

- ・酸分泌抑制薬および制酸薬
- ・消化管機能賦活薬
- ・ *H. pylori* 除菌薬
- ・抗コリン薬
- ・その他消化器症状に影響を及ぼす薬剤
- ・試験期間中に新たに投与を開始する薬剤

9.5 被験者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は被験者に対する投与を中止する。ただし、いかなる事態においても、被験者の安全を最優先する。

- ・重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が被験者の安全性に著しく影響を及ぼす場合
- ・被験者から同意の撤回があった場合
- ・患者の適格性に問題があったことが、登録後判明した場合
- ・併用禁止薬を服用し、研究結果に重大な影響を与えたと考えられた場合
- ・その他、担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

9.6 追跡不能例に対する対処

4週目の受診予定日に被験者が来院しない場合は、担当医師が受診を促す連絡を入れる。

10 観察・検査項目とスケジュール

〈投与前〉受診日

背景因子：患者イニシャル、性別、生年月日（年齢）、身長、体重、BMI、既往歴、合併症、喫煙歴、飲酒歴、FDのタイプ

上部消化管内視鏡所見

血液検査：抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値

患者日誌 ※患者による自己記入

GSRs スコア

ディスペプシア症状（5段階 Likert スケール）

〈投与開始 1 週、2 週、3 週後〉

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア（7段階 Likert スケール）

ディスペプシア症状（5段階 Likert スケール）

服薬状況

有害事象

〈投与開始 4 週後〉受診日

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア（7段階 Likert スケール）

ディスペプシア症状（5段階 Likert スケール）

服薬状況

有害事象

11 有害事象

11.1 有害事象の定義（出典：ICH ガイドライン E2A より）

医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

11.2 重篤な有害事象（出典：ICH ガイドライン E2A より）

重篤な有害事象とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらず）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの

11.3 予測できない有害事象

有害事象のうち、添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを予測できない有害事象として取り扱う。

11.4 六君子湯の既知の有害事象

詳細は最新の添付文書を参考とする

【重大な薬物有害反応】

- (1) 偽アルドステロン症：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等
- (2) ミオパシー：脱力感、四肢痙攣・麻痺等の異常
- (3) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、 γ -GTP 等の上昇

【その他の薬物有害反応】

- (1) 過敏症：発疹、蕁麻疹等
- (2) 消化器症状：悪心、腹部膨満感、下痢等

11.5 有害事象の報告

各参加施設担当医師は、投与開始日から投与終了日（8 週）までに発現したすべての有害事象を CRF（症例報告書）に記入し、報告する。ただし、投与終了後 30 日以内に発現した有害事象は報告の対象とする。

また a) 重篤な有害事象、b) 予測できない有害事象が発現した場合は、発現から 48 時間以内に研究代表者および研究事務局まで電話にて報告するとともに急送一次報告書を研究事務局に FAX する。

〈有害事象報告先〉

研究代表者：慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 鈴木秀和

TEL：03-5363-3914 / FAX：03-5363-3967

研究事務局：慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター 友次直輝

TEL：03-5363-3288 / FAX：03-5363-3480

12 データ収集、試料の保存・管理

12.1 CRF 等の送付方法、提出期限

〈CRF・患者日誌送付先〉

研究事務局：慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター 友次直輝

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

FAX：03-5363-3480

〈CRF 提出期限〉CRF、患者日誌とも研究終了後 1 ヶ月以内

12.2 試料の保存・管理

研究終了後には従来と同じ方法で試料を廃棄する。取得したデータは、研究事務局において特定のコンピューター内のハードディスクに保存し、パスワードにて暗号化し関係者以外による閲覧できないようにする。書面は施錠可能なロッカー内で管理する。

13 統計学的事項

13.1 目標症例数の設定根拠

FD 患者を対象とした研究¹⁾の症状改善率(ITT)では、プラセボ群で 23.3%、H2 受容体拮抗薬で 36.0%、PPI 群では 51.1%であった。六君子湯での検討はないが、有効性をみるには、H2 受容体拮抗薬群と同等のレベルが必要で、仮に六君子湯の有効率を 36.0%、プラセボの有効率を 23.3%に設定すると、 α エラーを 0.05 とし、 β エラーを 0.20 (検出力 0.80) とすると、プラセボ群 202 例、六君子湯群 202 例、計 404 例が必要となる。脱落例などを考慮し、プラセボ群 215 例、六君子湯群 215 例、計 430 例とする。

13.2 解析対象集団の定義

本研究では、適格性が適切に確認された症例はすべて解析に含め、ITT (intent to treat) で解析を行う。ただし、投与開始前および投与 8 週後のデータが欠損である症例は主要評価項目の解析からは除外する。

13.3 解析方法

【主要評価項目】

GPA スコアによる投与 8 週後の改善率

ベースラインと比較した患者の包括的自己評価 (GPA: global patient assessment) において、「非常によくなった」「よくなった」患者を治療反応者、「少しよくなった」「変わらない」「少し悪くなった」「悪くなった」「非常に悪くなった」を治療非反応者と定義し、投与 8 週後における治療反応者の割合について、実薬群とプラセボ群とで Fisher の直接確率検定を行う。

【副次評価項目】

GSRS スコアの投与前後における変化率

GSRS 全体スコア、下位尺度のスコアについて、投与前と投与 8 週後の平均値より変化率を算出し、その変化率について実薬群とプラセボ群で t 検定を行う。

ディスペプシア症状 (5段階 Likert スケール) の改善率

個々のディスペプシア症状 (5段階 Likert スケール) について投与前のスコアが「3(少しあって気になる)」、「4(ある)」もしくは「5(非常にある)」だったものが、投与8週後に「1(全くない)」もしくは「2(少しあるが気にならない)」に変化した場合を『ディスペプシア症状の改善あり』と判断し、それ以外は『ディスペプシア症状の改善なし』と判断する。ディスペプシア症状別、FDのタイプ別、*H. pylori*陽性群・陰性群別に、それぞれ改善あり・なしについて Fisher の直接確率検定を行う。

14 倫理的事項

14.1 被験者の保護

本研究はヘルシンキ宣言 (2008年ソウル修正)、臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号) に従って実施する。

14.2 インフォームド・コンセント

試験実施医師は必ず被験者に対して、本研究の背景、目的、予想される利益と危険性について十分な情報を口頭および文書で知らせる。さらに、被験者はいつでも自由に本研究への参加を撤回できることを被験者に知らせておく必要がある。試験実施医師は被験者を本研究に組み入れる前に必ずその被験者から文書による同意を得る必要がある。

14.3 プライバシーの保護と被験者識別

被験者には被験者識別番号をつけることで匿名化を行う。またデータシートには名前、患者番号など個人の特定に通じる情報は記載せず、被験者識別番号のみで対応させる (連結可能匿名化)。データの管理および両者の対応表は、施設責任者が厳重に管理する。

14.4 施設の倫理審査委員会 (機関審査委員会) の承認

本研究で使用されているプロトコルおよび同意を得るための説明文書、同意書は、試験実施医師が各参加施設の倫理委員会に申請しその承認を得なければならない。

15 健康被害に対する補償・賠償

本研究に参加したことによって、健康上の被害が生じた場合には、適切かつ迅速に必要な医療処置を行う。また、医薬品副作用救済制度でいう死亡・後遺症1級および2級に該当する健康被害が発生した場合は、本研究で加入している「臨床研究に関する賠償・補償責任保険」が適用される。ただし、機会原因に起因する健康被害、因果関係を合理的に否定できる健康被害、被験者に対して試験薬の予期した効果またはその他の利益を提供できなかった場合および賠償責任・過失責任を問えるものが存在する場合は、上記補償保険の対象とはならない。

また、研究に参加する医師は、医師賠償責任保険に加入する等の措置を講じるものとする (研究計画書に定められた手順を逸脱した場合や、過失責任がある場合には、補償保険の対象とはならない。)

16 被験者の費用負担

検査費用について、内視鏡検査は通常診療のデータを用いるため患者の保険診療で行う。血液検査

(抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値、生化学検査) については研究費で賄われるため患者による負担はない。薬剤費用についても研究費より賄われるため、患者による費用負担はない。また、被験者に対し、8 週受診終了時に研究協力謝金 (10,000 円) を支払う。ただし、途中で中止・脱落した場合は試験に係る負担を鑑み半額 (5,000 円) を支払う。

17 研究資金

本研究に関わる費用については平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業) による研究費より支払われる。

18 研究組織

18.1 研究代表者

鈴木秀和 (慶應義塾大学医学部内科学 (消化器))

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3914 / FAX: 03-5363-3967

18.2 研究事務局責任者

佐藤裕史 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3286 / FAX: 03-5363-8867

18.3 効果安全性評価委員長

相磯貞和 (慶應義塾大学医学部漢方医学センター長・解剖学教授)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

18.4 症例登録担当者

友次直輝 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3288 / FAX: 03-5363-3480

18.5 データマネジメント・統計解析担当者

友次直輝 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3288 / FAX: 03-5363-3480

18.6 血漿グレリン値 (アクティブグレリン) の解析

細田洋司 (国立循環器病センター研究所再生医療部)

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7 番 1 号

TEL: 06-6833-5012(代)

19 研究結果の発表

研究終了後、研究代表者あるいは研究代表者が指定する研究者はすみやかにその成果をまとめてし

かるべき英文誌および学会に発表する。なお、論文（英文誌）に投稿する際の研究者名の掲載とその順序は、研究計画とその遂行に対する貢献度に応じて運営委員会で決定するものとする。

20 参考文献

- 1) Sander J.O. Veldhuyzen van Zanten et al. : A Randomized Trial Comparing Omeprazole, Ranitidine, Cisapride, or Placebo in Helicobacter pylori Negative, Primary Care Patients with Dyspepsia: The CADET-HN Study. Am J Gastroenterol 2005;100:1477-88.
- 2) 本郷道夫・他：消化器領域における QOL—日本語版 GSRS による QOL 評価—。診断と治療 1999 ; 87 : 731-735.

付表

1. 研究参加施設一覧

慶應義塾大学病院
防衛医科大学校
名古屋市立大学
愛知医科大学
国立国際医療研究センター国府台病院
国立病院機構東京医療センター
済生会中央病院
つづきクリニック
北里研究所メディカルセンター病院
佐野厚生総合病院
共済立川病院
永寿総合病院
横浜南共済病院
医療法人社団 優 やごうクリニック
東京駅センタービルクリニック
医療法人香徳会 メイトウホスピタル
宏和会 あさい病院
十倉佳史内科胃腸科クリニック
医療法人 忠恕会 小林内科
けいゆう病院
埼玉社会保険病院
横浜市立市民病院
北里研究所病院
東京歯科大学 市川総合病院
田代内科クリニック
荻窪胃腸クリニック
中溝クリニック
ゆりクリニック
医療法人 HGI はやし消化器内科クリニック
国立国際医療研究センター病院
埼玉医科大学

早川医院
ハッピー胃腸クリニック
あだちクリニック
岩田内科医院
奥田内科クリニック
高橋ファミリークリニック
亀谷内科クリニック
京都府立医科大学

(39 施設：2011/4/1 現在)

2. GPA(Global patient assessment)スコア

	非常によくなった	よくなった	少しよくなった	かわらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった
過去1週間の症状を○で囲んでください。							
治療前と比べて全体の症状はどうか？	1	2	3	4	5	6	7

3. ディスペプシア症状 (5段階 Likert スケール)

		全くない	少しあるが気にならない	少しあつて気になる	ある	非常にある
1	心窩部痛	1	2	3	4	5
2	心窩部灼熱感	1	2	3	4	5
3	食後膨満感	1	2	3	4	5
4	早期飽満感	1	2	3	4	5

4. GSRS ※参考文献 2) を参照

		ぜんぜん困らなかった	あまり困らなかった	少し困った	中くらいに困った	かなり困った	たいへん困った	がまんできないくらい困った
	過去 1 週間の症状を○で囲んでください。							
1	胃が痛くて困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
2	胸やけがして困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
3	胃酸逆流のために困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
4	空腹時に胃が痛くて困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
5	はき気がして困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
6	おなかが鳴って困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
7	胃の膨満感のために困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
8	げっぷがして困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
9	おならが出て困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
10	便秘で困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
11	下痢で困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
12	軟らかい便で困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
13	硬い便で困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
14	急な便意がして困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
15	トイレに行った時完全に便が出きれていないという感じがして困ったことありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

【採点方法】

GSRS は 15 の質問項目からなり、それぞれが下位尺度（酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘）のうちいずれかに属する。

下位尺度

酸逆流ドメイン：上記質問項目の 2、3

腹痛ドメイン：上記質問項目の 1、4、5

消化不良ドメイン：上記質問項目の 6、7、8、9

下痢ドメイン：上記質問項目の 11、12、14

便秘ドメイン：上記質問項目の 10、13、15

各項目の選択肢は 1 から 7 で、そのまま得点とする。下位尺度のスコアはそれに属す全項目の平均値とし、GSRS の全体スコアは全下位尺度の平均値とする。

万一回答がない（無回答）項目があった場合は次のように採点する。下位尺度の項目のうち 60% 以上の回答が得られていれば、得られている項目の平均値をもって下位尺度スコアとする。回答率が 60%未満の場合、その下位尺度スコアは採点できない。また下位尺度スコアが 1 つでも欠落していれば GSRS の全体スコアも採点できない。

5. Rome III 分類による機能性ディスペプシアの診断 基準

B1.機能性ディスペプシア

項目 1 のうち 1 つ以上と、項目 2 の両者を満たすこと

項目 1

- a)つらいと感じる食後のもたれ感
- b)早期飽満感
- c)心窩部痛
- d)心窩部灼熱感

項目 2

症状の原因となりそうな器質的疾患（上部内視鏡検査を含む）が確認できない

以上が、6 ヶ月以上前からあり、少なくとも最近 3 ヶ月間は上記の基準を満たす

補足基準

1. 痛みというよりは焼けるような感じのこともあるが胸部に発生するものではない
2. 痛みは通常、摂食により誘発あるいは軽快するが、空腹で起こってもよい
3. 食後愁訴症候群（PDS）が合併してもよい

B1a. 食後愁訴症候群（PDS）

以下のうち一方あるいは両方を満たすこと

1. 少なくとも週に数回以上、通常量の食後につらいと感じるもたれ感がある
2. 少なくとも週に数回以上、普通の量の食事でも早期飽満感のために食べきれない

補足基準

1. 上腹部膨満や食後のむかつき、あるいは過剰な暖気（げっぷ）がおこる
2. 心窩部痛症候群（EPS）が合併してもよい

B1b. 心窩部痛症候群（EPS）

以下の項目のすべてを満たすこと

1. 少なくとも週に 1 回、心窩部に限局した中等度の痛みあるいは灼熱感がある
2. 間欠的な痛みである
3. 腹部全体にわたる、あるいは上腹部以外の胸腹部に局在する痛みではない
4. 排便や放屁により軽快しない

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
(総括・分担)研究報告書

機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的
エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教授

研究要旨:

上部消化管内視鏡検査で器質的疾患がないにもかかわらず、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後の胃もたれ、早期飽満感などの症状を呈する機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などが用いられることが多いが、明確な治療体系は確立されていない。欧米では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の本疾患での有効性が確認されているものの、胃食道逆流症の混在や半数以上にのぼる PPI 抵抗性の患者の存在などが問題である。六君子湯は、FD 患者において、胃排出を有意に亢進させ、上腹部愁訴を有意に改善し、術後の上腹部愁訴や胃運動機能も改善させること、六君子湯成分が、胃から分泌される摂食亢進ホルモンである、活性型グレリンの血中濃度を高め、抗がん剤による摂食低下を改善させることが示された。最近の日本の漢方薬の消化管疾患における基礎的、臨床的報告のシステマティックレビューによれば、特に機能性消化管障害領域で六君子湯の有効性報告が多いものの、大規模無作為化プラセボ対照比較試験での証明がないことが指摘されている(*Neurogastroenterol. Motil.* 21:688, 2009)。本研究では、六君子湯の FD 及び PPI 抵抗性 FD における効果をみる多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD 治療における本薬の有効性、安全性と FD 治療における位置付けを検討することとした。

A. 研究目的

六君子湯の機能性ディスぺプシア(Functional dyspepsia:FD)及びプロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性FDにおける効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討する。

B. 研究方法

【実施方法】

参加同意の時点で採血し、抗 *H. pylori* IgG 抗体価及び血漿グレリン値を測定し、六君子湯或いはプラセボ2.5g包を1日3回、毎食前に8週間、経口投与する。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後のGPA改善率とし、副次評価項目として、GSRスコアの投与前後における変化率およびディスぺプシア症状の改善率、Rome III基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2つの症候群毎の効果、*H. pylori* 陽性・陰性での効果とした。

C. 研究結果

倫理委員会申請

本研究計画書について慶應義塾大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た(2010-051)。

臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討・参加施設説明会)の開催

平成22年12月18日、慶應義塾大学病院新棟11階中会議室における第1回臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討・参加施設説明会)を開催した。

研究成果等普及啓発事業

平成22年12月18日には、研究成果等普及啓発事業として、市民公開講座「機能性ディスぺプシアの診断と治療-胃カメラで異常がないのに症状のある方へ-」を開催した。

D. 考察

本試験の成果は、FDのガイドライン作成上の有力な基盤データを提供するとともに、本邦独自の漢方薬のグローバル化を推進し、かつ国内でも3,000万人以上が関与するFDの治療として、広く国民の健康に寄与することになると考える。

E. 結論

本臨床試験は、平成23年2月から患者登録が開始された段階である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

- Hirai F, Matsui T, Aoyagi K, Inoue N, Hibi T, Oshitani N, Fujii H, Kobayashi K, Suzuki Y, and Tanaka S: Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices. **Dig. Endosc.** 22(1): 39-44, 2010
- Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Hokari R, Kato N, Hibi T and Miura S: An antioxidant resveratrol significantly enhanced replication of hepatitis C virus. **World J. Gastroenterol.** 16(2): 184-192, 2010
- Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, and Watanabe M: IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) IL-7Ralpha(high) memory T cells in chronic colitis. **Eur. J. Immunol.** 40(9):2423-2436, 2010
- Kobayashi T, Naganuma M, Okamoto S, Hisamatsu T, Inoue N, Ichikawa H, Takayama T, Saito R, Sujino T, Ogata H, Iwao Y, and Hibi T: Rapid endoscopic improvement is important for 1-year avoidance of colectomy but not for the long-term prognosis in cyclosporine A treatment for ulcerative colitis. **J. Gastroenterol.** 45(11):1129-1137, 2010
- Hosoe N, Kobayashi T, Kanai T, Bessho R, Takayama T, Inoue N, Imaeda H, Iwao Y, Kobayashi S, Mukai M, Ogata H, and Hibi T: In vivo visualization of trophozoites in patients with amoebic colitis by using a newly developed endocytoscope. **Gastrointest. Endosc.** 72(3):643-646, 2010
- Yamazaki R, Mori T, Nakazato T, Aisa Y, Imaeda H, Hisamatsu T, Hibi T, and Okamoto S: Non-tuberculous mycobacterial infection localized in small intestine developing after allogeneic bone marrow transplantation. **Intern. Med.** 49(12):1191-1193, 2010
- Yamagishi Y, Higuchi H, Izumiya M, Sakai G, Iizuka H, Nakamura S, Adachi M, Hozawa S, Takaishi H, and Hibi T: Gemcitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic carcinoma. **J. Gastroenterol.** 45(11):1146-1154, 2010
- 今枝博之、細江直樹、井田陽介、中村理恵子、落合大樹、石井良幸、岩男泰、北川雄光、緒方晴彦、日比

紀文:外科手術後の消化管出血の対応 **消化器内視鏡** 22(9) 1426-1432, 2010

9. 田中花林、芹沢宏、首村智久、森永正二郎、常松令、中野雅、樋口肇、渡辺憲明、熊谷 直樹、土本寛二、日比紀文:経過中に腸間膜巨大デスマイド腫瘍が発症しAPC 遺伝子異常が確認された孤発性 Gardner 症候群の 1 症例 **日本大腸肛門病学会雑誌** 63(7) 419-425, 2010.

2. 学会発表 (抜粋)

1. 扇野泰行、梅田瑠美子、佐伯恵太、松岡克善、山岸由幸、中野雅、海老沼浩利、江本桂、山田健人、日比紀文:重症急性膵炎治療経過中に急性心筋梗塞を合併した 1 例 第 569 回日本内科学会関東地方会 2010.2.6 東京

2. 黒岩信子、碓井真吾、海老沼浩利、楮柏松、梅田瑠美子、尾城啓輔、中本伸宏、山岸由幸、齋藤英胤、小無田美奈、向井万起男、金子文彦、横森弘昭、日比紀文:急性肝炎様に発症し、劇症化が疑われ、シクロスポリンが奏功したステロイド抵抗性自己免疫性肝炎の1例 **第308回日本消化器病学会関東支部例会** 2010.2.20 東京

3. 今川智子、中野雅、加藤裕佳子、石井靖久、田中花林、芹沢宏、渡辺憲明、富田謙吾、常松令、熊谷直樹、土本寛二、日比紀文:膵原発が疑われ、急速な経過で死に至った退形成癌の 1 例 **第 308 回日本消化器病学会関東支部例会** 2010.2.20 東京

4. 細江直樹、今枝博之、日比紀文:把持鉗子を用いた胃 ESD の工夫 **第 82 回日本胃癌学会 ワークショップ** 2010.3.3-5 新潟

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
(総括・分担)研究報告書

機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的
エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

研究分担者 佐藤裕史 慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター

研究要旨:上部消化管内視鏡検査で器質的疾患がないにもかかわらず、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後の胃もたれ、早期飽満感などの症状を呈する機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などが用いられることが多いが、明確な治療体系は確立されていない。欧米では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の本疾患での有効性が確認されているものの、胃食道逆流症の混在や半数以上にのぼるPPI抵抗性の患者の存在などが問題である。漢方薬の一つ、六君子湯は、FD患者において、胃排出を有意に亢進させ、上腹部愁訴を有意に改善し(*Aliment. Pharmacol. Ther.* 7:459, 1993)、術後の上腹部愁訴や胃運動機能も改善させること(*Pediatr. Surg. Int.* 19:760, 2004)、六君子湯成分が5HT_{2B}受容体拮抗作用を介して摂食亢進ホルモン、活性型グレリンの血中濃度を高め抗癌剤による摂食低下を改善させることが示された(*Gastroenterol.* 134:2004, 2008)。最近、研究代表者らは、日本の漢方薬の消化管疾患における基礎的、臨床的報告のシステマティックレビューを行い、特に機能性消化管障害領域で六君子湯の有効性報告が多いものの、大規模無作為化プラセボ対照比較試験での証明がないことを指摘した(Suzuki et al. *Neurogastroenterol. Motil.* 21:688, 2009)。本研究では、六君子湯のFD及びPPI抵抗性FDにおける効果をみる多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行い、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討する。

A. 研究目的

六君子湯の機能性ディスぺプシア(Functional dyspepsia:FD)及びプロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性FDにおける効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討する。

B. 研究方法

【実施方法】

慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター(CCR)では本試験の研究事務局およびプロジェクトマネジメント、データマネジメントを担当することとなった。本年度はプロジェクトマネジメント業務、研究事務局業務として登録開始までに必要となる業務中心に遂行した。

C. 研究結果

倫理委員会申請・施設対応

慶應義塾大学倫理委員会ならびに本試験に参加する施設に対して倫理委員会申請補助を行った。参加施設全体の進捗を管理し、速やかに試験が開始できるよう総括的な指揮し、新たに25施設の施設追加を支援した。

研究実施計画書等資材の準備

研究実施計画書(PT)、同意説明文書、同意書、登録票、患者日誌、CRF、有害事象報告書等の書類作成を総括した。また、試験薬剤として、六君子湯の実薬およびプラセボの作成・包装を行った。

検査関連業務

各施設の実施可能性に応じた計画に従い、外注業者および各施設と連絡調整業務の管理監督を行った。

割付・保管・資材発送

実薬とプラセボの割り付け作業と梱包作業を外注し、その監督および指揮を行った。資材の配送については、1症例毎に検査キット、書類一式、試験薬を梱包し、適切なタイミングで参加施設へ配送されるよう配慮した。

患者同意補助ツール

タブレット型情報端末を用い、患者の同意説明

を円滑に行うための補助ツール開発の監督を行った。

謝金手続き

本試験における被験者謝金、研究者謝金についての取り決めを作成し、手続きの体制・書類等の整備を行った。

キックオフミーティング開催

平成22年12月18日に第1回(東京)、平成23年1月29日に第2回(名古屋)キックオフミーティングを開催し、参加施設の研究者に対して、本試験の手順、検査内容、資材、書類の記載方法等について説明を行った。

D. 考察

本研究は、プラセボ作成や各施設の状況に応じた資材管理など、複雑な管理が要求されたが、平成23年2月25日に施設へ発送し症例登録を開始することができた。また、研究に関連した業務だけでなく、患者同意補助ツールの開発や、研究者と被験者への謝金支払いスキームの確立など、研究より円滑に推進する為の側面支援も行うことができ、今後の臨床研究の更なる活性化のために非常に重要な経験を得ることができた。

E. 結論

平成23年2月25日に症例登録が開始され、3月1日に本試験の第1症例目が登録された。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
(~~総括~~・分担)研究報告書

機能性ディスペプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的
エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

研究分担者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨

上部消化管内視鏡検査で器質的疾患がないにもかかわらず、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後の胃もたれ、早期飽満感などの症状を呈する機能性ディスペプシア(functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などが用いられることが多いが、明確な治療体系は確立されていない。欧米では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の本疾患での有効性が確認されているものの、胃食道逆流症の混在や半数以上にのぼるPPI抵抗性の患者の存在などが問題である。漢方薬の一つ、六君子湯は、FD患者において、胃排出を有意に亢進させ、上腹部愁訴を有意に改善し(*Aliment. Pharmacol. Ther.* 7:459, 1993)、術後の上腹部愁訴や胃運動機能も改善させること(*Pediatr. Surg. Int.* 19:760, 2004)、六君子湯成分が5HT_{2B}受容体拮抗作用を介して摂食亢進ホルモン、活性型グレリンの血中濃度を高め抗癌剤による摂食低下を改善させることが示された(*Gastroenterol.* 134:2004, 2008)。最近の日本の漢方薬の消化管疾患における基礎的、臨床的報告のシステムティックレビューによれば、特に機能性消化管障害領域で六君子湯の有効性報告が多いものの、大規模無作為化プラセボ対照比較試験での証明がないことが指摘された(*Neurogastroenterol. Motil.* 21:688, 2009)。本研究では、六君子湯のFD及びPPI抵抗性FDにおける効果をみる多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討する。

A. 研究目的

上部消化管内視鏡検査で器質的疾患がないにもかかわらず、半年以上前から心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感のいずれかの症状があり、近々の3か月間も同症状を呈する機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬などが用いられることが多いが、実際には明確な治療体系は確立されていない。本研究では、六君子湯のFD及びプロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性FDにおける効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討する。

B. 研究方法

臨床試験 1「機能性ディスぺプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」の プロトコール確定

FDに対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 1」のプロトコールを確定した。対象は、ディスぺプシア症状を呈し、内視鏡検査で器質的疾患を認めず、Rome III 基準を満たす20歳以上、中等症以上の同意取得が可能なFD患者(計430例)とした。この対象症例数の算出根拠として、uninvestigated FD患者を対象とした研究(*Am. J. Gastroenterol.* 100:1477, 2005)の症状改善率(ITT)がプラセボ群で23.3%、H₂

受容体拮抗薬で36.0%、PPI群で51.1%であったことから、六君子湯での検討はないが、有効性をみるには、H₂受容体拮抗薬群と同等のレベルと仮定して、六君子湯群の症状改善率を36.0%に設定し、 α エラーを0.05、 β エラーを0.20(検出力0.80)とした結果、プラセボ群202例、六君子湯群202例、計404例が必要と考えられた。ここから脱落例などを考慮し、プラセボ群215例、六君子湯群215例、計430例とした。

【実施方法】

参加同意の時点で採血し、抗*H. pylori* IgG抗体価及び血漿グレリン値を測定し、六君子湯或いはプラセボ2.5g包を1日3回、毎食前に8週間、経口投与する。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後のGPA改善率とし、副次評価項目として、GSRSスコアの投与前後における変化率およびディスぺプシア症状の改善率、Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2症候群毎の効果、*H. pylori* 陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン、活性型グレリン)の変化とした。

臨床試験 2「PPI抵抗性機能性ディスぺプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」

PPI抵抗性FDに対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 2」のプロトコールを確定した。250例のFD患

者に同意を得て、最初の4週間は、オメプラゾール10mgを投与し、その後、非有効例を無作為化割付する。この対象症例数の算出根拠として、PPI抵抗性FDのみを対象とするために、プラセボ効果が1/3減少、つまり、プラセボ群の有効率を15.6%とし、 α エラーを0.05、 β エラーを0.20で計算すると、プラセボ群81例、六君子湯群81例、計162例が必要となる。脱落例などを考慮し、プラセボ群90例、六君子湯群90例、計180例とした。

【実施方法】

参加に同意し、オメプラゾール10mgの投与4週間後にPPI抵抗例として無作為化割付された時点で、採血し、抗*H. pylori* IgG抗体価及び血漿グレリン値を測定し、六君子湯或いはプラセボ2.5g包を1日3回、毎食前に8週間、経口投与する。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後のGPA改善率とし、副次評価項目として、GSRSスコアの投与前後における変化率およびディスペプシア症状の改善率、Rome III基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2症候群毎の効果、*H. pylori*陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン、活性型グレリン)の変化とした。

C. 研究結果

平成23年2月より、症例登録が開始された。

D. 考察

本試験の成果は、FDのガイドライン作成上の有力な基盤データを提供し、国内でも3,000万人以上が罹患するFDの治療の一つとして、広く国民の健康に寄与することになると考える。

E. 結論

本臨床試験は、平成23年2月から患者登録が開始されたばかりであり、今後、順調な試験の進行が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Saito H, Nishiwaki Y, Michikawa T, Kikuchi Y, Mizutari K, Takebayashi T, Ogawa K. Hearing handicap predicted the development of depressive symptoms after 3 years in community-dwelling older Japanese. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:93-97

2. The INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobiletelephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010; 39 : 675-694. doi:10.1093/ije/dyq079

3. Hozawa A, Okamura T, Tanaka T, Miura K, Kikuchi Y, Kadowaki T, Yoshita K, Takebayashi T, Tamaki J, Minai J, Tada T, Chiba N, Okayama A, Ueshima H. Relation of Gamma-glutamyltransferase and alcohol drinking with incident diabetes: the