

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	男性	81	なし/アレルギー性鼻 炎、過形成性胆嚢症、高 血圧、高尿酸血症、脂質 異常症、胆石症、背部痛、 不整脈、末梢動脈閉塞性 疾患、変形性関節症、末 梢性浮腫	PL、アドナ、インフルエンザ HA ワク チン、ウルソ、カルデナリン、ザイロ リック、シグマート、ゼチーア、その 他の滋養強壮薬、ダイアート、タケブ ロン、タナトリル、タリオン、ニトロ ペン、ノルバスク OD、プルゼニド、 プロプレス、マグミット、ムコスタ、 メジコン、リカバリン	失神寸前の状態	137	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						肺炎	167	56	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	128	10	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						出血性腸炎	138	11	関連なし	中等度	重篤	休薬	回復
						心不全	167	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	軽快
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
<p>【出血性腸炎 (基本語: 出血性腸炎)】 高齢・高血圧症・バイアスピリン内服等の背景をもつ被験者に起こり得る事象であり、治験薬・治験手順との因果関係はないと思われる。</p> <p>【心不全の悪化 (基本語: 心不全)】 高血圧、狭心症、不整脈等を背景に持っており、●月●日発現の感冒が悪化を招いたものと推測されることから、治験薬・治験手順との因果関係はないと思われる。本事象についてはペースメーカーを装着し、状態の安定は確保されていることからこれ以上の追跡は不要と判断する。</p> <p>【肺炎 (基本語: 肺炎)】 感冒及び心不全の悪化に伴い発現した事象であり、治験薬・治験手順との因果関係はないと思われる。</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</p> <p>出血性腸炎について、当該被験者は虚血性心疾患、高血圧症及び脂質異常症の合併及びアスピリンが投与されている高齢者であり、下部内視鏡検査の所見からは虚血性腸炎が疑われている。事象はこれら背景要因に起因して発現に至った可能性が考えられる。</p> <p>心不全について、当該被験者は虚血性心疾患を合併する高齢者であり、基礎疾患の自然経過によるものと考えられる。</p> <p>肺炎について、心不全の悪化及びCRP高値であることから感冒に起因した事象発現と考えられる。</p>							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず

事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	68	なし/ニコチン依存、胃 腺腫、高血圧、高脂血症、 糖尿病、白内障	アムロジピン、アンサチュール、オル メテック、ジャヌビア、セイブル、ゼ チーア、チャンピックス、ニコランマ ート、フランドル、メトグルコ、リバ ロ、レバミピド	胃癌	69	185	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
						高血圧	22	64	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
スクリーニング期の内視鏡検査にて生検を行ったのは一部の部位であり、採 取部位によっては Group III 以上であったことも考えられる。病変は、治験開 始以前より診断はつかなかったものの合併していた可能性が高いと考え、治 験薬との因果関係はなし。治験手順との因果関係についても関係はなし。						胃癌について、治験開始時の内視鏡画像において、胃体部小弯のやや後壁に 病変が認められている。この際に実施した生検は一部 (2カ所) の部位であ り、生検部位によっては、Group III 以上であった可能性があり、投与開始前 に事象が存在していたと考えられる。							
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	女性	65	胃出血/胃炎、高血圧、 腎嚢胞、胆嚢ポリープ、 尿路結石、膀胱嚢胞	アムロジピン OD、ケルロング、タケ ブロン、ツムラ猪苓湯エキス顆粒 (医 療用)	尿路結石	62	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	軽快
						重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*	
治験薬との因果関係：治験開始前から認められていた尿路結石症が自然経過 により悪化したものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。 治験手順との因果関係：関連なし						尿路結石について、当該被験者は尿路結石の合併症を有していたことから、 基礎疾患の自然経過における悪化と考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	86	なし/胃ポリープ、高血 圧、高脂血症、潰瘍性大 腸炎、糖尿病、糖尿病性 腎症、貧血、末梢性ニュー ーロパチー、慢性肝炎、 良性前立腺肥大症	アーガメイト、アーチスト、アマリー ル、ウルソ、エビプロスタット、ゼチ ーア、タケプロン、ツムラ牛車腎気丸 エキス顆粒 (医療用)、ピオフェルミ ン R、プラビックス、フリパス、プロ サイリン、プロプレス、プロレナール、 ベイスン OD、ペンタサ、メチコバ ール	末梢動脈閉塞性 疾患	85	9	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	113	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>【治験薬・治験手順との因果関係】 糖尿病、高血圧、高脂血症を合併していること、また治験参加以前より閉塞性動脈硬化症に対し経皮的血管形成術を繰り返している被験者であることを勘案すると、治験薬及び治験手順との因果関係はない。</p> <p>【重症度】 中等度</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>末梢動脈閉塞性疾患について、当該被験者は糖尿病、高血圧症、虚血性心疾患、高脂血症などを合併し、また、閉塞性動脈硬化症に対する経皮的血管形成術の既往がある高齢患者であり、事象は基礎疾患に起因したものと考えられる。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発生した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	70	なし/胃炎、乾癬、高血 圧、高尿酸血症、脂肪肝、 便秘	アンテベート、ガスター、セルベック ス、ディオバン、ドボネックス、ニュー モボックス NP、ヒルドイド、ロコ イド	感覚鈍麻	41	2	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						脳梗塞	64	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
						頸動脈狭窄	65	継続	関連なし	軽度	重篤	該当せず	軽快
<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</p> <p>【多発性脳梗塞 (基本語: 脳梗塞)】 入院先からの情報を踏まえ、心房細動による心原性脳塞栓症、その他、左内 頸動脈起始部の高度狭窄によるものと考えられ、治験薬・治験手順との因果 関係はないと判断した。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日の事象は多量飲酒によるもので あり、別途有害事象と判断している。 重篤判定日: 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p> <p>【左内頸動脈狭窄症 (基本語: 頸動脈狭窄)】 入院先で確認された20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日を発現日とした。また、内頸動脈ステ ント留置術にて再入院していたことを受け重篤と判断した。高血圧症の影響 により徐々に進行したもので、治験薬・治験手順との因果関係はないと判断 した。 重篤判定日: 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p> <p>両事象ともに、他院専門医において、プラザキサカプセル・バイアスピリン 錠投与にてフォローされ、状態安定していることから、「軽快」にて追跡不 要とする。</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</p> <p>脳梗塞について、当該被験者は心房細動及び高血圧症を合併しており、左内 頸動脈狭窄症の発症を契機に発現した事象と考えられる。 頸動脈狭窄について、高血圧症を合併する高齢患者であり、動脈硬化の進展 が推測されることから、基礎疾患の自然経過において発現した事象と考える。</p>							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず
事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●	男性	65	なし/胃炎、感覚鈍麻、 頸動脈狭窄、脂質異常症、 糖尿病、便秘	エクア、ガスター-D、クレストール、 セレニカ R、フォルセニッド、ヨーデ ル S、ランソックス	うっ血性心不全	86	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	軽快
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
原疾患である虚血性心疾患の自然経過に伴う悪化であり、治験薬・治験手順 との因果関係はないと判断する。						うっ血性心不全について、当該被験者は虚血性心疾患を合併する高齢患者で あり、その自然経過によるものと考えられる。							
TAK-438 10 mg 群	●	男性	68	なし/胃新生物、狭心症、 高血圧、高脂血症、脂肪 腫、痔核、腸憩室、皮膚 囊腫、不眠症、変形性関 節症、変形性脊椎症、裂 孔ヘルニア	アモバン、セルベックス、ディオバン、 ノルバスク OD、パリエット、メバロ チン	鼻咽頭炎	58	112	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						狭心症	32	23	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						痰貯留	169	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
合併する高脂血症、高血圧症に起因した自然経過による発症と考えられるた め、治験薬との因果関係はない。						狭心症について、当該被験者は心筋梗塞の既往及び狭心症、高血圧症、高脂 血症を合併する高齢患者であり、事象の発現は基礎疾患の自然経過と考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	56	なし/角膜炎、大腸ポリ ープ、結膜炎、高血圧、 高脂血症、腎結石症、糖 尿病、糖尿病性腎症、糖 尿病網膜症、便秘、緑内障	アイケア、エイゾプト、エクア、クレ ストール、コバスロー、コロヘルサー R、ゼチーア、タプロス、デタントー ル、プルゼニド、プロラノン、メトグ ルコ、ランソプラゾール OD、リパロ、 レボフロキサシン水和物、下剤、浣 腸剤	血圧上昇	112	2	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
血圧上昇が認められ、一過性の機能的腸管異常に起因する嘔気・嘔吐症と判 断され、入院となったが、血圧上昇は、上部・下部内視鏡検査を実施するた め、通常内服していた降圧剤を一時的に中止したこと、並びに検査に対する 過度の緊張により一過性に起きた事象であり、治験薬との関連はなしと判断 した。上部内視鏡検査との関連は否定できないことから、治験手順との関連 はありとした。 重篤判定日：20●●年●●月●●日						血圧上昇について、上部及び下部消化管内視鏡検査実施時の一過性のもの であることから、内視鏡検査による侵襲、及び内視鏡検査実施に際して降圧剤 を一時的に中止したことが事象発現の原因と考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	65	なし/胃炎、喉頭新生物、 高血圧、高尿酸血症、腰 部脊柱管狭窄症、脂質異 常症、胆石症	アイトロール、アスペノン、アダラー ト CR、エースコール、オメプラール、 オルメテック、クリアナール、クレス トール、シグマート、セルタッチ、ノ ルバスク OD、プラビックス、フラン ドル、ヘパリンナトリウム、ペントシ リン、マイスリー、ミオコール、メイ ンテート、ルブラック	間欠性跛行	135	199	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						貧血	15	継続	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	軽快
						末梢動脈閉塞性 疾患	12	継続	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	軽快
						睡眠障害	30	16	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						睡眠障害	72	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						胸水	38	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
						慢性気管支炎	17	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
						背部痛	37	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						心房細動	38	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						狭心症	12	継続	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
						腎機能障害	53	継続	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	未回復

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群 (続き)	●●●● (続き)	男性	65	重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解* 【貧血 (基本語: 貧血)】 冠動脈バイパスによる出血を契機に貧血を発現し、その後、腎機能障害に伴い悪化したと考え、治験薬との因果関係はないと判断した。 治験手順との因果関係: 関連なし 程度: 高度 重篤判定日: 20●●年●月●日 【腎機能障害 (基本語: 腎機能障害)】 長年の喫煙、合併症「高血圧症」「脂質異常症」、さらに、当該被験者は有害事象「狭心症の悪化」、「右下肢閉塞性動脈硬化症」を発現し、それぞれ冠動脈バイパス術・PTAに至っており、その後の自然経過において腎機能が悪化したと考え、治験薬との因果関係はないと判断した。入院時より、クレアチニン値、BUNは低下しているものの、依然として高値を示しているため、転帰は未回復と判断する。しかしながら、退院後、浮腫症状は軽快し、また、クレアチニン値については高値 (3.0 mg/dL 前後) であるが、安定した推移を示しているため、本事象の追跡は終了とし、今後は外来診療での薬物治療を行い、フォローする。 治験手順との因果関係: 関連なし 程度: 高度 重篤判定日: 20●●年●月●日 エリスロポエチン製剤の投与により、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値いずれも改善し、転帰は軽快と判断した。今後は外来での定期的なエリスロポエチン製剤による治療にて十分管理可能であり、追跡調査は終了とする。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解* 貧血について、冠動脈バイパス術時の出血を契機に発現し、その後に腎機能障害に伴って悪化したと考えられる。 腎機能障害について、合併症の高血圧症及び脂質異常症、さらに冠動脈バイパス術施行後に発現した貧血に起因して発現したと考えられる。 狭心症及び右下肢閉塞性動脈硬化症について、当該被験者は虚血性心疾患 (狭心症)、高血圧症、脂質異常症及び閉塞性動脈硬化症を合併する喫煙習慣のある患者であり、基礎疾患の自然経過において発現したものとする。							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発生した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず
事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群 (続き)	●●●● (続き)	男性	65	【狭心症の悪化 (基本語: 狭心症)】 10年以上前より狭心症に罹患していることから、長年の喫煙及び合併症である脂質異常症や高血圧症の影響により、狭心症が悪化し、手術が必要な状態に至ったと考え、治験薬との因果関係及び治験の手順との因果関係はないと判断した。右冠動脈に対し、PCI 施行予定であったが、腎機能の悪化により、造影検査及び手術は不可能な状況であり、転帰は未回復と考える。しかしながら、20●●年●●月に実施した冠動脈バイパス術以降、胸痛は認めず、安定した状態が継続していることから、今後は外来診療での薬物治療を行うことで十分管理可能であり、本事象の追跡は終了とする。 【右下肢閉塞性動脈硬化症 (基本語: 末梢動脈閉塞性疾患)】 狭心症の悪化と同時に発現していることから、長年の喫煙及び合併症である脂質異常症や高血圧症の影響により、徐々に事象が進行し、手術が必要な状態に至ったと考え、治験薬との因果関係及び治験の手順との因果関係はないと判断した。追跡調査での ABI 測定の結果、PTA 施行後に低下は認めず、転帰は軽快との判断から変更なし。安定状態を保っており、今後は外来診療での経過観察で管理可能であり、追跡調査は終了とする。 <その他> 20●●年●●月●●日の時点でのクレアチニン高値、左胸水については、入院が必要な状態ではなく、また胸水の排出は入院期間の延長に影響せず、重篤な有害事象に該当しない。20●●年●●月●●日の AST 上昇については、狭心症の悪化による冠動脈バイパス術直後に認め、その後、速やかに低下していることより、手術により想定される臨床検査値の反応の一つであり、AST の変動は異常変動とは判断せず有害事象には該当しない。また、20●●年●●月●●日に実施した血圧脈波、下肢動脈超音波にて左下肢の閉塞性動脈硬化症の可能性が示唆されるが、左下肢の動脈閉塞は重篤な有害事象には該当しない。									

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず

事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	63	なし/アレルギー性鼻 炎、過敏性腸症候群、関 節痛、高血圧、高尿酸血 症、脂質異常症、脂肪肝、 脂漏性角化症、糖尿病、 皮膚嚢腫、慢性腎不全	アイトロール、アズノール、アレグラ OD、イリボー、ケトプロフェン、コ ニール、ザイロリック、ザジテン、タ ケプロン、ポリフル、リポバス	胃腺癌	84	継続	関連なし	高度	重篤	該当せず	軽快
						挫傷	46	18	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						転倒	46	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 Visit 5 (投与 12 週後) の上部消化管内視鏡検査にて潰瘍が認められ、治験が終了となった。[REDACTED]月[REDACTED]日病理診断結果にて、胃低分化型腺癌が認められた。精査目的・確定診断のために再度[REDACTED]月[REDACTED]日に上部消化管内視鏡検査と生検を実施した。[REDACTED]月[REDACTED]日病理診断結果にて前回同様に低分化型腺癌が認められたため、同日を重篤な有害事象発現日とする。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日の上部消化管内視鏡写真を見直したところ、今回の胃低分化型腺癌と診断された部位と同じ部位に、発赤調の陥凹を有する病変を確認することができた。したがって今回の病変は治験薬を服用する前より存在していたと考えられる。よって、治験薬との因果関係は否定できる。本事象は生命を脅かすものであると判断したため、重篤な有害事象とする。現時点では、外科的手術を実施しない方針となったため、本事象についての追跡は不要と判断した。						胃腺癌について、本薬投与開始前の内視鏡写真を再確認したところ、事象発現部位と同様の部位に病変が確認できたことから、本薬投与開始前から事象が存在していたと考えられる。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	76	胃出血、脊椎骨折/胃黄色腫、胃食道逆流性疾患、胃新生物、萎縮性胃炎、骨粗鬆症、上室性期外収縮、貧血、不眠症、慢性閉塞性肺疾患、裂孔ヘルニア	アドエア、アレンドロン酸ナトリウム水和物、オメプラール、ガスターD、スピリーバ、テノミン、マイスリー、レンドルミン	挫傷	8	2	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						アルコール中毒	8	2	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						関節痛	123	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
本事象は、重篤な有害事象として「入院又は入院期間の延長」に該当する事象であり、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付け第2報として報告する。「腰部打撲」は飲酒による酩酊時にベッドに腰部をぶつけたことにより発現した事象であるため、治験薬との因果関係はないと判断した。また、腰部痛が消失していたことより本事象は回復したと考える。						挫傷について、飲酒による酩酊状態時の打撲による事象であり、関連性はないと考える。							
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	73	胃出血/胃炎、痔核、腎結石症、腎嚢胞、腸憩室、不眠症、良性前立腺肥大症、裂孔ヘルニア	パリエット、フリバス OD、マイスリー	イレウス	90	5	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						便秘	146	29	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
被験者は過去に虫垂炎手術 (17歳時) の既往があり、以前にも癒着性イレウスを発症している。本事象は、CT画像から癒着性イレウスであると判断できる。以上のことより、治験薬服用の有無に関わらず癒着性イレウスを起こすため、治験薬との関連性はないと判断した。 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日						イレウスについて、当該被験者は虫垂炎の手術歴及び癒着性イレウスの既往があることから、これら基礎疾患に起因した事象発現と考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	女性	66	なし/高血圧、子宮脱、 脂質異常症、脂肪肝、糖 尿病、糖尿病網膜症、変 形性関節症、便秘、網膜 剥離、裂孔ヘルニア	アマリール、オルメテック、タケプロ ン、ノボラピッド、ヒアレイン、マグ ミット、メトグルコ、メバロチン、ユ ベラン、ランタス、ロキソニン	下肢骨折	1	270	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
						交通事故	1	1	関連なし	高度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
相手の過失による自動車事故が原因であり、治験手順及び治験薬との因果関係はない。本事象に関連する合併症、既往歴、過去の処置及び発現時の使用薬剤はない。第1報にて報告済みの「自動車事故(相手の過失による衝突)」については、重篤な有害事象と取り扱わないため、重篤な有害事象に関する情報から削除する。 重篤判定日: 20●●年●月●日						下肢骨折について、相手側の過失による自動車事故であり、関連性はないと考える。							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず
事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	77	胃出血/2型糖尿病、胃 炎、関節周囲炎、機能性 胃腸障害、甲状腺機能低 下症、高血圧、高脂血症、 高尿酸血症、脂肪肝、椎 間板突出、白内障、慢性 腎不全	アストミン、カロナール、クレストー ル、ジャヌビア、タケプロン、チラー ゼンS錠、トランサミン、プレミネ ント、ラックビー	そう痒症	128	70	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						血尿	63	2	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						狭心症	50	26	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						低血糖症	72	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	16	43	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						带状疱疹	161	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解* 合併症の高血圧症、高脂血症、2型糖尿病、年齢や性別などのリスクファク ターによる影響で自然的経過にて狭心症が悪化し、手術が必要になったと考 え、治験薬との因果関係及び治験の手順との因果関係はなしと判断した。 有害事象の程度：中等度 重篤判定日：20●●年●●月●●日</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解* 狭心症について、当該被験者は、狭心症、陳旧性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化 症、高血圧症、高脂血症、2型糖尿病を合併していることから、事象は基礎 疾患の自然経過における悪化と考える。</p>							
TAK-438 10 mg 群	●●●●	女性	77	なし/ベーチェット症候 群、萎縮性胃炎、狭心症、 大腸ポリープ、骨粗鬆症、 脂質異常症、腎嚢胞、鉄 欠乏性貧血、便秘	アレンドロン酸ナトリウム水和物、エ ラスチーム、オメプラゾール、キサラ タン、グリオスチン、ジクアス、シン バスタチン、チモプトールXE、ツム ラ半夏瀉心湯エキス顆粒(医療用)、 マグラックス、メチコバル、リポ バス	脱水	72	15	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解* 日々の介護疲れと、季節性の温度変化に伴うものであり、治験薬との因果関 係はない。</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解* 脱水について、疲労及び季節性の温度変化により、発現した事象と考える。 なお、本薬投与継続下で回復している。</p>	

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	85	胃出血/アレルギー性皮膚炎、胃炎、高血圧、痔核、食道新生物、心室性期外収縮、変形性脊椎症、便秘、慢性閉塞性肺疾患	アムロジン OD、アレグラ、カルボカイン、ゲンタシン、スピリーバ、セルタッチ、タリビッド、ツムラ葛根湯エキス顆粒 (医療用)、ネリプロクト、ハイコート、ファモチジン D、マグミット、ムコスタ、モーラステープ、下剤、浣腸剤	転倒	4	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						肋骨骨折	4	70	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						血中トリグリセリド増加	30	22	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	62	15	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						腹部膨満	114	92	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
季節的な偶発症のため、治験薬の投与及び治験の手順との直接の因果関係はないと考える。 重篤判定日：20●●年●月●日						鼻咽頭炎について、季節的な偶発症であり、本薬投与継続下にて回復しており、関連性はないと考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	76	なし/感音性難聴、筋肉痛、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、脂肪肝、湿疹、心房細動、肺気腫、不眠症、良性前立腺肥大症	アイトロール、エバステル OD、エリスロシン錠、サイレース、シベノール、ディオバン、テオドール、テノーミン、パリエット、マーズレン S、マイザー、ムソソルバン、メバロチン、ロキソニン、ワーファリン	四肢痛	-26	8	—	軽度	非重篤	—	回復
						带状疱疹	76	88	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復したが後遺症あり
						便秘	101	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
						尿閉	98	継続	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</p> <p>加齢による免疫力の低下により、带状疱疹 (水痘) ウイルスが活性化にて発症したと考え、治験薬との因果関係はないと判断する。また、当事象は治験薬投与 76 日目に発現しており、時間的にも明白な相関関係はないと考える。なお、被験者聴取では、アトミフェン・ロキソニンを服用した 17 日の午後より皮疹の拡大が認められたとのことだが、带状疱疹の発現から治療開始までに 10 日と時間を要したため、全身に症状が広がったものと考え、悪化とは捉えておらず、アトミフェン・ロキソニンと症状の拡大との関連性はないと判断する。また、アトミフェンによる副作用もなかった。なお、入院中に診断された前立腺肥大症及び神経因性膀胱、及び入院中に実施した尿道留置カテーテル挿入は入院期間中の延長に影響せず、重篤な有害事象に該当しない。带状疱疹の膿疱や丘疹等は消失し、皮膚状態は回復したが、疼痛が継続していること、及び断定はできないものの、带状疱疹の後遺症とも考えられる尿閉が継続していることより「回復したが後遺症あり」と判断した。今後、带状疱疹後の疼痛及び尿閉に関しては、当院皮膚科、泌尿器科にて引き続き治療、管理可能であり、本治験での追跡調査を終了とする。</p> <p>重篤判定日：20●●年●●月●●日</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</p> <p>带状疱疹について、当該被験者は高齢であることから、免疫力の低下により带状疱疹ウイルスが活性化したと考える。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算、—：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	76	なし/バレット食道、プリンツメタル狭心症、萎縮性胃炎、筋骨格痛、頸動脈狭窄、骨痛、糖尿病、不眠症、肋間神経痛	コロヘルサーR、シグマート、セロクラー、タケプロン、デパス、ミオナール、ムコスタ、メチロン、モーラステープ、ロセフィン、止しゃ剤、整腸剤	胃腸炎	-18	5	—	中等度	重篤	—	回復
						下痢	41	9	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						肺炎	18	55	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						腹部不快感	41	13	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						肺機能検査値低下	176	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
						血中アルブミン 減少	57	36	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						味覚異常	41	150	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						好酸球数増加	92	29	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に無作為化 Visit 終了後、治験薬服用開始。今回の事象は、感染により発生したもので因果関係は否定できる。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、重症度：中等度、治験薬の番号：10458						肺炎について、当該被験者は糖尿病を合併する高齢患者であり、易感染状態であったと考える。また、本薬投与前より、感染を示唆する白血球数、好中球比の著明な増加が認められていた。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、—：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	83	なし/萎縮性胃炎、肝機能異常、関節周囲炎、緊張性膀胱、高血圧、脂質異常症、心室性頻脈、腎嚢胞、白内障、不眠症、変形性脊椎症、便秘、良性前立腺肥大症	アーチスト、アレグラ、アローゼン、ウルソ、エビプロスタット、グリセリン、コニール、サイレース、ジェニナック、ファモチジン D、プラバスタチンナトリウム、プラバスタチン OD、プルゼニド、フロセミド、プロプレス、ベンケア OD、マグラックス、モーラステープ、ラシックス、ロヒプノール、ロブ	心不全	144	5	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						上気道の炎症	138	9	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						便秘	143	2	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						心房細動	140	継続	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	軽快
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>本有害事象は被験者が循環器系疾患を合併していることが原因であると考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。また、有害事象発現日について、被験者より「20[REDACTED]0時過ぎ」と聴取したが、正しくは20[REDACTED]0時過ぎであり植え込み型除細動器の誤作動日と同日であったため、再考した。なお、有害事象「便秘症の悪化」及び有害事象「心不全」は入院期間の延長に該当しない。</p> <p>治験手順との因果関係：関連なし</p> <p>有害事象の重症度：軽度</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>心房細動について、当該被験者は高血圧症、陳旧性心筋梗塞及び狭心症を合併する高齢患者であり、これらの基礎疾患に起因したものと考ええる。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	●●●●	男性	70	なし/胃炎、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、食道静脈瘤、心不全、大動脈瘤、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎、不眠症	アトルバスタチンカルシウム水和物、カルベジロール、シメチパール、スピロラクトン、ゾルピデム酒石酸塩、ニフェジピン、フロセミド、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、硝酸イソソルビド	心不全	106	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	未回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>心不全の自然経過に伴うものと考えられる。SAE 報 (第 6 報) にて一旦回復と判断したが、同事象が再発したと考えられ、SAE 報 (第 7 報) として報告する。</p> <p>治験手順との因果関係：関連なし</p> <p>重篤判定日：2(●)年●月●日、2(●)年●月●日</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>心不全について、当該被験者は心不全に加え、高脂血症、高血圧症、虚血性心疾患、狭心症及び陳旧性心筋梗塞の合併を有する高齢患者であり、自然経過において悪化した事象と考える。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発生した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 10 mg 群	[REDACTED]	男性	74	なし/高血圧、高脂血症、 不眠症、片頭痛、慢性閉 塞性肺疾患、良性前立腺 肥大症	SG、SP、アーチスト、ウブレチド、 オンプレス、クレストール、コニール、 サルタノール、スピリーバ、テオドー ル、ニフラン、パリエット、プラビッ クス、プロマック、マイスリー、ムコ ダイン、メプチンエアー、ユリーフ、 レニベース	直腸しぼり	76	8	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						尿閉	57	3	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						膀胱癌	55	29	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
						便秘	76	17	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						乾皮症	57	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
						鼻出血	55	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
膀胱癌発癌の原因は同定できず、本治験薬の投与の経緯からは本剤を原因・ 起因とすることはできない。 治験手順との因果関係：関連なし						膀胱癌について、本薬投与開始の約2ヵ月後に膀胱前壁に小指頭大の膀胱癌 が確認されており、投与期間及び腫瘍サイズを考慮すると、投与開始前に事 象が存在していたと考える。							
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	59	なし/高血圧、脂質異常 症、脳梗塞、便秘	アムロジン OD、タケプロン、ディオ バン、ピコスルファートナトリウム水 和物、リピトール	足骨折	171	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	未回復
						重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*	
自宅の庭仕事をしている際、被験者の不注意により梯子から落下した。ふら つき等もなく不注意が原因の右踵骨折であり、治験薬との因果関係はないと 判断する。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤性：中等度 開鍵の有無：無						足骨折については、当該被験者の不注意による落下が原因で発現した事象で あり、関連性はないと考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	65	胃出血、小腸出血/大腸 ポリープ、高血圧、高脂 血症、高尿酸血症、脂肪 肝、糖尿病	インフルエンザ HA ワクチン、カルブ ロック、ジャヌビア、ゼチーア、ミカ ルディス、メトグルコ、ランソプラゾ ール OD、リバロ	鼻咽頭炎	143	10	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						狭心症	82	114	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	112	20	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						貧血	19	継続	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
長年の喫煙及び合併症である高脂血症・高血圧・糖尿病・高尿酸血症による						狭心症について、当該被験者は高血圧症、糖尿病及び高脂血症を合併する高							
影響で、自然的経過にて労作性狭心症が発生したと考えられ、治験薬との因						齢患者であり、また、治験開始前から労作時の胸部違和感を認めていたこと							
果関係はなし。治験手順との因果関係についても関係はなし。						から、基礎疾患に起因したものとする。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	女性	80	なし/2型糖尿病、アレルギー性結膜炎、胃ポリープ、胃炎、感音性難聴、眼瞼下垂、筋痙縮、大腸ポリープ、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、左脚ブロック、腎結石症、腎嚢胞、不眠症、便秘、腭嚢胞	アダラートL、アドレナリン、アロシトール、インフルエンザHAワクチン、オメプラール、キシロカイン、キシロカイン・エピレナミン、クラビット、グルコバイ、タリビッド、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)、ディオパン、プルゼニド、フルメトロン、ペンレス、メバロチン、メンタックス、リザベン、レンドルミンD、総合感冒剤	頭部損傷	138	8	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						爪真菌症	27	86	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	24	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						冠動脈狭窄	103	11	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						転倒	138	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
元より狭心症があり、以前から冠動脈狭窄はあったと思われるため、時間的な経過からも因果関係は否定できると考えられる。また、治験継続についても問題はないと考えられる。 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日						冠動脈狭窄について、当該被験者は狭心症、高血圧症、高脂血症及び糖尿病を合併しており、動脈硬化の進展のリスクを複数有している高齢患者であり、これら基礎疾患に起因した事象と考えられる。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発

現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	██████	女性	65	なし/サルコイドーシ ス、高血圧、高脂血症、 骨粗鬆症、糖尿病、不眠症	アーチスト、アルファロール、アレ ン ス、高血圧、高脂血症、 骨粗鬆症、糖尿病、不眠症 N・OD、グリミクロン、クレストール、 ベイスン OD、メトグルコ、ユニシア、 リーゼ、酸化マグネシウム	糖尿病	29	232	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
【治験薬・治験手順との因果関係】 本被験者は治験参加前より糖尿病を合併しており、夏季の気温の上昇のため 運動不足になりがちだったという被験者の生活習慣が悪化を招いたと推測さ れる。また、本治験薬の作用機序からも、治験薬及び治験手順との因果関係 は否定できると考える。 【重症度】 軽度						糖尿病について、当該被験者は糖尿病を合併しており、生活習慣が原因で血 糖コントロール不良となったことによる悪化であり、関連性はないと考える。							
TAK-438 20 mg 群	██████	男性	63	なし/アレルギー性結膜 炎、アレルギー性鼻炎、 うっ血性心不全、びらん 性胃炎、高コレステロー ル血症、高血圧、糖尿病	アレジオン、インフルエンザ HA ワク チン*デンカ生研、エンペラシン、カ デュエット4番、チクピロン	冠動脈狭窄	41	27	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
過去、心筋梗塞を罹患した症例であり、合併する高コレステロール血症、高 血圧症、糖尿病に起因した自然経過による発症と考えられるため、治験薬と の因果関係はない。						冠動脈狭窄について、当該被験者は、心筋梗塞の既往歴、狭心症、糖尿病、 高血圧症及び高コレステロール血症を合併していることから、動脈硬化の進 展が推測される高齢患者である。事象はこれら基礎疾患に起因したものと考 える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発生した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	72	なし/胃ポリープ、胃炎、 高血圧、歯周炎、痔核、 食道新生物、心室性期外 収縮、腎嚢胞、僧帽弁逸 脱、白内障、不眠症、緑 内障	アテノロール、アムロジピンベシル酸 塩、インフルエンザ HA ワクチン、エ チゾラム、オルメサルタン メドキシ ミル、スポンゼル、セフカペン ピボ キシル塩酸塩水和物、タフルプロス ト、チモロールマレイン酸塩、ドキサ ゾシンメシル酸塩、ピレノキシシ、プ ラノプロフェン、フロセミド、リドカ イン、リドカイン塩酸塩・アドレナリ ン、ロキソプロフェンナトリウム水和 物、硝酸イソソルビド	歯周炎	137	12	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						胃癌	175	86	関連なし	軽度	重篤	該当せず	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u> 治験開始前の過去の内視鏡写真を確認したところ、今回の癌を指摘された部 位と同じ部位に発赤があり、治験開始前よりすでに癌が存在していたものと 考える。 治験手順との因果関係：否定できる。</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u> 胃癌について、治験開始前の内視鏡写真において、事象発現部位と同じ部位 に病変が確認されていることから、投与開始前に事象が存在していたと考え る。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	64	なし/大腸ポリープ、高 血圧、脂質異常症、腸憩室	ガスターD、ディオバン、ノルバスク、 リバロ	意識変容状態	120	2	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						便潜血陽性	125	103	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						下痢	120	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
下痢に伴う迷走神経性の反射により一過性の意識障害と考えられるため、治 験薬との因果関係は否定できる。 治験手順との因果関係：関連なし						意識変容状態について、下痢に伴う迷走神経反射による一過性の意識障害が 事象発現の原因と考えられるが、原疾患（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍）による 出血の可能性も否定できない。							
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	74	胃出血/萎縮性胃炎、高 脂血症、心房細動、鉄欠 乏性貧血、糖尿病、糖尿 病性ニューロパチー、糖 尿病網膜症、白内障、緑 内障	キサラタン、クレストール、サンリズ ム、ハーフジゴキシン、パリエット、 ヒューマログ、フェロミア、プラビッ クス	便秘	125	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
						糖尿病	112	24	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
被験者本人のインスリン自己注射の管理不足と食事療法の不遵守による糖尿 病の悪化と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。HbA1c 上昇が糖尿 病の悪化に伴う変動であるため、事象名を「糖尿病の悪化」に変更する。 治験薬薬剤番号：10206 治験手順との因果関係：関連なし 重症度：中等度 重篤判定日：20●●年●●月●●日						糖尿病について、当該被験者は約 11 年前から糖尿病を合併しており、食事療 法の不遵守等による血糖コントロール不良が悪化の原因と考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	65	なし/萎縮性胃炎、黄斑 変性、高脂血症、脂肪肝、 耐糖能障害	アイトロール、プラバチン、メバロチ ン、ラニタック	肺炎	127	14	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						筋肉痛	45	59	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u> 治験薬薬剤番号：10209 治験手順との因果関係：関連なし 重症度：中等度 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 当事象は偶発的な感染による発現と考え、治験薬との因果関係はないと判断 する。</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u> 肺炎について、事象は感染症に起因したものであり、また、本薬投与継続下 で回復していることから、関連性はないと考える。</p>							
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	73	胃出血/胃炎、筋骨格硬 直、高脂血症、脂肪肝、 洞性頻脈、裂孔ヘルニア	クレストール、セルタッチ、パリエ ット	胃癌	160	85	関連あり	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u> 治験参加前に胃隆起性病変は認めず、治験薬服用後に発現した事象である。 治験薬との関連性を否定することは困難であるため、治験薬との因果関係は ありと考える。治験手順には起因しないと考える。本事象の早期胃癌は生命 を脅かす事象ではないが、入院による治療が必要であり、重篤性は中等度と 判断する。</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u> 胃癌について、本薬投与開始約5ヵ月後の内視鏡検査により胃体部後壁の隆 起性病変を認め、病理検査の結果から早期胃癌と診断されている。投与期間 が短期間であること、及びスクリーニング期の内視鏡検査で同部位に発赤を 伴う粘膜不整像を認めていることから、投与開始前に事象が存在していたと 考える。</p>	

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	68	なし/高血圧、腎結石症、 糖尿病、肺気腫、白内障、 不眠症、便秘、緑内障	アイトロール、アマリール、アムロジ ン、ガスターD、カリーユニ、シグマ ート、ジャスビア、セイブル、プレタ ール OD、ミカルディス、ムコスタ	血尿	43	42	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						良性前立腺肥大症	84	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
						食道癌	85	48	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>本事象は治験薬投与後3ヵ月に発症した。内視鏡所見、その他検査結果から短期間で本事象が発生したとは考えられない。本治験薬は食道へのがん毒性も認められていないことから、被験者の年齢、性別、これまでの生活習慣(喫煙、飲酒等)に起因して発現したものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。病理組織の結果より食道癌と判断し、医学的に重大であるため重篤な有害事象とした。</p> <p>治験手順との因果関係：関連なし</p> <p>重篤判定日：20●●年●●月●●日</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>食道癌について、本薬投与開始から食道癌の診断までの期間が3ヵ月であり、投与前から事象が存在していたと考えられる。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	67	なし/関節痛、高血圧、 高脂血症、高尿酸血症、 脂肪肝、上気道の炎症、 糖尿病、糖尿病性ニュー ロパチー、糖尿病網膜症、 白内障、便秘、慢性心不 全、緑内障	アマリール、アルサルミン、エクア、 キサラタン、キシロカイン、キョウニ ン水、クラビット、ジクロード、セフ アブリン Na、タケプロン、タリピッ ド、デキサート、ネオシネジン、ネバ ナック、ビーエスエスプラス、ヒーロ ン、プロチンコデイン、プロプレス、 ベガモックス、ベザトール SR、ボス ミン、ホリゾン、マイスリー、ミドリ ン P、ムコソルバン L、メイアクト、 メチコパール、モーラステープ、ラシ ックス、リンデロン、リンデロン-VG、 レンドルミン D、ロキソニン	食道癌	167	43	関連なし	軽度	重篤	該当せず	回復
						不眠症	35	40	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						四肢痛	112	65	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						湿疹	-3	11	-	軽度	非重篤	-	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
被験者の喫煙及び飲酒の嗜好が本事象の発症に繋がったと考えられ、治験薬との因果関係はない。本事象に関連する発現時の合併症、既往歴、過去の処置及び使用薬剤はない。 重篤判定日：20●●年●月●日						食道癌について、本薬の投与期間が約 5.5 ヶ月であること、及び内視鏡検査で確認できる病変であることを考慮すると、投与開始前に事象が存在していた可能性が考えられる。当該被験者は喫煙、飲酒の生活習慣を有する高齢患者であり、事象発現リスクを有していた。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	72	胃出血/2型糖尿病、胃 炎、眼精疲労、結膜炎、 高血圧、高脂血症、椎間 板障害、糖尿病性ニュー ロパチー、糖尿病性腎症、 白内障、不眠症、変形性 関節症、便秘、良性前立 腺肥大症	PL、アモバン、アローゼン、アンブラ ーグ、イソジン、エパデール S、オメ プラゾン、オラドール、カリーユニ、 サイトテック、サンコバ、センノシド、 ソフラチュール、デパス、ヒューマロ グ、フランドル、ミカルデイス、メデ ット、ランタス、リピトール、ロメフ ロン点眼	意識変容状態	103	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						転倒	103	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						血中鉄減少	105	17	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
						低血糖症	103	22	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						熱傷	86	84	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	24	84	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						脊椎圧迫骨折	103	106	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						痙攣	103	1	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
<p>【痙れん発作 (基本語: 痙攣)】</p> <p>Takeda Medically Significant AE List に記載された事象であり、医学的に重大な状態であるため重篤な有害事象と判断した。低血糖によるものと判断し、治験薬及び治験手順との因果関係は関連はないと判断する。</p> <p>有害事象の程度: 軽度 重篤判定日: 20●●年●●月●●日</p> <p>【胸椎圧迫骨折 (基本語: 脊椎圧迫骨折)】</p> <p>本事象の加療目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。低血糖による意識障害の際の転倒によるものであり、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断する。</p> <p>有害事象の程度: 中等度 重篤判定日: 20●●年●●月●●日</p>						<p>痙攣について、当該被験者は糖尿病を合併し、インスリンを投与しており、痙攣発作はインスリンによる低血糖症に伴い発現したものと考える。</p> <p>椎体圧迫骨折について、痙攣発作時の転倒によって発現したものであり、関連性はないと考える。</p>							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日: 投与開始日を1日目として起算、-: 該当せず

事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	76	胃出血/2型糖尿病、胃 炎、頸動脈狭窄、高血圧、 高脂血症、腰部脊柱管狭 窄症、脂肪肝、痔核、中 毒性皮疹、便秘	アイトロール、アズレン・グルタミン、 アレロック OD、アローゼン、アンテ ベート、エナラプリル、エバステル OD、クレストール、ザイザル、ジャ ヌビア、センノシド、タケブロン、ツ ムラ大建中湯エキス顆粒 (医療用)、 デルモベート、ヒルドイド、フェロミ ア、ポステリザン [強力]、ボルタレ ン、メトグルコ、モービック、モーラ ステーブ、ラキソベロン	頭痛	3	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						意識消失	3	1	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						高血圧	3	7	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						中毒性皮疹	3	23	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						細菌感染	3	26	関連なし	中等度	重篤	休薬	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
治験薬との因果関係：関連なし (細菌感染によるものと考える) 有害事象の程度：中等度 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日						細菌感染について、当該被験者は糖尿病を合併する感染症発症リスクの高い 高齢患者である。本薬投与開始2ヵ月前にも感染症によると思われる白血球 数増加、CRP 高値を認めていたことから、事象は被験者の基礎病態による易 感染状態に起因したものと考えられる。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	72	なし/胃炎、緊張性頭痛、 高血圧、高脂血症、高尿 酸血症、湿疹、大動脈解 離、腸憩室、不眠症、便 秘、末梢性ニューロパチ ー、腓膵囊胞	PL、アトルバスタチンカルシウム水和 物、アムロジピンベシル酸塩、アロー ゼン、アロプリノール、アンテバート、 イソジンガーグル、イブジラスト、イ ルソグラジンマレイン酸塩、エチゾラ ム、エナラプリルマレイン酸塩、オキ サロール、センノサイド、ゾピクロン、 ソルデム 3A、テルネリン、トコフェ ロール酢酸エステル、ニカルジピン塩 酸塩、ニトラゼパム、バルサルタン、 ピオスリー、ヒルドイド、プラバスタ チンナトリウム、フルルビプロフェ ン、ペンタジン、マグミット、メコバ ラミン、ラキソベロン、ランソプラゾ ール OD、リンデロン-VG	変形性脊椎症	75	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
						鼻咽頭炎	55	5	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						胸部不快感	74	12	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						心室性期外収縮	77	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						心室性頻脈	77	1	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						腱鞘炎	109	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>【胸部不快感 (基本語: 胸部不快感)】 入院時検査で器質的な異常もみられず、心因的な要素が強く、治験薬及び治 験手順との関連はないものと考えます。 重症度: 中等度 重篤判定日: 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p> <p>【非持続性心室頻拍 (基本語: 心室性頻脈)】 非持続性心室頻拍は、合併する虚血性心疾患に起因する一過性の事象であり、 治験薬及び治験手順との関連はないものと考えます。 重症度: 軽度 重篤判定日: 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>胸部不快感について、当該被験者は狭心症、陳旧性心筋梗塞、脳梗塞及び心 室性頻脈などを合併する高齢患者であり、基礎疾患に起因した事象と考えら れるが、検査において器質的な異常が認められていないことから、その原因 は明らかではない。しかしながら、本薬投与継続下において回復しており、 関連性はないと考える。</p> <p>心室性頻脈について、被験者の基礎疾患に起因したものと考える。</p>							

年齢: 同意取得時の年齢、併用薬: 同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発
現日: 投与開始日を1日目として起算、- : 該当せず

事象名: MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤/ 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	62	小腸出血/胃ポリープ、 胃炎、胃食道逆流性疾患、 大腸ポリープ、高血圧、 高脂血症、糖尿病	エナラプリルマレイン酸塩、ランソプ ラゾール、ロスバスタチンカルシウム	胃癌	93	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u> 診断には至っていなかったが、治験開始前より合併していたと考えられるため、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断する。今後、胃癌に対して手術を予定しているが、治験薬、治験手順との因果関係はないと判断できないため、これ以上の追跡は不要と判断し、本報告をもって終了とする。 重症度：中等度</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u> 胃癌について、本薬投与開始約3ヵ月後の内視鏡検査において異常所見を認め、生検にてアデノカルチノーマと診断されている。本薬の投与期間を考慮すると事象は投与開始前から存在していたと考えられる。</p>							
TAK-438 20 mg 群	●●●●	男性	78	なし/大腸ポリープ、高 血圧、高脂血症、脂肪肝、 腸炎、糖尿病	アイトロール、アマリール、シグマー ト、プラビックス、ベイスン、リパロ	腸炎	4	10	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u> 当該被験者は腸炎を合併していたが、20●●年●●月●●日入院時に、腹部症状を訴えなかったことから、自然軽快したものと判断し、治験薬の投与を開始した。本事象は治験薬投与後に下痢症状及び便秘症状を伴う腸炎が増悪したものと考える。腸炎を悪化させた原因は不明であり、治験薬との因果関係は否定できず「関連あり」と判断する。 重篤判定日：20●●年●●月●●日 治験手順との因果関係：なし 治験薬の組番：10499番</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u> 腸炎について、当該被験者は本薬投与開始2日前の下部内視鏡検査で腸炎と診断されていたことから、一過性増悪である可能性が考えられる。しかしながら、本薬中止後に回復していることから、関連性については否定できない。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	女性	72	胃出血/2型糖尿病、滑液嚢腫、筋骨格硬直、結膜炎、高血圧、骨粗鬆症、不眠症、便秘	アレンドロン酸ナトリウム水和物、ク ラビット、コリネールL、セルタッチ、 デパス、ニコランマート、ニトロール R、フルオメソロン、ムコスタ、ラン ソプラゾール OD、大黃甘草湯	口腔粘膜疹	3	3	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						鼻咽頭炎	68	13	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						冠動脈再狭窄	5	35	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
本イベントは、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に不安定狭心症の治療のため、冠動脈左回 旋枝 (seg.11) に埋め込んだステントの再狭窄である。ステント埋め込み後の 再狭窄は、ある一定の頻度で生じることが、予め予期されたイベントである。 そのため、治験薬との因果関係はないと判断した。 治験手順との因果関係：関連なし						冠動脈再狭窄について、当該被験者は陳旧性心筋梗塞、高血圧症及び糖尿病 を合併する高齢患者であり、冠動脈狭窄の発症リスクが高い。事象はこれら 背景要因によって、過去に実施した不安定狭心症に対する冠動脈形成術のス テント再狭窄によるものである。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず
事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	●●●●	女性	81	脊椎骨折/うっ血性心不全、胃ポリープ、胃炎、胃食道逆流性疾患、過形成性胆嚢症、回転性めまい、眼精疲労、高血圧、骨粗鬆症、脂質異常症、歯牙破折、歯根嚢胞、腎萎縮、接触性皮膚炎、大動脈弁狭窄、爪真菌症、糖尿病、皮脂欠乏症、貧血、便秘、末梢性ニューロパチー、慢性副鼻腔炎、涙液分泌低下、裂孔ヘルニア、齲歯	PL、サンコバ、セイブル、ゼフナート、タケプロン、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 (医療用)、ノルバスク、ヒアレイン、マグミット、メジコン、メチコパール、メリスロン、モーラステープ、ラシックス、リンデロン-DP、リンデロン-VG、ワーファリン、ワンアルファ	鼻咽頭炎	10	6	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						口腔線維腫	14	85	関連あり	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						気管支炎	152	13	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						肺炎	136	9	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
<p><u>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</u></p> <p>20●●年●月●にも本事象と同様の症状がみられ、軟膏塗布により完治したことを本人より、聴取している。本事象は刺激物が一因とも考えられるが、断定はできないうえ、本事象は治験薬投与後に発現していることから、治験薬との因果関係は完全には否定できない。</p> <p>20●●年●月●日に本事象は回復と判断する。その後の入院期間は術後創傷部位の経過観察及び抜糸のための期間である。20●●年●月●日に退院予定であり、この報告書をもって本事象の情報収集は終了とする。</p> <p>治験手順との因果関係：関連なし</p> <p>重篤判定日：20●●年●月●日</p>						<p><u>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</u></p> <p>口腔線維腫について、事象の多くは機械的刺激によって誘発されると考えられており、また、再発することも知られている。当該被験者は本薬開始約1年4ヵ月前にも同様の事象を発症しており、また、歯牙破折や齲歯の口腔内病変を有していることから、これら背景要因に起因して発現した可能性が高いと考える。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで (同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで) の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-43 重篤な有害事象を発現した症例一覧 (安全性データの解析対象集団) (続き)

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴/合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
TAK-438 20 mg 群	[REDACTED]	男性	78	なし/黄斑変性、高血圧、 大動脈解離、椎間板突出、 不眠症	アダラート CR、オメプラール、オル メテック、カルデナリン、カロナール、 プレタール OD、フロモックス、マイ スリー、ユベラ、ワーファリン	末梢動脈閉塞性 疾患	79	35	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						貧血	111	65	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						脊椎骨折	41	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
						齲歯	21	23	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						処置による出血	111	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
本被験者の生活習慣及び背景に起因する事象と判断し、治験薬及び手順との 因果関係は否定する。						末梢動脈閉塞性疾患について、閉塞性動脈硬化症及び高血圧症を合併する高 齢患者であり、治験開始前に施行した総大腿動脈バイパス手術のフォローア ップにおいて、外腸骨動脈の狭窄を認めたものであり、基礎疾患に起因して 発現したものと考えられる。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

*以外は総括報告書（5.3.5.1-7）、症例一覧表（5.3.7.1-15）から引用。各症例の詳細（経過）は総括報告書（5.3.5.1-7）12.3.2項参照。

3) 他の重要な有害事象

① 治験薬に関する処置が投与中止である有害事象

治験薬に関する処置が投与中止である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.20-44 に示した。

治験薬に関する処置が投与中止である有害事象は、30 例で 31 件見られた。治験薬に関する処置が投与中止である有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 6.0% (13/217 例) 14 件、4.0% (8/202 例) 8 件及び 4.5% (9/202 例) 9 件であり、その内訳は、AG-1749 15 mg 群では冠動脈狭窄、下痢 (4 例 4 件)、便秘、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、急性膵炎、末梢性浮腫、胆管炎、胃腸炎、前立腺炎及び薬疹 (下痢及び末梢性浮腫は同一症例で発現)、本剤 10 mg 群では感音性難聴、便秘、帯状疱疹、下肢骨折、関節リウマチ、胃癌、膀胱癌及び脳梗塞、本剤 20 mg 群では下痢 (2 例 2 件)、腸炎、メレナ、鼻咽頭炎 (2 例 2 件)、四肢損傷、胃癌及び食道癌であった。また、本治験では、血清ガストリン値の上昇を理由として治験薬の投与中止に至った場合には当該事象を有害事象として報告することを治験実施計画書に規定したものの、いずれの投与群でも報告されなかった。

なお、本治験を終了し、国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302 : 以下、OCT-302 試験) へ移行後、OCT-302 試験の治験薬投与開始後に OCT-302 試験の治験薬に関する処置が投与中止となった有害事象が本剤 10 mg 群の 1 例 (関節リウマチ) で見られた。

表 2.7.6.20-44 治験薬に関する処置が投与中止である有害事象発現頻度
(安全性データの解析対象集団)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=217)	TAK-438 10 mg (n=202)	TAK-438 20 mg (n=202)
有害事象発現例数	13 (6.0)	8 (4.0)	9 (4.5)
有害事象発現件数	14	8	9
心臓障害			
冠動脈狭窄	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害			
感音性難聴	0	1 (0.5)	0
胃腸障害			
下痢	4 (1.8)	0	2 (1.0)
便秘	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腸炎	0	0	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0
大腸ポリープ	1 (0.5)	0	0
メレナ	0	0	1 (0.5)
急性膵炎	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0
肝胆道系障害			
胆管炎	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0	0	2 (1.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.5)	0

数字は例数、() 内は%

事象名 : MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.20-44 治験薬に関する処置が投与中止である有害事象発現頻度
(安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=217)	TAK-438 10 mg (n=202)	TAK-438 20 mg (n=202)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢損傷	0	0	1 (0.5)
下肢骨折	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	0
関節リウマチ	0	1 (0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	2 (1.0)	2 (1.0)
胃癌	0	1 (0.5)	1 (0.5)
膀胱癌	0	1 (0.5)	0
食道癌	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	1 (0.5)	0
脳梗塞	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	0
前立腺炎	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	0
薬疹	1 (0.5)	0	0

数字は例数、() 内は%

事象名 : MedDRA/J ver. 16.0

総括報告書 (5.3.5.1-7) 表 12.3-3 から引用

② 特に注目すべき有害事象 (特定有害事象)

本治験では、以下の基準に該当する「肝機能検査値異常」を特に注目すべき有害事象 (特定有害事象) として、治験実施計画書に規定した。

- ・ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた場合
- ・総ビリルビン値が 2 回連続して基準値上限の 2 倍を超えた場合

特定有害事象は 4 例で 4 件見られた。特定有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.9% (2/217 例) 2 件、0.5% (1/202 例) 1 件及び 0.5% (1/202 例) 1 件であり、その内訳は、AG-1749 15 mg 群では急性膵炎及び胆管炎、本剤 10 mg 群では肝機能検査異常、本剤 20 mg 群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

治験薬との因果関係が否定できない特定有害事象は、AG-1749 15 mg 群では急性膵炎であり、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群では見られなかった。これ以外の特定有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

③ 既存の PPI の添付文書で注意喚起されている重要な有害事象

本剤と同様に胃酸分泌抑制作用を有する既存の PPI では、骨折及びクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染について、国内の添付文書で共通して注意喚起されていることから、骨折に関連する有害事象及びクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染に関連する有害事象に注目した。

本治験における骨折に関連する有害事象 (PT として、足骨折、手骨折、上腕骨骨折、下肢骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折及び脊椎骨折) の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.9% (2/217 例) 2 件、2.0% (4/202 例) 4

件及び2.0% (4/202例) 4件であった。また、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染に関連する有害事象 (PTとして、クロストリジウム感染、クロストリジウム性菌血症、クロストリジウム性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、クロストリジウム・ディフィシル性敗血症、クロストリジウム検査陽性、クロストリジウム菌性胃腸炎及び偽膜性大腸炎) は見られなかった。

なお、本治験の対象患者である低用量アスピリン長期投与を必要とする患者は虚血性心疾患や虚血性脳血管障害等を合併しており、低用量アスピリンに加えて、抗血栓薬が併用されることがある。これらの薬剤のうち、クロピドグレル硫酸塩については、CYP2C19阻害作用が強い薬剤と併用した場合、クロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制効果が減弱する可能性が指摘されており、クロピドグレル硫酸塩の国内の添付文書では、PPIの1つであるオメプラゾールとの併用に関する注意喚起がなされていることから、心血管系イベントに関連する有害事象に注目した。

本治験では心血管死は見られず、本治験における心血管系イベントに関連する有害事象 (PTとして、ラクナ梗塞及び脳梗塞) の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群及び本剤 10 mg 群でそれぞれ0.5% (1/217例) 1件及び1.0% (2/202例) 2件であり、本剤 20 mg 群では見られなかった。また、本治験における心血管系イベントに関連する有害事象が見られた被験者は、いずれもクロピドグレル硫酸塩を併用していなかった。

④ その他の重要な有害事象

本治験では、本剤 10 mg 群の1例で治験薬の取り違えが見られた。治験薬が取り違えられていた期間 (20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日) 及び当該期間以降に発現した有害事象は、皮下出血 (発現期間: 20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日) 及び血中トリグリセリド増加 (発現期間: 20●●年●●月●●日～継続) であり、治験薬に対する処置は、それぞれ「投与量変更せず」及び「該当せず [有害事象の発現日が最終投与日 (20●●年●●月●●日) 以降であるため]」であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

また、治験薬を過量投与された被験者 (AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で各1例) で、治験薬の過量投与による有害事象は見られなかった。

(5) 臨床検査値

血液学的検査について、いずれの投与群でも投与前後で臨床的に意味のある変化は見られなかった。

血液生化学検査について、いずれの投与群でも投与前後で臨床的に意味のある変化は見られなかった。なお、本治験では、肝機能検査値の異常を特定有害事象と定義した。特定有害事象については2.7.6.20.2.4 (4) 3) ②参照。

尿検査について、いずれの投与群でも投与前後で臨床的に意味のある変化は見られなかった。

(6) 血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値

血清ガストリン値の評価時点ごと及び投与前後差 (投与後の各評価時点ースクリーニング期) の投与群別の要約統計量を表2.7.6.20-45に示した。

血清ガストリン値は、いずれの投与群でも投与4週後に増加し、その後、明らかな増加傾向は見られず、投与24週後までほぼ一定で推移した。増加の程度は、AG-1749 15 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で大きく、本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群で大きかった。

表 2.7.6.20-45 血清ガストリン値 (安全性データの解析対象集団)

評価時点	AG-1749 15 mg (n=217)		TAK-438 10 mg (n=202)		TAK-438 20 mg (n=202)		
	各評価 時点での		各評価 時点での		各評価 時点での		
	要約統計量	ベースライン 観測値 からの変化量 ¹⁾	観測値	ベースライン からの変化量 ¹⁾	観測値	ベースライン からの変化量 ¹⁾	
スクリー ニング期	例数	213	—	202	—	201	—
	平均値	230.7	—	266.8	—	268.1	—
	標準偏差	236.81	—	250.53	—	284.29	—
	最小値	40	—	33	—	30	—
	Q1	79.0	—	81.0	—	93.0	—
	中央値	134.0	—	159.5	—	160.0	—
	Q3	291.0	—	370.0	—	335.0	—
	最大値	2010	—	1320	—	2530	—
投与4週後	例数	216	212	200	200	202	201
	平均値	286.2	54.2	502.5	235.5	631.7	364.4
	標準偏差	264.23	206.94	398.58	321.38	559.73	497.19
	最小値	47	-890	62	-337	61	-1460
	Q1	122.0	-9.0	195.5	48.0	298.0	72.0
	中央値	190.5	27.0	442.5	151.5	548.0	281.0
	Q3	336.5	98.0	678.0	361.0	744.0	496.0
	最大値	1890	1268	2740	1791	5000	3980
投与8週後	例数	215	211	197	197	196	195
	平均値	291.1	60.8	541.6	277.8	685.6	415.0
	標準偏差	237.83	203.88	417.13	337.29	639.43	584.26
	最小値	47	-1192	79	-407	79	-1130
	Q1	115.0	-20.0	236.0	63.0	315.5	99.0
	中央値	203.0	33.0	477.0	196.0	618.5	313.0
	Q3	411.0	113.0	699.0	407.0	742.0	544.0
	最大値	1310	1181	3040	2057	5810	5324
投与12週後	例数	209	205	196	196	194	193
	平均値	287.5	57.2	559.0	297.6	632.3	362.9
	標準偏差	242.52	195.90	449.25	369.99	477.46	424.43
	最小値	50	-1051	67	-359	64	-310
	Q1	122.0	-7.0	243.5	71.0	297.0	103.0
	中央値	204.0	31.0	497.0	206.0	590.5	283.0
	Q3	361.0	106.0	718.5	445.5	748.0	519.0
	最大値	1570	1311	3150	2056	3160	2634

単位：pg/mL、—：該当せず

1) 投与前後差 (投与後の各評価時点—スクリーニング期)

表 2.7.6.20-45 血清ガストリン値 (安全性データの解析対象集団) (続き)

評価時点	要約統計量	AG-1749 15 mg (n=217)		TAK-438 10 mg (n=202)		TAK-438 20 mg (n=202)	
		各評価 時点での 観測値	ベースライン からの変化量 ¹⁾	各評価 時点での 観測値	ベースライン からの変化量 ¹⁾	各評価 時点での 観測値	ベースライン からの変化量 ¹⁾
		投与 16 週後	例数	206	202	188	188
	平均値	317.9	89.2	627.2	369.8	679.6	406.4
	標準偏差	283.26	248.39	531.90	469.99	488.11	475.12
	最小値	39	-1272	81	-582	52	-1490
	Q1	120.0	-8.0	275.5	97.0	356.0	134.0
	中央値	224.0	44.0	527.0	245.0	675.0	367.0
	Q3	420.0	144.0	719.0	487.5	814.0	597.0
	最大値	2160	1674	3520	2845	5060	4574
投与 20 週後	例数	203	199	188	188	186	185
	平均値	313.2	84.8	665.3	408.5	769.7	502.4
	標準偏差	265.87	243.37	630.55	550.14	649.74	596.14
	最小値	44	-1046	67	-391	39	-330
	Q1	122.0	-6.0	315.5	122.0	425.0	177.0
	中央値	220.0	43.0	587.0	271.0	658.5	417.0
	Q3	464.0	144.0	737.5	521.5	804.0	600.0
	最大値	2040	1781	4620	3896	5290	4804
投与 24 週後	例数	199	195	186	186	186	185
	平均値	316.4	89.5	594.3	335.5	774.6	507.3
	標準偏差	240.17	196.77	468.00	398.92	620.85	530.00
	最小値	52	-880	65	-403	48	-478
	Q1	129.0	1.0	302.0	93.0	415.0	185.0
	中央値	249.0	55.0	529.5	242.0	672.0	408.0
	Q3	454.0	161.0	727.0	486.0	858.0	625.0
	最大値	1290	921	4220	2900	5030	4010

単位: pg/mL、- : 該当せず

1) 投与前後差 (投与後の各評価時点-スクリーニング期)

総括報告書 (5.3.5.1-7) 表 12.4-2 から引用

ペプシノゲン I 値及びペプシノゲン II 値は、いずれの投与群でも投与 4 週後に増加し、その後、明らかな増加傾向は見られず、投与 24 週後までほぼ一定で推移した。増加の程度は、AG-1749 15 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で大きく、本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群で大きかった。また、ペプシノゲン I/II 比は、いずれの投与群でもスクリーニング期から投与 24 週後までほぼ一定で推移した。

(7) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1) 心電図

心電図所見について、スクリーニング期の判定結果が「正常範囲内」であり、投与後の判定結果が「異常だが臨床的に問題なし」であった被験者は、AG-1749 15 mg 群の投与 12 週後で 9 例、投与 24 週後で 12 例、本剤 10 mg 群の投与 12 週後で 10 例、投与 24 週後で 10 例、本剤 20 mg 群の投与 12 週後で 9 例、投与 24 週後で 9 例であった。スクリーニング期の判定結果が「正常範囲内」であり、投与後の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者は、AG-1749 15 mg 群の投与 12 週後で 1 例 (有害事象「心房細動」)、本剤 10 mg 群の投与 12 週後で 1 例、本剤 20 mg 群の投与 12 週後で 1 例、投与 24 週後で 1 例 (有害事象「上室性期外収縮」) であった。スクリーニング期の判定結果が「異常だが臨床的に問題なし」

であり、投与後の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者は見られなかった。

以上、投与前後の心電図所見の変化は、各投与群で同程度であった。

2) バイタルサイン

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）について、いずれの投与群でも投与前後で臨床的に意味のある変化は見られなかった。

2.7.6.20.3 結論

主要評価項目の主解析である「最大の解析対象集団」を対象とした投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 2.8%、0.5%及び 1.5%であり、許容限界値を 8.7%とした Farrington and Manning による非劣性検定を適用した結果、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する非劣性が検証された（いずれも $p < 0.0001$ ）。また、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は AG-1749 15 mg 群と比較して本剤各投与群で低く、AG-1749 15 mg 群と比較して本剤各投与群で潰瘍再発抑制効果が高い傾向が見られた。

副次評価項目である胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で、投与 12 週後ではそれぞれ 1.9%、0.0%及び 0.0%、投与 24 週後ではそれぞれ 2.9%、0.0%及び 0.0%であった。本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差（両側 95%信頼区間）は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも投与 12 週後では -1.9% (-3.771~-0.056%)、投与 24 週後では -2.9% (-5.135~-0.607%) であり、発症率はいずれの評価時点でも AG-1749 15 mg 群と比較して本剤各投与群で有意に低く、高い出血性病変抑制効果が認められた。

本剤 10 mg 群及び 20 mg 群の安全性プロファイルは、AG-1749 15 mg 群とほぼ同様であり、大きな問題は見られなかった。また、本剤各投与群において、有害事象の発現頻度に用量依存性は認められず、投与期間に依存して発現頻度が増加した有害事象も見られなかった。

本治験の結果から、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群は有効性及び安全性のいずれについても同程度であり、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する本剤の臨床用量は、1 日投与量として 10 mg が適切であると考えられた。

2.7.6.21 国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-301)

: 添付資料番号 5.3.5.1-8 (評価)

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象として、AG-1749 15 mg 1 日 1 回を対照に、TAK-438 (以下、本剤) 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回、NSAID とともに 24 週間投与したときの有効性 (非劣性) を二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間比較試験により検証した。あわせて、NSAID との長期併用投与時における本剤の安全性を検討した。

2.7.6.21.1 試験方法

2.7.6.21.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	NSAID 長期投与が必要な患者を対象として AG-1749 に対する非劣性を検証することにより本剤の有効性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、3 群比較
試験の種類	第 III 相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	<p>1. 対象 : NSAID 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者</p> <p>2. 選択基準</p> <p>以下の条件のすべてを満たすものを対象とした。</p> <p>(1) 試験の内容を理解し、それを遵守する能力があると試験責任医師又は試験分担医師が判断した者</p> <p>(2) 試験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者</p> <p>(3) 慢性疾患 (関節リウマチ、変形性関節症等) による疼痛管理のため治療期中継続して NSAID の内服^{注)} が必要な者</p> <p>^{注)} 遅くとも試験薬投与開始日までに NSAID の投与を開始した。</p> <p>(4) 胃又は十二指腸の内視鏡検査により、以下の 1) 又は 2) を満たす者^{注)}</p> <p>^{注)} 試験責任医師又は試験分担医師は自身の判定結果に基づき被験者の登録を行い、試験薬の投与を開始したが、中央判定のために内視鏡検査の結果を試験依頼者に提出した。</p> <p>1) 無作為化日 (Visit 2) の内視鏡検査^{注)} で潰瘍痕 (本試験では、再生粘膜、壁集中、壁変形等と定義する) が確認された場合</p> <p>^{注)} 無作為化日の内視鏡検査については、検査の侵襲性を考慮し、無作為化前 9 日以内 (試験参加の同意取得前) に利用できる内視鏡検査結果がある場合は、その使用を可とした。</p> <p>2) 無作為化日 (Visit 2) の内視鏡検査より前に実施された内視鏡検査で潰瘍 (3 mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損) 又は潰瘍痕が確認された場合</p> <p>(5) 外来 (ただし、検査目的での入院は可)、性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上である者</p> <p>(6) 妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、最終投与 4 週間後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者</p> <p>3. 除外基準</p> <p>以下の条件のいずれかに抵触するものは対象から除外した。</p> <p>(1) スクリーニング開始前 84 日以内に試験薬 (製造販売後臨床試験の試験薬を含む) の投与を受けた者</p> <p>(2) 過去に試験で又は治療行為として本剤の投与を受けたことがある者</p> <p>(3) 試験実施医療機関の従業員、その家族、又は本試験の実施に関わる試験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者 (例 : 夫婦、親、子供、兄弟姉妹)、</p>

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要 (続き)

項 目	内 容
対象 (続き)	<p>若しくは強制の下に同意するおそれがある者</p> <p>(4) スクリーニング開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者</p> <p>(5) NSAID の種類及び用法用量を変更する予定のある者</p> <p>(6) 無作為化日 (Visit 2) の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍 (3 mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損) 又は新鮮出血が確認された者</p> <p>(7) 小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者</p> <p>(8) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術 (上部消化管切除、迷走神経切離術等) を受けた者又は受ける予定のある者</p> <p>(9) Zollinger-Ellison 症候群若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者</p> <p>(10) アスピリン喘息の既往又は合併がある者</p> <p>(11) 本剤 (賦形剤^{註)} を含む)、NSAID 又は PPI に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者</p> <p>^{註)} D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄及び三酸化鉄</p> <p>(12) スクリーニング開始前 1 年以内に薬物濫用 (不法な薬物使用に定義される) 又はアルコール依存症の既往がある者 (合併している者を含む)</p> <p>(13) 併用禁止薬による治療又は併用禁止治療が必要な者</p> <p>(14) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得時から治験期間を通して、最終投与 4 週間までに妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性</p> <p>(15) 重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系又は血液の疾患の合併がある者</p> <p>(16) 治験中に入院が必要な手術の予定、又は手術が必要な状態にある者</p> <p>(17) スクリーニング開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往又は治療歴がある者。ただし、完治後の皮膚基底細胞癌及び子宮頸部上皮内癌は組み入れ可とした。</p> <p>(18) 後天性免疫不全症候群 (AIDS) (HIV ウイルスキャリアを含む) 又は肝炎 [ウイルス性肝炎キャリア (HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性) を含む] を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組み入れ可とした。</p> <p>(19) スクリーニング開始日 (Visit 1) の臨床検査で以下のいずれかに該当する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クレアチニン値が 2 mg/dL を超える ・ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍を超える ・総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超える
計画被験者数	<p>無作為化被験者数として 各群 210 例 合計 630 例</p> <p>主要評価項目の評価可能被験者数として 各群 154 例 合計 462 例</p> <p>【計画被験者数の設定根拠】</p> <p>日本人を対象に NSAID 投与中の潰瘍再発抑制効果を検討した AG-1749 の第 III 相二重盲検比較試験における AG-1749 群の 24 週後の潰瘍再発率が 4.4%であったことから、本治験における AG-1749 群の 24 週後の潰瘍再発率を 4.4%と想定した。本剤の潰瘍再発率のデータはないが、AG-1749 と同程度の有効性が期待できると判断し 4.4%と想定した。このとき、AG-1749 の第 III 相二重盲検比較試験における 24 週後の潰瘍再発率の AG-1749 群と対照群 (ゲファルナート群) との群間差の 1/2 である 8.3%を非劣性マージンに設定した場合、Farrington and Manning による非劣性検定において 90%の検出力を確保するためには、主要評価項目の評価可能例数として 1 群あたり 154 例が必要となる。無作為化後の脱落の割合を約 25%と想定し、無作為化被験者数を 1 群あたり 210 例とした。</p>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>適格と判定された被験者を本剤 10 mg 群、20 mg 群又は AG-1749 15 mg 群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>投与期間は 24 週間とした。</p> <p>治験薬は、原則として無作為化日に投与を開始し、いずれの投与群も下表に示した組合せによる 1 錠+1 カプセルを毎日朝食後に 1 日 1 回経口投与した。ただし、内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には、治験薬の投与を終了した。</p> <p>また、いずれの投与群でも NSAID を併用した。NSAID は、遅くとも治験薬投与開始日までに投与を開始し、添付文書に記載の用法用量に準じて投与した。原則として NSAID</p>

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要 (続き)

項 目	内 容																
投与方法・投与量 及び投与期間 (続き)	<p>の種類及び用法用量を変更しないこととした。なお、NSAID には 1 日用量 1000 mg 以上のアスピリンを含むこととした。</p> <p>治験期間は、スクリーニング期 (4~35 日間) 及び治療期 (24 週間) とした。ただし、内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験を終了した。</p> <p>本治験の来院時点は、スクリーニング開始日、無作為化日、投与 4 週後、8 週後、12 週後、16 週後、20 週後及び 24 週後の計 8 時点を設定した。</p> <table border="1" data-bbox="437 506 1394 696"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>TAK-438 10 mg 群</th> <th>TAK-438 20 mg 群</th> <th>AG-1749 15 mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与</td> <td>TAK-438 10 mg 錠 1 錠</td> <td>TAK-438 20 mg 錠 1 錠</td> <td>TAK-438 プラセボ錠 1 錠</td> </tr> <tr> <td>方法</td> <td>AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル</td> <td>AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル</td> <td>AG-1749 15 mg カプセル 1 カプセル</td> </tr> <tr> <td></td> <td>朝食後 1 日 1 回経口投与</td> <td>朝食後 1 日 1 回経口投与</td> <td>朝食後 1 日 1 回経口投与</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">NSAID : 添付文書に記載の用法用量に準じる</p>	投与群	TAK-438 10 mg 群	TAK-438 20 mg 群	AG-1749 15 mg 群	投与	TAK-438 10 mg 錠 1 錠	TAK-438 20 mg 錠 1 錠	TAK-438 プラセボ錠 1 錠	方法	AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル	AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル	AG-1749 15 mg カプセル 1 カプセル		朝食後 1 日 1 回経口投与	朝食後 1 日 1 回経口投与	朝食後 1 日 1 回経口投与
投与群	TAK-438 10 mg 群	TAK-438 20 mg 群	AG-1749 15 mg 群														
投与	TAK-438 10 mg 錠 1 錠	TAK-438 20 mg 錠 1 錠	TAK-438 プラセボ錠 1 錠														
方法	AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル	AG-1749 プラセボカプセル 1 カプセル	AG-1749 15 mg カプセル 1 カプセル														
	朝食後 1 日 1 回経口投与	朝食後 1 日 1 回経口投与	朝食後 1 日 1 回経口投与														
評価項目及び その評価基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 主要評価項目 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発^{注)}率 <small>注) 治療期の内視鏡検査において、3 mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。</small> 2. 副次評価項目 投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間 3. その他の評価項目 有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲン I・II 値 																
解析方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いた「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 有効性 <ol style="list-style-type: none"> (1) 主要評価項目 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について以下の解析を行った。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率を投与群別に頻度集計し、点推定値及び両側 95%信頼区間を投与群別に算出した。また、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、母比率について、Farrington and Manning による非劣性検定を適用し、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群の比較を閉検定手順に基づいて行った。すなわち、本剤 20 mg 群と AG-1749 15 mg 群に対して Farrington and Manning による非劣性検定を行い、有意であれば本剤 10 mg 群と AG-1749 15 mg 群に対して Farrington and Manning による非劣性検定を行う手順とした。 																

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要 (続き)

項 目	内 容
解析方法 (続き)	<p>TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及び AG-1749 15 mg 群における、主要評価項目である投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率をそれぞれ p_{10}、p_{20} 及び p_{AG} とし、許容限界値を Δ ($=8.3\%$) とすると、帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである。</p> <p>【TAK-438 20 mg 群と AG-1749 15 mg 群の比較】 帰無仮説：$p_{20} \geq p_{AG} + \Delta$ 対立仮説：$p_{20} < p_{AG} + \Delta$</p> <p>【TAK-438 10 mg 群と AG-1749 15 mg 群の比較】 帰無仮説：$p_{10} \geq p_{AG} + \Delta$ 対立仮説：$p_{10} < p_{AG} + \Delta$</p> <p>なお、潰瘍再発の有無の判定は中央判定の結果を用いた。</p> <p>2) 副解析</p> <p>① 感度分析 感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、 1) 主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。</p> <p>② その他の解析 「最大の解析対象集団」を対象として、主治医による内視鏡検査の判定結果に基づき、1) 主解析と同様の解析を行った。また、「最大の解析対象集団」のうち中央判定で投与開始前の内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴がないと判定された被験者を除いた集団を対象として、1) 主解析と同様の解析を行った。</p> <p>(2) 副次評価項目 以下の項目について解析を行った。</p> <p>① 投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 ② 胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害 ③ 胃又は十二指腸の出血性病変の発症率 ④ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間</p> <p>「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。</p> <p>1) ①について、(1) 主要評価項目 1) 主解析と同様の解析を行った。ただし、Farrington and Manning による非劣性検定は行わなかった。</p> <p>2) ②について、粘膜傷害の程度を Modified Lanza Score を用いて評価したうえで、各評価時点のスコア及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出するとともに、頻度集計を行った。ベースラインからの変化量について評価時点ごとに Hodges-Lehmann 型の推定方法により中央値に関する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに 2 標本 Wilcoxon 検定を適用し、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群の比較を行った。</p> <p>3) ③について、(1) 主要評価項目 1) 主解析と同様の解析を行った。ただし、Farrington and Manning による非劣性検定は行わなかった。</p> <p>4) ④について、Kaplan-Meier 法を適用し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率を投与群別に算出した。また、投与群を説明変数とした Cox 回帰分析モデルを適用し、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対するハザード比 (本剤各投与群 / AG-1749 15 mg 群) とその両側 95%信頼区間を算出した。なお、イベント、イベント発現例におけるイベント発現日及びイベント非発現例における打ち切り日の定義は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イベント：胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発 ・イベント発現日：胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発を診断した内視鏡検査日 ・打ち切り日：本治験における内視鏡検査日のうち最も遅い日 <p>(3) その他の評価項目 以下の項目について解析を行った。</p> <p>① 胃潰瘍の再発率、十二指腸潰瘍の再発率 ② 胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率 ③ 胃の出血性病変の発症率、十二指腸の出血性病変の発症率</p> <p>「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。</p>

表 2.7.6.21-2 試験スケジュール

	スクリーニング期		治療期					
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
時期	スクリーニング 開始日	無作為 化日	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 20 週後	投与 24 週後 ²⁾
基準日	Day -28	Day 1 ¹⁾	Day 29	Day 57	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169
許容範囲 (Day)	-35~-4	1	22~36	50~64	78~92	106~120	134~148	162~176
同意取得 ³⁾	X							
選択基準/除外基準	X	X						
人口統計学的データ・既往歴	X							
前治療	X							
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
体重・身長	X							
併用薬	←							→
合併症	X							
臨床検査 ⁴⁾	X		X	X	X	X	X	X
妊娠検査 (尿中 hCG) ⁵⁾		X	X	X	X	X	X	X
抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体価	X ¹¹⁾							
CYP2C19 遺伝子型検査			X ¹⁴⁾					
ファーマコゲノミクス検討の ための採血 ⁶⁾			X ¹⁴⁾					
血清ガストリン値、 ペプシノゲン I・II 値 ⁷⁾	X ¹¹⁾		X	X	X	X	X	X
心電図	X ¹¹⁾				X			X
内視鏡検査 ⁸⁾		X ¹²⁾			X ¹⁵⁾			X ¹⁶⁾
無作為化		X						
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	
治験薬の投与開始		X ¹³⁾						
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X	X
NSAID の服薬状況 ⁹⁾			X	X	X	X	X	X
Pretreatment Event の評価	←	→						
有害事象等の評価 ¹⁰⁾		←						→

- 1) 無作為化日を Day 1 とした。
- 2) 投与 24 週後を最終 Visit とし、規定の検査・観察・評価を実施した。内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には、最終 Visit と同様の検査・観察・評価を実施し、その許容範囲は潰瘍再発が確認された内視鏡検査実施日の 14 日前から 14 日後とした。また、中止した場合には、治験薬の最終投与日の 14 日後までに最終 Visit と同様の検査・観察・評価を実施した。
- 3) 治験手順が行われる前に取得した。ただし、同意取得の許容範囲はスクリーニング開始前 28 日以内とした。
- 4) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査。
- 5) 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
- 6) 検査実施に同意した被験者のみ実施した。
- 7) 同一被験者では可能な限り同一時刻に実施した。
- 8) 吐血、下血、血便、黒色便、タール便等の症状又は貧血等の臨床検査値異常変動が確認され、潰瘍発症の疑いがある場合、随時、内視鏡検査を実施した。
- 9) 遅くとも治験薬投与開始日までに NSAID の投与を開始した。
- 10) 有害事象の収集は、被験者への治験薬投与開始時点より開始し、終了時又は中止時まで継続して行った。なお、国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301 : 以下、OCT-301 試験) に移行する場合、本治験の終了後から OCT-301 試験の治験薬投与開始前までに発現した有害事象は、本治験の有害事象として収集した。
- 11) スクリーニング開始日の抗 *H. pylori* IgG 抗体価、血清ガストリン値、ペプシノゲン I・II 値及び心電図の許容範囲は Day -35~Day 1 (無作為化前) とした。
- 12) 無作為化日の内視鏡検査の許容範囲は Day -9~Day 1 (無作為化前) とした。なお、検査の侵襲性を考慮し、無作為化前 9 日以内 (治験参加の同意取得前) に利用できる内視鏡検査結果がある場合は、その使用を可とした。
- 13) 無作為化日に消化器官用薬等の併用禁止薬が投与されていない場合には、無作為化日の当日に治験薬の投与を開始した。一方、無作為化日に消化器官用薬等の併用禁止薬が投与されていた場合には、無作為化日の翌日に治験薬の投与を開始した。
- 14) 投与 4 週後の CYP2C19 遺伝子型検査及びファーマコゲノミクス検討のための採血の許容範囲は治験薬投与開始後から終了時又は中止時までとした。
- 15) 投与 12 週後の内視鏡検査の許容範囲は Day 57~Day 113 とした。
- 16) 投与 24 週後の内視鏡検査の許容範囲は Day 155~Day 176 とした。投与 24 週後の検査・観察・評価を異なる日に分けて実施する場合、内視鏡検査は原則として臨床検査より前に実施した。

2.7.6.21.2 試験成績

2.7.6.21.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

(1) 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.21-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.21-4 に示した。

本治験に登録された被験者は 1208 例であり、そのうち 642 例が各投与群に無作為割付され、641 例が二重盲検下で治験薬を投与された。1 例 (AG-1749 15 mg 群) で治験薬を投与されなかった理由は、自発的な中止であった。

無作為化された 642 例のうち、完了例は 588 例であった。中止例 (無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者を含む) は 54 例 (AG-1749 15 mg 群 25 例、本剤 10 mg 群 9 例及び 20 mg 群 20 例) であり、主な中止理由は、Pretreatment Event 又は有害事象 31 例 (AG-1749 15 mg 群 11 例、本剤 10 mg 群 5 例及び 20 mg 群 15 例)、自発的な中止 10 例 (AG-1749 15 mg 群 6 例、本剤 10 mg 群 3 例及び 20 mg 群 1 例) であった。

なお、中止理由がその他であった AG-1749 15 mg 群の 1 例は、転院により治験実施医療機関へ通院することができず、治験薬の投与を中止した。

無作為化された 642 例のうち、「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には 640 例が採用され、「治験実施計画書に適合した対象集団」には 588 例が採用された。

表 2.7.6.21-3 被験者の内訳 (無作為化された全例)

	AG-1749 15 mg (n=212)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)	計 (n=642)
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験薬の投与終了状態				
完了	187 (88.2)	209 (95.9)	192 (90.6)	588 (91.6)
未完了	25 (11.8)	9 (4.1)	20 (9.4)	54 (8.4)
治験薬の投与未完了理由 ¹⁾				
Pretreatment Event 又は有害事象	11 (44.0)	5 (55.6)	15 (75.0)	31 (57.4)
治験実施計画書からの重大な逸脱	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
追跡不能	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
自発的な中止	6 (24.0)	3 (33.3)	1 (5.0)	10 (18.5)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (5.6)
NSAID の中止	1 (4.0)	1 (11.1)	3 (15.0)	5 (9.3)
服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

数字は例数、() 内は%

1) 治験薬の投与未完了理由の割合は、治験薬の投与終了状態が未完了の被験者数を分母として算出した。
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 10.1-2 から引用

表 2.7.6.21-4 解析対象集団（無作為化された全例）及び各解析対象集団からの除外理由の内訳

	AG-1749 15 mg (n=212)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)	計 (n=642)
無作為化されたが治験薬を投与されなかった全例	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
最大の解析対象集団	210 (99.1)	218 (100.0)	212 (100.0)	640 (99.7)
最大の解析対象集団からの除外理由				
治験薬を投与されなかったため	1	0	0	1
重大な GCP 違反 [契約外治験 (契約外医師による治験実施)]	1	0	0	1
治験実施計画書に適合した対象集団	193 (91.0)	203 (93.1)	192 (90.6)	588 (91.6)
治験実施計画書に適合した対象集団からの除外理由				
治験薬を投与されなかったため	1	0	0	1
重大な GCP 違反 [契約外治験 (契約外医師による治験実施)]	1	0	0	1
治療方法・用量違反 [無作為化違反 (治験薬取り違え)]	0	0	1	1
治療方法・用量違反 [服薬不遵守 (AG-1749 服薬率違反)]	1	0	0	1
治療方法・用量違反 [服薬不遵守 (TAK-438 服薬率違反)]	1	0	0	1
治療方法・用量違反 [データ固定前の盲検解除 (エマーゼンシー・キー開封)]	1	0	0	1
併用禁止薬・療法違反 [併用薬に関する違反 (併用禁止薬剤投与)]	11	12	13	36
有効性の評価・測定に関する違反 [主要評価項目に関する事項 (主要評価項目に関する検査・観察・評価の未実施・欠測 (内視鏡検査))]	10	3	7	20
安全性データの解析対象集団	210 (99.1)	218 (100.0)	212 (100.0)	640 (99.7)
安全性データの解析対象集団からの除外理由				
治験薬を投与されなかったため	1	0	0	1
重大な GCP 違反 [契約外治験 (契約外医師による治験実施)]	1	0	0	1

数字は例数、() 内は%

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.1-1、15.1 項_1.1.6.2.1 から引用

除外された症例と除外理由との対応表は症例一覧表 (5.3.7.1-16) 16.2.3.1 参照

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

「無作為化された全例」の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.21-5 に示した。

なお、NSAID 追加使用（長期投与する NSAID と別種類の NSAID の使用：NSAID の多剤投与）の有無、経口ビスフオスフォネート系薬剤使用の有無、ロキソプロフェンナトリウム水和物使用の有無、メロキシカム使用の有無及びジクロフェナクナトリウム使用の有無については、追加解析として集計を行った。

経口ステロイド製剤使用の有無が「有」であった被験者のうち、プレドニゾン換算での用量が 5 mg 以下であった被験者の割合は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 79.2%、78.3%及び 90.6%であり、本剤 20 mg 群でやや高かったが、プレドニゾン換算での用量の平均値は、各投与群で 4.3～5.0 mg であり、投与群間で同程度であった。血

清ガストリン値のスクリーニング期の平均値は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 270.5 pg/mL、309.2 pg/mL 及び 320.1 pg/mL であり、本剤 20 mg 群で高かった。その他の項目については、いずれの項目においても、投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.6.21-5 人口統計学的及び他の基準値の特性 (無作為化された全例)

項目	カテゴリ	AG-1749	TAK-438	TAK-438	計 (n=642)
		15 mg (n=212)	10 mg (n=218)	20 mg (n=212)	
年齢 [例数 (%)]	< 65 歳	95 (44.8)	93 (42.7)	96 (45.3)	284 (44.2)
	≥ 65 歳, < 75 歳	72 (34.0)	77 (35.3)	67 (31.6)	216 (33.6)
	≥ 75 歳	45 (21.2)	48 (22.0)	49 (23.1)	142 (22.1)
年齢 (歳)	例数	212	218	212	642
	平均値	65.2	65.0	64.9	65.1
	標準偏差	10.43	11.60	11.37	11.14
性別 [例数 (%)]	男性	75 (35.4)	89 (40.8)	92 (43.4)	256 (39.9)
	女性	137 (64.6)	129 (59.2)	120 (56.6)	386 (60.1)
身長 (cm)	例数	212	218	212	642
	平均値	156.3	157.0	157.8	157.1
	標準偏差	9.12	10.05	9.70	9.64
体重 (スクリーニング期) [例数 (%)]	< 50.0 kg	46 (22.0)	45 (20.7)	42 (19.8)	133 (20.8)
	≥ 50.0 kg, < 60.0 kg	78 (37.3)	63 (29.0)	73 (34.4)	214 (33.5)
	≥ 60.0 kg, < 70.0 kg	48 (23.0)	62 (28.6)	54 (25.5)	164 (25.7)
	≥ 70.0 kg, < 80.0 kg	28 (13.4)	32 (14.7)	30 (14.2)	90 (14.1)
	≥ 80.0 kg	9 (4.3)	15 (6.9)	13 (6.1)	37 (5.8)
体重 (kg) (スクリーニング期)	例数	209	217	212	638
	平均値	58.95	60.97	59.82	59.92
	標準偏差	12.289	13.099	12.204	12.551
BMI (スクリーニング期) [例数 (%)]	< 18.5 kg/m ²	14 (6.7)	11 (5.1)	14 (6.6)	39 (6.1)
	≥ 18.5 kg/m ² , < 25.0 kg/m ²	126 (60.3)	115 (53.0)	123 (58.0)	364 (57.1)
	≥ 25.0 kg/m ²	69 (33.0)	91 (41.9)	75 (35.4)	235 (36.8)
BMI (kg/m ²) (スクリーニング期)	例数	209	217	212	638
	平均値	24.07	24.60	23.95	24.21
	標準偏差	4.404	4.133	4.015	4.189
喫煙歴 [例数 (%)]	一度も喫煙経験がありません	96 (45.3)	108 (49.5)	86 (40.6)	290 (45.2)
	現在、喫煙者です	56 (26.4)	49 (22.5)	48 (22.6)	153 (23.8)
	過去に喫煙していましたが 現在は喫煙していません	60 (28.3)	61 (28.0)	78 (36.8)	199 (31.0)
	喫煙歴有	116 (54.7)	110 (50.5)	126 (59.4)	352 (54.8)
喫煙歴無	96 (45.3)	108 (49.5)	86 (40.6)	290 (45.2)	
飲酒状況 [例数 (%)]	毎日飲む	37 (17.5)	42 (19.3)	54 (25.5)	133 (20.7)
	週に 2、3 日程度飲む	27 (12.7)	27 (12.4)	20 (9.4)	74 (11.5)
	月に 2、3 日程度飲む	30 (14.2)	41 (18.8)	26 (12.3)	97 (15.1)
	全く飲まない	118 (55.7)	108 (49.5)	112 (52.8)	338 (52.6)
飲酒状況 [例数 (%)]	飲酒有	94 (44.3)	110 (50.5)	100 (47.2)	304 (47.4)
	飲酒無	118 (55.7)	108 (49.5)	112 (52.8)	338 (52.6)

1) COX-2 選択的阻害剤 : セレコキシブ

2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area⁴⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area⁴⁾に認められる、又は 1 area⁴⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area⁴⁾以上にわたり認められる

3) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 6 個以上認められる

4) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

表 2.7.6.21-5 人口統計学的及び他の基準値の特性 (無作為化された全例) (続き)

項目	カテゴリ	AG-1749	TAK-438	TAK-438	計
		15 mg (n=212)	10 mg (n=218)	20 mg (n=212)	
NSAID の長期投与に至る慢性疾患					
関節リウマチ [例数 (%)]	有	67 (31.6)	66 (30.3)	67 (31.6)	200 (31.2)
	無	145 (68.4)	152 (69.7)	145 (68.4)	442 (68.8)
変形性関節症 [例数 (%)]	有	75 (35.4)	92 (42.2)	65 (30.7)	232 (36.1)
	無	137 (64.6)	126 (57.8)	147 (69.3)	410 (63.9)
その他 [例数 (%)]	有	128 (60.4)	131 (60.1)	130 (61.3)	389 (60.6)
	無	84 (39.6)	87 (39.9)	82 (38.7)	253 (39.4)
長期投与する NSAID の投与開始時期 [例数 (%)]	治験薬投与開始日の 1 年前未満	28 (13.2)	33 (15.1)	30 (14.2)	91 (14.2)
	治験薬投与開始日の 1 年前から 3 年前未満	49 (23.1)	38 (17.4)	46 (21.7)	133 (20.7)
	治験薬投与開始日の 3 年以上前	135 (63.7)	147 (67.4)	136 (64.2)	418 (65.1)
長期投与する NSAID の種類 [例数 (%)]	COX-2 選択的阻害剤 ¹⁾	51 (24.1)	65 (29.8)	71 (33.5)	187 (29.1)
	その他	161 (75.9)	153 (70.2)	141 (66.5)	455 (70.9)
経口ステロイド製剤使用の有無 [例数 (%)]	有	48 (22.6)	46 (21.1)	32 (15.1)	126 (19.6)
	無	164 (77.4)	172 (78.9)	180 (84.9)	516 (80.4)
	有の内訳 (プレドニゾロン換算での用量) [例数 (%)]				
	≤ 5 mg	38 (79.2)	36 (78.3)	29 (90.6)	103 (81.7)
	> 5 mg	10 (20.8)	10 (21.7)	3 (9.4)	23 (18.3)
プレドニゾロン換算での用量 (mg)	例数	48	46	32	126
	平均値	5.0	4.8	4.3	4.7
	標準偏差	4.20	3.90	2.64	3.74
NSAID 追加使用の有無 [例数 (%)]	有	55 (25.9)	54 (24.8)	50 (23.6)	159 (24.8)
	無	157 (74.1)	164 (75.2)	162 (76.4)	483 (75.2)
経口ビスフォスフォネート系薬剤使用の有無 [例数 (%)]	有	30 (14.2)	35 (16.1)	32 (15.1)	97 (15.1)
	無	182 (85.8)	183 (83.9)	180 (84.9)	545 (84.9)
ロキソプロフェンナトリウム水和物使用の有無 [例数 (%)]	有	76 (35.8)	78 (35.8)	69 (32.5)	223 (34.7)
	無	136 (64.2)	140 (64.2)	143 (67.5)	419 (65.3)
メロキシカム使用の有無 [例数 (%)]	有	20 (9.4)	26 (11.9)	21 (9.9)	67 (10.4)
	無	192 (90.6)	192 (88.1)	191 (90.1)	575 (89.6)
ジクロフェナクナトリウム使用の有無 [例数 (%)]	有	23 (10.8)	23 (10.6)	18 (8.5)	64 (10.0)
	無	189 (89.2)	195 (89.4)	194 (91.5)	578 (90.0)
H. pylori 除菌の治療歴の有無 [例数 (%)]	有	53 (25.0)	72 (33.0)	68 (32.1)	193 (30.1)
	無	159 (75.0)	146 (67.0)	144 (67.9)	449 (69.9)
H. pylori 存在診断 [例数 (%)]	陰性	132 (63.2)	138 (63.6)	143 (67.5)	413 (64.7)
	陽性	77 (36.8)	79 (36.4)	69 (32.5)	225 (35.3)

1) COX-2 選択的阻害剤 : セレコキシブ

2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area⁴⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area⁴⁾に認められる、又は 1 area⁴⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area⁴⁾以上にわたり認められる

3) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 6 個以上認められる

4) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

表 2.7.6.21-5 人口統計学的及び他の基準値の特性 (無作為化された全例) (続き)

項目	カテゴリ	AG-1749	TAK-438	TAK-438	計
		15 mg (n=212)	10 mg (n=218)	20 mg (n=212)	
CYP2C19 遺伝子型検査	EM	168 (80.4)	167 (76.6)	180 (85.3)	515 (80.7)
[例数 (%)]	PM	41 (19.6)	51 (23.4)	31 (14.7)	123 (19.3)
CYP2C19 遺伝子型検査	*1/*1	58 (27.8)	69 (31.7)	71 (33.6)	198 (31.0)
[例数 (%)]	*1/*2	76 (36.4)	69 (31.7)	79 (37.4)	224 (35.1)
	*1/*3	34 (16.3)	29 (13.3)	30 (14.2)	93 (14.6)
	*2/*2	17 (8.1)	25 (11.5)	17 (8.1)	59 (9.2)
	*2/*3	18 (8.6)	19 (8.7)	11 (5.2)	48 (7.5)
	*3/*3	6 (2.9)	7 (3.2)	3 (1.4)	16 (2.5)
Modified Lanza Score	< 1	137 (64.6)	126 (57.8)	140 (66.0)	403 (62.8)
(胃の粘膜傷害) ²⁾	≥ 1	75 (35.4)	92 (42.2)	72 (34.0)	239 (37.2)
(スクリーニング期)					
[例数 (%)]					
Modified Lanza Score	例数	212	218	212	642
(胃の粘膜傷害) ²⁾	平均値	0.6	0.8	0.6	0.7
(スクリーニング期)	標準偏差	0.99	1.12	0.99	1.04
Modified Lanza Score	< 1	198 (93.4)	201 (92.2)	191 (90.1)	590 (91.9)
(十二指腸の粘膜傷害) ³⁾	≥ 1	14 (6.6)	17 (7.8)	21 (9.9)	52 (8.1)
(スクリーニング期)					
[例数 (%)]					
Modified Lanza Score	例数	212	218	212	642
(十二指腸の粘膜傷害) ³⁾	平均値	0.1	0.1	0.1	0.1
(スクリーニング期)	標準偏差	0.33	0.40	0.39	0.38
血清ガストリン値 (pg/mL)	例数	209	217	212	638
(スクリーニング期)	平均値	270.5	309.2	320.1	300.1
	標準偏差	340.04	377.76	609.75	457.98
ペプシノゲン I/II 比	例数	209	217	212	638
(スクリーニング期)	平均値	5.80	5.72	6.16	5.89
	標準偏差	2.814	2.675	2.889	2.795

1) COX-2 選択的阻害剤 : セレコキシブ

2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area⁴⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area⁴⁾に認められる、又は 1 area⁴⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area⁴⁾以上にわたり認められる

3) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 6 個以上認められる

4) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.2.1-1 から引用

2.7.6.21.2.2 治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」での治療期用治験薬の投与期間及び服薬率を表 2.7.6.21-6 に示した。

治験薬の投与期間は、平均値が AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 152.3 日、162.4 日及び 155.2 日、中央値がいずれの投与群でも 168.0 日であり、投与群間で同程度であった。

本剤錠 (10 mg 錠、20 mg 錠又はプラセボ錠) の服薬率 (平均値) は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 99.89%、98.95%及び 99.32%であり、AG-1749 カプセル (15 mg カプセル又はプラセボカプセル) の服薬率 (平均値) は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 99.82%、98.93%及び 99.28%であった。治験薬の服薬率は、いずれの治験薬でも全体的に良好であり、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.21-6 治験薬の投与期間及び服薬率 (安全性データの解析対象集団)

		AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)	計 (n=640)
治験薬投与後の投与期間 [例数 (%)]	1~84 日	21 (10.0)	11 (5.0)	18 (8.5)	50 (7.8)
	85~168 日	138 (65.7)	136 (62.4)	126 (59.4)	400 (62.5)
	≥ 169 日	51 (24.3)	71 (32.6)	68 (32.1)	190 (29.7)
治験薬投与後の投与期間 (日)	例数	210	218	212	640
	平均値	152.3	162.4	155.2	156.7
	標準偏差	37.53	24.09	35.78	33.15
	最小値	17	29	3	3
	中央値	168.0	168.0	168.0	168.0
	最大値	180	181	176	181
服薬率 (TAK-438 錠) [例数 (%)]	< 50.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 50.0%, < 70.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 70.0%, < 90.0%	2 (1.0)	6 (2.8)	2 (0.9)	10 (1.6)
	≥ 90.0%	208 (99.0)	212 (97.2)	210 (99.1)	630 (98.4)
服薬率 (TAK-438 錠) (%)	例数	210	218	212	640
	平均値	99.89	98.95	99.32	99.38
	標準偏差	8.393	2.937	3.246	5.440
	最小値	75.9	77.3	79.2	75.9
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	214.8	101.8	134.5	214.8
服薬率 (AG-1749 カプセル) [例数 (%)]	< 50.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 50.0%, < 70.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 70.0%, < 90.0%	2 (1.0)	7 (3.2)	2 (0.9)	11 (1.7)
	≥ 90.0%	208 (99.0)	211 (96.8)	210 (99.1)	629 (98.3)
服薬率 (AG-1749 カプセル) (%)	例数	210	218	212	640
	平均値	99.82	98.93	99.28	99.34
	標準偏差	8.364	3.081	3.300	5.462
	最小値	75.9	77.3	78.6	75.9
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	214.8	104.8	134.5	214.8

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.3-1、表 12.1-1 から引用

2.7.6.21.2.3 有効性の解析

(1) 主要評価項目

1) 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (主解析)

「最大の解析対象集団」を対象として、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-7 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間、並びに非劣性検定の結果を表 2.7.6.21-8 に示した。

投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.5%、3.3%及び 3.4%であり、許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定を適用した結果、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する非劣性が検証された (いずれも $p < 0.0001$)。

また、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -2.2% (-6.182~1.826%) 及び -2.1% (-6.127~1.968%) であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する優越性は確認されなかった。

表 2.7.6.21-7 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (最大の解析対象集団)

投与群	再発	非再発	計	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
AG-1749 15 mg	11 (5.5)	188 (94.5)	199	2.791	9.675
TAK-438 10 mg	7 (3.3)	202 (96.7)	209	1.357	6.779
TAK-438 20 mg	7 (3.4)	196 (96.6)	203	1.397	6.975

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-1 から引用

表 2.7.6.21-8 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差及び非劣性検定) (最大の解析対象集団)

投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間		非劣性検定 ¹⁾	
			下限	上限	z 値	p 値
AG-1749 15 mg	5.5					
TAK-438 10 mg	3.3	-2.2	-6.182	1.826	-4.1734	<0.0001
TAK-438 20 mg	3.4	-2.1	-6.127	1.968	-4.0736	<0.0001

単位: % (非劣性検定の z 値及び p 値は除く)

1) 許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-2 から引用

2) 感度分析 (副解析)

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした場合、「最大の解析対象集団」を対象とした主解析の場合と同様であり、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.2%、3.6%及び 3.2%、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ-1.7% (-5.764~2.400%) 及び-2.1% (-6.098~1.943%) であった。また、許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定を適用した結果、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する非劣性が確認された (いずれも $p < 0.0001$)。

3) その他の解析 (副解析)

「最大の解析対象集団」を対象として、主治医による内視鏡検査の判定結果に基づき、主解析と同様の解析を行った。主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-9 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間、並びに非劣性検定の結果を表 2.7.6.21-10 に示した。

主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、主解析と同様の結果であり、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 7.0%、3.7%及び 4.9%であった。許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定を適用した結果、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する非劣性が確認された (いずれも $p < 0.0001$)。また、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ-3.2% (-7.579~1.090%) 及び-2.1%

(-6.678~2.504%)であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する優越性は確認されなかった。

表 2.7.6.21-9 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく) (最大の解析対象集団)

投与群	再発	非再発	計	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
AG-1749 15 mg	14 (7.0)	187 (93.0)	201	3.860	11.410
TAK-438 10 mg	8 (3.7)	207 (96.3)	215	1.620	7.200
TAK-438 20 mg	10 (4.9)	195 (95.1)	205	2.364	8.788

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-5 から引用

表 2.7.6.21-10 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく) (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差及び非劣性検定) (最大の解析対象集団)

投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間		非劣性検定 ¹⁾	
			下限	上限	z 値	p 値
AG-1749 15 mg	7.0					
TAK-438 10 mg	3.7	-3.2	-7.579	1.090	-4.4266	<0.0001
TAK-438 20 mg	4.9	-2.1	-6.678	2.504	-3.8459	<0.0001

単位 : % (非劣性検定の z 値及び p 値は除く)

1) 許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-6 から引用

また、「最大の解析対象集団」のうち中央判定で投与開始前の内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴がないと判定された被験者を除いた集団を対象として、主治医による内視鏡検査の判定結果に基づき、主解析と同様の解析を行った。

主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-11 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間、並びに非劣性検定の結果を表 2.7.6.21-12 に示した。

主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、「最大の解析対象集団」を対象とした主解析と同様の結果であり、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 6.8%、3.9%及び 4.6%であった。許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定を適用した結果、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する非劣性が確認された (いずれも $p < 0.0001$)。また、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -2.9% (-7.340~1.571%) 及び -2.2% (-6.834~2.406%) であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する優越性は確認されなかった。

表 2.7.6.21-11 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく) (「最大の解析対象集団」のうち中央判定で投与開始前の内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴がないと判定された被験者を除いた集団)

投与群	再発	非再発	計	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
AG-1749 15 mg	13 (6.8)	178 (93.2)	191	3.674	11.358
TAK-438 10 mg	8 (3.9)	196 (96.1)	204	1.708	7.581
TAK-438 20 mg	9 (4.6)	187 (95.4)	196	2.121	8.538

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-9 から引用

表 2.7.6.21-12 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (主治医による内視鏡検査の判定結果に基づく) (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差及び非劣性検定) (「最大の解析対象集団」のうち中央判定で投与開始前の内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴がないと判定された被験者を除いた集団)

投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間		非劣性検定 ¹⁾	
			下限	上限	z 値	p 値
AG-1749 15 mg	6.8					
TAK-438 10 mg	3.9	-2.9	-7.340	1.571	-4.1889	<0.0001
TAK-438 20 mg	4.6	-2.2	-6.834	2.406	-3.8369	<0.0001

単位: % (非劣性検定の z 値及び p 値は除く)

1) 許容限界値を 8.3%とした Farrington and Manning による非劣性検定
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-10 から引用

(2) 副次評価項目

「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。

1) 投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率

投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-13 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-14 に示した。

投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.0%、2.9%及び 3.0%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -2.2% (-5.941 ~ 1.632%) 及び -2.1% (-5.896 ~ 1.757%) であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.21-13 投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (最大の解析対象集団)

投与群	再発	非再発	計	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
AG-1749 15 mg	10 (5.0)	189 (95.0)	199	2.436	9.047
TAK-438 10 mg	6 (2.9)	203 (97.1)	209	1.061	6.144
TAK-438 20 mg	6 (3.0)	197 (97.0)	203	1.092	6.322

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-11 から引用

表 2.7.6.21-14 投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差) (最大の解析対象集団)

投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間	
			下限	上限
AG-1749 15 mg	5.0			
TAK-438 10 mg	2.9	-2.2	-5.941	1.632
TAK-438 20 mg	3.0	-2.1	-5.896	1.757

単位 : %

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-12 から引用

2) 胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害

Modified Lanza Score を用いて評価した胃の粘膜傷害及び十二指腸の粘膜傷害の程度について、各評価時点のスコア及びスクリーニング期からの変化量 (投与後の各評価時点 - スクリーニング期) の投与群別の要約統計量を表 2.7.6.21-15 に、各評価時点のスクリーニング期からの変化量についての Hodges-Lehmann 型の推定方法による中央値に関する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間、並びに 2 標本 Wilcoxon 検定の結果を表 2.7.6.21-16 に示した。

Modified Lanza Score を用いて評価した胃の粘膜傷害の程度について、スクリーニング期のスコアは、平均値が AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.6、0.8 及び 0.6、中央値がいずれの投与群でも 0.0 であり、投与群間で同程度であった。スクリーニング期からの変化量 (平均値) は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で、投与 12 週後ではそれぞれ 0.0、-0.3 及び -0.1、投与 24 週後ではそれぞれ -0.1、-0.3 及び -0.1、治療期終了時では 0.0、-0.3 及び -0.1 であった。スクリーニング期からの変化量について、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも、すべての評価時点で 0.00 (0.00~0.00) であった。投与 12 週後及び治療期終了時では、TAK-438 10 mg 群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差が見られた (それぞれ $p=0.0046$ 及び $p=0.0094$) もの、TAK-438 20 mg 群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかったため、閉検定手順に従い、TAK-438 各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかったと結論付けた。また、投与 24 週後では、TAK-438 各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

Modified Lanza Score を用いて評価した十二指腸の粘膜傷害の程度について、スクリーニング期のスコアは、いずれの投与群でも平均値が 0.1、中央値が 0.0 であり、投与群間で同程度であった。スクリーニング期からの変化量 (平均値) は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で投与 12 週後ではそれぞれ 0.0、0.0 及び -0.1、投与 24 週後ではそれぞれ -0.1、0.0 及び -0.1、治療期終了時ではそれぞれ -0.1、0.0 及び -0.1 であった。スクリーニング期から

の変化量について、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差（両側 95%信頼区間）は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも、すべての評価時点で 0.00 (0.00 ~ 0.00) であり、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.21-15 胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害における、Modified Lanza Score の各評価時点のスコア及びスクリーニング期からの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価時点	要約統計量	AG-1749 15 mg (n=210)		TAK-438 10 mg (n=218)		TAK-438 20 mg (n=212)	
		評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量	評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量	評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量
胃の粘膜傷害 ¹⁾							
スクリーニング期	例数	210	—	218	—	212	—
	平均値	0.6	—	0.8	—	0.6	—
	標準偏差	0.98	—	1.12	—	0.99	—
	最小値	0	—	0	—	0	—
	Q1	0.0	—	0.0	—	0.0	—
	中央値	0.0	—	0.0	—	0.0	—
	Q3	1.0	—	2.0	—	1.0	—
	最大値	4	—	4	—	4	—
投与 12 週後	例数	200	200	215	215	205	205
	平均値	0.6	0.0	0.6	-0.3	0.5	-0.1
	標準偏差	1.02	1.03	0.98	1.17	0.99	0.96
	最小値	0	-3	0	-4	0	-3
	Q1	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
	最大値	4	4	4	4	4	3
投与 24 週後	例数	175	175	204	204	184	184
	平均値	0.5	-0.1	0.5	-0.3	0.4	-0.1
	標準偏差	0.88	1.14	0.93	1.15	0.88	1.02
	最小値	0	-4	0	-4	0	-3
	Q1	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	-1.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	4	4	4	4	4	4
治療期 終了時	例数	200	200	215	215	205	205
	平均値	0.6	0.0	0.5	-0.3	0.5	-0.1
	標準偏差	1.00	1.24	0.93	1.14	0.99	1.06
	最小値	0	-4	0	-4	0	-3
	Q1	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
	最大値	4	4	4	4	4	4

— : 該当せず

- 1) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area³⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area³⁾に認められる、又は 1 area³⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area³⁾以上にわたり認められる
- 2) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 6 個以上認められる
- 3) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

表 2.7.6.21-15 胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害における、Modified Lanza Score の各評価時点のスコア及びスクリーニング期からの変化量の要約統計量 (最大の解析対象集団) (続き)

評価時点	要約統計量	AG-1749 15 mg (n=210)		TAK-438 10 mg (n=218)		TAK-438 20 mg (n=212)	
		評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量	評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量	評価時点のスコア	スクリーニング期からの変化量
十二指腸の粘膜傷害 ²⁾							
スクリーニング期	例数	210	—	218	—	212	—
	平均値	0.1	—	0.1	—	0.1	—
	標準偏差	0.34	—	0.40	—	0.39	—
	最小値	0	—	0	—	0	—
	Q1	0.0	—	0.0	—	0.0	—
	中央値	0.0	—	0.0	—	0.0	—
	Q3	0.0	—	0.0	—	0.0	—
	最大値	3	—	3	—	2	—
投与12週後	例数	200	200	215	215	205	205
	平均値	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	-0.1
	標準偏差	0.33	0.46	0.43	0.50	0.21	0.38
	最小値	0	-3	0	-2	0	-2
	Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	3	3	3	3	1	1
投与24週後	例数	175	175	204	204	184	184
	平均値	0.0	-0.1	0.1	0.0	0.1	-0.1
	標準偏差	0.13	0.39	0.36	0.43	0.33	0.41
	最小値	0	-3	0	-2	0	-2
	Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	1	1	3	3	3	2
治療期終了時	例数	200	200	215	215	205	205
	平均値	0.0	-0.1	0.1	0.0	0.1	-0.1
	標準偏差	0.24	0.43	0.36	0.42	0.32	0.43
	最小値	0	-3	0	-2	0	-2
	Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	3	3	3	3	3	2

— : 該当せず

- 1) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が1 area³⁾に局限して2~5個認められる、3=びらん又は出血斑が2 area³⁾に認められる、又は1 area³⁾に6個以上認められる、4=びらん又は出血斑が3 area³⁾以上にわたり認められる
 - 2) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が2~5個認められる、3=びらん又は出血斑が6個以上認められる
 - 3) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部
- 総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-13 から引用

表 2.7.6.21-16 胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害における、Modified Lanza Score の各評価時点のスクリーニング期からの変化量についての Hodges-Lehmann 型の推定方法による中央値に関する投与群間差 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差及び 2 標本 Wilcoxon 検定) (最大の解析対象集団)

評価時点	投与群	投与群間差 ¹⁾	投与群間差の 両側 95%信頼区間		2 標本 Wilcoxon 検定		
			下限	上限	z 値	p 値	
胃の粘膜傷害 ²⁾	投与	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-2.8346	0.0046
	12 週後	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-1.5398	0.1236
	投与	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-1.8215	0.0685
	24 週後	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-1.0763	0.2818
	治療期	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-2.5981	0.0094
	終了時	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-1.3555	0.1752
十二指腸の 粘膜傷害 ³⁾	投与	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-0.5744	0.5657
	12 週後	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-1.8252	0.0680
	投与	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	0.5789	0.5627
	24 週後	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	0.2344	0.8147
	治療期	TAK-438 10 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	0.2710	0.7864
	終了時	TAK-438 20 mg - AG-1749 15 mg	0.00	0.00	0.00	-0.1517	0.8794

- 1) Hodges-Lehmann 型の推定方法による中央値に関する投与群間差
 2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area⁴⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area⁴⁾に認められる、又は 1 area⁴⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area⁴⁾以上にわたり認められる
 3) Modified Lanza Score (十二指腸の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 6 個以上認められる
 4) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部
 総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-14 から引用

3) 胃又は十二指腸の出血性病変の発症率

投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-17 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-18 に示した。

投与 12 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 2.0%、1.0%及び 1.0%であった。本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -1.0% (-3.391~1.296%) 及び -1.0% (-3.379~1.389%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

投与 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 2.0%、1.4%及び 1.0%であった。本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -0.6% (-3.090~1.947%) 及び -1.0% (-3.379~1.389%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.21-17 投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率
(最大の解析対象集団)

評価時点	投与群	発症	非発症	計	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
投与 12 週後	AG-1749 15 mg	4 (2.0)	196 (98.0)	200	0.548	5.041
	TAK-438 10 mg	2 (1.0)	208 (99.0)	210	0.116	3.398
	TAK-438 20 mg	2 (1.0)	197 (99.0)	199	0.122	3.583
投与 24 週後	AG-1749 15 mg	4 (2.0)	196 (98.0)	200	0.548	5.041
	TAK-438 10 mg	3 (1.4)	207 (98.6)	210	0.296	4.118
	TAK-438 20 mg	2 (1.0)	197 (99.0)	199	0.122	3.583

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-15 から引用

表 2.7.6.21-18 投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差) (最大の解析対象集団)

評価時点	投与群	発症率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間	
				下限	上限
投与 12 週後	AG-1749 15 mg	2.0			
	TAK-438 10 mg	1.0	-1.0	-3.391	1.296
	TAK-438 20 mg	1.0	-1.0	-3.379	1.389
投与 24 週後	AG-1749 15 mg	2.0			
	TAK-438 10 mg	1.4	-0.6	-3.090	1.947
	TAK-438 20 mg	1.0	-1.0	-3.379	1.389

単位 : %
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-16 から引用

4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier 法を適用し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率を投与群別に算出した結果を表 2.7.6.21-19 に、投与群を説明変数とした Cox 回帰分析モデルを適用し、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対するハザード比 (本剤各投与群 / AG-1749 15 mg 群) 及びその両側 95%信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.21-20 に示した。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、AG-1749 15 mg 群と比較して本剤 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも評価期間を通じて同程度又は低かった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Cox 回帰分析モデルにより算出した本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対するハザード比 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.56 (0.2157~1.4400) 及び 0.59 (0.2292~1.5284) であった。

表 2.7.6.21-19 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率
(最大の解析対象集団)

投与群	Day	累積再発率	標準誤差	両側 95%信頼区間		再発	打ち切り	at risk
				下限	上限			
AG-1749 15 mg	0	0.0	0.00	0.00	0.00	0	0	199
	74	0.5	0.51	0.00	1.52	1	4	195
	78	1.5	0.88	0.00	3.28	3	5	193
	82	2.1	1.02	0.06	4.07	4	7	189
	85	4.1	1.44	1.33	6.96	8	7	188
	87	4.7	1.52	1.69	7.65	9	7	184
	89	5.2	1.60	2.06	8.32	10	8	183
	175	11.5	6.29	0.00	23.83	11	177	15
TAK-438 10 mg	0	0.0	0.00	0.00	0.00	0	0	209
	43	0.5	0.48	0.00	1.41	1	0	209
	78	1.0	0.68	0.00	2.28	2	1	207
	83	1.4	0.83	0.00	3.06	3	1	206
	85	2.4	1.06	0.32	4.48	5	3	205
	88	2.9	1.16	0.61	5.16	6	3	201
	176	7.5	4.65	0.00	16.62	7	201	21
TAK-438 20 mg	0	0.0	0.00	0.00	0.00	0	0	203
	78	0.5	0.50	0.00	1.48	1	5	200
	85	1.5	0.87	0.00	3.21	3	11	197
	86	2.6	1.13	0.34	4.76	5	11	189
	92	3.1	1.24	0.65	5.50	6	13	186
	168	3.9	1.47	1.01	6.76	7	85	120

累積再発率、標準誤差及び両側 95%信頼区間は%、再発、打ち切り及び at risk は例数
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-19 から引用

表 2.7.6.21-20 Cox 回帰分析モデルにより算出した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発について
のハザード比 (最大の解析対象集団)

投与群	自由度	推定値	標準誤差	Wald 検定		ハザード比 ¹⁾	ハザード比 ¹⁾ の 両側 95%信頼区間	
				χ^2 値	p 値		下限	上限
TAK-438 20 mg	1	-0.524	0.4841	1.174	0.2786	0.59	0.2292	1.5284
TAK-438 10 mg	1	-0.585	0.4843	1.457	0.2274	0.56	0.2157	1.4400
AG-1749 15 mg	0	0.000						

1) TAK-438 各投与群の AG-1749 15 mg 群に対するハザード比 (TAK-438 各投与群/AG-1749 15 mg 群)
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-20 から引用

(3) その他の評価項目

「最大の解析対象集団」を対象として以下の解析を行った。

1) 胃潰瘍の再発率、十二指腸潰瘍の再発率

投与 12 週後及び 24 週後の胃潰瘍の再発率及び十二指腸潰瘍の再発率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-21 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-22 に示した。

投与 12 週後の胃潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.0%、2.9%及び 2.5%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -2.2% (-5.948 ~ 1.612%) 及び -2.6%

(-6.278~1.129%) であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

投与 24 週後の胃潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.5%、3.3%及び 2.9%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ-2.2% (-6.191~1.803%) 及び-2.6% (-6.518~1.345%) であった。再発率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

十二指腸潰瘍の再発は、AG-1749 15 mg 群及び本剤 10 mg 群では確認されず、本剤 20 mg 群でのみ確認され、投与 12 週後及び 24 週後の十二指腸潰瘍の再発率は、いずれの評価時点でも AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.0%、0.0%及び 0.5%であり、本剤 20 mg 群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) はいずれの評価時点でも 0.5% (-0.468~1.449%) であった。

表 2.7.6.21-21 投与 12 週後及び 24 週後の胃潰瘍の再発率及び十二指腸潰瘍の再発率 (最大の解析対象集団)

	評価時点	投与群	再発	非再発	計	両側 95%信頼区間	
						下限	上限
胃潰瘍	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	10 (5.0)	189 (95.0)	199	2.436	9.047
		TAK-438 10 mg	6 (2.9)	204 (97.1)	210	1.056	6.115
		TAK-438 20 mg	5 (2.5)	199 (97.5)	204	0.801	5.627
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	11 (5.5)	188 (94.5)	199	2.791	9.675
		TAK-438 10 mg	7 (3.3)	203 (96.7)	210	1.350	6.747
		TAK-438 20 mg	6 (2.9)	198 (97.1)	204	1.087	6.291
十二指腸潰瘍	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	0 (0.0)	201 (100)	201	0.000	1.819
		TAK-438 10 mg	0 (0.0)	214 (100)	214	0.000	1.709
		TAK-438 20 mg	1 (0.5)	203 (99.5)	204	0.012	2.701
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	0 (0.0)	201 (100)	201	0.000	1.819
		TAK-438 10 mg	0 (0.0)	214 (100)	214	0.000	1.709
		TAK-438 20 mg	1 (0.5)	203 (99.5)	204	0.012	2.701

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-21 から引用

表 2.7.6.21-22 投与 12 週後及び 24 週後の胃潰瘍の再発率及び十二指腸潰瘍の再発率 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差) (最大の解析対象集団)

	評価時点	投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の両側 95%信頼区間	
					下限	上限
胃潰瘍	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	5.0			
		TAK-438 10 mg	2.9	-2.2	-5.948	1.612
		TAK-438 20 mg	2.5	-2.6	-6.278	1.129
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	5.5			
		TAK-438 10 mg	3.3	-2.2	-6.191	1.803
		TAK-438 20 mg	2.9	-2.6	-6.518	1.345
十二指腸潰瘍	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	0.0			
		TAK-438 10 mg	0.0	0.0	0.000	0.000
		TAK-438 20 mg	0.5	0.5	-0.468	1.449
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	0.0			
		TAK-438 10 mg	0.0	0.0	0.000	0.000
		TAK-438 20 mg	0.5	0.5	-0.468	1.449

単位 : %

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-22 から引用

2) 胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率

投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-23 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-24 に示した。

投与 12 週後の胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.6%、3.9%及び 3.0%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -1.6% (-5.790~2.522%) 及び -2.5% (-6.502~1.482%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

投与 24 週後の胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 6.1%、4.4%及び 3.6%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -1.6% (-6.006~2.709%) 及び -2.5% (-6.718~1.703%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.21-23 投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率(最大の解析対象集団)

評価時点	投与群	発症	非発症	計	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
投与 12 週後	AG-1749 15 mg	11 (5.6)	187 (94.4)	198	2.806	9.723
	TAK-438 10 mg	8 (3.9)	196 (96.1)	204	1.708	7.581
	TAK-438 20 mg	6 (3.0)	191 (97.0)	197	1.126	6.511
投与 24 週後	AG-1749 15 mg	12 (6.1)	186 (93.9)	198	3.170	10.347
	TAK-438 10 mg	9 (4.4)	195 (95.6)	204	2.037	8.209
	TAK-438 20 mg	7 (3.6)	190 (96.4)	197	1.440	7.184

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-23 から引用

表 2.7.6.21-24 投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の潰瘍又は出血性病変の発症率(本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差) (最大の解析対象集団)

評価時点	投与群	発症率	投与群間差	投与群間差の 両側 95%信頼区間	
				下限	上限
投与 12 週後	AG-1749 15 mg	5.6			
	TAK-438 10 mg	3.9	-1.6	-5.790	2.522
	TAK-438 20 mg	3.0	-2.5	-6.502	1.482
投与 24 週後	AG-1749 15 mg	6.1			
	TAK-438 10 mg	4.4	-1.6	-6.006	2.709
	TAK-438 20 mg	3.6	-2.5	-6.718	1.703

単位 : %

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-24 から引用

3) 胃の出血性病変の発症率、十二指腸の出血性病変の発症率

投与 12 週後及び 24 週後の胃の出血性病変の発症率及び十二指腸の出血性病変の発症率について、投与群別の頻度集計の結果及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-25 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.21-26 に示した。

投与 12 週後の胃の出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 2.0%、1.0%及び 1.0%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -1.0% (-3.391~1.296%) 及び -1.0% (-3.379~1.389%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

投与 24 週後の胃の出血性病変の発症率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 2.0%、1.4%及び 1.0%であり、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ -0.6% (-3.090~1.947%) 及び -1.0% (-3.379~1.389%) であった。発症率は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で AG-1749 15 mg 群を下回ったものの、投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を上回っており、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

十二指腸の出血性病変の発症は、AG-1749 15 mg 群及び本剤 20 mg 群では確認されず、本剤 10 mg 群でのみ確認され、投与 12 週後及び 24 週後の十二指腸の出血性病変の発症率は、

いずれの評価時点でも、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.0%、0.5% 及び 0.0% であり、本剤 10 mg 群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差(両側 95%信頼区間) はいずれの評価時点でも 0.5% (-0.444~1.375%) であった。

表 2.7.6.21-25 投与 12 週後及び 24 週後の胃の出血性病変の発症率及び十二指腸の出血性病変の発症率 (最大の解析対象集団)

部位	評価時点	投与群	発症	非発症	計	両側 95%信頼区間	
						下限	上限
胃	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	4 (2.0)	196 (98.0)	200	0.548	5.041
		TAK-438 10 mg	2 (1.0)	208 (99.0)	210	0.116	3.398
		TAK-438 20 mg	2 (1.0)	197 (99.0)	199	0.122	3.583
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	4 (2.0)	196 (98.0)	200	0.548	5.041
		TAK-438 10 mg	3 (1.4)	207 (98.6)	210	0.296	4.118
		TAK-438 20 mg	2 (1.0)	197 (99.0)	199	0.122	3.583
十二指腸	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	0 (0.0)	201 (100)	201	0.000	1.819
		TAK-438 10 mg	1 (0.5)	214 (99.5)	215	0.012	2.564
		TAK-438 20 mg	0 (0.0)	205 (100)	205	0.000	1.783
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	0 (0.0)	201 (100)	201	0.000	1.819
		TAK-438 10 mg	1 (0.5)	214 (99.5)	215	0.012	2.564
		TAK-438 20 mg	0 (0.0)	205 (100)	205	0.000	1.783

数字は例数、() 内及び両側 95%信頼区間は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-25 から引用

表 2.7.6.21-26 投与 12 週後及び 24 週後の胃の出血性病変の発症率及び十二指腸の出血性病変の発症率 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差) (最大の解析対象集団)

部位	評価時点	投与群	発症率	投与群間差	投与群間差の 両側 95%信頼区間	
					下限	上限
胃	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	2.0			
		TAK-438 10 mg	1.0	-1.0	-3.391	1.296
		TAK-438 20 mg	1.0	-1.0	-3.379	1.389
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	2.0			
		TAK-438 10 mg	1.4	-0.6	-3.090	1.947
		TAK-438 20 mg	1.0	-1.0	-3.379	1.389
十二指腸	投与 12 週後	AG-1749 15 mg	0.0			
		TAK-438 10 mg	0.5	0.5	-0.444	1.375
		TAK-438 20 mg	0.0	0.0	0.000	0.000
	投与 24 週後	AG-1749 15 mg	0.0			
		TAK-438 10 mg	0.5	0.5	-0.444	1.375
		TAK-438 20 mg	0.0	0.0	0.000	0.000

単位 : %

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.1-26 から引用

(4) 部分集団の検討

「最大の解析対象集団」を対象として、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、*H. pylori* 存在診断、CYP2C19 遺伝子型検査、年齢、経口ステロイド製剤使用の有無、使用した経口ステロイド製剤のプレドニゾロン換算での各用量、長期投与する NSAID の種類、喫煙歴、飲酒状況及び Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) (スクリーニング期) で層別したうえで、投与群別に頻度集計した結果を表 2.7.6.21-27 に示した。

投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、いずれの層においても、主解析と同様の結果であった。

表 2.7.6.21-27 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率の層別集計結果 (最大の解析対象集団)

層別項目	カテゴリ	投与群	再発	非再発	計	
<i>H. pylori</i> 存在診断	陰性	AG-1749 15 mg	7 (5.6)	117 (94.4)	124	
		TAK-438 10 mg	4 (3.0)	128 (97.0)	132	
		TAK-438 20 mg	5 (3.6)	135 (96.4)	140	
	陽性	AG-1749 15 mg	4 (5.5)	69 (94.5)	73	
		TAK-438 10 mg	3 (3.9)	73 (96.1)	76	
		TAK-438 20 mg	2 (3.2)	61 (96.8)	63	
CYP2C19 遺伝子型検査 EM		AG-1749 15 mg	9 (5.6)	151 (94.4)	160	
		TAK-438 10 mg	4 (2.5)	156 (97.5)	160	
		TAK-438 20 mg	5 (2.9)	167 (97.1)	172	
	PM	AG-1749 15 mg	2 (5.1)	37 (94.9)	39	
		TAK-438 10 mg	3 (6.1)	46 (93.9)	49	
		TAK-438 20 mg	2 (6.5)	29 (93.5)	31	
年齢	< 65 歳	AG-1749 15 mg	5 (5.4)	88 (94.6)	93	
		TAK-438 10 mg	2 (2.3)	86 (97.7)	88	
		TAK-438 20 mg	2 (2.2)	89 (97.8)	91	
	≥ 65 歳, < 75 歳	AG-1749 15 mg	3 (4.7)	61 (95.3)	64	
		TAK-438 10 mg	3 (3.9)	73 (96.1)	76	
		TAK-438 20 mg	2 (3.0)	64 (97.0)	66	
	≥ 75 歳	AG-1749 15 mg	3 (7.1)	39 (92.9)	42	
		TAK-438 10 mg	2 (4.4)	43 (95.6)	45	
		TAK-438 20 mg	3 (6.5)	43 (93.5)	46	
	経口ステロイド製剤 使用の有無	有	AG-1749 15 mg	3 (6.8)	41 (93.2)	44
			TAK-438 10 mg	3 (6.5)	43 (93.5)	46
			TAK-438 20 mg	1 (3.3)	29 (96.7)	30
無		AG-1749 15 mg	8 (5.2)	147 (94.8)	155	
		TAK-438 10 mg	4 (2.5)	159 (97.5)	163	
		TAK-438 20 mg	6 (3.5)	167 (96.5)	173	
有の内訳 (プレドニゾロン 換算での用量)	≤ 5 mg	AG-1749 15 mg	3 (8.3)	33 (91.7)	36	
		TAK-438 10 mg	2 (5.6)	34 (94.4)	36	
		TAK-438 20 mg	1 (3.7)	26 (96.3)	27	
	> 5 mg	AG-1749 15 mg	0 (0.0)	8 (100)	8	
		TAK-438 10 mg	1 (10.0)	9 (90.0)	10	
		TAK-438 20 mg	0 (0.0)	3 (100)	3	
長期投与する NSAID の種類	COX-2 選択的 阻害剤 ¹⁾	AG-1749 15 mg	2 (4.2)	46 (95.8)	48	
		TAK-438 10 mg	1 (1.6)	61 (98.4)	62	
		TAK-438 20 mg	1 (1.5)	66 (98.5)	67	
	その他	AG-1749 15 mg	9 (6.0)	142 (94.0)	151	
		TAK-438 10 mg	6 (4.1)	141 (95.9)	147	
		TAK-438 20 mg	6 (4.4)	130 (95.6)	136	

数字は例数、()内は%

1) COX-2 選択的阻害剤 : セレコキシブ

2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) : 0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area³⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area³⁾に認められる、又は 1 area³⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area³⁾以上にわたり認められる

3) area : 噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

表 2.7.6.21-27 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率の層別集計結果 (最大の解析対象集団) (続き)

層別項目	カテゴリ	投与群	再発	非再発	計
喫煙歴	喫煙歴有	AG-1749 15 mg	9 (8.3)	100 (91.7)	109
		TAK-438 10 mg	4 (3.8)	102 (96.2)	106
		TAK-438 20 mg	4 (3.3)	116 (96.7)	120
	喫煙歴無	AG-1749 15 mg	2 (2.2)	88 (97.8)	90
		TAK-438 10 mg	3 (2.9)	100 (97.1)	103
		TAK-438 20 mg	3 (3.6)	80 (96.4)	83
飲酒状況	飲酒有	AG-1749 15 mg	7 (8.0)	80 (92.0)	87
		TAK-438 10 mg	1 (0.9)	105 (99.1)	106
		TAK-438 20 mg	4 (4.1)	93 (95.9)	97
	飲酒無	AG-1749 15 mg	4 (3.6)	108 (96.4)	112
		TAK-438 10 mg	6 (5.8)	97 (94.2)	103
		TAK-438 20 mg	3 (2.8)	103 (97.2)	106
Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害) ²⁾ (スクリーニング期)	< 1	AG-1749 15 mg	4 (3.0)	128 (97.0)	132
		TAK-438 10 mg	0 (0.0)	121 (100)	121
		TAK-438 20 mg	1 (0.7)	134 (99.3)	135
	≥ 1	AG-1749 15 mg	7 (10.4)	60 (89.6)	67
		TAK-438 10 mg	7 (8.0)	81 (92.0)	88
		TAK-438 20 mg	6 (8.8)	62 (91.2)	68

数字は例数、()内は%

1) COX-2 選択的阻害剤：セレコキシブ

2) Modified Lanza Score (胃の粘膜傷害)：0=粘膜傷害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area³⁾に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area³⁾に認められる、又は 1 area³⁾に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area³⁾以上にわたり認められる

3) area：噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部、幽門前庭部

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.2-1 から引用

追加解析として、「最大の解析対象集団」を対象として、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、NSAID 追加使用 (長期投与する NSAID と別種類の NSAID の使用：NSAID の多剤投与) の有無で層別したうえで、投与群別に集計した結果を表 2.7.6.21-28 に、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (本剤各投与群 - AG-1749 15 mg 群) の点推定値及び両側 95%信頼区間、並びに Wald 検定の結果を表 2.7.6.21-29 に示した。

NSAID 追加使用が「有」の層では、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 9.4%、0.0%及び 0.0%であった。本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも -9.4% (-17.303~-1.564%) であり、両側 95%信頼区間の上側限界がいずれも 0 を下回ったことから、本剤各投与群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差が見られた。さらに、追加解析として Wald 検定を適用した結果、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差が見られた (いずれも p=0.0188)。

NSAID 追加使用が「無」の層では、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 4.1%、4.4%及び 4.5%、本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.3% (-4.225~4.867%) 及び 0.4% (-4.168~5.039%) であり、再発率は各投与群で同程度であった。さらに、追加解析として Wald 検定を適用した結果、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群と AG-1749 15 mg 群との間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.21-28 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率の層別集計結果 (最大の解析対象集団)

層別項目	カテゴリ	投与群	再発	非再発	計
NSAID 追加使用の有無	有	AG-1749 15 mg	5 (9.4)	48 (90.6)	53
		TAK-438 10 mg	0 (0.0)	51 (100)	51
		TAK-438 20 mg	0 (0.0)	49 (100)	49
	無	AG-1749 15 mg	6 (4.1)	140 (95.9)	146
		TAK-438 10 mg	7 (4.4)	151 (95.6)	158
		TAK-438 20 mg	7 (4.5)	147 (95.5)	154

数字は例数、() 内は%
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.2-2 から引用

表 2.7.6.21-29 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率の層別集計結果 (本剤各投与群の AG-1749 15 mg 群に対する投与群間差及び Wald 検定) (最大の解析対象集団)

層別項目	カテゴリ	投与群	再発率	投与群間差	投与群間差の 両側 95%信頼区間		Wald 検定	
					下限	上限	z 値	p 値
NSAID 追加 使用の有無	有	AG-1749 15 mg	9.4					
		TAK-438 10 mg	0.0	-9.4	-17.303	-1.564	-2.3496	0.0188
		TAK-438 20 mg	0.0	-9.4	-17.303	-1.564	-2.3496	0.0188
	無	AG-1749 15 mg	4.1					
		TAK-438 10 mg	4.4	0.3	-4.225	4.867	0.1383	0.8900
		TAK-438 20 mg	4.5	0.4	-4.168	5.039	0.1856	0.8528

単位 : % (Wald 検定の z 値及び p 値は除く)
総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 11.4.2-3 から引用

2.7.6.21.2.4 安全性の評価

(1) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.21-30 に示した。

有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 76.7% (161/210 例) 345 件、71.6% (156/218 例) 396 件及び 71.7% (152/212 例) 397 件であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 14.3% (30/210 例) 34 件、15.6% (34/218 例) 42 件及び 17.5% (37/212 例) 45 件であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度であった。程度別の有害事象の発現頻度は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で、程度が中等度である有害事象がそれぞれ 8.6%、7.8% 及び 10.8%、程度が高度である有害事象がそれぞれ 1.4%、1.4% 及び 0.5% であった。程度が高度である有害事象は、AG-1749 15 mg 群で 3 例に 3 件 (E 型肝炎、背部痛及び脳出血)、本剤 10 mg 群で 3 例に 3 件 (硬膜下血腫、失神及び血栓性静脈炎)、本剤 20 mg 群で 1 例に 1 件 (死亡) 見られ、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

治験薬に関する処置が投与中止である有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 5.7% (12/210 例) 13 件、2.3% (5/218 例) 5 件及び 7.1% (15/212 例) 19 件であった。

重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 4.8% (10/210 例) 12 件、4.1% (9/218 例) 9 件及び 5.7% (12/212 例) 14 件であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象の発現頻度及び件数は、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 0.5% (1/218 例) 1 件及び 0.5% (1/212 例) 1 件であり、AG-1749 15 mg 群では見られなかった。

本治験では、死亡例が本剤 20 mg 群で 1 例見られた。

表 2.7.6.21-30 有害事象の概要 (安全性データの解析対象集団)

	AG-1749 15 mg (n=210)		TAK-438 10 mg (n=218)		TAK-438 20 mg (n=212)	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
すべての有害事象	345	161 (76.7)	396	156 (71.6)	397	152 (71.7)
治験薬との因果関係						
関連あり	34	30 (14.3)	42	34 (15.6)	45	37 (17.5)
関連なし	311	131 (62.4)	354	122 (56.0)	352	115 (54.2)
有害事象の程度						
軽度	321	140 (66.7)	373	136 (62.4)	362	128 (60.4)
中等度	21	18 (8.6)	20	17 (7.8)	34	23 (10.8)
高度	3	3 (1.4)	3	3 (1.4)	1	1 (0.5)
治験薬に関する処置が投与中止 である有害事象	13	12 (5.7)	5	5 (2.3)	19	15 (7.1)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	12	10 (4.8)	9	9 (4.1)	14	12 (5.7)
治験薬との因果関係						
関連あり	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)
関連なし	12	10 (4.8)	8	8 (3.7)	13	11 (5.2)
治験薬に関する処置が投与中止 である有害事象	3	3 (1.4)	3	3 (1.4)	7	6 (2.8)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 12.2-2 から引用

(2) 有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.21-31 に示した。

有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 76.7% (161/210 例) 345 件、71.6% (156/218 例) 396 件及び 71.7% (152/212 例) 397 件であった。

各投与群で発現頻度が高かった有害事象は、SOC 別で、「感染症および寄生虫症」(AG-1749 15 mg 群 33.3%、本剤 10 mg 群 34.4%、本剤 20 mg 群 32.1%)、「胃腸障害」(AG-1749 15 mg 群 20.0%、本剤 10 mg 群 23.4%、本剤 20 mg 群 18.4%)、「傷害、中毒および処置合併症」(AG-1749 15 mg 群 13.8%、本剤 10 mg 群 17.4%、本剤 20 mg 群 14.6%)、「臨床検査」(AG-1749 15 mg 群 13.3%、本剤 10 mg 群 16.1%、本剤 20 mg 群 15.1%)及び「筋骨格系および結合組織障害」(AG-1749 15 mg 群 12.4%、本剤 10 mg 群 12.8%、本剤 20 mg 群 17.5%)であり、それ以外の有害事象の SOC 別発現頻度は 10.0%以下であった。有害事象の SOC 別発現頻度について、投与群間で大きな違いは見られなかった。

発現頻度が最も高かった有害事象は、PT 別で、いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり、その発現頻度は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 18.6%、22.9%及び 18.4%であった。それ以外の有害事象の PT 別発現頻度は、いずれの投与群でも 6.0%未満であった。有害事象の PT 別発現頻度について、投与群間で大きな違いは見られなかった。

また、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で明らかに用量依存的に発現頻度が増加した有害事象は見られなかった。

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
有害事象発現例数	161 (76.7)	156 (71.6)	152 (71.7)
有害事象発現件数	345	396	397
血液およびリンパ系障害			
鉄欠乏性貧血	2 (1.0)	0	4 (1.9)
貧血	2 (1.0)	0	2 (0.9)
貧血	0	0	2 (0.9)
心臓障害			
頻脈	4 (1.9)	2 (0.9)	3 (1.4)
動悸	2 (1.0)	1 (0.5)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
不整脈	0	1 (0.5)	0
上室性不整脈	0	0	1 (0.5)
右脚ブロック	0	0	1 (0.5)
心不全	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5)	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害			
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.4)
感音性難聴	1 (0.5)	1 (0.5)	0
耳不快感	0	0	1 (0.5)
耳痛	0	0	1 (0.5)
耳鳴	0	1 (0.5)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (0.5)	0
内分泌障害			
クッシング様	0	2 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	0
眼障害			
眼乾燥	7 (3.3)	10 (4.6)	11 (5.2)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)	4 (1.9)
白内障	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
眼精疲労	1 (0.5)	1 (0.5)	0
眼瞼炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
睫毛乱生	0	0	2 (0.9)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5)	0
結膜沈着物	0	0	0
結膜出血	1 (0.5)	0	0
角膜落屑	0	0	1 (0.5)
眼瞼湿疹	0	1 (0.5)	0
眼そう痒症	0	1 (0.5)	0
緑内障	0	0	1 (0.5)
黄斑線維症	0	0	1 (0.5)
点状角膜炎	0	0	1 (0.5)
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
胃腸障害	42 (20.0)	51 (23.4)	39 (18.4)
下痢	11 (5.2)	8 (3.7)	11 (5.2)
便秘	5 (2.4)	11 (5.0)	2 (0.9)
口内炎	4 (1.9)	9 (4.1)	4 (1.9)
齦歯	4 (1.9)	5 (2.3)	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	4 (1.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
悪心	2 (1.0)	4 (1.8)	3 (1.4)
嘔吐	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.4)
上腹部痛	1 (0.5)	5 (2.3)	0
胃ポリープ	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
腹部不快感	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
口唇炎	1 (0.5)	0	3 (1.4)
痔核	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
歯周病	3 (1.4)	0	1 (0.5)
腹部膨満	0	0	3 (1.4)
腸炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0
消化不良	0	0	2 (0.9)
胃炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
痔出血	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.5)	0
肛門皮膚垂	1 (0.5)	0	0
大腸炎	0	0	1 (0.5)
心窩部不快感	0	1 (0.5)	0
おくび	1 (0.5)	0	0
白色便	1 (0.5)	0	0
機能的胃腸障害	0	0	1 (0.5)
胃出血	0	0	1 (0.5)
胃粘膜肥厚	1 (0.5)	0	0
胃黄色腫	1 (0.5)	0	0
胃腸毛細血管拡張症	0	1 (0.5)	0
歯肉腫脹	0	1 (0.5)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.5)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)
過敏性腸症候群	1 (0.5)	0	0
口唇びらん	0	1 (0.5)	0
食道異形成	0	1 (0.5)	0
食道炎	0	0	1 (0.5)
口の錯感覚	0	0	1 (0.5)
流涎過多	1 (0.5)	0	0
歯槽出血	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.4)	8 (3.7)	15 (7.1)
末梢性浮腫	0	3 (1.4)	4 (1.9)
胸痛	3 (1.4)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	2 (0.9)	0
発熱	0	1 (0.5)	2 (0.9)
胸部不快感	0	0	2 (0.9)
ポリープ	0	0	2 (0.9)
死亡	0	0	1 (0.5)
顔面浮腫	0	0	1 (0.5)
異常感	0	1 (0.5)	0
高熱	0	0	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
治癒不良	0	0	1 (0.5)
注射部位小水疱	0	1 (0.5)	0
浮腫	1 (0.5)	0	0
肝胆道系障害	3 (1.4)	0	1 (0.5)
脂肪肝	2 (1.0)	0	0
胆管炎	0	0	1 (0.5)
胆嚢炎	0	0	1 (0.5)
肝機能異常	1 (0.5)	0	0
免疫系障害	2 (1.0)	5 (2.3)	6 (2.8)
季節性アレルギー	2 (1.0)	5 (2.3)	6 (2.8)
感染症および寄生虫症	70 (33.3)	75 (34.4)	68 (32.1)
鼻咽頭炎	39 (18.6)	50 (22.9)	39 (18.4)
胃腸炎	6 (2.9)	4 (1.8)	6 (2.8)
咽頭炎	7 (3.3)	1 (0.5)	3 (1.4)
気管支炎	2 (1.0)	6 (2.8)	1 (0.5)
インフルエンザ	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.4)
感染性腸炎	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
食道カンジダ症	2 (1.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
膀胱炎	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.4)
足部白癬	3 (1.4)	0	3 (1.4)
帯状疱疹	2 (1.0)	2 (0.9)	0
鼻炎	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)	2 (0.9)	0
急性副鼻腔炎	0	2 (0.9)	0
ウイルス性腸炎	0	0	2 (0.9)
麦粒腫	0	1 (0.5)	1 (0.5)
膿痂疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.5)
外耳炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
歯周炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0
気管支肺炎	0	1 (0.5)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.5)	0
憩室炎	0	0	1 (0.5)
硬膜外膿瘍	0	0	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5)
歯肉感染	0	1 (0.5)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.5)
E型肝炎	1 (0.5)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.5)	0	0
喉頭炎	0	1 (0.5)	0
鼻前庭炎	0	1 (0.5)	0
中耳炎	0	0	1 (0.5)
耳下腺炎	0	1 (0.5)	0
歯髄炎	1 (0.5)	0	0
皮膚感染	1 (0.5)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
歯膿瘍	0	0	1 (0.5)
水痘	0	0	1 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.5)	0	0
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (13.8)	38 (17.4)	31 (14.6)
挫傷	12 (5.7)	10 (4.6)	9 (4.2)
転倒	10 (4.8)	11 (5.0)	10 (4.7)
処置による出血	1 (0.5)	8 (3.7)	5 (2.4)
靭帯捻挫	3 (1.4)	4 (1.8)	4 (1.9)
処置合併症	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0	3 (1.4)	2 (0.9)
熱傷	2 (1.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
節足動物刺傷	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
創傷	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
上顎炎	0	2 (0.9)	1 (0.5)
擦過傷	1 (0.5)	2 (0.9)	0
熱中症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
交通事故	2 (1.0)	0	1 (0.5)
骨挫傷	0	0	2 (0.9)
軟骨損傷	0	0	2 (0.9)
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)
裂傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)
動物咬傷	0	0	1 (0.5)
動物による引っかき傷	0	1 (0.5)	0
凍瘡	1 (0.5)	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	1 (0.5)
上腕骨骨折	1 (0.5)	0	0
企図的過量投与	1 (0.5)	0	0
関節脱臼	0	1 (0.5)	0
四肢圧挫損傷	1 (0.5)	0	0
末梢神経損傷	0	0	1 (0.5)
処置後合併症	0	0	1 (0.5)
外傷後頸部症候群	1 (0.5)	0	0
処置による高血圧	0	0	1 (0.5)
処置による疼痛	0	0	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (0.5)	0	0
刺創	1 (0.5)	0	0
皮下血腫	0	1 (0.5)	0
硬膜下血腫	0	1 (0.5)	0
歯牙破折	1 (0.5)	0	0
歯牙損傷	0	0	1 (0.5)
外傷性血腫	1 (0.5)	0	0
臨床検査	28 (13.3)	35 (16.1)	32 (15.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (3.8)	7 (3.2)	7 (3.3)
血中トリグリセリド増加	3 (1.4)	4 (1.8)	4 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	4 (1.8)	3 (1.4)
血中铁減少	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
血中ブドウ糖増加	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
肝機能検査異常	0	4 (1.8)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)	1 (0.5)
血中鉄増加	0	0	3 (1.4)
血中カリウム増加	2 (1.0)	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中マグネシウム増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血中尿素増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0
尿中血陽性	0	1 (0.5)	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (0.9)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
好中球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)
便潜血陽性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球数減少	2 (1.0)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
好塩基球数増加	0	1 (0.5)	0
血中アルブミン減少	1 (0.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	0
血中尿酸増加	0	1 (0.5)	0
体温上昇	1 (0.5)	0	0
心電図QT延長	0	0	1 (0.5)
好酸球数増加	0	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	0
総蛋白減少	1 (0.5)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.5)
腎機能検査異常	0	1 (0.5)	0
便検査異常	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	4 (1.9)	6 (2.8)	8 (3.8)
糖尿病	1 (0.5)	2 (0.9)	6 (2.8)
脱水	0	2 (0.9)	1 (0.5)
低血糖症	2 (1.0)	1 (0.5)	0
脂質異常症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.5)	0	0
食欲亢進	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (12.4)	28 (12.8)	37 (17.5)
背部痛	4 (1.9)	3 (1.4)	9 (4.2)
関節リウマチ	9 (4.3)	2 (0.9)	4 (1.9)
関節痛	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.9)
関節周囲炎	1 (0.5)	5 (2.3)	3 (1.4)
四肢痛	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (2.4)
変形性関節症	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
変形性脊椎症	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
筋骨格痛	2 (1.0)	0	2 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.5)	2 (0.9)
頸部痛	0	2 (0.9)	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
骨粗鬆症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
関節炎	0	0	1 (0.5)
外骨腫	1 (0.5)	0	0
筋膜炎	0	0	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
線維筋痛	0	1 (0.5)	0
側腹部痛	1 (0.5)	0	0
椎間板障害	0	0	1 (0.5)
関節硬直	0	1 (0.5)	0
靭帯炎	0	0	1 (0.5)
筋力低下	0	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (0.5)	0
骨炎	0	0	1 (0.5)
足底筋膜炎	0	1 (0.5)	0
リウマチ性障害	0	1 (0.5)	0
脊椎すべり症	0	1 (0.5)	0
滑液嚢腫	0	1 (0.5)	0
腱炎	0	0	1 (0.5)
腱鞘炎	0	1 (0.5)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
急性骨髄性白血病	1 (0.5)	0	0
乳癌	0	1 (0.5)	0
胃腺腫	0	1 (0.5)	0
胃癌	1 (0.5)	0	0
胃腸管腺腫	0	0	1 (0.5)
神経系障害	12 (5.7)	12 (5.5)	11 (5.2)
浮動性めまい	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
頭痛	0	1 (0.5)	2 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
脳出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肘部管症候群	1 (0.5)	0	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傾眠	0	1 (0.5)	1 (0.5)
意識変容状態	1 (0.5)	0	0
頸髄症	0	0	1 (0.5)
頸腕症候群	0	1 (0.5)	0
体位性めまい	0	0	1 (0.5)
味覚異常	0	1 (0.5)	0
顔面痙攣	0	0	1 (0.5)
肋間神経痛	1 (0.5)	0	0
脊髄症	1 (0.5)	0	0
神経痛	0	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
末梢神経病変	0	0	1 (0.5)
失神	0	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0	0
三叉神経痛	0	1 (0.5)	0
第7脳神経麻痺	1 (0.5)	0	0
視野欠損	0	1 (0.5)	0
精神障害	2 (1.0)	4 (1.8)	1 (0.5)
不眠症	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
睡眠障害	0	1 (0.5)	0
ストレス	1 (0.5)	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
腎および尿路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (1.9)
緊張性膀胱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎機能障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
夜間頻尿	0	0	1 (0.5)
頻尿	0	0	1 (0.5)
腎損傷	1 (0.5)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
萎縮性外陰陰炎	0	0	1 (0.5)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5)	0
閉経期症状	1 (0.5)	0	0
月経障害	0	1 (0.5)	0
卵巣腫大	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (7.1)	9 (4.1)	21 (9.9)
上気道の炎症	6 (2.9)	4 (1.8)	11 (5.2)
アレルギー性鼻炎	4 (1.9)	2 (0.9)	5 (2.4)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	2 (0.9)
慢性気管支炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻出血	0	2 (0.9)	0
間質性肺疾患	1 (0.5)	0	1 (0.5)
喘息	0	1 (0.5)	0
喉頭ポリープ	1 (0.5)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.5)
肺水腫	0	0	1 (0.5)
リウマチ肺	1 (0.5)	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.5)
声帯ポリープ	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	20 (9.5)	21 (9.6)	20 (9.4)
湿疹	4 (1.9)	7 (3.2)	4 (1.9)
接触性皮膚炎	3 (1.4)	2 (0.9)	7 (3.3)
皮膚炎	1 (0.5)	3 (1.4)	0
そう痒症	1 (0.5)	0	3 (1.4)
発疹	0	3 (1.4)	1 (0.5)
蕁麻疹	2 (1.0)	1 (0.5)	0
紅色汗疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)
過角化	1 (0.5)	0	1 (0.5)
痒疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血管浮腫	0	1 (0.5)	0
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.5)
水疱	1 (0.5)	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	0
異汗性湿疹	1 (0.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	0	0
皮下出血	0	1 (0.5)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	1 (0.5)
爪の障害	1 (0.5)	0	0
点状出血	0	0	1 (0.5)
全身性そう痒症	1 (0.5)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.5)	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-31 有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
血管障害	3 (1.4)	2 (0.9)	7 (3.3)
高血圧	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (1.9)
ほてり	1 (0.5)	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.5)
血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	0
静脈瘤	0	0	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 12.2-3 から引用

発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.21-32 に示した。

各投与群で有害事象の発現頻度が最も高かった時期は、AG-1749 15 mg 群及び本剤 20 mg 群で投与 1~84 日目、本剤 10 mg 群で投与 85~168 日目であった。また、各時期における有害事象の発現頻度は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で、投与 1~84 日目ではそれぞれ 58.1%、49.1%及び 54.7%、投与 85~168 日目ではそれぞれ 46.6%、51.2%及び 46.4%、投与 169 日目以降ではそれぞれ 17.9%、20.5%及び 14.5%であった。有害事象について、PT 別発現頻度が時期に応じて明らかな増加傾向を示すものは見られなかった。

表 2.7.6.21-32 発現時期別の有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団)

発現時期	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
投与 1~84 日目	n=210 122 (58.1)	n=218 107 (49.1)	n=212 116 (54.7)
投与 85~168 日目	n=189 88 (46.6)	n=207 106 (51.2)	n=194 90 (46.4)
投与 169 日目以降	n=56 10 (17.9)	n=78 16 (20.5)	n=69 10 (14.5)

数字は例数、()内は%

注) 各時期の有害事象の発現頻度を算出する際の分母は、「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とした。

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 12.2-5 から引用

(3) 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.21-33 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 14.3% (30/210 例) 34 件、15.6% (34/218 例) 42 件及び 17.5% (37/212 例) 45 件であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象のうち、発現頻度が高かったものは、下痢 (AG-1749 15 mg 群 6 例、本剤 10 mg 群 2 例、本剤 20 mg 群 2 例) 及び便秘 (AG-1749 15 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 5 例、本剤 20 mg 群 1 例) であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、下痢が AG-1749 15 mg 群で 6 例、便秘が AG-1749 15 mg 群及び本剤 10 mg 群でそれぞれ 3 例及び 5 例、腹部膨満が本剤 20 mg 群で 3 例に見られた以外、いずれも各投与群で 1~2 例に見られたのみであった。

表 2.7.6.21-33 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団)

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
有害事象発現例数	30 (14.3)	34 (15.6)	37 (17.5)
有害事象発現件数	34	42	45
血液およびリンパ系障害			
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0	0
心臓障害			
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.5)	0
眼障害			
白内障	0	1 (0.5)	0
角膜落屑	0	1 (0.5)	0
眼瞼湿疹	0	1 (0.5)	0
胃腸障害			
下痢	6 (2.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
便秘	3 (1.4)	5 (2.3)	1 (0.5)
腹部膨満	0	0	3 (1.4)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	0	1 (0.5)
腹部不快感	0	2 (0.9)	0
口唇炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
胃ポリープ	0	2 (0.9)	0
悪心	1 (0.5)	0	1 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.5)	0
齲歯	0	1 (0.5)	0
機能的胃腸障害	0	0	1 (0.5)
胃出血	0	0	1 (0.5)
胃粘膜肥厚	1 (0.5)	0	0
胃腸毛細血管拡張症	0	1 (0.5)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)
過敏性腸症候群	1 (0.5)	0	0
口唇びらん	0	1 (0.5)	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.5)
流涎過多	1 (0.5)	0	0
口内炎	0	1 (0.5)	0
嘔吐	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	0	2 (0.9)	0
ポリープ	0	0	2 (0.9)
胸痛	0	0	1 (0.5)
顔面浮腫	0	0	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害			
肝機能異常	1 (0.5)	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

因果関係の判定基準：因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価された。

表 2.7.6.21-33 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度 (安全性データの解析対象集団) (続き)

SOC	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
PT			
脂肪肝	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
食道カンジダ症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0
臨床検査	6 (2.9)	8 (3.7)	10 (4.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0	2 (0.9)
血中鉄減少	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝機能検査異常	0	1 (0.5)	2 (0.9)
血中鉄増加	0	0	2 (0.9)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0
好塩基球数増加	0	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.5)
血中マグネシウム増加	0	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	0
好中球数減少	0	0	1 (0.5)
腎機能検査異常	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (0.9)
糖尿病	0	0	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	3 (1.4)
関節痛	0	0	1 (0.5)
背部痛	0	0	1 (0.5)
筋力低下	0	0	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (0.5)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
傾眠	0	1 (0.5)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	0
腎機能障害	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	2 (0.9)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	5 (2.3)	5 (2.4)
皮膚炎	1 (0.5)	2 (0.9)	0
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血管浮腫	0	1 (0.5)	0
水疱	1 (0.5)	0	0
点状出血	0	0	1 (0.5)
痒疹	0	0	1 (0.5)
血管障害	0	0	1 (0.5)
高血圧	0	0	1 (0.5)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 16.0

因果関係の判定基準：因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価された。

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 12.2-4 から引用

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

本治験では、死亡例が本剤 20 mg 群で 1 例見られた。その臨床経過を以下に示した。また、該当症例で発現した有害事象の詳細は表 2.7.6.21-35 に示した。

被験者識別コード：[REDACTED]

年齢及び性別：72 歳、女性

事象名 (PT)：死亡

治験薬との因果関係：関連なし

投与群：TAK-438 20 mg 群

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、本治験の同意取得が行われた。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、無作為化割付が実施され、薬剤番号 10816 に割り付けられた。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、治験薬 (本剤 20 mg) の投与が開始された。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、被験者は動悸を訴え、近医を受診した。洞性頻脈、不完全右脚ブロック及び上室性不整脈と診断され、インデラルの投与が開始された。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、不完全右脚ブロック及び上室性不整脈は回復し、インデラルの投与は継続された。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、18:15 頃、被験者が外出から戻りトイレへ行ったところ、意識消失した。18:52、心肺停止状態で他院へ救急搬送された。心嚢液が著明であったため心嚢開窓術にて 200 mL を排液し救命処置を施されたが、19:40 に死亡した。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、警察より当院に連絡があり、被験者が死亡したことを聴取した。重篤な有害事象に関する報告書第 1 報を作成し、依頼者へ報告した。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、搬送先の病院へ情報提供を依頼した。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、搬送先の施設より返書入手した。

治験担当医師は、死因は大動脈解離からの心タンポナーデである可能性が高く、治験薬服薬開始後に過労による心負荷のため発現した洞性頻脈の関連も考えられることから、加齢により進行した動脈硬化に起因する事象と判断しており、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断した。また、重症度は「高度」と判断した。

当該被験者は洞性頻脈を合併する高齢女性患者であり、スクリーニング時点において臨床的には問題ないものの心電図異常を示していたこと、治験開始後に過労が続いたことなどから、これら背景要因に起因したものと考えられる。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象 (死亡を含む) の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.21-34 に、重篤な有害事象 (死亡を含む) を発現した症例一覧を表 2.7.6.21-35 に示した。

重篤な有害事象 (死亡を含む) は 31 例で 35 件見られた。重篤な有害事象の発現頻度及び件数は、AG-1749 15 mg 群、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 4.8% (10/210 例) 12 件、4.1% (9/218 例) 9 件及び 5.7% (12/212 例) 14 件であり、その内訳は、AG-1749 15 mg 群では肛門皮膚垂、E 型肝炎、企図的過量投与、交通事故、背部痛、急性骨髄性白血病、胃癌、脳出血、意識変容状態、脊髄症、腎損傷及び間質性肺疾患 (企図的過量投与及び意識変容状態、並びに交通事故及び腎損傷はそれぞれ同一症例で発現)、本剤 10 mg 群では大動脈弁閉鎖不全症、痔核、処置による出血、硬膜下血腫、低血糖症、乳癌、神経痛、失神及び血栓性

静脈炎、本剤 20 mg 群では死亡、治癒不良、胆管炎、胆嚢炎、胃腸炎、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、腰部脊柱管狭窄症、筋力低下、変形性脊椎症、脳出血、頸髄症、体位性めまい及び間質性肺疾患（胆管炎及び胆嚢炎、並びに治癒不良及び脊椎圧迫骨折はそれぞれ同一症例で発現）であった。

重篤な有害事象のうち、AG-1749 15 mg 群の 1 例で見られた E 型肝炎、本剤 20 mg 群の 1 例で見られた胆管炎及び胆嚢炎、並びに本剤 20 mg 群の別の 1 例で見られた間質性肺疾患は、いずれも特定有害事象と判断された。特定有害事象については 2.7.6.21.2.4 (4) 3) ②参照。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群では大動脈弁閉鎖不全症、本剤 20 mg 群では筋力低下であり、AG-1749 15 mg 群では見られなかった。これら以外の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.21-34 重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
有害事象発現例数	10 (4.8)	9 (4.1)	12 (5.7)
有害事象発現件数	12	9	14
心臓障害	0	1 (0.5)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肛門皮膚垂	1 (0.5)	0	0
痔核	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.9)
死亡	0	0	1 (0.5)
治癒不良	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.5)
胆管炎	0	0	1 (0.5)
胆嚢炎	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	0	1 (0.5)
E型肝炎	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
大腿骨頸部骨折	0	0	1 (0.5)
企図的過量投与	1 (0.5)	0	0
処置による出血	0	1 (0.5)	0
交通事故	1 (0.5)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.5)
硬膜下血腫	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	0
低血糖症	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	3 (1.4)
背部痛	1 (0.5)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5)
筋力低下	0	0	1 (0.5)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	1 (0.5)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.5)	0	0
乳癌	0	1 (0.5)	0
胃癌	1 (0.5)	0	0

数字は例数、() 内は%

MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-34 重篤な有害事象 (死亡を含む) の発現頻度 (安全性データの解析対象集団)
(続き)

SOC	AG-1749 15 mg (n=210)	TAK-438 10 mg (n=218)	TAK-438 20 mg (n=212)
PT			
神経系障害	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.4)
脳出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
意識変容状態	1 (0.5)	0	0
頸髄症	0	0	1 (0.5)
体位性めまい	0	0	1 (0.5)
脊髄症	1 (0.5)	0	0
神経痛	0	1 (0.5)	0
失神	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	0
腎損傷	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血管障害	0	1 (0.5)	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	0

数字は例数、() 内は%

MedDRA/J ver. 16.0

総括報告書 (5.3.5.1-8) 表 12.3-1 から引用

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した症例一覧（安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	男性	68	なし／高血圧、不眠症	VE ニコチネート、インテバン、セロ クラール、マイスリー、モーラステー プ、リンラキサー、レザルタス、レバ ミピド	咽頭炎	86	20	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						脊髄症	43	127	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
合併症である後縦靭帯骨化症の骨化部位が日常生活により変化し、症状を引 き起こしたと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤性：中等度 關鍵の有無：なし 重篤判定日：2([REDACTED])年([REDACTED])月([REDACTED])日						脊髄症について、治験開始前から有していた合併症である脊髄症の自然経過 による悪化と考えられる。							
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	女性	36	なし／食道カンジダ症、裂 肛、肛門狭窄	ジフルカン、フォリアミン、メトレー ト、リマチル、鎮痛、鎮痒、収斂、消 炎剤	関節リウマチ	23	161	関連なし	軽度	非重篤	投与量変 更せず	回復
						肛門皮膚垂	131	47	関連なし	中等度	重篤	投与量変 更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
合併症の肛門狭窄に起因して発現した事象であり、治験薬との関連はない。 皮フ痔については、手術により消失したため回復と判断した。 治験手順との関連：なし 重篤判定日：2([REDACTED])年([REDACTED])月([REDACTED])日						肛門皮膚垂について、合併症である肛門狭窄及び裂肛によるものとする。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発生した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	●●●●	男性	48	なし／胃炎、胃食道逆流性疾患、高尿酸血症	アクテムラ、アレグラ、イスコチン、ザイロリック、フォリアミン、ムコスタ、メトレート	E型肝炎	52	53	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
						足部白癬	55	継続	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
本事象の原因に関して、HEV RNA 陽性だったこと及び臨床症状から、治験薬との因果関係はなく E型肝炎による急性肝障害と判断する。治験手順との因果関係：関連なし						E型肝炎について、HEV RNA 検査が陽性であり、E型肝炎ウイルス感染による急性肝炎と考える。							
AG-1749 15 mg 群	●●●●	女性	69	なし／そう痒症、バレット食道、胃炎、外耳炎、緊張性膀胱、高血圧、脂肪肝、涙道の炎症	タケブロン、タリザート耳科用、ディオバン、ベシケア、ベシケア OD、ベナスタ、ムコスタ、モーラステープ	脳出血	17	119	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	回復
						感染性腸炎	17	8	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						下痢	27	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						蜂巣炎	20	129	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
合併症の高血圧症や、肥満 (BMI=43) の影響により、自然経過にて脳出血が出現したと考えることから、治験薬・治験手順との因果関係は、なしと判断する。血圧上昇時にアテック錠の投与、頭痛に対しロキソニン投与を追加。入院当初より意識レベルはクリア。頭痛と発語障害、行動障害（バイクのエンジンのかけ方がわからない、携帯電話の使用ができないなど）を認めた。被験者は、言葉の出にくさを自覚。軽度喚語困難はあるが、日常生活には支障をきたさないレベルである。事象発現日は、頭痛・発熱で救急外来を受診した2(●●)年(●●)月(●●)日と考える。						脳出血について、当該被験者は高血圧症を合併する肥満の高齢患者であり、頭部 MRI 検査では亜急性期皮質下出血以外にも陳旧性出血及びラクナ梗塞を認めていることから、動脈硬化の進展が推測される。事象はこれら背景要因によるものと考えられる。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、-：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発生した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	●●●●	男性	78	なし／胃ポリープ、結膜炎、光線過敏性反応、痛風、貧血、不整脈	アルメタ、アレグラ、アンテベート、ゲルナート、ザイロリック、セルベックス、タケプロン、メドロール、リンデロンA〔点眼・点鼻用〕	急性骨髄性白血病	29	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*</p> <ul style="list-style-type: none"> 他院からの情報により、事象名を急性骨髄性白血病に変更する。 治験薬はがん原性試験により変異原性が否定されていること、治験開始前から本事象に起因すると思われる血小板数の低値及び貧血を認めていることから、治験薬との関連については否定できると考える。 併用薬のロキソニン錠を血小板減少の被疑薬と考えていたが、当該症状は急性骨髄性白血病によるものであることが判明したため、再考の結果ロキソニン錠は被疑薬ではないと判断する。 20●●●●の時点で被験者より20●●●●からの入院予定を聴取したため、重篤な有害事象として報告した。 一時退院できる状態にまで軽快していること、今後は化学療法にて地固め、維持療法を行う予定であることから、治験としてこれ以上の追跡は不要とし、今後は入院先の他院にてフォローを行う。 <p>治験手順との因果関係：関連なし 程度：中等度 重篤判定日：20●●年●●月●●日</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*</p> <p>急性骨髄性白血病について、当該被験者は貧血を合併しており、本薬投与開始前から血小板数の低値を示していたことから、治験参加前から事象を有していたと考えられる。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発生した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	男性	66	なし／胃炎、間質性肺疾患、眼精疲労、腎障害、糖尿病	アズノールうがい液、エンブレル、サシコバ、パリエット、プレドニン、プログラフ、ムコスタ、ロキソニン、気管支拡張剤、鎮咳去たん剤	咳嗽	1	22	—	軽度	非重篤	—	回復
						間質性肺疾患	54	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
Takeda Medically Significant AE list に記載の「間質性肺炎」の悪化が認められたため、「その他重篤」と判断した。合併症である間質性肺炎の自然経過による病態の悪化であり、治験薬との因果関係はない。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤判定日：2([REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日						間質性肺疾患について、当該被験者の合併症である間質性肺炎の自然経過による悪化と考える。							
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	女性	60	なし／過角化、眼乾燥、季節性アレルギー、高血圧、イン、スピール膏、スベニール、デカ足変形、皮脂欠乏症、不眠症、便秘	アンテベート、ウレパール、キシロカドロン、ノイロトロピン、ヒアレイン、マーズレン S、マイスリー、メチコパール、モーラス、ラキソベロン、酸化マグネシウム	意識変容状態	51	2	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						企图的過量投与	51	1	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
						節足動物刺傷	-3	47	—	軽度	非重篤	—	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
【意識障害（基本語：意識変容状態）、睡眠導入剤の企图的過量服用（基本語：企图的過量投与）】 今回の事象は、家族間のトラブルが誘因でハルシオンの過量服用に至り、その結果もたらされた意識障害であり、治験薬との因果関係はないと判断する。						睡眠剤の企图的過量投与について、家庭内の問題が原因で引き起こされたと考えられ、意識変容状態は、その睡眠剤の過量投与が原因である。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、—：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	██████	男性	78	なし／胃食道逆流性疾患、 高血圧、高脂血症、脳血 管障害、不眠症、浮動性 めまい	サアミオン、タケプロン、デパス、ネ オミノファーゲンシー、ベノジール、 マイスリー、ミオナール、ムコスタ、 モーラステープ、レンドルミン、ロヒ プノール	背部痛	50	継続	関連なし	高度	重篤	不明	不明
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
治験参加前から罹患していた腰痛が仕事の影響で悪化したと考えられ、治験 薬との因果関係はないと判断する。						背部痛について、治験開始前から有していた腰痛の悪化であり、関連性はな いと考える。							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発
現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発生した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	女性	49	なし／なし	アザルフィジン EN、プレドニゾロン、 マーズレン S、モーラステープ、リウ マトレックス	交通事故	51	1	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
						腎損傷	51	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	軽快
						肋骨骨折	51	119	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						靭帯捻挫	51	119	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						不眠症	64	22	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解*						重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解*							
<p>【右腎損傷（基本語：腎損傷）】 自動車事故による外傷で生じた事象であり、治験薬との因果関係なし。 当該事象は、完治には至っていないものの、血尿等の症状は認められず。今後は1回/年の経過観察のみが予定される安定した状態であることから、「軽快」にて追跡終了とする。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p> <p>【相手の不注意による自動車事故（基本語：交通事故）】 突発的に起きた事象であり、治験薬との因果関係なし。 治験手順との因果関係：関連なし 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p>						<p>腎損傷について、相手側の不注意による自動車事故が原因であり、関連性はない。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発生した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず

事象名：MedDRA/J ver. 16.0

表 2.7.6.21-35 重篤な有害事象（死亡を含む）を発生した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者 識別 コード	性別	年齢 (歳)	既往歴／合併症 (基本語)	併用薬	有害事象 (基本語)	発現日 (投与 ●日目)	持続 期間 (日間)	治験薬との 因果関係	程度	重篤 / 非重篤	治験薬に 関する 処置	転帰
AG-1749 15 mg 群	[REDACTED]	男性	63	なし／乾皮症、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、脂肪肝、脂漏性角化症、痔核、上室性期外収縮、心室性期外収縮、網膜変性	アルドメット、インヒベース、ウレパール、オパルモン、ガスターD、カルデナリン、ゼフナート、セルタッチ、セロケン、ノズレン、ペルジピン LA、メリスロン、リンデロン-VG、亜鉛華	転倒	168	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						皮脂欠乏性湿疹	16	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
						頭位性回転性めまい	86	29	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						胃癌	175	103	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
						足部白癬	86	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	未回復
						上腕骨骨折	168	123	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
						毛包炎	142	27	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
<p>重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解* 治験薬開始前には内視鏡画像によるはっきりとした所見を認めず。12週時の内視鏡では小さな発赤の所見あり。食生活など被験者背景による可能性も否定しきれないが、治験薬投与後に発現しているため、治験薬との因果関係も完全には否定できない。 【20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日追記】 癌の種類、大きさから考えて治験薬投与前からあったと考え、治験薬との因果関係はないとした。また根治的切除と判定され、今後も1年に1回のフォローのみとなるため、今回入手した情報をもって回復とし、追跡終了とする。 治験手順との因果関係：関連なし 重症度：中等度 治験薬組番：10800 重篤判定日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日</p>						<p>重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解* 胃癌について、本薬開始約6ヵ月後の内視鏡検査において幽門前庭部後壁にIIc病変を認め、生検結果から胃癌と診断された症例である。被験者はリスク因子として、<i>H. pylori</i>感染歴、飲酒、両親が胃癌の家族歴、及び胃潰瘍の既往を有している。また、治験開始時の内視鏡検査で同部位に癌を疑う病変を認めていることから、治験開始前には事象が存在したと考えられる。</p>							

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日まで（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日まで）の間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を1日目として起算、－：該当せず
 事象名：MedDRA/J ver. 16.0