

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ペ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、消化管運動機能改善薬、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. イリボー錠などの特異的投薬を受けている過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome : IBS）のある患者
15. その他、担当医師が不相当とした患者

7.3 本登録時の適格基準

1. PPI 抵抗例の患者

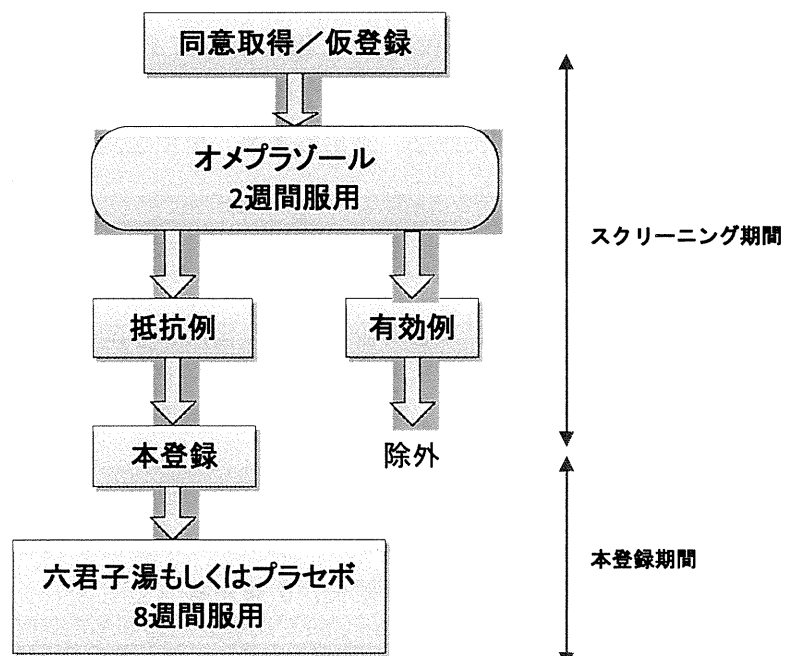
【PPI 抵抗例の定義】

仮登録時に 5 段階 Likert スケールで中等度（3 段階）以上であったディスペプシア症状の少なくとも 1 項目以上、本登録時でも 3 段階以上であった症例を PPI 抵抗例とする。

2. PPI を 14 日間のうち 10 日間以上服薬した患者

8 登録・割付

8.1 登録の流れ



8.2 仮登録の手順

同意取得後、「仮登録票」を記載し研究事務局にFAXする。研究事務局は症例の適格性を確認し、折り返しFAXにて仮登録票の受領確認をFAXで返信する。

8.3 本登録の手順

PPIを2週間服用後、本登録時の適格基準に該当し、かつ本登録を希望する症例について、「本登録票」の必要事項を記載し研究事務局にFAXする。研究事務局は該当症例が本登録時の適格基準に該当していることを確認し、折り返しFAXにて被験者IDを返信する。

8.4 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。

8.5 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスペ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 試験薬と投与期間

【スクリーニング期間】

オメプラゾール 10mg を 1 日 1 回；2 週間

【本登録期間】

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；8 週間

9.2 六君子湯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。

9.3 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、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。

- ・ 酸分泌抑制薬
- ・ 制酸薬（連続 2 日以上の服薬）
- ・ 消化管運動機能改善薬
- ・ *H. pylori* 除菌薬
- ・ 抗コリン薬（連続 2 日以上の服薬）
- ・ NSAID、アスピリン（試験期間中、合計 6 日以上の服薬）
- ・ 試験期間中に新たに投与を開始する薬剤

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。

9.4 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
- ・ 併用禁止薬を併用した場合
- ・ その他、担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

9.5 追跡不能例に対する対処

投与開始 4 週後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

〈PPI 投与前（仮登録）〉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

ディスペプシア症状（5 段階 Likert スケール）

〈投与前（本登録）〉受診日

血液検査：抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値、血液学的検査、生化学検査

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）

PPI 服薬状況

〈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

〈投与5週、6週、7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8週後(終了時)〉 受診日

- 血液検査：血漿グレリン値、血液学的検査、生化学検査
- 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)
- GSRs スコア
- 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

試験期	スクリーニング期間	本登録期間				
	Visit	PPI 投与前	投与前	投与1、2、3週後	4週後	5、6、7週後
本登録からの経過時間(日)	-14	0	7, 14, 21	28	35, 42, 49	56
受診日	○	○		○		○
同意取得	○					
仮登録	○					
本登録		○				
背景因子	○					
上部消化管内視鏡検査	○					
血液検査	抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体		○			
	血漿グレリン値		○			○
	血液学的検査		○			○
	生化学検査		○			○
患者日誌	GPA スコア			○	○	○
	GSRs スコア		○			○
	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	←					→

【血液検査】

血液検査については株式会社エスアールエルによる中央測定とする。

抗 *H. pylori* IgG 抗体

血漿グレリン値：デスアシルグレリン

アクティブグレリン（検体分離に際し塩酸処理が可能な施設のみ実施）

血液学的検査：WBC、RBC、Hb、Plt

生化学検査：K、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP

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 オメプラール錠 10 の既知の有害事象

詳細は最新の添付文書を参考とする

【重大な副作用】

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状
- (2) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少
- (3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全
- (4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

- (5) 視力障害
- (6) 間質性腎炎、急性腎不全
- (7) 低ナトリウム血症
- (8) 間質性肺炎
- (9) 横紋筋融解症
- (10) 錯乱状態

11.6 有害事象の報告

各参加施設担当医師は、スクリーニング期間の PPI 投与開始日から本登録期間の投与終了日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、本登録期間の投与終了後 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 72 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

内視鏡で除外診断されていない FD 患者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¹⁾)。また FD 患者の薬物治療の効果のシステマティックレビュー(Moayyedi et al., Cochrane Database Syst Rev CD001960, 2006)によれば、平均の症状改善率がプラセボ群で 25%、PPI 群では 34%であった。

これらの成績から、未治療例に対する薬剤の有効性としてプラセボ 25%、実薬との有効率の差が 15%あれば臨床的に意義のある差と考える。PPI と六君子湯は作用機序が異なるため、それぞれの薬剤に有効性を示す患者集団は異なり、いずれも未治療例では 40%の有効率が得られると仮定する。PPI 抵抗例のみを対象とした場合にはスクリーニング期に PPI が有効な 40%の患者が除外され、選択された 60%の中にプラセボ効果を除いた六君子湯に有効な患者のほとんどが組み込まれることが予測される。したがって、スクリーニング後ではプラセボとの有効率の差が約 25% ($15 \div 60$) に上昇する推測する。PPI 治療抵抗例を対象とした試験で生じる新たなプラセボ効果を 15%とすると、本試験で六君子湯の有効率は約 40%となる。 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 58 例、六君子湯群 58 例、計 116 例が必要となる。脱落を考慮して本登録にはプラセボ群 60 例、六君子湯群 60 例、計 120 例が必要となる。仮登録に必要な症例数は PPI 有効例が 40%であることを考慮すると約 200 例が必要となる。

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、本登録期間の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) について本登録投与前のスコアが「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ー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という死亡・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、血液学的検査、生化学検査）について中央測定で実施する場合は研究費にて賄われるため患者による負担はない。但し、血液検査を院内で実施した場合は患者の健康保険が適用となり、研究費による負担はない。薬剤費用は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、本登録期間の8週投与が完遂した症例に研究協力謝金（10,000円）を支払う。ただし、本登録期間の途中で中止・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。スクリーニング期間で中止・脱落した場合は謝金の支給はない。

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め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. 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ですか？	1	2	3	4	5	6	7

2. 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

3. 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。

4. 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

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:

本邦では、一般成人のうち、上腹部愁訴のある方は 26%、そのうちの 34%が医療機関を受診しており、年間 1000 万人になる。これらのうち、上部消化管内視鏡検査にて明らかな器質的病変を認めない方は、実に約半数以上で、臨床的には、機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia:以下 FD)と診断される。FD は、数か月に及び心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後の胃もたれ、早期飽満感の4つの症状のうちの少なくとも一つがあつて、かつ、器質的疾患がないときに診断する。FD の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などのほか、近年では、漢方薬が使われることもあることから、システマティックレビューを行った結果、六君子湯に関する報告(胃排出能・貯留能亢進、グレリン増加、上腹部不定愁訴軽減作用)が多く認められた。しかし、それらを詳細に検討した結果、科学的根拠に基づくエビデンスとして採用することは困難であった。そこで、我々は、六君子湯の臨床的有用性を検討する目的で、二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験(六君子湯第一試験)を行った。対象症例数は、H₂ ブロッカーと同じレベルの有効率を期待し、既報の 36%と設定し、脱落も考慮して統計学的に、プラセボ 215 例、六君子湯 215 例、計 430 例と算出した。臨床研究に関する倫理指針を遵守し、臨床研究保険に加入して実施し、4 週後、8 週後までの観察とした。研究分担者所属施設を中心に、関東、愛知、近畿の 44 医療機関が参加した。当初はエントリーの遅滞があつたが、徐々にエントリーも増加し、今後は、広報・案内活動を強化し、平成 24 年 7 月までに完遂する予定である。さて、機能性ディスぺプシアは、胃食道逆流症と症状が類似しており、多くの臨床試験で、その混在が問題であるため、第二試験では、酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬(PPI)で症状が改善しない FD を対象に同様の試験を行うこととした。既報を参照し、PPI も六君子湯も 40%の有効率が得られると仮定すると、スクリーニング後に有効率の差は 25%に上がるので、脱落も考慮し、統計学的に、プラセボ 60、六君子湯 60、計 120 例、仮登録は 200 例とした。第二試験では仮登録後 PPI を 2 週間服用し、症状改善が認められなかった方のみ、無作為化割付とした。なお、第 2 試験では、重複する選択基準を簡素化した。第 2 試験登録は、平成 24 年 3 月 1 日より開始し、11 月までに終了予定である。

A. 研究目的

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、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。

B. 研究方法

【実施方法】

1. 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

2. エンドポイントの定義

2.1 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

2.2 副次評価項目 :

- GRS (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

3 目標症例数と研究実施期間

3.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例
計 430 例

3.2 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

4 実施場所

研究代表者施設である、慶應義塾大学及び研究分担者施設を中心とした、全国の研究協力医療施設にて実施

5 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。

6 登録・割付

6.1 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。

6.2 割付

慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンターが株式会社イーピーエスに無作為化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、株式会社イーピーエスにて保管・管理する。

6.3 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

二重盲検無作為化割付について解消できると考
える。

7 介入・治療内容

7.1 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。

7.2 投与期間

8 週間

7.3 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した。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・保管して
いる。

7.4 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

7.5 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
を与えると考えられた場合
- ・その他、担当医師が投与を中止すべきと判断し
た場合

7.6 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。

8 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 (PDS or EPS)
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
(総グレリン、活性型グレリン)

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

【投与 5 週、6 週、7 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 8 週後(終了時)】 受診日
血液検査:血漿グレリン値、生化学検査
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)
GSRs スコア
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

C. 研究結果

【プロトコール説明会(班会議)】
臨床試験 1(六君子湯第一試験)

第 1 回プロトコール説明会
(臨床研究 1 キックオフ会議)

2010 年 12 月 18 日(土)

11:00 - 12:30

慶應義塾大学病院 新棟 11F 中会議室
(東京都新宿区信濃町 35)

参加者 27 名

第 2 回プロトコール説明会

2011 年 1 月 29 日(土)

18:00 - 19:30

名古屋市立大学病院 4F 第 1 会議室
(名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地)

参加者 19 名

第 3 回プロトコール説明会

2011 年 6 月 2 日(木)

18:00 - 19:00

佐野厚生総合病院 会議室
(栃木県佐野市堀米町 1728)

参加者 10 名

第 4 回プロトコール説明会

2011 年 8 月 2 日(火)

18:00 - 19:30

メルパルク京都 会議室 6
(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町
676 番 13)

参加者 25 名

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

第 1 回プロトコール説明会

(臨床研究 2 キックオフ会議)

2012 年 2 月 22 日(水)

18:00-20:00

東京、トラストシティカンファレンス・丸の内
参加者 40 名

【症例登録】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

平成 23 年 3 月 1 日より当初は震災の影響もあり、エントリーの遅滞があったため、登録期間を当初の予定の平成 24 年 3 月 31 日から平成 24 年 7 月 31 日まで延長した。平成 24 年 2 月 22 日現在までに 39 施設で症例登録が開始された。徐々にエントリーも増加してきており、平成 24 年の 3 月 11 日の時点で、142 症例である。今後は、広報・案内活動を強化することで、平成 24 年 7 月末日までに完遂する予定である。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

当初は、平成 23 年 11 月より登録開始予定であったが、臨床試験 1 の遅滞状況から、登録開始を平成 24 年 3 月 1 日に変更した。実際に、平成 24 年 3 月 1 日より登録を開始した。平成 24 年 11 月末日までに完遂する予定である。

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

臨床試験 1、臨床試験 2 を、平成 24 年度末までに完遂し、世界に通用する日本の漢方薬、六君子湯のエビデンスを創出することが重要である。

F. 健康危険情報

重篤な有害事象(SAE)報告 1

報告日:2012 年 2 月 7 日

施設名:済生会中央病院

SAE 名:気管支炎

転帰:回復

詳細(経過、措置について):

2011 年 12 月 27 日より発熱、12 月 28 日に気管支炎の診断となり、念のため入院。2012 年 1 月 5 日に退院となった。

本症例は、当該有害事象が中止基準に該当

せず、試験を継続することで SAE の治療に支障を来すことはないと考えられ、また本試験と SAE の因果関係は考えにくい点から試験は継続した。

なお、効果安全性評価委員長より、当該 SAE は試験薬との因果関係は考えられないため、試験の登録継続については問題ないとの判断を得ている。

SAE 報告 2

報告日:2012年2月14日

施設名:慶應義塾大学病院

SAE名:十二指腸潰瘍

転帰:軽快

詳細(経過、措置について):

2012年1月27日に吐血し、他院で入院、十二指腸潰瘍と診断された。1月に2週間ほど、他院処方 NSAIDs を内服したとのことで、この NSAIDs との因果関係が疑われる。

本症例は、2012年1月2日に試験終了となっているが、投与30日以内に発現した有害事象のため報告対象となった。既に試験は終了しているため、研究組織としては本症例に対する措置は講じず、通常診療の範囲で追跡を行うこととした。

いずれの SAE 報告についても、共同臨床研究機関へ報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表(抜粋)

1. Watanabe T, Tomotsugu N, Takebayashi T, **Hibi T**, et al. Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. **J. Gastroenterol.** 146(1): 11-16, 2011
2. Hiwatashi N, **Hibi T**, et al. Clinical trial: effects of an oral preparation of mesalazine at 4 g/day on moderately active ulcerative colitis. A phase III parallel-dosing study. **J. Gastroenterol.** 146(1): 46-56, 2011
3. Kobayashi T, **Hibi T**, et al. Rothman PB, Kashiwada M, Plevy SE. NFIL3 Is a Regulator of IL-12 p40 in Macrophages and Mucosal Immunity. **J. Immunol.** 186(8): 4649-55, 2011
4. Naruse H, **Hibi T**, et al. Intracellular bacteria recognition contributes to maximal interleukin (IL)-12 production by IL-10-deficient

macrophages. **Clin. Exp. Immunol.** 164(1): 137-44, 2011

5. Sujino T, **Hibi T**, et al. CD4+CD25+ Regulatory T cells Suppress the Development of Colitis By Blocking the Differentiation from Th17 to Alternative Th1 Cells. **Gastroenterology** 140(5):S-150, 2011.
 6. Miyoshi J, **Hibi T**, et al. Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. **J. Gastroenterol.** 46(9):1056-63, 2011.
 7. Kanamori H, **Hibi T**, et al. Identification by differential tissue proteome analysis of Talin-1 as a novel molecular marker of progression of hepatocellular carcinoma. **Oncology** 80:406-415, 2011.
 8. Izumiya M, **Hibi T**, et al. A case of metastatic esophageal cancer - endoscopic resection of the primary site following systemic chemotherapies. **Gan To Kagaku Ryoho** 38(7):1167-70, 2011.
2. 学会発表(抜粋)
1. Suzuki, H., Saito, Y., Imaeda, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Tsugawa, H., Kanai, Y., **Hibi, T.** Activation of the tumor suppressor microRNA-29c by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib in human gastric cancer. AGA Research Forum "Targeted therapy and GI cancers" **Digestive Disease Week 2011**
 2. Tsugawa, H., Suzuki, H., Hatakeyama, M., Matsuzaki, J., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., **Hibi, T.** *H. pylori*-Derived Oncoprotein, cagA, is Degraded by Autophagy in Human Gastric Epithelial Cells. AGA Research Forum "Novel virulence factors and host pathways that Mediate *H.pylori*-induced disease" **Digestive Disease Week 2011**
 3. Suzuki, H., Saito, Y., Hiroyuki, Imaeda H., Tsugawa, H., Okada, S., Hirata, K., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hosoe, N., Nakamura, M., **Hibi, T.** Enhanced Expression of MicroRNA-142-5p and MicroRNA-155 and Suppressed Expression of Tp53inp1 Would Be Novel Molecular Biomarkers for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma, Resistant to *H. pylori* Eradication. **Digestive Disease Week 2011**
 4. Hirata, K., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Saito, Y., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** Quality of Life Related to Reflux Symptoms Showed Improvement After *H. pylori* Eradication Therapy. **Digestive Disease Week 2011**

5. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Akaike, T., **Hibi, T.** Degradation of Caudal-Related Homeobox 2 (CDx2) is Enhanced by Bile Acid With Upregulation of MicroRNA-221/ 222 in Human Esophageal Cells on the Progression of Barrett's Esophagus to Adenocarcinoma. **Digestive Disease Week 2011**
6. Hirata, K., Suzuki, H., Tsugawa, H., Saito, Y., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** *H. pylori* Infection Induced Internalization of Duodenal Cellular Iron Exporter FPN1. **Digestive Disease Week 2011**
7. Tsugawa, H., Suzuki, H., Hirata, K., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Saito, Y., **Hibi, T.** Iron-Uptake System for the Antioxidant Ability of *Helicobacter pylori* Regulated by Ferric Uptake Regulator (FUR). **Digestive Disease Week 2011**
8. Fukuhara, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Yasui, M., **Hibi, T.** Enhanced Expression of Aquaporin-4 and KCNQ1 in the Gastric Parietal Cells in Histamine Type 2 Receptor Knockout Mice. **Digestive Disease Week 2011**
9. Fukuhara, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Mogami, S., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., **Hibi, T.** Rebamipide Normalized the Gastric Emptying Through the Protection Against Gastric Oxidative Stress. **Digestive Disease Week 2011**
10. Okada, S., Suzuki, H., Saito, Y., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Fukuhara, S., **Hibi, T.** The Tumor-Suppressive Effect of *MicroRNA-375* on the Differentiated Gastric Adenocarcinoma, but Not on the Undifferentiated. **Digestive Disease Week 2011**
11. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Fukushima, Y., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Tsugawa, H., **Hibi, T.** Evidence of Overlap Between Overactive Bladder (OAB), FD and IBS in a Web-Survey Responder Population. **Digestive Disease Week 2011**
12. Tominaga, K., Suzuki, H., Umegaki, E., Kusunoki, H., Tomotsugu, N., Higuchi, K., Haruma, K., **Hibi, T.**, Arakawa, T., the CAESAR study Group : Differences of Influencing Factors of PPI and Placebo Responder in Functional Dyspepsia: Clinical Advantage of Effect on Suppression of Acid With Rabeprazole in Functional Dyspepsia (the CAESAR Study) **Digestive Disease Week 2011**
13. Okada, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Asakura, K., Takebayashi, T., Tsugawa, H., Hirata, K., Fukuhara, S., **Hibi, T.** Smoking Increases the Risk of Onset of the Epigastric Pain Syndrome in Males and Worsens the Symptoms of Postprandial

Distress Syndrome in Females. **Digestive Disease Week 2011**

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。