

事務連絡

令和 7 年 10 月 31 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

「便微生物移植 (Fecal Microbiota Transplantation ; FMT) 製剤初期開発時の
品質に関する留意事項 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を
賜り厚く御礼申し上げます。

この度、再生医療製品等審査部及び審査センター品質領域バイオ部門では、別添のとおり
FMT 製剤初期開発時の品質に関する留意事項をまとめましたので、お知らせします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段
階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を
促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新た
に得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

一般社団法人日本マイクロバイオーームコンソーシアム

便微生物移植（Fecal Microbiota Transplantation ; FMT）製剤初期開発時の
品質に関する留意事項（Early Consideration）

令和 7 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

1. はじめに

便微生物移植（Fecal Microbiota Transplantation、以下、「FMT」という。）は、健康ヒトドナー由来の便から調製した腸内細菌を、特定の細菌を同定することなく患者へ移植し、腸内細菌叢の改善により効果を期待する治療法である¹⁾。諸外国ではすでにヒトの便由来の FMT 製剤の承認事例もでており、2022 年に豪州及び米国でそれぞれ「BIOMICTRA」及び「REBYOTA」、2023 年には米国で「VOWST」が腸管感染症である難治性クロストリディオイデス・ディフィシル（*Clostridioides difficile*）感染症の適応症で承認されている²⁻⁴⁾。

FMT 製剤の開発においては FMT 製剤の由来となる便ドナーの感染症を含めた適格性をどのように評価するかが製剤の安全性を担保する上で非常に重要になる。問診、便検査及び血液検査によるスクリーニング等、適格なドナー選択の項目を整理することは、被験者の安全性を確保する上で最も重要な要素となる。

本留意事項の目的は、FMT 製剤の初期開発に際しての品質に関する留意事項について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）での経験、海外規制当局のガイドラインや論文等を踏まえ、現時点における規制上の考え方を提示することである⁵⁻⁷⁾。なお、本留意事項に示した考え方は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意すること。

2. 適用範囲

本留意事項は、健康ヒトドナー由来の便から調製した FMT 製剤であって、医薬品として薬事承認の取得を目指すものを適用範囲とする。

3. ドナー又はドナー便の適格性

3.1 基本的な考え方

FMT 製剤はドナー由来の腸内細菌を大きく加工することなく患者へ移植する特性から、多角的な安全性の観点からヒトの便を提供するドナーの適格性を評価する必要がある。適切な問診と検査の組み合わせを用いて、ドナーの適格性を十分に満たしているかどうかを判断すべきである。

ドナーの適格性を評価する上で、医師によるドナーの健康歴や生活習慣に関する問診は重要である。問診の具体的な項目については、海外規制当局でのガイドラインや献血の問診

票等を参考に設定すること⁵⁻⁸⁾。

被験者の安全性確保の観点から、ドナーと FMT 製剤に使用するドナー便の双方の検査の組み合わせにより病原性のある細菌、真菌、ウイルス等（以下、「病原体」という。）の感染を否定する必要がある。具体的に否定すべき病原体は第 3.2 項を参照すること。

FMT 製剤の製造において、ヒトの便以外の生物由来原料を用いる場合は、それらの原料は生物由来原料基準に適合する必要がある。一般原則として生物由来原料の使用は可能な限り避けるべきであり、FMT 製剤についてもヒトの便以外の生物由来原料は避けることが望ましい。

3.2 否定すべき病原体

ドナー又はドナー便を介した感染症リスクを否定するためには広範に検査を行う必要がある。表 1 に示すようにヒトへの病原性が確認されている病原体が検出されないことをドナー又はドナー便のいずれかで検出感度の高い方法にて評価する必要がある。評価する病原体については、ドナーの在住国又は地域、対象疾患及び製剤のリスクベネフィットを勘案して判断すること。なお、表 1 に示す病原体以外の感染症を引き起こす新たな病原体が認められた場合は、その病原体についても評価する必要がある。評価する病原体、並びに検出感度を含めた試験方法の詳細及び基準値の妥当性、また、表 1 に示す病原体の評価を実施しない場合には、その妥当性を説明できるようにすること。

ドナーを介した感染症リスクを否定するために、少なくとも B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスは、ヒトの便への血液由来成分の混入が否定できないこと及び検出感度の観点から、血液検体を用いて検査（血清学的検査及び核酸増幅検査）を行う必要がある。また、検査頻度はウインドウピリオドを勘案する必要がある⁹⁾。

検査に用いる検体は、FMT 製剤のための便供与前に採取し、感染性疾患が最大限に検出されることを確実にするために、適切な期間内に、十分な試験性能を有した試験方法で検査すべきであり、定期的な再検査の実施を合理的に行う必要がある。

図 1 に、ドナースクリーニングの流れの例を示す。

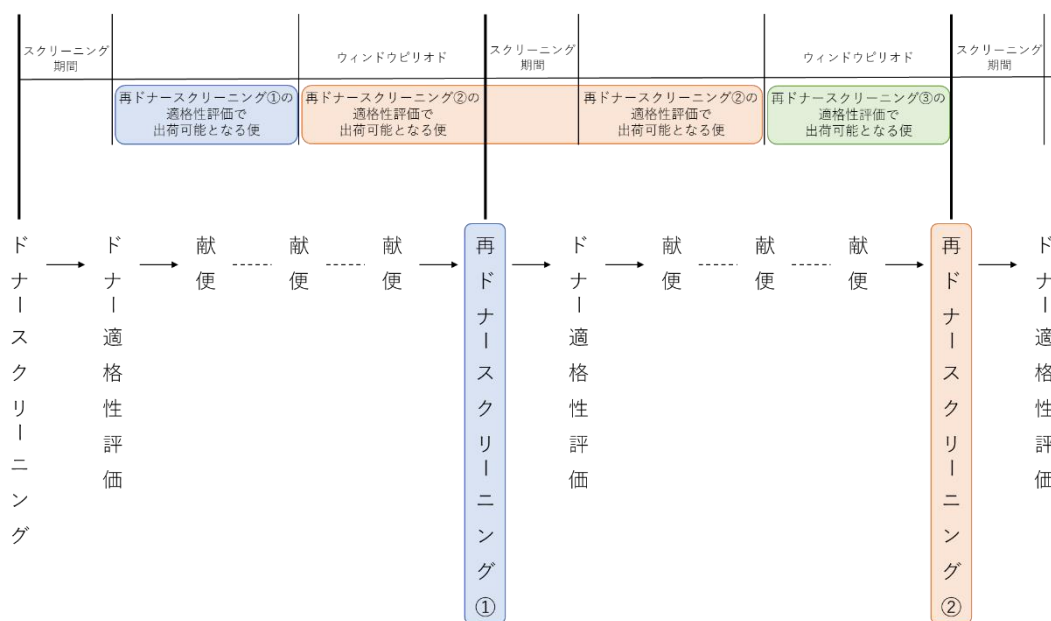


図1 ドナースクリーニングの流れ

4. 品質管理

腸内細菌叢の構成は、ドナーの在住国又は地域、民族間及び個人間で異なり、また、同一ドナーであっても食事、ライフスタイル等の様々な要因により変化する。そのため、開発を通じて FMT 製剤の細菌叢の構成に関するデータを取得しておくことは、FMT 製剤の有効性及び安全性担保の観点から重要である。FMT 製剤の細菌叢の遺伝子解析結果、FMT 製剤を用いて得られた臨床成績、臨床試験における投与前後の腸内細菌叢の変化、対象疾患における腸内細菌叢に関する公表情報等を踏まえ、対象疾患に効果を示す菌種や細菌叢の多様性について検討し、それらが FMT 製剤のロット間で恒常的に一定の範囲内に保たれていることを担保することが重要である。

また、第 3.2 項の検査とは別に、ドナー便を製造に使用する前に、製造所においてドナー便の状態に対する適切な受入れ試験（便の柔らかさ、色調等）を行う必要がある。

FMT 製剤の有効成分は菌であり、製造工程中で混入した外来性感感染性物質についてフィルター等による除去は困難と考えられること、及び無菌試験の実施は困難であることから、製造工程中で外来性感感染性物質が混入しないように適切な環境及び管理下で製造を行う必要がある。

5. 参考

- 1) 科学委員会 マイクロバイオーーム専門部会、マイクロバイオーーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書、令和 4 年 2 月 25 日 <https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>
- 2) AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION - BIOMICTRA (FAECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION) <https://www.biomebank.com/wp-content/uploads/2022/11/BIOMICTRA>

[-Australian-Product-Information.pdf](#)

- 3) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION REBYOTA (fecal microbiota, live - jslm) suspension, for rectal use. Initial U.S. Approval: 2022 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/rebyota>
- 4) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION VOWST (fecal microbiota spores, live-brpk) capsules, for oral administration. Initial U.S. Approval: 2023 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vowst>
- 5) Health Canada. Guidance Document: Fecal Microbiota Therapy Used in the Treatment of Clostridioides difficile Infection Not Responsive to Conventional Therapies. 2022. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-de-mande/guides/regulation-fecal-microbiota-therapy-treatment-difficile-infections-2022-09-26.pdf
- 6) Guide to the quality and safety of TISSUES AND CELLS for human application 5th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_17/detail
- 7) Regulatory Considerations for Fecal Microbiota Transplantation Products. Carlson PE Jr. Cell Host Microbe. 2020; 27(2): 173-175. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.018>
- 8) 厚生労働省 令和6年度版血液事業報告 第6章その他の参考資料 問診の項目についての解説 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_53739.html
- 9) 厚生労働省 令和6年度版血液事業報告 第3章血液製剤安全対策について 感染症報告とウインドウ期 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_53739.html

表1 否定すべき病原体の試験項目

試験項目	
ドナー便	
細菌・真菌	
エロモナス属細菌	カンピロバクター属細菌
毒素産生クロストリディオイデス・ディフィシル菌	腸管侵入性大腸菌
腸管凝集付着性大腸菌	毒素原性大腸菌
腸管病原性大腸菌	腸管出血性大腸菌（志賀毒素産生大腸菌）
赤痢菌	サルモネラ属細菌
ビブリオ属細菌	コレラ菌
エルシニア・エンテロコリチカ菌	プレジオモナス・シゲロイデス菌
リステリア・モノサイトゲネス菌	ヘリコバクター・ピロリ菌
毒素産生黄色ブドウ球菌	バンコマイシン耐性腸球菌
基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌	カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、薬剤耐性緑膿菌、薬剤耐性アシネトバクター等の薬剤耐性菌
エンテロトキシン産生性ウエルシュ菌	微孢子虫
ウイルス	
ノロウイルス	ロタウイルス
アデノウイルス	アストロウイルス
サポウイルス	エンテロウイルス
寄生虫	
クリプトスポリジウム	ランブル鞭毛虫
サイクロスポーラ	シストイソスポーラ
赤痢アメーバ	蠕虫及び虫卵
ドナー血液	
細菌	
梅毒トレポネーマ菌	クラミジア・トラコマチス菌
コクシエラバーネティー菌	結核菌
ウイルス	
A型肝炎ウイルス	B型肝炎ウイルス
C型肝炎ウイルス	E型肝炎ウイルス

ヒト免疫不全ウイルス	ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型
サイトメガロウイルス	エプスタイン・バー・ウイルス
ヒトパルボウイルス B19	
寄生虫	
トキソプラズマ	エキノコックス
その他の検体	
SARS コロナウイルス 2	淋菌