

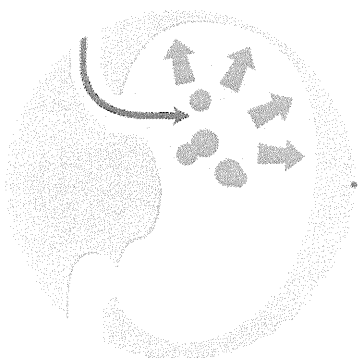
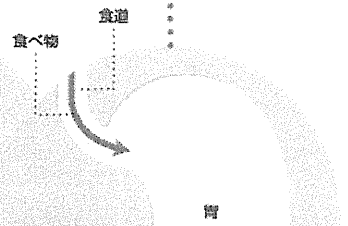
どうして起きる？ 機能性ディスペプシア

機能性ディスペプシアの原因は……

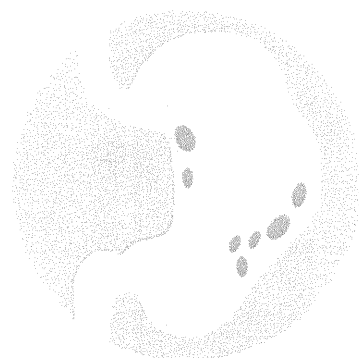
- ストレス
- 胃がうまく動かなくなる（胃の運動機能障害）
- 胃・十二指腸の知覚過敏

……などが考えられます

● 健康な胃では…
口から入った食べ物は、
食道を通過して胃に入ります



胃の上部がふくらみます

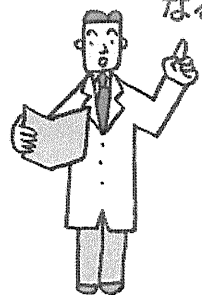


胃が波打つように動き（蠕動運動）、
食べ物と胃液がまざり、消化します



消化した食べ物を
十二指腸に送り出します

● 機能性
ディスペプシアに
なると…



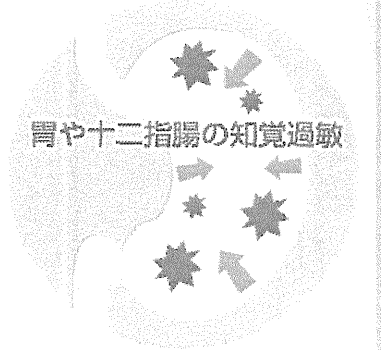
胃に食べ物が入っても、胃の上部が広がらず、すぐにおなかがいっぱいと感じてしまいます

- 早期飽満感
- 食欲不振



蠕動運動が弱くなって、十二指腸に食べ物を送りにくくなります。結果、胃の中に長く食べ物が残っている状態に

- 胃もたれ
- 胃が重い
- おなかの張り



胃液に含まれる胃酸などに対して、胃や十二指腸が敏感になって過剰に反応してしまいます

- みぞおちの痛み
- みぞおちの焼けるような感じ

機能的ディスぺプシアと 診断されたら……

※症状が改善しても、胃にやさしい生活を続けましょう

①睡眠を十分とる



②ストレスをためない

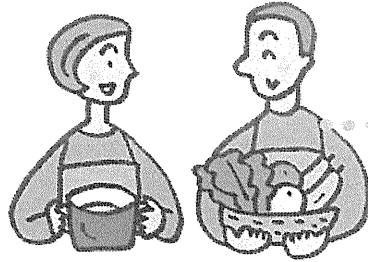


胃にやさしい生活を

③禁煙する



④食生活を改善する



症状が重いときには、薬物療法も……

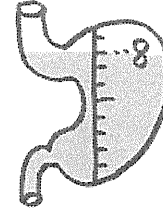
- 胃酸の分泌を抑える薬
 - 胃腸の動きを活発にする薬
 - 漢方薬
 - 抗うつ薬（心理的な要因が関係しているとき）
- ※くわしくは担当の医師と相談してください

食生活の改善 これがポイント

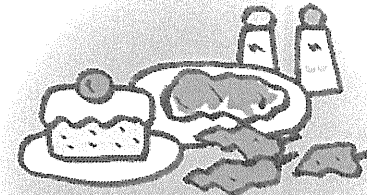
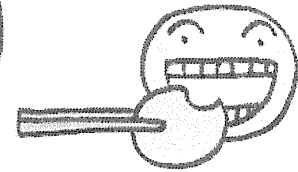
1日3回、規則正しく



腹八分目に



ゆっくり、よく噛んで食べる

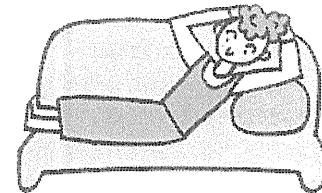


こんな食品は控えめに

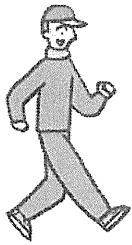
- ・脂肪の多い肉や魚
- ・甘いもの
- ・塩辛いもの・刺激の強い香辛料



アルコールはほどほどに



食後は休憩を



監修

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)准教授	鈴木 秀和
国立国際医療研究センター国府台病院院長	上村 直実
愛知医科大学消化器内科学教授	春日井 邦夫
名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学教授	城 卓志
防衛医科大学校病院 内科教授	三浦 総一郎
京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学准教授	内藤 裕二
慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教授	日比 紀文

発行

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) 研究代表者 鈴木秀和

胃の調子が悪いとお悩みの方へ

ぜひ、漢方薬の臨床試験にご参加ください



●すぐに食べられなくなってしまう

●食後に胃がもたれる

●みぞおちに差し込むような痛みがある

●みぞおちが焼けるように感じる



こういう症状に心当たりのある方は、ぜひ裏面のチェックシートをお試ください

「内視鏡検査をしても異常がないのに胃の調子が悪い」

かつて「慢性胃炎」や「神経性胃炎」と呼ばれていた病気が、今では「機能性ディスペプシア」という病気として治療を行うようになっていきます。

今回の臨床試験は、胃の動きを改善することが示唆されている「六君子湯(りっくんしとう)」という漢方薬がこの「機能性ディスペプシア」にどの程度有効なのか、その効果を調べるために行うものです。

具体的には、この「六君子湯」を飲んでいただくグループと偽薬(見た目は「六君子湯」と同じですが薬ではありません)を飲んでいただくグループに分けて、その違いをくらべていきます。

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)

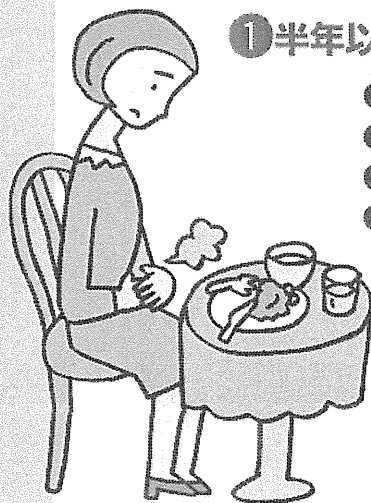
機能性ディスペプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

研究代表者:慶應義塾大学医学部内科学(消化器)准教授 鈴木秀和

胃の調子が悪いとお悩みの方へ

ぜひ、漢方薬の臨床試験にご参加ください

今回の臨床試験にご参加いただけるのは次の①～③すべてにあてはまる20歳以上の方です



①半年以上前から次の1つ以上の症状がある

- すぐに食べられなくなってしまう
- 食後に胃がもたれる
- みぞおちに差し込むような痛みがある
- みぞおちが焼けるように感じる



②最近3ヶ月間、次のいずれかの症状がある

- 週に数回、食後の胃もたれや早期飽満感が起きる
- 週に1回以上みぞおちの痛みや焼ける感じがある

※ずっと症状が続いていなくても可

③胃カメラなど胃の検査をしても「異常なし」といわれた

ご注意
右記の方は対象外となります

- 未成年の方
- 逆流性食道炎の治療をされている方
- 過去6ヶ月以内にピロリ菌の除菌治療を受けた方
- 妊婦（妊娠している可能性のある）の方
- 胃、食道などの手術をされた方

※上記の他にも参加基準があり、ご参加いただけない場合もあります

詳しい内容はWebサイトでもご覧いただけます <http://keio-clinical.jp/>

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事務局

TEL 070-6946-1119

【受付時間】10:00～17:00（土・日・祝は除く）

※電話が混み合ってつながりにくい場合もあります。あらかじめご了承ください。

関心のある方は、お気軽にご相談ください

胃の調子が悪い、とお悩みの方へ ぜひ、漢方薬の臨床試験にご参加ください

今回の臨床試験にご参加いただける方

①半年以上前から次の1つ以上の症状がある



②最近3ヶ月間、次のいずれかの症状がある

- 週に数回 食後の胃もたれや早期飽満感が起きる
 - 週に1回以上 みぞおちの痛みや焼ける感じがある
- ※ずっと症状が続いていなくても可

③胃カメラなど胃の検査をしても「異常なし」といわれた

- 上記①～③すべてに該当する方
 - 20歳以上の男女
 - 下記地区の医療機関に通院可能な方
- 関東地区(東京・神奈川・千葉・埼玉・栃木)、愛知地区(愛知、三重)、関西地区(京都、大阪、滋賀)
- ※具体的な医療機関名は下記Webサイトにてご確認ください。

注意事項

- 右記の方は対象外となります。
- 未成年の方
 - 妊婦(妊娠している可能性のある)の方
 - 逆流性食道炎の治療をされている方
 - 胃、食道などの手術をされた方
 - 過去6ヶ月以内にピロリ菌の除菌治療を受けた方
 - ※上記の他にも参加基準があり、ご参加いただけない場合があります
- かかりつけ医がいらっしゃる方は、本臨床試験への参加について主治医にご相談ください。

☎070-6946-1119 イ イ イ クスリ 【募集期間】2013年2月28日まで 【受付時間】10:00～17:00(土・日・祝は除く)
※電話が混み合っつながりにくい場合があります。あらかじめご了承ください。

詳しくはWebで (チェックシートもありますので、参加していた
だけかどうか、ご自身でも確かめられます。) <http://keio-clinical.jp/>

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 研究代表者: 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 鈴木秀和

**Double-blind, randomized, placebo-controlled trial to
examine the efficacy and the safety of Rikkunshito for
functional dyspepsia**

Statistical Analysis Plan (SAP)

Version: 1.0

17 April 2013

1. Introduction

1.1 Study objectives

Functional dyspepsia (FD) pertains to conditions involving symptoms such as epigastralgia, heartburn, abdominal distension, and early satiation without evidence of organ diseases based on upper gastrointestinal endoscopy. Drug therapies such as gastric secretion inhibitors, drugs to improve gastrointestinal function, and central nervous system drugs have been used to treat FD; however, a strong placebo effect has been associated with these drugs and an accurate treatment strategy has not yet been established.

Rikkunshito is a Japanese herbal medicine consisting of a standardized, evenly compounded substance that is known to improve relaxation of the gastric fundus, which influences the storage capacity, and peristalsis of the gastric antrum, which facilitates emptying of the stomach. Furthermore, in a small-scale clinical trial, rikkunshito has been shown to accelerate the emptying of the stomach. However, large-scale, randomized, controlled clinical trials have not been conducted using rikkunshito.

1.2 Study design

This is a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled group comparison study. A 2.5-g package of rikkunshito or placebo will be administered thrice daily, before every meal. The administration period is 8 weeks and examinations will be conducted on the fourth and eighth weeks of treatment. To determine the effectiveness, surveys measuring the global patient assessment (GPA) scores, 5-point Likert scale for dyspepsia symptoms, and gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) will be conducted. Blood analysis will be performed before administration and on the eighth week of treatment. The items for analysis are as follows:

[Blood analysis]

Anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody (pre-administration)

Blood plasma ghrelin values:

Des-acyl ghrelin

Acyl ghrelin (To be conducted only in facilities that have the instruments necessary for sample centrifugation and hydrochloric acid treatment)

Biochemical examination (eighth week of treatment):

K, total bilirubin, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP

1.3 Randomization

The Keio University, School of Medicine, Clinical Research Center will consign random allocation and key management, as well as distribute the study drug to each participating facility and to the CRO. The CRO will maintain and manage the coded subject IDs and drug code table (assignment list).

2. Study population

2.1 Total population of study candidates

The subjects to be included in the study will be patients who meet all the selection/exclusion criteria and have been diagnosed with FD.

2.2 Definition of population to be analyzed

In this study, all patients who were randomized and received at least one dose of blinded therapy will be included, and the analysis will be performed on the intent-to-treat (ITT) population. Patients with insufficient data during the eighth week of administration will be considered to be non-responders and included in the ITT population.

2.3 Recruitment criteria (same for the comparative group)

Patients who satisfy the following conditions prior to the commencement of this study are as follows:

Disease condition: FD

Target disease: FD based on the Rome III standards

Diagnostic criteria for FD using Rome III standards:

- Patients with one or more of the following symptoms of dyspepsia and scored 4 or higher on pre-registration GSRS scores for “abdominal pain domain” or “indigestion domain”
 1. Troublesome abdominal distension complications and postprandial fullness
 2. Early satiation
 3. Epigastric pain
 4. Heartburn

No evidence of organic disease based on the results of esophagogastroduodenoscopy (EGD) and upper GI series.

The above-mentioned symptoms must have been diagnosed at least 6 months

prior to the study, and they must still be present in the 3 months before initiating the treatment.

Only patients with dyspepsia symptoms showing scores higher than 3 on the Likert scale for 4 or more days prior to registration were included in the study.

Age: Over 20 years

Gender/Hospitalization/Outpatient: Not required

Consent: The study is explained orally and in writing and informed consent must be obtained in writing from patient inclusion into the study.

2.4 Exclusion criteria

1. Patients with organic disease (greater than grade A reflux esophagitis on the LA-classification and severe erosive gastritis);
2. Patients with a history of upper gastrointestinal surgery (stomach or esophagus);
3. Patients with symptoms related to overdrinking, overeating, NSAIDs use, or acute stress;
4. Patients with a history of brain dysfunction or diagnosed with a mental disorder (e.g., schizophrenia or depression);
5. Patients with alcohol or drug dependence;
6. Patients with severe hormonal abnormalities, such as hyperthyroidism;
7. Patients with severe heart, liver, kidney, or hematopoietic disease or infections;
8. Patients with a history of hypersensitivity to the test drug (or its components);
9. Patients who are pregnant or breastfeeding, suspected of being pregnant, or planning to become pregnant;
10. Patients who received *H. pylori* eradication therapy within the past 6 months;
11. Patients who took any of the following drugs one week prior to obtaining informed consent to participate in the study: antisecretory agents, prokinetics, antacids, anticholinergic agents (except when used in preparation for endoscopic examinations), cholinergic agents, tranquilizers, anti-anxiety agents, and anti-depressants;
12. Patients suspected of having irritable bowel syndrome (IBS) or experiencing upper gastrointestinal symptoms relating to the movement of the bowels; and
13. Other patients deemed inappropriate for inclusion by the attending physician.

2.5 Sample size and calculations

The ITT study population of FD patients would consist of the following treatment groups: placebo (23.3%), H₂ receptor antagonist (36.0%), and PPI (51.1%) (Am. J. Gastroenterol. 100:1477, 2005). To our knowledge, no studies have been conducted on rikkunshito; however, a similar level to the H₂ receptor antagonist group is required to investigate its effectiveness. If we consider the effective ratio of rikkunshito as 36.0%, the placebo effective ratio as 23.3%; α -error, 0.05; and β -error, 0.20 (Power 0.80), 416 patients, namely 208 patients for the placebo group and 208 patients for the rikkunshito group is required. Taking into consideration for the omitted cases, 430 patients (215 placebo, 215 rikkunshito) will be required for the study. If patient recruitment is slow and study period exceeds 2 years, the trial is going to be stopped when the number of enrolled patients will be more than 220. Based on a 0.05 significance level and 0.50 power, an enrolled population of 110 patients per arm is required. The calculation of the sample size was conducted using Stata version 11.0 (Stata Corporation)

Efficacy of Rikkunshito	Efficacy of Placebo	α	Sample size	Power
36.0%	23.3%	0.05	416	0.80
36.0%	23.3%	0.05	220	0.50

2.6 Criteria for discontinuation (Criteria for terminating intervention due to adverse events or worsening psychosomatic state)

The attending physician will discontinue drug administration upon observation of the following conditions. In any condition, the safety of the patient is the top priority.

1. A serious adverse event has occurred;
2. A patient has withdrawn from the study;
3. Determination that the patient did not meet inclusion or exclusion criteria;
4. Discovery of concomitant drugs not permissible in the study which could greatly affect the study results; and
5. If the attending physician determines for any other reason that administration must be discontinued.

Adverse Events

Adverse events refer to undesirable medical symptoms or conditions that emerge in patients treated with the study drug (including changes in laboratory values) regardless

of causal relationship during drug administration. The results of laboratory tests are to be assessed by the attending physician using reference values. If a clinically relevant change is confirmed, then the condition is considered an adverse event.

Serious adverse events include death, dysfunction (permanent or clear dysfunction, including functional failure), or symptoms associated to death or dysfunction. It also includes cases of hospitalization for treatment or lengthening the hospitalization period. Congenital disease or abnormality in future generations

If an adverse event is not included in the package insert or the adverse event does not match any of the enumerated characteristics, it will still be considered an adverse event.

If a causal relationship cannot be established between an adverse event and administration of the study drug, then a record by using the following items will be available: (1) nature and type of adverse event; (2) severity (mild, moderate, or serious); (3) outcome (recovery, improvement, unresponsive, after effects, death, or uncertain); (4) causal relationship (yes, no, or unknown); (5) date of onset and date of disappearance; (6) known and unknown; and (7) severity (death, life-threatening, hospitalization or extension of hospitalization, dysfunction or functional failure, congenital anomaly, others, or not severe).

2.7 Handling of non-compliant cases

The attending physician will contact patients who do not attend the scheduled fourth week examination date.

3. Efficacy endpoints

3.1 Primary endpoint

The primary endpoint is a proportion of responder at 8 weeks post-administration using GPA scores. To compare with the baseline, we defined those that answered “improved very much” and “improved” as responders and will perform a Fisher’s exact probability test between the rikkunshito group and placebo group at 8 weeks post-administration. Patients with insufficient data during the eighth week of administration will be considered as non-responders

3.2 Secondary endpoints

3.2.1 Improvement proportion in weekly Likert scores

For each dyspepsia symptom, if a 3, 4, or 5 pre-treatment Likert score changes to a score of 1 or 2 at 8 weeks after administration, then this will be considered an improvement of the symptoms; otherwise, they will be defined to show no improvement.

The proportion of patients with improvement for each symptom will be compared between the treatment and placebo groups using the Fisher's exact probability test.

3.2.2 The change of GSRS scores before and after drug administration

The changes of the overall GSRS scores and subscale scores will be calculated from the pre-administration values and 8 weeks post-administration. The mean changes of the scores before and after drug administration between the treatment and placebo group will be evaluated by using the student's t-test.

3.2.3 Subgroup analysis of gender and *H. pylori* infection

We will analyze the GPA, Likert scale-based dyspepsia symptoms, and GSRS based on gender and *H. pylori* infection stratifications.

3.2.4 Analysis of blood plasma ghrelin

- Analyses will be conducted for each gender separately.
- Comparison whether there are differences in the mean values between the treatment and placebo groups (verification of randomization) before administration
- Evaluation of relationships between ghrelin values before administration and dyspepsia symptoms (using the Likert scale) using Spearman's correlation analysis
- Evaluation of mean values between treatment and placebo groups 8 weeks post-administration by using the Student's *t* test

4. Safety endpoints

Safety will be evaluated with summary of adverse events.

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。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、大規模無作為化対照比較試験での確認はできていなかった。本研究では、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を行った。対象症例数は、H₂ 受容体拮抗薬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。しかし、患者登録が遅滞し、2 年間で目標症例に到達できない場合には、検出力を 0.50 とし、単群 110 例、合計 220 例以上を達成した段階で登録を終了することとした。本試験では、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、薬剤投与後 4 週後、8 週後まで観察した。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、副次評価項目は、GSRs スコアの投与前後における変化率と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。研究分担者所属施設を中心に、関東、愛知、近畿の 56 医療機関が参加し、2011 年 2 月から登録を開始した。2013 年 2 月末の時点で、計 247 例を登録した時点で症例登録は終了とした。最終の経過観察は 2013 年 4 月末で終了し、現在、症例及び検査データの集積とクリーニングを行っている段階で、その後、データを固定し、キーオープンを行い、予め作成した統計解析計画書に従って、データ解析し、公表する。

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、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(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、明確な治療体系についてのコンセンサスはなされていない。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)、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、安全性を検討する。

B. 研究方法

六君子湯のプラセボ作製について

既に平成22年度の助成を得て、市場に流通している株)ツムラの六君子湯 2.5g包と概観(形状、色)が同じプラセボ粉末を、GMP管理下で株)ツムラに委託し製造した(平成22年12月に納品)。使用原料の受け入れ検査記録、プラセボ製造の製剤処方、製造・出荷記録については研究事務局(慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター)で管理・保管した。

臨床試験の実施体制の整備

研究代表者が研究分担者と連絡をとり、研究分担者施設あるいはその関連施設に研究参加の募集を行った。研究参加施設を確定した後に、本研究計画について当該施設の倫理委員会へ

の申請を依頼した。

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」のプロトコルを確定した。対象は、ディスぺプシア症状(心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感の少なくともいずれか)を呈し、上部消化管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。

(対象症例数の算出根拠)

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例と設定した。なお、患者登録が遅滞し、平成25年2月までに目標症例に到達できない場合には、検出力を0.50とし、単群110例、合計220例以上を達成した段階で登録を終了する。

【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(総グレリン及び活性型グレリン)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」のプロトコルを確定した。つまり、約 200 例の FD 患者に、最初の 2 週は、オメプラゾール 10mg を投与し、その後、非有効例 (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 項目以上が本登録時でも 3 段階以上であった例) を無作為化割付し、六君子湯或いはプラセボ群とする。投与期間はそれぞれ 8 週間で、4、8 週目に受診とする。

(対象症例数の算出根拠)

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%、 H_2 受容体拮抗薬群で 36.0%、PPI 群では 51.1% との成績がある (*Am. J. Gastroenterol.* 100:1477, 2005)。また FD 患者の薬物治療のシステマティックレビュー (Cochrane Database Syst Rev CD001960, 2006) では、平均症状改善率がプラセボ群 25%、PPI 群 34% であった。これらから、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 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% に上昇すると推測する。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 例が必要と考えられた。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。

【実施方法】

参加に同意し、オメプラゾール 10mg の投与 2 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。

被験者説明用デジタルコンテンツ開発

被験者 (研究参加者) が FD の概念を理解し、本臨床試験の内容を理解しやすくするためのデジタルコンテンツを開発した。デジタルコンテンツについて、研究代表者が草案し、動画は、(株) 桜映画社に、情報端末用のアプリの開発は、(株) ファーマメディカルソリューションズに委託して作製した。また、登録条件の有無を評価するため、ホームページ上で、被験者自らが、あるいはコーディネーターの補助の下に、入力して確認できるシステムを構築した。

FD に関する説明用パンフレット、臨床試験周知用のポスター・チラシの作成

機能性ディスペプシアの疾患概念の普及と啓発を目的として、研究代表者が監修代表となり、分担者とともに、イラストを入れた平易な疾患説明用パンフレットを監修した。また、臨床試験周知用 (被験者リクルート用) のポスター及びチラシを作成した。

C. 研究結果

【プロトコル説明会 (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

第5回プロトコール説明会
2013年1月23日(水)

18:30-20:30
トラストシティカンファレンス・丸の内3階 Room2
(東京都千代田区丸の内1-8-1 丸の内トラスト
タワーN館)
参加者 30名

第6回プロトコール説明会
2013年3月22日(金)

7:30-9:00
城山観光ホテル 5階549
(鹿児島県鹿児島市新照院町41番1号)
参加者 20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
トラストシティカンファレンス・丸の内3階 Room2
(東京都千代田区丸の内1-8-1 丸の内トラスト
タワーN館)
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25年2月28日まで延長した。登録終了時点で、31施設より247症例が登録された。

臨床試験2(六君子湯第二試験)

平成24年3月1日から症例登録を開始したが、臨床試験1の登録が進まなかったために、臨床試験2は登録を進めず、臨床試験1を優先的に実施することとした。実際に登録は1例で、本試験は中止とした。

D. 考察

本試験の成果は、本邦独特の漢方薬の一つである六君子湯の有効性及び安全性について、今後、FDのガイドラインを作成する上で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

平成25年2月28日に登録を終了し、4月30日に経過観察を終了した臨床試験1について、データ集積、クリーニングの上、キーオープンを行い、統計学的に解析する。これにより、世界初の世界に通用する、機能性ディスペプシアに対する日本の漢方薬、六君子湯のエビデンスを創出し、公表する。

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. Miyoshi, J., Yajima, T., Shimamura, K., Matsuoka, K., Okamoto, S., Higuchi, H., Funakoshi, S., Takaishi, H., **Hibi, T.** 5-aminosalicylic acid mediates expression of cyclooxygenase-2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase to suppress colorectal tumorigenesis. **Anticancer. Res.** 32(4):1193-202, 2012.
2. Matsuzaki, J., Suzuki, H., Fukushima, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. **Neurogastroenterol. Motil.** 24(9):821-7, 2012.
3. Takaishi, H., Kanai, T., Nakazawa, A., Sugata, F., Nikai, A., Yoshizawa, S., Hamamoto, Y., Funakoshi, S., Yajima, T., Iwao, Y., Takemura, M., Ozaki, S., **Hibi, T.** Anti-high mobility group box 1 and box 2 non-histone chromosomal proteins (HMGB1/HMGB2) antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA): accuracy in differentially diagnosing UC and CD and correlation with inflammatory bowel disease phenotype. **J. Gastroenterol.** 47(9):969-77, 2012.
4. Hosoe, N., Nakashita, M., Imaeda, H., Sujino, T., Bessho, R., Ichikawa, R., Inoue, N., Kanai, T., **Hibi,**

T., Ogata, H. Comparison of patient acceptance of sodium phosphate versus polyethylene glycol plus sodium picosulfate for colon cleansing in Japanese. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 27(10):1617-22, 2012.

5. Mizukami, T., Kanai, T., Mikami, Y., Hayashi, A., Doi, T., Handa, T., Matsumoto, A., Jun, L., Matsuoka, K., Sato, T., Hisamatsu, T., **Hibi, T.** CCR9+ macrophages are required for eradication of peritoneal bacterial infections and prevention of polymicrobial sepsis. **Immunol. Lett.** 147(1-2):75-9, 2012.
 6. Saito, Y., Suzuki, H., Taya, T., Nishizawa, M., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Saito, H., **Hibi, T.** Development of a novel microRNA promoter microarray for ChIP-on-chip assay to identify epigenetically regulated microRNAs. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 426(1):33-7, 2012.
 7. Hisamatsu, T., Kanai, T., Mikami, Y., Yoneno, K., Matsuoka, K., **Hibi, T.** Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Pharmacol. Ther.** 137(3):283-97, 2013.
 8. Tsugawa, H., Suzuki, H., Saya, H., Hatakeyama, M., Hirayama, T., Hirata, K., Nagano, O., Matsuzaki, J., **Hibi, T.** Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. **Cell Host. Microbe.** 12(6):764-77, 2012.
 9. 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.** 61(4):109-19, 2012.
 10. Takahashi, T., Suzuki, H., Imai, T., Shibata, S., Tabuchi, Y., Tsuchimoto, K., Okano, H., **Hibi, T.** Musashi-1 post-transcriptionally enhances phosphotyrosine-binding domain-containing m-Numb protein expression in regenerating gastric mucosa. **PLoS One.** 8(1):e53540, 2013.
 11. Hirata, K., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Saito, Y., Nishizawa, T., Iwasaki, E., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** Improvement of reflux symptom related quality of life after *Helicobacter pylori* eradication therapy. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 52(2):172-8, 2013.
- ### 2. 学会発表(抜粋)
1. Suzuki, H., Matsuzaki, J., Okada, S., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Hirata, K., **Hibi, T.** : GERDQ is superior tool for the evaluation of GERD symptoms and unmet medical needs to the Carlsson-Dent questionnaire – a large scale survey – **Poster Sessions-Clinical, AGA poster session “Diagnosis**

- of GERD”, **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 20, 2012.
2. Okada, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Hirata, K., **Hibi, T.** : GERDQ is an easy and useful tool for assessing the severity of gastroesophageal reflux disease and identifying patients with “unmet medical needs”. **Poster Sessions-Clinical, AGA poster session “Diagnosis of GERD”, Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 20, 2012.
 3. Fukuhara, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Abe, Y., Yasui, M., **Hibi, T.** Dynamics of aquaporin-4 in gastric parietal cells in the hyperplastic gastric fundic mucosa of histamine type 2 receptor knockout mice. **Poster Sessions-Basic, AGA poster session “Acid-Peptic Disorders: Clinical and Basic”, Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 20, 2012.
 4. Tsugawa, H., Suzuki, H., Hatakeyama, M., Hirayama, T., Matsuzaki, J., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.**: Specific amino acid mutation of p53 enhanced the stability of intracellular *cagA* by inhibiting autophagy induction. **AGA Research Forum “H. pylori Infection: The Bacterial Perspective”, Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 21, 2012.
 5. Hirata, K., Suzuki, H., Saito, Y., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** : *MicroRNA-21* expression causes nuclear loss of the tumor suppressor PDCD4 in precancerous gastric adenomas. **Poster Sessions-Basic, AGA poster session “Gastric Neoplasms: Precursors Biology Diagnosis and Therapy”, Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 21, 2012.
 6. Okada, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Hirata, K., Nishizawa, T., **Hibi, T.** : The extension of mucosal lesions, *Helicobacter pylori* infection status and *API2-MALTI* positivity are associated with the therapeutic response for gastric MALT lymphoma. **Poster sessions-Clinical, AGA poster session “Lymphomas Sarcoma Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Carcinoid and Neuroendocrine Tumors”, Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 22, 2012.
 7. Hirata, K., Suzuki, H., Saya, H., Imaeda, H., Nagano, O., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Mukai, M., **Hibi, T.** : Evaluation of CD44 variant expression as a recurrence marker of gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. **The 10th annual meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR)**, Yokohama, Japan, Jun. 14, 2012.
 8. Fukuhara, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Mori, H., Abe, Y., Yasui, M., **Hibi, T.** Dynamics of aquaporin-4 in gastric parietal cells in the gastric fundic mucosa of histamine type 2 receptor knockout mice with *Helicobacter pylori* infection. **The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research (ICUR)**, Tokyo, Japan, July 13, 2012.
 9. Mogami, S., Suzuki, H., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., **Hibi, T.** Impaired heme oxygenase-1 upregulation induced decreased interstitial cells of Cajal in streptozotocin-induced diabetes model. **The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research (ICUR)**, Tokyo, Japan, July 13, 2012.
 10. Suzuki, H., Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** High frequency of overlap between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overactive bladder. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting (NGM2012)**, Bologna, Italy, Sept. 7, 2012.
 11. Okada, S., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hirata, K., **Hibi, T.** The GerdQ is a useful tool for evaluating the patients’ satisfaction and identifying the patients with “unmet medical needs”. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting (NGM2012)**, Bologna, Italy, Sept. 8, 2012.
 12. Hirata, K., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Saito, Y., Nishizawa, T., Iwasaki, E., Fukuhara, S., Okada, S., **Hibi, T.** Improvement in the quality of life related to reflux symptoms after *Helicobacter pylori* eradication therapy. **2012 Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting (NGM2012)**, Bologna, Italy, Sept. 8, 2012.
 13. Suzuki, H., Tsugawa, H., Suzuki, M., **Hibi, T.** Resistance to oxidative stress is a principal pathway for the survival and disease development of *Helicobacter pylori*. “*Helicobacter pylori* and Tissue Injury” **7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection**, Honolulu, USA, Sept. 11, 2012.
 14. Suzuki, H., Matsuzaki, J., Okada, S., Tanimoto, N., Asakura, K., Fukuhara, S., Okada, S., Hirata, K., Mori, H., Higuchi, H., Hozawa, S., Kuribayashi, S., Takebayashi, T., **Hibi, T.** Predictive Factors for the Increase in Size of Branch Duct-type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Retrospective Cohort Study with a 6-year Follow-up. **The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting (ACG2012)**, Las Vegas, USA, Oct. 21, 2012.