

**第3回統合医療に関する検討会**  
**平成24年8月6日**

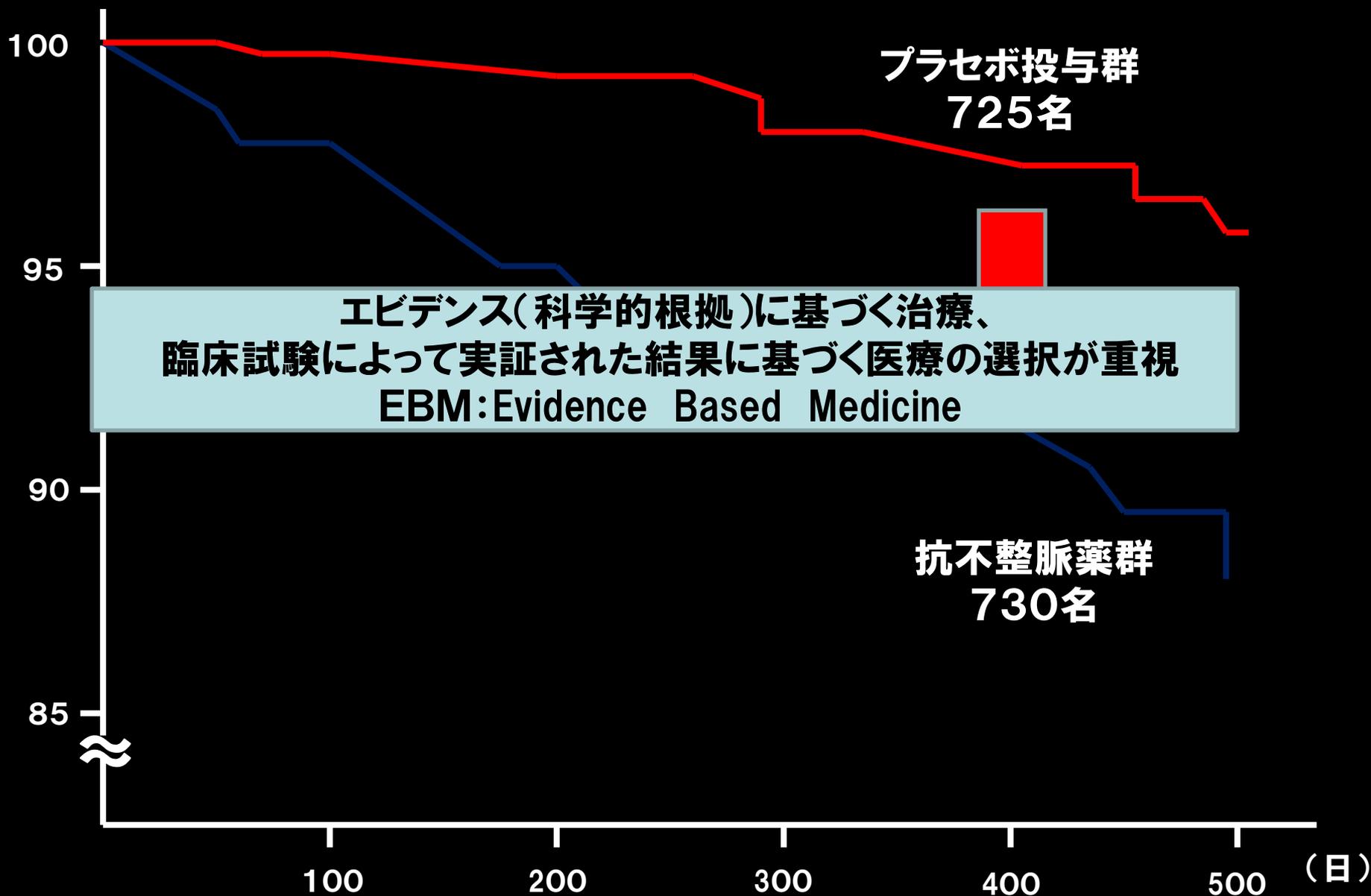
# **漢方薬のエビデンス構築に向けて**

**株式会社ツムラ**  
**高崎 隆次**

# 心筋梗塞後不整脈に対する抑制試験(CAST-Study)

The New England Journal of Medicine(1989)

生存率(%)



エビデンス(科学的根拠)に基づく治療、  
臨床試験によって実証された結果に基づく医療の選択が重視  
EBM: Evidence Based Medicine

プラセボ投与群  
725名

抗不整脈薬群  
730名

**漢方薬による標準的治療の構築**  
**(新薬治療に難渋:アンメット・メディカルニース)**

**EBM(Experience Based Medicine)**

**から**

**EBM(Evidence Based Medicine)**

**【新薬】**

**【漢方】**

非臨床試験  
・動物での試験

非臨床試験  
・作用メカニズム  
・薬物動態(ADME)



第I相試験

臨床報告

**漢方薬は“ベッドサイド”創薬**

・有効性の瀬踏み:探索

・臨床薬理:探索

第II相試験(後期)  
・患者を対象  
・有効性・安全性:用量決定

第II相試験(後期)  
・患者を対象  
・有効性・安全性:DBT探索

第III相試験  
・患者を対象(より多数)  
・有効性・安全性:検証

第III相試験  
・患者を対象(より多数)  
・有効性・安全性:DBT検証

第IV相試験  
・市販後臨床試験

第IV相試験  
・市販後臨床試験(副作用)  
・医療経済・イベントStudy

治験  
(創薬)

育薬

# 大建中湯(TJ-100)



**【効能又は効果】**  
**腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの**

**日本で最も使用されている医療用漢方製剤**

# 大建中湯

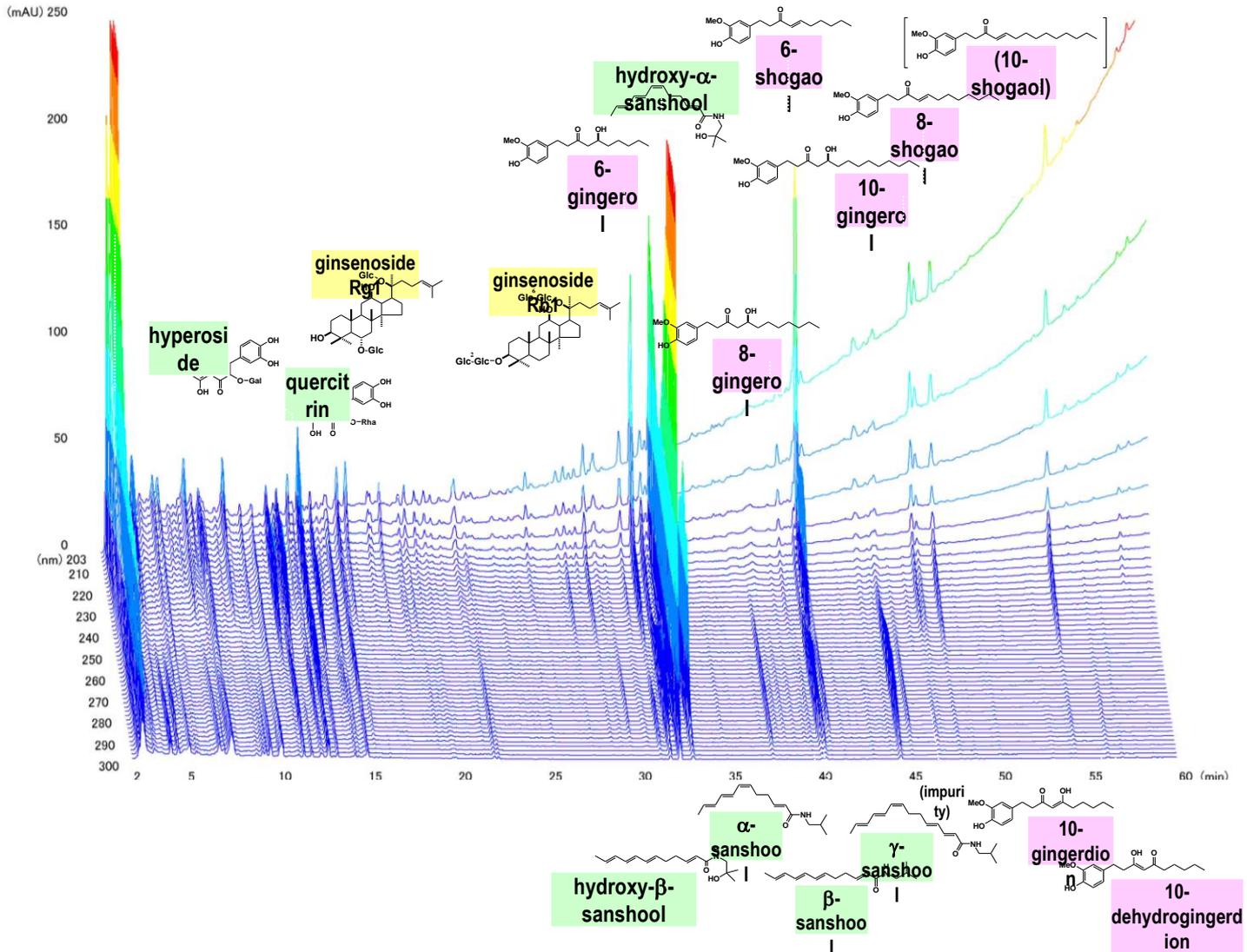
- ✓ Japanese pepper(山椒)
- ✓ processed ginger(乾姜)
- ✓ ginseng radix(人參)



構成生薬は3種類、日本独自のherbal medicine

大建中湯 (DKT) は米国FDAが臨床治験薬TU-100として認可され、全米で複数の臨床治験が開始

# 大建中湯の三次元高速液体クロマトグラフィー

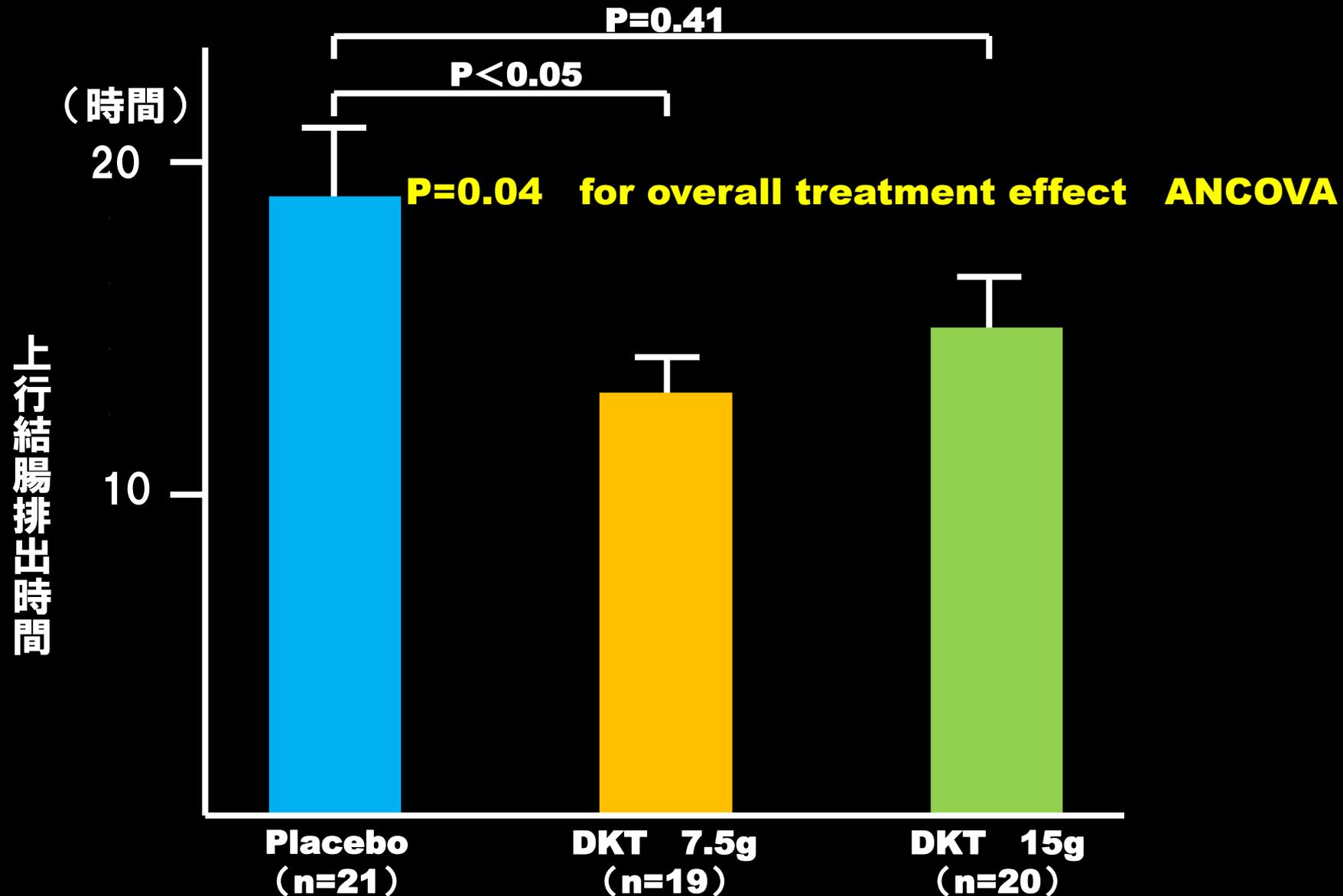


## 大建中湯の最近のエビデンスから

- 米国メイヨークリニックで大建中湯の腸管運動亢進効果がプラセーボを使用した二重盲検試験によって証明された

Effect of Daikenchuto (TU-100) on Gastrointestinal and Colonic Transit in Humans  
Manabe N, Camilleri M, et al. Am J Physiol 2010

# 大建中湯の消化管運動亢進作用(ヒト:RI法)



## 大建中湯の最近のエビデンスから

- 米国メイヨークリニックで大建中湯の腸管運動亢進効果がプラセボを使用した二重盲検試験によって証明された

Effect of Daikenchuto (TU-100) on Gastrointestinal and Colonic Transit in Humans  
Manabe N, Camilleri M, et al. Am J Physiol 2010

- 大建中湯の腸管血流増加、腸管運動亢進効果に関するプラセボを使用した二重盲検試験による検証(北島代表 DKTフォーラム)

Foundation For Multidisciplinary Treatment of Cancer asJFMC39-0902,  
JFMC40-1001 and JFMC42-1002

# DKTフォーラム組織

代 表:北島政樹  
副代表:兼松隆之

## 胃・食道班

班長:北野正剛  
(大分大学)

## 肝外科班

班長:草野満夫  
(昭和大学)

## 大腸班

班長:渡邊昌彦  
(北里大学)

## 臨床薬理班

班長:前田耕太郎  
(藤田保健衛生大学)

## 基礎薬理班

班長:佐々木巖  
(東北大学)

## 臨床プロトコール委員会

班長:坂本純一(名古屋大学)

### 【生物統計・解析】

班長:森田智視(横浜市立大学)

実施研究  
補完

### 【実施内容】

- ・Transit Study
- ・内圧測定
- ・MRI
- ・GVS

### 【実施内容】

- ・腸管血流
- ・BT
- ・Motility
- ・腸内細菌叢

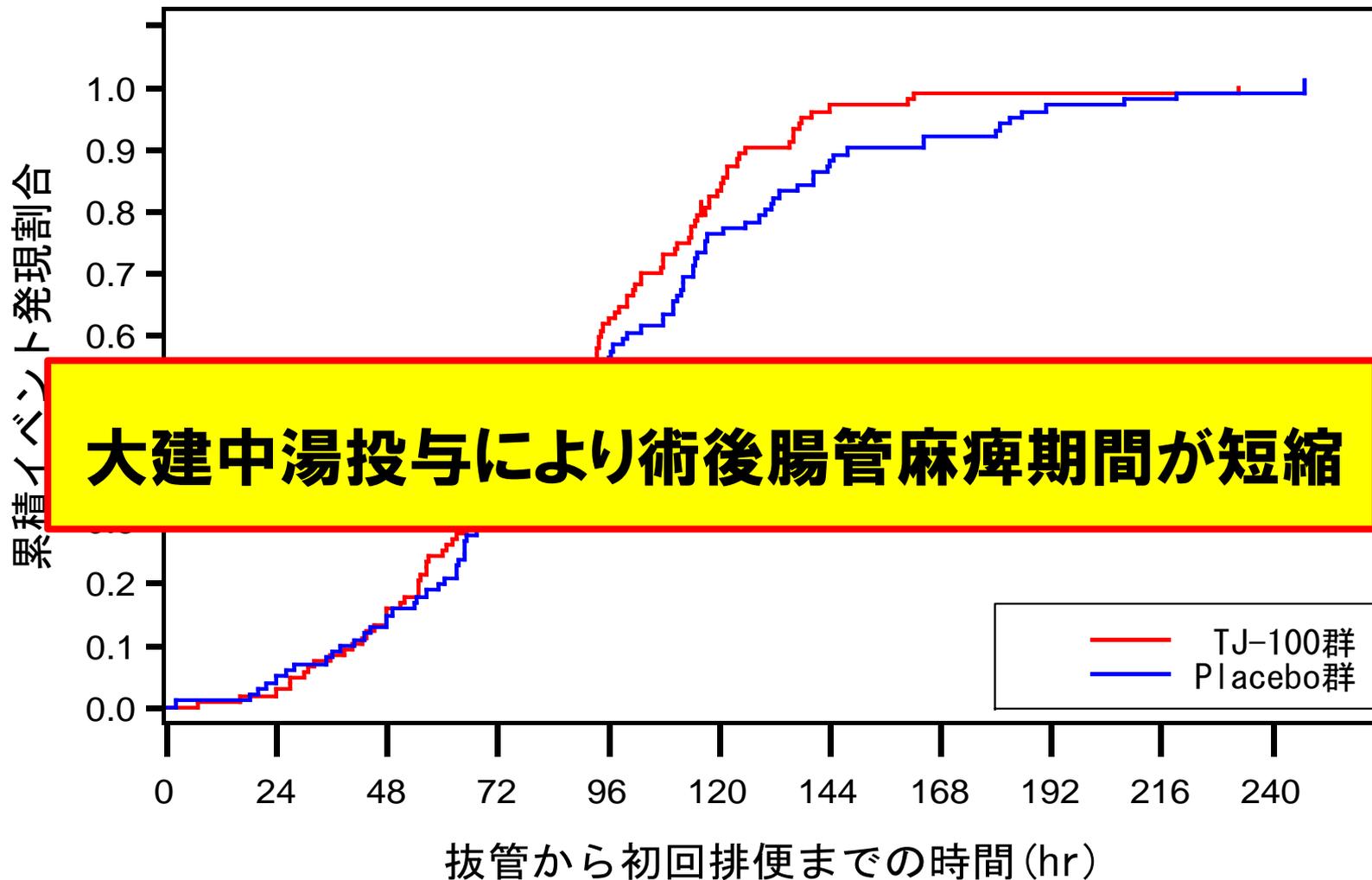
実施委託

がん集学的治療研究財団

# 大建中湯の消化器外科領域(術後腸管麻痺)でのEBM構築 (すべてDB-RCT)

- 肝臓癌術後 DKTフォーラム 肝外科班  
(BD-RCT:試験終了⇒投稿・学会発表)
- 大腸癌術後 DKTフォーラム 大腸班  
〔本研究〕 (BD-RCT:登録終了⇒解析作業中)
- 大腸癌術後 DKTフォーラム 臨床薬理班  
〔付随研究〕 (BD-RCT:登録終了⇒解析作業中)
- 胃癌術後 DKTフォーラム 胃食道班  
(BD-RCT:試験進行中 12月終了予定)

# 【主要評価項目】 抜管から初回排便までの時間



# PrPD術後の麻痺性イレウス発生頻度(パイロット・スタディ)

Table 1. Patients characteristics and operative results.

Procedure	PrPD without TJ-100	PrPD with TJ-100	P
Age at surgery	69.0 (13.7)	65.4 (7.6)	0.353
Gender			
Male	12	12	0.165
Female	3	10	
BMI	22.1 (3.2)	21.6 (3.3)	0.661
Histopathology			
Pancreatic carcinoma (IDC)	4	14	
Common bile duct carcinoma	4	1	
Carcinoma of papilla Vater	2	1	
IPMN	4	6	
Chronic pancreatitis	1	0	
Op time (min)	397.9 (64.5)	397.1 (83.4)	0.975
EBL (ml)	810.3 (509.4)	798.7 (964.2)	0.962
First passage of flatus (POD)	4.7 (2.8)	2.7 (0.9)	*0.020
Normalization of bowel sounds (POD)	4.7 (3.1)	2.8 (1.5)	*0.039
Postoperative paralytic ileus*	10	5	*0.016
First oral intake (POD)	6.3 (3.0)	4.8 (1.4)	0.087
Hospital days after surgery	26.0 (18.9)	18.5 (8.7)	0.170

PrPD: Pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy; EBL: Estimated blood loss; Stage: The stage based on the TNM classification; BMI: Body-mass index; IDC: Invasive ductal carcinoma; IPMN: Intraductal papillary-mucinous neoplasm; POD: Post operative day; \*Postoperative paralytic ileus was defined as that form of ileus lasting more than 3 days after surgery. Results are shown as means ( $\pm$ standard deviations).

投与群で有意に術後麻痺性イレウスの  
発症率は低かった

# PrPD術後合併症の発現(パイロット・スタディ)

**Table 2. Postoperative Complications and Outcomes**

	PrPD without TJ-100 (n=15)	PrPD with TJ-100 (n=22)	P
<b>Pancreatic fistula*</b>	2 (13.3%)	6 (27.3%)	0.431
Grade A	2 (13.3%)	4 (18.2%)	1.000
Grade B	0	2 (9.1%)	0.505
Grade C	0	0	
<b>Delayed gastric emptying†</b>	0	0	
Grade A	0	0	
Grade B	0	0	
Grade C	0	0	
<b>Biliary fistula</b>	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1.000
<b>Surgical site infection</b>	7 (46.7%)	1 (4.5%)	*0.004
Wound infection	2 (13.3%)	0	0.158
Intra-abdominal abscess	5 (33.3%)	1 (4.5%)	*0.021
<b>Intra-abdominal hemorrhage‡</b>	0	1 (4.5%)	1.000
Grade A	0	0	
Grade B	0	0	
Grade C	0	1 (4.5%)	1.000
<b>Pulmonary complications</b>	0	1 (4.5%)	1.000
<b>Cardiac complications</b>	0	0	
Percutaneous drainage	5 (33.3%)	1 (4.5%)	0.031
Reoperation	§1 (6.7%)	1 (4.5%)	1.000
<b>Intervention for paralytic ileus</b>	¶3 (20.0%)	0	0.059
Mortality	0	0	

PrPD: Pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy; \*†‡Pancreatic fistula, delayed gastric emptying, and intra-abdominal hemorrhage are defined according to the International Study Group of Pancreatic Surgeons. §A patient underwent reoperation for drainage of intra-peritoneal abscess. ||A patient underwent reoperation for drainage of biliary leakage. ¶Two patients required long-tube decompression and a patient required other medication for ileus.

投与群でSSI発症率が  
低かった

投与群ではイレウス管挿入  
等の術後処置例は無し

# 新規臨床研究予定 (大建中湯:国内)

## JAPAN-PD Study

【対象疾患】  
臍頭十二指腸切除術  
施行患者

責任研究者:山上 裕機(和歌山県立医科大学 第二外科)  
実施責任組織:特定非営利活動法人疫学臨床試験研究支援機構 (ECRIN)  
症例登録期間:2012年8月~2014年7月(2年)  
参加施設数:11施設  
登録予定症例数:200症例(実薬群・プラセボ群:各100症例)

## クローン病

【対象疾患】  
中等度クローン病患者

責任研究者:日比 紀文(慶応義塾大学 消化器内科)  
実施責任組織:慶応義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター  
症例登録期間:2012年9月~2014年8月(2年)  
参加施設数:10施設  
登録予定症例数:120症例(実薬群・プラセボ群:各60症例)

米国での開発臨床治験(Early Phase II)と同様のプロトコールにて実施

## 大建中湯の最近のエビデンスから

- 米国メイヨークリニックで大建中湯の腸管運動亢進効果がプラセーボを使用した二重盲検試験によって証明された

Effect of Daikenchuto (TU-100) on Gastrointestinal and Colonic Transit in Humans  
Manabe N, Camilleri M, et al. Am J Physiol 2010

- 大建中湯の腸管血流増加、腸管運動亢進効果に関するプラセーボを使用した二重盲検試験による検証(北島代表 DKTフォーラム)

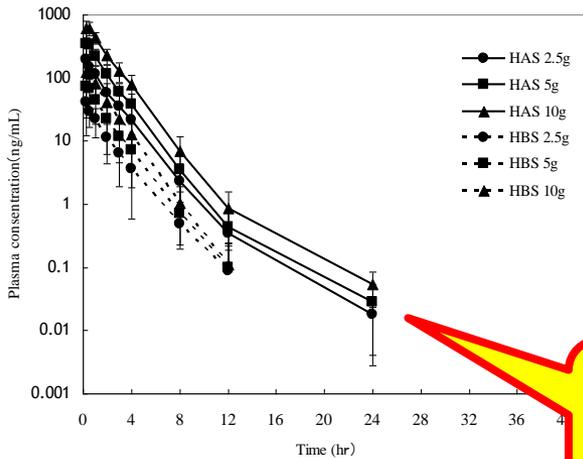
Foundation For Multidisciplinary Treatment of Cancer asJFMC39-0902,  
JFMC40-1001 and JFMC42-1002

- 大建中湯の吸収試験で主要成分 hydroxy- $\alpha$ -sanshool (山椒), 6-shogaol (乾姜)、等の成分が吸収されることが証明された(日本人、米国人)

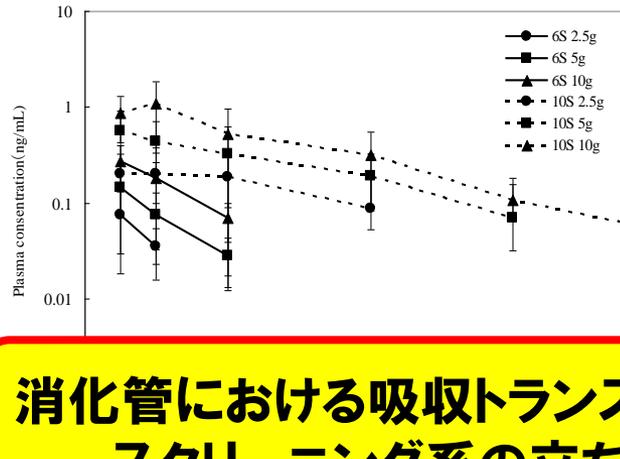
Pharmacokinetics of Daikenchuto, a Traditional Japanese Medicine (Kampo)  
after Single Oral Administration to Healthy Japanese Volunteers Drug Metab Dispos, 2011

# 不可能とされてきた漢方の薬物動態 (PK) が世界で初めて行われた

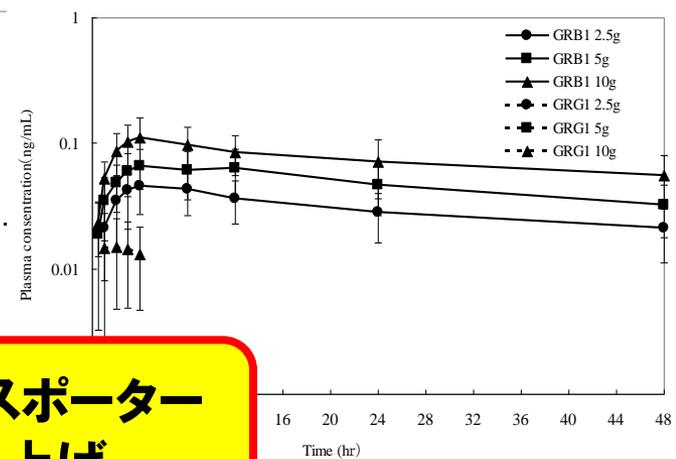
(A) 山椒の成分



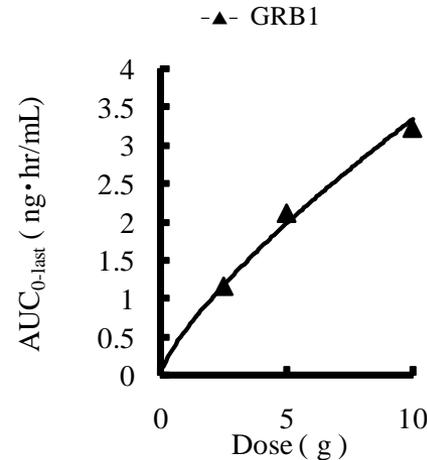
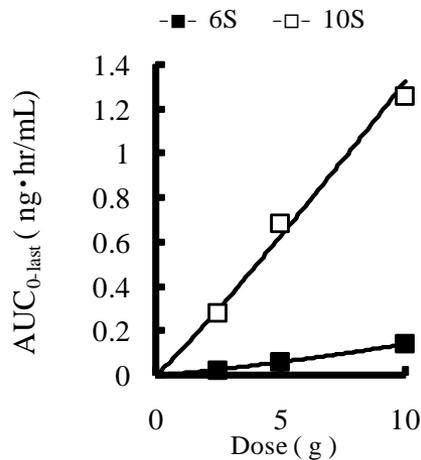
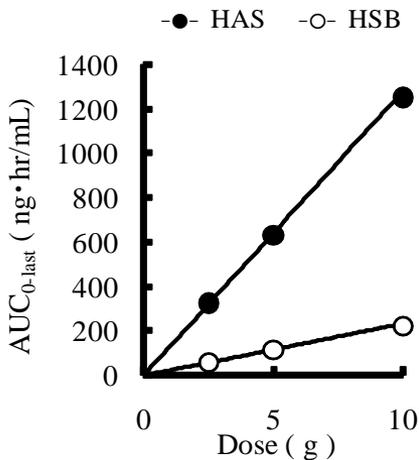
(B) 乾姜の成分



(C) 人參の成分



消化管における吸収トランスポーター  
スクリーニング系の立ち上げ



HAS: hydroxy  $\alpha$ -sanshool  
 HSB: hydroxy  $\beta$ -sanshool  
 6S: 6-shogaol  
 10S: 10-shogaol  
 GRB1: ginsenoside RB1

## 安全性データの収集：副作用発現頻度調査の実施

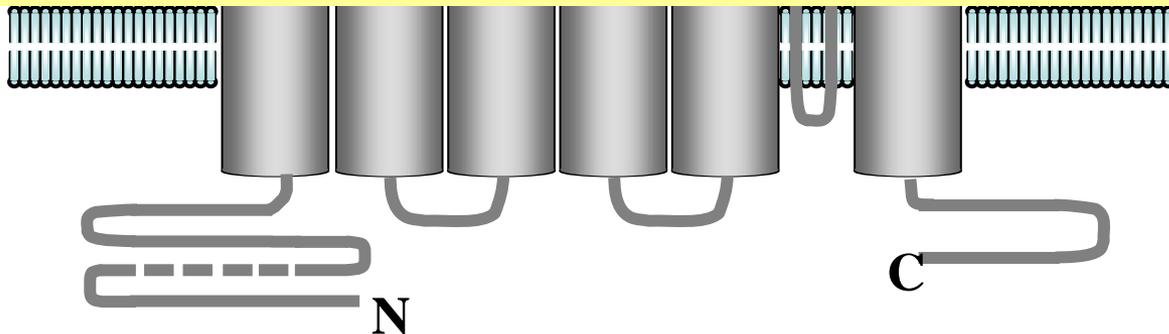
安全性解析対象集団	全体	投与期間 26週未満	投与期間 26週以上
解析対象症例数	<b>3284</b>	<b>2237</b>	<b>1047</b>
副作用発現例数 合計	<b>64 ( 1.9%)</b>	<b>54 ( 2.4%)</b>	<b>10 ( 1.0%)</b>
胃腸障害	<b>32 ( 1.0%)</b>	<b>28 ( 1.3%)</b>	<b>4 ( 0.4%)</b>
腹部不快感	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
腹部膨満	3 ( 0.1%)	2 ( 0.1%)	1 ( 0.1%)
便秘	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
下痢	<b>18 ( 0.5%)</b>	<b>15 ( 0.7%)</b>	<b>3 ( 0.3%)</b>
便失禁	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
排便回数増加	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
イレウス	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
悪心	4 ( 0.1%)	4 ( 0.2%)	0
口腔内不快感	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
舌障害	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
嘔吐	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
口の錯感覚	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
肝胆道系障害	<b>11 ( 0.3%)</b>	<b>8 ( 0.4%)</b>	<b>3 ( 0.3%)</b>
肝機能異常	9 ( 0.3%)	6 ( 0.3%)	3 ( 0.3%)
肝障害	2 ( 0.1%)	2 ( 0.1%)	0
臨床検査	<b>10 ( 0.3%)</b>	<b>7 ( 0.3%)</b>	<b>3 ( 0.3%)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 ( 0.1%)	3 ( 0.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 ( 0.1%)	0	2 ( 0.2%)
肝機能検査異常	3 ( 0.1%)	3 ( 0.1%)	0
血中尿酸増加	1 ( 0.0%)	0	1 ( 0.1%)
腎機能検査異常	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0
体重増加	1 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	0

温度(冷感、温感)、機械刺激などに対応する  
生体センサー Transient Receptor Potential TRPチャンネルに着目



TRPチャンネル刺激物は自然界に多く存在する

大建中湯の効能・効果  
“腹痛・腹部膨満感・腹部の冷え”



# 大建中湯の作用メカニズム

内因性カルシトニンファミリー・ペプチドとその受容体関連因子の誘導

・カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)

・アドレノメデュリン(ADM)

CGRPとADMは大建中湯が発揮する様々な作用を  
理解する上で重要な鍵となる

Murata P, et al. *Life Sci* 70:2061-2070, 2002

Kono T, et al. *J Surgical Res* 150:78-84, 2008

Kono T, et al. *Surgery* 146 (5):837-840, 2009

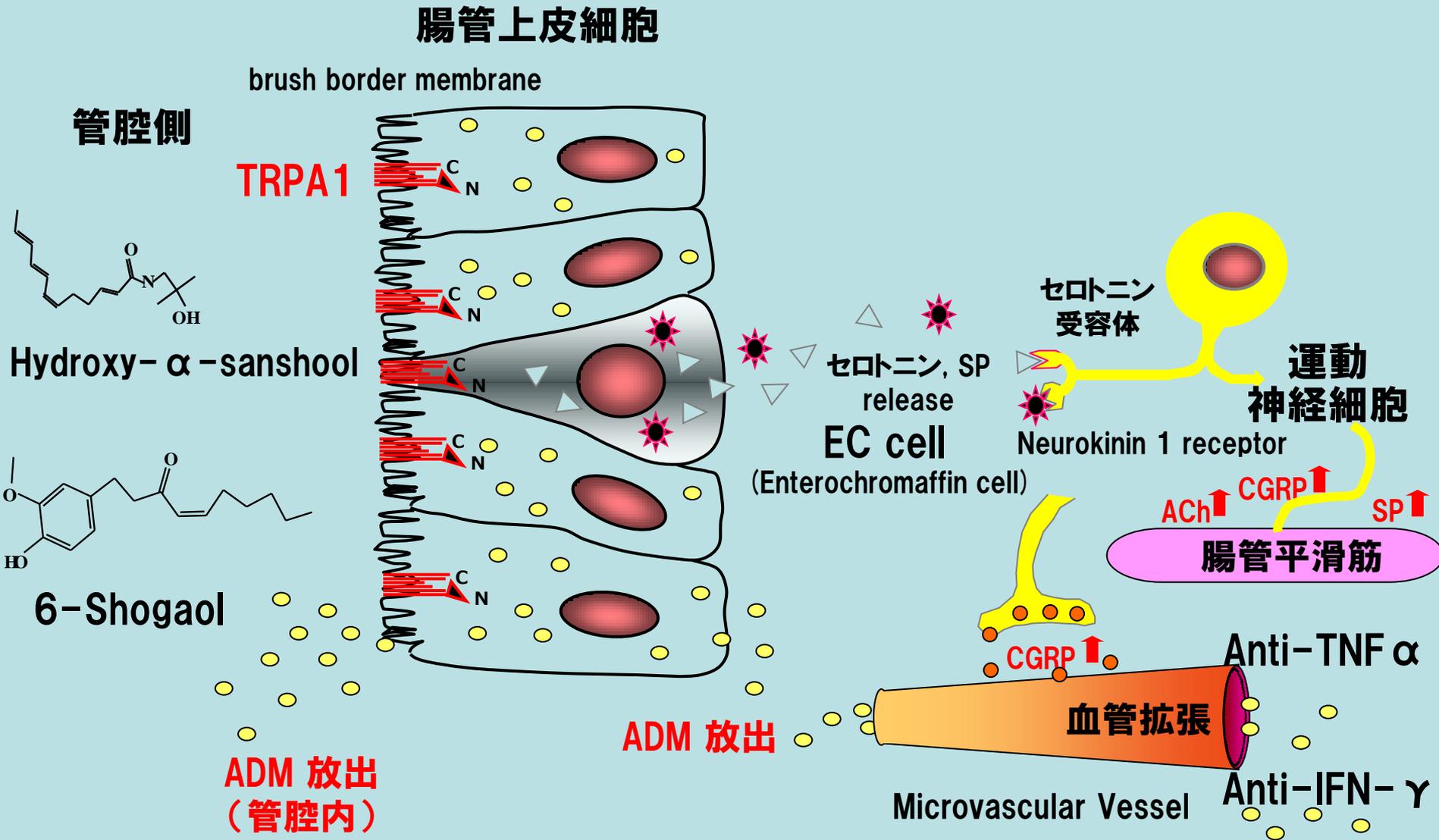
Kono T, et al. *J Crohn's and Colitis* 4:161-170, 2010

Kono T, et al. *J Gastroenterology* 46:1187-96, 2011

# CGRPとADMの生理学的作用

- ✓ 血管拡張 (CGRP, ADM)
- ✓ 腸管運動亢進 (CGRP)
- ✓ 抗炎症性作用 (CGRP, ADM)
- ✓ 抗線維化作用 (ADM)
- ✓ 抗菌作用 (CGRP, ADM)

# 大建中湯は TRPA1 チャンネルを刺激して作用を発現



# 抑肝散(TJ-54)



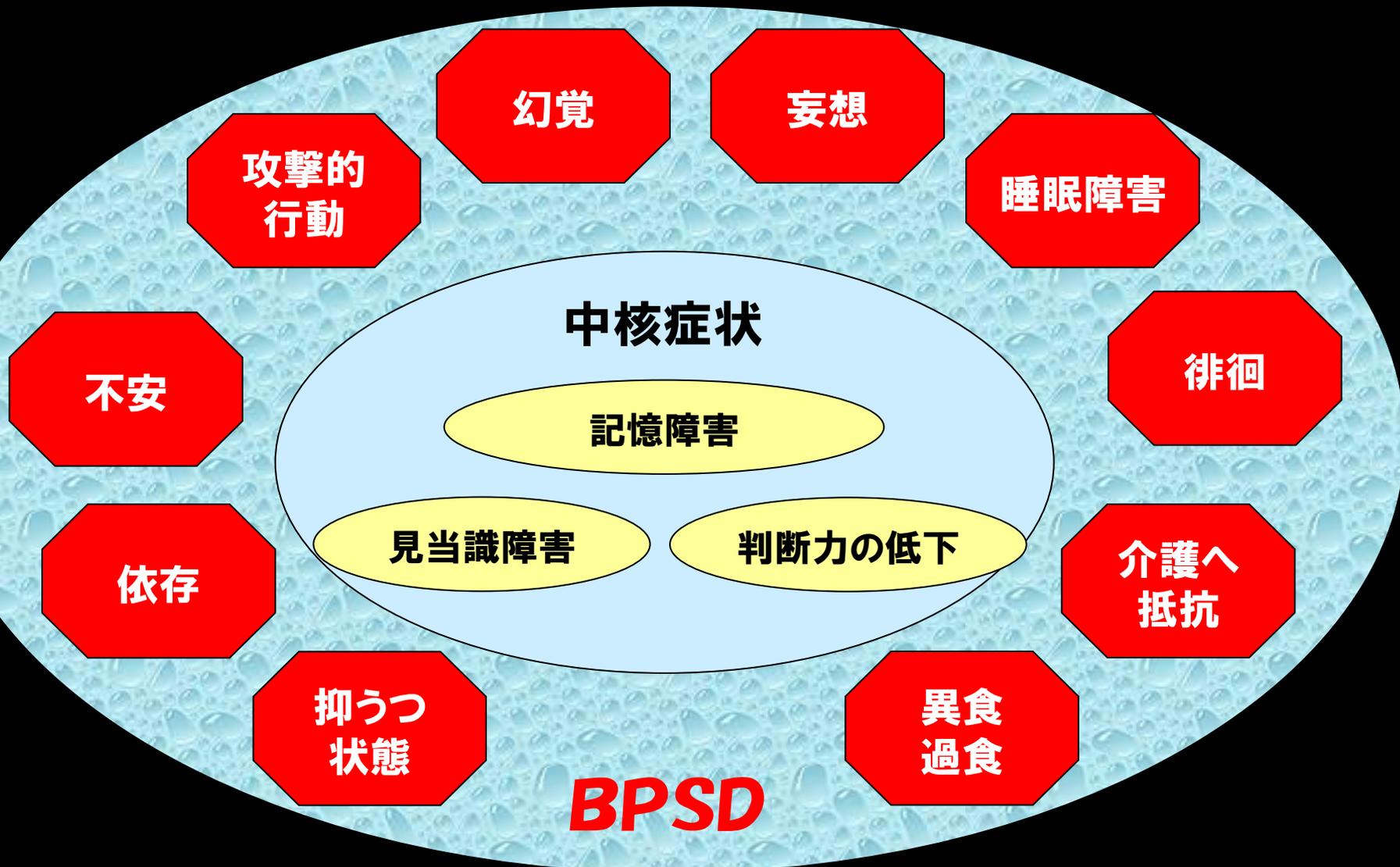
## 【効能又は効果】

虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：  
神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症

## 【使用目標(証)】

体力中等度の人で、**神経過敏で興奮しやすく、怒りやすい、イライラする、眠れないなどの精神神経症状**を訴える場合に用いる。

# 認知症の中核症状と周辺症状(BPSD)

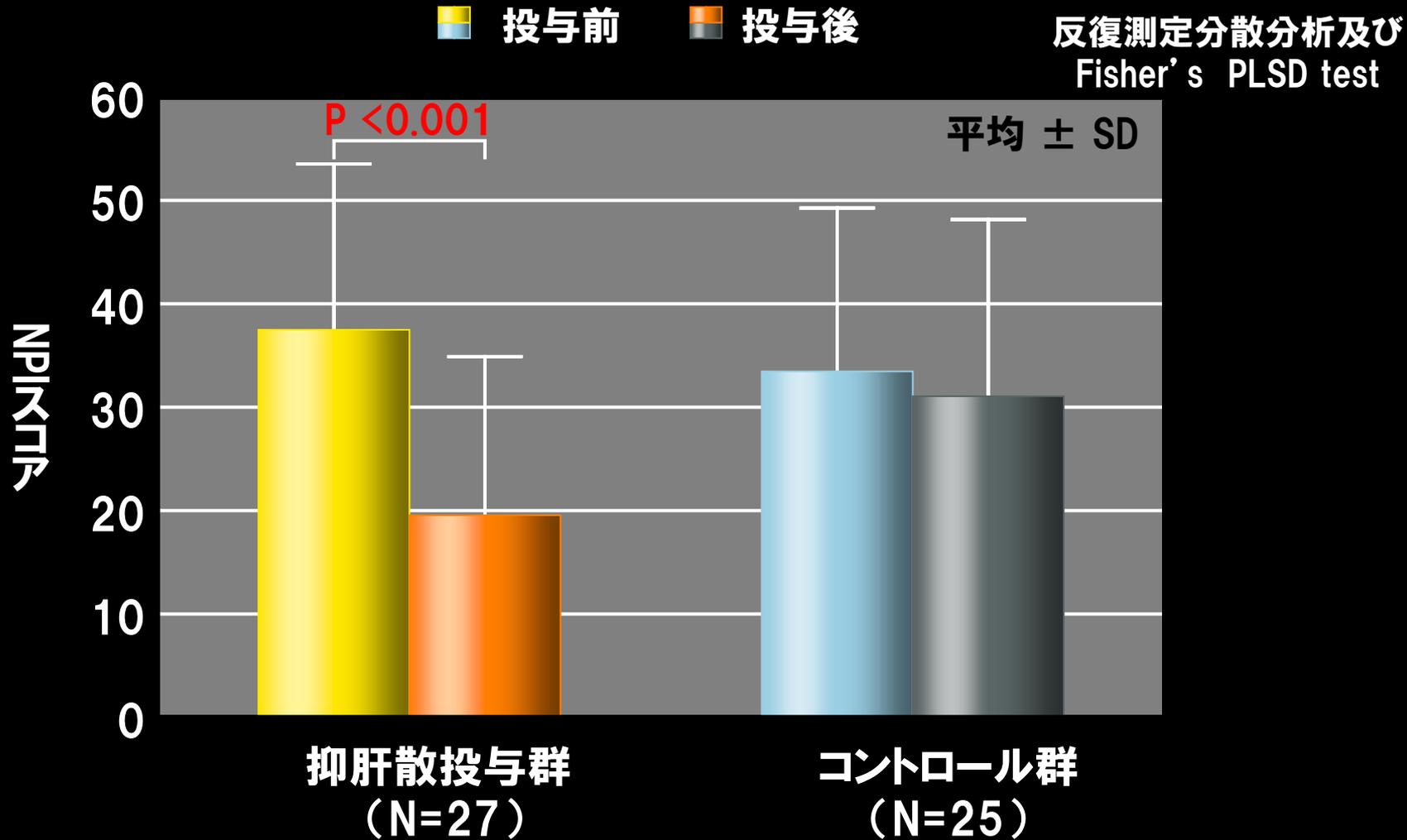


**認知症患者における行動と心理症状 (BPSD) と  
日常生活動作 (ADL) 改善に関する  
漢方薬抑肝散 (TJ-54) のランダム化単盲検比較試験**

**東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座**

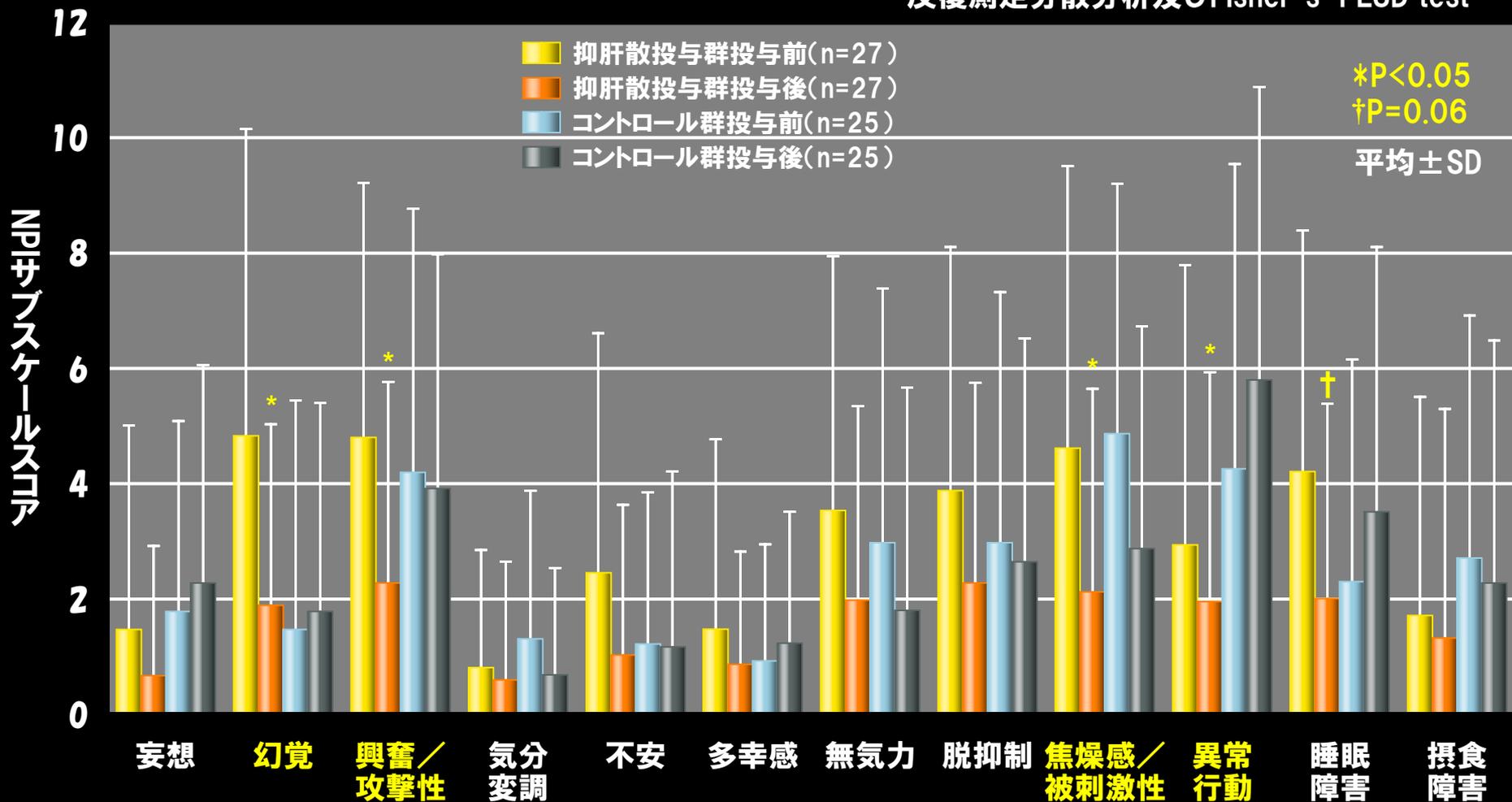
**岩崎 鋼、荒井啓行 他**

# BPSDの改善(NPIスコア)



# BPSDの改善 (NPI<サブスケールスコア>)

反復測定分散分析及びFisher's PLSD test



**認知症の行動と心理症状(BPSD)  
治療における抑肝散の  
多施設無作為化クロスオーバー試験**

**杏林大学医学部高齢医学  
鳥羽研二**

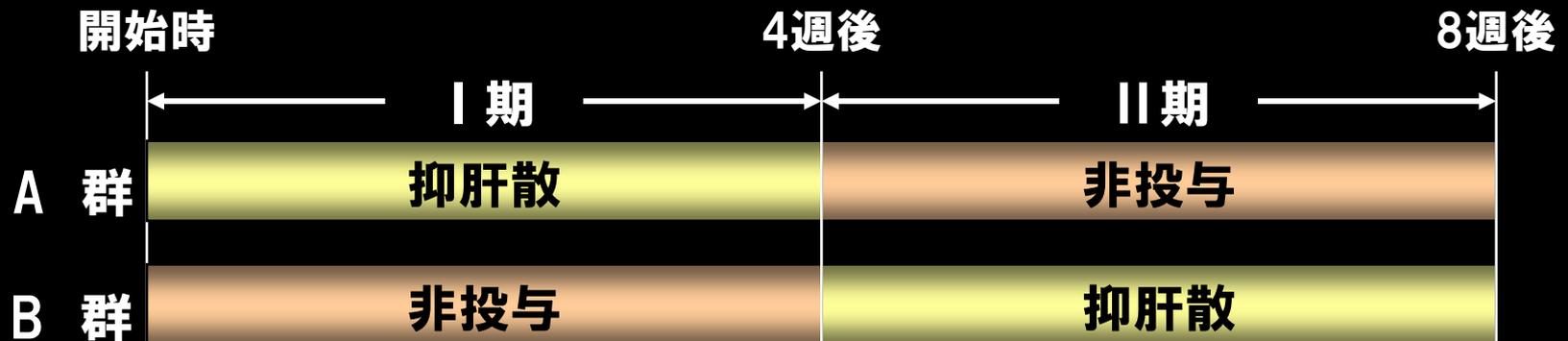
**筑波大学大学院人間科学研究科精神病態医学  
水上勝義、朝田 隆**

**他 関東エリア23施設**

# デザイン 投与方法

## デザイン

### 中央登録方式による無作為化クロスオーバー試験



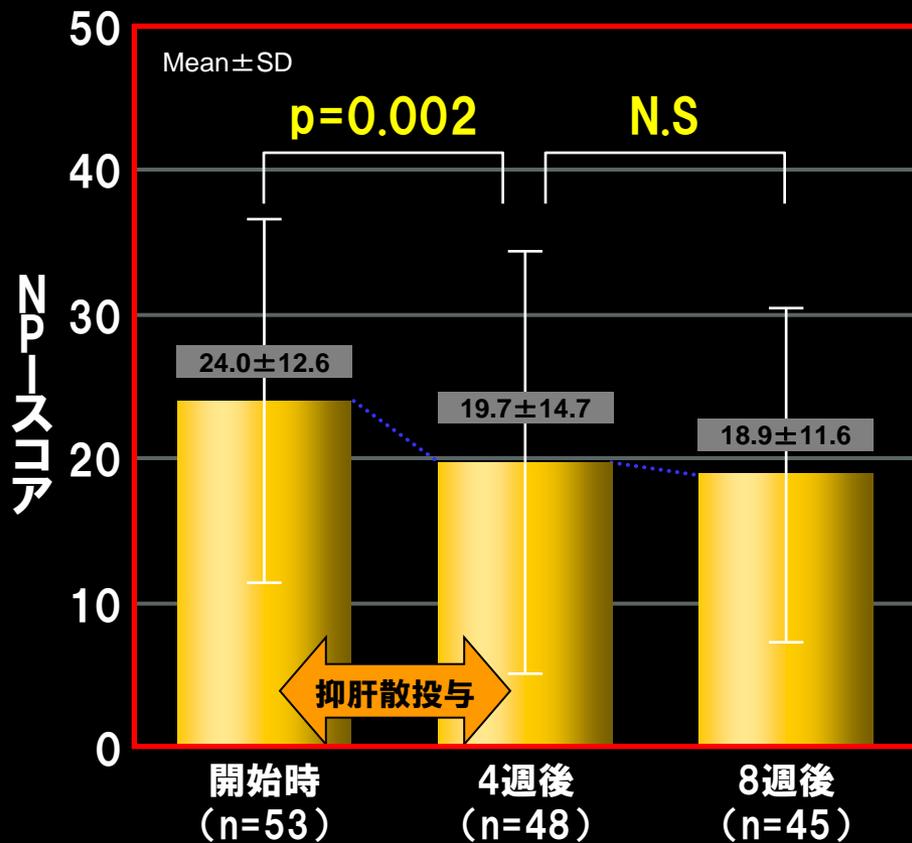
抗精神病薬, 気分安定薬, 抗不安薬(ベンゾジアゼピン系の抗不安薬を除く)、  
被験薬以外の漢方薬は併用禁止【投与2週前から8週目まで】

## 投与方法

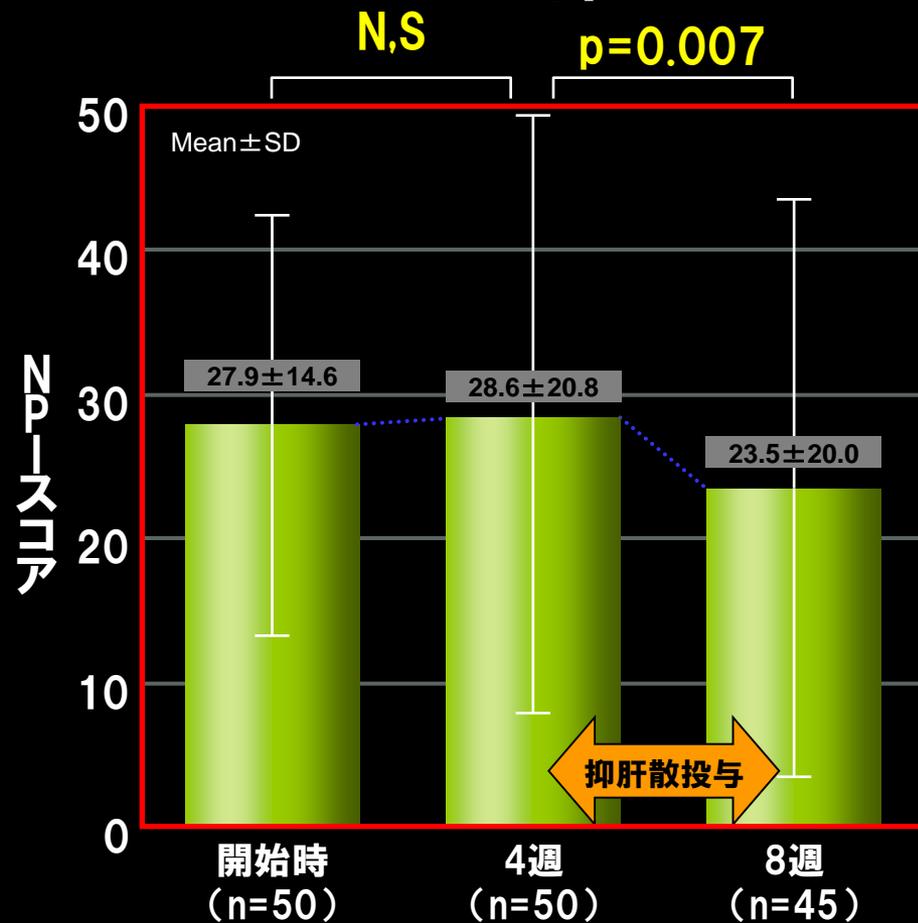
A群は0~4週、B群は5~8週にツムラ抑肝散7.5g(分3)を投与

# BPSDの改善

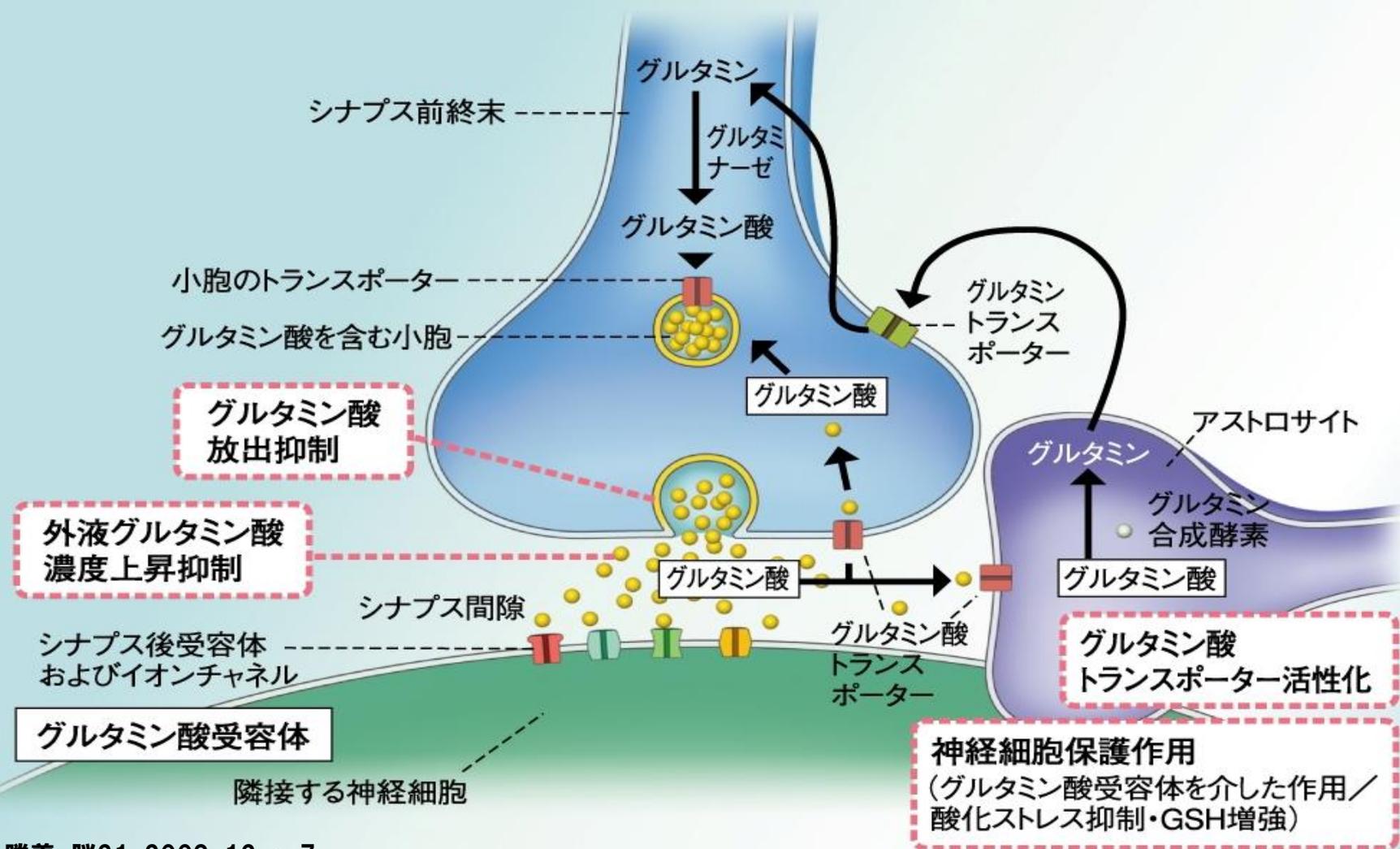
## A 群



## B 群



符号付順位和検定



水上勝義. 脳21, 2009, 12, p. 7.

**グルタミン酸放出抑制作用:**

**グルタミン酸トランスポーター活性化作用:**

**外液グルタミン酸濃度上昇抑制作用:**

**グルタミン酸受容体を介した作用:**

**酸化ストレス抑制作用・GSH増強作用:**

Takeda, A. et al. Neurochem Int. 2008, 53, p.230-235.

Kawakami, Z. et al. Neuroscience, 2009, 159, p.1397-1407.

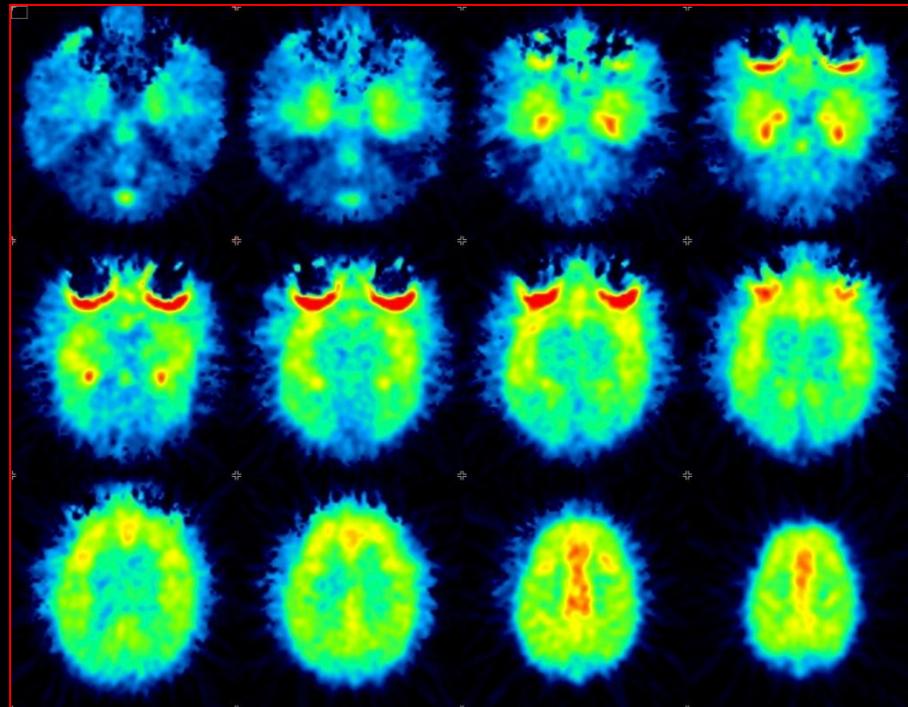
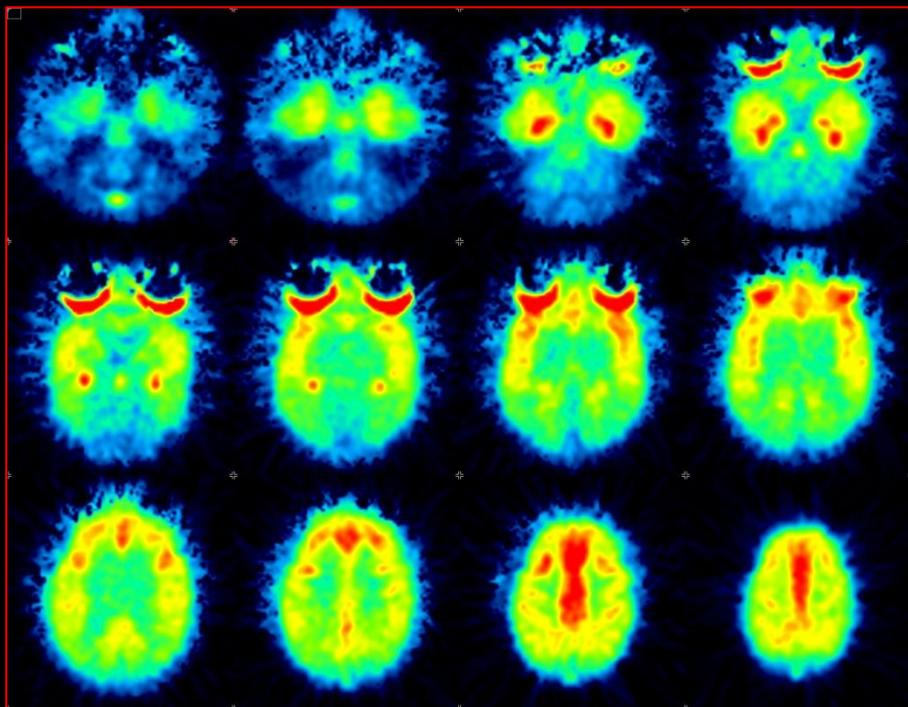
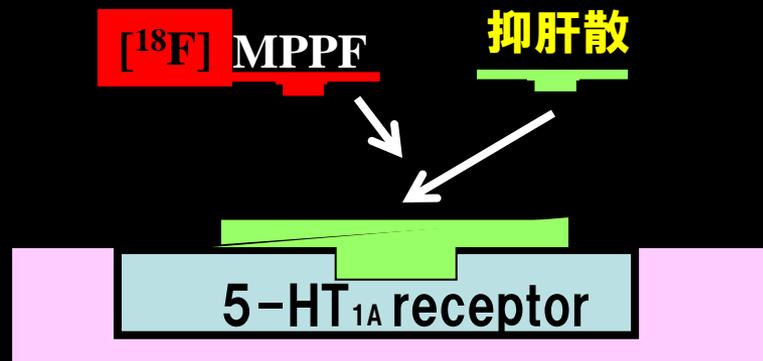
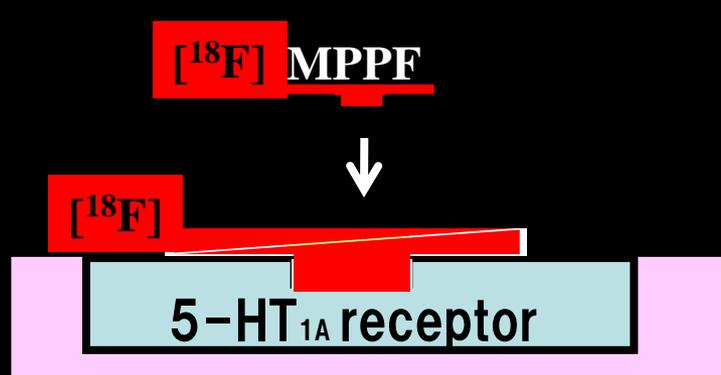
Takeda, A. et al. Nutr Neurosci. 2008,11, p.41-46,

Ikarashi, Y. et al. Biol Pharm Bull. 32, 2009, p.1701-1709.

Kawakami, Z. et al. Neuroscience, 2009, 159, p.1397-1407.

Makinodan, M. et al. J Brain Disease 2009, 1, p.1-6

# 抑肝散の脳内5-HT<sub>1A</sub>受容体結合PET画像(アカゲザル)



[<sup>18</sup>F] MPPFの5-HT<sub>1A</sub>受容体結合活性度

# 抑肝散(TJ-54)臨床研究(DB-RTC)の進捗状況

## 治療抵抗性 統合失調症\*

責任研究者:堀口 淳(島根大学 精神科)  
研究事務局:大阪大学医学部附属病院 未来医療センター  
症例登録期間:2011年3月~2013年2月(2年)  
参加施設数:31施設  
登録予定症例数:120症例(実薬群・プラセボ群:各60症例)

## 認知症に伴う 精神神経症状\* (BPSD)

責任研究者:荒井 啓之(東北大学 老年医学研究所)  
研究事務局:東北大学病院 臨床試験推進センター  
症例登録期間:2011年3月~2013年1月(2年)  
参加施設数:25施設  
登録予定症例数:140症例(実薬群・プラセボ群:各70症例)

\*平成23年度 厚生労働省科学研究費による試験

●副作用発生頻度調査 : 集積予定症例 3000症例 (2012.10~2014.9)

# 六君子湯(TJ-43)



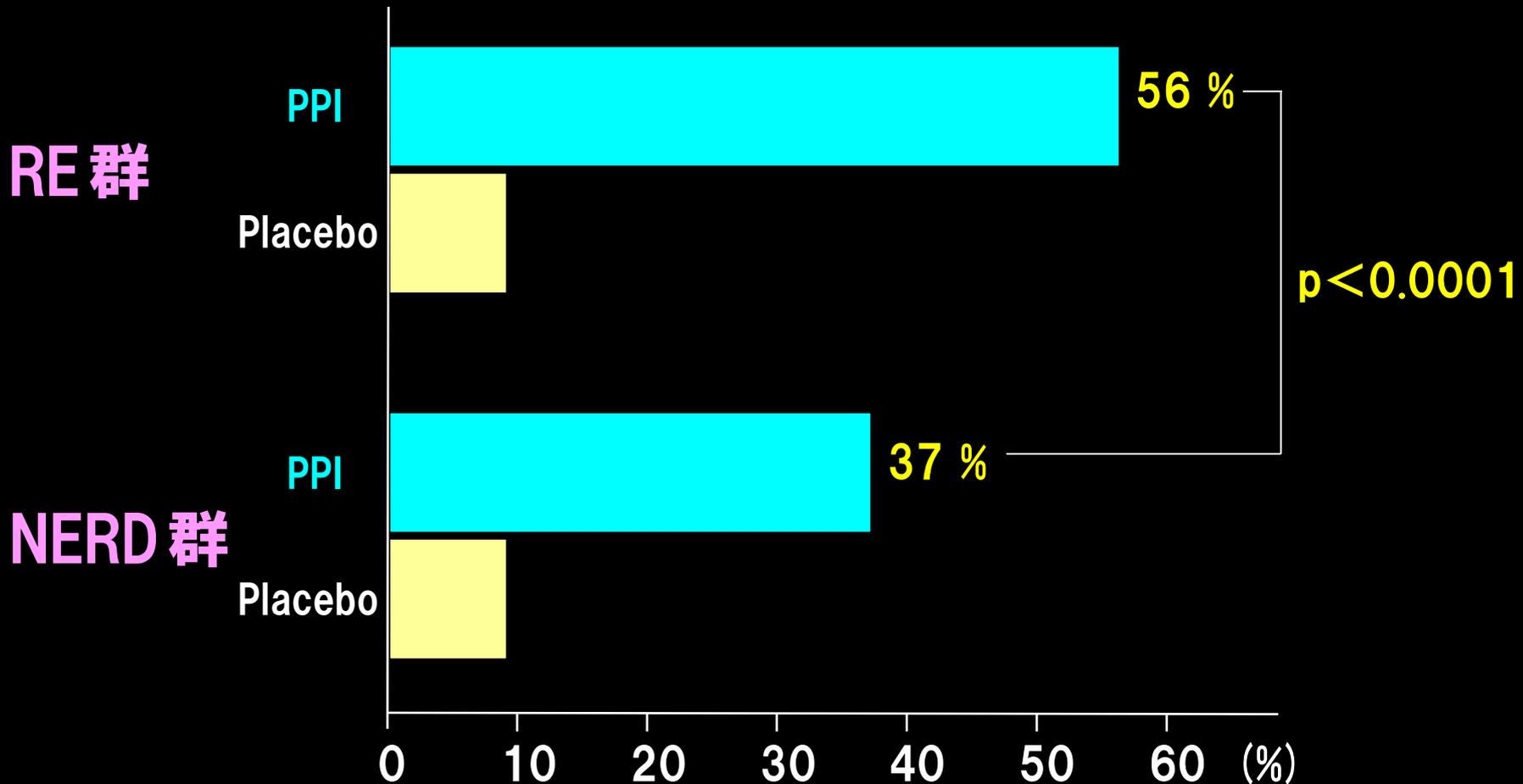
## 【効能又は効果】

胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、  
疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすいものの次の諸症：

胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐

# NERD(非びらん性胃食道逆流症)はPPIが効きづらい！

RE と NERD に対する PPI 投与4週後の奏効率

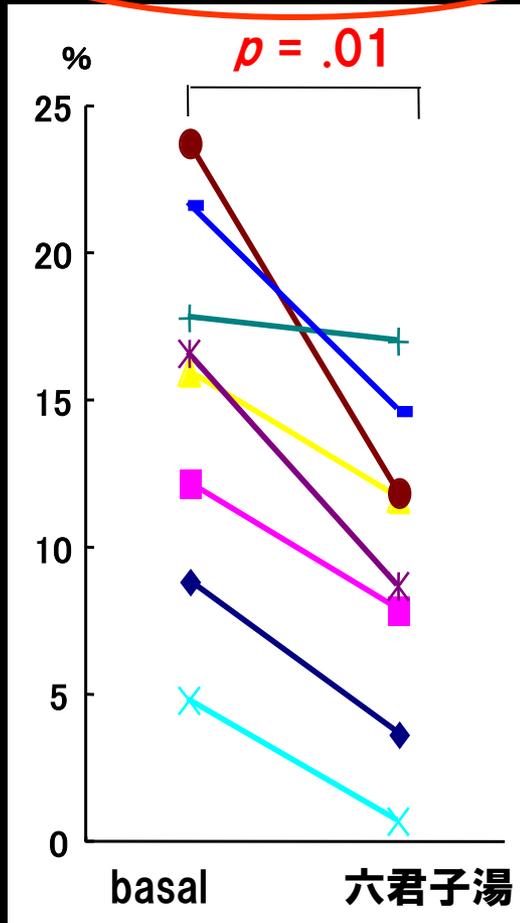


# 食道粘膜を胃食道逆流より守るメカニズム

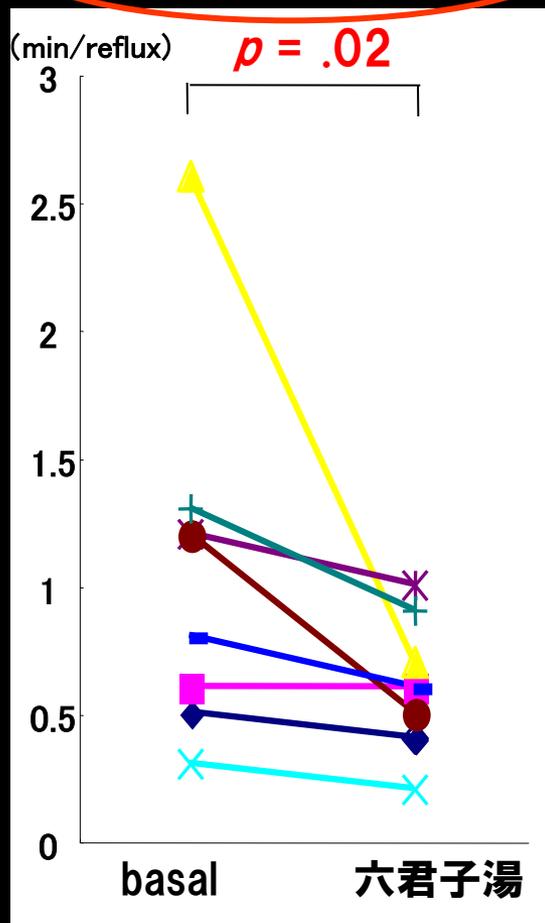
【メカニズム】	【要 因】	【作 用】
1. 逆流防止機構	LES 横隔膜食道裂孔 胃適応性弛緩・排出	逆流の発生コントロール
2. 食道クリアランス能	引力 食道蠕動	酸の曝露をコントロール
3. 酸の中和力	唾液 重炭酸	
4. 組織抵抗性	細胞膜 Na/H 交換 表皮回復性 血流	酸による障害から防御

# 六君子湯投与によるpHパラメーターの変化 (24時間PHモニタリング)

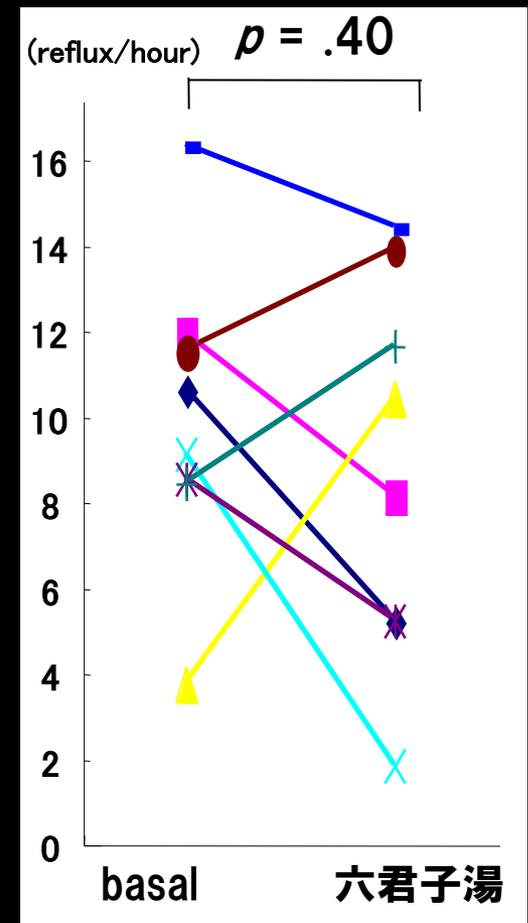
酸逆流時間率



平均酸逆流時間



単位時間逆流回数



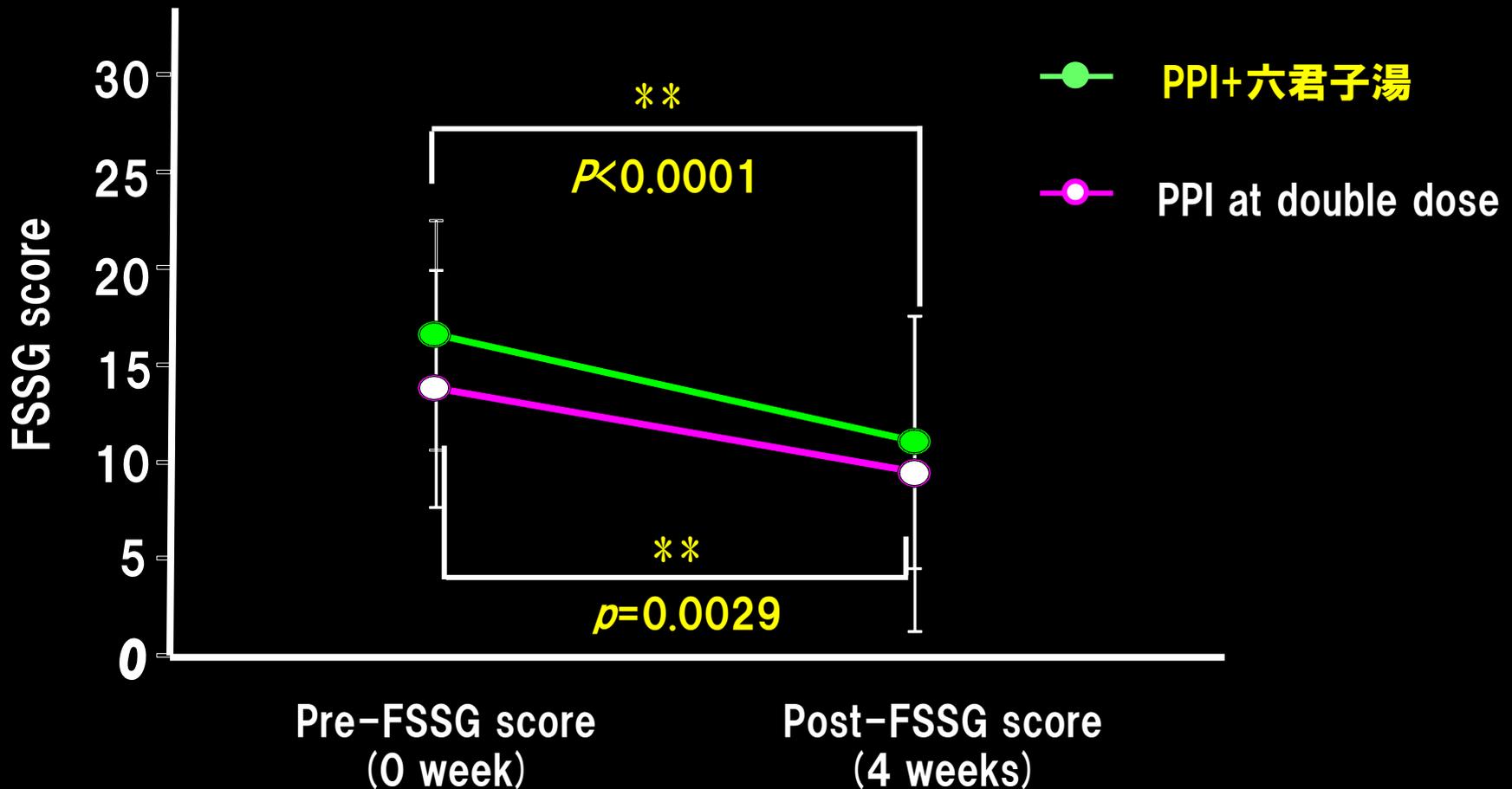
食道の酸クリアランスの改善効果

# 食道粘膜を胃食道逆流より守るメカニズム

【メカニズム】	【要因】	【作用】
1. 逆流防止機構	LES 横隔膜食道裂孔 胃適応性弛緩・排出	逆流の発生コントロール
2. 食道クリアランス能	引力 食道蠕動	酸の曝露をコントロール
3. 酸の中和力	唾液 重炭酸	
4. 組織抵抗性	細胞膜 Na/H 交換 表皮回復性 血流	酸による障害から防御

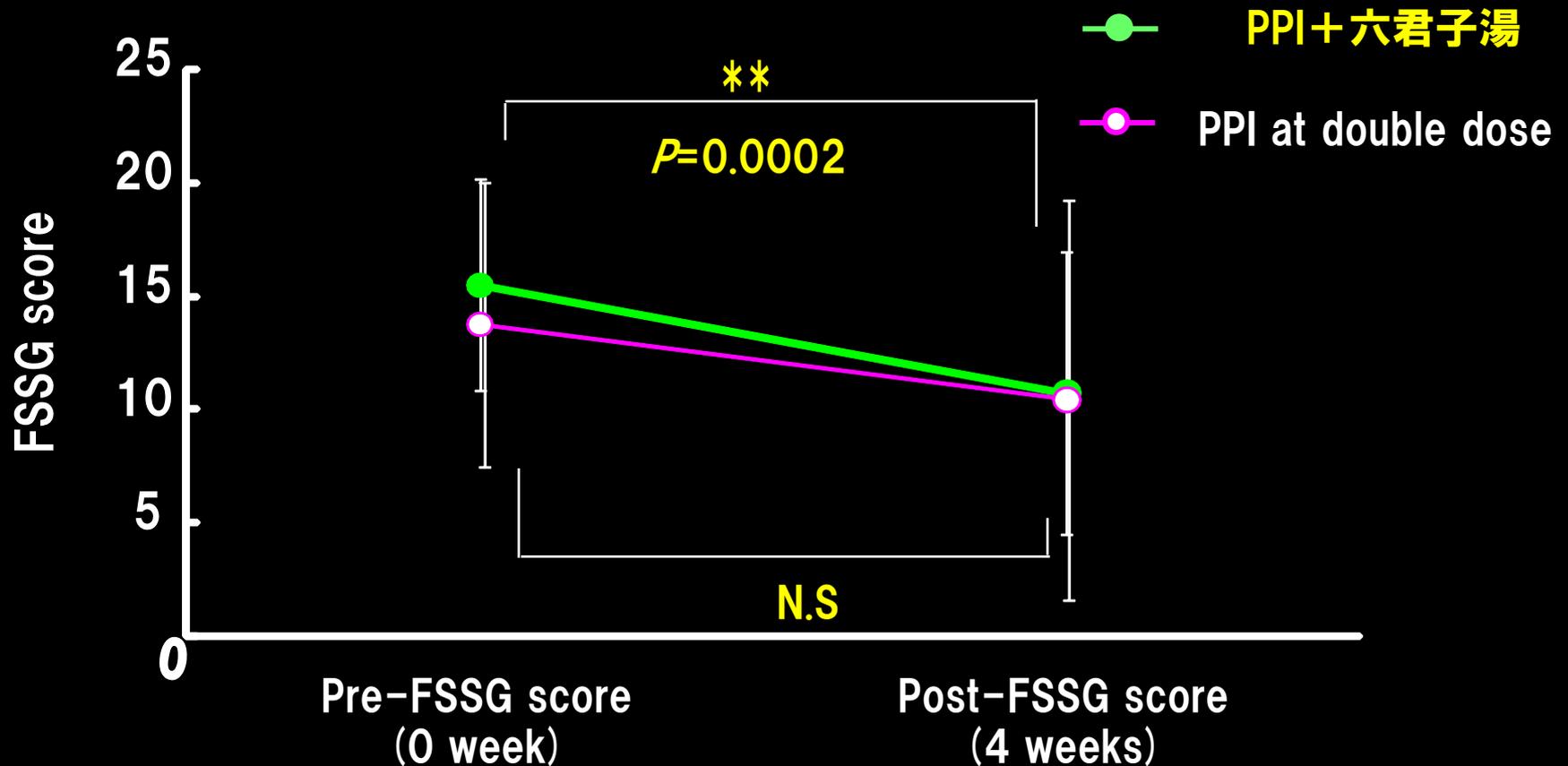
# GERDに対する六君子湯の改善効果

【全症例】



# NERDに対する六君子湯の改善効果

## 【NERD症例】



# G-PRIDE Study

**PPI難治性胃食道逆流症に対する六君子湯の  
プラセボ対照多施設無作為群間比較試験**

# 研究目的および方法

PPI治療抵抗性GERDに対する漢方薬「六君子湯」の有用性の検証

## 【登録症例】

2012年7月末で予定症例(240症例)登録終了  
11月キーオープン予定

中央登録

登録・ランダム化

PPI  
+プラセボ

8週間投与

PPI  
+六君子湯

8週間投与

症例数: 240例

主要評価項目: Fスケールの減少率

# 切除不能肝転移 mFOLFOX6著効例

化学療法前

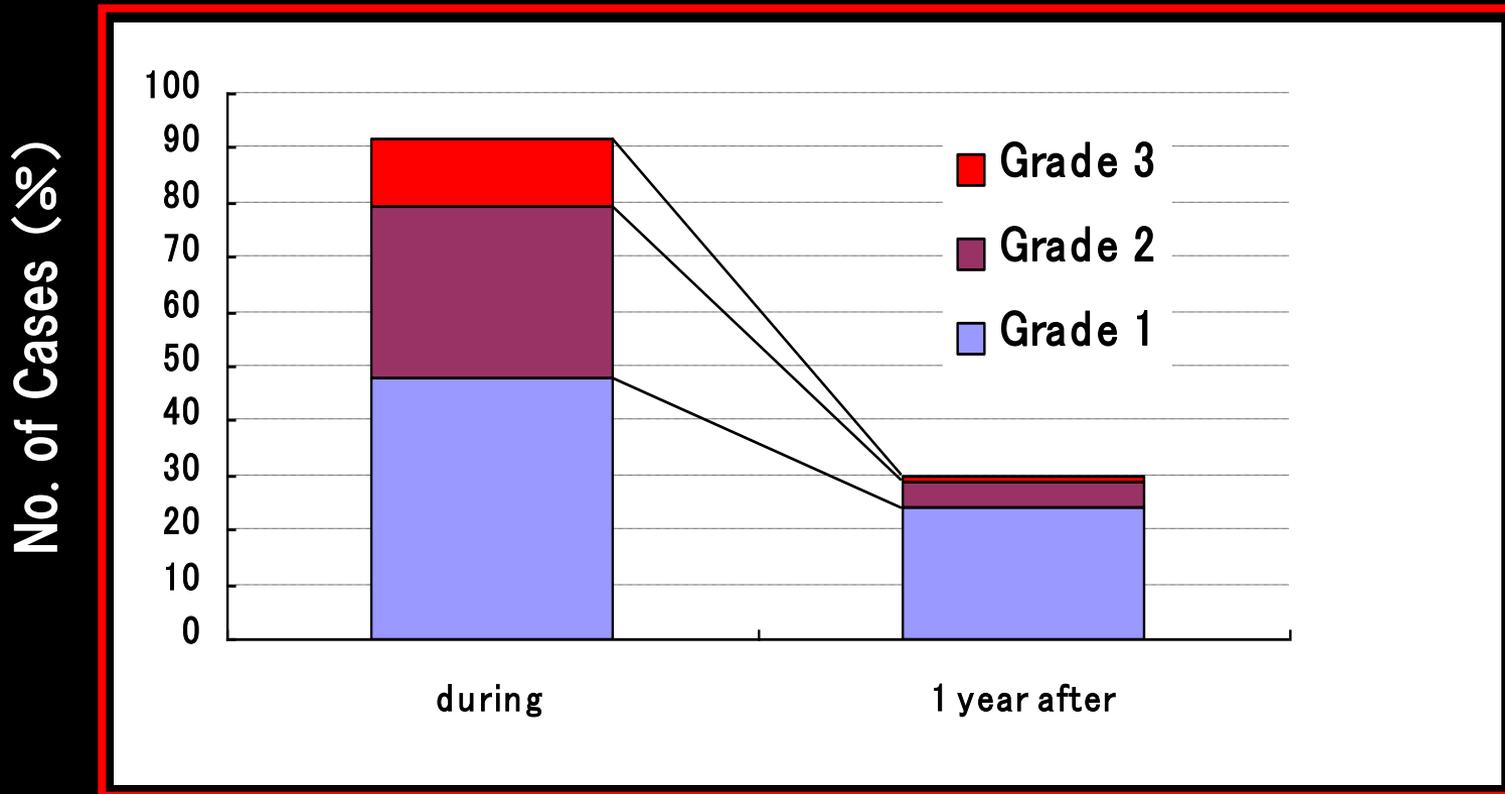


8クール終了後

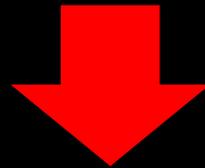


現在、進行・再発大腸がん治療の日本、欧米での第1選択  
(70%以上はFOLFOXレジメン)

# オキサリプラチンによる大規模臨床試験MOSAIC study 神経毒性は90%発生し、終了して1年経っても30%は残存



**大腸がん化学療法の主役である  
オキサリプラチンの代表的な副作用  
末梢神経毒性**



**神経毒性がオキサリプラチンの  
Dose Limiting Factorになっている**

## 末梢神経障害の予防または治療薬

シュウ酸をキレートする目的でCa, Mg投与  
グルコン酸Ca、硫酸Mg の投与(オキサリプラチン投与の前後)

これまで、GamelinらのCa・Mg投与によるL-OHPの神経毒性軽減についてのレトロスペクティブな研究が報告されている。  
(Gamelin L, et al.: Clin Cancer Res., 2004)

Ca・Mgの予防効果について、NCCTG trial N04C7を行ったが  
(ASCO 2008)、Ca・Mgによる神経毒性の軽減について確認できなかった。



## L-OHPによる急性・慢性神経毒性に対するCa・Mg静脈投与の効果についての評価: プラセボ対照第III相試験 (Axel Grothey, et al)

最終的にCaMg群の50例、プラセボ群の52例、合計102例で評価。  
骨格筋の痙攣(筋痙攣症候群)はCaMg群で激減した(P=0.002)  
その他の急性神経毒性は、Ca・Mg群とプラセボ群の間で、差は認められなかった。

Acute Symptoms on Day 2 of Cycle 1 Mean PRO-scores (SD)

Symptom	CaMg (N=45)	Placebo (N=50)	P
Sensitivity to cold	17 (22)	14 (21)	0.41
Discomfort swallowing	13 (21)	13 (23)	0.81
Throat discomfort	5 (10)	13 (27)	0.19
Muscle cramps	2 (6)	11 (23)	0.002

Scale 0-100 (0: no symptoms, 100: worst)

# 牛車腎気丸(TJ-107)

## 【効能又は効果】

疲れやすくて、四肢が冷えやすく尿量減少または多尿で  
時に口渇がある次の諸症：

下肢痛、腰痛、**しびれ**、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、頻尿、むくみ



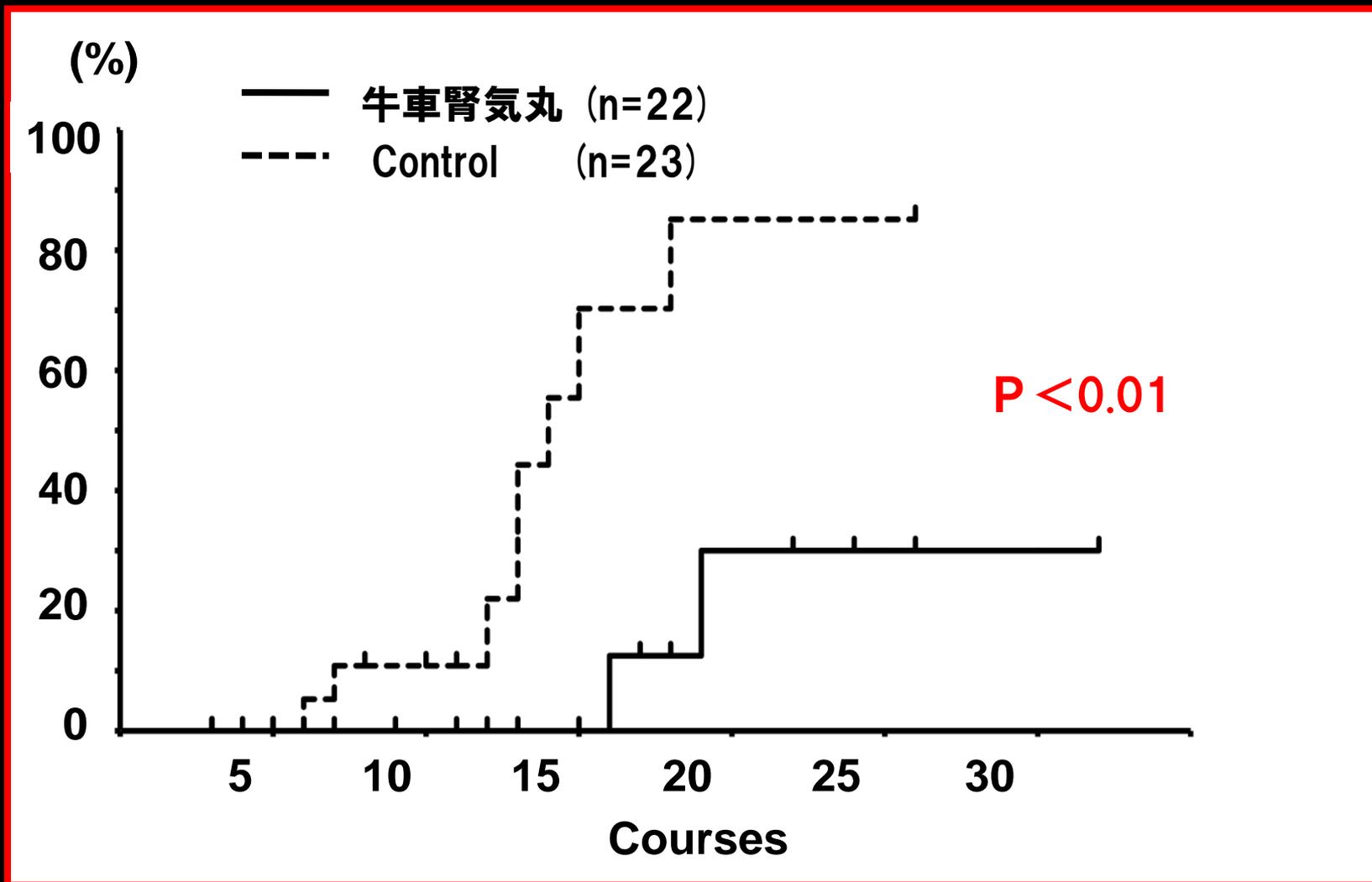
## 応用疾患

糖尿病性神経障害、前立腺肥大、過活動膀胱(OAB)  
タキサン系抗がん剤の末梢神経障害

# Neurotoxicity Frequency of Accumulation Dose 500mg/m<sup>2</sup> of Oxaliplatin

	Group A (n=11)	Group B (n=14)	Group C (n=21)	Group D (n=44)
All Grade (%)	50.0	100	78.9	86.1
Grade 2 (%)	0	16.7	5.3	19.4
Grade 3 (%)	0	33.3	0	8.3
	牛車腎氣丸使用		CaMg+ 牛車腎氣丸使用	

# 神経毒性の発現が牛車腎気丸で抑制された



**FOLFOX療法に起因する末梢神経症状に対する  
牛車腎気丸の有効性を検討する  
二重盲検無作為化第II相臨床試験**

**Preventive effect of Goshajinkigan for peripheral  
neurotoxicity of FOLFOX  
: A placebo-controlled double blind randomized  
Phase II study**

**GONE Study**

# 試験デザイン

治癒切除不能／治癒切除後 大腸癌

20歳以上、PS 0～1

化学療法未施行例

ランダム割付(1:1)

層別因子: ●Bevacizumab併用 有／無 ●治癒切除不能／治癒切除後  
●RECISTによる標的病変 有／無(治癒切除不能例のみ) ●施設

FOLFOX + 牛車腎気丸併用群

FOLFOX コース/2週 PDまで継続

牛車腎気丸 7.5g/日 26週まで継続

FOLFOX + プラセボ併用群

FOLFOX コース/2週 PDまで継続

プラセボ 7.5g/日 26週まで継続

# オキサリプラチンによる神経毒性発症率は軽減 グレード3以上では半分

PN until the 8th cycle

	<b>牛車腎気丸</b> (n=44)	<b>Placebo</b> (n=45)	Relative risk [95%CI]
Grade $\geq$ 2	38.6% ←	51.1%	<b>0.76</b> [0.47 - 1.21]
Grade $\geq$ 3	6.8% ←	13.3%	<b>0.51</b> [0.14 - 1.92]

# Response rate (RR) からみて両群に差がない

	牛車腎気丸	Placebo	
Overall	Arm A (N=27)	Arm B (N=23)	P-value
CR	1	1	
PR	14	10	
SD	9	11	
PD	3	1	
NE	0	0	
<b>CR+PR</b>	<b>15 (55.6%)</b>	<b>11 (47.8%)</b>	<b>0.777</b>
95% CI	0.37-0.74	0.27-0.68	
<b>CR+PR+SD</b>	<b>24 (88.9%)</b>	<b>22 (95.7%)</b>	<b>0.614</b>
95% CI	0.77-1.00	0.87-1.00	

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(臨床研究推進研究事業)

大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する  
漢方薬:牛車腎気丸の有用性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験  
(Phase III 試験)

【班 長】

九州大学大学院消化器・総合外科

掛地 吉弘

# GENIUS Study

Goshajinkigan Effect for oxaliplatin Neurotoxicity  
Inhibition USING mFOLFOX6 regimen

# 牛車腎気丸のオキサリプラチン神経毒性に対する有効性

後ろ向き試験で有効性が示唆

前向き試験で有効性が示唆

プラセボ対照二重盲検第II相試験 (GONE) で有用性が示唆

**GENIUS Study**※  
【対象疾患】  
FOLFOX療法施行患者

責任研究者: 掛地 吉弘(九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科)  
実施責任組織: 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学  
症例登録期間: 2010年10月~2013年3月(2年半)  
参加施設数: 51施設  
登録予定症例数: 310症例(実薬群・プラセボ群: 各155症例)

\*平成23年度 厚生労働省科学研究費による試験

# SURGERY

A MONTHLY JOURNAL DEVOTED TO THE ART AND SCIENCE OF SURGERY

欧米で大建中湯などの漢方薬として認知されつつあり  
もはや補完代替医療の一員ではない。  
薬理作用機序を明らかにし、二重盲検試験で薬効  
を証明することが重要である。

Exodus of Kampo, traditional Japanese  
medicine, from the complementary  
and alternative medicines:  
Is it time yet?

Toru Kono, MD, PhD, Takashi Kanematsu, MD, PhD, and Masaki Kitajima, MD, FACS

**漢方エビデンスを日本から世界へ発信**

**日本の先端医療**

**+**

**漢方薬(日本の伝統薬)**

**西洋医学と漢方医学の融合  
(日本オリジナル)**