

TAK-438 の治験についての同意・説明文書

（治験に参加するかどうかをお決めになる前によくお読みください）

1. はじめに

新しい薬を世に出すためには、研究者や医師だけではなく、多くの皆様のご理解とご協力が是非とも必要です。あなたにもご協力いただきたいと思います。

これから説明するTAK-438 は、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる作用をもち、逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}、胃潰瘍^{いはいよう}、十二指腸潰瘍^{じゅうにしちようかいよう}などの胃酸に関連する病気の治療薬として開発中の薬です。この薬はまだ厚生労働省の承認を受けていないため、TAK-438 というコード番号で呼ばれています。

逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}と維持療法^{いじりようほう}について

逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}は食道に胃酸が逆流することによって起こる食道の粘膜の傷害です。逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}は内視鏡検査によって食道を観察することで診断されることが一般的ですが、患者さんご自身が自覚される症状としては、「胸やけ」*、「胃酸の逆流」**、「吐き気」、「膨満感^{ぼうまんかん}」***、「げっぷ」、「咳」、「声がかすれる」などがあります。

* 「胸やけ」とは、胸の上部やのどの焼けつく感じをいいます。

** 「胃酸の逆流」とは、酸性の胃の内容物（胃酸、酸性の液体や食べ物のかけらを含む）がのどにこみ上がってくることです。

*** 「膨満感^{ぼうまんかん}」とは、お腹が張っていっぱいな感じをいいます。



逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}の治療には、ランソプラゾール（商品名：タケプロン®、この文書の中ではコード名の AG-1749 と呼びます）などのプロトンポンプ阻害薬が第一選択薬として日本を含めて世界的に広く使われています。

逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}は、治癒した後もそのままの状態にしておくとも再び発症（再発）する恐れが高い病気です。このため、再発を起しにくくする目的で、治癒した後も同じプロトンポンプ阻害薬による治療が、日本を含めて世界的に広く行われています。このような治療方法を、治癒状態を維持させることから、維持療法^{いじりようほう}とよんでいます。

プロトンポンプ阻害薬には逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}の維持療法^{いじりようほう}に関して高い効果がありますが、代謝^{たざい}する酵素^{きそ}**（CYP2C19）の遺伝的な違いによって、代謝の速い人と代謝の遅い人が存在し、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる効果に差がみられます。

* 「代謝」とは、吸収されたお薬が体内で化学変化を受け、分解されたり、別の物質に変化することです。

**「酵素」とは、生き物の体内にあるたんぱく質の一種で、物質を処理する際の助けをするものです。

TAK-438 について

TAK-438 は、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえ、逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}、胃潰瘍^{いかいよう}、十二指腸潰瘍^{じゅうにしちようかいよう}などの胃酸に関連する病気の治療薬として開発中であり、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）と呼ばれる新しい分類のお薬です。

日本や海外で健康な成人の方を対象に安全性（副作用^{*}があるかどうか）を調べる治験が行われ、安全性に問題がないことが確認されました。その後、国内で逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}の患者さんを対象に有効性（どれだけ薬が効いているか）と安全性を調べる治験が行われ、TAK-438 が逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}の患者さんに効果があること、安全性に特に大きな問題がないことが確認されました。

効果の面では、現在広く使われているプロトンポンプ阻害薬よりも強く、かつ長時間にわたり胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえることが確認されており、高い治療効果を発揮することが期待されています。また、TAK-438 の代謝は CYP2C19 の関与が小さいため、プロトンポンプ阻害薬とは異なり、CYP2C19 の遺伝的な違いによって、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる効果に個人差はみられないと考えられました。

*「副作用」とは、薬を服用された方にみられた自覚症状や他覚所見などのうち、薬との関連が否定できないものをいいます。

今回の治験について

今回の治験は、国内の逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}の患者さんを対象に、TAK-438 の 20 mg を服用いただいた後、治癒がみられた方に対して維持療法^{いじりようほう}として TAK-438 の 10 mg または 20 mg を 24 週間服用していただいた際の有効性と安全性について、すでに医薬品として承認^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}され、逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}の維持療法^{いじりようほう}に広く使われている AG-1749（商品名：タケプロン®）の 15 mg と比べるために行うものです。

この説明文書には TAK-438 のことや治験の方法などについて詳しく書かれていますので、よくお読みになり、内容をよく理解したうえで、この治験に参加するかどうかをご自身で決めていただきたいと思います。

2. この治験は研究を伴った試験を目的としたものです

薬は、図 1 に示したような手順で開発されます。まず研究室で新しい物質を作ったり、天然に存在するたくさんの物質の中から新しい物質を見つけたりした後、試験管などを用いた実験によって薬の候補を選び出します。



次にネズミやウサギ、イヌなどの動物を使い、有効性や安全性などについて調べます。このようにして薬として最もふさわしいと期待される物質を選びます。

しかし、それだけではすぐに薬として使うことはできません。

最終段階では、人の病気に役立つかどうかを患者さんに使っていただいて調べなければなりません。なぜなら、人と動物では体のしくみが異なりますので、動物での結果をそのまま人にあてはめることはできないからです。

この手順は従来から、日本、アメリカ、ヨーロッパなど多くの国で一般的に採用されており、現在市販されている薬の多くは図1に示したような手順によって人での有効性や安全性が確認されてきました。このような手順を踏んで多くの新しい薬が開発され、病気の診断や治療に貢献しています。

このように、人で有効性や安全性などを調べる試験のことを「臨床試験」と言い、そのなかでも厚生労働省に医薬品としての承認を受けるために行う臨床試験を特に「治験」と呼んでいます。また、「治験」に用いる薬のことを「治験薬」と呼びます。

治験は正しく行われなければ参加された方の安全や人権を損ねることになります。そのようなことを防ぐため、治験は国が定めた基準にしたがって行われることになっており、治験を実施する人たちから独立した委員会（治験審査委員会*）で治験を行うことについて承認を受けなければなりません。その後に、患者さんの自由意思にもとづく同意をいただいたうえで、治験が行われます。

* 治験を実施する医療機関の長は、治験審査委員会に治験の実施や継続について意見を求めることになっています。また、治験審査委員会は、倫理的、科学のおよび医学的・薬学的観点から治験の実施や継続について審査を行い、医療機関の長に意見を述べることになっています。

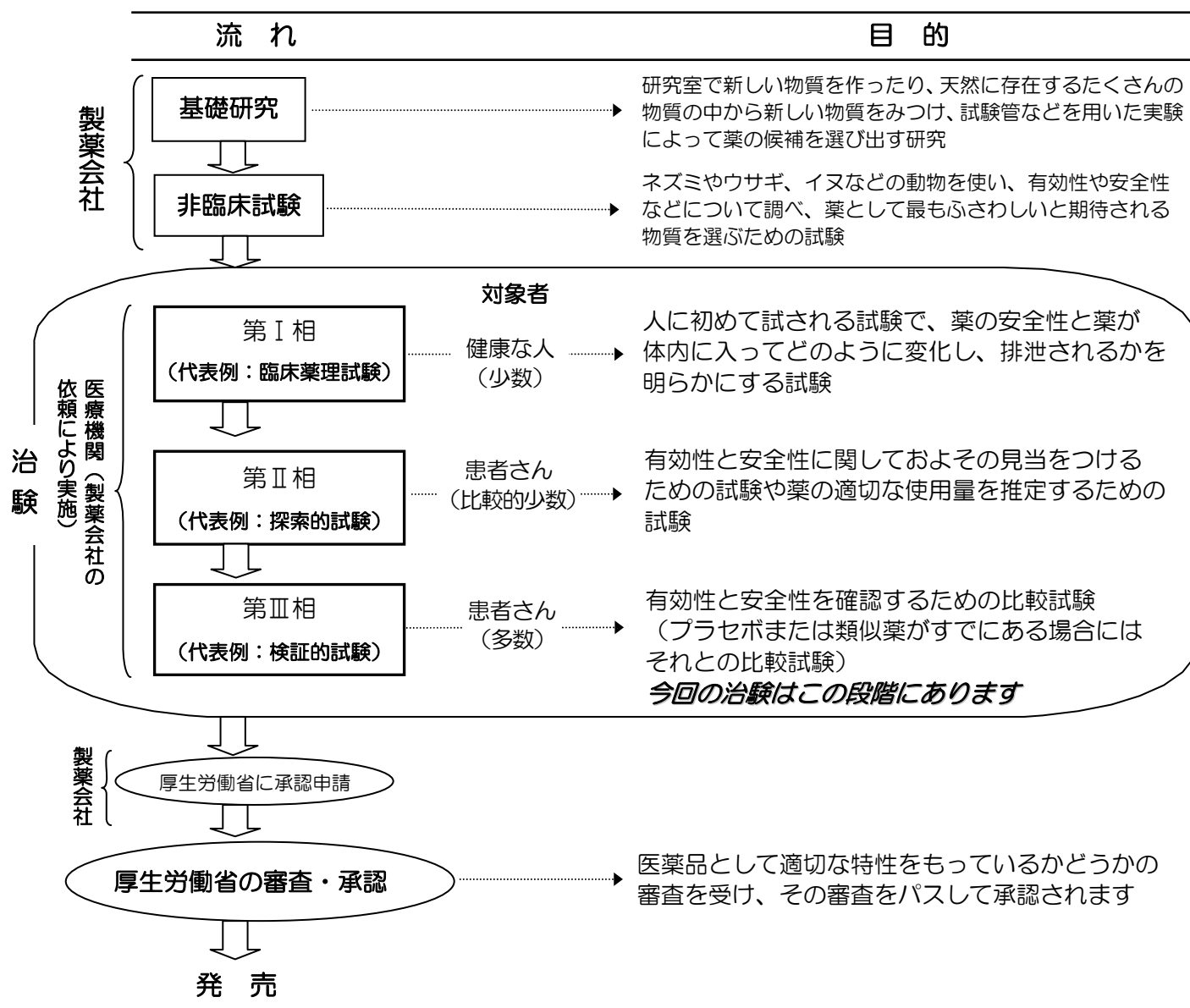


図 1 新しい医薬品が発売されるまでの流れ

3. 治験への参加の自由と、参加とりやめの自由について

この治験に参加するかどうかは自由です。あなたの意思を大切にしますので、以下の説明を踏まえて自由な判断で決めていただきます。担当医師に遠慮される必要はまったくありません。たとえ治験に参加されなくても、あなたに対する治療には最善をつくしますので、今後の治療や看護に不都合が起きたり、不利益を受けたりすることはありません。

また、いったん治験に参加することに同意していただいた後でも、理由によらず、いつでも治験への参加をやめることができますし、その理由を担当医師に説明する必要もありません。またそれによって不利益を受けることもありません。その場合、速やかに他の適切な治療や看護を行います。なお、治験薬を服用した後に治験への参加をやめられた場合には、あなたの健康管理のために、その時点で適切な検査を受けていただき、医学的に問題のないことを確認させていただきます。

4. プライバシーについて

- (1) この治験から得られた成績は厚生労働省に医薬品として承認を受けるための資料とするため、薬を開発している製薬会社に文書で報告されますが、名前などの個人的な情報は一切記載されませんので、プライバシーは完全に守られます。また、この治験では、担当医師に加え、院外の専門医からなる委員会が逆流性食道炎ぎゃくりゅうせいしよくどうえんの病態の程度を内視鏡画像を使って判定します。このため、あなたの内視鏡画像はこの薬を開発している製薬会社を通じて、院外の専門医の委員会に提出されます。検査機器の状態や仕様によっては、あなたの名前が内視鏡画像に印字される場合がありますが、製薬会社や院外の専門医の委員会においては、内視鏡画像は厳重に管理され、あなたの名前が外に漏れることはありません。
- (2) 医療機関での治験に関する記録や製薬会社に提出された報告書が正しいかどうかを確認するため、製薬会社の担当者、治験審査委員会、厚生労働省などの国内外の規制当局の職員が、カルテや検査結果などを直接みて調べることがあります。しかし、このような場合でも、これらの関係者には秘密を漏らしてはならないという守秘義務が法律で課せられており、プライバシーに係わる情報が外に漏れることはありません。ただし、もし、あなたが当院以外の医療機関においてもこの治験に参加されたと疑われたり、判明したりした場合には、あなたの健康に悪影響を及ぼすことも考えられますので、当院以外の医療機関に対して、あなたの氏名などを照会のうえ、製薬会社の担当者を通じて追跡調査（安全性確保のため必要な情報の収集）をさせていただくことがあります。なお、あなたがこの説明文書の最後の頁にある同意書に署名または記名捺印されますと、このような調査・報告をご承諾いただいたこととなります。



また、治験途中で治験への参加をやめられた場合でも、それまでに得られた成績は製薬会社に文書で報告され、カルテや検査結果などの調査は行われます。

(3) この治験期間中に採取された血液および尿は、臨床検査の測定などに使用されます。測定で残ったこれらの検体は再測定の必要がなくなるまでの期間保存されます。その後必要がなくなれば廃棄され、他の目的に使用されることはありません。

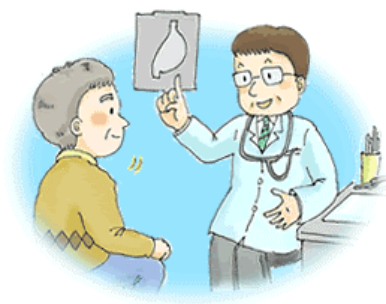
(4) この治験の参加に同意をいただいた方に「ファーマコゲノミクス検討」について任意で同意していただきます。「ファーマコゲノミクス検討」とは、TAK-438 の効果や副作用と遺伝子との関係について、将来、遺伝子を検査・解析することを目的として、血液を採取し、保存することです。保存される遺伝子検査・解析用検体は、あなたのプライバシーを守るために匿名化^{とくめいか}されます。また、TAK-438 の効果や副作用と遺伝子の関係を調べる以外には一切使用しません。遺伝子検査・解析を行った場合でも行わなかった場合でも、保存検体は 20 年経過後にあなたの個人情報を保護した状態で廃棄されます。

なお、「ファーマコゲノミクス検討」についての同意は必須ではありません。詳細は、「TAK-438 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」にて説明いたします。

5. この治験の目的と方法について

(1) この治験の目的

TAK-438 の 20 mg で治癒された逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}の患者さんが維持療法^{いじりようほう}として TAK-438 の 10 mg または 20 mg を 24 週間服用したときの有効性と安全性について、AG-1749（商品名：タケプロン[®]）の 15 mg と比べるために行うものです。



(2) 参加いただける方の条件

治療期（8～9 ページ参照）に参加していただける方は、以下のすべての条件を満たす患者さんです。

- 1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある方
- 2) この治験への参加を希望し、文書により同意いただける方
- 3) 治験薬を服用する前の内視鏡検査で逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}と診断された方
- 4) 入院をされていない（検査目的での入院の場合は参加可能です）、年齢が 20 歳以上の方
- 5) 妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性または不妊手術を受けていない女性）の場合、この治験への参加に同意された日から、治験薬を最後に服用してから 4 週後まで、適切な避妊の実施に同意いただける方

維持期（8～9 ページ参照）に参加していただける方は、以下の条件を満たす患者さんです。

- 6) 治療期 2 週、4 週または 8 週後の内視鏡検査で、^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}逆流性食道炎の治癒がみられた方

ただし、以下のいずれか一つにでもあてはまる方は参加いただけません。

- 1) 治験開始までの過去 84 日以内に、他の治験に参加された方
- 2) 過去に TAK-438 を服用されたことがある方
- 3) 治験開始までの過去 84 日以内に、この治験に参加するための内視鏡検査の結果で^{ぎゃくりゅうせいしよくどうえん}逆流性食道炎と診断されなかった方
- 4) 当院に勤めている、または家族が当院に勤めている方
- 5) 治験開始までの過去 90 日以内に、400 mL 以上の献血をされた方
- 6) 現在、^{しよくどうきょうさくしやう}食道狭窄症などの食道に関係する他の病気を合併されている、または食道への放射線療法などを受けられた方
- 7) 胃、十二指腸や食道に関係する手術を受けたことがある方
- 8) 治験開始までの過去 30 日以内に、^{いかいよう}胃潰瘍、^{じゅうにしちやうかいよう}十二指腸潰瘍、急性上部消化管出血にかかっていた、または合併されている方
- 9) 胃酸を過剰に^{ぶんびつ}分泌する病気にかかっていた、または合併されている方
- 10) TAK-438 の成分またはプロトンポンプ阻害薬に対して過敏症またはアレルギー症状を経験されたことがある方
- 11) 治験開始までの過去 1 年以内に、薬物濫用またはアルコール依存症にかかっていた、または合併されている方
- 12) プロトンポンプ阻害薬（タケプロン®、オメプラール®、パリエット®、ネキシウム®など）、H₂ ブロッカー（ガスター®、ザンタック®、アルタット®、アシノン®など）、制酸剤などの消化器系の薬剤、ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）除菌のための薬剤、その他の治験中に用いることができない薬剤が必要な方
- 13) 妊婦または授乳婦である女性、または治験開始から治験終了後 4 週以内に妊娠を希望される、または卵子を提供する予定がある女性
- 14) 中枢系・心臓・肺・肝臓・腎臓・代謝性・消化器系・泌尿器系・内分泌系・血液の重い病気を合併されている方
- 15) 治験期間中に入院を伴う手術が必要な方
- 16) 治験開始までの過去 5 年以内に悪性腫瘍にかかっていた、あるいは悪性腫瘍を合併されている方。ただし、皮膚の^{きていさいぼうがん}基底細胞癌、子宮頸部の^{しきゅうけいぶ}上皮内癌、^{じやうひないがん}を完治された方は参加していただけます。
- 17) エイズ（HIV ウイルスキャリアの方も該当します）や肝炎（ウイルス性肝炎キャリアの方も該当します）を合併されている方

18) 治験薬を服用する前の臨床検査で、次のいずれかに該当された方

- ・クレアチニン値が 2 mg/dL を超える
- ・ALT または AST が基準値の上限の 2.5 倍を超える
- ・総ビリルビン値が基準値の上限の 2 倍を超える

診察や検査の結果、条件にあわないことが判明した場合には、本治験を中止させていただきます。

(3) 治験の方法

1) 治験薬の服用

この治験に参加いただきますと、まずは TAK-438 の 20 mg での治療を受けていただきます(治療期)。治療期の服用 2 週間後、4 週間または 8 週間後の内視鏡検査で逆流性食道炎しよくどうえんの治癒がみられた方は、治癒がみられた時点で、維持療法いじりようほうとして以下の 3 つのグループに分かれていただきます(維持期)。どのグループになるかは 3 分の 1 の確率であり、あなたにも、担当医師や治験スタッフにもわからないようになっています。この方法は、二重盲検法にじゅうもうけんほうと呼ばれ、薬の有効性や安全性を客観的に調べる最もよい方法とされており、世界的に広く用いられています。

- ・TAK-438 10 mg グループ
- ・TAK-438 20 mg グループ
- ・AG-1749 15 mg グループ

この治験では、薬の形によってどのグループの薬を服用しているのか分からなくするために、次のように、「TAK-438 錠」、「TAK-438 プラセボ錠*」、「AG-1749 カプセル」、「AG-1749 プラセボカプセル**」を組み合わせで服用していただきます。

治療の期間(治療期)

グループ名	TAK-438 20 mg 錠
TAK-438 20 mg	1 錠

にじゅうもうけんほう

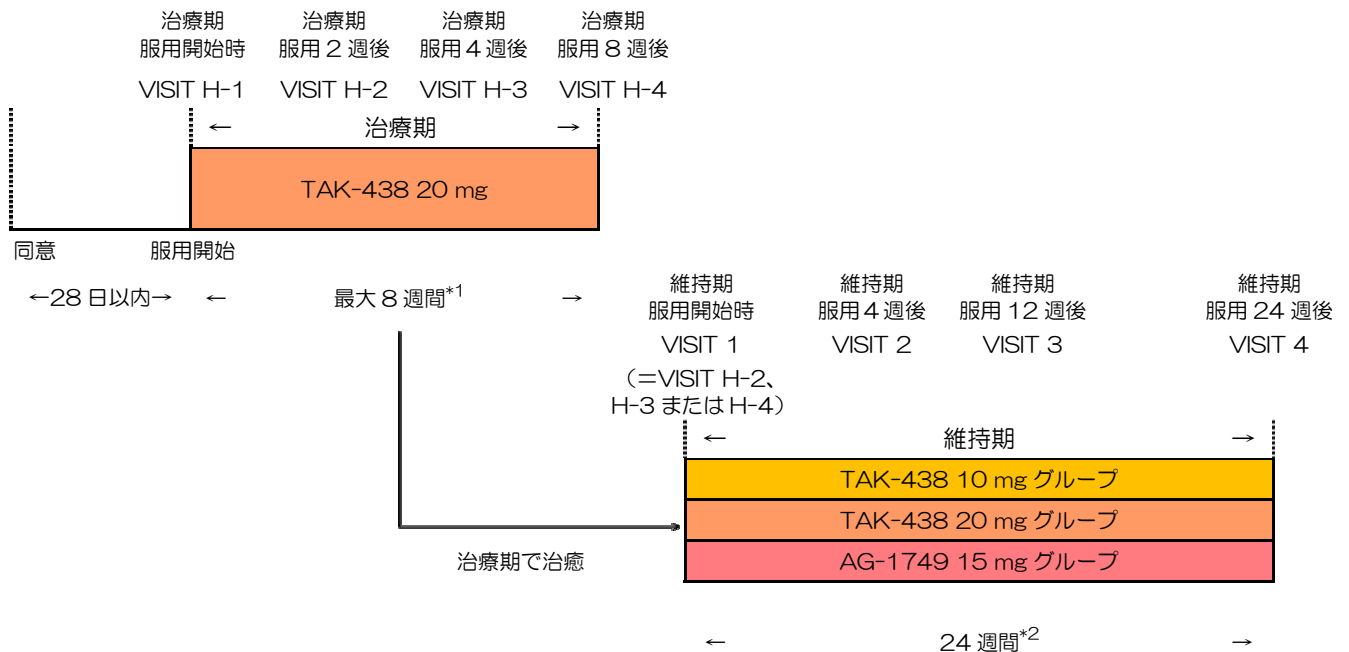
二重盲検法の期間(維持期：治療期で治癒がみられた方のみ)

グループ名	TAK-438 錠	TAK-438 プラセボ錠*	AG-1749 カプセル	AG-1749 プラセボカプセル**
TAK-438 10 mg	1 錠	なし	なし	1 カプセル
TAK-438 20 mg	1 錠	なし	なし	1 カプセル
AG-1749 15 mg	なし	1 錠	1 カプセル	なし

なお、二重盲検法にじゅうもうけんほうの維持期 24 週間の治療では、すでに医療現場で広く使用されている薬である AG-1749 を服用していただくグループと比べることで、TAK-438 の有効性と安全性を適切に評価することができます。

- * 「TAK-438 プラセボ錠」とは、外見上は「TAK-438 錠」と同じに見えますが、薬の成分が含まれてない錠剤です。
- ** 「AG-1749 プラセボカプセル」とは、外見上は「AG-1749 カプセル」と同じに見えますが、薬の成分が含まれていないカプセルです。

治験デザインの概略図を図 2 に示しました。



- *1 服用 2 週後、4 週後または 8 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒がみられた場合には、その時点で維持期に移行します。服用 8 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒がみられなかった場合には、その時点で治験を終了します。
- *2 維持期の内視鏡検査で逆流性食道炎の再発がみられた場合には、その時点で治験を終了します。

図 2 治験デザインの概略図

治験薬を服用いただく期間は、治療期では 2、4 または 8 週間です。維持期ではいずれのグループでも 24 週間です。ただし、維持期の内視鏡検査で逆流性食道炎の再発がみられた場合には、その時点で治験を終了させていただきます。

治療期では、治験薬は 1 日 1 回朝食後に 1 錠を服用していただきます。ただし、服用 2 週後、4 週後、8 週後の来院日は、空腹時での血液検査があるため、朝食を摂らずに治験薬を服用せず来院してください。服用開始日、服用 2 週後、4 週後の来院日は、その日の診察が終わった後、治験薬を服用していただきます。

治療期の内視鏡検査で治癒がみられた場合には、その日の診察が終わった後から維持期の治験薬（1 錠と 1 カプセル）を服用していただきます。また、その翌日以降は 1 日 1 回朝食後に治験薬（1 錠と 1 カプセル）を服用していただきます。維持期服用 4 週後、12 週後、24 週後の来院日は、空腹時での血液検査があるため、朝食を摂らずに来院してください。

なお、来院日以外で朝食を摂らない日は、朝食を摂られた日とほぼ同じ時刻に治験薬を服用してください。

治験薬シートの見本を図 3 に示しました。

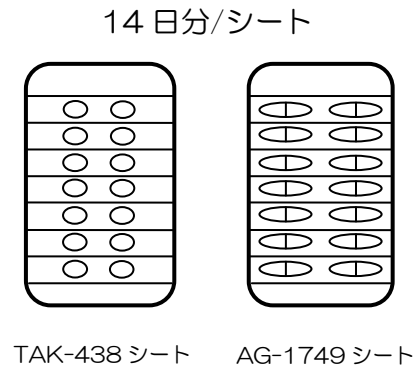


図 3 治験薬シートの見本

2) 検査スケジュール

この治験では、表 1 に示すスケジュールに従って、治療期は服用開始時（服用開始当日）、服用 2 週後、4 週後（服用 2 週後に治癒がみられなかった方のみ）、8 週後（服用 4 週後に治癒がみられなかった方のみ）に計 2～4 回来院いただき、薬の効果と安全性を調べるための診察、臨床検査、内視鏡検査などの検査を受けていただきます。服用前の 28 日以内に「5. この治験の目的と方法について」の「（2）参加いただける方の条件」の 18）について問題ないことを確認できる臨床検査結果がある場合は、その結果を用いて上記の条件に該当しないことを確認させていただいてから、服用前の臨床検査を受けていただきます。確認できる臨床検査結果がない場合は、服用前の臨床検査を実施し、その結果を確認させていただいてから臨床検査以外の項目を実施しますので、日を改めて来院いただくこともあります。なお、最初に受けていただく診察、臨床検査、内視鏡検査などの検査の結果によっては、治験に参加できない場合もありますのでご了承ください。また、この治験は、^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}逆流性食道炎の重症度ごとに参加いただく人数が決まっておりますので、あなたの重症度によってはこの治験に参加いただけない場合がありますので、ご了承ください。

治療期の服用 2 週、4 週または 8 週後で^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}逆流性食道炎の治癒がみられた方のみが維持期に移行いただき、表 2 に示すスケジュールに従って、維持期の服用 4 週後、12 週後、24 週後に来院いただく予定です。ただし、維持期の内視鏡検査で^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}逆流性食道炎の再発がみられた方は、その時点で治験を終了させていただきます。

臨床検査では、空腹状態での血液を 1 回あたり約 13 mL 採取させていただきます。また、CYP2C19 遺伝子型検査では、臨床検査とは別に血液を約 2 mL 採取させていただきます。臨床検査が予定されている日には、食事を摂らずに来院してください。食事をした後に来院された場合には、改めて来院いただくことがありますので、ご了承

承ください。なお、検査結果に問題があった場合など、担当医師が必要と判断した場合には、追加で検査をさせていただくことがありますのでご了承ください。

また、別途「TAK-438 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」に同意いただいた方のみ、原則として、治療期の服用 2 週後に血液を約 5 mL 採取させていただきます。

表 1 治験のスケジュール（治療期）

時期／項目	治療期 ^{*1}				
	服用 開始時	2 週	4 週	8 週	治験を 中止した時
同意	○				
①診察・問診	○	○	○	○	○
②心電図	○	○ ^{*2}	○ ^{*2}	○	○
③採血・採尿					
i) 臨床検査	○ ^{*3}	○	○	○	○
ii) 抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体価	○				
iii) 血清ガストリン検査 ペプシノゲン I・II 検査	○	○	○	○	○
v) ファーマコゲノミクス検討の ための採血		○ ^{*4}			○ ^{*4}
vi) 妊娠検査 ^{*5}	○	○	○	○	○
④内視鏡検査	○	○	○	○	○
⑤胃粘膜組織検査	○	○ ^{*2}	○ ^{*2}	○	○
採血量の目安(mL) 合計：52 mL (57 mL) ^{*6}	13	13 (18) ^{*6}	13	13	13 (18) ^{*6}

- *1 治療期の服用 2 週後、4 週後または 8 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒がみられた場合には、その時点で維持期に移行します。
- *2 その日の内視鏡検査で治癒が確認された場合のみ実施します。
- *3 服用前の 28 日以内に「5. この治験の目的と方法について」の「(2) 参加いただける方の条件」の 18) に該当しないことを確認できる臨床検査結果がある場合は、その結果を用いて上記の条件に該当しないことを確認させていただいてから、服用前の臨床検査を受けていただきます。確認できる臨床検査結果がない場合は、服用前の臨床検査を実施し、その結果を確認させていただいてから臨床検査以外の項目を実施します。
- *4 「TAK-438 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」に同意された方のみ、原則として治験薬の服用 2 週後に実施します。ただし、治験薬の服用 2 週後に実施できない場合には、服用開始後～治療期を終了するまでの間に実施します。なお、採血量の目安は 5 mL です。
- *5 妊娠の可能性のある女性のみ実施します。
- *6 ファーマコゲノミクス検討のための採血を実施した場合の採血量の目安です。

表 2 試験のスケジュール（維持期）

時期/項目	維持期*1				
	服用 開始時	4 週	12 週	24 週	再発した時/ 試験を 中止した時
①診察・問診		○	○	○	○
②心電図			○	○	○
③採血・採尿					
i) 臨床検査		○	○	○	○
iii) 血清ガストリン検査 ペプシノゲン I・II 検査		○	○	○	○
iv) CYP2C19 遺伝子型検査		○*2			○*2
vi) 妊娠検査*3		○	○	○	○
④内視鏡検査*4			○	○	○
⑤胃粘膜組織検査				○	○
採血量の目安(mL) 合計：41 mL	—	15	13	13	13

*1 内視鏡検査で再発がみられた場合には、その時点で試験を終了します。

*2 原則として維持期の服用 4 週後に実施します。ただし、維持期の服用 4 週後に実施できない場合には、維持期の服用開始後～維持期を終了するまでの間に実施します。なお、採血量の目安は 2 mL です。

*3 妊娠の可能性のある女性のみ実施します。

*4 定められた時点以外でも、再発が疑われる場合には随時、検査を行わせていただくことがあります。

① 診察・問診について

試験薬の服用状況の確認、有害事象*や併用した他の薬の調査、血圧・脈拍・体温の測定などを行います。

*「有害事象」とは、薬を服用された患者さんにみられた自覚症状や他覚所見などで、薬との関連がないものも含まれます。



② 心電図

安静時の 12 誘導心電図を測定します。

③ 採血・採尿

i) 臨床検査

表 3 に示す項目について、検査を実施します。

表 3 臨床検査項目

一般血液検査：	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
血液生化学検査：	ALT(GPT)、ALP、AST(GOT)、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、LDH、CK(CPK)、アルブミン、総蛋白、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、トリグリセライド、グルコース、K、Na、Mg、Ca、無機リン、Cl、血清鉄、ビタミンB ₁₂
尿検査：	蛋白（定性）、糖（定性）
妊娠検査：	尿中hCG（妊娠の可能性のある女性のみ）

ii) 抗 *H. pylori* IgG 抗体価

ぎゃくりゅうせいしよくどうえん

逆流性食道炎の発症に影響を及ぼす可能性があるとして指摘されているヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) と呼ばれる菌の感染に関する情報を得るために血清中の抗体を検査します。



ヘリコバクター・ピロリ

iii) 血清ガストリン検査、ペプシノゲン I・II 検査

治験薬の服用により血清中のガストリン、ペプシノゲン I・II の濃度が上昇することが予想されるために、その程度を測定します。

iv) CYP2C19 遺伝子型検査

AG-1749 の代謝には、主に肝臓にある CYP2C19 という酵素が関与しています。この酵素の働きが人によって遺伝的に異なるために、AG-1749 の代謝が速い人と遅い人がいます。そのため、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる効果や副作用の起こり方が変わる場合があります。なお、日本で行われた健康な成人男性を対象とした TAK-438 の第 I 相試験の結果から、TAK-438 の代謝には、個人の CYP2C19 の遺伝的な違いは影響しないと考えられています。

CYP2C19 遺伝子型検査は、維持期の服用 4 週後に約 2 mL の採血を行い、CYP2C19 の遺伝子型を調べます。また、あなたが希望される場合には、検査結果をお知らせしますので、この説明文書の最後の頁にある同意書に、遺伝子型の結果の通知希望の有無を記入してください。

CYP2C19 遺伝子型検査では、この代謝酵素以外の遺伝子情報については一切調べません。結果については治験の成績としてのみ使用し、他の目的には一切使用しません。あなたの遺伝子情報は厳重に保護されます。

なお、CYP2C19 遺伝子型検査には、別の同意・説明文書で説明する「ファーマコゲノミクスの検討」の遺伝子検査は含まれません。

④内視鏡検査

ぎゃくりゅうせいしよくどうえん

逆流性食道炎の診断、治癒の具合または再発していない

かを評価するために、この治験では内視鏡検査（胃カメラ）

を定期的に行います。治療期では服用開始時、服用 2 週後、

4 週後、8 週後に内視鏡検査を予定しています。服用開始

時、服用 2 週後の内視鏡検査はすべての患者さんで行いますが、服用 4 週後の内視

鏡検査は服用 2 週後に治癒が確認されなかった場合にのみ、服用 8 週後の内視鏡検査

は服用 4 週後に治癒が確認されなかった場合にのみ、それぞれ行います。

なお、服用開始時の内視鏡検査結果として、同意前に実施した内視鏡検査の結果を利用させていただくことがあります。

維持期では、維持期の服用 12 週後、24 週後に内視鏡検査を予定しています。また、定められた時点以外でも、自覚症状や他覚症状などから再発が疑われる場合には随時、内視鏡検査を行わせていただくことがありますのでご了承ください。



⑤胃粘膜組織検査

いねんまくそしきけんさ

しんけいないぶんびつさいぼう

胃の粘膜組織にある神経内分泌細胞に治験薬が影響しているかを評価するため、治療期の服用開始時、治療期終了時および維持期終了時の内視鏡検査時に胃の粘膜組織を少し採取させていただきます。

3) 参加していただく予定の患者さん

この治験は全国の約 60 の医療機関で行われ、維持期には約 600 名の患者さんに参加いただく予定です。

6. 予期される効果および副作用などの不利益について

これまでの非臨床試験での成績と治験の結果から、期待される効果と予測される副作用は以下のとおりです。

【TAK-438 の期待される効果】

日本や海外（英国）で行われた健康な成人男性を対象とした第Ⅰ相試験の結果、TAK-438 には胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる効果があることが確認されました。なお、第Ⅰ相試験の結果から、胃酸の分泌^{ぶんびつ}をおさえる効果は、TAK-438 の 5 mg は AG-1749 の 30 mg よりも弱く、TAK-438 の 10 mg は AG-1749 の 30 mg と同じくらいで、TAK-438 の 20 mg および 40 mg は AG-1749 の 30 mg よりも強いことが確認されました。

日本で行われた逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん} 732 名の患者さんを対象とした第Ⅱ相試験（8週間服用）の成績では、TAK-438 の 10 mg と 20 mg のいずれも、AG-1749 の 30 mg と同じくらいの有効性と安全性が示されています。

海外の逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん} が治癒された患者さんに、プラセボと AG-1749 の 15 mg または 30 mg を服用^{いじりようほう}いただいた維持療法^{いじりようほう}の試験では、1 年間に再発された患者さんの割合は、プラセボでは 76%でしたが、AG-1749 では 10~21%でした。また、国内の逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん} が治癒された患者さんに、AG-1749 の 15 mg または 30 mg を 6 カ月間服用^{いじりようほう}いただいた維持療法^{いじりようほう}の試験では、再発された患者さんの割合は、それぞれ 30.4%と 13.6% でした。

今回の逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん} の維持療法^{いじりようほう}の治験でも、TAK-438 の 10 mg または 20 mg は AG-1749 の 15 mg に匹敵する（劣ることのない）有効性を示すことが期待されます。

【予測される副作用】

《TAK-438 のこれまでに得られた動物試験および治験での結果》

（１）動物試験での結果

動物試験の結果では、イヌ、ラット、マウスにおいてALT*¹の上昇や胃の細胞の壊死^{えし}（胃の細胞が死んでしまうこと）などが観察されましたが、薬の投与を中止して 4 週間後には、胃筋層^{いきんそう}*²の変性をのぞく胃の組織の変化およびALTの上昇はすべて回復しました。なお、これらは今回の治験で服用していただく可能性のある最高服用量（20 mg）の約 5.6 倍にあたる血漿^{けっしょう}中の薬物濃度（AUC*³）を示す用量で観察されたものです。後述のとおり、逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん} の患者さんを対象とした第Ⅱ相試験でTAK-438 を最高服用量 40 mg まで 8 週間服用いただきましたが、安全性に大きな問題はみられておらず、今回の治験で服用していただく用量ではあなたにとって安全性上の大きな問題はないと考えられています。

また、ラットやマウスにTAK-438 を 2 年間投与した試験では、ラットで胃、肝臓、大脳および脊髄^{せきすい}に腫瘍^{しゅよう}が認められ、マウスで胃および肝臓^{しゅよう}に腫瘍が認められました。ラットとマ

ウスの胃で認められた腫瘍^{しゅよう}の多くは高ガストリン血症^{かんやくぶつたいしゃこうそゆうどう}*4 によるものであること、ラットとマウスの肝臓で認められた腫瘍^{しゅよう}の多くは肝薬物代謝酵素誘導^{かんやくぶつたいしゃこうそゆうどう}*5 によるものであることから、これらの腫瘍^{しゅよう}はラットやマウスだけで起こるものと考えられています。なお、ラットの大脳および脊髄^{せきすい}で認められた腫瘍^{しゅよう}はTAK-438 によらないものであると考えられています。さらに、TAK-438 が原因である可能性のあるマウスの胃で認められたその他の腫瘍^{しゅよう}およびラットの肝臓で認められたその他の腫瘍^{しゅよう}は、今回の治験で服用していただく可能性のある最高服用量（20 mg）の少なくとも57 倍以上にあたる血漿^{けっしょう}中の薬物濃度（AUC*³）を示す用量の少数例にのみ観察されたものであり、今回の治験で服用いただく用量では、ヒトでこのような腫瘍^{しゅよう}が発生することを示すものではないと考えられます。以上のことから、今回の治験で服用いただく用量では、あなたにとって安全性上の大きな問題はないと考えられています。

- *1 「ALT」とは、肝機能^{かんきのう}の指標となる酵素のことで、肝臓が障害を受けると値が上昇します。TAK-438 と同じP-CABに分類される類薬では、服用によりALTが上昇する傾向が臨床試験で認められましたが、TAK-438 の臨床試験ではこれまで、服用によりALTが上昇する傾向は認められていません。
- *2 「胃筋層^{いきんそう}」とは、胃壁を構成する層のひとつで、胃を動かす筋肉の層のことです。
- *3 「AUC」とは、体の中に入った薬物の量を表す指標です。
- *4 「高ガストリン血症」とは、血清中のガストリンの濃度が高くなった状態であり、ラットやマウスの胃の腫瘍^{しゅよう}の原因と考えられています。AG-1749 などのプロトンポンプ阻害薬を服用した場合でも血清中のガストリンの濃度が高くなることが知られていますが、プロトンポンプ阻害薬の使用によりヒトで胃の腫瘍^{しゅよう}の発現が多くなるという報告は今までのところありません。
- *5 「肝薬物代謝酵素誘導^{かんやくぶつたいしゃこうそゆうどう}」とは、肝臓で薬物を処理する酵素というたんぱく質が多くなっている状態です。この状態による腫瘍^{しゅよう}の発現は、一般にラットやマウスだけで起こるものと考えられています。さらに、TAK-438 では、ヒトの肝臓の細胞を使った試験で、薬物を処理する酵素が多くなる可能性がヒトでは低いことが確認されています。

（2）治験での結果

1）健康な成人男性を対象とした第Ⅰ相単回服用試験（国内）

108名の健康な成人男性を対象にTAK-438の1 mg から120 mg またはプラセボを1 回あるいは2 回（服用期間をあけて、1 回は朝食を食べた後に、もう1 回は朝食を食べないで服用）服用していただいた治験においては、いずれの用量でも有害事象は発現しませんでした。

2）健康な成人男性を対象とした第Ⅰ相反復服用試験（国内）

60名の健康な成人男性を対象にTAK-438の10 mg から40 mg またはプラセボを1 日1 回7 日間反復服用していただいた治験においては、表4 に示した有害事象が報告されました。このうち、副作用はプラセボで好中球^{こうちゅうきゅう}数増加1 名、TAK-438 の30 mg で好酸球^{こうさんきゅう}数増加1 名でした。また、服用量が増えるにしたがって有害事象が多くなるということはありませんでした。

表 4 国内第 I 相反復服用試験での有害事象

単位：名

有害事象	プラセボ 15 名	10 mg 9 名	15 mg 9 名	20 mg 9 名	30 mg 9 名	40 mg 9 名
＜自覚症状・他覚所見＞ インフルエンザ 鼻咽頭炎 咽頭炎 転倒・転落				1	1	1
＜臨床検査＞ 血中トリグリセリド増加 血中尿酸増加 好酸球数増加 好中球数増加 白血球数減少	1 1		1 1		1	

3) 健康な成人男性を対象とした第 I 相単回服用試験（海外）

63 名の健康な成人男性を対象に TAK-438 の 1 mg から 40 mg またはプラセボを 1 日 1 回服用していただいた治験においては、表 5 に示した有害事象が報告されました。このうち、副作用は TAK-438 の 10 mg で頭痛 1 名、30 mg で腹痛・下痢 1 名（同一の方）でした。また、服用量が増えるにしたがって有害事象が多くなるということはありませんでした。

表 5 海外第 I 相単回服用試験での有害事象

単位：名

有害事象	プラセボ 21 名	1 mg 6 名	5 mg 6 名	10 mg 6 名	15 mg 6 名	20 mg 6 名	30 mg 6 名	40 mg 6 名
＜自覚症状・他覚所見＞ 腹痛 下痢 歯痛 浮動性めまい 頭痛 鼻出血 鼻部不快感 鼻漏（鼻水がでる） 紅斑（赤くなる） 皮膚乾燥							1 1	
	1	1		1	1			
	1							
	1							
		1		1				
				1				

4) 健康な成人男性を対象とした第 I 相反復服用試験（海外）

48 名の健康な成人男性を対象に TAK-438 の 10 mg から 40 mg またはプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復服用していただいた治験においては、表 6 に示した有害事象が報告されました。このうち副作用は、プラセボで上腹部痛^{しょうふくぶつう}1 名、頭痛 1 名、口腔咽頭痛・咳嗽^{こうくういんとうつう がいそう}（せき）・鼻閉^{びへい}（鼻がつまる）1 名（同一の方）、TAK-438 の 10 mg で上腹部痛^{しょうふくぶつう}2 名、頭痛 1 名、20 mg で頭痛 2 名、30 mg で口腔咽頭痛^{こうくういんとうつう}1 名でした。また、服用量が増えるにしたがって有害事象が多くなるということはありませんでした。

表 6 海外第 I 相反復服用試験での有害事象

単位：名

有害事象	プラセボ 12 名	10 mg 9 名	20 mg 9 名	30 mg 9 名	40 mg 9 名
<自覚症状・他覚所見>					
上腹部痛	1	2			
歯痛				1	
鼻咽頭炎			1		
口腔ヘルペス				1	
頸部痛（首の痛み）				1	
頭痛	1	1	2		
口腔咽頭痛（のどの痛み）	1			1	
<small>がいそう</small> 咳嗽（せき）	1				
<small>びへい</small> 鼻閉（鼻がつまる）	1				
接触性皮膚炎	1				

5) 健康な成人を対象とした食事および性別の影響をみる第 I 相試験（海外）

24 名（男性 12 名、女性 12 名）の健康な成人の方を対象に TAK-438 の 20 mg を 2 回（服用期間をあけて、1 回は朝食を食べた後に、もう 1 回は朝食を食べないで服用）服用していただいた治験においては、表 7 に示した有害事象が治験期間中に報告されました。報告された有害事象のうち、副作用はありませんでした。なお、治験終了後に医学的に重要な有害事象として「自然流産」（1 名）が報告されましたが、治験薬との関連は否定されました。

表 7 海外第 I 相の食事および性別の影響をみる試験での有害事象

単位：名

有害事象	TAK-438					
	食後に服用			食事を食べないで服用		
	男性 12 名	女性 12 名	合計 24 名	男性 12 名	女性 12 名	合計 24 名
<自覚症状・他覚所見>						
浮動性めまい	1		1		1	1
<small>さくかんかく</small> 錯感覚（しびれ）				1		1
鼻部不快感					1	1
発疹		1	1			

6) 健康な成人男性を対象とした他の薬との併用の影響をみる第 I 相試験（国内）

64 名の健康な成人男性を対象に TAK-438 の 40 mg と低用量アスピリン*または非ステロイド性抗炎症薬**を併用して服用していただいた治験においては、表 8 に示した有害事象が治験期間中に報告されました。報告された有害事象のうち、副作用はありませんでした。

また、TAK-438 の薬物動態***について、これらの薬との併用による影響はほとんどみられませんでした。

- * 「低用量アスピリン」とは、主に血液をサラサラにする目的で用いられるお薬です。
- ** 「非ステロイド性抗炎症薬」とは、主に痛み止めとして用いられるお薬です（ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、メロキシカムなど）。
- *** 「薬物動態」とは、薬が体内に入ってからどのように変化し、排泄されるかを表します。

表 8 国内第Ⅰ相の他の薬との併用の影響をみる試験での有害事象

単位：名

有害事象	アスピリン との併用 16 名	ロキソプロフェン ナトリウム との併用 16 名	ジクロフェナ クナトリウム との併用 16 名	メロキシカム との併用 16 名
＜自覚症状・他覚所見＞ 咽頭炎 扁桃炎 鼻出血	1	1	1	
＜臨床検査＞ 血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加 アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加		2	1	

7) 健康な成人男性を対象とした他の薬との併用の影響をみる第Ⅰ相試験（海外）

16 名の健康な成人男性を対象に TAK-438 の 40 mg とクラリスロマイシン*を併用して服用していただいた治験においては、表 9 に示した有害事象が治験期間中に報告されました。このうち、副作用は TAK-438 のみを服用した期間での下痢 1 名、クラリスロマイシンのみを服用した期間での下痢 1 名（TAK-438 のみを服用した期間での下痢 1 名と同一の方）、腹痛 1 名、低血糖症 1 名、TAK-438 とクラリスロマイシンを併用した期間での頭痛 1 名でした。TAK-438 とクラリスロマイシンの併用によって有害事象が多くなるということではなく、安全性に問題はないと考えられました。

また、^{けっしょう}血漿中の TAK-438 の最高濃度は、TAK-438 のみを服用したときに比べて、クラリスロマイシンとの併用によって 1.4～1.6 倍に増加しました。クラリスロマイシンには肝臓にある CYP3A4 という酵素の働きを妨げる作用があり、TAK-438 の代謝には主に CYP3A4 が関与しているためと考えられました。

* 「クラリスロマイシン」とは、抗生物質のひとつで、細菌の増殖を抑える効果があるお薬です。

表 9 海外第 I 相の他の薬との併用の影響をみる試験での有害事象

単位：名

有害事象	TAK-438のみ を服用した期間 16 名	クラリスロマイ シンのみを服用 した期間 16 名	TAK-438 と クラリスロマイシ ンを併用した期間 16 名	合計 16 名
<自覚症状・他覚所見>				
下痢	1	1		1
腹痛		1		1
低血糖症		1		1
失神寸前の状態	1			1
頭痛		1	1	2
高血圧			2	2

8) 逆流性食道炎ぎゃくりゅうせいしょくどうえんの患者さんを対象とした第 II 相試験（国内）

逆流性食道炎ぎゃくりゅうせいしょくどうえんの患者さんを対象に、TAK-438 の治験（5 mg、10 mg、20 mg、40 mg のいずれかまたは AG-1749 30 mg を 1 日 1 回、8 週間服用）が実施され、732 名の患者さんに参加いただきました。その結果、主な有害事象の発現頻度は表 10 に示す割合でした。TAK-438 の有害事象の発現頻度は、現在承認されている AG-1749 に比べてほとんど変わらない結果で、そのほとんどの程度は軽度でした。また、TAK-438 の服用量が増えるにしたがって「下痢」が若干多くなる傾向がありましたが、その他は服用量が増えるにしたがって多くなるものはなく、安全性に大きな問題はないと考えられました。

表 10 国内第 II 相試験での有害事象（2%以上の患者さんにみられたもの）

単位：名

有害事象	5 mg 148 名	10 mg 145 名	20 mg 154 名	40 mg 145 名	AG-1749 139 名
<自覚症状・他覚所見>					
下痢	2 (1.4%)	4 (2.8%)	4 (2.6%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
便秘		2 (1.4%)	5 (3.2%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
上腹部痛	2 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (0.6%)		3 (2.2%)
季節性アレルギー	2 (1.4%)		2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.2%)
鼻咽頭炎	12 (8.1%)	15 (10.3%)	15 (9.7%)	12 (8.3%)	14 (10.1%)
咽頭炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (1.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
胃腸炎		3 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)
上気道の炎症	1 (0.7%)	3 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)
<臨床検査>					
血中トリグリセリド増加	4 (2.7%)	3 (2.1%)	4 (2.6%)	3 (2.1%)	3 (2.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.0%)		3 (1.9%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
好酸球数増加	1 (0.7%)	4 (2.8%)	1 (0.6%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)
血中尿酸増加	1 (0.7%)	3 (2.1%)		1 (0.7%)	3 (2.2%)
尿中蛋白陽性		3 (2.1%)			

またこの治験では、TAK-438 の服用量が増えるにしたがって、血清中のガストリンの濃度が上昇することが確認されました。上昇の程度は、TAK-438 の 5 mg で AG-1749 の 30 mg と同じくらい、TAK-438 の 10 mg 以上ではそれよりも大きいものでした。

「6. (1) 動物試験での結果」で記載したとおり、現在広く使われている AG-1749 などのプロトンポンプ阻害薬を服用した場合でも血清中のガストリンの濃度が高くなることが知られていますが、プロトンポンプ阻害薬の使用によりヒトで胃の腫瘍^{しゅよう}の発現が多くなるという報告は今までのところありません。

なお、入院を必要とするなどの医学的に重要な有害事象は 7 名で 8 件が報告されましたが、いずれも TAK-438 または AG-1749 との関連性は否定されています。

(3) AG-1749 (商品名：タケプロン[®]) で予測される副作用

逆流性食道炎^{ぎゃくりゅうせいしょくどうえん}などの効能の承認時までの試験では 2,295 例中 349 例(15.2%)に、市販後の調査^ひ(非びらん性胃食道逆流症^{せいしよくどうぎゃくりゅうしょう}*は除きます)では 6,543 例中 141 例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められています。

上記の調査あるいは自発報告などで認められた重大な副作用として、以下のものが認められています。

- * 「非びらん性胃食道逆流症^{ひ せいしよくどうぎゃくりゅうしょう}」とは、食道の炎症や傷などはないが、胸やけなどの症状だけが起こっている病気です。

重大な副作用

- アナフィラキシー反応〔全身発疹^{ぜんしんほっしん}、顔面浮腫^{がんめんふしゅ}（むくみ）、呼吸困難^{こきゅうこんなん}など〕、ショック（0.1%未満）
- 汎血球減少^{はんけつきゅう}¹、無顆粒球症^{むかりゅうきゅうしょう}²、溶血性貧血^{ようけつせい}³（0.1%未満）、顆粒球減少、血小板減少、貧血（0.1～5%未満）
- 黄疸^{おうだん}⁴、AST（GOT）、ALT（GPT）などの上昇を伴う重篤な肝機能障害（0.1%未満）
- 中毒性表皮壊死融解症^{ちゅうどくせいひょうひえしゆうかいしょう}⁵（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群^{ひふねんまくがんしょうこうぐん}⁶（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）

¹ 「汎血球減少^{はんけつきゅう}」とは、赤血球、白血球、血小板のいずれもが減少した状態です。

² 「無顆粒球症^{むかりゅうきゅうしょう}」とは、白血球の一種である顆粒球が極端に減少した状態です。

³ 「溶血性貧血^{ようけつせい}」とは、赤血球の破壊が極端にすすんで貧血となった状態です。

⁴ 「黄疸^{おうだん}」とは、胆汁に含まれるビリルビンが血中に増加した状態です。

⁵ 「中毒性表皮壊死融解症^{ちゅうどくせいひょうひえしゆうかいしょう}（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」とは、全身が広範囲にわたり赤くなり、全身の10%以上にやけどのような水ぶくれ、皮ふのはがれ、ただれなどが認められ、高熱（38℃以上）、皮ふや口にできるぶつぶつ、目が赤くなるなどの症状を伴う重症の皮ふ障害です。

⁶ 「皮膚粘膜眼症候群^{ひふねんまくがんしょうこうぐん}（Stevens-Johnson症候群）」とは、高熱（38℃以上）を伴って、発疹・発赤^{ほっしん ほっせき}、やけどのような水ぶくれなどの激しい症状が、比較的短期間に全身の皮ふ、口、目の粘膜にあらわれる病気です。

- 間質性肺炎⁷（0.1%未満）
- 間質性腎炎⁸（頻度不明）

また、重大な副作用以外の副作用は表 11 のとおりです。

表 11 逆流性食道炎などの患者さんで報告された AG-1749 の副作用

	発現率 0.1～5%未満	発現率 0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒（かゆみ）		多形紅斑
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、 γ -GTP の上昇		
血液	好酸球増多		
消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 （コラーゲナス （collagenous コリティス colitis ⁹ 等を含む）
精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
その他	発熱、 総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房、浮腫、倦怠感、 舌・口唇のしびれ感、 四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、 脱力感、関節痛、 低ナトリウム血症、 低マグネシウム血症

7. 健康被害が発生した場合の治療および補償について

あなたがこの治験に参加したことにより、障害または病気など何らかの健康被害が発生した場合には、責任をもって適切な治療にあたります。また、あなたに生じたその他の損失もその内容や程度に応じて、この薬を開発している製薬会社から補償が受けられます。ただし、あなた自身の故意または重大な過失により発生した場合には、補償を受けられないことがあります。そのためにも、心身に何らかの異常を感じた場合には、すぐに担当医師または治験スタッフに申し出てください。

⁷ 「間質性肺炎^{かんしつせいはいえん}」とは、肺の間質と呼ばれる部分に病変をもつ肺炎です。薬剤、放射線照射、ウイルス感染、細菌感染など様々な原因によって起こります。

⁸ 「間質性腎炎^{かんしつせいじんえん}」とは、腎臓の間質と呼ばれる部分に病変をもつ腎疾患です。様々な病気、薬物などの原因によって起こり、症状は多岐にわたる場合や無い場合もあります。突然の発症の際には尿量は正常か減少します。発熱、排尿時の痛み、尿中の膿、腰やわき腹の痛み、発疹がみられることがあります。

⁹ 「コラーゲナス コリティス
collagenous colitis」とは、水のような下痢が長期間続く大腸炎です。腹痛、体重減少、低たんぱく血症（血中のたんぱく質が減少した状態）、血便などがみられることがあります。

8. 他の治療法について

逆流性食道炎などの酸関連疾患の治療や維持療法には、AG-1749 などのプロトンポンプ阻害薬が第一選択薬として日本を含め世界的に広く使われています。逆流性食道炎の治療および維持療法には、プロトンポンプ阻害薬の他に、H₂ブロッカーなどが使われています。

この治験に参加されなくても、このような薬を飲んでいただくなど、あなたに最も良いと考えられる治療法をあなたと相談のうえで決めていきます。

なお、薬で効果がみられない場合や重症な場合などでは、腹腔鏡手術や内視鏡手術などの外科的手術を行うことがあります。あまり一般的ではありません。

表 12 主な逆流性食道炎の治療薬で期待される効果と副作用

	治療薬	効果（長 所）	主な副作用（短 所）
①	プロトンポンプ阻害薬 タケプロン®（AG-1749）、オメプラール®、パリエット®、ネキシウム® など	胃酸の分泌をおさえます。	便秘、下痢、発疹など
②	H ₂ ブロッカー ガスター®、ザンタック®、アルタット®、アシノン® など	胃酸の分泌をおさえます。	便秘、白血球減少など

9. この治験やこの治験薬の新しい情報の連絡と治験の中止

この治験薬について、有効性や安全性に関する新しい情報が得られることがあります。このような新しい情報を知ることによって、あなたが治験への参加をやめるという判断をされるかもしれませんので、治験を続けるかやめるかの意思決定に関係するような情報はできるだけ速やかにお知らせします。その際、治験に継続して参加されるかどうかについて、担当医師が改めておたずねします。

なお、あなたがこの治験に参加するとお決めになられた後、あるいは治験薬の服用を始めた後に、以下のような事例にあてはまった場合には、あなたの意思にかかわらず治験を中止させていただくことがあります。また、一旦治験に参加していただいた場合でも、予定人数に達するなどの事情により、中止させていただく可能性がありますので、ご了承ください。

- （１）治験薬を服用し続けることがむずかしい有害事象（臨床検査値の異常も含みます）が発現した場合
- （２）治験開始後にこの治験へ参加できる基準にあてはまらないことがわかった場合
- （３）「11. あなたに守っていただきたいこと」の項に記載されていることを守っていただけない場合
- （４）転居、多忙などあなたの事情により治験を続けられるような状況ではなくなった場合
- （５）この治験全体が中止された場合

- (6) 妊娠していることが判明した場合
- (7) 病状の悪化が認められた場合
- (8) 治験薬を担当医師の指示どおりに服用していただけない場合
- (9) 治療期の服用開始時の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当した場合
 - ・クレアチニン値が 2 mg/dL を超えた場合
 - ・ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍を超えた場合
 - ・総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた場合
- (10) その他、担当医師が治験への参加中止を必要と判断した場合

10. この治験に参加された場合の費用について

- (1) あなたが治験薬を服用している期間の検査費用（血液や尿検査、内視鏡検査、心電図検査など）や逆流性食道炎ぎゃくりゅうせいしょくどうえんの治療のために必要な薬の費用は、この薬を開発している製薬会社から支払われます。さらに、あなたが治験参加に同意された日から治験薬を飲み始める前と、治験薬を飲み終わった後に治験のために実施する検査（血液や尿検査、内視鏡検査、心電図検査など）の費用についても、製薬会社から支払われますので、治験期間中に自己負担が少なくなることがあります。ただし、治験薬の服用を始める前や、服用が終わった後の治験のために実施する検査以外の費用については、通常の保険診療と同じです。

また、この期間中に当院他科を受診された場合の検査費用もその製薬会社がお支払いしますので、他科の先生にこの治験薬を服用されていることをお伝えください。

- (2) あなたがこの治験に参加される場合には、治験参加に伴う交通費などの費用（負担軽減費）にあてていただくため、来院ごとに、〇〇〇〇円をお支払いします。

なお、支払いを受けるかどうかはあなたが参加するとお決めになられたときに、確認させていただきます。

11. あなたに守っていただきたいこと

- (1) 来院日および来院時刻は必ず守るようにしてください。その際には、診察や定められた検査（血液や尿検査、心電図検査など）を受けていただきます。なお、どうしても来院できない場合には、できるだけ早く担当医師か治験スタッフにご連絡ください。

- (2) あなたが治験に参加している間は、担当医師の指示どおりに治験薬を服用してください。

治療期では、治験薬は服用 2 週後、4 週後、8 週後の来院日以外、毎日朝食後、必ず 1 錠を服用してください。

服用 2 週後、4 週後、8 週後の来院日は、治験薬を服用せず、朝食を摂らずに、原則として午前中に来院してください。服用開始日、服用 2 週後、4 週後の来院日は、担当医師の指示にしたがって治験薬を服用してください。

維持期に移行する場合には、維持期の服用開始日の診察が終わった後、その日の分の治験薬を服用してください。維持期を開始した日以降は、毎日朝食後、必ず 1 錠と 1 カプセルを服用してください。ただし、維持期の服用 4 週後以降の来院日は、担当医師の指示にしたがって治験薬を服用してください。

なお、来院日以外で朝食を摂ることができない日は、朝食を摂られた日とほぼ同じ時刻に治験薬を服用してください。



- (3) 来院日には、必ず、空になった治験薬シートおよび残った治験薬を持参し、担当医師か治験スタッフまたは薬局へお渡しください。もし、治験薬を服用し忘れた場合でも、必ず次回来院時に手元に残っている治験薬を持参し、担当医師か治験スタッフまたは薬局へお渡しください。また、治験薬を服用し忘れた場合には、服用しなかった日を必ず担当医師か治験スタッフにお知らせください。
- (4) 内視鏡検査や血液検査を受けていただく来院の際は、食事を摂らずに来院してください。
- (5) あなたが治験に参加している間は、担当医師の指示どおりに治験薬やその他の薬を服用してください。担当医師が許可した以外の薬（市販薬を含む）を服用するときには、事前に担当医師か治験スタッフにお知らせください。
- (6) この治験への参加の同意時に、すでに何らかの理由で他の医師による治療（歯科通院も含む）を受けている場合は、担当医師に必ずその旨をお知らせください。また、この治験の途中で他の医師による治療（歯科通院も含む）を受けるときは、この治験に参加していることを他の医師にお伝えください。さらに、この治験の途中で新たに他の医師による治療（歯科通院も含む）を受けるときは事前に、担当医師に必ずその旨をお知らせください。受けた治療の内容についても担当医師にお知らせください。治験薬と一緒に服用することが好ましくない薬の組み合わせがある場合には、その薬の服用をやめていただくか、治験への参加をやめていただくようお願いすることもあります。また、担当医師からその医師宛にあなたが治験に参加していることや治験が終わったことを連絡します。途中で中止した場合も同様に連絡します。
- (7) 治験期間中に起こる症状については、その内容、起こった日、程度やその後の状態などを来院の際に担当医師か治験スタッフにお知らせください。また、来院時以外に自宅などで症状がひどくなった場合には、すぐに担当医師か治験スタッフに電話などで連絡し、指示を受けてください。
- (8) 治療期の服用開始時の臨床検査値が以下のいずれかの基準に該当した場合は、担当医師か治験スタッフから連絡しますので、治験薬の服用を中止し、速やかに来院してください。
- ・クレアチニン値が 2 mg/dL を超えた場合
 - ・ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍を超えた場合
 - ・総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えた場合
- (9) 妊娠する可能性のある女性の方は、治験への参加に同意いただいた日から治験薬を最後に服用した日の 4 週間まで、必ず避妊してください。もし妊娠された場合には、すぐに治験薬の服用を中止し、担当医師か治験スタッフにご連絡ください。
- (10) 治験期間中は、献血を行わないでください。もし献血された場合は、すぐに担当医師か治験スタッフに必ずその旨をお知らせください。
- (11) 治験期間中は、暴飲暴食、極端な食事内容の変更（過度に脂肪分の多い食事を摂るなど）や過度の運動をしないでください。

12. 連絡先または相談窓口について

この治験または説明文書の内容についてもっと詳しく知りたいときや、何かわからないこと、心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく、どんなことでも担当医師に聞いてください。



この治験の責任医師

医師名： _____ 職名： _____ （電話： _____）

この治験の分担医師

医師名： _____ 職名： _____ （電話： _____）

また、治験に関する相談窓口を以下のとおり設けておりますので、治験やあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、または治験に関連する健康被害が生じた場合など、治験について何か説明して欲しいことや治験期間中（および前後）に心配なことがありましたら、こちらにたずねられても構いません。気軽に利用してください。

治験相談窓口 _____ （電話： _____）

13. 治験審査委員会について

この治験は、以下の治験審査委員会で審査されます。あなたは、この治験審査委員会の手順書、委員名簿や会議の記録の概要を確認することができます。治験事務局に備えてありますので閲覧を希望される場合には、お気軽に治験相談窓口にお申し出ください。【ホームページでも公表している場合には、以下の斜体青字の記載を追加】また、当院のホームページ（アドレス：〇〇〇）でも公表していますので、そちらでも確認することができます。

- （１）名 称：〇〇病院 治験審査委員会
- （２）種 類：治験審査委員会
- （３）設置者の名称：〇〇病院 病院長
- （４）所 在 地：〇〇県〇〇市〇〇町〇丁目〇番〇号

【GCP省令第27条第1項第2、3、4号に該当する治験審査委員会の場合には、以下の斜体青字の記載（文例）を追加】

- （５）（３）の設置者について閲覧できる情報：定款、寄付行為、財産目録、貸借対照表、損益計算書、事業報告書（学会のうち法人格を有しないものにあってはこれらに準ずるもの）などの一般の閲覧に供している情報。なお、これらの閲覧を希望される場合には、治験相談窓口にお申し出ください。

【専門治験審査委員会の意見を聴く場合には、以下の斜体青字の記載を追加】

- (1) 名 称：〇〇病院 治験審査委員会
- (2) 種 類：専門治験審査委員会
- (3) 設置者の名称：〇〇病院 病院長
- (4) 所 在 地：〇〇県〇〇市〇〇町〇丁目〇番〇号

【GCP省令第27条第1項第2、3、4号に該当する治験審査委員会の場合には、以下の斜体青字の記載（文例）を追加】

- (5) (3) の設置者について閲覧できる情報：定款、寄付行為、財産目録、貸借対照表、損益計算書、事業報告書（学会のうち法人格を有しないものにあってはこれらに準ずるもの）などの一般の閲覧に供している情報。なお、これらの閲覧を希望される場合には、治験相談窓口にお申し出ください。

以上、この説明文書の内容を十分理解され、TAK-438 の治験に参加するとお決めになられましたら、次頁の同意書に署名または記名捺印し、日付を記入してください。また、説明文書と治験参加に同意いただいた場合にはその同意書の写しをお渡しいたしますので大切に保存してください。

同 意 書

〇〇〇病院

殿

TAK-438 の治験に参加するにあたり、担当医師より前記説明文書の内容について説明を受けました。私の自由意思にもとづいて、私が本治験に参加することに同意いたします。また、その証として以下に署名または記名捺印し、説明文書および同意書の控えを受け取ります。

(本人)

氏名

印

(同意日)

年

月

日

代謝酵素の遺伝子型の検査結果の通知について

☐ 希望します

☐ 希望しません

負担軽減費の受け取り

☐ 希望します

☐ 希望しません

説明を行った治験責任医師または治験分担医師の氏名 : _____ 印

署名済同意書を医師が確認した日 : _____ 年 月 日

【治験協力者が補足的な説明を行った場合】

補足的説明を行った治験協力者の氏名

:

_____ 印

文書による説明を行った日

:

年

月

日

治験実施計画書番号：TAK-438/CCT-003

同意・説明文書参考例 改訂版 1（治験責任医師提示用）：2012 年 9 月 28 日作成

同 意 書

〇〇〇病院

殿

TAK-438 の治験に参加するにあたり、担当医師より前記説明文書の内容について説明を受けました。私の自由意思にもとづいて、私が本治験に参加することに同意いたします。また、その証として以下に署名または記名捺印し、説明文書および同意書の控えを受け取ります。

(本人)

氏名

印

(同意日)

年

月

日

代謝酵素の遺伝子型の検査結果の通知について

☐ 希望します

☐ 希望しません

負担軽減費の受け取り

☐ 希望します

☐ 希望しません

説明を行った治験責任医師または治験分担医師の氏名 : _____ 印

署名済同意書を医師が確認した日 : _____ 年 月 日

【治験協力者が補足的な説明を行った場合】

補足的説明を行った治験協力者の氏名 : _____ 印

文書による説明を行った日 : _____ 年 月 日

治験実施計画書番号：TAK-438/CCT-003

同意・説明文書参考例 改訂版 1（治験責任医師提示用）：2012 年 9 月 28 日作成

同 意 書

〇〇〇病院

殿

TAK-438 の治験に参加するにあたり、担当医師より前記説明文書の内容について説明を受けました。私の自由意思にもとづいて、私が本治験に参加することに同意いたします。また、その証として以下に署名または記名捺印し、説明文書および同意書の控えを受け取ります。

(本人)

氏名

印

(同意日)

年

月

日

代謝酵素の遺伝子型の検査結果の通知について

☐ 希望します

☐ 希望しません

負担軽減費の受け取り

☐ 希望します

☐ 希望しません

説明を行った治験責任医師または治験分担医師の氏名 : _____ 印

署名済同意書を医師が確認した日 : _____ 年 月 日

【治験協力者が補足的な説明を行った場合】

補足的説明を行った治験協力者の氏名 : _____ 印

文書による説明を行った日 : _____ 年 月 日

治験実施計画書番号：TAK-438/CCT-003

同意・説明文書参考例 改訂版 1（治験責任医師提示用）：2012 年 9 月 28 日作成