

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児外科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>大建中湯</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>株式会社ツムラ、小太郎漢方製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本外科学会、日本消化器外科学会 (選定理由) 術後腸管麻痺及びイレウスは腹部術後の中でも特に消化器術後に発生しやすく、問題視されることが多いため</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの</p> <p>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>ヒルシユスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス</p> <p>(メモ) 類縁疾患：壁内神経節細胞未熟症、腸管神経節細胞僅少症、腸管神経形成異常症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、腸管分節状拡張症、内肛門括約筋無弛緩症、慢性特発性偽性腸閉塞症</p> <p>(ヒルシユスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版より)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>株式会社ツムラ 通常、成人 1 日 15.0 g を 2～3 回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 小太郎漢方製薬株式会社 通常、成人 1 日 27.0 g を 2～3 回に分割し、食前又は食間に経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>
	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>●ヒルシュスプルング病 約 10,000 人 <推定方法> “難病情報センター”の HP より http://www.nanbyou.or.jp/entry/4700 小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))</p> <p>●ヒルシュスプルング病類縁疾患 204 人 <推定方法> 平成 23 年度「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」(田口智章班)における調査で把握されたわが国 10 年間の主な小児医療施設における確定症例数</p> <p>●大建中湯の投与対象 大建中湯の投与対象は腸管麻痺・イレウス、便秘など腹痛、腹部膨満感のある患者である。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠に</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 術後に腸管麻痺が発生した場合、術後の栄養摂取状況にも影響を与え、術後における QOL の著しい低下につながる事が、学会等にて複数報告されている^{1) 2) 3)}。 ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者において術後腸管麻</p>	

IVS-19

<p>ついて記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p>痺やイレウスが発生した場合、日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>プロカイネティクスやプロバイオティクスなどを治療に用いるが現在のところ推奨できるエビデンスはない。大建中湯は消化管運動を促進する作用だけでなく、門脈血流を増加する作用も有することが報告されており^{2) 7) 8)}、非臨床では、血流増加作用や抗炎症作用についても報告されている^{4) 5) 6)}。</p> <p>以上の作用から、大建中湯は腸管麻痺やイレウス及び便秘を総合的に改善すると考えられるため。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	UMIN000003103
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	術後腸管麻痺
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	15 g/日 (分3)
中間解析又は最終解析結果の概要	<p>【研究デザイン】</p> <p>肝癌切除術施行予定の原発性/転移性肝癌患者を対象とした、プラセボ対照二重盲検群間比較試験。1日3回食前に15g/日/分3を術前3日目～術後10日目に経口投与した。開腹による肝癌切除術施行患者(原発性及び転移性)。参加施設数26施設、登録231例。解析対象209例(実薬群108例、対照群101例)</p> <p>【結果】⁷⁾</p> <p>主要評価項目: 抜管から初回排便までの時間、血中アンモニア値、CRP値。主要評価項目である「抜管から初回排便までの時間」はプラセボ群に比べて大建中湯群で有意に短縮された。(p=0.0467) 血中アンモニア濃度は有意差なし。CRP値は大建中湯群で改善傾向。</p>	
備考	<p>ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患に対してのプラセボ対照二重盲検群間比較試験が無く、本論文結果は消化管運動促進作用並びに抗炎症作用などを臨床的に評価したものであり、本要望内容に係るエビデンスとして妥当である。</p>	
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
臨床試験登録 I D		

	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	試験成績の概要	
	特に優れた試験成績と判断した理由	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合には記載する。)	
	備考	
先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要] 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	実績の概要 (結果が得られている場合)	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

ヒルシュスプルング病は、消化管の神経節細胞が生まれつき無いため重い便秘症や腸閉塞を引き起こす疾患である。また類縁疾患は消化管の神経節細胞があるにもかかわらず腸の蠕動運動が悪く腸閉塞などを引き起こす疾患であり、何れも確立された治療法はない。治療薬剤の一つとして大建中湯が使用される。

そこで、PubMed 及び医中誌の 2 つのデータベースにより、以下の条件で検索を行った（検索日：2019 年 1 月 31 日）。

- PubMed: "DKT" OR "daikenchuto" で 281 件、更に "randomized controlled trial"[Publication Type] で絞り込むと 25 件が抽出された。
- 医中誌: "大建中湯" で 1,710 件、更に "ランダム化比較試験" で絞り込むと 73 件が抽出された。

小児 AND 大建中湯で検索すると PubMed で 11 件検索され、内容を確認し 4 件が該当した。医中誌で 35 件が検索され、内容を確認し、18 件が該当した。ヒルシュスプルング病類縁疾患 AND 大建中湯で検索すると PubMed で 1 件が検索され該当とした。医中誌で 12 件が検索され、1 件が該当した。

以下に、本要望内容に係る文献報告として、イレウス対象及び関連した臨床研究 5 報の概要を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010 ; 298 (6) : G970-5.⁸⁾

【研究デザイン】

本研究は、健康被験者 60 例をランダムに 2 群に分け、消化管輸送能及び大腸輸送能の測定と排便回数と便性状に対する大建中湯の効果を二重盲検群間比較法にて検討した。大建中湯 15 g 又は 7.5 g を 1 日 3 回、5 日間経口投与した。

【対象】

広告募集された 18 歳から 65 歳までの健康被験者 60 例

【症例数】

60 名（大建中湯 15 g 群：20 例、大建中湯 7.5 g 群：19 例、プラセボ群：21 例）

【評価項目】

主要評価項目：シンチグラフィーによる固形物の胃排出半減時間、24 時間における結腸の幾何中心、上行結腸排出半減時間

副次評価項目：シンチグラフィーによる 4 時間並びに 48 時間における結腸の

幾何中心、6時間における結腸内容物の充填
患者日誌による排便回数、便性状

【結果】

大建中湯 7.5 g 群において上行結腸排出で有意な促進効果が認められた。小腸の運動は促進されたことが示唆された。胃排泄や排便回数、便性状には影響はなかった。

<日本における臨床試験等>

- 1) Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, et al. Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: a multicenter, randomized controlled trial. *Nutrition* 2018 ; 54 : 68-75.²⁾ (ICH-GCP 準拠)

【研究デザイン】

本研究は、肝移植を受けた成人患者 110 例を対象に、TJ-100 ツムラ大建中湯（医療用）が肝移植周術期における早期消化管運動正常化に寄与するか、プラセボを対照薬として比較検討する。術後 7 日目の経腸・経口栄養の総カロリー量と術後 7 日目の消化器症状（腹痛、膨満感）：NRS を主要評価項目とし、試験薬を 1 日 3 回、14 日間経腸・経口投与した。

【対象】

肝移植を受けた成人患者

【解析対象数】

104 例（大建中湯群：55 例、プラセボ群：49 例）

【評価項目】

主要評価項目：①術後 7 日目の経口・経腸栄養の総カロリー量

②術後 7 日目の消化器症状（腹痛、腹部膨満感）：NRS

副次評価項目：経口・経腸栄養の総カロリー量の経時推移、門脈血流量（流速・流量）の変化等 13 項目。

【結果】

主要評価項目では両群間で有意差を認めなかった。しかし経口・経腸栄養総カロリー量増加率において大建中湯群で有意に高値であった。（ $P=0.023$ ）

門脈流速（ $POD14 P=0.032$ ）と門脈血流量（ $POD14 P=0.030$ ）において大建中湯群で有意に高値であった。

- 2) Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, et al. Effect of daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, after total gastrectomy for gastric cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Am Coll Surg* 2015 ; 221 (2) : 571-8.⁹⁾

【研究デザイン】

本研究は、胃全摘術施行後患者 245 例をランダムに 2 群に分け、消化管運動機能異常及びイレウス発症に対する大建中湯の効果を一重盲検群間比較法

にて検討した。大建中湯 15 g を 1 日 3 回、術後 1 日目～術後 12 日目に経口投与した。

【対象】

胃全摘術施行予定の胃癌患者

【解析対象数】

195 例（大建中湯群：96 例、プラセボ群：99 例）

【評価項目】

主要評価項目：抜管から初回排ガス及び排便までの時間、術後毎日の排便回数

副次評価項目：QOL、CRP 値、術後消化管運動機能異常の有無、術後イレウスの発症の有無

【結果】

抜管から初回排便までの時間で大建中湯群は腸管運動を促進したことが示唆された（ $P=0.05$ ）。また D2 未満のリンパ節郭清グループにおける抜管から初回排便までの時間が、大建中湯群はプラセボ群に比べて有意に短縮した（ $P<0.05$ ）。総投与量が 125 g を超えたグループにおける抜管から初回排便までの時間が、大建中湯はプラセボ群に比べて有意に短縮した（ $P<0.05$ ）。術後消化管運行機能異常の割合は、術後 12 日目において大建中湯群がプラセボ群に比べて有意に低かった（ $P<0.02$ ）

- 3) Katsuno H, Maeda K, Ohya M, et al. Clinical pharmacology of daikenchuto assessed by transit analysis using radiopaque markers in patients with colon cancer undergoing open surgery: a multicenter double-blind randomized placebo-controlled study (JFMC39-0902 additional study). J Gastroenterol 2016 ; 51 (3) : 222-9.¹⁰⁾

【研究デザイン】

本研究は、JFMC39-0902 試験で S 状結腸・直腸 S 状部領域の結腸癌開腹手術を施行した患者 84 例をランダムに 2 群に分け、X 線非透過マーカー法を用いた消化管通過時間を指標として検討した。大建中湯 15 g を 1 日 3 回、術後 2 日目～術後 8 日目に経口投与した。

【対象】

JFMC39-0902 試験で対象とした治癒切除予定の結腸癌患者 336 例のうち S 状結腸・直腸 S 状部領域の結腸癌開腹手術を施行した患者

【解析対象数】

71 例（大建中湯群：38 例、プラセボ群：33 例）

【評価項目】

主要評価項目：X 線非透過マーカー投与後 72 時間後のトータル排泄数

副次評価項目：術後抜管時から排ガスまでの時間、区域通過時間の評価（6 時間：胃排出、24 時間：小腸排出、72 時間：大腸排出）

【結果】

投与 72 時間後のトータル排泄数は両群間に有意差はなかった。投与 6 時間後の小腸～肛門則のマーカ―数は、大建中湯群で有意に多かった (P=0.008)。

- 4) Katsuno H, Maeda K, Kaiho T, et al. Clinical efficacy of daikenchuto for gastrointestinal dysfunction following colon surgery: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study (JFMC39-0902). *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 (7) : 650-6.¹¹⁾

【研究デザイン】

本研究は、治癒切除（開腹術）予定の結腸癌患者 354 例をランダムに 2 群に分け、消化管運動機能異常に対する大建中湯の臨床的効果を二重盲検群間比較法にて検討した。大建中湯 15 g を 1 日 3 回、術後 2 日目～術後 8 日目に経口投与した。

【対象】

治療切除（開腹術）予定の結腸癌（RS まで）患者

【解析対象数】

336 例（大建中湯群：174 例、プラセボ群：162 例）

【評価項目】

主要評価項目：抜管から初回排便までの時間、術後毎日の排便回数、術後便性状（ブリストル便形状スケール：BSS）

副次評価項目：QOL（GSRS スコア、FACT-C スコア）、CRP 値、術後イレウス発症の有無

【結果】

主要評価項目の一つである術後の 1 日あたりの排便回数は、プラセボ群では術後 8 日目まで上昇したが、大建中湯群では術後 6 日目まで上昇後減少に転じ、術後 8 日目でプラセボ群よりも有意に少なかった (P=0.024)。術後 8 日目における硬便の回数はプラセボ群に比べ大建中湯群で有意に少なかった (P=0.016)。その他の項目では両群に有意差はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Ishizuka M, Shibuya N, Nagata H, et al. Perioperative administration of traditional Japanese herbal medicine daikenchuto relieves postoperative ileus in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2017 ; 37 (11) : 5967-74.¹²⁾

【目的】

大建中湯(DKT)が腹部手術患者の消化管運動を改善することは明らかになっているが、消化器(GI)癌患者の術後腸閉塞 (PI) 軽減を目的とした手術前後の DKT 投与の有効性について検討した報告は少ない。本研究は、DKT の周術期投与による GI 癌患者の PI 軽減を目的に検討した。

【方法】

GI 癌患者の PI 軽減を目的に周術期に DKT を投与し、有効性を示した研究を特定するため、文献データベース (Cochrane Library、PubMed、Web Science、医中誌) を使用し 2016 年 12 月までに検索して得られた文献を対象とした。DKT による効果を統合するために、メタ解析を行った。メタ解析にはリスク比(RR) 及び 95%信頼区間(CI)を計算するために変量効果モデルを用い、異質性は I² 統計を用いて分析した。

【症例数】

GI 癌手術患者計 1,134 例を対象とした 7 論文を対象にメタ解析を行った。

【結果】

周術期に DKT を投与した患者 588 例中 67 例(11.4%)で PI が認められ、周術期に DKT 未投与患者 546 例中 87 例(15.9%)で PI が認められた。DKT 未投与群又はプラセボ投与群と比較し、周術期 DKT 投与群では PI 発症率が有意に減少した(RR = 0.58、95%CI = 0.35-0.97、p = 0.04、I² = 48%)。

本結果から、DKT の周術期投与が GI 癌術後患者の PI を軽減する可能性が示唆される。

Zhang L, Cheng Y, Li H, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of daikenchuto on improving intestinal dysfunction after abdominal surgery. *Ann Surg Treat Res* 2018 ; 95 (1) : 7-15. ¹³⁾

【目的】

腹部手術後の患者において、腸管機能不全は最も一般的な合併症の 1 つである。近年大建中湯(DKT)は、術後の腸管機能不全改善に用いられている漢方薬である。本メタ解析は、腹部手術後の腸管機能改善に対する DKT の有効性を検討した。

【方法】

PubMed、Embase 及び Cochrane ライブラリを系統的に検索し、腹部手術を受けた成人患者に DKT 又はプラセボを無作為に投与した無作為化比較対照試験 (RCT) を同定した。主要評価項目は、術後の初回排ガス又は排便までの時間を含む。変量効果モデルを用いて、95%信頼区間(CI)を伴う平均差(MD)を算出した。

【症例数】

本研究には合計患者 1,212 例 (DKT 群 618 例、対照群 594 例) を含む RCT 9 本を対象とした。

【結果】

対照群と比較し、DKT は有意な異質性(I²=71%、P=0.004)を伴う術後の初回排ガス時間を短縮(MD、-0.41; 95%信頼区間(CI)、-0.66 から-0.16; P= 0.001)、また有意な異質性のない(I²=40%、P=0.14)術後の初回排便までの時間を短縮(MD、-0.65; 95%CI、-0.97 から-0.32; P <0.001)させることで、術後の腸管機能

不全を効果的に改善した。手術の適応及びタイプによる感度分析においても、同様の結果が得られた。

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン（書籍及び論文）、並びにその中に引用されている大建中湯の有用性に対する5報と、ヒルシュスプルング病に関する大建中湯の報告1報を以下に記載する。

1) ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン¹⁴⁾

Muto M, Matsufuji H, Taguchi T, et al. Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's disease, 2017. *Pediatr Int* 2018 ; 60 (5) : 400-10.¹⁵⁾

CQ2-2 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症（MMIHS）に薬物療法は推奨できるか？

推奨：MMIHSに対する薬物療法として、漢方薬（大建中湯）やプロバイオティクスの有用性が報告されているが、現時点では推奨できる十分なエビデンスはない。【D】

CQ2-3 慢性特発性偽性腸閉塞（CIIP）に薬物療法は推奨できるか？

推奨：CIIPの薬物療法として Prucalopride や Cisapride、漢方薬（大建中湯）、プロバイオティクス、抗生剤（エリスロマイシン）が使用されることがあり、消化管運動機能障害や腹部症状に対する有用性が散見されるが、現時点ではその効果についての十分なエビデンスは乏しい。【D】

2) 第3回小児外科漢方研究会 種々のイレウスに対する大建中湯の使用経験 1987年～1996年にヒルシュスプルング病類縁疾患や回復術後の腸蠕動の回復遅延患者38例中9例に大建中湯を投与。9例全例手術には至らなかった。大建中湯は術後癒着性イレウスに効果があったと認められた。ヒルシュスプルング病類縁疾患に対して大建中湯を継続的に投与し、自排便を認めている。術後の腸蠕動の回復遅延例に対しても大建中湯の有効性が認められている。（ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン 引用文献¹⁶⁾

3) 症例報告 大建中湯が有効であった Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome の1例 症例は在胎35週6日、出生体重2,868gの男児、出生後、非閉塞性巨大膀胱、microcolonを認めMMIHSと診断した。ミルク摂取、排尿、排便は不良であり、高カロリー輸液の併用、浣腸、導尿にて管理した。日齢69から大建中湯内服を開始したところ、哺乳状況は改善し、日齢87に高カロリー輸液を中止できた。（ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン 引用文献¹⁷⁾

4) 小児ストーマ・排泄管理の現況 ヒルシュスプルング病類縁疾患における腸瘻の適応と乳児期管理の問題点について 1991年から2000年までに入院しヒルシュスプルング病類縁疾患と診断された男児5例を対象としている。4症

例では大建中湯投与（併用含む）により、腸蠕動の改善と胃液量の減少を認めた。（ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン 引用文献）¹⁸⁾

- 5) Hirakawa H, Ueno S, Matsuda H, et al. Effect of the herbal medicine Dai-Kenchu-To on gastrointestinal motility in patients with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS) and chronic idiopathic intestinalpseudo-Obstruction (CIIP) : report of two cases. Tokai J Exp Clin Med 2009 ; 34 (1) : 28-33. (ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン 引用文献)¹⁹⁾

大建中湯を患者（22歳女性、生後すぐに発症したが、最も長く生存している例）に投与したところ、翌日には悪心が消失し、食欲が改善した。

- 6) 慢性便秘症の外科的治療 小児の慢性便秘症の症例のうち、直腸肛門奇形で慢性特発性仮性腸閉塞症 (CIIPS) 疑いの1例では、順行性浣腸 (ACE) での反応は不良であったが、同時に大建中湯を注入して60分以内に排便が完了。CIIPS患者1例では、ACE兼逆行性浣腸と同時に、大建中湯 (1包) の注入で、排便に加え膨満も著明に改善。術前認められていた腹痛も2年半経過しても全く認められなかった。（ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン引用文献）²⁰⁾

- 7) 特集 小児疾患と漢方 小児便秘疾患に対する大建中湯の効果 ヒルシュスプルング病患者7症例（生後2ヶ月～7歳、男児4症例、女児3症例）。ヒルシュスプルング病3例に対して、診断が確定するまでの間大建中湯を使用した。いずれの症例も投与開始時は有効にみえるが、徐々に効果が減弱し、その反応は通常の習慣性便秘のものと異なっていた。一方ヒルシュスプルング病術後の4例に使用し、全例において排便調節に有用であった。²¹⁾

現在までに報告されている大建中湯の国内診療ガイドラインにおける記載状況を以下に示す。

- 1) 小児慢性機能的便秘症診療ガイドライン²²⁾

CQ38 維持治療には、どのような薬剤が用いられるか

維持治療に用いられる薬剤として、浸透圧性下剤、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤などがある（表11-1）（推奨度C1）。

補足：表11-1に記載の漢方製剤：大建中湯、小建中湯、大黄甘草湯

CQ39 薬物による維持治療はどのように行われるか

浸透圧性下剤による治療が無効な例に対して、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤が有効な場合がある（推奨度B）。

補足：漢方製剤の記載として、近年、漢方製剤である大建中湯の消化管運動亢進作用に関する基礎的・臨床的なエビデンスが蓄積されつつあり（CQ42参照）、主に消化器外科領域で使用されている（エビデンスレベル2b）7, 8）。

CQ42 漢方製剤はどんな患児に用いるか

刺激性下剤による便意低下を回避したい患児、家族ないし本人が漢方治療を

望む場合に用いる（推奨度 C1）

補足：大建中湯に関する記載のみ抜粋

小児慢性機能性便秘症では、大建中湯と大黄製剤が使用されることが多い。大建中湯は、人参、乾姜、山椒に膠飴を加えたものである。体が弱く風邪を引きやすかったり、痩せて体が冷えることによる腹痛や、小腸や大腸へのガス貯留による腹部膨満感のある患児に有効である（エビデンスレベル 5）。また、センナ、大黄で腹痛や下痢を認める患児に有効である（エビデンスレベル 4）。漢方製剤は漢方エキス製剤として市販されているが製薬会社によって用量が異なるので注意を要する。大建中湯に少量の酸化マグネシウムを併用すると効果がよい（エビデンスレベル 4）。

大建中湯には、直腸知覚を改善させる働きがあり、便意が低下したのものや直腸肛門奇形術後患児にも有効である（エビデンスレベル 4）。

大建中湯のみでは腹痛を認める便秘の患児に対しては、小建中湯を加えると良い。小建中湯は桂枝加芍薬湯に膠飴を加えたもので、服薬コンプライアンスも良くなる（エビデンスレベル 5）。

2) 慢性便秘症診療ガイドライン 2017²³⁾

CQ5-08 慢性便秘症の治療薬として一部の漢方薬は有効であり、使用することを提案する。（推奨度 C2）

3) 認知症疾患診療ガイドライン 2017²⁴⁾

CQ3C-12 便秘の対応はどのように行うか

便秘は認知症者に頻度の高い疾患であり、生活の質 quality of life (QOL) を阻害しせん妄の原因となることもある。器質性疾患の鑑別を行い食事（食物繊維の多い物）、運動で改善しない場合には、下剤を使用する（2C）

4) 全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン²⁵⁾

12. 診療ガイドライン消化管 CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？
腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する（推奨度：2D）

大建中湯のイレウスや術後腸管麻痺に有効であるクリニカルパス導入例の報告を以下に示す。

1)特集：一般・消化器外科医のためのできる！漢方周術期を漢方でサポートする下部消化管手術²⁶⁾

対象・方法：腹腔鏡下結腸癌手術症例の周術期管理に大建中湯を組み込むことで、より早期の回復が見込めるか検討を行った。結腸癌症例 54 例を対象とし、大建中湯内服群 26 例とコントロール群 25 例に割り付け比較した。大建中湯群は、手術 2 日前から大建中湯 7.5 g/日・分 3 を内服し、術後 1 病日から退院まで同量を内服した。

結果：術後抜管から排ガス、排便、食事開始までの期間、術後在院日数を比較したところ、食事開始日、術後在院期間に関しては同等であったが、排ガ

ス、排便までの時間は有意に短縮することを示した。

2) 癒着性イレウスに対するクリニカルパス導入の意義²⁷⁾

対象：クリニカルパス（以下 CP）導入前後の 48 例と 68 例。

方法：導入前後で在院日数、入院医療費を比較し、CP 完遂・逸脱を検討した。

結果：1) CP 完遂率は 79% で完遂例の平均在院日数 8.8 日であった。2) 在院日数は CP 導入前後で平均 16.5 日から 14.4 日にやや減少し、特に保存的治療例では平均 12.6 日から 9.2 日と有意に減少した ($p=0.045$)。入院医療費も平均 458,950 円から 436,310 円にやや減少したが、1 日当たりの入院医療費は平均 28,310 円から 30,370 円と有意に増加した ($p=0.018$)。

(4) 上記の (1) から (3) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

ヒルシュスプルング病は、消化管の神経節細胞が生まれつき無いために、重い便秘症や腸閉塞を引き起こす疾患で、腸管術後も腸管蠕動不全や栄養吸収障害などが継続し長期に観察が必要な疾患である。類縁疾患は消化管の神経節細胞があるにもかかわらず腸の蠕動運動が悪く腸閉塞などを引き起こす疾患であり、現状ではプロカイネティクスやプロバイオティクスなどを用いるが何れも確立された治療法はない。

ヒルシュスプルング病は、希少疾患で且つ、小児に多くみられることより開発、治験等が難しい中、大建中湯は、小腸及び大腸の運動亢進作用や血流増加作用などを併せ持っている薬剤であり、数多くの臨床研究（オープン試験、二重盲検比較臨床研究）を通じてイレウスや術後腸管麻痺に対する有効性が示されており、その結果クリニカルパス導入例もある。

「ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版 2017」では、大建中湯の薬理作用やイレウスや術後腸管麻痺に対する複数の臨床研究等のレビューを踏まえ、本疾患に対する臨床上的有用性について掲載されている。加えてメタ・アナリシスも実施されている。

この事より、大建中湯の現行の効能・効果に「ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス」を加える事は妥当と考える。

なお、< 要望用法・用量について > は、該当製品は既に年齢、体重、症状により適宜増減されており、現在の承認範囲で問題ないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

術後腸管麻痺、イレウスに対する大建中湯の有用性を示唆する複数のエビデンスがある中、希少疾患で且つ小児に多いとされているヒルシュスプルング病並びに類縁疾患を対象とした臨床試験（特にプラセボを対照とする第Ⅲ相治験相当）の実施は困難であると考ええる。

確立された治療法が無い中、「ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン・実用版 2017」に大建中湯が記載されていることを鑑みて速やかな審査及び

承認を期待する。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) がん治療と栄養評価
奥川喜永、白井由美子、Donald C. McMillan、他
日本静脈経腸栄養学会雑誌, 32(1), 829-840 (2017)
- 2) Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: a multicenter, randomized controlled trial.
Kaido T., Shinoda M., Inomata Y., et al.
Nutrition 54, 68-75 (2018)
- 3) The effects of the herbal medicine Daikenchuto (TJ-100) after esophageal cancer resection, open-label, randomized controlled trial.
Nishino T., Yoshida T., et al.
Esophagus. 15(2), 75-82 (2018)
- 4) Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine.
Kono T., Kaneko A., Omiya Y., et al.
American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 304(4), G428-G436 (2013)
- 5) Enhanced anastomotic healing by Daikenchuto (TJ-100) in rats.
Wada T., Kawada K., Hirai K., et al.
Scientific Reports, 8, 1091 (2018)
- 6) Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model.
Kono T., Kaneko A., Hira Y., et al.
Journal of Crohn's and Colitis, 4(2), 161-170 (2010)
- 7) Effect of TU-100, a traditional Japanese medicine, administered after hepatic resection in patients with liver cancer: a multicenter, phase III trial (JFMC40-1001).
Shimada M., Morine Y., Nagano H., et al.
International Journal of Clinical Oncology, 20(1), 95-104 (2015)
- 8) Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans.
Manabe N., Camilleri M., Rao A., et al.
American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 298(6), G970-G975 (2010)

- 9) Effect of Daikenchuto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, after Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial.
Yoshikawa K., Shimada M., Wakabayashi G., et al.
Journal of the American College of Surgeons, 221(2), 571-578.(2015)
- 10) Clinical pharmacology of daikenchuto assessed by transit analysis using radiopaque markers in patients with colon cancer undergoing open surgery: a multicenter double-blind randomized placebo-controlled study (JFMC39-0902 additional study).
Katsuno H., Maeda K., Ohya M., et al.
Journal of Gastroenterology, 51(3), 222-229 (2016)
- 11) Clinical efficacy of Daikenchuto for gastrointestinal dysfunction following colon surgery: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study (JFMC39-0902).
Katsuno H., Maeda K., Kaiho T., et al.
Japanese Journal of Clinical Oncology, 45(7), 650-656 (2015)
- 12) Perioperative Administration of Traditional Japanese Herbal Medicine Daikenchuto Relieves Postoperative Ileus in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.
Ishizuka M., Shibuya N., Nagata H., et al.
Anticancer Research, 37(11), 5967-5974 (2017)
- 13) Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of daikenchuto on improving intestinal dysfunction after abdominal surgery.
Zhang L., Cheng Y., Li H., et al.
Annals of Surgical Treatment and Research, 95(1), 7-15 (2018)
- 14) ヒルシュスプルング類縁疾患診療ガイドライン
ヒルシュスプルング類縁疾患診療ガイドライン作成グループ編集
メジカルビュー社, 61-65 (2018)
- 15) Japanese clinical practice guidelines for allied disorders of Hirschsprung's disease, 2017.
Muto M., Matsufuji H., Taguchi T., et al.
Pediatrics International, 60(5), 400-410 (2018)
- 16) 種々のイレウスに対する大建中湯の使用経験
久保雅子、矢内俊裕
PROGRESS IN MEDICINE, 17(9), 2547-2549 (1997)
- 17) 大建中湯が有効であった Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome の 1 例
垣田博樹、伊藤孝一、小出若登、他
日本周産期・新生児医学会雑誌 (Journal of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine), 40(4), 863-867 (2004)

- 18) ヒルシユスプルング病類縁疾患における腸瘻の適応と乳児期管理の問題点について
 岩下公江、田澤英幸、久保雅子
 小児外科, 34(1), 27-31 (2002)
- 19) Effect of the Herbal Medicine Dai-Kenchu-To on Gastrointestinal Motility in Patients with Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome(MMIHS) and Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIIP) : Report of Two Cases.
 Hirakawa H., Ueno S., Matsuda H., et al.
 Tokai journal of experimental and clinical medicine, 34(1), 28-33 (2009)
- 20) 慢性便秘症の外科的治療
 窪田昭男、川原央好、長谷川利路、他
 小児外科, 40(2), 226-234 (2008)
- 21) 小児便秘症疾患に対する大建中湯の効果
 大谷俊樹、薄井佳子、井上裕美、他
 小児外科, 37(3), 300-304 (2005)
- 22) 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン
 日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児消化管機能研究会編集, 55-59, 61-63
<http://www.jspghan.org/constipation/files/guideline>
- 23) 慢性便秘症ガイドライン 2017
 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編集
 南江堂, 77-79 (2017)
- 24) 認知症疾患診療ガイドライン 2017
 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会編集
 医学書院, 114-115 (2017)
- 25) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン
 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会編集
 日本皮膚科学会雑誌, 126(10), 1831-1896 (2016)
- 26) 特集 一般・消化器外科医のためのできる！ 漢方；周術期を漢方でサポートする下部消化管手術
 木村聡元、大塚幸喜、松尾鉄平、他
 臨床外科, 75(3), 299-304 (2020)
- 27) 癒着性イレウスに対するクリニカルパス導入の意義
 高橋崇真、宮田完志、渡邊真哉、他
 日本消化器外科学会雑誌, 43(1), 10-19 (2010)