

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は、京都府立医科大学倫理審査委員会へ申請し、平成 23 年 7 月 4 日に承認を得た (C-916)。

臨床試験 2 (六君子湯第二試験)

研究計画書については、京都府立医科大学倫理審査委員会へ申請し、平成 24 年 5 月 9 日に承認を得た (C-1133)。

【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)

当院では最終的に12人の症例をエントリーした。

臨床試験2(六君子湯第二試験)

研究代表施設での中止をうけて、当院でも中止を決定した。

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

本試験における、当院での健康被害は発生しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

1. Ando, T., Mizuno, S., Ishida, T., Kondo, Y., Miki, I., Yoshida, M., Azuma, T., Ishikawa, T., Takagi, T., Yagi, N., Kokura, S., **Naito, Y.**, Yoshikawa, T., Asakawa, A., Inui, A. Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin O-acyltransferase expression are influenced by *Helicobacter pylori* status. **Nutrition.** 28:967-972, 2012.

2. Inoue, K., Wakabayashi, N., Fukumoto, K., Yamada, S., Bito, N., Yoshida, N., Katada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Handa, O., Takagi, T., Konishi, H., Yagi, N., Kokura, S., Kishimoto, M., Yanagisawa, A., **Naito, Y.** Toxic Megacolon Associated with Cytomegalovirus Infection in a Patient with Steroid-naive Ulcerative Colitis. **Intern. Med.** 51:2739-2743, 2012.
 3. Ogawa, K., Omatsu, T., Matsumoto, C., Tsuchiya, N., Yamamoto, M., **Naito, Y.**, Yoshikawa, T. Protective effect of the Japanese traditional medicine juzentaihoto on myelosuppression induced by the anticancer drug TS-1 and identification of a potential biomarker of this effect. **BMC Complement. Altern. Med.** 12:118, 2012.
 4. Senmaru, T., Fukui, M., Tanaka, M., Kuroda, M., Yamazaki, M., Oda, Y., **Naito, Y.**, Hasegawa, G., Toda, H., Yoshikawa, T., Nakamura, N. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 51:39-41, 2012.
 5. Tanaka, M., Fukui, M., Kuroda, M., Yamazaki, M., Hasegawa, G., Oda, Y., **Naito, Y.**, Toda, H., Yoshikawa, T., Nakamura, N. Pepsinogen I/II ratio is related to glucose, triacylglycerol, and uric acid levels. **Nutrition.** 28:418-421, 2012.
 6. Ando, T., Ishikawa, T., Takagi, T., Imamoto, E., Kishimoto, E., Okajima, A., Uchiyama, K., Handa, O., Yagi, N., Kokura, S., **Naito, Y.**, Mizuno, S., Asakawa, A., Inui, A., Yoshikawa, T. Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on Circulating Adiponectin in Humans. **Helicobacter.** 18:158-164, 2013.
2. 学会発表 (抜粋)
1. Handa, O., Fukui, A., Yoshida, N., Kamada, K., Katada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, I., Takagi, T., Yagi, N., Kokura, S., **Naito, Y.** Acetyl salicylic acid and small intestinal epithelial cell permeability; the role of oxidative stress on tight junction. **International Ulcer Week 2012**, Tokyo, Jul. 12-14, 2012.
 2. Handa, O., **Naito, Y.**, Fukui, A., Qin, Y., Katada, K., Kamada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Takagi, T., Minamiyama, Y., Konishi, H., Yagi, N., Kokura, S., Ichikawa, H., Yoshikawa, T. Acetylsalicylic acid induced oxidative modification of ZO-1 reduces the tightness of intestinal epithelial cell. **16th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International**, London, UK, Sep. 6-9, 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

研究分担者 西澤 俊宏 東京医療センター消化器科

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、機能性ディスペプシア(Functional dyspepsia:FD)という病名を用いる。機能性ディスペプシアに対し、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。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%、H₂ 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)

東京医療センター倫理委員会へ申請し、承認を得た。

臨床試験 2 (六君子湯第二試験)

東京医療センター倫理委員会へ申請し、承認を得た。

【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)

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。東京医療センターより、合計12例の症例登録を行った。

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 (抜粋)

1. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Maekawa, T., Harada, N., Toyokawa, T., Kuwai, T., Ohara, M., Suzuki, T., Kawanishi, M., Noguchi, K., Yoshio, T., Katsushima, S., Tsuruta, H., Masuda, E., Tanaka, M., Katayama, S., Kawamura, N., Hibi, T., Takahashi, M. Dual therapy as third-line regimen for *H. pylori*

- eradication and prediction by urea breath test. **World J. Gastroenterol.** 18(21):2735-38, 2012.
2. Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Tsugawa, H., et al. Molecular approaches and modern clinical strategies for the management of *H. pylori* infection in Japan. **Keio J. Med.** 61(4):109-19, 2012.
 3. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Suzuki, M., Takahashi, M., Hibi, T. Proton pump inhibitor amoxicillin clarithromycin versus proton pump inhibitor amoxicillin metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 51(2):114-6, 2012.
 4. Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, Tsugawa, H., et al. Roles of oxidative stress in stomach disorders. **J Clin Biochem Nutr.** 50(1):35-9, 2012.
 5. Matsuzaki, J., Suzuki, H., **Nishizawa, T.**, et al. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 56(3):1643-5, 2012.
 6. Iwasaki, E., Suzuki, H., Masaoka, T., **Nishizawa, T.**, et al. Enhanced Gastric Ghrelin Production and Secretion in Rats with Gastric Outlet Obstruction. **Dig. Dis. Sci.** 57(4):858-64, 2012.
 7. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Takahashi, M., Kaneko, H., Suzuki, M., Hibi, T. Effect of ursodeoxycholic acid and endoscopic sphincterotomy in long-term stenting for common bile duct stones. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 28(1):63-7, 2013.
 8. Hirata, K., Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Saito, Y., **Nishizawa, T.**, et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after *H. pylori* eradication therapy. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 52(2):172-8, 2013.
 9. **西澤俊宏**, 鈴木秀和. *H. pylori* 除菌治療によって何がかわるのか？分子生物学からみた変化. **胃と腸** 47(11):1678-83, 2013.
 10. 高橋正彦, 関佐知子, 作野隆, 木下聡, 岩畔慶太, **西澤俊宏**, 藤山洋一, 水森美佐, 金子博, 海老沼浩利, 日比紀文. 肝硬変患者における呼気ガス分析計および体成分分析計を用いた安静時、基礎エネルギー消費量の測定. **消化と吸収** 34(3): 242-246, 2012.
 11. **西澤俊宏**, 鈴木秀和, 高橋正彦. 大腸癌スクリーニング法の理想と限界:大腸内視鏡熟練度による病変検出率への影響. **消化器内科** 54(4):435-437, 2012.
 12. 永原章仁, 水野滋章, 松久威史, 徳永健吾, 伊藤慎芳, 鈴木雅之, 浅岡大介, 鈴木秀和, **西澤俊宏**, 他. *H. pylori* 除菌後胃癌について・除菌後 10 年以上経過後に診断された胃癌例の検討-東京都内多施設共同調査-. **日本ヘリコバクター学会誌** 14(1):2-6, 2012.
 13. **西澤俊宏**, 鈴木秀和, 高橋正彦, 他. *H. pylori* 除菌不成功によるアモキシリン耐性化と *PBP1* 遺伝子変異. **日本ヘリコバクター学会誌**. 13(2):47-49, 2012.
 14. **西澤俊宏**, 西澤優子. 過敏性腸症候群の診かた:薬物療法. **治療**. 94(3): 369 -73, 2012.
 15. 鈴木秀和, **西澤俊宏**, 日比紀文. *H. pylori* と胃癌の基礎と臨床, *H. pylori* 病原機序、薬剤耐性機構. **消化器内科** 54(3):290-295, 2012.
 16. 鈴木秀和, **西澤俊宏**, 日比紀文. 機能性ディスぺプシア・代表的疾患の診療の現況と将来展望. **日本内科学会雑誌**. 102(1):63-69, 2013.
 17. **西澤俊宏**, 木下聡, 岩畔慶太, 作野隆, 藤山洋一, 菊池美穂, 金子博, 鈴木秀和, 高橋正彦. bevacizumab を併用した XELOX および IRIS 療法により病勢がコントロールできた著明な肝転移を伴う大腸癌の一例. **癌と化学療法**. in press
2. 学会発表 (抜粋)
1. **Toshihiro Nishizawa**, Hidekazu Suzuki, Masayuki Suzuki, Masahiko Takahashi, Toshifumi Hibi. Comparison of PPI, Amoxicillin and Clarithromycin with PPI, Amoxicillin and Metronidazole as initial *H. pylori* Eradication, The 3rd International Forum, **The 98th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology**, Tokyo, Apr. 20, 2012.
 2. **西澤俊宏**, 鈴木秀和, 前川高天, 原田直彦, 豊川達也, 桑井寿雄, 大原正範, 鈴木隆裕, 川西昌弘, 野口謙治, 由雄敏之, 勝島慎二, 鶴田英夫, 増田栄治, 田中宗浩, 片山俊介, 川村紀夫, 西澤優子, 山下晴弘, 良永雅弘, 木村成昭, 西村英夫, 西山仁, 日比紀文, 高橋正彦. ラベプラゾール・アモキシリンの高用量 2 剤併用による三次除菌療法 -prospective multicenter study-. **第 18 回ヘリコバクター学会**, 岡山, 2012 年 6 月 29 日.
 3. **西澤俊宏**, 鈴木秀和, 松崎潤太郎, 津川仁, 平田賢郎, 日比紀文. *H. pylori* のリファブチン耐性と *rpoB* 遺伝子. **第 18 回ヘリコバクター学会**, 岡山, 2012 年 6 月 29 日.
 4. 水野滋章, 永原章仁, 浅岡大介, 川上浩平, 河合隆, 鈴木秀和, 伊藤慎芳, 大草敏史, 小俣富美雄, 松久威史, 徳永健吾, 高橋信一, **西澤俊宏**, 鈴木雅之, 栗原直人, 鳥居明, 峯徹哉, 竹内義明, 榊信廣. PAC3 剤療法による *H. pylori* の一次除菌率の経年の推移-東京都多施設調査-. **第 18 回ヘリコバクター学会**, 岡山, 2012 年 6 月 29 日.
 5. 浅岡大介, 永原章仁, 伊藤慎芳, 水野滋章, 川上

- 浩平, 河合隆, 徳永健吾, 高橋信一, **西澤俊宏**, 鈴木雅之, 鈴木秀和, 榊信廣, 大草敏史, 栗原直人, 松久威史, 峯徹哉, 小俣富美雄, 鳥居明, 竹内義明, 東京都多施設調査による *H. pylori* 二次除菌成績の検討. **第 18 回ヘリコバクター学会**, 岡山, 2012 年 6 月 29 日.
6. **Nishizawa, T.**, Suzuki, H., Matsuzaki, J., Muraoka, H., Tsugawa, H., Hirata, K., Hibi, T. *Helicobacter pylori* Resistance to Rifabutin and *rpoB* gene. **The 9th Korea-Japan Joint symposium on H. pylori infection**. Okayama, Jun. 30, 2012. **Young Investigator Award 受賞**.
 7. **西澤俊宏**, 木下聡, 岩畔慶太, 作野隆, 藤山洋一, 菊池美穂, 金子博, 高橋正彦. XELOX, IRIS 療法により病勢コントロールを得た大腸癌の一例. **第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会**, 大阪, 2012 年 7 月 26 日.
 8. 佐藤道子, 木下聡, **西澤俊宏**, 高取祐作, 作野隆, 菊池美穂, 藤山洋一, 中村光康, 金子博, 箭頭正徳, 鈴木雅之, 村田有也, 高橋正彦. 下血で発見された小腸腫瘍の一例. **第 321 回 日本消化器病学会関東支部例会**, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 9. 岩畔慶太, 高取祐作, 佐藤道子, 作野隆, 木下聡, 菊池美穂, **西澤俊宏**, 藤山洋一, 中村光康, 金子博, 箭頭正徳, 鈴木雅之, 白石淳一, 高橋正彦. **第 321 回 日本消化器病学会関東支部例会**, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 10. 高橋正彦, 佐藤三千世, 作野隆, 木下聡, 岩畔慶太, 藤山洋一, 菊池美穂, 加戸貴紀, 関佐知子, **西澤俊宏**, 金子博, 海老沼浩利, 日比紀文. 当院における肝臓病教室の現状. **第 16 回日本肝臓学会大会**, 神戸, 2012 年 10 月 10 日.
 11. **西澤俊宏**, 鈴木秀和, 松崎潤太郎, 鈴木雅之, 平田賢郎, 森英毅, 正岡建洋, 前川高天, 原田直彦, 高橋正彦, 日比紀文. *H. pylori* 一次～三次以降の除菌療法における最適なレジメンの検討. **第9回日本消化管学会総会**, ワークショップ, 東京, 2013 年 1 月 25 日.
 12. 徳永健吾, 水野滋章, 浅岡大介, 伊藤慎芳, 河合隆, 川上浩平, 永原章仁, 鈴木秀和, 大草敏史, 松久威史, **西澤俊宏**, 鈴木雅之, 栗原直人, 竹内義明, 小俣富美雄, 鳥居明, 峯徹哉, 榊信廣, 高橋信一. 東京都多施設共同調査による *Helicobacter pylori* 一次～三次除菌成績の検討. **第9回日本消化管学会総会**, ワークショップ, 東京, 2013 年 1 月 25 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

研究分担者 細田 洋司 独立行政法人国立循環器病研究センター・再生医療部

研究要旨:

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、機能性ディスペプシア(Functional dyspepsia:FD)という病名を用いる。機能性ディスペプシアに対し、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週間、8週間まで観察した。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。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%、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%、H₂ 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)

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

臨床試験 2 (六君子湯第二試験)

臨床試験 1 と同様に、当施設においては倫理

委員会申請の必要はない。

【プロトコール説明会(班会議)】
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 24 年の 3 月 11 日の時点で、58 症例の血
液検体が集められ、それらの検体はラジオイム
ノアッセイ(RIA)系にて測定終了した。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

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

個人情報保護

測定にあたり、検体は全て匿名化されている。

D. 考察

本試験の成果は、FDのガイドライン作成上の有
力な基盤データを提供するとともに、本邦独自
の漢方薬のグローバル化を推進し、かつ国内
でも3,000万人以上が関与するFDの治療として、
広く国民の健康に寄与することになると考える。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoda, H., Kangawa, K. Standard sample

collections for blood ghrelin measurements. **Methods. Enzymol.** 514:113-26, 2012.

2. Kaiya, H., **Hosoda, H.**, Kangawa, K., Miyazato, M. Determination of nonmammalian ghrelin. **Methods. Enzymol.** 514:75-87, 2012.
3. Kojima, M., **Hosoda, H.**, Kangawa, K. Purification of rat and human ghrelins. **Methods. Enzymol.** 514:45-61, 2012.
4. Mao, Y., Tokudome, T., Otani, K., Kishimoto, I., Nakanishi, M., **Hosoda, H.**, Miyazato, M., Kangawa, K. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. **Endocrinology.** 153(7):3426-34, 2012.
5. Hamada, N., Nishi, Y., Tajiri, Y., Setoyama, K., Kamimura, R., Miyahara, K., Nuruki, N., **Hosoda, H.**, Kangawa, K., Kojima, M., Mifune, H.

Disrupted regulation of ghrelin production under antihypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats. **Circ. J.** 76(6):1423-9, 2012.

2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
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 友次 直輝 慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター

研究要旨:

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週間後、8週間後まで観察した。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週間後の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

1. Suzuki, K., Murata, M., Yasuda, R., Tsuruta, H., Tomotsugu, N., Abe, T., Iwanaga, S., Akaishi, M., Fukuda, K. Effect of lesional differences in prolapsed leaflets on clinical outcomes in patients with mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2(3):152-9, 2012.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表