

15. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Okada, S., Hirata, K., **Hibi, T.** Eradication of *Helicobacter pylori* with 10-day sitafloxacin-based triple therapy as a third- or fourth-line rescue therapy: preliminary results of open-label randomized trial. **The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting (ACG2012)**, Las Vegas, USA, Oct. 23, 2012.
16. Mori, H., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Fukuhara, S., Okada, S., Hirata, K., Masaoka, T., **Hibi, T.** High eradication rates of *Helicobacter pylori* with sitafloxacin-based 10 days-triple therapy as a third-line treatment. **Seoul International Digestive Disease Symposium 2012 (SIDDS2012)**, Seoul, Korea, Nov. 23, 2012.

#### H. 知的財産権の出願

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

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

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

研究分担者 佐藤裕史 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター

**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、H<sub>2</sub> 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<sub>2B</sub>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%、H<sub>2</sub>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、H<sub>2</sub>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、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ 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、GSRSS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<sub>2</sub> 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。

該当なし。  
3. その他  
該当なし。

## 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. Arai, T., Yuasa, S., Miyata, H., Kawamura, A., Maekawa, Y., Ishikawa, S., Noma, S., Inoue, S., **Sato, Y.**, Kohsaka, S., Fukuda, K. Incidence of periprocedural myocardial infarction and cardiac biomarker testing after percutaneous coronary intervention in Japan: results from a multicenter registry. **Heart. Vessels.** 2012 Dec 29. [Epub ahead of print]
2. Numasawa, Y., Kohsaka, S., Miyata, H., Kawamura, A., Noma, S., Suzuki, M., Nakagawa, S., Momiyama, Y., **Sato, Y.**, Fukuda, K. Safety of transradial approach for percutaneous coronary intervention in relation to body mass index: a report from a Japanese multicenter registry. **Cardiovasc. Interv. Ther.** 28(2):148-56, 2013.

### 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

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 武林亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨:

上部消化管内視鏡検査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、H<sub>2</sub> 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<sub>2B</sub> 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クリニカルリサーチセンター)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」のプロトコール確定

FD に対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 1」のプロトコールを確定した。対象は、ディスぺプシア症状(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%、H<sub>2</sub> 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、H<sub>2</sub> 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、 $\alpha$  エラーを 0.05、 $\beta$  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、GSRs スコアの投与前後における変化率およびディスぺプシア症状の改善率、Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の 2 症候群毎の効果、*H. pylori* 陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン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ぺ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<sub>2</sub> 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。 $\alpha$  エラーを 0.05 とし、 $\beta$  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。

## 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

機能性ディスぺ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

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. Kuwahara, E., Asakura, K., Nishiwaki, Y., Inoue, N., Watanabe, M., Hibi, T., **Takebayashi, T.** Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. **J. Gastroenterol.** 47(9):961-8, 2012.
2. Yamada, M., Nishiwaki, Y., Michikawa, T., **Takebayashi, T.** Self-reported hearing loss in older adults is associated with future decline in instrumental activities of daily living but not in social participation. **J. Am. Geriatr. Soc.** 60(7):1304-9, 2012.
3. Inamasu, T., Sudo, K., Kato, S., Deguchi, H., Ichikawa, M., Shimizu, T., Maeda, T., Fujimoto, S., **Takebayashi, T.**, Saito, T. Pandemic influenza virus surveillance, Izu-Oshima Island, Japan. **Emerg. Infect. Dis.** 18(11):1882-5, 2012.

4. Iwase, T., **Takebayashi, T.**, Tanimoto, K., Terashima, Y., Miyakawa, T., Kobayashi, T., Tohse, N., Yamashita, T. Sympathectomy attenuates excitability of dorsal root ganglion neurons and pain behaviour in a lumbar radiculopathy model. **Bone Joint Res.** 1(9):198-204, 2012.
5. Michikawa, T., Nishiwaki, Y., Nakano, M., Iwasawa, S., Yamada, M., Asakura, K., Yoshioka, N., Kuwahara, E., **Takebayashi, T.** Higher Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Protectively Associated With Depressive Symptoms in Men, But Not in Women: A Community-Based Cohort Study of Older Japanese. **Am. J. Geriatr. Psychiatry.** 2012 Oct [Epub ahead of print]
6. Michikawa, T., Nishiwaki, Y., Asakura, K., Hillebrand, G., Miyamoto, K., Ono, M., Kinjo, Y., Akiba, S., **Takebayashi, T.** Sunlight exposure may be a risk factor of hearing impairment: a community-based study in Japanese older men and women. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.** 68(1):96-103, 2013.
7. **Takebayashi, T.**, Yoshimoto, M., Ida, K., Tsuda, H., Terashima, Y., Yamashita, T. Minimum invasive posterior decompression for cervical spondylotic amyotrophy. **J. Orthop. Sci.** 18(2):205-7, 2013.
8. Mizutani, N., Kawato, H., Maeda, Y., **Takebayashi, T.**, Miyamoto, K., Horiuchi, T. Multiple-type dynamic culture of highly oriented fiber scaffold for ligament regeneration. **J. Artif. Organs.** 16(1):49-58, 2013.
9. Nishiwaki, Y., Michikawa, T., **Takebayashi, T.**, Nitta, H., Iso, H., Inoue, M., Tsugane, S.; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Long-term exposure to particulate matter in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: the JPHC Study. **J. Atheroscler. Thromb.** 20(3):296-309, 2013.
10. **Takebayashi, T.**, Horii, T., Denno, H., Nakamachi, N., Otomo, K., Kitamura, S., Miyamoto, K., Horiuchi, T., Ohta, Y. Human mesenchymal stem cells differentiate to epithelial cells when cultured on thick collagen gel. **Biomed. Mater. Eng.** 23(1-2):143-53, 2013.
11. Michikawa, T., Nishiwaki, Y., Nakano, M., Iwasawa, S., Yamada, M., Asakura, K., Yoshioka, N., Kuwahara, E., **Takebayashi, T.** Higher Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Protectively Associated With Depressive Symptoms in Men, But Not in Women: A Community-Based Cohort Study of Older Japanese. **Am. J. Geriatr. Psychiatry.**

S1064-7481(13):00059-6, 2013.

12. Nakashima, H., Omae, K., Nomiyama, T., Yamano, Y., **Takebayashi, T.**, Sakurai, Y. Beta-3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism: does it modulate the relationship between exercise and percentage of body fat in young adult Japanese males? **Environ. Health. Prev. Med.** 2013 Jan 6. [Epub ahead of print]
13. Kamitani, K., Michikawa, T., Iwasawa, S., Eto, N., Tanaka, T., **Takebayashi, T.**, Nishiwaki, Y. Spinal Posture in the Sagittal Plane Is Associated With Future Dependence in Activities of Daily Living: A Community-Based Cohort Study of Older Adults in Japan. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.** 2013 Jan 28. [Epub ahead of print]
14. Yoshimoto, M., Iwase, T., **Takebayashi, T.**, Ida, K., Yamashita, T. Microendoscopic Discectomy

for Far Lateral Lumbar Disc Herniation: Less Surgical Invasiveness and Minimum Two-Year Follow-Up Results. **J. Spinal. Disord. Tech.** 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

該当なし。

## H. 知的財産権の出願

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

該当なし。

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

機能性ディス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 三浦 総一郎 防衛医科大学校内科

**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、H<sub>2</sub> 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<sub>2B</sub>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クリニカルリサーチセンター)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」のプロトコール確定

FDに対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 1」のプロトコールを確定した。対象は、ディスぺプシア症状(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%、H<sub>2</sub>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、H<sub>2</sub>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、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ 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、GSRSスコアの投与前後における変化率およびディスぺプシア症状の改善率、Rome III基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2症候群毎の効果、*H. pylori*陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン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ぺ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。 $\alpha$  エラーを 0.05 とし、 $\beta$  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。

## 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

機能性ディスぺ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

### 【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、承認を得た後 (2010-051)、防衛医科大学校倫理委員会に申請し、平成 23 年 2 月 17 日倫理申請が承認されている (承認番号 858)。

#### 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、承認を得た後(2010-051)、防衛医科大学校倫理委員会に申請し、平成24年7月5日に倫理申請が承認されている(承認番号1037)。

**【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

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日現在までに防衛医科大学校で2症例を登録できた。広報・案内活動を強化したが、エントリー前での条件を満たさなかったり、脱落も多くそれ以上は登録できていない。

臨床試験2(六君子湯第二試験)

臨床試験1の遅滞状況から、中止を決定した。

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



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、機能性ディスぺ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)はとくに防衛医科大学校において報告されていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (抜粋)

1. Hokari, R., Kurihara, C., Nagata, N., Aritake, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Nakamura, M., Kawaguchi, A., Nagao, S., Urade, Y., **Miura, S.** Increased expression of lipocalin-type-prostaglandin D synthase in ulcerative colitis and exacerbating role in murine colitis. **Am. J. Physiol., Gastrointest. Liver Physiol.** 302 (3): G401-8, 2011.
2. Kishikawa, H., Nishida, J., Ichikawa, H., Kaida, S., Matsukubo, T., **Miura, S.**, Morishita, T., Hibi, T. Serum nitrate/nitrite concentration correlates with gastric juice nitrate/nitrite: a possible marker for mutagenesis of the proximal stomach. **Digestion.** 84 (1): 62-9, 2011.
3. Matsunaga, H., Hokari, R., Ueda, T., Kurihara, C., Hozumi, H., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Nakamura, M., Kawaguchi, A., Nagao, S., Sekiyama, A., **Miura, S.** Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** 301 (3): G555-64, 2011.
4. **Miura, S.**, Sugano, K., Kinoshita, Y., Fock, K.M., Goh, K.L., Gibson, P.; Asian-Pacific Topic Conference organized by Japanese Society of Gastroenterology and Asian Pacific Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in the Asia-Pacific region: a survey of current practices. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26 Suppl 3:2-11, 2011.
5. Kishikawa, H., Nishida, J., Ichikawa, H., Kaida, S., Takarabe, S., Matsukubo, T., **Miura, S.**, Morishita T, Hibi T. Fasting Gastric pH of Japanese Subjects Stratified by IgG Concentration Against *Helicobacter pylori* and Pepsinogen Status. **Helicobacter.** 16(6):427-33, 2011.
6. Miwa, H., Ghoshal, U.C., Fock, K.M., Gonlachanvit, S., Gwee, K.A., Ang, T.L., Chang, F.Y., Hongo, M., Hou, X., Kachintorn, U., Ke, M., Lai, K.H., Lee, K.J., Lu, C.L., Mahadeva, S., **Miura, S.**, Park, H., Rhee, P.L., Sugano, K., Vilaichone, R.K., Wong, B.C., Bak, Y.T. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 27 (4): 626-41, 2012.
7. **Miura, S.**, Hokari, R. Seeking an optimal eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 27 (1):7-9, 2012.
8. Higashiyama, M., Hokari, R., Hozumi, H., Kurihara, C., Ueda, T., Watanabe, C., Tomita, K., Nakamura, M., Komoto, S., Okada, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Suematsu, M., Goda, N., **Miura, S.** HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. **J. Leukoc. Biol.** 91(6): 901-909, 2012.
9. Miwa, H., Ghoshal, U.C., Gonlachanvit, S., Gwee, K.A., Ang, T.L., Chang, F.Y., Fock, K.M., Hongo, M., Hou, X., Kachintorn, U., Ke, M., Lai, K.H., Lee, K.J., Lu, C.L., Mahadeva, S., **Miura, S.**, Park, H., Rhee, P.L., Sugano, K., Vilaichone, R.K., Wong, B.C., Bak, Y.T. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia. **J. Neurogastroenterol. Motil.** 18 (2): 150-68, 2012.
10. **Miura, S.**, Hokari, R., Tsuzuki, Y. Mucosal immunity in gut and lymphoid cell trafficking. **Annals of Vascular Diseases.** 5(1): 275-281, 2012.
11. Nakamizo, H., Suzuki, H., **Miura, S.**, Mogami, S., Kishikawa, H., Yoshida, H., Matsui, H., Hibi, T. Transmural pressure loading enhances gastric mucosal cell proliferation. **Dig. Dis. Sci.** 57 (10): 2545-2554, 2012.
12. Tsujimoto, H., Ogata, S., Yaguchi, Y., Kumano, I., Takahata, Ra., Ono, S., Yamamoto, J., Nagao, S., **Miura, S.**, Hase, K. Predictive value of the pathological extent of tumor invasion in endoscopic resection margins positive for residual tumor cells in surgically resected specimens of early gastric cancer. **Exp. Ther. Med.** 4(3):507-513, 2012.
13. Higashiyama, M., Hokari, R., Kurihara, C., Ueda, T., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Okada, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura S.** Indomethacin-induced small intestinal injury is ameliorated by cilostazol, a specific PDE-3 inhibitor. **Scand. J. Gastroenterol.** 8-9 (47):993-1002, 2012.
14. Nakashita, M., Suzuki, H., **Miura, S.**, Taki, T., Uehara, K., Mizushima, T., Nagata, H., Hibi, T. Attenuation of acetic acid-induced gastric ulcer formation in rats by glucosylceramide synthase inhibitors. **Dig. Dis. Sci.** 58: 354-362, 2013.

15. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, H., Narimatsu, K., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.** 304(8): G708-714, 2013.
16. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. **Int. J. Colorectal. Dis.** 2013 Feb 3. [Epub ahead of print]
17. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. **Lab. Invest.** 2013 Mar 11. [Epub ahead of print]
18. 穂苺量太、**三浦総一郎**. III 最近の話題 消化管の恒常性維持と病態解明、1. 消化・吸収機能からのアプローチ、特集：小腸疾患：診断と治療の進歩、**日本内科学会雑誌** 100: 126-132, 2011.
19. 佐藤伸悟、穂苺量太、**三浦総一郎**. 小腸のプログルカゴン由来ホルモン分泌における各種脂肪酸摂取の影響、**消化と吸収** 33: 246-250, 2011.
20. **三浦総一郎**、高本俊介、渡辺知佳子、穂苺量太、川口 淳：下部消化管疾患の治療ガイドラインと高齢者への適応、**日本高齢消化器病学会誌** 13: 7-12, 2011.
21. 安武優一、**三浦総一郎**. ローマ基準の意義とその概要、**Modern Physician** 31: 289-91, 2011.
22. 佐藤伸悟、**三浦総一郎**. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2)と小腸の消化・吸収、**日本消化器病学会雑誌**
23. 108: 564-74, 2011.
24. **三浦総一郎**. 慢性胃炎と機能性ディスペプシアの治療戦略—両疾患の相違点を踏まえて—、**Physicians' Therapy Manual (PTM) 最新の疾患別治療マニュアル**、3 (1)、1-2, 2011.
25. 渡辺知佳子、**三浦総一郎**. アミノ酸、ペプチド輸送体、消化管の輸送体、**GI Research** 19: 418-425, 2011.
26. **三浦総一郎**、高本俊介、渡辺知佳子、穂苺量太：高齢者潰瘍性大腸炎の内科治療 潰瘍性大腸炎診療の進展 II 内科治療、**日本大腸肛門会誌** 64: 825-28, 2011.
27. **三浦総一郎**：蛋白漏出性胃腸症、**2012今日の治療指針**、山口 徹、北原光夫、福井次編、医学書院、p438, 2012.
28. **三浦総一郎**、岡田義清、上田俊秀、八月朔日秀明、穂苺量太：Microscopic colitisの病態の解明にむけて—疾患モデル確立の試み、**大腸疾患NOW2012**、日本メディカルセンター、p58-62, 2012.
29. 高本俊介、**三浦総一郎**：高齢者の便通異常—憩室症や虚血性大腸炎との関連も含め、**medicina (メディチーナ)** 49: 286-289, 2012.
30. 八月朔日秀明、**三浦総一郎**：炎症性腸疾患の免疫学的要因 リンパ球ホーミング、接着分子の関与、**日本臨牀** 70 (増刊号)：101-105, 2012.
31. 八月朔日秀明、穂苺量太、佐藤伸悟、上田俊秀、東山正明、岡田義清、栗原千枝、渡辺知佳子、高本俊介、中村光康、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**：腸管粘膜の微小血管における autotaxin/lysophospholipase D の発現とリンパ球マイグレーションに伴う腸管障害との関連、**消化器と免疫** 48: 116-119, 2012.
32. 永尾重昭、清水基規、高城 健、丸田紘史、成松和幸、佐藤宏和、川口 淳、**三浦総一郎**：赤外線内視鏡、**Frontiers in Gastroenterology** 17 (2): 147-152, 2012.
33. 成松和幸、**三浦総一郎**：吸収不良症候群、**ビジュアル栄養療法**、丸山千寿子、中屋 豊編、南江堂、p12-18, 2012.
34. 穂苺量太、**三浦総一郎**：蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群、**日本医師会雑誌** 141(特別号)：188-190, 2012.
35. **三浦総一郎**：慢性下痢、成人、**新臨牀栄養学第2版**、p520-528, 2012.

## 2. 学会発表 (抜粋)

- Narimatsu, K., Hokari, R., Ueda, T., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Amelioration of NSAID-induced small intestinal lesions by Toll-like receptor 2 agonist through decreasing leukocytes migration to intestinal mucosa. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
- Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Ueda, T., Sato, S., Hozumi, H., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.**

- S., **Miura, S.** Increased expression of lymphangiogenesis-related molecules in intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel diseases. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
3. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Ueda, T., Sato, S., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Spontaneous hemorrhage observed in endoscopic findings suggests increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in colonic mucosa of ulcerative colitis. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
  4. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Ueda, T., Sato, S., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Inhibition of autotaxin-lysophosphatidic acid axis significantly ameliorates chronic intestinal damage by modulating lymphocytes migration to intestinal mucosa. **Digestive Disease Week 2012**, May 19-22, 2012, San Diego, USA.
  5. Ueda, T., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Recombinant thrombomodulin modulates murine colitis via inhibition of HMGB1. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA May 19-22, 2012.
  6. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Dietary lipid and sweetener regulate secretion of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) from intestine in a different manner. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
  7. Watanabe, C., Hokari, R., Kurihara, C., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Sato, S., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Prevalence of celiac disease in patients with inflammatory bowel disease: A study from Japan. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
  8. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Watanabe, C., Kurihara, C., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Sato, S., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** A novel vegetable-derived probiotics (VDP) exerts a therapeutic effect on DSS induced colitis possibly mediated by IL-27 producing CD11c<sup>+</sup> dendritic cells. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA May 19-22, 2012.
  9. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Watanabe, C., Kurihara, C., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Sato, S., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Trans fatty acids exposure induced expression of proinflammatory cytokines and NK-1R in colonic epithelial cells by phosphorylation of p38. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.
  10. Higashiyama, M., Akiba, Y., **Miura, S.**, Kaunitz, JD. 17 ATP-P2Y-Duox2 pathway; a novel antimicrobial duodenal defense mechanism. In: Symposium: Chemosensing and Gut Hormones. **International Ulcer Week 2012, The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research**, Tokyo, July 12-13, 2012.
  11. Hokari, R., **Miura, S.** Effect of dietary fat on intestinal disorders. In: Symposium: Nutritional Factors (Nutritional aspect) in GI disorders. **JSGE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System**, Tokyo, Nov 2-3, 2012.
  12. Ueda, T., Hokari, R., **Miura, S.** Dietary fat exacerbates NSAID-induced mucosal damage in murine small intestine. **JSGE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System**. Tokyo, Nov 2-3, 2012.
  13. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Trans fatty acids in diet act as precipitating factor of DSS-induced colitis by the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines. **JSGE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System**, Tokyo, Nov 2-3, 2012.
  14. Kurihara, C., Hokari, R., Matsunaga, H., Higashiyama, M., Ueda, T., Sato, H., Narimatsu, K., Okada, Y., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Exposure to fatty acid modifies IL-6 mRNA expression in macrophages from small intestine of IBD-mice model. **Asian IBD Symposium Seoul 2012**, Seoul, Korea, Nov 2-3, 2012.
  15. 渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎: 本邦におけるセリアック病の実態の臨床調査～炎症性腸疾患患者における合併の可能性について～、第98回日本消化器病学会総会、東京、2012年4月19-21日。
  16. 丸田紘史、因幡健一、和田晃典、岩城智之、寺田

- 尚人、種本理那、高城 健、清水基規、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、佐藤伸悟、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：当院における下部消化管出血の診断と治療の現況、**第83回日本消化器内視鏡学会総会**、東京、2012年5月12-13日。
17. 清水基規、永尾重昭、川口 淳、高城 健、丸田 紘史、成松和幸、佐藤宏和、佐藤伸悟、高本俊介、穂苺量太、三浦総一郎：当科における高齢者胃ESD および EMR 症例の偶発症の現状、**第83回日本消化器内視鏡学会総会**、東京、2012年5月12-13日。
18. 三浦総一郎：炎症性腸疾患診療の進歩、**第20回日本消化器病学会関東支部教育講演会**、大宮、2012年6月17日。
19. 佐藤宏和、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患におけるリンパ管新生因子の検討、**第35回日本リンパ学会総会**、東京、2012年6月29-30日。
20. 成松和幸、佐藤宏和、東山正明、上田俊秀、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、穂苺量太、三浦総一郎：NSAIDs 起因性小腸潰瘍に対する Toll-like receptor 2 agonist の抑制効果、鹿児島、2012年7月5-6日。
21. 成松和幸、東山正明、佐藤宏和、八月朔日秀明、上田俊秀、佐藤伸悟、渡辺知佳子、栗原千枝、岡田義清、高本俊介、富田謙吾、穂苺量太、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：Toll-like receptor 2 agonist によるインドメタシン起因性小腸潰瘍の抑制効果。シンポジウム：粘膜上皮修復機転の最前線、**第40回日本潰瘍学会総会**、東京、2012年7月12-14日。
22. 佐藤宏和、穂苺量太、成松和幸、上田俊秀、東山正明、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、栗原千枝、岡田義清、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：炎症性腸疾患におけるリンパ管新生における検討、シンポジウム：IBD 診療・治療への更なる挑戦、**第30回日本大腸検査学会総会**、東京、2012年9月1日。
23. 鈴木博久、東山正明、緒方 衝、穂苺量太、上田俊秀、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：内視鏡検査時の捺印細胞診で治療経過が追えたヒト腸管スピロヘータ症の1例、**第30回日本大腸検査学会総会**、東京、2012年9月1日。
24. 渡辺知佳子、穂苺量太、三浦総一郎：我が国における炎症性腸疾患とセリアック病の関連について、ワークショップ：アレルギー消化器疾患の実態、**第54回日本消化器病学会大会**、**第20回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2012**、神戸、2012年10月10-13日。
25. 穂苺量太、上田俊秀、東山正明、富田謙吾、岡田義清、栗原千枝、成松和幸、佐藤宏和、渡辺知佳子、高本俊介、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：腸管炎症における脂肪摂取の影響— $\omega$ 3系多価不飽和脂肪酸の2面性、**第9回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会**、名古屋、2012年10月20日。
26. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎：当科におけるセリアック病の実態調査：疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関連について、シンポジウム：小腸生理・再生・病態の新たなエビデンス、**第50回小腸研究会**、京都、2012年11月7日。
27. 三浦総一郎：炎症性腸疾患の栄養指導（教育講演）、**第16回日本病態栄養学会年次学術集会**、京都、2013年1月12-13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