

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 城 卓志 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学

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ム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%、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、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

【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、名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会 (IRB) に申請し、承認されている。

臨床試験 2 (六君子湯第二試験)

当院、および他施設での臨床試験 1 の進行状況を考慮し、実施可能性の観点から名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会 (IRB) への申請は見合わせた。

【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 日より本試験のエントリー開
始し、平成 25 年 2 月 28 日のエントリー終了時ま
でに、当院では 11 例を本試験に登録した。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

当院では臨床試験2は施行しなかった。

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

本試験に関し当院では、重篤な有害事象は認
めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

1. Kamiya, T., **Joh, T.**, Sollano, JD., Zhu, Q.,
Kachintorn, U., Aziz Rani, A., Hahm, KB.,
Takahashi, S., Kinoshita, Y., Matsumoto, T., Naito,
Y., Takeuchi, K., Arakawa, T., Terano, A.
Consensus of the present and prosoects on

endoscopic diagnosis and treatment in East Asian countries. **Diagn. Ther. Endosc.** 2012. (in press)

NAGOYA study. **Digestive Disease Week 2012**, San Diego, USA, May 19-22, 2012.

2. 学会発表 (抜粋)
1. 神谷 武、鹿野 美千子、溝下 勤、谷田諭史、片岡洋望、**城 卓志**。胃食道逆流症患者の包括的健康関連 QOL に影響を及ぼす因子の検討。第 14 回日本潰瘍学会、東京、2012 年 7 月 14 日。
 2. 神谷 武、加藤岳史、鹿野美千子、田中 守、塚本宏延、尾関啓司、海老正秀、溝下 勤、森 義徳、谷田諭史、片岡洋望、今枝憲郎、**城 卓志**。進行糖尿病における胃運動機能の検討。第 54 回日本平滑筋学会、東京、2012 年 8 月 8 日。
 3. Kamiya, T., Shikano, M., Tanaka, M., Tsukamoto, H., Ebi, M., Mizoshita, T., Mori, Y., Tanida, S., Kataoka, H., **Joh, T.** Is there a difference of predictive response factors for proton pump inhibitor or prokinetics? Subanalysis of multicenter open-label randomized trial comparing Rabeprazole versus Itopride in Japanese functional dyspepsia: The

4. Kamiya, T., Shikano, M., Ebi, M., Mizoshita, T., Mori, Y., Tanida, S., Kataoka, H., **Joh, T.** What factor associates with health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease under treatment with PPI? **Joint international Neurogastroenterology and Motility Meeting**, Bologna, Italy, Sep. 6-8, 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 上村 直実
独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院

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ム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、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。 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)

本研究計画書について国立国際医療研究センター病院および国府台病院の倫理委員会への申請し承認を得た。

活性型グレリン測定体制準備

活性型グレリン測定のための塩酸を中央検査室に準備した。

【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)

FD の症例は多いものの、エントリー基準を満たさないもの、とくにローマ基準に抵触する症例が多く、症例登録数が少ないのが実情であり、基準を満たしてエントリーできたのは 1 名のみであった。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

登録症例はなし。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Quach, DT., Le, HM., Nguyen, OT., Nguyen, TS., **Uemura, N.** The severity of endoscopic gastric atrophy could help to predict Operative Link on Gastritis Assessment gastritis stage. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26:281-5,2011.
2. Nagata, N., Kobayakawa, M., Shimbo, T., Hoshimoto, K., Yada, T., Gotoda, T., Akiyama, J., Oka, S., **Uemura, N.** Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients. **World J. Gastroenterol.** 17:1185-91,2011.

3. Kinoshita, Y., Ashida, K., Hongo, M.; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 33(2):213-24, 2011.

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

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 春日井 邦夫 愛知医科大学内科学講座消化器内科

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、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ペプシア(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 における効果を見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「機能性ディスペプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」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、ディスペプシア症状(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、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。 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)、愛知医科大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た (10-67)。

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)、愛知医科大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た(12-006)。

【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。愛知医科大学病院では平成24年4月30日現在までに19例の登録が完了している。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

1. Hijikata, Y., Ogasawara, N., Sasaki, M., Mizuno, M., Masui, R., Kondo, Y., Izawa, S., Ito, Y., Noda, H., **Kasugai, K.** Endoscopic Submucosal Dissection with Sheath-Assisted Counter Traction Using a Novel Sheath for Early Gastric Cancers. **Hepatogastroenterology** 59; 353-356, 2012.
2. Sasaki, M., Imaeda, K., Okayama, N., Mizuno, T., Kataoka, H., Kamiya, T., Kubota, E., Ogasawara, N., Funaki, Y., Mizuno, M., Iida, A., Goto, C., Koikeda, S., **Kasugai, K.**, Joh, T. Effects of transglucosidase on diabetes, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes. Obes. Metab.** 14(4); 379-82, 2012.
3. Kawamura, Y., Ogasawara, N., Yamamoto, S., Sasaki, M., Kawamura, N., Izawa, S., Kobayashi, Y., Kamei, S., Miyachi, M., **Kasugai, K.** Gossypiboma mimicking gastrointestinal stromal tumor causing intestinal obstruction: a case report. **Case. Rep. Gastroenterol.** 6(2); 23-27, 2012.
4. Iida, A., Kaneko, H., Konagaya, T., Funaki, Y., Tokudome, K., Izawa, S., Tamura, Y., Mizuno, M., Ogasawara, N., Sasaki, M., **Kasugai, K.** Inhibition of gastric perception of mild distention by omeprazole in volunteers. **World. J. Gastroenterol.** 18(39); 5576-80, 2012.
5. Tokudome, K., Funaki, Y., Sasaki, M., Izawa, S., Tamura, Y., Iida, A., Ogasawara, N., Konagaya, T., Tokura, Y., **Kasugai, K.** Efficacy of endoluminal gastroplication in Japanese patients with proton pump inhibitor-resistant, non-erosive esophagitis. **World. J. Gastroenterol.** 18(41); 5940-7, 2012.
6. 佐々木誠人、水野真理、岡庭紀子、川村百合加、高田真由子、**春日井邦夫**。【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知見-】炎症性腸疾患の検査・診断 高齢者炎症性腸疾患の臨床的特徴 **日本臨牀** 70(1); 266-269, 2012.
7. 篠原孝幸、岩堀祐之、福井真二、**春日井邦夫**。ヘシアンフィルタを用いた内視鏡画像からのポリープ自動検出 **電子情報通信学会医用画像研究技術報告** 111(389); 305-10, 2012.
8. 足立和規、田中創始、小林佑次、林伸彦、石井紀光、金澤太茂、佐々木誠人、中尾春壽、**春日**

井邦夫、米田政志。若年者に発症した石灰乳胆汁による閉塞性黄疸に対し、EPBD が奏功した 1 例 **Gastroenterological. Endoscopy.** 54(3), 466-473, 2012.

9. 佐々木誠人、伊藤義紹、舟木康、小笠原尚高、水野真理、飯田章人、河村直彦、徳留健太郎、土方康孝、井澤晋也、増井竜太、近藤好博、田村泰弘、野田久嗣、岡庭紀子、吉峰崇、杉山智哉、野口誠司、川村百合加、高田真由美、新村哲也、小松原利典、**春日井邦夫**。ジクロフェナクによる小腸粘膜傷害に対する予防 **Ulcer Research.** 39(2); 168-171, 2012.
10. **春日井邦夫**、舟木康、飯田章人【機能性消化管障害の診断と治療】NERDの病態(解説/特集) **Medical Science Digest** 38(12); 523-525, 2012.
11. 木下芳一、三輪洋人、**春日井邦夫**。逆流性食道炎初期治療に対するエソメプラゾールの有効性の検討 -オメプラゾールを対照とした無作為化二重盲検比較試験- **日消誌** 110(2); 32-40, 2013.

2. 学会発表 (抜粋)

1. 岡庭紀子、水野真理、新村哲也、小松原利典、杉山俊哉、岡庭紀子、増井竜太、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**。アザチオプリン(AZA)による、重症薬剤性貧血をきたしたクローン病の一例 ポスター 第109回日本内科学会総会・講演会 研修医、医学生の内科学会、京都、2012年4月14日。
2. 増井竜太、佐々木誠人、**春日井邦夫**。単鎖脂肪酸レセプター(GPR43)を介した腸炎制御メカニズム シンポジウム 第98回日本消化器病学会総会、2012年4月20日。
3. 飯田章人、舟木康、徳留健太郎、井澤晋也、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、土方康孝、河村直彦、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**。機能性ディスペプシアに対する治療方針-バロスタット検査、ドリンクテストを用いて- 口演 第98回日本消化器病学会総会、2012年4月20日。
4. 野口誠司、佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、水野真理、飯田章人、河村直彦、徳留健太郎、土方康孝、井澤晋也、伊藤義紹、近藤好博、田村泰弘、野田久嗣、田邊敦資、岡庭紀子、吉峰崇、**春日井邦夫**。低用量アスピリン内服患者における上部消化管障害の実態 ポスター 第98回日本消化器病学会総会、2012年4月20日。
5. Makoto Sasaki, Naotaka Ogasawara, Satoshi Koikeda, Yasushi Funaki, Mari Mizuno, Akihito Iida, Naohiko Kawamura, Kentaro Tokudome, Yasutaka Hijikata, Shinya Izawa, Ryuta Masui, Yoshihiro Kondo, Yasuhiro Tamura, Takashi Joh, **Kunio Kasugai**. Putative IBD Prophylaxis in

Addition to Metabolic Syndrome by Oligosaccharide Synthesizing Enzyme. ポスター, **DDW2012**, May 19, 2012.

6. **Kunio Kasugai**, Kentaro Tokudome, Yasushi Funaki, Yasuhiro Tamura, Shinya Izawa, Akihito Iida, Mari Mizuno, Naotaka Ogasawara, Makoto Sasaki. Efficacy of Endoluminal Gastroplasty in Japanese Patients With Proton Pump Inhibitor-Resistant, Non-Erosive Esophagitis. ポスター **DDW2012**, May 20, 2012.
7. Akihito Iida, Yasushi Funaki, Hiroshi Kaneko, Toshihiro Konagaya, Kentaro Tokudome, Mari Mizuno, Naotaka, Ogasawara, Makoto Sasaki, **Kunio Kasugai**. Omeprazole-Induced Hyposensitivity Against Mild Gastric Distension in Healthy Volunteers. ポスター **DDW2012**, May 22, 2012.
8. Yoshihiro Kondo, Makoto Sasaki, Naotaka Ogasawara, Yasushi Funaki, Mari Mizuno, Akihito Iida, Naohiko Kawamura, Kentaro Tokudome, Yasutaka Hijikata, Shinya Izawa, Ryuta Masui, Yoshitsugi Ito, Yasuhiro Tamura, Hisatsugu Noda, **Kunio Kasugai**. Evaluation of Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPRD). ポスター **DDW2012**, May 22, 2012.
9. 井上智司、鳥居貴司、野田久嗣、田村泰弘、伊藤義紹、土方康孝、徳留健太郎、飯田章人、佐々木誠人、**春日井邦夫**. 保存的に改善した餅によると思われる食餌性イレウスの1例 口演 **第217回日本内科学会東海地方会**、2012年6月16日.
10. 新村哲也、大橋知彦、山本高也、金森寛幸、中出幸臣、佐藤顕、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志. 若年者における膵頭十二指腸切除後に発生したNASHの一例 口演 **日本消化器病学会東海支部第116回例会**、2012年6月23日.
11. 井上匡央、飯田章人、小笠原尚高、足立和規、野田久嗣、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、井澤晋也、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、水野真理、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**. 化学療法が有用であった原発性進行食道小細胞癌の1例 口演 **日本消化器病学会東海支部第116回例会**、2012年6月23日.
12. Iida, A., Kaneko, H., Matsunaga, M., Funaki, Y., Tamura, Y., Izawa, S., Tokudome, K., Mizuno, M., Ogasawara, N., Sasaki, M., **Kasugai, K.** Distinct gastric responses toward various acute psychological stressors in rats and humans. シンポジウム **The 14th Meeting of International Conference on Ulcer Research**、2012年7月12日.
13. 岡庭紀子、佐々木誠人、小笠原尚高、飯田章人、舟木康、**春日井邦夫**. IBDにおけるeNOSの役割 -治療戦略への応用- シンポジウム **第40回日本潰瘍学会**、2012年7月14日.
14. 井上匡央、小笠原尚高、飯田章人、野田久嗣、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、井澤晋也、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、水野真理、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**. 当院における放射線化学療法を施行した原発性食道小細胞癌の検討 ポスター **第54回日本消化器病学会大会(JDDW2012)**、2012年10月10日.
15. 井澤晋也、舟木康、飯田章人、徳留健太郎、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、土方康孝、河村直彦、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**. PPI不応性NERDとして扱われていた食道運動障害の症状評価の検討 ポスター **第54回日本消化器病学会大会(JDDW2012)**、2012年10月10日.
16. 飯田章人、舟木康、金子宏、田村泰弘、徳留健太郎、井澤晋也、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**. 視聴覚ストレス負荷の消化管機能への影響 ポスター **第54回日本消化器病学会大会(JDDW2012)**、2012年10月10日.
17. 水野真理、佐々木誠人、高田真由子、新村哲也、小松原利典、岡庭紀子、田邊敦資、野田久嗣、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、井澤晋也、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、小笠原尚高、舟木康、**春日井邦夫**. IBDの再燃、予後とClostridium difficileとの関連 ポスター **第54回日本消化器病学会大会(JDDW2012)**、2012年10月11日.
18. Yoshitsugi Ito, Makoto Sasaki, Yasushi Funaki, Naotaka Ogasawara, Mari Mizuno, Akihito Iida, Kentaro Tokudome, Naohiko Kawamura, Yasutaka Hijikata, Shinya Izawa, Ryuta Masui, Yoshihiro Kondo, Yasuhiro Tamura, **Kunio Kasugai**. LOW-DOSE ASPIRIN-INDUCED GASTRODUODENAL ULCER IN JAPANESE PATIENTS. 口演 **20th United European Gastroenterology Week (UEGW 2012)**, Oct. 24, 2012.
19. Yoshitsugi Ito, Makoto Sasaki, Yasushi Funaki, Naotaka Ogasawara, Mari Mizuno, Kentaro Tokudome, Akihito Iida, Yasutaka Hijikata, Shinya Izawa, Ryuta Masui, Yoshihiro Kondo, Naohiko Kawamura, Yasuhiro Tamura, **Kunio Kasugai**. NSAIDS INDUCED VISIBLE AND INVISIBLE SMALL INTESTINAL INJURY. ポスター **20th United European Gastroenterology Week (UEGW 2012)**, Oct. 22, 2012.

20. Kentaro Tokudome, Yasushi Funaki, Shinya Izawa, Yasuhiro Tamura, **Kunio Kasugai**, Makoto Sasaki, Naotaka Ogasawara, Akihito Iida, Hiroshi Kaneko. THE CLINICAL EVALUATION FOR CHARACTERISTICS OF JAPANESE FUNCTIONAL HEARTBURN. ポスター **20th United European Gastroenterology Week (UEGW 2012)**, Oct. 23, 2012.
21. Yasutaka Hijikata, Naotaka Ogasawara, Makoto Sasaki, Mari Mizuno, Kentaro Tokudome, Ryuta Masui, Yoshihiro Kondo, Yoshitsugi Ito, Akihito Iida, **Kunio Kasugai**. HYBRID NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY: LAPAROSCOPY-ASSISTED ENDOSCOPIC FULL-THICKNESS RESECTION FOR GASTRIC SUBMUCOSAL TUMOR AND EARLY GASTRIC CANCER. ポスター **20th United European Gastroenterology Week (UEGW 2012)**, Oct. 24, 2012.
22. 天池真名美、土方康孝、増井竜太、岡庭紀子、近藤好博、伊藤義紹、飯田章人、水野真理、**春日井邦夫**、安藤景一。アニサキス症が原因と考えられた小腸イレウスの1例 口演 **第218回日本内科学会東海地方会例会**、2012年10月28日。
23. 鳥居貴司、河村直彦、小笠原尚高、伊藤義紹、野田久嗣、福富里枝子、田村泰弘、近藤好博、井澤晋也、増井竜太、土方康孝、徳留健太郎、飯田章人、水野真理、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**。進行胃癌術後腹膜播種再発による消化管狭窄に内視鏡的ステント留置が有効であった一例 口演 **日本消化器病学会東海支部第117回例会**、2012年11月17日。
24. 山口純治、近藤好博、岡庭紀子、柳本健一郎、田邊敦資、野田久嗣、田村泰弘、伊藤義紹、井澤晋也、増井竜太、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**。内視鏡的切除が診断に有用であった胃粘膜下異所性胃腺の2例 口演 **第55回日本消化器内視鏡学会東海支部例会**、2012年12月1日。
25. 田邊敦資、水野真理、井上智司、尾関智紀、木村幹俊、鳥井貴司、福富里枝子、小松原利典、新村哲也、高田真由子、山口純治、岡庭紀子、野田久嗣、柳本健一郎、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、井澤晋也、増井竜太、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**。ESDで診断に至った胃壁原発 calcifying fibrous tumor の一例 口演 **第55回日本消化器内視鏡学会東海支部例会**、2012年12月1日。
26. 舟木康、徳留健太郎、井澤晋也、田村泰弘、飯田章人、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**。食道運動障害患者の症状発現に対する胃食道逆流の関与 シンポジウム **第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013年1月25日。
27. 井澤晋也、舟木康、田村泰弘、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**。GERD患者に対するPPI治療反応と治療満足度との関係 口演 **第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013年1月25日。
28. 田邊 敦資、水野 真理、井上智司、尾関智紀、木村幹俊、近藤力、鳥井貴司、福富里枝子、小松原利典、新村哲也、高田真由子、山口純治、岡庭紀子、野田久嗣、柳本健一郎、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、井澤晋也、増井竜太、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**。ポスター **第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013年1月25日。
29. 尾関智紀、井澤晋也、小笠原尚高、水野真理、近藤好博、徳留健太郎、土方康孝、河村直彦、増井竜太、伊藤義紹、田村泰弘、岡庭紀子、野田久嗣、田邊敦資、飯田章人、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫**。蛋白漏出性胃腸症をきたした collagenous colitis の一例 ポスター **第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013年1月25日。
30. 柳本 研一郎、井澤晋也、佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、水野真理、飯田章人、城卓志、**春日井邦夫**。15年間の一次除菌率の推移 一除菌に影響する因子の検討ー ワークショップ **第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013年1月26日。
31. 舟木康、飯田章人、**春日井邦夫**。日本人のPPI不応性NERD患者の病態解析(酸分泌動態を中心に) パネル **第99回日本消化器病学会総会**、2013年3月21日。
32. 柳本研一郎、井澤 晋也、小笠原尚高、佐々木誠人、水野真理、河村直彦、土方康孝、増井竜太、徳留健太郎、井澤晋也、近藤好博、伊藤義紹、田村泰弘、野田久嗣、田邊敦資、高田真由子、小松原利典、新村哲也、飯田章人、舟木康、**春日井邦夫**。当院における collagenous colitis の臨床的検討 ポスター **第99回日本消化器病学会総会**、2013年3月21日。
33. 佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、水野真理、飯田章人、城卓志、**春日井邦夫**。糖尿病患者における腸内細菌叢と血糖・体重との関係ートランスグルコシダーゼによる二重盲検試験のサブ解析ー 口演 **第99回日本消化器病学会総会**、2013年3月22日。
34. 井澤晋也、舟木康、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫**。機能性胃腸症合併

GERD 患者の背景因子の特徴 口演 第99回日本消化器病学会総会、2013年3月23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 内藤 裕二 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科

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、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ム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%、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、GSRSS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