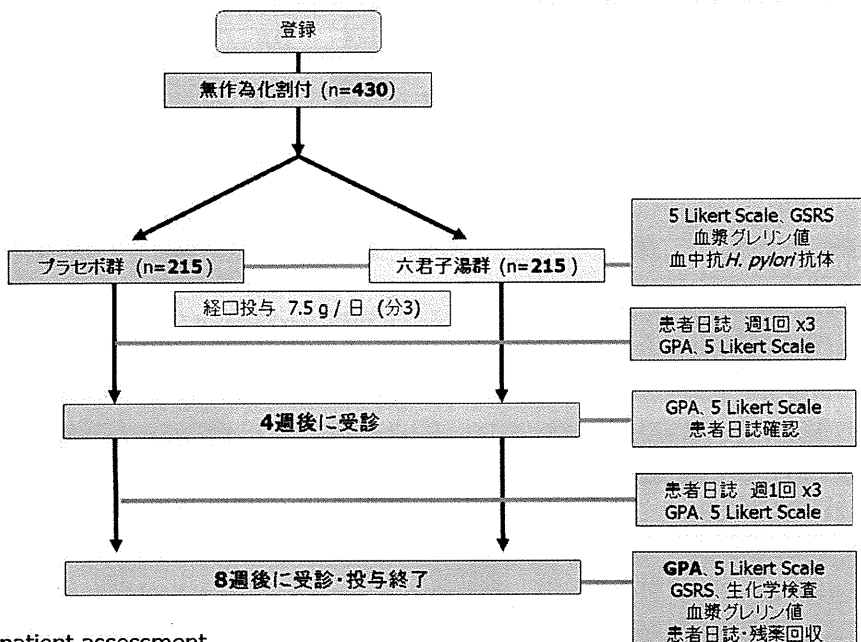


補足資料2 (研究計画)

1. 臨床試験1

機能性ディスペプシア(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
 実施期間: 平成23年2月1日-平成24年7月31日; 観察: 平成23年2月1日-平成24年9月30日

臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日より施行) 遵守
 「臨床研究保険」 (損保ジャパン) 加入済

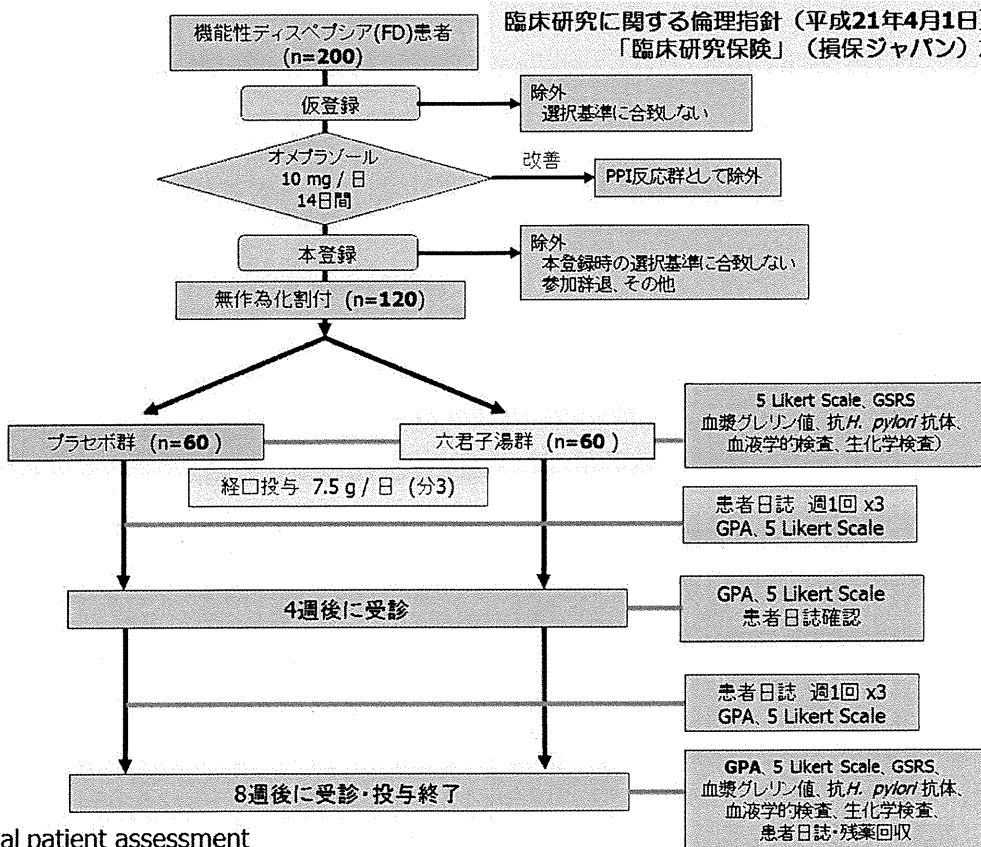


GPA: global patient assessment
 GRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale

2. 臨床試験2

PPI抵抗性機能性ディスペプシア(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
 実施期間: 平成24年3月1日-平成24年11月30日; 観察: 平成24年3月1日-平成25年1月31日

臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日) 遵守
 「臨床研究保険」 (損保ジャパン) 加入済

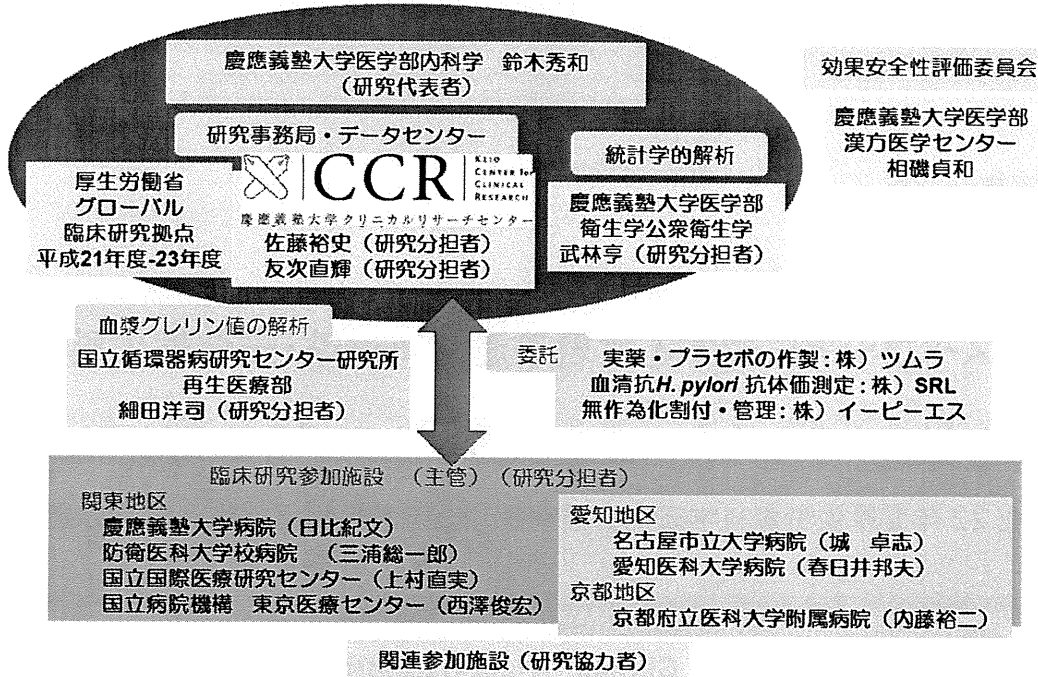


GPA: global patient assessment
 GRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale

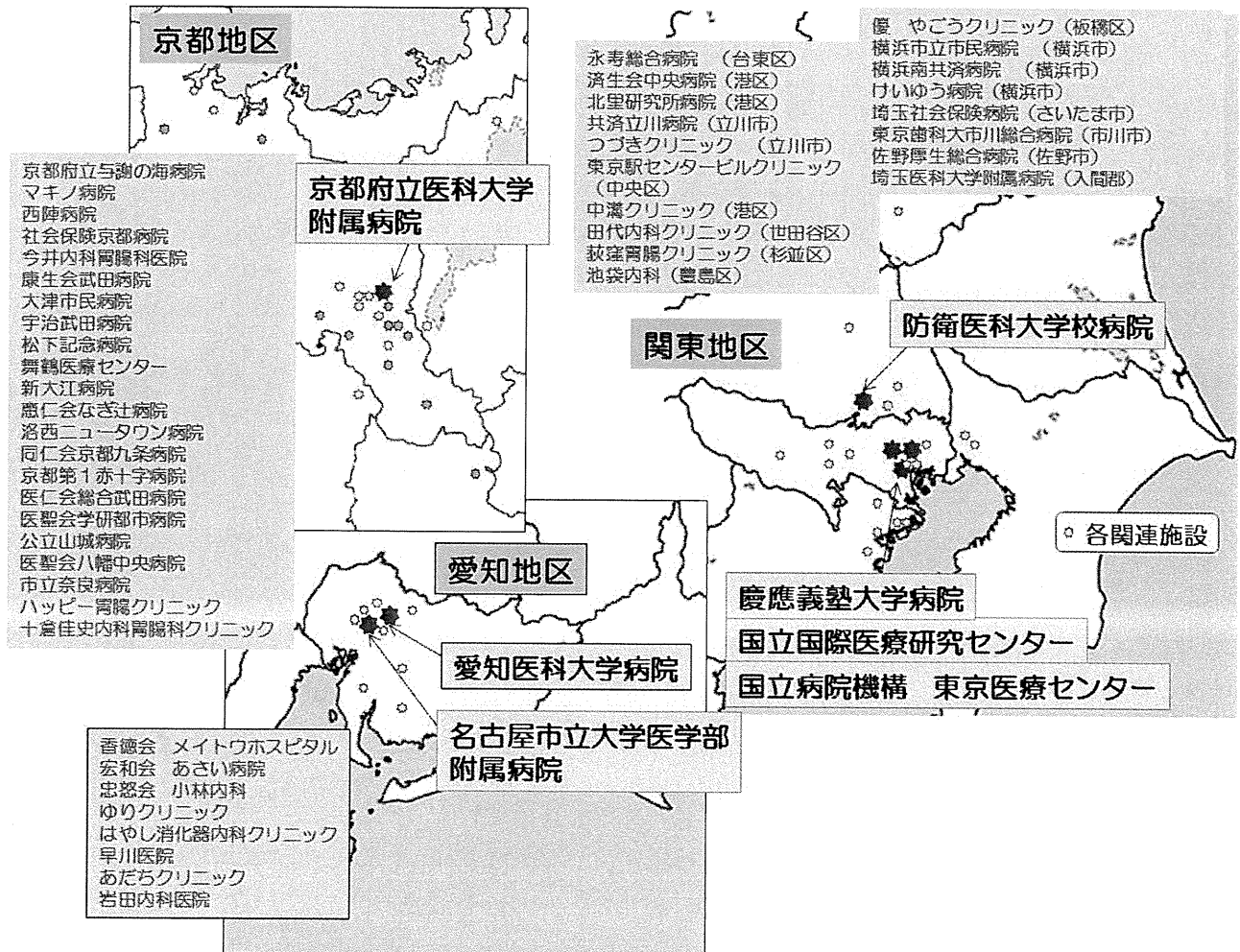
補足資料3 (研究実施体制)

1. 研究組織

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)
 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 (H22-臨研推-一般-009)



2. 臨床試験参加施設



臨床研究実施計画書

**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二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験**

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

Clinical Trials Registration ID : UMIN000003954

Version 2.2: 2011.11.16

1 背景

上部消化管内視鏡検査にて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、食後膨満感、早期飽満感などの症状を呈する病態に対し、機能性ディスぺプシア（Functional dyspepsia：FD）という病名を用いることが提唱されている。機能性ディスぺプシアに対し、酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬、中枢神経作動薬などによる薬物療法が用いられることが多いが、本疾患はプラセボ効果も強く、明確な治療体系は確立されていないのが現状である。

六君子湯は、成分が規格化された均一配合比を保持した漢方製剤であり、胃底部の適応性弛緩（貯留能を反映）や前庭部蠕動運動（排出能を反映）を改善し、小規模臨床試験では胃排出を促進すると報告されている。しかし、エビデンスとして採用可能な大規模無作為化対照比較試験のデータはない。本研究では、六君子湯のFDに対する有効性と安全性についての多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験を施行する。さらに、どのようなタイプのFD（食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者；*H. pylori*陽性群、陰性群）に有効性があるかも検討する。

2 目的

六君子湯のFDに対する有効性と安全性について、プラセボを対照として比較検討する。さらに、どのようなタイプのFD（食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者；*H. pylori*陽性群、陰性群）に有効性があるかについて検討する。

3 研究のデザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験

4 エンドポイントの定義

4.1 主要評価項目

GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後の改善率

4.2 副次評価項目

GSRS（Gastrointestinal Symptom Rating Scale）スコアの投与前後における変化率
ディスぺプシア症状（5段階Likertスケール）の改善率

5 目標症例数と研究実施期間

5.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例：計 430 例

5.2 研究実施期間

2011年2月1日～2013年1月31日

〔 症例登録期間：2011年2月1日～2012年7月31日
症例データ集積解析期間：2011年2月1日～2013年1月31日 〕

6 実施場所

慶應義塾大学を中心とした、全国の共同研究機関にて実施

7 対象集団

本研究登録前に以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia : FD) を有する患者を対象とする。

7.1 適格基準

1. RomeⅢ基準を満たす機能性ディスぺプシアである患者

【RomeⅢ基準による機能性ディスぺプシアの診断基準】

以下のディスぺプシア症状のうち1つ以上を訴える患者

- 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

上部消化管内視鏡検査などにて症状を説明可能な器質的疾患がない

*6ヶ月以上前から症状があり、少なくとも最近3ヶ月間は上記診断基準を満たしていること

2. 登録前の2週間に計4日以上、5段階 Likert スケールで中等度 (3段階) 以上のディスぺプシア症状 (心窩部痛、心窩部灼熱感、食後膨満感、早期飽満感) があった患者
3. 登録前の GSRs*の「腹痛ドメイン」または「消化不良ドメイン」の平均が4点以上である患者。もしくは「腹痛ドメイン」または「消化不良ドメイン」を構成する項目の1つ以上が5点以上である患者。
4. 年齢：20歳以上
5. 性別：不問
6. 入院・外来：不問
7. 本研究の内容を口頭および文書で説明し、文書による同意が得られた患者

※付表4を参照のこと

7.2 除外基準

1. 胃十二指腸領域に器質的疾患 (LA 分類 Grade A 以上の逆流性食道炎、びらん性胃炎) が認められる患者
2. 胃、食道などの上部消化管手術の既往がある患者
3. 胃切除の既往がある患者
4. 暴飲・暴食、NSAIDs 服薬、急激なストレス等、症状の原因が明らかな患者
5. NSAIDs または低用量アスピリンを3ヶ月服用した際にディスぺプシア症状が生じた患者
6. 脳に器質的障害の既往を有する患者、統合失調症またはうつ病と診断された患者
7. アルコール依存または薬物依存を有する患者
8. 甲状腺機能亢進症などの重篤なホルモン異常を有する患者
9. 重篤な心・肝・腎機能障害、感染症または造血器障害を有する患者

- 10.本研究で使用する試験薬剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 11.妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望する患者
- 12.過去 6 ヶ月以内に *H. pylori* 除菌治療を受けた患者
- 13.同意取得前 1 週間以内に、酸分泌抑制薬、消化管機能賦活薬、制酸薬、抗コリン薬（内視鏡検査の前処置として用いる場合を除く）、コリン作動薬、精神安定剤、抗不安薬、抗うつ薬を服用した患者
- 14.過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome : IBS）の疑いがある患者（便通に伴い上部消化器症状の程度が変動するもの）
- 15.その他、担当医師が不相当とした患者

8 登録・割付

8.1 登録の手順

施設ごとに記入した「登録票」を研究事務局に FAX する。研究事務局は症例の適格性を確認し、折り返し FAX にて症例の適格性および被験者 ID を FAX で返信する。

8.2 割付

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターが CRO（開発業務受託会社）に無作為割付とキー管理を委託し、各参加施設に試験薬剤を送付する。暗号化された被験者 ID と薬剤コードの対応表（割付表）は、CRO にて保管・管理する。

8.3 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスぺプシアの病態における年齢、性別についての十分な検討はされていないが、この点についての交絡要因については二重盲検無作為割付について解消できると考える。

9 介入・治療内容

9.1 試験薬

六君子湯あるいはプラセボ 2.5g 包を 1 日 3 回、毎食前に経口投与する。

9.2 投与期間

8 週間

9.3 実薬およびプラセボの製造

現在流通している株式会社ツムラの六君子湯 2.5g 包と外観（大きさ、色）が同じプラセボを株式会社ツムラに製造を委託する。本プラセボは GMP 管理下で製造し、使用原料の受け入れ検査記録、プラセボ製造に用いた製剤処方、製造記録、出荷記録を研究事務局が管理・保管する。

9.4 併用禁止薬

薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（PPI、H2 受容体拮抗剤、制酸剤、運動機能改善剤）および相互作用が予想される薬剤は併用禁止とする。

試験期間中、以下の薬剤は禁止とする。なお、合併症等の治療のため試験開始前から投与している薬剤については、用法・用量を変えないこととする。

- ・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られ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 週間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)

〒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
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
西陣病院
社会保険京都病院
大津市民病院
松下記念病院
与謝の海病院
宇治武田病院
マキノ病院
今井内科胃腸科医院
池袋内科

(47 施設：2011/11/1 現在)

2. GPA(Global patient assessment)スコア

過去1週間の症状を○で囲んでください。	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
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

過去 1 週間の症状を○で囲んでください。		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
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. RomeⅢ分類による機能性ディスペプシアの診断基準

※慶應義塾大学医学部消化器内科上部消化管グループホームページより抜粋

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

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
5. 機能性胆嚢・Oddi括約筋障害の診断基準を満たさない

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

臨床研究実施計画書

**PPI 抵抗性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二重盲検無作為化プラセボ対照
比較試験(六君子湯第 2 試験)**

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

Clinical Trials Registration ID : UMIN000006881

Version 1.2: 2012.02.27

1 背景

上部消化管内視鏡検査にて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、食後膨満感、早期飽満感などの症状を呈する病態に対し、機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia: FD) という病名を用いることが提唱されている。機能性ディスぺプシアに対し、酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬、中枢神経作動薬などによる薬物療法が用いられることが多いが、本疾患はプラセボ効果も強く、明確な治療体系は確立されていないのが現状である。一方、胃食道逆流症の混在のある症例では、酸分泌抑制薬 (PPI など) が奏効することが多いものの、胃の運動機能異常などが病態に関与する症例ではそれらが奏効しないことも多い。六君子湯は、成分が規格化された均一配合比を保持した漢方製剤であり、胃底部の適応性弛緩 (貯留能を反映) や前庭部蠕動運動 (排出能を反映) を改善し、小規模臨床試験では胃排出を促進すると報告されており、PPI とは作用機序が異なると考えられる。しかし、六君子湯に関するエビデンスとして採用可能な大規模無作為化対照比較試験のデータはない。欧米における、uninvestigated dyspepsia を対象とした研究の症状改善率 (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% との成績がある (CADET 試験)。しかし、この uninvestigated dyspepsia の中には、消化性潰瘍や胃食道逆流症が多く混在している可能性が考えられ、真の機能性ディスぺプシアでの症状改善率をみるためには、器質的疾患を除外した後においても、PPI に反応する非びらん性胃食道逆流症 (NERD) の混在する可能性のある群を除外した PPI 抵抗性群での評価が必要である。本研究では、六君子湯の PPI (Proton Pump Inhibitor) 抵抗性 FD に対する有効性と安全性についての多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験を施行する。さらに、どのようなタイプの FD (食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者; *H. pylori* 陽性群、陰性群) に有効性があるかも検討する。

2 目的

六君子湯の PPI 抵抗性 FD に対する有効性と安全性について、プラセボを対照として比較検討する。さらに、どのようなタイプの FD (食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者; *H. pylori* 陽性群、陰性群) に有効性があるかについて検討する。

3 研究のデザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験

4 エンドポイントの定義

4.1 主要評価項目

GPA (global patient assessment) スコアによる投与 8 週後の改善率

4.2 副次評価項目

GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) スコアの投与前後における変化率
ディスぺプシア症状 (5 段階 Likert スケール) の改善率

5 目標症例数と研究実施期間

5.1 目標症例数

六君子湯群 60 例、プラセボ群 60 例：計 120 例（本登録症例として）

5.2 研究実施期間

症例登録期間：2012 年 3 月 1 日～2012 年 11 月 30 日

症例データ集積解析期間：2012 年 3 月 1 日～2013 年 3 月 31 日

6 実施場所

慶應義塾大学を中心とした、全国の共同研究機関にて実施

7 対象集団

本研究仮登録前に以下の適格基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない機能性ディスぺプシア（Functional dyspepsia : FD）を有する患者を対象とする。さらに、スクリーニング期間終了時に本登録時の適格基準を確認し、該当する患者を本登録の対象とする。

7.1 適格基準

1. Rome III 基準を満たす機能性ディスぺプシアである患者

【Rome III 基準による機能性ディスぺプシアの診断基準】

以下のディスぺプシア症状のうち 1 つ以上を訴える患者

- 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

上部消化管内視鏡検査などにて症状を説明可能な器質的疾患がない

*6 ヶ月以上前から症状があり、少なくとも最近 3 ヶ月間は上記診断基準を満たしていること

*上部消化管内視鏡検査は、同意取得前 6 ヶ月以内に実施されていること。

2. 登録前の 2 週間に計 4 日以上、5 段階 Likert スケールで中等度（3 段階）以上のディスぺプシア症状（心窩部痛、心窩部灼熱感、食後膨満感、早期飽満感）があった患者

3. 年齢：20 歳以上

4. 性別：不問

5. 入院・外来：不問

6. 本研究の内容を口頭および文書で説明し、文書による同意が得られた患者

※付表 4 を参照のこと

7.2 除外基準

1. 胃十二指腸領域に器質的疾患（LA 分類 Grade A 以上の逆流性食道炎、明らかに症状を発しており酸分泌抑制薬などの治療の必要なびらん性胃炎）が認められる患者

2. 胃、食道などの上部消化管手術の既往がある患者