、コロイド状物質を含む懸濁液に腸内細菌が存在すると、細菌は、高分子を含む非ニュートン流体中の場合と同じように挙動することが初めて明らかにされた（35）。即ち、細菌とコロイド状物質との流体力学的相互作用によって、細菌の「揺動」が低減され、細菌の「運動性」が高まることが報告されている。

水素ナノバブルは、水中でゼータ電位、約-150 ㎷の、負に荷電したコロイド状粒子として存在している（36）。この系に、腸内細菌が存在すると、上記と同様に、腸内細菌の揺動が抑制され、その運動性が高まるものと考えられる。

高い運動性を獲得した腸内細菌は、腸管の蠕動運動によって内容物を下方へ押し出す力が働く中で、確率高く腸管粘膜へと移行するものと考えられる。

即ち、水素ナノバブルの存在は、本製剤中の細菌の腸管粘膜上への移行を容易にし、結果として、その定着の確率を高める役割を担っているものと考えられる。

さらに、これに加えて、腸管内での過剰な水素ナノバブルの存在は、腸管内を還元状態に保ち、ストレスなどで発生した活性酸素やフリーラジカルを消去する環境も創り出していると考えられる(37)。

2.5.4. 新規 FMT 法に関する安全性への取り組み

2.5.4.1. FMT に関連した有害事象：2000 年以降の事例

1) 【2.5.3.2.】に記載した、当医療機関で実施した上記 14 症例の診療においては、1 症例に疲れ・便秘の有害事象が認められたが、それらは軽微で一時的であった。

2) 【2.5.2.2.】に記載した、アリゾナ大学（18 症例）及び中国・第三軍医大学（40 症例）の臨床研究においては、多動性、癇癪、及び攻撃性が有害事象として認められているが、いずれも軽微で一時的であったと報告されている。

3) 当医療機関においては、2022 年 4 月以降、自由診療の下で、SHIN-1 含有注腸液を用いる FMT を各種疾患に対して約 50 症例実施してきた。

これらの症例のうち、いくつかの症例において、腹痛、便秘、下痢、発熱、等の有害事象が観察されたが、いずれの事象も軽度であり、一時的なものであった。

4) Gaonkar (38)、及び Marcella（39）らは、2000 年から 2020 まで実施された FMT の 4241 症例を解析した。その結果、有害事象の種類とそれぞれの発生頻度（頻度%）は下記の通りであったと報告している。

<有害事象とその頻度>
・下痢（10%） ・腹部不快感/けいれん/痛み（7.4%） ・吐き気/嘔吐（3.5%）
・過度の鼓腸（3.2%） ・便秘（1.9 %） ・発熱（1.9%） ・疲労/倦怠感（1.3%）、
・その他（１%以下）：便意切迫、直腸の痛み、げっぷ・吐き戻し、血便　等々

5)米国において、肝性脳症、骨髄異形成症候群、及び移植片対宿主病に対する FMT において、重大な有害事象が発生ししている。そのうち、２件はガイドラインで求められていた ESBL（Extended spectrum β-lactamases）産生菌の検査を実施しておらず、ドナー便が ESBL 産生菌に汚染されていたことが発覚した。その他の 6 件もドナー便に基因する腸管病原性大腸菌と志賀毒素産生性大腸菌による有害事象であることが分かった。FDA はこれらに対して、アラートを発し、ドナー及びドナー便の検査の徹底を求めている(40-43)。このように、少数例に重篤な有害事象が発生したが、ほとんどの FMT の有害事象は、軽度または中等度で、自己限定的でものであったと報告されている。FMT の安全性は、ドナー及びドナー便の厳格なスクリーニングが必要であり、また免疫抑制療法を受けている患者に慎重に提供されるべきであることが記載されている。これらは、以下の【2.5.4.2】の項に示した、各国のガイドラインにも同様に記載されている。さらに、Marcella ら（39）は、投与法が有害事象と関係しており、「内視鏡下で鉗子口から挿入したチューブ」による菌液投与の場合に、有害事象が大きく減少することを報告している。本臨床研究は、これらの情報を基にして立案した本研究計画書にしたがって、「ASD に対する新規 FMT 法」の有効性と安全性を明らかにするものである

2.5.4.2.　FMT に関する各国のガイドライン

１）米国のガイドライン

FDA は、上記の通り、重篤な有害事象の発生の際に、「Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events」（40-43）を発し、同時に FMT を用いる臨床試験を実施する場合には、治験（Investigative new drug; IND ）申請に基づいた臨床開発を実施することを求めている。特に、ドナーの健康状態の管理、及びドナー便の安全性の確保を求めている。

２）EU、UK,、中国、及びオーストラリアのガイドライン

1. EU の大半の国々（44）、UK（45）、及びオーストラリア（46）は、米国と同様に、ドナー
2. の健康状態の管理及びドナー便の安全性を確保するように、細部に亘って規定している。
3. いずれの国も、ドナーに対する検査項目を細かく規定した上で、ドナーの診察を行い、またドナー便も、各種ウイルス検査、また各種耐性菌検査を含めた糞便検査を実施するように求めている。

一方、中国（47）は、南京コンセンサスとして、ドナーの健康状態の管理、「Washed microbiota preparation」〔投与量（細菌数）：本臨床研究の場合の１万倍以上〕によるドナー便の安全性、等々を求めている。

３）日本の状況

PMDA（独立行政法人・医薬品医療機器総合機構）のマイクロバイオーム専門部会において議論され、「マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書」が出された(48)。また、滋賀医大を中心に、再発性 Clostridium difficile 感染症（rCDI）を対象とした先進医療 B が行われている。

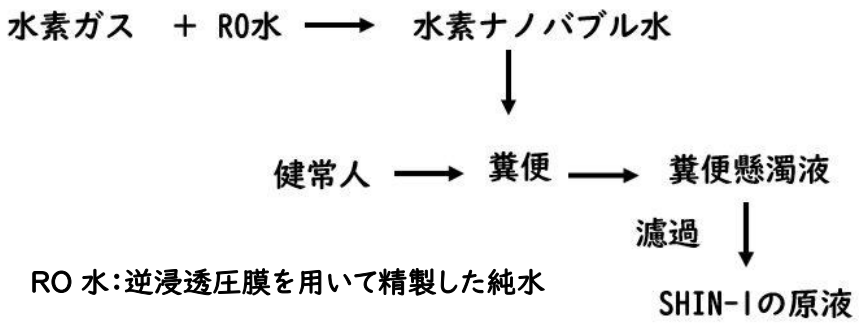
2.5.4.3.　シンバイオシス社の安全性に関するこれまでの取り組み

新規 FMT 法による ASD の治療に関する検討に着手した当時から、FMT の安全性を確保するための必要条件として、ドナーの良好な健康状態を保証するための徹底したスクリーニング検査、またドナー便の徹底した検査、さらに、これに加えて安全な投与法の選択が必要であることを認識したうえで、検討を進めてきた。

１）治験薬 GMP に準じた環境下での SHIN-１の調製

本製剤の調製法の概要を図５に示した。全ての工程における、原料、生成物の品質は、以下の項に記載の方法にしたがって、保証している。

図 5.　SHIN-1 原液の調整工程



（１）水素ナノバブル水の規格

シンバイオシス株式会社が開発した新規技術を用いて製造しているものである(31，32)。

＜規格＞

① 粒子径：水素ナノバブルの 99％以上が１μm 以下

② 粒子数：2.0×10^{9}個/mL～7.0×10^{9}個/mL

（測定方法：マルチサイザー４e（ベックマン・コールター社）による測定）

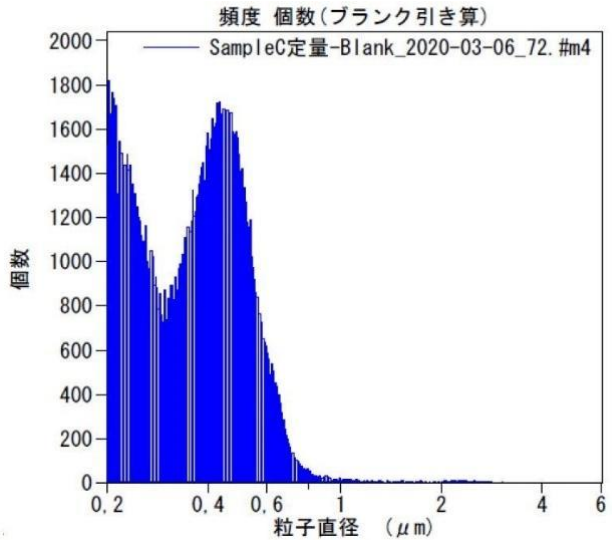
④ 安定性：室温で１年

⑤ 厚生労働大臣登録の公的検査機関で食品衛生法にしたがった検査実施、合格の判定。

図６は水素ナノバブル水を 4000 倍希釈して測定（2020 年ベックマンコ－ルタ－社により

測定）した結果である。

図６．水素ナノバブル水におけるコロイド状ナノバブルの粒径分布



2）ドナーの健康状態

健常ドナー６名選択し、研究代表医師が、以下の問診及び検査を 2～３か月に一回程度の頻度で行ってきた。なお、検査・診察のための資金は、シンバイオシス社が提供している。

上記の問診及び検査の項目は、2.5.4.2.の項で示した各国のガイドラインに記載されている問診及び検査の項目を含むものになっている。

＊健康状態の管理

＜問診票＞

年齢、性別、身長、体重、抗生物質使用歴、自然分娩/母乳育児、既往歴、薬やサプリメントの使用状況、渡航歴、食習慣、睡眠習慣、等々

＊ 3 か月に一度の健診時用問診票：https://bit.ly/3gtzmwy

＊ 便提供時の簡易問診票：https://qr.paps.jp/4bwP3

＜医師による診察＞

＊血圧、脈拍、聴診、尿検査

＊血液一般検査：白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット(HT)、MCV、MCH、MCHC、血小板数

＊生化学・免疫検査：総蛋白(TP)、AST(GOT)、ALT(GPT)、LD(LDH)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ChE、総ビリルビン(T-Bil)、中性脂肪（TG）、総コレステロール(T-Cho)、尿素窒素(UN)、 クレアチニン、尿酸(UA)、Na(ナトリウム)、Cl(クロール)、K(カリウム)、Ca(カルシウム)、P(無機リン)、グルコース、血清鉄（Fe）、アミラーゼ(AMY)、CK(CPK）、特異的 IgE、IgE (非特異的 IgE)、反応性蛋白(CRP)定量、HbA1c(NGSP)、eGFR、LDL-C/HDL-C 比、ASO、リウマチ因子 (RF)定量、甲状腺刺激ホルモン（TSH）IFCC、コルチゾール、アルドステロン、250H ビタミン D(骨粗鬆

症)、遊離トリヨードサイロニン(FT3)CLEIA、遊離サイロキシン(FT4)CLEIA、

＊感染症検査：HBs 抗原(HQ)、HBc 抗体、梅毒定性 RPR(LA)、梅毒定性 TP 抗体(LA)、HTLV- I (ATLV) 抗体、HCV 抗体(第 3 世代)、HIV 抗原・抗体、EB ウイルス 抗 EA IgG、サイトメガロウイルス IgM、Covid-19 抗体

＊免疫機能検査：CD4×CD8、HLADR×CD3、CD16×CD56、Cyto-3-C

＊腫瘍マーカー検査：α-フェトプロテイン定量、SCC、CA125、癌胎児性抗原(CEA)

（上記検査は、検査センター・株式会社エスアールエルに委託）

3）ドナー便の安全性

＜保管＞

ドナー検査・糞便検査が終了するまで、-80℃以下で保管する。

使用時に 24± 2 時間かけて-30± 5 ℃とし、さらに 24± 2 時間かけて 2~8℃に返す。

-80℃以下➡-30± 5 ℃（24± 2 時間）➡ 2 ~ 8 ℃（24± 2 時間）

他の施設からの文献の多くは、ドナーとして兄弟などの親族を選び、その人たちの排便直後の糞便を採取し、直ちに、それを生理食塩水により懸濁・濾過後、濾過液をそのまま FMT に用いる方法をとっている。

＜糞便の検査＞

下記の問診及び検査の項目は、2.5.4.2.の項で示した各国のガイドラインに記載されている問診及び検査の項目を含むものになっている。

＊16S rRNA 腸内細菌叢の遺伝子解析

＊耐性菌検査

MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）、CRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）、ESBL（基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌）

＊食中毒検査

黄色ブドウ球菌、セレウス菌、ウエルシュ菌、ボツリヌス菌、赤痢菌、病原性大腸菌（EPEC,ETEC,EHEC,EIEC,EAEC）、サルモネラ菌、エルシニア菌、プレジオモナス菌、コレラ菌、腸炎ビブリオ菌、ナグビブリオ菌、エロモナス菌、キャンピロバクター菌

＊免疫学的検査

クロストリジウム・ディフィシル抗原、ロタウイルス抗原、便中ヘリコバクター（ピロリ抗原）、結核菌（PCR）、病原性大腸菌（O 抗原血清型別）、ノロウイルス抗原（EIA）、

アデノウイルス抗原、真菌鏡検、真菌培養同定、一般細菌鏡検、嫌気培養同定、好気培養同定

上記検査は下記の通り、遺伝子解析企業、及び検査センターに委託している。

＊ 株式会社ジー・キューブへ委託：16S rRNA

＊ 株式会社ビー・エム・エルへ委託：便検査項目、耐性菌、食中毒菌

4）SHIN-1 の調製・品質・保管条件

1）調整法

* 糞便 100±10g に 250±25g の水素ナノバブル水を加え懸濁液にする（室温 20±3℃、所要時間：90 ±10 分）。
* 滅菌ガーゼ 2 枚で一次濾過、同ガーゼ 10 枚で二次濾過、同ガーゼ 10 枚で三次濾過を行う。
* 原液 100～150g を取得する。

2）品質

＊規格

原液 1000 倍に薄めた希釈液中の細菌数：100～300 個/1μl とした。

（血球カウント用フックスローゼンタール計算板を用いて光学顕微鏡下弱拡大で計測）

3）保管

* 冷蔵（2～8℃）で保管する。
* 冷蔵保管で 3 か月間安定である。

純度低下の指標には、16S rRNA による菌叢解析の結果を用いる。

上記 16SrRNA の測定は株式会社ジー・キューブに委託している。

2.5.4.4.　注腸投与法の選択

幼児であることを考慮して、細いゴム状の注腸用チューブ（直径 6.5mm）を注腸投与用として選択・使用した。

これまで幼児 16 名に対して、糞便微生物溶液（SHIN-1）の注腸投与を行ってきた。抵抗度合いを、泣き具合から（図 7）、また抵抗することによる液漏れ（図 8）から示した。回を重ねる毎に抵抗が無くなっていく様がみられる。

図７．注腸時の抵抗度合い（泣き具合）

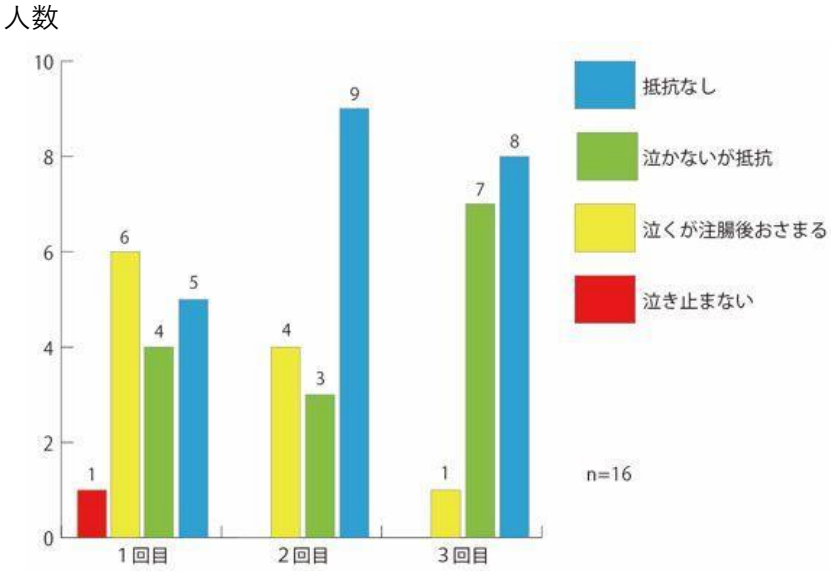
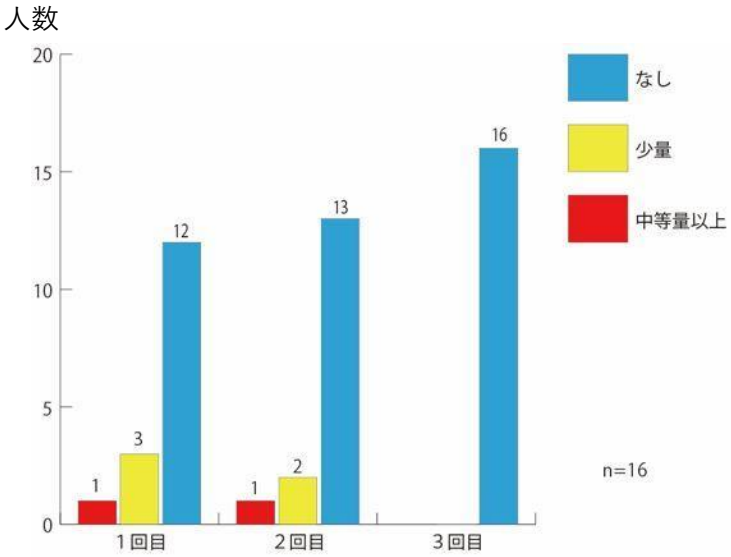


図８．注腸時の抵抗度合い（暴れによる液漏れ）



2.5.4.5.　ASD 児（14 例）に対する新規 FMT 法の安全性

上記 2.5.3.2.の項で示した ASD 児 5 歳から 12 歳（14 例）に対する治療においては、有害事象は 1 症例において疲れ・便秘の有害事象が認められたが、それらは軽微で一時的であった。

2.6.　本研究を実施する意義

1）ASD の新規治療法としての意義

ASD 児の発症数は国内外において年々増加しており、大きな社会問題にもなっている。

ASD の症状は、個別・集団精神療法によって軽減することがある。しかし、これらの治療法には即効性がなく、施行できる専門家も少ない。また、非定型抗精神病薬、気分安定薬、精神刺激薬などを用いる薬物療法（４）は ASD の辺縁症状にのみ有効であり、中核症状に対する有効性は認められていない。

効果発現が早く効果量の大きい新しい治療法の開発が強く望まれている。Unmet Medical Needs が極めて高い分野である。
新規治療法の開発に向けた、本研究の意義は大きい。

上述のように、我々は既に、これまで自由診療の下で実施してきた 14 症例での治療成績を通して、「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」が ASD 児に対して効果的な方法論になりうることを示唆する結果を得ている。
本研究は、上記結果から得た知見を基にして策定したプロトコルの下で、ASD に対する「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」の有効性と安全性を検討する探索的な臨床研究である。また、本研究を将来の治験・許認可に向けた一つのステップとしたいと考えている。

2）FMT の新しい方法論としての意義
上記 2.5.2.及び 2.5.3.の項において記載したように、「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」は、海外の先行研究において行われている FMT 施行前の、「バンコマイシンの連続投与、また PEG-ELS 溶液の投与」を必要としない方法論である。さらに、投与量も、従来法である「生理食塩水により調製した糞便微生物溶液を用いる FMT」法において一般に用いられている投与量（含有細菌数）の約 1000 分 1 の量で実施するものである。
「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」は、上記のような温和な条件下においても、『ドナー菌の「レシピエントの腸管粘膜」への定着』、さらに腸内細菌叢の再構築をもたらす可能性がある方法論である。FMT の「適応範囲の拡大への道」を指し示すものとして、その意義は大きいと考える。

3） 脳腸軸に関する臨床上のエビデンスの提示
本研究において、「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」の ASD に対する有効性を定量的に示すことができれば、ヒトにおける腸内細菌叢の構成と脳機能との繋がりに関して、臨床上の一例を提示することになる。他の精神神経疾患への適応拡大の可能性を生むものとしての意義は大きいと考えられる。

3. 研究の目的及び評価項目

3.1. 研究の目的

本研究の目的は、「SHIN-1 に関する前臨床研究（31-33、添付資料 1 など）及び 2.5.3.の項で示した、自由診療の下で行った ASD 児少数例に対する数施設での治療成績」において得た知見に基づいて策定したプロトコルの下で、 ASD に対する「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」の有効性と安全性を明らかにしようとするものである。

3.2. 主要評価項目

1）SRS-2
(1) ASD 重症度の変化量、及び中核症状の重症度の変化量を解析する。
(2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。
【主要評価項目の設定根拠】

(1) 本評価項目は、上記 2.2.6.の項で示したように、ASD の重症度の変化量、及び中核症状の重症度の変化量の診断法の一つとして信頼性及び妥当性が確認された評価尺度であり、ASD の必須の診断項目の一つとなっているものである。

3.3. 副次評価項目

1）Gazefinder

(1) 特定のエリアへの注視率によって、FMT 施行前後における ASD 重症度の変化量を解析する。なお、Gazefinder（11）は、「社会的コミュニケーションの障害」及び「限定した興味と反復行動に関連する症状」を含む中核症状の重症度を客観的・定量的に示すものである。JVC ケンウッド社は、本技術の商品化に向けて、オーストラリアで治験（約 200 症例）を終了し（許認可待ち）、また国内においても治験を実施中である。国内では既に 1000 症例超の検査実績がある。

(2) 評価時期：①FMT 施行前、②FMT 施行開始後： 30 週目。

2）PHQ-4

(1)「うつ病と不安の 4 項目の尺度」から成る。2 項目のうつ病尺度（PHQ-2 ）と 2 項目の不安尺度（GAD-2） のそれぞれのスコアを組み合わせた評価によって、うつ病と不安の主要な症状/兆候の 、FMT 施行前後における変化量を解析する（49）。

(2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。

3）GSRS（胃腸症状評価尺度）

(1) 消化管症状を評価する 15 項目からなるアンケートである（26-29）。これには、酸逆流症状（2 項目）、腹痛（3 項目）、消化不良症状（4 項目）、下痢症状 （3 項目）および便秘症状（3 項目）が含まれる。これらのスコアによって、 FMT 施行前後における消化管症状の変化量を評価する。

(2) 評価時期：① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。

4）BS スコア(Bristol Stool Form Scale, 便の状態変化の記録)

(1) 大便の形状、色、及び硬さによって、7 段階に分類する指標である(26-29)。便秘や下痢の診断項目の一つである。BS スコア「1 から 2」を「便秘の便」、「3 から 5」を「正常の便」、及び「6 から 7」を「下痢の便」と区分けされる。本臨床研究では、「FMT 施行前後における BS スコア」から「正常便 BS スコア 4 」を差し引いた「数値の絶対値」の変化によって、便秘・下痢の変化の程度を評価する。

(2) ① FMT 施行前、② FMT 施行開始後：6、10、14、18、30 週目。

5）有害事象の発現件数、発現頻度

有害事象は観察された時点を評価の対象とする。

6）SSP

(1) 触覚過敏性，味覚・嗅覚過敏性，動きへの過敏性，低反応・感覚探求，聴覚フィルタリング，低活動・弱さ，及び視覚・聴覚過敏性の 7 つの項目のスコアとその合計点から、感覚症状（感覚過敏、感覚鈍麻、及び低反応・感覚探求）の FMT 施行前後における変化量を解析する。
(2) 評価時期：①FMT 施行前、②FMT 施行開始後：6、30 週目。

【副次評価項目の設定根拠】

1）Gazefinder

本研究に参加している、浜松医科大学・土屋賢治教授及び大阪大学連合小児発達学研究科・片山泰一教授らによって開発された、「ASD の重症度の変化量」を客観的且つ定量的に計測できる世界で初めての ASD 検査機器である。これによって、SRS-2 による診断結果を裏付けるため設定した。

2）PHQ- 4

ASD の患者は、中核症状以外に不安やうつ状態等々の辺縁症状を示す。PHQ- 4 によって、投与前後の不安やうつ状態などの辺縁症状の変化量を測定し、これらの症状が軽減されるかどうかを検討するため設定した。

3）GSRS

ASD の患者の約 48%に胃腸障害の併存が認められている（28）。GSRS によって、併存する胃腸障害が、糞便微生物移植によって軽減されるかどうかを検討するため設定した。

4）BS スコア

便の状態を毎回記録する BS スコアによって、便の状態を通して胃腸障害の状態が軽減されるかどうか検討するため設定した。

5）有害事象の発現件数、発現頻度

本糞便溶液の安全性を評価するために設定した。

6）SSP

感覚症状（感覚過敏、感覚鈍麻、及び低反応・感覚探求）の FMT 施行前後における変化量を解析することにより、新規 FMT 法の ASD に対する有効性をより確固たるものとするため設定した。

3.4. 探索的評価項目

1）16S rRNA 遺伝子解析による健常人ドナーの腸内細菌叢の解析（糞便解析）

2）16S rRNA 遺伝子解析による FMT 施行前後の ASD 児・腸内細菌叢の解析（糞便解析）

＜解析時期＞

①FMT 施行前、②FMT 施行後 8 週目、③FMT 施行後 30 週目

（糞便採取後、可及的速やかに 16S rRNA 遺伝子解析を行う）

これまで、シンバイオシス社の清水等は当医療機関と共同で、約 20 名の ASD 児の糞便を用いる 16S rRNA 遺伝子解析により、ASD 児の腸内細菌叢には、定型発達児には見られない、以下の 5 つの特徴が共通して観察されることを見出した（特願 2022-180821、2022 年 11 月 11 日）。これらの結果は、ごく最近、Y. Xu 等が、1,019 人（ASD 児 569 人と定型発達児 450 人）を対象にし

た 16S rRNA 遺伝子解析の結果から示した ASD に特徴的な 8 種の優占属と矛盾するものではない（19）。

＜5 つの特徴＞

* Enterobacterales 出現
* C.cluster11 の出現
* C.cluster9：Cluster14ab 比（1：7～1：9）
* C.cluster 4 の増殖 、及び C.cluster 1、 2、 3、Blautia、Equolifaciens のうち、いずれか、または複数が有意に増殖
* Prevotella の消失、または Bacteroides の消失のいずれかが生じる。

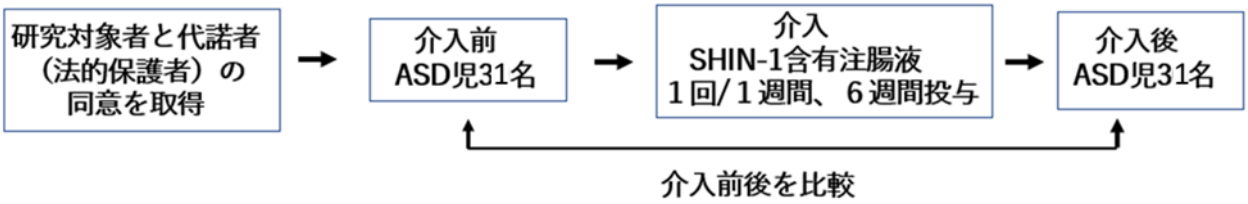
本臨床研究においては、上記の 5 つの特徴によって、ASD に対する診断能を検討する。しかし、この方法は、現時点では ASD 診断のため検査法としては承認を受けていないので、選択基準として採用することは困難である。

4. 試験デザイン

4.1. 試験デザイン

多施設共同で行う、単一群、非盲検、前後比較試験である（図 9）。

図 9． 非盲検・前後比較試験



【試験デザインの設定根拠】

本研究は開発初期の探索的な臨床研究であり、また研究対象者が 5 歳から 12 歳の小児であることから倫理面を考慮に入れて、対照群を設けず、単群・前後比較試験をもって実施することにした。

「前後比較試験において、本臨床研究における有効性を示すことができる」とする理由は、本研究期間中に、ASD 児がたとえ療育を続けていたとしても、「本試験の結果には影響を及ぼさない」からである。その理由は以下の通りである。

国立成育医療研究センター・立花らは、国内外の ASD 療育プログラムの効果に関するランダム化比較対照試験のメタ解析を行った結果、療育によって、ASD の重症度・発達指数・受容性言語・表出性言語などのアウトカムに差は認められなかったことを報告している（34）。

さらに、2.5.2.の項で示したように、FMT の ASD に対する有効性に関する臨床研究が、最近、米国アリゾナ大学及び中国・第三軍医大学のそれぞれのグループから報告されている。いずれの場合も、本研究と同様に、非盲検・前後比較法によって行われている。

また、アリゾナ大学のグループは、上記の 18 症例の探索的臨床研究の結果をもって、現在、クロスオーバー法(partial cross-over, open-label)による治験を推進している。

4.2. 本研究の計画研究対象者数

SHIN-1 を 1 回以上投与した症例として 31 例

【計画研究対象者数の設定根拠】

自閉スペクトラム症小児・青年に対する非薬物療法の臨床試験（RCT）を参考にした （Jonsson et al., 2019, Eur Child Adolesc Psychiatry 28 (2): 189-201）。

FMT の前後で得られる SRS-2 指標の改善度を，Jonsson らおよび予備的検討から，Jonsson らが示した Cohen's d=0.76 の 75%である 0.57（標準偏差 1）を下回らないと仮定した。統計学的水準 $\alpha = 0.05$（両側），統計学的検出力 $1 - \beta = 0.80$ とすると，改善度が 0 よりも有意に大きいと判定できるサンプルサイズは 25 例である。脱落を 15%と仮定して，31 例を目標症例数として設定する。

4.3. 本研究の予定実施期間

研究開始日：jRCT 公表日

(1) 研究予定期間

jRCT 公表日～2025 年 3 月 31 日

(2) 登録予定期間

jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日

(3) 観察予定期間

jRCT 公表日～2024 年 12 月 31 日

5. 研究対象者の選定

選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を研究対象者とする。

5.1. 選択基準

(1) 小児神経専門医、精神神経学会認定専門医、児童青年精神医学会認定医、或いは小児精神神経学会認定医により、自閉スペクトラム症(ASD)と診断された 5 歳から 12 歳までの小児(要診断証明書、性別は不問）。

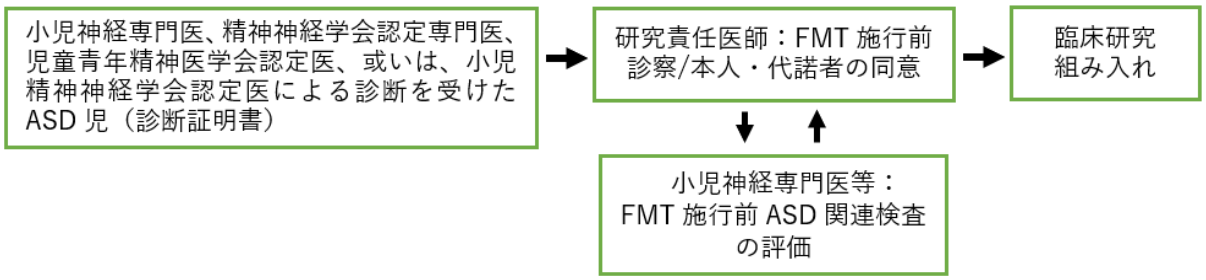
(2) 胃腸の症状を除けば一般的に良好な身体的健康状態である者(医師の判断)。

(3) 本研究への参加について、文書、あるいは必要に応じてイラストや口頭で説明することにより同意が得られる者。

(4) 本研究への参加について文書による同意が代諾者から得られる者。

小児神経専門医、精神神経学会認定専門医、児童青年精神医学会認定医、或いは小児精神神経学会認定医による自閉スペクトラム症(ASD)の診断から、研究責任遺書の診察を経由して、組み入れを行うまでのフローを図 10 に示した。

図 10.　ASD の診断から臨床研究への組み入れに至るフロー



【選択基準の設定根拠】

（1）は、ASD 児の選択をより厳密に行うために設定した。子どもを研究対象者とする場合、子どもの人権を尊重した、十分な倫理的配慮が必要であり、そのためにはインフォームド・アセントの取得が可能な対象者を選択する必要がある。5 歳児であればアセントの意思伝達が可能であると考えられ、5 歳を年齢の下限として設定した。また、年齢が高くなるにつれて、ASD の特性によって社会との軋轢が生じ、これによって本人が受ける過剰なストレスやトラウマが引き金となって、不安、うつなど様々な二次障害が生じ、治療が困難になっていく。小学校では特別支援学校もあり、二次障害の発生が少ない環境が作られている。このようなことから、年齢の上限を 12 歳とした。

なお、米国及び中国で行われた「FMT による ASD 児の治療」に関する先行研究、また、米国及び中国において、現在進行中の「臨床研究から一歩進んだ治験」においては、下表のとおり、研究対象者の年齢は、それぞれ 2 歳及び 3 歳まで引き下げられている。

米国の場合は FDA が承認しているものである。また、最も厳しいとされる、中国の場合も CFDA が認めているものである。

表　先行研究及び現在進行中の治験における研究対象者の年齢層

実施機関	ステージ	研究対象者の年齢層
アリゾナ大	先行臨床研究	7 歳-17 歳
第三軍医大	先行臨床研究	3 歳-17 歳
ProgenaBiome	治験	2 歳以上
Ventura C.Trials	治験	2 歳以上
LA 小児病院	治験	5 歳-17 歳
アリゾナ大	治験	5 歳-17 歳
武漢大学	治験	3 歳-18 歳

米国 ClinicalTrials.gov. から引用

（2）は試験期間中に良好な健康状態が期待できるために設定した。

（3）及び（4）は倫理面から設定した。

5.2.　除外基準

（1）医薬品による治療を施行中である者

（2）過去 3 か月以内に抗生物質（局所抗生物質は除く）の投与を受けた者

（3）過去 12 ヶ月以内に糞便微生物移植を受けたことがある者
（4）ASD 様症状を示す単一遺伝子障害（脆弱 X 症候群、レット症候群、Joubert（ジュベール）症候群など、効果判定に影響を及ぼす可能性がある疾患）である者
（5）脳神経外科・脳神経内科疾患を有する者
（6）経管栄養を行っている者
（7）標準体重の 65%未満の体重不足/栄養不足である者
（8）一年以内に手術をしたか、あるいは半年以内に手術を予定している者
（9）現在、他の臨床試験に参加中である者
（10）その他の理由で、研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した者

【除外基準の設定根拠】

（1）、（2）、（3）、（4）、（5）は、有効性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
（6）、（7）、（8）、（9）は、研究対象者の安全性を確保するために設定した。
（10）は研究責任医師が上記以外の理由で本研究には不適当と判断した者を除外するために設定した。

6. 研究の対象となる医薬品等

6.1. 研究の対象となる医薬品等の概要

6.1.1. 被験薬

医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別		☑ 未承認　□ 適応外　□ 承認内
一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載する）		SHIN-1
剤型		溶液
保管の方法		冷蔵
被験薬等提供者	名称	シンバイオシス株式会社
	所在地	大阪府大阪市都島区片町２丁目１－４０ エスト・ヌーヴォー４０１

6.2. 健常人ドナーからの蓄積便と SHIN-1 の調製

1) ドナー便の蓄積

ドナーの候補者 6 名のうちから、健康状態が万全な 1 名を選び、糞便を約 2 Kg に達するまで、受納・蓄積する。その間のドナー便は、【2.5.4.3.の 3）】の項で示した条件下で保管する。糞便採取前と最終採取後に、該ドナーに対して、本研究の代表医師が感染症を含めた各種検査及び診察を行い、また同時に感染症検査を含む便検査を行う（【2.5.4.3.の 2）及び 3）の項に記載】）。また、最終の糞便採取後に 16S rRNA 遺伝子検査により、糞便微生物叢の解析を行う。なお、Covid-19 検査に関しては、毎回の糞便受納時に、ドナーの PCR 検査を行うものとする。ドナーに対する、上記の一連の検査に必要な資金は、シンバイオシス社が提供する。

2) SHIN-1 の調製

上記の保管した蓄積便を用いて、必要に応じて SHIN-1 を調製する。

したがって、本臨床研究においては、同一の糞便微生物叢分布を有する SHIN-1 を 31 名の ASD 児に投与することになる。

6.3. シンバイオシス（株）における SHIN-1 原液の安全性の確保

シンバイオシス（株）は SHIN-１原液の安全性を確保するため、以下の対応を行うものとする。

1．治験薬 GMP の下での SHIN-1 の調製

SHIN 原液の調整に至る全工程は、【2.5.4.3.の 1)】の項で示したように、治験薬 GMP の下で行い、各中間生成物の品質を確保する。

2．健常人ドナーの健康状態の管理

【2.5.4.3.の 2)】の項で示したように、本研究の代表医師による診察（問診、各種検査）を 2 -3 か月に一回、定期的に行うことによって、ドナーの健康状態を管理する。

3．ドナー便の安全性の確保

【2.5.4.3.の 3)】の項で示したように、ドナー検査・糞便検査が終了するまで、ドナー便を -80℃以下で保管し、さらに上記検査を終え次第、耐性菌検査、食中毒検査、及び免疫学的検査を徹底して行い、加えて 16S rRNA による腸内細菌叢の遺伝子解析を行い、ドナー便の安全性を確保する。

6.4. 研究の対象となる医薬品等の品質の確保

研究代表医師は、以下に掲げる事項を実施する。

1．【2.5.4.3.の 4)】の項で示した方法にしたがって、シンバイオシス（株）から提供を受けた SHIN-1 原液を用いて、SHIN-1 を調製し、その品質を確認し、指定された条件下で保管する。

2. SHIN-1 の成分、分量、規格及び研究方法、製造等を行う方法に関する事項、SHIN-1 の包装・表示に関する事項、臨床研究における使用方法その他必要な事項について記載した文書を作成又は入手し、保存する。

3. SHIN-1 の製造年月日、製造番号その他の製造に関して記録し、保存する。

4. SHIN-1 の入手に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

5. 臨床研究に用いる SHIN-1 の品質が不良である等の情報を得たときには、その検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。

6. 臨床研究に用いる SHIN-1 の品質が不良である等の理由により、SHIN-1 の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究責任医師に対し、SHIN-1 の使用中止と回収について速やかに通知する。

（イ）回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

研究責任医師は、以下に掲げる事項を実施する。

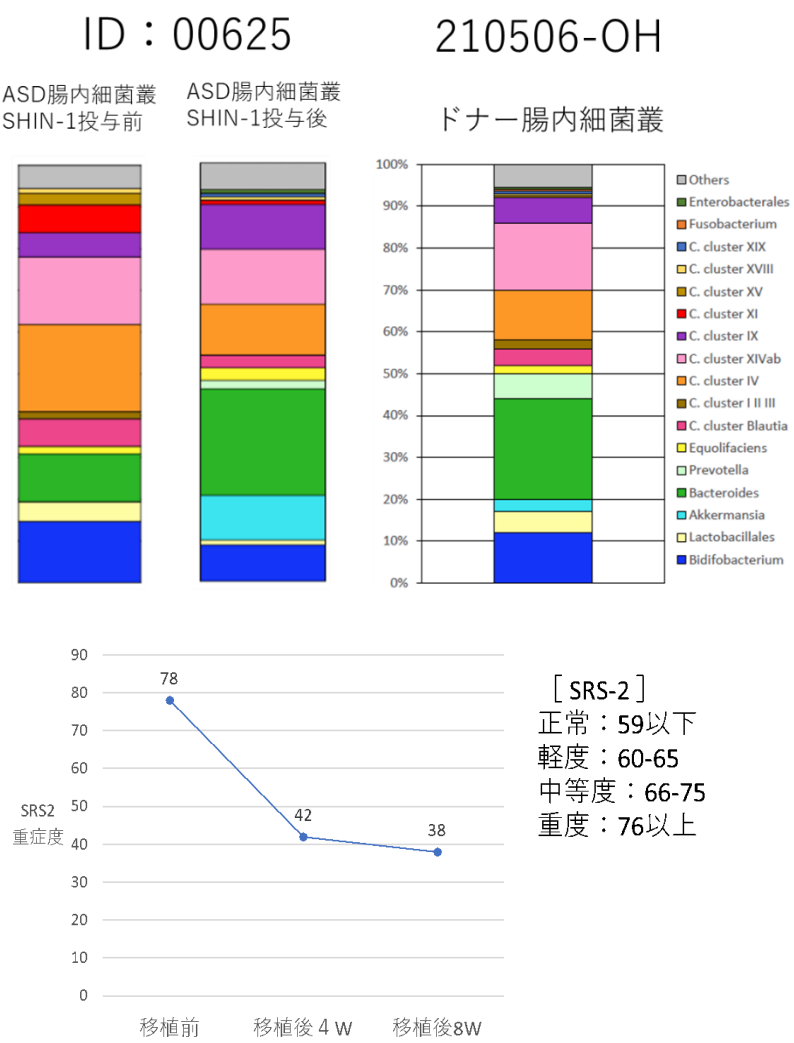
1　研究対象者ごとに、SHIN-1 の使用に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

2　SHIN-1 の処分に関して、その数量及び年月日を記録し、保存する。

6.5. 研究の対象となる医薬品等のロット管理

シンバイオシス社は当医療機関と共同で、既に、ドナー便、SHIN-1 などのロット管理を行ってきた（添付資料 2 -1～2-14 を参照）。その一例を下図に示した。

図 11.　ドナー便/ASD 児と紐づけられたデータの一部



本臨床研究においても、これまでと同様のロット管理を行う。

上記【6.2.】の項において示した、一人の健常人ドナーからの蓄積便及び SHIN-1 にロット番号を付し、これに、健常人ドナーの各種検査及び診察の結果、またドナー便の感染症を含めた便検査及び 16S rRNA 遺伝子解析、さらには（匿名化した）研究対象者の移植前後の各種検査結果（主要

評価項目、副次評価項目、及び糞便の 16S rRNA 遺伝子解析の結果）を紐付けて、少なくとも 20 年間は保存するものとする。
また、検査で用いた糞便の一部に加えて、ドナーの検査で用いた血清、血漿、全血、及び尿を－80℃で少なくとも 20 年間は保存するものとする。

7. 研究対象者への医薬品等の適用方法（プロトコル治療）

7.1. 研究対象の医薬品等の適用方法

7.1.1. 投与量/投与スケジュール/投与ルート

注腸液は、下記の通り、SHIN-1 原液に生理食塩水を加えて調製し、ASD 児に投与する。なお、注腸液の調製は、研究代表医師の施設で、医師の指導監督の下で、検査技師が行うものとする。また、生理食塩水を加えても、水素ナノバブルが崩壊することはない。

1）注腸液の調製と投与量

SHIN-１原液 3g、5g、7g、9g、11g、及び 13g のそれぞれに生理食塩水 100g を加えて、下記の６種の注腸液を調製する。

それぞれ、順に以下の注腸液と命名する。

３g 注腸液、５g 注腸液、７g 注腸液、９g 注腸液、11g 注腸液、13g 注腸液

2）投与スケジュール

１週間に１回、連続６週間、計６回、投与する。

１週目に３g 注腸液を投与し、続いて、２週目：５g 注腸液、３週目：７g 注腸液、４週目：９g 注腸液、5 週目：11g 注腸液、６週目：13g 注腸液、と順に投与量を上げながら投与する。

3）投与ルート

注腸投与である。

7.1.2. 投与量の設定根拠

1）初期投与量（細菌数）の設定

上記 7.1.1 の項で記載のとおり、初期投与量は原液３g として設定した。

2.5.4.3.の項 4)に記載したように、SHIN-1 原液中の細菌数は下記の通りである。

＊SHIN-1 原液中の細菌数：100～300 個/μl（原液を 1000 倍に希釈した時の細菌数）

＊したがって、上記初期投与量（3g）は、細菌数として 3×10^8～9×10^8個である。

2）投与量設定の根拠

初期設定量はこれまでの経験（31）に基づいて、設定したものである。

徐々に投与量を上げていく方式をとった理由は、幼児が他人由来の細菌液を受け入れやすくし（2.5.4.4.を参照）、それによって細菌の定着を促すようにするためである。

3） 本研究と先行研究との投与量の比較

一方、下記２つの先行研究においては、下記の投与方法・投与量が採用されている。

【アリゾナ大学グループの投与量・投与法】(13)

1. バンコマイシン投与：2週間
2. MoviPrep（高濃度ポリエチレングリコール電解質溶液）：1回投与
3. FMT 施行：
   ・菌数：2.5×10^{12}/1日から成る糞便溶液を2日間で2回注腸投与する。
   ・続く 62 日間、カプセルで毎日連続経口投与が行われている。
   1回の投与量：菌数として 2.5×10^{9}
4. Prilosec(プロトンポンプ阻害薬)投与：胃中での細菌の分解を避けるために、カプセル投与に合わせて 62 日間連続投与が行われている。

【中国・第三軍医大学グループの投与量・投与法】(14)

1. 2 リットル の GOLYTELY (高濃度ポリエチレングリコール電解質溶液)を移植前日に飲む
2. 生理食塩水を用いる FMT：菌数：2×10^{12} の糞便溶液を週1回、4週間投与する。

上記の先行研究と比べて明らかなように、当医療機関で実施する「SHIN-1 を用いる FMT 法」は、以下の特徴を有するものである。

＊先行研究に比べて、投与量（投与菌数）は、はるかに小さく、約 1000 分の 1 である。
＊さらに、先行研究のように、移植前に、バンコマイシンの投与や腸管洗浄剤や胃酸分泌抑制薬の投与を必要としない。

本研究では、当医療機関で実施する「SHIN-1 を用いる新規 FMT 法」が、先行研究の FMT 法と比べて、上記のような優位性を持つ方法として、有用であることを明らかにしたい。

7.2. 併用薬・併用療法

本臨床研究治験中に他の疾患に罹患した場合は、併用薬・併用療法により、その治療を行う。この場合には、被験者を本研究から除外し、解析対象とはしない。ただし、研究責任医師及び効果安全性評価委員会が、この治療が本臨床研究の結果に影響を与えないと判断した場合は、その旨を明記し、本研究からは除外せず、解析対象とする。

7.3. 併用禁止薬・併用禁止療法

7.2 の項に記載した併用薬・併用療法の場合と同様に、併用禁止薬・併用禁止療法に関しても、研究責任医師及び効果安全性評価委員会が判断するものとする。

8. 時点ごとの観察、検査及び評価

研究責任医師は、以下の観察・検査スケジュールに従って、データを収集する。
詳細は、表1．スタディーカレンダーに示した。
研究対象者の検査・観察・評価は原則として同一の研究責任医師が実施する。

8.1. 観察・検査スケジュール

8.1.1. 前観察期

FMT 施行までの間に、選択基準及び除外基準の判定に必要な検査を実施し、適格であると判断された研究対象者を登録する。

・小児神経専門医、精神神経学会認定専門医、児童青年精神医学会認定医、或いは小児精神神経学会認定医によって「自閉スペクトラム症(ASD)と診断」された診断証明書の確認
・16S rRNA 遺伝子解析(糞便検査)
・臨床所見（診察）、身長、体重、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・研究対象者の背景
・併存疾患・既存疾患の確認
・本臨床研究に対する同意取得
・登録
・SHIN-1 投与開始前に行う：
SRS-2、SSP、Gazefinder、GSRS、BS スコア、PHQ-4

8.1.2. SHIN-1 投与開始時（診察 1）

・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・SHIN-1 含有注腸液投与
・有害事象の確認

8.1.3. 2, 3, 4, 5, 6 の各週（診察 2, 3, 4, 5, 6）

・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・SHIN-1 含有注腸液投与
・投与 6 回後に、SRS-2、SSP、GSRS, BS スコア、PHQ-4、
・有害事象の確認

8.1.4. 8 週目（診察 7）

・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・16S rRNA 遺伝子解析(糞便検査)
・有害事象の確認

8.1.5. 10 週目

・SRS-2、GSRS、BS スコア、PHQ-4
・有害事象の確認（メールや電話で報告）

8.1.6. 14 週目

・SRS-2、GSRS、BS スコア、PHQ-4
・有害事象の確認（メールや電話で報告）

8.1.7. 18 週目（診察 8）

・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・SRS-2、GSRS、BS スコア、PHQ-4
・有害事象の確認

8.1.8. 30 週目（診察 9）
・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・身長、体重：必要に応じて実施する
・SRS-2、SSP、GSRS、BS スコア、PHQ-4
・Gazefinder、16S rRNA 遺伝子解析(糞便検査)
・有害事象の確認

8.1.9. 中止時
・臨床所見（診察）、血圧、体温、聴診、脈拍、SpO_2
・身長、体重：必要に応じて実施する
・Gazefinder：必要に応じて実施する
・SRS-2、SSP、GSRS 、BS スコア、PHQ-4：必要に応じて実施する

8.2. スタディーカレンダー

前項をまとめ、下記のとおり「スタディーカレンダー（表1）」とした。

表1．スタディーカレンダー

期間	前観察	治療（週）						後観察(週)								中止時
		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	18	22	26	30	随時
医療機関 診療　【注2、3】	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
有害事象		←→														
①ASD診断証明	●															
②問診票	○							○							○	
③研究対象者の背景	●															
④臨床所見（診察）	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑤身長・体重	●															○
⑥血圧・体温・聴診	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑦脈拍、SpO_2	●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●
⑧研究対象者の背景	●															
⑨併存疾患・既存疾患確認	●															
⑩本臨床研究に対する同意取得	●															
登録　【注1】	●															
SHIN-1含有注腸液投与　【注3】		●	●	●	●	●	●									
主要評価項目																
SRS-2　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
副次評価項目																
SSP　【注4】	○						○								○	▲
Gazefinder　【注5】	●														●	▲
GSRS　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
BSスコア　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
PHQ-4　【注4】	○						○		○		○	○			○	▲
探索的評価項目																
16S rRNA遺伝子解析【注6】	○							○							○	
オンラインダイアリー　【注7】	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	

脚注：

●：医療機関必須項目　○：自宅必須項目　▲：必要に応じて実施する項目

灰色塗り潰し部分：治療期間

【注1】項目①～⑩完了後、選択基準・除外基準に合致していることを確認の上、研究対象者として登録とする。

【注2】前観察期、8週、18週、及び30週は診察のみ行う。

【注3】研究対象者が、都合により指定された週に、診療を受けることができない場合は、前週または次週の早い曜日 に診療を受ける。この場合には、その週に、2回診療を受けることとする。

【注4】SRS-2・SSP・GSRS・PHQ-4・BSスコアは、代諾者が自宅で行う評価項目である。

【注5】Gazefinderは、医療機関で実施する評価項目である。

【注6】16S rRNA遺伝子解析は、株式会社ジー・キューブに委託し実施するものである。

【注7】オンラインダイアリーは、代諾者が自宅で行う記録である。

9. 観察・検査及び評価の手順

9.1. 同意取得

研究責任医師は、臨床研究の対象となる者が臨床研究に参加する前に、その代諾者に説明文書を用いて十分に説明し、参加について自由意思による同意を得る。また、臨床研究の目的及び意義を明確に説明し、臨床研究の方法及び期間を説明する。

研究責任医師は、臨床研究の対象者となる者が臨床研究に参加する前に、研究対象者本人に本研究への参加について、文書、あるいは必要に応じてイラストや口頭で説明することにより同意を得る。また、その代諾者に説明文書を用いて十分に説明し、参加について自由意思による同意を得る。また、臨床研究の目的及び意義を明確に説明し、臨床研究の方法及び期間を説明する。

9.2. 登録

9.2.1. 登録

研究責任医師は、次の手順に従い研究対象者を登録する。

1　研究責任医師又は研究協力者は、本人と代諾者の同意を取得した研究対象者について、Web 登録システムに必要事項を入力し、登録する。
2　研究責任医師又は研究協力者は、Web 登録システム上で、登録判定結果及び当該研究対象者を確認する。
3　研究責任医師は、本登録後に当該研究対象者に対して治療を開始する。
4　Web 登録システムは、ログ管理機能を持つキントーンを利用する。

9.2.2. 登録手順に関する問い合わせ先

臨床研究事務局：06-6356-2220　FAX：06-6777-2204 (平日 10 時～18 時)
E-mail：rinshokenkyu.jimukyoku@gmail.com（3 営業日以内にお返事いたします）
受付時間：月曜日から金曜日　10:00～18:00（土曜・日曜・祝日、年末年始を除く）

9.3. 試験薬の投与状況

試験薬の投与開始日、投与終了日、休薬、休薬理由、休薬日数を確認する。

9.4. 研究対象者の背景

以下の調査・評価項目を確認する。

・研究対象者識別コード
・同意取得年月日
・生年月日
・性別
・重症度
・代諾者が持参した診断書に記載された事項を転記する
・家族歴
・生活歴
・ASD に対する前治療

9.5. 併存疾患

同意取得時点で ASD に併存している疾患を確認する。

9.6. 既往疾患

同意取得日より過去 2 年間に治療し、現在は治癒又は定期的な治療の必要がない程度に寛解している疾患について確認する。

9.7. 臨床所見（診察）

身長・体重・体温・血圧・脈拍、SpO_2・診察（聴診含む）などのバイタルチェックを行う。
ASD に基因する症状以外の症状・症候を確認する。

9.8. 身長・体重

各実施医療機関の外来又は病棟に設置した身長計又は体重計にて身長、体重を測定する。

・身長：m 表記（小数点第 3 位以下四捨五入）
・体重：kg 表記（小数点第 2 位以下四捨五入）
※身長と体重から統計解析時に BMI を算出する。

9.9. 併用薬・併用治療

併存疾患の治療に用いた併用薬（薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由）及び併用治療（治療名、実施日、実施理由）を確認する。

9.10. 各種検査

9.10.1. SRS-2

SRS-2 とは、日常生活での行動観察から、自閉スペクトラム症（ASD）と関連する症状を測定する検査である。65 項目からなる 4 件法による質問紙で、代諾者が回答し、検査者が採点する。
これにより、ASD 重症度の変化量、及び中核症状の重症度の変化量を解析する。

9.10.2. GSRS

消化管症状を評価する 15 項目からなるアンケート。それには、酸逆流症状（2 項目）、腹痛（3 項目）、消化不良症状（4 項目）、下痢症状 （3 項目）および便秘症状（3 項目）が含まれる。これらのスコアの変化量による症状の解析を行う。

9.10.3. PHQ-4

「うつ病と不安の 4 項目の尺度」のうち、2 項目のうつ病尺度（PHQ-2）と 2 項目の不安尺度（GAD- 2）のそれぞれのスコアを組み合わせた評価によって、うつ病と不安の主要な症状/兆候の解析を行う。

9.10.4. SSP

SSP は、触覚過敏性，味覚・嗅覚過敏性，動きへの過敏性，低反応・感覚探求，聴覚フィルタリング，低活動・弱さ，及び視覚・聴覚過敏性の 7 つの項目のスコアとその合計点から、感覚症状（感覚過敏、感覚鈍麻、及び低反応・感覚探求）の FMT 施行前後における変化量の解析を行う。

以上の、SRS-2、GSRS 、PHQ-4、SSP は、代諾者がチェックシートに記載する。

9.10.5. Gazefinder

本検査は、Gazefinder による特定のエリアへの注視率の評価によって、FMT 施行前後における、ASD 重症度の変化量を解析するものである。2 分程度の動画を見て、どこを見ていたか、ものの見方の傾向を簡単に知ることができる検査であり、ASD 児が画面を見るだけで、負担が少ない。実施医療機関にて計測する。

9.10.6. BS スコア

BS スコアは、大便を、その形状、色、及び硬さによって、7 段階に分類する指標であり、便秘や下痢の診断項目の一つとして用いられている。BS スコア「1 から 2」を「便秘の便」、「3 から 5」を「正常の便」、及び「6 から 7」を「下痢の便」と区分けされている。

これによって、便秘・下痢の変化の程度を評価する。

なお、BS スコアは、代諾者がオンラインで回答する。

9.10.7. 16S rRNA 遺伝子解析

遺伝子解析によって腸内細菌叢の構成を解析する（測定は株式会社ジー・キューブに委託）

9.11. 研究対象者ごとの中止及び終了の基準

9.11.1. 研究対象者ごとの中止

研究責任医師は、研究対象者の登録後に以下の事項に該当することが判明した場合、当該研究対象者に対する研究を中止する。

（1）有害事象が発現し、本研究の継続により研究対象者の健康に容認できないリスクが生じると研究責任医師が判断した場合。

（2）研究対象者または代諾者から、研究中止の申し出があった場合。

（3）併用薬・併用療法を使用した場合、但し、研究責任医師及び効果安全性評価委員会が本研究の結果に影響を与えないと判断する場合は中止しない。

（4）研究対象者として不適切であることが判明した場合。

（5）研究対象者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合。

（6）その他、研究責任医師が介入を中止すべきであると判断した場合。

9.11.2. 研究対象者ごとの中止の手順

研究責任医師は、中止基準に該当することが判明した場合には、ただちにその旨を研究対象者および代諾者に説明し、必要に応じ代替治療等の処置を講じる。

研究責任医師は、本研究で計画されている観察・検査・評価を可能な範囲で実施し、中止理由とともにその結果を症例報告書に入力する。

9.11.3. 研究対象者ごとの終了

本研究計画書に記載したすべての観察・検査・評価が完了することをもって、当該研究対象者の試験を終了とする。

10. 有害事象

10.1. 有害事象の定義

有害事象とは、研究対象者に生じた、あらゆる好ましくない或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、本研究との因果関係の有無は問わない。研究開始前から認められ、投与後にその症状が増悪した場合も有害事象として扱う。

10.2. 有害事象の収集期間

有害事象の収集は、SHIN-1 の投与開始日より開始し、30 週まで継続して実施する。SHIN-1 の投与中止した場合。

10.3. 有害事象の判定

10.3.1. 自覚症状及び他覚所見の確認

研究責任医師は、他覚症状に加えて、代諾者から、研究対象者の自覚症状の発現の有無を確認する。

10.4. 有害事象の評価

研究責任医師は、収集期間中に観察された有害事象について以下を症例報告書に入力する。有害事象が複数観察された場合には、事象ごとに入力する。

（1）有害事象名
（2）発現日
（3）重症度
（4）重篤性（非重篤、重篤）
（4）研究との因果関係
（5）処置
（6）転帰日
（7）転帰

10.4.1. 有害事象名

各事象を診断名で記載する。その診断名に随伴する徴候（臨床検査値の異常、心電図の異常所見を含む）及び症状は別の有害事象としては記載しない。診断名が不明な場合は、適宜、その徴候又は症状を有害事象として記載する。

10.4.2. 発現日

有害事象の発現日を以下の規準で判断する。

有害事象	発現日
徴候、症状、疾患（診断名）の場合	研究対象者又は研究責任医師が最初に有害事象の徴候、症状に気付いた日を記載する
無症候性の疾患の場合	診断のために検査が実施され、診断が確定した日を記載する 検査所見から陳旧性の所見が見られる場合や、発生時期がおおよそ推定できる場合でも、診断が確定した日を記載する
併存疾患の悪化の場合	研究対象者又は研究責任医師が最初に疾患、症状の悪化に気付いた日を記載する
本研究の対象となる医薬品等を適用開始後の検査で異常となった場合	臨床的に問題があると判断される検査値異常が認められた検査日を記載する
本研究の対象となる医薬品等を適用開始する時点の検査で異常が見られ、その後の検査で悪化した場合	検査値の推移より医学的判断で明らかな上昇、低下、増加、減少が認められた検査日を記載する

10.4.3. 重症度

軽　度	一過性で容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度のもの
高　度	通常の活動を不可能にする程度のもの

10.4.4. 重篤性

有害事象の重症度に関わらず、次のいずれかに該当するものを重篤と判定する。

（1）死亡

（2）死亡につながるおそれ

（3）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長

（4）障害

（5）障害につながるおそれ

（6）上記に準じて重篤

（7）後世代における先天性の疾病又は異常

10.4.5. 研究との因果関係

本研究の実施と有害事象との因果関係を次のように分類する。なお、因果関係なしと判定した場

合は、判定理由を症例報告書に入力する。

関連あり	時間的に明白な相関関係（適用中止後の経過を含む）がある。又は、原疾患、併存疾患、併用薬・併用療法等の他要因も推定されるが、本研究の SHIN-1 の適用による可能性も考えられる有害事象
関連なし	本研究の SHIN-1 の適用との時間的に明白な相関関係がない。又は、疾患、併存疾患、併用薬・併用療法等の他要因によると十分に考えられる有害事象

10.4.6. 転帰日

有害事象の転帰を判定した日とする。転帰が「死亡」の場合には、死亡日とする。

10.4.7. 転帰

有害事象の転帰を次のように分類する

区分	判断規準
回復	・症状、所見の消失又は回復 ・検査値の正常化又は投与前の検査値への回復
軽快	・症状、所見がほぼ消失 ・検査値の改善が認められたが、正常化又は投与前の検査値に回復していない ・当該有害事象が直接の死因でない死亡例で、当該有害事象が軽快のまま死亡
未回復	・症状、所見や検査値に変化がない ・観察できた期間の最後の日の症状、所見や検査値が発現時の重症度より悪化 ・不可逆性の先天異常 ・当該有害事象が直接の死因でない死亡例で、当該有害事象が未回復のまま死亡
回復したが後遺症あり	・日常生活に支障をきたす程度の機能不全が残った
死亡	・死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められた「直接の関連性が認められた」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことをさす ・同一症例で見られた直接の死因ではないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、死亡としない
不明	・発現日以降の経過が、転院、転居等により本研究計画書に記載されている追跡が不可能となった

10.5. 有害事象が発現した場合の措置

10.5.1. 研究対象者への処置

有害事象の発現に際しては、研究責任医師が適切な救急処置を施し、研究対象者の安全の確保に留意し、必要に応じ専門医師による診断・治療を受けさせることにより解決及び原因究明に努める。

10.5.2. 有害事象の追跡調査

研究期間中に発現した有害事象は回復するか、又は臨床上必要がないと判断されるまで、可能な限り追跡する。入院あるいは外来、外来の場合の通院頻度及び検査項目等の方法は、該当する有害事象の種類及び程度により、研究責任医師が決定する。

10.5.3. 糞便微生物製剤（SHIN-1）提供企業への報告

菌血症、特に頻呼吸や悪寒戦慄，持続性の発熱，感覚異常，低血圧、消化管症状（腹痛，悪心，嘔吐，下痢）など、敗血症または敗血症性ショックを示唆する症状が出た場合、あるいはその他の有害事象が出た場合には、研究責任医師は、該事象を知り得てから 24 時間以内に SHIN-1 原液の提供者であるシンバイオシス株式会社に報告する。報告にあたっては、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

10.6. 本研究で予想される有害事象

FMT による有害事象は、2.5.4.1.の項で記載した通りである。
国内では、重大な有害事象は報告されていないが、米国では、下記の通り、FDA から有害事象が報告されている（2.5.4.1.及び 2.5.4.2.の項を参照）。

FMT の安全性に関しては、便ドナーの適格性の確認が十分なされているかが課題として、挙げられている（2.5.4.1.及び 2.5.4.2.の項を参照）。最も配慮すべき点として、重篤な感染症をもたらす可能性があることが指摘されている。
FDA は、FMT を用いた臨床開発での感染症発症リスクを回避するために中央採取方式の FMT を用いることについてはかなり否定的であり、ウイルスや特定の微生物についてドナーの個別の検査や定期的な検査を推奨している（引用文献 48 にも記載されている）。また、多くの施設において、新鮮便が用いられているが、その安全性をどの時点で行ったかの問題が残るとの指摘もされている。

シンバイオシス株式会社及び本臨床研究にも参加する医師等は、上記 2.5.4.項で詳細に記載した下記の手順を踏み、徹底した安全性確認を行う。

1) 原料となる水素ナノバブル水の安全性の確保
2) 6 名程度に限定した糞便提供者の健康状態の確認
3) ドナー便の安全性の確認
4) 糞便液状製剤の安全性の確認
5) ゴム状の細い(直径：6.5mm）チューブを使った注腸投与

本臨床研究にも参加する医師等は、2.5.3.2.で記載のとおり、自由診療の下で、ASD 児（14 例）に対して新規 FMT を施行したが、１症例において疲れ・便秘の有害事象が認められたが、それらは軽微で一時的であった。

なお、本臨床研究に参加する医療機関においては、2022 年 4 月以降、自由診療の下で SHIN-1 含有注腸液を用いた FMT を、各種疾患（約 50 症例）に対して実施してきた。

これらの症例のうち、いくつかの症例において、腹痛、便秘、下痢、発熱、等の有害事象が観察されたが、いずれの事象も軽度であり、一時的なものであった。

11. 疾病等

11.1. 疾病等の定義

疾病等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

11.2. 重篤な疾病等の認定臨床研究審査委員会への報告手順

以下の 1．から 3．の報告対象となる疾病等が発生した場合は、研究責任医師が実施医療機関の管理者である場合は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に、研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の研究責任医師にその旨を情報提供する。研究責任医師が実施医療機関の管理者でない場合は、研究責任医師は、それぞれに定める期間内に、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知し、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の研究責任医師にその旨を情報提供する。

1．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの：7 日
　イ．死亡
　ロ．死亡につながる恐れのある疾病等
2．次に掲げる事項：15 日
　イ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの（1 に掲げるものを除く）
　　（１）死亡
　　（２）死亡につながる恐れのある疾病等
　ロ．次のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの
　　（１）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
　　（２）障害
　　（３）障害につながるおそれのある疾病等
　　（４）（１）から（３）まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
　　（５）後世代における先天性の疾病又は異常
3．本研究の実施によるものと疑われるもの（上記 1 及び 2 以外）：法第十七条第一項の規定による認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき

●認定臨床研究審査委員会への報告対象となる疾病等

疾病等	予測できないもの	予測できるもの
a. 死亡	7 日	15 日
b. 死亡につながるおそれのある疾病等	7 日	15 日
c. 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	15 日	定期報告
d. 障害	15 日	定期報告
e. 障害につながるおそれのある疾病等	15 日	定期報告
f. c から e まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等	15 日	定期報告
g. 後世代における先天性の疾病又は異常	15 日	定期報告
h. その他の疾病等	定期報告	定期報告

研究責任医師は、転帰の変更等、疾病等の報告内容に変更が生じた場合、研究代表医師に通知し、研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告する。

11.3. 重篤な疾病等の厚生労働大臣への報告手順

研究代表医師は、11.2 項の 1 及び 2 のロの事項を知った時には、同項の表に定める期間内に、jRCT の疾病等報告画面より厚生労働大臣に報告する。

12. データマネジメント

12.1. データマネジメント手順書

データマネジメントに関する詳細な手順については、データマネジメント担当者が第 1 研究対象者の同意取得までにデータマネジメント計画書を作成する。

12.2. 症例報告書

研究責任医師は、同意を取得したすべての研究対象者について電子症例報告書システム(EDC システム）によって症例報告書を作成する。

データマネジメント担当者は、EDC システムの利用に際し、研究責任医師を対象にトレーニングを提供する。

EDC システムは本研究実施の際に収集された情報を収集するために使用される。

症例報告書の作成にあたっては、データを直接入力する。

症例報告書の変更又は修正は、変更又は修正前後の情報、変更又は修正者、変更又は修正日及びその理由を記録した監査証跡として記録される。

研究責任医師は症例報告書が正確かつ完全に作成されているかを確認し、症例報告書の該当箇所に署名（電子署名）する。研究責任医師は、症例報告書に入力された全データに関する正確性と信頼性について全責任を負う。

12.3. 症例報告書に直接入力されるデータ

以下は症例報告書に直接入力されたデータが原資料である。

・本研究の対象となる SHIN-1 と有害事象との因果関係、重篤性及び転帰
・研究責任医師のコメント
・研究対象者ごとの中止の理由

13. 統計的事項

13.1. 解析集団の定義

本研究では、解析対象集団として「最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）」及び「安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）」の 2 種類の解析対象集団を設ける。

FAS は、SHIN-1 含有注腸液を 1 回以上投与され、1 時点以上の観察、検査及び評価を実施した研究対象者と定義する。

SAS は、SHIN-1 含有注腸液を少なくとも 1 回以上投与された研究対象者と定義する。

なお、有効性評価項目に関しては、FAS のうち、有効性評価に影響を及ぼす併用薬・併用治療を使用していない研究対象者（効果安全性評価委員会にて判定する）での解析も実施する。

13.2. データの取り扱い

データの取扱いは以下のとおりとする。なお、統計解析担当責任者は研究代表医師と協議の上、データ固定前にすべての研究対象者に関するデータの解析上の取扱いを決定する。

13.2.1. 規定された許容範囲外の測定値の取扱い

各評価項目において、測定許容範囲から逸脱したデータに関しては、統計解析担当責任者が研究代表医師及びデータマネジメント担当者と協議の上でその採否を決定する。なお、該当範囲内に複数のデータが存在する場合には、規定評価日との日数差の絶対値を算出し、絶対値が最小のものをその評価時期のデータとして採用する。なお、絶対値が同じ場合には個別（評価項目別）に検討する。追跡調査のデータは本取扱いの対象外とする。

13.2.2. 外れ値の取扱い

外れ値の取扱いは解析前に検討し決定する。変数によっては、適当な変数変換、又は外れ値に大きく影響されない統計手法の適用を検討する。

13.2.3. 欠測値の取扱い

欠測したデータについては補完しない。

13.3. 解析方法

13.3.1. 研究対象者の背景

解析項目　　：研究対象者の背景
解析対象集団：FAS、SAS
解析方法　　：人口統計学的及びその他の特性について、記述統計量を用いて要約する。

連続変数については研究対象者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。カテゴリ変数については研究対象者数、頻度及び割合を算出する。

13.3.2. SHIN-1 の投与の状況

解析項目　　：試験薬投与の状況
解析対象集団：FAS、SAS
解析方法　　：試験薬投与が行われた回数・期間、累積投与量、投与中止の場合の理由に関して要約する。

13.3.3. 主要評価項目

解析項目　　： SRS-2 重症度（総点）の移植前からの変化量。
この手法は、SHIN-1 含有注腸液の投与前後における、SRS-2 合計得点【5 つの下位尺度（社会的気づき、社会的認知、社会的コミュニケーション、社会的動機づけ、興味の限局と反復行動）」から成る全 65 項目の合計点（範囲 0 ～ 195 点）】の変化量を解析するものである。
解析対象集団：FAS
解析方法　　：投与前後における SRS-2 合計得点に対して対応のある t 検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

13.3.4. 副次評価項目

1. 解析項目　　：Gazefinder 注視率スコア（目・口・模様）
特定のエリアへの注視率によって、FMT 施行前後における ASD 重症度の変化量を解析する。
解析対象集団：FAS
解析方法　　：投与前後における Gazefinder 注視率スコア（目・口・模様）に対して対応のある t 検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

2. 解析項目　　：PHQ- 4 合計得点
「うつ病と不安の 4 項目の尺度」から成る。2 項目のうつ病尺度（PHQ-2 ）と 2 項目の不安尺度（GAD-2） のそれぞれのスコアを組み合わせた評価によって、うつ病と不安の主要な症状/兆候の 、FMT 施行前後における変化量を解析する。
解析対象集団：FAS
解析方法　　：投与前後における PHQ-4 合計得点に対して対応のある t 検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

3. 解析項目　　：GSRS 合計得点
消化管症状を評価する 15 項目からなるアンケートである（26-29）。これには、酸逆流症状（2 項目）、腹痛（3 項目）、消化不良症状（4 項目）、下痢症状 （3 項目）および便秘症状（3 項目）が含まれる。これらのスコアによって、 FMT 施

行前後における消化管症状の変化量を評価する。

解析対象集団：FAS

解析方法　　：投与前後における GSRS 合計得点に対して対応のある t 検定もしくはウィルコクスンの符号順位検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

4 . 解析項目　　：BS スコア

BS スコアは、大便を、その形状、色、及び硬さによって、7 段階に分類する指標であり、便秘や下痢の診断項目の一つとして用いられている。BS スコア「1 から 2」を「便秘の便」、「3 から 5」を「正常の便」、及び「6 から 7」を「下痢の便」と区分けされている。

本臨床研究では、「FMT 施行前後における BS スコア」から「正常便 BS スコア 4 」を差し引いた「数値の絶対値」の変化によって、便秘・下痢の変化の程度を評価する。

解析対象集団：FAS

解析方法　　：投与前後における上記「数値の絶対値」に対して対応のある t 検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

5 . 解析項目　　：SSP の各項目スコアと合計点

SSP は、触覚過敏性，味覚・嗅覚過敏性，動きへの過敏性，低反応・感覚探求，聴覚フィルタリング，低活動・弱さ，及び視覚・聴覚過敏性の 7 つの項目のスコアとその合計点から、解析を行う。

解析対象集団：FAS

解析方法　　： 投与前後における SSP の 7 項目及び合計得点に対して対応のある t 検定もしくはウィルコクスンの符号順位検定を行い、p 値が 0.05 を下回る場合を有意と判断する。

13.3.5. 探索的評価項目

解析項目：16S rRNA 遺伝子解析によって、「以下の属レベルの菌の分布」を解析する。

＜菌の種類＞

Enterobacterales、Fusobacterium、C. cluster XIX、C. cluster XVIII、C. cluster XV、C. cluster 、 C. cluster 、 C. cluster XIVab 、 C. cluster 、 C. cluster 、 C. cluster Blautia 、 Equolifaciens、Prevotella、Bacteroides、Akkermansia、Lactobacillales、Bifidobacterium、Others

解析例の一例を図 4 に示した。

解析対象集団：FAS

解析方法　　：FMT 施行前後における、ASD 児腸内細菌叢の構成の変化を解析する。これにより、ASD に特徴的な細菌叢構成を明らかにするための検討を行う。

13.3.6. 有害事象

解析項目　　：有害事象
解析対象集団：SAS
解析方法　　：研究対象者ごとの有害事象の一覧（事象名、発現日、転帰日、持続期間、転帰、重症度、重篤性、対象とする医薬品との因果関係）を割付群別に示す。
また，有害事象の事象別、重症度別に発現例数、発現件数及び発現割合を割付群別に集計する。重症度別集計においては、Grade の一番大きい 1 件を採用する。
持続期間は「転帰日－発現日＋1」（単位は日）と定義する。
なお、対象とする医薬品との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象についても同様の集計を行う。

13.4. 中間解析及び早期中止に関する基準

本研究では中間解析は実施しない。

13.5. 統計解析計画の変更

研究代表医師は、本研究開始後に解析の変更や追加が生じた場合、その妥当性及び本研究の評価への影響を検討し、統計解析担当責任者と協議し、研究計画書を改訂し、解析計画の変更に至った経緯を本研究の総括報告書において説明する。

13.6. 計画する研究対象者数及びその設定根拠

上記の 4.2 の項に記載のとおり。

14. 品質管理及び品質保証

14.1. 品質管理方針

本研究は臨床研究法及び同法施行規則を遵守して実施する。したがって、これらの法令が要求する事項を満たすよう品質管理方針を定める。

14.2. 品質目標

臨床研究法により要求される文書を確実に作成、保管するとともに、研究対象者の保護に関する事項を遵守する。主要評価項目が解析できる研究対象者数として 15%の脱落（逸脱を含む）を許容する。

14.3. モニタリング

研究代表医師は、臨床研究に対する信頼性の確保及び臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究が適正に行われていることを確保するため、本研究の進捗状況並びに本研究が法規則及び研究計画書に従って行われているかどうかについて、モニタリング担当者を指名し、モニタリング手順書を作成したうえでモニタリングを実施させる。
モニタリング担当者は、モニタリング手順書に従いモニタリングを実施し、その記録（モニタリング報告書）を作成する。研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、モニタリング担当者が、

原資料を閲覧できることを保証する。

14.4. 監査

監査は行わない。

14.5. 規制当局等による調査への対応

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会又はその指名する者並びに厚生労働大臣又はその指名する者が調査を要求した場合にはそれを受け入れ、原資料及びその他必要な資料を閲覧できることを保証する。

14.6. 不適合

14.6.1. 不適合の定義

不適合とは、臨床研究法施行規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。不適合を管理するにあたっては、以下の手順に基づき、対応する。

14.6.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の研究対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

研究代表医師は、これらもしくは、その他自身が重大な不適合と判断した事例を知り得た時は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない。

14.6.3. 不適合の管理手順

研究責任医師は、本研究において判明した不適合をすべて記録する。

研究責任医師が実施医療機関の管理者である場合は、次に掲げる事項を知ったときは、速やかに、研究代表医師に通知する。また、研究責任医師が実施医療機関の管理者でない場合は、研究責任医師は、先ず、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。

研究代表医師は、不適合の発生について速やかに他の研究責任医師に情報提供するとともに、不適合の発生状況及びその後の対応について、認定臨床研究審査委員会に定期報告する。

15. 倫理的配慮

15.1. 遵守すべき諸規則

本研究はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に則り、臨床研究法、同法施行規則及びその他関連通知に従って実施する。研究責任医師は、本研究計画書を遵守してプロトコル治療を実施する。

15.2. 認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者の承認

本研究を実施することの適否について認定臨床研究審査委員会が審査し承認を得て、実施医療機関の管理者による承認を得た後、jRCT 公表後に実施する。

15.3. 本研究における研究対象者の費用負担

（1）SHIN-1 含有注腸液は、シンバイオシス株式会社から無償提供される。また、臨床研究中の治療費は医師が負担するため、研究対象者が臨床研究中に金銭的負担をすることはない。

（2）研究対象者に対する謝金等の支払いは行わない。また、交通費、宿泊費などは、研究対象者の負担とする。

15.4. 同意説明文書及び代諾者の同意

15.4.1. 同意取得手順

研究責任医師は、研究対象者本人（以下、本人）と代諾者の同意を得るに際し、同意説明文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

研究責任医師は、本研究に関して認定臨床研究審査委員会で承認された同意説明文書に基づいて本人と代諾者に説明し、十分に考える時間を本人と代諾者に与え、本人と代諾者が本研究の内容を十分に理解したことを確認したうえで、本研究への参加を依頼する。

本人と代諾者が同意した場合には、所定の同意書を用いて本人と代諾者による署名を取得する。

研究責任医師は、当該同意書に同意に関する説明を実施した医師の氏名、説明日及び同意取得日の記載があることを確認する。

本人と代諾者は、本研究の参加について同意した後であっても、いつでも本人と代諾者の自由意志で同意を撤回することができる。同意を撤回する場合には、本人と代諾者は所定の同意撤回書に署名して、研究責任医師に提出する。

同意書、同意撤回書のコピーを代諾者に手渡し、原本を研究責任医師が保管する。同意書、同意撤回書の原本は実施医療機関で定められた方法で適切に保管する。

研究責任医師は、すでに同意を取得している本人と代諾者の研究参加の意思に影響を与えるような情報に関して同意説明文書を改訂した場合は、認定臨床研究審査委員会で審査を受け承認された同意説明文書（改訂版）を用いて、本人と代諾者に説明し再同意取得をする。

15.4.2. 同意説明文書に記載すべき事項

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

① 研究の名称及び当該研究の実施について、実施医療機関の管理者の承認を受けていること及び厚生労働大臣に実施計画を提出していること
② 実施医療機関の名称及び研究責任医師の氏名及び職名（共同研究機関の名称及び研究責任医師の氏名を含む）
③ 本研究の目的及び意義
④ 本研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び期間
⑤ 研究対象者として選定された理由
⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
⑦ 本研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
⑧ 本研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

⑨ 本研究に関する情報公開の方法
⑩代諾者の同意 等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び本研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
⑪ 個人情報等の取扱い（特定の個人を識別することができないようにする場合にはその方法を含む）
⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
⑬ 本研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等、苦情及び問合せへの対応
⑮ 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
⑯ 他の治療方法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益に関する事項
⑰ 本研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
⑱ 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
⑲ その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

15.4.3. 本人と代諾者等からの同意取得

本研究の対象疾患は、小児の段階で発症することから、上記 2.5.の項において記載した小規模の臨床研究と同様、研究対象者の年齢は、5 歳から 12 歳の小児とした。したがって、本人と代諾者の同意を取得し、同意に関する記録とともに代諾者と研究対象者との関係を示す記録を残す。

15.4.4. インフォームド・アセント

上記のように、研究対象者の年齢が 5 歳から 12 歳の小児であることから、小児にも理解できる説明文書を作成し、可能な限り研究対象者本人からインフォームド・アセントを取得する。
ただし、本人が署名することが困難な場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取った場合には、代諾者が本人からアセントを取ったことを同意書に記載する。

15.5. 研究対象者からの相談窓口

研究対象者及びその代諾者からの質問は、研究責任医師が対応する。

15.6. 研究対象者の予想される利益及び不利益

15.6.1. 予想される利益

直接的な利益はない。

15.6.2. 予想される不利益

通常診療に比べて来院頻度が増加するため、通院時間や交通費が増える可能性がある。
SHIN-1 含有注腸液の投与により、上記 2.5.3.の項において記載した小規模（14 症例）の診療では、１症例において疲れ・便秘の有害事象が認められたが、それらは軽微で一時的であった。

しかし、症例数を 31 例まで増やした場合、10.6 に記載した有害事象の出現の可能性は否定できない。

15.6.3. 利益と不利益の総合評価及び不利益を最小化する対策

不利益を最小限にするため、投与期間中は、診察時及び電話やメールで、有害事象等の兆候を調査する。なお、本研究に参加する研究対象者の代諾者に事前に十分に説明したうえで、その意思を確認する。

15.7. 研究対象者の秘密保持（個人情報の保護）

本研究の実施に係る生データ類及び同意書等を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。本研究では患者を登録する際に、研究対象者識別コードを付与する。研究対象者識別コードは、イニシャルやカルテ ID 等のような特定の個人を識別できる情報とは無関係の数字記号等で構成され、症例報告書等の本研究に関する書類を作成する際には研究対象者識別コードを使用することで特定の個人を識別することができないようにする。研究責任医師は、研究対象者の氏名等の個人情報が外部に漏洩することがないよう対応表等の保管管理を厳重に行う。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 健康被害に対する補償

研究責任医師及び実施医療機関は、本研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合には、研究対象者がただちに適切な診断、治療及び必要な措置を受けることができるよう医療の提供その他必要な措置を講じる。提供する治療には健康保険を適用する。

研究代表医師は、研究対象者の健康被害を補償するため、以下の補償内容を有する臨床研究保険（補償保険）に加入し、臨床研究保険（補償保険）の支払条件に従って補償を行う。

（１） 研究対象者の死亡又は後遺障害に対する補償金

（２） 研究対象者の健康被害の治療のために要する医療費・医療手当。ただし、この場合の治療には健康保険を適用し、補償は研究対象者の治療費の自己負担額及び治療費以外の費用負担に対する医療手当とする。

研究責任医師は、同意説明文書に健康被害発生時には補償が受けられる旨を記載し、また、補償の概要を示した文書を作成し、同意説明時に代諾者へ提供する。

17. 臨床研究全体の中止又は終了

17.1. 中止の基準

研究代表医師は、下記に該当する場合、必要に応じて研究を中止又は中断する。

（１）予想される有害事象（疾病等）又は不具合等が計画時の想定を著しく超える場合等、研究対象者の安全性又は本研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある新たな重大な情報を入手した場合

（２）研究対象者の登録が計画と比較して著しく遅い場合等、目標とする研究対象者数を達成することが極めて困難であると判断される場合

（3）認定臨床研究審査委員会から本研究を中止すべき旨の意見を受けた場合
（4）その他、本研究の中止又は中断を必要とする状況が発生した場合

17.2. 中止の手順

研究代表医師は、中止基準に該当することが判明し、本研究全体の中止を決定した場合、速やかに研究責任医師に通知する。
研究責任医師は、研究対象者と代諾者に研究中止について説明し、可能な範囲で本研究において計画されている観察・検査・評価を実施するとともに必要に応じて代替治療等の医療上の処置を講じる。
研究代表医師は、本研究全体の中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、厚生労働大臣に届け出る。

17.3. 終了の基準

研究代表医師が、総括報告書の概要を jRCT　に記録することにより公表した日を本研究が終了した日とする。

18. 研究の情報公開及び結果公表

18.1. 研究の登録

本研究の実施に先立ち、jRCT に登録する。研究実施計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

18.2. 研究結果の公表

18.2.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は、主要評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日から原則として 1 年以内に主要評価項目報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、実施医療機関の管理者に提出する。認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 ヶ月以内に jRCT に記録することで公表する。

18.2.2. 総括報告書

研究代表医師は、すべての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日から原則として 1 年以内に総括報告書及びその概要を作成する。
総括報告書には少なくとも以下の事項を含めて作成する。
（1）臨床研究の対象者の背景情報（年齢、性別等）
（2）臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（対象者数の推移等）
（3）疾病等の発生状況のまとめ
（4）主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

研究代表医師は、総括報告書及びその概要について認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、実施医療機関の管理者に提出する。認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 月以内

に、当該総括報告書の概要、研究計画書及び統計解析計画書（作成した場合）を jRCT に記録することで公表する。

18.2.3. 学会等の公表

本研究から得られた成果について、速やかに学会発表や論文投稿による公表を行う。公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権や権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で公表する。学会発表者及び論文著者は、本研究への貢献度に基づき決定する。

19. 変更管理

19.1. 認定臨床研究審査委員会で承認された書類の変更

認定臨床研究審査委員会で承認された書類から変更が生じた場合は、変更申請書を認定臨床研究審査委員会に提出する。認定臨床研究審査委員会から意見が述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について実施医療機関の管理者に報告する。

19.2. 実施計画の変更

研究代表医師は、実施計画を変更（厚生労働省令で定める軽微な変更を除く。）するときは、当該実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、あらかじめ変更後の実施計画及び様式第二による届書を提出して行う。

19.3. 実施計画の軽微な変更

研究代表医師は、実施計画について、臨床研究法施行規則第四十二条に則り、軽微な変更をしたときは、その変更の日から 10 日以内に、その内容を、当該実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。

20. 利益相反

20.1. 本研究に関する資金源

SHIN-1 含有注腸液は、シンバイオシス株式会社から無償提供される。
本研究は医学的な視点から行われ、当該企業の利益や便宜をはかるものではない。

20.2. 利益相反管理

本研究は、各々の実施医療機関において事実確認を受けた上で、利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き適切な管理を行う。
本研究の利益相反状況は別紙１のとおり。

21. 認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に対する定期報告

研究責任医師は、特定臨床研究の実施状況について、次に掲げる事項について、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に報告する。

21.1. 認定臨床研究審査委員会に対する定期報告

21.1.1. 定期報告における報告事項

（１）本研究に参加した研究対象者の数
（２）本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
（３）本研究に係るこの省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応
（４）本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
（５）本研究に対する医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

21.1.2. 定期報告の時期

認定臨床研究審査委員会への定期報告は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、１年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内に行う。

21.2. 厚生労働大臣に対する定期報告

21.2.1. 定期報告における報告事項

（１）実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
（２）認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
（３）本研究に参加した研究対象者の数

21.2.2. 定期報告の時期

厚生労働大臣への定期報告は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して、1 ヶ月以内に行う。

22. 資料及び記録等の保管並びに廃棄方法

22.1. 原資料の保管

「原資料」とは、研究対象者に対する医薬品等の適用及び診療により得られた臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録やデータをいう。

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会及び規制当局又はその指名する者による調査又は監査のため、原資料及び本研究固有の文書を含む以下の資料を保管する。これらの資料には、研究対象者識別コードリスト、医療記録、署名・日付入り同意書原本、ASD 診断書、SRS-2 などの各種検査シート、症例報告書（写）、症例報告書の変更及び修正記録（写）等が該当する。

また、研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、保管すべき必須文書を、本研究の中止又は終了後 5 年が経過した日までの期間、保存する。

研究責任医師は上記の文書、記録等の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

22.2. 法で定める記録文書の保管

研究責任医師は、本研究の審議に関する記録及び資料等は、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう、本研究の中止又は終了後 5 年が経過した日までの期間、適切に保管する。本研究で

保管する文書は下記のとおり。

（1）研究対象者を特定する事項を記載した文書
（2）研究対象者に対する診療及び検査に関する事項を記載した文書
（3）本研究への参加に関する事項を記載した文書
（4）研究対象者への研究対象とした医薬品等の投与に関する事項を記載した文書
（5）認定臨床研究審査委員会から受領した本研究に関する審査意見業務に係る事項を記載した文書
（6）研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書
（7）総括報告書、その他の臨床研究法施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書（又は写し）
（8）モニタリングに関する文書
（9）上記（1）～（4）を除く原資料等
（10）本研究の実施に係る契約書
（11）本研究に用いる SHIN-1 の概要を記載した文書
（12）本研究の対象とした SHIN-1 を入手した記録（数量及び年月日）
（13）本研究の対象とした SHIN-1 を処分した記録（処分した場合）
（14）上記のほか本研究を実施するために必要な文書

なお、研究責任医師は、これらの記録の修正をする場合は、修正者の氏名及び修正した年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

22.3. 試料の保管

「試料」とは、本研究計画書に従って収集された ASD 児の糞便のことをいう。
ASD 児の糞便に関する 16Sr RNA 遺伝子解析を委託するジー・キューブ社は、測定終了後、契約にしたがって、残った糞便を医療廃棄物として適切に廃棄する。
別途「原便」は、20 年間、-80℃で保存する。

22.4. 試料・情報の二次利用について

本研究では、試料の二次利用は行わない。

22.5. 廃棄の手順及び方法

研究責任医師は、本研究において研究対象者から取得した試料及び情報、本研究の審議に関する記録及び資料を廃棄する場合は、特定の個人を識別することができないようにする等必要な措置をとる。
実施医療機関の管理者は、研究責任医師から保存すべき試料、情報、記録及び資料等について、その保存の必要がなくなったことを通知されるまで保存する。実施医療機関の管理者が研究責任医師である場合は、保存の必要がなくなるまで保存する。

23. 研究結果の帰属

本研究の結果の帰属については、SHIN-１の提供者であるシンバイオシス株式会社と研究代表医師の所属機関との契約に定める。本研究の終了後、SHIN-1 含有注腸液提供者であるシンバイオシス株式会社に対して臨床研究完了報告書を提出する。また、本研究で得られた情報を研究代表医師、研究責任医師、その他関係者が公表する場合は、別途締結する契約に従ってシンバイオシス株式会社の承諾を得るものとする。

24. 本研究で設置する委員会等

本研究の実施関係者から独立して、本研究の進捗、以下のような安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するために効果安全性評価委員会を設置する。

① 研究対象者の十分な安全性を確保すること

② 研究対象者への不利益な治療を継続しないこと

③ 研究の途中で十分な有効性評価が得られた場合には早期に研究全体を終了する等、 研究の適正な実施と研究対象者への負担を可能な限り軽減すること

④併用薬・併用療法が本研究の有効性評価に影響を与えるかどうか検討すること

研究代表医師は、本研究の領域における研究歴や業績、類似薬の開発経験、本臨床研究の実施関係者（研究責任医師等本研究に従事する者、認定臨床研究審査委員、実施医療機関の管理者等）との独立性を確保できること等を条件に、効果安全性評価委員会委員を選任する。

25. 実施体制

本臨床研究は、下記のとおり、多施設共同で実施するものである。

本臨床研究を適正に実施するための管理、及び実施支援を行うために、臨床研究事務局を設置するものとする。

事務局の具体的な業務内容は以下の通りである。

１）臨床研究の適正実施に関する管理

研究の相談事務、特定臨床研究運営委員会への臨床研究実施可否等の各種相談事務、研究責任医師から提出された申請資料の確認、jRCT 登録の報告、厚生労働大臣への報告、変更申請、定期報告、主要評価項目報告書の提出、総括報告書等の提出等の確認業務

２）臨床研究の実施支援

試験薬管理、プロジェクトマネジメント、統計解析、データ管理、モニタリング、安全性情報の管理等の支援

25.1. 研究代表医師

氏名	田中　善
所属	医療法人仁善会 田中クリニック
役職	理事長
所在地	〒544-0024 大阪府大阪市生野区生野西 2-3-8 電気館ビル 1 階
電話番号	06-6711-3770

25.2. 研究責任医師

別紙 2（実施医療機関及び研究責任医師一覧）参照

25.3. 統計解析担当責任者

氏名	嶋　秀明
所属	（一財）腸内フローラ移植臨床研究会
役職	技術顧問
所在地	〒534-0025 大阪府大阪市都島区片町 2-1-40-401
電話番号	06-6809-5296

25.4. 研究代表医師・研究責任医師以外の臨床研究を総括する者

氏名	片山泰一
所属	大阪大学大学院　連合小児発達学研究科　小児発達学専攻 分子生物遺伝学研究領域
役職	教授
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
電話番号	06-6879-3313

氏名	土屋賢治
所属	浜松医科大学　連合小児発達研究科
役職	教授
所在地	〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号
電話番号	053-435-2331

氏名	小出誠司
所属	こいでクリニック
役職	院長
所在地	〒543-0056 大阪市天王寺区堀越町 16-10 大信ビル 6F
電話番号	06-6771-7525

25.5. データマネジメント担当責任者

氏名	中西陽子
所属	臨床研究事務局
役職	事務局長
所在地	〒543-0056 大阪市天王寺区堀越町 16-10 大信ビル 6F
電話番号	06-6356-2220

25.6. モニタリング担当責任者

氏名	濵口行雄
所属	（一財）腸内フローラ移植臨床研究会
役職	技術顧問
所在地	〒534-0025 大阪府大阪市都島区片町 2-1-40-401
電話番号	06-6809-5296

25.7. 研究・開発計画支援担当者

氏名	水谷恭子
所属	臨床研究事務局
役職	副事務局長
所在地	〒543-0056 大阪市天王寺区堀越町 16-10 大信ビル 6F
電話番号	06-6356-2220

25.8. 調整管理実務担当者

氏名	沖本恭子
所属	臨床研究事務局
役職	事務局長補佐
所在地	〒543-0056 大阪市天王寺区堀越町 16-10 大信ビル 6F
電話番号	06-6356-2220

25.9. 臨床研究に関連する臨床検査施設

臨床検査施設	株式会社ジー・キューブ
所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町１－５－２ 神戸キメックセンタービル５Ｆ

臨床検査施設	株式会社ビー・エム・エル
所在地	〒567-0034 大阪府茨木市中穂積３－１５－２４

臨床検査施設	株式会社エスアールエル

所在地	〒552-0013 大阪府大阪市港区福崎１－１－５４

25.10.　臨床研究に関連する医学的及び技術的部門機関

医学的及び技術的部門機関	（一財）腸内フローラ移植臨床研究会　最高顧問　岩﨑為雄
所在地	〒534-0025 大阪府大阪市都島区片町 2-1-40-401

25.11.　効果安全性評価委員会

氏名	松崎秀夫
所属	福井大学　子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門・教授

氏名	毛利育子
所属	大阪大学大学院・連合小児発達学研究科 小児発達神経学領域・准教授

26. 引用文献

1．American Psychiatric Association（2013）DSM―5、49-57.

2．American Psychiatric Association(著), 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野裕(監訳).
「DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引.」学書院, 2014.

3．稲垣 真澄、加賀 佳美.
「ASD（自閉スペクトラム症、アスペルガー症候群）について」.
厚生労働省、e-ヘルスネット.

4．Stephen Brian Sulkes、MD, Golisano Children's Hospital at Strong, University of Rochester School of Medicine and Dentistry.
MSD マニュアル・プロフェッショナル版　自閉スペクトラム症
最終査読/改訂年月 2018 年 4 月

5．﨑下 雅仁, 小川 ちひろ, 土屋 賢治, 岩渕 俊樹, 岸本 泰士郎, 狩野 芳伸.
発話特徴を用いた自閉スペクトラム症の重症度推測システム
人工知能学会論文誌/35 巻 (2020) 3 号

6．特定機能病院・福井大学医学部付属病院のホームページ、「さまざまな症状を示す自閉スペクトラム症への最新治療」を参照
https://www.hosp.u-fukui.ac.jp/specialty/8004/

7. Cowan, C.S.M.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F.
Annual Research Review: Critical windows—The microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development.
J. Child Psychol. Psychiatry 2019, 61, 353–371.

8. Michelle A. Chernikova, Genesis D. Flores, Emily Kilroy, Jennifer S. Labus, Emeran A. Mayer, and Lisa Aziz-Zadeh.
The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder.
Nutrients 2021, 13, 4497. https://doi.org/10.3390/nu13124497.

9. 宮川 充司
アメリカ精神医学会の改訂診断基準 DSM―5：神経発達障害と知的障害，自閉症スペクトラム障害
椙山女学園大学教育学部紀要 Vol. 7、2014 年、65-78.

10. Fred Volkmar, Matthew Siegel, Marc Woodbury-Smith, Bryan King, James McCracken, Matthew State, and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI).
Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Aug;53(8):931.

11. Kenji J Tsuchiya, Shuji Hakoshima, Takeshi Hara, Masaru Ninomiya, Manabu Saito, Toru Fujioka, Hirotaka Kosaka, Yoshiyuki Hirano, Muneaki Matsuo, Mitsuru Kikuchi, Yoshihiro Maegaki, Taeko Harada, Tomoko Nishimura, Taiichi Katayama.
Diagnosing Autism Spectrum Disorder Without Expertise: A Pilot Study of 5- to 17-Year-Old

Individuals Using Gazefinder.
Front Neurol. 2021 Jan 28; 11: 603085.
12. 厚生労働省：発達障害の理解.
2019 年 10 月 9 日, 令和元年度　就労準備支援事業従事者養成研修.
13. Daimei Sasayama, Rie Kuge, Yuki Toibana, Hideo Honda.
Trends in Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Japan, 2009 to 2019.
JAMA Network Open. 2021;4(5): e219234.
14. Centers for Disease Control and Prevention.
2021 Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder.
15. Hidenori Yamasue*, Masaki Kojima, Hitoshi Kuwabara, Miho Kuroda, Kaori Matsumoto, Chieko Kanai, Naoko Inada, Keiho Owada, Keiko Ochi, Nobutaka Ono, Seico Benner, Tomoyasu Wakuda, Yosuke Kameno, Jun Inoue, Taeko Harada, Kenji Tsuchiya, Kazuo Umemura, Aya Yamauchi, Nanayo Ogawa, Itaru Kushima, Norio Ozaki, Satoshi Suyama, Takuya Saito, Yukari Uemura, Junko Hamada, Yukiko Kano, Nami Honda, Saya Kikuchi, Moe Seto, Hiroaki Tomita, Noriko Miyoshi, Megumi Matsumoto, Yuko Kawaguchi, Koji Kanai, Manabu Ikeda, Itta Nakamura, Shuichi Isomura, Yoji Hirano, Toshiaki Onitsuka, Hirotaka Kosaka, Takashi Okada.
Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: A randomised trial.
Brain. 2022 Apr 18;145(2):490-499. doi: 10.1093/brain/awab291.
16. Els van Nood, Anne Vrieze, Max Nieuwdorp, Susana Fuentes, Erwin G. Zoetendal, Willem M. de Vos,
Caroline E. Visser, Ed J. Kuijper, Joep F.W.M. Bartelsman, Jan G.P. Tijssen, Peter Speelman, Marcel
G.W. Dijkgraaf, and Josbert J. Keller.
Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile.
N Engl J Med 2013; 368:407-415
DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
17. Iglesias-Vázquez, L.; Riba, G.V.G.; Arija, V.; Canals, J.
Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder:
A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2020, 12, 792.
18. Yating Wan, Tao Zuo, Zhilu Xu, Fen Zhang, Hui Zhan, Dorothy Chan, Ting-Fan Leung, Yun Kit Yeoh, Francis K L Chan, Ruth Chan, Siew C Ng.
Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder.
Gut. 2022 May;71(5):910-918.
19. Leveraging Existing 16SrRNA Microbial Data to Define a Composite Biomarker for Autism Spectrum
Disorder.
YuShuang Xu, YiHua Wang, JinShuang Xu, Yu Song, BingQiang Liu, ZhiFan Xiong,

American Society for Microbiology, Microbiol. Spectr., 2022, Volume 10, No. 4, e00331-22.
20. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK.
The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders.
Nat Rev Microbiol 19: 241–255. 2021.
21. Cowan, C.S.M, Dinan, T.G, Cryan, J.F.
Annual Research Review: Critical windows—The microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development.
J. Child Psychol. Psychiatry 2019, 61, 353–371.
22. Michelle A. Chernikova, Genesis D. Flores, Emily Kilroy, Jennifer S. Labus, Emeran A. Mayer, Lisa Aziz-Zadeh.
The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder.
Nutrients 2021, 13, 4497.
23. Gil Sharon, Nikki Jamie Cruz, Dae-Wook Kang, Michael J. Gandal, Bo Wang,1 Young-Mo Kim, Erika M. Zink, Cameron P. Casey, Bryn C. Taylor, Christianne J. Lane, Lisa M. Bramer, Nancy G. Isern, David W. Hoyt, Cecilia Noecker, Michael J. Sweredoski, Annie Moradian, Elhanan Borenstein, Janet K. Jansson, Rob Knight, Thomas O. Metz, Carlos Lois, Daniel H. Geschwind, Rosa Krajmalnik-Brown, and Sarkis K. Mazmanian.
Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice.
Cell. 2019 May 30; 177(6): 1600–1618.e17.
24. Lasheras , P. Gracia-García , J. Santabárbara.
Modulation of gut microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review.
European Journal of Psychiatry, Vol. 35. Issue 2. pages 107-121 (April - June 2021).
25. Masuma Afrin Taniya, Hea-Jong Chung,corresponding author, Abdullah Al Mamun, Safaet Alam, Md. Abdul Aziz, 5 Nazim Uddin Emon, Md. Minarul Islam, Seong-T shool Hong, Bristy Rani Podder, 8Anjuman Ara Mimi, Suzia Aktar Suchi, and Jian Xiao.
Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation.
Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 915701.
26. Dae-Wook Kang, James B. Adams, Ann C. Gregory, Thomas Borody, Lauren Chittick,
Alessio Fasano, Alexander Khoruts, Elizabeth Geis, Juan Maldonado, Sharon McDonough-Means, Elena L. Pollard, Simon Roux, Michael J. Sadowsky, Karen Schwarzberg Lipson, Matthew B. Sullivan, J. Gregory Caporaso & Rosa Krajmalnik-Brown.
Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study.
Microbiome volume 5, Article number: 10 (2017).
27. Dae-Wook Kang, James B. Adams, Troy Vargason, Marina Santiago, Juergen Hahn, Rosa Krajmalnik-Brown.
Distinct Fecal and Plasma Metabolites in Children with Autism Spectrum Disorders and Their Modulation after Microbiota Transfer Therapy.
mSphere, 2020, Vol. 5 (5).

28. Dae-Wook Kang, James B. Adams, Devon M. Coleman, Elena L. Pollard, Juan Maldonado, Sharon McDonough-Means, J. Gregory Caporaso, Rosa Krajmalnik-Brown.
Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota.
Sci. Rep., (2019) 9:5821.
29. Ning Li , Hongyan Chen, Yi Cheng, Fenghua Xu, Guangcong Ruan, Senhong Ying, Wen Tang, Lu Chen, Minjia Chen, LinLing Lv, Yi Ping, Dongfeng Chen and Yanling Wei.
Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the
Gut Microbiota in an Open-Label Study.
Front. Cell. Infect. Microbiol., 2021 Oct 19;11:759435.
30. Youran Li, Yizhong Wang, Ting Zhang.
Fecal Microbiota Transplantation in Autism Spectrum Disorder,
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2022:18 2905–2915.
31. Yoshimu Tanaka, Shin Shimizu, Masahiko Shirotani, Kensho Yorozu, Kunihiro Kitamura, Masayuki Oehorumu, Yuichi Kawai and Yoshitaka Fukuzawa
Nutrition and Cancer Risk from the Viewpoint of the Intestinal Microbiome.
Nutrients 2021, 13, 3326.
32. Shin SHIMIZU.
Living Microorganism-Containing Composition and Production Method Thereof.
WO/2019/168034。
33. Shin Shimizu, Katsuaki Dan, Chihiro Tanaka, Mikiko Tanaka, Yoshimu Tanaka, Masahiko Shirotani, Kunihiro Kitamura, Kensho Yorozu, Masayuki Oehorumu, Goro Tsukamoto.
Ultrafine Bubble Water Usefulness in Fecal Microbiota Transplantation: Recognition of Transplanted Microbiota in Intestinal Epithelial Cells.
Bioactive Compounds in Health and Disease 2020; 3(8):141-153.
34. Yoshiyuki Tachibana, Celine Miyazaki, Erika Ota, Rintaro Mori, Yeonhee Hwang, Eriko Kobayashi,
Akiko Terasaka, Julian Tang, Yoko Kamio.
A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD).
PLOS ONE, 2017, DOI: 101371/journal.pone.0186502.
35. Shashank Kamdar, Seunghwan Shin, Premkumar Leishangthem, Lorraine F. Francis, Xinliang Xu & Xiang Cheng.
The colloidal nature of complex fluids enhances bacterial motility.
Nature volume 603, pages819–823 (2022).
36. 委託者 近畿経済産業局　委託先 財団法人京都高度技術研究所.
ホモジニアス バブルジェネレータの研究開発による次世代エコ常温洗浄技術の確立.
平成２２年度戦略的基盤技術高度化支援事業　成果報告書　P27　平成２３年９月.
37. Masatoshi Ichihara, Sayaka Sobue, Mikako Ito, Masafumi Ito, Masaaki Hirayama, and Kinji Ohno.

Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles.
Med Gas Res. 2015; 5: 12. Published online 2015 Oct 19. doi: 10.1186/s13618-015-0035-1.

38. Pratyusha Gaonkar.
Safety and Potential Risks with Fecal Microbiota Transplantation
Contemporary Topics in Patient Safety, Edited by Stanislaw P. Stawicki and Michael S. Firstenberg.
April 6th, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95907.

39. Cicilia Marcella, Bota Cui, Colleen R. Kelly, Gianluca Ianiro, Giovanni Cammarota, Faming Zhang.
Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020.
Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan;53(1): 33-42. doi: 10.1111/apt.16148.

40. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Communication- Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms.
U.S. Food & Drug Administration, Content current as of 06/19/2019.

41. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms.
U.S. Food & Drug Administration, Content current as of: 03/12/2020.

42. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Regarding Additional Safety Protections Pertaining to SARS-CoV-2 and COVID-19.
U.S. Food & Drug Administration, Content current as of: 03/23/2020.

43. Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Additional Safety Protections Pertaining to Monkeypox Virus.
U.S. Food & Drug Administration, Content current, Content current as of: 08/22/2022.

44. European Medicines Agency and Heads of Medicines agencies.
Faecal Microbiota Transplantation EU-IN Horizon Scanning Repor.
June 2022 EMA/204935/2022.

45. Benjamin H Mullish, Mohammed Nabil Quraishi, Jonathan P Segal, Victoria L McCune, Melissa Baxter,
Gemma L Marsden, David J Moore, Alaric Colville, Neeraj Bhala, Tariq H Iqbal, Christopher Settle, Graziella Kontkowski, Ailsa L Hart, Peter M Hawkey, Simon D Goldenberg, Horace R T Williams.
The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines.
Gut 2018;0:1–22. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818.

46. The Department of Health, Canberra.
Therapeutic Goods (Standard for Human Cell and Tissue Products—Donor Screening Requirements) (TGO 108) Order 2021.
Authorised Version F2022C00276 registered 10/03/2022.

47. Fecal Microbiota Transplantation-standardization Study Group.
Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation.
Chinese Medical Journal 2020; 133 (19).
48. 独立行政法人・医薬品医療機器総合機構・マイクロバイオーム専門部会
マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書.
2022 年 2 月 25 日.
49. Bernd Löwe, Inka Wahl, Matthias R ose, Carsten Spitzer, Heide Glaesmer,Katja Wingenfeld, Antonius Schneider, Elmar Brähler.
A 4-item measure of depression and anxiety: Validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population.
Journal of affective disorders 2009, Vol. 122 issue (1), 86-95.

別紙 1（利益相反事項）

研究名称： 自閉スペクトラム症に対する新規糞便微生物移植法の有効性と安全性に関する臨床研究

研究代表医師：医療法人仁善会 田中クリニック　理事長　田中　善
対象医薬品等の製造販売業者と実施医療機関の研究責任医師との開示すべき COI

シンバイオシス株式会社との COI について		
	実施医療機関名	人数
1	医療法人仁善会 田中クリニック	0
2	ルークス芦屋クリニック	0
3	医療法人喜和会 喜多村クリニック	0
4	医療法人悠亜会 かわい内科クリニック	0
5	医療法人ふたまた会 ナチュラルアートクリニック	0
6	医療法人 はるなクリニック	0

別紙 2（実施医療機関及び研究責任医師一覧）

	実施医療機関		研究責任医師	
	医療機関名・所属	所在地・電話番号	氏名	職名
1	医療法人仁善会田中クリニック	大阪市生野区生野西 2-3-8 電気館ビル 1 階 06-6711-3770	田中　善	理事長
2	ルークス芦屋クリニック	兵庫県芦屋市大原町 8-2 むービル 2F 0797-23-6033	城谷 昌彦	院長
3	医療法人喜和会 喜多村クリニック	福岡県大野城市錦町 4-3-8 092-581-6640	喜多村 邦弘	院長
4	医療法人悠亜会 かわい内科クリニック	大阪市城東区東中浜 3-7-15 06-6962-3133	川井 勇一	理事長
5	医療法人ふたまた会 ナチュラルアートクリニック	東京都千代田区六番町 6 - 5 アンドロイドビル 2 F 03-6256-8448	御川 安仁	院長
6	医療法人 はるなクリニック	大阪府大阪市淀川区西三国 1 丁目 3-13-202 06-4807-5130	春名 令子	副院長

―添付資料１―

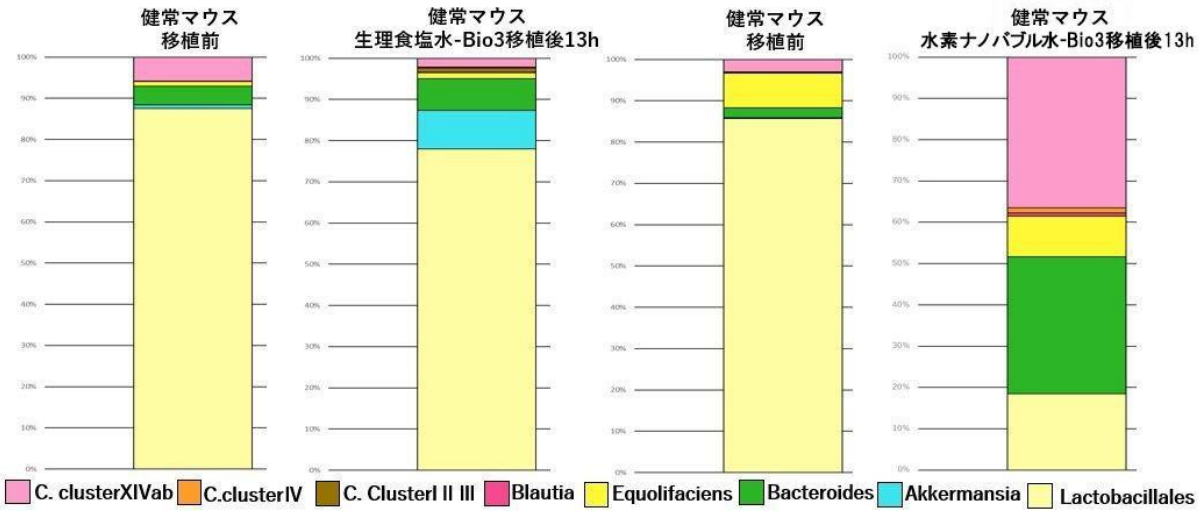
「SHIN-1 を用いる FMT 法」による腸内細菌叢の再構築
―水素ナノバブル水による「ドナー菌の定着及び腸内細菌叢再構築」の促進―

シンバイオシス社は、糖尿病マウスに FMT を施行した結果、「水素ナノバブル水を用いる FMT 法」が「生理食塩水を用いる FMT 法」よりも、優れた病態改善効果を持つことを、統計的有意差をもって示した（33）。
この結果は、「水素ナノバブル水によって調製した SHIN-1 を用いる FMT 法」が、従来法で用いられている移植前の抗菌薬連続投与、またそれに続く PEG-ELS の投与を行うことなく、レシピエントへのドナー菌の定着を促進し、それをトリガーとして、「腸内細菌叢の再構築」を促す方法論であることを示している。

従来法との違いを端的に示す例として、『水素ナノバブル水を用いる新規 FMT 法』と、従来法の『生理食塩水を用いる FMT 法』と比較した結果を以下に示した。
図 1-1 は、Bio3 混合菌（乳酸菌：酪酸菌：糖化菌＝1：5：5）をマウスに移植した際の結果を示した（清水、城谷、川井. 未発表データ）。

1）マウスを対象とした検討結果（図 1-1）
図 1-1 に、「水素ナノバブル水を含む Bio3 混合菌(乳酸菌：酪酸菌：糖化菌＝1：5：5)液」を健常マウスの腸内に移植した後の腸内細菌叢構成の変化を「生理食塩水を含む Bio3 混合菌液」を用いた場合と比較検討した結果を示した。

図 1-1. 生理食塩水及び水素ナノバブル水を用いる FMT によるマウス腸内細菌叢の再構築



＊図 1-1 に示した健常マウスの腸内細菌叢の構成：16S rRNA によって同定・算出できた菌のみをグラフ化
＊Bio3：乳酸菌:酪酸菌:糖化菌(1: 5: 5 の混合菌)

水素ナノバブル水-Bio3 移植：Bio3 を水素ナノバブル水中に懸濁し移植する方法
生理食塩水-Bio3 移植：Bio3 を生理食塩水中に懸濁し移植する方法
* いずれも健常マウス（n=15）を用いた。

これにより、以下の点が明らかになった。

1．生理食塩水を用いた場合、Bio3 混合菌を移植後、腸内細菌叢において、Akkermansia の増加はみられたものの、健常マウスの細菌叢の構成を大きく変えるものではなかった。（図 1-1 の左側 2 つのグラフ）
2．一方、水素ナノバブル水を調製液として用いた場合は、移植後の腸内細菌叢の構成は、移植した Bio3 混合菌の影響を大きく受けて、健常マウスの特徴的な腸内細菌叢の構成は大きく変化し、Bacteroides 及び C.cluster14ab が増加した多様性のある構成へと再構築された。（図 1-1 の右側の 2 つのグラフ）

上記の結果は、「水素ナノバブル水」の存在によって、移植菌の腸管粘膜への定着が、「生理食塩水」を用いた場合と比べて、より促進され、さらにそれを引き金として、その腸内細菌叢の再構築が促進されることを示している。
これらの結果は、マウスにおいては、「水素ナノバブル水を用いる FMT」が「生理食塩水を用いる FMT 技術」よりも、腸内細菌移植法として、優れていることを示している。

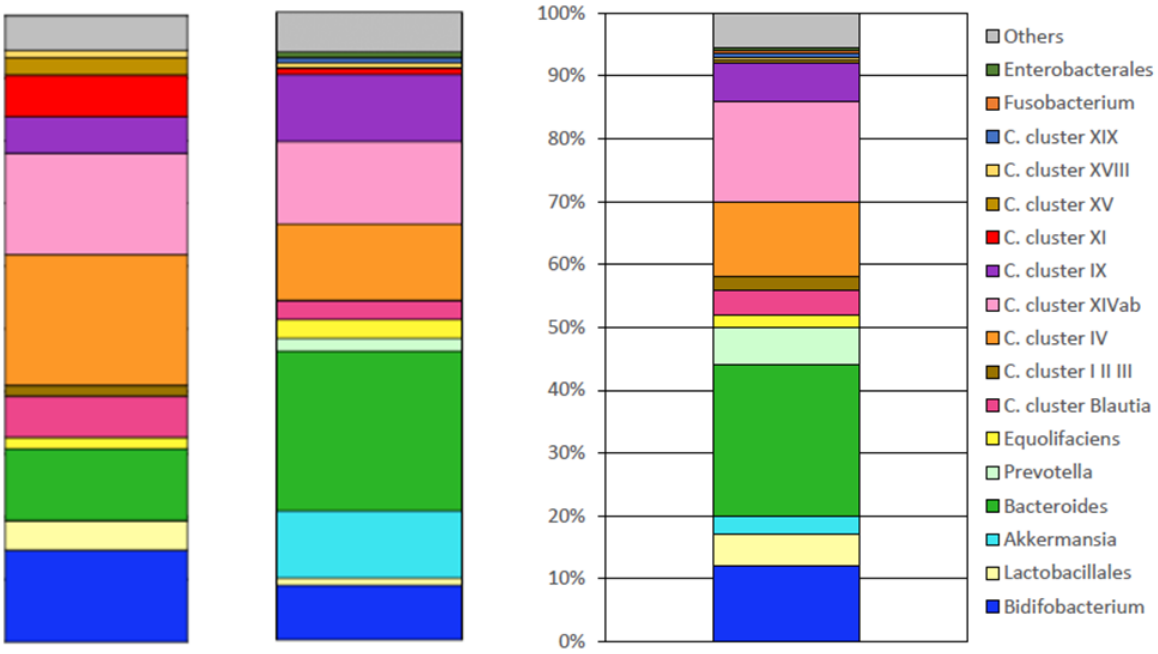
以上

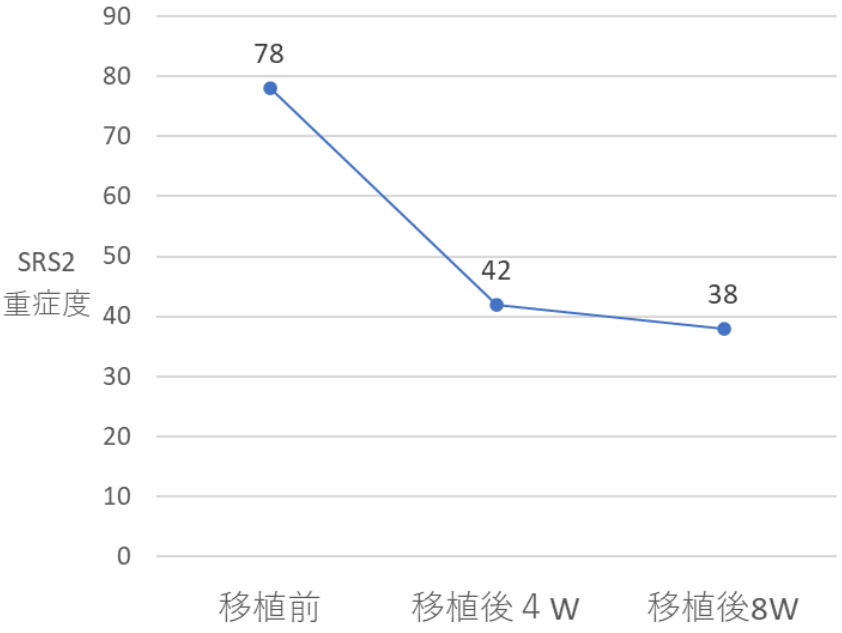
ID：00625　　210506-OH

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与前

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与後

ドナー腸内細菌叢





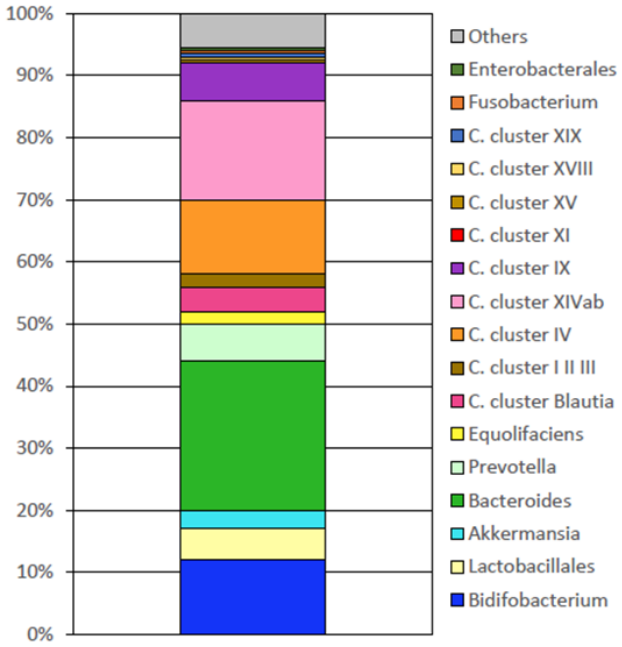
［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

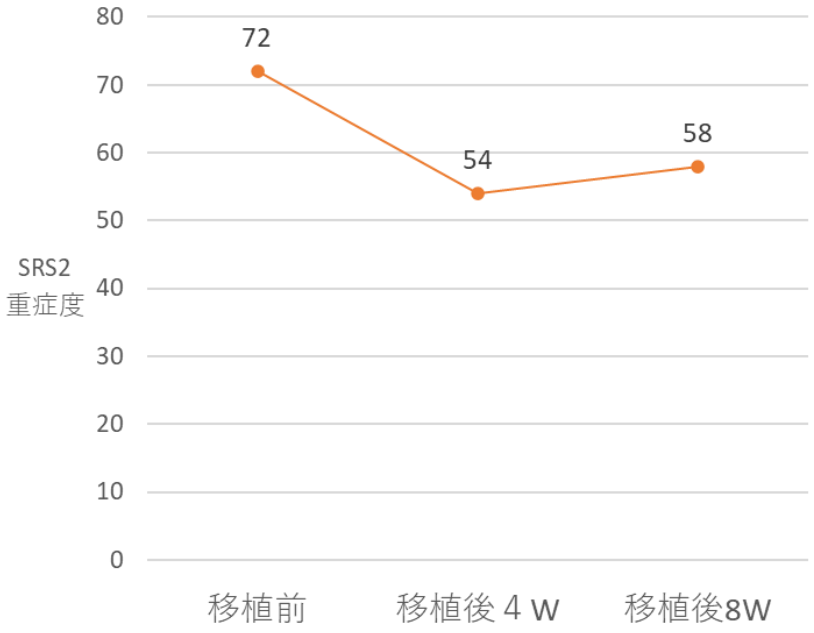
ID：00649　　210506-OH

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与前

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与後

ドナー腸内細菌叢





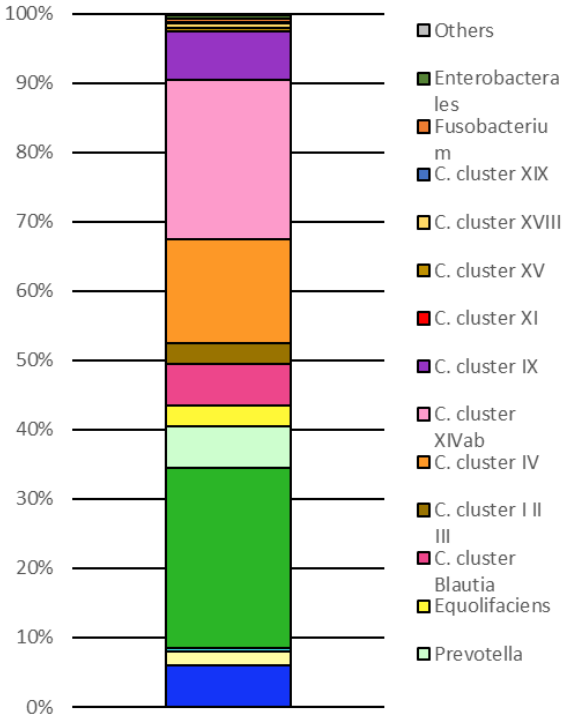
［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

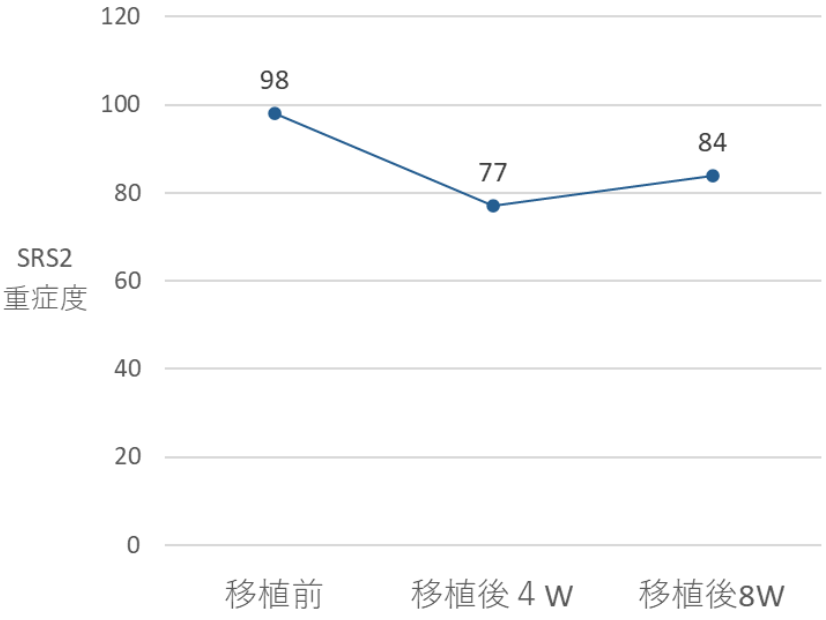
ID：00725　　211020-OH

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与前

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与後

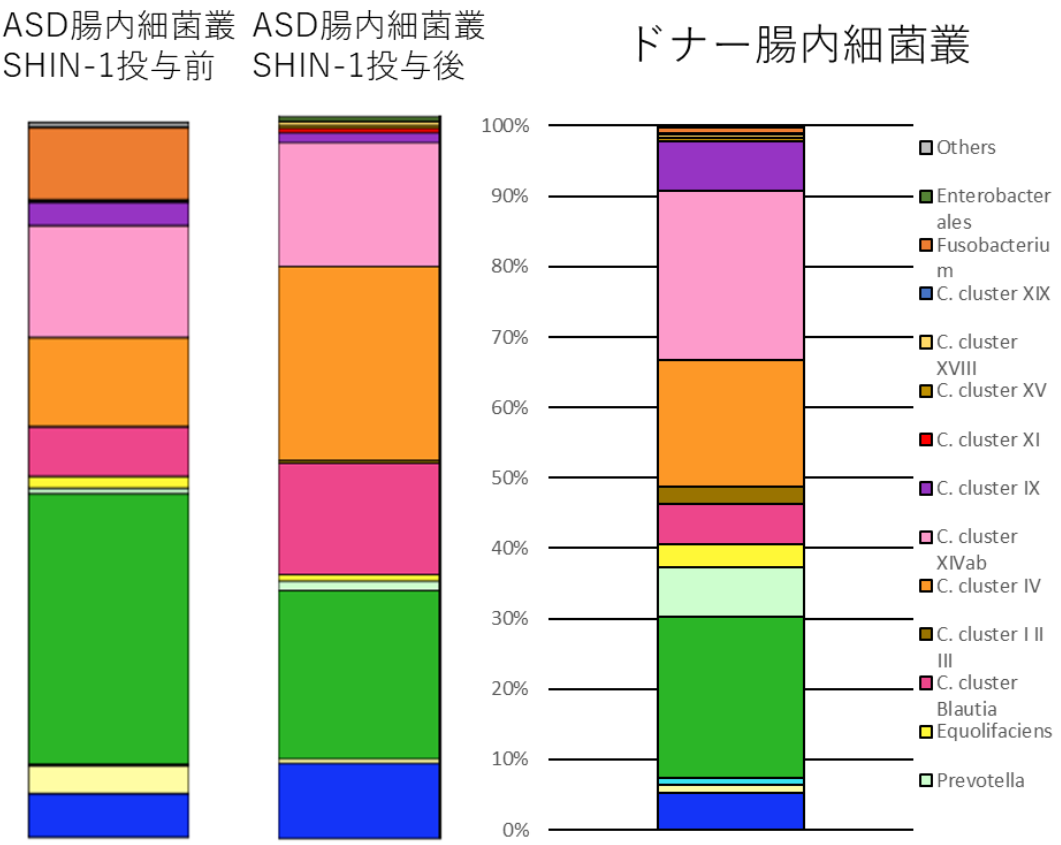
ドナー腸内細菌叢

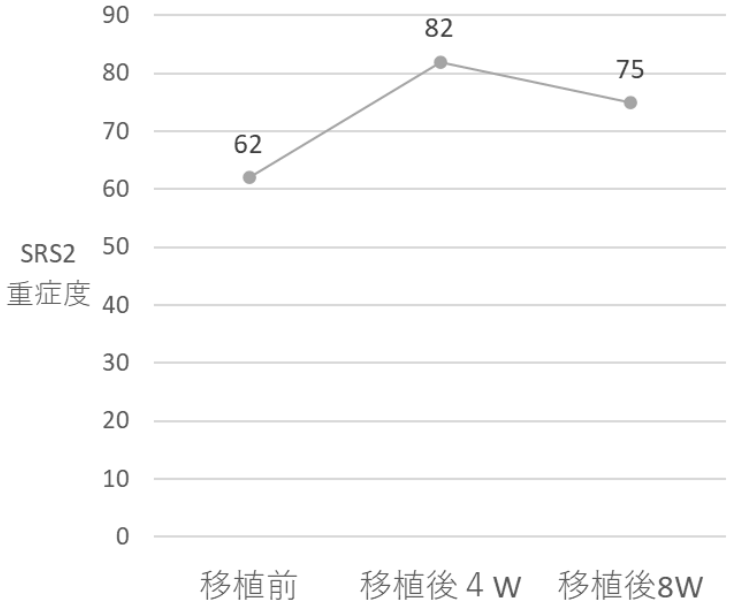




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

ID：00739　　220204-OH



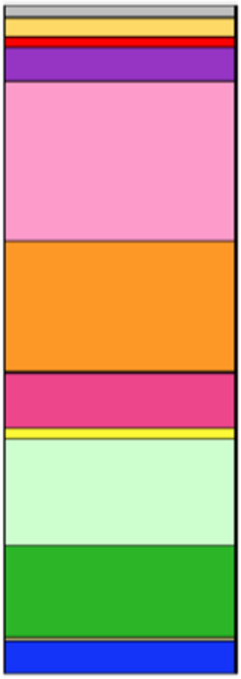


［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

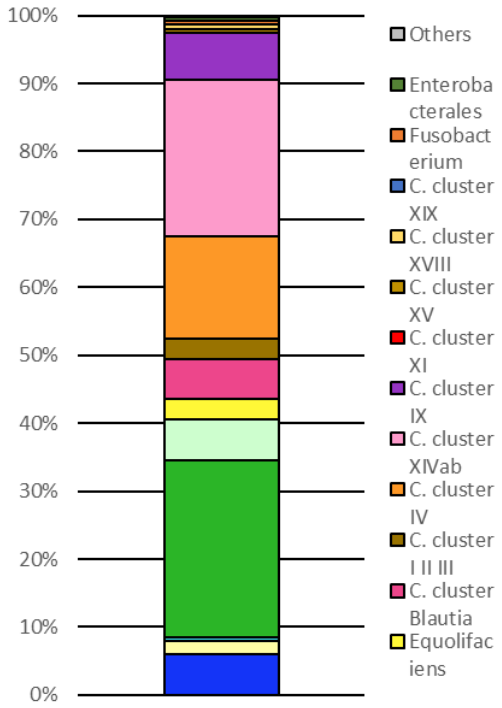
ID：00748　　211020-OH

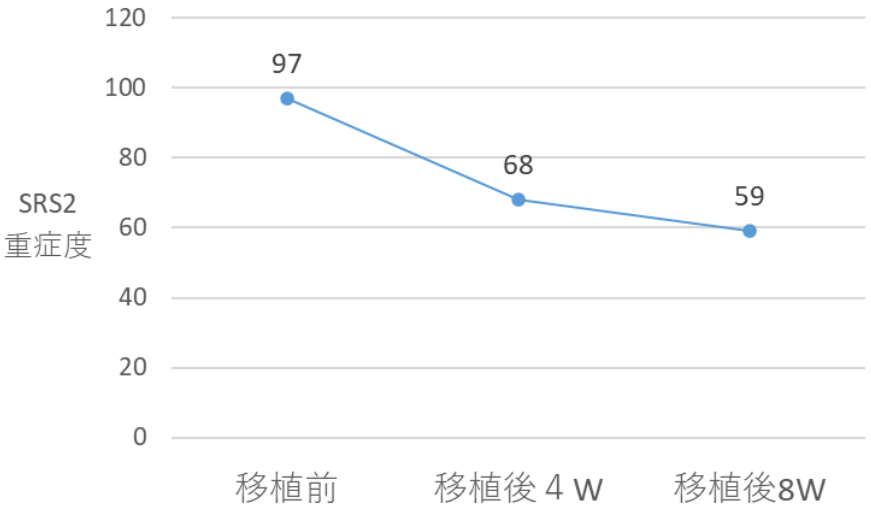
ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与前

ASD腸内細菌叢
SHIN-1投与後



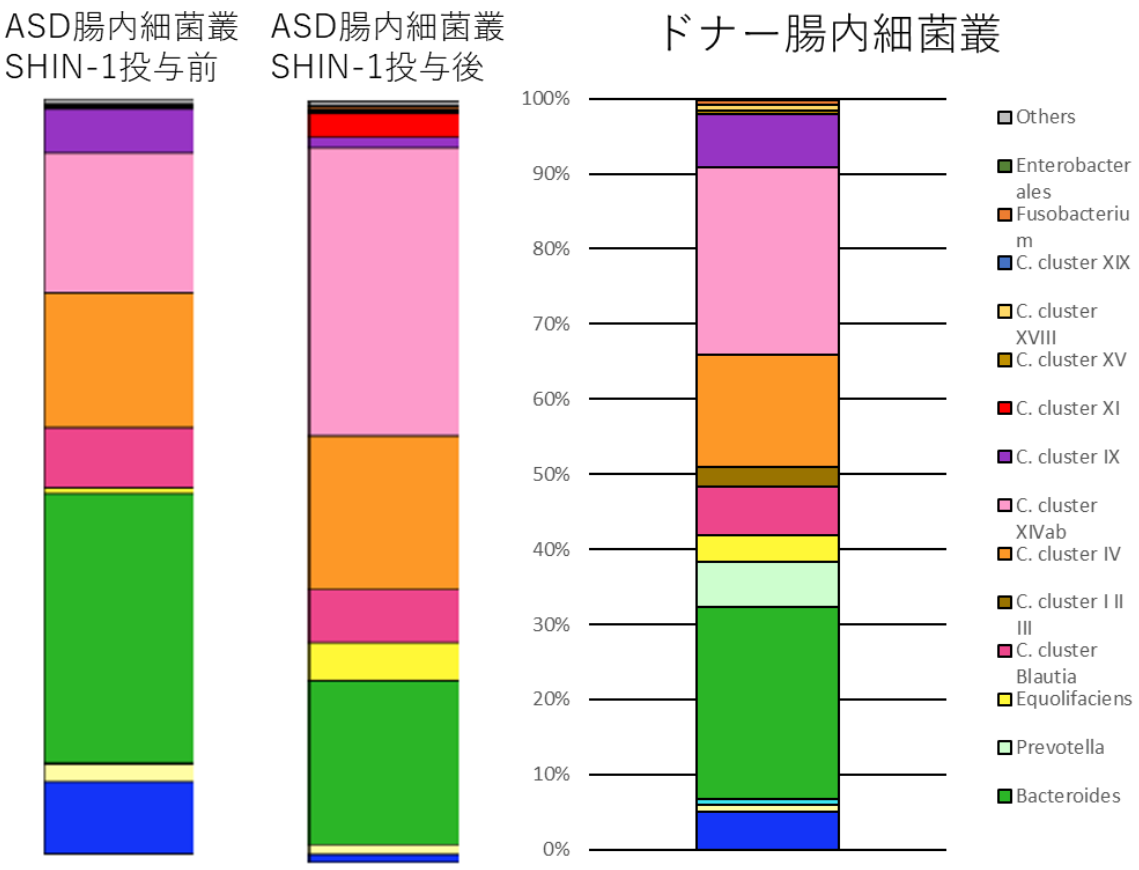
ドナー腸内細菌叢

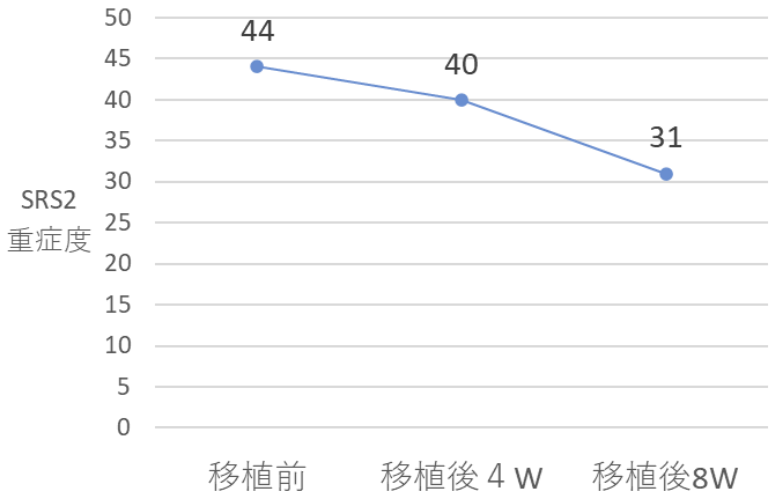




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

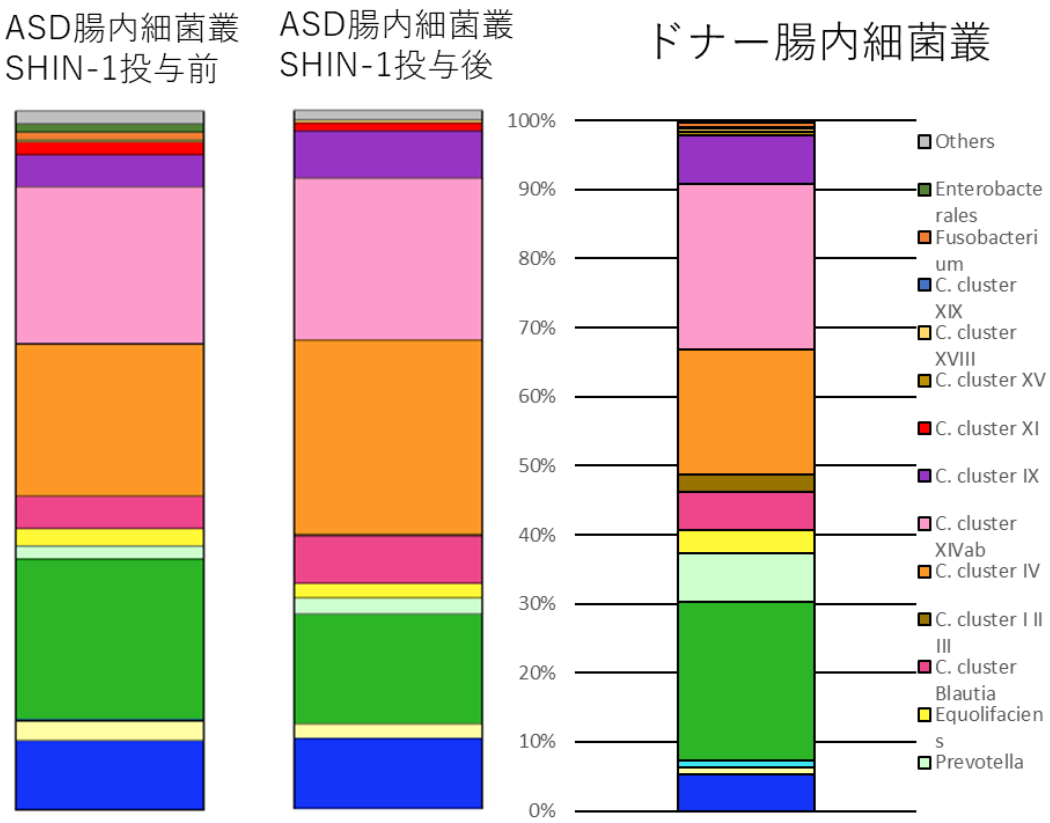
ID：00767　　220725-OH

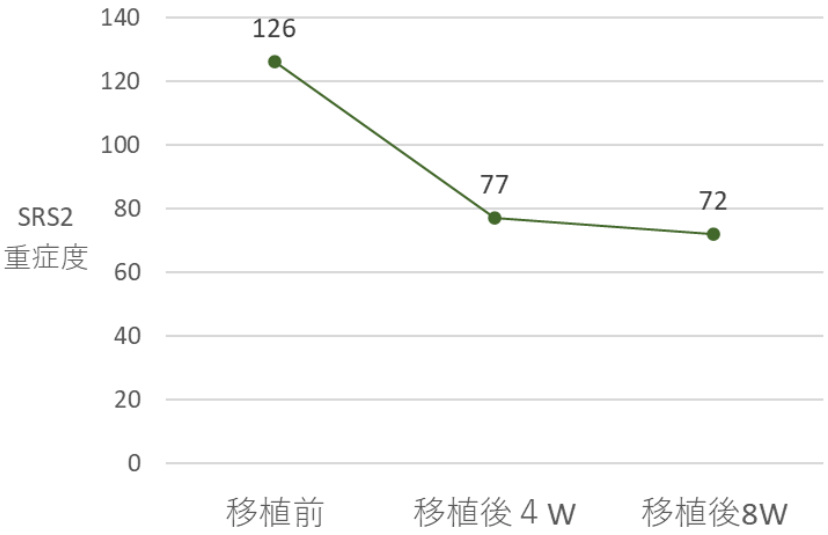




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

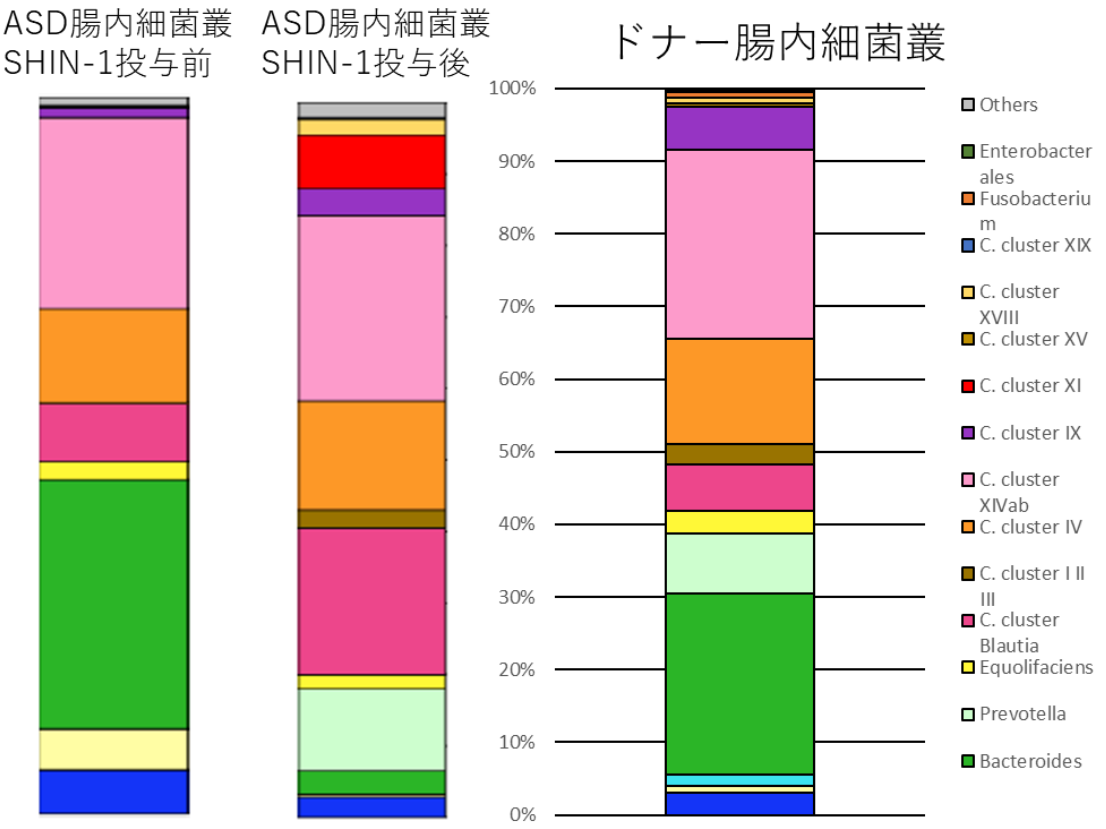
ID：00798　　220204-OH

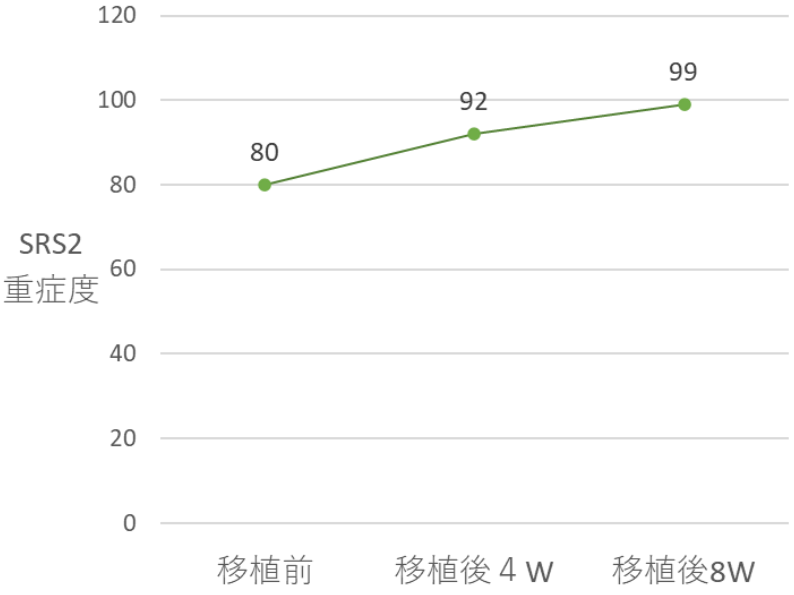




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

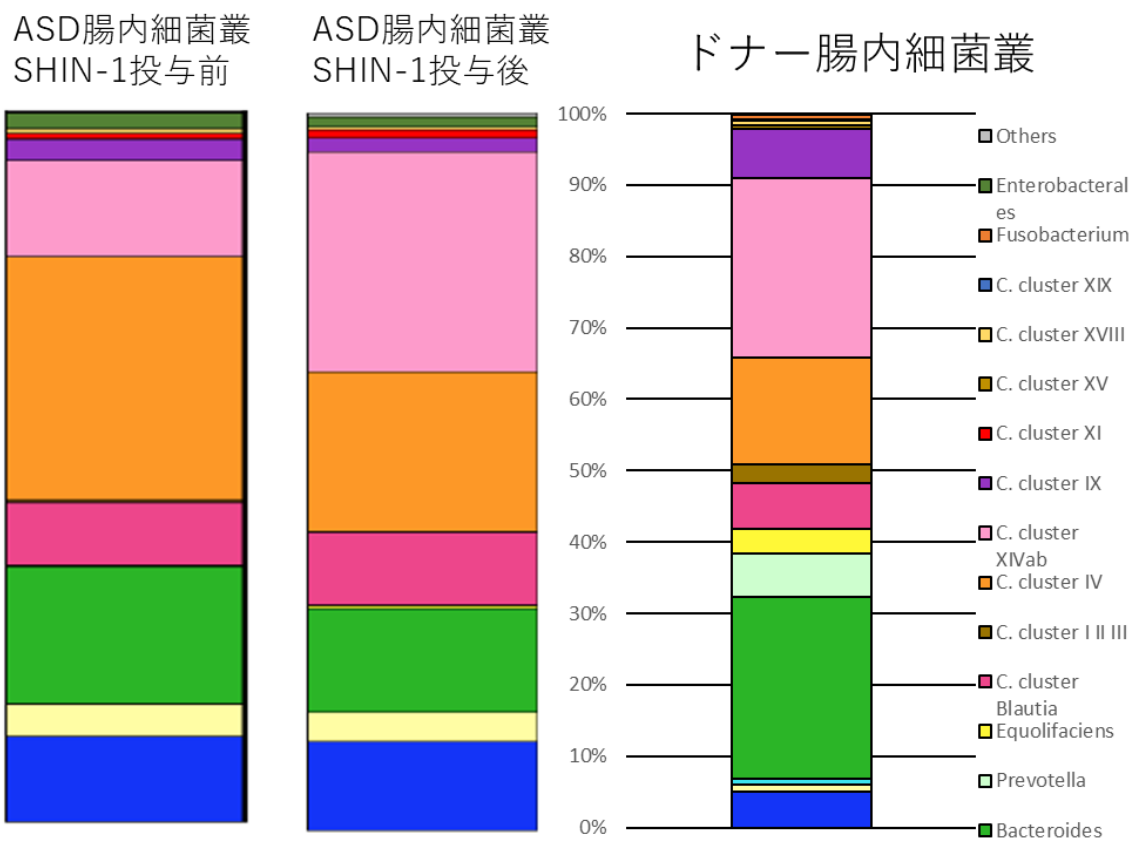
ID：00832　　220509-OH

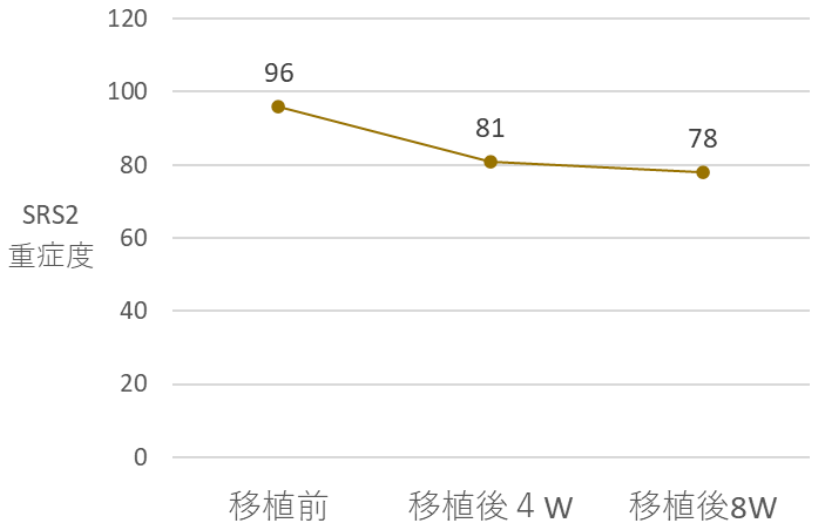




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

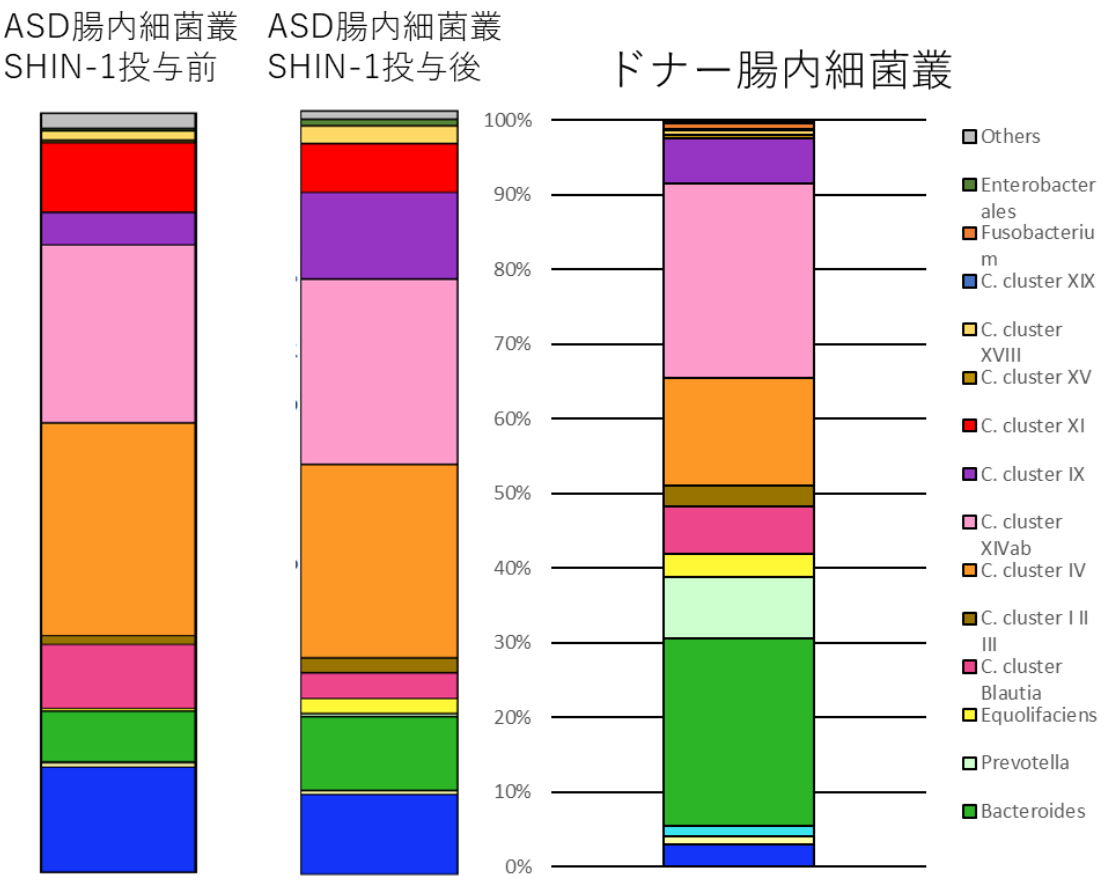
ID：00864　　220725-OH

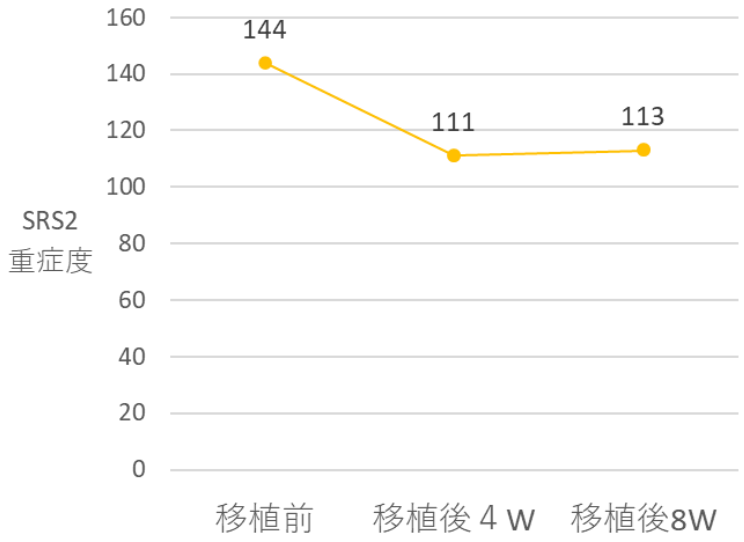




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

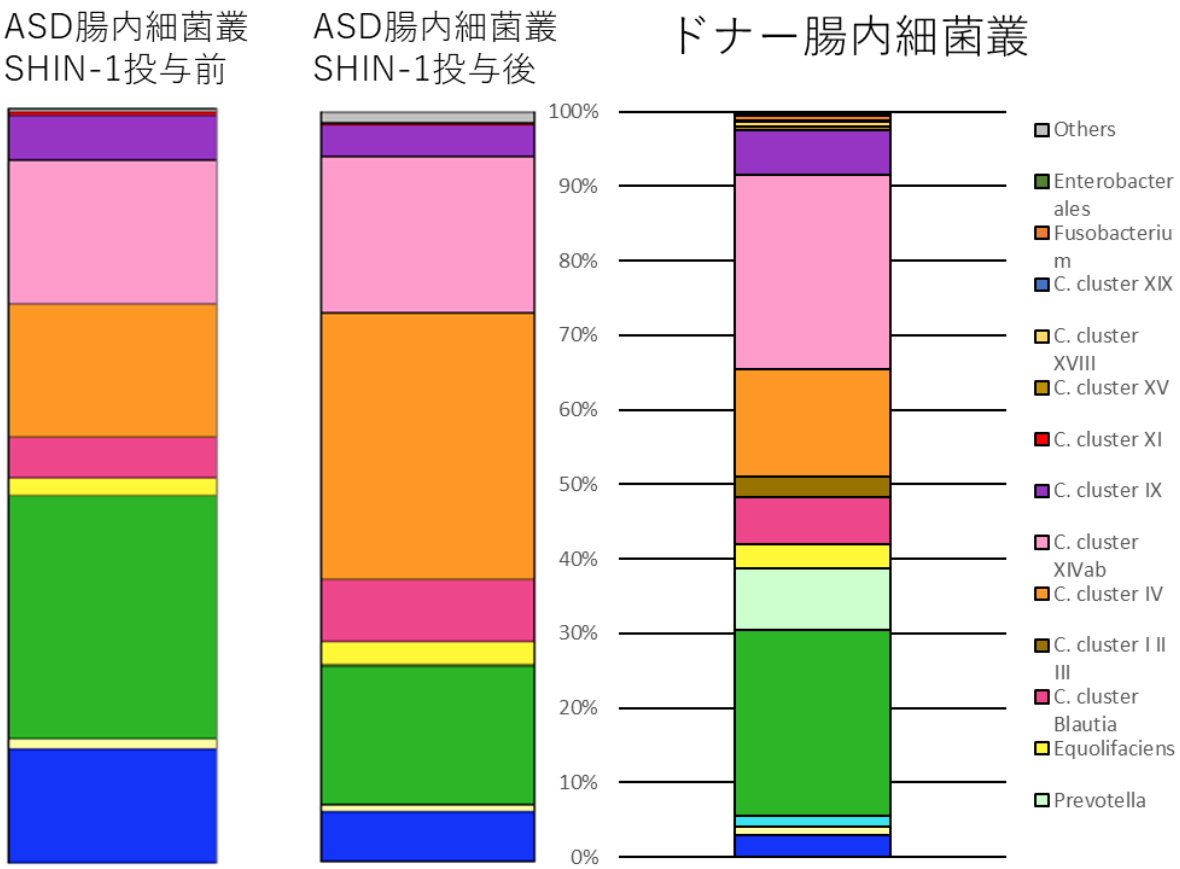
ID：00867　　220509-OH

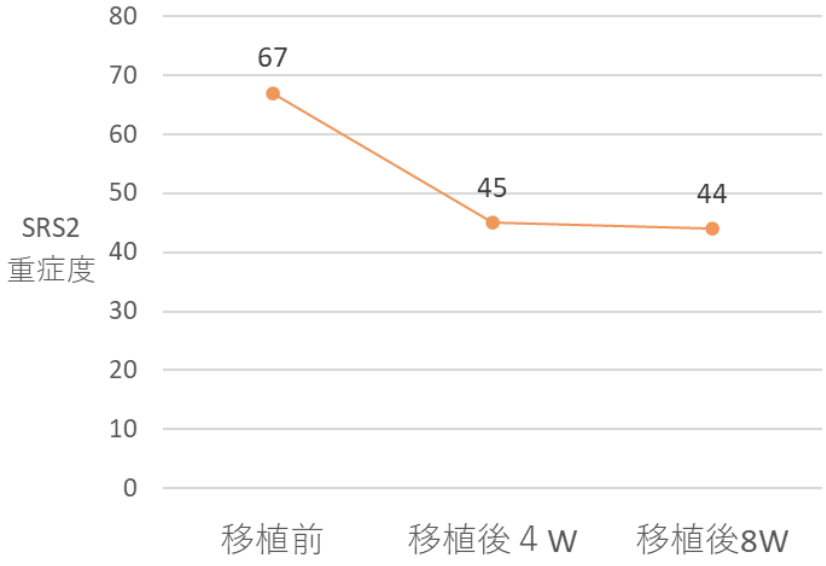




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

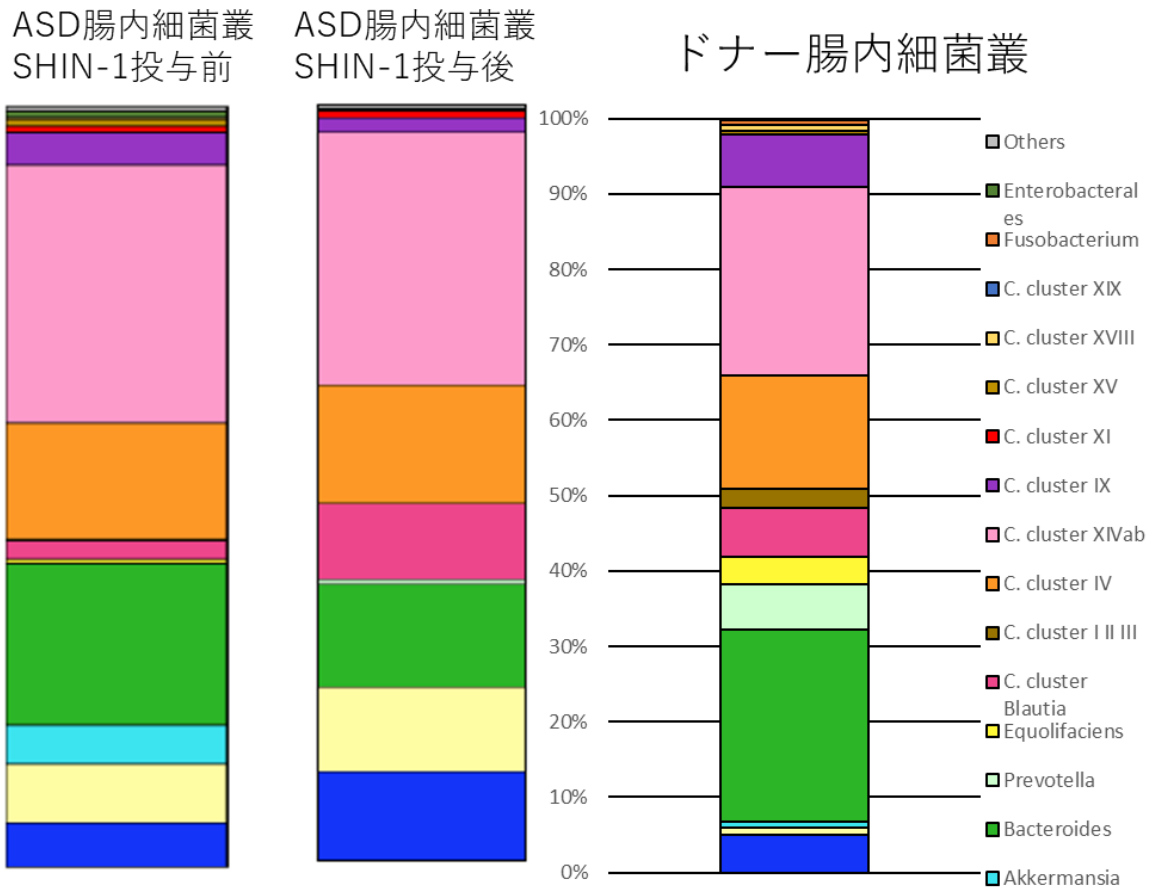
ID：00874　　220509-OH

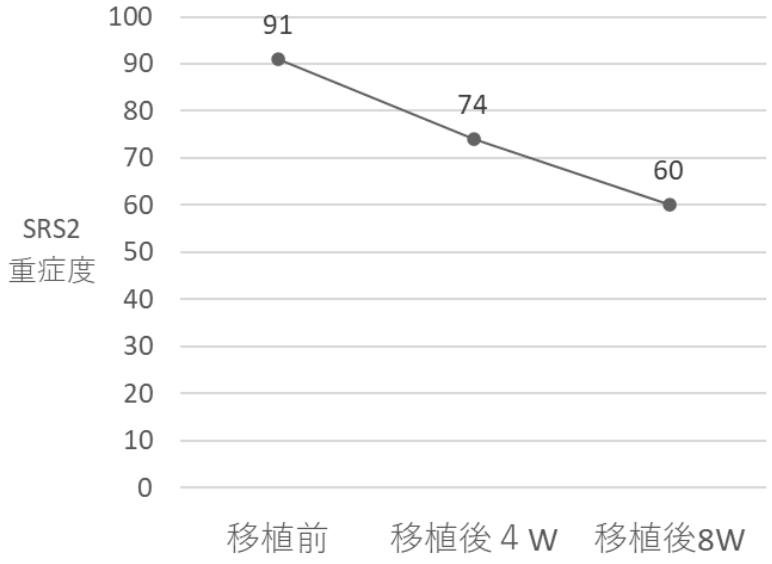




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

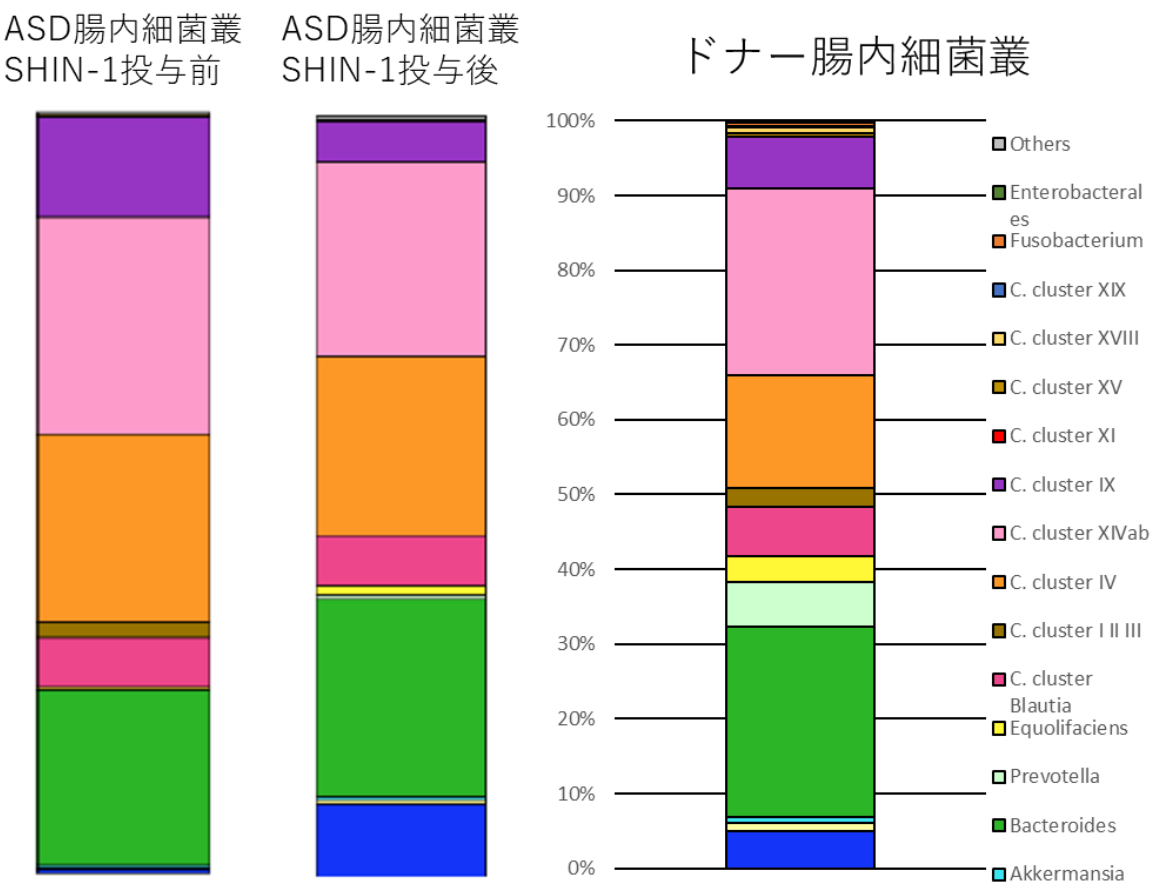
ID：00880　　220725-OH

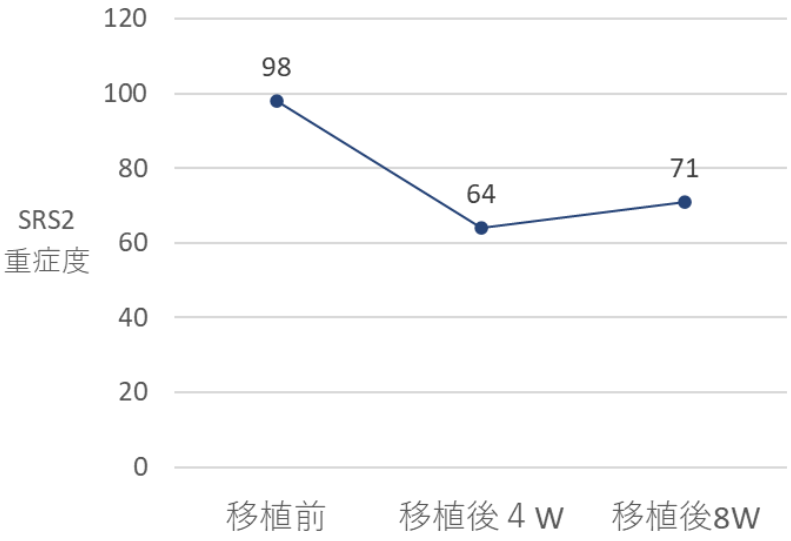




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

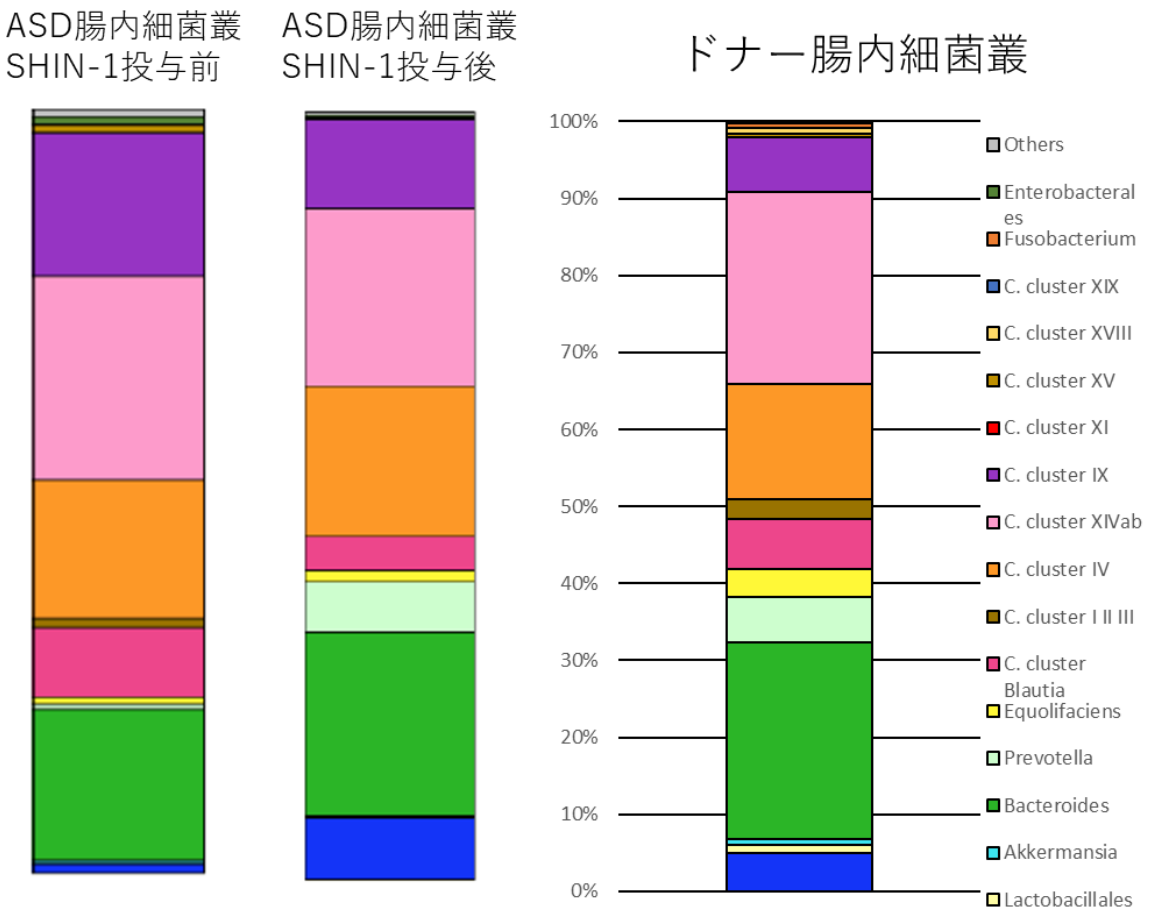
ID：00915　　220725-OH

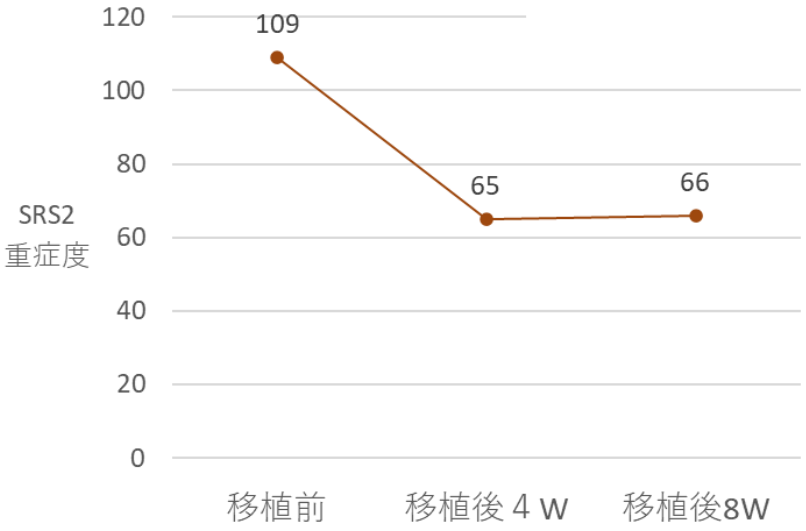




［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上

ID：00916　　220725-OH





［SRS-2］
正常：59以下
軽度：60-65
中等度：66-75
重度：76以上