

Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Yoshida M, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ichikawa H, Kokura S, Yoshikawa T. Daikenchuto, a Kampo medicine, regulates intestinal fibrosis by inhibiting heat shock protein 47 expression in a rat colitis model. **Biol. Pharm. Bull.** 34:1659-1665, 2011.

2. 学会発表 (抜粋)

- 堀江隆介、内藤裕二、高木智久、福田 亘、稲田裕、飯田貴弥、辻 俊史、久貝宗弘、寄木浩行、春里暁人、水島かつら、岡田ひとみ、大矢友子、吉田直久、堅田和弘、鎌田和浩、内山和彦、半田 修、石川 剛、小西英幸、八木信明、古倉 聡、吉川敏一. Young World Symposium「遺伝子、シグナルの異常と胃疾患との病態相関」六君子湯による実験胃潰瘍の治癒促進に関する検討. **第 43 回胃病態機能研究会**. 2011 7. 30; 大阪.
- 堀江隆介、高木智久、内藤裕二、辻 俊史、久貝宗弘、寄木浩行、井上 健、福本晃平、山田真也、岡田ひとみ、大矢友子、水島かつら、石川 剛、内山和彦、半田 修、小西英幸、若林直樹、八木信明、古倉 聡、吉川敏一. 六君子湯による胃潰瘍治癒促進作用ならびに関連酸化修飾タンパク質の解析. ミニシンポジウム;胃粘膜障害. **第 97 回日本消化器病学会総会**. 2011 年 5 月 15 日;東京.
- 内藤裕二、高木智久、吉川敏一. シンポジウム「消化器疾患と微小循環・酸化ストレス」翻訳語修飾タンパク質の解析で見えてきた酸化ストレス研究の新展開. **第 97 回日本消化器病学会総会**. 2011 年 5 月 13 日;東京.
- 大矢友子、高木智久、内藤裕二. メチルグリオキサールによる Hsp27 タンパク質の翻訳後修飾の解析とその細胞生物学的意義. ワークショップ;肥満、代謝異常と消化管疾患:病態解明への新たなアプローチ. **第 7 回日本消化管学会総会学術集会**. 2011 年 2 月 19 日;京都.
- 高木智久、内藤裕二、吉川敏一. ベーシックサイエンス企画 シンポジウム 1「抗酸化環境応答と加齢」消化管炎症における抗酸化環境応答. **第 11 回日本抗加齢医学会総会**. 2011 5. 27; 京都.
- 井上 健、高木智久、内藤裕二. TNBS 誘発ラット大腸炎における腸管線維化の評価と大建中湯の治療効果. ワークショップ;下部消化管疾患に対する漢方治療の最前線. **第 7 回日本消化管学会総会学術集会**. 2011 年 2 月 19 日;京都.
- 堀江隆介、高木智久、内藤裕二、辻 俊史、久貝宗弘、寄木浩行、井上 健、福本晃平、山田真也、岡田ひとみ、大矢友子、水島かつら、石川 剛、内山和彦、半田 修、小西英幸、若林直樹、八木信明、古倉 聡、吉川敏一. 六君子湯による胃潰瘍治癒促進作用ならびに関連酸化修飾タンパク質の解析. ミニシンポジウム;胃粘膜障害. **第 97 回日本消化器病学会総会**. 2011 年 5 月 15 日;東京.

- Horie R, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Tsuji T, Kugai M, Yoriki H, Yamada S, Fukumoto K, Inoue K, Harusato A, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rikkunshito, a Japanese traditional herbal medicine, promotes murine gastric ulcer healing through the inhibition of the oxidative modification to proteins. **Digestive Disease Week 2011**. 2011.05.07-10; Chicago, USA.

H. 知的財産権の出願

- 特許取得
該当なし
- 実用新案登録
該当なし
- 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 西澤俊宏 国立病院機構東京医療センター

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つた。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 :

- 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

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

【倫理委員会申請】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

研究計画書について、まずは、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)。更に東京医療センターの倫理委員会に申請し、申請が承認されている。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

研究計画書について、まずは、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)。東京医療センターの倫理委員会に申請し、申請が承認されている。

【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

【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。東京医療センターでは 7 症例を登録した。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

東京医療センターの倫理委員会に承認された。

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

なし

G. 研究発表

論文発表 (抜粋)

1. Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Hibi, T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26(s3):42-45, 2011.
2. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Tsugawa, H., Muraoka, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Ikeda, F., Takahashi, M., Hibi, T. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. **Antimicrob. Agent Chemother.** 55(6):3012-3014, 2011.
3. Suzuki, H., Franceschi, F., **Nishizawa, T.**, Gasbarrini, A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter** 16(Suppl.1):65-69, 2011.
4. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Takahashi, M., Kaneko, H., Fujiyama, Y., Komatsu, H., Nagumo, H., Tanaka, S., Hibi, T. Trainee participation during colonoscopy adversely affects the rates of polyp and adenoma detection. **Digestion** 84(3):245-246, 2011.
5. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Matsuzaki, J., Muraoka, H., Tsugawa, H., Hirata, K., Hibi, T. *Helicobacter pylori* Resistance to Rifabutin in the last 7 years. **Antimicrob. Agent Chemother.** 55(11):5374-5, 2011.
6. Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Tsugawa, H., Mogami, S., Hibi, T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 50(1):35-9, 2012
7. Iwasaki, E., Suzuki, H., Masaoka, T., **Nishizawa, T.**,

- Hosoda, H., Kangawa, K., Hibi, T. Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. **Dig. Dis. Sci.** 57(4):858-864, 2012.
8. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Suzuki, M., Takahashi, M., Hibi, T. et al. PPI-amoxicillin-clarithromycin versus PPI-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. **J. Clin. Biochem. Nutr.** (in press).
 9. Matsuzaki, J., Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Hirata, K., Tsugawa, H., Saito, Y., Okada, S., Fukuhara, S., Hibi, T. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. **Antimicrob. Agent Chemother.** 56(3):1643-45, 2012.
 10. Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Tsugawa, H., Hibi, T. Molecular approaches and modern clinical strategies for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. **Keio J. Med.** (in press).
 11. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Maekawa, T., Harada, N., Toyokawa, T., Kuwai, T., Ohara, M., Suzuki, T., Kawanishi, M., Noguchi, K., Yoshio, T., Katsushima, S., Tsuruta, H., Eiji Masuda, E., Tanaka, M., Katayama, S., Kawamura, N., Nishizawa, Y., Hibi, T., Takahashi, M. Dual therapy for third-line *H. pylori* eradication and urea breath test prediction. **World J. Gastroenterol.** (in press).
 12. **西澤俊宏**, 西澤優子.過敏性腸症候群の薬物療法. **治療** 94(3),2012
 13. **西澤俊宏**.IBS の治療薬の最新情報. **G. I. Research** 2011;19(2);50-53,2012
2. 学会発表 (抜粋)
 1. **西澤 俊宏**, 鈴木 秀和, 高橋 正彦: 大腸内視鏡熟練度の病変検出率への影響。パネルディスカッション 5:大腸がんのスクリーニング法の理想と限界 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2011 年 5 月 13 日。
 2. 浅岡大介、永原章仁、伊藤慎芳、水野滋章、川上浩平、河合隆、徳永健吾、高橋信一、**西澤俊宏**、鈴木雅之、鈴木秀和、榊信廣、大草敏史、栗原直人、松久威史、峯徹哉 東京都内多施設共同調査による *Helicobacter pylori* 二次除菌成績の検討。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日
 3. 川上浩平、河合隆、鈴木秀和、伊藤慎芳、徳永健吾、大草敏史、鈴木雅之、**西澤俊宏**、松久威史、栗原直人、永原章仁、浅岡大介、水野滋章、加藤俊二、峯徹哉、鳥居明、高橋信一、榊信廣 3 剤療法による *Helicobacter pylori* 除菌率の経年的推移—東京都多施設における共同調査結果から—。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山,
- 2011 年 6 月 24 日
4. **西澤俊宏**, 鈴木雅之、高橋正彦、鈴木秀和、松崎潤太郎、田中伸、日比紀文 *Helicobacter pylori* 除菌自費診療への取り組み。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日
 5. 永原章仁、水野滋章、松久威史、徳永健吾、伊藤慎芳、鈴木雅之、浅岡大介、鈴木秀和、**西澤俊宏**、栗原直人、加藤俊二、竹内義明、鳥井明、大草敏史、峯徹哉、河合隆、高橋信一、榊信廣 除菌後 10 年以上経過後に診断された胃癌例の検討—東京都内多施設共同調査—。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日
 6. **西澤俊宏**, 鈴木秀和、津川仁、村岡宏江、松崎潤太郎、平田賢郎、池田文昭、高橋正彦、日比紀文 *H. pylori* 除菌不成功によるアモキシリン耐性化と PBP1 遺伝子変異。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日
 7. 徳永健吾、伊藤慎芳、松久威史、水野滋章、浅岡大介、永原章仁、鈴木秀和、竹内義明、加藤俊二、栗原直人、鈴木雅之、**西澤俊宏**、鳥居明、川上浩平、河合隆、大草敏史、峯徹哉、榊信廣、高橋信一。キノロンを用いた三次除菌療法—東京都内多施設検討— シンポジウム5:三次除菌法の現状と展望 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 25 日
 8. 松崎潤太郎、鈴木秀和、津川仁、**西澤俊宏**、斉藤義正、村岡宏江、平田賢郎、福原誠一郎、岡田佐和子、鈴木雅之、日比紀文. シタフロキサシン含有 *H. pylori* 三次除菌療法の有用性の検討。シンポジウム5:三次除菌法の現状と展望 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 25 日
 9. 高橋正彦, 武田篤也, 木下聡, 谷口智香, 岩畔慶太, 真一まこも, 中里圭宏, 南雲大暢, 小松英嗣, **西澤俊宏**, 藤山洋一, 金子博, 海老沼浩利, 斎藤英胤, 日比紀文, 体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy) を用いた肝癌治療, 第 97 回日本消化器病学会総会, ミニシンポジウム, 東京, 2011 年 5 月 13 日
 10. **西澤俊宏**, *Helicobacter pylori* 除菌の基礎と臨床, 千代田区学術講演会, 東京. 2011 年 7 月 15 日
 11. 小田義英, **西澤俊宏**, 南雲大暢, 小松英嗣, 藤山洋一, 金子博, 高橋正彦, 田中伸, 寺田総一郎, 岡崎勲, 織田正也, 門脈腫瘍血栓を生じた HCC で TACE 後に PEIT, 経皮熱湯注入療法を施行して効果が見られた 3 例, 第 97 回日本消化器病学会総会, 東京, 2011 年 5 月 13 日
 12. 真一まこも, 木下聡, 谷口智香, 岩畔慶太, 中里圭宏, 南雲大暢, 小松英嗣, **西澤俊宏**, 藤山洋一, 金子博, 箭頭正徳, 鈴木雅之, 関敦子, 前島新史, 高橋正彦, 多発転移を伴い AFP および PIVKA-2 高値を呈した胃肝様腺癌の 1 剖検例, 第 97 回日本

消化器病学会総会, 東京, 2011 年 5 月 13 日

13. 中里圭宏, 小松英嗣, 木下聡, 谷口智香, 岩畔慶太, 真一まこも, 南雲大暢, **西澤俊宏**, 藤山洋一, 金子博, 箭頭正徳, 鈴木雅之, 高橋正彦, ステロイド・免疫抑制剤併用での HBV 再活性化による B 型重症肝炎の一例, **第 97 回日本消化器病学会総会**, 東京, 2011 年 5 月 13 日

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 細田洋司 独立行政法人国立循環器病研究センター・再生医療部

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 :

- 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

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

【倫理委員会申請】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

当研究分担者(施設)は、血中グレリン測定を行っている。血液検体は各実施施設にて採血されているため、当施設においては倫理委員会申請の必要はない。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

臨床試験 1 と同様に、当施設においては倫理委員会申請の必要はない。

【プロトコール説明会(班会議)】

研究参加施設の分担者、担当者を参集し、研究プロトコール検討会及び研究参加施設説明会(キックオフ会議)を各地域で開催。臨床研究 2 キックオフ会議に参加。

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 24 年の 3 月 11 日の時点で、58 症例の血液検体が集められ、それらの検体はラジオイムノアッセイ(RIA)系にて測定終了した。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

平成 24 年 3 月 1 日から登録開始したため、現在のところ測定検体はなし。

個人情報保護

測定にあたり、検体は全て匿名化されている。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, **Hosoda H**, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann. Thorac. Surg.* 91(4):1032-7, 2011.
2. Iwakura H, Ariyasu H, **Hosoda H**, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology* 152(7):2619-25, 2011.
3. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, **Hosoda H**, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton. Neurosci.* 162(1-2):60-5, 2011.
4. Cao Y, Nakata M, Okamoto S, Takano E, Yada T, Minokoshi Y, Hirata Y, Nakajima K, Iskandar K, Hayashi Y, Ogawa W, Barsh GS, **Hosoda H**, Kangawa K, Itoh H, Noda T, Kasuga M, Nakae J. PDK1-Foxo1 in agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *PLoS. One* 6(4):e18324, 2011.
5. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, **Hosoda H**, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29(8):899-902, 2011.
6. Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, **Hosoda H**,

Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. **Hepatogastroenterology** 58(110-111):1622-7, 2011.

7. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, **Hosoda H**, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. **Eur. J. Endocrinol.** 166(2):235-40, 2012.
8. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, **Hosoda H**, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 302(4):E403-8, 2012.
9. Kishimoto I, Tokudome T, **Hosoda H**, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. **J. Cardiol.** 59(1):8-13, 2012.

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
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 友次直輝 慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター

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 :

- 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

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

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.** 46(1):11-16, 2011.

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。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

● 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsugawa, H., <u>Suzuki, H.</u> , Satoh, K., Hirata, K., Matsuzaki, J., Saito, Y., Suematsu, M., Hibi, T	Two amino acids mutation of Ferric uptake regulator (Fur) determines <i>Helicobacter pylori</i> resistance to metronidazole.	Antioxid. Redox Signal	14(1)	15-23	2011
Saito, Y., <u>Suzuki, H.</u> , Tsugawa, H., Suzuki, S., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi, T	Dysfunctional gastric emptying with downregulation of muscle-specific microRNAs in <i>Helicobacter pylori</i> -infected mice	Gastroenterology	140(1)	189-198	2011
Tsugawa, H., <u>Suzuki, H.</u> , Muraoka, H., Ikeda, F., Hirata, K., Matsuzaki, J., Saito, Y., Hibi, T.	Enhanced bacterial efflux system is the first step to the development of metronidazole resistance in <i>Helicobacter pylori</i> .	Biochem. Biophys. Res. Com	404(2)	656-60	2011
Matsuzaki, J., <u>Suzuki, H.</u> , Asakura, K., Saito, Y., Hirata, K., Takebayashi, T., Hibi, T	Etiological difference between ultrashort-segment Barrett's esophagus and short-segment Barrett's esophagus in Japan.	J. Gastroenterol.	46(3)	332-8	2011
<u>Suzuki, H.</u> , Matsuzaki, J., Hibi, T.	Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract.	J. Clin. Biochem. Nutr.	48(2)	122-125	2011
<u>Suzuki, H.</u> , <u>Nishizawa, T.</u> , Hibi, T	Can <i>Helicobacter pylori</i> associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia?	J. Gastroenterol. Hepatol	26(s3)	42-45	2011
<u>Suzuki, H.</u> , Matsuzaki, J., Hibi, T	What is the difference between <i>Helicobacter pylori</i> associated dyspepsia and functional dyspepsia?	J. Neurogastroenterol. Motil.	17(2)	124-130	2011
<u>Nishizawa, T.</u> , <u>Suzuki, H.</u> , Tsugawa, H., Muraoka, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Ikeda, F., Takahashi, M., Hibi, T.	Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful <i>Helicobacter pylori</i> eradication	Antimicrob. Agent Chemother	55(6)	3012-3014	2011

<u>Suzuki, H.</u> , Okada, S., Hibi, T	Proton pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia	Ther. Adv. Gastroenterol.	4(4)	219-226	2011
Hirano, Y., Takeuchi, H., Oyama, T., Saikawa, Y., Niihara, M., Sako, H., Omagari, K., Nishi, T., <u>Suzuki, H.</u> , Hibi, T., Kitagawa, Y.	Minimally invasive surgery for esophageal epiphrenic diverticulum – the results of our experience and 133 patients in 25 published series	Surgery Today	in press		
<u>Suzuki, H.</u> , Franceschi, F., <u>Nishizawa, T</u>	Gasbarrini, A. Extragastric manifestations of <i>Helicobacter pylori</i> infection	Helicobacter	16 (Suppl.1)	65-69	2011
<u>Nishizawa, T.</u> , <u>Suzuki, H.</u> , Takahashi, M., Kaneko, H., Fujiyama, Y., Komatsu, H., Nagumo, H., Tanaka, S., Hibi, T	Trainee participation during colonoscopy adversely affects the rates of polyp and adenoma detection.	Digestion	84(3)	245-246	2011
den Hoed, C.M., de Vries, A.C., Mensink, P.B., Dierikx, C.M., <u>Suzuki, H.</u> , Capelle, L., vanDekken, H., Ouwendijk, R., Kuipers. E.J	Bovine antibody-based oral immunotherapy for reduction of intragastric <i>Helicobacter pylori</i> colonization: a randomized clinical trial.	Can. J. Gastroenterol	25(4)	207-13	2011
Imaeda, H., Hosoe, N., <u>Suzuki, H.</u> , Saito, Y., Ida, Y., Nakamura, R., Iwao, Y., Ogata, H., Hibi, T	Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia	J. Gastroenterol.	46(11)	1267-72	2011
<u>Nishizawa, T.</u> , <u>Suzuki, H.</u> , Matsuzaki, J., Muraoka, H., Tsugawa, H., Hirata, K., Hibi, T	<i>Helicobacter pylori</i> Resistance to Rifabutin in the last 7 years.	Antimicrob. Agent Chemother.	55(11)	5374-5	2011
<u>Suzuki, H.</u> , Matsuzaki, J., Hibi, T	Metronidazole-based quadruple versus standard triple therapy: which is better as first-line therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication?	Exper Rev. Clin. Pharmacol	4(5)	579-582	2011