

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目 次

目 次	2
表一覧	2
図一覧	3
略号一覧	5
1 背景及び概観	6
1.1 製剤開発の経緯	6
1.2 生物薬剤学試験の概観	11
1.2.1 <i>In vitro</i> 試験	11
1.2.2 <i>In vivo</i> 試験	13
2 個々の試験結果の要約	14
2.1 <i>In vitro</i> 試験	14
2.1.1 溶出試験	14
2.2 <i>In vivo</i> 試験	14
2.2.1 健康被験者における試験	14
3 全試験を通しての結果の比較と解析	16
3.1 <i>In vitro</i> 溶出	16
3.2 バイオアベイラビリティ	17
3.3 食事の影響	18
3.4 個体間及び個体内変動	22
3.5 生物学的同等性	23
3.5.1 MF 素錠, MF, 及び FMI の溶出比較試験	23
3.5.2 カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性	25
3.5.3 カプセル充填 MF 素錠, カプセル充填 MF, 及び FMI の溶出 比較試験	25
3.5.4 FMI の溶出比較試験	28
3.5.5 生物学的同等性の検討における溶出試験とヒト試験の関係	30
4 付 録	32

表一覧

Table 1-1	臨床試験で用いた製剤	7
Table 1-2	75 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)	8

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 1-3	150 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)	9
Table 1-4	300 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)	10
Table 1-5	生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験一覧	11
Table 1-6	国内外の主要な臨床試験において使用したアリスキレンの濃度測定法	12
Table 3-1	健康被験者にアリスキレンを静脈内投与及び経口投与したときの PK パラメータ	18
Table 3-2	アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に経口投与 (空腹時又は食後) したときのアリスキレンの PK パラメータ	20
Table 3-3	アリスキレン 300 mg 錠を外国人健康被験者に経口投与 (空腹時又は食後) したときのアリスキレンの PK パラメータ	22
Table 3-4	アリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体間変動	22
Table 3-5	アリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体内変動	23
Table 3-6	カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性	25
Table 4-1	健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約	33

図一覧

Figure 3-1	75 mg FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, pH 4.5, 及び pH 6.8, 100 mL, 100 rpm)	16
Figure 3-2	150 mg FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, pH 4.5, 及び pH 6.8, 100 mL, 100 rpm)	17
Figure 3-3	健康被験者にアリスキレンを静脈内投与及び経口投与したときの平均血漿中濃度推移	18
Figure 3-4	アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に単回経口投与 (空腹時又は食後) したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移 (投与 1 日目)	19
Figure 3-5	アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に反復経口投与 (空腹時又は食後) したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移 (投与 7 日目)	20
Figure 3-6	アリスキレン 300 mg 錠を外国人健康被験者に単回経口投与 (空腹時又は食後) したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移	21
Figure 3-7	150 mg の MF 素錠, MF, 及び FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, 100 mL, 回転バスケット法, 100 rpm)	24

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Figure 3-8	■ mg の MF 及び FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	24
Figure 3-9	■ mg の MF 及び FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	25
Figure 3-10	■ mg のカプセル充填 MF 及び FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	26
Figure 3-11	■ mg のカプセル充填 MF 素錠, カプセル充填 MF, 及び FMI の溶出曲線 (pH 4.5, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	27
Figure 3-12	■ mg のカプセル充填 MF 素錠及び FMI の溶出曲線 (pH 6.8, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	27
Figure 3-13	75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線 (0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	28
Figure 3-14	75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線 (pH 4.5, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	29
Figure 3-15	75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線 (pH 6.8, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)	29
Figure 3-16	市販予定製剤 (FMI), 臨床錠剤 (MF), 及び MF 素錠の剤型間並びに含量間の生物学的同等性の関係	31

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ASPEC	automatic solid phase extraction	全自動高速固相抽出機
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after administration	投与後 0～無限大までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t after administration	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration after drug administration	最高血漿中濃度
C _{trough}	trough plasma concentration	投与後 24 時間の血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FMI	final market image	市販予定製剤
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MF	market formulation	臨床試験製剤
NC	not calculated	算出せず
P	partition coefficient	分配係数
p	probability (value)	p (値)
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pK _a	logarithm (to the base 10) of acid dissociation constant	酸解離定数
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
t _{1/2}	half-life time	消失半減期
t _{max}	time to reach the maximum plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
Vd _β	distribution volume at terminal elimination phase (unit: L or L/kg)	消失相での分布容積 (単位 : L 又は L/kg)

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

アリスキレンフマル酸塩（アリスキレン）製剤は当初 Speedel 社で開発された。Speedel 社が実施した外国臨床試験は、主にカプセル剤（Speedel カプセル）を使用した。

ノバルティス ファーマ社においては、臨床試験製剤（Market formulation, MF）として、最初に素錠（MF 素錠）を開発した。その後、MF 素錠にフィルムコーティングした錠剤（MF）を開発し、外国臨床試験で使用した。■ mg の MF は、MF 素錠の処方を変更せずにフィルムコートしたものであるが、■ mg 及び ■ mg の MF については、製剤特性を改善するために、MF 素錠の添加剤の量を変更して最適化した。また、盲検性を確保するために、臨床試験では硬ゼラチンカプセルに MF 素錠、又は MF を入れた製剤（カプセル充填 MF 素錠、又はカプセル充填 MF）を使用した。

その後、異なる 3 製剤の識別を容易にする目的で、市販予定製剤（Final market image, FMI）を開発した。すべての用量で ■ だった MF の ■ の ■ を変更し、FMI とした。なお、3 製剤とも FMI の内核の ■ は MF から変更されておらず、また 3 製剤の ■ は同一である。

評価の対象とした臨床試験に用いた製剤を Table 1-1 に示す。評価の対象とした臨床試験では、1101 試験及び 2202 試験（カプセル充填 MF 素錠）、2343 試験（カプセル充填 MF）、並びに 2209 試験（MF）を除き、すべて FMI を使用した。なお、外国では FMI として 75 mg 錠、150 mg 錠、及び 300 mg 錠が開発されたが、国内では 150 mg 錠を申請する。また、75 mg、150 mg、及び 300 mg の製剤処方を Table 1-2～Table 1-4 に示す。

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 1-1 臨床試験で用いた製剤

表示量 (mg)	MF 素錠	MF	FMI	カプセル充填 MF	カプセル充填 MF 素錠
75			1201 : 第 II 相 (国内) 1202 : 第 II 相 (国内) 2324 : 第 III 相 (国内/外国) 1303 : 第 III 相 (国内) 1304 : 第 III 相 (国内)		1101 : 第 I 相 (国内)
150			1102 : 第 I 相 (国内) 1104 : 第 I 相 (国内) 1201 : 第 II 相 (国内) 1202 : 第 II 相 (国内) 1301 : 第 III 相 (国内) 1303 : 第 III 相 (国内) 1304 : 第 III 相 (国内) 2308 : 第 III 相 (外国) 2324 : 第 III 相 (国内/外国) 2343 : 第 III 相 (外国)	2343 : 第 III 相 (外国)	
300		2209 : 第 II 相 (外国)	2210 : 第 II 相 (外国) 2217 : 第 II 相 (外国) 2308 : 第 III 相 (外国) 2324 : 第 III 相 (国内/外国)		2202 : 第 II 相 (外国)

MF : 臨床試験製剤

FMI : 市販予定製剤

2343 試験 (生物学的同等性の検討)

Source : [2.3.P.2-Table 2.3.P.2-4]

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 1-2 75 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)

表示量	75 mg	75 mg*	75 mg
製剤処方	カプセル充填 MF 素錠	カプセル充填 MF	FMI
素錠部			
アリスキレンフマル酸塩	82.88	82.88	82.875
結晶セルロース	■	■	■
クロスポビドン	■	■	■
ポビドン	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	■	■	■
軽質無水ケイ酸	■	■	■
素錠部の合計	■	■	■
コーティング部	-	■	■
合計	-	■	■
カプセル	■	■	-
充てん剤			
■	■	■	-
■	■	■	-
■	■	■	-
充てん剤の合計	■	■	-
カプセル剤の合計	■	■	-

MF：臨床試験製剤

FMI：市販予定製剤

*：臨床試験には用いず，溶出性の比較のみに使用

Source（再掲）：[2.3.P.2-Table 2.3.P.2-1]

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 1-3 150 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)

表示量	150 mg*	150 mg	150 mg**
製剤処方	カプセル充填 MF 素錠	カプセル充填 MF	FMI
素錠部			
アリスキレンフマル酸塩	165.75	165.75	165.75
結晶セルロース	■	■	■
クロスポビドン	■	■	■
ポビドン	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	■	■	■
軽質無水ケイ酸	■	■	■
素錠部の合計	■	■	■
コーティング部	-	■	■
合計	-	■	■
カプセル	■	■	-
充てん剤			
■	■	■	-
■	■	■	-
■	■	■	-
充てん剤の合計	■	■	-
カプセル剤の合計	■	■	-

MF：臨床試験製剤

FMI：市販予定製剤

*：臨床試験には用いず，溶出性の比較のみに使用

**：申請製剤

Source（再掲）：[2.3.P.2-Table 2.3.P.2-2]

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 1-4 300 mg 製剤の製剤処方 (mg/錠)

表示量	300 mg	300 mg	300 mg
製剤処方	カプセル充填 MF 素錠	MF	FMI
素錠部			
アリスキレンフマル酸塩	331.50	331.50	331.50
結晶セルロース	■	■	■
クロスポビドン	■	■	■
ポビドン	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	■	■	■
軽質無水ケイ酸	■	■	■
素錠部の合計	■	■	■
コーティング部	-	■	■
合計	-	■	■
カプセル	■	-	-
充てん剤			
■	■	-	-
■	■	-	-
■	■	-	-
充てん剤の合計	■	-	-
カプセル剤の合計	■	-	-

MF：臨床試験製剤

FMI：市販予定製剤

Source（再掲）：[2.3.P.2-Table 2.3.P.2-3]

1.2 生物薬剤学試験の概観

アリスキレンの生物薬剤学的特性は、主として外国人健康被験者を対象とした臨床試験で検討した。本剤の生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験をTable 1-5に示す。

Table 1-5 生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験一覧

試験番号	試験目的	投与	用量 (剤型)	評価/参考
[1102]	日本人健康被験者における食事 (高炭水化物食) の影響の検討	反復投与	150 mg (FMI)	評価
[2343]	カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性の検討	単回投与	150 mg (カプセル充填 MF, FMI)	評価
[2207]	外国人健康被験者に対する食事 (高脂肪食) の影響の検討	単回投与	300 mg (FMI)	参考
[0029]	絶対バイオアベイラビリティの検討	単回投与	静脈内投与：20 mg 経口投与：75 mg [Speedel カプセル (37.5 mg × 2), 又は内用液]	参考
[0026]	外国人健康被験者に対する食事 (高脂肪食) の影響の検討	単回投与	150 mg (Speedel FC 錠)	参考

生物薬剤学のデータパッケージとして、国内で実施した市販予定製剤 (FMI) に対する食事の影響試験及び外国で実施したカプセル充填 MF と市販予定製剤の生物学的同等性試験の 2 試験を評価資料とした。参考資料として、外国で実施した 3 試験 (FMI に対する食事の影響試験, Speedel FC 錠に対する食事の影響試験, 及び外国で実施した Speedel カプセルを用いたバイオアベイラビリティ試験) を添付した。なお, Speedel FC 錠に対する食事の影響試験については, [2.7.2-2.2.1.3.3 項] に詳細を記載する。

[2.7.2-3.8.5 項] に示すように, 体重を除く内因性要因は, 本剤の薬物動態 (PK) にほとんど影響しないため, 外国人被験者において評価された本剤の生物薬剤学的特性は, 日本人被験者においても同様であると考えている。

以下にアリスキレンの生物薬剤学的特性を検討した試験の方法をまとめた。

1.2.1 *In vitro* 試験

1.2.1.1 物理化学的データ

アリスキレンフマル酸塩は白色～微黄白色の粉末であり, 分子量は 1219.59 である。アリスキレンフマル酸塩の 22°C における水溶液での解離定数は, $pK_a=9.19$, 1-オクタノール/pH7.4 リン酸塩緩衝液での分配係数 P は 10.3 ($\log_{10} P=1.01$) であった。また, アリスキレンフマル酸塩は水, 1 mol/L 塩酸, フタル酸緩衝液 pH 2.5, 及びリン酸緩衝液 pH 7.4 に溶けやすかった (> 350 g/L) [2.3.S.1]。

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

■ mg の MF 素錠, MF, 及び FMI, ■ mg 並びに ■ mg の MF 及び FMI について, それぞれの溶出挙動を回転バスケット法にて比較した。

1.2.1.2 分析方法

血漿中アリスキレン濃度は, 高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS/MS) 法, 又はラジオイムノアッセイ (RIA) 法を用いて測定した。なお, 尿中アリスキレン濃度は, LC-MS/MS 法を用いて測定した。

国内外の主要な臨床試験において使用した分析法をTable 1-6に示す。ヒト血漿中においてアリスキレンは -18°C で少なくとも 17 ヶ月間安定であった [2.6.5-2E 項]。また, ヒト尿中においてアリスキレンは -70°C で少なくとも 14 ヶ月間安定であった [2.6.5-2F 項]。

Table 1-6 国内外の主要な臨床試験において使用したアリスキレンの濃度測定法

分析対象	検出原理	試料	定量下限 (ng/mL)	定量上限 (ng/mL)	報告書番号	臨床試験番号
アリスキレン (SPP100)	RIA (固相法)	ヒト血漿	0.0154	31.4	19■/046	0026*, 0029*
	LC-MS/MS	ヒト血漿	■	100	1940/27-D0142	21■, 22■
	LC-MS/MS	ヒト血漿	■	100	BA (J) R0500630	11■
	LC-MS/MS	ヒト血漿	■	500	R0300423A	11■, 21■, 21■, 22■,
					R0300423A-01	22■, 22■, 22■, 22■,
						22■, 22■, 22■, 22■,
						22■, 22■, 22■, 22■,
						22■, 22■, 22■, 22■,
						22■, 22■, 22■, 22■,
						22■, 22■, 22■, 23■,
						23■
	LC-MS/MS	ヒト尿	■	1000	R0300423B R0300423B-01	11■, 22■, 22■

* : 定量範囲を 0.15~4.9 ng/mL と設定して測定

Source : [2.6.5-2C 項], [2.6.5-2D 項], [2.6.5-2E 項], [2.6.5-2F 項], [2.6.5-2G 項]

1.2.1.2.1 血漿及び尿中アリスキレン濃度の測定法

(1) ラジオイムノアッセイ法

あらかじめ精製ポリクロナル抗アリスキレン抗体を固定したマイクロタイタープレートに, 血漿試料 25 µL 及び¹²⁵I-標識アリスキレン溶液を加え, 洗浄後ガンマカウンタで測定した [2.6.5-2C 項]。

本測定法による検量線の範囲は, 0.0154~31.4 ng/mL で, 定量下限 (0.0154 ng/mL) での真度は 90%, 精度は 19%であった。なお, Speedel 社で実施した臨床試験 ([0026 試験] 及び [0029 試験]) では, 本測定法に基づき, 定量範囲を 0.15~4.9 ng/mL と設定して測定を実施した。

(2) 高速液体クロマトグラフ-質量分析法 (1)

血漿試料 100 µL に内部標準物質 (SPP100) 溶液を添加し、カートリッジを装着した全自動高速固相抽出機 (ASPEC) を用いて抽出した。その後、LC-MS/MS 法により測定した [2.6.5-2D 項]。

本測定法による検量線の範囲は、100 ng/mL で、定量下限 (100 ng/mL) での真度は 98%、精度は 4.1%であった。

(3) 高速液体クロマトグラフ-質量分析法 (2)

血漿試料 100 µL に内部標準物質 (SPP100) 溶液を添加し、カートリッジを装着した自動固相抽出機 (ASPEC) を用いて抽出した。その後、LC-MS/MS 法により測定した [2.6.5-2E 項]。

本測定法による検量線の範囲は、500 ng/mL で、定量下限 (500 ng/mL) での真度は 104.2%、精度は 10.9%であった。

(4) 高速液体クロマトグラフ-質量分析法 (3)

尿試料 100 µL に内部標準物質 (SPP100) 溶液を添加し、カートリッジを装着した自動固相抽出機 (ASPEC) を用いて抽出した。その後、LC-MS/MS 法により測定した [2.6.5-2F 項]。

本測定法による検量線の範囲は、1000 ng/mL で、定量下限 (1000 ng/mL) での真度は 108.2%、精度は 12.1%であった。

(5) 高速液体クロマトグラフ-質量分析法 (4)

血漿試料 100 µL に内部標準物質 (SPP100) 溶液を添加し、カートリッジを装着した自動固相抽出機 (ASPEC) を用いて抽出した。その後、LC-MS/MS 法により測定した [2.6.5-2G 項]。

本測定法による検量線の範囲は、100 ng/mL で、定量下限 (100 ng/mL) での真度は 106.8%、精度は 6.3%であった。

1.2.2 *In vivo* 試験

1.2.2.1 バイオアベイラビリティ

外国 [0029 試験] で健康被験者を対象に、空腹時に、Speedel カプセル 75 mg (37.5 mg × 2 カプセル) 又は内用液 75 mg (アリスキレン粉末の溶解液) を経口投与、及び静脈内投与 (20 mg を定速静注) し、絶対バイオアベイラビリティを検討した。

1.2.2.2 食事の影響

1.2.2.2.1 日本人健康被験者における食事（高炭水化物食）の影響

国内 [1102 試験] において、健康被験者を対象に、FMI 150 mg を経口投与し、食事の影響を検討した。本試験は、食後投与として、朝食開始から 30 分後に FMI 150 mg を 1 日 1 回、7 日間（1 期及び 2 期）反復経口投与した。また、空腹時投与として、朝食前 30 分に FMI 150 mg を 1 日 1 回、7 日間（1 期及び 2 期）反復経口投与した。なお、1 期と 2 期の間は、食後投与、空腹時投与のいずれも 10 日間のウォッシュアウト期を設けた。

1.2.2.2.2 外国人健康被験者における食事（高脂肪食）の影響

外国 [2207 試験] において、健康被験者を対象に、FMI 300 mg を経口投与し、食事の影響を検討した。本試験は、食後投与として、FDA 規定の高脂肪食を摂取後 30 分以内に、FMI 300 mg を単回経口投与した。空腹時投与では、FMI 300 mg を単回経口投与し、投与 4 時間後まで絶食した。いずれの投与方法でも投与前に少なくとも 10 時間以上絶食した。

1.2.2.3 生物学的同等性

外国 [2343 試験] において、健康被験者を対象に、空腹時に、150 mg のカプセル充填 MF 及び FMI を経口投与し、生物学的同等性を検討した。試験 1～4 期の朝に、FMI 150 mg 錠、又はカプセル充填 MF 150 mg のいずれかの製剤を単回経口投与した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 *In vitro* 試験

2.1.1 溶出試験

■ mg の MF 素錠、MF、及び FMI、■ mg 並びに ■ mg の MF 及び FMI について、0.01 mol/L 塩酸を試験液としたときの溶出挙動を回転バスケット法により比較した。比較した製剤はいずれも同様の溶出挙動を示した。

2.2 *In vivo* 試験

2.2.1 健康被験者における試験

アリスキレンの生物薬剤学に関する臨床試験の要約を Table 4-1 に示す。

2.2.1.1 バイオアベイラビリティの検討

2.2.1.1.1 外国臨床試験 [0029 試験]

外国において、9 名の外国人健康被験者（男性）を対象に、空腹時にアリスキレン 20 mg を 20 分間単回静脈内注入、及び 75 mg [Speedel カプセル (37.5 mg × 2)、又は内用液] を経口投与し、

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

アリスキレンの薬物動態並びに絶対バイオアベイラビリティを検討した。絶対バイオアベイラビリティは、Speedel カプセルで $2.6 \pm 0.8\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差), 内用液で $1.9 \pm 0.7\%$ であった。

2.2.1.2 食事の影響**2.2.1.2.1 日本人健康被験者における食事（高炭水化物食）の影響 [1102 試験]**

34 名の日本人健康男性被験者を対象に, FMI 150 mg 錠を空腹時又は食後に経口投与した。食後投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は, 空腹時 (食前 30 分) 投与に比べ, 初回投与 (投与 1 日目, 単回投与) ではそれぞれ 69% 及び 84%, 反復投与 (投与 7 日目) ではそれぞれ 55% 及び 75% 減少した。 AUC_{0-t} 及び C_{max} に関して, 空腹時投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比 [食後投与/空腹時投与 (90%信頼区間)] は, 単回投与では, それぞれ 0.31 (0.25~0.37) 及び 0.16 (0.12~0.22), 反復投与ではそれぞれ 0.45 (0.39~0.51) 及び 0.25 (0.19~0.34) であった。 t_{max} は, 空腹時投与 [中央値 (範囲): 単回投与では 0.4 (0.4~2.0) 時間, 反復投与では 0.4 (0.4~4.0) 時間] に比べ, 食後投与 [中央値 (範囲): 単回投与では 2.0 (0.5~6.0) 時間, 反復投与では 1.0 (0.5~6.0) 時間] では遅延する傾向がみられた。PK パラメータは食後投与の方が空腹時投与に比べて有意に低下し ($p < 0.05$, ANOVA), 食事の影響が認められた。

2.2.1.2.2 外国人健康被験者における食事（高脂肪食）の影響 [2207 試験]

外国において, 32 名の外国人健康被験者 (男性 16 名/女性 16 名) を対象に, FMI 300 mg 錠を空腹時又は高脂肪食の食後に単回経口投与した。食後投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は, 空腹時投与に比べそれぞれ 72% 及び 85% 減少し, t_{max} は 1 時間遅延した。 AUC_{0-t} 及び C_{max} に関して, 空腹時投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比 [食後投与/空腹時投与 (90%信頼区間)] は, それぞれ 0.28 (0.24~0.34) 及び 0.15 (0.11~0.20) であった。PK パラメータは食後投与の方が空腹時投与に比べて低下し, 1102 試験と同様に食事の影響が認められた。

2.2.1.3 生物学的同等性の検討 [2343 試験]

外国において, 58 名の外国人健康被験者 (男性 41 名/女性 17 名) を対象に, 空腹時に, 150 mg のカプセル充填 MF 及び FMI を経口投与し, 両製剤の生物学的同等性を検討した。

AUC_{0-t} 及び C_{max} に関して, FMI 投与後に対するカプセル充填 MF 投与後の幾何平均値の比 [カプセル充填 MF/FMI (90%信頼区間)] は, それぞれ 0.87 (0.81~0.95) 及び 0.79 (0.69~0.89) であった。 AUC_{0-t} については本邦における生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) を満たしたが, C_{max} (幾何平均値) は FMI に比べ 21% 減少し, カプセル充填 MF は生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。

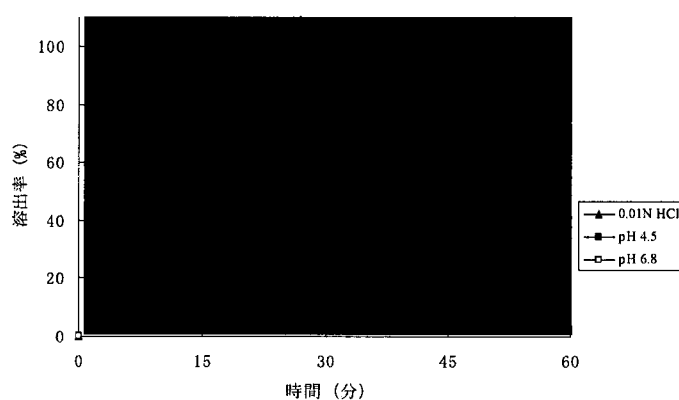
3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 *In vitro* 溶出

75 mg 及び 150 mg の FMI のそれぞれについて、異なる pH での溶出挙動を比較した。0.01 mol/L 塩酸、pH4.5 緩衝液、及び pH6.8 緩衝液を試験液として回転バスケット法により溶出試験を行い、溶出挙動を比較した。このときの溶出曲線をFigure 3-1及びFigure 3-2に示す。

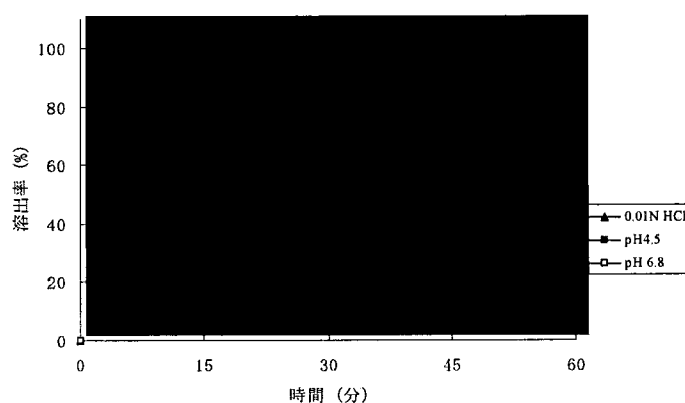
いずれも同様の溶出挙動を示し、pHによる影響は認められなかった。

Figure 3-1 75 mg FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, pH 4.5, 及び pH 6.8, 100 mL, 100 rpm)



Source : [3.2.P.2.3-Table 2-23, 3.2.P.2.3-Table 2-24, 3.2.P.2.3-Table 2-25]

Figure 3-2 **150 mg FMI の溶出曲線**
 (0.01 mol/L 塩酸, pH 4.5, 及び pH 6.8, 100 mL, 100 rpm)

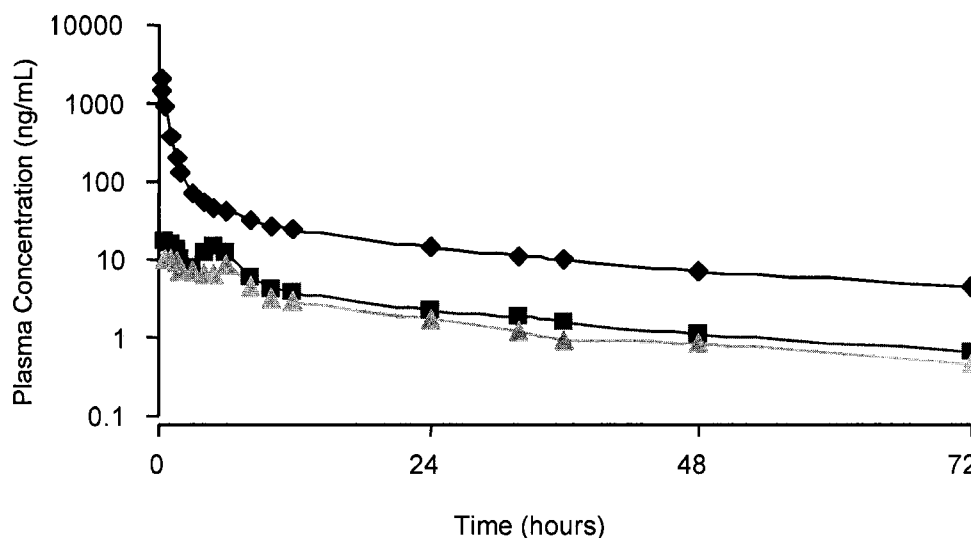


Source : [3.2.P.2.3-Table 2-26, 3.2.P.2.3-Table 2-27, 3.2.P.2.3-Table 2-28]

3.2 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者（男性）9名に、空腹時においてアリスキレン 20 mg を 20 分間単回静脈内注入及び 75 mg [Speedel カプセル (37.5 mg × 2) , 又は内用液] を経口投与し、アリスキレンの薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを検討した。健康被験者にアリスキレンを静脈内投与及び経口投与したときの平均血漿中濃度推移をFigure 3-3に、PK パラメータをTable 3-1に示す。アリスキレン 75 mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、Speedel カプセルで $2.6 \pm 0.8\%$ 、内用液で $1.9 \pm 0.7\%$ であった。静脈内投与時の尿中排泄率は投与量の $7.5 \pm 1.5\%$ であった。

Figure 3-3 健康被験者にアリスキレンを静脈内投与及び経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Source : [0029 試験-Figure 11.4-1]

◆：静脈内投与，■：Speedel カプセル投与，▲：内用液投与
 平均値 (ng/mL), n=9

Table 3-1 健康被験者にアリスキレンを静脈内投与及び経口投与したときの PK パラメータ

投与経路 (剤形)	投与量 (mg)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} ⁺ (h)	BA (%) (min~max)
経口 (Speedel カプセル)	75	225 ± 102	27.7 ± 12.7	24.7 ± 7.1	1.0	2.6 ± 0.8 (1.3~3.4)
経口 (内用液)	75	158 ± 53.7	15.1 ± 7.9	25.8 ± 12.6	1.0	1.9 ± 0.7 (1.0~3.3)
静脈内 (注射剤)	20	2319 ± 612	2087 ± 715	23.7 ± 7.6	0.3	-

Source : [0029 試験-Table 11.4-1], [0029 試験-Table 14.2-1~Table 14.2-3], [0029 試験-Table 14.2-5]
 平均値 ± 標準偏差 (n=9), + : 中央値

3.3 食事の影響

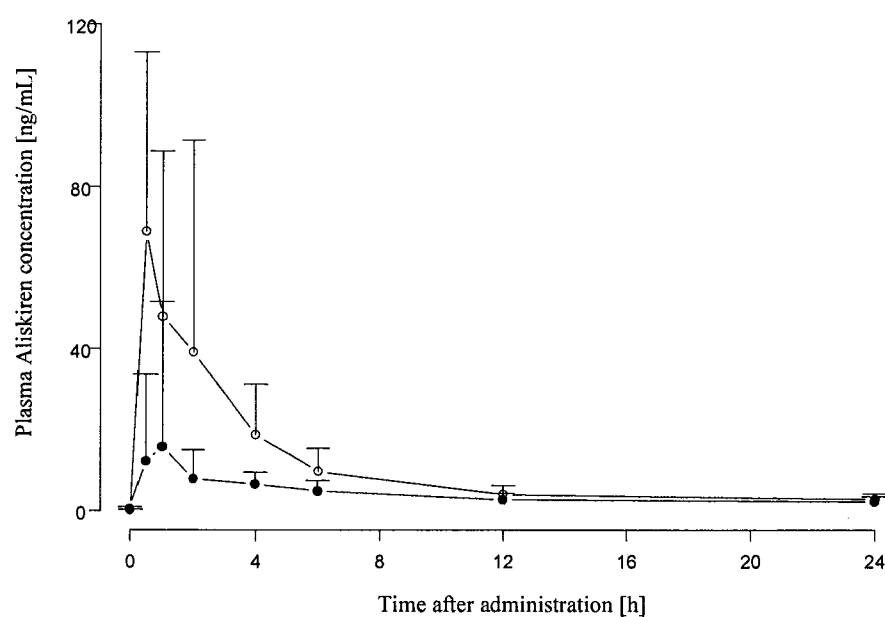
日本人健康男性被験者を対象として、空腹時及び高炭水化物食を摂食後に、FMI 150 mg を経口投与し、食事が FMI の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

単回 (投与 1 日目) 及び反復投与 (投与 7 日目) の平均血漿中濃度推移を Figure 3-4 及び Figure 3-5 に、PK パラメータを Table 3-2 に示す。

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

食後（食事開始 30 分後）投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時（食前 30 分）投与に比べ、単回投与では、それぞれ 69%及び 84%、反復投与（投与 7 日目）ではそれぞれ 55%及び 75%減少した。 t_{max} は、空腹時投与に比べ、食後投与では延長する傾向がみられた。PK パラメータは食後投与の方が空腹時投与に比べて有意に低下し（ $p < 0.05$, ANOVA），食事の影響が認められた。

Figure 3-4 アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に単回経口投与（空腹時又は食後）したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移（投与 1 日目）

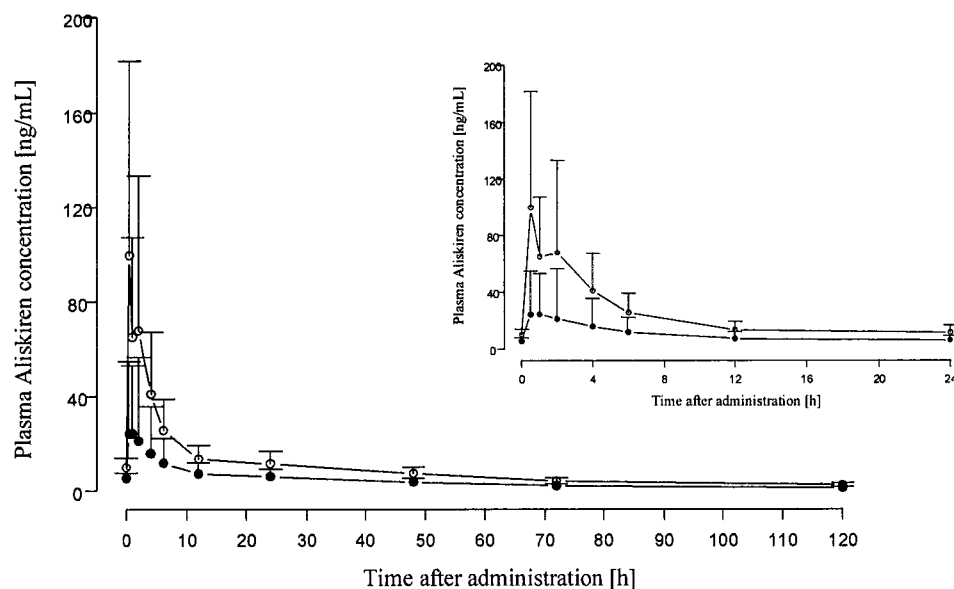


Source : [1102 試験-Figure 11-1]

平均 + 標準偏差 (ng/mL)

● : 食後投与 (n=34) , ○ : 空腹時投与 (n=33)

Figure 3-5 アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に反復経口投与（空腹時又は食後）したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移（投与 7 日目）



Source : [1102 試験-Figure 11-2]

右上段：アリスキレン経口投与後 24 時間までの平均血漿中濃度推移

平均 + 標準偏差 (ng/mL), ● : 食後投与 (n=34), ○ : 空腹時投与 (n=33)

Table 3-2 アリスキレン 150 mg 錠を日本人健康男性被験者に経口投与（空腹時又は食後）したときのアリスキレンの PK パラメータ

投与条件	投与量 (mg)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	食後/空腹時 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				AUC _{0-t}	C _{max}
単回投与					
空腹時	150	218 ± 153	83.5 ± 51.2	0.31	0.16
食後	150	70.2 ± 59.7	19.3 ± 34.9	(0.25~0.37)	(0.12~0.22)
反復投与					
空腹時	150	1100 ± 469	122 ± 86.1	0.45	0.25
食後	150	509 ± 316	37.0 ± 46.6	(0.39~0.51)	(0.19~0.34)

Source : [1102 試験-Appendix 16.2.6-Table 6-1~Table 6-6], [1102 試験-Appendix 16.1.9-3-Table 6.1.1~Table 6.1.4]
平均値 ± 標準偏差, 空腹時 (n=33), 食後 (n=34)

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

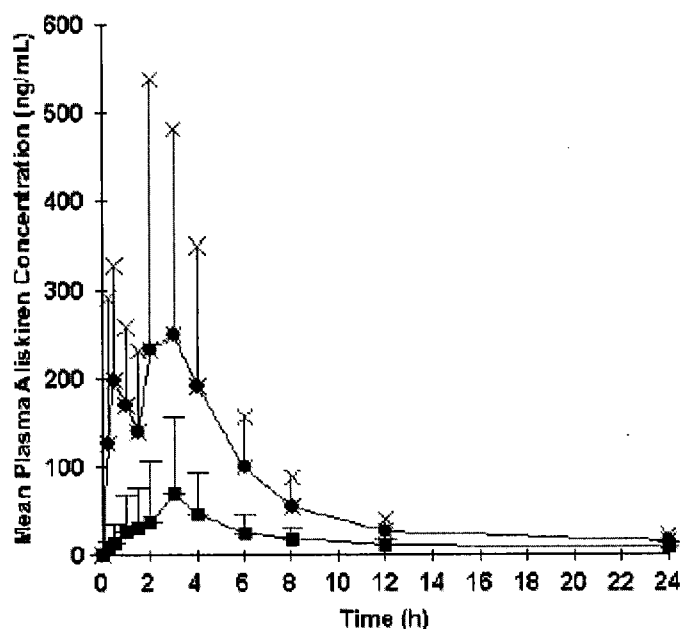
外国人健康被験者を対象として、空腹時又は高脂肪食を摂取後に、FMI 300 mg 錠を経口投与し、高脂肪食が FMI での薬物動態に及ぼす影響を検討した。

平均血漿中濃度推移を Figure 3-6 に、PK パラメータを Table 3-3 に示す。

その結果、食後（食後 30 分以内）投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時（食前 30 分）投与に比べ、それぞれ 72% 及び 85% 減少した。

以上の結果から、アリスキレンの薬物動態は食事の規定（空腹時投与あるいは食後投与）の影響を受けるものの、初回（単回）投与と比べて、反復投与によりその影響は小さくなると考えられる。

Figure 3-6 アリスキレン 300 mg 錠を外国人健康被験者に単回経口投与（空腹時又は食後）したときのアリスキレンの平均血漿中濃度推移



Source : [2207 試験-Figure 7-1]

平均値 + 標準偏差 (ng/mL)

- : 空腹時投与 (n=32), X : 空腹時投与者の標準偏差
- : 食後投与 (n=31), - : 食後投与の標準偏差

Table 3-3 アリスキレン 300 mg 錠を外国人健康被験者に経口投与（空腹時又は食後）したときのアリスキレンの PK パラメータ

投与条件	投与量 (mg)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	食後投与/空腹時投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				AUC _{0-t}	C _{max}
空腹時	300	2315 ± 1165	453 ± 309	0.28	0.15
食後	300	707 ± 434	92.4 ± 95.2	(0.24~0.34)	(0.11~0.20)

Source : [2207 試験-Appendix 4-Table 3], [2207 試験-Appendix 4-Table 4], [2207 試験-Appendix 6-Table 6.1.1], [2207 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]

平均値 ± 標準偏差, 空腹時 (n=32), 食後 (n=31)

3.4 個体間及び個体内変動

外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験 [2343 試験] において, PK パラメータの個体間及び個体内変動について評価した。また, 日本人健康男性被験者を対象とした食事の影響試験 [1102 試験] の PK パラメータの個体間変動について評価した。個体間変動及び個体内変動をそれぞれ Table 3-4 及び Table 3-5 に示す。

2343 試験における AUC_{0-t} 及び C_{max} の個体内変動 (CV%, 34%~39% 及び 53%~66%) は, AUC_{0-t} 及び C_{max} の個体間変動 (CV%, 54%~71% 及び 76%~87%) と同様に大きかった。また, 1102 試験においても, AUC_{0-t} 及び C_{max} の個体間変動 (CV%) は大きく, それぞれ 48%~62% 及び 69%~103% であった。

Table 3-4 アリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体間変動

試験番号	製剤	投与条件	対象	変動係数 (CV%)	
				AUC _{0-t}	C _{max}
2343	150 mg FMI	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=105)*	54	76
	150 mg カプセル充填 MF	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=102)*	71	87
1102	150 mg FMI	空腹時, 単回投与 (Day 1)	日本人健康男性被験者 (n=33)	57	69
		食後, 単回投与 (Day 1)	日本人健康男性被験者 (n=34)	62	103
		空腹時, 反復投与 (Day 7)	日本人健康男性被験者 (n=33)	48	81
		食後, 反復投与 (Day 7)	日本人健康男性被験者 (n=34)	50	97

Source : [2343 試験], [1102 試験]

* : 被験者数 N=54

Table 3-5 アリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体内変動

試験番号	製剤	投与条件	対象	変動係数 (CV%)	
				AUC _{0-t}	C_{max}
2343	150 mg FMI	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=54)	34	53
	150 mg カプセル充填 MF	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=54)	39	66

Source : [2343 試験]

3.5 生物学的同等性

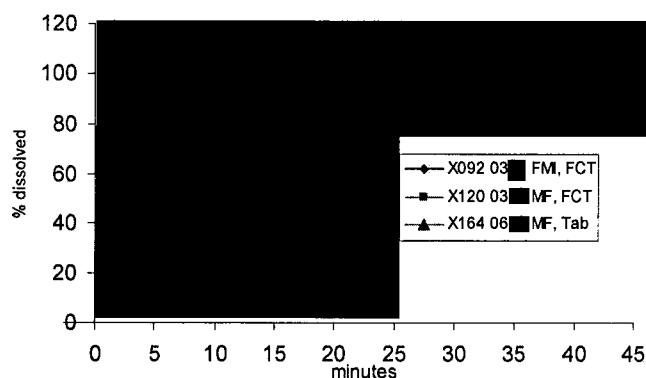
生物学的同等性の判断には, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号, 一部改正 平成 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号) », 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 67 号) », 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号) », 及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインなどの一部改正について (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」を参照した。FMI とカプセル充填 MF の生物学的同等性判定パラメータ (AUC 及び C_{max}) の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80~1.25 の範囲にあるとき, FMI とカプセル充填 MF は生物学的に同等と判定した。

3.5.1 MF 素錠, MF, 及び FMI の溶出比較試験

■ mg の MF 素錠, MF, 及び FMI, ■ mg 並びに ■ mg の MF 及び FMI について, 0.01 mol/L 塩酸を試験液としたときの溶出挙動を回転バスケット法により比較した。このときの溶出曲線を Figure 3-7, Figure 3-8 及び Figure 3-9 に示す。

■ mg の MF 素錠, MF, 及び FMI, ■ mg 並びに ■ mg の MF 及び FMI の溶出挙動は類似していた。なお, 溶出試験を行ったすべての製剤の ■ の ■ は同一である。

Figure 3-7 ■ mg の MF 素錠, MF, 及び FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)



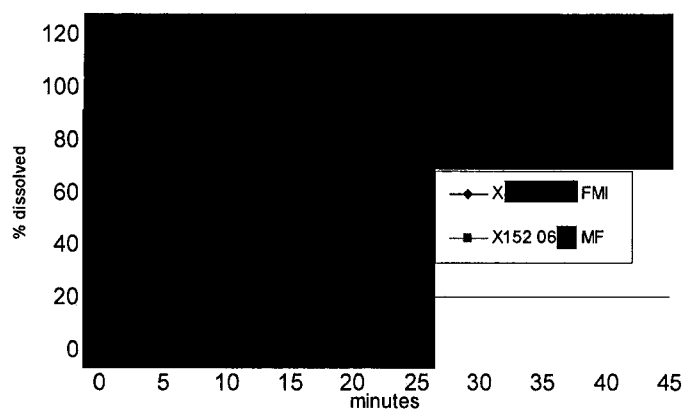
Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-1]

X092 03 ■ : FMI

X120 03 ■ : MF

X164 06 ■ : MF 素錠

Figure 3-8 ■ mg の MF 及び FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)

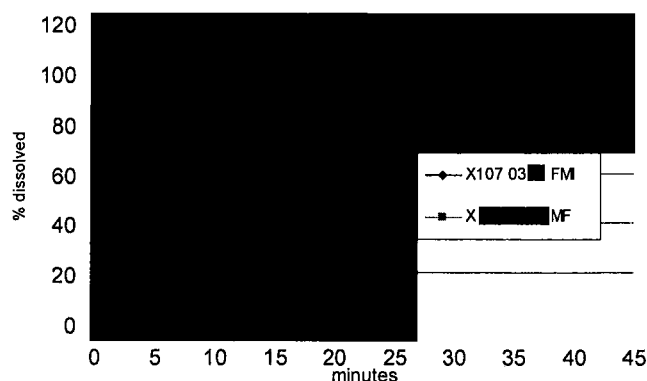


Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-2]

X152 06 ■ : FMI

X152 06 ■ : MF

Figure 3-9 ■ mg の MF 及び FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, ■00 mL, 回転バスケット法, ■rpm)



Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-3]

X107 03 ■ : FMI

X ■ : MF

3.5.2 カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性

国内の臨床試験では使用していないが、一部の外国臨床試験に用いられたカプセル充填 MF について、FMI との生物学的同等性を検討した。

外国人健康被験者を対象として、空腹時に、3 製剤の中間表示量である 150 mg 錠についてカプセル充填 MF 及び FMI を経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。

その結果をTable 3-6に示す。AUC_{0-t}については生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内にあったが、C_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間の下限値は、生物学的同等性の判定基準の下限値以下であった。

Table 3-6 カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性

PK パラメータ	カプセル充填 MF ^{a)}	FMI ^{b)}	カプセル充填 MF/FMI 幾何平均値の比	90%信頼区間
KN/Batch Number	■/X239 09 ■	■/X101CB		
C _{max} (ng/mL)	98.2 ± 85.5	120 ± 91.1	0.79	0.69～0.89
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	598 ± 425	655 ± 351	0.87	0.81～0.95
t _{max} ^{c)} (h)	1.5 (0.28～6.0)	1.0 (0.25～6.2)	NC	NC

Source : [2343 試験-Appendix 4-Table 3], [2343 試験-Appendix 4-Table 4], [2343 試験-Study Report Addendum-Table 4-2]

平均値 ± 標準偏差, a) n=102, b) n=105, c) 中央値 (最小値～最大値), NC : 算出せず

3.5.3 カプセル充填 MF 素錠, カプセル充填 MF, 及び FMI の溶出比較試験

MF 素錠及び MF は、国内第 I 相試験及び一部の外国臨床試験において盲検性を確保するためにカプセルに充填して使用している。そのため、カプセル充填した製剤と FMI の溶出性の同等性

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

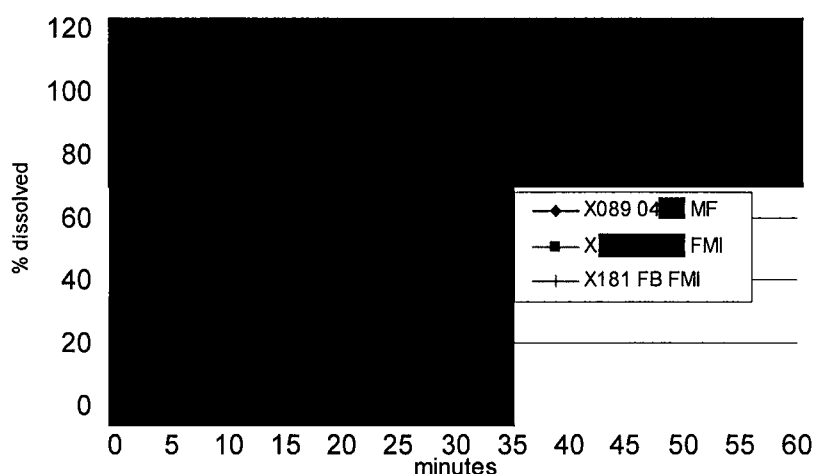
を確認するために次の試験を行った。臨床試験に用いた製剤のうち、■■■mg の製剤はカプセル充填 MF と FMI を、■■■mg の製剤はカプセル充填 MF 素錠及び FMI を直接比較し、同様の溶出挙動を示すことを確認している。一方、■■■mg の製剤は、カプセル充填 MF 素錠と FMI を直接比較した溶出試験を実施していないが、MF 素錠、MF、及び FMI が同様の溶出挙動を示し、またカプセル充填 MF 及び FMI が同様の溶出挙動を示すことを確認していることから、■■■mg のカプセル充填 MF 素錠と FMI は同様の溶出挙動を示すと考えた。

試験は 0.01 mol/L 塩酸、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液で行い、各表示量において、いずれの試験液でもほぼ同様の溶出挙動が得られた。得られた溶出曲線の一例として、■■■mg は 0.01 mol/L 塩酸の、■■■mg は pH 4.5 緩衝液の、■■■mg は pH 6.8 緩衝液の溶出曲線をそれぞれ Figure 3-10～Figure 3-12に示す。

なお、溶出試験はいずれも回転バスケット法で行った。

比較した製剤の溶出挙動がいずれも同様であったことから、カプセル剤（錠剤充填）及び FMI を用いた臨床試験成績は互換的に生物学的同等性を評価し得ると考えられる。

Figure 3-10 ■■■ mg のカプセル充填 MF 及び FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, ■■■00 mL, 回転バスケット法, ■■■ rpm)



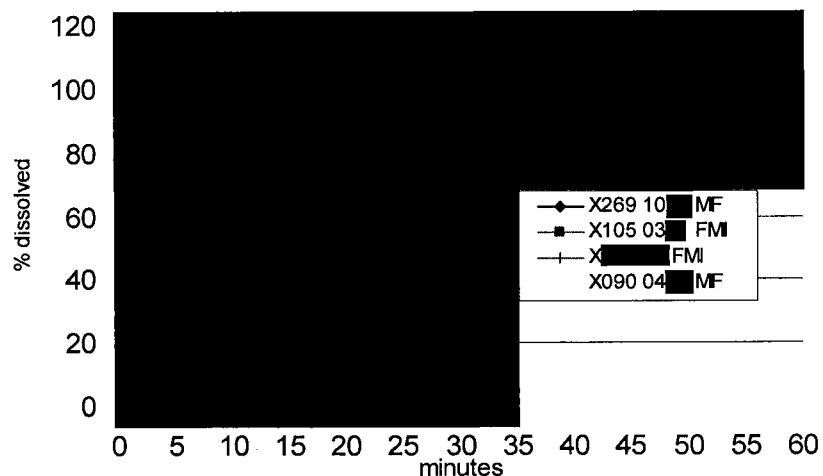
Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-4]

X089 040 ■■■ : カプセル充填 MF

X■■■ ■■■ : FMI

X181 FB : FMI

Figure 3-11 ■ mg のカプセル充填 MF 素錠, カプセル充填 MF, 及び FMI の溶出曲線
(pH 4.5, ■ 00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)



Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-8]

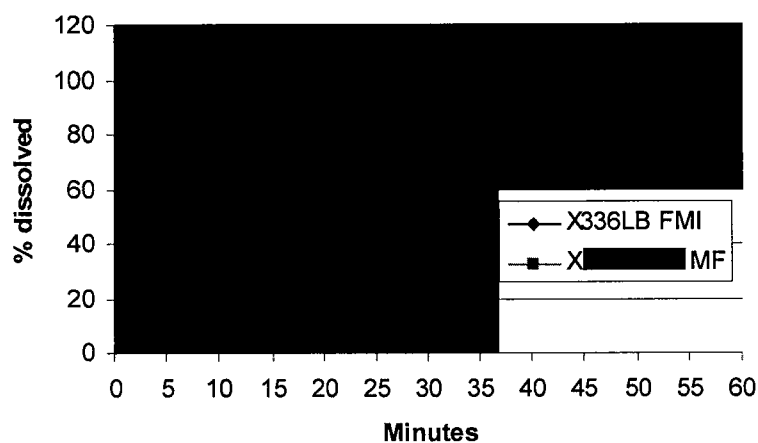
X269 10 ■ : カプセル充填 MF 素錠

X090 04 ■ : カプセル充填 MF

X105 03 ■ : FMI

X ■ : FMI

Figure 3-12 ■ mg のカプセル充填 MF 素錠及び FMI の溶出曲線
(pH 6.8, ■ 00 mL, 回転バスケット法, ■ rpm)



Source : [2.3.P.2-Figure 2.3.P.2-12]

X336 LB : FMI

X ■ : カプセル充填 MF 素錠

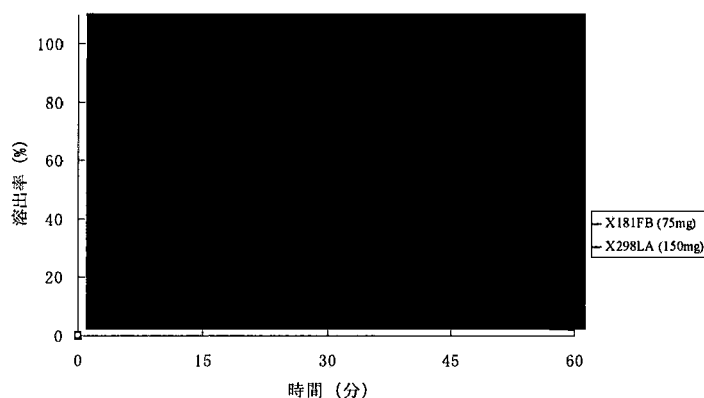
3.5.4 FMI の溶出比較試験

FMI 75 mg 及び 150 mg の含量間の処方、XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX は同一であることから、XXXXXXXXXX に用いる XXXXXXXXXX に含まれる XXXXXXXXXX の含有率以外は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従うと処方変更の程度は XXXX 水準の基準を満たした。

75 mg 及び 150 mg の FMI について、0.01 mol/L 塩酸、pH 4.5 緩衝液、及び pH 6.5 緩衝液を試験液としたときの溶出挙動を回転バスケット法により比較した。このときの溶出曲線を Figure 3-13 ~ Figure 3-15 に示す。

FMI 75 mg 及び 150 mg の含量間の処方は上述のとおりであり、両製剤の溶出挙動が類似していることから、75 mg 及び 150 mg の FMI は生物学的に同等であると考えられる。

Figure 3-13 75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線
(0.01 mol/L 塩酸, XXXX mL, 回転バスケット法, XXXX rpm)

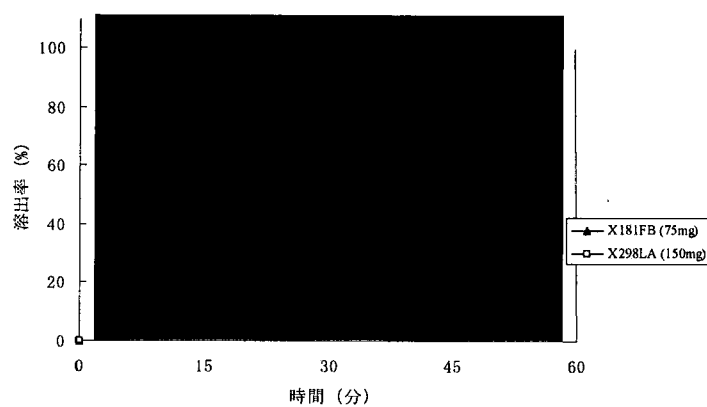


Source : [3.2.P.2.3-Table 2-23, 3.2.P.2.3-Table 2-26]

X181 FB : 75 mg FMI

X298 LA : 150 mg FMI

Figure 3-14 75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線
(pH 4.5, 100 mL, 回転バスケット法, 100 rpm)

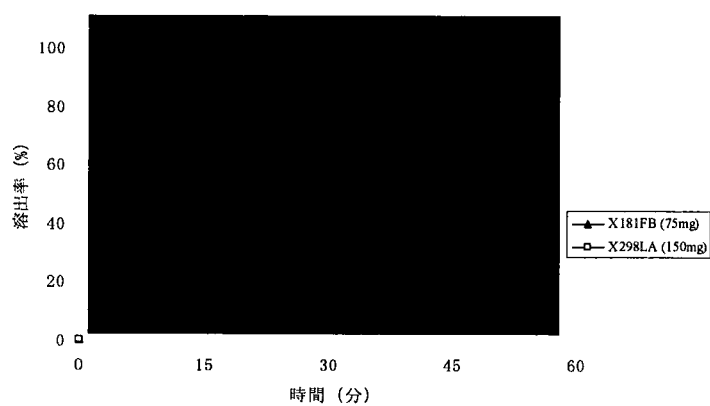


Source : [3.2.P.2.3-Table 2-24, 3.2.P.2.3-Table 2-27]

X181 FB : 75 mg FMI

X298 LA : 150 mg FMI

Figure 3-15 75 mg 及び 150 mg の FMI の溶出曲線
(pH 6.8, 100 mL, 回転バスケット法, 100 rpm)



Source : [3.2.P.2.3-Table 2-25, 3.2.P.2.3-Table 2-28]

X181 FB : 75 mg FMI

X298 LA : 150 mg FMI

3.5.5 生物学的同等性の検討における溶出試験とヒト試験の関係

外国の臨床試験で使用された製剤間での生物学的同等性について検討を行った結果をFigure 3-16に示す。

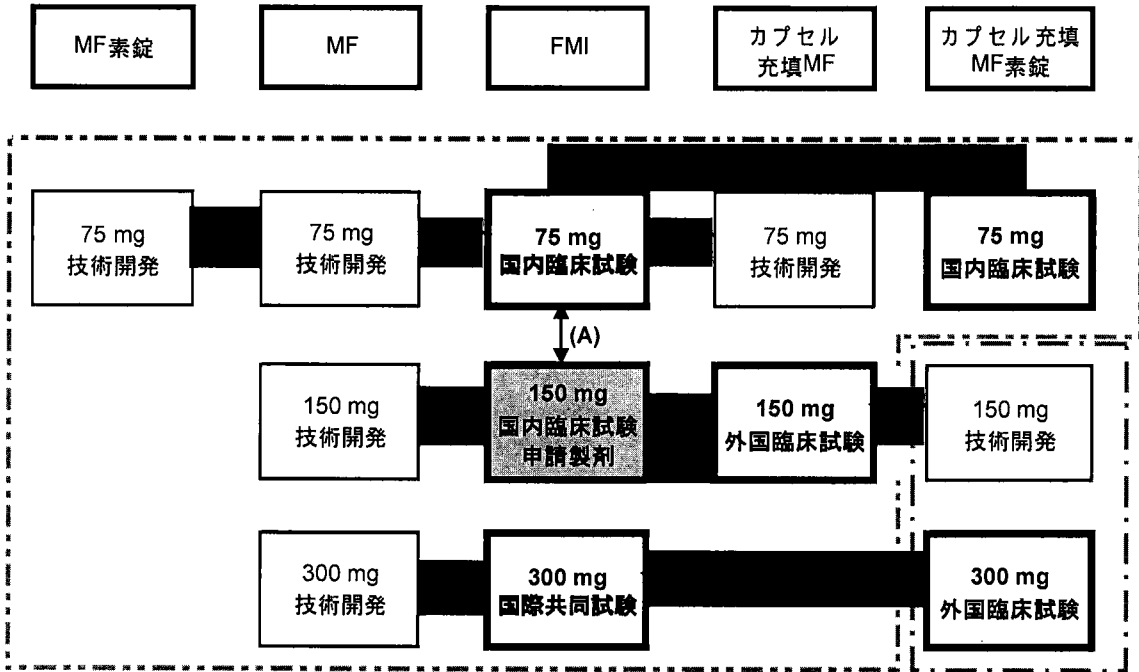
75 mg 及び 150 mg の FMI は、 の 及び は同一であり、 に用いる に含まれる の含有率がわずかに異なる以外は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従うと処方変更の程度は 水準の基準を満たしていること、及び両製剤の溶出挙動が類似していることから、75 mg 及び 150 mg の FMI は生物学的に同等であると考えられる [Figure 3-16 (A)]。

また、カプセル充填 MF 素錠、カプセル充填 MF、及び FMI についても、溶出挙動が類似している、または類似と推定されることから、生物学的に同等であると考えられる [Figure 3-16 (B) 及び (d)]。

また、臨床試験に使用した製剤は、溶出試験においていずれも pH の影響を受けなかったことから、*in vivo* での吸収において消化管内で pH の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

一部の外国臨床試験に用いられたカプセル充填 MF について、FMI との生物学的同等性を検討した [Figure 3-16 (α)] 結果、 AUC_{0-t} については生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) を満たしたが、 C_{max} については 90%信頼区間が本邦の同等性の判定基準を満たさなかった。日本人健康被験者を対象とした単回投与試験 [1101 試験] (75 mg のカプセル充填 MF 素錠を使用) を除き、国内臨床試験には FMI を使用している。FMI 及びカプセル充填 MF の C_{max} が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったとしても、本邦における健康被験者の安全性の評価に大きな影響を及ぼすものではない。

Figure 3-16 市販予定製剤（FMI），臨床錠剤（MF），及びMF素錠の剤型間並びに含量間の生物学的同等性の関係



または [] の [] が同一

- ↔ (A)~(C) 溶出試験により 溶出挙動が類似
- (A): FMIの75mgと150mg間(3試験液で試験実施)(3.5.4参照)
- (B): FMIとカプセル充填製剤間(3試験液で試験実施)(3.5.3参照)
- (C): MF素錠, MF及びFMI間(1試験液で試験実施)(3.5.1参照)
- (d) 間接的に, 溶出挙動が類似(3.5.3参照)
- ↔ (a): 臨床試験により, AUCは生物学的に同等(3.5.2参照)

4 付 録

Table 4-1 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)							幾何平均値の比 ^{e)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/ mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/ mL)	AUC _{0-tau} (ng·h/ mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
1102 (国内)	食事の 影響	非盲検 無作為化 2 期 クロスオ ーバー 反復投与	日本人 健康被験者 34/33 (男:34) 28.3 (6.59)	アリスキレン錠 150 mg 初回 (Day 1) 空腹時 (食前 30 分)	218 (153)	242 (164)	NC	83.5 (51.2)	2.71 (1.42)	0.40	823 (402)	0.16 (0.12,0.22)	0.31 (0.25,0.37)	5.3.1.1- 1
				アリスキレン錠 150 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 空腹時 (食前 30 分)	1100 (469)	1250 (519)	589 (281) ^{d)}	122 (86.1)	11.5 (5.34)	0.40	332 (171)	0.25 (0.19,0.34)	0.45 (0.39,0.51)	
				アリスキレン錠 150 mg 初回 (Day 1) 食後 (食事開始 30 分後)	70.2 (59.7)	114 (129) ^{c)}	NC	19.3 (34.9)	2.15 (1.25)	2.0	2350 (1260) ^{e)}	-	-	
				アリスキレン錠 150 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 食後 (食事開始 30 分後)	509 (316)	586 (355)	243 (206)	37.0 (46.6)	6.08 (3.21)	1.0	819 (383)	-	-	

a) C_{trough} : 投与後 24 時間

b) t_{max} : 中央値

c) n=29

d) n=32

e) 食後投与/空腹時投与

- : 該当なし, NC : 算出せず, * : 経口投与

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 4-1 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2207 (外国)	食事の 影響	非盲検 無作為化 2 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 32/30 (男:16/女:16) 28.8 (6.38)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 空腹時	2320 (1170)	2440 (1190)	453 (309)	2.0	54 (14)	151 (65.9)	0.15 (0.11,0.20)	0.28 (0.24,0.34)	5.3.1.1-2
				アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 食後 (食後 30 分)	707 (434)	767 (464)	92.4 (95.2)	3.0	46 (15)	577 (378)	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) n=32

c) n=31

d) 食後投与/ 空腹時投与

- : 該当なし, * : 経口投与

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 4-1 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の中央値 (範囲)	投与方法 (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						添付 資料 番号
					AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	Vd _β (L/kg)	F (%)	
0029 (外国)	絶対 BA	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 9/9 (男:9) 24.0 (22.0～33.0)	アリスキレン粉末 (内用液) 75 mg 経口投与 空腹時	158 (53.7)	15.1 (7.9)	1.0	25.8 (12.6)	4.6 (2.4)	1.9 (0.7)	5.3.1.1-4
				Speedel カプセル 75 mg 経口投与 空腹時	225 (102)	27.7 (12.7)	1.0	24.7 (7.1)	4.6 (2.1)	2.6 (0.8)	
				アリスキレン粉末 (注射剤) 20 mg 静脈内投与 空腹時	2320 (612)	2090 (715)	0.30	23.7 (7.6)	4.1 (1.4)	100	

a) t_{max} : 中央値

CTD 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Table 4-1 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2343 (外国)	BE	非盲検 無作為化 4 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 54/48 投与順 A ^{e)} (男:24,女:6) 29.1 (6.31)	アリスキレン FMI 150 mg ^{b)} 空腹時	655 (351)	720 (389)	120 (91.1)	1.0	0.79 (0.69,0.89)	0.87 (0.81,0.95)	5.3.1.2-1
			投与順 B ^{f)} (男:17,女:11) 29.8 (7.34)	アリスキレン カプセル充填 MF 150 mg ^{e)} 空腹時	598 (425)	664 (468)	98.2 (85.5)	1.5	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) n=105

c) n=102

d) カプセル充填 MF/FMI

e) 投与順 A : 錠/カプセル/錠/カプセル

f) 投与順 B : カプセル/錠/カプセル/錠

- : 該当なし, * : 経口投与

2.7.2 臨床薬理の概要

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	7
略号一覧	10
1 背景及び概観	14
1.1 背景及び概観	14
1.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観	14
1.1.2 臨床薬理試験の概観	15
1.2 概要	20
2 個々の試験結果の要約	22
2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	22
2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性	22
2.1.2 代謝	22
2.1.3 トランスポータ	22
2.2 臨床薬理試験	23
2.2.1 健康被験者における薬物動態及び薬力学的効果	23
2.2.2 患者における薬物動態及び薬力学的効果	34
2.2.3 内因性要因の検討	51
2.2.4 外因性要因の検討	59
3 全試験を通しての結果の比較と解析	82
3.1 吸収	82
3.1.1 <i>in vitro</i> 試験	82
3.1.2 <i>in vivo</i> 試験	83
3.2 分布	84
3.3 代謝	85
3.4 排泄	87
3.4.1 <i>in vitro</i> 試験	87
3.4.2 <i>in vivo</i> 試験	88
3.5 薬物動態の個体間及び個体内変動	88
3.6 薬力学的効果	91
3.6.1 PRA	91
3.6.2 血漿中 Ang I 濃度	92

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

3.6.3	血漿中 Ang II 濃度	92
3.6.4	アルドステロン	92
3.6.5	血漿中レニン濃度	93
3.6.6	尿蛋白	93
3.6.7	薬力学的指標の評価	93
3.7	薬物動態及び薬力学的効果の関係	94
3.7.1	単回投与時におけるアリスキレンの薬物動態及び PRA との 関係	94
3.7.2	反復投与時におけるアリスキレンの薬物動態及び薬力学的効 果の関係	96
3.7.3	アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす食事の影 響	100
3.8	特別な集団における薬物動態及び薬力学の比較	101
3.8.1	特別な患者集団と健康被験者との薬物動態及び薬力学の比較	101
3.8.2	性差	104
3.8.3	高齢者	105
3.8.4	小児	105
3.8.5	民族的要因	105
3.9	薬物間相互作用（アリスキレンが他の薬物に及ぼす影響及び他の薬物 がアリスキレンに及ぼす影響）	108
3.10	安全性	110
4	特別な試験	111
4.1	QTc への影響	111
4.2	腸管粘膜への影響	111
4.3	免疫原性	112
4.4	臨床微生物学	112
5	参考文献	112
6	付 録	113

表 一 覧

Table 1-1	臨床薬理試験一覧表	16
Table 1-2	その他の臨床薬理試験一覧表（Speedel 社にて実施，参考資 料）	18

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 1-3	薬物間相互作用試験を実施した薬剤とその目的.....	20
Table 2-1	日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときのアリスキレンの PK パラメータ (1101 試験)	24
Table 2-2	日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータ (2202 試験)	29
Table 2-3	日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータの比 (日本人/白人) とその比の 90%信頼区間 (2202 試験)	29
Table 2-4	[¹⁴ C]-標識アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ (2223 試験)	33
Table 2-5	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの PK パラメータ (1104 試験)	36
Table 2-6	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの PRA の PD パラメータ (1104 試験)	38
Table 2-7	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中 Ang I 濃度の PD パラメータ (1104 試験)	39
Table 2-8	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中 Ang II 濃度の PD パラメータ (1104 試験)	41
Table 2-9	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中アルドステロン濃度の PD パラメータ (1104 試験)	44
Table 2-10	本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの臥位血圧パラメータ (1104 試験)	45
Table 2-11	2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ及びその幾何平均値の比 [2 型糖尿病患者/健康被験者 (比の 90%信頼区間)] (2229 試験)	46
Table 2-12	各投与量のアリスキレンを 1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ時の血漿中アリスキレン濃度 (1303 試験)	49
Table 2-13	非高齢者及び高齢者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ, 並びに PK パラメータの比 (高齢者/非高齢者) とその比の 90%信頼区間 (2217 試験)	52
Table 2-14	肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ (2210 試験)	54
Table 2-15	肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間 (2210 試験)	54

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 2-16	腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータ (2209 試験)	57
Table 2-17	腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータの比とその 95%信頼区間 (2209 試験)	58
Table 2-18	バルサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2216 試験)	59
Table 2-19	アリスキレンがバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響 (2216 試験)	59
Table 2-20	高 Na 群及び低 Na 群における投与方法別のアリスキレンの PK パラメータ (2101 試験)	61
Table 2-21	高 Na 群及び低 Na 群における投与方法別のバルサルタンの PK パラメータ (2101 試験)	61
Table 2-22	アムロジピンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2218 試験)	63
Table 2-23	アリスキレンがアムロジピンの薬物動態に及ぼす影響 (2218 試験)	63
Table 2-24	HCTZ がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2228 試験) ...	64
Table 2-25	アリスキレンが HCTZ の薬物動態に及ぼす影響 (2228 試験)	64
Table 2-26	5-ISMN がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2231 試験)	65
Table 2-27	アリスキレンが 5-ISMN の薬物動態に及ぼす影響 (2231 試験)	65
Table 2-28	ラミプリルがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2221 試験)	66
Table 2-29	アリスキレンがラミプリル及びその活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響 (2221 試験)	66
Table 2-30	アテノロールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2230 試験)	67
Table 2-31	アリスキレンがアテノロールの薬物動態に及ぼす影響 (2230 試験)	67
Table 2-32	腎機能障害患者及び健康被験者におけるイルベサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2209 試験)	68
Table 2-33	腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン/イルベサルタンを反復経口投与したときのアリスキレン PK パラメータの比とその 95%信頼区間 (2209 試験)	68

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 2-34	ピオグリタゾンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2222 試験)	69
Table 2-35	アリスキレンがピオグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響 (2222 試験)	69
Table 2-36	フェノフィブラートがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2233 試験)	70
Table 2-37	アリスキレンがフェノフィブラートの薬物動態に及ぼす影響 (2233 試験)	70
Table 2-38	フロセミドがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2211 試験)	71
Table 2-39	アリスキレンがフロセミドの薬物動態に及ぼす影響 (2211 試験)	71
Table 2-40	アリスキレンがアセノクマロールの薬物動態に及ぼす影響 (2212 試験)	72
Table 2-41	アリスキレン／アセノクマロールを併用投与及びアセノクマ ロールを単独投与したときのアセノクマロールの PD パラメ ータの比とその比の 90%信頼区間 (2212 試験)	72
Table 2-42	アロプリノールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2232 試験)	73
Table 2-43	アリスキレンがアロプリノール及びその活性代謝物の薬物動 態に及ぼす影響 (2232 試験)	74
Table 2-44	アトルバスタチンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2234 試験)	75
Table 2-45	アリスキレンがアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物 の薬物動態に及ぼす影響 (2234 試験)	75
Table 2-46	ケトコナゾールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2334 試験)	76
Table 2-47	ジゴキシンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2214 試験)	76
Table 2-48	アリスキレンがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響 (2214 試験)	77
Table 2-49	メトホルミンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2220 試験)	78
Table 2-50	アリスキレンがメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響 (2220 試験)	78
Table 2-51	セレコキシブがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2235 試験)	79

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 2-52	アリスキレンがセレコキシブの薬物動態に及ぼす影響 (2235 試験)	79
Table 2-53	シメチジンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2236 試験)	79
Table 2-54	シクロスポリンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2106 試験)	80
Table 3-1	健康被験者におけるアリスキレンの AUC 及び C _{max} の個体間変動	90
Table 3-2	健康被験者におけるアリスキレンの AUC 及び C _{max} の個体内変動	90
Table 3-3	日本人本態性高血圧患者におけるアリスキレン AUC 及び C _{max} の個体間変動	91
Table 3-4	外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに関する性差 (併合データ)	105
Table 3-5	外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに関する人種間の比較 (併合データ)	107
Table 6-1	臨床薬理試験の要約	114

図 一 覧

Figure 2-1	日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (1101 試験)	24
Figure 2-2	日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回及び反復経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移 (2202 試験)	28
Figure 2-3	日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの平均 PRA の時間推移 (2202 試験)	30
Figure 2-4	[¹⁴ C]-標識アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中放射能及び平均血漿中未変化体濃度推移 (2223 試験)	33
Figure 2-5	アリスキレンの平均血漿中濃度推移 (1104 試験)	35
Figure 2-6	PRA の平均変化量の推移 (1104 試験)	37
Figure 2-7	血漿中 Ang I 濃度の平均変化量の推移 (1104 試験)	39
Figure 2-8	血漿中 Ang II 濃度の平均変化量の推移 (1104 試験)	41
Figure 2-9	血漿中アルドステロン濃度の平均変化量の推移 (1104 試験)	43

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Figure 2-10	2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2229 試験)	46
Figure 2-11	UACR と 24 時間収縮期血圧との関連 (2242 試験)	48
Figure 2-12	トラフ時の血漿中アリスキレン濃度と投与量, 又はクレアチニンクリアランス値との関係 (1303 試験)	50
Figure 2-13	アリスキレン 300 mg を非高齢者及び高齢者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2217 試験)	51
Figure 2-14	肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2210 試験)	53
Figure 2-15	腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2209 試験)	56
Figure 2-16	PK パラメータと QT 間隔 ($t_{\max}$) の相関 (2208 試験)	82
Figure 3-1	日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの投与量と AUC_{0-24h} の関係 (1101 試験)	83
Figure 3-2	日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの投与量と $C_{\max}$ の関係 (1101 試験)	84
Figure 3-3	ヒトにおける主な推定代謝経路.....	86
Figure 3-4	その他の推定代謝経路.....	87
Figure 3-5	PRA の投与前値からの最大変化率, 又は変化率の推移における AUE_{0-24h} と投与量の関係 (1101 試験)	95
Figure 3-6	PRA の投与前値からの最大変化率と $C_{\max}$ の関係 (1101 試験)	96
Figure 3-7	日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均 PRA の時間推移 (2202 試験)	97
Figure 3-8	日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中 Ang II 濃度推移 (2202 試験)	98
Figure 3-9	日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中アルドステロン濃度推移 (2202 試験)	98
Figure 3-10	日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中レニン濃度推移 (2202 試験)	99
Figure 3-11	日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの血漿中アリスキレン濃度と薬力学的効果の関係 (2202 試験)	100
Figure 3-12	健康被験者及び腎機能障害患者における初回投与並びに反復投与のアリスキレンの曝露量 (AUC) の比較 (2209 試験)	103

Figure 3-13	日本人及び白人被験者にアリスキレンを反復経口投与したときの個々の被験者における PK パラメータの比較（2202 試験）	106
Figure 3-14	日本人及び白人被験者にアリスキレンを反復経口投与したときのトラフ時の血漿中アリスキレン濃度推移（2202 試験）	107

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
5-ISMN	isosorbide-5-mononitrate	一硝酸イソソルビド
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae	amount of unchanged drug excreted into urine	尿中未変化体排泄量
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
Ang I	angiotensin I	アンジオテンシン I
Ang II	angiotensin II	アンジオテンシン II
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ATPase	adenosine triphosphatase	アデノシントリホスファターゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-10h}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 10 hours after administration	投与後 0～10 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-144h}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 144 hours after administration	投与後 0～144 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after administration	投与後 0～24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-32h}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 32 hours after administration	投与後 0～32 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after administration	投与後 0～無限大までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 up to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時点から最終定量可能時点 (0-last) までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t after administration	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau} ^{ss}	steady state area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	定常状態時の投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
AUC _{PT}	area under the prothrombin time-time curve	プロトロンビン時間-時間曲線下面積
AUC _{PT-INR}	area under the international normalised ratio for prothrombin time-time curve	国際標準化プロトロンビン時間比-時間曲線下面積
AUE	area under the effect-time curve	効果-時間曲線下面積
ΔAUE	difference of AUE between baseline and the treatment	測定時点ごとのベースラインを基準とした投与後の効果-時間曲線下面積
AUE _{0-24h}	area under the effect-time curve from time 0 to 24 hours after administration	投与後 0～24 時間までの効果-時間曲線下面積
BA (F)	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BP	blood pressure	血圧
BW	body weight	体重

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
C	Caucasian	白人
C_{avg}^{ss}	mean or average steady-state concentration during multiple dosing	反復投与時の平均又は定常状態における平均濃度
C_{Fec_Avg}	weighted average of fecal concentration	加重平均した便中濃度
C_{Fec_Bm}	fecal concentration at the time of natural bowel movements	自然排便時の便中濃度
C_{Fec_Max}	maximum fecal concentration	最高便中濃度
C_{Fec_Min}	minimum fecal concentration	最小便中濃度
C_{Fec_Sig}	fecal concentration at the time of sigmoidoscopy	内視鏡検査時の便中濃度
Child-Pugh	-	肝硬変の重症度判定
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_r	renal clearance	腎クリアランス
$CL_{tot/F}$	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration after drug administration	最高血漿中濃度
C_{max}^{ss}	steady state maximum plasma concentration after drug administration	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
C_{min}^{ss}	steady state minimum plasma concentration	定常状態における最小血漿中濃度
C_{PBm}	plasma concentration at the time of natural bowel movements	自然排便後の血漿中濃度
C_{PSig}	plasma concentration at the time of sigmoidoscopy	内視鏡検査時の血漿中濃度
C_{PT}^{ss}	steady state trough plasma concentration	定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度
C_{ReM}	rectal mucosal tissue concentration	直腸粘膜組織中濃度
C_{trough}	trough plasma concentration	投与後 24 時間の血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450 (CYP)	cytochrome P450	チトクローム P450
E_{max}	maximum effect	最大効果
ΔE_{max}	maximal change from time-matched baseline value	測定時点ごとのベースラインを基準とした投与後の最大効果
FMI	final market image	市販予定製剤
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
hOAT3	human organic anion transporter-3	ヒト有機アニオントランスポータ 3
hOATP	human organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポータ
hOATP1	human organic anion transporting polypeptide-1	ヒト有機アニオントランスポータ 1 (hOATP1B1)
hOATP2B1	human organic anion transporting polypeptide-2B1	ヒト有機アニオントランスポータ 2B1
hOATP8	human organic anion transporting polypeptide-8	ヒト有機アニオントランスポータ 8 (hOATP1B3)
hOCT1	human organic cation transporter-1	ヒト有機カチオントランスポータ 1

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
hOCT2	human organic cation transporter-2	ヒト有機カチオントランスポータ 2
hOCT3	human organic cation transporter-3	ヒト有機カチオントランスポータ 3
IC ₅₀	the concentration of drug producing 50% inhibition (unit: concentration)	50%阻害する薬物濃度 (単位: 濃度)
INR (PT-INR)	international normalised ratio for prothrombin time	国際標準化プロトロンビン時間比
JP	Japanese	日本人
K _i	inhibition constant	阻害定数
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
MDR1	multidrug resistance 1	-
MF	market formulation	臨床試験製剤
MPP	1-methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム
MRP2	multidrug resistance associated protein 2	-
MXR (BCRP)	mitoxantrone resistance protein	ミトキサントロン耐性蛋白
NC	not calculated	算出せず
p	probability (value)	p (値)
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
PTT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QT	QT interval on ECG	-
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT corrected for RR by Fridericia's method	Fridericia 式から算出した補正 QT 間隔
QTcI	QT corrected for RR by individual based regression method	脈拍回帰データから算出した補正 QT 間隔
R	accumulation ratio	累積比
R ²	determination coefficient	決定係数
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
rhCYP	recombinant human CYP450	組換え型ヒト CYP450
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	half-life time	消失半減期
t _{1/2λ1}	the elimination half-times associated with the slope of the first elimination phase	第一相の消失半減期
t _{1/2λz}	the elimination half-times associated with the slope of the e terminal slope	終末相の消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
t _{max}	time to reach the maximum plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
t _{max} ^{ss}	steady state time to reach the maximum plasma concentration following drug administration	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UACR	urinary albumin creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
Vd_{β}	distribution volume at terminal elimination phase (unit: L or L/kg)	消失相での分布容積 (単位 : L 又は L/kg)
$V_{\max}$	maximum velocity	最大反応速度
λ_z	lambda Z	消失速度定数

1 背景及び概観

1.1 背景及び概観

アリスキレンフマル酸塩（アリスキレン）の臨床薬理は、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び薬物動態（PK）並びに薬力学（PD）の検討を含む臨床試験において評価した。

アリスキレンはノバルティス ファーマ社で創製され、1999 年から Speedel 社（スイス）が健康被験者を対象とする初期の臨床薬理試験として 11 試験を実施した。その後、Speedel 社が実施した初期臨床試験において 1 日 1 回投与の降圧薬としての有効性が示唆されたことから、2002 年にノバルティス ファーマ社が臨床開発を引き継ぎ、臨床薬理試験として 35 試験を実施した。

国内で実施した市販予定製剤（FMI）に対する食事（高炭水化物食）の影響試験、外国で実施したカプセル充填 MF 及び市販予定製剤の生物学的同等性（BE）試験、国内外で実施した日本人の健康被験者を対象とした 2 試験、本態性高血圧患者を対象とした臨床薬理試験、及び外国で実施した特殊集団を対象とした臨床薬理試験 3 試験を加えた計 8 試験を評価資料とした。

参考資料として、外国で実施した FMI に対する食事（高脂肪食）の影響試験、特殊安全性試験、薬物相互作用試験、及び特殊集団を対象とした臨床薬理試験を含む計 27 試験、並びに外国で Speedel 開発製剤（Speedel FC 錠及び Speedel カプセル）を用いた絶対バイオアベイラビリティ（BA）試験、食事の影響試験、及び薬物相互作用試験を含む計 4 試験、合計 31 試験を添付した。また、その他の試験として、Speedel 社で実施した臨床薬理試験、計 7 試験を添付した。

なお、進行中の臨床試験では、健康被験者を対象としてアリスキレンが腎血流量に及ぼす影響を検討している。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については、[\[2.6.4-4.1 項\]](#) 及び [\[2.6.4-5.1 項\]](#) に詳細を記載した。

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験では、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレン 10～500 ng/mL（0.018～0.91 $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿蛋白結合率を限外ろ過法により検討するとともに、血漿に対する血液の濃度比（血液/血漿）を検討した [\[2.6.5-6 項\]](#)。

また、ヒト肝ミクロソーム、又は組換え型ヒト CYP450 分子種（rhCYP）を用いた試験では、アリスキレンによるヒトチトクローム P450（CYP450）の阻害を検討し [\[2.6.5-12A 項\]](#)、及び [\[2.6.5-12B 項\]](#)、*in vitro* 代謝物を検討するとともに、ヒトでの酸化的代謝に関与する CYP450 を同定した [\[2.6.5-10A 項\]](#)、及び [\[2.6.5-10B 項\]](#)。

さらに、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験により、P-糖蛋白質を介した薬物輸送に対するアリスキレンの影響を検討した。なお、アリスキレンの取り込みに関与するトランスポーターとして、hOATP1、hOCT1 及び hOCT3 について検討した [\[2.6.5-15A 項～2.6.5-15E 項\]](#)。

1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理に関する臨床試験一覧を[Table 1-1](#)に示す。また、Speedel 社が実施したその他の薬物動態試験を[Table 1-2](#)に示す。臨床薬理試験の要約は[2.2](#)に、各試験の詳細については [\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#) に示す。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表

試験デザイン, 又は目的	試験番号	試験の種類, 又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	アリスキレン投与量 (mg)	対象	添付資料番号	評価/参考
単回投与	[1101]	第 I 相試験 (PK/PD/安全性)	PK/PD	国内	75,150,300,600	健康被験者	5.3.3.1-1	評価
	[2205]	用量比例性	PK	外国	75,150,300,600	健康被験者	5.3.3.1-2	参考
	[0029]	絶対バイオアベイラビリティ (BA)	PK/PD	外国*	20,75	健康被験者	5.3.1.1-4	参考
	[2343]	カプセル充填 MF 及び FMI の生物学的同等性	PK	外国	150	健康被験者	5.3.1.2-1	評価
反復投与	[2202]	反復投与日本人と白人との比較	PK/PD	外国	300	健康被験者	5.3.3.3-4	評価
食事の影響	[1102]	食事の影響 (高炭水化物食)	PK/PD	国内	150	健康被験者	5.3.1.1-1	評価
	[2207]	食事の影響 (高脂肪食)	PK	外国	300	健康被験者	5.3.1.1-2	参考
	[0026]	食事の影響 (高脂肪食), 相対 BA	PK/PD	外国*	150	健康被験者	5.3.1.1-3	参考
ADME 試験	[2223]	[¹⁴ C]-標識体を用いたマスバランスの検討	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.1-3	参考
患者における PK/PD	[1104]	患者における薬物動態, 薬力学的効果, 及び降圧効果の検討	PK/PD /BP	国内	150,300	本態性高血圧患者	5.3.4.2-1	評価
	[2229]	健康被験者と 2 型糖尿病患者の比較	PK/PD	外国	300	健康被験者及び 2 型糖尿病患者	5.3.4.2-2	参考
	[2242]	2 型糖尿病性腎症を発症している本態性高血圧患者の PD/BP	PD/BP	外国	300	2 型糖尿病性腎症を発症している本態性高血圧患者	5.3.4.2-3	参考
内因性の要因の検討	[2217]	高齢者と非高齢者の比較	PK	外国	300	健康被験者 (高齢者/非高齢者)	5.3.3.3-1	評価
	[2210]	健康被験者と肝機能障害患者の比較	PK	外国	300	健康被験者及び肝機能障害患者	5.3.3.3-2	評価
	[2209]	健康被験者と腎機能障害患者の比較, 及びイルベサルタンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者及び腎機能障害患者	5.3.3.3-3	評価

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

試験デザイン, 又は目的	試験番号	試験の種類, 又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	アリスキレン投与量 (mg)	対象	添付資料番号	評価/参考
薬物間相互作用	[2216]	バルサルタンとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-4	参考
	[2101]	バルサルタンとの薬物間相互作用 (低塩食及び高塩食摂取条件)	PK/PD	外国	150,300	健康被験者	5.3.3.4-1	参考
	[2218]	アムロジピンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-5	参考
	[2228]	ヒドロクロロチアジド (HCTZ) との薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-9	参考
	[2234]	アトルバスタチンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-14	参考
	[2231]	一硝酸イソソルビド (5-ISMN) との薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-11	参考
	[2221]	ラミプリルとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-7	参考
	[2230]	アテノロールとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-10	参考
	[2220]	メトホルミンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-6	参考
	[2222]	ピオグリタゾンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-8	参考
	[2233]	フェノフィブラートとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-13	参考
	[2211]	フロセミドとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-2	参考
	[2212]	アセノクマロールとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-20	参考
	[2232]	アロプリノールとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-12	参考
	[2334]	ケトコナゾールとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-17	参考
	[2214]	ジゴキシンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-3	参考
	[2235]	セレコキシブとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-15	参考

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

試験デザイン, 又は目的	試験番号	試験の種類, 又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	アリスキレン投与量 (mg)	対象	添付資料番号	評価/参考
	[2236]	シメチジンとの薬物間相互作用	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.4-16	参考
	[2106]	シクロスポリンとの薬物間相互作用	PK	外国	75	健康被験者	5.3.3.4-21	参考
	[0022]	ロバスタチンとの薬物間相互作用	PK	外国*	150	健康被験者	5.3.3.4-19	参考
	[0019]	ワルファリンとの薬物間相互作用	PK/PD	外国*	150	健康被験者	5.3.3.4-18	参考
特別な試験	[2105]	便検体中, 腸管粘膜中, 及び血漿中濃度測定	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.1-4	参考
	[2103]	結腸粘膜の生検検体における上皮過形成の評価	PK	外国	300	健康被験者	5.3.3.1-5	参考
	[2208]	心臓への影響 (QT 間隔)	PK	外国	300,1200	健康被験者	5.3.4.1-1	参考
進行中の試験	2318	腎血流への影響	-	外国	300	健康被験者	4.3-24	参考文献

* : Speedel 社の製剤を用いた試験

Table 1-2 その他の臨床薬理試験一覧表 (Speedel 社にて実施, 参考資料)

	試験番号	試験の内容	測定項目	実施場所	アリスキレン投与量 (mg)	対象	添付資料番号	評価/参考
単回投与	[0025]	相対 BA PK/PD/安全性	PK/PD	外国	75	健康被験者	5.3.5.4-12	参考
反復投与	[0011]	PK/PD/安全性, エナラプリル錠に対する影響	PK/PD	外国	40,80,160,640	健康被験者	5.3.5.4-1	参考
	[0024]	PK/PD/安全性	PK/PD	外国	850,1200,1800	健康被験者	5.3.5.4-11	参考
ADME 試験	[0023]	[¹⁴ C]-標識体, マスバランスの検討	PK	外国	150	健康被験者	5.3.5.4-10	参考
薬物間相互作用	[0021]	アテノロールとの薬物間相互作用	PK	外国	150	健康被験者	5.3.5.4-9	参考
	[0020]	セレコキシブとの薬物間相互作用	PK	外国	150	健康被験者	5.3.5.4-8	参考
	[0018]	シメチジンとの薬物間相互作用	PK	外国	150	健康被験者	5.3.5.4-7	参考

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果について、国内の健康男性被験者を対象に、経口投与したときの線形性、高炭水化物食による食事の影響、反復投与における薬物動態、尿中排泄、及び PD パラメータであるレニン-アンジオテンシン系（RAS）に及ぼすアリスキレンの影響を検討した（[1101 試験] 及び [1102 試験]）。また、国内の患者を対象に食後投与時のアリスキレンの薬物動態、薬力学的効果、及び降圧効果について検討した [1104 試験]。

外国では健康被験者を対象に、アリスキレンを静脈内投与したときの薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティ、経口投与したときの線形性、高脂肪食による食事の影響、食事の塩分濃度の影響、反復投与における薬物動態、薬物動態に及ぼす人種の影響、放射性標識体を用いた吸収、代謝及び排泄を検討した（[0029 試験]、[2205 試験]、[2207 試験]、[0026 試験]、[2101 試験]、[2202 試験]、及び [2223 試験]）。

アリスキレンを投与する可能性のある特別な集団における薬物動態、又は薬力学的効果については、主に外国で実施し、年齢の影響 [2217 試験]、肝機能障害 [2210 試験] 及び腎機能障害の影響 [2209 試験]、2 型糖尿病の影響（[2229 試験]、及び [2242 試験]）を検討した。国内においては腎機能障害を伴う高血圧患者を対象として、アリスキレン 8 週間投与したときの薬物動態について検討した [1303 試験]。また、国内で本態性高血圧患者を対象にアリスキレンの有効性及び安全性を検討することを目的として実施した試験 [1301 試験] では、すべての被験者を対象にトラフ時の血漿中アリスキレン濃度を測定し、一部の患者において RAS に及ぼすアリスキレンの影響を検討した。

アリスキレンの非臨床試験では、アリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、高用量のアリスキレンを投与すると消化管毒性を生じることが示唆されたことから、健康被験者を対象に腸管粘膜への影響を検討した（[2103 試験] 及び [2105 試験]）。また、健康被験者を対象に心臓への影響（QT 間隔）[2208 試験] を検討した。

薬物間相互作用については、外国で健康被験者を対象に、21 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験（25 試験）を実施した。

薬物間相互作用を検討した薬剤を Table 1-3 に示す。アリスキレンが、他の高血圧薬と併用されることを想定し、高血圧症薬（バルサルタン [2101 試験]、[2216 試験]、アムロジピン [2218 試験]、ヒドロクロチアジド（HCTZ）[2228 試験]、一硝酸イソソルビド（5-ISMN）[2231 試験]、ラミプリル [2221 試験]、イルベサルタン [2209 試験]）との相互作用を検討した。また、高血圧症と 2 型糖尿病性腎症を併発する患者に対し、糖尿病治療薬が併用されることを想定し、糖尿病治療薬（ピオグリタゾン [2222 試験]）との相互作用を検討した。その他、アリスキレンと併用される可能性がある薬物として、高脂血症薬（フェノフィブラート [2233 試験]）、ループ利尿薬（フロセミド [2211 試験]）、抗凝固薬（ワルファリン [0019 試験]、アセノクマロール [2212 試験]）、高尿酸血症薬（アロプリノール [2232 試験]）との相互作用を検討した。

アリスキレンのトランスポータ及び CYP450 に対する影響を検討するために、アテノロール [2230 試験]、アトルバスタチン [2234 試験]、ロバスタチン [0022 試験]、メトホルミン [2220 試験]、

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

ケトコナゾール [2334 試験], ジゴキシシン [2214 試験], セレコキシブ [2235 試験], シメチジン [2236 試験], 及びシクロスポリン [2106 試験] との相互作用を検討した。

なお, Speedel 社で実施された試験に用いた製剤はノバルティス ファーマで製造した製剤と処方異なることから, Speedel 社が実施した一部の臨床試験 (絶対バイオアベイラビリティの検討 [0029 試験], 食事の影響試験 [0026 試験], ロバスタチンとの薬物間相互作用 [0022 試験], 及びワルファリンとの薬物間相互作用試験 [0019 試験]) を除き, その他の試験に分類した。その他の Speedel 社の試験については [2.7.6 個々の試験のまとめ] に詳細を記載した。

また, 総括報告書作成後の検討であるが, 外国 7 試験 ([2208 試験], [2211 試験], [2214 試験], [2218 試験], [2220 試験], [2221 試験], 及び [2228 試験]) の PK に関する成績について総括的な PK の集計を行い, 性差及び人種差 (白人, 黒人, 東洋人などの民族差) について検討した。

Table 1-3 薬物間相互作用試験を実施した薬剤とその目的

目的	併用薬剤
併用の可能性のある降圧薬及び循環器系に作用する薬剤	バルサルタン, アムロジピン, HCTZ, 5-ISMN, ラミプリル, イルベサルタン
併用の可能性のある糖尿病治療薬	ピオグリタゾン
その他併用される可能性のある薬剤	フェノフィブラート, フロセミド, ワルファリン*, アセノクマロール, アロプリノール
トランスポータ又は CYP450 を阻害する薬剤	アテノロール, アトルバスタチン, ロバスタチン*, ケトコナゾール, ジゴキシシン, メトホルミン, セレコキシブ, シメチジン, シクロスポリン

* : Speedel 社の製剤を用いた薬物間相互作用試験

1.2 概要

国内外の健康被験者を対象に, アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果について検討した。アリスキレンを単回経口投与したとき, 75~300 mg の用量範囲で, アリスキレンの血漿中濃度は用量にほぼ比例して増加した。アリスキレンの絶対バイオアベイラビリティは 1.9%~2.6%であった。未変化体の投与量に対する尿中排泄率は 0.2%~0.6%であり, 主要な消失経路は胆汁中排泄であると考えられた。反復投与試験の結果, 血漿中濃度の累積係数は約 2 であった。また, 薬物動態の個体間変動 (CV%) は大きく, [2343 試験], [2202 試験], [1102 試験], [1101 試験], 及び [1104 試験] の 5 試験において, AUC で 21%~105%, C_{max} で 39%~136%であった。個体内変動は AUC で 34%~39%, C_{max} で 53%~66%であった [2343 試験]。

アリスキレンは投与後速やかに RAS を抑制し, アリスキレンの血漿中濃度が定常状態に達した後は, 持続的に血漿中レニン活性 (PRA) を阻害することが示唆された。

アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果に対して, 高脂肪食及び高炭水化物食の食事の影響を, それぞれ白人及び日本人において検討した。高脂肪食の食後に単回経口投与したとき, 空腹時投与に比べ, アリスキレンの AUC 及び C_{max} は 72%及び 85%減少した。高炭水化物食の食後に

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

経口投与したとき、空腹時投与に比べ、アリスキレンの AUC 及び C_{max} は、初回 (Day 1) 投与で 69% 及び 84% 減少し、反復投与 (Day 7) で 55% 及び 75% 減少した。

アリスキレンの薬物動態は食事の規定 (空腹時投与あるいは食後投与) により影響を受けるが、単回投与と比べて反復投与ではその影響は小さかった。また、PRA の最大阻害効果 (E_{max}) の中央値は、単回投与 (Day 1) では食後投与で 52%、空腹時投与で 90% であったが、反復投与 (Day 7) では食後投与で 61%、空腹時投与で 77% であった。PRA の阻害効果についても食事の規定の影響を受けるものの、単回投与と比べて反復投与ではその影響は小さかった。このようにアリスキレンを経口投与することにより、いずれの食事の規定でも RAS を抑制することが示唆された。

国内外の健康被験者又は患者を対象に、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果に対する内因性要因について検討した。高齢者において非高齢者と比べてアリスキレンの曝露量が高い傾向が認められたが、個体間変動のばらつきの範囲内であることから、臨床上用量調節の必要性はないと考えられる。また、腎機能障害患者の曝露量は健康被験者の約 0.8~2 倍であり、薬物動態と重症度との関連はみられなかった。肝機能障害患者及び健康被験者のアリスキレンの薬物動態を比べたとき、曝露量に差は認められなかった。また、その他の内因性要因として、体重の影響がみとめられたが、アリスキレンの薬物動態に対する人種差、及び性差は認められなかった。

外国の健康被験者及び 2 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病併発本態性高血圧患者を対象に、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果を検討した結果、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果における 2 型糖尿病の影響は認められなかった。

外国の健康被験者を対象に、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果に対する外因性要因の検討を行った。薬物間相互作用については、アリスキレンと併用される可能性のある薬剤、及びトランスポーター並びに CYP450 に影響を及ぼす薬剤を対象に、21 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験を実施した。

ケトコナゾール及びシクロスポリンを除き、併用に関する注意喚起を必要とするような薬物間相互作用は認められなかった。アリスキレンは MDR1 の基質であることから、ケトコナゾールを併用すると約 1.8 倍、シクロスポリンの併用により約 5 倍に、反復投与時の AUC が増加した。一方、フロセミドを除き、併用した薬剤の薬物動態に、薬物間相互作用はほとんど認められなかった。アリスキレンとフロセミドを併用投与しても、アリスキレンの薬物動態に変化はみられなかったが、フロセミドの AUC が 28%、 C_{max} が 49% 減少した。

非臨床試験ではアリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、高用量のアリスキレンを投与すると消化管毒性を生じることが示唆されたことから、健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの腸管粘膜への影響を検討した。粘膜生検検体中濃度は便検体中濃度と関連したが、盲腸、上行結腸、下行結腸、及び直腸の粘膜生検検体に過形成は認められなかった。

また、健康被験者において心臓への影響 (QT 間隔) を検討した結果、アリスキレン 300 mg 及び 1200 mg を反復投与したとき、PR 及び QRS 間隔に変化がみられなかったことから、心伝導に影響を及ぼさないと考えられる。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については、[\[2.6.4-4.1 項\]](#)、[\[2.6.4-5.1 項\]](#)、及び [\[2.6.5 薬物動態試験の概要表\]](#) に詳細を記載した。ここでは簡潔に引用する。

2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレン 10～500 ng/mL (0.018～0.91 $\mu\text{mol/L}$) の血漿蛋白結合率を限外ろ過法により検討した。ヒトにおける、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレンの 10, 50, 250, 及び 500 ng/mL の濃度での血漿中の蛋白結合率は 49%～53%であり、濃度依存性は認められなかった。ヒト血清中アリスキレンの非結合画分は約 37%であった [\[2.6.5-6 項\]](#)。

また、ヒト血液を用いた *in vitro* 試験において、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレン 10～500 ng/mL (0.018～0.91 $\mu\text{mol/L}$) の血漿に対する血液の濃度比 (血液/血漿) を検討した。血球は遠心分離法により分離した。アリスキレンの濃度比は 25%～32%であり、血球移行性に濃度依存性は認められなかった [\[2.6.5-6 項\]](#)。

2.1.2 代謝

アリスキレンのヒトでの酸化的代謝に関与する CYP450 を、ヒト肝ミクロソーム及び組換え型ヒト CYP450 分子種 (rhCYP) によって検討した結果、M1, M2, M3, 及び M4 の 4 種類の代謝物を同定した [\[2.6.4-5.1 項\]](#)。プールしたヒト肝ミクロソームにおけるアリスキレンの見かけの K_m 及び V_{max} はそれぞれ 43.8 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1810 pmol/min/mg であり、肝臓における代謝の固有クリアランス (見かけの肝固有クリアランス) は低く、41.3 $\mu\text{L/mg/min}$ であった。アリスキレンは、組換え型ヒト CYP3A4 及び CYP2D6 で主として代謝され、また CYP3A5 でもわずかながら代謝された。アリスキレンのヒト肝ミクロソームにおける代謝は、ケトコナゾールでほぼ完全に阻害され、またトロレアンドマイシンによっても顕著に阻害された。CYP3A4 に対する特異モノクローナル抗体は、アリスキレンのヒト肝ミクロソームによる代謝を 90%阻害した。CYP 含量に基づくと、ヒト肝ミクロソームにおけるアリスキレンの酸化的代謝には、CYP3A4/5 が主に (99.6%) 関与していたと考えられる [\[2.6.5-10A 項\]](#)、及び [\[2.6.5-10B 項\]](#)。

2.1.3 トランスポータ

Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験により、P-糖蛋白質を介した薬物輸送に対するアリスキレンの影響を検討した。Caco-2 細胞単層膜を用いてアリスキレンの透過性を検討したところ、アリスキレンの排出は MDR1 阻害剤である PSC833 及びシクロスポリン A の添加によって阻害された。また、MDR1-ATPase は低濃度のアリスキレンによって活性化される (K_m 値=2 $\mu\text{mol/L}$) ことが示された。一方、MRP2-ATPase や MXR-ATPase については、アリスキレンによる活性化が認めら

れなかったことから、アリスキレンの輸送は主に MDR1 を介していることが示された [2.6.5-15C 項], [2.6.5-15B 項], 及び [2.6.5-15A 項]。

ヒト肝細胞を用いた検討によって、アリスキレンの肝細胞への取り込みには、受動拡散及び能動輸送が関与するが、大部分は能動輸送によって取り込まれることが示された。能動的取り込みの見かけの K_m 値は 34 $\mu\text{mol/L}$ であった。アリスキレンの輸送は組換え型 hOATP1 を発現した卵母細胞において認められたが、見かけの K_m (170 $\mu\text{mol/L}$) はヒト肝細胞での値より 5 倍高かった [2.6.4-7.4 項]。しかし、hOCT1 及び hOCT3 を安定的に発現した CHO 細胞を用いた試験では、アリスキレンの取り込みは認められなかった。hOCT1 のモデル基質である 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (MPP) の取り込みについて、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレンの濃度範囲を 0.00001 ～ 100 $\mu\text{mol/L}$ で検討したとき、見かけの K_i 値 93 $\mu\text{mol/L}$ で阻害した [2.6.5-15E 項]。

2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の要約を付録 Table 6-1 に示す。

2.2.1 健康被験者における薬物動態及び薬力学的効果

2.2.1.1 単回投与試験

2.2.1.1.1 日本人健康男性被験者を対象とした単回経口投与試験（投与量：75 mg, 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg [1101 試験]）

日本人健康男性被験者 36 名（各投与量 6 名）を対象に、アリスキレン 75, 150, 300, 及び 600 mg を空腹時単回経口投与したときの、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果について検討した。本治験はプラセボを対照とした用量漸増試験として実施した。

(1) 薬物動態

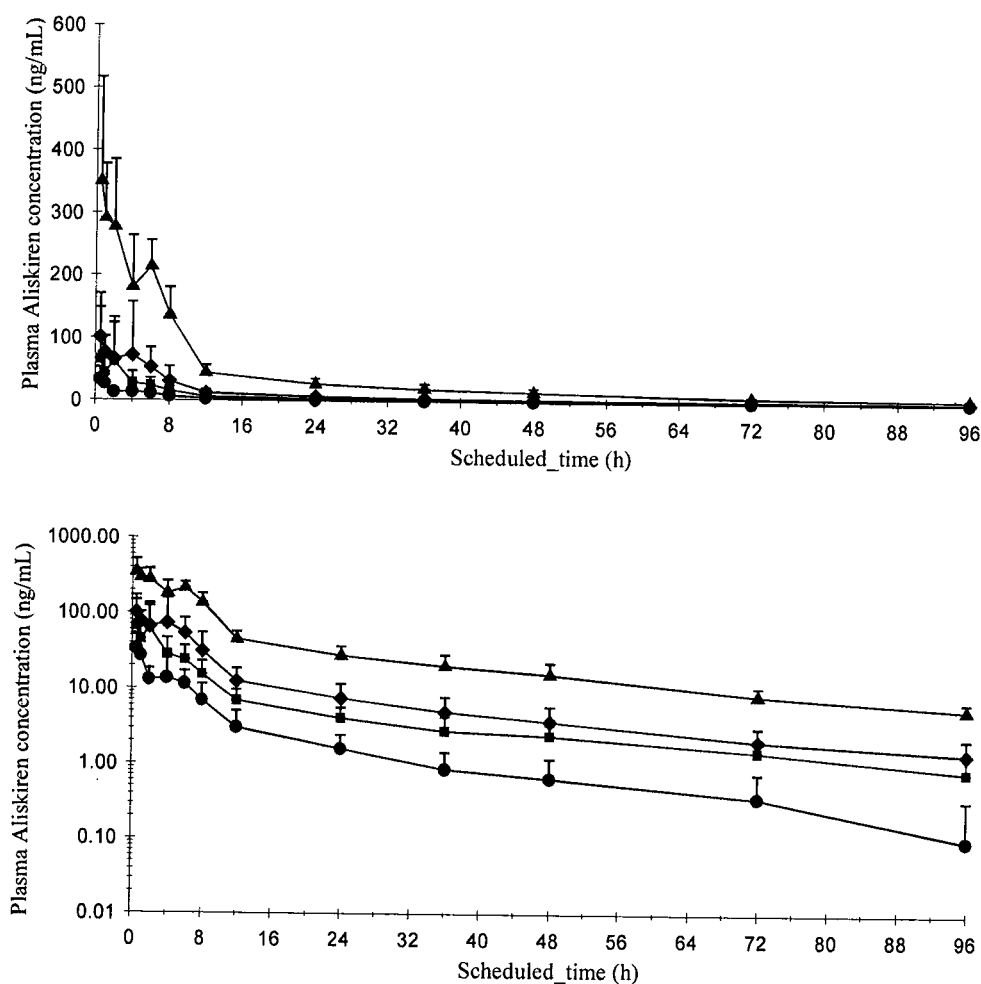
アリスキレン 75～600 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を Figure 2-1 に、PK パラメータを Table 2-1 に示す。

血漿中アリスキレン濃度は 75 mg, 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg の各用量で、投与後 0.5～6.0 時間までに最高値に到達し（中央値としては、0.5～1.5 時間）、その後は 30.9～37.0 時間（平均値）の半減期で消失した。本剤投与後の血漿中濃度推移は、24 名中 18 名が二峰性、又は多峰性を示した。PK パラメータは、いずれも大きな個体間変動 (CV%) を示した (AUC_{0-t} : 21%～57%, 及び C_{max} : 39%～85%)。300 mg までの用量範囲では、血漿中濃度はほぼ用量に比例して増加するものの、600 mg では用量比を超えて増加した。

アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg を日本人健康男性被験者に単回経口投与したときの尿中排泄率はそれぞれ $0.3 \pm 0.1\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 $0.5 \pm 0.2\%$, $0.2 \pm$

0.1%, 及び $0.6 \pm 0.1\%$ であった。アリスキレン 75~600 mg を単回経口投与したときの腎クリアランス (CL_r) は, 1.02 ~1.40 L/h (平均値) であった。

Figure 2-1 日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (1101 試験)



Source : [1101 試験-図 11.4 a]

上図 : normal scale, 下図 : semi-logarithmic scale

平均値 + 標準偏差 (ng/mL), n=6, 定量下限 : ■ ng/mL

● : 75 mg, ■ : 150 mg, ◆ : 300 mg, ▲ : 600 mg

Table 2-1 日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときのアリスキレンの PK パラメータ (1101 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	投与量 (mg)			
	75	150	300	600
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	225 ± 127	587 ± 308	1000 ± 510	3720 ± 760
C_{max} (ng/mL)	34.9 ± 19.2	83.7 ± 71.4	150 ± 67	384 ± 148

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

アリスキレンの PK パラメータ	投与量 (mg)			
	75	150	300	600
$t_{1/2}$ (h)	32.5 ± 18.9	37.0 ± 7.2	33.5 ± 5.1	30.9 ± 4.0
$t_{\max}^*$ (h)	0.50	1.5	1.5	0.80
Ae (%)	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	$0.2 \pm 0.1^{**}$	0.6 ± 0.1
CL_r (L/h)	1.22 ± 0.30	1.40 ± 0.26	$1.02 \pm 0.44^{**}$	1.06 ± 0.18

Source : [1101 試験-表 14.2.1 b-1], [1101 試験-表 14.2.1 b-2], [1101 試験-表 14.2.1 b-3], [1101 試験-表 14.2.1 b-4], [1101 試験-表 14.2.1 d-1], [1101 試験-表 14.2.1 d-2], [1101 試験-表 14.2.1 d-3], [1101 試験-表 14.2.1 d-4]

n=6 (各投与群), 平均値 $\pm$ 標準偏差, *: 中央値, **: n=5

(2) 薬力学的効果

1) PRA

アリスキレン投与後、いずれの用量においても PRA は速やかに低下し、投与 1 時間後に最小値 (5.8%~24.7%) を示した。投与後 24 時間における PRA は、ほぼベースラインへ回復する傾向にあるものの、用量の増加に伴い PRA の活性は低下していた。PRA の中央値は 75 mg 投与群では投与後 6 時間まで、150 mg, 300 mg, 及び 600 mg 投与群では投与後 12~24 時間まで、ベースラインよりも低い値を示した。

2) 血漿中 Ang I 濃度

アリスキレン投与後、血漿中 Ang I 濃度は速やかに減少したものの、各用量群における血漿中 Ang I の変化率推移 (平均値) に大きな差はなかった。

3) 血漿中 Ang II 濃度

アリスキレン投与後、血漿中 Ang II 濃度は減少する傾向を示した。600 mg 投与群では、投与 24 時間後においてもその減少が持続する傾向にあった。

4) 血漿中アルドステロン濃度

アリスキレン投与後、血漿中アルドステロン濃度は減少する傾向にあったが、各用量の実薬投与群及びプラセボ群における血漿中アルドステロン濃度の変化率の推移 (平均値) に大きな差は認められなかった。

5) 血漿中レニン濃度

アリスキレン投与後、血漿中レニン濃度は増加し、ベースラインからの増加率 (平均値) はいずれの用量においても投与 6 時間後にて最大値 (1530%~4670%) を示した。投与 24 時間後における血漿中レニン濃度は、ほぼベースラインへ回復する傾向が認められたが、600 mg 投与においては依然としてベースラインより高い濃度が維持されていた。

2.2.1.1.2 外国人健康男性被験者を対象とした単回経口投与試験（投与量：75 mg, 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg [2205 試験]）

外国人健康男性被験者 32 名を対象に、アリスキレン 75, 150, 300, 及び 600 mg を空腹時単回経口投与したときのアリスキレンの薬物動態について検討した。

（1）薬物動態

アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg を単回投与したときの AUC_{0-t} （算術平均値, 以下同様）は, それぞれ 266 ng·h/mL, 530 ng·h/mL, 1480 ng·h/mL, 及び 3240 ng·h/mL, C_{max} はそれぞれ 26.3 ng/mL, 72.0 ng/mL, 202 ng/mL, 及び 420 ng/mL であった。PK パラメータは, いずれも大きな個体間変動 (CV%) を示した (AUC : 55%~64%, 及び C_{max} : 59%~117%)。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量間でほぼ同等であったが, アリスキレンの C_{max} 及び AUC について, 75 mg~600 mg の用量範囲では, 用量比例性は認められなかった。

2.2.1.1.3 外国人健康男性被験者を対象とした絶対バイオアベイラビリティの検討（投与量：20 mg, 及び 75 mg [0029 試験]）

外国人健康男性被験者 9 名を対象に, アリスキレン 20 mg の静脈内投与と比較して, 75 mg の Speedel 社で製造したカプセル (Speedel カプセル, 37.5 mg × 2) 及び内用液 75 mg を空腹時に単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティを検討した。

（1）薬物動態

健康被験者にアリスキレンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは, Speedel カプセル及び内用液でそれぞれ $2.6 \pm 0.8\%$ (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) 及び $1.9 \pm 0.7\%$ であり, いずれも 5%未満であった。アリスキレンを静脈内投与したとき, 尿中排泄量は投与量の $7.5 \pm 1.5\%$ であった。血漿クリアランスは 2.1 ± 0.6 mL/min/kg であり, 肝クリアランスは 1.9 ± 0.5 mL/min/kg であった。また, 腎クリアランスは 0.15 ± 0.04 mL/min/kg であり, 投与量の 10%以下であった。

2.2.1.2 反復投与試験

2.2.1.2.1 反復経口投与時の薬物動態（投与量：300 mg [2202 試験]）

日本人健康被験者 19 名を対象に, アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 7 日間, 反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学的効果について, 白人健康被験者 19 名と比較検討した。

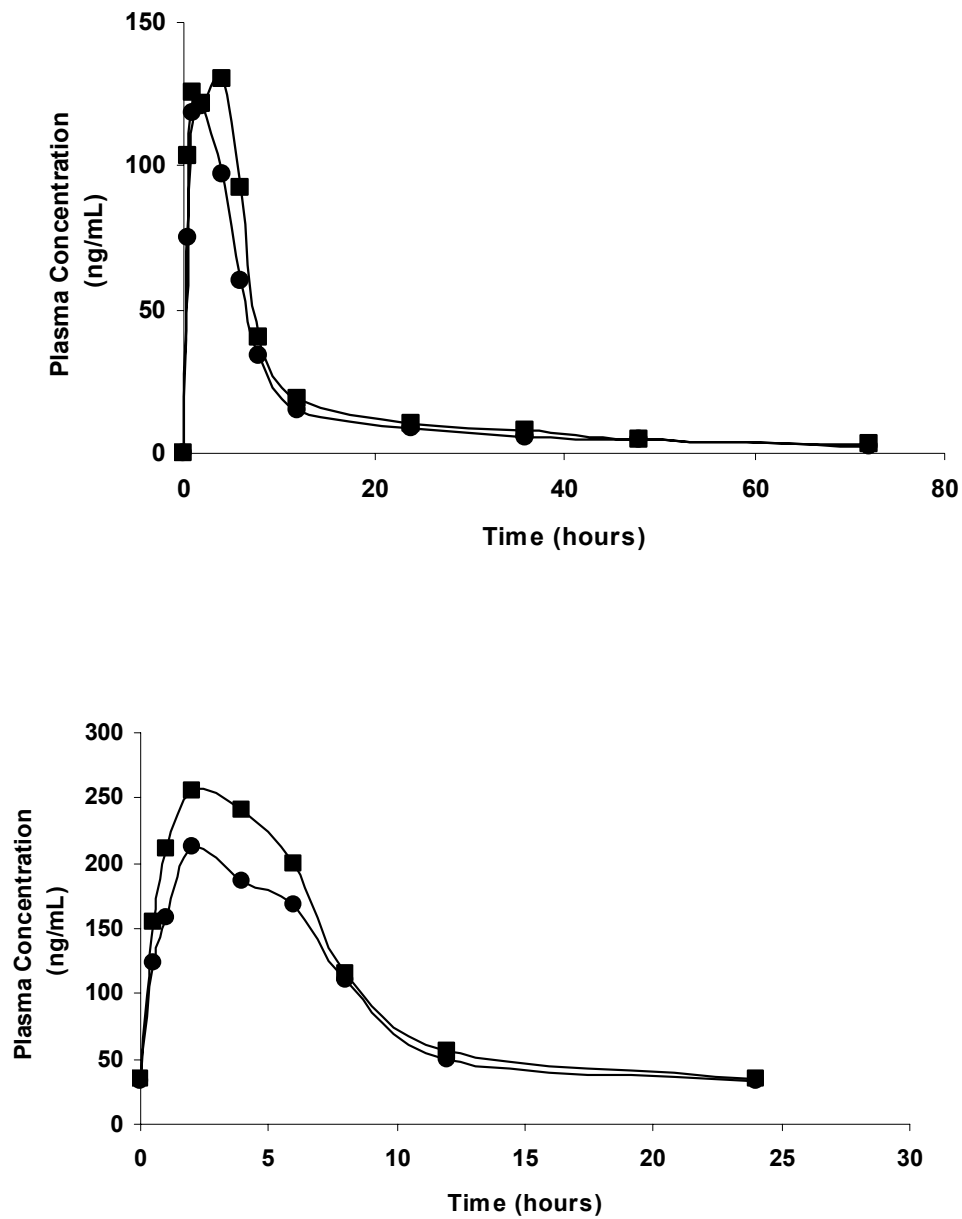
（1）薬物動態

単回投与及び反復投与時におけるアリスキレン投与時の平均血漿中濃度推移をそれぞれFigure 2-2に, PK パラメータをTable 2-2に示す。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比〔日本人/白人（比の 90%信頼区間）〕は、それぞれ 1.19（1.03～1.38）及び 1.12（0.89～1.42）であり、反復投与したときの AUC_{0-tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比〔日本人/白人（比の 90%信頼区間）〕は、それぞれ 1.16（0.97～1.38）及び 1.30（1.05～1.62）であった（Table 2-3）。白人とくらべて日本人の曝露量が高い傾向を示したものの、AUC 及び C_{max} の個体間変動はそれぞれ 30%～47%及び 48%～59%とばらつきが大きく、両人種において明確な人種差はないと考えられた。両人種ともに、投与後 5～7 日で定常状態に達し、単回投与時の約 2 倍の累積が AUC 及び C_{max} に認められた。

Figure 2-2 日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回及び反復経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移 (2202 試験)



Source : [2202 試験-Figure 7.4-1], [2202 試験-Figure 7.4-2]

■ : 日本人 (n=19) , ● : 白人 (n=19)

上図 : 単回投与 (ng/mL) , 下図 : 反復投与 (ng/mL)

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 2-2 日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータ (2202 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	日本人		白人	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
n	19	19	19	19
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1390 ± 615	2520 ± 1180**	1120 ± 339	2140 ± 791**
C _{max} (ng/mL)	215 ± 122	403 ± 193	186 ± 91.5	321 ± 189
C _{min} (ng/mL)	NC	34.4 ± 13.9	NC	33.0 ± 13.1
t _{max} * (h)	2.0	4.0	2.0	2.0

Source : [2202 試験-Appendix 4-Table 7], [2202 試験-Appendix 4-Table 8], [2202 試験-Appendix 4-Table 9], [2202 試験-Appendix 4-Table 10]

* : 中央値, ** : AUC_{0-tau}, NC : 算出せず

Table 2-3 日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータの比 (日本人/白人) とその比の 90%信頼区間 (2202 試験)

PK パラメータ	幾何平均値の比 (日本人/白人)	比の 90%信頼区間
単回投与		
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.19	(1.03~1.38)
C _{max} (ng/mL)	1.12	(0.89~1.42)
反復投与		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1.16	(0.97~1.38)
C _{max} (ng/mL)	1.30	(1.05~1.62)

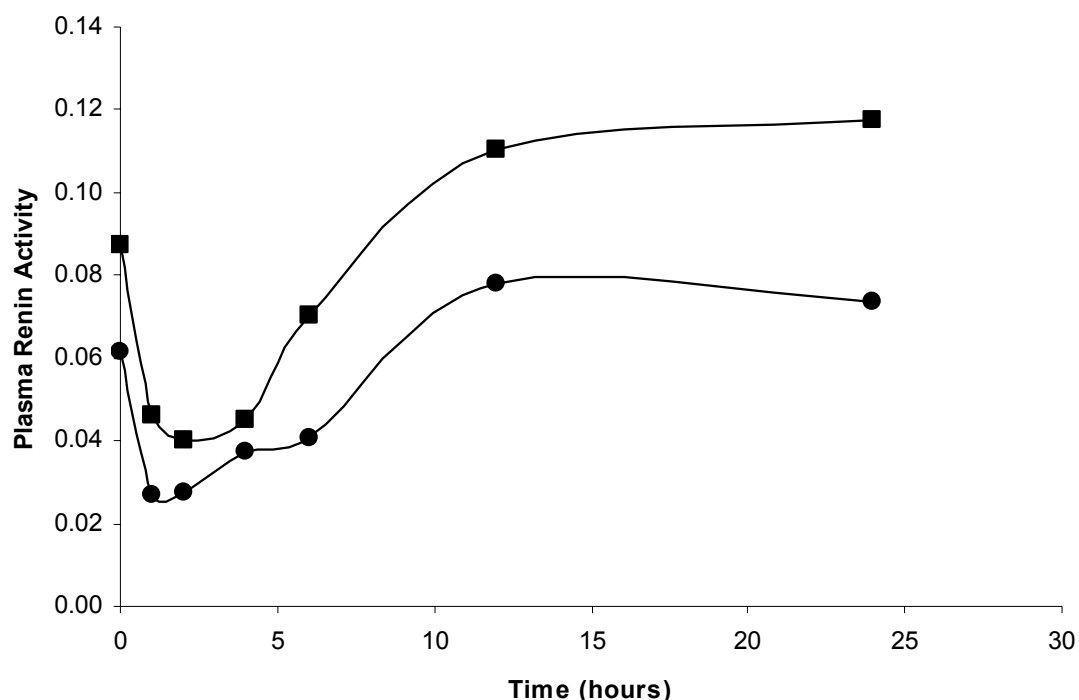
Source : [2202 試験-Appendix 6-Table 1], [2202 試験-Appendix 6-Table 2]

(2) 薬力学的効果

反復投与におけるアリスキレン投与時の平均 PRA の時間推移を Figure 2-3 に示す。

白人の PD パラメータの平均値は、日本人と比べてベースライン値からわずかに低く、アリスキレン投与後も低く推移したが、効果-時間推移は人種間で類似していた。両人種ともにアリスキレンの投与後速やかに PRA は低下し、血漿中レニン濃度は増加した。すべての PD パラメータにおいて、投与 24 時間後には投与前値へ回復する傾向がみられた。

Figure 2-3 日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの平均 PRA の時間推移 (2202 試験)



Source : [2202 試験-Figure 7.5-1]

■ : 日本人, ● : 白人

PRA (pmol/L/sec)

2.2.1.3 食事の影響の検討

2.2.1.3.1 日本人健康男性被験者を対象とした食事の影響の検討 (投与量 : 150 mg [1102 試験])

日本人健康男性被験者 34 名 (各投与群 17 名) を対象に, アリスキレン 150 mg (FMI) を反復投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響をクロスオーバー法にて検討した。本試験は, 食後投与として, 朝食開始から 30 分後にアリスキレン 150 mg 錠を 1 日 1 回, 7 日間 (1 期又は 2 期) 反復経口投与した。また, 空腹時投与として, 朝食前 30 分にアリスキレン 150 mg 錠を 1 日 1 回, 7 日間 (1 期又は 2 期) 反復経口投与した。なお, 1 期と 2 期の間は, 10 日間のウォッシュアウト期を設けた。

(1) 薬物動態

薬物動態に及ぼす食事の影響については、[2.7.1-2.2.1 項-2.1] 及び [2.7.1-3.3 項] に詳細を記述した。単回（初回）投与及び反復投与におけるアリスキレン投与時の平均血漿中濃度推移をそれぞれ [2.7.1-Figure 3-4] 及び [2.7.1-Figure 3-5] に、PK パラメータを [2.7.1-Table 3-2] に示す。

日本人健康被験者に FMI 150 mg を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} 、空腹時投与に比べ、単回投与では、それぞれ 69% 及び 84%、反復投与ではそれぞれ 55% 及び 75% 減少した。 t_{max} は、アリスキレンの空腹時投与に比べ、食後投与では延長した。食事の規定（空腹時投与あるいは食後投与）の影響を受けるものの、初回（単回）投与と比べて、反復投与によりその影響は小さくなると考えられる。

(2) 薬力学的効果

アリスキレンの投与により、食事の規定にかかわらず PRA、血漿中 Ang I 濃度、及び血漿中アルドステロン濃度は、投与前値より低い値を示したが、血漿中 Ang II 濃度は投与前値と比べほとんど変動しなかった。一方、アリスキレン投与により血漿中レニン濃度は投与前値より増加した。

PRA の最大阻害効果 (E_{max}) の中央値は、初回投与 (Day 1) では食後投与で 52%、空腹時投与で 90% であったが、反復投与 (Day 7) では食後投与で 61%、空腹時投与で 77% であった。PRA についても食事の規定の影響を受けるものの、初回（単回）投与と比べて、反復投与によりその影響は小さくなると考えられる。

2.2.1.3.2 外国人健康被験者を対象とした食事の影響の検討（投与量：300 mg [2207 試験]）

外国人健康被験者 32 名を対象に、アリスキレン 300 mg を投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。薬物動態に及ぼす食事の影響については [2.7.1-2.2.1.2.2] 及び [2.7.1-3.3 項] に詳細を記述した。

2.2.1.3.3 外国人健康被験者を対象とした食事の影響の検討（投与量：150 mg [0026 試験]）

外国人健康被験者 18 名（男性）を対象に、Speedel 社で製造したフィルムコート錠（Speedel FC 錠）150 mg を空腹時又は食後に経口投与した。 AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、空腹時（食前 30 分）投与に比べ、それぞれ 62% 及び 81% 減少した。 AUC_{0-inf} 及び C_{max} に関して、空腹時投与時に対する食後投与時の LSmean の比 [食後/空腹時（比の 90% 信頼区間）] は、それぞれ 0.381 (0.308～0.471) 及び 0.186 (0.136～0.253) であった。PK パラメータは食後投与の方が空腹時投与に比べて低下し、食事の影響が認められた。なお、食事の規定（空腹時投与あるいは食後投与）にかかわらず、アリスキレンの投与により、PRA はベースライン値よりも低下した。

2.2.1.4 外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性の検討（投与量：300 mg [2343 試験]）

外国人健康被験者 58 名（男性 41 名/女性 17 名）を対象に，空腹時に，150 mg のカプセル充填 MF 及び FMI を経口投与し，両製剤の生物学的同等性を検討した。内容の詳細は，[2.7.1-2.2.1.3 項] 及び [2.7.1-3.5.2 項] に記述した。

2.2.1.5 マスバランスの検討

2.2.1.5.1 外国人健康男性被験者を対象としたマスバランスの検討（投与量：[¹⁴C]-標識アリスキレン [2223 試験]）

外国人健康男性被験者 4 名を対象に，[¹⁴C]-標識アリスキレンを単回経口投与したときのアリスキレンのマスバランスを検討した。

血液及び血漿中放射能，並びに血漿中未変化体における PK パラメータの個体間変動は大きかった。放射能及び未変化体の血漿中濃度推移はほぼ並行であり，消失初期（投与後 4～8 時間）の見かけの半減期は，血漿中放射能で 1.8 時間，血漿中未変化体では 2.1 時間であった。投与後 48～144 時間の時点で算出した血漿中放射能及び未変化体の消失半減期はそれぞれ 44 時間及び 49 時間であった（Table 2-4）。

放射能は主に便検体中で検出された。投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率（平均値）は，尿中で約 0.6%，便中では約 91%であった。尿及び便を合わせた回収率は，約 92%であった。便中の放射能のほとんどは未吸収のまま排泄された未変化体であると考えられた。血漿中の放射能に対する未変化体の AUC_{0-t} の比率は約 81%（AUC_{0-10h} の比率は約 86%）であった。血漿中放射能及び未変化体の平均血漿中濃度推移をFigure 2-4に示す。血漿中放射能及び未変化体の平均血漿中濃度推移は並行しており，その差は小さかった。以上のことから，アリスキレンを経口投与したときの代謝の程度は非常に小さく，吸収されたアリスキレンのうち，代謝されるのは少量であると考えられる。

推定代謝経路及び代謝物の詳細については，3.3 項に記載する。

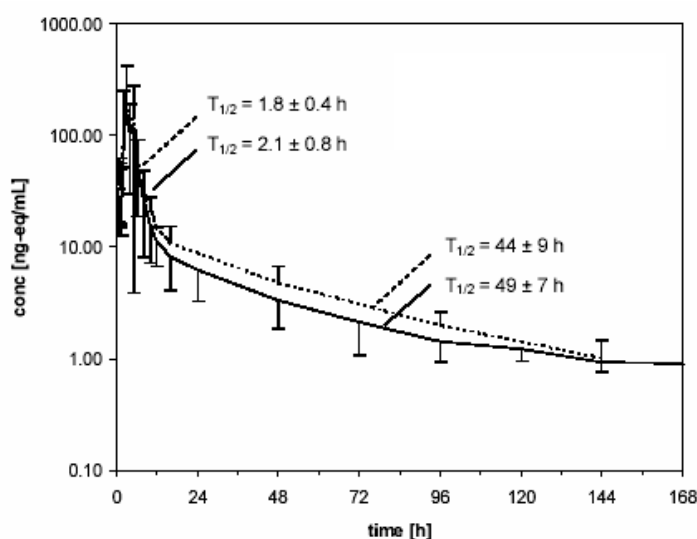
Table 2-4 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ (2223 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	未変化体	血液中放射能	血漿中放射能
AUC_{0-t}^* (ng·h/mL)	1050 ± 547	427 ± 226	1310 ± 614
AUC_{0-10h}^* (ng·h/mL)	650 ± 362	NC	747 ± 411
$\text{AUC}_{0-\text{inf}}^*$ (ng·h/mL)	1100 ± 546	$591 \pm 92.6^{\text{a)}$	1370 ± 638
AUC_{0-t} (% of $[^{14}\text{C}]$ plasma)	81.4 ± 3.4	$60.6 \pm 12.3^{\text{a)}$	100
C_{max}^{**} (ng/mL)	254 ± 163	171 ± 88.3	305 ± 193
t_{max} (h)	3.0	2.5	3.0
$t_{1/2\lambda 1}$ (h)	2.15 ± 0.78	1.89 ± 0.34	1.78 ± 0.39
$t_{1/2\lambda 2}$ (h)	48.7 ± 6.88	1.89 ± 0.34	44.3 ± 9.38

Source : [2223 試験-Table 11-4], [2223 試験-Table 11-5], [2223 試験-Table 11-6]

* : 放射能の単位 (ng eq·h/mL) , ** : 放射能の単位 (ng eq/mL)

NC : 算出せず, a) n=3

Figure 2-4 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中放射能及び平均血漿中未変化体濃度推移 (2223 試験)

Source : [2223 試験-Figure 3]

(ng eq/mL)

--- : $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレンの平均血漿中濃度

- : アリスキレン未変化体の平均血漿中濃度

... : 加速器質量分析 (AMS) $[^{14}\text{C}]$ の平均値

2.2.2 患者における薬物動態及び薬力学的効果

2.2.2.1 PK/PD 試験

2.2.2.1.1 日本人本態性高血圧患者を対象とした薬物動態，薬力学的効果，及び降圧効果の検討（投与量：150 mg，及び 300 mg [1104 試験]）

日本人本態性高血圧患者 33 名を対象に，アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの薬物動態，薬力学的効果，及び降圧効果について検討した。

（1）薬物動態

アリスキレン投与開始日（Day 1）及び投与最終日（Day 28）におけるアリスキレン投与時の平均血漿中アリスキレン濃度推移をFigure 2-5に，PK パラメータをTable 2-5に示す。

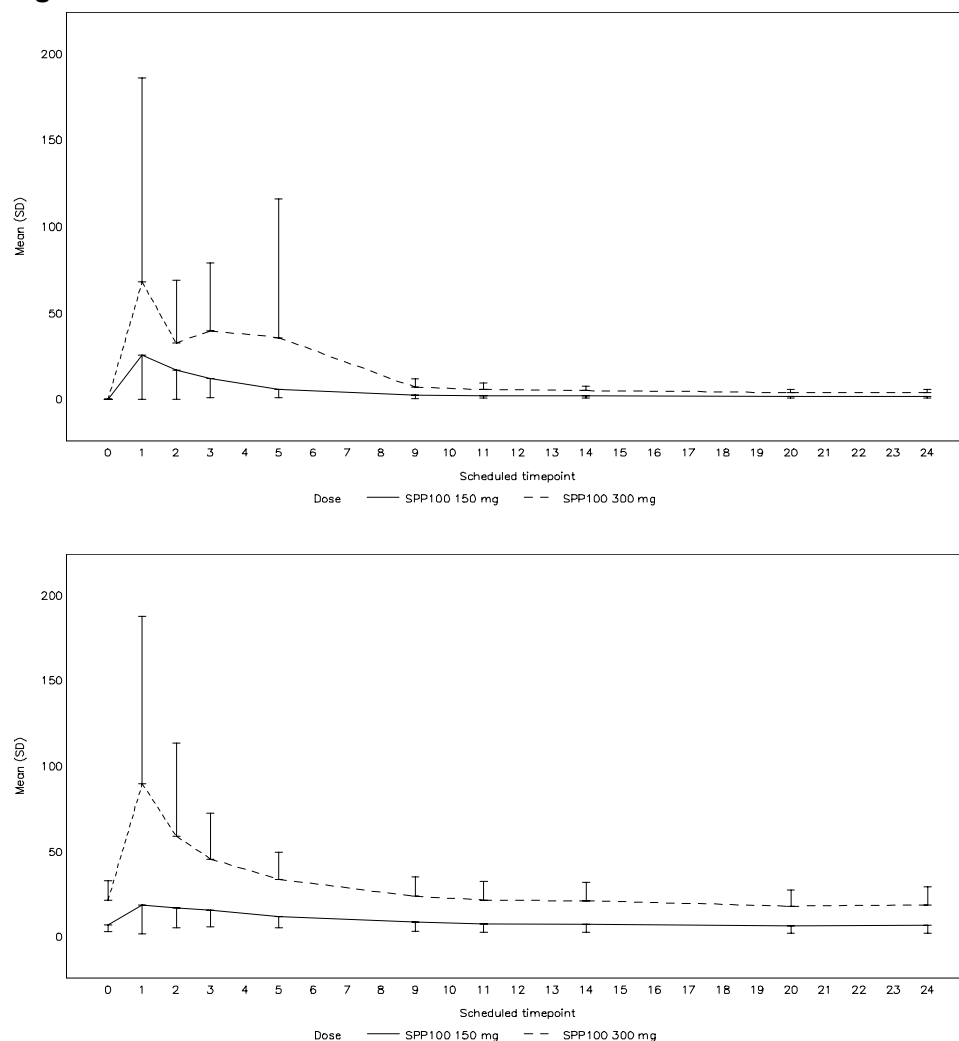
アリスキレン 150 mg を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は，投与開始日ではそれぞれ 113 ng·h/mL 及び 30.5 ng/mL，投与最終日ではそれぞれ 226 ng·h/mL 及び 22.9 ng/mL であった。アリスキレン 300 mg を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は，投与開始日ではそれぞれ 355 ng·h/mL 及び 97.2 ng/mL，投与最終日ではそれぞれ 679 ng·h/mL 及び 91.8 ng/mL であった。

Day 28 におけるアリスキレン 150 mg 及び 300 mg 投与時の C_{max} は，Day 1 のときと比較して，それぞれ 0.8 倍及び 0.9 倍であった。Day 28 におけるアリスキレン 150 mg 及び 300 mg 投与時の AUC_{0-24h} は，Day 1 のときと比較して，それぞれ 2.0 倍及び 1.9 倍であった。

最終投与から 24 時間後のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は，150 mg 及び 300 mg でそれぞれ 6.98 ± 4.76 ng/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様）及び 18.9 ± 10.5 ng/mL であった。

アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回 4 週間，食後に反復経口投与したとき，累積は約 2 倍に増加することが示された。

また，Day 28 におけるアリスキレン 150 mg 及び 300 mg 投与時のトラフ時の血漿中濃度は，Day 1 のときと比較して，それぞれ 3.8 倍及び 4.6 倍であった。

Figure 2-5 アリスキレンの平均血漿中濃度推移（1104 試験）

Source : [1104 試験-Figure 14.2-1.1], [1104 試験-Figure 14.2-1.2]

アリスキレン 150 mg 投与時：実線（平均 - 標準偏差），n=17

アリスキレン 300 mg 投与時：点線（平均 + 標準偏差），n=16

上図：投与開始日（Day 1，初回投与），下図：投与最終日（Day 28，反復投与）

X 軸：時間（h），Y 軸：血漿中アリスキレン濃度（ng/mL）

Table 2-5 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの PK パラメータ (1104 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	150 mg		300 mg	
	投与開始日	投与最終日	投与開始日	投与最終日
	Day			
	n			
	1	28	1	28
	17	17	16	16
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	113 ± 98.7	226 ± 136**	355 ± 371	679 ± 379**
C _{max} (ng/mL)	30.5 ± 38.2	22.9 ± 17.0***	97.2 ± 132	91.8 ± 96.6***
C _{trough} (ng/mL)	1.82 ± 1.18	6.98 ± 4.76 ^{c)}	4.13 ± 1.81	18.9 ± 10.5 ^{d)}
t _{1/2} (h)	25.9 ± 20.8 ^{a)}	NC	16.3 ± 5.75 ^{b)}	NC
t _{max} * (h)	1.0	2.0	2.5	1.0

Source : [1104 試験-Table 14.2-1.1], [1104 試験-Table 14.2-1.2], [1104 試験-Table 14.2-1.3]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, **: AUC_{0-tau}^{SS}, ***: C_{max}^{SS}, NC: 算出せず, a) n=10, b) n=9, c) Day 2, d) Day 29

(2) 薬力学的効果

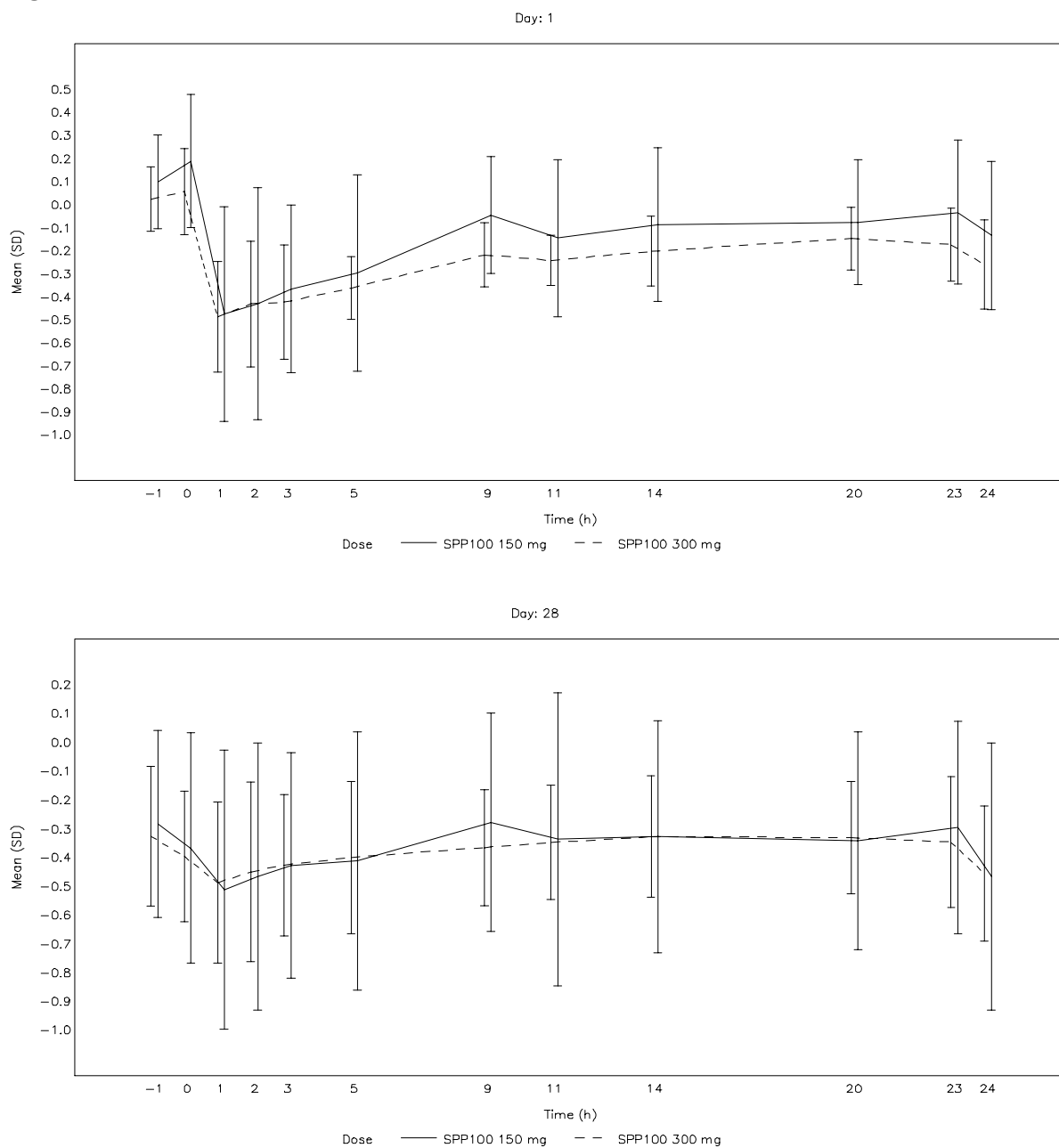
a) PRA

アリスキレン投与開始日 (Day 1) 及び投与最終日 (Day 28) において、アリスキレンを投与したときの各投与時点のベースラインからの PRA の平均変化量の推移を Figure 2-6 に、PD パラメータを Table 2-6 に示す。Day 1 の平均 PRA は、アリスキレン 150 mg 投与群、300 mg 投与群のいずれも、投与直後から速やかに低下し、投与 1 時間後に最小値を示した。その後、ベースラインへと回復した。

Day 28 のトラフ時の PRA の平均値は、いずれの投与群においても、ベースラインより低い値を示した。平均 PRA は、アリスキレン投与後から徐々に低下し、投与 1 時間後に最小値を示した。その後、一日を通してベースラインより低い値を示した。

Day 28 における PRA の ΔAUE (測定時点ごとのベースラインを基準としたアリスキレン投与後の効果-時間曲線下面積) は、150 mg 投与群で 8.56 ± 9.69 ng/mL (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、300 mg 投与群で 8.88 ± 4.88 ng/mL であった。

Day 28 における PRA の AUE 及び E_{max} の最小二乗平均値 (LSmean) は、アリスキレン 150 mg 投与群でそれぞれ 9.48 ng/mL 及び 0.54 ng·h/mL、アリスキレン 300 mg 投与群でそれぞれ 10.3 ng/mL 及び 0.49 ng·h/mL であり、両投与群間で類似していた。

Figure 2-6 PRA の平均変化量の推移 (1104 試験)

Source : [\[1104 試験-Figure 14.2-2.2.2\]](#)

平均±標準偏差，実線：150 mg 投与群 (n=17) の平均値，点線：300 mg 投与群 (n=16) の平均値

上図：投与開始日 (Day 1)，下図：投与最終日 (Day 28)

X 軸：時間 (h)，Y 軸：PRA (ng·h/mL)

Table 2-6 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの PRA の PD パラメータ (1104 試験)

		Ali 150 mg		Ali 300 mg	
		投与開始日	投与最終日	投与開始日	投与最終日
Day		1	28	1	28
n		17	17	16	16
Δ AUE	(ng/mL)	3.63 ± 7.34	8.56 ± 9.69	5.97 ± 2.94	8.88 ± 4.88
Δ E _{max}	(ng·h/mL)	0.543 ± 0.483	0.582 ± 0.466	0.534 ± 0.263	0.572 ± 0.281

Source : [1104 試験-Table 14.2-2.5]

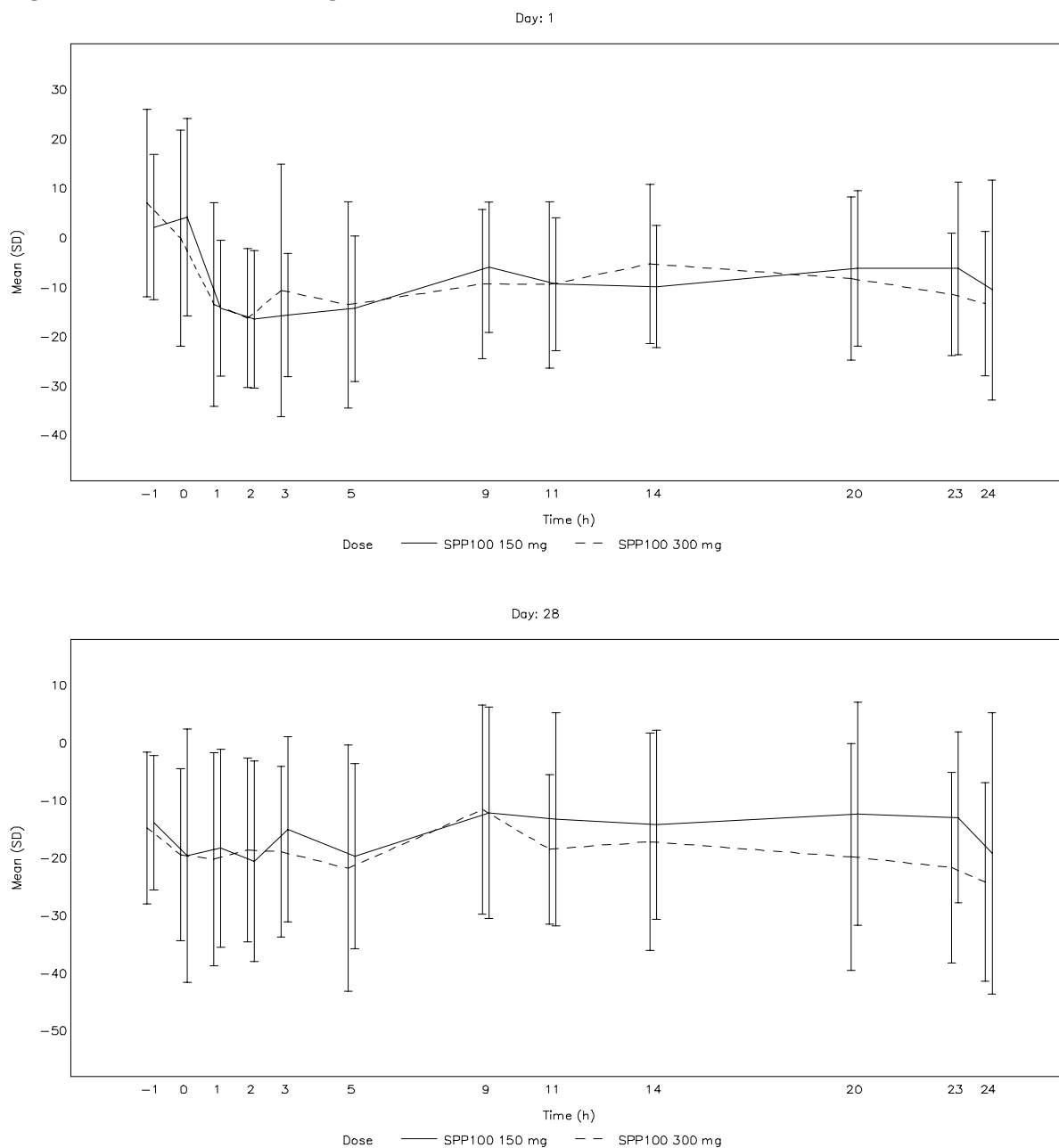
アリスキレン 150 mg 群ベースライン : AUE 0.446 ± 3.76 ng/mL, E_{max} 0.146 ± 0.160 ng·h/mLアリスキレン 300 mg 群ベースライン : AUE 1.94 ± 2.91 ng/mL, E_{max} 0.197 ± 0.162 ng·h/mL

平均値 ± 標準偏差

b) 血漿中 Ang I 濃度

アリスキレン投与開始日 (Day 1) 及び投与最終日 (Day 28) において、アリスキレンを投与したときの各投与時点のベースラインからの血漿中 Ang I 濃度の平均変化量の推移を Figure 2-7 に、PD パラメータを Table 2-7 に示す。

Day 1 の平均血漿中 Ang I 濃度は、いずれの投与群においても投与後減少し、一日を通してベースラインより低い値を示した。Day 28 のトラフ時の平均血漿中 Ang I 濃度は、いずれの投与群においてもベースラインより低い値を示し、その後一日を通してベースラインより低い値を示した。

Figure 2-7 血漿中 Ang I 濃度の平均変化量の推移（1104 試験）

Source : [1104 試験-Figure 14.2-2.3.2]

平均±標準偏差，実線：150 mg 投与群 (n=17) の平均値，点線：300 mg 投与群 (n=16) の平均値

上図：投与開始日 (Day 1)，下図：投与最終日 (Day 28)

X 軸：時間 (h)，Y 軸：血漿中 Ang I 濃度 (pg/mL)

Table 2-7 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中 Ang I 濃度の PD パラメータ（1104 試験）

Ali 150 mg	Ali 300 mg

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

		投与開始日		投与最終日	
Day		1	28	1	28
n		17	17	16	16
Δ AUE	(pg·h/mL)	227 ± 211	355 ± 370	229 ± 286	445 ± 361
Δ E _{max}	(pg/mL)	27.3 ± 14.5	30.2 ± 19.7	31.0 ± 15.0	33.9 ± 16.9

Source : [1104 試験-Table 14.2-2.5]

アリスキレン 150 mg 群ベースライン : AUE 111 ± 239 pg·h/mL, E_{max} 12.7 ± 12.8 pg/mL

アリスキレン 300 mg 群ベースライン : AUE 85.3 ± 260 pg·h/mL, E_{max} 11.3 ± 11.9 pg/mL

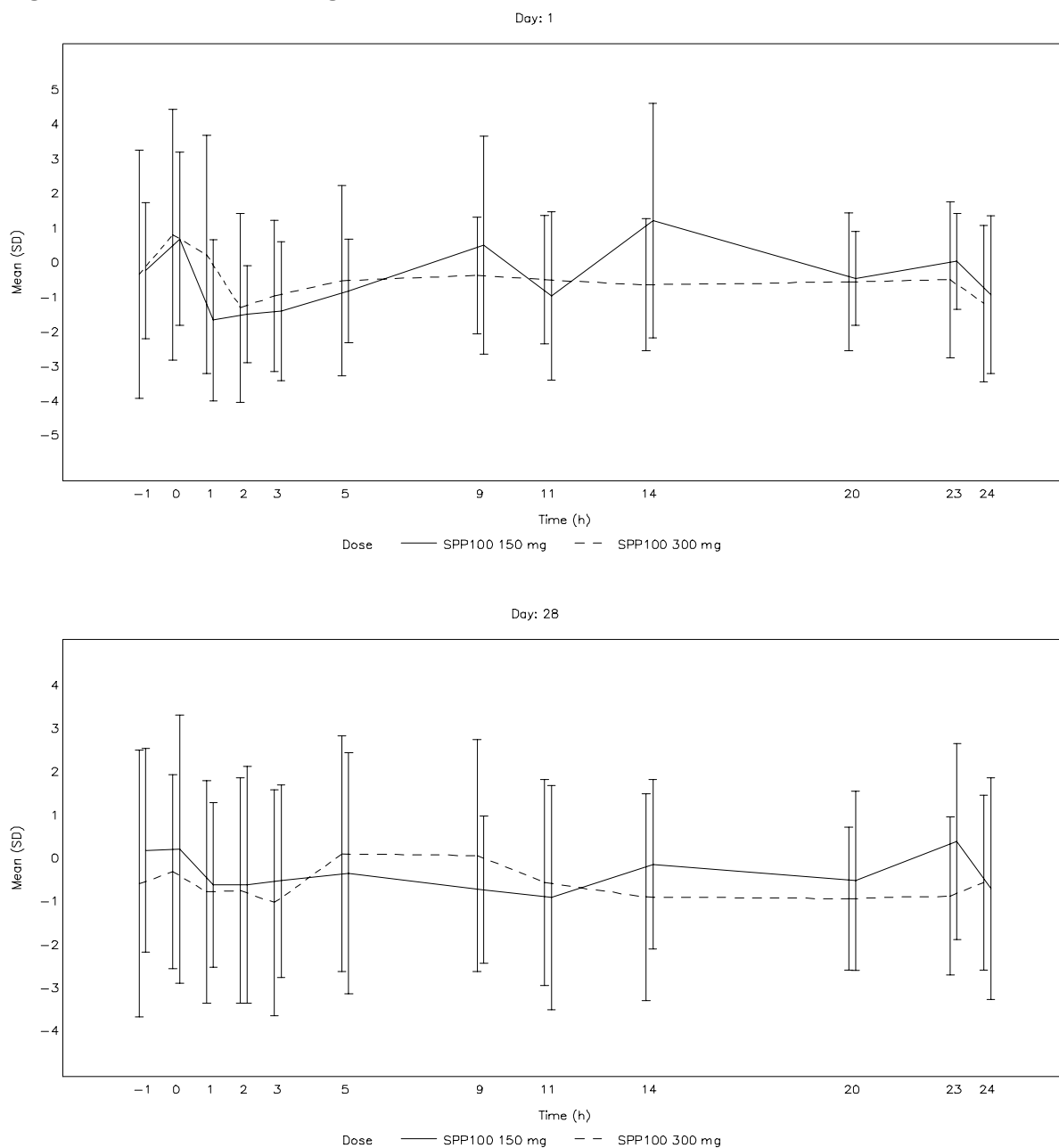
平均値 ± 標準偏差

c) 血漿中 Ang II 濃度

アリスキレン投与開始日 (Day 1) 及び投与最終日 (Day 28) において、アリスキレンを投与したときの各投与時点のベースラインからの血漿中 Ang II 濃度の平均変化量の推移をFigure 2-8に、PD パラメータをTable 2-8に示す。

Day 1 の平均血漿中 Ang II 濃度は、いずれの投与群においても投与後減少した。

Day 28 の平均血漿中 Ang II 濃度は、いずれの投与群においてもほとんど変化しなかった。

Figure 2-8 血漿中 Ang II 濃度の平均変化量の推移 (1104 試験)

Source: [1104 試験-Figure 14.2-2.4.2]

平均 ± 標準偏差, 実線: 150 mg 投与群 (n=17) の平均値, 点線: 300 mg 投与群 (n=16) の平均値

上図: 投与開始日 (Day 1), 下図: 投与最終日 (Day 28)

X 軸: 時間 (h), Y 軸: 血漿中 Ang II 濃度 (pg/mL)

Table 2-8 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中 Ang II 濃度の PD パラメータ (1104 試験)

	Ali 150 mg	Ali 300 mg

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

		投与開始日		投与最終日	
Day		1	28	1	28
n		17	17	16	16
Δ AUE	(pg·h/mL)	5.46 ± 21.3	10.1 ± 35.9	13.4 ± 32.7	14.7 ± 41.5
Δ E _{max}	(pg/mL)	3.77 ± 1.66	3.29 ± 1.75	3.34 ± 1.90	2.97 ± 1.97

Source : [1104 試験-Table 14.2-2.5]

アリスキレン 150 mg 群ベースライン : AUE 6.40 ± 29.1 pg·h/mL, E_{max} 1.74 ± 1.39 pg/mL

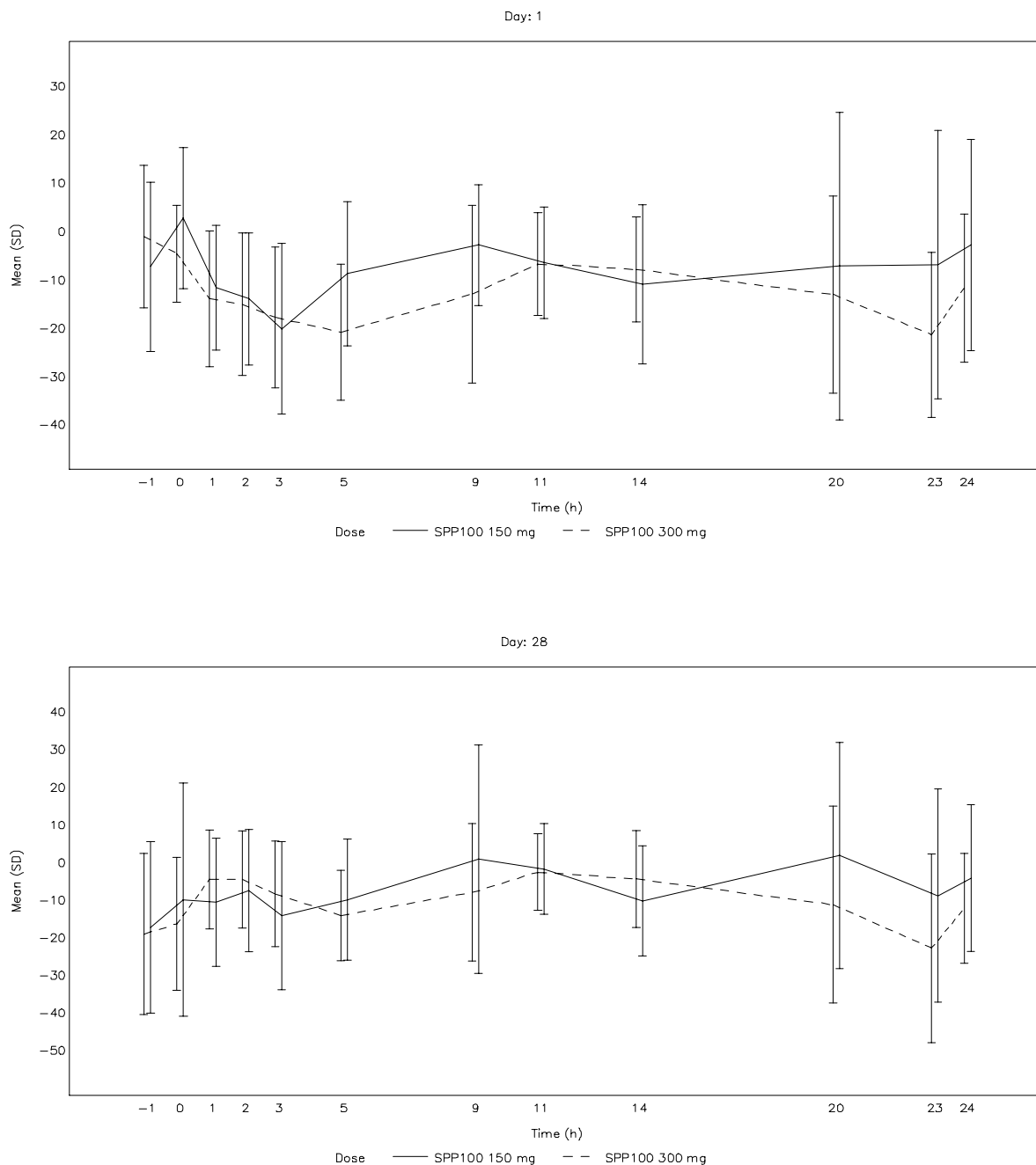
アリスキレン 300 mg 群ベースライン : AUE 1.00 ± 25.5 pg·h/mL, E_{max} 1.31 ± 1.01 pg/mL

平均値 ± 標準偏差

d) 血漿中アルドステロン濃度

アリスキレン投与開始日 (Day 1) 及び投与最終日 (Day 28) において、アリスキレンを投与したときの各投与時点のベースラインからの血漿中アルドステロン濃度の平均変化量の時間推移をFigure 2-9に、PD パラメータをTable 2-9に示す。

Day 1 の平均血漿中アルドステロン濃度は、いずれの投与群においても、投与後減少し、一日を通してベースラインより低い値を示した。Day 28 のトラフ時の平均血漿中アルドステロン濃度は、いずれの投与群においても、ベースラインと比べて低い値を示した。平均血漿中アルドステロン濃度は、アリスキレン投与後、両投与群においてトラフ時よりわずかに上昇したものの、ほぼ一日を通してベースラインより低い値を維持していた。

Figure 2-9 血漿中アルドステロン濃度の平均変化量の推移（1104 試験）

Source : [\[1104 試験-Figure 14.2-2.6.2\]](#)

平均±標準偏差, 実線: 150 mg 投与群 (n=17) の平均値, 点線: 300 mg 投与群 (n=16) の平均値

上図: 投与開始日 (Day 1), 下図: 投与最終日 (Day 28)

X 軸: 時間 (h), Y 軸: 血漿中アルドステロン濃度 (pg/mL)

Table 2-9 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの血漿中アルドステロン濃度の PD パラメータ (1104 試験)

		Ali 150 mg		Ali 300 mg	
		投与開始日	投与最終日	投与開始日	投与最終日
Day		1	28	1	28
n		17	17	16	16
Δ AUE	(pg·h/mL)	203 ± 241	133 ± 360	322 ± 188	227 ± 283
Δ E _{max}	(pg/mL)	34.5 ± 23.6	30.6 ± 19.5	34.5 ± 14.5	30.8 ± 20.6

Source : [1104 試験-Table 14.2-2.5]

アリスキレン 150 mg 群ベースライン : AUE 153 ± 442 pg·h/mL, E_{max} 28.0 ± 20.7 pg/mLアリスキレン 300 mg 群ベースライン : AUE 268 ± 298 pg·h/mL, E_{max} 33.9 ± 21.2 pg/mL

平均値 ± 標準偏差

e) 血漿中レニン濃度

投与開始日 (Day 1) の平均血漿中レニン濃度は、いずれの投与群においても、投与直後から速やかに上昇した。また、投与最終日 (Day 28) のトラフ時の血漿中レニン濃度は、いずれの投与群においても一日を通してベースラインより高い値を示した。

f) その他のバイオマーカー (臥位血圧)

本態性高血圧患者における平均臥位血圧のパラメータを Table 2-10 に示す。

平均臥位 DBP 及び SBP は、いずれの投与群においてもアリスキレン投与後低下し、Day 1 及び Day 28 のいずれも一日を通してベースラインより低い値を示した。

Day 28 における平均臥位 DBP の Δ AUE 及び Δ E_{max} の平均値は、アリスキレン 150 mg 投与群で、それぞれ 86.9 mmHg 及び 11.2 mmHg、アリスキレン 300 mg 投与群で、それぞれ 118 mmHg 及び 12.3 mmHg であり、平均臥位 SBP の Δ AUE 及び Δ E_{max} の平均値は、アリスキレン 150 mg 投与群で、それぞれ 76.0 mmHg 及び 15.0 mmHg、アリスキレン 300 mg 投与群で、それぞれ 183 mmHg 及び 16.2 mmHg であった。いずれのパラメータも両投与群間で類似していた。

血圧は、個体間変動及び個体内変動が大きかったものの、アリスキレンを食後投与したとき、低下することが確認された。

Table 2-10 本態性高血圧患者にアリスキレンを経口投与したときの臥位血圧パラメータ（1104 試験）

		Ali 150 mg		Ali 300 mg	
		投与開始日	投与最終日	投与開始日	投与最終日
Day		1	28	1	28
n		17	17	16	16
臥位 DBP					
Δ AUE	(mmHg·h)	86.7 ± 113	86.9 ± 160	103 ± 78.1	118 ± 106
Δ E _{max}	(mmHg)	11.9 ± 6.01	11.2 ± 7.22	11.8 ± 4.98	12.3 ± 5.10
臥位 SBP					
Δ AUE	(mmHg·h)	151 ± 104	76.0 ± 258	136 ± 115	183 ± 157
Δ E _{max}	(mmHg)	17.3 ± 5.29	15.0 ± 7.77	16.9 ± 5.30	16.2 ± 6.24

Source : [1104 試験-Table 14.2-2.4]

アリスキレン 150 mg 群ベースライン

臥位 DBP : AUE 28.6 ± 73.7 mmHg·h, E_{max} 8.37 ± 3.06 mmHg臥位 SBP : AUE 19.6 ± 128 mmHg·h, E_{max} 10.5 ± 5.89 mmHg

アリスキレン 300 mg 群ベースライン

臥位 DBP : AUE - 5.57 ± 79.9 mmHg·h, E_{max} 6.67 ± 4.37 mmHg臥位 SBP : AUE - 27.4 ± 128 mmHg·h, E_{max} 9.09 ± 6.22 mmHg

平均値 ± 標準偏差

2.2.2.1.2 外国人 2 型糖尿病患者及び健康被験者の比較（投与量：300 mg [2229 試験]）

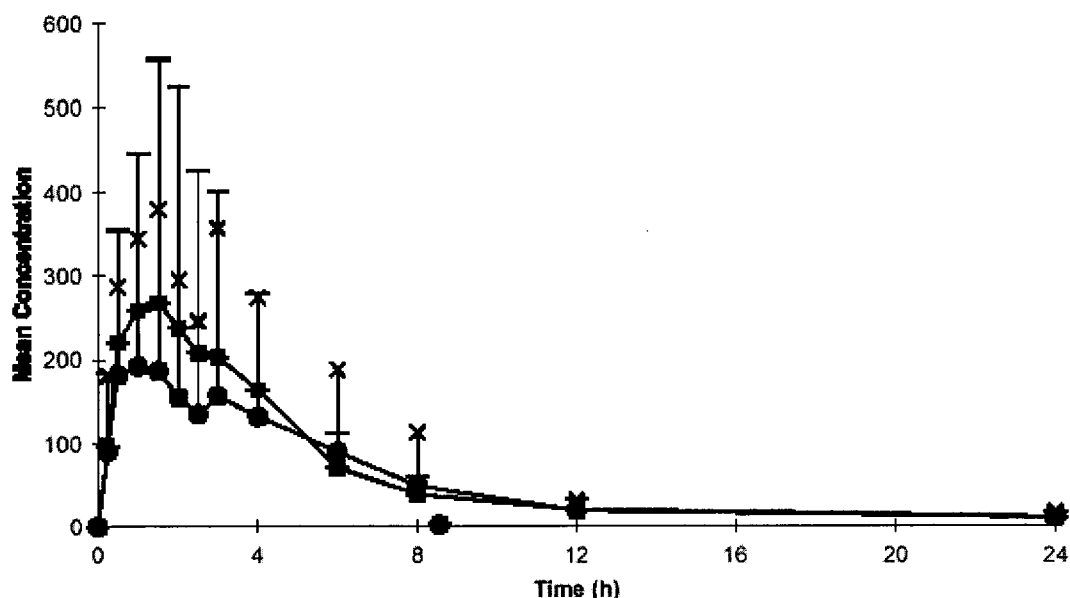
外国人 2 型糖尿病患者 30 名を対象に、アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態について、人種、年齢、及び体重をマッチングさせた外国人健康被験者 30 名と比較検討した。

（1）薬物動態

2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を Figure 2-10 に、PK パラメータ及びその幾何平均値の比 [2 型糖尿病患者/健康被験者（比の 90%信頼区間）] を Table 2-11 に示す。

2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比 [2 型糖尿病患者/健康被験者（比の 90%信頼区間）] は、それぞれ 1.15（0.89～1.49）及び 1.14（0.85～1.51）であり、PK パラメータに大きな差は認められなかった。

Figure 2-10 2型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2229 試験)



Source : [2229 試験-Figure 7-1]

平均値 + 標準偏差 (ng/mL), n=30, 定量下限 : ■ ng/mL

● : 健康被験者の平均値, X : 健康被験者の標準偏差

■ : 2型糖尿病患者の平均値, - : 2型糖尿病患者の標準偏差

Table 2-11 2型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ及びその幾何平均値の比 [2型糖尿病患者/健康被験者 (比の 90%信頼区間)] (2229 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	2型糖尿病患者	健康被験者	幾何平均値の比 (2型糖尿病患者/ 健康被験者)	比の 90% 信頼区間	p 値
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1860 ± 1110 ^{a)}	1640 ± 1030 ^{a)}	1.15 ^{b)}	(0.89~1.49) ^{b)}	0.347
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	2040 ± 1200	1780 ± 1110	1.16	(0.89~1.50)	0.349
C _{max} (ng/mL)	394 ± 288	348 ± 236	1.14	(0.85~1.51)	0.455
t _{max} * (h)	1.0	1.3	-	-	-
t _{1/2} (h)	44.0 ± 11.4	39.9 ± 8.1	-	-	-

Source : [2229 試験-Appendix 4-Table 3], [2229 試験-Appendix 4-Table 4], [2229 試験-Appendix 6-Table 1-1]

2型糖尿病患者 (n=30), 健康被験者 (n=30)

平均値 ± 標準偏差, * : 中央値, - : 該当なし

a) : AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す, b) : AUC_{0-t} は AUC_{0-last} を示す

(2) 薬力学的効果

2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき、PRA、Ang I、及び Ang II の推移は類似していた。2 型糖尿病患者及び健康被験者のいずれのグループも、平均 PRA 及び平均血清中アルドステロン濃度は投与前値から低下した。PRA の投与前値は健康被験者よりも糖尿病患者の方が高かったが、PRA の推移は 2 型糖尿病患者及び健康被験者間で類似していた。

2.2.2.1.3 糖尿病性腎症を発症している外国人 2 型糖尿病患者を対象とした検討（投与量：300 mg [2242 試験]）

早期又は顕性期の糖尿病性腎症を発症している外国人 2 型糖尿病患者 15 名を対象に、アリスキレン 300 mg を 4 週間反復経口投与したときの抗蛋白尿作用の推移、薬力学的効果、及び降圧効果を検討した。

(1) 薬物動態

測定せず

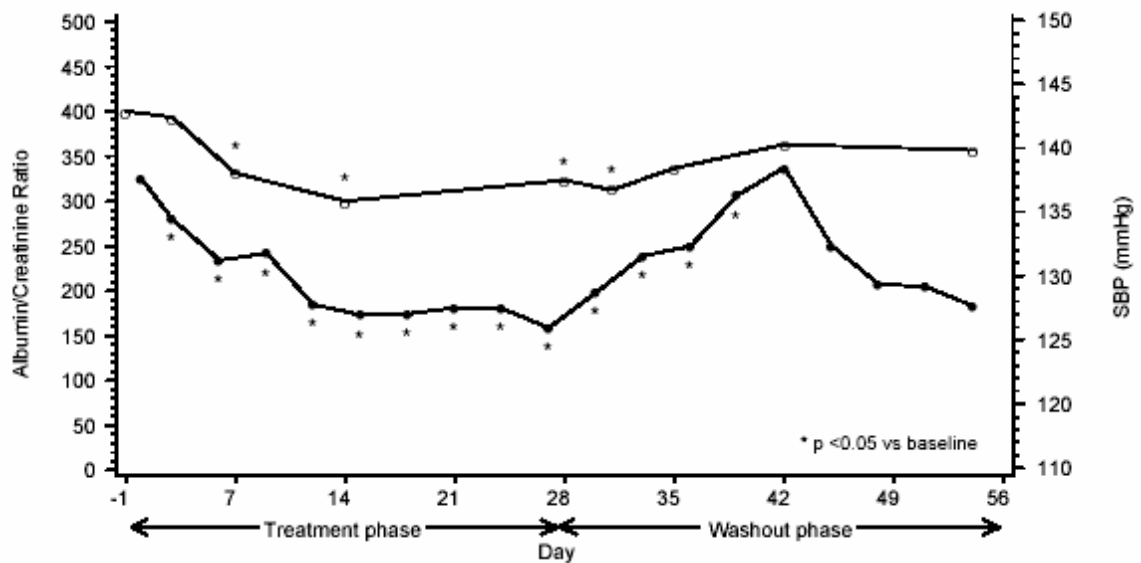
(2) 薬力学的効果

アリスキレンは PRA 及び、Ang I 並びに Ang II の生成を有意に阻害した ($p < 0.05$, Fisher の正確確率検定)。アリスキレンのウォッシュアウト後、PRA、血漿中 Ang I 濃度、及び血漿中 Ang II 濃度は緩やかにベースライン値まで回復した。

また、アリスキレン 300 mg の 1 日 1 回投与は、マイクロアルブミン尿又はマクロアルブミン尿を認めた 2 型糖尿病患者における尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) を有意に低下させた ($p < 0.05$, Fisher の正確確率検定)。その低下率はマイクロアルブミン尿を認めた患者で約 40%であった。

UACR と 24 時間 SBP との関連を Figure 2-11 に示す。UACR のベースラインからの低下は投与開始 2~4 日目より、24 時間 SBP の低下はアリスキレン投与開始 1 週間でみられた。UACR は投与開始 4 週目まで低下したが、これに対して 24 時間 SBP の低下は 1 週目以降はプラトーに達した。UACR はウォッシュアウト 2 期の 12 日目までベースラインからの有意な低下が維持した ($p < 0.05$, Fisher の正確確率検定)。一方、24 時間 SBP は、ウォッシュアウト 2 期の 3 日目までベースラインから有意な低下を維持した ($p < 0.05$, Fisher の正確確率検定)。

アリスキレン投与による UACR の低下と降圧効果の推移には乖離がみられ、投与終了時においても、UACR 及び 24 時間 SBP のベースラインからの変化率 (%) の間に関連は認められなかった。

Figure 2-11 UACR と 24 時間収縮期血圧との関連 (2242 試験)

Source : [2242 試験-Figure 7-4]

● : UACR, ○ : 収縮期血圧

p 値は Fisher の正確確率検定により算出

2.2.2.2 比較対照試験

2.2.2.2.1 日本人本態性高血圧患者を対象とした薬物動態の検討（投与量：150 mg [1301 試験]）

日本人本態性高血圧患者 302 名（PK 解析対象として：4 週目 298 名，8 週目 289 名）を対象に，アリスキレン 150 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときの投与 4 週目と 8 週目，及び治験中止時の薬物動態（トラフ時の血漿中アリスキレン濃度）について検討した。本治験は，プラセボ及び実薬対照の二重盲検比較試験として実施した。トラフ時の平均血漿中アリスキレン濃度は，投与 4 週目及び 8 週目ではそれぞれ 8.35 ± 10.4 ng/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様）及び 8.71 ± 10.7 ng/mL であった。150 mg 投与後 4 週目にはアリスキレンの薬物動態は定常状態に達していることが示唆された。

2.2.2.3 非対照試験

2.2.2.3.1 腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象とした薬物動態の検討（投与量：75 mg，150 mg，及び 300 mg [1303 試験]）

腎機能障害を有する日本人高血圧患者 40 名（血清クレアチニン：男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/mL 未満，女性：1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/mL 未満）を対象に，アリスキレン 75 mg を初回用量（150 mg 及び 300 mg へは段階的に漸増）とし，1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときのアリ

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

スキレンの薬物動態（トラフ時の血漿中アリスキレン濃度）について検討した。本治験は、多施設共同の非盲検試験として実施した。75 mg 投与群のトラフ時の平均血漿中アリスキレン濃度は、投与 4 週目及び 8 週目ではそれぞれ 6.15 ng/mL 及び 5.31 ng/mL であり、150 mg 投与群のトラフ時の平均血漿中アリスキレン濃度は、投与 4 週目及び 8 週目ではそれぞれ 14.2 ng/mL 及び 20.3 ng/mL であった（Table 2-12）。アリスキレンの投与開始又は増量後の 2 週間又は 4 週間の投与でほぼ定常状態に到達していることが示唆された。アリスキレン 75 ～300 mg の用量範囲で、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は用量の増加に伴って増加した（Figure 2-12）。また、クレアチニンクリアランスとトラフ時の血漿中アリスキレン濃度との関係から、クレアチニンクリアランス値の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた（Figure 2-12）。

Table 2-12 各投与量のアリスキレンを 1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ時の血漿中アリスキレン濃度（1303 試験）

投与量		N=40		
		Week 2	Week 4	Week 8
75 mg	n	39	11	9
	mean ± SD	7.74 ± 12.2	6.15 ± 5.71	5.31 ± 2.83
	CV%	158	92.8	53.3
150 mg	n	-	26	4
	mean ± SD	-	14.2 ± 10.2	20.3 ± 11.9
	CV%	-	71.9	58.5
300 mg	n	-	-	27
	mean ± SD	-	-	34.8 ± 23.6
	CV%	-	-	67.7

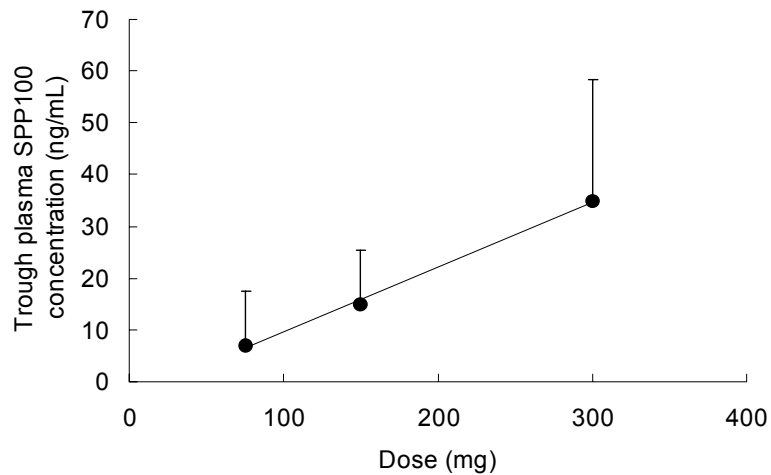
Source : [1303 試験-付録 16.2.5 Table 3-1]

N は各評価時の前日まで各投与量を服薬していた被験者の数

- : 該当なし

Figure 2-12 トラフ時の血漿中アリスキレン濃度と投与量, 又はクレアチニンクリアランス値との関係 (1303 試験)

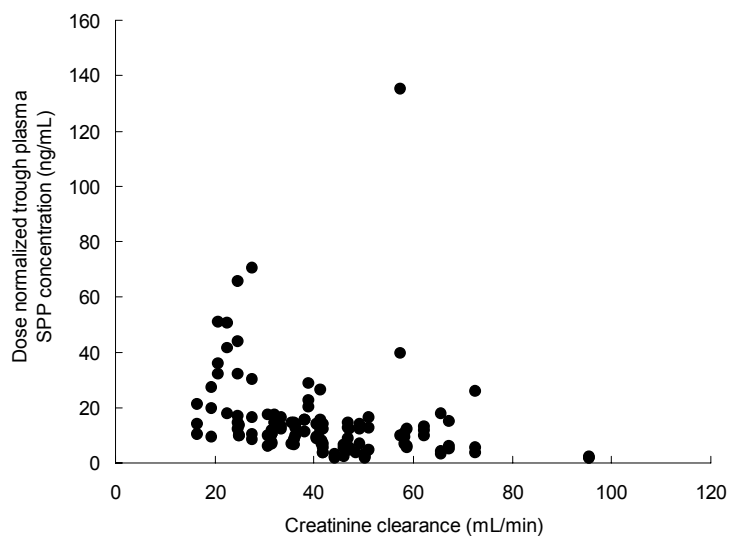
トラフ時の血漿中アリスキレン濃度と投与量の関係



Source : [1303 試験-付録 16.2.5 Figure 3-2]

トラフ時の血漿中アリスキレン濃度 (ng/mL)

トラフ時の血漿中アリスキレン濃度 (用量補正) とクレアチニンクリアランス値との関係



Source : [1303 試験-付録 16.2.5 Figure 3-3]

用量補正したトラフ時の血漿中アリスキレン濃度 (ng/mL)

2.2.3 内因性要因の検討

2.2.3.1 特別な集団（高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者など）における薬物動態

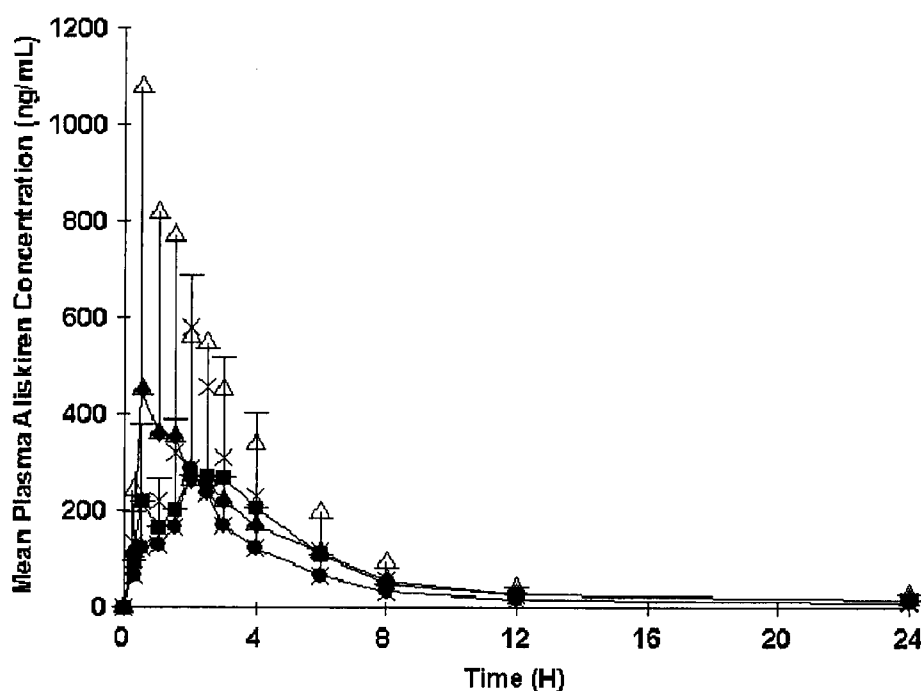
2.2.3.1.1 外国人高齢者及び非高齢者の比較（投与量：300 mg [2217 試験]）

外国人非高齢者 28 名（18～45 歳）及び外国人高齢者 29 名（65～74 歳：16 名，75 歳以上：13 名）を対象に，アリスキレンを単回経口投与したときの，PK パラメータに対する年齢の影響を検討した。非高齢者と高齢者は性別，体重，及び人種でマッチングさせた。

アリスキレン 300 mg を非高齢者及び高齢者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を Figure 2-13 に，PK パラメータを Table 2-13 に示す。

非高齢者及び高齢者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき， AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比〔高齢者/非高齢者（比の 90%信頼区間）〕は，それぞれ 1.57（1.19～2.06）及び 1.28（0.91～1.79）であった。高齢者におけるアリスキレンの AUC 及び C_{max} は，非高齢者に比べて高い値を示す傾向がみられたが， C_{max} に有意な差はみられなかった（ $p=0.233$ ，ANOVA）。

Figure 2-13 アリスキレン 300 mg を非高齢者及び高齢者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移（2217 試験）



Source : [2217 試験-Figure 7-1]

平均値 + 標準偏差 (ng/mL), 定量下限 : ■ ng/mL

● : 非高齢者 (18～45 歳, n=28), X : 非高齢者の標準偏差

■ : 高齢者 (65～74 歳, n=16), - : 高齢者 (65～74 歳) の標準偏差

◆ : 後期高齢者 (75 歳以上, n=13), Δ : 後期高齢者 (75 歳以上) の標準偏差

Table 2-13 非高齢者及び高齢者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ，並びに PK パラメータの比（高齢者/非高齢者）とその比の 90%信頼区間（2217 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	非高齢者		高齢者	幾何平均値の比 (高齢者/非高齢者)	比の 90% 信頼区間	p 値	
	年齢	18～45	65～74				≥ 75
	n	28	16				13
AUC _{0-t} (ng・h/mL)	1560 ± 977	2410 ± 1680	2610 ± 1910	1.55	(1.18～2.05)	0.010	
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	1650 ± 1000	2580 ± 1780	2810 ± 2050	1.57	(1.19～2.06)	0.008	
C _{max} (ng/mL)	375 ± 291	452 ± 407	604 ± 605	1.28	(0.91～1.79)	0.233	
t _{max} * (h)	2.0	2.0	1.5	-	-	-	
t _{1/2} (h)	60.6 ± 15.9	69.6 ± 12.5	69.7 ± 11.4	-	-	-	

Source : [2217 試験-Appendix 4-Table 4], [2217 試験-Appendix 4-Table 5], [2217 試験-Appendix 4-Table 6], [2217 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

高齢者 (65 歳以上), 非高齢者 (18～45 歳)

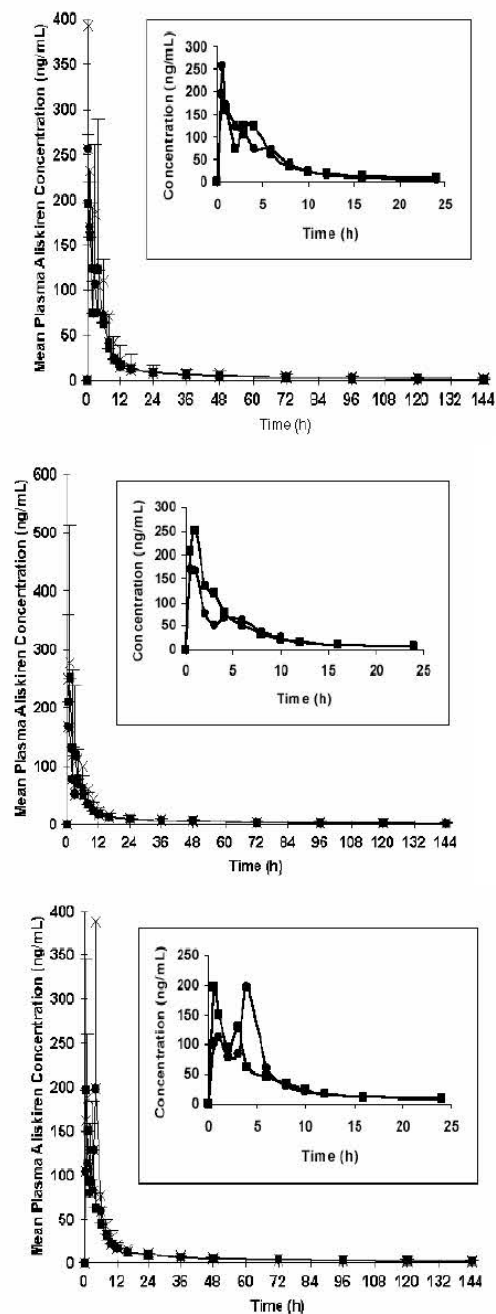
平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, - : 該当なし

2.2.3.1.2 外国人慢性肝機能障害患者及び健康被験者の比較（投与量：300 mg [2210 試験]）

外国人慢性肝機能障害患者 18 名（Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽症：スコア 5～6，中等症：スコア 7～9，及び重症：スコア 10～15 と分類した）を対象に，アリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態について，性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせた正常肝機能を有する外国人健康被験者 18 名と比較検討した。アリスキレン 300 mg を軽症，中等症，及び重症肝機能障害患者，並びに健康被験者に経口投与したときの平均血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）をFigure 2-14に，PK パラメータをTable 2-14に示す。

慢性肝機能障害患者（軽症 + 中等症 + 重症）及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき，AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比〔肝機能障害患者/健康被験者（比の 90%信頼区間）〕は，それぞれ 1.05（0.79～1.39）及び 1.19（0.84～1.68）であり，PK パラメータに大きな差は認められなかった（Table 2-15）。

Figure 2-14 肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2210 試験)



Source : [2210 試験-Figure 7-1], [2210 試験-Figure 7-2], [2210 試験-Figure 7-3]

平均値 + 標準偏差 (ng/mL), 定量下限 : ■ ng/mL

上図 : 軽症肝機能障害患者 (n=6), 健康被験者 (n=6)

中央図 : 中等症肝機能障害患者 (n=6), 健康被験者 (n=6)

下図 : 重症肝機能障害患者 (n=4), 健康被験者 (n=4)

● : 健康被験者, X : 健康被験者の標準偏差, ■ : 肝機能障害患者, - : 肝機能障害患者の標準偏差

Table 2-14 肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ (2210 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	肝機能障害患者 N=16			健康被験者 N=16		
	軽症**	中等症**	重症**	軽症***	中等症***	重症***
n	6	6	4	6	6	4
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1440 ± 1170	1510 ± 944	1370 ± 356	1350 ± 600	1200 ± 323	1340 ± 588
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1550 ± 1240	1680 ± 1030	1650 ± 447	1420 ± 619	1270 ± 324	1430 ± 611
C _{max} (ng/mL)	267 ± 111	292 ± 252	223 ± 121	258 ± 134	190 ± 97.4	221 ± 174
t _{max} * (h)	0.50	0.80	0.50	0.50	1.0	3.0
t _{1/2} (h)	52.2 ± 11.5	64.9 ± 12.0	86.1 ± 18.5	46.6 ± 11.4	48.4 ± 10.1	57.9 ± 2.7

Source : [2210 試験-Appendix 4-Table 7], [2210 試験-Appendix 4-Table 8], [2210 試験-Appendix 4-Table 9], [2210 試験-Appendix 4-Table 10], [2210 試験-Appendix 4-Table 11], [2210 試験-Appendix 4-Table 12]

AUC_{0-t} は AUC_{0-144h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値

** : Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽症 (スコア 5~6), 中等症 (スコア 7~9), 及び重症 (スコア 10~15) に分類

*** : Child-Pugh スコアで軽症, 中等症及び重症に分類した肝機能障害患者に対して, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類

Table 2-15 肝機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間 (2210 試験)

PK パラメータ	幾何平均値の比 (肝機能障害患者/健康被験者)	比の 90%信頼区間	p 値
軽症 + 中等症 + 重症*			
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.05	(0.79~1.39)	0.759
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1.12	(0.85~1.48)	0.476
C _{max} (ng/mL)	1.19	(0.84~1.68)	0.388

Source : [2210 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

AUC_{0-t} は AUC_{0-144h} を示す

* : Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽症 (スコア 5~6), 中等症 (スコア 7~9), 及び重症 (スコア 10~15) に分類

2.2.3.1.3 外国人腎機能障害患者及び健康被験者の比較 (投与量 : 300 mg [2209 試験])

外国人腎機能障害患者 18 名 (クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50~80 mL/min, 中等症 : 30~49 mL/min, 重症 : < 30 mL/min と分類した) を対象に, アリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの薬物動態について, 性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせた外国人健康被験者 18 名と比較検討した。

アリスキレン 300 mg を軽症, 中等症, 及び重症腎機能障害患者, 並びに健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (平均値 + 標準偏差) を, Figure 2-15 に示す。アリスキレン 300 mg を軽症, 中等症, 及び重症腎機能障害患者, 並びに健康被験者に反復経口投与したと

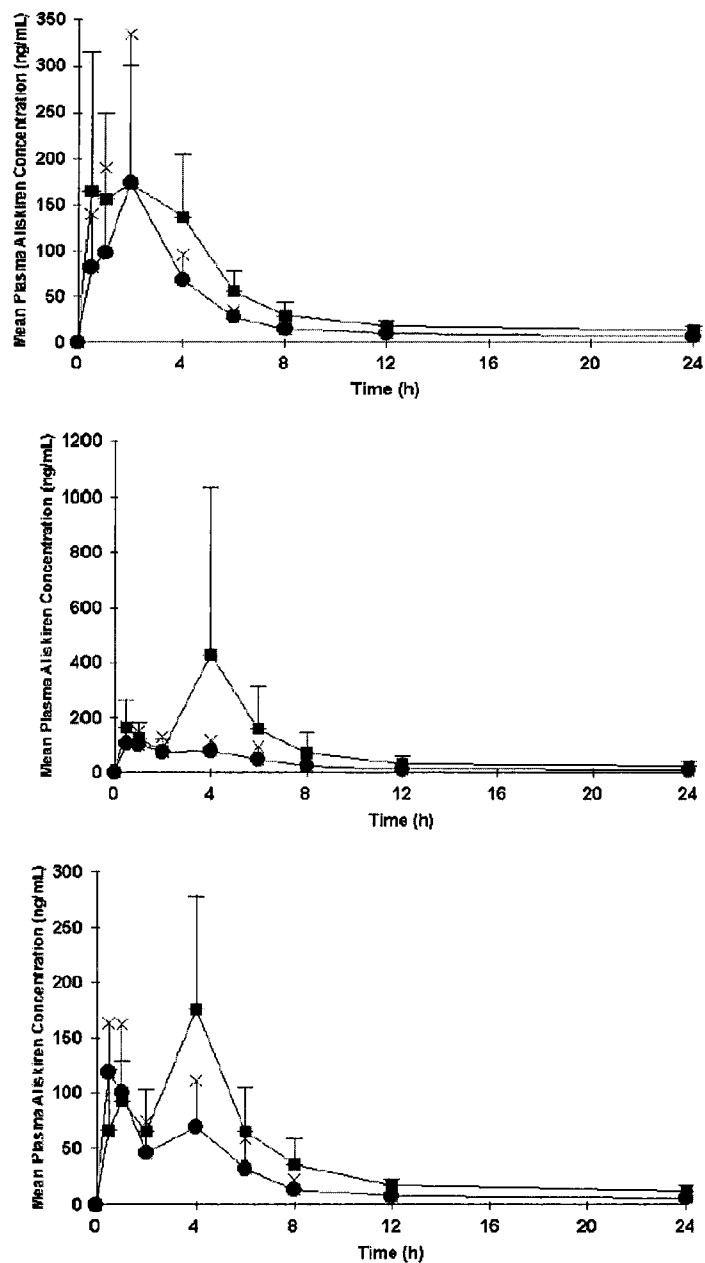
CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

きの初回（単回）投与及び反復投与における PK パラメータを Table 2-16 に示す。腎機能障害患者及び健康被験者のいずれも PK パラメータの個体間変動は大きかった。また、単回投与及び反復投与ともに、腎機能障害の重症度による差はみられず、腎機能障害患者及び健康被験者におけるアリスキレンの累積は約 2 倍であった。

単回投与及び反復投与におけるアリスキレンの PK パラメータ（AUC 及び $C_{\max}$ ）の幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）の統計解析結果を Table 2-17 に示す。

腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき、 AUC_{0-t} 及び $C_{\max}$ の幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）は、それぞれ 1.49～2.28 及び 1.02～2.32 であった。また、腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復投与したとき、 $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{\max}^{ss}$ の幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）は、それぞれ 1.21～2.05 及び 0.83～2.25 であった。健康被験者に比べて腎機能障害患者の曝露量が高い傾向を示したものの、アリスキレンの AUC 及び $C_{\max}$ と腎機能の重症度との関連はみられなかった。

Figure 2-15 腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (2209 試験)



Source : [2209 試験-Figure 7.4.2-1], [2209 試験-Figure 7.4.2-2], [2209 試験-Figure 7.4.2-3]

平均値 + 標準偏差 (ng/mL), 定量下限 : ■ ng/mL

上図 : 軽症腎機能障害患者 (n=6), 健康被験者 (n=6)

中央図 : 中等症腎機能障害患者 (n=5), 健康被験者 (n=5)

下図 : 重症腎機能障害患者 (n=6), 健康被験者 (n=5)

● : 健康被験者, X : 健康被験者の標準偏差, ■ : 腎機能障害患者, - : 腎機能障害患者の標準偏差

Table 2-16 腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータ (2209 試験)

PK パラメータ	腎機能障害患者 N=17			健康被験者 N=16		
	軽症**	中等症**	重症**	軽症***	中等症***	重症***
n	6	5	6	6	5	5
単回投与						
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1160 ± 572	2070 ± 2140	982 ± 405	741 ± 275	714 ± 299	544 ± 243
C _{max} (ng/mL)	216 ± 130	467 ± 583	189 ± 88.7	212 ± 145	134 ± 49.2	135 ± 37.0
t _{max} * (h)	2.0	4.0	4.0	2.0	1.0	1.0
反復投与						
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2800 ± 2460	2450 ± 1740	1690 ± 1020	1110 ± 477	1170 ± 167	1580 ± 1260
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	546 ± 430	350 ± 281	200 ± 138	204 ± 93.9	198 ± 46.9	343 ± 381
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	36.1 ± 33.5	39.0 ± 13.3	34.1 ± 16.0	17.2 ± 7.2	20.0 ± 5.8	15.9 ± 7.8
CL _T (mL/h)	559 ± 220	312 ± 75	243 ± 186	1400 ± 522	1090 ± 370	1320 ± 625
t _{max} ^{ss*} (h)	1.0	0.50	1.5	2.5	1.0	1.0
F (%)	488 ± 250	290 ± 75.9	231 ± 57.9	397 ± 94.7	367 ± 81.6	398 ± 191
R	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.2	2.2 ± 1.0	1.4 ± 0.3

Source : [2209 試験-Appendix 4-Table 7], [2209 試験-Appendix 4-Table 8], [2209 試験-Appendix 4-Table 9], [2209 試験-Appendix 4-Table 10], [2209 試験-Appendix 4-Table 11], [2209 試験-Appendix 4-Table 12], [2209 試験-Appendix 4-Table 13], [2209 試験-Appendix 4-Table 14], [2209 試験-Appendix 4-Table 29], [2209 試験-Appendix 4-Table 30]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す, F (%) : Fluctuation% [(C_{max} - C_{min})/C_{avg} × 100], R : 累積比

平均値 ± 標準偏差, * : 中央値

** : クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50~80 mL/min, 中等症 : 30~49 mL/min, 重症 : < 30 mL/min に分類

*** : クレアチニンクリアランスにより, 軽症, 中等症, 及び重症に分類した腎機能障害患者に対して, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類

Table 2-17 腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を経口投与したときの PK パラメータの比とその 95%信頼区間 (2209 試験)

PK パラメータ	幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康被験者)	比の 95%信頼区間	p 値
単回投与			
軽症*			
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.49	(0.81~2.73)	0.194
C _{max} (ng/mL)	1.02	(0.47~2.21)	0.958
中等症*			
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2.28	(1.17~4.42)	0.016
C _{max} (ng/mL)	2.32	(1.00~5.41)	0.051
重症*			
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.78	(0.94~3.37)	0.077
C _{max} (ng/mL)	1.27	(0.56~2.87)	0.557
軽症 + 中等症 + 重症*			
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.82	(1.26~2.63)	0.002
C _{max} (ng/mL)	1.44	(0.90~2.31)	0.122
反復投与			
軽症*			
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2.05	(1.12~3.75)	0.021
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	2.25	(1.04~4.86)	0.040
中等症*			
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1.82	(0.94~3.54)	0.075
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	1.49	(0.64~3.46)	0.352
重症*			
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1.21	(0.64~2.29)	0.559
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	0.83	(0.37~1.88)	0.651
軽症 + 中等症 + 重症*			
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1.65	1.14~2.39	0.008
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	1.41	0.88~2.24	0.151

Source : [2209 試験-Appendix 6-Table 3.1], [2209 試験-Appendix 6-Table 3.2]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

* : クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50~80 mL/min, 中等症 : 30~49 mL/min, 重症 : < 30 mL/min に分類

2.2.4 外因性要因の検討

2.2.4.1 併用される可能性のある薬剤との薬物間相互作用

2.2.4.1.1 高血圧症薬との薬物間相互作用

(1) バルサルタン（投与量：300 mg [2216 試験]）

外国人健康男性被験者 19 名を対象に、アリスキレン及びバルサルタンを単独投与、又はアリスキレン及びバルサルタンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

1) 薬物動態

バルサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-18 に示す。バルサルタンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は減少した（ $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} は、それぞれ 26% 及び 28% 減少）。

アリスキレンがバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-19 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、バルサルタン単独投与に比べ、バルサルタンの曝露量は減少した（ $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} は、それぞれ 14% 及び 12% 減少）。

Table 2-18 バルサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2216 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	バルサルタン 非併用時	バルサルタン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	19	18		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	2110 ± 867	1500 ± 425	0.74	(0.63～0.85)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	420 ± 328	249 ± 96	0.72	(0.52～0.99)
C_{min}^{ss} (ng/mL)	27 ± 11	24 ± 9	-	-
t_{max}^{ss} *(h)	2.0	1.0	-	-

Source : [2216 試験-Appendix 4-Table 5, 2216 試験-Appendix 4-Table 6], [2216 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-19 アリスキレンがバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響（2216 試験）

バルサルタンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	19	17		
$AUC_{0-\tau}$ (µg·h/mL)	51 ± 21	46 ± 23	0.86	(0.75～0.98)
C_{max}^{ss} (µg/mL)	7.0 ± 2.8	6.4 ± 2.7	0.88	(0.74～1.04)
C_{min}^{ss} (µg/mL)	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	-	-
t_{max}^{ss} *(h)	3.0	3.0	-	-

Source : [2216 試験-Appendix 4-Table 7, 2216 試験-Appendix 4-Table 8], [2216 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

2) 薬力学的効果

a) PRA

PRA は、アリスキレン単独投与により正常範囲（0～7 ng·h/mL）の下限付近にまで低下したが、バルサルタン単独投与では投与前値（12.7 ng·h/mL）よりも高い値を示し、最高値は 33.8 ng·h/mL であった。バルサルタン単独投与による PRA の上昇は、アリスキレンの併用により抑制された。

b) 血漿中アルドステロン濃度

バルサルタン及びアリスキレンをそれぞれ単独投与したとき、アルドステロン濃度はいずれも投与 12 時間後まで減少し、最低値 1.62～2 ng/dL（正常範囲：2～14 ng/dL）に達した。アリスキレン/バルサルタンを併用投与したとき、アルドステロン濃度はそれぞれの単独投与よりもわずかに減少する傾向がみられた。

c) 血漿中レニン濃度

アリスキレン及びバルサルタンをそれぞれ単独投与したときの定常状態における血漿中レニン濃度は、いずれも治験薬投与により正常範囲（2.4～29 mU/L）に比べて高い値を示した。アリスキレン及びバルサルタンの最高血漿中レニン濃度は、それぞれ 1130 ± 1120 mU/L（平均値 ± 標準偏差、以下同様）及び 1160 ± 1070 mU/L であった。アリスキレン/バルサルタン併用投与 6 時間後におけるレニン濃度は、それぞれの単独投与時に比べ、約 3 倍高い値（最高血漿中レニン濃度： 3130 ± 1550 mU/L）であった。

d) その他のバイオマーカー

健康被験者にアリスキレンとバルサルタンを併用投与したとき、収縮期血圧はそれぞれの単独投与時に比べ低下した。

(2) バルサルタン（高ナトリウム及び低ナトリウム条件下、投与量：150 mg 及び 300 mg [2101 試験]）

外国人健康男性被験者 24 名（各群 12 名）を対象に、高ナトリウム（高 Na）及び低ナトリウム（低 Na）条件下で、アリスキレンとバルサルタンを 1 日 1 回、単独又は併用投与し、薬物動態における薬物間相互作用を検討した。高 Na 条件下の被験者は、各試験期の投与開始前 6 日間の朝晩に Na 錠（0.5 g）6 錠を服薬し、毎夜に高 Na 食を摂取した。治験薬投与 2 時間前及び投与日の夜にも Na 錠を各 6 錠服薬した。一方、低 Na 条件下の被験者は、治験薬投与の 12 時間前にフロセミド 40 mg を服薬した。また、治験薬投与 12 時間前から投与 48 時間後までは低 Na 食を摂取した。

1) 薬物動態

高 Na 群及び低 Na 群における投与法別のアリスキレンの PK パラメータを Table 2-20 に、高 Na 群及び低 Na 群における投与法別のバルサルタンの PK パラメータを Table 2-21 に示す。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

高 Na 条件下及び低 Na 条件下のいずれにおいても、アリスキレン及びバルサルタンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較してアリスキレンの曝露量は減少する傾向が認められ、バルサルタンも同様に併用による曝露量の減少がみられた。

Table 2-20 高 Na 群及び低 Na 群における投与方法別のアリスキレンの PK パラメータ (2101 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	高 Na 群		低 Na 群	
	バルサルタン 非併用時	バルサルタン 併用時	バルサルタン 非併用時	バルサルタン 併用時
n	12	12	12	12
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	980 ± 575	316 ± 138	1500 ± 429	398 ± 239
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1120 ± 655	395 ± 203	1710 ± 497	489 ± 295
C _{max} (ng/mL)	203 ± 153	66 ± 38	306 ± 136	85 ± 53
t _{max} *(h)	1.0	1.0	2.0	1.0
t _{1/2} (h)	22.3 ± 5.21	26.2 ± 8.83	25.1 ± 4.18	29.9 ± 8.47

Source : [2101 試験-Appendix 4-Table 9], [2101 試験-Appendix 4-Table 10], [2101 試験-Appendix 4-Table 11], [2101 試験-Appendix 4-Table 12]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値

Table 2-21 高 Na 群及び低 Na 群における投与方法別のバルサルタンの PK パラメータ (2101 試験)

バルサルタンの PK パラメータ	高 Na 群		低 Na 群	
	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時
n	12	12	12	12
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20.1 ± 10.8	10.6 ± 4.1	17.4 ± 7.7	5.7 ± 2.7
AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	20.6 ± 10.8	11.0 ± 4.2	17.8 ± 7.8	6.0 ± 2.7
C _{max} (µg/mL)	3.1 ± 2.1	1.5 ± 0.8	2.4 ± 1.2	0.7 ± 0.3
t _{max} *(h)	2.0	2.0	3.0	2.0
t _{1/2} (h)	8.88 ± 4.08	7.25 ± 2.35	8.33 ± 3.84	5.57 ± 1.69

Source : [2101 試験-Appendix 4-Table 13], [2101 試験-Appendix 4-Table 14], [2101 試験-Appendix 4-Table 15], [2101 試験-Appendix 4-Table 16]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値

2) 薬力学的効果

a) PRA

高 Na 群及び低 Na 群のいずれも、アリスキレン単独投与の PRA は、投与後 1 時間以内にほぼ抑制されたが、バルサルタン単独投与では投与後 4 時間以内に上昇し、投与 24 及び 48 時間後ではプラセボ投与よりも高い値を示した。アリスキレン/バルサルタン併用投与において、PRA の上昇は認められず、投与後 1 時間以内にベースラインより低い値を示した。投与 12 時間後までにはベースライン値まで回復し、それ以降はプラセボと同様であった。

b) 血漿中 Ang I 及び Ang II 濃度

高 Na 群及び低 Na 群のいずれも、血漿中 Ang I 及び Ang II 濃度の推移は、PRA と同様であった。アリスキレン単独投与の血漿中 Ang I 及び Ang II 濃度は低い値を示し、投与 24 時間後もプラセボ投与よりも低い値を示した。一方、バルサルタン単独投与では明らかに上昇し、投与 48 時間後までプラセボ投与よりも高い値を示した。アリスキレン/バルサルタン併用投与において、血漿中 Ang I 及び Ang II 濃度の上昇はほとんど認められず、プラセボと同様の推移を示した。

c) 血漿中及び尿中アルドステロン濃度

血漿中及び尿中アルドステロンの濃度推移は、日内変動の推移と類似していた。血漿中アルドステロン濃度は、いずれもプラセボ投与に比べ減少した。尿中アルドステロン濃度は、血漿中アルドステロンと同様に推移し、いずれもプラセボ投与に比べ低い値を示した。アリスキレン単独投与及びアリスキレン/バルサルタン併用投与では、いずれもプラセボ投与に比べ、投与 24 時間後まで尿中へのアルドステロン排出を抑制した。一方、バルサルタン単独投与では、投与 12～18 時間以降、尿中へのアルドステロン排出を抑制しなかった。

d) 血漿中レニン濃度

血漿中レニン濃度は、高 Na 群及び低 Na 群のいずれも単独投与及び併用投与で投与 4 時間後まで上昇し、いずれの投与方法も 48 時間後まで同様に推移した。プラセボ投与では大きな変化はなかった。

e) その他のバイオマーカー

尿中 Na, K, 及びクレアチニン濃度は、いずれもプラセボ投与と同様の推移を示した。

(3) アムロジピン（投与量：300 mg [2218 試験]）

外国人健康被験者 25 名を対象に、アリスキレン及びアムロジピンを単独投与、又はアリスキレン及びアムロジピンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

アムロジピンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-22 に示す。アムロジピンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は増加した（ $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 29% 及び 18% 増加）。

アリスキレンがアムロジピンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-23 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、アムロジピン単独投与と比較して、アムロジピンの曝露量はほとんど変動しなかった（ $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 2% 減少）。

Table 2-22 アムロジピンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2218 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	アムロジピン 非併用時	アムロジピン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	19	18		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1810 ± 827	2470 ± 1430	1.29	(1.07~1.55)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	336 ± 179	448 ± 318	1.18	(0.83~1.69)
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	27.2 ± 14.2	33.6 ± 17.8	-	-
t _{max} ^{ss} *(h)	1.0	3.0	-	-

Source : [2218 試験-Appendix 4-Table 5], [2218 試験-Appendix 4-Table 6], [2218 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-23 アリスキレンがアムロジピンの薬物動態に及ぼす影響（2218 試験）

アムロジピンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	18		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	480 ± 128	466 ± 120	0.98	(0.92~1.05)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	24.5 ± 6.0	24.0 ± 6.2	0.98	(0.93~1.05)
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	15.7 ± 5.1	14.9 ± 4.2	-	-
t _{max} ^{ss} *(h)	8.0	8.0	-	-

Source : [2218 試験-Appendix 4-Table 7], [2218 試験-Appendix 4-Table 8], [2218 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(4) ヒドロクロロチアジド（投与量：300 mg [2228 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）を単独投与、又はアリスキレン及び HCTZ を併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

HCTZ がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-24 に示す。HCTZ を併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は減少した（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 7% 及び 22% 減少）。

アリスキレンが HCTZ の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-25 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、HCTZ 単独投与と比較して、HCTZ の曝露量は減少した（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 10% 及び 26% 減少）。

Table 2-24 HCTZ がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2228 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	HCTZ 非併用時	HCTZ 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	22		
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	2310 ± 934	2210 ± 1160	0.93	(0.83~1.05)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	425 ± 216	309 ± 150	0.78	(0.64~0.95)
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	35.0 ± 12.7	41.2 ± 19.5	-	-
t _{max} ^{ss} *(h)	2.2	1.5	-	-

Source : [2228 試験-Appendix 4-Table 5], [2228 試験-Appendix 4-Table 6], [2228 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-25 アリスキレンが HCTZ の薬物動態に及ぼす影響 (2228 試験)

HCTZ の PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	22		
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	1410 ± 316	1270 ± 297	0.90	(0.87~0.93)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	260 ± 86	187 ± 43	0.74	(0.69~0.79)
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	15.0 ± 6.11	20.0 ± 7.14	-	-
t _{max} ^{ss} *(h)	1.5	2.0	-	-

Source : [2228 試験-Appendix 4-Table 7], [2228 試験-Appendix 4-Table 8], [2228 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(5) 一硝酸イソソルビド (投与量 : 300 mg [2231 試験])

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及び一硝酸イソソルビド (5-ISMN) を単独投与、又はアリスキレン及び 5-ISMN を併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

5-ISMN がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-26 に示す。5-ISMN を併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 3% 増加及び 6% 減少)。

アリスキレンが 5-ISMN の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-27 に示す。アリスキレン併用投与したとき、5-ISMN 単独投与と比較して、5-ISMN の曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 12% 及び 6% 減少)。

Table 2-26 5-ISMN がアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2231 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	5-ISMN 非併用時	5-ISMN 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	18	18		
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1770 ± 879	1800 ± 848	1.03	(0.90~1.18)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	360 ± 253	333 ± 275	0.94	(0.69~1.29)
t _{max} ^{ss} *(h)	3.0	3.0	-	-

Source : [2231 試験-Appendix 4-Table 5], [2231 試験-Appendix 4-Table 6], [2231 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-27 アリスキレンが 5-ISMN の薬物動態に及ぼす影響 (2231 試験)

5-ISMN の PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用 時)	比の 90% 信頼区間
n	20	18		
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	4850 ± 721	4610 ± 1250	0.88	(0.71~1.10)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	412 ± 70.3	412 ± 123	0.94	(0.79~1.13)
t _{max} ^{ss} *(h)	4.0	3.0	-	-

Source : [2231 試験-Appendix 4-Table 7], [2231 試験-Appendix 4-Table 8], [2231 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(6) ラミプリル (投与量 : 300 mg [2221 試験])

外国人健康被験者 21 名を対象に、アリスキレン及びラミプリルを単独投与、又はアリスキレン及びラミプリルを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

ラミプリルがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-28 に示す。ラミプリルを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は増加した (AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 12% 及び 31% 増加)。

アリスキレンがラミプリルの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-29 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、ラミプリル単独投与と比較して、ラミプリルの AUC_{0-tau} は増加したものの C_{max}^{ss} は減少した (AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 22% 増加及び 6% 減少)。また、ラミプリルの C_{max}^{ss} はアリスキレンの併用により、ラミプリル単独投与と比べ、幾何平均値で 15% 減少したが、AUC_{0-tau} は単独投与及び併用投与で同等であった。

Table 2-28 ラミプリルがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2221 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	ラミプリル 非併用時	ラミプリル 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	17	17		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	1520 ± 613	1770 ± 864	1.12	(0.98～1.28)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	296 ± 167	382 ± 187	1.31	(1.06～1.62)
t _{max} ^{ss} *(h)	0.50	0.85	-	-

Source : [2221 試験-Appendix 4-Table 7], [2221 試験-Appendix 4-Table 8], [2221 試験-Appendix 6-Table 6.1.3]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-29 アリスキレンがラミプリル及びその活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響（2221 試験）

ラミプリルの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	17		
ラミプリル				
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	21.2 ± 9.74	25.8 ± 9.62	1.22	(1.11～1.34)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	23.9 ± 9.87	22.6 ± 9.72	0.94	(0.79～1.12)
t _{max} ^{ss} *(h)	0.50	0.50	-	-
ラミプリラト				
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	191 ± 42	192 ± 50	1.00	(0.95～1.07)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	34.1 ± 13.4	29.0 ± 12.7	0.85	(0.76～0.95)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	2.0	-	-

Source : [2221 試験-Appendix 4-Table 9], [2221 試験-Appendix 4-Table 10], [2221 試験-Appendix 4-Table 11], [2221 試験-Appendix 4-Table 12], [2221 試験-Appendix 6-Table 6.1.1], [2221 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(7) アテノロール（投与量：300 mg [2230 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びアテノロールを単独投与、又はアリスキレン及びアテノロールを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

アテノロールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-30 に示す。アテノロールを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 3% 減少及び 3% 増加）。

アリスキレンがアテノロールの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-31 に示す。アリスキレン併用投与したとき、アテノロール単独投与と比較して、アテノロールの曝露量はほとんど変動しなかった（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 9% 及び 4% 減少）。

Table 2-30 アテノロールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2230 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	アテノロール 非併用時	アテノロール 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	20		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	1480 ± 697	1500 ± 757	0.97	(0.82～1.14)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	304 ± 239	337 ± 270	1.03	(0.75～1.40)
t _{max} ^{ss} *(h)	3.0	2.0	-	-

Source : [2230 試験-Appendix 4-Table 7], [2230 試験-Appendix 4-Table 8], [2230 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-31 アリスキレンがアテノロールの薬物動態に及ぼす影響（2230 試験）

アテノロールの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	20		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	5350 ± 1610	5060 ± 1480	0.91	(0.85～0.98)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	590 ± 202	585 ± 198	0.96	(0.87～1.05)
t _{max} ^{ss} *(h)	3.0	3.0	-	-

Source : [2230 試験-Appendix 4-Table 5], [2230 試験-Appendix 4-Table 6], [2230 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(8) イルベサルタン（投与量：300 mg [2209 試験]）

腎機能障害患者（軽症 6 名，中等症 5 名）11 名，及び健康被験者 11 名の計 22 名を対象に，アリスキレンを単独投与，又はアリスキレン及びイルベサルタンを併用投与し，イルベサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

腎機能障害患者及び健康被験者において，イルベサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-32 に示す。軽症及び中等症腎機能障害患者にアリスキレン/イルベサルタンを併用投与したとき，アリスキレン単独投与に比べ曝露量は減少した（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は，それぞれ 7% 及び 33% 減少）。健康被験者においても，アリスキレン/イルベサルタンを併用投与したとき，アリスキレン単独投与に比べ曝露量は減少した（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は，それぞれ 18% 及び 27% 減少）。

また，腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン/イルベサルタンを反復経口投与したときのアリスキレンの PK パラメータ（AUC_{0-tau}，C_{max}^{ss}，及び C_{min}^{ss}）の幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）の統計解析結果を Table 2-33 に示す。腎機能障害患者の PK パラメータは単独投与と同様に健康被験者に比べ増加する傾向がみられた。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 2-32 腎機能障害患者及び健康被験者におけるイルベサルタンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2209 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	軽症**	中等症**	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 95% 信頼区間	p 値
n	6	5			
腎機能障害患者					
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2010 ± 1040	2410 ± 1530	0.93	(0.59～1.46)	0.747
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	249 ± 123	316 ± 297	0.67	(0.38～1.20)	0.175
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	37.7 ± 24.2	43.9 ± 19.4	1.12	(0.71～1.75)	0.615
t _{max} ^{ss*} (h)	4.0	0.85	-	-	-
健康被験者***					
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	945 ± 442	1050 ± 679	0.82	(0.52～1.29)	0.384
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	142 ± 123	226 ± 164	0.73	(0.41～1.29)	0.273
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	18.1 ± 7.2	17.1 ± 10.5	0.91	(0.58～1.43)	0.683
t _{max} ^{ss*} (h)	0.77	0.50	-	-	-

Source : [2209 試験-Appendix 4-Table 15], [2209 試験-Appendix 4-Table 16], [2209 試験-Appendix 4-Table 17], [2209 試験-Appendix 4-Table 18], [2209 試験-Appendix 4-Table 31], [2209 試験-Appendix 4-Table 32], [2209 試験-Appendix 6-Table 3.4], [2209 試験-Appendix 6-Table 3.5]

平均値 ± 標準偏差, * : 中央値, - : 該当なし

** : クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50～80 mL/min, 中等症 : 30～49 mL/min に分類

*** : クレアチニンクリアランスにより, 軽症及び中等症に分類した腎機能障害患者に対して, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類

Table 2-33 腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン/イルベサルタンを反復経口投与したときのアリスキレン PK パラメータの比とその 95%信頼区間（2209 試験）

PK パラメータ	幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康被験者)	比の 95% 信頼区間	p 値
軽症 + 中等症*			
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2.19	(1.40～3.43)	< 0.001
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	1.69	(0.95～3.00)	0.071
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	2.22	(1.42～3.49)	0.001

Source : [2209 試験-Appendix 6-Table 3.3]

* : クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50～80 mL/min, 中等症 : 30～49 mL/min に分類

2.2.4.1.2 糖尿病治療薬との薬物間相互作用

(1) ピオグリタゾン（投与量 : 300 mg [2222 試験]）

外国人健康被験者 30 名を対象に, アリスキレン及びピオグリタゾンを単独投与, 又はアリスキレン及びピオグリタゾンを併用投与し, 薬物間相互作用を検討した。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

ピオグリタゾンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-34に示す。ピオグリタゾンと併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 5% 及び 1% 増加)。

アリスキレンがピオグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-35に示す。アリスキレンと併用投与したとき、ピオグリタゾン単独投与と比較して、ピオグリタゾン及びその活性代謝物の曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} は、それぞれピオグリタゾンで 9% 減少及び 1% 増加、ケトピオグリタゾンで 1% 減少及び 2% 増加、ヒドロキシピオグリタゾンでいずれも 5% 減少)。

Table 2-34 **ピオグリタゾンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2222 試験)**

アリスキレンの PK パラメータ	ピオグリタゾン 非併用時	ピオグリタゾン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	29	29		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1410 ± 826	1450 ± 724	1.05	(0.98～1.13)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	267 ± 275	247 ± 195	1.01	(0.84～1.20)
t_{max}^{ss} *(h)	1.0	1.0	-	-

Source : [2222 試験-Appendix 4-Table 9], [2222 試験-Appendix 4-Table 10], [2222 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-35 **アリスキレンがピオグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響 (2222 試験)**

ピオグリタゾンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	30	29		
ピオグリタゾン				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	12100 ± 4140	11400 ± 4610	0.91	(0.82～0.99)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	1260 ± 355	1370 ± 620	1.01	(0.88～1.15)
t_{max}^{ss} *(h)	2.5	2.0	-	-
ケトピオグリタゾン				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	11000 ± 3240	11000 ± 3380	0.99	(0.93～1.06)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	560 ± 174	568 ± 176	1.02	(0.95～1.09)
t_{max}^{ss} *(h)	8.0	6.0	-	-
ヒドロキシピオグリタゾン				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	26300 ± 6690	24700 ± 5910	0.95	(0.90～1.00)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	1290 ± 315	1220 ± 286	0.95	(0.90～1.00)
t_{max}^{ss} *(h)	8.0	8.0	-	-

Source : [2222 試験-Appendix 4-Table 11], [2222 試験-Appendix 4-Table 12], [2222 試験-Appendix 4-Table 13], [2222 試験-Appendix 4-Table 14], [2222 試験-Appendix 4-Table 15], [2222 試験-Appendix 4-Table 16], [2222 試験-Appendix 6-Table 6.1.2], [2222 試験-Appendix 6-Table 6.1.3], [2222 試験-Appendix 6-Table 6.1.4]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

2.2.4.1.3 その他の薬剤との薬物間相互作用

(1) フェノフィブラート（投与量：300 mg [2233 試験]）

外国人健康被験者 21 名を対象に、アリスキレン及びフェノフィブラートを単独投与、又はアリスキレン及びフェノフィブラートを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

フェノフィブラートがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-36に示す。フェノフィブラートを併用投与したとき、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった（ AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} いずれも 5%増加）。

アリスキレンがフェノフィブラートの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-37に示す。アリスキレンを併用投与したとき、フェノフィブラート単独投与と比較して、フェノフィブラートの曝露量はほとんど変動しなかった（ AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 3%増加及び 5%減少）。

Table 2-36 フェノフィブラートがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2233 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	フェノフィブラート 非併用時	フェノフィブラート 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	17	17		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2320 ± 1060	2520 ± 1430	1.05	(0.96～1.16)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	483 ± 268	575 ± 475	1.05	(0.80～1.38)
t_{max}^{ss} *(h)	2.1	2.0	-	-

Source : [2233 試験-Appendix 4-Table 5], [2233 試験-Appendix 4-Table 6], [2233 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-37 アリスキレンがフェノフィブラートの薬物動態に及ぼす影響（2233 試験）

フェノフィブラートの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	17	17		
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	92.3 ± 26.0	98.0 ± 37.0	1.03	(0.94～1.13)
C_{max}^{ss} (µg/mL)	5.04 ± 1.48	4.88 ± 1.83	0.95	(0.85～1.06)
t_{max}^{ss} *(h)	4.0	6.0	-	-

Source : [2233 試験-Appendix 4-Table 7], [2233 試験-Appendix 4-Table 8], [2233 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(2) フロセミド（投与量：300 mg [2211 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びフロセミドを単独投与、又はアリスキレン及びフロセミドを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

フロセミドがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-38 に示す。フロセミドを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は減少した ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 7% 及び 20% 減少)。

アリスキレンがフロセミドの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-39 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、フロセミド単独投与と比較して、フロセミドの曝露量は減少した ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 28% 及び 49% 減少)。

Table 2-38 フロセミドがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2211 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	フロセミド 非併用時	フロセミド 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	21		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	1890 ± 874	1800 ± 907	0.93	(0.84~1.04)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	334 ± 166	295 ± 221	0.80	(0.65~0.97)
t_{max}^{ss} *(h)	1.0	1.0	-	-

Source : [2211 試験-Appendix 4-Table 8], [2211 試験-Appendix 4-Table 9], [2211 試験-Appendix 4-Table 12], [2211 試験-Appendix 4-Table 13], [2211 試験-Appendix 6-Table 3-1]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-39 アリスキレンがフロセミドの薬物動態に及ぼす影響 (2211 試験)

フロセミドの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	20		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	2030 ± 419	1510 ± 494	0.72	(0.64~0.81)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	906 ± 338	493 ± 258	0.51	(0.39~0.66)
t_{max}^{ss} *(h)	2.0	3.0	-	-

Source : [2211 試験-Appendix 4-Table 5], [2211 試験-Appendix 4-Table 6], [2211 試験-Appendix 4-Table 10], [2211 試験-Appendix 4-Table 11], [2211 試験-Appendix 6-Table 3-1]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(3) アセノクマロール (投与量 : 300 mg [2212 試験])

外国人健康被験者 18 名を対象に、アリスキレン及びアセノクマロールを併用投与し、アリスキレンがアセノクマロールの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は 6.9~9.3 ng/mL (中央値) であり、アリスキレンは定常状態に達していた。

アリスキレンがアセノクマロールの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-40 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、アセノクマロール単独投与と比較して、アセノクマロールの曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max} は S-アセノクマロールでそれぞれ 8% 及び 4% 増加, R-アセノクマロールでそれぞれ 19% 及び 9% 増加)。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

また、治験期間中、ほとんどの被験者で PTT 値及び PT-INR 値はアセノクマロール 10 mg 投与後 24～36 時間で最大値となった。アリスキレン併用時及びアセノクマロール単独投与時の PD パラメータの比は、比の 90%信頼区間 (0.80～1.25) の範囲内であり (Table 2-41), アセノクマロールの PTT 値及び PT-INR 値はアリスキレンの併用の影響をほとんど受けないと考えられた。

Table 2-40 アリスキレンがアセノクマロールの薬物動態に及ぼす影響 (2212 試験)

アセノクマロールの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	18	18		
<i>S</i> -アセノクマロール				
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2530 ± 885	2690 ± 823	1.08	(0.97～1.21)
C _{max} (ng/mL)	267 ± 66.6	272 ± 43.9	1.04	(0.94～1.15)
t _{max} *(h)	2.0	2.0	-	-
<i>R</i> -アセノクマロール				
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	169 ± 75	194 ± 71	1.19	(0.92～1.54)
C _{max} (ng/mL)	97.2 ± 30.9	106 ± 31.8	1.09	(0.88～1.34)
t _{max} *(h)	1.5	1.5	-	-

Source : [2212 試験-Appendix 4-Table 5], [2212 試験-Appendix 4-Table 6], [2212 試験-Appendix 4-Table 7], [2212 試験-Appendix 4-Table 8], [2212 試験-Appendix 6-Table 6.1.1], [2212 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]

AUC_{0-t} は AUC_{0-last} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-41 アリスキレン／アセノクマロールを併用投与及びアセノクマロールを単独投与したときのアセノクマロールの PD パラメータの比とその比の 90%信頼区間 (2212 試験)

PD パラメータ	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90%信頼区間
AUC _{PT}	1.01	(0.98～1.03)
PT _{max}	1.01	(0.97～1.05)
AUC _{PT-INR}	1.01	(0.99～1.03)
PT-INR _{max}	1.01	(0.98～1.05)

Source : [2212 試験-Appendix 6-Table 3-3]

(4) ワルファリン (投与量 : 150 mg [0019 試験])

外国人健康被験者 16 名を対象に、アリスキレン及びワルファリンを併用投与し、アリスキレンがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。本治験は、単盲検、プラセボ対照の反復投与試験として実施した。トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は 8.0～11.6 ng/mL (中央値) であり、アリスキレンは定常状態に達していた。アリスキレンを併用投与したとき、ワルファリン単独投与と比較して、ワルファリンの曝露量はほとんど変動しなかった (*S*-ワルファリンで AUC₀

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

t_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 4%増加及び 12%減少, *R*-ワルファリンで AUC_{0-last} は変動しなかったが, C_{max} は 11%減少)。

アリスキレン/ワルファリン併用投与時, 及びワルファリン単独投与時の PTT 値, 並びに PT-INR 値の比は, 比の 90%信頼区間 (0.80~1.25) の範囲内であり, ワルファリンの PTT 値及び PT-INR 値はアリスキレンの併用の影響をほとんど受けないと考えられた。

(5) アロプリノール (投与量 : 300 mg [2232 試験])

外国人健康被験者 21 名を対象に, アリスキレン及びアロプリノールを単独投与, 又はアリスキレン及びアロプリノールを併用投与し, 薬物間相互作用を検討した。

アロプリノールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-42 に示す。アロプリノールを併用投与したとき, アリスキレン単独投与と比較して, アリスキレンの AUC_{0-t} 及び C_{max} はほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} は 2%増加したが, C_{max} は変動せず)。アリスキレンがアロプリノール及びその活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-43 に示す。アリスキレンを併用投与したとき, アロプリノール単独投与と比較して, アロプリノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} は, ほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ 7%及び 12%減少)。また, 活性代謝物であるオキシプリノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} は, アロプリノール単独投与と比較して, ほとんど変動しなかった (AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ 12%及び 8%増加)。

Table 2-42 アロプリノールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2232 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	アロプリノール 非併用時	アロプリノール 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	20		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1880 ± 1030	1800 ± 730	1.02	(0.92~1.13)
C_{max} (ng/mL)	373 ± 371	318 ± 191	1.00	(0.79~1.27)
t_{max} *(h)	3.0	2.0	-	-

Source : [2232 試験-Appendix 4-Table 7], [2232 試験-Appendix 4-Table 8], [2232 試験-Appendix 6-Table 6.1.3]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-43 アリスキレンがアロプリノール及びその活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響（2232 試験）

アロプリノールの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	20		
アロプリノール				
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	5.11 ± 1.48	4.77 ± 1.43	0.93	(0.88～0.98)
C _{max} (μg/mL)	1.78 ± 0.723	1.50 ± 0.412	0.88	(0.78～1.00)
t _{max} *(h)	1.5	2.0	-	-
オキシプリノール				
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	187 ± 28.6	210 ± 29.3	1.12	(1.08～1.16)
C _{max} (μg/mL)	10.6 ± 1.51	11.5 ± 1.58	1.08	(1.04～1.13)
t _{max} *(h)	4.0	3.5	-	-

Source : [2232 試験-Appendix 4-Table 9], [2232 試験-Appendix 4-Table 10], [2232 試験-Appendix 4-Table 11], [2232 試験-Appendix 4-Table 12], [2232 試験-Appendix 6-Table 6.1.1], [2232 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

2.2.4.1.4 P-糖蛋白質及び CYP450 代謝に対して影響を及ぼす薬剤

(1) アトルバスタチン（投与量：300 mg [2234 試験]）

外国人健康被験者 21 名を対象に、アリスキレン及びアトルバスタチンを単独投与、又はアリスキレン及びアトルバスタチンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

アトルバスタチンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-44 に示す。アトルバスタチンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は増加した（AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 47% 及び 50% 増加）。

アリスキレンがアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-45 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、アトルバスタチン単独投与と比較して、アトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物（*o*-ヒドロキシアトルバスタチン、並びに *p*-ヒドロキシアトルバスタチン）の曝露量は減少した（AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 9～11% 及び 10～23% 減少）。

Table 2-44 アトルバスタチンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響 (2234 試験)

アリスキレンの PK パラメータ	アトルバスタチン 非併用時	アトルバスタチン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	20		
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2360 ± 919	3350 ± 1010	1.47	(1.29～1.67)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	448 ± 273	669 ± 339	1.50	(1.22～1.85)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	2.0	-	-

Source : [2234 試験-Appendix 4-Table 9], [2234 試験-Appendix 4-Table 10], [2234 試験-Appendix 6-Table 6.1.4]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-45 アリスキレンがアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の薬物動態に及ぼす影響 (2234 試験)

アトルバスタチンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	20		
アトルバスタチン				
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	166 ± 39	157 ± 64	0.91	(0.84～1.00)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	46.4 ± 20.1	39.3 ± 27.0	0.77	(0.67～0.88)
t _{max} ^{ss} *(h)	0.50	0.60	-	-
o-ヒドロキシ アトルバスタチン				
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	240 ± 53	219 ± 68	0.89	(0.82～0.98)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	43.1 ± 13.3	35.9 ± 20.3	0.78	(0.67～0.91)
t _{max} ^{ss} *(h)	1.5	1.0	-	-
p-ヒドロキシ アトルバスタチン				
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	39 ± 15	37 ± 17	0.91	(0.82～1.01)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	4.0 ± 1.9	3.8 ± 2.2	0.90	(0.75～1.08)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	4.0	-	-

Source : [2234 試験-Appendix 4-Table 11], [2234 試験-Appendix 4-Table 12], [2234 試験-Appendix 4-Table 13], [2234 試験-Appendix 4-Table 14], [2234 試験-Appendix 4-Table 15], [2234 試験-Appendix 4-Table 16], [2234 試験-Appendix 6-Table 6.1.1], [2234 試験-Appendix 6-Table 6.1.2], [2234 試験-Appendix 6-Table 6.1.3]

AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(2) ロバスタチン (投与量 : 150 mg [0022 試験])

外国人健康被験者 15 名を対象に、アリスキレン及びロバスタチンを単独投与、又はアリスキレン及びロバスタチンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

ロバスタチンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-last} 及び C_{max} はそれぞれ 2% 及び 5% 増加)。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

アリスキレンを併用投与したとき、ロバスタチン単独投与時と比較して、ロバスタチン（ラクトン体及びヒドロキシ酸）の曝露量はいずれもほとんど変動しなかった（ラクトン体：AUC_{0-last}及びC_{max}はそれぞれ8%増加及び9%減少、ヒドロキシ酸：AUC_{0-last}及びC_{max}はそれぞれ1%及び4%減少）。

(3) ケトコナゾール（投与量：300 mg [2334 試験]）

外国人健康被験者 21 名を対象に、アリスキレン単独投与、又はアリスキレン及びケトコナゾールを併用投与し、ケトコナゾールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ケトコナゾールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-46に示す。ケトコナゾールを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は増加した（AUC_{0-tau}及びC_{max}^{ss}は、それぞれ76%及び81%増加）。

Table 2-46 ケトコナゾールがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2334 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	ケトコナゾール 非併用時	ケトコナゾール 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	20		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2420 ± 1310	4320 ± 2300	1.76	(1.64～1.89)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	461 ± 352	786 ± 444	1.81	(1.57～2.09)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	1.0	-	-

Source : [2334 試験-Appendix 4-Table 3], [2334 試験-Appendix 4-Table 4], [2334 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(4) ジゴキシシン（投与量：300 mg [2214 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びジゴキシシンを単独投与、又はアリスキレン及びジゴキシシンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

ジゴキシシンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-47に示す。ジゴキシシンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった（AUC_{0-tau}及びC_{max}^{ss}はそれぞれ2%増加及び2%減少）。

アリスキレンがジゴキシシンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-48に示す。アリスキレン併用投与したとき、ジゴキシシン単独投与と比較して、ジゴキシシンの曝露量は減少した（AUC_{0-tau}及びC_{max}^{ss}はそれぞれ15%及び9%減少）。

Table 2-47 ジゴキシシンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2214 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	ジゴキシシン 非併用時	ジゴキシシン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	19		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	1670 ± 490	1660 ± 517	1.02	(0.93～1.13)

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

アリスキレンの PK パラメータ	ジゴキシン 非併用時	ジゴキシン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	19		
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	261 ± 95	260 ± 123	0.98	(0.80～1.19)
t _{max} ^{ss} *(h)	1.0	2.0	-	-

Source : [2214 試験-Appendix 4-Table 5], [2214 試験-Appendix 4-Table6], [2214 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-48 アリスキレンがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響 (2214 試験)

ジゴキシンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	20	19		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	15.7 ± 5.17	13.4 ± 4.41	0.85	(0.75～0.97)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	1.49 ± 0.45	1.37 ± 0.47	0.91	(0.84～0.99)
t _{max} ^{ss} *(h)	1.0	1.0	-	-

Source : [2214 試験-Appendix 4-Table 7], [2214 試験-Appendix 4-Table 8], [2214 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(5) メトホルミン (投与量 : 300 mg [2220 試験])

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びメトホルミンを単独投与、又はアリスキレン及びメトホルミンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

メトホルミンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-49 に示す。メトホルミンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は減少した (AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 27% 及び 29% 減少)。

アリスキレンがメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-50 に示す。アリスキレンを併用投与したとき、メトホルミン単独投与と比較して、メトホルミンの曝露量はほとんど変動しなかった (AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 12% 及び 11% 減少)。

Table 2-49 メトホルミンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2220 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	メトホルミン 非併用時	メトホルミン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	19	19		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	2280 ± 1400	1550 ± 705	0.73	(0.64～0.84)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	329 ± 228	210 ± 94.5	0.71	(0.56～0.89)
t _{max} ^{ss} *(h)	0.60	1.0	-	-

Source : [2220 試験-Appendix 4-Table 5], [2220 試験-Appendix 4-Table 6], [2220 試験-Appendix 6-Table 6.1.2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-50 アリスキレンがメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響（2220 試験）

メトホルミンの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	21	19		
AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	12500 ± 3220	11000 ± 2620	0.88	(0.80～0.96)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	1950 ± 532	1720 ± 378	0.89	(0.80～0.99)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	1.5	-	-

Source : [2220 試験-Appendix 4-Table 7], [2220 試験-Appendix 4-Table 8], [2220 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(6) セレコキシブ（投与量：300 mg [2235 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレン及びセレコキシブを単独投与、又はアリスキレン及びセレコキシブを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

セレコキシブがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-51に示す。セレコキシブを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量はほとんど変動しなかった（AUC_{0-tau} は 12%減少、C_{max}^{ss} は変動せず）。

アリスキレンがセレコキシブの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-52に示す。アリスキレン併用投与したとき、セレコキシブ単独投与と比較して、セレコキシブの曝露量はほとんど変動しなかった（AUC_{0-tau} は 5%減少、C_{max}^{ss} は 2%増加）。

Table 2-51 セレコキシブがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2235 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	セレコキシブ 非併用時	セレコキシブ 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	22		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	1480 ± 888	1270 ± 727	0.88	(0.77～1.00)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	242 ± 168	236 ± 183	1.00	(0.78～1.27)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.0	1.0	-	-

Source : [2235 試験-Appendix 4-Table 5], [2235 試験-Appendix 4-Table 6], [2235 試験-Appendix 6-Table 3-2]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

Table 2-52 アリスキレンがセレコキシブの薬物動態に及ぼす影響（2235 試験）

セレコキシブの PK パラメータ	アリスキレン 非併用時	アリスキレン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	22		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	6320 ± 2560	5970 ± 2150	0.95	(0.88～1.03)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	902 ± 326	921 ± 299	1.02	(0.88～1.18)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.5	3.0	-	-

Source : [2235 試験-Appendix 4-Table 7], [2235 試験-Appendix 4-Table 8], [2235 試験-Appendix 6-Table 3-1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(7) シメチジン（投与量：300 mg [2236 試験]）

外国人健康被験者 22 名を対象に、アリスキレンを単独投与、又はアリスキレン及びシメチジンを併用投与し、シメチジンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

シメチジンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-53 に示す。シメチジンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較して、アリスキレンの曝露量は増加した（AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 20% 及び 25% 増加）。

Table 2-53 シメチジンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2236 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	シメチジン 非併用時	シメチジン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
n	22	22		
AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	1820 ± 826	2170 ± 937	1.20	(1.07～1.34)
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	404 ± 308	489 ± 351	1.25	(0.98～1.59)
t _{max} ^{ss} *(h)	2.5	3.0	-	-

Source : [2236 試験-Appendix 4-Table 3], [2236 試験-Appendix 4-Table 4], [2236 試験-Appendix 6-Table 6.1.1]
 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし

(8) シクロスポリン（投与量：75 mg, [2106 試験]）

外国人健康被験者 14 名を対象に、アリスキレンを単独投与、又はアリスキレン及びシクロスポリンを併用投与し、薬物間相互作用を検討した。

シクロスポリンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響をTable 2-54に示す。シクロスポリンを併用投与したとき、アリスキレン単独投与と比較してアリスキレンの $AUC_{0-\infty}$ は 328%～399%（約 4.3～5 倍）、 $C_{\max}$ は 148%～149%（約 2.5 倍）増加した。また、アリスキレン単独投与と比較してアリスキレンの $t_{1/2}$ 及び $t_{\max}$ は遅延した。

Table 2-54 シクロスポリンがアリスキレンの薬物動態に及ぼす影響（2106 試験）

アリスキレンの PK パラメータ	シクロスポリン 非併用時	シクロスポリン 併用時	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)	比の 90% 信頼区間
シクロスポリン 200 mg				
n	14	13		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	175 ± 61.0 ^{a)}	764 ± 336	4.28	(3.52～5.21)
$C_{\max}$ (ng/mL)	52.6 ± 28.3	122 ± 60.7	2.49	(1.96～3.17)
$t_{1/2}$ (h)	25.5 ± 8.77	45.2 ± 10.2	-	-
$t_{\max}$ *(h)	0.50	1.5	-	-
シクロスポリン 600 mg				
n	14	8		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	175 ± 61.0 ^{a)}	838 ± 235	4.99	(3.95～6.30)
$C_{\max}$ (ng/mL)	52.6 ± 28.3	104 ± 18.1	2.48	(1.86～3.30)
$t_{1/2}$ (h)	25.5 ± 8.77	46.2 ± 11.3	-	-
$t_{\max}$ *(h)	0.50	2.0	-	-

Source : [2106 試験-Section 16.2-Table 4-6], [2106 試験-Section 16.2-Table 4-7], [2106 試験-Section 16.2-Table 4-8], [2106 試験-Table 14.2-1.1]

平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, -: 該当なし, a) : n=12

2.2.4.2 特別な試験**2.2.4.2.1 外国人健康被験者を対象とした消化管内濃度の検討（投与量：300 mg [2105 試験]）**

非臨床試験におけるアリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、高用量のアリスキレンを投与すると消化管毒性を生じることが示唆されたことから、外国人健康被験者 15 名を対象に、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した。定常状態に達したことを確認した後、便検体中、結腸粘膜生検検体中、及び血漿中におけるアリスキレン濃度を定量した。

便検体中の平均アリスキレン濃度は、1530 ± 1320 µg/g（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、結腸粘膜生検検体中アリスキレン濃度は 22.2 ± 15.6 µg/g であった。また、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は 24.9 ± 9.8 ng/mL であり、S 状結腸鏡検査時の血漿中アリスキレン濃度は 217 ± 204 ng/mL であった。便検体中及び結腸粘膜生検検体中アリスキレン濃度にはいずれも大きな個

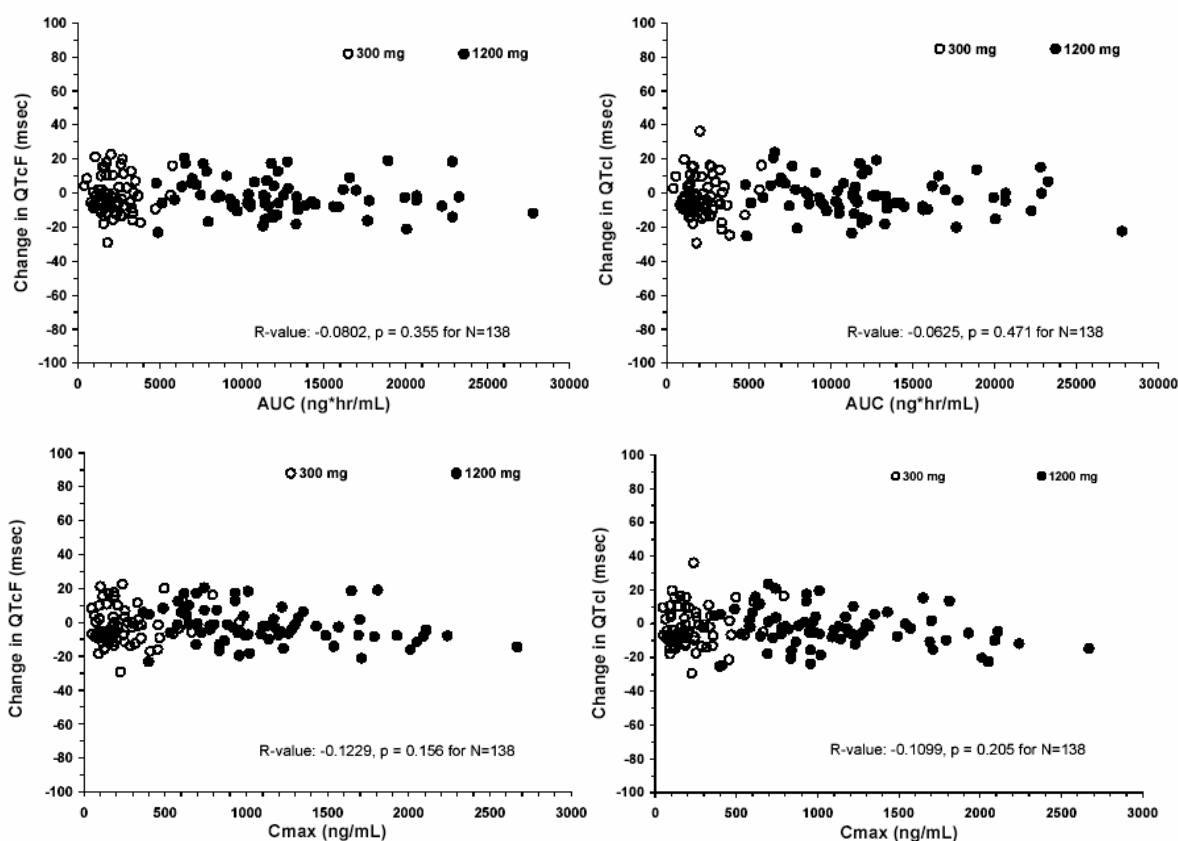
体間変動がみられたものの、結腸粘膜生検検体中及び生検時の採便検体中のアリスキレン濃度に高い相関が認められた ($n=7$, $r=0.934$, $p=0.002$, 相関検定)。

2.2.4.2.2 外国人健康被験者を対象とした腸管粘膜組織に対するアリスキレンの影響の検討（投与量：300 mg [2103 試験]）

外国人健康被験者 31 名を対象に、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときの大腸粘膜組織に対する影響を検討した。本治験は、二重盲検のプラセボ対照試験として実施した。盲腸、上行結腸、下行結腸、及び直腸粘膜組織を生検したとき、過形成、有糸分裂活性、炎症、粘膜構造の変化、並びに異形成などの組織病理学的な変化は認められなかった。また、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は、Day 15 からほぼ一定していた (12.3~17.6 ng/mL)。便検体中アリスキレン濃度の中央値は 2270 $\mu\text{g/g}$ 、結腸粘膜生検検体中の濃度の中央値は 38.8 $\mu\text{g/g}$ であり、便検体中アリスキレン濃度は結腸粘膜生検検体中に比べ約 40 倍高かった。

2.2.4.2.3 外国人健康被験者を対象とした心伝導及び心筋の再分極（QT 間隔）に対するアリスキレンの影響の検討（投与量：300 mg, 1200 mg [2208 試験]）

外国人健康被験者 315 名を対象に、心伝導及び心筋の再分極（QT 間隔）に対するアリスキレンの反復経口投与の影響を検討した。本治験は、二重盲検のプラセボ及び実薬（モキシフロキサシン）対照試験として実施した。アリスキレン 300 mg 及び 1200 mg を反復投与したとき、房室伝導時間（PR 間隔）及び心室興奮時間（QRS 間隔）に変化はみられず、心伝導に影響を及ぼさなかった。アリスキレン 300 mg 及び 1200 mg を 7 日間反復投与したときの PK パラメータ（AUC 及び C_{max} ）と t_{max} 時点の QT 間隔（QTcF 及び QTcI）との相関を Figure 2-16 に示す。QT 間隔は、AUC 及び C_{max} のいずれとも相関を示さなかった。

Figure 2-16 PK パラメータと QT 間隔 ($t_{\max}$) の相関 (2208 試験)

Source : [2208 試験-Figure 7-2]

上段左図 : AUC と QTcF の相関, 上段右図 : AUC と QTcI の相関

下段左図 : $C_{\max}$ と QTcF の相関, 下段右図 : $C_{\max}$ と QTcI の相関

3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理結果から推定された考察を以下に記載する。臨床薬理試験で得られた結果及び臨床試験から得られた有効性並びに安全性の結果を総合的に考察し、最終的な判断を [2.5 臨床に関する 概括評価] に記載した。

3.1 吸収

3.1.1 *in vitro* 試験

Caco-2 細胞単層膜を用いてアリスキレンの透過性を検討したところ、アリスキレンの透過率は MDR1 阻害剤である PSC833 及びシクロスポリン A の添加によって阻害された [2.6.5-15A 項], [2.6.5-15B 項]。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

絶対バイオアベイラビリティについては、[2.7.1-3.2 項]に記載した。ここでは簡潔に引用する。

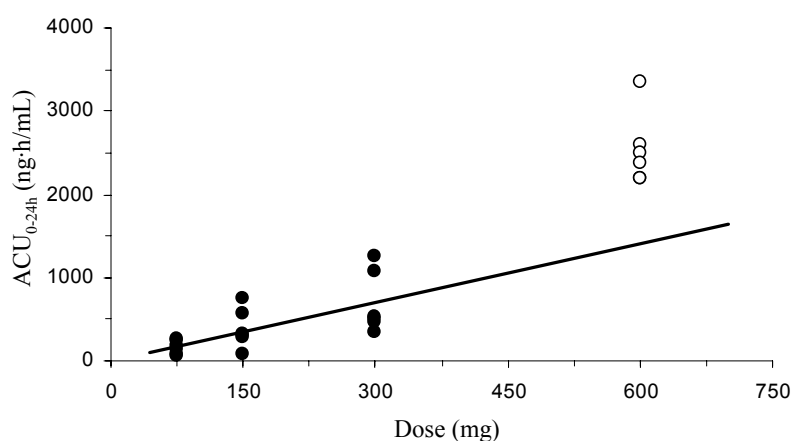
外国人健康男性被験者 9 名を対象に、アリスキレン 20 mg 静脈内投与と比較して、75 mg の Speedel カプセル及び内用液を投与したときの絶対バイオアベイラビリティを検討した。健康被験者にアリスキレンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ $2.6 \pm 0.8\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び $1.9 \pm 0.7\%$ であった。

3.1.2.2 線形性

日本人健康男性被験者を対象とした単回経口投与試験を、75～600 mg の投与量で実施した (2.2.1.1.1 項)。アリスキレンを単回経口投与したときの投与量と PK パラメータ (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) との関係それぞれ Figure 3-1 及び Figure 3-2 に示す。

75～300 mg までの用量範囲において、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} は用量にほぼ比例して増加した。しかし、600 mg を投与したとき、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} は用量比を超えて増加した。

Figure 3-1 日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの投与量と AUC_{0-24h} の関係 (1101 試験)



Source : [1101 試験-図 11.4 b-2]

● : 75～300 mg 投与群, ○ : 600 mg 投与群

線形回帰分析 (ng·h/mL), $n=24$, 75 mg から 300 mg の用量範囲

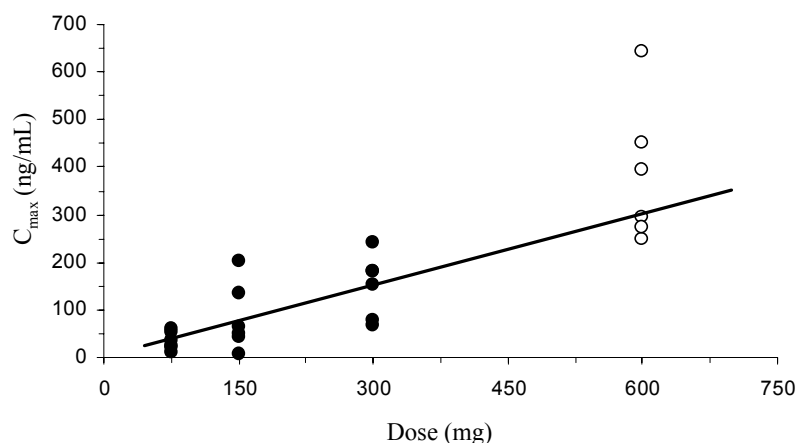
$AUC_{0-24h} = 2.3358 \times \text{dose} + 5.7833$

$R^2 = 0.4618$

傾き : $0.999 \sim 3.67$ (95%信頼区間), $p < 0.005$

切片 : $-259 \sim 271$ (95%信頼区間), $p = 0.964$

Figure 3-2 日本人健康男性被験者にアリスキレンを単回経口投与したときの投与量と $C_{\max}$ の関係 (1101 試験)



Source : [1101 試験-図 11.4 b-1]

● : 75~300 mg 投与群, ○ : 600 mg 投与群

線形回帰分析 (ng/mL), $n=24$, 75 mg から 300 mg の用量範囲

$C_{\max} = 0.5016 \times \text{dose} + 1.7708$

$R^2 = 0.4405$

傾き : 0.202~0.801 (95%信頼区間), $p < 0.005$

切片 : -57.7~61.2 (95%信頼区間), $p = 0.950$

3.1.2.3 累積性

外国在住の日本人健康男性被験者及び外国人健康男性被験者を対象とした反復経口投与試験 (投与量 300 mg, 2202 試験, 2.2.1.2.1 項) において, 血漿中薬物濃度の累積傾向について検討した。日本人及び白人の反復経口投与試験において, アリスキレンは投与後 5~7 日で定常状態に達し, 両人種ともに単回投与時と比べて約 2 倍の累積が認められた。また, 腎機能障害患者及び健康被験者の薬物動態を比較した臨床試験 (2209 試験, 2.2.3.1.3 項) においても, 腎機能障害患者及び健康被験者のいずれにも約 2 倍の累積が認められた。

3.2 分布

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において, [^{14}C]-標識アリスキレンの 10, 50, 250, 及び 500 ng/mL での血漿中の蛋白結合率は 49%~53%であり, 濃度依存性は認められなかった。ヒト血清中アリスキレンの非結合画分は約 37%であった。また, ヒト血液を用いた *in vitro* 試験において, [^{14}C]-標識アリスキレン 10~500 ng/mL (0.018~0.91 $\mu\text{mol/L}$) の血漿に対する血液の濃度比 (血液/血漿) は 25%~32%であり, 血球分布に濃度依存性は認められなかった [2.6.5-6 項]。

3.3 代謝

各種動物及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ -標識又は非標識のアリスキレンを静脈内又は経口投与した後の代謝物の検討から、アリスキレンの主代謝経路は、O-脱メチル化、O-脱アルキル化ないしはアルコール酸化など、フェノール部分及び側鎖の酸化と考えられた。血漿中には M1, M2 及び M3 が、尿中には M4 及び M4 のグルクロン酸抱合体である M6 が検出された。 $t_{\max}$ における M2 の割合は未変化体の 1%以下, M3 は未変化体の 1%~5%の範囲であった。また血漿中の未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 値は、放射能の約 81% ($\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ 値では約 86%) であった (2223 試験, 2.2.1.5.1 項)。

ヒトにおける主な推定代謝経路をFigure 3-3に、その他の推定代謝経路をFigure 3-4に示す。

血漿及び排泄物中に最も多くみられる構成成分は、検討したすべての動物種 (ヒトを含む) においてアリスキレン未変化体であった。

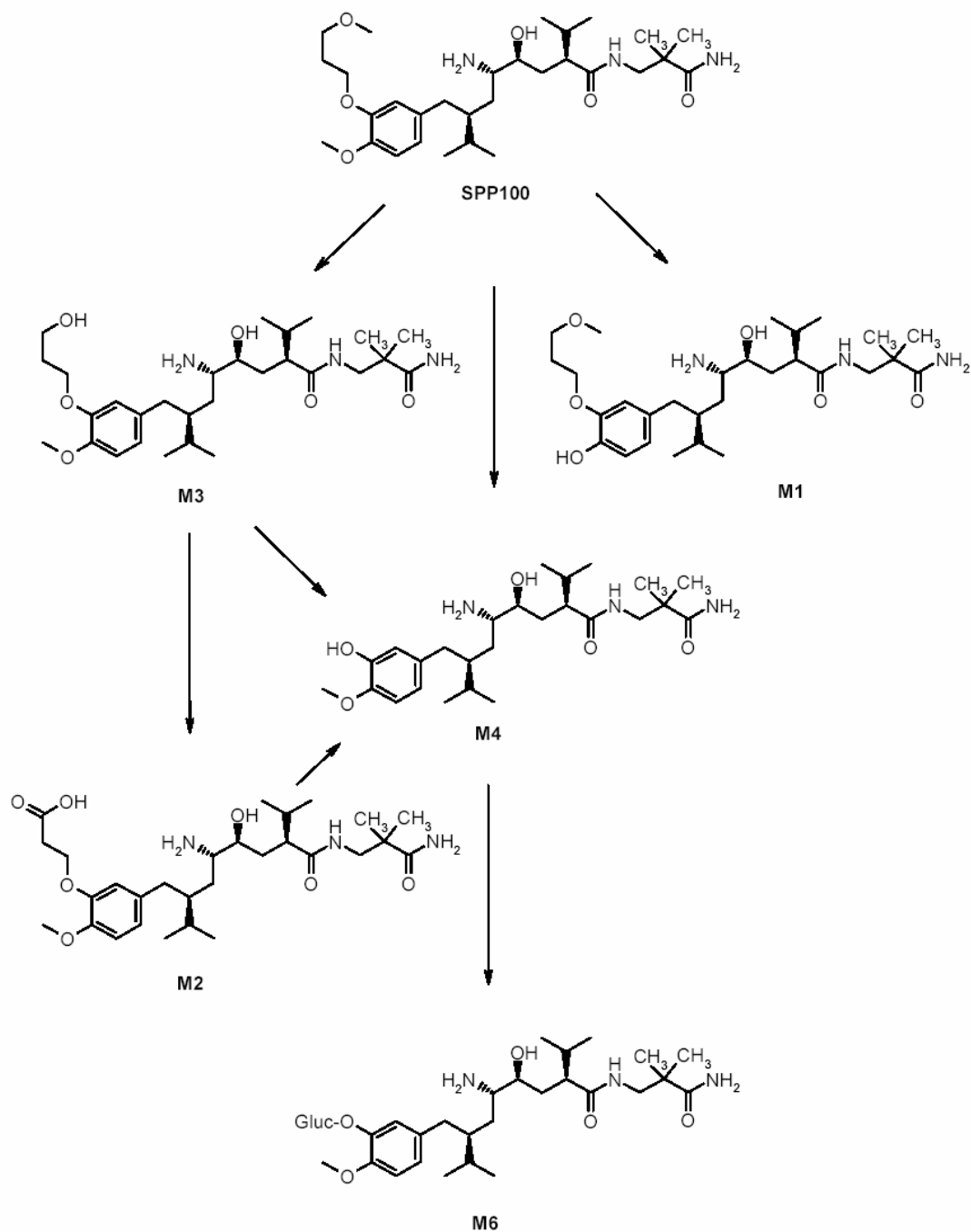
血漿中放射能及び未変化体の平均血漿中濃度推移は並行しており、その差は小さかったことから、アリスキレンを経口投与したときの代謝の程度は非常に小さく、吸収されたアリスキレンのうち、代謝されるのは少量であると考えられる。

投与後 0~24 時間の尿検体において、尿中未変化体は投与放射エネルギーの約 0.4%であった。尿中排泄が少ないことから正確な排泄量は求められなかったが、M3, M2, M4, 及び M6 などが検出され、M3 は投与放射エネルギーの 0.1%未満, 他の代謝物は投与放射エネルギーの 0.03%未満であった。

便中未変化体は投与放射エネルギーの約 78%であり、ほとんどは未吸収の未変化体であったと考えられた。M2 及び M3 は投与放射エネルギーの 0.7%~1.2%であり、M1 及びその他のピークは微量であった。未変化体のピークに近接して P62 (M12, M13 及び M14) が検出され、投与放射エネルギーの約 1%を占めた。M13 及び M14 (ピーク P62 の異性体) は、分子の中心部分に $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ に相当する構造が更に付加されたと推測された。N-アセチル化誘導体の M12, M13 及び M14 は、ヒトの血漿及び尿中には認められないことから、消化管内で生成されたと考えられる。

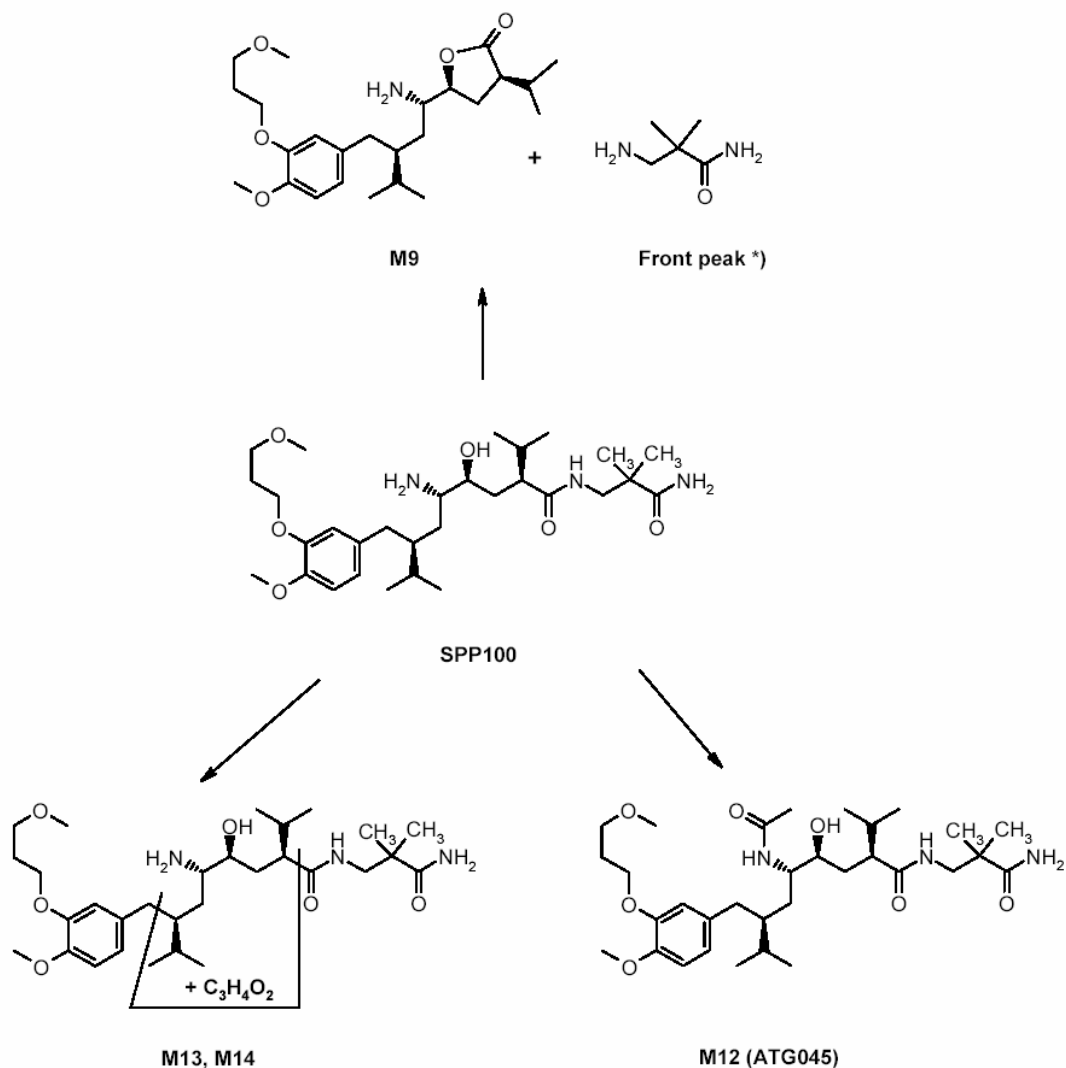
以上の結果、アリスキレンの主な代謝酵素は CYP3A4 であるが、アリスキレンを経口投与したときの代謝の程度は非常に小さいと考えられる。

Figure 3-3 ヒトにおける主な推定代謝経路



Source : [2223 試験-Figure 12-7]

Figure 3-4 その他の推定代謝経路



Source : [2223 試験-Figure 12-7]

*) : 未同定 (M10)

3.4 排泄

3.4.1 *in vitro* 試験

MDR1-ATPase は低濃度のアリスキレンによって活性化される (K_m 値=2 $\mu\text{mol/L}$) ことが示された [2.6.5-15C 項]。一方, MRP2-ATPase や MXR-ATPase については, アリスキレンによる活性化は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いた検討によって, アリスキレンの肝細胞への取り込みには, 受動拡散及び能動輸送が関与するが, 大部分は能動輸送によって取り込まれることが示された [2.6.5-15D 項]。能

動的取り込みの見かけの K_m 値は $34 \mu\text{mol/L}$ であった。アリスキレンの輸送は組換え型 hOATP1 を発現した卵母細胞において認められたが、見かけの K_m ($170 \mu\text{mol/L}$) はヒト肝細胞での値より 5 倍高く、アリスキレンの肝細胞への取り込みには hOATP 以外のトランスポーターも関与している可能性が示唆された。また、アリスキレンは hOCT1 のモデル基質である 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (MPP) の取り込みを見かけの K_i 値 $93 \mu\text{mol/L}$ で阻害したが、hOCT1 及び hOCT3 を安定的に発現した CHO 細胞を用いた試験 [2.6.5-15E 項] ではアリスキレンの取り込みは認められなかった。

以上の結果より、アリスキレンの輸送は主に MDR1 を介していることが示された。

3.4.2 *in vivo* 試験

日本人健康男性被験者を対象に、アリスキレン 75 mg～600 mg を単回経口投与したときの尿中排泄率を検討した。未変化体の投与量に対する尿中排泄率 (平均値) は 0.2%～0.6%であった (1101 試験, 2.2.1.1.1 項)

外国人健康男性被験者 4 名を対象に、 $[^{14}\text{C}]$ -標識アリスキレンを単回経口投与したときのアリスキレンのマスバランスを検討した。投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率 (平均値) は、尿中で投与放射エネルギーの約 0.6%、便中で約 91%、合計約 92%であった。便中の放射エネルギーのほとんどは未吸収の未変化体であり、便中に排泄された代謝物は投与量の約 1.4%であった (2223 試験, 2.2.1.5.1 項)。

外国人健康男性被験者 9 名を対象に、アリスキレンを静脈内投与したときの血漿クリアランスは $2.1 \pm 0.6 \text{ mL/min/kg}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) であり、肝クリアランスは $1.9 \pm 0.5 \text{ mL/min/kg}$ であった。アリスキレンを静脈内投与したときの腎クリアランスは $0.15 \pm 0.04 \text{ mL/min/kg}$ であり、投与量の 10%以下であった。血漿と血球の分布比が 0.715 であることから、血液クリアランスとしては約 12 L/h と算出され、肝血流量の 10%に相当した (0029 試験, 2.2.1.1.3 項)。

以上の成績から、アリスキレンの体内からの主要な消失経路は胆汁排泄であると考えられる。

3.5 薬物動態の個体間及び個体内変動

外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験 (2343 試験, 2.2.1.4 項) における PK パラメータの個体間及び個体内変動について評価した。また、日本人健康男性被験者を対象とした単回投与試験 (1101 試験, 2.2.1.1.1 項) 及び食事の影響試験 (1102 試験, 2.2.1.3.1 項), 日本人健康男性被験者及び外国人健康男性被験者を対象とした比較試験 (2202 試験, 2.2.1.2.1 項) の PK パラメータの個体間変動について評価した。いずれの試験においても個体間変動 (CV%) は大きく、健康被験者の AUC で 21%～71%, C_{max} で 39%～103%であった (Table 3-1)。また、外国人

健康被験者（2343 試験，[2.2.1.4 項](#)）において，個体内変動（CV%：34%～66%）は，個体間変動（CV%：54%～87%）と同様に大きかった（[Table 3-2](#)）。

日本人本態性高血圧患者を対象とした PK/PD 試験（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）の PK パラメータの個体間変動について評価した。健康被験者と同様に個体間変動（CV%）は大きく，本態性高血圧患者の AUC では 56%～105%， C_{max} では 74%～136%であった（[Table 3-3](#)）。

また， $[^{14}C]$ -標識アリスキレンを経口投与した試験（2223 試験，[2.2.1.5.1 項](#)）の結果，アリスキレンの代謝の程度は非常に小さいことから，経口投与したときのアリスキレンの代謝過程が個体間差に影響する可能性は低いと考えられる。

アリスキレンの血漿中濃度の個体内及び個体間変動が大きい要因としては，血漿中濃度推移が二峰性又は多峰性を示すこと，並びにアリスキレンの吸収及び排泄に関与するトランスポータの発現量とその活性の影響などが考えられる（[Sun, et al. 2006](#)）。

Table 3-1 健康被験者におけるアリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体間変動

試験番号	投与量 (mg)	投与条件	対象	変動係数 (CV%)	
				AUC	C _{max}
2343	150 mg FMI	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=105) *	54	76
	150 mg カプセル充填 MF	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=102) *	71	87
2202	300 mg カプセル充填 MF 素錠	空腹時, 単回投与 (Day 1)	外国人健康被験者 (n=19)	30	49
		空腹時, 反復投与 (Day 10)	外国人健康被験者 (n=19)	37	59
		空腹時, 単回投与 (Day 1)	日本人健康男性被験者 (n=19)	44	57
		空腹時, 反復投与 (Day 10)	日本人健康男性被験者 (n=19)	47	48
1102	150 mg FMI	空腹時, 単回投与 (Day 1)	日本人健康男性被験者 (n=33)	57	69
		食後, 単回投与 (Day 1)	日本人健康男性被験者 (n=34)	62	103
		空腹時, 反復投与 (Day 7)	日本人健康男性被験者 (n=33)	48	81
		食後, 反復投与 (Day 7)	日本人健康男性被験者 (n=34)	50	97
1101	75 mg カプセル充填 MF 素錠	空腹時, 単回投与	日本人健康男性被験者 (n=6)	57	55
	150 mg (75 mg × 2)	空腹時, 単回投与	日本人健康男性被験者 (n=6)	57	85
	300 mg (75 mg × 4)	空腹時, 単回投与	日本人健康男性被験者 (n=6)	53	45
	600 mg (75 mg × 8)	空腹時, 単回投与	日本人健康男性被験者 (n=6)	21	39

Source : [2343 試験], [2202 試験], [1101 試験], [1102 試験]

* : 被験者数 N=54

Table 3-2 健康被験者におけるアリスキレンの AUC 及び C_{max} の個体内変動

試験番号	製剤	投与条件	対象	変動係数 (CV%)	
				AUC _{0-t}	C _{max}
2343	150 mg FMI	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=54)	34	53
	150 mg カプセル充填 MF	空腹時, 単回投与	外国人健康被験者 (n=54)	39	66

Source : [2343 試験]

Table 3-3 日本人本態性高血圧患者におけるアリスキレン AUC 及び C_{max} の個体間変動

試験番号	投与量 (mg)	投与条件	対象	変動係数 (CV%)	
				AUC	C _{max}
1104	150 mg FMI	食後, 単回投与 (Day 1)	日本人本態性高血圧患者 (n=17)	88	125
		食後, 反復投与 (Day 28)	日本人本態性高血圧患者 (n=17)	60	74
	300 mg FMI	食後, 単回投与 (Day 1)	日本人本態性高血圧患者 (n=16)	105	136
		食後, 反復投与 (Day 28)	日本人本態性高血圧患者 (n=16)	56	105

Source : [1104 試験]

3.6 薬力学的効果

以下に、各 PD パラメータに対するアリスキレンの薬力学的効果を示す。

3.6.1 PRA

健康被験者に、アリスキレンを単回投与、又は反復投与したとき、PRA の阻害は投与後 1 時間以内に最大に達し、ベースライン（投与前）値よりも低い値を示した。日本人健康被験者にアリスキレンを単回経口投与したとき、150 mg、300 mg、及び 600 mg 投与群における PRA の中央値は、投与後 12～24 時間までベースラインよりも低い値を示し、最長 24 時間にわたりアリスキレンの阻害効果が継続した。一方、75 mg 投与群における PRA の中央値は、投与後 6 時間までベースラインよりも低い値を示した（1101 試験、2.2.1.1 項及び 1102 試験、2.2.1.3.1 項）。

本態性高血圧患者にアリスキレンを 4 週間反復経口投与したときの PRA の平均変化量（アリスキレンを投与したときの各投与時点のベースラインからの平均変化量）の推移を Figure 2-6 に示す。投与最終日（Day 28）における PRA の ΔAUE （測定時点ごとのベースラインを基準としたアリスキレン投与後の効果-時間曲線下面積）は、150 mg 投与群で 8.56 ± 9.69 ng/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、300 mg 投与群で 8.88 ± 4.88 ng/mL であった。また、PRA の AUE 及び E_{max} の最小二乗平均値（LSmean）は、アリスキレン 150 mg 投与群でそれぞれ 9.48 ng/mL 及び 0.54 ng·h/mL、アリスキレン 300 mg 投与群でそれぞれ 10.3 ng/mL 及び 0.49 ng·h/mL であり、両投与群間で類似していた（1104 試験、2.2.2.1.1 項）。

一方、バルサルタンを投与したとき PRA は上昇するが、アリスキレンを併用投与することによって、バルサルタンの単独投与時に観察された PRA の上昇は抑制された [2216 試験、2.2.4.1.1 項 (1)]。

3.6.2 血漿中 Ang I 濃度

健康被験者にアリスキレンを単回投与，又は反復投与したとき，血漿中 Ang I 濃度は速やかに減少し，ベースライン値よりも低い値を示した（1101 試験，[2.2.1.1.1 項](#)及び 1102 試験，[2.2.1.3.1 項](#)）。

本態性高血圧患者にアリスキレンを 4 週間反復経口投与したときの血漿中 Ang I 濃度の平均変化量の推移を[Figure 2-7](#)に示す。投与最終日（Day 28）における血漿中 Ang I 濃度の ΔAUE は，150 mg 投与群で 355 ± 370 pg·h/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），300 mg 投与群で 445 ± 361 pg·h/mL であった。また，Day 28 のトラフ時の平均血漿中 Ang I 濃度は，いずれの投与群においてもベースラインより低い値を示し，その後一日を通してベースラインより低い値を示した（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）。

3.6.3 血漿中 Ang II 濃度

健康被験者に，アリスキレンを単回投与したとき，血漿中 Ang II 濃度は減少する傾向を示した。高用量では投与 24 時間後においても減少が持続する傾向にあった（1101 試験，[2.2.1.1.1 項](#)）。

本態性高血圧患者にアリスキレンを 4 週間反復経口投与したときの血漿中 Ang II 濃度の平均変化量の推移を[Figure 2-8](#)に示す。投与開始日（Day 1）の血漿中 Ang II 濃度は，アリスキレン投与後から減少し，いずれの投与群においても一日を通してベースラインより低い値を示したが，投与最終日（Day 28）の血漿中 Ang II 濃度はほとんど変動しなかった。投与最終日における血漿中 Ang II 濃度の ΔAUE は，150 mg 投与群で 10.1 ± 35.9 pg·h/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），300 mg 投与群で 14.7 ± 41.5 pg·h/mL であった（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）。

3.6.4 アルドステロン

健康被験者に，アリスキレンを単回投与，又は反復投与したとき，血漿中アルドステロン濃度は減少する傾向を示した（1101 試験，[2.2.1.1.1 項](#)及び 1102 試験，[2.2.1.3.1 項](#)）。

本態性高血圧患者にアリスキレンを投与したときの血漿中アルドステロン濃度の平均変化量の推移を[Figure 2-9](#)に示す。投与開始日（Day 1）の血漿中アルドステロン濃度は，アリスキレン投与後から減少し，いずれの投与群においても一日を通してベースラインより低い値を示した。投与最終日（Day 28）において一時的にトラフ時の血漿中アルドステロン濃度より上昇したものの，一日を通してベースラインより低い値を維持していた。

投与最終日における血漿中アルドステロン濃度の ΔAUE は，150 mg 投与群で 133 ± 360 pg·h/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），300 mg 投与群で 227 ± 283 pg·h/mL であった。また，Day 28 のトラフ時の血漿中アルドステロン濃度（平均値）は，いずれの投与群においても，ベースラインより低い値を示した（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）。

3.6.5 血漿中レニン濃度

アリスキレンによる血漿中レニン濃度の増加は、RAS が遮断されたことによる正のフィードバックの代償的な増加であると考えられる。健康被験者及び本態性高血圧患者のいずれも、アリスキレンの投与により、血漿中レニン濃度を増加させた（1101 試験、[2.2.1.1 項](#)及び 1104 試験、[2.2.2.1.1 項](#)）。

また、アリスキレンにバルサルタンを併用投与すると、相加的に RAS を遮断し、各薬剤の単独投与時の濃度を超えて、血漿中レニン濃度が増加した [2216 試験、[2.2.4.1.1 項 \(1\)](#)]。

3.6.6 尿蛋白

早期又は顕性期の糖尿病性腎症を発症している外国人 2 型糖尿病患者に、アリスキレンを反復投与したとき、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) は有意に低下した ($p < 0.05$, Fisher の正確確率検定)。アリスキレン投与による抗蛋白尿作用と降圧効果の推移には乖離がみられ、UACR 及び投与 24 時間後の SBP のベースラインからの変化率 (%) との間に関連性は認められなかった (2242 試験、[2.2.2.1.3 項](#))。また、アリスキレンの投与により、尿中アルブミンの排泄量が減少することが示唆された。

3.6.7 薬力学的指標の評価

RAS は、血圧調節と体液・電解質のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしているシステムである。肝臓や脂肪細胞で作られたアンジオテンシノーゲンは、腎臓より分泌されるレニンにより切断され、Ang I となる。Ang I は不活性であるが、ACE により活性化された Ang II に変換される。Ang II は血管に存在する AT1 受容体を活性化することにより、血管収縮、副腎髄質皮質の刺激によるアルドステロンの生成・分泌、末梢ノルアドレナリン活性の増幅、血管平滑筋細胞の増殖、腎血流量の低下、中枢交換神経系の調節、水とナトリウムの再吸収促進による体液量増加などの作用を示す。

アリスキレンは、単回投与後及び定常状態において RAS を阻害する。アリスキレンの RAS の抑制効果は、PRA、血漿中 Ang I 濃度及び血漿中 Ang II 濃度、血漿中アルドステロン濃度、並びに血漿中レニン濃度に及ぼす影響から推察し、PD の指標として評価した (Nussberger, et al 2002, Wood, et al. 2003)。なお、アリスキレン存在下ではレニンの酵素活性が阻害されることから、従来の活性型レニン濃度測定法、又は総レニン濃度測定法により得られたレニン濃度は、すべて血漿中レニン濃度として記載した。

アリスキレンの薬力学的な有効性評価については、[\[2.7.3-3.4 項\]](#)に記載する。

3.7 薬物動態及び薬力学的効果の関係

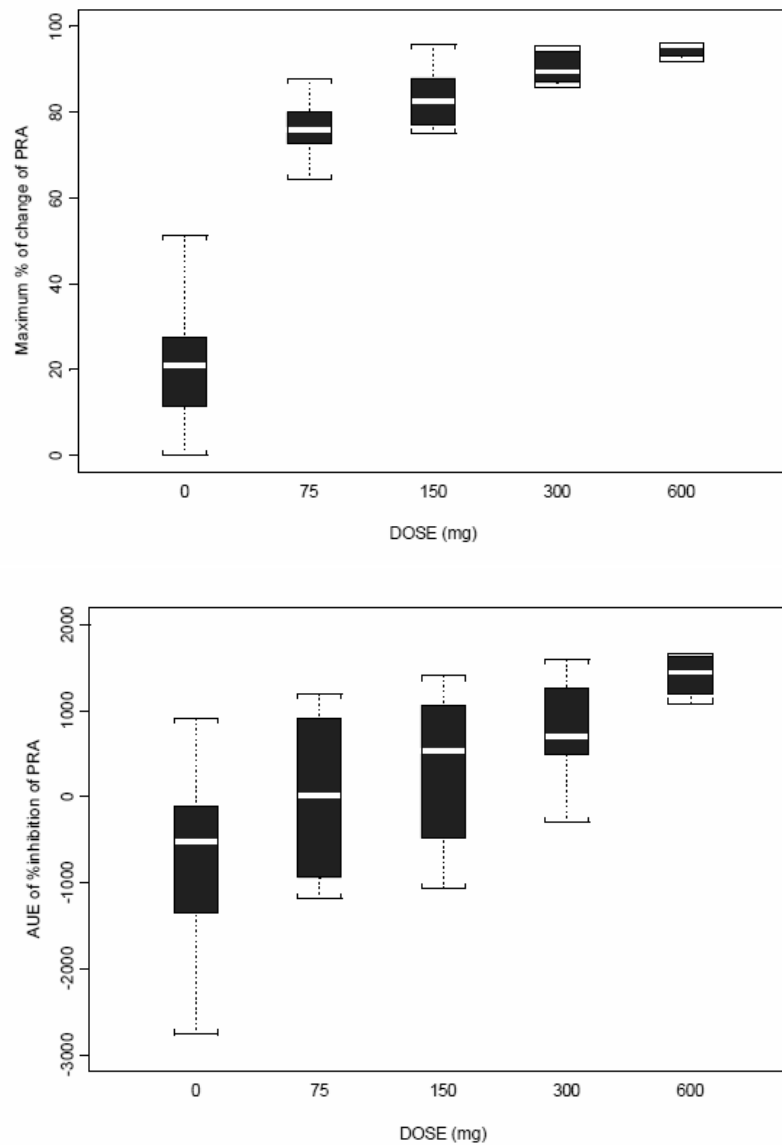
3.7.1 単回投与時におけるアリスキレンの薬物動態及び PRA との関係

日本人健康男性被験者 36 名を対象に、アリスキレン 75, 150, 300, 及び 600 mg を単回経口投与したとき、臨床用量の範囲（75～300 mg）で、アリスキレンの血漿中濃度は用量にほぼ比例して増加すると考えられた（Figure 2-1）。最小用量の 75 mg においても、投与 24 時間後の血漿中濃度は検出範囲内であった。また、未変化体の投与量に対する尿中排泄率は 0.2%～0.6%（中央値）であった（1101 試験, 2.2.1.1.1 項）。

PRA の投与前値（プラセボ投与群を含む）からの最大変化率、又は変化率の推移における AUE_{0-24h} と投与量との関係を Figure 3-5 に示す。単回経口投与時では、用量の増加に伴って PRA は低下した。

また、各被験者ごとの C_{max} と PRA の投与前（プラセボ投与群を含む）からの最大変化率との関連について、 E_{max} モデルにより探索的に検討した（Figure 3-6）。その結果、 C_{max} の IC_{50} 値は、 4.82 ± 2.10 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

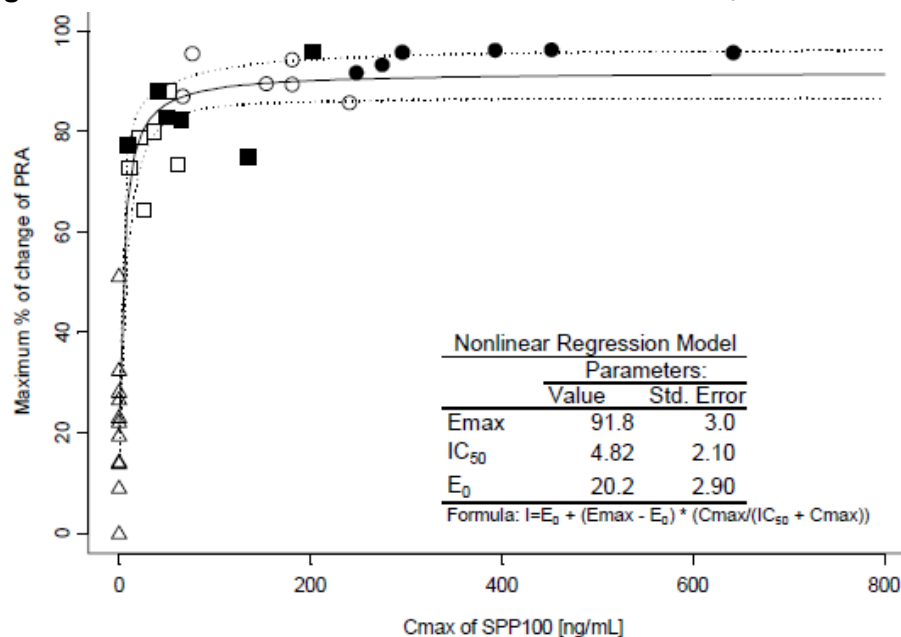
Figure 3-5 PRA の投与前値からの最大変化率, 又は変化率の推移における AUE_{0-24h} と投与量の関係 (1101 試験)



Source : [1101 試験-Figure 11.4 j-1, 1101 試験-Figure 11.4 j-2]

上図：最大変化率, 下図：変化率の推移における AUE_{0-24h}

実薬投与群：n=6, プラセボ投与群：n=12

Figure 3-6 PRA の投与前値からの最大変化率と C_{max} の関係 (1101 試験)

Source : [1101 試験-Figure 11.4 j-3]

n=24, プラセボ投与のみ n=12

Δ : プラセボ, □ : 75 mg, ■ : 150 mg, ○ : 300 mg, ● : 600 mg

3.7.2 反復投与時におけるアリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果の関係

外国在住の日本人健康男性被験者及び白人健康男性被験者を対象とした反復経口投与試験 (2202 試験, 2.2.1.2.1 項) について, 初回 (単回) 投与及び反復投与したときのアリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果について検討した。

日本人健康男性被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの PRA, 血漿中 Ang II 濃度, 血漿中アルドステロン濃度, 及び血漿中レニン濃度の推移を Figure 3-7～Figure 3-10 に示す。アリスキレンを単回投与及び反復投与したとき, いずれにおいても, PRA の低下, 及び血漿中 Ang II 濃度並びに血漿中アルドステロン濃度の減少が認められた。PRA は, アリスキレンを単回投与 (投与 1 日目) 及び反復投与 (投与 8 日目) したとき, 投与後 1 時間以内にほとんどの被験者で最大阻害率を示した。なお, アリスキレンの投与により, 血漿中レニン濃度の増加が認められた。

アリスキレンを単回投与及び反復投与したときの血漿中濃度及び薬力学的効果の関係を Figure 3-11 に示す。反復投与時の PRA の推移は平坦であり, 血漿中濃度が定常状態に達した後は, 持続的にレニン活性が阻害されることを示唆していた。また, 血漿中レニン濃度は, 単回投与時に比べて反復投与時に高い濃度で推移したが, これは RAS が持続的に遮断されたことによる正のフィードバックの代償的な増加を反映していると考えられる。

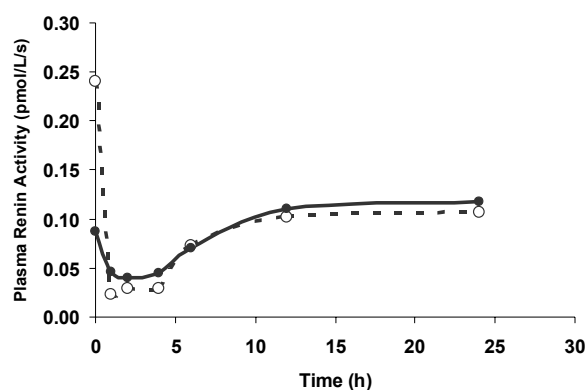
CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

また、本態性高血圧患者を対象とした国内臨床薬理試験（1104 試験、[2.2.2.1.1 項](#)）において、アリスキレン 150 mg を 4 週間反復経口投与したときの $AUC_{0-\text{tau}}^{\text{ss}}$ 及び $C_{\text{max}}^{\text{ss}}$ は、それぞれ $226 \pm 136 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び $22.9 \pm 17.0 \text{ ng/mL}$ であり、アリスキレン 300 mg 投与では $679 \pm 379 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 及び $91.8 \pm 96.6 \text{ ng/mL}$ であった。4 週間反復投与したときのトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は、150 mg 及び 300 mg で $6.98 \pm 4.76 \text{ ng/mL}$ 及び $18.9 \pm 10.5 \text{ ng/mL}$ であった。また、本態性高血圧患者を対象とした国内臨床試験（1301 試験、[2.2.2.2.1 項](#)）において、本態性高血圧患者にアリスキレン 150 mg を 8 週間反復投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度は、投与 4 週目及び 8 週目ではそれぞれ $8.35 \pm 10.4 \text{ ng/mL}$ 及び $8.71 \pm 10.7 \text{ ng/mL}$ であった。

以上の結果から、本態性高血圧患者を対象とした 1104 試験及び 1301 試験のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は、健康被験者を対象とした単回投与試験の PRA の IC_{50} 値（ $4.82 \pm 2.10 \text{ ng/mL}$ 、約 7.9 nM ）、並びに *in vitro* 試験におけるヒトレニンに対する IC_{50} 値（ 0.6 nM ）よりも高いことが示唆された。

本態性高血圧患者の 4 週間及び 8 週間の反復投与後のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が、単回投与試験の PRA の IC_{50} 値、並びに *in vitro* 試験におけるヒトレニンに対する IC_{50} 値を上回っていたことから、投与 24 時間後も持続的にレニン活性を阻害し、RAS の抑制による降圧効果が期待できると考えられる。

Figure 3-7 日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均 PRA の時間推移（2202 試験）

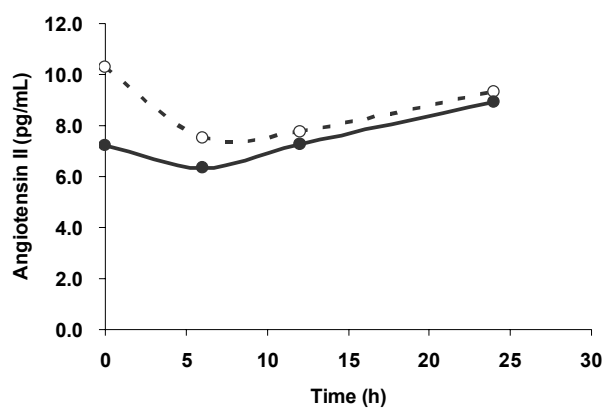


Source : [\[2202 試験\]](#)

PRA (pmol/L/s)

○ (点線) : 単回投与, ● (実線) : 反復投与

Figure 3-8 日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中 Ang II 濃度推移 (2202 試験)

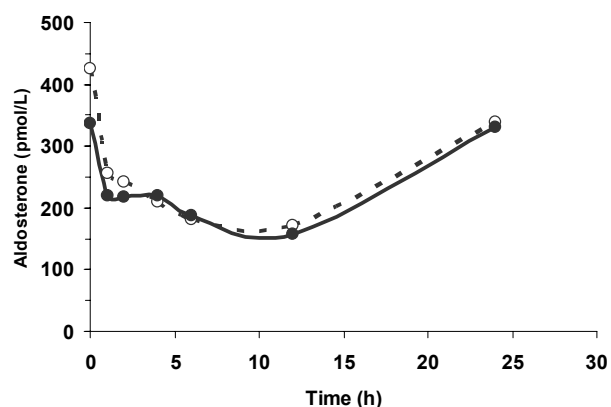


Source : [2202 試験]

血漿中 Ang II 濃度 (pg/mL)

○ (点線) : 単回投与, ● (実線) : 反復投与

Figure 3-9 日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中アルドステロン濃度推移 (2202 試験)

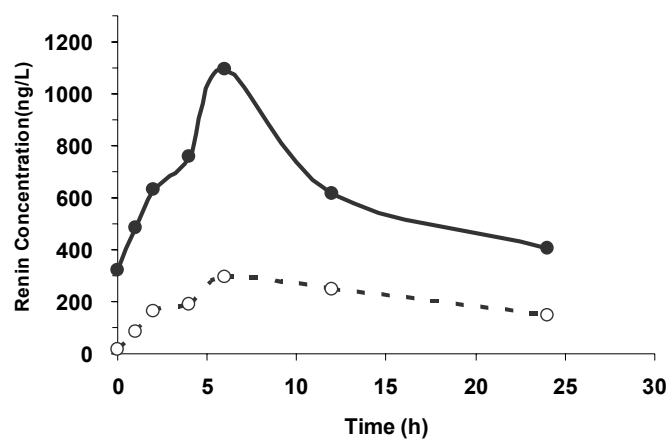


Source : [2202 試験]

血漿中アルドステロン濃度 (pmol/L)

○ (点線) : 単回投与, ● (実線) : 反復投与

Figure 3-10 日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの平均血漿中レニン濃度推移 (2202 試験)

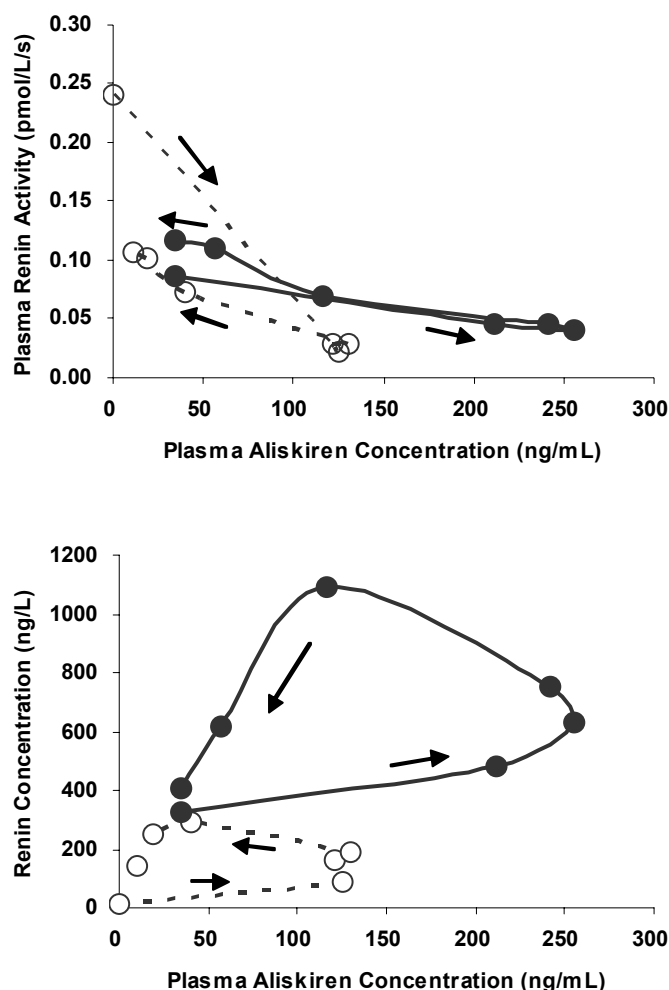


Source : [\[2202 試験\]](#)

血漿中レニン濃度 (ng/mL)

○ (点線) : 単回投与, ● (実線) : 反復投与

Figure 3-11 日本人健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与及び反復投与したときの血漿中アリスキレン濃度と薬力学的効果の関係（2202 試験）



Source : [2202 試験]

上図：PRAと血漿中濃度の関係，下図：血漿中レニン濃度と血漿中濃度の関係

○（点線）：単回投与，●（実線）：反復投与，→：推移を表す

3.7.3 アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果に及ぼす食事の影響

国内で日本人健康被験者を対象として，アリスキレン 150 mg を空腹時及び食後（食事開始後 30 分）に経口投与し，高炭水化物食の食事の影響を検討した（1102 試験，2.2.1.3.1 項）。アリスキレン 150 mg を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は，空腹時投与に比べ，初回（単回）投与（Day 1）では，それぞれ 69%及び 84%，反復投与（Day 7）ではそれぞれ 55%及び 75%減少した。 t_{max} は，アリスキレン投与前に食事を摂取することにより延長された。同様に，外国人健康被験者を対象として，アリスキレン 300 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し，高脂肪食の食事の

影響を検討した（2207 試験，[2.2.1.3.2 項](#)）。アリスキレン 300 mg を食後投与したとき，空腹時投与に比べ， AUC_{0-t} 及び C_{max} は，それぞれ 72% 及び 85% 減少した。 t_{max} は，アリスキレン投与前に食事を摂取することにより延長された。

以上の結果から，アリスキレンの薬物動態には，食事の規定（食後投与，及び空腹時投与）が影響することが示唆された。なお，アリスキレンの薬物動態が定常状態に達することにより，食事の規定の影響は小さくなると考えられる [[2.7.1-3.3 項](#)]。

また，1102 試験における PRA の最大阻害効果 (E_{max}) は，投与前値 (Day 1，又は Day 7) を 100% としたときの PRA 値の変化量 (%) から算出した。アリスキレンを初回投与したとき， E_{max} (中央値) として，食後投与で 52%，空腹時投与で 90% の阻害効果を示した。一方，アリスキレンを反復投与したとき， E_{max} (中央値) として，食後投与で 61%，空腹時投与で 77% の阻害効果を示した。PRA についても食事の規定の影響を受けるものの，初回 (単回) 投与と比べて，反復投与によりその影響は小さくなると考えられる。

日本人本態性高血圧患者を対象に，アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回 4 週間食後反復経口投与したとき，アリスキレンが RAS のパラメータに及ぼす影響，並びに RAS の PD パラメータが臥位血圧に及ぼす影響を検討した（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）。PRA 及び臥位血圧はベースラインよりも低い値を示し，食後のアリスキレン投与によっても血圧降下作用が得られることが示された。

以上の結果，アリスキレンを経口投与することにより，いずれの食事の規定でも RAS を抑制し，血圧を低下させると考えられる。

3.8 特別な集団における薬物動態及び薬力学の比較

アリスキレンの薬物動態の部分集団における特徴については，2 型糖尿病患者，高齢者，腎機能障害患者，及び肝機能障害患者における薬物動態並びに薬力学的効果について，外国で試験を実施した。

3.8.1 特別な患者集団と健康被験者との薬物動態及び薬力学の比較

3.8.1.1 本態性高血圧患者

日本人健康被験者にアリスキレン 150 mg を食後投与したときの初回投与 24 時間後の血漿中アリスキレン濃度は 2.15 ± 1.25 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様) であり，反復投与 7 日目 (投与最終日) の投与 24 時間後の血漿中アリスキレン濃度は 6.08 ± 3.21 ng/mL であった（1102 試験，[2.2.1.3.1 項](#)）。

一方，日本人本態性高血圧患者にアリスキレン 150 mg を食後投与したときの初回投与 24 時間後の血漿中アリスキレン濃度は 1.82 ± 1.18 ng/mL，反復投与 28 日目 (投与最終日) の投与 24 時間後の血漿中アリスキレン濃度は 6.98 ± 4.76 ng/mL であった（1104 試験，[2.2.2.1.1 項](#)）。

日本人健康被験者及び日本人本態性高血圧患者におけるトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は類似していた。

また、アリスキレンを投与した健康被験者及び本態性高血圧患者はともに PRA、血漿中 Ang I 濃度、並びに血圧はベースライン値より低下した。血漿中 Ang II 濃度及び血漿中アルドステロン濃度はベースラインから低下する傾向を示した。

本態性高血圧患者におけるアリスキレンの臨床効果については、[\[2.7.3-3.2 項\]](#)に記載した。

3.8.1.2 腎機能障害

外国人健康被験者及び腎機能障害患者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した (2209 試験, [2.2.3.1.3 項](#))。健康被験者及び腎機能障害患者における初回投与並びに反復投与のアリスキレンの曝露量 (AUC) の比較を [Figure 3-12](#) に示す。腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復投与したとき、 $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} の幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康被験者) は、それぞれ 1.21~2.05 及び 0.83~2.25 であった。

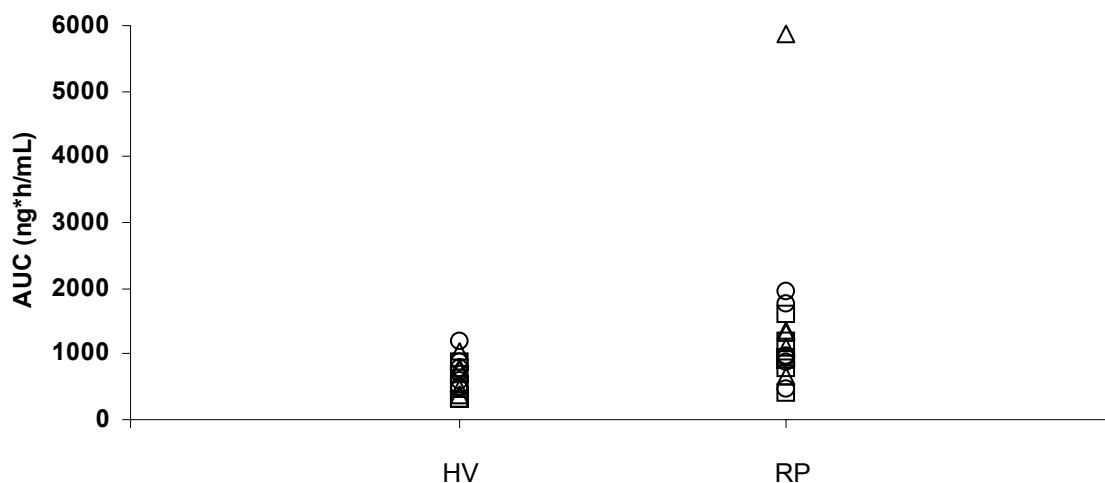
軽症~重症の腎機能障害患者にアリスキレン 300 mg を経口投与したとき、腎機能の低下に伴いアリスキレンの見かけのクリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CL_r) は低下していたが、 $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} と CL_{CR} との関連はみられなかった。

一方、腎機能障害を伴う日本人高血圧患者に 75 mg~300 mg の用量範囲で、アリスキレンを 8 週間反復経口投与したとき、クレアチニンクリアランスとトラフ時の血漿中アリスキレン濃度との関係から、クレアチニンクリアランス値の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた (1303 試験, [2.2.2.3.1 項](#))。

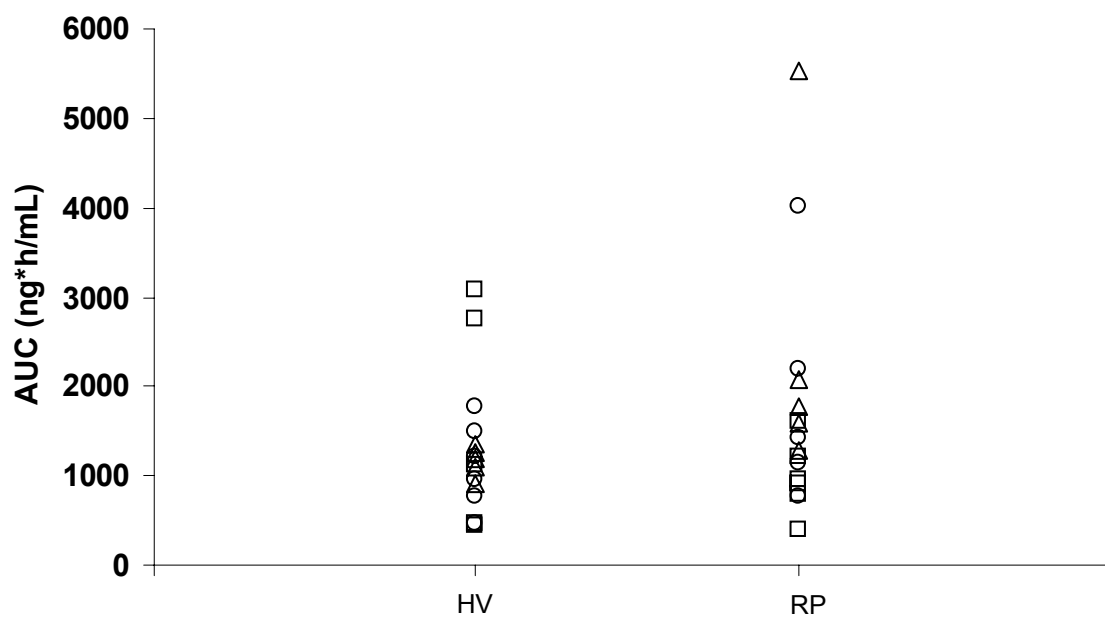
以上の結果により、クレアチニンクリアランス値の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられたものの、外国人健康被験者及び腎機能障害患者を対象にした試験において、曝露量 ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss}) と腎機能障害の重症度との関連がみられなかったことから、腎機能障害患者の投与量は用量調節の必要がないと考えられる。

Figure 3-12 健康被験者及び腎機能障害患者における初回投与並びに反復投与のアリス
キレンの曝露量 (AUC) の比較 (2209 試験)

初回投与



反復投与



Source : [2209 試験]

RP : 腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランスにより分類)

○ : 軽症 (50~80 mL/min) , Δ : 中等症 (30~49 mL/min) , □ : 重症 (< 30 mL/min)

HV : 健康被験者 (クレアチニンクリアランスにより, 軽症, 中等症及び重症に分類した腎機能障害患者に対し, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類)

3.8.1.3 肝機能障害

健康被験者及び慢性肝機能障害患者を対象に、アリスキレンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した（2210 試験, [2.2.3.1.2 項](#)）。健康被験者及び肝機能障害患者（軽症 + 中等症 + 重症）にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき、健康被験者と比べて肝機能障害患者の AUC_{0-t} 及び C_{max} は約 5% 及び約 19% 増加した。

以上のことから、健康被験者及び肝機能障害患者の薬物動態に差は認められず、肝機能障害患者の投与量は用量調節の必要がないと考えられる。

3.8.1.4 2 型糖尿病患者

2 型糖尿病患者にアリスキレン 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学的効果を検討し、健康被験者の薬物動態及び薬力学的効果と比較した（2229 試験, [2.2.2.1.2 項](#)）。2 型糖尿病患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を単回投与したとき、健康被験者と比べて 2 型糖尿病患者の AUC_{0-t} 及び C_{max} は約 15% 及び 14% 増加した。2 型糖尿病患者及び健康被験者のいずれのグループも、PRA 及び血清中アルドステロン濃度はベースラインから低下した。アリスキレン 300 mg を単回投与したとき、2 型糖尿病患者及び健康被験者において、血清中アルドステロン濃度の推移は類似していた。また、PRA のベースラインは健康被験者よりも糖尿病患者の方が高かったが、PRA の推移は 2 型糖尿病患者及び健康被験者間で類似していた。

早期又は顕性期の糖尿病性腎症を発症している 2 型糖尿病患者に、アリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの薬力学的効果及び降圧効果を検討した（2242 試験, [2.2.2.1.3 項](#)）。アリスキレンによるレニンの阻害効果の開始から消失までの間の血圧変化を測定した結果、アリスキレンは PRA を抑制するとともに、Ang I 及び Ang II の生成を有意に阻害し（ $p < 0.05$, Fisher の正確確率検定）、降圧効果を示した。

以上のことから、健康被験者及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学的効果に大きな差は認められず、2 型糖尿病患者において投与量の調節は必要がないと考えられる。

3.8.2 性差

外国 7 試験（[\[2208 試験\]](#), [\[2211 試験\]](#), [\[2214 試験\]](#), [\[2218 試験\]](#), [\[2220 試験\]](#), [\[2221 試験\]](#), 及び [\[2228 試験\]](#)）のデータを用い、外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに及ぼす性差について評価した（[Table 3-4](#)）。男性の AUC 及び C_{max} は、女性と比べてそれぞれ 24% 及び 30% 低い傾向がみられた（算術平均値）。また、 AUC 及び C_{max} の個体間変動は、男性でそれぞれ 46% 及び 57%, 女性でそれぞれ 48% 及び 59% であった。男性の平均体重は約 78.5 kg であり、女性の平均体重の約 66.0 kg よりも有意に重く、曝露量の違いには体重差も考えられた（ $p < 0.001$, t 検定）。

以上のことから、性別による AUC 及び $C_{\max}$ の変動は個体間変動の範囲内であり、性別による投与量の調節は必要ないと考えられる。

Table 3-4 外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに関する性差（併合データ）

性別	男性	女性
n	107	78
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1780 ± 816 (46%)	2330 ± 1120 (48%)
$C_{\max}$ (ng/mL)	253 ± 145 (57%)	368 ± 218 (59%)
BW (kg)	78.5 ± 10.4	66.0 ± 9.05*

平均値 ± 標準偏差 (CV%) , * : n=77

3.8.3 高齢者

外国人健康被験者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する年齢の影響を検討した（2217 試験, 2.2.3.1.1 項）。高血圧の患者集団を考慮し、高齢者（65 歳以上）には 75 歳以上の被験者を約 50%含めた。AUC_{0-inf} 及び $C_{\max}$ について、65～74 歳の高齢者/非高齢者の比はそれぞれ 1.6 及び 1.2、75 歳以上の後期高齢者/非高齢者の比はそれぞれ 1.6 及び 1.4 であった（算術平均値）。 $t_{1/2}$ について、非高齢者及び高齢者間で一定の傾向は認められなかった。 $t_{\max}$ の中央値はいずれのグループでもほぼ同じであった。以上のことから、高齢者において、65～74 歳及び 75 歳以上のグループ間に、PK パラメータの差は認められなかった。

また、アリスキレンの AUC_{0-inf} 及び $C_{\max}$ の幾何平均値の比（高齢者/非高齢者）を統計解析した結果、高齢者（65 歳以上）にアリスキレンを単回投与したとき、非高齢者（18～45 歳）と比較して、AUC_{0-inf} 及び $C_{\max}$ はそれぞれ 57% 及び 28% 増加した（幾何平均値）。

本剤の個体間変動は大きい（3.5 項）ことから、年齢による AUC_{0-inf} 及び $C_{\max}$ の変動は個体間変動の範囲内であり、高齢者において投与量の調節は必要ないと考えられる。

3.8.4 小児

アリスキレンの薬物動態は、18 歳未満の小児では検討されていない。

3.8.5 民族的要因

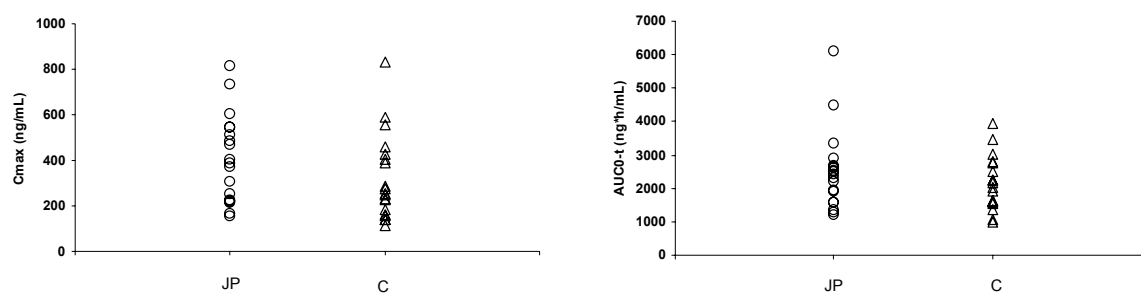
3.8.5.1 日本人と白人の比較

日本人及び白人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの個々の被験者における PK パラメータの比較を Figure 3-13 に、トラフ時の血漿アリスキレン濃度推移を Figure 3-14 に示す。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

最小血漿中アリスキレン濃度 (C_{min}) は、日本人及び白人でそれぞれ 34.4 ± 13.9 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び 33.0 ± 13.1 ng/mL であり, 大きな差は認められなかった。日本人に比べて白人が約 20%低い傾向を示したものの, 本剤の個体間変動は大きい (3.5 項) ことから, アリスキレンを反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-t}) の変動は, 個体間変動の範囲内と考えられた。また, 体重を除く内因性の民族的要因は, 本剤の薬物動態及びレニン活性の阻害効果にほとんど影響しないと考えられる (2202 試験, 2.2.1.2.1 項)。

Figure 3-13 日本人及び白人被験者にアリスキレンを反復経口投与したときの個々の被験者における PK パラメータの比較 (2202 試験)

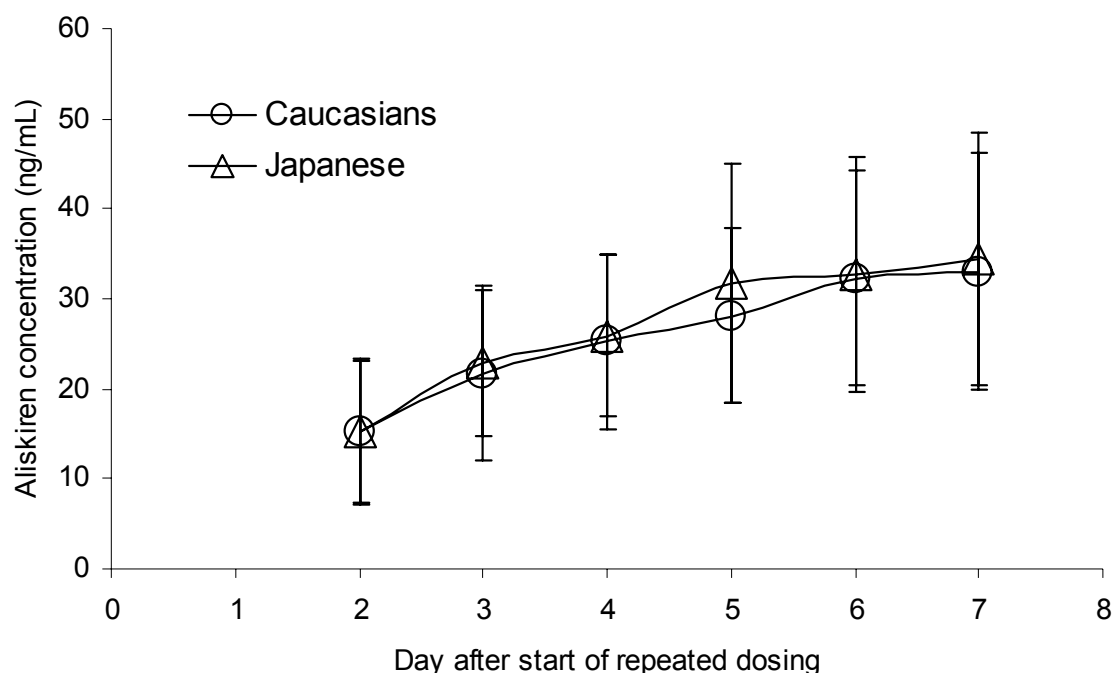


Source : [2202 試験]

左図 : C_{max} (ng/mL), 右図 : AUC_{0-t} (ng·h/mL)

JP : 日本人, C : 白人

Figure 3-14 日本人及び白人被験者にアリスキレンを反復経口投与したときのトラフ時の血漿中アリスキレン濃度推移（2202 試験）



Source : [2202 試験]

血漿中アリスキレン濃度 (ng/mL)

3.8.5.2 人種間の比較

外国 7 試験（[2208 試験], [2211 試験], [2214 試験], [2218 試験], [2220 試験], [2221 試験], 及び [2228 試験]）のデータを用い, 外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに及ぼす人種の影響について評価した。アリスキレンを反復投与したときの薬物動態に, 人種間で大きな差は認められなかった。

Table 3-5 外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復経口投与したときの PK パラメータに関する人種間の比較（併合データ）

人種		白人	黒人	東洋人	その他
PK パラメータ	n	69	47	5	64
AUC _{0-t} (ng·h/mL)		1890 ± 926	2250 ± 1230	1660 ± 480	1990 ± 876
C _{max} (ng/mL)		268 ± 181	289 ± 179	250 ± 106	351 ± 198

平均値 ± 標準偏差

3.9 薬物間相互作用（アリスキレンが他の薬物に及ぼす影響及び他の薬物がアリスキレンに及ぼす影響）

3.9.1.1 *in vitro* 試験

アリスキレンによるヒト CYP450 の阻害をヒト肝ミクロソームを用いて検討した [2.6.5-12A 項], [2.6.5-12B 項]。アリスキレンの推定 IC₅₀ 値は CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP2E1 に対して 200 µmol/L を超え, CYP3A4/5 に対しては基質によって異なっていた（ミダゾラムの水酸化及びテストステロンの水酸化に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 251 µmol/L 及び 71 µmol/L）。アリスキレンの最高臨床用量である 300 mg を反復経口投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}^{ss}) は 2 µmol/L (1220 ng/mL) 未満であった (Table 6-1)。

臨床用量での血漿中濃度及び *in vitro* での阻害試験の結果から, アリスキレンが併用薬に対し CYP450 を介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

3.9.1.2 *in vivo* 試験

アリスキレンと併用される可能性のある薬剤, 及びトランスポータ並びに CYP450 に影響を及ぼす薬剤を対象に, 21 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験 (25 試験) を実施した。

イルベサルタン, フロセミド, ジゴキシシン, ラミプリル, HCTZ, アテノロール, セレコキシブ, フェノフィブラート, ピオグリタゾン, アロプリノール及び一硝酸イソソルビド (isosorbide-5-mononitrate), ロバスタチンとの併用では, アリスキレンの薬物動態に大きな影響は認められなかった [2209 試験 (2.2.4.1.1 (8) 項), 2211 試験 (2.2.4.1.3 (2) 項), 2214 試験 (2.2.4.1.4 (4) 項), 2221 試験 (2.2.4.1.1 (6) 項), 2228 試験 (2.2.4.1.1 (4) 項), 2230 試験 (2.2.4.1.1 (7) 項), 2233 試験 (2.2.4.1.3 (1) 項), 2235 試験 (2.2.4.1.4 (6) 項), 2222 試験 (2.2.4.1.2 (1) 項), 2231 試験 (2.2.4.1.1 (5) 項), 2232 試験 (2.2.4.1.3 (5) 項), 及び 0022 試験 (2.2.4.1.4 (2) 項)]。

アリスキレンを併用投与しても, ジゴキシシン, バルサルタン, アムロジピン, メトホルミン, ラミプリル又はその活性代謝物 (ラミプリラト), ヒドロクロロチアジド, ピオグリタゾン及びその活性代謝物 (ケトピオグリタゾン及びヒドロキシピオグリタゾン), アテノロール, セレコキシブ, 一硝酸イソソルビド, フェノフィブラート及びアロプリノールの薬物動態に大きな影響は認められなかった [2214 試験 (2.2.4.1.4 (4) 項), 2216 試験 (2.2.4.1.1 (1) 項), 2218 試験 (2.2.4.1.1 (3) 項), 2220 試験 (2.2.4.1.4 (5) 項), 2221 試験 (2.2.4.1.1 (6) 項), 2222 試験 (2.2.4.1.2 (1) 項), 2228 試験 (2.2.4.1.1 (4) 項), 2230 試験 (2.2.4.1.1 (7) 項), 2233 試験 (2.2.4.1.3 (1) 項), 2235 試験 (2.2.4.1.4 (6) 項), 2231 試験 (2.2.4.1.1 (5) 項) 及び 2232 試験 (2.2.4.1.3 (5) 項)]。

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

アリスキレンを併用投与しても、アセノクマロール及びワルファリンの曝露量、及び PTT 並びに INR により評価した薬力学効果に影響は認められなかった [2212 試験 (2.2.4.1.3 (3) 項) 及び 0019 試験 (2.2.4.1.3 (4) 項)]。

MRP2 の基質であるバルサルタンと併用した試験において、アリスキレンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 26%及び 28%減少し、バルサルタンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 14%及び 12%減少した (2216 試験, 2.2.4.1.1 (1) 項)。

同様に、hOATP8 及び hOATP2B1 の基質であるジゴキシン (2214 試験, 2.2.4.1.4 (4) 項) 及び hOCT1 の基質であるアテノロール (2230 試験, 2.2.4.1.1 (7) 項) との薬物間相互作用はほとんど認められなかった。hOCT1 及び hOCT2 の基質であるメトホルミンを併用投与したときには、アリスキレンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} がそれぞれ 27%及び 29%減少した (2220 試験, 2.2.4.1.4 (5) 項)。hOCT1 及び hOCT3 の基質であるとともに hOAT3 に対する阻害剤であるシメチジンを併用投与したときには、アリスキレンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} がそれぞれ 20%及び 25%増加した (2236 試験, 2.2.4.1.4 (7) 項)。

また、アムロジピンを併用投与したときには、アリスキレンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} がそれぞれ 29%及び 18%増加した (2218 試験, 2.2.4.1.1 (3) 項)。

アリスキレンとアトルバスタチンを併用投与しても、アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態に大きな変化はみられなかったが、アリスキレンの AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} がそれぞれ 47%及び 50%増加した (2234 試験, 2.2.4.1.4 (1) 項)。

以上の薬物間相互作用の検討において、バルサルタン、アムロジピン、メトホルミン、及びアトルバスタチンをそれぞれ併用したとき、単独投与と比較してアリスキレンの曝露量 (AUC) が $\pm 20\%$ 以上変動した。しかしながら、アリスキレンの薬物動態の個体間変動が大きいことから、これらの薬剤との併用による薬物動態の変動は治療上は特に大きな影響はないものと考えられる。また、アリスキレンの主な代謝酵素は CYP3A4 であると推定されるが、ジゴキシン及びアムロジピンの結果から、本剤を経口投与したときの代謝の程度は非常に小さいと考えられ、アリスキレンが併用薬に対し CYP450 を介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

一方、アリスキレンとフロセミドを併用投与したとき、アリスキレンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 7%及び 20%減少し、フロセミドの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 28%及び 49%減少した (2211 試験, 2.2.4.1.3 (2) 項)。このため、アリスキレンの投与を開始する際には、フロセミドの効果をモニタリングし、必要に応じて用量を調節することが推奨される。

更にケトコナゾールを併用すると、アリスキレンの曝露量は約 1.8 倍に増加した ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} はそれぞれ 76%及び 81%増加) (2334 試験, 2.2.4.1.4 (3) 項)。また、シクロスポリン 200 mg を併用すると、アリスキレンの $AUC_{0-\inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 4.3 倍及び約 2.5 倍に増加 ($AUC_{0-\inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 328%及び 149%増加) し、シクロスポリン 600 mg の併用投与では、アリスキレンの $AUC_{0-\inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 5 倍及び約 2.5 倍に増加 (AUC 及び C_{max} はそれぞれ 399%及び 148%増加) した (2106 試験, 2.2.4.1.4 (8) 項)。

したがって、アリスキレンと MRP2 及び BCRP の基質、又は阻害剤との薬物間相互作用は軽度であるものの、MDR1 の強力な阻害剤との薬物間相互作用が認められることから、ケトコナゾール又はシクロスポリンを併用投与する際には注意が必要であると考えられる。

3.10 安全性

3.10.1.1 臨床薬理試験における安全性評価

臨床薬理試験における安全性の国内外で実施した健康被験者又は患者を対象とした臨床薬理試験及び生物製剤学試験の安全性データの詳細は [2.7.6 個々の試験のまとめ] 及び各試験報告書に示し、治験薬の曝露状況及び重篤な有害事象の結果のみ [2.7.4-2.1.3 項] に示した。

国内で実施した臨床薬理試験のうち、本態性高血圧患者を対象とした 1104 試験の結果については、有害事象及び副作用を [2.7.4-2.1.1.3 項] に示した。

なお、国内臨床試験（[1101 試験]、[1102 試験]、[1104 試験]）及び特殊な患者集団の試験（[2209 試験]、[2210 試験]、[2229 試験]、[2242 試験]、[2217 試験]）において、死亡、又は治験薬に関連した重篤な有害事象は報告されていない。

3.10.1.2 動物及びヒトとの全身曝露量の比較

毒性試験の無毒性量におけるアリスキレンの曝露量は、300 mg を投与したヒトにおける曝露量とほぼ同等、若しくはそれを下回るものであった（[2.6.6-9 項-Table 9-3]）。

コモンマーモセットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、一般状態不良のため殺処分した 20 及び 50 mg/kg/日群の各 1 例の雌の腎臓において、皮質尿細管の拡張及び変性／再生性変化がみられた。この変化は、アリスキレンの薬理作用による血圧及び腎血流量の低下に伴う腎濾過量の低下に関連したものであり、ACE 阻害剤及び ARB で既知の腎機能への影響と考えられた。50 mg/kg 群の曝露量は 300 mg を投与したヒトの曝露量を上回るものであり（最大 46 倍）、同群の生存例において尿細管の組織学的変化は認められなかった。正常血圧のコモンマーモセットで認められた腎臓の組織学的変化が、高血圧患者における臨床用量で発現する可能性は低いものと考えられる。

また、マウス及びラットを用いたがん原性試験では、829 mg/kg/日以上群で下部消化管の炎症性・増殖性変化が認められた。ラットを用いたがん原性試験の無毒性量（276 mg/kg/日）における便検体中薬物濃度及び消化管粘膜中濃度を 300 mg を投与した外国健康被験者の濃度 [2105 試験] と比較すると、便検体中薬物濃度で 7～11 倍、粘膜中薬物濃度で 6 倍の差が認められた（[2.6.6-Table 9-1]、[2.6.6-Table 9-2]）。摘出結腸標本を用いた *in vitro* 試験の結果、ラット結腸組織はヒト結腸組織と比較してアリスキレンの局所刺激性に対する感受性が高いことが示唆され [2.6.6-8.1.2 項]、真の安全域はさらに広いものと推察された。さらに、ヒトの便検体中薬物濃度

と比較して最大 12 倍の便検体中薬物濃度が認められたコモンマーマウスを用いた 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験の最高投与量群においても、アリスキレン投与に関連した消化管の組織学的変化は認められなかった。

健康被験者を対象に、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与したときの結腸粘膜の生検検体における上皮過形成の発現について、プラセボを対照薬として評価した [2103 試験]。アリスキレン 300 mg 1 日 1 回 8 週間投与したとき、盲腸、上行結腸、下行結腸、及び直腸の粘膜生検検体では過形成がみられなかった。いずれの被験者も治験薬投与後の大腸内視鏡検査の結果は正常であり、下痢と組織病理学的変化との関連はないと考えられる。

4 特別な試験

4.1 QTc への影響

外国人健康被験者 315 名を対象に、QTc 間隔への影響を詳細に検討した [2208 試験]。

陽性対照であるモキシフロキサシン群の Day 7 の QTcF (Fridericia 式から算出した補正值) 及び QTcI (QT 間隔と脈拍回帰データから算出した補正值) 間隔は、プラセボ群と比べて延長した。一方、アリスキレン 300 mg 群、1200 mg 群の QTcF 及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量は、アリスキレン 1200 mg 群の投与 23 時間後以外は、いずれの時点も、プラセボ群との間に有意な差はみられなかった。なお、アリスキレン 1200 mg 群の投与 23 時間後における QTcF 及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量はプラセボと比べて大きく、投与群間の差 [アリスキレン群-プラセボ群 (比の 90%信頼区間)] はそれぞれ 5.2 (2.2~8.1) msec 及び 5.0 (2.0~8.1) msec であった。アリスキレン 300 mg に比べ 1200 mg では C_{max} が 4.5 倍、AUC が 5.8 倍高かったが、PK パラメータ (AUC 及び C_{max}) と t_{max} 時点の QT 間隔 (QTcF 及び QTcI) との相関はみられなかった。

以上の結果から、アリスキレン 300 mg 及び 1200 mg を反復投与したとき、PR 及び QRS 間隔に変化はみられず、心伝導に影響を及ぼさないと考えられた。

4.2 腸管粘膜への影響

アリスキレンの非臨床試験では、アリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、高用量のアリスキレンを投与すると消化管毒性を生じることが示唆されたことから、ラットを用いたがん原性試験の無毒性量 (276 mg/kg/日) における便検体中薬物濃度及び消化管粘膜中濃度を 300 mg を投与した外国健康被験者の濃度 [2105 試験] と比較した。便検体中薬物濃度で約 7~11 倍、粘膜中薬物濃度で約 6 倍の差が認められた ([2.6.6-Table 9-1], [2.6.6-Table 9-2])。

また、外国人健康被験者 31 名を対象に、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときの大腸粘膜組織に対する影響を検討した [2103 試験]。盲腸、上行結腸、下行結腸、及び

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

直腸粘膜組織を生検したとき、過形成、有糸分裂活性、炎症、粘膜構造の変化、並びに異形成などの組織病理学的な変化は認められなかった。

いずれの被験者も、治験薬投与後の大腸内視鏡検査の結果は正常であり、組織病理学的変化との関連はないと考えられる。

4.3 免疫原性

該当なし

4.4 臨床微生物学

該当なし

5 参考文献

Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al (2002) Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. Hypertension; 39:e1-8. (available upon request)

Sun H, Frassetto L, Benet LZ (2006) Effects of renal failure on drug transport and metabolism. Pharmacol Ther; 109:1-11. (available upon request)

[[Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al \(2003\)](#)] Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun; 308:698-705. [CTD 4.2.1.1-12]

6 付 録

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)							幾何平均値の比 ^{e)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/ mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/ mL)	AUC _{0-tau} (ng·h/ mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
1102 (国内)	食事の 影響	非盲検 無作為化 2 期 クロスオ ーバー 反復投与	日本人 健康被験者 34/33 (男:34) 28.3 (6.59)	アリスキレン錠 150 mg 初回 (Day 1) 空腹時 (食前 30 分)	218 (153)	242 (164)	NC	83.5 (51.2)	2.71 (1.42)	0.40	823 (402)	0.16 (0.12,0.22)	0.31 (0.25,0.37)	5.3.1.1- 1
				アリスキレン錠 150 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 空腹時 (食前 30 分)	1100 (469)	1250 (519)	589 (281) ^{d)}	122 (86.1)	11.5 (5.34)	0.40	332 (171)	0.25 (0.19,0.34)	0.45 (0.39,0.51)	
				アリスキレン錠 150 mg 初回 (Day 1) 食後 (食事開始 30 分後)	70.2 (59.7)	114 (129) ^{c)}	NC	19.3 (34.9)	2.15 (1.25)	2.0	2350 (1260) ^{e)}	-	-	
				アリスキレン錠 150 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 食後 (食事開始 30 分後)	509 (316)	586 (355)	243 (206)	37.0 (46.6)	6.08 (3.21)	1.0	819 (383)	-	-	

a) C_{trough} : 投与後 24 時間b) t_{max} : 中央値

c) n=29

d) n=32

e) 食後投与/空腹時投与

- : 該当なし, NC : 算出せず, * : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						幾何平均値の比 (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2207 (外国)	食事の 影響	非盲検 無作為化 2 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 32/30 (男:16/女:16) 28.8 (6.38)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 空腹時	2320 (1170)	2440 (1190)	453 (309)	2.0	54 (14)	151 (65.9)	0.15 ^{d)} (0.11,0.20)	0.28 ^{d)} (0.24,0.34)	5.3.1.1-2
				アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 食後 (食後 30 分)	707 (434)	767 (464)	92.4 (95.2)	3.0	46 (15)	577 (378)	-	-	
0026 (外国)	食事の 影響 相対 BA	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 18/18 (男:18) 29 (7.8)	Speedel FC 錠 150 mg 空腹時	474 ^{g)} (243)	535 (258)	84.2 (55.5)	0.50	31.3 (8.22)	NC	0.186 ^{d),f)} (0.136,0.253)	0.350 ^{d),f),g)} (0.283,0.433)	5.3.1.1-3
				Speedel FC 錠 150 mg 食後 (食後 5~20 分)	159 ^{g)} (55.5)	201 (85.6)	15.7 (11.5)	1.5	34.3 (11.8)	NC	-	-	
				Speedel カプセル 150 mg 空腹時	689 ^{g)} (305)	766 (330)	169 (110)	0.50	29.3 (10.3)	NC	0.491 ^{e),f)} (0.361,0.669)	0.678 ^{e),f),g)} (0.549,0.838)	

a) t_{max} : 中央値

b) n=32

c) n=31

d) 食後投与/ 空腹時投与

e) Speedel FC 錠/Speedel カプセル

f) LSmean の比

g) AUC_{0-t} は AUC_{0-last} を示す

- : 該当なし, NC : 算出せず, * : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の中央値 (範囲)	投与方法 (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						添付 資料 番号
					AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	Vd _β (L/kg)	F (%)	
0029 (外国)	絶対 BA	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 9/9 (男:9) 24.0 (22.0～33.0)	アリスキレン粉末 (内用液) 75 mg 経口投与 空腹時	158 (53.7)	15.1 (7.9)	1.0	25.8 (12.6)	4.6 (2.4)	1.9 (0.7)	5.3.1.1-4
				Speedel カプセル 75 mg 経口投与 空腹時	225 (102)	27.7 (12.7)	1.0	24.7 (7.1)	4.6 (2.1)	2.6 (0.8)	
				アリスキレン粉末 (注射剤) 20 mg 静脈内投与 空腹時	2320 (612)	2090 (715)	0.30	23.7 (7.6)	4.1 (1.4)	100	

a) t_{max} : 中央値

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2343 (外国)	BE	非盲検 無作為化 4 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 54/48 投与順 A ^{e)} (男:24,女:6) 29.1 (6.31)	アリスキレン FMI 150 mg ^{b)} 空腹時	655 (351)	720 (389)	120 (91.1)	1.0	0.79 (0.69,0.89)	0.87 (0.81,0.95)	5.3.1.2-1
			投与順 B ^{f)} (男:17,女:11) 29.8 (7.34)	アリスキレン カプセル充填 MF 150 mg ^{c)} 空腹時	598 (425)	664 (468)	98.2 (85.5)	1.5	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) n=105

c) n=102

d) カプセル充填 MF/FMI

e) 投与順 A : 錠/カプセル/錠/カプセル

f) 投与順 B : カプセル/錠/カプセル/錠

- : 該当なし, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) (年齢の平均値 の範囲)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)							添付 資料 番号
					AUC _{0-t} ^{b)} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} /F (L/h)	
1101 (国内)	PK PD 安全性	単盲検 無作為化 並行群間 プラセボ 対照 用量漸増 単回投与	日本人 健康被験者 24/36 (男:36) (21.7～27.3)	アリスキレン錠 75 mg 空腹時	196 (112)	225 (127)	160 (82)	34.9 (19.2)	0.50	32.5 (18.9)	471 (314)	5.3.3.1-1
				アリスキレン錠 150 mg 空腹時	529 (300)	587 (308)	388 (236)	83.7 (71.4)	1.5	37.0 (7.2)	339 (218)	
				アリスキレン錠 300 mg 空腹時	929 (495)	1000 (510)	696 (369)	150 (67)	1.5	33.5 (5.1)	366 (170)	
				アリスキレン錠 600 mg 空腹時	3480 (730)	3720 (760)	2530 (430)	384 (148)	0.80	30.9 (4.0)	166 (28)	

a) t_{max} : 中央値b) AUC_{0-t}は AUC_{0-last}を示す

*: 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)					添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	
2205 (外国)	用量比 例性	非盲検 無作為化 4 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 30/30 (男:22/女:10) 26.6 (6.67)	アリスキレン錠 75 mg 空腹時	266 (235)	356 ^{b)} (217)	26.3 (30.8)	1.0	53.6 ^{b)} (16.3)	5.3.3.1-2
				アリスキレン錠 150 mg 空腹時	530 (360)	627 ^{c)} (401)	72.0 (61.9)	2.5	41.2 ^{c)} (10.9)	
				アリスキレン錠 300 mg 空腹時	1480 (806)	1620 (895)	202 (119)	3.0	37.1 (7.50)	
				アリスキレン錠 600 mg 空腹時	3240 (1950)	3520 (2130)	420 (325)	2.0	34.0 (6.82)	

a) t_{max} : 中央値

b) n=23

c) n=29

* : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)								添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} ^{a)} (ng·h/mL)	AUC _{0-10h} ^{a)} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (% of [¹⁴ C] plasma)	C _{max} ^{b)} (ng/mL)	t _{max} ^{c)} (h)	t _{1/2λl} (h)	t _{1/2λz} (h)	
2223 (外国)	ADME	非盲検 単回投与	健康被験者 4/4 (男:4) 35 (9.5)	[¹⁴ C]-標識アリ スキレン粉末 (内用液) 300 mg 空腹時	未変化体	1050 (547)	1110 (546)	650 (362)	81.4 (3.4)	254 (163)	3.0	2.15 (0.78)	48.7 (6.88)	5.3.3.1- 3
					血液中 放射能	427 (226)	591 ^{d)} (92.6)	-	60.6 ^{d)} (12.3)	171 (88.3)	2.5	1.89 (0.34)	1.89 (0.34)	
					血漿中 放射能	1310 (614)	1370 (638)	747 (411)	100	305 (193)	3.0	1.78 (0.39)	44.3 (9.38)	

a) 放射能の単位 (ng eq·h/mL)

b) 放射能の単位 (ng eq/mL)

c) t_{max} : 中央値

d) n=3

- : 評価せず, * : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者種類 PK 評価数/完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	パラメータ	n	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)	添付資料番号
2105 (外国)	便検体中, 結腸粘膜生 検検体中, 血漿中 PK	多施設共同 非盲検 反復投与	健康被験者 15/14 (男:9/女:6) 40.5 (9.77)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 12 日間** 空腹時	C_{Fec_Avg} (μg/g) ^{a)}	14	1530 (1320)	5.3.3.1-4
					C_{Fec_Max} (μg/g)	14	1900 (1470)	
					C_{Fec_Sig} (μg/g)	7	239 (315)	
					C_{Fec_Bm} (μg/g)	14	1530 (1320)	
					C_{ReM} (μg/g) ^{b)}	14	22 (16)	
					C_{PT}^{ss} (μg/mL) ^{c)}	15	0.025 (0.01)	
					C_{PSig} (μg/mL)	13	0.217 (0.204)	
					C_{PBm} (μg/mL)	14	0.154 (0.197)	
					C_{ReM}/C_{PSig}	13	163 (116)	
					C_{ReM}/C_{PT}^{ss}	14	985 (701)	
					C_{Fec_Avg}/C_{ReM}	14	88.5 (108)	
					C_{Fec_Max}/C_{ReM}	14	115 (141)	
					C_{Fec_Sig}/C_{ReM}	7	9.93 (7.35)	
					C_{Fec_Avg}/C_{PT}^{ss}	14	72900 (72000)	
					C_{Fec_Max}/C_{PT}^{ss}	14	87800 (76700)	
					C_{Fec_Sig}/C_{PSig}	6	1450 (1420)	
					C_{Fec_Bm}/C_{PBm}	14	26000 (35000)	

a) 3名の被験者からの便採取が1回のみであったため、 C_{Fec_Avg} と C_{Fec_Max} は同じ値で算出

b) 医療機関のサンプルの重量に差がみられたが、アリスキレン濃度は同様であった

c) Day 8 から Day 9 (S 状結腸鏡検査) のトラフ濃度

*: 経口投与, **: Day 8 以降, 自然排便がない場合, Day12 まで実施

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者種類 PK 評価数/完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	パラメータ		Day	n	アリスキレンの PK パラメータ の平均値 (SD)	添付 資料 番号
2103 (外国)	結腸粘膜の 生検検体における上皮 過形成の評価	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 反復投与	健康被験者 21/30 (男:17/女:14) 41.2 (12.18)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 56 日間 食事規定なし	便検体 (µg/g)		53	20	2100 (1550)	5.3.3.1-5
					結腸粘膜検体 (µg/g)		56	20	62.4 (78.5)	
					血漿 (ng/mL)	投与前	3	21 ^{a)}	9.70 (6.23)	
							15	20	17.2 (13.9)	
							36	20	29.8 (47.5)	
							53	20	15.8 (11.3)	
							56	20	99.9 (335)	
						投与後	56	20	85.6 (58.5)	

a) 治験実施計画書の違反によって本試験を中止した被験者 1 名を含む

*: 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						幾何平均値の比 ^{a)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2217 (外国)	非高齢 者と高 齢者の 比較	非盲検 非無作為 化 多施設共 同 並行群間 単回投与	非高齢者 28/28 (男:9/女:19) 34.3 (6.62) 高齢者 29/29 (男:9/女:20) 73.2 (5.69)	アリスキレン錠 300 mg 空腹時	非高齢者 (18～45 歳) ^{b)}	1560 (977)	1650 (1000)	375 (291)	2.0	60.6 (15.9)	258 (187)	1.28 (0.91,1.79)	1.55 (1.18,2.05)	5.3.3.3-1
					高齢者 (65～74 歳) ^{c)}	2410 (1680)	2580 (1780)	452 (407)	2.0	69.6 (12.5)	156 (86.0)	-	-	
					後期高齢者 (≥ 75 歳) ^{d)}	2610 (1910)	2810 (2050)	604 (605)	1.5	69.7 (11.4)	173 (109)	-	-	

a) t_{max} : 中央値
b) n=28
c) n=16
d) n=13
e) 高齢者(65 歳以上)/非高齢者(18～45 歳)
- : 該当なし, * : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)					幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{k)} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-t} ^{k)}	
2210 (外国)	肝機能 障害患 者と健 康被験 者の比 較	非盲検 並行群間 単回投与	肝機能障害患 者 16/16 (男:11/女:5) 52.3 (6.60) 健康被験者 16/16 (男:11/女:5) 51.3 (8.93)	アリスキ レン錠 300 mg 空腹時	肝機能障害患者 (軽症) ^{b),i)}	1440 (1170)	1550 (1240)	267 (111)	0.50	52.2 (11.5)	1.10 ^{e)} (0.63,1.91)	0.95 ^{e)} (0.60,1.49)	5.3.3.3-2
					肝機能障害患者 (中等症) ^{b),i)}	1510 (944)	1680 (1030)	292 (252)	0.80	64.9 (12.0)	1.23 ^{f)} (0.71,2.14)	1.10 ^{f)} (0.70,1.74)	
					肝機能障害患者 (重症) ^{b),j)}	1370 (356)	1650 (447)	223 (121)	0.50	86.1 (18.5)	1.24 ^{g)} (0.63,2.45)	1.11 ^{g)} (0.64,1.93)	
					健康被験者 (軽症に対応) ^{c),i)}	1350 (600)	1420 (619)	258 (134)	0.50	46.6 (11.4)	-	-	
					健康被験者 (中等症に対応) ^{c),i)}	1200 (323)	1270 (324)	190 (97.4)	1.0	48.4 (10.1)	-	-	
					健康被験者 (重症に対応) ^{c),j)}	1340 (588)	1430 (611)	221 (174)	3.0	57.9 (2.7)	-	-	
					-	-	-	-	-	-	1.19 ^{h)} (0.84,1.68)	1.05 ^{h)} (0.79,1.39)	

a) t_{max} : 中央値

b) Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽症（スコア 5～6），中等症（スコア 7～9），及び重症（スコア 10～15）に分類

c) Child-Pugh スコアで軽症，中等症，及び重症に分類した肝機能障害患者に対して，健康被験者を性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせて分類

d) 肝機能障害患者/健康被験者

e) 軽症

f) 中等症

g) 重症

h) 軽症 + 中等症 + 重症

i) n=6, j) n=4

k) AUC_{0-t}は AUC_{0-14h}を示す

- : 該当なし，* : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の目 的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{a)} (比の 95%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{b)} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max}	AUC _{0-t} ^{b)}	
2209 (外国)	腎機能障 害患者と 健康被験 者の比 較, イル ベサルタ ンとの相 互作用	非盲検 非無作為 化 並行群間 反復投与	軽症, 中等 症, 重症腎機 能障害患者 17/17 (男:18) 51.0 (9.82) 健康被験者 16/17 (男:18) 50.1 (9.71)	アリスキレン錠 300 mg 初回 (Day 1) 空腹時	腎機能障害患者 (軽症) ^{c),j)}	1160 (572)	216 (130)	2.0	1.02 ^{f)} (0.47,2.21)	1.49 ^{f)} (0.81,2.73)	5.3.3.3-3
					腎機能障害患者 (中等症) ^{c),k)}	2070 (2140)	467 (583)	4.0	2.32 ^{g)} (1.00,5.41)	2.28 ^{g)} (1.17,4.42)	
					腎機能障害患者 (重症) ^{c),j)}	982 (405)	189 (88.7)	4.0	1.27 ^{h)} (0.56,2.87)	1.78 ^{h)} (0.94,3.37)	
					健康被験者 (軽症に対応) ^{d),j)}	741 (275)	212 (145)	2.0	-	-	
					健康被験者 (中等症に対応) ^{d),k)}	714 (299)	134 (49.2)	1.0	-	-	
					健康被験者 (重症に対応) ^{d),k)}	544 (243)	135 (37.0)	1.0	-	-	
					-	-	-	-	1.44 ⁱ⁾ (0.90,2.31)	1.82 ⁱ⁾ (1.26,2.63)	

a) t_{max}：中央値b) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示す

c) クレアチニンクリアランスにより，軽症：50～80 mL/min，中等症：30～49 mL/min，重症：<30 mL/minに分類

d) クレアチニンクリアランスにより，軽症，中等症，及び重症に分類した腎機能障害患者に対して，健康被験者を性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせて分類

e) 腎機能障害患者/健康被験者

f) 軽症

g) 中等症

h) 重症

i) 軽症 + 中等症 + 重症

j) n=6

k) n=5

-：該当なし，*：経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の目 的	試験の デザイ ン	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値** (SD)										幾何平均値の比 ^{d)} (比の 95%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-tau} (ng・h/ mL)	C _{max} ^{ss} (ng/ mL)	C _{min} ^{ss} (ng/ mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	CL/F (L/h)	CL _r (mL/h)	F (%)	C _{avg} ^{ss} (ng/mL)	R	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}		
2209 (外国)	腎機能障 害患者と 健康被験 者の比 較, イル ベサルタ ンとの相 互作用	非盲検 非無作 為化 並行群 間 反復投 与	アリス キレン 錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 空腹時	腎機能障害患者 (軽症) ^{b),j)}	2800 (2460)	546 (430)	36.1 (33.5)	1.0	186 (130)	559 (220)	488 (250)	117 (103)	1.4 (0.2)	2.25 (1.04,4.86) ^{e)}	2.05 (1.12,3.75) ^{e)}	5.3.3.3-3	
				腎機能障害患者 (中等症) ^{b),i)}	2450 (1740)	350 (281)	39.0 (13.3)	0.50	158 (66.1)	312 (75)	290 (75.9)	102 (72.7)	1.3 (0.1)	1.49 (0.64,3.46) ^{f)}	1.82 (0.94,3.54) ^{f)}		
				腎機能障害患者 (重症) ^{b),j)}	1690 (1020)	200 (138)	34.1 (16.0)	1.5	262 (201)	243 (186)	231 (57.9)	70.4 (42.3)	1.6 (0.5)	0.83 (0.37,1.88) ^{g)}	1.21 (0.64,2.29) ^{g)}		
				健康被験者 (軽症に対応) ^{c),j)}	1110 (477)	204 (93.9)	17.2 (7.20)	2.5	321 (174)	1400 (522)	397 (94.7)	47.0 (19.4)	1.3 (0.2)	-	-		
				健康被験者 (中等症に対応) ^{c),i)}	1170 (167)	198 (46.9)	20.0 (5.80)	1.0	262 (41.2)	1090 (370)	367 (81.6)	48.6 (7.0)	2.2 (1.0)	-	-		
				健康被験者 (重症に対応) ^{c),i)}	1580 (1260)	343 (381)	15.9 (7.80)	1.0	357 (282)	1320 (625)	398 (191)	65.7 (52.6)	1.4 (0.3)	-	-		
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.41 (0.88,2.24) ^{h)}	1.65 (1.14,2.39) ^{h)}		

a) t_{max}^{ss} : 中央値, b) クレアチニンクリアランスにより, 軽症 : 50~80 mL/min, 中等症 : 30~49 mL/min, 重症 : < 30 mL/min に分類

c) クレアチニンクリアランスにより, 軽症, 中等症, 及び重症に分類した腎機能障害患者に対して, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類

d) 腎機能障害患者/健康被験者, e) 軽症, f) 中等症, g) 重症, h) 軽症 + 中等症 + 重症

i) n=5,

j) n=6

- : 該当なし, * : 経口投与, ** : 反復投与時のデータ

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の目 的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値** (SD)						幾何平均値の比 ^{d)} (比の 95%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng・h/ mL)	C _{max} ^{ss} (ng/ mL)	C _{min} ^{ss} (ng/ mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	CL/F (L/h)	CL _r (mL/h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2209 (外国)	腎機能障 害患者と 健康被験 者の比 較, イル ベサルタ ンとの相 互作用用	非盲検 非無作為 化 並行群間 反復投与	軽症, 中等症 腎機能障害患 者 11/11 (男:12) 健康被験者 11/11 (男:12)	アリスキレン錠 300 mg/ イルベサルタン 錠 300 mg 併用投与 1 日 1 回 7 日間 (Day 14) 空腹時	腎機能障害患者 (軽症) ^{b),h)}	2010 (1040)	249 (123)	37.7 (24.2)	4.0	182 (80.7)	577 (142)	2.10 ^{e)} (0.97,4.54)	2.11 ^{e)} (1.15,3.86)	5.3.3.3-3
					腎機能障害患者 (中等症) ^{b),i)}	2410 (1530)	316 (297)	43.9 (19.4)	0.85	163 (89.4)	305 (93)	1.36 ^{f)} (0.59,3.18)	2.27 ^{f)} (1.17,4.41)	
					健康被験者 (軽症に対応) ^{c),h)}	945 (442)	142 (123)	18.1 (7.2)	0.77	385 (187)	1162 (255)	-	-	
					健康被験者 (中等症に対応) ^{c),i)}	1050 (679)	226 (164)	17.1 (10.5)	0.50	362 (162)	1104 (342)	-	-	
					-	-	-	-	-	-	-	1.69 ^{g)} (0.95,3.00)	2.19 ^{g)} (1.40,3.43)	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) クレアチニンクリアランスにより, 軽症: 50~80 mL/min, 中等症: 30~49 mL/min

c) クレアチニンクリアランスにより, 軽症, 中等症に分類した腎機能障害患者に対して, 健康被験者を性別, 人種, 年齢, 及び体重をマッチングさせて分類

d) 腎機能障害患者/健康被験者

e) 軽症, f) 中等症, g) 軽症 + 中等症

h) n=6, i) n=5

-: 該当なし, *: 経口投与, **: イルベサルタンとの併用投与時のデータ

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)			幾何平均値の比（95%信頼区間）		添付 資料 番号
						C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	
2209 (外国)	腎機能障害患者と健康被験者の比較, イルベサルタンとの相互作用用	非盲検 非無作為化 並行群間 反復投与	腎機能障害患者 17/17 (男:18) 51.0 (9.82) 健康被験者 16/17 (男:18) 50.1 (9.71)	Day 7/Day 1 ^{c)}	腎機能障害患者 ^{a)}	1.31 (0.83,2.08)	1.63 (1.14,2.34)	5.3.3.3-3
				Day 7/Day 1 ^{c)}	健康被験者	1.35 (0.84,2.17)	1.79 (1.24,2.60)	
				Day 14/Day 7 ^{d)}	腎機能障害患者 ^{b)}	0.67 (0.38,1.20) ^{e)}	0.93 (0.59,1.46) ^{f)}	
				Day 14/Day 7 ^{d)}	健康被験者	0.73 (0.41,1.29) ^{e)}	0.82 (0.52,1.29) ^{f)}	

a) クレアチニンクリアランスにより, 軽症: 50~80 mL/min, 中等症: 30~49 mL/min, 重症: <30 mL/min に分類

b) クレアチニンクリアランスにより, 軽症: 50~80 mL/min, 中等症: 30~49 mL/min に分類

c) 反復投与 (Day 7) /初回投与 (Day 1)

d) 併用投与 (Day 14) /単独投与 (Day 7)

e) C_{max} は C_{max}^{ss}を示す

f) AUC は AUC_{0-tau}を示す

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)					幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	CL/F (mL/h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2202 (外国)	日本人 と白人 の比較	非盲検 非無作為 化 並行群間 単回及び 反復投与	日本人及び白 人 健康被験者 27.8 (5.30) ^{b)} 日本人 19/19 (男:19) 28.0 (4.93) 白人 19/19 (男:19) 27.7 (5.78)	アリスキレン錠 300 mg 単回 (Day 1) 空腹時 日本人	1390 (615)	215 (122)	NC	2.0	225 (73.9)	1.12 (0.89,1.42)	1.19 (1.03,1.38)	5.3.3.3-4
				アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 10) 空腹時 日本人	2520 ^{c)} (1180)	403 (193)	34.4 (13.9)	4.0	NC	-	-	
				アリスキレン錠 300 mg 単回 (Day 1) 空腹時 白人	1120 (339)	186 (91.5)	NC	2.0	265 (94.2)	1.30 (1.05,1.62)	1.16 ^{c)} (0.97,1.38)	
				アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 10) 空腹時 白人	2140 ^{c)} (791)	321 (189)	33.0 (13.1)	2.0	NC	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) 総被験者数の年齢の平均値と標準偏差

c) AUC_{0-tau} を示す

d) 日本人/白人

- : 該当なし, NC : 算出せず, * : 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)					添付 資料 番号
							AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	
2101 (外国)	高 Na と低 Na 条件下 投与の 比較, バルサ ルタン との相 互作用	二重盲検 無作為化 ダブルダ ミー 2 群 4 期 クロスオ ーバー 単回投与 プラセボ 対照	健康被験者 高 Na 群 12/12 (男:12) 25.0 (2.66) 低 Na 群 12/12 (男:12) 25.5 (2.84)	高 Na 群	アリスキレン錠 300 mg 単独投与, 空腹時	アリスキ レン	980 (575)	1120 (655)	203 (153)	1.0	22.3 (5.21)	5.3.3.4-1
					アリスキレン錠 150 mg/ バルサルタン錠 160 mg 併用投与, 空腹時	アリスキ レン	316 (138)	395 (203)	66 (38)	1.0	26.2 (8.83)	
				低 Na 群	アリスキレン錠 300 mg 単独投与, 空腹時	アリスキ レン	1500 (429)	1710 (497)	306 (136)	2.0	25.1 (4.18)	
					アリスキレン錠 150 mg/ バルサルタン錠 80 mg 併用投与, 空腹時	アリスキ レン	398 (239)	489 (295)	85 (53)	1.0	29.9 (8.47)	
				高 Na 群	バルサルタン錠 320 mg 単独投与, 空腹時	バルサル タン	20.1 ^{b)} (10.8)	20.6 ^{b)} (10.8)	3.1 ^{c)} (2.1)	2.0	8.88 (4.08)	
					アリスキレン錠 150 mg/ バルサルタン錠 160 mg 併用投与, 空腹時	バルサル タン	10.6 ^{b)} (4.1)	11.0 ^{b)} (4.2)	1.5 ^{c)} (0.8)	2.0	7.25 (2.35)	
				低 Na 群	バルサルタン錠 160 mg 単独投与, 空腹時	バルサル タン	17.4 ^{b)} (7.7)	17.8 ^{b)} (7.8)	2.4 ^{c)} (1.2)	3.0	8.33 (3.84)	
					アリスキレン錠 150 mg/ バルサルタン錠 80 mg 併用投与, 空腹時	バルサル タン	5.7 ^{b)} (2.7)	6.0 ^{b)} (2.7)	0.7 ^{c)} (0.3)	2.0	5.57 (1.69)	

a) t_{max}^{ss}: 中央値

b) µg·h/mL

c) µg/mL

*: 経口投与

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2211 (外国)	フロセ ミドと の相互 作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 21/21 (男:18,女:4) 30.6 (7.28)	アリスキレン錠 300 mg 1日1回7日間 (Day 13) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1890 (874)	334 (166)	25.8 (10.2)	1.0	0.80 (0.65,0.97)	0.93 (0.84,1.04)	5.3.3.4-2
				アリスキレン錠 300 mg/ フロセミド錠 20 mg 1日1回3日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1800 (907)	295 (221)	26.8 (11.6)	1.0	-	-	
				フロセミド錠 20 mg ^{b)} 1日1回3日間 (Day 3) 単独投与, 空腹時	フロセミド	2030 (419)	906 (338)	3.06 (4.59)	2.0	0.51 (0.39,0.66)	0.72 (0.64,0.81)	
				アリスキレン錠 300 mg/ フロセミド錠 20 mg ^{b)} 1日1回3日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	フロセミド	1510 (494)	493 (258)	5.20 (8.71)	3.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) n=20

c) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2214 (外国)	ジゴキシ ンとの相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 21/19 (男:16,女:6) 30.2 (5.98)	アリスキレン錠 300 mg 1日1回7日間 (Day 7) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1670 (490)	261 (95)	24.9 (7.8)	1.0	0.98 (0.80,1.19)	1.02 (0.93,1.13)	5.3.3.4-3
				アリスキレン錠 300 mg/ ジゴキシニン錠 0.25 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 33) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1660 (517)	260 (123)	25.8 (9.5)	2.0	-	-	
				ジゴキシニン錠 0.25 mg ^{c)} 1日1回9日間 (Day 26) 単独投与, 空腹時	ジゴキシニン	15.7 (5.17)	1.49 (0.45)	0.383 (0.143)	1.0	0.91 (0.84,0.99)	0.85 (0.75,0.97)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ジゴキシニン錠 0.25 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 33) 併用投与, 空腹時	ジゴキシニン	13.4 (4.41)	1.37 (0.47)	0.329 (0.163)	1.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) n=19

c) n=20

d) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2216 (外国)	バルサルタン との相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 19/18 (男:14,女:5) 31.7 (9.33)	アリスキレン錠 300 mg 1日1回7日間 (Day 14) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	2110 (867)	420 (328)	27 (11)	2.0	0.72 (0.52,0.99)	0.74 (0.63,0.85)	5.3.3.4-4
				アリスキレン錠 300 mg/ バルサルタン錠 320 mg ^{b)} 1日1回4日間 (Day 18) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1500 (425)	249 (96)	24 (9)	1.0	-	-	
				バルサルタン錠 320 mg 1日1回4日間 (Day 4) 単独投与, 空腹時	バルサルタン	51 ^{c)} (21)	7.0 ^{f)} (2.8)	0.3 ^{f)} (0.2)	3.0	0.88 (0.74,1.04)	0.86 (0.75,0.98)	
				アリスキレン錠 300 mg/ バルサルタン錠 320 mg ^{c)} 1日1回4日間 (Day 18) 併用投与, 空腹時	バルサルタン	46 ^{e)} (23)	6.4 ^{f)} (2.7)	0.3 ^{f)} (0.2)	3.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) n=18

c) n=17

d) 併用投与/単独投与

e) µg·h/mL

f) µg/mL

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2218 (外国)	アムロ ジピン との相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 20/18 (男:10,女:15) 33.7 (8.16)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 1日1回14日間 (Day 35) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1810 (827)	336 (179)	27.2 (14.2)	1.0	1.18 (0.83,1.69)	1.29 (1.07,1.55)	5.3.3.4-5
				アリスキレン錠 300 mg/ アムロジピン錠 10 mg ^{c)} 1日1回14日間 (Day 49) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	2470 (1430)	448 (318)	33.6 (17.8)	3.0	-	-	
				アムロジピン錠 10 mg 1日1回14日間 (Day 14) 単独投与, 空腹時	アムロジピン	480 (128)	24.5 (6.0)	15.7 (5.1)	8.0	0.98 (0.93,1.05)	0.98 (0.92,1.05)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アムロジピン錠 10 mg ^{c)} 1日1回14日間 (Day 49) 併用投与, 空腹時	アムロジピン	466 (120)	24.0 (6.2)	14.9 (4.2)	8.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値
b) n=19
c) n=18
d) 併用投与/単独投与
*: 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2220 (外国)	メトホルミン との相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 21/19 (男:12,女:10) 30.7 (7.79)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 15) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	2280 (1400)	329 (228)	36.4 (21.4)	0.60	0.71 (0.56,0.89)	0.73 (0.64,0.84)	5.3.3.4-6
				アリスキレン錠 300 mg/ メトホルミン錠 1000 mg ^{b)} 1日1回4日間 (Day 19) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1550 (705)	210 (94.5)	30.7 (15.7)	1.0	-	-	
				メトホルミン錠 1000 mg 1日1回4日間 (Day 4) 単独投与, 空腹時	メトホルミン	12500 (3220)	1950 (532)	65.5 (26.5)	2.0	0.89 (0.80,0.99)	0.88 (0.80,0.96)	
				アリスキレン錠 300 mg/ メトホルミン錠 1000 mg ^{b)} 1日1回4日間 (Day 19) 併用投与, 空腹時	メトホルミン	11000 (2620)	1720 (378)	76.4 (37.6)	1.5	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) n=19

c) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2221 (外国)	ラミプリルとの相互作用	非盲検 3期 反復投与	健康被験者 20/17 (男:14,女:7) 26.6 (6.97)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 17) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1520 (613)	296 (167)	20.1 (7.55)	0.50	1.31 (1.06,1.62)	1.12 (0.98,1.28)	5.3.3.4-7
				アリスキレン錠 300 mg/ ラミプリル錠 10 mg ^{b)} 1日1回6日間 (Day 23) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1770 (864)	382 (187)	25.5 (10.8)	0.85	-	-	
				ラミプリル錠 10 mg 1日1回6日間 (Day 6) 単独投与, 空腹時	ラミプリル	21.2 (9.74)	23.9 (9.87)	0.00 (0.00)	0.50	0.94 (0.79,1.12)	1.22 (1.11,1.34)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ラミプリル錠 10 mg ^{b)} 1日1回6日間 (Day 23) 併用投与, 空腹時	ラミプリル	25.8 (9.62)	22.6 (9.72)	0.01 (0.03)	0.50	-	-	
				ラミプリル錠 10 mg 1日1回6日間 (Day 6) 単独投与, 空腹時	ラミプリラト	191 (42)	34.1 (13.4)	1.77 (0.46)	2.0	0.85 (0.76,0.95)	1.00 (0.95,1.07)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ラミプリル錠 10 mg ^{b)} 1日1回6日間 (Day 23) 併用投与, 空腹時	ラミプリラト	192 (50)	29.0 (12.7)	2.17 (0.59)	2.0	-	-	

a) t_{max}^{ss}: 中央値

b) n=17

c) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録 数) 年齢の平均 値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss b)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2222 (外国)	ピオグリタゾンとの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 30/29 (男:24,女:6) 40.4 (10.14)	アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 21), 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1410 (826)	267 (275)	20.6 (11.9)	1.0	1.01 (0.84,1.20)	1.05 (0.98,1.13)	5.3.3.4-8
				アリスキレン錠 300 mg/ ピオグリタゾン錠 45 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 28), 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1450 (724)	247 (195)	23.3 (11.8)	1.0	-	-	
				ピオグリタゾン錠 45 mg 1日1回7日間 (Day 7), 単独投与, 空腹時	ピオグリタゾン	12100 (4140)	1260 (355)	147 (83)	2.5	1.01 (0.88,1.15)	0.91 (0.82,0.99)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ピオグリタゾン錠 45 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 28), 併用投与, 空腹時	ピオグリタゾン	11400 (4610)	1370 (620)	104 (60)	2.0	-	-	
				ピオグリタゾン錠 45 mg 1日1回7日間 (Day 7), 単独投与, 空腹時	ケトピオグリタゾン	11000 (3240)	560 (174)	344 (133)	8.0	1.02 (0.95,1.09)	0.99 (0.93,1.06)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ピオグリタゾン錠 45 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 28), 併用投与, 空腹時	ケトピオグリタゾン	11000 (3380)	568 (176)	313 (114)	6.0	-	-	
				ピオグリタゾン錠 45 mg 1日1回7日間 (Day 7), 単独投与, 空腹時	ヒドロキシピオグリタゾン	26300 (6690)	1290 (315)	864 (273)	8.0	0.95 (0.90,1.00)	0.95 (0.90,1.00)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ピオグリタゾン錠 45 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 28), 併用投与, 空腹時	ヒドロキシピオグリタゾン	24700 (5910)	1220 (286)	781 (233)	8.0	-	-	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示す, b) t_{max}^{ss}: 中央値, c) n=29, d) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2228 (外国)	ヒドロ クロ ロチ アジ ドとの 相互作 用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 22/22 (男:9,女:13) 28.1 (6.78)	アリスキレン錠 300 mg 1日1回7日間 (Day 15) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	2310 (934)	425 (216)	35.0 (12.7)	2.2	0.78 (0.64,0.95)	0.93 (0.83,1.05)	5.3.3.4-9
				アリスキレン錠 300 mg/ ヒドロクロロチアジド錠 25 mg 1日1回4日間 (Day 19) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	2210 (1160)	309 (150)	41.2 (19.5)	1.5	-	-	
				ヒドロクロロチアジド錠 25 mg 1日1回4日間 (Day 4) 単独投与, 空腹時	ヒドロクロロチ アジド	1410 (316)	260 (86)	15.0 (6.11)	1.5	0.74 (0.69,0.79)	0.90 (0.87,0.93)	
				アリスキレン錠 300 mg/ ヒドロクロロチアジド錠 25 mg 1日1回4日間 (Day 19) 併用投与, 空腹時	ヒドロクロロチ アジド	1270 (297)	187 (43)	20.0 (7.14)	2.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2230 (外国)	アテノ ロール との相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 22/20 (男:19,女:3) 36.1 (6.25)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 13) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1480 (697)	304 (239)	21.4 (10.8)	3.0	1.03 (0.75,1.40)	0.97 (0.82,1.14)	5.3.3.4-10
				アリスキレン錠 300 mg/ アテノロール錠 100 mg ^{b)} 1日1回3日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1500 (757)	337 (270)	20.9 (9.8)	2.0	-	-	
				アテノロール錠 100 mg 1日1回3日間 (Day 3) 単独投与, 空腹時	アテノロール	5350 (1610)	590 (202)	38.1 (20.6)	3.0	0.96 (0.87,1.05)	0.91 (0.85,0.98)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アテノロール錠 100 mg ^{b)} 1日1回3日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	アテノロール	5060 (1480)	585 (198)	37.4 (25.8)	3.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値

b) n=20

c) 併用投与/単独投与

* : 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng・h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss b)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2231 (外国)	一硝酸 イソソ ルビド との相 互作用	非盲検 2 期 反復投与	健康被験者 20/19 (男:19,女:3) 35.6 (5.37)	アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 1 日 1 回 7 日間 (Day 13) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1770 (879)	360 (253)	3.0	0.94 (0.69,1.29)	1.03 (0.90,1.18)	5.3.3.4-11
				アリスキレン錠 300 mg/ 一硝酸イソソルビド錠 40 mg ^{c)} 1 日 1 回 3 日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1800 (848)	333 (275)	3.0	-	-	
				一硝酸イソソルビド錠 40 mg 1 日 1 回 3 日間 (Day 3) 単独投与, 空腹時	一硝酸イソソ ルビド	4850 (721)	412 (70.3)	4.0	0.94 (0.79,1.13)	0.88 (0.71,1.10)	
				アリスキレン錠 300 mg/ 一硝酸イソソルビド錠 40 mg ^{c)} 1 日 1 回 3 日間 (Day 16) 併用投与, 空腹時	一硝酸イソソ ルビド	4610 (1250)	412 (123)	3.0	-	-	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示す

b) t_{max}^{ss} : 中央値

c) n=18

d) 併用投与/単独投与

* : 経口投与, - : 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max}	AUC _{0-t}	
2232 (外国)	アロプリノールとの 相互作用	非盲検 3期 反復投与	健康被験者 21/20 (男:13,女:8) 27.5 (6.41)	アリスキレン錠 300 mg ^{b)} 1日1回7日間 (Day 17) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1880 (1030)	373 (371)	3.0	1.00 (0.79,1.27)	1.02 (0.92,1.13)	5.3.3.4-12
				アリスキレン錠 300 mg/ アロプリノール錠 300 mg ^{b)} 1日1回5日間 (Day 22) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	1800 (730)	318 (191)	2.0	-	-	
				アロプリノール錠 300 mg 1日1回5日間 (Day 5) 単独投与, 空腹時	アロプリノール	5110 (1480)	1780 (723)	1.5	0.88 (0.78,1.00)	0.93 (0.88,0.98)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アロプリノール錠 300 mg ^{b)} 1日1回5日間 (Day 22) 併用投与, 空腹時	アロプリノール	4770 (1430)	1500 (412)	2.0	-	-	
				アロプリノール錠 300 mg 1日1回5日間 (Day 5) 単独投与, 空腹時	オキシプリノール	187000 (28600)	10600 (1510)	4.0	1.08 (1.04,1.13)	1.12 (1.08,1.16)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アロプリノール錠 300 mg ^{b)} 1日1回5日間 (Day 22) 併用投与, 空腹時	オキシプリノール	210000 (29300)	11500 (1580)	3.5	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) n=20

c) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss b)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2233 (外国)	フェノ フィブ ラート との相 互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者 17/17 (男:13,女:8) 26.4 (5.86)	アリスキレン錠 300 mg 1日1回7日間 (Day 17) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	2320 (1060)	483 (268)	2.1	1.05 (0.80,1.38)	1.05 (0.96,1.16)	5.3.3.4-13
				アリスキレン錠 300 mg/ フェノフィブラート錠 200 mg 1日1回5日間 (Day 22) 併用投与, 空腹時	アリスキレン	2520 (1430)	575 (475)	2.0	-	-	
				フェノフィブラート錠 200 mg 1日1回5日間 (Day 5) 単独投与, 空腹時	フェノフィブ ラート	92300 (26000)	5040 (1480)	4.0	0.95 (0.85,1.06)	1.03 (0.94,1.13)	
				アリスキレン錠 300 mg/ フェノフィブラート錠 200 mg 1日1回5日間 (Day 22) 併用投与, 空腹時	フェノフィブ ラート	98000 (37000)	4880 (1830)	6.0	-	-	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示すb) t_{max}^{ss}: 中央値

c) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss b)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2234 (外国)	アトル バスタ チンと の相互 作用	非盲検 2期 反復投 与	健康被験者 21/20 (男:6,女:15) 27.1 (8.88)	アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 1日1回7日間 (Day 15), 単独投与, 空腹時	アリスキレン	2360 (919)	448 (273)	2.0	1.50 (1.22,1.85)	1.47 (1.29,1.67)	5.3.3.4-14
				アリスキレン錠 300 mg/ アトルバスタチン錠 80 mg ^{c)} 1日1回4日間 (Day 19), 併用投与, 空腹時	アリスキレン	3350 (1010)	669 (339)	2.0	-	-	
				アトルバスタチン錠 80 mg 1日1回4日間 (Day 4), 単独投与, 空腹時	アトルバスタチン	166 (39)	46.4 (20.1)	0.50	0.77 (0.67,0.88)	0.91 (0.84,1.00)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アトルバスタチン錠 80 mg ^{c)} 1日1回4日間 (Day 19), 併用投与, 空腹時	アトルバスタチン	157 (64)	39.3 (27.0)	0.60	-	-	
				アトルバスタチン錠 80 mg 1日1回4日間 (Day 4), 単独投与, 空腹時	<i>o</i> -ヒドロキシア トルバスタチン	240 (53)	43.1 (13.3)	1.5	0.78 (0.67,0.91)	0.89 (0.82,0.98)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アトルバスタチン錠 80 mg ^{c)} 1日1回4日間 (Day 19), 併用投与, 空腹時	<i>o</i> -ヒドロキシア トルバスタチン	219 (68)	35.9 (20.3)	1.0	-	-	
				アトルバスタチン錠 80 mg 1日1回4日間 (Day 4), 単独投与, 空腹時	<i>p</i> -ヒドロキシア トルバスタチン	39 (15)	4.0 (1.9)	2.0	0.90 (0.75,1.08)	0.91 (0.82,1.01)	
				アリスキレン錠 300 mg/ アトルバスタチン錠 80 mg ^{c)} 1日1回4日間 (Day 19), 併用投与, 空腹時	<i>p</i> -ヒドロキシア トルバスタチン	37 (17)	3.8 (2.2)	4.0	-	-	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示すb) t_{max}^{ss}: 中央値

c) n=20

d) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2235 (外国)	セレコ キシブ との相 互作用	非盲検 2 期 反復投与	健康被験者 22/22 (男:12,女:10) 33.2 (6.58)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 17) 単独投与, 空腹時	アリスキレン	1480 (888)	242 (168)	18.8 (10.9)	2.0	1.00 (0.78,1.27)	0.88 (0.77,1.00)	5.3.3.4-15
				アリスキレン錠 300 mg/ セレコキシブカプセル 200 mg 朝 1 回 5 日間 併用投与, セレコキシブカプセル 200 mg 夜 1 回 4 日間 単独投与, (Day 22) 空腹時	アリスキレン	1270 (727)	236 (183)	19.5 (10.0)	1.0	-	-	
				セレコキシブカプセル 200 mg 1 日 2 回 5 日間 (Day 5) 単独投与, 空腹時	セレコキシブ	6320 (2560)	902 (326)	266 (149)	2.5	1.02 (0.88,1.18)	0.95 (0.88,1.03)	
				アリスキレン錠 300 mg/ セレコキシブカプセル 200 mg 朝 1 回 5 日間 併用投与, セレコキシブカプセル 200 mg 夜 1 回 4 日間 単独投与, (Day 22) 空腹時	セレコキシブ	5970 (2150)	921 (299)	247 (174)	3.0	-	-	

a) t_{max}^{ss}: 中央値

b) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss b)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2236 (外国)	シメチ ジンと の相互 作用	非盲検 1 期 反復投与	健康被験者 22/22 (男:21,女:1) 34.6 (6.55)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 単独投与, 空腹時	1820 (826)	404 (308)	23.8 (12.4)	2.5	1.25 (0.98,1.59)	1.20 (1.07,1.34)	5.3.3.4-16
				アリスキレン錠 300 mg/ シメチジン錠 800 mg 1 日 1 回 5 日間 (Day 12) 併用投与, 空腹時	2170 (937)	489 (351)	31.9 (14.2)	3.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値
b) 併用投与/単独投与
*: 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)				幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	C _{max} ^{ss} (ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^{ss a)} (h)	C _{max} ^{ss}	AUC _{0-tau}	
2334 (外国)	ケトコ ナゾールとの 相互作用 用	非盲検 1 期 反復投与	健康被験者 21/20 (男:11,女:10) 27.6 (6.79)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 (Day 7) 単独投与, 空腹時	2420 (1310)	461 (352)	33.7 (17.2)	2.0	1.81 (1.57,2.09)	1.76 (1.64,1.89)	5.3.3.4-17
				アリスキレン錠 300 mg/ ケトコナゾール錠 200 mg ^{b)} 朝 1 回 4 日間 併用投与, ケトコナゾール錠 200 mg ^{b)} 夜 1 回 4 日間 単独投与, (Day 11) 空腹時	4320 (2300)	786 (444)	55.3 (30.6)	1.0	-	-	

a) t_{max}^{ss} : 中央値
b) n=20
c) 併用投与/単独投与
* : 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)				LSmean の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0019 (外国)	ワルファリン との相 互作用	単盲検 無作為化 プラセボ 対照 2 期 クロスオ ーバー 反復投与	健康被験者 15/15 (男:13,女:3) 29 (7.1)	Speedel カプセル 150 mg/ ワルファリン錠 25 mg 1 日 1 回 11 日間, 併用投与, 空腹時 アリスキレンを 7 日間反復投与 後, 8 日目にワルファリンを単 回投与	S-ワルファリ ン	39600 (9700)	41800 (11200)	1440 (346)	1.0	0.88 (0.80,0.97)	1.04 (0.96,1.13)	5.3.3.4-18
				ワルファリン錠 25 mg 1 日 1 回 11 日間, 単独投与, 空腹時 プラセボ: 11 日間反復投与 ワルファリン: 8 日目にのみ併 用投与	S-ワルファリ ン	37500 (8210)	39000 (9130)	1630 (375)	0.50	-	-	
				Speedel カプセル 150 mg/ ワルファリン錠 25 mg 1 日 1 回 11 日間, 併用投与, 空腹時 アリスキレン: 11 日間反復投与 ワルファリン: 8 日目にのみ併 用投与	R-ワルファリ ン	58100 (15500)	64500 (18200)	1400 (377)	1.0	0.89 (0.82,0.96)	1.00 (0.95,1.06)	
				ワルファリン錠 25 mg 1 日 1 回 11 日間, 単独投与, 空腹時 プラセボ: 11 日間反復投与 ワルファリン: 8 日目にのみ併 用投与	R-ワルファリ ン	57600 (14000)	63600 (16400)	1570 (363)	0.50	-	-	

a) t_{max} : 中央値, b) 併用投与/単独投与, * : 経口投与, - : 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録 数) 年齢の平均 値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝物	PK パラメータの平均値 (SD)						LSmean の比 ^{a)} (比の 90%信頼区 間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} ^{f)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0022 (外国)	ロバスタチン との相 互作用	非盲検 無作為 化 3 期 クロス オーバー 単回投 与	健康被験者 15/15 (男:15) 32 (8.4)	Speedel カプセル 150 mg 単独投与, 空腹時	アリスケレ ン	514 (217)	569 (239)	NC	146 (91.4)	0.50	29.1 (4.66)	1.05 (0.68,1.63)	1.02 (0.86,1.21)	5.3.3.4-19
				Speedel カプセル 150 mg/ ロバスタチン錠 40 mg 併用投与, 空腹時	アリスケレ ン	573 (410)	634 (446)	NC	164 (128)	0.58	28.5 (8.26)	-	-	
				Speedel カプセル 150 mg/ ロバスタチン錠 40 mg 併用投与, 空腹時	ラクトン体	38.6 (20.4)	54.0 ^{b)} (23.6)	31.2 (15.8)	2.93 (1.72)	4.0	18.8 ^{b)} (10.1)	0.91 (0.73,1.13)	1.08 (0.84,1.39)	
				ロバスタチン錠 40 mg 単独投与, 空腹時	ラクトン体	39.9 (29.5)	61.6 ^{c)} (36.6)	31.7 (17.3)	3.27 (2.13)	3.0	14.4 ^{c)} (4.93)	-	-	
				Speedel カプセル 150 mg/ ロバスタチン錠 40 mg 併用投与, 空腹時	ヒドロキシ 酸	141 (95.9)	234 ^{d)} (88.2)	109 (55.1)	12.7 (6.53)	4.0	17.2 ^{d)} (7.50)	0.96 (0.85,1.08)	0.99 (0.90,1.08)	
				ロバスタチン錠 40 mg 単独投与, 空腹時	ヒドロキシ 酸	141 (92.7)	256 ^{e)} (49.9)	108 (51.1)	14.4 (10.7)	4.0	14.0 ^{e)} (8.12)	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) n=8

c) n=10

d) n=7

e) n=4

f) AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示す

g) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名 又は 活性代謝 物	PK パラメータの平均値 (SD)			幾何平均値の比 ^{c)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	C _{max}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2212 (外国)	アセノ クマロー ールとの 相互 作用	二重盲検 無作為化 2 群 2 期 クロスオ ーバー 反復投与	健康被験者 18/18 (男:11,女:7) 30.8 (8.07)	アリスキレン錠 300 mg/ アセノクマローール錠 10 mg 1 日 1 回 10 日間, 併用投与, 空腹時 アリスキレン: 10 日間反復投与 アセノクマローール: 8 日目にの み併用投与	S-アセノ クマロー ール	2690 (823)	272 (43.9)	2.0	1.04 (0.94,1.15)	1.08 (0.97,1.21)	5.3.3.4-20
				アセノクマローール錠 10 mg 1 日 1 回 10 日間, 単独投与, 空腹時 プラセボ: 10 日間反復投与 アセノクマローール: 8 日目にの み併用投与	S-アセノ クマロー ール	2530 (885)	267 (66.6)	2.0	-	-	
				アリスキレン錠 300 mg/ アセノクマローール錠 10 mg 1 日 1 回 10 日間, 併用投与, 空腹時 アリスキレン: 10 日間反復投与 アセノクマローール: 8 日目にの み併用投与	R-アセノ クマロー ール	194 (71)	106 (31.8)	1.5	1.09 (0.88,1.34)	1.19 (0.92,1.54)	
				アセノクマローール錠 10 mg 1 日 1 回 10 日間, 単独投与, 空腹時 プラセボ: 10 日間反復投与 アセノクマローール: 8 日目に のみ併用投与	R-アセノ クマロー ール	169 (75)	97.2 (30.9)	1.5	-	-	

a) AUC_{0-t} は AUC_{0-last} を示す, b) t_{max}: 中央値, c) 併用投与/単独投与, *: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)					幾何平均値の比 ^{g)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-t} ^{a)}	
2106 (外国)	シクロ スボリンとの 相互作用	非盲検 3 期 並行群間 単回投与	14/7 (男:6,女:8) 35.1 (7.34)	アリスキレン錠 75 mg ^{c)} 試験 1 期 単独投与, 空腹時	アリスキ レン	175 ^{d)} (61.0)	146 (57.9)	52.6 (28.3)	0.50	25.5 (8.77)	-	-	5.3.3.4-21
				アリスキレン錠 75 mg/ シクロスボリンカプセル 200 mg ^{d)} 試験 2 期 併用投与, 空腹時	アリスキ レン	764 (336)	691 (325)	122 (60.7)	1.5	45.2 (10.2)	2.49 (1.96,3.17)	4.78 (3.90,5.87)	
				アリスキレン錠 75 mg/ シクロスボリンカプセル 600 mg ^{e)} 試験 3 期 併用投与, 空腹時	アリスキ レン	838 (235)	734 (185)	104 (18.1)	2.0	46.2 (11.3)	2.48 (1.86,3.30)	5.56 (4.36,7.09)	
				アリスキレン錠 75 mg/ シクロスボリンカプセル 200 mg ^{d)} 試験 2 期 併用投与, 空腹時	シクロ スボリン	5520 (1020)	5260 (937)	1120 (185)	1.5	33.9 (8.17)	-	-	
				アリスキレン錠 75 mg/ シクロスボリンカプセル 600 mg ^{e)} 試験 3 期 併用投与, 空腹時	シクロ スボリン	15100 (3390)	13900 (3160)	2310 (507)	2.0	46.6 (15.1)	-	-	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-last}を示すb) t_{max} : 中央値

c) n=14

d) n=13

e) n=8

f) n=12

g) 併用投与/単独投与

*: 経口投与, -: 該当なし

CTD 2.7.2 臨床薬理の概要

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)			添付 資料 番号
					AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	
2208 (外国)	QT 間 隔に対 する反 復投与 の影響	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間 反復投与 プラセボ対照 実薬対照	健康被験者 66/278 ^{b)} 72/278 ^{c)} (男:177,女:138) 36.3 (11.7)	アリスキレン錠 300 mg 1 日 1 回 7 日間 空腹時	2160 (1090)	247 (184)	1.9	5.3.4.1-1
				アリスキレン錠 1200 mg 1 日 1 回 7 日間 空腹時	12500 (4950)	1120 (494)	1.6	

a) t_{max} : 中央値

b) アリスキレン錠 300 mg 投与

c) アリスキレン錠 1200 mg 投与

*: 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)								添付 資料 番号
					AUC _{0-tau^{ss}} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	C _{trough} ^{g)} (ng/mL)	
1104 (国内)	PK PD 降圧効果	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	日本人本態性高 血圧患者 33 ^{j)} /33 (男:22,女:11) 61.8 (9.02)	アリスキレン錠 150 mg ^{b)} 初回 (Day 1), 食後 (朝食 30 分後)	NC	209 ^{d)} (227)	113 (98.7)	30.5 (38.2)	1.0	25.9 ^{f)} (20.8)	2.26 ^{d)} (1.68)	1.82 (1.18)	5.3.4.2-1
				アリスキレン錠 150 mg ^{b)} 1 日 1 回 28 日間 (Day 28), 食後 (朝食 30 分後)	226 (136)	374 ^{e)} (216)	NC	22.9 ^{k)} (17.0)	2.0	NC	NC	6.98 ^{h)} (4.76)	
				アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 初回 (Day 1), 食後 (朝食 30 分後)	NC	603 ^{e)} (490)	355 (371)	97.2 (132)	2.5	16.3 ^{e)} (5.75)	1.14 ^{e)} (0.852)	4.13 (1.81)	
				アリスキレン錠 300 mg ^{c)} 1 日 1 回 28 日間 (Day 28), 食後 (朝食 30 分後)	679 (379)	1240 ^{d)} (921)	NC	91.8 ^{k)} (96.6)	1.0	NC	NC	18.9 ⁱ⁾ (10.5)	

a) t_{max} : 中央値
 b) n=17
 c) n=16
 d) n=11
 e) n=9
 f) n=10
 g) 投与後 24 時間の血漿中濃度
 h) Day 2, i) Day 29
 j) 無作為化例数
 k) C_{max}^{ss}
 *: 経口投与, NC : 算出せず

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)					幾何平均値の比 ^{d)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} ^{b)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-t} ^{c)}	
2229 (外国)	健康被 験者と 2型糖 尿病患 者の比 較	非無作為 化 非盲検 並行群間 単回投与	2 型糖尿病患者 30/30 (男:16,女:14) 57.9 (9.26)	2 型糖尿病患者 アリスキレン錠 300 mg 空腹時	2040 (1200)	1860 (1110)	394 (288)	1.0	44.0 (11.4)	1.14 (0.85,1.51)	1.15 (0.89,1.49)	5.3.4.2-2
			健康被験者 30/30 (男:13,女:17) 57.2 (8.50)	健康被験者 アリスキレン錠 300 mg 空腹時	1780 (1110)	1640 (1030)	348 (236)	1.3	39.9 (8.1)	-	-	

a) t_{max} : 中央値b) AUC_{0-t} は AUC_{0-24h} を示すc) AUC_{0-t} は AUC_{0-last} を示す

d) 2 型糖尿病患者/健康被験者

- : 該当なし, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の目 的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)			添付 資料 番号
					AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	
0011 (外国)	PK PD 安全性 エナラプ リル錠に 対する影 響	無作為化 並行群間 プラセボ対照 実薬対照 用量漸増 クロスオーバ ー 反復投与	健康被験者 18/18 (男:18) 26.4 (4.4)	アリスキレン粉末 40 mg 初回 (Day 1) ^{c)}	25.8 (13.5)	5.1 (2.1)	1.0	5.3.5.4-1
				アリスキレン粉末 40 mg 1 日 1 回 8 日間 (Day 8) ^{c)}	46.7 (29.2)	6.2 (2.9)	1.0	
				アリスキレン粉末 80 mg 初回 (Day 1) ^{c)}	96.4 (31.6)	11.0 (3.6)	1.0	
				アリスキレン粉末 80 mg 1 日 1 回 8 日間 (Day 8) ^{c)}	137 (54.0)	12.7 (4.0)	0.50	
				アリスキレン粉末 160 mg 初回 (Day 1) ^{c)}	215 (73.5)	21.5 (9.6)	3.0	
				アリスキレン粉末 160 mg 1 日 1 回 8 日間 (Day 8) ^{c)}	363 (147)	39.1 (24.6)	6.0	
				アリスキレン粉末 640 mg 初回 (Day 1) ^{c)}	1190 (589)	146 (61.6)	3.0	
				アリスキレン粉末 640 mg 1 日 1 回 8 日間 (Day 8) ^{c)}	2970 (1260)	335 (196)	3.0	

a) AUC_{0-t}は AUC_{0-24h}を示すb) t_{max} : 中央値

c) n=9

* : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)					LSmean の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0018 (外国)	シメチ ジンと の相互 作用	非盲検 無作為化 2 期 クロスオー バー 単回投与**	健康被験者 12/12 (男:12) 33 (8.7)	Speedel カプセル 150 mg 単独投与, 空腹時	627 (151)	681 (157)	166 (74.2)	0.52	27.6 (7.15)	1.19 (0.77,1.84)	1.14 (0.90,1.46)	5.3.5.4-7
				Speedel カプセル 150 mg/ シメチジン錠 800 mg 併用投与, 空腹時	757 (352)	844 (374)	208 (137)	0.50	34.6 (20.5)	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) 併用投与/単独投与

- : 該当なし, * : 経口投与, ** : シメチジンのみ 1 日 1 回 3 日間反復投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)					LSmean の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0020 (外国)	セレコ キシブ との相 互作用	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 15/15 (男:15) 31 (7.2)	Speedel カプセル 150 mg 単独投与, 空腹時	アリス キレン	574 (309)	635 (334)	128 (79.7)	0.50	28.1 (5.40)	1.36 (0.97,1.91)	1.10 (0.88,1.37)	5.3.5.4-8
				Speedel カプセル 150 mg/ セレコキシブカプセル 200 mg 併用投与, 空腹時	アリス キレン	621 (275)	682 (290)	168 (90.1)	0.52	30.1 (6.14)	-	-	
				セレコキシブカプセル 200 mg 単独投与, 空腹時	セレコ キシブ	7130 (2610)	7590 (2590)	979 (353)	3.0	7.99 (3.57)	0.97 (0.86,1.09)	0.97 (0.92,1.03)	
				Speedel カプセル 150 mg/ セレコキシブカプセル 200 mg 併用投与, 空腹時	セレコ キシブ	6890 (2230)	7230 (2210)	967 (403)	3.0	7.39 (2.90)	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) 併用投与/単独投与

- : 該当なし, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	薬物名	PK パラメータの平均値 (SD)					LSmean の比 ^{b)} (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
						AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0021 (外国)	アテノ ロール との相 互作用	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 15/15 (男:15) 32 (8.5)	Speedel カプセル 150 mg 単独投与, 空腹時	アリスキ レン	399 (235)	450 (270)	95.8 (57.0)	0.50	30.3 (7.69)	1.02 (0.69,1.53)	1.04 (0.84,1.28)	5.3.5.4-9
				Speedel カプセル 150 mg/ アテノロール錠 100 mg 併用投与, 空腹時	アリスキ レン	406 (271)	450 (294)	114 (128)	0.50	30.8 (6.55)	-	-	
				アテノロール錠 100 mg 単独投与, 空腹時	アテノロ ール	6470 (2250)	6700 (2220)	723 (219)	3.0	8.56 (3.50)	0.93 (0.84,1.04)	0.98 (0.91,1.06)	
				Speedel カプセル 150 mg/ アテノロール錠 100 mg 併用投与, 空腹時	アテノロ ール	6230 (1580)	6410 (1650)	673 (179)	4.0	7.91 (2.11)	-	-	

a) t_{max} : 中央値

b) 併用投与/単独投与

- : 該当なし, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)		アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)				添付 資料 番号
						AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{c)} (h)	t _{1/2} (h)	
0023 (外国)	[¹⁴ C]-標 識体 マスバ ランス の検討	非盲検 単回投与	健康被験者 4/4 (男:4) 28 (6.1)	[¹⁴ C]-標識アリス キレン粉末 (内用液) 150 mg, 空腹時	未変化体	169 (61.1)	22.9 (10.7)	1.0	32.7 (14.8)	5.3.5.4-10
					総放射能	604 ^{a)} (366)	63.5 ^{b)} (14.7)	0.50	NC	

a) 総放射能の単位 (ng eq·h/g)

b) 総放射能の単位 (ng eq/g)

c) t_{max} : 中央値

NC : 算出せず, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						添付 資料 番号
					AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-tau} ^{a)} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)	
0024 (外国)	PK PD 安全性	二重盲検 プラセボ 対照 用量漸増 反復投与	健康被験者 24 ^{c)} /23 (男:24) A:27 (6.7) B:24 (4.0) C:27 (8.1)	A:アリスキレン粉末 850 mg ^{c)} 初回 (Day 1) 空腹時	2200 (564)	2620 (831)	1620 (416)	230 (108)	3.0	37.0 (19.8)	5.3.5.4-11
				A:アリスキレン粉末 850 mg ^{c)} 1 日 1 回 9 日間 (Day 11) 空腹時	NC	NC	6170 (2920)	684 (213)	3.5	36.0 (26.8)	
				B:アリスキレン粉末 1200 mg ^{c)} 初回 (Day 1) 空腹時	4720 (1950)	5110 (2090)	3660 (1630)	424 (295)	3.0	24.3 (3.51)	
				B:アリスキレン粉末 1200 mg ^{c)} 1 日 1 回 9 日間 (Day 11) 空腹時	NC	NC	11500 (9210)	1100 (766)	3.0	32.1 (8.25)	
				C:アリスキレン粉末 1800 mg ^{c)} 初回 (Day 1) 空腹時	6500 (3200)	7080 (3550)	4940 (2390)	575 (182)	0.75	24.8 (7.33)	
				C:アリスキレン粉末 1800 mg ^{d)} 1 日 1 回 9 日間 (Day 11) 空腹時	NC	NC	11000 (2940)	1130 (496)	3.1	28.0 (7.93)	

a) 単回投与の AUC_{0-tau} は AUC_{0-24h} を示すb) t_{max} : 中央値

c) n=6

d) n=5

e) うち 1 名は Day 1 のみ

NC : 算出せず, * : 経口投与

Table 6-1 臨床薬理試験の要約（続き）

試験 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者種類 PK 評価数/ 完了数 (性別:登録数) 年齢の平均値 (標準偏差)	投与方法* (用法・用量)	アリスキレンの PK パラメータの平均値 (SD)						LSmean の比 (比の 90%信頼区間)		添付 資料 番号
					AUC _{0-32h} (ng·h/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max}	AUC _{0-last}	
0025 (外国)	PK PD 安全性 BA	非盲検 無作為化 3 期 クロスオ ーバー 単回投与	健康被験者 12/12 (男:12) グループ:A 24 (3.0) グループ:B 30 (7.4)	グループ A : Speedel FC 錠 75 mg ^{b)}	90.7 (36.9)	105 (47.8)	144 ^{c)} (42.9)	30.3 (17.8)	0.50	28.7 ^{c)} (6.47)	1.31 ^{e)} (0.593,2.91)	0.879 ^{e)} (0.523,1.48)	5.3.5.4-12
				グループ A : アリスキレン 75 mg ^{b)} 軟カプセル	97.8 (27.1)	112 (34.1)	137 (41.7)	27.4 (16.1)	0.75	26.2 (7.20)	1.17 ^{f)} (0.529,2.60)	0.990 ^{f)} (0.589,1.67)	
				グループ A : Speedel カプセル 75 mg ^{b)}	108 (60.2)	124 (72.3)	151 (77.4)	29.9 (34.1)	0.75	27.6 (13.4)	-	-	
				グループ B : アリスキレン 75 mg ^{b)} 腸溶錠 (buffered)	101 (48.3)	124 (62.5)	165 ^{c)} (59.4)	22.0 (11.3)	2.5	30.4 ^{c)} (10.8)	0.397 ^{g)} (0.179,0.879)	0.563 ^{g)} (0.335,0.947)	
				グループ B : アリスキレン 75 mg ^{b)} 腸溶錠	163 (151)	189 (179)	299 ^{d)} (177)	69.4 (80.5)	1.5	28.4 ^{d)} (5.22)	0.691 ^{h)} (0.312,1.53)	0.576 ^{h)} (0.343,0.969)	
				グループ B : Speedel カプセル 75 mg ^{b)}	168 (70.1)	203 (78.6)	242 (76.6)	52.1 (24.6)	0.75	42.3 (11.8)	-	-	

a) t_{max} : 中央値, b) n=6, c) n=5, d) n=4

e) Speedel FC 錠 / Speedel カプセル

f) 軟カプセル / Speedel カプセル

g) 腸溶剤 (buffered) / Speedel カプセル

h) 腸溶剤 / Speedel カプセル

- : 該当なし, * : 経口投与

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

目 次

目 次	2
表一覧	4
図一覧	11
略号一覧	13
用語の定義一覧	15
補足事項	16
1 背景及び概観	17
1.1 有効性評価の計画	17
1.1.1 有効性評価の対象となった臨床試験の概略	17
1.1.2 比較対照試験	22
1.1.3 長期投与試験	23
1.1.4 特別な患者集団における臨床試験	23
1.1.5 有効性に関する併合解析に使用した臨床試験の要約	24
1.2 有効性の評価方法	24
1.2.1 有効性の測定項目	24
1.2.2 血圧の測定方法	25
1.2.3 血圧の評価項目	26
1.2.4 有効性評価項目	27
1.2.5 解析対象	30
1.2.6 無作為割付け，盲検化	30
1.2.7 統計解析方法	31
1.2.8 治験ごとの成績を併合した解析（併合解析）	34
1.2.9 部分集団の有効性	35
2 個々の試験結果の要約	36
2.1 比較対照試験	36
2.1.1 用量設定試験	36
2.1.2 検証試験	37
2.2 長期投与試験	41
2.3 特別な患者集団における臨床試験	42
2.3.1 腎機能障害を伴う高血圧患者	42
2.3.2 重症高血圧患者	43

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.3.3	高齢者の本態性高血圧患者	45
2.3.4	その他の特別な患者集団	46
2.4	その他の臨床試験	47
3	全試験を通しての結果の比較と解析	48
3.1	試験対象集団	48
3.1.1	選択基準・除外基準の比較	48
3.1.2	被験者の内訳	48
3.1.3	人口統計学的特性及び他の基準値の特性	53
3.2	全有効性試験の結果の比較検討	64
3.2.1	用量設定試験	64
3.2.2	検証試験	73
3.2.3	長期投与試験	97
3.3	部分集団における結果の比較	105
3.3.1	特別な患者集団を対象とした臨床試験	105
3.3.2	主な人口統計学的特性及びその他の特性	119
3.3.3	併用薬又は併用療法	127
3.3.4	その他の要因	127
3.4	バイオマーカーに対するアリスキレンの効果	127
3.5	臓器保護効果の探索的評価	134
3.5.1	尿中アルブミン/クレアチニン比に対する作用	134
3.5.2	脳性ナトリウム利尿ペプチドに対する作用	137
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	140
4.1	用法・用量の検討	140
4.1.1	用量－血中濃度との関係	140
4.1.2	用量－反応関係	140
4.1.3	用法に関する検討	144
4.1.4	長期投与時の降圧効果	145
4.1.5	血中濃度及びバイオマーカーと降圧効果との関係	145
4.1.6	特別な患者集団及び部分集団での用法及び用量の検討	146
4.2	用法・用量に関するまとめ	149
5	効果の持続，耐薬性	151
5.1	効果の持続	151
5.1.1	長期投与時の降圧効果の持続	151

2.7.3 臨床的有効性の概要

5.1.2	休薬による投与後 24 時間の降圧効果への影響.....	157
5.2	有効性に関する離脱症状及び反跳現象	158
5.2.1	休薬期の血圧変化.....	158
5.2.2	休薬期のバイオマーカー	159
6	付 録.....	162

表一覧

Table 1-1	有効性を評価した臨床試験の概要（国内及び外国）：評価資料.....	18
Table 1-2	有効性を評価した臨床試験の概要（外国）：参考資料.....	19
Table 1-3	その他の試験の概要（外国）：参考資料.....	21
Table 1-4	血圧の測定方法（評価資料）	25
Table 1-5	血圧の評価項目及びその定義（評価資料）	26
Table 1-6	主な有効性評価項目一覧.....	29
Table 1-7	解析対象集団の定義.....	30
Table 2-1	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1201 試験, FAS） ..	37
Table 2-2	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1301 試験, FAS） ..	39
Table 2-3	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（2308 試験, ITT）	40
Table 2-4	Week 52 評価時のアリスキレンの降圧効果（1202 試験, FAS）	42
Table 2-5	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1303 試験, FAS） ..	43
Table 2-6	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1304 試験, FAS） ..	44
Table 2-7	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（2324 試験, ITT）	46
Table 3-1	被験者の内訳（1201 試験）	49
Table 3-2	被験者の内訳（1301 試験）	50
Table 3-3	被験者の内訳（2308 試験）	50
Table 3-4	被験者の内訳（1202 試験）	51
Table 3-5	被験者の内訳（2324 試験）	52
Table 3-6	主な人口統計学的データの特性（1201 試験, FAS）	53
Table 3-7	ベースラインの特性（1201 試験, FAS）	54
Table 3-8	主な人口統計学的データの特性（1301 試験, FAS）	55
Table 3-9	ベースラインの特性（1301 試験, FAS）	55
Table 3-10	主な人口統計学的データの特性（2308 試験, RAN）	56

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-11	ベースラインの特性 (2308 試験, RAN)	57
Table 3-12	主な人口統計学的データの特性 (1202 試験, ENR)	58
Table 3-13	ベースラインの特性 (1202 試験, ENR)	58
Table 3-14	主な人口統計学的データの特性 (1303 試験, SAF)	59
Table 3-15	ベースラインの特性 (1303 試験, SAF)	60
Table 3-16	主な人口統計学的データの特性 (1304 試験, SAF)	61
Table 3-17	ベースラインの特性 (1304 試験, SAF)	61
Table 3-18	主な人口統計学的データの特性 (2324 試験, RAN)	62
Table 3-19	ベースラインの特性 (2324 試験, RAN)	63
Table 3-20	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1201 試験, FAS)	65
Table 3-21	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1201 試験, FAS)	67
Table 3-22	Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較 (1201 試験, FAS)	69
Table 3-23	Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポonder率に対する群間比較 (1201 試験, FAS)	70
Table 3-24	Week 4 の昼間の MASBP, 及び昼間の MADBP のベースラインからの変化量 (0028 試験, ITT)	71
Table 3-25	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2201 試験, ITT)	72
Table 3-26	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2201 試験, ITT)	73
Table 3-27	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)	75
Table 3-28	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)	76
Table 3-29	Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較 (1301 試験, FAS)	78
Table 3-30	Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポonder率に対する群間比較 (1301 試験, FAS)	79
Table 3-31	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2308 試験, ITT)	80
Table 3-32	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2308 試験, ITT)	81

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-33	Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較 (2308 試験, ITT)	82
Table 3-34	Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポonder率に対する群間 比較 (2308 試験, ITT)	82
Table 3-35	Week 8 の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対 する群間比較 (2308 試験, ITT)	84
Table 3-36	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量：プラ セボ対照試験 (ITT)	87
Table 3-37	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対す るアリスキレン単独投与群とプラセボ群との対比較：プラセ ボ対照試験 (ITT)	88
Table 3-38	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量：プラ セボ対照試験 (ITT)	89
Table 3-39	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対す るアリスキレン単独投与群とプラセボ群との対比較：プラセ ボ対照試験 (ITT)	90
Table 3-40	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対す るアリスキレン群と実薬群との比較：プラセボ対照試験 (ITT)	91
Table 3-41	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対す るアリスキレン群と実薬群との比較：プラセボ対照試験 (ITT)	92
Table 3-42	Week 12 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対 する群間比較 (2304 試験, ITT)	94
Table 3-43	Week 12 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対 する群間比較 (2304 試験, ITT)	94
Table 3-44	Week 6 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対す る群間比較 (2305 試験, ITT)	95
Table 3-45	Week 6 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対す る群間比較 (2305 試験, ITT)	95
Table 3-46	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対す る群間比較 (2331 試験, ITT)	96
Table 3-47	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対す る群間比較 (2331 試験, ITT)	97
Table 3-48	Week 52 評価時の msDBP 及び msSBP のベースライン (1201 試験, 1202 試験) からの変化量 (1202 試験, FAS)	98

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-49	拡張期血圧のレスポonder率の経時的推移（ベースライン 1201 試験 ^{a)} ）（1202 試験, FAS）	99
Table 3-50	Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2306 試験, ITT）	100
Table 3-51	Week 26 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2306 試験, ITT）	100
Table 3-52	Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2323 試験, ITT）	101
Table 3-53	Week 26 評価時の msSBP の変化量に対する群間比較（2323 試験, ITT）	102
Table 3-54	アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 投与時の msDBP 及び msSBP のベースライン（2302 試験 Day 1）からの変化（2302E 試験, 全 2302E 試験移行例）	105
Table 3-55	腎機能障害を伴う高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（1303 試験, FAS）	107
Table 3-56	腎機能障害を伴う高血圧患者における Week 8 評価時のレスポonder率：最終用量別（1303 試験, FAS）	108
Table 3-57	重症高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（1304 試験, FAS）	110
Table 3-58	重症高血圧患者における Day 56 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（2303 試験, ITT）	112
Table 3-59	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2324 試験, ITT）	113
Table 3-60	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2324 試験, ITT）	113
Table 3-61	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2324 試験, ITT）	114
Table 3-62	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2324 試験, ITT）	115
Table 3-63	糖尿病を合併した本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2307 試験, ITT）	117

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-64	糖尿病を合併した本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2307 試験, ITT)	117
Table 3-65	肥満の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2309 試験, ITT)	119
Table 3-66	肥満の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2309 試験, ITT)	119
Table 3-67	性別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (併合解析, FAS : 国内試験)	121
Table 3-68	性別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (併合解析, ITT : 外国試験)	122
Table 3-69	年齢別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (併合解析, FAS : 国内試験)	124
Table 3-70	年齢別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (併合解析, ITT : 外国試験)	125
Table 3-71	Week 8 の PRA のベースラインからの変化率 : 外国プラセボ及び実薬対照試験 (ITT)	129
Table 3-72	Week 8 の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率 : 外国プラセボ及び実薬対照試験 (ITT)	130
Table 3-73	Week 8 の血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率 : 外国プラセボ及び実薬対照試験 (ITT)	131
Table 3-74	PRA のベースラインからの変化率 : 実薬対照試験 (ITT)	132
Table 3-75	血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率 : 実薬対照試験 (ITT)	133
Table 3-76	2 型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の UACR のベースラインからの変化に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)	135
Table 3-77	2 型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の UAER のベースラインからの変化に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)	136
Table 3-78	2 型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)	136

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-79	2 型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)	137
Table 3-80	高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の NT-proBNP, BNP の血漿中濃度におけるベースラインからの変化率に対する群間比較 (2313 試験, ITT)	138
Table 3-81	高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2313 試験, ITT)	139
Table 3-82	高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2313 試験, ITT)	139
Table 4-1	Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果 (1201 試験, 1301 試験, FAS)	140
Table 4-2	msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量と変化量に対するプラセボとの差 (国内外プラセボ対照試験 8 試験, メタアナリシス)	143
Table 4-3	食前 30 分又は食事の規定を設けずにアリスキレン 150 mg を投与したときの降圧効果の比較 (1201 試験, 1301 試験, FAS)	145
Table 5-1	曝露状況 (1202 試験, SAF)	152
Table 5-2	Week 30 評価時の msDBP の Week 26 からの変化量に対する群間比較 (2306 試験, 休薬期 ITT)	154
Table 5-3	Month 12 評価時の msDBP の Month 11 からの変化量に対する群間比較 (2302 試験, 休薬期 ITT)	156
Table 5-4	1 週間休薬後 (Week 9) の msDBP のベースライン (Week 0) からの変化量の差 (1201 試験, 休薬期解析対象集団)	158
Table 5-5	1 週間休薬後 (Week 9) の msDBP の休薬前 (Week 8) からの変化量の差 (1201 試験, 休薬期解析対象集団)	159
Table 5-6	休薬期のバイオマーカーの変化 (2308 試験, 休薬期解析対象)	160
Table 6-1	有効性を評価した臨床試験の試験方法の概略	163
Table 6-2	有効性試験の主な結果 (評価及び参考資料)	171
Table 6-3	有効性試験の主な結果 (その他の試験)	178
Table 6-4	選択基準及び除外基準 (評価資料)	180
Table 6-5	被験者の内訳 (2324 試験, 日本人高齢者)	189

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-6	被験者の内訳（2324 試験, 収縮期高血圧患者）	189
Table 6-7	被験者の内訳（併合解析：国内試験）	190
Table 6-8	被験者の内訳（併合解析：外国試験）	191
Table 6-9	主な人口統計学的データの特性（2324 試験, 日本人高齢者, RAN）	192
Table 6-10	ベースラインの特性（2324 試験, 日本人高齢者, RAN）	193
Table 6-11	主な人口統計学的データの特性（2324 試験, 収縮期高血圧患者, RAN）	194
Table 6-12	ベースラインの特性（2324 試験, 収縮期高血圧患者, RAN）	195
Table 6-13	主な人口統計学的データの特性（併合解析, RAN：国内試験）	196
Table 6-14	ベースラインの特性（併合解析, RAN：国内試験）	197
Table 6-15	主な人口統計学的データの特性（併合解析, RAN：外国試験）	198
Table 6-16	ベースラインの特性（併合解析, RAN：外国試験）	199
Table 6-17	Week 8 の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（2308 試験, ITT）	202
Table 6-18	投与後 1～24 時間の MADBP のトラフ値とポスト値の比（2308 試験, ITT）	203
Table 6-19	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の MASBP 及び MADBP のベースラインからの変化（2324 試験, 日本人高齢者, ITT）	204
Table 6-20	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の MASBP 及び MADBP のベースラインからの変化（2324 試験, 収縮期高血圧患者, ITT）	204
Table 6-21	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化（2324 試験, 日本人高齢者, ITT）	205
Table 6-22	高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化（2324 試験, 収縮期高血圧患者, ITT）	205
Table 6-23	治療期における曝露状況（2306 試験, RAN）	206
Table 6-24	Week 30 評価時の msSBP の Week 26 からの変化量に対する群間比較（2306 試験, 休薬期 ITT）	207
Table 6-25	試験全期間における曝露状況（2302 試験, SAF）	208

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-26	Month 12 評価時の msSBP の Month 11 からの変化量に対する 群間比較 (2302 試験, 休薬期 ITT)	208

図一覧

Figure 1-1	国内用量設定試験の治験デザイン (1201 試験)	22
Figure 3-1	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量と用量 との関係 (1201 試験, FAS)	66
Figure 3-2	msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1201 試験, FAS)	68
Figure 3-3	msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1201 試験, FAS)	68
Figure 3-4	msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1301 試験, FAS)	77
Figure 3-5	msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1301 試験, FAS)	77
Figure 3-6	ベースラインの MADBP の 24 時間の推移 (2308 試験, ITT) ...	83
Figure 3-7	Week 8 の MADBP の投与後 24 時間の推移 (2308 試験, ITT) ...	84
Figure 3-8	Month 11/12*までの msDBP の推移 (2302 試験, ITT)	104
Figure 3-9	Month 11/12*までの msSBP の推移 (2302 試験, ITT)	104
Figure 3-10	腎機能障害を伴う高血圧患者における msDBP の平均変化量 の推移 (1303 試験, FAS)	106
Figure 3-11	腎機能障害を伴う高血圧患者における msSBP の平均変化量 の推移 (1303 試験, FAS)	107
Figure 3-12	重症高血圧患者における msDBP の平均変化量の推移 (1304 試験, FAS)	109
Figure 3-13	重症高血圧患者における msSBP の平均変化量の推移 (1304 試験, FAS)	110
Figure 4-1	msDBP のベースラインからの変化量に対する用量反応曲線 (国内外プラセボ対照試験 8 試験, メタアナリシス)	142
Figure 5-1	Week 52 までの msDBP の経時的推移 (1202 試験, FAS)	152
Figure 5-2	Week 52 までの msSBP の経時的推移 (1202 試験, FAS)	153
Figure 5-3	休薬期の msDBP の平均変化量の推移 (2306 試験, 休薬期 ITT)	155
Figure 5-4	休薬期の msDBP の推移 (2302 試験, 休薬期 ITT)	157

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 6-1	msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (2308 試験, ITT)	200
Figure 6-2	msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (2308 試験, ITT)	200
Figure 6-3	ベースラインの MASBP の 24 時間の推移 (2308 試験, ITT) ...	201
Figure 6-4	Week 8 の MASBP の投与後 24 時間の推移 (2308 試験, ITT) .	201
Figure 6-5	休薬期の msSBP の平均変化量の推移 (2306 試験, 休薬期 ITT)	207
Figure 6-6	休薬期の msSBP の推移 (2302 試験, 休薬期 ITT)	209

2.7.3 臨床的有効性の概要

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Ali	aliskiren	アリスキレンフマル酸塩
ALT (GPT/SGPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
Ang I	angiotensin I	アンジオテンシン I
Ang II	angiotensin II	アンジオテンシン II
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST (GOT/SGOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after administration	投与後 0～24 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after administration	投与後 0～無限大までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t after administration	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
BMI	body mass index	肥満指数 [体重 kg/ (身長 m) ²]
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Ca	calcium	カルシウム
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration after drug administration	最高血漿中濃度
C _{max} ^{ss}	steady state maximum plasma concentration after drug administration	定常状態における最高血漿中濃度
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DIU	diuretics	利尿薬
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
E _{max}	maximum effect	最大効果
ENR	enrolled population	登録例
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	glycosylated hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
hsPRA	high sensitivity plasma renin activity	—

2.7.3 臨床的有効性の概要

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
IC ₅₀	the concentration of drug producing 50% inhibition (unit: concentration)	50%阻害する薬物濃度 (単位: 濃度)
ITT	intention-to-treat population	intention-to-treat による解析対象集団
K	potassium	カリウム
LOCF	last observation carried forward	—
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
MADBP	mean ambulatory diastolic blood pressure	自由行動下平均拡張期血圧
MASBP	mean ambulatory systolic blood pressure	自由行動下平均収縮期血圧
msDBP	mean sitting diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
msSBP	mean sitting systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
Na	sodium	ナトリウム
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓学会
p	probability (value)	p (値)
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PI	prediction interval	予測区間
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
PT	preferred term	基本語
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮経管冠動脈形成術
RAN	randomized population	無作為化対象集団
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety population	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T/P 比	trough-to-peak ratios	トラフ/ピーク比
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UACR	urinary albumin creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
UAER	urinary albumin excretion ratio	尿中アルブミン排泄率
Val	valsartan	バルサルタン

2.7.3 臨床的有効性の概要

用語の定義一覧

用語	定義
msDBP, msSBP	前日の治験薬服薬から 24 時間後に坐位血圧を計 3 回測定し、3 回の値の平均値 (小数第一位を四捨五入) を平均坐位血圧 (トラフ msDBP, トラフ msSBP) とした。以下、特別に記載のない限り msDBP, msSBP と表示した。
血圧コントロール率	msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合
拡張期血圧のレスポonder率	msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの下降量が 10 mmHg 以上となった被験者の割合
収縮期血圧のレスポonder率	msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの下降量が 20 mmHg 以上となった被験者の割合
重症高血圧患者における目標達成症例の割合	msSBP が 160 mmHg 未満かつ msDBP が 100 mmHg 未満に低下、あるいはベースラインからの下降量が msSBP 20 mmHg 以上かつ msDBP 10 mmHg 以上となった被験者の割合
MADBP, MASBP	1 時間ごとの自由行動下拡張期血圧又は収縮期血圧の平均値 ・ 24 時間 MADBP, MASBP : 1～24 時間の測定値の平均 ・ 昼間の MADBP, MASBP : 6:00 a.m.～10:00 p.m.の測定値の平均 ・ 夜間の MADBP, MASBP : 10:00 p.m.～翌日 6:00 a.m.の測定値の平均
食事の規定	治験薬投与に対する食事の時期 (空腹時投与あるいは食後投与) の条件を示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

補足事項

用語	定義																					
試験の表記方法	治験実施計画書番号は、試験番号で示した。 例) SPP100A1101→1101 試験 SPP100C2201→C2201 試験																					
投与群の記載方法	本文書中の薬剤及び投与群の表記を以下に示す。 <table><tr><td>分類</td><td>文章中</td><td>図表中</td></tr><tr><td>アリスキレンフマル酸塩</td><td>アリスキレン</td><td>Ali</td></tr><tr><td>アンジオテンシン変換酵素阻害薬</td><td>ACE 阻害薬</td><td>ACE</td></tr><tr><td>アンジオテンシン II 受容体拮抗薬</td><td>ARB</td><td>ARB</td></tr><tr><td>カルシウム拮抗薬</td><td>Ca 拮抗薬</td><td>CCB</td></tr><tr><td>利尿薬</td><td>利尿薬</td><td>DIU</td></tr><tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>HCTZ</td><td>HCTZ</td></tr></table> 併用投与群の表記方法 併用投与の場合は、併用した薬剤を併記後、それぞれの投与量を記載した。 例) ・文章：アリスキレン 150 mg と HCTZ 12.5 mg→アリスキレン/HCTZ 150/12.5 mg ・図表：アリスキレン 150 mg と HCTZ 12.5 mg→Ali/HCTZ 150/12.5 mg	分類	文章中	図表中	アリスキレンフマル酸塩	アリスキレン	Ali	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	ACE	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	ARB	ARB	カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB	利尿薬	利尿薬	DIU	ヒドロクロロチアジド	HCTZ	HCTZ
分類	文章中	図表中																				
アリスキレンフマル酸塩	アリスキレン	Ali																				
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	ACE																				
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	ARB	ARB																				
カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB																				
利尿薬	利尿薬	DIU																				
ヒドロクロロチアジド	HCTZ	HCTZ																				
クロスリファレンス、 source の記載方法	(1) 本文書中の他のセクションや図表を参照した場合、参照元を以下のように示した。 例) ・2.7.3「臨床的有効性の概要」のセクション「1.1.1」を参照する場合：1.1.1 項 ・2.7.3「臨床的有効性の概要」の Table 1-1 を参照する場合：Table 1-1 (2) 本文書外の記載や図表を参照した場合、参照元を[]内に示した。 例) ・2.7.4「臨床的安全性の概要」のセクション「1.1.1」を参照する場合：[2.7.4-1.1.1 項] ・2.7.4「臨床的安全性の概要」の Table 1-1 を参照する場合：[2.7.4-Table 1-1] (3) 第 5 部に添付した治験総括報告書内のデータ、図表を参照する場合、[試験番号-図表番号]として示した。 例) 1301 試験の総括報告書の Table 1-1 を参照する場合：[1301 試験-Table 1-1] (4) 第 5 部に添付した「国内 2 試験併合データ」を参照する場合、[添付資料番号-図表番号]として示した。 例) [5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-1a]																					

2.7.3 臨床的有効性の概要

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価の対象となった臨床試験の概略

有効性を評価した臨床試験の概要を、評価資料はTable 1-1に、参考資料はTable 1-2に、その他の試験はTable 1-3に示す。

日本人の高血圧患者に対するアリスキレンフマル酸塩（以下、アリスキレン）の有効性は、「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）」に基づき、国内で実施した 5 つの臨床試験（1201, 1202, 1301, 1303, 1304 試験）及び日本人被験者 44 名を含む国際共同試験（2324 試験）から得られた結果を根拠資料として評価した。また、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring, ABPM）による「血圧日内変動試験」は、外国の検証試験（2308 試験）の結果に基づき評価した。以上、国内試験 5 試験、国際共同試験（2324 試験）、及び外国検証試験（2308 試験）の結果を「評価資料」とした。

また、日本人の高血圧患者におけるアリスキレンの有効性を直接的に支持するものではないが、日本人での臨床試験の結果を補完するために、ノバルティス ファーマ社又は Speedel 社が高血圧症の適応を目的として実施した外国試験 25 試験の結果を「参考資料」として参照した。このうち、外国で特別な患者集団を対象にアリスキレンの臓器保護効果を探索的に検討した 2 試験（C2201, 2313 試験）の結果も「参考資料」として参照した。なお、Speedel 社が実施した 6 試験は、いずれも被験者数が 30 名未満と少ないこと、及び試験によっては降圧効果を評価していないことから、「参考資料」の中でも「その他の試験」として取り扱い、結果は[2.7.6 個々の試験のまとめ]にのみ提示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験の概要（国内及び外国）：評価資料

試験種類	対照	試験名 /実施国	用量 (mg) /用法	投与期間	有効性評価 対象例数 ^{a)}
比較対照					
用量設定	プラセボ	[1201 試験] /国内	治療期: ・ Ali: 75, 150, 300 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食前 30 分投与 休薬期: なし	治療期: 8 週 休薬期: 1 週	455/434
検証	プラセボ 実薬	[1301 試験] /国内	・ Ali: 150 ・ ロサルタン: 50 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	761/697
	プラセボ	[2308 試験] /外国	治療期: ・ Ali: 150, 300, 600 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし 休薬期: なし	治療期: 8 週 休薬期: 2 週	662/570
長期投与	なし	[1202 試験] /国内	・ Ali: 75→150→300 (任意漸増) (Ali 用量固定後, DIU, CCB の併用可, 任意漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食前 30 分投与	治療期: 52 週	344/299 ^{b)}
特別な患者集団					
腎機能障害を 伴う高血圧	なし	[1303 試験] /国内	・ Ali: 75→150→300 (任意漸増) (K 保持性利尿薬を除く DIU の併用可) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	40/—
重症高血圧	なし	[1304 試験] /国内	・ Ali: 150→300 (任意漸増) (ARB, ACE を除く降圧薬の併用可) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	39/—
高齢者の 本態性高血圧	実薬	[2324 試験] /国際共同	・ Ali: 75, 150, 150→300 (強制漸増) ・ リシノプリル: 10 /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	354/297

—：該当なし

a) 有効性評価対象例数：FAS/PPS (2308, 2324 試験は ITT/PPS)

b) 1202 試験は RAN/完了例

任意漸増：治療効果不十分の場合，試験薬の用量を漸増

任意併用：治療効果不十分の場合，試験実施計画書で規定した降圧薬を併用

Ali：アリスキレン，DIU：利尿薬，CCB：Ca 拮抗薬，ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，ACE：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，K：カリウム

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 1-2 有効性を評価した臨床試験の概要（外国）：参考資料

試験種類	対照 ^{a)}	試験名	用量 (mg) /用法 ^{b)}	投与期間	有効性評価 対象例数 ^{c)}
比較対照					
用量設定	プラセボ	[2201 試験]	治療期: ・ Ali: 150, 300, 600 ・ イルベサルタン: 150 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし 休薬期: なし	治療期: 8 週 休薬期: 4 日	649/559
	実薬	[0028 試験]	・ Ali: 37.5, 75, 150, 300 ・ ロサルタン: 100 /1 日 1 回, 経口投与, 食前 30 分投与	治療期: 4 週	197/189
検証	プラセボ	[2328 試験]	・ Ali: 75, 150, 300 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	631/537
		[2203 試験]	・ Ali: 75, 150, 300 ・ Val: 80, 160, 320 Ali/Val: 75/80, 150/160, 150/160→300/320 (強制漸増) ・ Val/HCTZ: 160/12.5 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	1117/964
		[2204 試験]	・ Ali: 75, 150, 300 ・ HCTZ: 6.25, 12.5, 25 ・ Ali/HCTZ: 75/6.25, 75/12.5, 75/25, 150/6.25, 150/12.5, 150/12.5→150/25 (強制 漸増), 300/12.5, 300/12.5→300/25 (強制漸 増) ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	2752/2398
		[2327 試験]	・ Ali: 150→300 ・ Val: 160→320 ・ Ali/Val: 150/160→300/320 (いずれも強制漸増) ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	1776/1513
	実薬	[2304 試験]	治療期: ・ Ali: 150→300 ・ アテノロール: 50→100 ・ Ali/アテノロール: 150/50→300/100 (いずれも強制漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし 休薬期: ・ アテノロール: 50 ・ プラセボ	治療期: 12 週 休薬期: 1 週	690/568

2.7.3 臨床的有効性の概要

試験種類	対照 ^{a)}	試験名	用量 (mg) /用法 ^{b)}	投与期間	有効性評価 対象例数 ^{c)}
検証	実薬	[2305 試験]	• Ali/アムロジピン: 150/5 • アムロジピン: 5, 10 /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 6 週	541/478
		[2331 試験]	• HCTZ: 25 • Ali/HCTZ: 150/25→300/25 • Val/HCTZ: 160/25→320/25 • Ali/Val/HCTZ: 0/160/25→150/160/25→300/320/25 (いずれも強制漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	637/533
長期投与	実薬	[2306 試験]	治療期: • Ali: 150→300 • ラミプリル: 5→10 (いずれも任意漸増) (12 週目から HCTZ 12.5→25 併用可, 任意漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし 休薬期: • Ali: 150, 300 • ラミプリル: 5, 10 • Ali/HCTZ: 300/12.5, 300/25 • ラミプリル/HCTZ: 10/12.5, 10/25 • プラセボ	治療期: 26 週 休薬期: 4 週	832/659
		[2323 試験]	• Ali: 150→300 • Ali: 300 (プラセボ→アリスキレンへ再割付け) • HCTZ: 12.5→25 • HCTZ: 25(プラセボ→ヒドロクロロチアジドへ再割付け) (いずれも強制漸増) (治療効果不十分な場合アムロジピン 5→10 併用可, 任意漸増) • プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 26 週	1107/924
		[2323E 試験]	2323 試験と同じ	52 週	1107/858
	なし	[2302 試験]	治療期: • Ali: 150→300 (任意漸増), 300 (治療効果不十分な場合 HCTZ 12.5→25 併用可, 任意漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし 休薬期: • Ali: 150: 300 • プラセボ	治療期: 11 ヶ月 休薬期: 4 週	1928/—
		[2302E 試験]	Ali/HCTZ: 300/25 /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 4 ヶ月	198/—

2.7.3 臨床的有効性の概要

試験種類	対照 ^{a)}	試験名	用量 (mg) /用法 ^{b)}	投与期間	有効性評価対象例数 ^{c)}
特別な患者集団					
重症高血圧	実薬	[2303 試験]	・ Ali: 150→300 ・ リシノプリル: 20→40 (いずれも任意漸増) (治療効果不十分な場合 HCTZ 25 併用可) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	182/—
糖尿病を合併した本態性高血圧	実薬	[2307 試験]	・ Ali: 150→300 ・ ラミプリル: 5→10 ・ Ali/ラミプリル: 150/5→300/10 (いずれも強制漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 8 週	828/690
2 型糖尿病を合併した高血圧	プラセボ	[C2201 試験]	・ Ali: 150→300 (強制漸増) ・ プラセボ ・ ロサルタン: 100 (強制併用) [降圧薬 (ACE, アルドステロン受容体拮抗薬, ARB, K 保持性利尿薬以外)を併用可] /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 24 週	595/459
肥満の本態性高血圧	実薬	[2309 試験]	・ HCTZ: 25 ・ Ali/HCTZ: 150/25→300/25 ・ イルベサルタン/HCTZ: 150/25→300/25 ・ アムロジピン/HCTZ: 5/25→10/25 (いずれも強制漸増) /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 12 週	487/428
高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全	プラセボ	[2313 試験]	・ Ali: 150 ・ プラセボ /1 日 1 回, 経口投与, 食事の規定なし	治療期: 12 週	302/270

—: 該当なし

a) 対照薬がプラセボと実薬の両方ある試験はプラセボ対照試験に分類, 実薬のみの場合は実薬対照試験に分類

b) すべて 1 日 1 回, 経口投与, また, 0028 試験の食前 30 分投与以外は, 食事の規定なし

c) 有効性評価対象例数: ITT/PPS

Val: バルサルタン, HCTZ: ヒドロクロロチアジド

Table 1-3 その他の試験の概要 (外国): 参考資料

試験実施者	対象患者	試験デザイン	試験名	被験者数 ^{a)}
Speedel 社	高血圧	無作為化, 非盲検試験	[0014 試験]	23/22
		多施設共同, 非盲検, 単一コホート試験	[0015 試験]	19/—
			[0016 試験]	23/—
		非盲検試験	[0027 試験]	8 ^{b)}
	うつ血性心不全	無作為化, 非盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験	[0013 試験]	27 ^{b)}
	腎疾患	無作為化, 非盲検, 実薬対照, クロスオーバー試験	[0012 試験]	19/—

—: 該当なし

a) 有効性評価対象例数: ITT/PPS (0012 試験は FAS/PPS)

b) 安全性解析対象集団 (SAF)

2.7.3 臨床的有効性の概要

1.1.2 比較対照試験

用量設定試験

国内用量設定試験として実施した 1201 試験は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験であり、プラセボ、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した。治療期の前に 4 週間の単盲検による観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。主要目的は、主要評価項目であるトラフ平均坐位拡張期血圧 (mean sitting diastolic blood pressure, msDBP) のベースラインからの変化量を指標に、主要評価時点を Week 8 評価時として、アリスキレン各投与群のプラセボ群に対する優越性を検証することである。また、治療期終了後に 1 週間の休薬期を設け、msDBP 及びトラフ平均坐位収縮期血圧 (mean sitting systolic blood pressure, msSBP) の変化量を指標に、休薬期における血圧変化を検討した。試験デザインをFigure 1-1に示す。

Figure 1-1 国内用量設定試験の試験デザイン (1201 試験)



Source : [1201 試験-9.1 項]

検証試験

国内検証試験として実施した 1301 試験は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験であり、プラセボ、アリスキレン 150 mg, ロサルタン 50 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した。試験デザインは 1201 試験と同様であったが、1301 試験では休薬期は設けなかった。主要目的は、主要評価項目である msDBP のベースラインからの変化量を指標に、主要評価時点を Week 8 評価時として、アリスキレン 150 mg 群のプラセボ群に対する優越性及びロサルタン 50 mg 群に対する非劣性を検証することである。

また、外国で実施した 2308 試験は、1201 試験と同様の試験デザインで、プラセボ、アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、休薬期は 2 週間とした。主要目的は、主要評価項目である msDBP のベースラインからの変化量を指標に、アリスキレン群のプラセボ群に対する優越性を検証することである。また、24 時間 ABPM の実施施設として選定した医療機関に組み入れられた被験者を対象に、治療期に 24 時間 ABPM を実施した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

1.1.3 長期投与試験

長期投与試験として実施した 1202 試験は、先行して実施した 1201 試験を終了した被験者を対象とした、52 週間の非盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験は用量調節期（8 週間）及び用量固定/併用治療期（44 週間）の 2 期で構成され、用量調節期はアリスキレン 75 mg より開始し、降圧目標に達しない場合（msDBP が 90 mmHg 以上の場合）は 150 mg、300 mg へ段階的に増量した。Week 8 からの用量固定/併用治療期は、用量調節期の Week 6 の用量を維持し、来院時に 2 回連続して msDBP が 90 mmHg を超えた場合は、サイアザイド系利尿薬、カルシウム（calcium, Ca）拮抗薬又はその両方との併用投与及びこれら併用薬の増量を可とした。本試験は長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とし、有効性は Week 52 の msDBP のベースラインからの変化量を指標として評価した。

1.1.4 特別な患者集団における臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者（血清クレアチニンが男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満、女性 1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満の範囲にある患者）を対象に実施した 1303 試験は、多施設共同、非対照、非盲検試験であり、治療期は 8 週間とした。アリスキレン 75 mg を開始用量とし、降圧目標に達せず（msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満に低下しない場合）、安全性に問題がない場合は 150 mg、300 mg へ段階的に増量した。観察期開始前からカリウム（potassium, K）保持性利尿薬以外の利尿薬を併用している被験者は、薬剤及び用法・用量を変更しない条件で、試験期間中も併用投与を可とした。主要目的は安全性の評価とし、有効性は msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標に、副次目的として評価した。

重症高血圧患者（観察期及び治療期開始時の 2 時点で、msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上で、2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内かつ msSBP の変動が 20 mmHg 以内）を対象に実施した 1304 試験は、多施設共同、非対照、非盲検試験であり、治療期は 8 週間とした。アリスキレン 150 mg を開始用量とし、降圧目標に達しない場合（Week 2 以降の msSBP が 160 mmHg 以上又は msDBP が 100 mmHg 以上の場合、Week 4 以降の msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の場合）は安全性も考慮して 300 mg へ増量した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker, ARB）及びアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme, ACE）阻害薬以外の降圧薬は、観察期 4 週間前から試験終了時まで薬剤及び用法・用量を変更しない条件で、併用投与を可能とした。主要目的は安全性の評価とし、有効性は msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標に、副次目的として評価した。

高齢者（65 歳以上）の本態性高血圧患者 [Day 1 投与開始前の msSBP が 145 mmHg 以上及び 180 mmHg 未満、24 時間自由行動下平均収縮期血圧（mean ambulatory systolic blood pressure, MASBP）が 135 mmHg 以上] を対象に実施した 2324 試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験であり、国際共同試験として実施した。アリスキレン 75 mg、150 mg、300 mg、及びリシノプリル 10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した。主要目的は、主要評価項目である 24 時間

2.7.3 臨床的有効性の概要

MASBP のベースラインからの変化量を指標に、アリスキレン 300 mg 群の 75 mg 群に対する優越性を検証することである。本試験では無作為化された全被験者 355 名のうち、日本人被験者（以下、日本人高齢者）が 44 名含まれ、日本人高齢者の有効性を部分集団として検討した。また、収縮期高血圧（msSBP が 140 mmHg 以上かつ msDBP が 90 mmHg 未満）の基準に合致した被験者（171 名）（以下、収縮期高血圧患者）も部分集団として有効性を検討した。

1.1.5 有効性に関する併合解析に使用した臨床試験の要約

本申請におけるアリスキレンの有効性は主に個々の試験の結果に基づき評価し、併合データは部分集団での有効性を検討するために利用した。併合解析に用いた試験は以下の 8 試験とし、詳細は[1.2.8項](#)に示す。

- 国内プラセボ対照試験：1201, 1301 試験
- 外国プラセボ対照試験：2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328 試験

1.2 有効性の評価方法

本項では評価資料で用いた血圧の測定方法、有効性の評価項目、及び統計解析手法についてまとめた。個々の試験の有効性評価項目、統計解析手法は[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)にも示した。

1.2.1 有効性の測定項目

- 外来血圧
- 24 時間 ABPM
- バイオマーカー
 - 血漿レニン活性（plasma renin activity, PRA）
 - 血漿中アルドステロン濃度
 - 血漿中レニン濃度

2.7.3 臨床的有効性の概要

1.2.2 血圧の測定方法

血圧の測定方法をTable 1-4に示す。

血圧の測定は、国内試験はすべて自動血圧計を用いたが、外国試験及び国際共同試験（2324 試験）は水銀圧力計を用いた聴診法により行った。

Table 1-4 血圧の測定方法（評価資料）

血圧計	
国内試験*	自動血圧計 (オムロン HEM-907)
2308	水銀圧力計を用いた聴診法にて測定
2324	コロトコフ第 I 音を収縮期血圧，第 V 音を拡張期血圧とした。カフ排気速度は 2 mmHg/sec 以下
血圧の測定方法	
国内試験*	被験者はすべての来院時に坐位で血圧及び脈拍数を測定 臥位及び立位血圧も測定する場合は，坐位，臥位，立位の順で測定 ・坐位血圧：坐位で 5 分間以上姿勢を保った後で 1～2 分間隔で計 3 回測定 ・臥位血圧：坐位血圧の測定終了後，体位を臥位に移し，5 分以上姿勢を保った後 1 回測定 ・立位血圧：臥位血圧の測定終了後，体位を立位に移し，2 分後に 1 回測定 同一の被験者に対して，測定者，測定する腕，及び血圧計は変更しないこととした。
2308	被験者はすべての来院時に坐位で血圧及び脈拍数を測定
2324	・坐位血圧：坐位で 5 分間以上姿勢を保った後で 1～2 分間隔で計 3 回測定 ・立位血圧：坐位血圧の測定終了後，立位で 2 分間以上姿勢を保った後で 1 回測定 同一の被験者に対して，測定者，測定する腕，及び血圧計は変更しないこととした。
血圧測定開始時刻	
国内試験*	観察期，治療期，又は中止時の血圧測定は，前日の治験薬服薬時間から 24 時間後（許容範囲は ± 2 時間）に開始
2308	観察期，治療期，又は中止時の血圧測定は，前日の治験薬服薬時間から 24 時間後（許容範囲は ± 3 時間）に開始
2324	
24 時間 ABPM	
2308	・水銀圧力計による血圧測定及び治験薬投与後，7:00 a.m.～10:00 a.m.の間に ABPM を取り付け，24 時間以上装着した。
2324	・ABPM は利き腕ではない方の腕に装着した。水銀圧力計を用いた聴診法で 3 回測定した拡張期血圧の平均値との相関性を 3～5 回（2324 試験は 3～6 回）検討し，各装置で測定した 2 回の平均拡張期血圧が ± 7 mmHg 以内であれば ABPM の測定を適格とした。

*：国内試験：1201，1202，1301，1303，1304 試験

2.7.3 臨床的有効性の概要

1.2.3 血圧の評価項目

血圧の評価項目及びその定義をTable 1-5に示す。

Table 1-5 血圧の評価項目及びその定義（評価資料）

評価項目/試験	定義
msDBP, msSBP	
全試験*	前日の治験薬服薬から 24 時間後に坐位血圧を計 3 回測定し、3 回の値の平均値 (小数第一位を四捨五入) を平均坐位血圧 (トラフ msDBP, トラフ msSBP) とした。本文書では、断りのない限り msDBP, msSBP と表示
レスポンス率	
1201, 1202, 1301, 1304, 2308	拡張期血圧のレスポンス率： msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの下降量が 10 mmHg 以上となった被験者の割合
1303	収縮期血圧又は拡張期血圧のレスポンス率： msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの下降量が 20 mmHg 以上となった被験者の割合 又は、 msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの下降量が 10 mmHg 以上となった被験者の割合
血圧コントロール率	
1201, 1301, 1303, 1304, 2308, 2324	msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合
重症高血圧患者における目標達成症例の割合	
1304	msSBP が 160 mmHg 未満かつ msDBP が 100 mmHg 未満に低下、あるいはベースラインからの下降量が msSBP 20 mmHg 以上かつ msDBP 10 mmHg 以上となった被験者の割合
24 時間、昼間、夜間の MADBP, MASBP	
2308 2324	MADBP, MASBP : 1 時間ごとの自由行動下拡張期血圧又は収縮期血圧の平均値 ・ 24 時間 MADBP, MASBP : 1～24 時間の測定値の平均 ・ 昼間の MADBP, MASBP : 6:00 a.m.～10:00 p.m.の測定値の平均 ・ 夜間の MADBP, MASBP : 10:00 p.m.～翌日 6:00 a.m.の測定値の平均
dipper, non-dipper	
2308 2324	dipper : ベースライン時の夜間 (6:00 p.m.～翌日 6:00 a.m.) の MADBP が昼間 (6:00 a.m.～6:00 p.m.) に比べ 10%以上低下した被験者 non-dipper : 上記以外の被験者
T/P 比	
2308	24 時間 ABPM による血圧値に対し、投与 24 時間後の血圧値 (LSmean) に対するアリスキレン群とプラセボ群の投与群間差をトラフ値、投与 1～23 時間後の各時間の血圧値 (LSmean) に対するアリスキレン群とプラセボ群の投与群間差をポスト値として、時点ごとに比 (トラフ値/ポスト値) を求め、最も小さい比を T/P 比とした。
2324	24 時間 ABPM による血圧値に対し、投与 24 時間後の血圧値 (LSmean) をトラフ値、投与後 1～23 時間のうち最も大きい血圧下降度を示した時点の血圧値 (LSmean) をピーク値として、その比 (トラフ値/ピーク値) を T/P 比とした。

2.7.3 臨床的有効性の概要

評価項目/試験 定義

休薬期の血圧変化

1201 2308	(1) 休薬後の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の差 (msSBP のカテゴリは msDBP の 10 を 20 に, 5 を 10 に置き換え) 1 : 休薬後の msDBP < ベースライン - 10 mmHg 2 : ベースライン - 10 mmHg ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン 3 : ベースライン ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン + 5 mmHg 4 : ベースライン + 5 mmHg ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン + 10 mmHg 5 : ベースライン + 10 mmHg ≤ 休薬後の msDBP
1201	(2) 1 週間休薬後(Week 9)の msDBP 及び msSBP の休薬前(Week 8)からの変化量の差 (msSBP のカテゴリは msDBP の 10 を 20 に, 5 を 10 に置き換え) 1 : Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP - 10 mmHg 2 : Week 8 の msDBP - 10 mmHg ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP 3 : Week 8 の msDBP ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP + 5 mmHg 4 : Week 8 の msDBP + 5 mmHg ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP + 10 mmHg 5 : Week 8 の msDBP + 10 mmHg ≤ Week 9 の msDBP

* : 全試験 : 1201, 1202, 1301, 1303, 1304, 2308, 2324 試験

msDBP : mean sitting diastolic blood pressure, 平均坐位拡張期血圧

msSBP : mean sitting systolic blood pressure, 平均坐位収縮期血圧

MADBP : mean ambulatory diastolic blood pressure, 自由行動下平均拡張期血圧

MASBP : mean ambulatory systolic blood pressure, 自由行動下平均収縮期血圧

T/P 比 : trough-to-peak ratios, トラフ/ピーク比

1.2.4 有効性評価項目

評価資料及び参考資料の主な有効性評価項目一覧を[Table 1-6](#)に示す。

「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」及び先行して実施した外国試験に基づき，1201 試験及び 1301 試験では以下の有効性評価項目を設定した。

- 主要評価項目
 - msDBP のベースラインからの変化量
- 副次評価項目
 - msSBP のベースラインからの変化量
 - 血圧コントロール率
 - 拡張期血圧のレスポンス率
 - 立位及び臥位の DBP 及び SBP のベースラインからの変化量

なお，本申請資料では，msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量，血圧コントロール率，及び拡張期血圧のレスポンス率の結果を中心にまとめ，立位及び臥位の DBP 及び SBP の結果は[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)に示す。

また，2308 試験では，一部の被験者を対象に 24 時間 ABPM を実施し，24 時間自由行動下平均拡張期血圧（mean ambulatory diastolic blood pressure, MADBP），及び MASBP を評価した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験の主要評価項目は、24 時間 MASBP のベースラインからの変化量とし、副次評価項目は 24 時間 MADBP, msSBP, 及び msDBP のベースラインからの変化量とした。

1301 試験及び一部の外国試験（計 17 試験）では、レニン-アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）に関連するバイオマーカーとして PRA, 血漿中アルドステロン濃度, 血漿中レニン濃度を測定した。また, 1301 試験及び 1303 試験ではトラフ時の血漿中アリスキレン濃度を測定した。結果は[\[2.7.2 臨床薬理の概要\]](#)及び[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 1-6 主な有効性評価項目一覧

試験	ベースラインからの変化量		血圧コントロール率	レスポンス率	ABPM	バイオマーカー	用量反応性	休薬期血圧変化
	msDBP	msSBP						
比較対照								
・用量設定								
1201*	◎	○	○	○	—	—	○	○
2201	◎	○	—	○	—	○	○	○
0028	—	—	—	—	◎	○ ^{a)}	—	—
・検証								
・プラセボ対照								
1301*	◎	○	○	○	—	○	—	—
2308*	◎	○	○	○	○	○ ^{b)}	○	○
2328	◎	○	○	○	—	○	○	—
2203	◎	○	○	○	—	—	○	—
2204	◎	○	○	○	—	○ ^{b)}	○	—
2327	◎	○	○	○	○	○	—	—
・実薬対照								
2304	◎	○	○	○	—	○	—	—
2305	◎	○	○	○	—	○ ^{a)}	—	—
2331	◎	○	○	○	—	○	—	—
長期投与								
1202*	◎	○	—	○	—	—	—	—
2306	◎	○	○	○	—	○	—	○
2323	◎	○	○	○	—	—	—	—
2323E	◎	○	○	○	—	○	—	—
2302	○	○	○	○	○	○ ^{b)}	—	○
2302E	○	○	○	○	—	—	—	—
特別な患者集団								
1303*	○	○	○	○	—	—	—	—
1304* ^{c)}	○	○	○	○	—	—	—	—
2324*	○	○	○	—	◎	—	—	—
2303	○	○	—	○	—	—	—	—
2307	◎	○	○	○	○	○	—	—
C2201	○	○	—	—	—	◎ ^{d)}	—	—
2309	◎	○	○	○	—	○ ^{e)}	—	—
2313	○	○	—	—	—	○ ^{f)}	—	—

*：評価資料，◎：主要評価項目，○：副次評価項目又はその他の評価項目，—：該当なし

バイオマーカー：PRA，血漿中アルドステロン濃度，血漿中レニン濃度

a) PRA のみ測定

b) PRA 及び血漿中レニン濃度のみの測定

c) 1304 試験は血圧コントロール率及びレスポンス率以外に重症高血圧患者における目標達成症例の割合を評価

d) C2201 試験の主要評価項目は尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) とし，そのほか，尿中アルブミン排泄率 (UAER)，PRA，血漿中レニン濃度を測定

e) PRA 及び血漿中アルドステロン濃度のみの測定

f) 2313 試験は脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP)，脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)，アルドステロンの各血漿中濃度を測定

2.7.3 臨床的有効性の概要

1.2.5 解析対象

解析対象集団の定義をTable 1-7に示す。

Table 1-7 解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
登録例(enrolled, ENR)	1201	観察期に移行したすべての被験者
	1202	本試験に組み入れられた被験者
	1301, 1303, 1304, 2324	同意を取得したすべての被験者
1次登録例(Entered run-in)	1301, 1303, 1304	観察期に移行したすべての被験者
無作為化対象集団 (randomized, RAN)	1201	無作為化されたすべての被験者で、GCP違反被験者は除く。
	1301, 2324	無作為化されたすべての被験者で、治験薬の投与の有無は問わない。
安全性解析対象集団 (safety, SAF)	1201	無作為化された被験者のうち GCP違反被験者、未投与例を除き、無作為化後の安全性データが存在するすべての被験者
	1301	治療期に治験薬が投与された被験者のうち、安全性の評価が少なくとも1回実施された被験者
	1202, 2324	治療期に治験薬が投与された被験者
	1303, 1304	治験薬を少なくとも1回投与された被験者のうち、安全性の評価が少なくとも1回実施された被験者。ただし、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者は除外
最大の解析対象集団 (full analysis set, FAS)	1201	無作為化された被験者のうち、未投与例及び、無作為化後の有効性に関するデータが存在しない被験者を除いたすべての被験者
	1202, 1301	無作為化された被験者のうち、治療期に1回以上治験薬が投与され、ベースラインと、治療中に有効性が1回以上評価された被験者
	1303, 1304	治験薬を少なくとも1回投与された被験者のうち、ベースラインと、治療中に有効性が1回以上評価された被験者。ただし、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者は除外
Intention-to-treat による解析対象集団 (ITT)	2308, 2324	無作為化された被験者のうち、ベースラインと、治療中に1回以上有効性評価が行われたすべての被験者
Per protocol set (PPS)	1201, 1301	治療期を完了した FAS のうち、有効性評価に影響し得る重大な治験実施計画書違反の被験者を除いたすべての被験者
	2308, 2324	治療期を完了した ITT のうち、有効性評価に影響し得る重大な治験実施計画書違反の被験者を除いたすべての被験者
休薬期解析対象集団	1201	FAS のうち、治療期を完了し、休薬期に移行した被験者

GCP : good clinical practice

1.2.6 無作為割付け、盲検化

用量設定試験（1201 試験）及び検証試験（1301 試験）は、無作為割付け、ダブルダミー法による二重盲検により実施した。割付け表はコンピュータにより発生させた乱数に基づき作成し、治験薬割付責任者は割付け表を密封し、データが固定され開鍵されるまで厳重に保管した。被験者の治療期の投与群の割付けは中央割付とした。また、盲検性は被験者及び治験に関与した治験責任医師、治験分担医師、治験協力者並びに治験依頼者に対して保持された。ただし、観察期は被験者のみを盲検化する単盲検とした。

2.7.3 臨床的有効性の概要

1301 試験では、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度及びバイオマーカーを測定した。測定結果により盲検性が失われる可能性があるため、これらの測定者を除く治験依頼者、治験責任医師及び治験分担医師への開鍵前のデータの報告は行わなかった。

治験薬は外観、形状、包装形態、及びラベル表示が識別不能であるものを用い、治験薬割付責任者が識別不能性を確認した。

開鍵は、被験者に緊急事態が発生した場合又は治験終了時にのみ行った。

1.2.7 統計解析方法

有効性の主要解析は FAS 又は ITT に対して行った。主要評価項目は、早期中止例や重大な治験実施計画書違反の影響を検討するために PPS に対しても解析した。

1.2.7.1 データの取り扱い及び評価時点

ベースラインは治療期の治験薬投与開始前 (Day 1 又は Week 0) , 主要評価時点は治療期の最終評価時点とした。最終評価時点のデータは、個々の被験者の治療期における最後の観察データ (ベースライン以後) を持ち越したデータで補填した (last observation carried forward, LOCF) 。なお、LOCF 処理は最終評価時点のデータに対してのみ行った。LOCF 処理したデータを「Week X 評価時」 (X は治療期の終了時点) , LOCF 処理していないデータを「Week X」と表示した。

1.2.7.2 統計解析手法

(1) msDBP のベースラインからの変化量

msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (analysis of covariance, ANCOVA) モデルを用いて解析した。

評価資料とした 3 試験 (1201, 1301, 2308 試験) は、それぞれ以下の方法で群間比較を行った。

• 用量設定試験 (1201 試験)

主要評価時点を Week 8 評価時とし、Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果は、投与群間差の LSmean とその 95%信頼区間により提示した。変化量に対するプラセボ群とアリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群との比較は、Dunnett の両側棄却限界を用いた逐次棄却検定 ($\alpha=0.05$) を用いて、用量の高い群から降順に行った。

また、msDBP の変化量を指標に、プラセボ群を除くアリスキレン群に対し、以下の 3 つの用量反応パターン (対比) を設定し、分散分析 (analysis of variance, ANOVA) モデルを用いて用量反応性を評価した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

- A. 75 mg 群 : 150 mg 群 : 300 mg 群 = 1 : 0 : - 1 (直線的に増加)
 B. 75 mg 群 : 150 mg 群 : 300 mg 群 = 2 : - 1 : - 1 (中用量で飽和)
 C. 75 mg 群 : 150 mg 群 : 300 mg 群 = 1 : 1 : - 2 (高用量から立ち上がり)

● 検証試験 (1301 試験)

本試験の主要解析は、アリスキレンのプラセボに対する優越性、及びロサルタンに対する非劣性の検証を以下の 2 つの帰無仮説及び対立仮説に対して検証することである。

- アリスキレンのプラセボに対する優越性の検証 : $H_{10} : \delta_{Ali} = \delta_{placebo}$ vs. $H_{1a} : \delta_{Ali} \neq \delta_{placebo}$ (両側)
- アリスキレンのロサルタンに対する非劣性の検証 : $H_{20} : \delta_{Ali} \geq \delta_{losartan} + 2.25$ vs. $H_{2a} : \delta_{Ali} < \delta_{losartan} + 2.25$ (片側)

ここで δ_{Ali} , $\delta_{losartan}$, 及び $\delta_{placebo}$ は、それぞれアリスキレン 150 mg 群, ロサルタン 50 mg 群, 及びプラセボ群の msDBP のベースラインからの変化量の平均をあらわす。

主要目的は、 H_{10} , H_{20} をそれぞれ両側有意水準 5% で同時に棄却することであり、主要解析に対する全体の第 1 種の過誤確率を保持するための多重性の調整は行わなかった。個々の検定は以下のように行った。

- アリスキレンのプラセボに対する優越性の検証 : H_{10} について、両側有意水準 5% で検定を行い、有意な差がみられたときこれを棄却して、アリスキレンはプラセボに対して優れているとした。
- アリスキレンのロサルタンに対する非劣性の検証 : 投与群間差 (アリスキレン 150 mg 群 - ロサルタン 50 mg 群) の 95% 信頼区間の上限が 2.25 を超えない場合、アリスキレンはロサルタンに対して非劣性であるとした。なお、非劣性が検証された場合、優越性も非劣性の検討に用いたのと同じ信頼区間による検証を可とした。

主要評価時点を Week 8 評価時とし、msDBP の変化量に対する群間比較の結果は、投与群間差の LSmean とその 95% 信頼区間により提示した。

< 非劣性限界値の選択根拠 >

1301 試験は、msDBP のベースラインからの変化量に対し、アリスキレンのロサルタン 50 mg に対する非劣性の検証が可能となるよう被験者数を設定した。先に国内で実施した用量設定試験 (1201 試験) では、msDBP のベースラインからの変化量の投与群間差 (アリスキレン 150 mg 群 - プラセボ群) は約 -4.5 mmHg であった。1301 試験でもこれと同様の結果が得られると仮定し、アリスキレン 150 mg 群の msDBP のベースラインからの変化量とプラセボ群との投与群間差を 4.5 mmHg と見積もった。ロサルタン 50 mg 群に対しては、最低 4 週間投与した外国臨床試験成績に基づき、プラセボ群との投与群間差を 4.1 mmHg とした [Elmfeldt, et al 2002]。なお、参考とした臨床試験はすべて日本人以外を対象とした試験であり、日本人でのデータは得られていない。したがって、ロサルタンもアリスキレンと同様に RAS サイクルを阻害する薬剤であり、ロサル

2.7.3 臨床的有効性の概要

タン 50 mg 群の msDBP のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との投与群間差をアリスキレン 150 mg 群と同様に 4.5 mmHg と見積もった。

「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（平成 13 年 2 月 27 日、医薬審発第 136 号）」では、実対照薬とプラセボを比較する際には、非劣性限界値は、実対照薬に確実に期待される最小の効果（値）を超えるべきではないとされている。これに従い、1301 試験では、実対照薬であるロサルタン 50 mg 群の msDBP のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との投与群間差を 4.5 mmHg と推定した場合の 1/2 に相当する 2.25 mmHg を、非劣性限界値として設定した。

● 外国の検証試験（2308 試験）

アリスキレンのプラセボに対する優越性を検証する主要解析では、アリスキレン各投与群の msDBP の変化量はいずれもプラセボ群と同じであるという帰無仮説に対し、全体の有意水準を両側 5%とするために、Dunnett の方法を用いて多重性を調整した。主要解析でアリスキレンのいずれかの投与群とプラセボ群との間に有意な差がみられた場合、アリスキレンがプラセボより優れているとした。アリスキレンの各投与群とプラセボ群の比較の結果は、変化量の投与群間差とその 95%信頼区間により提示した。主要解析で群間に有意な差がみられなかった場合は、対比較の解釈は実施しないこととした。

（2）msSBP のベースラインからの変化量

msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、msDBP と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。

（3）MADBP 及び MASBP のベースラインからの変化

外国の検証試験（2308 試験）では、MADBP 及び MASBP を 1 時間ごと（1～24 時間まで）に測定し、時点ごとのベースラインからの変化量を、投与群、地域、及び投与後時間を要因とし、ベースラインの 24 時間 MADBP 又は MASBP を共変量とする繰り返し測定の ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルには投与群と投与後時間の交互作用を含め、共分散構造に 1 次の自己回帰モデルを用いた。

高齢者の本態性高血圧患者を対象とした国際共同試験（2324 試験）では、上記の ANCOVA モデルに年齢区分を要因として加え、以下の方法で群間比較を行った。

2324 試験で、全体の有意水準を両側 5%とするために、閉手順を用いて多重性を調整した。主要目的としてアリスキレン 75 mg 群と 300 mg 群の比較を行い、両側 5%で有意な差がみられた場合、さらにアリスキレン 150 mg 群と 300 mg 群、及びアリスキレン 75 mg 群と 150 mg 群の対比較をそれぞれ両側有意水準 5%で行った。また、アリスキレン 75 mg 群と 300 mg 群の群間比較で有意な差がみられた場合、アリスキレンの各投与群とリシノプリル群との対比較を両側有意水準 5%で行った。

2.7.3 臨床的有効性の概要

(4) 血圧コントロール率，拡張期血圧のレスポンス率

血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率の群間比較は，投与群，地域を要因とし，msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて，両側有意水準 5% で行った。

(5) T/P 比

24 時間 ABPM を実施した 2 試験（2308，2324 試験）では，それぞれ以下の方法によってトラフ/ピーク比（trough-to-peak ratios, T/P 比）を算出した。

- 外国の検証試験（2308 試験）

24 時間 ABPM による血圧値に対し，投与 24 時間後の血圧値（LSmean）に対するアリスキレン群とプラセボ群の投与群間差をトラフ値，投与 1～23 時間後の各時間（1，2，3，・・・23）の血圧値（LSmean）に対するアリスキレン群とプラセボ群の投与群間差をポスト値として，時点ごとに比（トラフ値/ポスト値）を求め，最も小さい比を T/P 比とした。

- 高齢者の本態性高血圧患者を対象とした国際共同試験（2324 試験）

24 時間 ABPM による血圧値に対し，投与 24 時間後の血圧値（LSmean）をトラフ値，投与後 1～23 時間のうち最も大きい血圧下降度を示した時点の血圧値（LSmean）をピーク値とし，その比を T/P 比とした。

(6) バイオマーカー

FAS 又は ITT を対象に，バイオマーカーの要約統計量（評価例数，標準偏差，最小値，最大値，幾何平均値とその信頼区間）を算出した。各パラメータの変化率は（幾何平均値/ベースラインの幾何平均値 - 1）× 100（%）として算出した。

1.2.8 試験ごとの成績を併合した解析（併合解析）

併合解析は，部分集団の有効性を評価する目的で行った。併合解析に用いた試験は，以下の条件をすべて満たす国内及び外国の試験とした。

- 対象とした患者集団は軽症から中等症の本態性高血圧患者とし，併合解析に用いる試験の選択基準及び除外基準は類似している
- 無作為化，二重盲検，比較対照試験であり，対照薬にプラセボを含む
- 治療期が 8 週間である
- 有効性を主要目的とした試験である
- 有効性評価項目（msDBP，msSBP のベースラインからの変化量，拡張期血圧のレスポンス率，血圧コントロール率）の定義及び評価方法が同じである

2.7.3 臨床的有効性の概要

以上の条件を満たす試験として、国内試験は 1201 試験及び 1301 試験の計 2 試験、外国試験は 2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328 試験の計 6 試験を併合解析の対象とし、国内試験と外国試験に分けて併合解析した。

1.2.9 部分集団の有効性

併合データは、以下のベースライン時の人口統計学的因子別の部分集団に対して解析した。評価項目は Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量、血圧コントロール率、拡張期血圧のレスポンス率とし、各部分集団に対し投与群別に要約統計量を算出した。

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other）：外国試験についてのみ実施
- 糖尿病（有，無）
- 腎機能 [推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）：60 mL/min/1.73 m² 未満，60 mL/min/1.73 m² 以上]

2.7.3 臨床的有効性の概要

2 個々の試験結果の要約

本項では評価資料の試験結果を要約した。参考資料の要約は[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)に示す。また、有効性を評価した臨床試験の試験方法の概略は[Table 6-1](#)に、評価資料及び参考資料の有効性試験の主な結果は[Table 6-2](#)に、その他の試験の主な結果は[Table 6-3](#)に示す。

2.1 比較対照試験

2.1.1 用量設定試験

評価資料

• [\[1201 試験\]](#)

試験の標題	: SPP100 の本態性高血圧症に対する用量設定試験
主要目的	: 本態性高血圧患者を対象として、アリスキレン投与時の降圧効果について、観察期最終時と8週間治療後における msDBP の差を用い、二重盲検群間比較法により検討する。
試験デザイン	: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	: 本態性高血圧患者
用法・用量	: プラセボ、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg 1日1回、食前30分、経口投与
被験者数	: 目標無作為化例数: 440名 (110名/群) 無作為化例数: 455名、完了例数: 434名
投与期間	: 観察期: 4週間、治療期: 8週間、休薬期: 1週間
有効性 評価項目	: 主要評価項目: msDBP のベースラインからの変化量 副次評価項目: • msSBP のベースラインからの変化量 • 拡張期血圧のレスポンス率 • msDBP のベースラインからの変化量における用量反応性
統計手法	: msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析し、投与群間の比較は Dunnett の両側棄却限界を用いた逐次棄却検定 ($\alpha=0.05$) を用いて用量の高い群から降順に行った。 拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較は、投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
有効性の結果	: • FAS における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-1 に示す。 • Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレンのすべての投与群でプラセボ群よりも有意に大きく (アリスキレン 75 mg 群: $p=0.0002$, 150 mg 群及び 300 mg 群: $p<0.0001$, Dunnett 逐次棄却検定), アリスキレンの msDBP に対する降圧効果はプラセボに比べて優れていることが示された。msSBP についても同様の結果が得られた。 • アリスキレン群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率はいずれもプラセボ群に比べ有意に高かった。
安全性の結果	: • 有害事象発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群でそれぞれ 50.4%, 53.0%, 51.8%, 及び 54.9%, 副作用発現率は、それぞれ 18.3%, 11.3%, 17.0%, 及び 15.9%であった。 • 基本語 (preferred term, PT) 別では、「鼻咽頭炎」の発現率が全体で最も高く、次いで「頭痛」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中トリグリセリド増加」の

2.7.3 臨床的有効性の概要

順であった。

・死亡は、アリスキレン 150 mg 群の 1 名に「急性薬物中毒死」（治験薬との関連なし）が報告された。

・重篤な有害事象（serious adverse event, SAE）（死亡を含む）は、合計 5 名（観察期 2 名、治療期 3 名）に報告された。治療期に報告された死亡以外の SAE は、「脳梗塞」（プラセボ群）、「急性心筋梗塞」（アリスキレン 75 mg 群）が各 1 名であった。

薬物動態
(PK) の結果 : 該当なし

Table 2-1 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1201 試験, FAS）

		プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113
msDBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 3.26 (0.75)	- 7.22 (0.75)	- 7.75 (0.76)	- 10.72 (0.75)
msSBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 2.85 (1.17)	- 8.57 (1.17)	- 8.72 (1.18)	- 14.09 (1.18)
血圧コントロール率	% (n/N)	13.04 (15/115)	23.48 (27/115)	28.57 (32/112)	41.59 (47/113)
拡張期血圧のレスポンス率	% (n/N)	27.83 (32/115)	47.83 (55/115)	48.21 (54/112)	63.72 (72/113)

Source : [1201 試験-PT-Table 9.1-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-8], [1201 試験-PT-Table 9.2-5]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

参考資料

- [0028 試験], [2201 試験] : 試験方法の概略（Table 6-1）, 有効性試験の主な結果（Table 6-2）, 又は[2.7.6 個々の試験のまとめ]を参照。

2.1.2 検証試験

評価資料

• [1301 試験]

治験の標題 : 軽症から中等症の高血圧症患者に対する SPP100 (Aliskiren) 150 mg 投与による有効性, 安全性, 薬物動態についてプラセボ及びロサルタン 50 mg を対照として検討する無作為化, 二重盲検, プラセボ, 実薬対照, 多施設共同, 並行群間比較試験

主要目的 : 本治験の目的は以下の 2 つの主要目的を同時に達成することである。

・本態性高血圧症患者におけるアリスキレン投与時の降圧効果について, msDBP のベースラインと最終評価時の差を用いてプラセボとの優越性を確認する。

・本態性高血圧症患者におけるアリスキレン投与時の降圧効果について, msDBP のベースラインと最終評価時の差を用いて, ロサルタンとの非劣性を検証する。

治験デザイン : 無作為化, 二重盲検, プラセボ, 実薬対照, 多施設共同, 並行群間比較試験

対象 : 本態性高血圧症患者

用法・用量 : プラセボ, アリスキレン 150 mg, ロサルタン 50 mg
1 日 1 回, 食事の規定なし, 経口投与

被験者数 : 目標無作為化例数 : 743 名（アリスキレン群, ロサルタン群 : 各 297 名, プラセボ群 : 149 名）, 目標完了例数 : 668 名
無作為化例数 : 761 名, 完了例数 : 711 名

投与期間 : 観察期 : 4 週間, 治療期 : 8 週間

有効性 : 主要評価項目 : msDBP のベースラインからの変化量

2.7.3 臨床的有効性の概要

評価項目	副次評価項目： ・msSBP のベースラインからの変化量 ・拡張期血圧のレスポンス率 ・血圧コントロール率 ・立位拡張期血圧、収縮期血圧のベースラインからの変化量 ・臥位拡張期血圧、収縮期血圧のベースラインからの変化量
統計手法	：msDBP 及び msSBP の変化量に対する群間比較は、投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。 アリスキレンのプラセボに対する優越性の検証：両側有意水準 5% で検定 アリスキレンのロサルタンに対する非劣性の検証：投与群間差（アリスキレン－ロサルタン）の 95% 信頼区間の上限が 2.25 を超えない場合、アリスキレンはロサルタンに対して非劣性であるとした。 拡張期血圧のレスポンス率及び血圧コントロール率に対する群間比較は、投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
有効性の結果	：・FAS における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-2 に示す。 ・Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン 150 mg 群がプラセボ群よりも有意に大きく ($p < 0.0001$)、アリスキレン 150 mg のプラセボに対する優越性が検証された。またロサルタン 50 mg に対する投与群間差の LSmean (95% 信頼区間) は、$-0.16 (-1.51 \sim 1.20)$ mmHg で、非劣性限界 (2.25 mmHg) を超えなかったことから、アリスキレン 150 mg のロサルタン 50 mg に対する非劣性が検証された。msSBP についても同様の結果が得られた。 ・アリスキレン 150 mg 群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率は、いずれもプラセボ群に比べて有意に高く、ロサルタン 50 mg 群とは同程度であった。 ・PRA は、日本の臨床現場で一般的に使用されている測定方法（通常法）及び high sensitivity PRA (hsPRA) assay にて測定した。Week 8 評価時の PRA（通常法）のベースラインからの変化率は、アリスキレン 150 mg 群とロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 7.5%、136.7% と、いずれも増加したのに対し、プラセボ群では 4.9% 減少した。また、Week 8 評価時の PRA (hsPRA assay) のベースラインからの変化率は、アリスキレン 150 mg 群では 84.5% 減少したのに対し、ロサルタン 50 mg 群とプラセボ群ではそれぞれ 26.2%、10.1% 増加した。 ・Week 8 評価時の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は、ロサルタン 50 mg 群で 10.6% 増加したのに対し、アリスキレン 150 mg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 9.9%、2.2% 減少した。 ・Week 8 評価時の血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率は、アリスキレン 150 mg 群とロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 338.5%、92.2% と、いずれも増加したのに対し、プラセボ群では 10.2% 減少した。
安全性の結果	：・有害事象発現率は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 42.3%、50.3%、46.5%、副作用発現率は、それぞれ 17.9%、22.2%、17.5% であった。 ・PT 別では、「鼻咽頭炎」の発現率が全体で最も高く、次いで「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「頭痛」、「血中トリグリセリド増加」、「潜血陽性」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の順であった。 ・死亡例の報告はなかった。 ・SAE は、治療中に心筋梗塞（プラセボ群）及び脳幹梗塞（ロサルタン 50 mg 群）が各 1 名に報告された。
PK の結果	：Week 4、Week 8、及び Week 8 評価時のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度の平均濃度は、それぞれ 8.35 ng/mL、8.71 ng/mL、及び 8.60 ng/mL であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 2-2 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1301 試験, FAS）

	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303
msDBP ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	- 3.0 (0.69)	- 8.9 (0.49)	- 8.7 (0.50)
msSBP ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	- 2.0 (0.99)	- 10.4 (0.72)	- 10.6 (0.71)
血圧コントロール率 % (n/N)	13.46 (21/156)	39.40 (119/302)	35.31 (107/303)
拡張期血圧のレスポンス率 % (n/N)	30.13 (47/156)	52.65 (159/302)	57.10 (173/303)

Source : [1301 試験-Table 14.2-1.2], [1301 試験-Table 14.2-2.2], [1301 試験-Table 14.2-3.2], [1301 試験-Table 14.2-3.1]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

● **[2308 試験]**

- 治験の標題 : An eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing aliskiren 150 mg, 300 mg, and 600 mg to placebo in patients with essential hypertension
- 主要目的 : 本態性高血圧患者を対象にアリスキレン 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg 投与による降圧効果を、msDBP を有効性の主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検討する。
- 治験デザイン : 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験
- 対象 : 本態性高血圧患者
- 用法・用量 : プラセボ、アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg
1 日 1 回、食事の規定なし、経口投与
- 被験者数 : 目標無作為化例数 : 612 名, 目標完了例数 : 552 名 (138 名/群)
無作為化例数 : 672 名, 完了例数 : 608 名
- 投与期間 : ウォッシュアウト期 : 2 週間, 観察期 : 2 週間～4 週間, 治療期 : 8 週間, 休薬期 : 2 週間
- 有効性 : 主要評価項目 : msDBP のベースラインからの変化量
- 評価項目 : 副次評価項目とその他の有効性評価項目 :
 ・ msSBP のベースラインからの変化量
 ・ 拡張期血圧のレスポンス率
 ・ 血圧コントロール率
 ・ 休薬期の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標とした血圧リバウンドの影響
 ・ msDBP のベースラインからの変化量における用量反応性
 ・ バイオマーカー（PRA, 血漿中レニン濃度）のベースラインからの変化量
 ・ 24 時間 MADBP 及び 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量
- 統計手法 : msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析し、アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した（主要解析）。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合、アリスキレンがプラセボより優れているとした。さらに、アリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。
 拡張期血圧のレスポンス率及び血圧コントロール率に対する群間比較は、投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
- 有効性の結果 : ・ ITT における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-3 に示す。
 ・ Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン群でプラセボ群よりも有意に大きく（ $p < 0.0001$, Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値）、アリスキレンの msDBP に対する降圧効果はプラセボに比べて優れることが示された。msSBP についても同

2.7.3 臨床的有効性の概要

様の結果が得られた。

- ・アリスキレン群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率はいずれもプラセボ群に比べ有意に高かった。

- ・アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 600 mg 群の Week 8 の MADBP は、いずれもベースラインから低下し、アリスキレン群の MADBP はプラセボ群に比べて 24 時間にわたって低値で推移した。MADBP の T/P 比は、アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 及び 600 mg 群でそれぞれ 0.64, 0.98, 及び 0.86 であった。

- ・アリスキレン群の PRA は、いずれの用量でもベースラインより低下し、血漿中レニン濃度は上昇した。

安全性の結果 : ・有害事象発現率は、プラセボ群, アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 及び 600 mg 群でそれぞれ 43.0%, 40.1%, 46.7%, 及び 52.4%, 副作用発現率は、それぞれ 7.3%, 2.3%, 9.5%, 及び 12.0% であった。

- ・PT 別では、「頭痛」の発現率が全体で最も高く、次いで「下痢」, 「鼻咽頭炎」の順であった。

- ・死亡例の報告はなかった。

- ・SAE は、治療中に合計 4 名に報告された。内訳は、「不安定狭心症及び血圧上昇」(アリスキレン 150 mg 群), 「虫垂炎」及び「うつ病」(各 1 名, アリスキレン 300 mg 群), 及び「疼痛」(アリスキレン 600 mg 群) であった。

PK の結果 : 該当なし

Table 2-3 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果 (2308 試験, ITT)

		プラセボ N=163	Ali 150 mg N=167	Ali 300 mg N=166	Ali 600 mg N=166
msDBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 4.92 (0.64)	- 10.33 (0.63)	- 11.10 (0.64)	- 12.52 (0.64)
msSBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 3.77 (1.02)	- 13.04 (1.01)	- 14.67 (1.02)	- 15.83 (1.02)
血圧コントロール率	% (n/N)	20.25 (33/163)	35.93 (60/167)	41.57 (69/166)	46.39 (77/166)
拡張期血圧のレスポンス率	% (n/N)	36.20 (59/163)	59.28 (99/167)	63.25 (105/166)	69.28 (115/166)

Source : [2308 試験-PT-Table 9.1-1b], [2308 試験-PT-Table 9.2-1b], [2308 試験-PT-Table 9.2-8], [2308 試験-PT-Table 9.2-5]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

参考資料

対照薬がプラセボと実薬の両方ある試験はプラセボ対照試験に分類、実薬のみの場合は実薬対照試験に分類した。以下の試験の詳細は、試験方法の概略 (Table 6-1), 有効性試験の主な結果 (Table 6-2), 又は[2.7.6 個々の試験のまとめ]を参照。

- ・ プラセボ対照試験 : [2328 試験], [2203 試験], [2204 試験], [2327 試験]
- ・ 実薬対照試験 : [2304 試験], [2305 試験], [2331 試験]

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.2 長期投与試験

評価資料

- [1202 試験]

- 試験の標題 : SPP100 の本態性高血圧症に対する長期投与試験
- 主要目的 : 本態性高血圧患者を対象として、アリスキレンを 1 日 1 回、52 週間投与した場合の長期的な安全性、忍容性、及び有効性について検討する。
- 試験デザイン : 非盲検、多施設共同、並行群間比較試験
- 対象 : 1201 試験を終了した本態性高血圧患者
- 用法・用量 : 用量調節期 (Week 0～Week 8) : アリスキレン 75 mg を開始用量とし、msDBP が 90 mmHg を超える場合は、Week 6 まで 150 mg、300 mg へ段階的に増量
 用量固定/併用治療期 (Week 8 以降) : アリスキレン用量は Week 6 の投与量を維持。ただし、2 回の来院で連続して msDBP が 90 mmHg を超える場合、サイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬はその両方との併用及びこれら併用薬の増量を可とした。
 1 日 1 回、食前 30 分、経口投与
- 被験者数 : 目標被験者数 : 300 名
 登録例数 : 345 名、完了例数 : 299 名
- 投与期間 : 治療期 : 52 週 (用量調節期 8 週間、用量固定/併用治療期 44 週間)
- 有効性
 評価項目 : 主要評価項目 : msDBP のベースラインからの変化量
 副次評価項目 :
 ・ msSBP のベースラインからの変化量
 ・ 拡張期血圧のレスポンス率
- 統計手法 : ベースラインには、1201 試験の Week 0 及び 1202 試験の Week 0 を設定し、それぞれに対して msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量、拡張期血圧のレスポンス率の評価時点ごとの要約統計量を算出した。
- 有効性の結果 : FAS における Week 52 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-4 に示す。
- 安全性の結果 : ・ 有害事象発現率は、全体で 85.2%、副作用発現率は 25.3% であった。
 ・ PT 別では、「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、次いで「血中トリグリセリド増加」、「背部痛」及び「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」の順であった。
 ・ 死亡例の報告はなかった。
 ・ SAE は、治療中に合計 9 名に報告された。内訳は「血圧上昇」、「脳幹梗塞」、「帯状疱疹」、「尿管結石」、「悪性新生物及び直腸癌」、「急性心筋梗塞」、「関節脱臼」、「椎間板突出」、「直腸癌」であった。
- PK の結果 : 該当なし

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 2-4 Week 52 評価時のアリスキレンの降圧効果（1202 試験, FAS）

		全投与被験者 N=344	
	ベースライン	1201 試験 Week 0	1202 試験 Week 0
msDBP ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 12.8 ± 8.25	- 7.5 ± 9.85
msSBP ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 17.6 ± 14.42	- 11.9 ± 14.92
拡張期血圧のレスポンス率	% (n/N)	73.3 (252/344)	75.0 (258/344)

Source : [1202 試験-Table 14.2-1.1], [1202 試験-Table 14.2-1.2], [1202 試験-Table 14.2-2.1], [1202 試験-Table 14.2-2.2], [1202 試験-Table 14.2-2.3], [1202 試験-Table 14.2-2.4]

血圧の単位は mmHg

Week 52 評価時は Week 52 又は LOCF によって処理した値

参考資料

以下の試験の詳細は、試験方法の概略（Table 6-1），有効性試験の主な結果（Table 6-2）又は [2.7.6 個々の試験のまとめ] を参照。

- 比較対照試験：[2306 試験], [2323 試験], [2323E 試験]
- 非対照試験：[2302 試験], [2302E 試験]

2.3 特別な患者集団における臨床試験

2.3.1 腎機能障害を伴う高血圧患者

評価資料

- [1303 試験]

- 治験の標題：腎機能障害を伴う高血圧症患者に対する SPP100（Aliskiren）の 8 週間投与による安全性、有効性、薬物動態について検討する多施設・オープンラベル試験
- 主要目的：腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象としてアリスキレン投与時の安全性及び忍容性を検討する。
- 治験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験
- 対象：腎機能障害を伴う高血圧患者：
 観察期の血清クレアチニンが、男性は 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満、女性は 1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満
 観察期の msDBP が 90 mmHg 以上、110 mmHg 未満、投与開始前の msDBP が 95 mmHg 以上、110 mmHg 未満で、観察期及び投与開始前の 2 時点の msDBP の変動が 10 mmHg 以内
- 用法・用量：治療期の開始用量はアリスキレン 75 mg とし、msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満あるいはその両方に低下せず、安全性に問題がなかった場合、150 mg、300 mg へ段階的に増量
 利尿薬（K 保持性利尿薬は除く）の併用は可（観察期開始前から治験終了時まで薬剤及び用法・用量を変更しない）
 1 日 1 回、食事の規定なし、経口投与
- 被験者数：目標登録例数：38 例、目標完了例数：30 名
 一次登録例数：78 名、治療期移行例数：40 名、治療期完了例数：35 名
- 投与期間：観察期：2 週間～4 週間、治療期：8 週間

2.7.3 臨床的有効性の概要

有効性 評価項目	・ msDBP, msSBP のベースラインからの変化量 ・ レスポンダー率 (msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの下降量が 10 mmHg 以上, 又は msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの下降量が 20 mmHg 以上の被験者の割合) ・ 血圧コントロール率 ・ 臥位及び立位 DBP, SBP
統計手法	有効性の評価項目は, 評価時点ごとに要約統計量を算出した。
有効性の結果	FAS における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-5 に示す。
安全性の結果	・ 治療期の有害事象発現率は, 全体で 52.5%, 副作用発現率 15.0% であった。 ・ PT 別では, 「鼻咽頭炎」, 「背部痛」, 及び「浮動性めまい」の発現率が全体で最も高かった。 ・ 死亡例の報告はなかった。 ・ SAE は 2 名に報告され, 「脳梗塞」, 「尿閉」が各 1 名であった。
PK の結果	Week 8 のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は, アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群でそれぞれ 5.31 ± 2.83 ng/mL, 20.3 ± 11.9 ng/mL, 及び 34.8 ± 23.6 ng/mL と, 用量の増加に伴い増加した。

Table 2-5 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果 (1303 試験, FAS)

		全投与被験者 N=40
msDBP ベースラインからの変化量	mean $\pm$ SD	- 11.6 $\pm$ 9.73
msSBP ベースラインからの変化量	mean $\pm$ SD	- 13.9 $\pm$ 16.57
血圧コントロール率	% (n/N)	30.0 (12/40)
拡張期血圧のレスポナー率	% (n/N)	60.0 (24/40)
収縮期血圧のレスポナー率	% (n/N)	50.0 (20/40)
いずれかの血圧におけるレスポナー率	% (n/N)	65.0 (26/40)

Source : [1303 試験-Table 14.2-1.1], [1303 試験-Table 14.2-1.2], [1303 試験-Table 14.2-1.9]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

2.3.2 重症高血圧患者

評価資料

• [1304 試験]

試験の標題	重症高血圧患者に対する SPP100 (Aliskiren) の 8 週間投与による安全性及び有効性について検討する多施設・オープンラベル試験
主要目的	重症高血圧患者を対象としてアリスキレン投与時の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同, 非対照, 非盲検試験
対象	重症高血圧患者: 観察期及び治療期開始時の 2 時点で, msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上で, 2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内かつ msSBP の変動が 20 mmHg 以内
用法・用量	治療期の開始用量はアリスキレン 150 mg とし, Week 2 以降の msSBP が 160 mmHg 以上又は msDBP が 100 mmHg 以上の場合, Week 4 以降の msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の場合は安全性及び降圧効果を考慮して 300 mg へ増量した。 ARB 及び ACE 阻害薬以外の降圧薬の併用は可 (観察期 4 週間前から試験終了時まで薬剤及

2.7.3 臨床的有効性の概要

	び用法・用量を変更しない)
	1日1回, 食事の規定なし, 経口投与
被験者数	: 目標登録例数: 38名, 目標完了例数: 30名 一次登録例数: 46名, 治療期移行例数: 39名, 治療期完了例数: 39名
投与期間	: 観察期: 2週間, 治療期: 8週間
有効性 評価項目	: ・ msDBP, msSBP のベースラインからの変化量 ・ 重症高血圧患者における目標達成症例 (msSBP が 160 mmHg 未満かつ msDBP が 100 mmHg 未満, あるいはベースラインからの下降量が msSBP 20 mmHg 以上かつ msDBP 10 mmHg 以上) の割合 ・ 拡張期血圧のレスポンス率 ・ 血圧コントロール率 ・ 臥位及び立位 DBP, SBP
統計手法	: 有効性の評価項目は, 評価時点ごとに要約統計量を算出した。
有効性の結果	: FAS における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-6 に示す。
安全性の結果	: ・ 治療期の有害事象発現率は, 全体で 66.7%, 副作用発現率 43.6% であった。 ・ PT 別では, 「鼻咽頭炎」の発現率が全体で最も高く, 次いで「血中尿酸増加」, 「頭痛」, 「尿中蛋白陽性」であった。 ・ 死亡例及び SAE の報告はなかった。
PK の結果	: 該当なし

Table 2-6 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果 (1304 試験, FAS)

		全投与被験者 N=39
msDBP ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 12.9 ± 10.43
msSBP ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 20.6 ± 11.97
目標達成症例の割合	% (n/N)	53.8 (21/39)
血圧コントロール率	% (n/N)	20.5 (8/39)
拡張期血圧のレスポンス率	% (n/N)	59.0 (23/39)

Source : [1304 試験-Table 14.2-1.1], [1304 試験-Table 14.2-1.2], [1304 試験-Table 14.2-1.10], [1304 試験-Table 14.2-1.9]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

参考資料

- [2303 試験]: 試験方法の概略 (Table 6-1), 有効性試験の主な結果 (Table 6-2), 又は[2.7.6 個々の試験のまとめ]を参照。

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.3.3 高齢者の本態性高血圧患者

評価資料

• [2324 試験]

- 治験の標題 : An 8-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study assessing the efficacy and safety of aliskiren 75 mg, 150 mg, and 300 mg in patients ≥ 65 years of age with essential hypertension, using 24-hour ABPM with lisinopril 10 mg as a reference
- 主要目的 : 65 歳以上の本態性高血圧患者を対象に、アリスキレン 300 mg 投与による降圧効果を、24 時間 MASBP のベースラインから Week 8 評価時までの変化を評価項目として、アリスキレン 75 mg 投与に対する優越性を検討する。
- 治験デザイン : 無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験
- 対象 : 65 歳以上の本態性高血圧患者：
ベースライン時の msSBP が 145 mmHg 以上 180 mmHg 未満、24 時間 MASBP が 135 mmHg 以上
観察期の 2 時点で msSBP の変動が 15 mmHg 以内
- 用法・用量 : アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg (150 mg で投与開始し、投与 2 週間後に強制漸増)、
リシノプリル 10 mg
1 日 1 回、食事の規定なし、経口投与
- 被験者数 : 目標無作為化例数：356 名、目標完了例数：300 名 (75 名/群)
無作為化例数：355 名、完了例数：330 名
- 投与期間 : ウォッシュアウト期：2 週間、観察期：2 週間～4 週間、治療期：8 週間
- 有効性
評価項目 : 主要評価項目：24 時間 MASBP のベースラインからの変化量
副次評価項目とその他の有効性評価項目：
以下の項目のベースラインからの変化量
・ 24 時間 MADBP
・ msSBP 及び msDBP
・ 昼間及び夜間の MASBP 及び MADBP
・ 24 時間 ABPM での T/P 比
・ 血圧コントロール率
・ バイオマーカー [high sensitivity C reactive protein (hsCRP)]
- 統計手法 : 24 時間 MASBP 及び MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群、地域、年齢区分、投与後時間を要因とし、ベースライン値を共変量とする繰り返し測定 ANCOVA モデルで解析した。モデルには投与群と投与後時間の交互作用を含め、共分散構造に 1 次の自己回帰モデルを用いた。全体の有意水準を両側 5% とするために、閉手順を用いて多重性の調整を行った。
msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群、年齢区分、及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。
血圧コントロール率に対する群間比較は、投与群及び地域を要因、ベースライン値及び年齢区分を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
- 有効性の結果 : ITT における Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果を Table 2-7 に示す。
Week 8 評価時の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン 75 mg 群と 300 mg 群の投与群間差の LSmean (95%信頼区間) は、0.32 (-1.88～2.52) mmHg で、群間に有意な差はみられなかった ($p=0.7763$, 繰り返し測定 ANCOVA モデルにより算出)。24 時間 MADBP は 24 時間 MASBP と同様の結果であった。
アリスキレン群の msSBP 及び msDBP は、用量の増加に伴いベースラインからの変化量が大きくなる傾向がみられた。
アリスキレン 300 mg 群の血圧コントロール率は、75 mg 群に比べて有意に高かった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

- 安全性の結果 : ・治療期の有害事象発現率は、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群, 及びリシノプリル 10 mg 群でそれぞれ 29.7%, 40.5%, 24.5%, 及び 30.2%, 副作用発現率は、それぞれ 9.9%, 13.1%, 4.3%, 及び 12.8%であった。
- ・PT別では、「浮動性めまい」及び「頭痛」の発現率が全体で最も高く、次いで「無力症」及び「下痢」であった。
- ・死亡は2名に報告され、「腹部大動脈瘤」（ウォッシュアウト期）, 「結腸癌」（アリスキレン 75 mg 群の追跡期間）であった。
- ・SAE（死亡を除く）は治療中に2名に報告された。内訳は、「一過性脳虚血発作」（アリスキレン 150 mg 群）及び「前立腺癌」（アリスキレン 300 mg 群）が各1名であった。また、SAEの追跡調査期間に「多形紅斑」（アリスキレン 75 mg 群）が1名に報告された。
- PKの結果 : 該当なし

Table 2-7 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（2324 試験, ITT）

		Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=85
24 時間 MASBP ベースラインから の変化量	n LSmean (SE)	74 - 8.35 (0.83)	73 - 7.06 (0.84)	80 - 8.67 (0.80)	73 - 10.19 (0.86)
24 時間 MADBP ベースラインから の変化量	n LSmean (SE)	74 - 4.51 (0.52)	73 - 3.63 (0.52)	80 - 3.92 (0.50)	73 - 6.32 (0.53)
msSBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 13.03 (1.48)	- 13.48 (1.54)	- 14.54 (1.45)	- 14.93 (1.55)
msDBP ベースラインからの変化量	LSmean (SE)	- 5.53 (0.83)	- 6.21 (0.86)	- 6.41 (0.81)	- 5.38 (0.87)
血圧コントロール率	% (n/N)	24.18 (22/91)	29.76 (25/84)	36.17 (34/94)	29.41 (25/85)

Source : [2324 試験-Table 14.2-2.1b], [2324 試験-Table 14.2-2.7b], [2324 試験-Table 14.2-2.19b], [2324 試験-Table 14.2-2.20b], [2324 試験-Table 14.2-2.33]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

2.3.4 その他の特別な患者集団

参考資料

以下の試験の詳細は、試験方法の概略（Table 6-1），有効性試験の主な結果（Table 6-2）又は [2.7.6 個々の試験のまとめ]を参照。

- 糖尿病を合併した高血圧患者
[2307 試験], [C2201 試験]
- 肥満の本態性高血圧患者
[2309 試験]
- 高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者
[2313 試験]

2.4 その他の臨床試験

以下の試験の詳細は、試験方法の概略 ([Table 6-1](#))、有効性試験の主な結果 ([Table 6-3](#)) 又は [\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)を参照。

- [\[0012 試験\]](#), [\[0013 試験\]](#), [\[0014 試験\]](#), [\[0015 試験\]](#), [\[0016 試験\]](#), [\[0027 試験\]](#)

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

本項では、評価資料の「選択基準・除外基準の比較」，「被験者の内訳」，「人口統計学的特性及び他の基準値の特性」についてまとめた。参考資料は[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)に示す。

3.1.1 選択基準・除外基準の比較

評価資料の選択基準及び除外基準の一覧を「用量設定試験及び検証試験」，「長期投与試験」，「特別な患者集団」別に[Table 6-4](#)に示す。

用量設定試験（1201 試験），検証試験（1301，2308 試験）の対象患者は、いずれも軽症から中等症の本態性高血圧患者で、20 歳以上（2308 試験のみ 18 歳以上）の外来患者とした。また、「高血圧治療ガイドライン 2004（JSH2004）」[\[日本高血圧学会 2004\]](#)における高血圧症の軽症，中等症の定義，及び先行して行われた外国試験に基づき、いずれの試験も選択基準に msDBP の基準（95 mmHg 以上，110 mmHg 未満）を設定した。また，心血管障害及び脳血管障害の既往歴又は合併症を有する患者，糖尿病患者は，除外基準に抵触しない限り試験対象とした。

長期投与試験（1202 試験）は，先行して実施した 1201 試験を終了した被験者を対象とした。

特別な患者集団として，1303 試験では腎機能障害を伴う高血圧患者，1304 試験では重症高血圧患者，2324 試験では高齢者の本態性高血圧患者を対象とした。

なお，本申請に用いるすべての試験で，妊婦及び授乳婦を除外し，小児は含めなかった。

3.1.2 被験者の内訳

（1）用量設定試験

1201 試験の被験者の内訳を[Table 3-1](#)に示す。

無作為化された 455 名が治療期に移行し，このうち 434 名（95.4%）が治療期を完了した。治療期間中の中止理由は「有害事象」が全体で最も多く，次いで「同意撤回」であった。中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。また，治療期を完了した 434 名は休薬期に移行し，全例が休薬期を完了した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-1 被験者の内訳（1201 試験）

	プラセボ n (%)	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	—	615
無作為化	115 (100.0)	115 (100.0)	112 (100.0)	113 (100.0)	455 (100.0)
治療期完了	104 (90.4)	110 (95.7)	109 (97.3)	111 (98.2)	434 (95.4)
治療期間中の中止	11 (9.6)	5 (4.3)	3 (2.7)	2 (1.8)	21 (4.6)
治療期間中の中止理由					
有害事象	4 (3.5)	2 (1.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	10 (2.2)
同意撤回	6 (5.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)
治療効果不十分	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source : [1201 試験-PT-Table 7.1-2], [1201 試験-PT-Table 7.3-1]

％は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

—：該当なし

(2) 検証試験**1) 国内プラセボ及び実薬対照試験**

1301 試験の被験者の内訳をTable 3-2に示す。

無作為化された 761 名が治療期に移行し、このうち 711 名（93.4%）が治療期を完了した。治療期間中の中止理由は「有害事象」及び「治験管理上の理由」が全体で最も多かった。中止した被験者の割合は、プラセボ群が最も高かった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-2 被験者の内訳（1301 試験）

	プラセボ n (%)	Ali 150 mg n (%)	ロサルタン 50 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	1206
無作為化	156 (100.0)	302 (100.0)	303 (100.0)	761 (100.0)
治療期完了	141 (90.4)	288 (95.4)	282 (93.1)	711 (93.4)
治療期間中の中止	15 (9.6)	14 (4.6)	21 (6.9)	50 (6.6)
治療期間中の中止理由				
有害事象	7 (4.5)	5 (1.7)	8 (2.6)	20 (2.6)
試験管理上の理由 ^{a)}	6 (3.8)	5 (1.7)	9 (3.0)	20 (2.6)
同意撤回	1 (0.6)	2 (0.7)	4 (1.3)	7 (0.9)
治療効果不十分	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
試験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source : [1301 試験-Table 14.1-1.1], [1301 試験-Table 14.1-1.2]

％は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

—：該当なし

a) 有害事象に該当しない理学検査等における検査値異常

2) 外国プラセボ対照試験

2308 試験の被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

無作為化された 672 名が治療期に移行し、このうち 608 名（90.5%）が治療期を完了した。治療期間中の中止理由は「治療効果不十分」が全体で最も多く、次いで「同意撤回」であった。中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。

Table 3-3 被験者の内訳（2308 試験）

	プラセボ n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	Ali 600 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	—	833
無作為化	165	172	169 ^{a)}	166	672 ^{a)}
治療期完了	135 (81.8)	162 (94.2)	159 (94.1)	152 (91.6)	608 (90.5)
治療期間中の中止	30 (18.2)	10 (5.8)	9 (5.3)	14 (8.4)	63 (9.4)
治療期間中の中止理由					
治療効果不十分	17 (10.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.4)	25 (3.7)
同意撤回	6 (3.6)	3 (1.7)	4 (2.4)	7 (4.2)	20 (3.0)
有害事象	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)	11 (1.6)
追跡不能	2 (1.2)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (1.0)

Source : [2308 試験-PT-Table 7.1-1], [2308 試験-PT-Table 7.1-2], [2308 試験-Table 7-1]

％は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

—：該当なし

a) ベースライン値及びベースライン後のデータを有していない被験者 1 名は、無作為化例数には含めて集計したが、中止例数の集計からは除外

2.7.3 臨床的有効性の概要

(3) 長期投与試験

1202 試験の被験者の内訳をTable 3-4に示す。

1202 試験には、1201 試験を完了した被験者のうち 345 名が組み入れられ、このうち 344 名が治療期の投与を開始し、有効性の解析対象例となった。299 名 (86.9%) が治療期を完了した。治療期間中の中止理由は「有害事象」が全体で最も多く、次いで「治験実施計画書違反」であった。

また、全投与被験者 344 名のうち、アリスキレン単独投与で治療期を終了した被験者は 175 名 (50.9%)、用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬を併用した被験者は 50 名 (14.5%)、アリスキレンと Ca 拮抗薬を併用した被験者は 78 名 (22.7%)、アリスキレンとサイアザイド系利尿薬及び Ca 拮抗薬を同時に併用した被験者は 41 名 (11.9%) であった[5.3.5.3-2-PT-Table 1.3-1]。

Table 3-4 被験者の内訳 (1202 試験)

	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/DIU/CCB	全投与 被験者
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録例数	—	—	—	—	345
有効性解析対象例	175 (100)	50 (100)	78 (100)	41 (100)	344 (100)
治療期完了	149 (85.1)	42 (84.0)	71 (91.0)	37 (90.2)	299 (86.9)
治療期間中の中止	26 (14.9)	8 (16.0)	7 (9.0)	4 (9.8)	45 (13.1)
治療期間中の中止理由					
有害事象	13 (7.4)	5 (10.0)	5 (6.4)	1 (2.4)	24 (7.0)
治験実施計画書違反	8 (4.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	10 (2.9)
同意撤回	4 (2.3)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (2.0)
治療効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (0.6)
治験薬による治療が必要でなくなったため	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source : [1202 試験-Table 14.1-2.1], [5.3.5.3-2-PT-Table 1.3-1], [5.3.5.3-2-PT-Table 2.13-1]

%は有効性解析対象例の被験者数を分母として算出

—：該当なし

Ali 単独：アリスキレン単独投与で試験を終了した被験者

Ali/DIU：用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬を併用した被験者

Ali/CCB：用量固定/併用治療期にアリスキレンと Ca 拮抗薬を併用した被験者

Ali/DIU/CCB：用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬と Ca 拮抗薬を同時に併用した被験者

(4) 特別な患者集団

1) 腎機能障害を伴う高血圧患者

1303 試験では、40 名の被験者が治療期の投与を開始し、そのうち 35 名が治療期を完了した。中止した 5 名の中止理由は、「有害事象」3 名、「同意撤回」が 2 名であった[1303 試験-Table 14.1-1.1]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

2) 重症高血圧患者

1304 試験では、39 名の被験者が治療期の投与を開始し、すべての被験者が治療期を完了した [1304 試験-Table 14.1-1.1b]。

3) 高齢者の本態性高血圧患者

2324 試験の全体の被験者の内訳を Table 3-5 に示す。また、このうち日本人高齢者及び収縮期高血圧患者の内訳をそれぞれ Table 6-5, Table 6-6 に示す。

無作為化された 355 名が治療期に移行し、このうち 330 名 (93.0%) が治療期を完了した。治療期間中の中止理由は「有害事象」が全体で最も多く、次いで「治療効果不十分」であった。

Table 3-5 被験者の内訳 (2324 試験)

	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	リシノプリル 10 mg	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録例数	—	—	—	—	598
無作為化	91 (100.0)	84 (100.0)	94 (100.0)	86 (100.0)	355 (100.0)
治療期完了	83 (91.2)	80 (95.2)	88 (93.6)	79 (91.9)	330 (93.0)
治療期間中の中止	8 (8.8)	4 (4.8)	6 (6.4)	7 (8.1)	25 (7.0)
治療期間中の中止理由					
有害事象	6 (6.6)	2 (2.4)	1 (1.1)	5 (5.8)	14 (3.9)
治療効果不十分	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
同意撤回	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
試験実施計画書違反	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source : [2324 試験-PT-Table 14.1-1.1], [2324 試験-PT-Table 14.1-1.2]

%は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

—：該当なし

(5) 併合解析

併合解析した被験者の内訳を国内試験は Table 6-7 に、外国試験は Table 6-8 に示す。

国内試験では、計 1216 名のうち 1145 名 (94.2%) が治療期を完了した。全体で最も多かった中止理由は、「有害事象」(2.5%) であった。外国試験では、計 7662 名のうち 6963 名 (90.9%) が治療期を完了した。全体で最も多かった中止理由は、「治療効果不十分」(2.9%) であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

3.1.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

(1) 用量設定試験

1201 試験の FAS における主な人口統計学的データの特性を Table 3-6 に、ベースラインの特性を Table 3-7 に示す。

年齢の中央値は 52.0～53.0 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はいずれの投与群も 20%以下であった。性別は、男性が 68.7%～78.3%を占めた。坐位脈拍数に投与群間で不均衡がみられたものの、その他の人口統計学的データ及びベースラインの特性に不均衡はみられなかった。

Table 3-6 主な人口統計学的データの特性 (1201 試験, FAS)

		プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113	合計 N=455
性別 - n (%)	男	90 (78.3)	79 (68.7)	81 (72.3)	80 (70.8)	330 (72.5)
	女	25 (21.7)	36 (31.3)	31 (27.7)	33 (29.2)	125 (27.5)
年齢 (歳)	mean ± SD	52.7 ± 9.45	52.3 ± 10.79	53.3 ± 10.40	51.6 ± 9.88	52.5 ± 10.13
	median	53.0	52.0	53.0	52.0	53.0
	(min～max)	(29.0～74.0)	(32.0～79.0)	(29.0～77.0)	(27.0～75.0)	(27.0～79.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	103 (89.6)	97 (84.3)	94 (83.9)	103 (91.2)	397 (87.3)
	≥ 65	12 (10.4)	18 (15.7)	18 (16.1)	10 (8.8)	58 (12.7)
	≥ 75	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (1.1)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.3 ± 3.40	25.5 ± 3.71	25.3 ± 3.19	25.6 ± 4.19	25.4 ± 3.63
	median	25.1	24.9	25.2	25.3	25.1
	(min～max)	(18.6～38.4)	(19.8～43.1)	(16.3～35.6)	(18.3～42.0)	(16.3～43.1)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	9 (7.8)	14 (12.2)	8 (7.1)	12 (10.6)	43 (9.5)
	BMI < 30 (kg/m ²)	106 (92.2)	101 (87.8)	104 (92.9)	101 (89.4)	412 (90.5)
糖尿病合併 - n (%)	有	8 (7.0)	6 (5.2)	11 (9.8)	8 (7.1)	33 (7.3)
	無	107 (93.0)	109 (94.8)	101 (90.2)	105 (92.9)	422 (92.7)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	4.6 ± 4.08	5.9 ± 5.46	5.9 ± 6.45	6.2 ± 6.50	5.7 ± 5.71
	median	3.0	4.0	3.0	4.0	4.0
	(min～max)	(1.0～21.0)	(1.0～25.0)	(1.0～41.0)	(1.0～35.0)	(1.0～41.0)

Source : [1201 試験-PT-Table 7.4-2]

BMI : body mass index

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-7 ベースラインの特性 (1201 試験, FAS)

		プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113	合計 N=455
msDBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	99.4 $\pm$ 3.86	99.4 $\pm$ 4.00	99.5 $\pm$ 3.99	99.6 $\pm$ 4.42	99.5 $\pm$ 4.06
	median	99.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	(min $\sim$ max)	(95.0 $\sim$ 109.0)	(95.0 $\sim$ 109.0)	(95.0 $\sim$ 109.0)	(95.0 $\sim$ 109.0)	(95.0 $\sim$ 109.0)
msSBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	155.4 $\pm$ 10.67	152.7 $\pm$ 11.75	155.6 $\pm$ 11.10	155.0 $\pm$ 11.68	154.7 $\pm$ 11.33
	median	155.0	152.0	155.0	155.0	154.0
	(min $\sim$ max)	(134.0 $\sim$ 179.0)	(122.0 $\sim$ 178.0)	(131.0 $\sim$ 179.0)	(131.0 $\sim$ 179.0)	(122.0 $\sim$ 179.0)
坐位脈拍数 (bpm)	mean $\pm$ SD	72.0 $\pm$ 9.80	75.0 $\pm$ 9.73	72.0 $\pm$ 9.68	73.8 $\pm$ 8.91	73.2 $\pm$ 9.59
	median	72.0	76.0	71.5	73.0	73.0
	(min $\sim$ max)	(51.0 $\sim$ 104.0)	(54.0 $\sim$ 97.0)	(52.0 $\sim$ 99.0)	(49.0 $\sim$ 97.0)	(49.0 $\sim$ 104.0)
PRA (μ g/L/h)	mean $\pm$ SD	1.2 $\pm$ 1.23	1.4 $\pm$ 1.26	1.5 $\pm$ 1.79	1.6 $\pm$ 1.99	1.4 $\pm$ 1.60
	median	0.8	1.1	1.0	1.0	0.9
	(min $\sim$ max)	(0.1 $\sim$ 7.6)	(0.1 $\sim$ 6.2)	(0.1 $\sim$ 12.2)	(0.1 $\sim$ 15.0)	(0.1 $\sim$ 15.0)
血漿中アルドステロン濃度 (ng/dL)	mean $\pm$ SD	10.2 $\pm$ 3.64	10.9 $\pm$ 4.78	10.5 $\pm$ 4.53	10.1 $\pm$ 4.44	10.4 $\pm$ 4.36
	median	9.6	10.1	10.1	9.7	9.8
	(min $\sim$ max)	(2.0 $\sim$ 20.1)	(3.4 $\sim$ 30.6)	(3.4 $\sim$ 28.7)	(1.4 $\sim$ 31.4)	(1.4 $\sim$ 31.4)

Source : [1201 試験-PT-Table 7.4-5]

血圧及び脈拍数は Week 0 のデータ, PRA 及び血漿中アルドステロン濃度は Week - 4 のデータ

(2) 検証試験

1) 国内プラセボ及び実薬対照試験

1301 試験の FAS における主な人口統計学的データの特性を Table 3-8 に, ベースラインの特性を Table 3-9 に示す。

年齢の中央値は 51.5 $\sim$ 52.0 歳であり, 65 歳以上の被験者の割合はいずれの投与群も 15% 以下であった。性別は, 男性が 72.8% $\sim$ 74.4% を占めた。高血圧罹病期間はロサルタン 50 mg 群が他の 2 群に比べてわずかに長かったが, その他の人口統計学的データ及びベースライン特性に投与群間で不均衡はみられなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-8 主な人口統計学的データの特性 (1301 試験, FAS)

		プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303	合計 N=761
性別 - n (%)	男性	116 (74.4)	220 (72.8)	221 (72.9)	557 (73.2)
	女性	40 (25.6)	82 (27.2)	82 (27.1)	204 (26.8)
年齢 (歳)	mean ± SD	52.1 ± 9.85	52.0 ± 10.24	52.1 ± 10.25	52.0 ± 10.15
	median (min~max)	52.0 (26~74)	51.5 (29~74)	52.0 (27~74)	52.0 (26~74)
年齢区分(歳) - n (%)	< 65	140 (89.7)	261 (86.4)	264 (87.1)	665 (87.4)
	≥ 65	16 (10.3)	41 (13.6)	39 (12.9)	96 (12.6)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.4 ± 4.03	25.4 ± 3.78	25.9 ± 3.64	25.6 ± 3.78
	median (min~max)	24.7 (18~47)	24.9 (16~42)	25.5 (17~39)	25.1 (16~47)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 kg/m ²	18 (11.5)	29 (9.6)	36 (11.9)	83 (10.9)
	BMI < 30 kg/m ²	138 (88.5)	273 (90.4)	267 (88.1)	678 (89.1)
糖尿病合併 - n (%)	有	14 (9.0)	29 (9.6)	23 (7.6)	66 (8.7)
	無	142 (91.0)	273 (90.4)	280 (92.4)	695 (91.3)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	4.7 ± 5.17	4.4 ± 5.14	5.9 ± 6.58	5.0 ± 5.79
	median (min~max)	3.0 (1~24)	2.0 (1~43)	3.0 (1~35)	3.0 (1~43)

Source : [1301 試験-Table 14.1-3.2]

Table 3-9 ベースラインの特性 (1301 試験, FAS)

		プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303	合計 N=761
msDBP (mmHg)	mean ± SD	98.7 ± 3.83	98.9 ± 3.73	99.4 ± 4.22	99.0 ± 3.96
	median	97.2	97.8	98.0	97.7
	(min~max)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	150.5 ± 11.97	152.2 ± 11.55	152.6 ± 11.14	152.0 ± 11.49
	median	149.2	151.2	152.0	151.0
	(min~max)	(126.7~178.7)	(129.3~179.0)	(128.3~179.3)	(126.7~179.3)
坐位脈拍数 (bpm)	mean ± SD	74.5 ± 11.33	72.0 ± 10.37	73.1 ± 9.93	73.0 ± 10.43
	median	73.0	71.5	73.0	72.0
	(min~max)	(50.0~110.0)	(47.0~105.0)	(46.0~98.0)	(46.0~110.0)
PRA (ng/mL/hr)	mean ± SD	1.6 ± 2.29	1.6 ± 1.78	1.6 ± 1.98	1.6 ± 1.97
	median	0.9	1.0	1.0	1.0
	(min~max)	(0.1~18.5)	(0.1~12.8)	(0.1~21.3)	(0.1~21.3)
血漿中アルドステロン濃度 (ng/dL)	mean ± SD	10.9 ± 4.49	10.5 ± 4.48	11.0 ± 4.64	10.8 ± 4.54
	median	9.8	9.9	10.0	9.9
	(min~max)	(4.4~27.9)	(2.2~32.8)	(2.8~36.0)	(2.2~36.0)

Source : [1301 試験-Table 14.1-3.5]

血圧及び脈拍数は Week 0 のデータ, PRA 及び血漿中アルドステロン濃度は Week - 4 のデータ

2.7.3 臨床的有効性の概要

2) 外国プラセボ対照試験

2308 試験の RAN における主な人口統計学的データの特性を Table 3-10 に、ベースラインの特性を Table 3-11 に示す。

年齢の中央値は 52.0～55.0 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 10.5%～16.3%であった。性別は、男性が 58.4%～63.0%を占めた。プラセボ群及びアリスキレン 600 mg 群の PRA は他の 2 群に比べて低く、またアリスキレン 300 mg 群の血漿中レニン濃度は他の 3 群に比べて高かったが、その他の人口統計学的データ及びベースライン特性に、投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-10 主な人口統計学的データの特性 (2308 試験, RAN)

		プラセボ N=165	Ali 150 mg N=172	Ali 300 mg N=169	Ali 600 mg N=166	合計 N=672
性別 - n (%)	男	104 (63.0)	107 (62.2)	106 (62.7)	97 (58.4)	414 (61.6)
	女	61 (37.0)	65 (37.8)	63 (37.3)	69 (41.6)	258 (38.4)
年齢 (歳)	n	165	172	169	166	672
	mean ± SD	52.6 ± 10.49	52.5 ± 10.11	54.4 ± 10.47	53.4 ± 11.04	53.2 ± 10.53
	median	53.0	52.0	55.0	54.0	53.5
	(min～max)	(21.0～80.0)	(25.0～80.0)	(27.0～83.0)	(23.0～81.0)	(21.0～83.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	145 (87.9)	154 (89.5)	146 (86.4)	139 (83.7)	584 (86.9)
	≥ 65	20 (12.1)	18 (10.5)	23 (13.6)	27 (16.3)	88 (13.1)
	< 75	161 (97.6)	167 (97.1)	164 (97.0)	163 (98.2)	655 (97.5)
	≥ 75	4 (2.4)	5 (2.9)	5 (3.0)	3 (1.8)	17 (2.5)
BMI (kg/m ²)	n	165	169	167	166	667
	mean ± SD	30.1 ± 6.00	29.1 ± 6.15	28.8 ± 5.44	29.5 ± 5.88	29.4 ± 5.88
	median	28.6	27.7	28.2	28.4	28.3
	(min～max)	(20.0～58.8)	(18.5～55.7)	(19.6～48.0)	(20.3～57.6)	(18.5～58.8)
肥満度 - n (%)	欠測	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.7)
	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	64 (38.8)	60 (34.9)	59 (34.9)	66 (39.8)	249 (37.1)
	BMI < 30 (kg/m ²)	101 (61.2)	109 (63.4)	108 (63.9)	100 (60.2)	418 (62.2)
糖尿病合併 - n (%)	有	9 (5.5)	13 (7.6)	13 (7.7)	12 (7.2)	47 (7.0)
	無	156 (94.5)	159 (92.4)	156 (92.3)	154 (92.8)	625 (93.0)
高血圧罹病期間 (年)	n	160	165	166	164	655
	mean ± SD	8.7 ± 8.48	8.2 ± 8.17	8.8 ± 9.19	8.0 ± 7.63	8.4 ± 8.38
	median	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	(min～max)	(1.0～50.0)	(1.0～55.0)	(1.0～56.0)	(1.0～41.0)	(1.0～56.0)

Source : [2308 試験-PT-Table 7.4-1]

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-11 **ベースラインの特性 (2308 試験, RAN)**

		プラセボ N=165	Ali 150 mg N=172	Ali 300 mg N=169	Ali 600 mg N=166	合計 N=672
msDBP (mmHg)	mean ± SD	99.4 ± 3.62	99.7 ± 3.64	99.7 ± 3.94	99.4 ± 3.54	99.6 ± 3.68
	median	98.3	98.7	98.7	98.7	98.7
	(min~max)	(93.3~109.3)	(93.3~108.7)	(92.0~109.7)	(94.7~109.3)	(92.0~109.7)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	151.0 ± 13.12	152.2 ± 12.00	153.1 ± 12.40	151.9 ± 11.89	152.1 ± 12.35
	median	150.0	150.7	152.7	151.0	151.3
	(min~max)	(122.7~179.3)	(121.3~190.0)	(124.0~179.3)	(123.3~179.0)	(121.3~190.0)
坐位脈拍数 (bpm)	n	165	172	167	166	670
	mean ± SD	71.9 ± 8.69	71.8 ± 8.59	73.3 ± 9.43	72.8 ± 9.50	72.4 ± 9.06
	median	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0
	(min~max)	(54.0~93.0)	(52.0~100.0)	(49.0~108.0)	(50.0~97.0)	(49.0~108.0)
PRA (ng/ml/h)	n	68	69	68	66	271
	mean ± SD	1.3 ± 2.68	2.1 ± 3.72	2.0 ± 3.06	1.0 ± 1.22	1.6 ± 2.86
	median	0.6	0.8	0.8	0.6	0.7
	(min~max)	(0.1~20.1)	(0.1~23.8)	(0.1~17.8)	(0.1~5.7)	(0.1~23.8)
血漿中レニン濃度 (mU/mL)	n	68	70	68	66	272
	mean ± SD	13.4 ± 17.57	17.4 ± 29.89	25.3 ± 43.28	16.4 ± 26.35	18.1 ± 30.87
	median	8.6	11.2	9.7	8.1	9.3
	(min~max)	(1.2~131.1)	(1.3~247.6)	(0.4~316.7)	(0.4~164.0)	(0.4~316.7)

Source : [2308 試験-PT-Table 7.4-2]

(3) 長期投与試験

1202 試験の ENR における主な人口統計学的データの特性を [Table 3-12](#) に、1202 試験開始時のベースラインの特性を [Table 3-13](#) に示す。

1202 試験は、1201 試験の治療期を完了した被験者を対象とした。全投与被験者の年齢の中央値は 53.0 歳で、65 歳以上の被験者が 11.3%、性別は男性が 74.1% を占めた。主な人口統計学的データの特性は 1201 試験と同様であった。本試験は、1201 試験の 1 週間の休薬期終了後に開始しており、1202 試験のベースライン時の血圧は、1201 試験のベースライン時の血圧に比べて低値であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-12 主な人口統計学的データの特徴 (1202 試験, ENR)

		Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/DIU/CCB	全投与 被験者
		N=175	N=50	N=78	N=41	N=344
性別 - n (%)	男	113 (64.6)	36 (72.0)	68 (87.2)	38 (92.7)	255 (74.1)
	女	62 (35.4)	14 (28.0)	10 (12.8)	3 (7.3)	89 (25.9)
年齢 (歳)	mean ± SD	53.0 ± 10.35	52.5 ± 9.00	52.1 ± 9.02	50.2 ± 10.66	52.4 ± 9.91
	median	53.0	53.0	52.0	52.0	53.0
	(min~max)	(29.0~77.0)	(33.0~73.0)	(35.0~74.0)	(27.0~75.0)	(27.0~77.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	151 (86.3)	46 (92.0)	71 (91.0)	37 (90.2)	305 (88.7)
	≥ 65	24 (13.7)	4 (8.0)	7 (9.0)	4 (9.8)	39 (11.3)
	≥ 75	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (0.9)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.2 ± 3.39	25.2 ± 2.98	26.0 ± 3.68	27.0 ± 4.63	25.6 ± 3.61
	median	24.9	25.4	25.7	26.0	25.3
	(min~max)	(18.9~44.0)	(19.6~32.1)	(17.1~37.4)	(21.2~42.2)	(17.1~44.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	15 (8.6)	5 (10.0)	10 (12.8)	8 (19.5)	38 (11.0)
	BMI < 30 (kg/m ²)	160 (91.4)	45 (90.0)	68 (87.2)	33 (80.5)	306 (89.0)
糖尿病合併 - n (%)	有	12 (6.9)	0 (0.0)	6 (7.7)	3 (7.3)	21 (6.1)
	無	163 (93.1)	50 (100)	72 (92.3)	38 (92.7)	323 (93.9)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.3-1]

Ali 単独 : アリスキレン単独投与で試験を終了した被験者

Ali/DIU : 用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬を併用した被験者

Ali/CCB : 用量固定/併用治療期にアリスキレンと Ca 拮抗薬を併用した被験者

Ali/DIU/CCB : 用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬と Ca 拮抗薬を同時に併用した被験者

Table 3-13 ベースラインの特徴 (1202 試験, ENR)

		Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/DIU/CCB	全投与 被験者
		N=175	N=50	N=78	N=41	N=344
msDBP (mmHg)	mean ± SD	89.9 ± 8.47	96.3 ± 8.36	98.7 ± 6.79	100.6 ± 8.44	94.1 ± 9.20
	median	91.0	96.0	99.0	101.0	94.0
	(min~max)	(66.0~114.0)	(75.0~114.0)	(82.0~117.0)	(83.0~117.0)	(66.0~117.0)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	144.4 ± 13.63	152.8 ± 14.97	152.9 ± 11.63	154.2 ± 13.98	148.7 ± 14.11
	median	144.0	154.0	152.0	152.0	148.0
	(min~max)	(112.0~182.0)	(108.0~194.0)	(131.0~178.0)	(126.0~179.0)	(108.0~194.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.13-1]

1202 試験 Week 0 のデータ

Ali 単独 : アリスキレン単独投与で試験を終了した被験者

Ali/DIU : 用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬を併用した被験者

Ali/CCB : 用量固定/併用治療期にアリスキレンと Ca 拮抗薬を併用した被験者

Ali/DIU/CCB : 用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬と Ca 拮抗薬を同時に併用した被験者

2.7.3 臨床的有効性の概要

(4) 特別な患者集団

1) 腎機能障害を伴う高血圧患者

1303 試験の SAF における主な人口統計学的データの特性をTable 3-14に、ベースラインの特性をTable 3-15に示す。

年齢の中央値は 70.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 62.5%、75 歳以上の被験者が 27.5%を占めた。性別は男性が 95.0%を占めた。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の被験者は 22.5%を占めた。

Table 3-14 主な人口統計学的データの特性 (1303 試験, SAF)

		Ali N=40
性別 - n (%)	男	38 (95.0)
	女	2 (5.0)
年齢 (歳)	mean ± SD	64.7 ± 13.39
	median (min~max)	70.0 (27.0~80.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	15 (37.5)
	≥ 65	25 (62.5)
	≥ 75	11 (27.5)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	24.3 ± 3.06
	median (min~max)	23.9 (20.0~31.7)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	2 (5.0)
	BMI < 30 (kg/m ²)	38 (95.0)
糖尿病合併 - n (%)	有	6 (15.0)
	無	34 (85.0)
クレアチニンクリアランス (mL/min)	mean ± SD	41.9 ± 16.37
	median (min~max)	40.9 (16.3~95.4)
クレアチニンクリアランス区分 - n (%)	< 30 mL/min	9 (22.5)
	≥ 30 mL/min	31 (77.5)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	9.2 ± 8.33
	median (min~max)	6.0 (1.0~34.0)

Source : [1303 試験-Table 14.1-3.1b]

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-15 **ベースラインの特性（1303 試験, SAF）**

		Ali N=40
msDBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	99.3 $\pm$ 3.69
	median (min $\sim$ max)	98.7 (95.0 $\sim$ 109.0)
msSBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	163.3 $\pm$ 11.71
	median (min $\sim$ max)	167.0 (136.3 $\sim$ 178.0)
坐位脈拍数 (bpm)	mean $\pm$ SD	69.8 $\pm$ 11.46
	median (min $\sim$ max)	68.0 (50.0 $\sim$ 97.0)
PRA (μ g/L/h)	mean $\pm$ SD	3.1 $\pm$ 3.08
	median (min $\sim$ max)	2.0 (0.0 $\sim$ 13.4)
血漿中アルドステロン濃度 (ng/dL)	n	36
	mean $\pm$ SD	12.3 $\pm$ 7.71
	median (min $\sim$ max)	9.4 (4.1 $\sim$ 40.0)
血漿中アルドステロン濃度 (pg/mL) ^{a)}	n	4
	mean $\pm$ SD	111.3 $\pm$ 29.26
	median (min $\sim$ max)	116.0 (72.0 $\sim$ 141.0)

Source : [1303 試験-Table 14.1-3.2]

血圧及び脈拍数は Week 0 のデータ，PRA 及び血漿中アルドステロン濃度は Week - 4 のデータ
 血漿中アルドステロン濃度は試験期間中測定キットが変更となったため，2つの単位で集計

a) 測定キット変更後の測定値

2) 重症高血圧患者

1304 試験の SAF における主な人口統計学的データの特性をTable 3-16に，ベースラインの特性をTable 3-17に示す。

年齢の中央値は 48.0 歳であり，全例が 65 歳未満であった。性別は男性が 74.4%を占めた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-16 主な人口統計学的データの特性 (1304 試験, SAF)

		Ali N=39
性別 - n (%)	男	29 (74.4)
	女	10 (25.6)
年齢 (歳)	mean ± SD	47.1 ± 6.94
	median (min~max)	48.0 (36~63)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	39 (100)
	≥ 65	0 (0.0)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	27.57 ± 4.618
	median (min~max)	26.24 (20.7~40.9)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	9 (23.1)
	BMI < 30 (kg/m ²)	30 (76.9)
糖尿病合併 - n (%)	有	4 (10.3)
	無	35 (89.7)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	5.3 ± 5.27
	median (min~max)	3.0 (1~22)

Source : [1304 試験-Table 14.1-3.1]

Table 3-17 ベースラインの特性 (1304 試験, SAF)

		Ali N=39
msDBP (mmHg)	mean ± SD	111.6 ± 4.52
	median (min~max)	111.3 (99.7~119.3)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	171.7 ± 11.72
	median (min~max)	167.3 (159.7~200.3)
坐位脈拍数 (bpm)	mean ± SD	76.6 ± 10.27
	median (min~max)	78.0 (56~97)
PRA (μg/L/h)	mean ± SD	1.63 ± 1.327
	median (min~max)	1.40 (0.1~5.1)
血漿中アルドステロン濃度 (ng/dL)	mean ± SD	13.90 ± 4.936
	median (min~max)	14.30 (4.9~25.2)

Source : [1304 試験-Table 14.1-3.2]

血圧及び脈拍数は Week 0 のデータ, PRA 及び血漿中アルドステロン濃度は Week - 2 のデータ

3) 高齢者の本態性高血圧患者

2324 試験の RAN における全体の被験者における主な人口統計学的データの特性を Table 3-18 に、ベースラインの特性を Table 3-19 に示す。また、このうち、日本人高齢者の主な人口統計学的データの特性、ベースラインの特性をそれぞれ Table 6-9, Table 6-10 に示す。収縮期高血圧患者はそれぞれ Table 6-11, Table 6-12 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

全体の被験者における年齢の中央値は 73.0～75.0 歳であり、また、75 歳以上の被験者の割合は 45.2%～52.3%であった。性別は、男性が 33.7%～47.3%と、女性の割合が高かった。男性、日本人、及び糖尿病を合併した被験者の割合は、リシノプリル 10 mg 群がアリスキレン群に比べて低かった。その他の人口統計学的データ及びベースライン特性は、投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-18 主な人口統計学的データの特性 (2324 試験, RAN)

		Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=86	合計 N=355
性別 - n (%)	男	43 (47.3)	36 (42.9)	35 (37.2)	29 (33.7)	143 (40.3)
	女	48 (52.7)	48 (57.1)	59 (62.8)	57 (66.3)	212 (59.7)
年齢 (歳)	mean ± SD	73.6 ± 5.86	73.2 ± 5.61	73.0 ± 5.61	74.2 ± 6.07	73.5 ± 5.78
	median	75.0	73.5	73.0	75.0	74.0
	(min～max)	(65.0～85.0)	(65.0～86.0)	(65.0～90.0)	(65.0～90.0)	(65.0～90.0)
年齢区分 - n (%)	65 ≤ ～ < 75	45 (49.5)	46 (54.8)	50 (53.2)	41 (47.7)	182 (51.3)
	≥ 75	46 (50.5)	38 (45.2)	44 (46.8)	45 (52.3)	173 (48.7)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	46 (50.5)	42 (50.0)	48 (51.1)	43 (50.0)	179 (50.4)
	Chinese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	Japanese	12 (13.2)	11 (13.1)	13 (13.8)	8 (9.3)	44 (12.4)
	Other	33 (36.3)	31 (36.9)	33 (35.1)	34 (39.5)	131 (36.9)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	27.0 ± 4.25	27.7 ± 3.86	28.1 ± 5.75	27.5 ± 4.57	27.6 ± 4.68
	median	26.5	27.0	27.4	26.6	26.8
	(min～max)	(18.5～40.4)	(20.8～42.3)	(18.8～46.3)	(19.5～48.0)	(18.5～48.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	23 (25.3)	20 (23.8)	28 (29.8)	24 (27.9)	95 (26.8)
	BMI < 30 (kg/m ²)	67 (73.6)	64 (76.2)	66 (70.2)	62 (72.1)	259 (73.0)
糖尿病合併 - n (%)	有	12 (13.2)	10 (11.9)	11 (11.7)	6 (7.0)	39 (11.0)
	無	79 (86.8)	74 (88.1)	83 (88.3)	80 (93.0)	316 (89.0)
収縮期高血圧 - n (%)	有	50 (54.9)	35 (41.7)	40 (42.6)	46 (53.5)	171 (48.2)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	9.5 ± 7.59	12.6 ± 9.86	10.8 ± 8.57	10.4 ± 8.05	10.8 ± 8.57
	median	8.0	10.5	11.0	9.0	9.0
	(min～max)	(1.0～43.0)	(1.0～41.0)	(1.0～47.0)	(1.0～45.0)	(1.0～47.0)

Source : [2324 試験-Table 14.1-3.1]

収縮期高血圧 : msSBP が 140 mmHg 以上, msDBP が 90 mmHg 未満

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-19 ベースラインの特性 (2324 試験, RAN)

		Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=86	合計 N=355
24 時間 MASBP (mmHg)	n (%)	74 (81.3)	73 (86.9)	80 (85.1)	73 (84.9)	300 (84.5)
	mean $\pm$ SD	147.59 $\pm$ 13.431	148.04 $\pm$ 9.634	146.68 $\pm$ 9.082	149.16 $\pm$ 10.339	147.84 $\pm$ 10.711
	median	144.12	146.21	146.81	147.29	145.88
	(min~max)	(131.59~201.56)	(132.02~176.24)	(132.33~175.81)	(134.20~183.42)	(131.59~201.56)
24 時間 MADBP (mmHg)	n (%)	74 (81.3)	73 (86.9)	80 (85.1)	73 (84.9)	300 (84.5)
	mean $\pm$ SD	84.13 $\pm$ 10.694	82.87 $\pm$ 9.540	84.04 $\pm$ 8.816	83.96 $\pm$ 8.896	83.75 $\pm$ 9.471
	median	82.83	84.48	83.13	83.16	83.22
	(min~max)	(58.44~121.56)	(63.72~113.57)	(68.16~105.86)	(64.97~103.82)	(58.44~121.56)
msSBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	160.44 $\pm$ 9.106	160.23 $\pm$ 8.234	160.74 $\pm$ 8.863	161.43 $\pm$ 9.191	160.71 $\pm$ 8.837
	median	160.00	160.00	160.33	160.67	160.00
	(min~max)	(142.00~180.00)	(141.67~178.67)	(145.33~180.67)	(138.33~179.00)	(138.33~180.67)
msDBP (mmHg)	mean $\pm$ SD	87.98 $\pm$ 8.549	89.29 $\pm$ 8.311	90.06 $\pm$ 8.195	88.11 $\pm$ 8.624	88.87 $\pm$ 8.429
	median	88.00	90.33	90.67	88.17	90.00
	(min~max)	(65.33~106.67)	(70.00~106.67)	(64.00~106.67)	(68.33~106.67)	(64.00~106.67)
坐位脈拍数 (bpm)	mean $\pm$ SD	71 $\pm$ 11.0	72 $\pm$ 10.0	70 $\pm$ 9.4	71 $\pm$ 8.5	71 $\pm$ 9.7
	median	72	72	69	72	71
	(min~max)	(50~99)	(50~96)	(52~102)	(48~100)	(48~102)

Source : [2324 試験-Table 14.1-3.2]

(5) 併合解析

併合解析した被験者集団の主な人口統計学的データの特性及び血圧のベースラインを、国内試験はそれぞれTable 6-13、Table 6-14に、外国試験はそれぞれTable 6-15、Table 6-16に示す。

国内試験における被験者全体の年齢の中央値は 52.0 歳、65 歳以上の被験者の割合は 12.7%であった。性別は、男性が 72.9%を占めた。主な人口統計学的データ及びベースライン特性に、投与群間で不均衡はみられなかった。

外国試験における被験者全体の年齢の中央値は 54.0 歳、65 歳以上の被験者の割合は 18.4%であった。性別は、男性が 57.0%、人種別では白人が 80.7%を占めた。主な人口統計学的データ及びベースライン特性に、投与群間で不均衡はみられなかった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項は「用量設定試験」，「検証試験」，「長期投与試験」別に，それぞれ評価資料，参考資料の順に，試験結果をまとめた。

評価資料の試験結果は，主要評価項目である msDBP のベースラインからの変化量と，副次評価項目のうち msSBP のベースラインからの変化量，血圧コントロール率，及びレスポンス率についてまとめた。参考資料は，msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の結果のみをまとめた。また，24 時間 ABPM を実施した試験はその結果もまとめた。

3.2.1 用量設定試験

3.2.1.1 評価資料

国内用量設定試験 [1201 試験] の結果を以下に示す。

1201 試験では，アリスキレン 75 mg，150 mg，300 mg を食前 30 分に 1 日 1 回，8 週間投与し，アリスキレンの降圧効果をプラセボと比較した。本試験で用いたアリスキレンの用量は，1201 試験に先行して外国で実施した用量設定試験（0028，2201 試験）の結果に基づき設定した。

本試験では，治療期終了後に 1 週間の休薬期を設けた。休薬期の血圧変化の結果は 5.2.1 項に示す。

(1) Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化

FAS (N=455) における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較を Table 3-20 に，Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量と用量との関係を Figure 3-1 に示す。

ベースライン時の msDBP に投与群間で不均衡はみられず，Week 8 評価時の msDBP はすべての投与群でベースラインから低下した。Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (LSmean) は，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群でそれぞれ -7.22 mmHg，-7.75 mmHg，-10.72 mmHg であり，変化量は用量の増加に伴い増加した。変化量の投与群間差 (アリスキレン群 - プラセボ群) の LSmean は，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群でそれぞれ -3.96 mmHg，-4.49 mmHg，-7.46 mmHg であり，いずれもプラセボ群に比べて有意に大きく (アリスキレン 75 mg 群 : $p=0.0002$ ，150 mg 群及び 300 mg 群 : $p < 0.0001$ ，Dunnett 逐次棄却検定)，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群の msDBP に対する降圧効果は，プラセボ群に比べて優れていることが示された。

PPS を対象とした群間比較の結果は，FAS と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-20 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1201 試験, FAS)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=115	99.4 ± 3.9	96.3 ± 9.4	- 3.26 (0.75)
Ali 75 mg	N=115	99.4 ± 4.0	92.3 ± 8.6	- 7.22 (0.75)
Ali 150 mg	N=112	99.5 ± 4.0	91.8 ± 10.7	- 7.75 (0.76)
Ali 300 mg	N=113	99.6 ± 4.4	88.9 ± 9.7	- 10.72 (0.75)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)	
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	p 値 ^{b)}
Ali 75 mg	vs.	プラセボ	- 3.96 (1.05)	p=0.0002
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 4.49 (1.06)	p < 0.0001
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 7.46 (1.06)	p < 0.0001

Source : [1201 試験-PT-Table 9.1-1b], [1201 試験-PT-Table 9.1-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

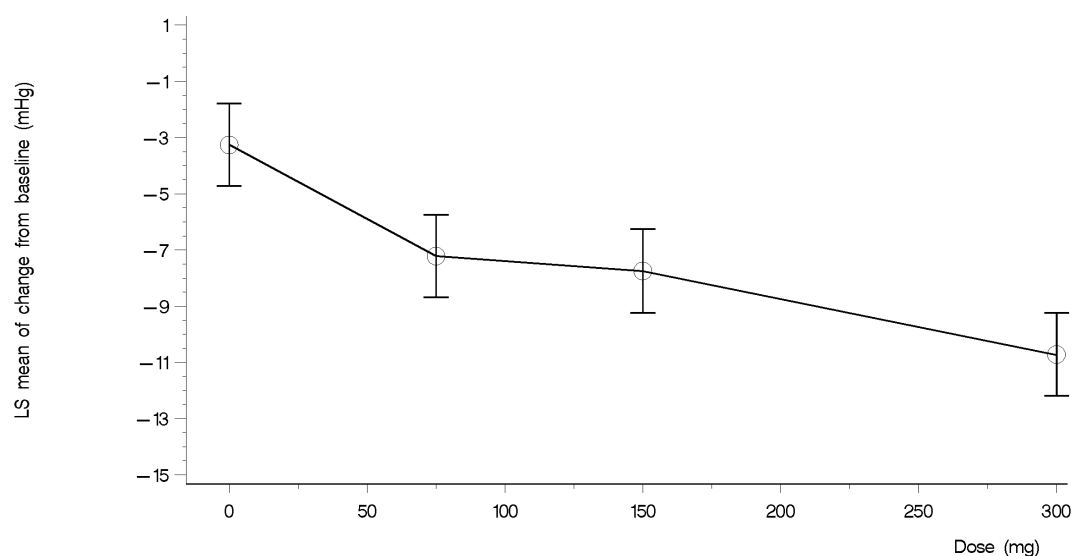
a) LSmean (SE), 95%CI は投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) Dunnett 逐次棄却検定

用量と降圧効果との関係を msDBP の変化量に対し、アリスキレンの用量を指標とした対比 [直線的に増加 (1 : 0 : -1) , 中用量で飽和 (2 : -1 : -1) , 高用量から立ち上がり (1 : 1 : -2)] をとることにより検討した結果, msDBP の変化量に対する 3 つの対比すべてで有意差が認められた (p < 0.05, ANOVA) 。そのうち, F 値の評価から, 直線的 (1 : 0 : -1) , 又は 75 mg 及び 150 mg で同程度, 300 mg で最大となる用量反応パターン (1 : 1 : -2) が最も当てはまりがよいことが示された。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-1 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量と用量との関係 (1201 試験, FAS)**



Source : [1201 試験-PT-Figure 9.1-7], [1201 試験-PT-Table 9.1-1b]

LSmean $\pm$ 95%CI

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

(2) Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化

FAS における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較を [Table 3-21](#) に示す。

Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (LSmean) は, アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群でそれぞれ -8.57 mmHg, -8.72 mmHg, -14.09 mmHg と, 用量の増加に伴い増加した。msSBP の変化量は, アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群のすべての投与群でプラセボ群に比べ有意に大きかった (プラセボ群との比較でそれぞれ $p=0.0006$, $p=0.0009$, $p < 0.0001$, Dunnett 逐次棄却検定)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-21 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1201 試験, FAS)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=115	155.4 ± 10.7	152.6 ± 14.7	- 2.85 (1.17)
Ali 75 mg	N=115	152.7 ± 11.8	144.6 ± 12.9	- 8.57 (1.17)
Ali 150 mg	N=112	155.6 ± 11.1	146.8 ± 16.5	- 8.72 (1.18)
Ali 300 mg	N=113	155.0 ± 11.7	140.9 ± 17.0	- 14.09 (1.18)

群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{b)}
Ali 75 mg	vs.	プラセボ	- 5.72 (1.65)	(- 8.97 ~ - 2.47)	p=0.0006
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 5.87 (1.66)	(- 9.13 ~ - 2.61)	p=0.0009
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 11.2 (1.65)	(- 14.5 ~ - 7.99)	p < 0.0001

Source : [1201 試験-PT-Table 9.2-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) LSmean (SE), 95%CI は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) Dunnett 逐次棄却検定

(3) msDBP 及び msSBP の経時的推移

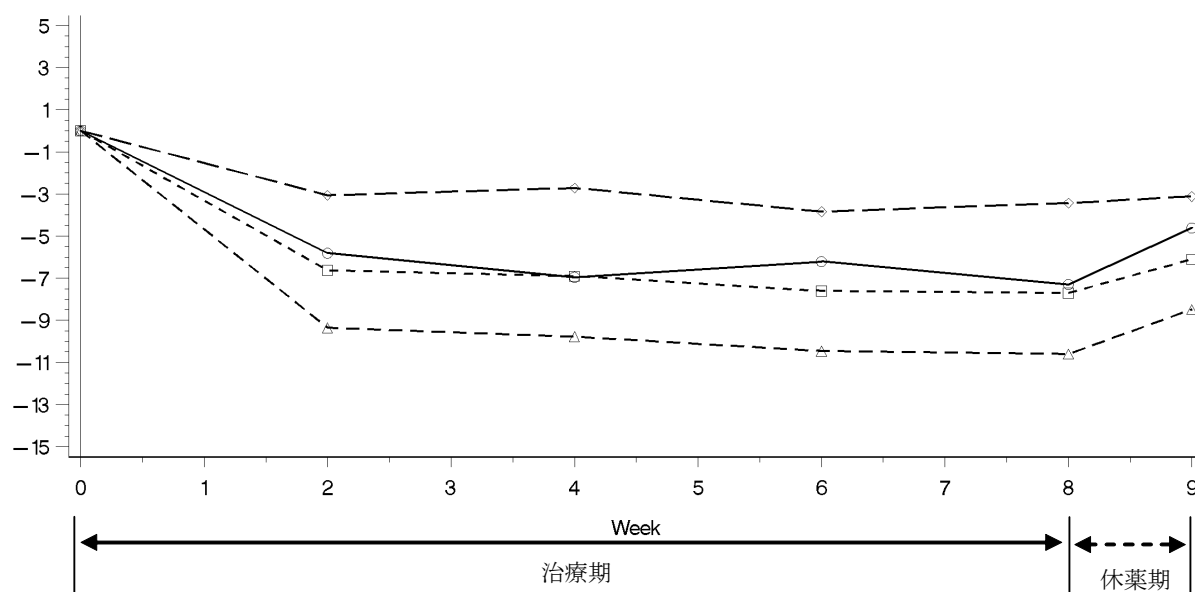
FAS における msDBP 及び msSBP のベースラインからの平均変化量の推移をそれぞれ Figure 3-2, Figure 3-3 に示す。

msDBP 及び msSBP は, 治療期間を通してアリスキレン 300 mg 群, 150 mg 群, 75 mg 群の順に低値で推移した。アリスキレン 75 mg 群の Week 2 の msSBP の変化量は Week 8 評価時の約 65% までしか達しなかったが, アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群の Week 2 の msDBP 及び msSBP の変化量は, いずれも Week 8 評価時の約 80%~90% に達した。また, いずれの投与群も Week 4 ~6 で Week 8 評価時と同程度まで低下し, その後 Week 8 まで一定に推移した。

血圧の推移パターンは, アリスキレン 75 mg 群は治療期間を通してプラセボ群より低値で推移したものの, 安定した推移は認められなかったが, 150 mg 群と 300 mg 群では類似し, 治療期間を通して安定した推移が認められた。

Week 8~9 の休薬期には, msDBP 及び msSBP はアリスキレンのいずれの投与群でも上昇したが, プラセボ群及びベースライン時の値よりも低値を維持し, 休薬による急激な血圧上昇は認められなかった。休薬期の血圧変化の結果は 5.2.1 項に詳細を示す。

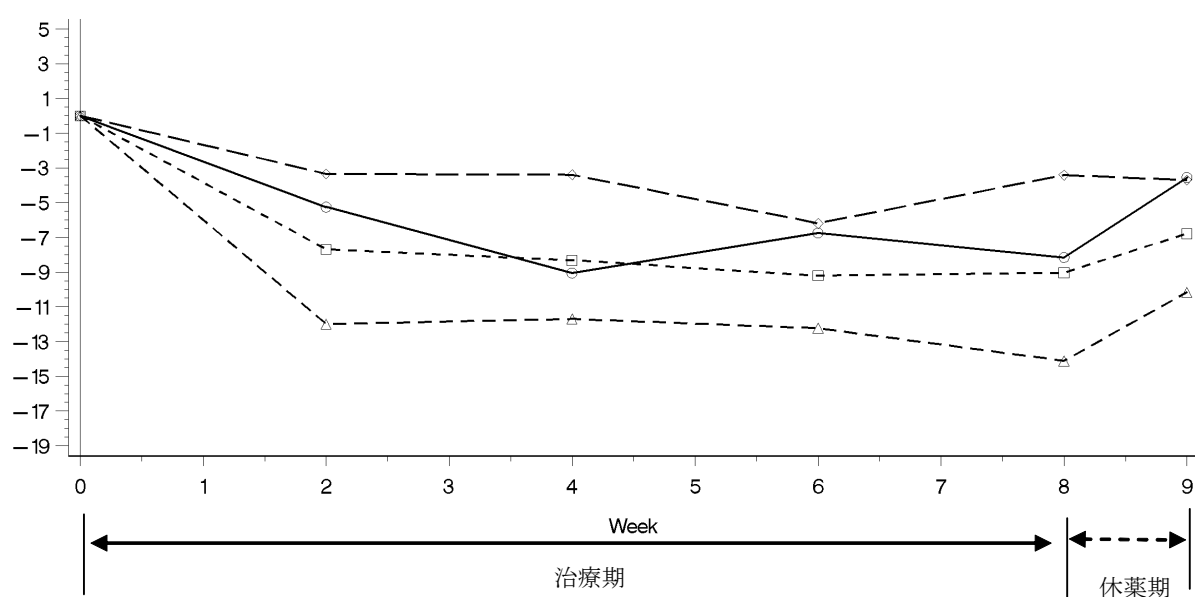
2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-2 msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1201 試験, FAS)

Source : [1201 試験-PT-Figure 9.1-2], [1201 試験 PT-Table 9.1-4]

◇ : プラセボ, ○ : Ali 75 mg, □ : Ali 150 mg, △ : Ali 300 mg

縦軸は msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg)

Figure 3-3 msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1201 試験, FAS)

Source : [1201 試験-PT-Figure 9.1-5], [1201 試験 PT-Table 9.2-4]

◇ : プラセボ, ○ : Ali 75 mg, □ : Ali 150 mg, △ : Ali 300 mg

縦軸は msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg)

2.7.3 臨床的有効性の概要

(4) 血圧コントロール率

FAS における Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較を Table 3-22 に示す。

Week 8 評価時の血圧コントロール率は、プラセボ群で 13.04%，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，及び 300 mg 群でそれぞれ 23.48%，28.57%，及び 41.59%と，アリスキレン群の血圧コントロール率はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった（アリスキレン 75 mg 群 $p=0.0361$ ，150 mg 群 $p=0.0026$ ，300 mg 群 $p < 0.0001$ ，ロジスティック回帰）。また，アリスキレンの用量の増加に伴い，血圧コントロール率も上昇した。

Table 3-22 **Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較（1201 試験，FAS）**

	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113
血圧コントロール率-% (n/N)	13.04 (15/115)	23.48 (27/115)	28.57 (32/112)	41.59 (47/113)
オッズ比 ^{a)}	—	2.19	3.05	5.95
(95% CI) ^{a)}	—	(1.05~4.57)	(1.48~6.29)	(2.92~12.14)
p 値 ^{a)}	—	$p=0.0361$	$p=0.0026$	$p < 0.0001$

Source : [1201 試験-PT-Table 9.2-8]

Week 8 評価時は，Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群，地域を要因とし，msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。オッズ比はプラセボ群の血圧コントロール率に対して算出

—：該当なし

(5) 拡張期血圧のレスポンス率

FAS における Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較を Table 3-23 に示す。

Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率は，プラセボ群で 27.83%，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，及び 300 mg 群でそれぞれ 47.83%，48.21%，及び 63.72%と，アリスキレン群の拡張期血圧のレスポンス率はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった（アリスキレン 75 mg 群 $p=0.0015$ ，150 mg 群 $p=0.0011$ ，300 mg 群 $p < 0.0001$ ，ロジスティック回帰）。また，拡張期血圧のレスポンス率は，アリスキレン 75 mg 群と 150 mg 群で同様，300 mg 群で最も高かった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-23 Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポonder率に対する群間比較（1201 試験, FAS）

	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113
拡張期血圧の レスポonder率-% (n/N)	27.83 (32/115)	47.83 (55/115)	48.21 (54/112)	63.72 (72/113)
オッズ比 ^{a)}	—	2.52	2.60	5.22
(95% CI) ^{a)}	—	(1.42~4.46)	(1.46~4.62)	(2.89~9.42)
p 値 ^{a)}	—	p=0.0015	p=0.0011	p < 0.0001

Source : [1201 試験-PT-Table 9.2-5]

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。オッズ比はプラセボ群の拡張期血圧のレスポonder率に対して算出

—：該当なし

3.2.1.2 参考資料

外国では用量設定試験として 0028 試験及び 2201 試験を行った。

- **[0028 試験]**

0028 試験では、アリスキレン 37.5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg を食前 30 分, 1 日 1 回 4 週間投与したときの降圧効果を、昼間（9:00 a.m.~9:00 p.m.）の MASBP のベースラインからの変化量を主要評価変数として検討した。

ITT における Week 4 の昼間の MASBP 及び昼間の MADBP のベースラインからの変化量（Week 4 - ベースライン）を Table 3-24 に示す。

Week 4 の昼間の MASBP は、アリスキレン 37.5 mg 群ではベースラインからの変化はみられなかったが、75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群ではいずれもベースラインから低下した。

昼間の MASBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン 37.5 mg 群との群間比較（Scheffe 検定）では、150 mg 群及び 300 mg 群との比較ではそれぞれ有意な差がみられたが、75 mg 群との群間には有意な差はみられなかった。

ロサルタン 100 mg 群の昼間の MASBP の変化量は、アリスキレン 300 mg 群と同程度であり、昼間の MADBP の変化量はアリスキレン 150 mg 群と同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-24 **Week 4 の昼間の MASBP, 及び昼間の MADBP のベースラインからの変化量 (0028 試験, ITT)**

		Ali 37.5 mg N=39	Ali 75 mg N=41	Ali 150 mg N=41	Ali 300 mg N=40	ロサルタン 100 mg N=36
昼間の MASBP	mean ± SD	- 0.4 ± 11.7	- 5.3 ± 11.3	- 8.0 ± 11.0*	- 11.0 ± 11.0*	- 10.9 ± 13.8*
昼間の MADBP	mean ± SD	0.4 ± 8.7	- 3.0 ± 5.6	- 4.8 ± 6.4	- 7.2 ± 8.0	- 5.7 ± 8.9

Source : [0028 試験-Table 201.1], [0028 試験-Table 201.2]

血圧の単位は mmHg

* : 投与群, 施設, 降圧薬による治療歴の有無を要因とし, 昼間の MASBP のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した LSmean を Scheffé 法により多重性を調整し, 有意水準 $\alpha < 0.05$ としたとき, アリスキレン 37.5 mg 群との比較で有意差あり

- **[2201 試験]**

2201 試験では, アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg を, 食事の規定なしで 1 日 1 回 8 週間投与したときの降圧効果を, msDBP のベースラインからの変化量を主要評価変数としてプラセボと比較した。なお, 休薬期 (4 日間) の血圧変化の結果は, 5.2.1 項に示す。

ITT における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較をそれぞれ Table 3-25, Table 3-26 に示す。

アリスキレン群の Week 8 評価時の msDBP は, いずれの用量もベースラインから低下した。アリスキレン群の msDBP のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に大きく ($p < 0.0001$, Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値), アリスキレン群の msDBP に対する降圧効果はプラセボ群に比べて優れていることが示された。アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 600 mg 群とプラセボ群との対比較では, アリスキレンの各投与群の変化量は, プラセボ群に比べていずれも有意に大きかった。

ITT における msDBP のベースラインからの変化量とアリスキレンの用量との関係は, 二次回帰モデルに当てはまった ($p = 0.6309$, lack-of-fit 検定)。二次回帰モデルにおいて, 一次項の係数が負で, 二次項の係数が正であったことから, 用量と msDBP の変化量には正の関係があること, 用量水準が上がるにつれて msDBP の変化の程度は減弱したことが示された。これはアリスキレン 600 mg 群のベースラインからの変化量が, 300 mg 群と同様であったという結果と一致した。

Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する結果は, msDBP と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-25 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2201 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインか らの変化量 LSmean (SE)
プラセボ	N=130	98.9 ± 3.3	92.3 ± 9.6	- 6.34 (0.75)
Ali 150 mg	N=127	98.8 ± 3.4	89.4 ± 8.7	- 9.28 (0.76)
Ali 300 mg	N=130	98.8 ± 3.4	86.8 ± 9.4	- 11.77 (0.75)
Ali 600 mg	N=129	99.1 ± 3.7	87.5 ± 9.6	- 11.50 (0.75)
イルベサルタン 150 mg	N=133	99.3 ± 4.0	90.3 ± 9.2	- 8.88 (0.74)

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 2.94 (1.04)	(- 4.98 ~ - 0.90)	p=0.0047
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 5.43 (1.03)	(- 7.46 ~ - 3.40)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 5.16 (1.03)	(- 7.20 ~ - 3.13)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	- 0.40 (1.03)	(- 2.43 ~ 1.63)	p=0.6958
Ali 300 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	- 2.89 (1.03)	(- 4.91 ~ - 0.87)	p=0.0051
Ali 600 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	- 2.63 (1.03)	(- 4.65 ~ - 0.61)	p=0.0109
イルベサルタン 150 mg	vs.	プラセボ	- 2.54 (1.03)	(- 4.56 ~ - 0.52)	p=0.0137

Source : [2201 試験-PT-Table 9.1-1b], [2201 試験-PT-Table 9.1-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

全体の有意水準を両側 5%とするために、アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した（主要解析）。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合、アリスキレンはプラセボに比べて優れているものとする。また、主要解析で有意な差が見られた場合は、さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。

a) LSmean (SE) は投与群及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI 及び p 値は、対比較に対して多重性を調整していない

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-26 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2201 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインか らの変化量 LSmean (SE)	
プラセボ	N=130	152.5 ± 12.0	147.3 ± 17.6	- 5.29 (1.23)	
Ali 150 mg	N=127	151.3 ± 11.1	140.4 ± 14.2	- 11.36 (1.25)	
Ali 300 mg	N=130	152.1 ± 10.2	136.6 ± 13.9	- 15.76 (1.23)	
Ali 600 mg	N=129	152.5 ± 11.5	137.0 ± 16.2	- 15.73 (1.23)	
イルベサルタン 150 mg	N=133	152.8 ± 11.2	140.3 ± 16.3	- 12.50 (1.21)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 6.07 (1.70)	(- 9.41～ - 2.74)	p=0.0004
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 10.47 (1.69)	(- 13.79～ - 7.16)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 10.44 (1.69)	(- 13.76～ - 7.12)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	1.14 (1.69)	(- 2.18～4.46)	p=0.5014
Ali 300 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	- 3.26 (1.68)	(- 6.56～0.03)	p=0.0523
Ali 600 mg	vs.	イルベサルタン 150 mg	- 3.23 (1.68)	(- 6.53～0.07)	p=0.0553
イルベサルタン 150 mg	vs.	プラセボ	- 7.21 (1.68)	(- 10.50～ - 3.91)	p < 0.0001

Source : [2201 試験-PT-Table 9.2-1b], [2201 試験-PT-Table 9.2-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

全体の有意水準を両側 5% とするために、アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した (主要解析)。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合、アリスキレンはプラセボに比べて優れているものとする。また、主要解析で有意な差が見られた場合は、さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。

a) LSmean (SE) は投与群及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI 及び p 値は、対比較に対して多重性を調整していない

3.2.2 検証試験

3.2.2.1 評価資料

(1) 国内プラセボ及び実薬対照試験

[1301 試験] は、アリスキレン 150 mg を 1 日 1 回、8 週間投与し、プラセボに対する優越性及びロサルタン 50 mg に対する非劣性を同時に検証することを主要目的とした試験である。なお、治験薬投与時の食事の規定は不問とした。

本試験に先行して実施した用量設定試験 (1201 試験) の結果、アリスキレンは 150 mg, 300 mg で安定した降圧効果を示した (3.2.1.1 項)。また、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg で安全性の結果に差はみられなかったことから [2.7.4-2 項]、ベースライン値からの血圧の変化量、血圧コントロール率、及び拡張期血圧のレスポンス率の結果から、安定した降圧効果が期待される用量として、アリスキレン 150 mg を臨床使用の中心用量に選択した。対照薬に選択したロ

2.7.3 臨床的有効性の概要

サルタンの臨床用量（25～100 mg）は国内外で同一であり、国内の中心用量は 50 mg である。外国で実施した用量設定試験（0028 試験）で、アリスキレン 300 mg はロサルタンの最高承認用量である 100 mg と同様の降圧効果が確認されたことから、本試験では、アリスキレンの中心用量である 150 mg はロサルタン 50 mg に匹敵する用量であると推定し、本試験ではアリスキレン 150 mg のロサルタン 50 mg に対する非劣性を検証することとした。

1) msDBP のプラセボに対する優越性及びロサルタンに対する非劣性の検証

FAS (N=761) における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時－ベースライン）に対する群間比較を [Table 3-27](#) に示す。

ベースライン時の msDBP に投与群間で不均衡はみられず、Week 8 評価時の msDBP はすべての投与群でベースラインから低下した。

Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間比較の結果、投与群間差（アリスキレン 150 mg 群－プラセボ群）の LSmean（95%信頼区間）は -5.91 （ $-7.55 \sim -4.27$ ） mmHg で、アリスキレン 150 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きく（ $p < 0.0001$, ANCOVA），アリスキレン 150 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

msDBP の変化量に対するロサルタン 50 mg 群との群間比較（アリスキレン 150 mg 群－ロサルタン 50 mg 群）の結果、投与群間差は -0.16 （ $-1.51 \sim 1.20$ ） mmHg であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界（2.25 mmHg）を超えなかったことから、アリスキレン 150 mg 群のロサルタン 50 mg 群に対する非劣性が検証された。アリスキレン 150 mg 群の msDBP の変化量はロサルタン 50 mg 群よりも大きかったが、投与群間に有意な差はみられなかった（ $p=0.8212$, ANCOVA）。

PPS を対象とした群間比較の結果は、FAS と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-27 Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=156	98.7 ± 3.83	95.7 ± 9.27	- 3.0 (0.69)
Ali 150 mg	N=302	98.9 ± 3.73	89.9 ± 10.37	- 8.9 (0.49)
ロサルタン 50 mg	N=303	99.4 ± 4.22	90.8 ± 9.38	- 8.7 (0.50)

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 5.91 (0.84)	(- 7.55 ~ - 4.27)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	ロサルタン 50 mg	- 0.16 (0.69)	(- 1.51 ~ 1.20)	p=0.8212
ロサルタン 50 mg	vs.	プラセボ	- 5.76 (0.84)	(- 7.40 ~ - 4.11)	p < 0.0001

Source : [1301 試験-Table 14.2-1.2], [1301 試験-Table 14.2-1.5]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2) 非劣性の分析感度の評価

1301 試験の主要目的のひとつは、アリスキレンのロサルタンに対する非劣性を検証することである。非劣性試験実施に関連する指針である「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（平成 13 年 2 月 27 日、医薬審発第 136 号）」では、非劣性試験として実施した臨床試験の特性として、「分析感度の存在」が求められている。分析感度の存在は、1) 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」、及び 2) 「試験の適切な実施」の両方が満足されることとある。1) に関しては、本試験が実対照薬との 2 群比較でなく、プラセボも対照薬とした 3 群比較試験として実施したことにより確認できる。本試験の結果より、実対照薬としたロサルタン 50 mg の msDBP のベースラインからの変化量（- 8.7 mmHg）は、プラセボ（- 3.0 mmHg）に比べて有意に大きく（p < 0.0001, ANCOVA）、ロサルタン 50 mg の降圧効果はプラセボに対して優れることが示された。したがって、本試験で実対照薬としたロサルタン 50 mg は、プラセボに対して確実に優越性を示すことが確認され、1) 「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」は満たされるものとする。2) に関しては、本試験は二重盲検下で、「医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice, GCP）に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令 28 号及びその改正、並びにその関連通知を含む）」に基づいた適切なモニタリングが実施されており、その結果、治験実施計画書からの重大な逸脱例及び中止例など PPS からの除外例の割合は約 10%と少なく、試験自体は十分管理された状況下で適切に実施されたと考える。以上より、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」及び「治験の適切な実施」のいずれも満足し、分析感度が存在するものと考えた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

3) Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化

FAS における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較を Table 3-28 に示す。

ベースライン時の msSBP に投与群間で不均衡はみられず、Week 8 評価時の msSBP はすべての投与群でベースラインから低下した。

アリスキレン 150 mg 群の変化量は、プラセボ群に比べて有意に大きく ($p < 0.0001$, ANCOVA), ロサルタン 50 mg 群との比較では、有意な差はみられなかった ($p=0.8886$, ANCOVA)。

Table 3-28 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
プラセボ	N=156	150.6 ± 11.98	149.1 ± 14.25	- 2.0 (0.99)	
Ali 150 mg	N=302	152.2 ± 11.55	142.0 ± 16.41	- 10.4 (0.72)	
ロサルタン 50 mg	N=303	152.6 ± 11.14	142.2 ± 15.45	- 10.6 (0.71)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 8.38 (1.21)	(- 10.76 ～ - 6.01)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	ロサルタン 50 mg	0.14 (1.00)	(- 1.82 ～ 2.10)	p=0.8886
ロサルタン 50 mg	vs.	プラセボ	- 8.52 (1.21)	(- 10.90 ～ - 6.15)	p < 0.0001

Source : [1301 試験-Table 14.2-2.2], [1301 試験-Table 14.2-2.3]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

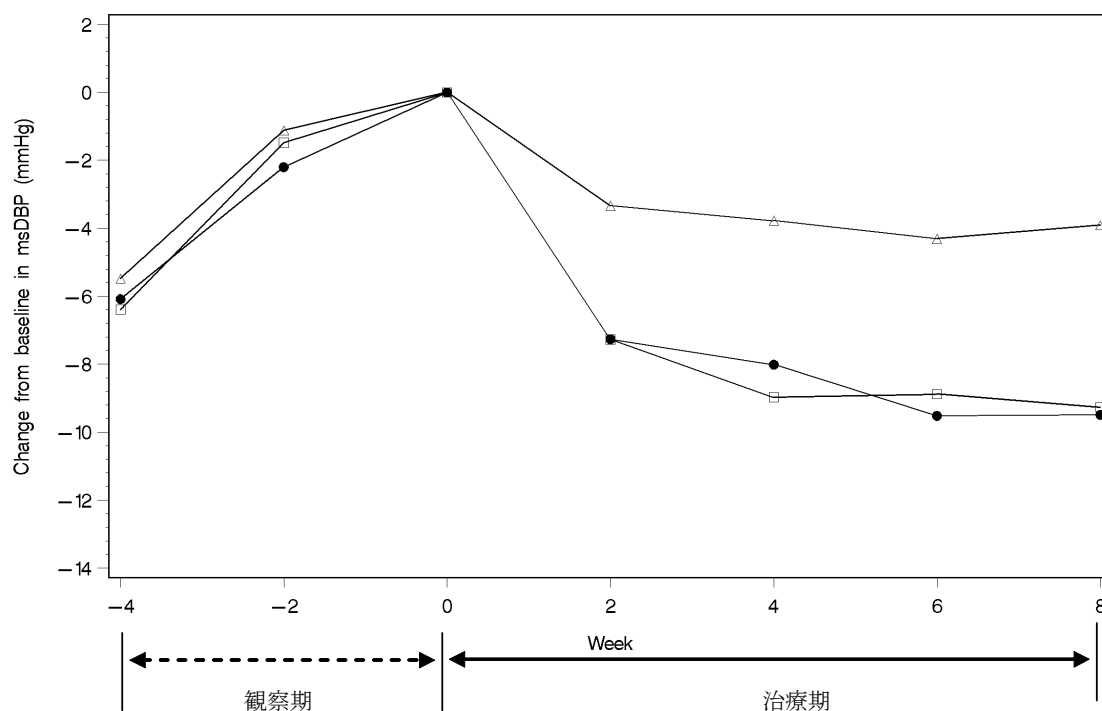
4) msDBP 及び msSBP の経時的推移

FAS における msDBP 及び msSBP のベースラインからの平均変化量の推移をそれぞれ Figure 3-4, Figure 3-5 に示す。

アリスキレン 150 mg 群及びロサルタン 50 mg 群の msDBP の低下は、Week 2 より明らかとなり、Week 4 から Week 6 にかけて更に低下した。以後は両投与群とも、Week 8 までほぼ一定に推移した。アリスキレン 150 mg 群の血圧推移のパターンは、ロサルタン 50 mg 群と同様であり、治療期間を通していずれもプラセボ群より低値で推移した。

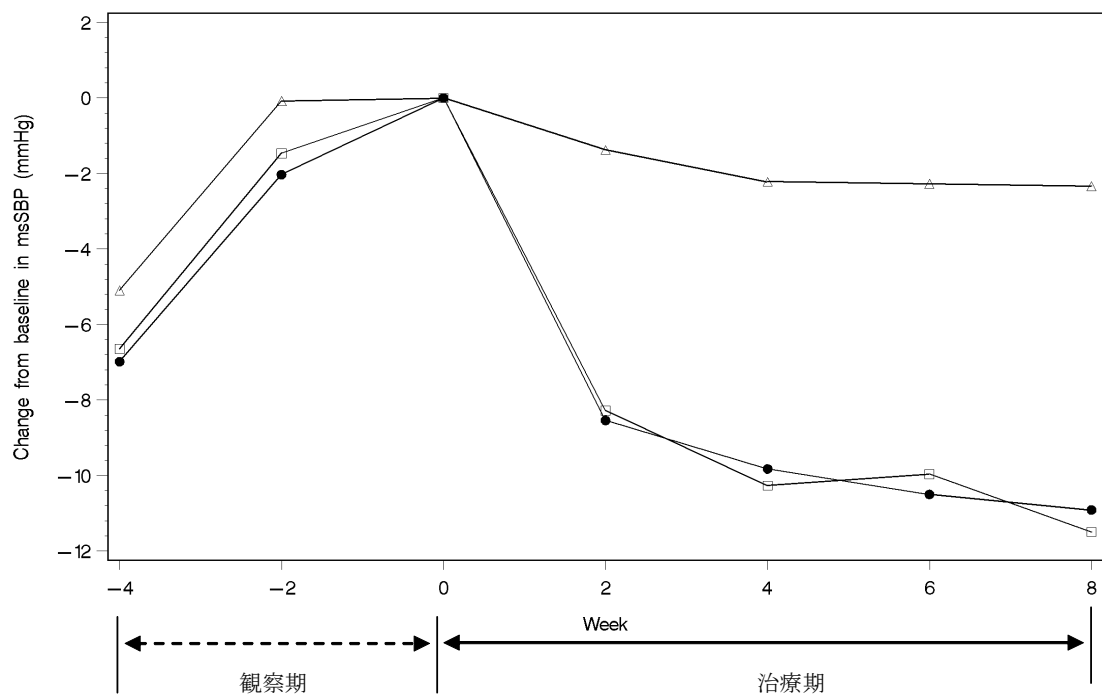
msSBP の平均変化量の推移パターンは msDBP と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-4 msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1301 試験, FAS)

Source : [1301 試験-Figure 14.2-1.2], [1301 試験-Table 14.2-1.5]

Δ : プラセボ, ● : Ali 150 mg, □ : ロサルタン 50 mg

Figure 3-5 msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (1301 試験, FAS)

Source : [1301 試験-Figure 14.2-1.4], [1301 試験-Table 14.2-2.3]

Δ : プラセボ, ● : Ali 150 mg, □ : ロサルタン 50 mg

2.7.3 臨床的有効性の概要

5) 血圧コントロール率

FAS における Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較を Table 3-29 に示す。

Week 8 評価時の血圧コントロール率は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 13.46%, 39.40%, 35.31% であった。投与群間の対比較では、アリスキレン 150 mg 群の血圧コントロール率はプラセボ群に比べ有意に高かった ($p < 0.0001$, ロジスティック回帰)。ロサルタン 50 mg 群とは同程度であり、投与群間に有意な差はみられなかった ($p=0.5296$, ロジスティック回帰)。

Table 3-29 **Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較 (1301 試験, FAS)**

投与群		血圧コントロール率-% (n/N)			
プラセボ	N=156	13.46 (21/156)			
Ali 150 mg	N=302	39.40 (119/302)			
ロサルタン 50 mg	N=303	35.31 (107/303)			
群間比較					
A	vs.	B	オッズ比 ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	4.89	(2.86～8.36)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	ロサルタン 50 mg	1.12	(0.79～1.59)	p=0.5296
ロサルタン 50 mg	vs.	プラセボ	4.37	(2.54～7.49)	p < 0.0001

Source : [1301 試験-Table 14.2-3.2]

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより算出

6) 拡張期血圧のレスポンス率

FAS における Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較を Table 3-30 に示す。

Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 30.13%, 52.65%, 57.10% であった。投与群間の対比較では、アリスキレン 150 mg 群の拡張期血圧のレスポンス率はプラセボ群に比べ有意に高かった ($p < 0.0001$, ロジスティック回帰)。ロサルタン 50 mg 群とは同程度であり、投与群間に有意な差はみられなかった ($p=0.1115$, ロジスティック回帰)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-30 **Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較（1301 試験, FAS）**

投与群		拡張期血圧のレスポンス率-% (n/N)			
プラセボ	N=156	30.13 (47/156)			
Ali 150 mg	N=302	52.65 (159/302)			
ロサルタン 50 mg	N=303	57.10 (173/303)			
群間比較					
A	vs.	B	オッズ比 ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	2.80	(1.83～4.28)	p < 0.0001
Ali 150 mg	vs.	ロサルタン 50 mg	0.76	(0.54～1.07)	p=0.1115
ロサルタン 50 mg	vs.	プラセボ	3.67	(2.39～5.65)	p < 0.0001

Source : [1301 試験-Table 14.2-3.1]

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより算出

(2) 外国プラセボ対照試験

[2308 試験]では、アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg を 1 日 1 回, 8 週間投与し, 降圧効果をプラセボと比較した。なお, 治験薬投与時の食事の規定は設けなかった。本試験では一部の被験者を対象に 24 時間 ABPM を実施したため, 本項では ABPM の結果についてもまとめた。なお, 休薬期 (2 週間) の血圧変化の結果は5.2.1項に示す。

1) Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化

ITT (N=662) における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較を Table 3-31 に示す。また, msDBP の平均変化量の推移を Figure 6-1 に示す。

ベースライン時の msDBP に投与群間で不均衡はみられず, Week 8 評価時の msDBP は, いずれの投与群もベースラインから低下した。アリスキレン群の msDBP の低下は Week 2 より明らかとなり, Week 4 でほぼ最大変化量に達した。アリスキレン群の msDBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) はプラセボ群に比べて有意に大きく ($p < 0.0001$, Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値), アリスキレンの msDBP に対する降圧効果はプラセボに比べて優れていることが示された。アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 600 mg 群とプラセボ群との対比較では, アリスキレンの各投与群の変化量は, プラセボ群に比べていずれも有意に大きかった。

PPS を対象とした群間比較の結果は, ITT の結果と同様であった。

また, 用量と msDBP の変化量との関係を検討したところ, 直線あるいは二次曲線にはいずれも当てはまらなかったが ($p=0.0332$, 二次曲線まであてはめた場合の lack-of-fit 検定), msDBP はアリスキレンの用量の増加に伴って低下した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-31 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2308 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=163	99.4 ± 3.6	94.6 ± 9.7	- 4.92 (0.64)
Ali 150 mg	N=167	99.7 ± 3.6	89.5 ± 8.3	- 10.33 (0.63)
Ali 300 mg	N=166	99.7 ± 3.9	88.6 ± 8.4	- 11.10 (0.64)
Ali 600 mg	N=166	99.4 ± 3.5	87.0 ± 9.0	- 12.52 (0.64)

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 5.40 (0.87)	(- 7.11 ~ - 3.70)	p < 0.0001
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 6.18 (0.87)	(- 7.88 ~ - 4.47)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 7.60 (0.87)	(- 9.30 ~ - 5.89)	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.1-1b], [2308 試験-PT-Table 9.1-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

全体の有意水準を両側 5%とするために、アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した（主要解析）。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合、アリスキレンはプラセボに比べて優れているものとする。また、主要解析で有意な差が見られた場合は、さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。

a) 投与群，地域を要因とし，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI 及び p 値は，対比較に対して多重性を調整していない

2) Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化

ITT における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時 - ベースライン）に対する群間比較を Table 3-32 に，msSBP の平均変化量の推移を Figure 6-2 に示す。

アリスキレン群の Week 8 評価時の msSBP の変化量は，msDBP に対する結果と同様に，プラセボ群に比べて有意に大きかった（ $p < 0.0001$ ，Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値）。アリスキレン 150 mg 群，300 mg 群，600 mg 群とプラセボ群との対比較では，アリスキレンの各投与群の変化量は，プラセボ群に比べていずれも有意に大きかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-32 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (対比較) (2308 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=163	151.0 ± 13.2	148.0 ± 15.7	- 3.77 (1.02)
Ali 150 mg	N=167	152.4 ± 12.0	139.8 ± 14.6	- 13.04 (1.01)
Ali 300 mg	N=166	153.3 ± 12.4	138.7 ± 15.4	- 14.67 (1.02)
Ali 600 mg	N=166	151.9 ± 11.9	136.7 ± 17.2	- 15.83 (1.02)

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 9.27 (1.39)	(- 11.99 ~ - 6.55)	p < 0.0001
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 10.90 (1.39)	(- 13.62 ~ - 8.17)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 12.06 (1.39)	(- 14.78 ~ - 9.34)	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.2-1b], [2308 試験-PT-Table 9.2-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

全体の有意水準を両側 5%とするために, アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した (主要解析)。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合, アリスキレンはプラセボに比べて優れているものとする。また, 主要解析で有意な差が見られた場合は, さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。

a) 投与群, 地域を要因とし, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 95%CI 及び p 値は, 対比較に対して多重性を調整していない

3) 血圧コントロール率

ITT における Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較を Table 3-33 に示す。

Week 8 評価時の血圧コントロール率は, プラセボ群で 20.25%, アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 及び 600 mg 群でそれぞれ 35.93%, 41.57%, 及び 46.39%であり, アリスキレン群の血圧コントロール率はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった (アリスキレン 150 mg 群 p=0.0006, 300 mg 群及び 600 mg 群 p < 0.0001, ロジスティック回帰)。また, アリスキレンの用量の増加に伴い, 血圧コントロール率は上昇した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-33 Week 8 評価時の血圧コントロール率に対する群間比較 (2308 試験, ITT)

	プラセボ	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 600 mg
血圧コントロール率 -% (n/N)	20.25 (33/163)	35.93 (60/167)	41.57 (69/166)	46.39 (77/166)
オッズ比 ^{a)}	—	2.48	3.18	3.83
(95% CI) ^{a)}	—	(1.47~4.17)	(1.90~5.33)	(2.29~6.40)
p 値 ^{a)}	—	p=0.0006	p < 0.0001	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.2-8]

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因とし, msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。オッズ比はプラセボ群の血圧コントロール率に対して算出

—: 該当なし

4) 拡張期血圧のレスポンス率

ITT における Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較を Table 3-34 に示す。

Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率は, プラセボ群で 36.20%, アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 及び 600 mg 群でそれぞれ 59.28%, 63.25%, 及び 69.28%であり, アリスキレン群の拡張期血圧のレスポンス率はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった (いずれも $p < 0.0001$, ロジスティック回帰)。また, アリスキレンの用量の増加に伴い, 拡張期血圧のレスポンス率は上昇した。

Table 3-34 Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポンス率に対する群間比較 (2308 試験, ITT)

	プラセボ	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 600 mg
拡張期血圧のレスポンス率 -% (n/N)	36.20 (59/163)	59.28 (99/167)	63.25 (105/166)	69.28 (115/166)
オッズ比 ^{a)}	—	2.71	3.22	4.17
(95% CI) ^{a)}	—	(1.72~4.26)	(2.04~5.10)	(2.61~6.66)
p 値 ^{a)}	—	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.2-5]

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因とし, msDBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。オッズ比はプラセボ群の拡張期血圧のレスポンス率に対して算出

—: 該当なし

5) 24 時間 ABPM

2308 試験の一部の被験者 (約 60 名/投与群) を対象に, ベースライン及び Week 8 に 24 時間 ABPM を実施した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

(a) Week 8 の MADBP 及び MASBP のベースラインからの変化

ベースライン及び Week 8 の MADBP の投与後 24 時間の推移をそれぞれ Figure 3-6, Figure 3-7 に、Week 8 の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較を Table 3-35 に示す。

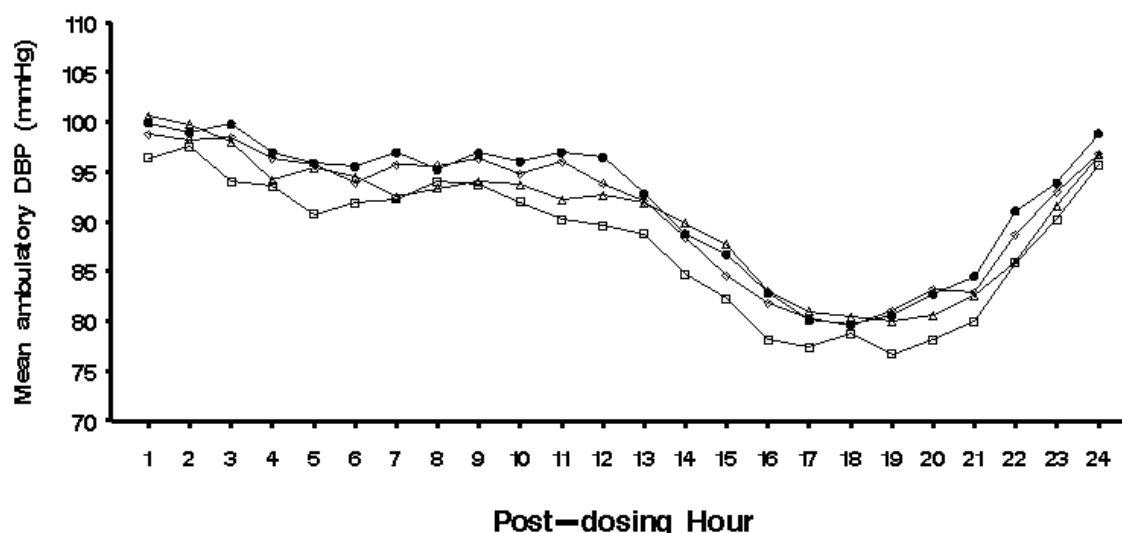
アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 600 mg 群の Week 8 の MADBP は、いずれもベースラインから低下した。アリスキレン群の MADBP はプラセボ群に比べて 24 時間を通して低値で推移し、24 時間を通して安定した降圧効果が持続することが認められた。

アリスキレン群の Week 8 の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べていずれも有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$, 繰り返し測定の ANCOVA モデルによる対比較)。

MASBP のベースライン及び Week 8 の投与後 24 時間の推移をそれぞれ Figure 6-3, Figure 6-4 に、Week 8 の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較を Table 6-17 に示す。

ベースライン及び Week 8 の MASBP の推移、及び 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果は、いずれも MADBP の結果と同様であった。

Figure 3-6 ベースラインの MADBP の 24 時間の推移 (2308 試験, ITT)



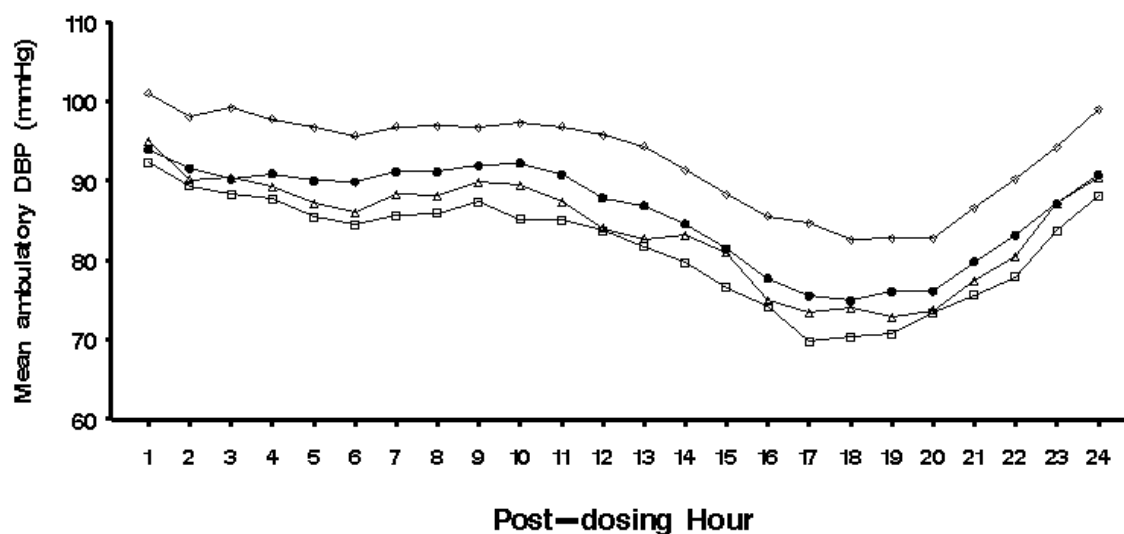
Source : [2308 試験-PT-Figure 9.2-1a], [2308 試験-PT-Table 9.3-9d]

◇ : プラセボ, △ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg

ベースライン及び Week 8 の投与 24 時間後の例数 : プラセボ群 n=52, Ali 150 mg 群 n=50, Ali 300 mg 群 n=52, Ali 600 mg 群 n=53

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-7 Week 8 の MADBP の投与後 24 時間の推移 (2308 試験, ITT)



Source : [2308 試験-PT-Figure 9.2-1b], [2308 試験-PT-Table 9.3-9d]

◇ : プラセボ, △ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg

ベースライン及び Week 8 の投与 24 時間後の例数 : プラセボ群 n=52, Ali 150 mg 群 n=50, Ali 300 mg 群 n=52, Ali 600 mg 群 n=53

Table 3-35 Week 8 の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2308 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=163	n=53	91.1 ± 9.8	92.9 ± 9.5	1.61 (0.67)
Ali 150 mg	N=167	n=52	90.5 ± 9.8	84.1 ± 8.3	- 6.55 (0.67)
Ali 300 mg	N=166	n=56	92.0 ± 8.9	86.3 ± 9.3	- 5.96 (0.66)
Ali 600 mg	N=166	n=55	88.0 ± 10.0	81.7 ± 10.5	- 7.43 (0.66)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 8.16 (0.92)	(- 9.97 ~ - 6.35)	p < 0.0001
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 7.56 (0.90)	(- 9.35 ~ - 5.78)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 9.04 (0.91)	(- 10.84 ~ - 7.24)	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.3-9b], [2308 試験-PT-Table 9.3-9c]

血圧の単位は mmHg

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 8 の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数

a) 投与群, 地域, 投与後時間, 及び投与後時間と投与群の交互作用を要因, 24 時間 MADBP のベースライン値を共変量とする繰り返し測定 ANCOVA モデルより算出

(b) T/P 比

MADBP の投与後 1~24 時間のトラフ値とポスト値の比を Table 6-18 に示す。

比 (トラフ値/ポスト値) の最小値である T/P 比は, アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 及び 600 mg 群でそれぞれ 0.64, 0.98, 及び 0.86 であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

(c) 昼間及び夜間の MADBP 及び MASBP の変化

Week 8 の昼間 (6:00 a.m. から 10:00 p.m.)、夜間 (10:00 p.m. から翌日 6:00 a.m.) の MADBP は、いずれもベースラインに比べプラセボ群では上昇したのに対し、アリスキレン群では低下した。Week 8 における昼間の MADBP のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 1.4 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -6.3 mmHg、-6.4 mmHg、及び -6.9 mmHg であった。また、夜間の MADBP のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 2.3 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -6.6 mmHg、-5.1 mmHg、及び -5.0 mmHg であった。昼間及び夜間の MADBP の変化量に対するプラセボ群との対比較の結果、アリスキレン群の変化量はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$, 繰り返し測定 ANCOVA モデルによる対比較) ([2308 試験-PT-Table 9.3-11b], [2308 試験-PT-Table 9.3-11c])。

Week 8 の昼間及び夜間の MASBP は、MADBP と同様にベースラインに比べてプラセボ群では上昇し、アリスキレン群では低下した。Week 8 における昼間の MASBP のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 1.9 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -10.2 mmHg、-9.5 mmHg、及び -9.9 mmHg であった。また、夜間の MASBP のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 3.1 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -9.6 mmHg、-6.8 mmHg、及び -7.2 mmHg であった。アリスキレン群の昼間及び夜間の MASBP の変化量に対するプラセボ群との対比較の結果、アリスキレン群の変化量はいずれもプラセボ群に比べて有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$, 繰り返し測定 ANCOVA モデルによる対比較) ([2308 試験-PT-Table 9.3-12b], [2308 試験-PT-Table 9.3-12c])。

(d) dipper 及び non-dipper における血圧変化

dipper に該当した被験者はプラセボ群で 30 名、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ 33 名、32 名、及び 41 名、non-dipper はプラセボ群で 34 名、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ 30 名、33 名、及び 27 名であった。

dipper の Week 8 評価時の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 1.92 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -6.39 mmHg、-7.94 mmHg、及び -6.22 mmHg であった。non-dipper では、プラセボ群で 1.62 mmHg、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ -6.22 mmHg、-3.65 mmHg、及び -6.37 mmHg と、24 時間 MADBP の変化量は、アリスキレン 300 mg 群を除きいずれの投与群も dipper と non-dipper で大きな差はみられなかった。24 時間 MASBP についても同様の結果であった [2308 試験-PT-Table 9.3-13~2308 試験-PT-Table 9.3-16]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

3.2.2.2 参考資料

本項では、参考資料とした外国検証試験のうち、対照薬をプラセボのみ又はプラセボ及び実薬とした試験をプラセボ対照試験、実薬のみの試験を実薬対照試験と分類し、以下に結果をまとめた。

(1) プラセボ対照試験

[2328 試験], [2203 試験], [2204 試験], [2327 試験]の試験結果のうち、msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン単独投与群とプラセボ群との群間比較の結果をまとめた。また、アリスキレンと他の降圧薬を併用投与した試験（2203, 2204, 2327 試験）については、併用投与群と各単独投与群との群間比較の結果をまとめた。2327 試験は、24 時間 ABPM の結果もまとめた。

• msDBP 及び msSBP の変化量に対する群間比較：アリスキレン単独投与群 vs. プラセボ群

ITT における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量をTable 3-36に、msDBP の変化量に対するアリスキレン単独投与群とプラセボ群との比較をTable 3-37に示す。msSBP に対する結果はそれぞれTable 3-38, Table 3-39に示す。

2328, 2203, 2204 試験では、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg を食事の規定なしに 1 日 1 回、8 週間投与し、msDBP のベースラインからの変化量を主要評価変数として、アリスキレン群とプラセボ群間で比較した。いずれの試験でも、アリスキレン群の Week 8 評価時の msDBP はベースラインから低下した。msDBP の変化量（Week 8 評価時－ベースライン）は、プラセボ群に比べて有意に大きく（Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値が < 0.05）、いずれの試験でもアリスキレン群の降圧効果はプラセボ群に比べて優れていることが示された。

アリスキレンの各投与群とプラセボ群との対比較では、すべての試験のアリスキレン 75 mg 群及び 2203 試験の 150 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて大きかったものの、群間に有意な差はみられなかった。その他のアリスキレンの各投与群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きかった。

2327 試験では、治療期 8 週間のうち、はじめの 4 週はアリスキレン 150 mg, バルサルタン 160 mg, アリスキレン/バルサルタン 150/160 mg を投与し、残りの 4 週はそれぞれアリスキレン 300 mg, バルサルタン 320 mg, アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg に強制漸増した。Week 8 評価時のアリスキレン 300 mg 群のベースラインからの msDBP の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きかった（Table 3-37）。

また、2328 試験で、アリスキレンの用量（75 mg, 150 mg, 300 mg）と msDBP のベースラインからの変化量との関係を一次回帰モデルを用いて検討したところ、用量と msDBP の変化量には正の関係がみられた。

Week 8 評価時の msSBP の変化量に対する結果は、いずれの試験も msDBP の結果と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-36 Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量：プラセボ対照試験 (ITT)

投与群	投与量 (mg)	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)							
		2328 N=631 ^{b)}		2203 N=1117 ^{b)}		2204 N=2752 ^{b)}		2327 ^{a)} N=1776 ^{b)}	
		N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)
プラセボ	0	154	- 3.95 (0.64)	176	- 8.59 (0.62)	192	- 6.93 (0.58)	455	- 4.07 (0.41)
Ali	75	153	- 5.56 (0.64)	177	- 10.27 (0.62)	183	- 8.68 (0.59)*	—	—
	150	168	- 7.67 (0.61)*	177	- 10.28 (0.62)	183	- 8.94 (0.59)*	—	—
	300	156	- 8.43 (0.64)*	175	- 12.26 (0.62)*	180	- 10.26 (0.60)*	430	- 9.02 (0.42)*
Ali/Val	75/80	—	—	60	- 11.84 (1.05)*	—	—	—	—
	150/160	—	—	60	- 12.07 (1.05)*	—	—	—	—
	300/320	—	—	58	- 12.93 (1.07)*	—	—	438	- 12.17 (0.41)*
Ali/HCTZ	75/6.25	—	—	—	—	187	- 10.76 (0.59)*	—	—
	75/12.5	—	—	—	—	189	- 11.14 (0.59)*	—	—
	75/25	—	—	—	—	186	- 11.46 (0.59)*	—	—
	150/6.25	—	—	—	—	173	- 10.36 (0.61)*	—	—
	150/12.5	—	—	—	—	184	- 11.90 (0.59)*	—	—
	150/25	—	—	—	—	187	- 12.65 (0.59)*	—	—
	300/12.5	—	—	—	—	180	- 13.87 (0.60)*	—	—
	300/25	—	—	—	—	173	- 14.26 (0.61)*	—	—
Val	80	—	—	58	- 10.51 (1.07)	—	—	—	—
	160	—	—	58	- 11.01 (1.07)*	—	—	—	—
	320	—	—	60	- 11.28 (1.05)*	—	—	453	- 9.69 (0.41)*
HCTZ	6.25	—	—	—	—	194	- 9.07 (0.58)*	—	—
	12.5	—	—	—	—	188	- 10.11 (0.59)*	—	—
	25	—	—	—	—	173	- 9.37 (0.61)*	—	—
Val/HCTZ	160/12.5	—	—	58	- 13.48 (1.07)*	—	—	—	—

Source : [2328 試験-Table 14.1-2.1], [2328 試験-Table 14.2-1.1b], [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.1-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.1-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-1.1b]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

LSmean (SE)は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

a) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週は Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

b) 被験者数 N は各投与群の ITT の合計

*: プラセボ群との対比較で有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり。なお, 対比較では多重性は考慮しない

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-37 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン単独投与群とプラセボ群との対比較：プラセボ対照試験（ITT）**

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B) の LSmean			
A	vs.	B	2328 N=631 ^{b)}	2203 N=1117 ^{b)}	2204 N=2752 ^{b)}	2327 ^{a)} N=1776 ^{b)}
Ali 75 mg	vs.	プラセボ	- 1.61	- 1.68	- 1.75	—
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 3.72 *	- 1.69	- 2.01 *	—
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 4.48 *	- 3.67 *	- 3.33 *	- 4.95 *

Source : [2328 試験-Table 14.1-2.1], [2328 試験-Table 14.2-1.1b], [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.1-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.1-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-1.1b]

血圧の単位は mmHg, —：該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

LSmean は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

全体の有意水準を両側 5%とするために, アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した (主要解析)。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合, アリスキレンはプラセボに対して優れているとした。また, 主要解析で有意な差が見られた場合は, さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。なお, 2327 試験は, アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群とアリスキレン 300 mg 群及びバルサルタン 320 mg 群との対比較を主要解析とし, 主要解析と同じモデルを用いて実薬群とプラセボ群との対比較を行った。

a) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週は Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

b) 被験者数 N は ITT の合計

*: プラセボ群との対比較で有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり。なお, 対比較では多重性は考慮しない

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-38 Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量：プラセボ対照試験 (ITT)

投与群	投与量 (mg)	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)							
		2328 N=631 ^{b)}		2203 N=1117 ^{b)}		2204 N=2752 ^{b)}		2327 ^{a)} N=1776 ^{b)}	
		N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)	N	LSmean (SE)
プラセボ	0	154	- 5.25 (1.11)	176	- 9.96 (0.96)	192	- 7.48 (0.92)	455	- 4.56 (0.65)
Ali	75	153	- 6.78 (1.11)	177	- 12.13 (0.96)	183	- 9.37 (0.94)	—	—
	150	168	- 10.39 (1.06)*	177	- 12.10 (0.95)	183	- 12.24 (0.94)*	—	—
	300	156	- 9.90 (1.10)*	175	- 15.05 (0.96)*	180	- 15.74 (0.95)*	430	- 12.96 (0.67)*
Ali/Val	75/80	—	—	60	- 14.46 (1.62)*	—	—	—	—
	150/160	—	—	60	- 16.62 (1.62)*	—	—	—	—
	300/320	—	—	58	- 18.04 (1.65)*	—	—	438	- 17.20 (0.67)*
Ali/HCTZ	75/6.25	—	—	—	—	187	- 14.29 (0.93)*	—	—
	75/12.5	—	—	—	—	189	- 15.64 (0.93)*	—	—
	75/25	—	—	—	—	186	- 17.32 (0.93)*	—	—
	150/6.25	—	—	—	—	173	- 15.31 (0.97)*	—	—
	150/12.5	—	—	—	—	184	- 17.61 (0.94)*	—	—
	150/25	—	—	—	—	187	- 19.47 (0.93)*	—	—
	300/12.5	—	—	—	—	180	- 19.82 (0.95)*	—	—
	300/25	—	—	—	—	173	- 21.22 (0.97)*	—	—
Val	80	—	—	58	- 11.23 (1.65)	—	—	—	—
	160	—	—	58	- 15.53 (1.65)*	—	—	—	—
	320	—	—	60	- 16.51 (1.62)*	—	—	453	- 12.75 (0.65)*
HCTZ	6.25	—	—	—	—	194	- 10.95 (0.92)*	—	—
	12.5	—	—	—	—	188	- 13.92 (0.93)*	—	—
	25	—	—	—	—	173	- 14.30 (0.97)*	—	—
Val/HCTZ	160/12.5	—	—	58	- 18.85 (1.65)*	—	—	—	—

Source : [2328 試験-Table 14.1-2.1], [2328 試験-Table 14.2-2.1b], [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.2-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.2-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-2.1b]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

LSmean (SE)は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

a) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週は Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

b) 被験者数 N は各投与群の ITT の合計

*: プラセボ群との対比較で有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり。なお, 対比較では多重性は考慮しない

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-39 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン単独投与群とプラセボ群との対比較：プラセボ対照試験（ITT）**

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B) の LSmean			
A	vs.	B	2328 N=631 ^{b)}	2203 N=1117 ^{b)}	2204 N=2752 ^{b)}	2327 ^{a)} N=1776 ^{b)}
Ali 75 mg	vs.	プラセボ	- 1.53	- 2.17	- 1.89	—
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 5.13 *	- 2.13	- 4.76 *	—
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 4.64 *	- 5.08 *	- 8.25 *	- 8.40 *

Source : [2328 試験-Table 14.1-2.1], [2328 試験-Table 14.2-2.1b], [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.2-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.2-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-2.1b]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

LSmean は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

全体の有意水準を両側 5% とするために, アリスキレン各投与群とプラセボ群との比較における多重性は Dunnett 検定を用いて調整した (主要解析)。主要解析でいずれかのアリスキレン投与群にプラセボ群に対する有意な差がみられた場合, アリスキレンはプラセボに対して優れているとした。また, 主要解析で有意な差が見られた場合は, さらにアリスキレンの各投与群とプラセボ群間の対比較を行った。なお, 2327 試験は, アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群とアリスキレン 300 mg 群及びバルサルタン 320 mg 群との対比較を主要解析とし, 主要解析と同じモデルを用いて実薬群とプラセボ群との対比較を行った。

a) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週は Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

b) 被験者数 N は ITT の合計

*: プラセボ群との対比較で有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり。なお, 対比較では多重性は考慮しない

• **msDBP 及び msSBP の変化量に対する群間比較：アリスキレン/他の降圧薬との併用投与群 vs. 各単独投与群**

アリスキレンとバルサルタン (2203, 2327 試験) 及びアリスキレンとヒドロクロチアジド (hydrochlorothiazide, HCTZ) (2204 試験) を併用投与したときの Week 8 評価時の降圧効果を, それぞれの単独投与群と比較した。ITT における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-40, Table 3-41 に示す。

2203 試験では, 副次目的としてアリスキレン (75 mg, 150 mg, 300 mg) とバルサルタン (80 mg, 160 mg, 320 mg) の各併用投与群を各単独投与群と比較した。併用投与群の msDBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) は, 単独投与群に比べて大きかったものの, 投与群間の対比較で有意な差はみられなかった。一方, 2327 試験は, 主要目的としてアリスキレン (300 mg) とバルサルタン (320 mg) の併用投与群を単独投与群と比較した。併用投与群の msDBP 及び msSBP の変化量は, 各単独投与群に対していずれも有意に大きかった。

2204 試験は, 主要目的としてアリスキレン (75 mg, 150 mg, 300 mg) と HCTZ (6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg) の各併用投与群を各単独投与群と比較した。アリスキレン/HCTZ 75/12.5 mg 群と HCTZ 12.5 mg 群, アリスキレン/HCTZ 150/6.25 mg 群と各単独投与群との比較を除き, 併用投与群の msDBP の変化量は, 各単独投与群に比べて有意に大きかった。msSBP はアリスキレン

2.7.3 臨床的有効性の概要

/HCTZ 75/12.5 mg 群と HCTZ 12.5 mg 群間の比較を除き、併用投与群の変化量は各単独投与群に比べて有意に大きかった。

Table 3-40 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン群と実薬群との比較：プラセボ対照試験（ITT）**

群間比較			変化量の投与群間差 (A - B) の LSmean (SE)		
A	vs.	B	2203 N=1117 ^{a)}	2204 N=2752 ^{a)}	2327 ^{b)} N=1776 ^{a)}
Ali/Val 75/80 mg	vs.	Ali 75 mg	- 1.57 (1.21) ^{c)}	—	—
	vs.	Val 80 mg	- 1.33 (1.49) ^{c)}	—	—
Ali/Val 150/160 mg	vs.	Ali 150 mg	- 1.79 (1.21) ^{c)}	—	—
	vs.	Val 160 mg	- 1.06 (1.49) ^{c)}	—	—
Ali/Val 300/320 mg	vs.	Ali 300 mg	- 0.67 (1.23) ^{c)}	—	- 3.15 (0.58) ^{e), *}
	vs.	Val 320 mg	- 1.65 (1.49) ^{c)}	—	- 2.47 (0.57) ^{e), *}
Ali/HCTZ 75/6.25 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 2.08 (0.83) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 6.25 mg	—	- 1.69 (0.82) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 75/12.5 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 2.46 (0.83) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 1.03 (0.83) ^{d)}	—
Ali/HCTZ 75/25 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 2.77 (0.83) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 2.09 (0.85) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 150/6.25 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 1.41 (0.85) ^{d)}	—
	vs.	HCTZ 6.25 mg	—	- 1.29 (0.84) ^{d)}	—
Ali/HCTZ 150/12.5 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 2.96 (0.84) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 1.79 (0.83) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 150/25 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 3.70 (0.83) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 3.28 (0.85) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 300/12.5 mg	vs.	Ali 300 mg	—	- 3.61 (0.84) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 3.76 (0.84) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	Ali 300 mg	—	- 4.00 (0.85) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 4.90 (0.86) ^{d), *}	—

Source : [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.1-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.1-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-1.1b]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし, Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値
LSmean (SE) は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

a) 被験者数 N は ITT の合計

b) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週で Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

c) 2203 試験は, 単独投与群間の比較を主要目的とし, 併用投与群と各単独投与群間の比較は副次目的として, 主要目的と同じ ANCOVA モデルを用いて対比較した。

d) 2204 試験は, アリスキレンと HCTZ が, 併用投与した時の降圧効果にともに寄与しているかを, アリスキレン 4 用量及び HCTZ 4 用量を二つの要因とし, ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて検討し, これを主要解析とした。主要解析で有意差がみられた場合, アリスキレンと HCTZ を併用投与したときの上乗せ効果を定量化するために対比較を実施した。なお, 対比較では多重性は考慮しない。

e) 2327 試験は, ANCOVA モデルを用いて解析し, アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群がアリスキレン 300 mg 群及びバルサルタン 320 mg 群との対比較でいずれも有意な差がみられた場合, 併用投与はそれぞれの単独投与に比べ降圧効果が優れているとする (主要解析)。

* = 多重性を調整していない対比較で, 有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-41 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対するアリスキレン群と実薬群との比較：プラセボ対照試験（ITT）**

群間比較			変化量の投与群間差 (A – B) の LSmean (SE)		
A	vs.	B	2203 N=1117 ^{a)}	2204 N=2752 ^{a)}	2327 ^{b)} N=1776 ^{a)}
Ali/Val 75/80 mg	vs.	Ali 75 mg	- 2.33 (1.87) ^{c)}	—	—
	vs.	Val 80 mg	- 3.23 (2.30) ^{c)}	—	—
Ali/Val 150/160 mg	vs.	Ali 150 mg	- 4.52 (1.87) ^{c), *}	—	—
	vs.	Val 160 mg	- 1.09 (2.30) ^{c)}	—	—
Ali/Val 300/320 mg	vs.	Ali 300 mg	- 2.99 (1.90) ^{c)}	—	- 4.24 (0.94) ^{e), *}
	vs.	Val 320 mg	- 1.53 (2.30) ^{c)}	—	- 4.44 (0.92) ^{e), *}
Ali/HCTZ 75/6.25 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 4.93 (1.32) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 6.25 mg	—	- 3.34 (1.30) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 75/12.5 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 6.27 (1.32) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 1.71 (1.31) ^{d)}	—
Ali/HCTZ 75/25 mg	vs.	Ali 75 mg	—	- 7.95 (1.32) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 3.02 (1.34) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 150/6.25 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 3.07 (1.35) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 6.25 mg	—	- 4.36 (1.33) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 150/12.5 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 5.37 (1.33) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 3.69 (1.32) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 150/25 mg	vs.	Ali 150 mg	—	- 7.23 (1.32) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 5.17 (1.34) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 300/12.5 mg	vs.	Ali 300 mg	—	- 4.08 (1.34) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 12.5 mg	—	- 5.89 (1.33) ^{d), *}	—
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	Ali 300 mg	—	- 5.48 (1.35) ^{d), *}	—
	vs.	HCTZ 25 mg	—	- 6.92 (1.37) ^{d), *}	—

Source : [2203 試験-PT-Table 7.3-1], [2203 試験-PT-Table 9.2-1b], [2204 試験-PT-Table 7.3-1], [2204 試験-PT-Table 9.2-2b], [2327 試験-PT-Table 14.1-2.1], [2327 試験-Table 14.2-2.1b]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし, Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値
LSmean (SE) は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

a) 被験者数 N は ITT の合計

b) 治療期 8 週間のうち, はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し, 残りの 4 週で Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

c) 2203 試験は, 単独投与群間の比較を主要目的とし, 併用投与群と各単独投与群間の比較は副次目的として, 主要目的と同じ ANCOVA モデルを用いて対比較した。

d) 2204 試験は, アリスキレンと HCTZ が, 併用投与した時の降圧効果にともに寄与しているかを, アリスキレン 4 用量及び HCTZ 4 用量を二つの要因とし, ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて検討し, これを主要解析とした。主要解析で有意差がみられた場合, アリスキレンと HCTZ を併用投与したときの上乗せ効果を定量化するために対比較を実施した。なお, 対比較では多重性は考慮しない。

e) 2327 試験は, ANCOVA モデルを用いて解析し, アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群がアリスキレン 300 mg 群及びバルサルタン 320 mg 群との対比較でいずれも有意な差がみられた場合, 併用投与はそれぞれの単独投与に比べ降圧効果が優れているとする (主要解析)。

* = 多重性を調整していない対比較で, 有意水準 $\alpha=0.05$ で有意差あり

2.7.3 臨床的有効性の概要

• 24 時間 ABPM

2327 試験で一部の被験者（各投与群 100 名）を対象にベースライン及び Week 8 に 24 時間 ABPM を実施した。

Week 8 評価時の MADBP は、アリスキレン 300 mg 群、バルサルタン 320 mg 群、アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群でいずれもベースラインから低下し、アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群の MADBP は、プラセボ群、アリスキレン 300 mg 群、及びバルサルタン 320 mg 群に比べて 24 時間を通して低値で推移した。アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群の 24 時間 MADBP の変化量（Week 8 評価時－ベースライン）の LSmean（－10.31 mmHg）は、アリスキレン 300 mg 群（－7.08 mmHg）及びバルサルタン 320 mg 群（－7.12 mmHg）に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$ ，繰り返し測定 ANCOVA）。アリスキレン/バルサルタン 300/320 mg 群の 24 時間 MASBP に対する結果も、24 時間 MADBP と同様であった（[\[2327 試験-PT-Table 14.2-2.11\]](#)，[\[2327 試験-PT-Table 14.2-2.13\]](#)）。MADBP の T/P 比は、アリスキレン群、バルサルタン群、及びアリスキレン/バルサルタン群でそれぞれ 0.65，0.76，及び 0.79 であった [\[2327 試験-PT-Table 14.2-2.25\]](#)。

(2) 実薬対照試験

β 遮断薬（2304 試験），Ca 拮抗薬（2305 試験），利尿薬及び ARB（2331 試験）を対照薬として、アリスキレンの降圧効果を検討した。

• β 遮断薬（アテノロール：[\[2304 試験\]](#)）

2304 試験は、治療期の開始用量をアリスキレン 150 mg，アテノロール 50 mg，及びアリスキレン/アテノロール 150/50 mg とし、6 週間投与後にそれぞれアリスキレン 300 mg，アテノロール 100 mg，及びアリスキレン/アテノロール 300/100 mg に強制漸増して、計 12 週間投与した。msDBP のベースラインからの変化量を評価項目として、アリスキレン/アテノロール 300/100 mg 群の各単独投与群に対する優越性の検証を主要目的とした。

ITT における Week 12 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ [Table 3-42](#)，[Table 3-43](#) に示す。

アリスキレン/アテノロール 300/100 mg 群の Week 12 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン 300 mg 群に比べて有意に大きかったが、アテノロール 100 mg 群とは同程度であり、群間に有意な差はみられなかった（アリスキレン 300 mg 群 $p < 0.001$ ，アテノロール 100 mg 群 $p=0.5447$ ，ANCOVA モデルによる対比較）。

msSBP の変化量に対する群間比較の結果、アリスキレン/アテノロール 300/100 mg 群の msSBP の変化量はアリスキレン 300 mg 群及びアテノロール 100 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（アリスキレン 300 mg 群 $p=0.0393$ ，アテノロール 100 mg 群 $p=0.0344$ ，ANCOVA モデルによる対比較）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-42 Week 12 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2304 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 12 評価時 mean ± SD	ベースライン からの変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali 300 mg	N=230	99.72 ± 3.798	88.44 ± 9.487	- 11.26 (0.599)	
アテノロール 100 mg	N=230	99.32 ± 3.765	85.70 ± 9.048	- 13.66 (0.598)	
Ali/アテノロール 300/100 mg	N=230	99.53 ± 3.747	85.40 ± 9.374	- 14.14 (0.601)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/アテノロール 300/100 mg	vs.	Ali 300 mg	- 2.88 (0.802)	(- 4.46～ - 1.31)	p < 0.001
Ali/アテノロール 300/100 mg	vs.	アテノロール 100 mg	- 0.49 (0.803)	(- 2.06～1.09)	p=0.5447
Ali 300 mg	vs.	アテノロール 100 mg	2.39 (0.803)	(0.82～3.97)	p=0.0030

Source : [2304 試験-Table 14.2-1.2], [2304 試験-Table 14.2-1.4]

血圧の単位は mmHg

Week 12 評価時は, Week 12 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

Table 3-43 Week 12 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2304 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 12 評価時 mean ± SD	ベースライン からの変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali 300 mg	N=230	157.60 ± 12.303	143.32 ± 16.524	- 14.34 (1.064)	
アテノロール 100 mg	N=230	155.72 ± 12.491	142.28 ± 17.554	- 14.26 (1.064)	
Ali/アテノロール 300/100 mg	N=230	157.43 ± 12.233	140.29 ± 17.129	- 17.28 (1.067)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A - B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/アテノロール 300/100 mg	vs.	Ali 300 mg	- 2.94 (1.424)	(- 5.74～ - 0.14)	p=0.0393
Ali/アテノロール 300/100 mg	vs.	アテノロール 100 mg	- 3.02 (1.427)	(- 5.82～ - 0.22)	p=0.0344
Ali 300 mg	vs.	アテノロール 100 mg	- 0.08 (1.427)	(- 2.89～2.72)	p=0.9536

Source : [2304 試験-Table 14.2-2.2], [2304 試験-Table 14.2-2.4]

血圧の単位は mmHg

Week 12 評価時は, Week 12 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

- Ca 拮抗薬 (アムロジピン : [2305 試験])

2305 試験はアムロジピン 5 mg 単独投与で治療効果不十分な本態性高血圧患者を対象に, アリスキレン/アムロジピン 150/5 mg 併用投与, 又は, アムロジピン 5 mg 及び 10 mg を単独投与した。投与期間は 6 週間とした。msDBP のベースラインからの変化量を評価項目として, アリスキレン/アムロジピン 150/5 mg 群のアムロジピン 5 mg 群に対する優越性の検討を主要目的とした。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ITTにおける Week 6 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-44, Table 3-45 に示す。

アリスキレン/アムロジピン 150/5 mg 群の Week 6 評価時の msDBP は、アムロジピン 5 mg 群に比べて有意に大きかった ($p < 0.0001$, ANCOVA)。なお、アリスキレン/アムロジピン 150/5 mg 群の変化量は、アムロジピン 10 mg 群に比べて大きかったものの、群間に有意な差はみられなかった。

msSBP の変化量に対する結果は、msDBP と同様であった。

Table 3-44 **Week 6 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2305 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 6 評価時 mean ± SD	ベースラインから の変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali/アムロジピン 150/5 mg	N=187	95.7 ± 4.4	87.3 ± 8.5	- 8.46 (0.60)	
アムロジピン 5 mg	N=177	96.2 ± 4.8	91.3 ± 9.1	- 4.84 (0.62)	
アムロジピン 10 mg	N=177	96.5 ± 4.5	88.3 ± 8.3	- 8.04 (0.62)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/アムロジピン 150/5 mg	vs.	アムロジピン 5 mg	- 3.62 (0.83)	(- 5.25～ - 1.99)	p < 0.0001
Ali/アムロジピン 150/5 mg	vs.	アムロジピン 10 mg	- 0.42 (0.83)	(- 2.05～1.21)	p=0.6167

Source : [2305 試験-PT-Table 9.1-1b], [2305 試験-PT-Table 9.1-4]

血圧の単位は mmHg

Week 6 評価時は、Week 6 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

Table 3-45 **Week 6 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2305 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 6 評価時 mean ± SD	ベースラインから の変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali/アムロジピン 150/5 mg	N=187	150.5 ± 11.1	139.6 ± 13.8	- 10.98 (0.88)	
アムロジピン 5 mg	N=177	150.5 ± 13.2	145.7 ± 14.1	- 4.96 (0.90)	
アムロジピン 10 mg	N=177	150.6 ± 11.9	141.0 ± 13.1	- 9.63 (0.90)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/アムロジピン 150/5 mg	vs.	アムロジピン 5 mg	- 6.02 (1.21)	(- 8.40～ - 3.64)	p < 0.0001
Ali/アムロジピン 150/5 mg	vs.	アムロジピン 10 mg	- 1.35 (1.21)	(- 3.73～1.03)	p=0.2666

Source : [2305 試験-PT-Table 9.2-1b], [2305 試験-PT-Table 9.2-4]

血圧の単位は mmHg

Week 6 評価時は、Week 6 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

- 利尿薬及びARB（HCTZ，バルサルタン：[2331 試験]

2331 試験では、HCTZ 25 mg 単独投与で治療効果不十分な本態性高血圧患者を対象に、治療期の開始用量を HCTZ 25 mg，アリスキレン/HCTZ 150/25 mg，及びバルサルタン/HCTZ 160/25 mg，アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 150/160/25 mg（最初の 1 週間はバルサルタン/HCTZ 160/25 mg 投与）とし、HCTZ 25 mg 以外の投与群は、4 週間投与後にそれぞれアリスキレン/HCTZ 300/25 mg，バルサルタン/HCTZ 320/25 mg，アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 300/320/25 mg に強制漸増し、計 8 週間投与した。msDBP のベースラインからの変化量を評価項目として、アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 300/320/25 mg のアリスキレン/HCTZ 300/25 mg 及びバルサルタン/HCTZ 320/25 mg に対する優越性の検証を主要目的とした。

ITT における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-46，Table 3-47 に示す。

アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 300/320/25 mg 群の Week 8 評価時の msDBP は、アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 群及びバルサルタン/HCTZ 320/25 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 群 $p < 0.0001$ ，バルサルタン/HCTZ 320/25 mg 群 $p = 0.0124$ ，ANCOVA モデルによる対比較）。

msSBP の変化量に対する結果も、msDBP と同様であった。

Table 3-46 Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2331 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean $\pm$ SD	Week 8 評価時 mean $\pm$ SD	ベースラインから の変化量 LSmean (SE) ^{a)}
HCTZ 25 mg	N=151		100.0 $\pm$ 3.9	93.5 $\pm$ 9.1	- 6.4 (0.70)
Ali/HCTZ 300/25 mg	N=164		99.4 $\pm$ 4.0	88.9 $\pm$ 8.1	- 10.5 (0.67)
Val/HCTZ 320/25 mg	N=154		99.9 $\pm$ 4.0	86.3 $\pm$ 9.5	- 13.5 (0.70)
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	N=168		99.2 $\pm$ 3.7	83.4 $\pm$ 9.3	- 15.9 (0.67)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	Ali/HCTZ 300/25 mg	- 5.4 (0.95)	(- 7.27 ~ - 3.56)	$p < 0.0001$
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	Val/HCTZ 320/25 mg	- 2.4 (0.96)	(- 4.31 ~ - 0.52)	$p = 0.0124$
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 4.1 (0.97)	(- 6.05 ~ - 2.23)	$p < 0.0001$
Val/HCTZ 320/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 7.1 (0.99)	(- 9.08 ~ - 5.20)	$p < 0.0001$
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 9.6 (0.97)	(- 11.46 ~ - 7.65)	$p < 0.0001$

Source : [2331 試験-Table 14.2-1.1], [2331 試験-Table 14.2-1.7]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群，地域を要因，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-47 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2331 試験, ITT)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインから の変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
HCTZ 25 mg	N=151	154.2 ± 12.6	148.1 ± 15.3	- 6.3 (1.12)	
Ali/HCTZ 300/25 mg	N=164	153.3 ± 12.7	138.8 ± 14.3	- 15.0 (1.08)	
Val/HCTZ 320/25 mg	N=154	156.8 ± 12.5	137.3 ± 15.0	- 18.3 (1.12)	
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	N=168	152.7 ± 11.6	132.1 ± 16.0	- 21.6 (1.07)	
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	Ali/HCTZ 300/25 mg	- 6.5 (1.51)	(- 9.51 ～ - 3.57)	p < 0.0001
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	Val/HCTZ 320/25 mg	- 3.3 (1.55)	(- 6.31 ～ - 0.23)	p=0.0350
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 8.7 (1.55)	(- 11.79 ～ - 5.68)	p < 0.0001
Val/HCTZ 320/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 12.0 (1.58)	(- 15.11 ～ - 8.90)	p < 0.0001
Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 15.3 (1.55)	(- 18.31 ～ - 12.2)	p < 0.0001

Source : [2331 試験-Table 14.2-2.1], [2331 試験-Table 14.2-2.7]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

3.2.3 長期投与試験**3.2.3.1 評価資料**

長期投与試験として国内で実施した[1202 試験]の成績を以下にまとめた。本試験は, 先行する 1201 試験を終了した本態性高血圧患者を対象とし, 用量調節期 (8 週間) 及び用量固定/併用治療期 (44 週間) の 2 期から構成された。開始用量はアリスキレン 75 mg とし, msDBP が 90 mmHg を超える場合は, Week 6 までアリスキレンを 150 mg, 300 mg へ段階的に増量した。用量固定/併用治療期の Week 8 以降は, アリスキレンの用量は Week 6 の投与量を維持し, msDBP が 90 mmHg を 2 回連続で超える場合は, サイアザイド系利尿薬, Ca 拮抗薬, 又はその両方との併用及び増量を可とした。

(1) Week 52 評価時の msDBP, msSBP のベースラインからの変化

FAS における Week 52 評価時の msDBP 及び msSBP について, 1201 試験及び 1202 試験の Week 0 をベースラインとしたときのそれぞれの変化量 (Week 52 評価時 – ベースライン) を Table 3-48に示す。

1201 試験の Week 0 をベースラインとしたときの msDBP 及び msSBP は, それぞれ 99.5 ± 3.98 mmHg (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) 及び 154.5 ± 10.94 mmHg であった。Week 52 評価時はそれぞれ 86.6 ± 8.19 mmHg, 136.8 ± 13.89 mmHg まで低下し, ベースラインからの変化量はそれぞれ -12.8 ± 8.25 mmHg, -17.6 ± 14.42 mmHg であった。また, 全投与被験者の msDBP

2.7.3 臨床的有効性の概要

の平均値は Week 12 以降には 90 mmHg 未満、msSBP の平均値は Week 16 以降には 140 mmHg 未満にそれぞれ低下した（[1202 試験-PT-Table 14.2-1.1], [1202 試験-PT-Table 14.2-2.1]）。また、1202 試験の Week 0 をベースラインとしたときの Week 52 の msDBP 及び msSBP の変化量は、それぞれ -7.5 ± 9.85 mmHg, -11.9 ± 14.92 mmHg であった。

以上より、アリスキレンは、75～300 mg の用量範囲において、単独投与、あるいはサイアザイド系利尿薬又は Ca 拮抗薬との併用投与により、長期にわたって安定した降圧効果を示した。

Table 3-48 **Week 52 評価時の msDBP 及び msSBP のベースライン（1201 試験, 1202 試験）からの変化量（1202 試験, FAS）**

		全投与被験者 N=344			
		測定値	ベースラインからの変化量		
			1201 試験 Week 0	1202 試験 Week 0	
	Week	n ^{a)}	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
msDBP	1201 Week 0	344	99.5 ± 3.98	—	—
	1202 Week 0	344	94.1 ± 9.20	—	—
	Week 52 評価時 ^{b)}	344	86.6 ± 8.19	- 12.8 ± 8.25	- 7.5 ± 9.85
msSBP	1201 Week 0	344	154.5 ±10.94	—	—
	1202 Week 0	344	148.7 ± 14.11	—	—
	Week 52 評価時 ^{b)}	344	136.8 ± 13.89	- 17.6 ± 14.42	- 11.9 ± 14.92

Source : [1202 試験-Table 14.2-1.1], [1202 試験-Table 14.2-1.2], [1202 試験-Table 14.2-2.1], [1202 試験-Table 14.2-2.2]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

a) n はベースライン及び投与後の検査値の両方が測定されている被験者数

b) Week 52 評価時は、Week 52 又は LOCF によって処理した値

(2) 拡張期血圧のレスポンス率

FAS の 1201 試験の Week 0 をベースラインとしたときの拡張期血圧のレスポンス率の経時的推移を Table 3-49 に示す。

拡張期血圧のレスポンス率は、Week 4（52.8%）から Week 28（79.4%）まで経時的に上昇し、その後は安定して推移した。Week 52 評価時は 73.3% であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

**Table 3-49 拡張期血圧のレスポンス率の経時的推移（ベースライン 1201 試験^{a)}）
（1202 試験, FAS）**

Week		4	8	16	28	40	52	Week 52 評価時
全投与被験者 N=344	% (n/N ^{b)})	52.8 (181/343)	56.6 (192/339)	70.1 (227/324)	79.4 (251/316)	75.5 (234/310)	76.3 (229/300)	73.3 (252/344)

Source : [1202 試験-Table 14.2-2.3]

Week 52 評価時は Week 52 又は LOCF した値

a) ベースラインは 1201 試験 Week 0 データ

b) 分母は各時点での投与被験者数

3.2.3.2 参考資料

外国長期投与試験において、26 週間投与時のアリスキレンと ACE 阻害薬の降圧効果（2306 試験）、26 週間及び 52 週間投与時のアリスキレンと利尿薬の降圧効果（2323, 2323E 試験）を比較した。また、12 ヶ月間投与時の降圧効果（2302, 2302E 試験）を非対照で検討した。

（1）26 週間投与時のアリスキレンと ACE 阻害薬の比較（[2306 試験]）

合併症を伴わない本態性高血圧患者を対象とした 2306 試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験である。治療期の開始用量をアリスキレン 150 mg 又はラミプリル 5 mg とし、降圧目標（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満）に達しない被験者はアリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg へ増量した。アリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg 投与時に降圧目標に達しない場合は、HCTZ 12.5 mg の併用投与及び 25 mg への段階的な増量を可とし、計 26 週間投与した。Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量を評価項目とし、アリスキレンのラミプリルに対する非劣性及び優越性の検証を主要目的とした。なお、休薬（4 週間）による降圧効果への影響は 5.1.1 項-(2)に示す。

• Week 26 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化

ITT における Week 26 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-50, Table 3-51 に示す。

ITT における Week 26 評価時の msDBP は、アリスキレン群及びラミプリル群ともにベースラインから低下した。msDBP のベースラインからの変化量に対する投与群間差（アリスキレン群－ラミプリル群）の LSmean（95%信頼区間）は、-1.21（-2.27～-0.15）mmHg と、アリスキレンのラミプリルに対する非劣性（非劣性マージン 2 mmHg）及び優越性がいずれも検証された（非劣性の検定 $p < 0.0001$, 優越性の検定 $p = 0.0250$, ANCOVA）。

msSBP の変化量に対する結果は、msDBP と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-50 Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2306 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 26 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali	N=414	98.8 ± 3.40	85.8 ± 8.75	- 13.17 (0.39)	
ラミプリル	N=418	98.9 ± 3.46	87.2 ± 8.39	- 11.96 (0.38)	
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
					非劣性 ^{b)} 優越性 ^{b)}
Ali	vs.	ラミプリル	- 1.21 (0.54)	(- 2.27 ～ - 0.15)	p < 0.0001 p=0.0250

Source : [2306 試験-Table 14.2-1.1b], [2306 試験-Table 14.2-2.7]

血圧の単位は mmHg

Week 26 評価時は、Week 26 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性の検定では、非劣性マージン 2 mmHg、片側有意水準 0.025、優越性は両側有意水準 0.05、非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

Table 3-51 Week 26 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2306 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 26 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali			N=414	151.3 ± 11.71	133.7 ± 14.21	- 17.88 (0.65)
ラミプリル			N=418	151.4 ± 11.69	136.4 ± 14.57	- 15.24 (0.64)
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}	
					非劣性 ^{b)}	優越性 ^{b)}
Ali	vs.	ラミプリル	- 2.64 (0.90)	(- 4.41～ - 0.86)	p < 0.0001	p=0.0036

Source : [2306 試験-Table 14.2-2.4b], [2306 試験-Table 14.2-2.7]

血圧の単位は mmHg

Week 26 評価時は、Week 26 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性の検定では、非劣性マージン 4 mmHg、片側有意水準 0.025、優越性は両側有意水準 0.05、非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

(2) 26 及び 52 週間投与時のアリスキレンと利尿薬の比較 ([2323 試験], [2323E 試験])

合併症を伴わない本態性高血圧患者を対象とした 2323 試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験 (26 週間) であり、2323E 試験は、2323 試験の継続試験 (26 週間) として実施し、計 52 週間投与した。治療期の開始用量をアリスキレン 150 mg, HCTZ 12.5 mg, プラセボとし、Week 3 にアリスキレンは 300 mg に、HCTZ は 25 mg に強制漸増した。プラセボ群に割り付けられた被験者は、Week 6 よりアリスキレン 300 mg 群又は HCTZ 25 mg 群に再割付けされた。さらに降圧目標 (msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満) に

2.7.3 臨床的有効性の概要

達しない被験者は、Week 12 よりアムロジピン 5 mg、Week 18 よりアムロジピン 10 mg を併用投与した。

Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量を評価項目として、アリスキレンの HCTZ に対する非劣性及び優越性の検証を主要目的とした。Week 52 評価時の msDBP の変化量に対する群間比較は、副次目的として行った。

• Week 26 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化

ITT における Week 26 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-52, Table 3-53 に示す。

ITT における Week 26 評価時の msDBP は、アリスキレン群及び HCTZ 群ともにベースラインから低下した。msDBP のベースラインからの変化量に対する投与群間差（アリスキレン群 - HCTZ 群）の LSmean (95%信頼区間) は、-1.22 (-2.07 ~ -0.36) mmHg と、アリスキレンの HCTZ に対する非劣性（非劣性マージン 2 mmHg）及び優越性がいずれも検証された（非劣性の検定 $p < 0.0001$, 優越性の検定 $p = 0.0053$, ANCOVA）。

msSBP の変化量に対する結果は、msDBP と同様であった。

Table 3-52 Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2323 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 26 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}		
Ali	N=560	98.9 ± 3.3	84.8 ± 7.0	- 14.19 (0.357)		
HCTZ	N=547	99.0 ± 3.4	86.0 ± 8.0	- 12.97 (0.367)		
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}	
					非劣性 ^{b)}	優越性 ^{b)}
Ali	vs.	HCTZ	- 1.22 (0.436)	(- 2.07 ～ - 0.36)	p < 0.0001	0.0053

Source : [2323 試験-Table 14.2-1.21], [2323 試験-Table 14.2-1.2]

血圧の単位は mmHg

Week 26 評価時は、Week 26 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性マージンは 2 mmHg とし、片側有意水準 0.025、優越性は両側有意水準 0.05、非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-53 Week 26 評価時の msSBP の変化量に対する群間比較 (2323 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 26 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali	N=560	154.2 ± 11.1	134.6 ± 11.7	- 20.28 (0.560)	
HCTZ	N=547	154.3 ± 11.0	136.4 ± 12.7	- 18.57 (0.576)	
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
					非劣性 ^{b)} 優越性 ^{b)}
Ali	vs.	HCTZ	- 1.70 (0.683)	(- 3.04 ～ - 0.36)	p < 0.0001 0.0128

Source : [2323 試験-Table 14.2-2.19], [2323 試験-Table 14.2-2.2]

血圧の単位は mmHg

Week 26 評価時は、Week 26 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性マージンは 4 mmHg とし、有意水準は片側 0.025、優越性は両側有意水準 0.05、非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

• Week 52 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化

ITT における Week 52 評価時の msDBP は、アリスキレン群及び HCTZ 群ともにベースラインから低下した。msDBP のベースラインからの変化量に対する投与群間差（アリスキレン群 - HCTZ 群）の LSmean (95%信頼区間) は、- 0.95 (- 1.81 ~ - 0.09) mmHg と、アリスキレンの HCTZ に対する非劣性及び優越性が示された（非劣性の検定 $p < 0.0001$ 、優越性の検定 $p=0.0296$, ANCOVA) [2323E 試験-Table 14.2-1.25]。

msSBP の変化量に対する群間比較の結果、投与群間差は - 0.88 (- 2.30 ~ 0.54) mmHg と、アリスキレン群の HCTZ 群に対する非劣性が示されたが、優越性は確認できなかった（非劣性の検定 $p < 0.0001$ 、優越性の検定 $p=0.2256$, ANCOVA) [2323E 試験-Table 14.2-2.24]。

(3) アリスキレン 12 ヶ月間投与時の降圧効果 ([2302 試験], [2302E 試験])

合併症を伴わない本態性高血圧患者を対象とした 2302 試験は、アリスキレンを 12 ヶ月間投与する無作為化、非盲検、多施設共同、用量漸増、並行群間比較試験であり、治療期 (11 ヶ月) 及び休薬期 (4 週間) で構成された。治療期のアリスキレン開始用量は無作為割付けした 150 mg 又は 300 mg の単独投与とし、降圧目標 (msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満) に達しない被験者は、アリスキレン 150 mg から 300 mg へ増量し、アリスキレン 300 mg 投与の場合は HCTZ 12.5 mg を併用投与し、降圧目標に達しない場合はさらに HCTZ を 25 mg へ増量した。なお、休薬 (4 週間) による降圧効果への影響は 5.1.1 項-(3)、休薬による投与後 24 時間の降圧効果への影響は 5.1.2 項、休薬期の血圧変化は 5.2.1 項に示す。

2302E 試験は、2302 試験でアリスキレン/HCTZ 300/25 mg を 8 ヶ月以上併用投与し、2302 試験を完了した被験者を対象に、アリスキレン/HCTZ 300/25 mg を 4 ヶ月間併用投与する非盲検、多施設共同試験である。

2.7.3 臨床的有効性の概要

2302 試験の治療期に無作為割付けした投与群（アリスキレン 150 mg 群又は 300 mg 群）別に Month 11 又は 12（休薬期に移行した被験者は Month 11，移行しなかった被験者は Month 12）までの msDBP の推移をFigure 3-8に，msSBP の推移をFigure 3-9に示す。2302E 試験に移行した被験者を対象に，アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 投与時の msDBP 及び msSBP のベースライン（2302 試験 Day 1）からの変化をTable 3-54に示す。

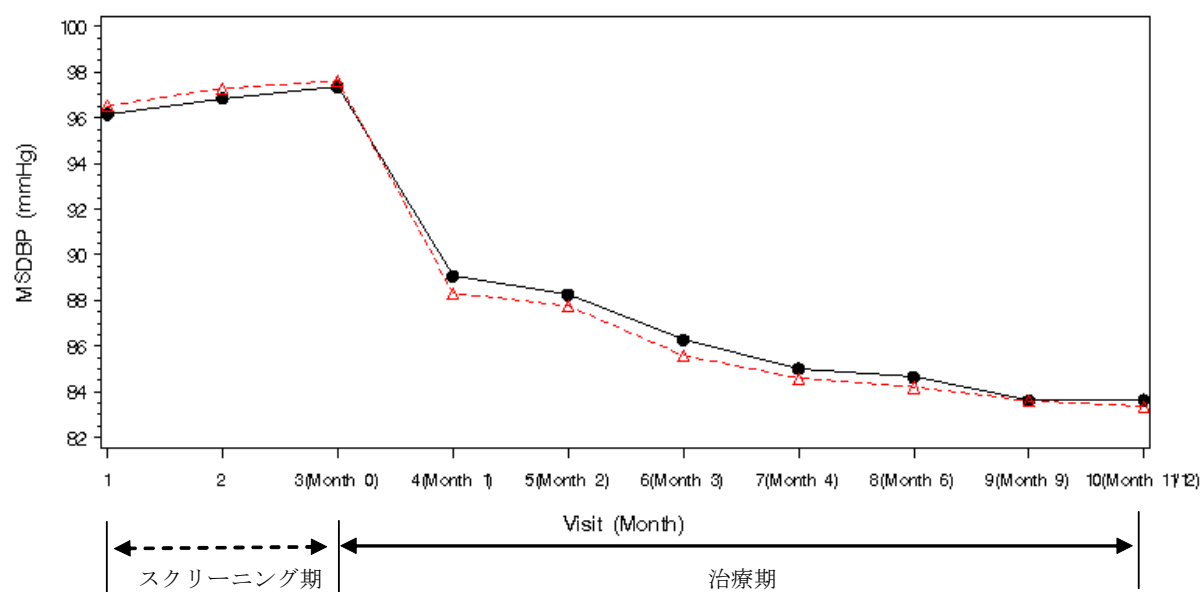
アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群の msDBP 及び msSBP は，いずれも Month 1 で大きく低下し，その後 Month 2 から Month 9 までさらに緩やかに低下した。

アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群の血圧推移はベースラインから Month 11/12 まで同様であり，Month 11/12 の msDBP のベースラインからの変化量はアリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -13.5 ± 7.4 mmHg（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様）， -14.2 ± 7.7 mmHg であった[2302 試験-PT-Table 9.1-1b]。msSBP の変化量はそれぞれ -19.3 ± 13.1 mmHg， -20.2 ± 13.3 mmHg であった[2302 試験-PT-Table 9.1-3b]。

2302 試験から 2302E 試験を通して，アリスキレン/HCTZ 300/25 mg を 12 ヶ月間投与された被験者の msDBP 及び msSBP は，Month 4 以降のすべての時点でベースラインから低下した。Month 16 評価時のベースラインからの変化量は，msDBP は -10.40 ± 8.543 mmHg，msSBP は -17.30 ± 15.274 mmHg であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-8 Month 11/12*までの msDBP の推移 (2302 試験, ITT)

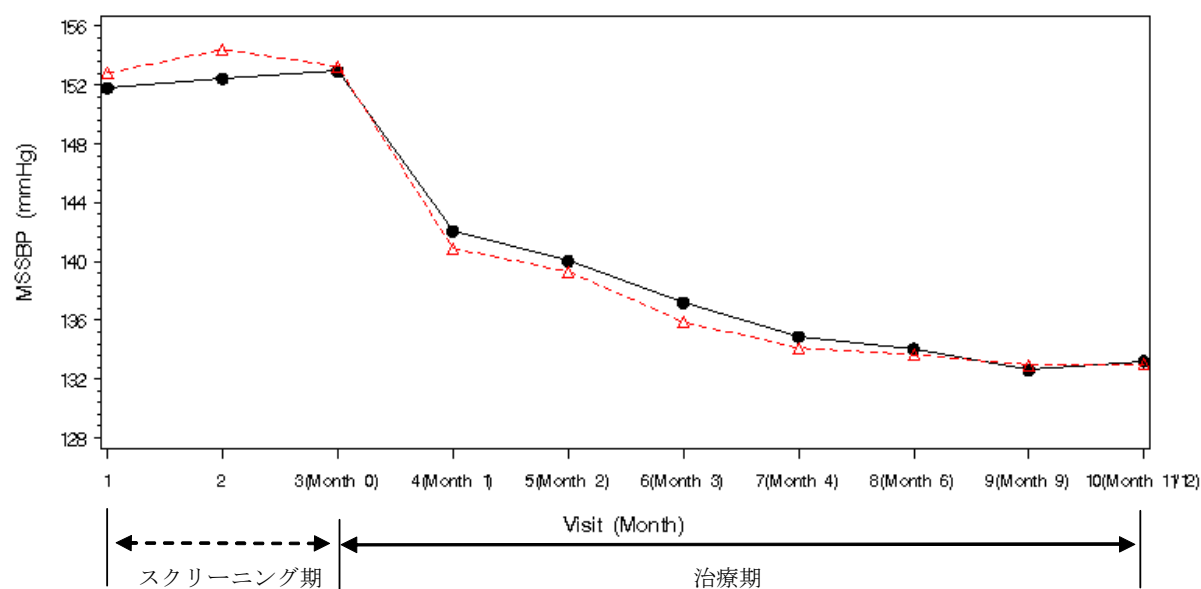


Source : [2302 試験-PT-Figure 9.1-1a], [2302 試験-PT-Table 9.1-1b]

● : 開始用量 Ali 150 mg, △ : 開始用量 Ali 300 mg

* : Month 11/12 : 休薬期に移行した被験者は Month 11, 移行しなかった被験者は Month 12 の測定値

Figure 3-9 Month 11/12*までの msSBP の推移 (2302 試験, ITT)



Source : [2302 試験-PT-Figure 9.1-3a], [2302 試験-PT-Table 9.1-3b]

● : 開始用量 Ali 150 mg, △ : 開始用量 Ali 300 mg

* : Month 11/12 : 休薬期に移行した被験者は Month 11, 移行しなかった被験者は Month 12 の測定値

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-54 アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 投与時の msDBP 及び msSBP のベースライン（2302 試験 Day 1）からの変化（2302E 試験, 全 2302E 試験移行例）

		Ali/HCTZ 300/25 mg			
	非盲検	n	ベースライン mean ± SD	投与後 mean ± SD	変化量 mean ± SD
msDBP	Month 4	198	99.25 ± 4.895	89.87 ± 7.703	- 9.38 ± 7.891
	Month 6	198	99.25 ± 4.895	88.26 ± 7.316	- 10.99 ± 7.618
	Month 9	198	99.25 ± 4.895	88.24 ± 7.740	- 11.01 ± 7.845
	Month 12	198	99.25 ± 4.895	88.12 ± 7.662	- 11.13 ± 7.838
	Month 16	195	99.25 ± 4.895	88.95 ± 8.234	- 10.29 ± 8.529
	Month 16 評価時	198	99.25 ± 4.895	88.86 ± 8.221	- 10.40 ± 8.543
msSBP	Month 4	198	158.99 ± 11.444	143.75 ± 13.417	- 15.25 ± 14.169
	Month 6	198	158.99 ± 11.444	141.10 ± 13.592	- 17.89 ± 15.499
	Month 9	198	158.99 ± 11.444	139.65 ± 13.845	- 19.35 ± 14.161
	Month 12	198	158.99 ± 11.444	140.58 ± 13.977	- 18.41 ± 13.845
	Month 16	195	159.32 ± 11.168	142.09 ± 14.698	- 17.22 ± 15.374
	Month 16 評価時	198	158.99 ± 11.444	141.69 ± 15.017	- 17.30 ± 15.274

Source : [2302E 試験-PT-Table 14.2-1.1], [2302E 試験-PT-Table 14.2-1.2]

血圧の単位は mmHg

Month 16 評価時は, Month 16 又は LOCF によって処理した値

n : ベースラインと投与後の血圧値を両方有する被験者数

3.3 部分集団における結果の比較

本項は「特別な患者集団を対象とした臨床試験」, 「主な人口統計学的特性及びその他の特性」, 「併用薬又は併用療法」, 「その他の要因」別に, 試験結果をまとめた。

3.3.1 特別な患者集団を対象とした臨床試験**3.3.1.1 腎機能障害を伴う高血圧患者**

腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象に実施した[1303 試験]は, 非盲検, 多施設共同, 非対照試験であり, アリスキレンを 8 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

開始用量をアリスキレン 75 mg とし, 治療期の規定の評価時点で msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満に低下せず, かつ安全性に問題がなかった場合は, アリスキレンを 150 mg, 300 mg へ段階的に漸増した。なお, 治験開始前から服薬している利尿薬 (K 保持性利尿薬を除く) は, 治験期間を通じて用法・用量が一定である場合は併用可能とした。

(1) Week 8 評価時の msDBP, msSBP のベースラインからの変化

FAS における msDBP 及び msSBP の平均変化量の推移をそれぞれ Figure 3-10, Figure 3-11 に, Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を Table 3-55 に示す。

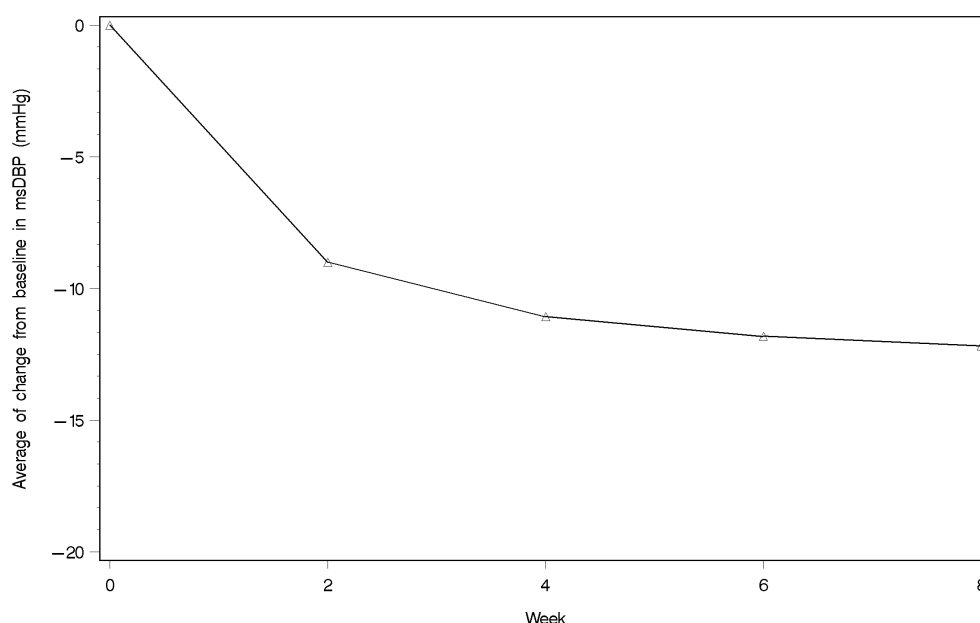
FAS (N=40) のうち, アリスキレンの最終用量が 75 mg であった被験者は 9 名, 150 mg は 4 名, 300 mg は 27 名であり, 約 7 割の被験者が最大用量の 300 mg へ増量した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

FAS における msDBP は、ベースラインから Week 2 にかけて最も大きく低下し、Week 2 以降は Week 8 まで徐々に低下した。Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時－ベースライン）は -11.6 ± 9.73 mmHg（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様）であった。

msSBP はベースラインから Week 2 にかけて最も大きく低下し、さらに Week 4 で低下し、Week 4 以降は Week 8 までほぼ一定に推移した。Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量は -13.9 ± 16.57 mmHg であった。

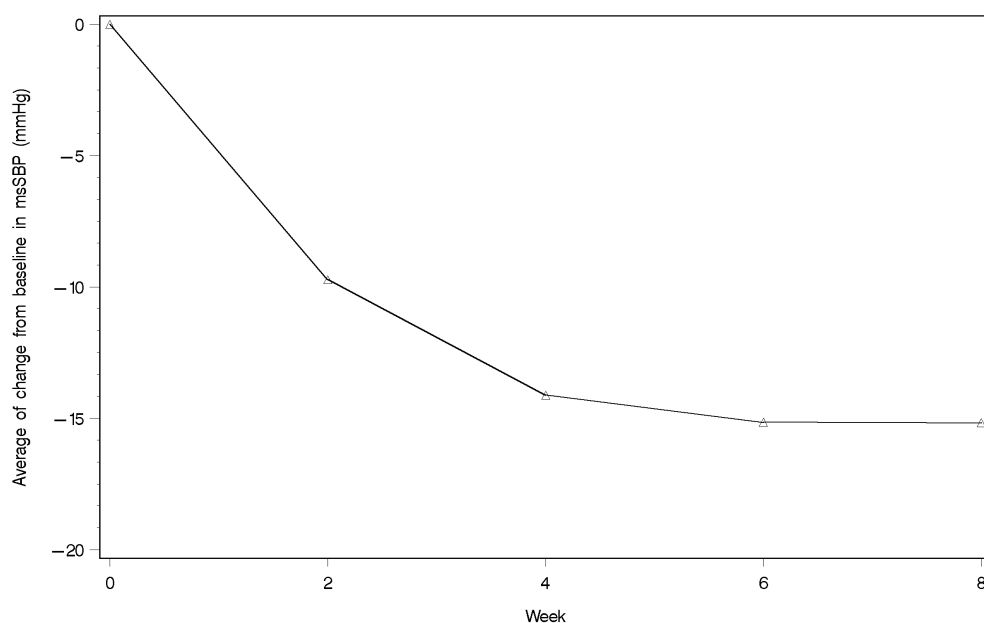
Figure 3-10 腎機能障害を伴う高血圧患者における msDBP の平均変化量の推移（1303 試験, FAS）



Source : [1303 試験-Figure 14.2-2.1], [1303 試験-Table 14.2-1.1]

ベースラインは Week 0

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-11 腎機能障害を伴う高血圧患者における msSBP の平均変化量の推移 (1303 試験, FAS)

Source : [1303 試験-Figure 14.2-2.2], [1303 試験-Table 14.2-1.2]

ベースラインは Week 0

Table 3-55 腎機能障害を伴う高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (1303 試験, FAS)

		Ali N=40		
		ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの変化量
msDBP	n	40	40	40
	mean ± SD	99.3 ± 3.69	87.7 ± 9.88	- 11.6 ± 9.73
	median	98.7	87.8	- 11.2
	(min ~ max)	(95.0 ~ 109.0)	(66.7 ~ 108.0)	(- 30.0 ~ 11.3)
msSBP	n	40	40	40
	mean ± SD	163.3 ± 11.71	149.4 ± 17.90	- 13.9 ± 16.57
	median	167.0	151.0	- 16.3
	(min ~ max)	(136.3 ~ 178.0)	(110.7 ~ 180.7)	(- 52.7 ~ 17.7)

Source : [1303 試験-Table 14.2-1.1], [1303 試験-Table 14.2-1.2]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

(2) レスポンダー率

レスポンダーを「msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP がベースラインから 10 mmHg 以上低下した場合」, 又は「msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP がベースラインから 20 mmHg 以上低下した場合」と定義し, 拡張期血圧の定義, 収縮期血圧の定義, 拡張期血圧若しくは収縮

2.7.3 臨床的有効性の概要

期血圧のいずれかの定義に合致したレスポonder率をそれぞれ集計した。FAS の Week 8 評価時における最終用量別のレスポonder率をTable 3-56に示す。

Week 8 評価時の拡張期血圧のレスポonder率は全体で 60.0%，収縮期血圧のレスポonder率は全体で 50.0%，いずれかの血圧におけるレスポonder率は全体で 65.0%であった。

Table 3-56 腎機能障害を伴う高血圧患者における Week 8 評価時のレスポonder率：最終用量別（1303 試験, FAS）

評価項目		Ali 75 mg N=9	Ali 150 mg N=4	Ali 300 mg N=27	合計 N=40
拡張期血圧のレスポonder	% (n/N)	66.7 (6/9)	75.0 (3/4)	55.6 (15/27)	60.0 (24/40)
収縮期血圧のレスポonder	% (n/N)	66.7 (6/9)	25.0 (1/4)	48.2 (13/27)	50.0 (20/40)
いずれかの血圧におけるレスポonder	% (n/N)	66.7 (6/9)	75.0 (3/4)	63.0 (17/27)	65.0 (26/40)

Source : [1303 試験-Table 14.2-1.9]

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

(3) 血圧コントロール率

FAS の Week 8 評価時の血圧コントロール率は、全体で 30.0% (12/40) であり、アリスキレンの最終用量別では、アリスキレン 75 mg で 55.6% (5/9) , 150 mg で 0.0% (0/4) , 300 mg で 25.9% (7/27) であった[1303 試験-Table 14.2-1.8]。最終用量が 150 mg の群 (n=4) で、Week 8 評価時に血圧コントロール率の定義に合致した被験者はいなかった。これは、4 名のうち 2 名は、治験を中止し、いずれも中止時まで血圧コントロールの定義を満たさず、1 名は Week 6（最後の増量規定日）の血圧が増量基準を満たしていたため、300 mg に増量されるべきであったが、治験担当医師のミスにより増量されず、血圧コントロールの定義を満たさず、残りの 1 名は Week 6 で 150 mg に増量したが、Week 8 評価時では血圧コントロールの定義を満たさなかったためであった。

3.3.1.2 重症高血圧患者

3.3.1.2.1 評価資料

日本人重症高血圧患者を対象に実施した[1304 試験]は、非盲検、多施設共同、非対照試験であり、アリスキレンを 8 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

開始用量はアリスキレン 150 mg とし、Week 2 の msSBP が 160 mmHg 以上、又は msDBP が 100 mmHg 以上の場合、Week 4 以降の msSBP が 140 mmHg 以上、又は msDBP が 90 mmHg 以上の場合、安全性も考慮してアリスキレンを 300 mg へ増量した。観察期 4 週間前から治験終了時まで、薬剤及び用法・用量は変更しない条件で、ARB 及び ACE 阻害薬以外の降圧薬の併用を可能とした。

2.7.3 臨床的有効性の概要

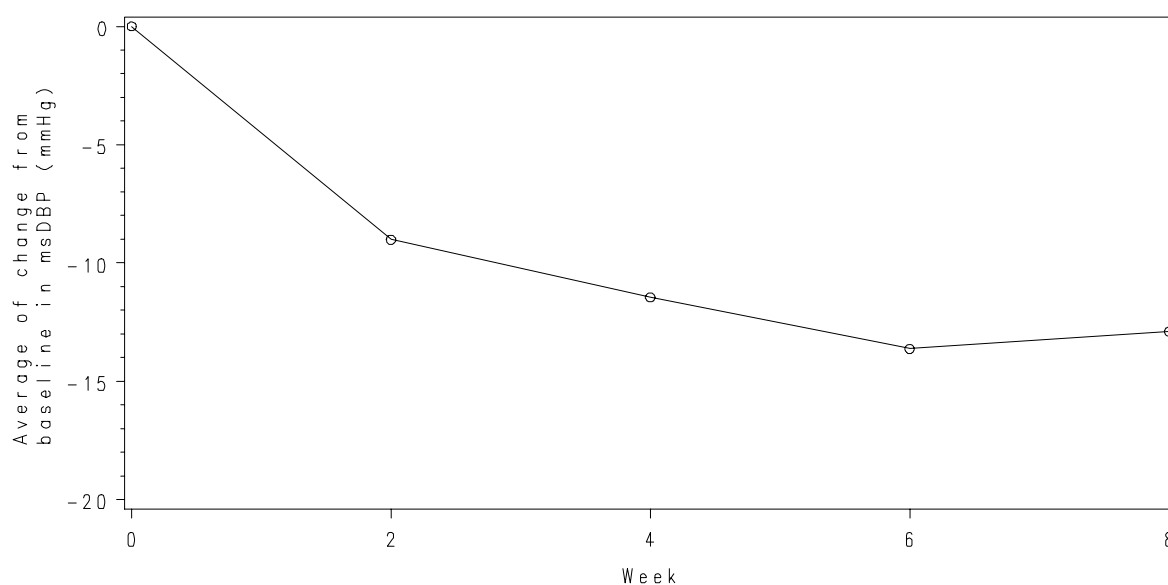
(1) 主要評価時の msDBP, msSBP のベースラインからの変化

FAS における msDBP 及び msSBP の平均変化量の推移をそれぞれ Figure 3-12, Figure 3-13 に, Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を Table 3-57 に示す。

FAS (N=39) のうち, アリスキレン最終用量が 150 mg であった被験者は 6 名, 300 mg は 33 名であり, 約 8 割の被験者が最大用量の 300 mg へ増量した。

FAS の msDBP は, ベースラインから Week 2 にかけて最も大きく低下し, さらに Week 4 で低下し, Week 4 以降は Week 8 までほぼ一定に推移した。Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) は -12.9 ± 10.43 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) であった。msSBP の推移は msDBP と同様であった。Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量は -20.6 ± 11.97 mmHg であった。

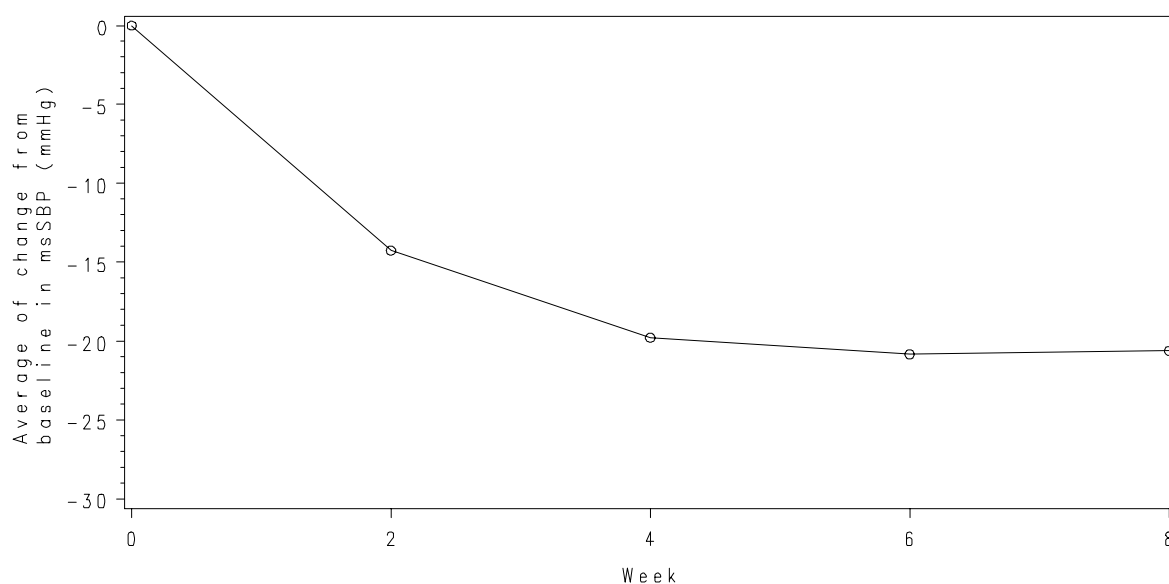
Figure 3-12 重症高血圧患者における msDBP の平均変化量の推移 (1304 試験, FAS)



Source : [1304 試験-Figure 14.2-2.1], [1304 試験-Table 14.2-1.1]

ベースラインは Week 0

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 3-13 重症高血圧患者における msSBP の平均変化量の推移（1304 試験, FAS）

Source : [1304 試験-Figure 14.2-2.2], [1304 試験-Table 14.2-1.2]

ベースラインは Week 0

Table 3-57 重症高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（1304 試験, FAS）

		Ali N=39		
		ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの変化量
msDBP	n	39	39	39
	mean ± SD	111.6 ± 4.52	98.7 ± 11.00	- 12.9 ± 10.43
	median	111.3	97.3	- 14.0
	(min ~ max)	(99.7 ~ 119.3)	(79.7 ~ 122.0)	(- 31.0 ~ 6.0)
msSBP	n	39	39	39
	mean ± SD	171.7 ± 11.72	151.1 ± 17.73	- 20.6 ± 11.97
	median	167.3	147.7	- 23.7
	(min ~ max)	(159.7 ~ 200.3)	(125.7 ~ 197.0)	(- 42.3 ~ 0.3)

Source : [1304 試験-Table 14.2-1.1], [1304 試験-Table 14.2-1.2]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

(2) 目標達成症例の割合

FAS の Week 8 評価時の目標達成症例の割合は, 全体で 53.8% (21/39) であり, アリスキレンの最終用量別では, アリスキレン 150 mg で 83.3% (5/6) , 300 mg で 48.5% (16/33) であった [1304 試験-Table 14.2-1.10]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

(3) 拡張期血圧のレスポンス率

FAS の Week 8 評価時の拡張期血圧におけるレスポンス率は、全体で 59.0% (23/39) , アリスキレンの最終用量別では、アリスキレン 150 mg で 100.0% (6/6) , 300 mg で 51.5% (17/33) であった[1304 試験-Table 14.2-1.10]。

(4) 血圧コントロール率

FAS の Week 8 評価時の血圧コントロール率は、全体で 20.5% (8/39) , アリスキレンの最終用量別では、アリスキレン 150 mg で 50.0% (3/6) , 300 mg で 15.2% (5/33) であった[1304 試験-Table 14.2-1.9]。

3.3.1.2.2 参考資料

合併症を伴わない重症高血圧患者 (msDBP が 105 mmHg 以上及び 120 mmHg 未満) を対象に外国で実施した[2303 試験]は、無作為化、二重盲検、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験である。治療期の開始用量はアリスキレン 150 mg, リシノプリル 20 mg とし、降圧目標に達しない場合は、それぞれアリスキレン 300 mg, リシノプリル 40 mg に増量した。増量後も降圧目標に達しない場合は、さらに HCTZ 25 mg を併用し、計 56 日間投与した。本試験はアリスキレン又はリシノプリルを 8 週間投与したときの安全性の検討を主要目的とし、有効性に対して統計学的な検討は行わなかった。

ITT (N=182) における Day 56 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化をTable 3-58に示す。

Day 56 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン群及びリシノプリル群でそれぞれ -18.5 ± 8.7 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び -20.1 ± 7.9 mmHg, msSBP はそれぞれ -20.0 ± 15.3 mmHg 及び -22.3 ± 14.6 mmHg であり, msDBP 及び msSBP に対するアリスキレン群とリシノプリル群の降圧効果は同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-58 重症高血圧患者における Day 56 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (2303 試験, ITT)

		N	ベースライン mean ± SD	Day 56 評価時 mean ± SD	ベースラインからの変化量 mean ± SD
msDBP	Ali	124	108.4 ± 3.2	89.9 ± 8.9	- 18.5 ± 8.7
	リシノプリル	58	108.0 ± 2.5	87.9 ± 8.5	- 20.1 ± 7.9
msSBP	Ali	124	163.4 ± 13.6	143.4 ± 16.7	- 20.0 ± 15.3
	リシノプリル	58	161.7 ± 12.6	139.4 ± 17.6	- 22.3 ± 14.6

Source : [2303 試験-Table 14.2-1.1], [2303 試験-Table 14.2-1.2]

血圧の単位は mmHg

Day 56 評価時は, Day 56 又は LOCF によって処理した値

3.3.1.3 高齢者の本態性高血圧患者

65 歳以上の高齢者（年齢 73.5 ± 5.78 歳, 平均値 ± 標準偏差）の本態性高血圧患者（ベースライン時に msSBP が 145 mmHg 以上及び 180 mmHg 未満）を対象に, 国際共同試験として[2324 試験]を実施した。本試験は, アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg（300 mg は開始用量 150 mg から投与 2 週間後に強制漸増）及びリシノプリル 10 mg を 8 週間投与する無作為化, 二重盲検, 多施設共同, 並行群間比較試験である。24 時間 ABPM を実施し, 24 時間 MASBP の変化量を主要評価変数として, アリスキレン 75 mg と 300 mg の比較を主要目的とした。

なお, 無作為化された全被験者 (N=355) には日本人高齢者 (N=44) 及び収縮期高血圧患者 (msSBP が 140 mmHg 以上かつ msDBP が 90 mmHg 未満) (N=171, このうち日本人は N=18) が含まれた[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.4]。

(1) 24 時間 MASBP 及び MADBP におけるベースラインからの変化

ITT (N=354) における Week 8 評価時の 24 時間 MASBP 及び 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較を, それぞれTable 3-59, Table 3-60に示す。

Week 8 評価時の 24 時間 MASBP は, アリスキレン群及びリシノプリル群ともにベースラインから低下した。主要解析である 24 時間 MASBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) に対する群間比較 (アリスキレン 75 mg 群 vs. 300 mg 群) の結果, 投与群間に有意な差はみられなかった ($p=0.7763$, 繰り返し測定 of ANCOVA)。

24 時間 MADBP に対する結果は, 24 時間 MASBP の結果と同様であった。また, PPS における 24 時間 MASBP 及び 24 時間 MADBP の結果は, ITT と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-59 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2324 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
Ali 75 mg	N=91	n=74	147.59 ± 13.431	138.63 ± 14.194	- 8.35 (0.83)
Ali 150 mg	N=84	n=73	148.04 ± 9.634	140.25 ± 11.682	- 7.06 (0.84)
Ali 300 mg	N=94	n=80	146.68 ± 9.082	137.88 ± 13.536	- 8.67 (0.80)
リシノプリル 10 mg	N=85	n=73	149.16 ± 10.339	137.58 ± 12.313	- 10.19 (0.86)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 75 mg	vs.	Ali 300 mg	0.32 (1.12)	(- 1.88 ~ 2.52)	p=0.7763

Source : [2324 試験-Table 14.2-2.1b], [2324 試験-Table 14.2-2.2]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

n : ITT のうち, ABPM を実施した被験者

a) 投与群, 地域, 年齢区分, 投与後時間を要因とし, ベースラインの 24 時間 MASBP を共変量とする繰り返し測定 of ANCOVA モデルにより算出。モデルには投与群と投与後時間の交互作用を含め, 共分散構造には 1 次の自己回帰モデルを用いた。

Table 3-60 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2324 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
Ali 75 mg	N=91	n=74	84.13 ± 10.694	78.76 ± 10.200	- 4.51 (0.52)
Ali 150 mg	N=84	n=73	82.87 ± 9.540	78.89 ± 8.380	- 3.63 (0.52)
Ali 300 mg	N=94	n=80	84.04 ± 8.816	79.34 ± 9.550	- 3.92 (0.50)
リシノプリル 10 mg	N=85	n=73	83.96 ± 8.896	76.54 ± 8.701	- 6.32 (0.53)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 75 mg	vs.	Ali 300 mg	- 0.59 (0.69)	(- 1.95 ~ 0.77)	p=0.3967

Source : [2324 試験-Table 14.2-2.7b], [2324 試験-Table 14.2-2.8]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

n : ITT のうち, ABPM を実施した被験者

a) 投与群, 地域, 年齢区分, 投与後時間を要因とし, ベースラインの 24 時間 MADBP を共変量とする繰り返し測定 of ANCOVA モデルにより算出。モデルには投与群と投与後時間の交互作用を含め, 共分散構造には 1 次の自己回帰モデルを用いた。

ITT における日本人高齢者の Week 8 評価時の 24 時間 MASBP 及び 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量を Table 6-19 に, 収縮期高血圧患者の変化量を Table 6-20 に示す。

日本人高齢者は無作為化された全被験者 355 名中 44 名 (平均年齢 72.8 歳) で, 各投与群に割り付けられた被験者数は約 10 名と少なかった。収縮期高血圧患者は全被験者 355 名中 171 名

2.7.3 臨床的有効性の概要

(このうち日本人は 18 名, 平均年齢 75.0 歳)であった。いずれの患者群でも, アリスキレン群の Week 8 評価時の 24 時間 MASBP 及び 24 時間 MADBP はベースラインから低下したが, 変化量は被験者間でばらつきが大きく, 用量依存的な変化量の増加はみられなかった。

(2) msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化

ITT における Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-61, Table 3-62 に示す。

アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群, リシノプリル 10 mg 群の Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP は, いずれもベースラインから低下した。msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果, 変化量はアリスキレンの用量の増加に伴い増大したが, アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群の投与群間で有意な差はみられなかった。

Table 3-61 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2324 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali 75 mg	N=91	160.44 ± 9.106	147.99 ± 14.379	- 13.03 (1.48)	
Ali 150 mg	N=84	160.23 ± 8.234	147.29 ± 15.089	- 13.48 (1.54)	
Ali 300 mg	N=94	160.74 ± 8.863	146.58 ± 15.619	- 14.54 (1.45)	
リシノプリル 10 mg	N=85	161.37 ± 9.232	146.85 ± 13.761	- 14.93 (1.55)	
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 75 mg	vs.	Ali 300 mg	1.52 (1.97)	(- 2.36～5.40)	p=0.4418
Ali 75 mg	vs.	Ali 150 mg	0.45 (2.03)	(- 3.54～4.45)	p=0.8237
Ali 150 mg	vs.	Ali 300 mg	1.07 (2.01)	(- 2.89～5.03)	p=0.5967

Source : [2324 試験-Table 14.2-2.19b], [2324 試験-Table 14.2-2-25]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 年齢区分, 及び地域を要因とし, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルによる対比較

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-62 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2324 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}	
Ali 75 mg	N=91	87.98 ± 8.549	82.42 ± 9.241	- 5.53 (0.83)	
Ali 150 mg	N=84	89.29 ± 8.311	82.58 ± 9.722	- 6.21 (0.86)	
Ali 300 mg	N=94	90.06 ± 8.195	82.91 ± 9.744	- 6.41 (0.81)	
リシノプリル 10 mg	N=85	88.21 ± 8.630	82.65 ± 8.608	- 5.38 (0.87)	
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 75 mg	vs.	Ali 300 mg	0.88 (1.11)	(- 1.31～3.07)	p=0.4299
Ali 75 mg	vs.	Ali 150 mg	0.69 (1.14)	(- 1.56～2.93)	p=0.5484
Ali 150 mg	vs.	Ali 300 mg	0.19 (1.13)	(- 2.03～2.42)	p=0.8647

Source : [2324 試験-Table 14.2-2.20b], [2324 試験-Table 14.2-2.26]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群、年齢区分、及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルによる対比較

また、日本人高齢者及び収縮期高血圧患者の Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量を Table 6-21, Table 6-22 に示す。

いずれの患者群も、アリスキレン群の Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP はベースラインから低下したが、変化量は被験者間でばらつきが大きく、用量依存的な変化量の増加はみられなかった。

(3) 血圧コントロール率

ITT における Week 8 評価時の血圧コントロール率は、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群でそれぞれ 24.18% (22/91) , 29.76% (25/84) , 及び 36.17% (34/94) , リシノプリル群で 29.41% (25/85) であった。アリスキレン 300 mg 群の血圧コントロール率は 75 mg 群に比べて有意に高かった (p=0.0333, ロジスティック回帰) が、75 mg 群と 150 mg 群の群間比較、及び 150 mg 群と 300 mg 群の群間比較では有意な差はみられなかった[2324 試験-Table 14.2-2.33]。

日本人高齢者の Week 8 評価時の血圧コントロール率は、日本人高齢者は被験者数が少なく、一定の傾向はみられなかったが[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.44], 収縮期高血圧患者の Week 8 評価時の血圧コントロール率は、アリスキレンの用量の増加に伴い上昇した[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.43]。

(4) T/P 比

アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群の MASBP における T/P 比は、それぞれ 0.77, 0.64, 及び 0.79, リシノプリル群で 0.87 であった[2324 試験-Table 14.2-2.39]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

3.3.1.4 その他の特別な患者集団

3.3.1.4.1 糖尿病を合併した本態性高血圧患者

糖尿病を合併した高血圧患者を対象に[2307 試験]及び[C2201 試験]を実施した。C2201 試験は、蛋白尿の変化を指標に、臓器保護効果を探索的に評価した試験であるため、本項では 2307 試験の結果を示し、C2201 試験の結果は 3.5.1 項に示す。

糖尿病を合併した本態性高血圧患者を対象に外国で実施した 2307 試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同、実薬対照、用量漸増、並行群間比較試験である。治療期の開始用量はアリスキレン 150 mg、ラミプリル 5 mg、及びアリスキレン/ラミプリル 150/5 mg とし、Week 4 よりそれぞれアリスキレン 300 mg、ラミプリル 10 mg、及びアリスキレン/ラミプリル 300/10 mg に強制漸増し、計 8 週間投与した。msDBP のベースラインからの変化量を評価項目とし、アリスキレン/ラミプリル併用投与群と各単独投与群との比較、及びアリスキレン 300 mg のラミプリル 10 mg に対する非劣性及び優越性の検証の 2 つを主要目的とした。

ITT (N=828) における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-63、Table 3-64 に示す。

- **msDBP 及び msSBP の変化量に対する群間比較：アリスキレン/ラミプリル併用投与群 vs. 各単独投与群**

Week 8 評価時のアリスキレン/ラミプリル 300/10 mg 群の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン 300 mg 群及びラミプリル 10 mg 群に比べていずれも有意に大きかった (vs. アリスキレン 300 mg 群 $p=0.0426$, vs. ラミプリル 10 mg 群 $p=0.0043$, ANCOVA)。

アリスキレン/ラミプリル 300/10 mg 群の msSBP の変化量は、ラミプリル 10 mg 群に比べて有意に大きかったが、アリスキレン 300 mg 群との比較では有意な差はみられなかった (vs. アリスキレン 300 mg 群 $p=0.0881$, vs. ラミプリル 10 mg 群 $p<0.0001$, ANCOVA)。

- **msDBP 及び msSBP の変化量に対する群間比較：アリスキレン単独投与群 vs. ラミプリル単独投与群**

Week 8 評価時のアリスキレン単独投与群の msDBP のベースラインからの変化量を指標とした降圧効果は、ラミプリル単独投与群に対して非劣性であることが確認されたが ($p=0.0002$, ANCOVA)、優越性は示されなかった ($p=0.3968$, ANCOVA)。

msSBP の変化量に対しては、アリスキレン単独投与群のラミプリル単独投与群に対する非劣性及び優越性がいずれも示された (非劣性の検定 $p<0.0001$, 優越性の検定 $p=0.0207$, ANCOVA)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-63 糖尿病を合併した本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2307 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインから の変化量 LSmean (SE) ^{a)}		
Ali 300 mg	N=279	98.39 ± 3.31	86.30 ± 8.80	- 11.32 (0.54)		
ラミプリル 10 mg	N=275	98.14 ± 3.08	86.68 ± 8.95	- 10.71 (0.54)		
Ali/ラミプリル 300/10 mg	N=274	98.39 ± 3.45	84.84 ± 9.37	- 12.78 (0.54)		
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)				
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}	
					優越性	非劣性 ^{b)}
Ali/ラミプリル 300/10 mg	vs.	Ali 300 mg	- 1.46 (0.72)	(- 2.87～ - 0.05)	p=0.0426	—
Ali/ラミプリル 300/10 mg	vs.	ラミプリル 10 mg	- 2.07 (0.72)	(- 3.49～ - 0.65)	p=0.0043	—
Ali 300 mg	vs.	ラミプリル 10 mg	- 0.61 (0.72)	(- 2.02～0.80)	p=0.3968	p=0.0002

Source : [2307 試験-PT-Table 9.1-1b], [2307 試験-PT-Table 9.1-4]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性の検定では, 非劣性マージン 2 mmHg, 有意水準は片側 0.025, 優越性は両側有意水準 0.05, 非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

Table 3-64 糖尿病を合併した本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2307 試験, ITT)

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの変化量 LSmean (SE) ^{a)}		
Ali 300 mg	N=279	157.23 ± 12.18	142.42 ± 15.20	- 14.65 (0.86)		
ラミプリル 10 mg	N=275	155.75 ± 11.58	143.98 ± 16.69	- 11.99 (0.86)		
Ali/ラミプリル 300/10 mg	N=274	156.47 ± 12.14	139.93 ± 16.54	- 16.62 (0.87)		
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}	
					優越性	非劣性 ^{b)}
Ali/ラミプリル 300/10 mg	vs.	Ali 300 mg	- 1.96 (1.15)	(- 4.22～0.29)	p=0.0881	—
Ali/ラミプリル 300/10 mg	vs.	ラミプリル 10 mg	- 4.63 (1.15)	(- 6.89～ - 2.36)	p < 0.0001	—
Ali 300 mg	vs.	ラミプリル 10 mg	- 2.67 (1.15)	(- 4.92～ - 0.41)	p=0.0207	p < 0.0001

Source : [2307 試験-PT-Table 9.2-1b], [2307 試験-PT-Table 9.2-4]

血圧の単位は mmHg, — : 該当なし

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

b) 非劣性の検定では, 非劣性マージン 4 mmHg, 有意水準は片側 0.025, 優越性は両側有意水準 0.05, 非劣性及び優越性の検定は閉手順を用いて実施

2.7.3 臨床的有効性の概要

• 24 時間 ABPM

Week 8 評価時の 24 時間 MADBP は、アリスキレン 300 mg 群、ラミプリル 10 mg 群、及びアリスキレン/ラミプリル 300/10 mg 群のすべての投与群でベースラインから低下した。アリスキレン/ラミプリル 300/10 mg 群の変化量の LSmean (-4.75 mmHg) は、ラミプリル 10 mg 群 (-3.16 mmHg) に比べ有意に大きかったが、アリスキレン 300 mg 群 (-4.26 mmHg) との比較では有意な差はみられなかった (vs. アリスキレン 300 mg 群 $p=0.5109$, vs. ラミプリル 10 mg 群 $p=0.0344$, 繰り返し測定 ANCOVA)。Week 8 評価時の 24 時間 MASBP の変化量に対する群間比較の結果、いずれの投与群間においても有意な差はみられなかった ([2307 試験 PT-Table 9.2-11], [2307 試験 PT-Table 9.2-13])。一方、朝 8 時ごろに治験薬を投与し、21 時間から 24 時間後 (早朝) の MADBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン/ラミプリル群で -3.34 ± 9.050 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), アリスキレン群で -4.12 ± 10.121 mmHg と、いずれもラミプリル群の -1.10 ± 7.602 mmHg に比べ大きかった [2307 試験-PT-Table 9.2-23]。MASBP も同様の結果 [2307 試験-PT-Table 9.2-24] であったことから、アリスキレンのモーニングサーージに対する降圧効果が示唆された。

3.3.1.4.2 肥満の本態性高血圧患者

HCTZ 25 mg 単独投与で治療効果不十分な肥満の本態性高血圧患者を対象に外国で実施した [2309 試験] は、無作為化、二重盲検、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験である。治療期の開始用量はアリスキレン/HCTZ 150/25 mg, イルベサルタン/HCTZ 150/25 mg, アムロジピン/HCTZ 5/25 mg, 及び HCTZ 25 mg とし、4 週間投与後に HCTZ 25 mg を除き、アリスキレン/HCTZ 300/25 mg, イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg, アムロジピン/HCTZ 10/25 mg に強制漸増し、計 12 週間投与した。Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量を評価項目とし、アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 併用投与と HCTZ 25 mg 単独投与との比較を主要目的とした。

ITT における Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-65, Table 3-66 に示す。

アリスキレン/HCTZ 300/25 mg 群の Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、HCTZ 25 mg 群に対して有意に大きかった。他の投与群との比較では、いずれも有意な差はみられなかった (HCTZ 25 mg 群 $p < 0.0001$, イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg 群 $p=0.5757$, アムロジピン/HCTZ 10/25 mg 群 $p=0.1135$)。

Week 8 評価時の msSBP の変化量に対する結果は、msDBP の結果と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-65 肥満の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2309 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインか らの変化量 LSmean (SE) ^{a)}
Ali/HCTZ 300/25 mg	N=122	n=113	96.9 ± 4.79	84.9 ± 8.38	- 11.91 (0.74)
イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg	N=119	n=117	96.6 ± 4.44	85.3 ± 8.33	- 11.33 (0.72)
アムロジピン/HCTZ 10/25 mg	N=126	n=122	96.7 ± 4.85	86.4 ± 8.22	- 10.30 (0.71)
HCTZ 25 mg	N=120	n=117	97.0 ± 4.64	89.0 ± 8.92	- 7.89 (0.73)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{a)}
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 4.02 (1.02)	(- 6.02 ~ - 2.01)	p < 0.0001
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg	- 0.57 (1.02)	(- 2.58 ~ 1.43)	p=0.5757
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	アムロジピン/HCTZ 10/25 mg	- 1.60 (1.01)	(- 3.59 ~ 0.38)	p=0.1135

Source : [2309 試験-Table 14.2-1.2], [2309 試験-Table 14.2-1.6]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

N は ITT, n はベースライン及び Week 8 評価時の両方のデータを有し, 解析対象となった被験者数

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

Table 3-66 肥満の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2309 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインか らの変化量 LSmean (SE)
Ali/HCTZ 300/25 mg	N=122	n=113	149.3 ± 11.64	133.8 ± 12.07	- 15.79 (1.01)
イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg	N=119	n=117	149.0 ± 13.47	134.0 ± 14.22	- 15.44 (1.00)
アムロジピン/HCTZ 10/25 mg	N=126	n=122	149.7 ± 11.53	136.3 ± 12.44	- 13.55 (0.98)
HCTZ 25 mg	N=120	n=117	149.2 ± 11.30	141.0 ± 11.30	- 8.62 (1.00)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	HCTZ 25 mg	- 7.17 (1.40)	(- 9.93 ~ - 4.41)	p < 0.0001
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg	- 0.35 (1.40)	(- 3.11 ~ 2.40)	p=0.8006
Ali/HCTZ 300/25 mg	vs.	アムロジピン/HCTZ 10/25 mg	- 2.24 (1.39)	(- 4.97 ~ 0.49)	p=0.1071

Source : [2309 試験-Table 14.2-2.2], [2309 試験-Table 14.2-2.4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

N は ITT, n はベースライン及び Week 8 評価時の両方のデータを有し, 解析対象となった被験者数

LSmean は投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

3.3.2 主な人口統計学的特性及びその他の特性

軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とするプラセボ対照試験を対象に, 国内試験 (1201, 1301 試験) 及び外国試験 (2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328 試験) のデータを, 国内外別

2.7.3 臨床的有効性の概要

に併合し、人口統計学的特性（性別、年齢、人種、糖尿病、腎機能）を因子とする部分集団の有効性を検討した。

3.3.2.1 性別

性別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を、国内試験（FAS）及び外国試験（ITT）別にそれぞれ Table 3-67, Table 3-68 に示す。血圧コントロール率はそれぞれ [5.3.5.3-1-Table 3.3-1], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.3-5], 拡張期血圧のレスポonder 率はそれぞれ [5.3.5.3-1-Table 3.4-1], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.4-5] に示す。

女性の被験者数は、国内試験及び外国試験ともに男性に比べて少なかった。

msDBP 及び msSBP のベースライン値は、国内試験及び外国試験のいずれにおいても男女間で大きな差はみられなかった。

国内試験のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量（Week 8 評価時 - ベースライン）は、男性及び女性にかかわらず、いずれの投与群でも用量の増加に伴い増加した。msSBP のアリスキレン 75 mg 群を除き、女性の変化量は男性に比べて大きく、これはプラセボ群及び他の降圧薬の投与群でも同様であった。また、アリスキレン 75 mg 群を除き、変化量に対する投与群間差（アリスキレン群 - プラセボ群）は、いずれの投与群も男性と女性で大きな差はみられなかった。外国試験の結果も国内試験の結果と同様であった。

国内試験及び外国試験において、アリスキレン群の女性の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポonder 率は、男性に比べて高い傾向がみられ、この傾向はプラセボ群及び他の降圧薬の投与群でも同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-67 性別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化
(併合解析, FAS : 国内試験)

性別	n		ベースライン mean		Week 8 評価時 mean		ベースラインからの 変化量 mean	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
msDBP								
プラセボ	206	65	99.4	97.9	97.3	91.8	- 2.1	- 6.1
Ali 75 mg	79	36	99.9	98.4	93.2	90.3	- 6.8	- 8.1
Ali 150 mg	301	113	99.4	97.9	91.5	87.6	- 7.9	- 10.4
Ali 300 mg	80	33	99.8	99.0	90.3	85.7	- 9.6	- 13.3
ARB	221	82	99.6	98.8	91.3	89.3	- 8.3	- 9.5
msSBP								
プラセボ	206	65	151.9	154.8	151.0	149.2	- 0.9	- 5.6
Ali 75 mg	79	36	153.1	151.7	144.6	144.6	- 8.5	- 7.1
Ali 150 mg	301	113	153.0	153.4	144.3	140.6	- 8.8	- 12.8
Ali 300 mg	80	33	155.2	154.6	142.6	136.9	- 12.6	- 17.8
ARB	221	82	151.8	154.8	142.5	141.3	- 9.3	- 13.4

Source : [5.3.5.3-1-Table 3.1-1], [5.3.5.3-1-Table 3.2-1]

併合対象試験 : 1201, 1301 試験

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

ARB : ロサルタン群

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-68 性別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化
(併合解析, ITT : 外国試験)

性別	n		ベースライン mean		Week 8 評価時 mean		ベースラインからの 変化量 mean	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
msDBP								
プラセボ	738	532	100.1	99.2	95.0	93.1	- 5.0	- 6.1
Ali 75 mg	295	218	99.9	99.7	91.9	90.9	- 8.0	- 8.8
Ali 150 mg	489	333	99.6	99.2	90.9	89.0	- 8.8	- 10.2
Ali 300 mg	700	537	100.1	99.3	90.3	88.6	- 9.8	- 10.7
Ali 600 mg	165	130	99.5	99.1	88.3	85.8	- 11.2	- 13.2
Ali/ARB	367	249	100.0	99.3	87.8	87.0	- 12.2	- 12.3
Ali/HCTZ	790	669	99.5	98.7	88.4	85.4	- 11.1	- 13.3
ARB	441	321	100.1	99.5	90.6	89.0	- 9.5	- 10.5
HCTZ	302	253	99.5	98.8	90.8	88.2	- 8.7	- 10.7
ARB/HCTZ	36	22	99.1	98.5	85.9	85.1	- 13.2	- 13.4
msSBP								
プラセボ	738	532	152.4	154.0	147.6	147.3	- 4.8	- 6.7
Ali 75 mg	295	218	152.9	154.4	144.6	143.5	- 8.3	- 10.9
Ali 150 mg	489	333	152.6	153.5	141.8	140.6	- 10.7	- 12.9
Ali 300 mg	700	537	153.2	153.9	140.2	139.1	- 12.9	- 14.7
Ali 600 mg	165	130	151.7	152.8	138.0	135.3	- 13.7	- 17.6
Ali/ARB	367	249	152.4	153.8	136.0	136.7	- 16.4	- 17.0
Ali/HCTZ	790	669	153.7	153.8	137.2	135.0	- 16.5	- 18.7
ARB	441	321	153.5	154.2	141.0	140.2	- 12.5	- 14.1
HCTZ	302	253	153.7	153.9	142.2	139.1	- 11.5	- 14.8
ARB/HCTZ	36	22	153.8	151.8	137.5	130.7	- 16.3	- 21.1

Source : [5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-5], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-5]

併合対象試験 : 2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328 試験

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

Ali/ARB : アリスキレン/バルサルタン群

ARB : バルサルタン及びイルベサルタン群

ARB/HCTZ : バルサルタン/HCTZ 群

3.3.2.2 年齢

年齢別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を, 国内試験 (FAS) 及び外国試験 (ITT) 別にそれぞれ Table 3-69, Table 3-70 に示す。血圧コントロール率はそれぞれ [5.3.5.3-1-Table 3.3-2], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.3-6], 拡張期血圧のレスポンス率はそれぞれ [5.3.5.3-1-Table 3.4-2], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.4-6] に示す。

高齢者 (65 歳以上) の被験者数は, 国内試験及び外国試験いずれにおいても非高齢者 (65 歳未満) に比べて少なく, 群間比較による検討は限定されるが, 高齢者のベースラインの msDBP

2.7.3 臨床的有効性の概要

は、いずれの投与群も非高齢者に比べてわずかに低く、高齢者のベースラインの msSBP は非高齢者に比べて高い傾向がみられた。

国内試験のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量（Week 8 評価時－ベースライン）は、アリスキレン 75 mg 群の msDBP 及び msSBP を除き、年齢別で大きな差はみられなかったが、変化量に対する投与群間差（アリスキレン群－プラセボ群）は、投与群でばらつきがみられた。外国試験のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量は、年齢別で大きな差はみられず、また、いずれも用量の増加に伴い変化量は増加した。変化量に対する投与群間差も、年齢別で大きな差はみられなかった。

国内試験の高齢者の被験者数が少ないため、血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率を年齢群間で直接比較することは困難であった。外国試験の高齢者の血圧コントロール率は、非高齢者に比べてわずかに低く、高齢者の拡張期血圧のレスポンス率は、非高齢者に比べてわずかに高い傾向を示した。また、アリスキレン群の拡張期血圧のレスポンス率及び血圧コントロール率は、年齢によらずプラセボ群に比べていずれも高かった。

75 歳以上の後期高齢者は、国内試験で計 5 名（アリスキレン 75 mg 群、300 mg 群が各 1 名、150 mg 群が 3 名）、外国試験でも各群 6～53 名と少ないため、非高齢者との比較は限定されるが、後期高齢者のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量は、国内試験及び外国試験ともに非高齢者と同様であった（[\[5.3.5.3-1-Table 3.1-2\]](#)、[\[5.3.5.3-1-Table 3.2-2\]](#)、[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-6\]](#)、[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-6\]](#)）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-69 年齢別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（併合解析, FAS : 国内試験）

年齢 (歳)	n		ベースライン mean		Week 8 評価時 mean		ベースラインからの 変化量 mean	
	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65
msDBP								
プラセボ	243	28	99.2	97.7	96.5	91.7	- 2.7	- 6.0
Ali 75 mg	97	18	99.8	97.4	93.2	87.4	- 6.6	- 10.1
Ali 150 mg	355	59	99.2	98.1	90.6	89.8	- 8.6	- 8.3
Ali 300 mg	103	10	99.6	99.2	88.9	88.7	- 10.7	- 10.5
ARB	264	39	99.6	98.3	90.8	90.3	- 8.8	- 8.0
msSBP								
プラセボ	243	28	151.6	161.4	149.5	160.2	- 2.1	- 1.3
Ali 75 mg	97	18	152.2	154.9	145.3	140.8	- 6.9	- 14.2
Ali 150 mg	355	59	151.9	160.5	141.8	152.0	- 10.1	- 8.5
Ali 300 mg	103	10	154.1	164.2	140.1	149.7	- 14.1	- 14.5
ARB	264	39	151.2	161.9	140.6	152.7	- 10.6	- 9.2

Source : [5.3.5.3-1-Table 3.1-2], [5.3.5.3-1-Table 3.2-2]

併合対象試験 : 1201, 1301 試験

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

ARB : ロサルタン群

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-70 年齢別の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（併合解析, ITT：外国試験）

年齢 (歳)	n		ベースライン mean		Week 8 評価時 mean		ベースラインからの 変化量 mean	
	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65	≥ 65
msDBP								
プラセボ	1060	210	99.9	98.9	94.7	91.9	- 5.2	- 7.0
Ali 75 mg	400	113	100.1	99.0	92.2	89.2	- 7.9	- 9.8
Ali 150 mg	670	152	99.7	98.4	90.6	88.0	- 9.1	- 10.4
Ali 300 mg	1031	206	99.9	99.1	89.7	88.8	- 10.2	- 10.3
Ali 600 mg	243	52	99.5	98.2	87.4	86.2	- 12.1	- 12.0
Ali/ARB	517	99	99.9	99.1	87.6	86.9	- 12.2	- 12.2
Ali/HCTZ	1173	286	99.4	98.4	87.3	86.0	- 12.1	- 12.4
ARB	633	129	100.0	98.9	90.3	88.2	- 9.8	- 10.8
HCTZ	415	140	99.4	98.5	90.1	88.1	- 9.3	- 10.3
ARB/HCTZ	43	15	99.1	98.4	85.9	84.9	- 13.2	- 13.4
msSBP								
プラセボ	1060	210	151.9	159.2	146.2	154.2	- 5.7	- 5.0
Ali 75 mg	400	113	152.0	159.0	142.7	149.4	- 9.3	- 9.6
Ali 150 mg	670	152	151.5	159.4	140.1	147.0	- 11.4	- 12.4
Ali 300 mg	1031	206	152.4	159.0	138.5	146.0	- 13.9	- 13.0
Ali 600 mg	243	52	150.6	159.6	135.2	144.1	- 15.4	- 15.6
Ali/ARB	517	99	151.5	160.4	134.9	143.7	- 16.6	- 16.7
Ali/HCTZ	1173	286	152.3	159.6	134.9	141.7	- 17.5	- 17.8
ARB	633	129	152.6	159.8	139.3	147.2	- 13.2	- 12.6
HCTZ	415	140	151.7	160.0	138.9	146.4	- 12.8	- 13.6
ARB/HCTZ	43	15	152.2	155.5	134.8	135.2	- 17.4	- 20.3

Source : [5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-6], [5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-6]

併合対象試験：2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328 試験

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は、Week 8 又は LOCF によって処理した値

Ali/ARB：アリスキレン/バルサルタン群

ARB：バルサルタン及びイルベサルタン群

ARB/HCTZ：バルサルタン/HCTZ 群

2.7.3 臨床的有効性の概要

3.3.2.3 人種

外国試験を対象に人種別の降圧効果をまとめた。Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化を[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-7\]](#), msSBP の変化を[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-7\]](#), 血圧コントロール率を[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.3-7\]](#), 拡張期血圧のレスポonder率を[\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.4-7\]](#)に示す。

被験者数は、白人 (n=6125) が最も多く、次いで黒人 (n=766) , アジア人 (n=236, 国内試験の日本人被験者は除く) の順であった。

ベースラインの msDBP 及び msSBP は、人種間で大きな差はみられなかった。

アリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) は、黒人が白人及びアジア人に比べて小さく、変化量の投与群間差 (アリスキレン群 - プラセボ群) でも同様の傾向がみられた。また、アリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量は、人種によらず、用量の増加に伴い増加した。

3.3.2.4 糖尿病

糖尿病の有無別の Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化を、国内試験及び外国試験でそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.1-3\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-8\]](#)に示す。また、msSBP の変化をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.2-3\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-8\]](#), 血圧コントロール率をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.3-3\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.3-8\]](#), 拡張期血圧のレスポonder率をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.4-3\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.4-8\]](#)に示す。

糖尿病ありの被験者数が少なかったため、糖尿病なしの被験者との比較は限定されるが、ベースラインの msDBP は糖尿病の有無によらず同様であり、msSBP は糖尿病なしの被験者の方が低かった。国内試験及び外国試験のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) は、糖尿病の有無で大きな差はみられなかった。また、msDBP 及び msSBP 変化量は糖尿病の有無によらず用量の増加に伴い増加した。

3.3.2.5 腎機能

腎機能別 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満, 60 mL/min/1.73 m² 以上) の Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化を、国内試験及び外国試験でそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.1-4\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.1-9\]](#)に示す。また、msSBP の変化をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.2-4\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.2-9\]](#), 血圧コントロール率をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.3-4\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.3-9\]](#), 拡張期血圧のレスポonder率をそれぞれ[\[5.3.5.3-1-Table 3.4-4\]](#), [\[5.3.5.3-1-PT-Table 3.4-9\]](#)に示す。

国内試験の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者数は、プラセボ群, アリスキレン 150 mg 群, 及び ARB 群で合計 4 名であった。このうち、アリスキレン 150 mg 群 2 名の msDBP 及び msSBP の変化量 (Week 8 評価時 - ベースライン) は、いずれも過度な血圧低下はみられず、60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者の変化量の変動の範囲内であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

外国試験でも eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者数が少なく、腎機能別での比較は限定されるが、ベースラインの msDBP は腎機能によらず同様であり、msSBP は 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の方が高かった。アリスキレン群の msDBP 及び msSBP の変化量（Week 8 評価時－ベースライン）は、腎機能別で大きな差はみられなかった。また、msDBP 及び msSBP の変化量は、腎機能によらず用量の増加に伴い増加した。

3.3.3 併用薬又は併用療法

併用薬又は併用療法別による部分集団の解析は行わなかった。

3.3.4 その他の要因

その他の要因による部分集団の解析は行わなかった。

3.4 バイオマーカーに対するアリスキレンの効果

アリスキレンの薬理特性を考慮して、1301 試験及び一部の外国試験では、RAS に関連するバイオマーカーとして PRA、血漿中アルドステロン濃度、及び血漿中レニン濃度を測定した。

(1) プラセボ対照試験

1) 国内試験

1301 試験では一部の被験者（計 50 名）を対象に、PRA、血漿中アルドステロン濃度、及び血漿中レニン濃度を測定した。

• PRA

PRA は、日本の臨床現場で一般的に使用されている測定方法（以下、通常法）及び High sensitivity PRA (hsPRA) assay の異なる 2 つの方法で測定した。通常法で測定した PRA の平均値の推移・変動は、これまで国内外で実施した高血圧患者を対象としたアリスキレンの臨床試験並びに臨床薬理試験における結果と一貫した結果が得られなかったため、開鍵後、hsPRA assay を用いて再測定した。その結果、プラセボ群及びロサルタン 50 mg 群の結果は、いずれも 2 つの測定方法間で類似し、プラセボ群ではいずれの測定によっても PRA は治療期を通じて大きな変動は観察されず（Week 8 の変化率 通常法：－4.9%、hsPRA：＋10.1%）、ロサルタン 50 mg 群では、いずれの測定結果でも Week 4 から Week 8 にかけて経時的に上昇した（Week 8 の変化率 通常法：＋136.7%、hsPRA：＋26.2%）。アリスキレン 150 mg 群では、測定方法により結果に違いが認められ、通常法でのベースラインに対する変化率は、Week 4、Week 8 評価時でそれぞれ－22.7%、＋7.5%と、治療期を通じて大きな変動は観察されなかったのに対し、hsPRA assay での変化率は、Week 4、Week 8 評価時でそれぞれ－88.9%、－84.5%と、ベースラインに比べ Week 4 及び Week 8 評価時で低下した[1301 試験-Table 14.2-5.1]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

- **血漿中アルドステロン濃度**

Week 8 評価時の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は、プラセボ群で -2.2%, アリスキレン 150 mg 群で -9.9%, ロサルタン 50 mg 群では +10.6%であった[1301 試験-Table 14.2-5.1]。

- **血漿中レニン濃度**

血漿中レニン濃度の変化率は、アリスキレン 150 mg 群, ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ +338.5%, +92.2%と, いずれも血漿中レニン濃度は上昇し, プラセボ群では低下した (-10.2%) [1301 試験-Table 14.2-5.1]。

2) 外国試験

- **PRA**

外国プラセボ及び実薬対照試験の ITT における Week 8 の PRA のベースラインからの変化率を Table 3-71に示す。なお、2308 試験の休薬期のバイオマーカーの結果は 5.2.2 項に示す。

アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg の投与により Week 8 の PRA はいずれもベースラインより低下した。バルサルタン及び HCTZ 単独投与では PRA は上昇したが, アリスキレンとの併用投与により, PRA は大きく低下した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-71 **Week 8 の PRA のベースラインからの変化率：外国プラセボ及び実薬対照試験（ITT）**

投与群	投与量 (mg)	評価資料				参考資料					
		2308		2201		2328		2204		2327 ^{a)}	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
プラセボ	0	60	+ 19.5	111	- 10.7	71	+ 4.9	41	+ 0.7	51	+ 18.2
Ali	75	—	—	—	—	66	- 56.9	40	- 54.2	—	—
	150	65	- 79.5	112	- 69.1	66	- 65.2	42	- 65.1	—	—
	300	65	- 81.1	115	- 71.3	67	- 69.7	42	- 57.6	51	- 72.6
	600	64	- 75.0	113	- 75.3	—	—	—	—	—	—
Ali/Val	300/320	—	—	—	—	—	—	—	—	61	- 43.9
Ali/HCTZ	75/6.25	—	—	—	—	—	—	42	- 54.5	—	—
	75/12.5	—	—	—	—	—	—	40	- 51.3	—	—
	75/25	—	—	—	—	—	—	43	- 49.1	—	—
	150/6.25	—	—	—	—	—	—	36	- 63.5	—	—
	150/12.5	—	—	—	—	—	—	42	- 49.6	—	—
	150/25	—	—	—	—	—	—	36	- 46.1	—	—
	300/12.5	—	—	—	—	—	—	40	- 48.8	—	—
	300/25	—	—	—	—	—	—	39	- 62.3	—	—
イルベサルタン	150	—	—	118	+ 108.7	—	—	—	—	—	—
Val	320	—	—	—	—	—	—	—	—	59	+ 159.6
HCTZ	6.25	—	—	—	—	—	—	45	+ 3.5	—	—
	12.5	—	—	—	—	—	—	45	+ 44.7	—	—
	25	—	—	—	—	—	—	38	+ 71.9	—	—

Source : [2201 試験-PT-Table 9.4-1], [2308 試験-PT-Table 9.3-17a], [2328 試験-Table 14.2-4.1], [2204 試験-PT-Table 9.4-1], [2327 試験-Table 14.2-4.3]

n は FAS 又は ITT のうち、ベースライン及び評価時点の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

- : ベースラインから低下, + : ベースラインから上昇

— : 該当なし

a) 治療期 8 週のうち、はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し、残りの 4 週で Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

● 血漿中アルドステロン濃度

ITT における Week 8 の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率を Table 3-72 に示す。

Week 8 のアリスキレン群の血漿中アルドステロン濃度は、ベースラインから低下する傾向を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

**Table 3-72 Week 8 の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率：外国
プラセボ及び実薬対照試験（ITT）**

投与群	投与量 (mg)	参考資料			
		2328		2327 ^{a)}	
		n	%	n	%
プラセボ	0	71	- 3.6	51	+ 7.3
Ali	75	67	- 0.5	—	—
	150	66	- 6.4	—	—
	300	67	- 16.8	51	- 5.9
Ali/Val	300/320	—	—	61	- 30.5
Val	320	—	—	59	- 25.2

Source : [2328 試験-Table 14.2-4.3], [2327 試験-Table 14.2-4.2]

n は FAS 又は ITT のうち、ベースライン及び評価時点の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

- : ベースラインから低下, + : ベースラインから上昇

— : 該当なし

a) 治療期 8 週のうち、はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し、残りの 4 週で Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

- 血漿中レニン濃度

ITT における Week 8 の血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率を Table 3-73 に示す。

アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg の投与により、Week 8 の血漿中レニン濃度はベースラインより上昇し、その変化率は用量の増加に伴い増加した。また、バルサルタン及び HCTZ 単独投与によっても血漿中レニン濃度は上昇したが、アリスキレンとの併用投与により、各単独投与時に比べさらに上昇した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-73 **Week 8 の血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率：外国プラセボ及び実薬対照試験（ITT）**

投与群	投与量 (mg)	評価資料				参考資料					
		2308		2201		2328		2204		2327 ^{a)}	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
プラセボ	0	58	+1.0	111	-9.0	71	+10.5	41	+30.3	51	+19.0
Ali	75	—	—	—	—	66	+124.1	39	+164.4	—	—
	150	65	+51.5	112	+157.1	66	+184.1	41	+192.3	—	—
	300	65	+101.6	115	+246.0	67	+399.4	41	+348.0	51	+468.2
	600	63	+228.5	113	+496.9	—	—	—	—	—	—
Ali/Val	300/320	—	—	—	—	—	—	—	—	60	+911.5
Ali/HCTZ	75/6.25	—	—	—	—	—	—	41	+204.0	—	—
	75/12.5	—	—	—	—	—	—	40	+278.7	—	—
	75/25	—	—	—	—	—	—	42	+209.8	—	—
	150/6.25	—	—	—	—	—	—	36	+391.4	—	—
	150/12.5	—	—	—	—	—	—	41	+305.3	—	—
	150/25	—	—	—	—	—	—	34	+486.3	—	—
	300/12.5	—	—	—	—	—	—	40	+773.1	—	—
	300/25	—	—	—	—	—	—	38	+1210.9	—	—
イルベサルタン	150	—	—	118	+104.8	—	—	—	—	—	—
Val	320	—	—	—	—	—	—	—	—	59	+137.8
HCTZ	6.25	—	—	—	—	—	—	43	+10.1	—	—
	12.5	—	—	—	—	—	—	47	+26.1	—	—
	25	—	—	—	—	—	—	36	+108.4	—	—

Source : [2201 試験-PT-Table 9.4-2], [2308 試験-PT-Table 9.3-18a], [2328 試験-Table 14.2-4.2], [2204 試験-PT-Table 9.4-2], [2327 試験-Table 14.2-4.1]

n は FAS 又は ITT のうち、ベースライン及び評価時点の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

- : ベースラインから低下, + : ベースラインから上昇

— : 該当なし

a) 治療期 8 週のうち、はじめの 4 週は Ali 150 mg, Val 160 mg, Ali/Val 150/160 mg を投与し、残りの 4 週で Ali 300 mg, Val 320 mg, Ali/Val 300/320 mg に増量

(2) 実薬対照試験**● PRA**

実薬対照試験の ITT における PRA のベースラインからの変化率を Table 3-74 に示す。

PRA は、アリスキレン及びアテノロール以外の他の降圧薬の投与により、ベースラインからほとんど変化しないか、または上昇したが、アリスキレンと併用することにより、ベースラインから低下した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-74 PRA のベースラインからの変化率：実薬対照試験（ITT）

投与群	評価時点 投与量 (mg)	参考資料					
		2304		2305		2331	
		Week 12 評価時		Week 6 評価時		Week 8 評価時	
		n	%	n	%	n	%
Ali	300	43	- 65	—	—	—	—
アテノロール	100	42	- 52	—	—	—	—
Ali/アテノロール	300/100	48	- 61	—	—	—	—
Ali/アムロジピン	150/5	—	—	55	- 74.4	—	—
アムロジピン	5	—	—	48	- 9.9	—	—
アムロジピン	10	—	—	48	+ 58.0	—	—
HCTZ	25	—	—	—	—	43	- 3.9
Ali/HCTZ	300/25	—	—	—	—	47	- 78.2
Val/HCTZ	320/25	—	—	—	—	42	+ 380.0
Ali/Val/HCTZ	300/320/25	—	—	—	—	52	- 3.8

Source : [2304 試験-Table 14.2-6.1], [2305 試験-PT-Table 9.2-19], [2331 試験-Table 14.2-7.2]

n は ITT のうち、ベースライン及び評価時点の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

- : ベースラインから低下, + : ベースラインから上昇

— : 該当なし

- 血漿中アルドステロン濃度

ITT における血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は、2304 試験は Week 12 評価時でアリスキレン 300 mg, アテノロール 100 mg, アリスキレン/アテノロール 300/100 mg 群でそれぞれ -6%, -22%, -19%と、血漿中アルドステロン濃度はいずれもベースラインから低下した[2304 試験-Table 14.2-6.1]。

2331 試験では 8 週間投与時の HCTZ, アリスキレン/HCTZ, バルサルタン/HCTZ, アリスキレン/バルサルタン/HCTZ の投与群間の変化率を検討したが、ベースライン値が投与群間で大きく異なったため、変化率による評価が困難であった[2331 試験-Table 14.2-7.3]。

- 血漿中レニン濃度

ITT における血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率を Table 3-75 に示す。

アリスキレンの投与により、血漿中レニン濃度はベースラインから上昇した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-75 血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率：実薬対照試験（ITT）

投与群	評価時点 投与量 (mg)	参考資料			
		2304		2331	
		Week 12 評価時		Week 8 評価時	
		n	%	n	%
Ali	300	46	+ 241	—	—
アテノロール	100	43	- 24	—	—
Ali/アテノロール	300/100	48	+ 85	—	—
HCTZ	25	—	—	43	- 4.2
Ali/HCTZ	300/25	—	—	47	+ 389.1
Val/HCTZ	320/25	—	—	42	+ 348.5
Ali/Val/HCTZ	300/320/25	—	—	52	+ 1464.3

Source : [2304 試験-Table 14.2-6.1], [2331 試験-Table 14.2-7.1]

n は ITT のうち、ベースライン及び評価時点の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

- : ベースラインから低下, + : ベースラインから上昇

— : 該当なし

(3) 長期投与試験

2306 試験での ITT におけるアリスキレン群及びラミプリル群（治療期の開始用量はアリスキレン 150 mg 又はラミプリル 5 mg とし、降圧目標に達しない場合、アリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg へ増量、アリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg 投与時に降圧目標に達しない場合はさらに HCTZ 12.5 mg, 25 mg を段階的に増量して併用投与）の Week 26 のバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。なお、休薬期のバイオマーカーの結果は 5.2.2 項に示す。

- PRA のベースラインからの変化率は、アリスキレン群で - 63.5%, ラミプリル群で + 143.1% であり、アリスキレン群で PRA は低下した[2306 試験-Table 14.2-5.1]。
- 血漿中アルドステロン濃度は、いずれの投与群もベースラインからの変化はほとんどみられなかった[2306 試験-Table 14.2-5.3]。
- 血漿中レニン濃度の変化率は、アリスキレン群、ラミプリル群でそれぞれ + 223.7%, + 144.5%と、血漿中レニン濃度はいずれもベースラインから上昇した[2306 試験-Table 14.2-5.2]。

2323 試験及び 2323E 試験の ITT におけるアリスキレン群及び HCTZ 群（治療期の開始用量をアリスキレン 150 mg, HCTZ 12.5 mg, プラセボとし、Week 3 にアリスキレン 300 mg, HCTZ 25 mg に強制漸増した。プラセボ群に割り付けられた被験者は、Week 6 よりアリスキレン 300 mg 群又は HCTZ 25 mg 群に再割り付けされた。さらに降圧目標に達しない場合、Week 12 よりアムロジピン 5 mg, Week 18 よりアムロジピン 10 mg を併用投与）の Week 26 評価時及び Week 52 評価時のバイオマーカーの結果は以下のとおりであった（[2323E 試験-Table 14.2-6.2], [2323E 試験-Table 14.2-6.3]）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

- Week 26 評価時の PRA は、アリスキレン群はベースラインから低下し、HCTZ 群は上昇した。Week 52 評価時の PRA は、アリスキレン群、HCTZ 群ともに Week 26 から大きな変化はみられなかった。
- 血漿中アルドステロン濃度は、Week 26 評価時及び Week 52 評価時ともにアリスキレン群ではベースラインからの変動はみられず、HCTZ 群では上昇した。
- 血漿中レニン濃度は、Week 26 評価時及び Week 52 評価時ともに両群でベースラインから上昇した。

2302 試験では、治療期のアリスキレン開始用量は無作為割付けした 150 mg 又は 300 mg の単独投与とし、降圧目標に達しない場合は、アリスキレン 150 mg から 300 mg への増量、又はアリスキレン 300 mg に HCTZ 12.5 mg 又は 25 mg を併用投与した。アリスキレン単独投与群（治療期間中に HCTZ を 1 回も併用していない）とアリスキレン/HCTZ 併用投与群（HCTZ を 1 回以上併用）における最終評価時（Month 11 又は Month 12）のバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

- PRA のベースラインからの変化率は、アリスキレン単独投与群及びアリスキレン/HCTZ 併用投与群でそれぞれ -68.0% 及び -65.4% と、PRA はいずれも低下した[2302 試験-PT-Table 9.6-1a]。
- 血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率は、アリスキレン単独投与群及びアリスキレン/HCTZ 併用投与群でそれぞれ +176% 及び +411% と、血漿中レニン濃度はいずれも上昇した[2302 試験-PT-Table 9.6-2a]。

3.5 臓器保護効果の探索的評価

アリスキレンの腎臓及び心臓に対する臓器保護効果を探索的に検討するために、外国で C2201 試験及び 2313 試験を実施した。

3.5.1 尿中アルブミン/クレアチニン比に対する作用

ロサルタン 100 mg 及びその他の降圧治療を受けている 2 型糖尿病を合併した高血圧患者を対象に実施した[C2201 試験]は、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験である。ロサルタン 100 mg を含む降圧治療に、アリスキレン 150 mg 又はプラセボを併用した。アリスキレンは 12 週後に 150 mg から 300 mg に強制漸増し、アリスキレン群及びプラセボ群とともに計 24 週間投与した。

主要評価項目を、腎保護作用のサロゲートマーカーである尿中アルブミン/クレアチニン比（urinary albumin creatinine ratio, UACR）のベースラインからの対数変換した変化量、副次評価項目を尿中アルブミン排泄率（urinary albumin excretion ratio, UAER）のベースラインからの対数変換した変化量とし、アリスキレン群とプラセボ群を比較した。

(1) UACR のベースラインからの変化

ITT (N=595) における Week 24 評価時の UACR のベースラインからの変化に対する群間比較を Table 3-76 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ベースラインの UACR は、プラセボ群及びアリスキレン群でそれぞれ 88.6 mg/mmol（平均値、以下同様）及び 86.3 mg/mmol と同様であったが、Week 24 評価時はそれぞれ 99.6 mg/mmol 及び 84.5 mg/mmol であり、プラセボ群は 11.0 mg/mmol 増加したのに対し、アリスキレン群は -1.8 mg/mmol と、ベースラインからの変化はみられなかった。Week 24 評価時の UACR のベースラインからの対数変換した変化量（実数値における変化率：Week 24 評価時/ベースラインに相当）に対する群間比（アリスキレン群/プラセボ群）の幾何平均（95%信頼区間）は、0.80（0.703～0.912）と、アリスキレン群の UACR はプラセボ群に比べて 20%低下し、有意な差がみられた（ $p=0.0009$, ANCOVA）。

また、Week 24 評価時の UACR がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は、アリスキレン群で 24.7%、プラセボ群で 12.5%であり、アリスキレン群はプラセボ群に比べて有意に多かった（ $p=0.0002$, ロジスティック回帰）[C2201 試験-Table 14.2-2.1]。

Table 3-76 2 型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の UACR のベースラインからの変化に対する群間比較（C2201 試験, ITT）

投与群	N	n	比：Week 24 評価時/ベースライン 幾何平均 (95% CI)
プラセボ群	297	289	1.02 (0.930～1.126)
Ali 群	298	287	0.82 (0.744～0.902)
比較	比：Ali/プラセボ	(比の 95% CI)	P 値
Ali vs. プラセボ	0.80	(0.703～0.912)	0.0009

Source : [C2201 試験-Table 14.2-1.14]

Week 24 評価時は、Week 24 又は LOCF によって処理した値

N は ITT の被験者数、n はベースライン及び Week 24 評価時の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数
UACR のベースラインからの対数変換した変化量は、投与群と地域を要因、対数変換した UACR のベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析

対数変換した変化量に対する群間比較の結果は、実数値に変換し、幾何平均とその 95%CI で表示

(2) UAER のベースラインからの変化

ITT における Week 24 評価時の UAER のベースラインからの変化に対する群間比較をTable 3-77に示す。

Week 24 評価時の UAER のベースラインに対する対数変換した変化量（実数値における変化率：Week 24 評価時/ベースラインに相当）をアリスキレン群とプラセボ群で比較した結果、群間比（アリスキレン群/プラセボ群）の幾何平均（95%信頼区間）は 0.82（0.703～0.951）と、アリスキレン群の UAER はプラセボ群に比べて 18%低下し、群間に有意な差がみられた（ $p=0.0090$, ANCOVA）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-77 2型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の UAER のベースラインからの変化に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)

投与群	N	n	比 : Week 24 評価時/ベースライン 幾何平均 (95% CI)
プラセボ群	297	265	1.17 (1.026~1.343)
Ali 群	298	260	0.96 (0.838~1.099)
比較	比 : Ali/プラセボ	(比の 95% CI)	P 値
Ali vs. プラセボ	0.82	(0.703~0.951)	0.0090

Source : [C2201 試験-Table 14.2-3.14]

Week 24 評価時は, Week 24 又は LOCF によって処理した値

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 24 評価時の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数
UAER のベースラインからの対数変換した変化量は, 投与群と地域を要因, 対数変換した UAER のベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析

対数変換した変化量に対する群間比較の結果は, 実数値に変換し, 幾何平均とその 95%CI で表示

(3) msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化

ITT における Week 24 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化に対する群間比較をそれぞれ Table 3-78, Table 3-79 に示す。

Week 24 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量 (Week 24 評価時 - ベースライン) に対する投与群間差 (アリスキレン群 - プラセボ群) の LSmean (95%信頼区間) は, それぞれ -1.08 (-2.296~0.140) mmHg 及び -1.96 (-4.092~0.181) mmHg であり, いずれもアリスキレン追加投与による有意な血圧低下はみられなかった (msDBP : p=0.0827, msSBP : p=0.0728, ANCOVA)。

Table 3-78 2型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 24 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=297	n=297	76.7 ± 8.74	77.2 ± 9.20	0.71 (0.525)
Ali 150/300 mg	N=298	n=297	77.6 ± 8.31	76.7 ± 9.39	- 0.37 (0.527)
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150/300 mg (n=297)	vs.	プラセボ (n=297)	- 1.08 (0.620)	(- 2.296～0.140)	p=0.0827

Source : [C2201 試験-PT-Table 14.2-5.14], [C2201 試験-PT-Table 14.2-5.1]

血圧の単位は mmHg

Week 24 評価時は, Week 24 又は LOCF によって処理した値

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 24 評価時の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数
a) 投与群, 地域, ベースライン時の尿蛋白分類を要因とし, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-79 2型糖尿病を合併した高血圧患者における Week 24 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (C2201 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 24 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=297	n=297	134.0 ± 11.54	136.8 ± 14.90	3.02 (0.923)
Ali 150/300 mg	N=298	n=297	134.9 ± 11.51	135.4 ± 14.99	1.06 (0.926)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150/300 mg (n=297)	vs.	プラセボ (n=297)	- 1.96 (1.088)	(- 4.092 ~ 0.181)	p=0.0728

Source : [C2201 試験-PT-Table 14.2-6.14], [C2201 試験-PT-Table 14.2-6.1]

血圧の単位は mmHg

Week 24 評価時は、Week 24 又は LOCF によって処理した値

N は ITT の被験者数、n はベースライン及び Week 24 評価時の両方の測定値を有し、解析対象となった被験者数

a) 投与群、地域、ベースライン時の尿蛋白分類を要因とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

以上より、2 型糖尿病を合併した高血圧患者に対してアリスキレンをロサルタンに追加投与することにより、プラセボと比べて有意な降圧効果がみられない場合でも、アリスキレンはプラセボに比べて UACR 及び UAER を有意に低下させた。

3.5.2 脳性ナトリウム利尿ペプチドに対する作用

外国で高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者を対象に実施した[2313 試験]は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、標準治療にアリスキレン 150 mg 又はプラセボ群を併用し、12 週間投与した。

本試験は安全性の評価を主要目的とし、有効性は、副次目的として検討した。有効性の評価項目は、心保護作用のサロゲートマーカーである血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 濃度及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) 濃度のベースラインからの変化率とし、アリスキレン群とプラセボ群を比較した。

(1) NT-proBNP 及び BNP のベースラインからの変化

ITT における Week 12 評価時の血漿中 NT-proBNP 濃度及び血漿中 BNP 濃度のベースライン (Day 1) からの変化率に対する群間比較を Table 3-80 に示す。

Week 12 評価時の血漿中 NT-proBNP 濃度は、プラセボ群はベースラインより上昇し、アリスキレン群では低下した。Week 12 評価時の血漿中 BNP 濃度は、プラセボ群及びアリスキレン群でいずれもベースラインより低下したが、アリスキレン群の変化率はプラセボ群に比べて大きかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

変化率の幾何平均を群間比較した結果、アリスキレン 150 mg 群の血漿中 NT-proBNP 濃度及び血漿中 BNP 濃度はプラセボに比べていずれも有意に低下した（NT-proBNP : $p=0.0106$, BNP : $p=0.0160$, ANCOVA）。

Table 3-80 高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の NT-proBNP, BNP の血漿中濃度におけるベースラインからの変化率に対する群間比較 (2313 試験, ITT)

	プラセボ N=146		Ali 150 mg N=156		Ali 150 mg vs プラセボ	
	n	比 : E/B 幾何平均 (95% CI)	n	比 : E/B 幾何平均 (95% CI)	比 : Ali/プラセボ (95% CI)	p 値 ^{a)}
血漿中 NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	114	0.96 (0.75~1.24)	120	0.73 (0.57~0.93)	0.75 (0.61~0.94)	0.0106
血漿中 BNP 濃度 (pg/mL)	124	0.85 (0.64~1.12)	131	0.64 (0.48~0.84)	0.75 (0.59~0.95)	0.0160

Source : [2313 試験-Table 14.2-2.2], [2313 試験-Table 14.2-2.21]

n はベースライン及び Week 12 評価時の両方のデータがある被験者数

Ratio: E/B = Week 12 評価時/ベースラインの幾何平均

対数変換した血漿中 NT-proBNP 濃度及び血漿中 BNP 濃度のベースラインからの変化量は、投与群、地域、及び左心室駆出分画率を要因、対数変換したベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析
対数変換した変化量に対する群間比較の結果は、元の尺度に変換し、幾何平均とその 95%CI で表示

(2) msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化

ITT における Week 12 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 3-81, Table 3-82 に示す。

Week 12 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 (Week 12 評価時 - ベースライン) に対する投与群間差 (アリスキレン 150 mg 群 - プラセボ群) の LSmean (95%信頼区間) は、それぞれ -1.99 (-5.210~1.235) mmHg 及び -1.81 (-3.686~0.076) mmHg であり、いずれも群間に有意な差はみられなかった (msSBP : $p=0.2257$, msDBP : $p=0.0599$, ANCOVA)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 3-81 高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2313 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 12 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=146	n=140	127.4 ± 16.13	125.8 ± 17.10	- 1.048 (1.891)
Ali 150 mg	N=156	n=155	130.2 ± 18.31	126.1 ± 18.38	- 3.036 (1.940)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg (n=138)	vs.	プラセボ (n=127)	- 1.99	(- 5.210 ~ 1.235)	p=0.2257

Source : [2313 試験-PT-Table 14.2-2.10], [2313 試験-PT-Table 14.2-2.9]

血圧の単位は mmHg

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 12 評価時の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数

a) 投与群, 地域, 左心室駆出分画率を要因とし, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

Table 3-82 高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者における Week 12 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2313 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 12 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=146	n=140	76.0 ± 8.15	75.8 ± 8.79	0.386 (1.097)
Ali 150 mg	N=156	n=155	78.0 ± 10.43	75.1 ± 10.17	- 1.419 (1.124)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{b)}
Ali 150 mg (n=138)	vs.	プラセボ (n=127)	-1.81	(- 3.686 ~ 0.076)	p=0.0599

Source : [2313 試験-PT-Table 14.2-2.10], [2313 試験-PT-Table 14.2-2.9]

血圧の単位は mmHg

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 12 評価時の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数

a) 投与群, 地域, 左心室駆出分画率を要因とし, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

以上より, 高血圧を既往または合併している症状の安定した心不全患者に対して, アリスキレンを標準治療に追加投与することにより, プラセボと比べて有意な降圧効果がみられない場合でも, アリスキレンはプラセボに比べて血漿中 NT-proBNP 濃度及び血漿中 BNP 濃度を有意に低下させた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書案の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の案は下記の記載とした。

効能又は効果： 高血圧症

用法及び用量： 通常，成人にはアリスキレンとして 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最大投与量は 300 mg までとする。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 用量－血中濃度との関係

日本人健康被験者（N=36）を対象に，アリスキレン 75 mg，150 mg，300 mg，及び 600 mg の単回経口投与試験を行った[1101 試験]。75～300 mg までの用量範囲では，曝露量（AUC_{0-24h}，C_{max}）は用量にほぼ比例して増加したが，600 mg 投与時の曝露量は，用量比を超えて増加した[2.7.2-3.1.2.2 項]。また，外国在住の日本人及び白人の健康被験者（N=38）を対象に，アリスキレン 300 mg，7 日間の反復投与試験を行った[2202 試験]。日本人及び白人ともに投与後 5～7 日で定常状態に達した。曝露量は単回投与時に比べ，約 2 倍の累積が認められた[2.7.2-3.1.2.3 項]。

4.1.2 用量－反応関係

本項では，軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象に実施した国内用量設定試験（1201 試験）及び検証試験（1301 試験）の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量，血圧コントロール率，及び拡張期血圧のレスポonder率と，アリスキレンの用量との関係についてまとめた。

Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果の試験別一覧をTable 4-1に示す。

Table 4-1 Week 8 評価時のアリスキレンの降圧効果（1201 試験, 1301 試験, FAS）

	試験	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	ロサルタン 50 mg
N	1201	115	115	112	113	—
	1301	156	—	302	—	303
msDBP のベースライン からの変化量 (mmHg)	LSmean (SE)	1201 - 3.26 (0.75)	- 7.22 (0.75)	- 7.75 (0.76)	- 10.72 (0.75)	—
	1301	- 3.0 (0.69)	—	- 8.9 (0.49)	—	- 8.7 (0.50)
msSBP のベースライン からの変化量 (mmHg)	LSmean (SE)	1201 - 2.85 (1.17)	- 8.57 (1.17)	- 8.72 (1.18)	- 14.09 (1.18)	—
	1301	- 2.0 (0.99)	—	- 10.4 (0.72)	—	- 10.6 (0.71)
血圧コントロール率 (%)	1201	13.04	23.48	28.57	41.59	—
	1301	13.46	—	39.40	—	35.31
拡張期血圧の レスポonder率 (%)	1201	27.83	47.83	48.21	63.72	—
	1301	30.13	—	52.65	—	57.10

Source : [1201 試験-PT-Table 9.1-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-8], [1201 試験-PT-Table 9.2-5], [1301 試験-Table 14.2-1.2], [1301 試験-Table 14.2-2.2], [1301 試験-Table 14.2-3.2], [1301 試験-Table 14.2-3.1]

—：該当なし

(1) アリスキレン 8 週間投与時の msDBP 及び msSBP の変化量と用量との関係

国内用量設定試験（1201 試験）の検討用量は、先行して実施した外国試験の結果を踏まえて設定した。すなわち、外国で実施した 0028 試験（37.5～300 mg）でアリスキレン 37.5 mg に明確な降圧効果が認められなかったこと、2201 試験（150～600 mg）でアリスキレン 600 mg の降圧効果が 300 mg と同様であり、300 mg 以上の降圧効果の増強が明らかではなかったこと、日本人及び白人の健康被験者を対象とした比較試験[2202 試験]で、日本人と白人の薬物動態及び薬力学的効果が類似していたこと[2.7.2-2.2.1.2.1 項]が確認された。以上のことから、日本人本態性高血圧患者の有効用量は、外国試験成績と同様に 75～300 mg の範囲内にあると仮定し、1201 試験の検討用量を 75 mg, 150 mg, 300 mg と設定し、軽症から中等症の本態性高血圧患者（N=455）を対象に、1 日 1 回食前 30 分、8 週間投与した。

1201 試験の Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量の LSmean (SE) は、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群でそれぞれ -7.22 (0.75) mmHg, -7.75 (0.76) mmHg, -10.72 (0.75) mmHg であり、アリスキレン群の変化量はいずれもプラセボ群に比べて有意に大きく、アリスキレンはプラセボに比べて優れた降圧効果を示した（Table 3-20）。また、msDBP の変化量と用量との関係を、アリスキレンの用量を指標とした対比をとることにより検討した結果、msDBP のベースラインからの変化量は、直線的、又は 75 mg 及び 150 mg で同程度、300 mg で最大となる用量反応パターンが最も当てはまりがよいことが示された（Figure 3-1）。血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率も、アリスキレンの用量の増加に伴い増加し、いずれもプラセボ群に対して有意に高かった（Table 3-22, Table 3-23）。

msDBP 及び msSBP は、治療期間を通してアリスキレン 300 mg 群, 150 mg 群, 75 mg 群の順に低値で推移した。アリスキレン 75 mg 群の Week 2 の msSBP は Week 8 評価時の約 65%までしか達しなかったが、アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群の Week 2 の msDBP 及び msSBP の変化量は、いずれも Week 8 評価時の約 80%～90%に達した。また、いずれの投与群も Week 4～6 で Week 8 評価時と同程度まで低下し、その後 Week 8 まで一定に推移した。血圧の推移パターンは、アリスキレン 75 mg 群は治療期間を通してプラセボ群より低値で推移したものの、安定した推移は認められなかったが、150 mg 群と 300 mg 群では類似し、治療期間を通して安定した推移が認められた（Figure 3-2, Figure 3-3）。

なお、外国用量設定試験（0028 試験）では、Week 4 の昼間の MASBP は、アリスキレン 37.5 mg 群はベースラインからの変化はみられなかったが、75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群ではいずれもベースラインから低下した。アリスキレン 37.5 mg 群との群間比較では、150 mg 群及び 300 mg 群との比較ではそれぞれ有意な差がみられたが、75 mg 群との群間には有意な差がみられなかった（Table 3-24）。また、外国のプラセボ対照試験（2201, 2308, 2328, 2203, 2204, 2327 試験）において、Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、ア

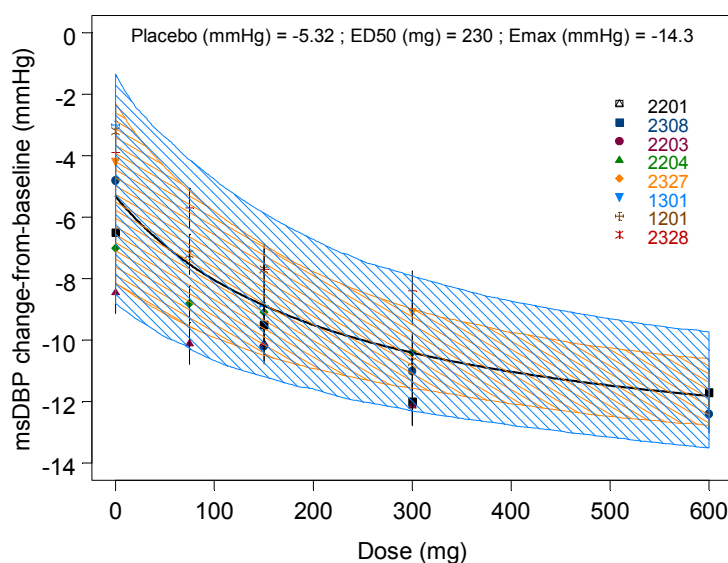
2.7.3 臨床的有効性の概要

リスキレン 150 mg 群（2203 試験を除く）及び 300 mg 群はプラセボ群に比べて有意に大きかったが、アリスキレン 75 mg 群（2328, 2203, 2204 試験）の変化量は、いずれの試験もプラセボ群に比べて大きかったものの、群間に有意な差はみられなかった（Table 3-25, Table 3-26, Table 3-31, Table 3-32, Table 3-36～Table 3-39）。

国内外で実施したプラセボ対照試験 8 試験（1201, 1301, 2201, 2308, 2328, 2203, 2204, 2327 試験）の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を、最大効果（maximum effect, E_{max} ）モデルを用いてメタアナリシスし、msDBP 及び msSBP の変化量と用量との関係を検討した。msDBP のベースラインからの変化量に対する用量反応曲線を Figure 4-1 に、プラセボ及びアリスキレン 75～600 mg 投与時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を Table 4-2 に示す。なお、メタアナリシスの詳細な解析手法及び結果は[5.3.5.3-5]に示す。

アリスキレン 75～600 mg の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、用量の増加に伴い増加し、用量反応性が認められた。降圧効果に対して、75 mg 群とプラセボ群に臨床的に有意な差はみられず、降圧効果に対するプラセボ群との投与群間差はアリスキレン 150 mg 以上の用量で臨床的に有意な差がみられた。

Figure 4-1 msDBP のベースラインからの変化量に対する用量反応曲線（国内外プラセボ対照試験 8 試験, メタアナリシス）



Source : [5.3.5.3-5-Figure 5-1]

アリスキレンの用量に対し、msDBP のベースラインからの変化量を反応 (response) とし、 E_{max} モデルを用いて用量反応曲線を当てはめた。網掛け部分は用量反応曲線の 90% 信頼区間 (CI) で、斜線部分は 90% 予測区間 (PI) である。モデルの当てはまりについて、事後的に予測性を確認したところ、90% 予測区間は臨床試験での msDBP データの平均をほぼ 90% 包含していた。各点と縦棒は、それぞれ 8 つのプラセボ対照試験での msDBP の平均反応（ベースラインからの変化量）とその標準誤差である。推定されたモデルパラメータとメタアナリシスに用いた個々の試験名は図の凡例に記載した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 4-2 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量と変化量に対するプラセボとの差（国内外プラセボ対照試験 8 試験, メタアナリシス）

	用量 (mg)	Model-estimated mean response at endpoint (mmHg)	Placebo-corrected response (mmHg)	90% CI on model- estimated mean response	90% PI on model- estimated mean response
msDBP	プラセボ	- 5.3	—	[- 4.3, - 6.4]	[- 2.0, - 8.3]
	75	- 7.5	- 2.2	[- 6.7, - 8.3]	[- 4.9, - 9.9]
	150	- 8.9	- 3.6	[- 8.1, - 9.5]	[- 6.6, - 10.9]
	300	- 10.4	- 5.1	[- 9.7, - 10.9]	[- 8.5, - 12.1]
	600	- 11.8	- 6.5	[- 10.8, - 12.4]	[- 10.1, - 13.4]
msSBP	プラセボ	- 4.9	—	[- 3.7, - 6.1]	[- 1.0, - 8.4]
	75	- 8.7	- 3.8	[- 7.7, - 9.6]	[- 5.6, - 11.7]
	150	- 11.0	- 6.1	[- 10.0, - 11.6]	[- 8.0, - 13.5]
	300	- 13.5	- 8.6	[- 12.5, - 14.1]	[- 10.7, - 15.9]
	600	- 15.8	- 10.9	[- 14.1, - 16.7]	[- 13.1, - 18.2]

Source : [5.3.5.3-5-Table 5-2], [5.3.5.3-5-Table 5-3]

endpoint : Week 8 評価時

Response : メタアナリシスで用いたモデルに基づき算出したベースラインからの変化量

CI : 90%信頼区間

PI : 90%予測区間

— : 該当なし

(2) 8 週間投与時のアリスキレン 150 mg の有効性

国内用量設定試験（1201 試験）の結果に基づき，国内検証試験（1301 試験）ではアリスキレンの検討用量を 150 mg と設定し，msDBP 及び msSBP に対する降圧効果について，プラセボに対する優越性及びロサルタン 50 mg に対する非劣性を検証した。

msDBP のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間比較の結果，投与群間差（アリスキレン 150 mg 群 - プラセボ群）の LSmean（95%信頼区間）は -5.91（-7.55～-4.27）mmHg であり，アリスキレン 150 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きく（ $p < 0.0001$, ANCOVA），アリスキレン 150 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また，ロサルタン 50 mg 群との投与群間差（アリスキレン 150 mg 群 - ロサルタン 50 mg 群）の LSmean（95%信頼区間）は -0.16（-1.51～1.20）mmHg であり，95%信頼区間の上限が非劣性限界（2.25 mmHg）を超えなかったことから，アリスキレン 150 mg 群のロサルタン 50 mg 群に対する非劣性が検証された（Table 3-27）。msSBP の変化量に対する結果は，msDBP と同様であった（Table 3-28）。また，アリスキレン 150 mg 群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率は，プラセボ群に対して有意に高く，ロサルタン 50 mg 群と同程度であった（Table 3-29, Table 3-30）。

以上より，アリスキレン 150 mg の降圧効果は，ロサルタンの中心用量である 50 mg と同等であることが示された。

2.7.3 臨床的有効性の概要

4.1.3 用法に関する検討

(1) アリスキレン 1 日 1 回投与における msDBP 及び msSBP に対する降圧効果

国内検証試験（1301 試験）において、アリスキレン 150 mg を 1 日 1 回投与したときの、トラフ時（投与直前値）の msDBP 及び msSBP に対する降圧効果を検討した結果、アリスキレン 150 mg 群の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、1 日 1 回投与したロサルタン 50 mg に対して非劣性であることが検証された（Table 3-27, Table 3-28）。

以上より、アリスキレン 150 mg の 1 日 1 回投与は、ロサルタン 50 mg の 1 日 1 回投与と同程度の降圧効果が確認された。

(2) 24 時間 ABPM による MADBP と MASBP の推移

外国検証試験（2308 試験）で一部の被験者を対象に 24 時間 ABPM を実施した。アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、600 mg 群の Week 8 評価時の MADBP 及び MASBP は、いずれもベースラインから低下した。また、24 時間にわたってプラセボ群に比べ低値で推移し、安定した降圧効果を示した（Figure 3-6, Figure 3-7, Figure 6-3, Figure 6-4）。MADBP の T/P 比はアリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、及び 600 mg 群でそれぞれ 0.64, 0.98, 及び 0.86 で、アリスキレンは 1 日 1 回の投与で 24 時間安定した降圧効果を示すと考えられた。夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の 24 時間 MADBP 及び 24 時間 MASBP に対する降圧効果は、dipper と non-dipper で大きな差はみられなかった（3.2.2.1 項-(2)）。

(3) 食事の時期と降圧効果との関係

アリスキレンの薬物動態は、食事の影響を受け、アリスキレン 150 mg を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時投与に比べ、初回投与（Day 1）では、それぞれ 69% 及び 84%、反復投与（Day 7）ではそれぞれ 55% 及び 75% 減少した。また、薬力学的効果（PRA）に対しても食事の影響が認められ、アリスキレン単回投与時の PRA に対する最大阻害効果 E_{max} （中央値）は、食後投与で 52%、空腹時投与で 90% であり、反復投与時の E_{max} は食後投与で 61%、空腹時投与で 77% と、 E_{max} は空腹時投与に比べて食後投与の方が小さかった[2.7.2-3.7.3 項]。また、反復投与したときの薬力学的効果に対する食事の影響は、単回投与に比べて小さかった。

これを踏まえ、アリスキレンの降圧効果に対する食事の影響を確認するため、同様の試験デザインで、食事の時期に関する規定が異なる国内用量設定試験（1201 試験）と国内検証試験（1301 試験）のアリスキレン 150 mg 群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を比較した。結果を Table 4-3 に示す。

アリスキレン 150 mg 群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、1201 試験（食前 30 分投与）と 1301 試験（食事の規定なし）で大きな差はみられなかった。このことから、食事の時期による曝露量の変動は、降圧効果に対してほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 4-3 食前 30 分又は食事の規定を設けずにアリスキレン 150 mg を投与したときの降圧効果の比較（1201 試験, 1301 試験, FAS）

			1201 試験 (食前 30 分投与)		1301 試験 (食事の規定なし)	
			プラセボ N=115	Ali 150 mg N=112	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302
msDBP	ベースライン	mean ± SD	99.4 ± 3.9	99.5 ± 4.0	98.7 ± 3.83	98.9 ± 3.73
	Week 8 評価時	mean ± SD	96.3 ± 9.4	91.8 ± 10.7	95.7 ± 9.27	89.9 ± 10.37
	ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 3.2 ± 7.8	- 7.7 ± 8.8	- 3.0 ± 8.18	- 8.9 ± 9.43
msSBP	ベースライン	mean ± SD	155.4 ± 10.7	155.6 ± 11.1	150.6 ± 11.98	152.2 ± 11.55
	Week 8 評価時	mean ± SD	152.6 ± 14.7	146.8 ± 16.5	149.1 ± 14.25	142.0 ± 16.41
	ベースラインからの変化量	mean ± SD	- 2.8 ± 12.6	- 8.8 ± 12.4	- 1.4 ± 11.56	- 10.2 ± 13.10

Source : [1201 試験-PT-Table 9.1-4], [1201 試験-PT-Table 9.2-4], [1301 試験-Table 14.2-1.5], [1301 試験-Table 14.2-2.3]

4.1.4 長期投与時の降圧効果

国内長期投与試験（1202 試験）は、先行して実施した国内用量設定試験（1201 試験）を終了した本態性高血圧患者を対象に実施した。用量調節期（8 週間）及び用量固定/併用治療期（44 週間）の 2 期から構成され、用法は 1 日 1 回、開始用量はアリスキレン 75 mg とし、msDBP が 90 mmHg を超える場合は、Week 6 までアリスキレンを 150 mg、300 mg へ段階的に増量した。用量固定/併用治療期の Week 8 以降は、アリスキレンの用量は Week 6 の投与量を維持し、msDBP が 90 mmHg を 2 回連続で超える場合は、サイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬、又はその両方との併用及びこれら併用薬の増量を可とした。

全投与被験者 344 名のうち、175 名はアリスキレン単独投与で試験を終了し、50 名はサイアザイド系利尿薬を併用投与、78 名は Ca 拮抗薬併用投与、41 名は両方を併用投与した（Table 3-4）。

Week 52 評価時の msDBP 及び msSBP の 1201 試験の Week 0 をベースラインとしたときの変化量は、それぞれ -12.8 ± 8.25 mmHg（平均値 ± 標準偏差、以下同様）及び -17.6 ± 14.42 mmHg であった。また、全投与被験者の msDBP の平均値は Week 12 以降に 90 mmHg 未満、msSBP は Week 16 以降に 140 mmHg 未満にそれぞれ低下した。Week 52 評価時の拡張期血圧のレスポンス率は 73.3%であった（3.2.3.1 項）。

以上より、アリスキレンは、75～300 mg の用量範囲において、1 日 1 回の単独投与、あるいはサイアザイド系利尿薬又は Ca 拮抗薬との併用投与により、長期にわたって安定した降圧効果を示した。

4.1.5 血中濃度及びバイオマーカーと降圧効果との関係

軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした国内臨床薬理試験[1104 試験]及び国内検証試験（1301 試験）で、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度、バイオマーカー、及び降圧効果を検討

2.7.3 臨床的有効性の概要

した。1104 試験 (N=33) は、アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を食事開始後 30 分に 1 日 1 回、4 週間投与した反復投与試験である。1104 試験の詳細な結果は、[2.7.2-2.2.2.1.1 項]に示す。

1104 試験でアリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 4 週間反復投与後のトラフ時の血漿中アリスキレン濃度は、それぞれ 6.98 ± 4.76 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び 18.9 ± 10.5 ng/mL であった。また、1301 試験でアリスキレン 150 mg を 4 週間及び 8 週間投与後の血漿中アリスキレン濃度は、それぞれ 8.35 ± 10.4 ng/mL, 8.71 ± 10.7 ng/mL であった。いずれも健康被験者を対象とした単回投与試験の PRA の IC₅₀ 値 (4.82 ± 2.10 ng/mL, 約 7.9 nM), 並びに *in vitro* 試験におけるヒトレニンに対する IC₅₀ 値 (0.6 nM) よりも高かった。[2.7.2-3.7.2 項]。このことから、アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 4 週間以上投与したとき、投与 24 時間後も持続的にレニン活性を阻害し、RAS の抑制による降圧効果が期待できると考えられた。

1104 試験ではアリスキレン 150 mg 及び 300 mg 投与により、PRA、血漿中アンジオテンシン I (angiotensin I, Ang I) 濃度、及び血漿中アルドステロン濃度は、いずれもベースラインより低い値を示し、血漿中アンジオテンシン II (angiotensin II, Ang II) 濃度はベースラインから低下する傾向を示した。また、血漿中レニン濃度はベースラインより増加した。血圧は、被験者間変動が大きかったものの、ベースラインより低下した[2.7.2-2.2.2.1.1 項-(2)]。1301 試験では、通常法で測定した Week 8 評価時の PRA はベースラインからほとんど変動がみられなかったものの、hsPRA で測定した場合は、ベースラインから低下した。血漿中アルドステロン濃度はベースラインから低下し、血漿中レニン濃度は上昇した (3.4 項-(1))。Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP に対しては、アリスキレン 150 mg はプラセボに比べて優れた降圧効果を示し [投与群間差の LSmean (95%信頼区間) : msDBP は -5.91 ($-7.55 \sim -4.27$) mmHg, msSBP は -8.38 ($-10.76 \sim -6.01$) mmHg], ロサルタン 50 mg に対しては非劣性 [msDBP は -0.16 ($-1.51 \sim 1.20$) mmHg, msSBP は 0.14 ($-1.82 \sim 2.10$) mmHg] が示された (3.2.2.1 項-(1))。

以上より、アリスキレン 150 mg 及び 300 mg を 4 週間以上投与したとき、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度は単回投与試験の PRA の IC₅₀ 値、並びに *in vitro* 試験におけるヒトレニンに対する IC₅₀ 値を上回り、RAS のバイオマーカーは、薬理特性に基づいた変動がみられた。同時に、アリスキレン投与による降圧効果がみられ、アリスキレン 150 mg を 8 週間投与したときの降圧効果は、プラセボに対して有意に優れ、ロサルタン 50 mg と同等であった。

4.1.6 特別な患者集団及び部分集団での用法及び用量の検討

(1) 腎機能障害を伴う高血圧患者における曝露量と降圧効果の検討

腎機能障害を伴う高血圧患者に対する薬物動態は、[2209 試験]及び 1303 試験で検討した。2209 試験で、軽症から重症の腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復投与したとき、AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} の幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康被験者) は、それぞれ 1.21~2.05 及び 0.83~2.25 と、腎機能障害患者の曝露量は健康被験者と比べて高い値を示す傾向がみられた。また、腎機能の低下に伴いアリスキレンの見かけの経口クリアランス及び腎クリア

2.7.3 臨床的有効性の概要

ランスは低下したが、 AUC_{0-12h} 及び C_{max}^{ss} とクレアチニンクリアランスとの関連はみられなかった。一方、1303 試験では、腎機能障害を伴う高血圧患者にアリスキレン 75~300 mg を 8 週間投与したとき、クレアチニンクリアランスとトラフ時の血漿中アリスキレン濃度との関係から、クレアチニンクリアランス値の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた[2.7.2-3.8.1.2 項]。

1303 試験で、アリスキレンの開始用量を 75 mg とし、降圧効果に達しない場合はアリスキレンを 150 mg, 300 mg へ増量した。計 8 週間投与したときの Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP は、それぞれ 87.7 ± 9.88 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び 149.4 ± 17.90 mmHg であり、ベースラインからの変化量は -11.6 ± 9.73 mmHg 及び -13.9 ± 16.57 mmHg であった (3.3.1.1 項)。また、体位変換による血圧変化の基準 (臥位から立位への体位変換により SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下) に該当した被験者は 40 名中 4 名に報告されたが、いずれも臨床症状を伴わなかったため、有害事象として報告されなかった。その他、治療期に血圧低下に関連する有害事象 (「起立性低血圧」, 「血圧低下」, 「低血圧」) の報告もなかった[2.7.4-5.1.2.1 項]。

以上より、腎機能障害患者の曝露量は健康被験者と比べて高い値を示す傾向がみられたものの、曝露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。腎機能障害を伴う高血圧患者において、アリスキレン 75~300 mg の 1 日 1 回投与により、曝露量が増加した場合でも過度な血圧低下はみられず、腎機能が正常な本態性高血圧患者と同様の降圧効果が得られた。

(2) 重症高血圧患者における降圧効果の検討

重症高血圧患者を対象としたアリスキレンの薬物動態に関する検討は行われていないが、降圧効果を 1304 試験で検討した。開始用量はアリスキレン 150 mg とし、降圧目標に達しない場合、安全性も考慮してアリスキレンを 300 mg へ増量した。観察期 4 週間前から治験終了時まで薬剤、用法・用量を変更しない条件で、ARB 及び ACE 阻害薬以外の降圧薬の併用を可能とした。

Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP は、それぞれ 98.7 ± 11.00 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 及び 151.1 ± 17.73 mmHg であり、ベースラインからの変化量は -12.9 ± 10.43 mmHg 及び -20.6 ± 11.97 mmHg であった (3.3.1.2.1 項)。また、安全性では、体位変換による血圧変化の基準 (臥位から立位への体位変換により SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下) に該当した被験者は 39 名中 2 名に報告されたが、いずれも臨床症状を伴わなかったため、有害事象として報告されなかった。そのほか、治療期に血圧低下に関連する有害事象 (「起立性低血圧」, 「血圧低下」, 「低血圧」) の報告もなかった[2.7.4-5.1.2.2 項]。

以上より、重症高血圧患者においても、アリスキレン 150~300 mg の 1 日 1 回投与により、軽症から中等症の本態性高血圧患者と同様の降圧効果が得られた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

(3) 高齢者の本態性高血圧患者における曝露量と降圧効果の検討

外国人健康被験者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する年齢の影響を検討した[2217 試験]。アリスキレン 300 mg を単回投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に対する高齢被験者（65～74 歳）と非高齢者（18～45 歳）の比はそれぞれ 1.6 及び 1.2（算術平均値，以下同様），75 歳以上の後期高齢者と非高齢者の比はそれぞれ 1.6 及び 1.4 であった。65～74 歳の群と 75 歳以上の群間に差は認められなかった[2.7.2-3.8.3 項]。

高齢者の本態性高血圧患者を対象とした国際共同試験（2324 試験）で，アリスキレン 75～300 mg，及びリシノプリル 10 mg を 8 週間投与したとき，Week 8 評価時の 24 時間 MASBP 及び 24 時間 MADBP はいずれもベースラインから低下した。MASBP における T/P 比は，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群，リシノプリル 10 mg 群でそれぞれ，0.77，0.64，0.79，0.87 であった。Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量は用量の増加に伴い低下した（3.3.1.3 項）。安全性では，体位変換による血圧変化の基準（坐位から立位への体位変換により SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下）に該当した被験者の割合は，ベースラインでは，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群，リシノプリル 10 mg 群でそれぞれ 0.0%（0/91），9.5%（8/84），1.1%（1/94），5.8%（5/86），最終評価時ではそれぞれ 5.5%（5/91），2.4%（2/84），5.3%（5/94），2.4%（2/85）であった。その他，治療期に血圧低下に関連する有害事象（「起立性低血圧」，「血圧低下」，「低血圧」）の報告はなかった[2.7.4-5.1.2.3 項]。また，2324 試験には収縮期高血圧に該当する被験者が 354 名中 170 名含まれたため，軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした 1201 試験と降圧効果を比較することは限定的であるが，2324 試験の血圧コントロール率はアリスキレン 75～300 mg 群で 24.18%～36.17%（3.3.1.3 項-(3)），1201 試験では同じ用量範囲で 23.48%～41.59%（Table 3-22）であり，両試験で同様の結果であった。

以上より，高齢者の曝露量は非高齢者に比べ高くなる傾向がみられたものの，高齢者にアリスキレン 1 日 1 回投与で，過度な血圧低下はみられず，高齢者に対しても非高齢者と同様の降圧効果が得られた。

(4) 部分集団における降圧効果

性別，年齢，人種，糖尿病の有無，腎機能（ $eGFR$ 60 mL/min/1.73 m² 未満， $eGFR$ 60 mL/min/1.73 m² 以上）について，国内外のプラセボ対照試験を対象に併合解析を行った。国内試験及び外国試験別に，部分集団におけるアリスキレンの降圧効果を検討した（3.3.2 項）。

性別では，薬物動態については，外国人健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復投与したとき，男性の AUC 及び C_{max} は女性に比べてそれぞれ 24%及び 30%低い傾向がみられた（算術平均）。また， AUC 及び C_{max} の個体間変動は，男性でそれぞれ 46%及び 57%，女性でそれぞれ 48%及び 59%であった。平均体重は男性が 78.5 kg，女性が 66.0 kg で，曝露量の違いには体重差も考えられた[2.7.2-3.8.2 項]。Week 8 評価時のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP のベースラ

2.7.3 臨床的有効性の概要

インからの変化量は、女性は男性に比べて大きかったが（msSBP の国内試験のアリスキレン 75 mg 群を除く）、変化量のアリスキレン群とプラセボ群の投与群間差に対して、男性と女性で大きな差はみられなかった。また、性別によらず、用量の増加に伴い変化量は増加した。

年齢別では、薬物動態については、高齢者の AUC 及び $C_{\max}$ は非高齢者に比べて高かった [2.7.2-3.8.3 項]。血圧については、国内試験及び外国試験ともに高齢者（65 歳以上）の被験者数は非高齢者（65 歳未満）に比べて少なく、比較は限定されるが、高齢者のベースラインの msDBP は非高齢者に比べてわずかに低く、msSBP は高い傾向がみられた。Week 8 評価時のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、年齢別で大きな差はみられず、いずれも用量の増加に伴い増加した。

人種別では、薬物動態については、人種間で AUC 及び $C_{\max}$ に大きな差は認められなかった [2.7.2-3.8.5 項]。血圧については、ベースラインの msDBP 及び msSBP は、人種間で大きな差はみられなかったが、Week 8 評価時のアリスキレン群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、黒人が白人及びアジア人に比べて小さく、変化量の投与群間差（アリスキレン群－プラセボ群）でも同様の傾向がみられた。

糖尿病の有無別では、薬物動態については、2 型糖尿病患者と健康被験者で AUC 及び $C_{\max}$ に大きな差はみられなかった [2.7.2-3.8.1.4 項]。血圧については、糖尿病ありの被験者数が少なかったため、糖尿病なしの被験者との比較は限定されるが、ベースラインの msDBP は糖尿病の有無によらず同様であり、msSBP は糖尿病なしの被験者は糖尿病ありの被験者に比べて低かった。アリスキレン群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に、糖尿病の有無で大きな差はみられなかった。また、msDBP 及び msSBP の変化量は、糖尿病の有無によらずいずれも用量の増加に伴い増加した。

腎機能別では、薬物動態については、曝露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった [2.7.2-3.8.1.2 項]。血圧については、国内試験の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者数が合計 4 名と少なく、投与群間の比較はできなかったが、アリスキレン 150 mg 群の 2 名の Week 8 評価時の msDBP 及び msSBP に、過度な血圧低下はみられなかった。外国試験でも eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者数が少なく、群間比較は限定されるが、ベースラインの msDBP は腎機能によらず同様であったが、msSBP は 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の方が高かった。アリスキレン群の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、腎機能別で大きな差はみられなかった。また、msDBP 及び msSBP の変化量は、腎機能によらずいずれも用量の増加に伴い増加した。

4.2 用法・用量に関するまとめ

国内で実施した臨床試験 5 試験及び国際共同試験 1 試験の結果を、外国試験の結果と併せて包括的に検討した結果、高血圧患者に対する本剤の用法・用量について以下の結論を得た。

2.7.3 臨床的有効性の概要

- 軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした国内用量設定試験において、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg は、プラセボに比べて優れた降圧効果を示した。アリスキレンは 75 mg, 150 mg, 300 mg の範囲内で直線的又は 75 mg 及び 150 mg で同程度、300 mg で最大となる用量反応パターンが最も当てはまりがよいことが示された。また、Week 2 の msDBP のベースラインからの変化量は、Week 8 評価時の約 80%~90%に達し、Week 4~6 で Week 8 評価時と同程度まで低下した。アリスキレン 75 mg 群はプラセボ群より治療期間を通して低値で推移したものの、安定した推移は認められなかったが、150 mg 群と 300 mg 群の血圧の推移パターンは、治療期間を通して安定していた。
- 外国プラセボ対照試験の結果、アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg の msDBP 及び msSBP に対する降圧効果は、いずれもプラセボ群に比べて優れていたが、アリスキレン 75 mg とプラセボとの群間比較において有意な差はみられなかった。また、アリスキレン 600 mg の降圧効果は 300 mg と同程度であり、効果の増強はみられなかった。
- 国内検証試験の結果、アリスキレン 150 mg の降圧効果は、ロサルタン 50 mg に対して非劣性であることが確認された。
- 国内用量設定試験において、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率は、いずれもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれも用量の増加に伴い上昇した。国内検証試験のアリスキレン 150 mg 群の血圧コントロール率及び拡張期血圧のレスポンス率は、プラセボ群に比べて有意に高く、ロサルタン 50 mg 群に対して同程度であった。
- アリスキレンは、75~300 mg の用量範囲において、単独投与、あるいはサイアザイド系利尿薬又は Ca 拮抗薬との併用投与により、52 週間の長期にわたって安定した降圧効果を示した。
- 腎機能障害の患者に対して、アリスキレン 75~300 mg を投与したとき、過度な血圧低下はみられず、腎機能が正常な本態性高血圧患者と同様の降圧効果が得られた。
- 重症高血圧患者に対して、アリスキレン 150 mg, 300 mg を投与したとき、過度な血圧低下はみられず、軽症から中等症の本態性高血圧患者と同様の降圧効果が得られた。
- 高齢者の本態性高血圧患者に対して、アリスキレンを投与したとき、過度な血圧低下はみられず、高齢者に対しても非高齢者と同様の降圧効果が得られた。
- 性別、年齢、人種、糖尿病の有無、腎機能で部分集団に分けてアリスキレンの降圧効果を検討した結果、いずれの部分集団でも一貫した降圧効果が得られた。
- アリスキレン 1 日 1 回の投与で、ロサルタン 1 日 1 回投与と同等の降圧効果を示した。
- アリスキレン 150 mg, 300 mg を 1 日 1 回投与したとき、24 時間 ABPM で測定したときの血圧推移は 24 時間にわたって安定しており、T/P 比はいずれも 0.5 を上回った。

以上より、アリスキレンは 150 mg 以上で安定した降圧効果を発揮し、300 mg でその効果は最大化すると考えられた。アリスキレンは 1 日 1 回投与が妥当であると考えられた。

5 効果の持続, 耐薬性

5.1 効果の持続

アリスキレンの長期投与時の降圧効果及び休薬後 24 時間の降圧効果の持続についてまとめた。

5.1.1 長期投与時の降圧効果の持続

国内の長期投与試験（1202 試験）は非盲検の非対照試験として、52 週間投与時の降圧効果を検討した。

外国では 26 週間（2306 試験）及び 12 ヶ月間（2302 試験）投与時の降圧効果、及び休薬による降圧効果への影響を検討した。

（1）52 週間投与における降圧効果

1202 試験の SAF における曝露状況を Table 5-1 に、FAS における Week 52 までの msDBP 及び msSBP の経時的推移をそれぞれ Figure 5-1, Figure 5-2 に示す。

1202 試験は 8 週間の用量調節期と 44 週間の用量固定/併用治療期の 2 期で構成され、用量調節期はアリスキレン 75 mg より開始し、msDBP が 90 mmHg を超えた場合は Week 6 まで 150 mg, 300 mg へ段階的に増量した。Week 8 より開始する用量固定/併用治療期は、用量調節期の Week 6 の用量を維持し、来院時に 2 回連続して msDBP が 90 mmHg を超える場合はサイアザイド系利尿薬, Ca 拮抗薬, 又はその両方との併用及びこれら併用薬の増量を可とした。

全投与被験者 344 名の曝露期間の中央値は 364.0 日で、アリスキレンを 180 日間を超えて投与した被験者は 316 名、360 日間を超えて投与した被験者は 250 名であった。また、344 名のうち約半数の 175 名が、アリスキレン単独投与により試験を終了した。サイアザイド系利尿薬を併用投与した被験者は 50 名、Ca 拮抗薬を併用投与した被験者は 78 名、両方を併用投与した被験者は 41 名であった。また、治療効果不十分により試験を中止した被験者は 2 名で、いずれもアリスキレンとサイアザイド系利尿薬及び Ca 拮抗薬を併用投与した被験者であった（Table 3-4）。

全投与被験者の msDBP の平均値は Week 12 以降に 90 mmHg 未満、msSBP の平均値は Week 16 以降に 140 mmHg 未満にそれぞれ低下し、Week 24 から Week 52 まで msDBP 及び msSBP は一定して推移した。Week 52 評価時の拡張期血圧のレスポンス率は 73.3%（Table 3-49）であり、アリスキレンは、75～300 mg の用量範囲において、単独投与、あるいはサイアザイド系利尿薬又は Ca 拮抗薬との併用投与により、長期にわたって降圧効果の持続が認められた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

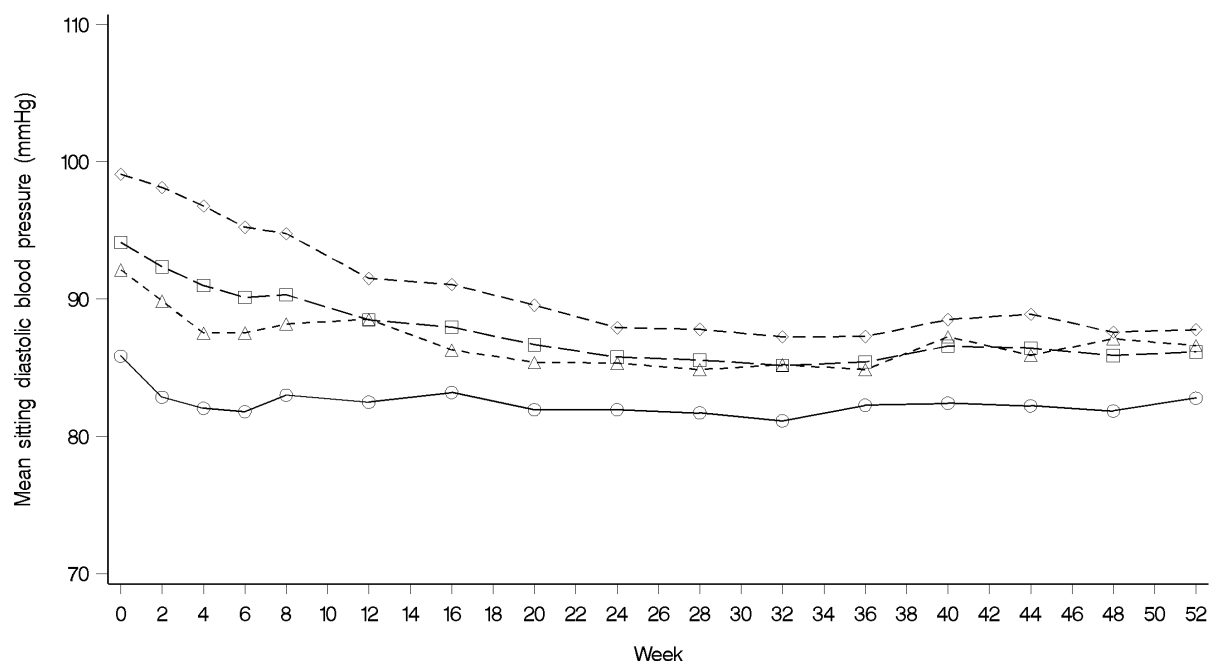
Table 5-1 曝露状況 (1202 試験, SAF)

	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/DIU/CCB	全投与 被験者
	N=344	N=249	N=184	N=344	N=79	N=92	N=41	N=344
投与期間 (日)								
mean ± SD	100.6 ± 144.51	73.4 ± 115.86	132.2 ± 123.67	224.4 ± 136.45	153.9 ± 94.25	216.7 ± 88.27	146.9 ± 74.33	335.2 ± 82.02
median	15.0	14.0	70.0	251.5	140.0	247.0	141.0	364.0
min~max	(9~371)	(8~357)	(7~346)	(9~371)	(15~315)	(6~314)	(21~254)	(9~372)
投与期間(日) -n (%)								
≥ 1	344 (100)	249 (100)	184 (100)	344 (100)	79 (100)	92 (100)	41 (100)	344 (100)
> 14	179 (52.0)	121 (48.6)	182 (98.9)	342 (99.4)	79 (100)	90 (97.8)	41 (100)	342 (99.4)
> 28	113 (32.8)	68 (27.3)	126 (68.5)	341 (99.1)	76 (96.2)	88 (95.7)	38 (92.7)	341 (99.1)
> 42	95 (27.6)	61 (24.5)	106 (57.6)	339 (98.5)	75 (94.9)	88 (95.7)	37 (90.2)	339 (98.5)
> 56	92 (26.7)	59 (23.7)	94 (51.1)	280 (81.4)	62 (78.5)	83 (90.2)	36 (87.8)	336 (97.7)
> 180	82 (23.8)	42 (16.9)	58 (31.5)	187 (54.4)	32 (40.5)	65 (70.7)	14 (34.1)	316 (91.9)
> 330	76 (22.1)	25 (10.0)	21 (11.4)	153 (44.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	301 (87.5)
> 360	61 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	127 (36.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (72.7)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-1]

治験薬投与期間は、用量調節方法を考慮して実際に投与されたアリスギレンの用量別、治療法別に集計
各投与群の N は、それぞれに該当した合計の被験者数

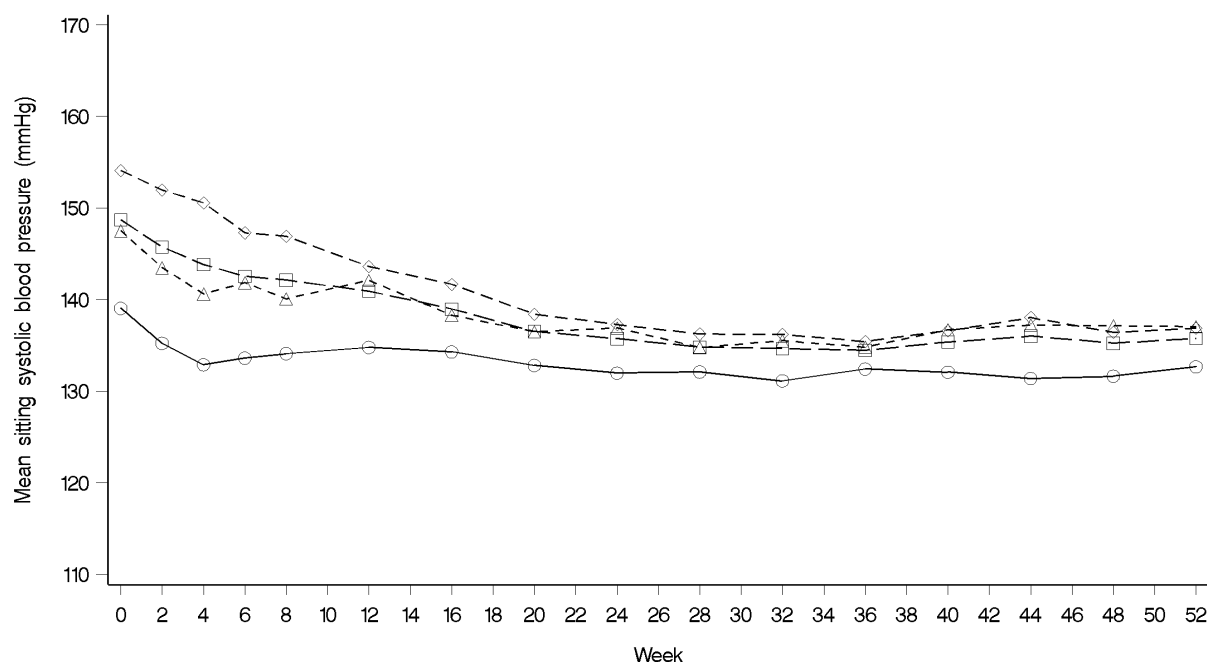
Figure 5-1 Week 52 までの msDBP の経時的推移 (1202 試験, FAS)



Source : [1202 試験-Figure 14.2-1.2]

□ : 全投与被験者, ○ : Ali 75 mg (最終用量), △ : Ali 150 mg (最終用量), ◇ : Ali 300 mg (最終用量)

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 5-2 Week 52 までの msSBP の経時的推移 (1202 試験, FAS)

Source : [1202 試験-Figure 14.2-2.2]

□ : 全投与被験者, ○ : Ali 75 mg (最終用量), △ : Ali 150 mg (最終用量), ◇ : Ali 300 mg (最終用量)

(2) 26 週間投与時の降圧効果及び休薬による降圧効果への影響

外国長期投与試験 (2306 試験) は、治療期 (26 週間) と休薬期 (4 週間) の 2 期より構成された。治療期の開始用量をアリスキレン 150 mg 又はラミプリル 5 mg とし、降圧目標に達しない場合はそれぞれアリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg へ増量した。アリスキレン 300 mg 又はラミプリル 10 mg 投与時に降圧目標に達しない場合は、HCTZ 12.5 mg の併用投与及び 25 mg への段階的な増量を可とした。治療期完了例は休薬期へ移行し、アリスキレン群又はラミプリル群の被験者をそれぞれ実薬群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で再割付けし、4 週間 (Week 30 まで) 投与した。

● 治療期の曝露状況及び降圧効果

治療期の RAN における曝露状況を Table 6-23 に示す。

治療期の曝露期間は、アリスキレン群及びラミプリル群でいずれも 182.0 日 (中央値) であり、アリスキレンを 182 日 (26 週) 以上投与した被験者は、261 名 (62.0%) であった。HCTZ の併用が必要となった被験者は、アリスキレン群で 421 名中 193 名であり、ラミプリル群の 422 名中 209 名に比べて少なかった。また、HCTZ を併用した被験者のうち、HCTZ を 12.5 mg から 25 mg に増量した被験者は、アリスキレン群では 92 名であり、ラミプリル群の 132 名に比べて少なかった。26 週間の治療期間中に治療効果不十分により試験を中止した被験者は、アリスキレン群が 2.9% (12/420) , ラミプリル群が 3.3% (14/422) であった [2306 試験-Table 14.1-1.2]。

2.7.3 臨床的有効性の概要

ITTにおける msDBP 及び msSBP は、アリスキレン群及びラミプリル群でいずれも 26 週間を通して持続して低下した ([2306 試験-Figure 14.2-1.2a], [2306 試験-Figure 14.2-1.2b])。Week 26 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対して、アリスキレンのラミプリルに対する非劣性（非劣性マージン 2 mmHg）及び優越性がいずれも検証された（非劣性の検定 $p < 0.0001$ ，優越性の検定 $p=0.0250$ ，ANCOVA）（Table 3-50）。

- 休薬による降圧効果への影響

休薬期の ITT における Week 30 評価時の msDBP 及び msSBP の Week 26 からの変化量に対する群間比較をそれぞれ Table 5-2, Table 6-24 に示す。また、休薬期の msDBP 及び msSBP の平均変化量の推移をそれぞれ Figure 5-3, Figure 6-5 に示す。

アリスキレン群の Week 30 評価時の msDBP の Week 26 からの変化量は、プラセボ群に比べて有意に小さく（いずれも $p < 0.0001$ ，ANCOVA），アリスキレンの降圧効果は、単独投与又は HCTZ と併用投与することによって、26 週間以上にわたって、持続することが示された。Week 30 評価時の msDBP は、いずれの投与群も治療期のベースライン（Day 1）に比べて低値であった。

また、休薬期にプラセボ群に割付けられた被験者のうち、治療期にラミプリルを投与された群（ラミプリルプラセボ群）では、1 週間で降圧効果が消失したが、治療期にアリスキレンを投与された群（アリスキレンプラセボ群）では休薬期の 3～4 週にかけて徐々に血圧が上昇した。

Week 30 の msSBP も msDBP と同様の結果であった。

**Table 5-2 Week 30 評価時の msDBP の Week 26 からの変化量に対する群間比較
(2306 試験, 休薬期 ITT)**

投与群		ベースライン (Day 1) mean $\pm$ SD	Week 26 mean $\pm$ SD	Week 30 評価時 mean $\pm$ SD	Week 30 評価時の Week 26 からの変化量 LSmean (SE) ^{a)}
Ali	N=170	98.8 $\pm$ 3.40 ^{b)}	83.8 $\pm$ 7.13	84.6 $\pm$ 8.25	0.36 (0.54)
Ali プラセボ	N=163	—	85.1 $\pm$ 7.20	91.3 $\pm$ 8.53	6.24 (0.55)
ラミプリル	N=163	98.9 $\pm$ 3.46 ^{b)}	86.3 $\pm$ 6.53	87.3 $\pm$ 7.06	1.56 (0.55)
ラミプリルプラセボ	N=177	—	85.3 $\pm$ 6.73	91.3 $\pm$ 8.62	6.13 (0.53)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali	vs.	Ali プラセボ	- 5.88 (0.76)	(- 7.38 ~ - 4.38)	$p < 0.0001$
ラミプリル	vs.	ラミプリルプラセボ	- 4.57 (0.75)	(- 6.06 ~ - 3.09)	$p < 0.0001$

Source : [2306 試験-Table 14.2-4.1b], [2306 試験-Table 14.2-4.3], [2306 試験-Table 14.2-2.7]

血圧の単位は mmHg

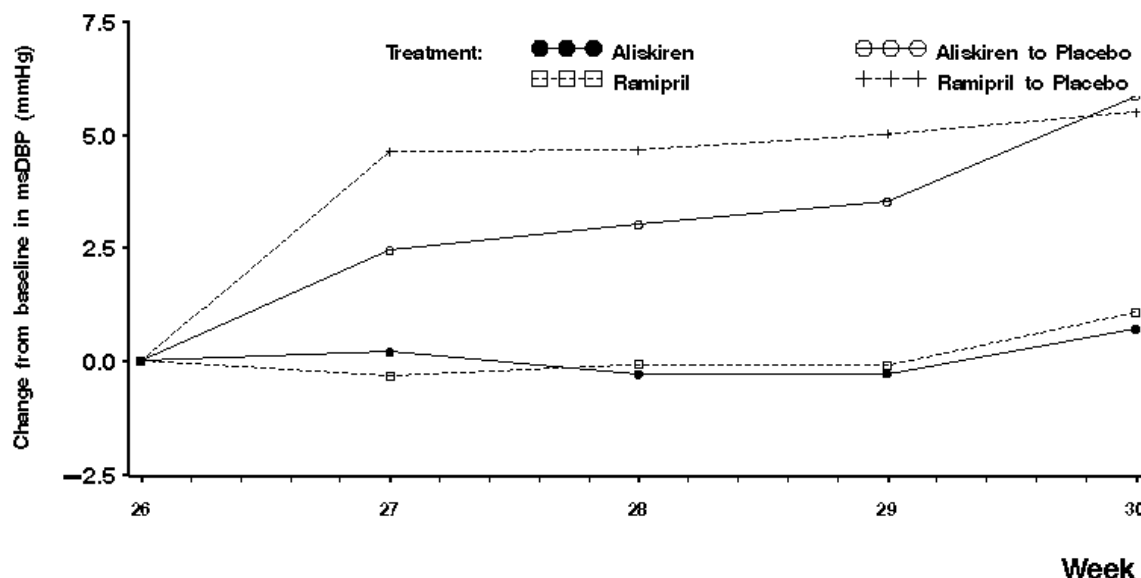
Week 30 評価時は、Week 30 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群，地域を要因，Week 26 の値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析

b) 治療期のベースライン (Day 1) の血圧は，Ali 群 (N=414) 及びラミプリル群 (N=418) の値

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 5-3 休薬期の msDBP の平均変化量の推移 (2306 試験, 休薬期 ITT)



Source : [2306 試験-PT-Figure 14.2-1.2a], [2306 試験-PT-Table 14.2-4.3]

休薬期のベースラインは Week 26

● : Ali, □ : ラミプリル, ○ : アリスキレンプラセボ, + : ラミプリルプラセボ

Week 26 及び Week 30 評価時両方の測定が行われた例数 : Ali 群 n=169, Ali プラセボ群 n=147, ラミプリル群 n=157, ラミプリルプラセボ群 n=170

(3) 12 ヶ月間投与時の降圧効果及び休薬による降圧効果への影響

外国長期投与試験 (2302 試験) は、治療期 (11 ヶ月間) と休薬期 (4 週間) の 2 期より構成された。被験者は、治療期のアリスキレン開始用量 150 mg 又は 300 mg のいずれかに無作為化された。降圧目標に達しない被験者は、アリスキレンを 150 mg から 300 mg へ増量するか、アリスキレン 300 mg が投与されている場合は HCTZ 12.5 mg を併用投与し、さらに 25 mg への増量も可とした。治療期 11 ヶ月間をアリスキレン単独投与 (150 mg 又は 300 mg) で完了した被験者は休薬期へ移行し、アリスキレン単独投与 (150 mg 又は 300 mg) 又はプラセボに 1 : 1 の比で再割付けし、二重盲検下で 4 週間 (Month 12 まで) 投与した。

● 治療期の曝露状況及び降圧効果

試験全期間における SAF の曝露状況を Table 6-25 に示す。

全被験者 1955 名のうち、アリスキレン単独投与で治療期を終了した被験者は 1085 名、HCTZ を併用した被験者は 870 名であった [2302 試験-PT-Table 8.1-1a]。治療期間中に治療効果不十分により試験を中止した被験者は、全体で 3.3% (64/1955) であった [2302 試験-PT-Table 7.1-1]。

治療期の msDBP 及び msSBP は、いずれも Month 1 で大きく低下し、その後 Month 2 から Month 9 までさらに緩やかに低下した。治療期に無作為割付けした投与群別の Month 11/12 の msDBP のベースラインからの変化量は、アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ -13.5 ± 7.4 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), -14.2 ± 7.7 mmHg であった。msSBP の変化量は

2.7.3 臨床的有効性の概要

それぞれ -19.3 ± 13.1 mmHg, -20.2 ± 13.3 mmHg と, アリスキレン 150 mg, 300 mg の用量範囲で, 単独投与又は HCTZ との併用投与により, 11 ヶ月間にわたり安定した降圧効果を示した (3.2.3.2 項-(3))。

- 休薬による降圧効果への影響

休薬期の ITT における Month 12 評価時の msDBP の Month 11 からの変化量に対する群間比較を Table 5-3 に, msSBP の群間比較を Table 6-26 に示す。また, 休薬期の msDBP の推移を Figure 5-4 に, msSBP の推移を Figure 6-6 に示す。

Month 12 評価時の msDBP の変化量に対する群間比較の結果, アリスキレン群の変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった ($p < 0.0001$, ANCOVA)。また, Month 12 評価時の msDBP は, いずれの投与群も治療期のベースライン (Day 1) より低値であった。

休薬期にプラセボを投与された群の msDBP は, Month 11 後 Month 12 まで徐々に上昇したのに対し, アリスキレン群では治療期に得られた msDBP の低下が Month 12 まで維持され, 降圧効果が持続していた。

msSBP の結果は msDBP と同様であった。

Table 5-3 Month 12 評価時の msDBP の Month 11 からの変化量に対する群間比較 (2302 試験, 休薬期 ITT)

投与群		ベースライン (Day 1) mean $\pm$ SD ^{a)}	Month 11 mean $\pm$ SD	Month 12 評価時 mean $\pm$ SD	Month 12 評価時の Month 11 からの変化量 LSmean (SE) ^{b)}
プラセボ	N=128	96.7 $\pm$ 4.0	81.7 $\pm$ 7.2	86.7 $\pm$ 8.0	3.78 (0.78)
Ali	N=131	96.7 $\pm$ 4.0	81.8 $\pm$ 8.0	83.0 $\pm$ 7.8	- 0.09 (0.79)
群間比較			変化量の投与群間差 (A - B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{b)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali	vs.	プラセボ	- 3.87 (0.88)	(- 5.61 ~ - 2.13)	p < 0.0001

Source : [2302 試験-PT-Table 9.1-2b], [2302 試験-PT-Table 9.1-2c], [2302 試験-PT-Table 9.1-1a]

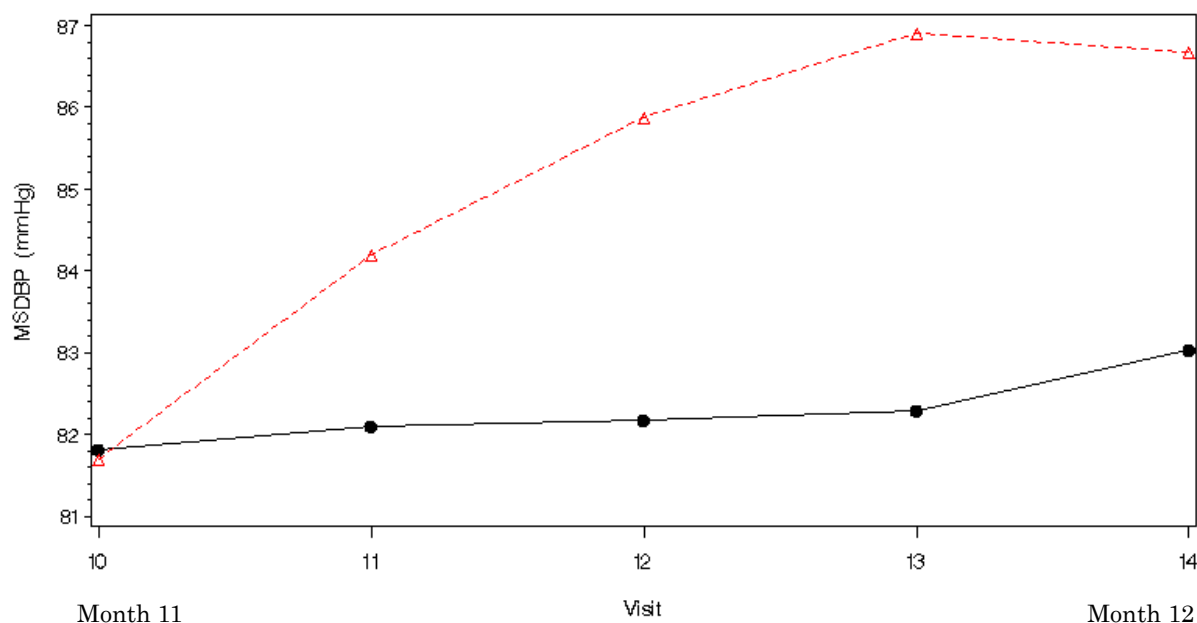
血圧の単位は mmHg

Month 12 評価時は, Month 12 又は LOCF によって処理した値

a) 治療期のベースライン (Day 1) の血圧は, 治療期 Ali 単独投与群 (N=1060) の値, 休薬期は治療期を Ali 単独で完了した被験者を対象にプラセボ又は Ali に再割付け

b) 投与群 (Ali 群 vs. プラセボ群), 層 (150 mg vs. 300 mg) 及び地域を要因, Month 11 の msDBP の値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 5-4 休薬期の msDBP の推移 (2302 試験, 休薬期 ITT)

Source : [2302 試験-PT-Figure 9.1-1b], [2302 試験-PT-Table 9.1-2c]

△ : プラセボ, ● : Ali

Month 11 及び Month 12 両方の測定値を有する被験者数 : プラセボ群 n=123, Ali 群 n=125

5.1.2 休薬による投与後 24 時間の降圧効果への影響

外国の長期投与試験 (2302 試験) で, 休薬期に 24 時間 ABPM を実施し, 休薬による投与後 24 時間の降圧効果への影響を検討した。

2302 試験で, 治療期 (11 ヶ月間) をアリスキレン単独投与 (150 mg 又は 300 mg) で完了した被験者 (261 名) を対象に, 休薬期にアリスキレン単独投与 (150 mg 又は 300 mg) 又はプラセボに再割付けし, 二重盲検下で 4 週間 (Month 12 まで) 投与した。

Month 12 評価時の MADBP 及び MASBP は, プラセボ群では Month 11 に比べ上昇し, アリスキレン群でわずかに低下した。アリスキレン群の MADBP 及び MASBP は, 24 時間にわたってプラセボ群に比べて低値で推移し, アリスキレン群は Month 11 と同様の投与後 24 時間にわたる降圧効果を Month 12 でも維持していたことが示された ([2302 試験-PT-Figure 9.2-1a], [2302 試験-PT-Figure 9.2-1b], [2302 試験-PT-Figure 9.2-3a], [2302 試験-PT-Figure 9.2-3b])。

24 時間 MADBP 及び 24 時間 MASBP の Month 11 からの変化量に対する投与群間差 (アリスキレン群 - プラセボ群) の LSmean (95%信頼区間) は, 24 時間 MADBP が -3.87 (-5.04 ~ -2.70) mmHg, 24 時間 MASBP が -4.14 (-5.76 ~ -2.52) mmHg と, アリスキレン群はプラセボ群に比べいずれも有意に低下した (いずれも $p < 0.0001$, 繰り返し測定の ANCOVA) ([2302 試験-PT-Table 9.4-1a], [2302 試験-PT-Table 9.4-2a])。

2.7.3 臨床的有効性の概要

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

休薬期の血圧変化を国内外の用量設定試験（1201, 2201 試験）及び外国の検証試験（2308 試験）及び長期投与試験（2302 試験）で検討した。また、休薬期のバイオマーカーの変化を外国の検証試験（2308 試験）及び長期投与試験（2302, 2306 試験）で検討した。

5.2.1 休薬期の血圧変化

1201 試験では、治療期（8 週間）終了後に 1 週間の休薬期を設けた。休薬期解析対象集団を対象に、休薬後（Week 9）の msDBP のベースライン（Week 0）からの変化量、及び Week 9 の msDBP の休薬前（Week 8）からの変化量をそれぞれ 5 つのカテゴリーに分け、カテゴリー別に頻度分布を集計した。それぞれの結果を Table 5-4, Table 5-5 に示す。

Week 9 の msDBP がベースラインより低値であった被験者の割合（Table 5-4 のカテゴリー 1, 2 のいずれかに該当した被験者）は、プラセボ群で 59.6%であったのに対し、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群でそれぞれ 70.0%, 77.1%, 及び 82.9%と、アリスキレン群では 7 割以上の被験者で休薬後もベースラインより低い血圧を維持していた。また、msDBP の推移図（Figure 3-2）から、アリスキレン群で休薬による急激な血圧上昇は認められなかった。

Week 9 の msDBP が Week 8 に比べて上昇した被験者の割合（Table 5-5 のカテゴリー 3, 4, 5 のいずれかに該当した被験者）は、プラセボ群を含むすべての投与群で約 60%~70%であり、投与群間で大きな差はなかった。

msSBP の変化量に対しても、msDBP と同様の結果が得られた[1201 試験-PT-Table 9.4-1b]。

Table 5-4 1 週間休薬後（Week 9）の msDBP のベースライン（Week 0）からの変化量の差（1201 試験, 休薬期解析対象集団）

投与群 変化量の差*	プラセボ N=104	Ali 75 mg N=110	Ali 150 mg N=109	Ali 300 mg N=111
1	17 (16.35)	21 (19.09)	29 (26.61)	43 (38.74)
2	45 (43.27)	56 (50.91)	55 (50.46)	49 (44.14)
3	22 (21.15)	19 (17.27)	17 (15.60)	17 (15.32)
4	15 (14.42)	12 (10.91)	7 (6.42)	2 (1.80)
5	5 (4.81)	2 (1.82)	1 (0.92)	0 (0.00)

Source : [1201 試験-PT-Table 9.4-1a]

n (%)

*変化量の差を以下のカテゴリーに分けた

1 : 休薬後の msDBP < ベースライン - 10 mmHg

2 : ベースライン - 10 mmHg ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン

3 : ベースライン ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン + 5 mmHg

4 : ベースライン + 5 mmHg ≤ 休薬後の msDBP < ベースライン + 10 mmHg

5 : ベースライン + 10 mmHg ≤ 休薬後の msDBP

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 5-5 1 週間休薬後（Week 9）の msDBP の休薬前（Week 8）からの変化量の差（1201 試験, 休薬期解析対象集団）

投与群 変化量の差*	プラセボ N=104	Ali 75 mg N=110	Ali 150 mg N=109	Ali 300 mg N=111
1	6 (5.77)	3 (2.73)	5 (4.59)	4 (3.60)
2	35 (33.65)	31 (28.18)	32 (29.36)	37 (33.33)
3	39 (37.50)	34 (30.91)	40 (36.70)	27 (24.32)
4	19 (18.27)	26 (23.64)	18 (16.51)	28 (25.23)
5	5 (4.81)	16 (14.55)	14 (12.84)	15 (13.51)

Source : [1201 試験-PT-Table 9.4-1a]

n (%)

*変化量の差を以下のカテゴリーに分けた

1 : Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP - 10 mmHg

2 : Week 8 の msDBP - 10 mmHg ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP

3 : Week 8 の msDBP ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP + 5 mmHg

4 : Week 8 の msDBP + 5 mmHg ≤ Week 9 の msDBP < Week 8 の msDBP + 10 mmHg

5 : Week 8 の msDBP + 10 mmHg ≤ Week 9 の msDBP

2201 試験は「休薬後の血圧値がベースライン値を超えた被験者の割合」を評価し、2308、2302 試験では、1201 試験と同じカテゴリー（Table 5-4）を用いて評価した。

- 2201 試験は、治療期として 8 週間投与後、4 日間（Week 8.5）の休薬期間を設けた。休薬期 ITT（N=579）を対象に、Week 8.5 の msDBP 又は msSBP がベースラインより高値となった被験者の割合は、プラセボ群で 32.71%（35/107）、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、600 mg 群でそれぞれ 36.21%（42/116）、21.74%（25/115）、25.53%（28/119）、イルベサルタン 150 mg 群で 27.87%（34/122）であった[2201 試験-PT-Table 9.4-3a]。
- 2308 試験は、治療期として 8 週間投与後、2 週間の休薬期間を設けた。休薬期 ITT（N=608）を対象に、休薬期 4 日目及び 2 週目の msDBP 及び msSBP がベースラインより低値であった被験者（カテゴリー1、2 のいずれかに該当）は、アリスキレン 150～600 mg 群で約 80%～90%、プラセボ群で約 75%であった（[2308 試験-PT-Table 9.4-1a]、[2308 試験-PT-Table 9.4-1b]）。
- 2302 試験は、治療期の 11 ヶ月間にアリスキレンを単独投与（150 mg 又は 300 mg）した被験者を対象とし、休薬期にアリスキレン群（150 mg 又は 300 mg）又はプラセボ群に再割付けして 4 週間（Month 12）投与した。休薬期 ITT（N=259）において、Month 12 の msDBP がベースラインより低値であった被験者の割合（カテゴリー1、2 のいずれかに該当）は、アリスキレン群で 90%以上、プラセボ群では約 85%であった。また、Month 12 の msSBP は、アリスキレン群で 85%以上、プラセボ群では約 80%の被験者がベースラインより低値であった（[2302 試験-PT-Table 9.3-1]、[2302 試験-PT-Table 9.3-2]）。

5.2.2 休薬期のバイオマーカー

2308 試験の PRA 及び血漿中レニン濃度のベースライン（Week 0）、Week 8（治療期 8 週目）、及び Week 10（休薬期 2 週目）の実測値と、Week 10 の Week 8 からの変化量を Table 5-6 に示す。

Week 10 の PRA は、Week 8 に比べアリスキレン 150 mg 群、300 mg 群、600 mg 群でそれぞれ 165.6%、110.0%、53.4%増加したが、いずれもベースラインより低値であった。血漿中レニン濃

2.7.3 臨床的有効性の概要

度は、アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群, 600 mg 群でそれぞれ 27.6%, 40.9%, 47.2%減少したが、いずれもベースラインより高値であった。

Table 5-6 休薬期のバイオマーカーの変化 (2308 試験, 休薬期解析対象)

			プラセボ	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 600 mg
PRA (ng/mL/h)	ベースライン	n	66	66	66	66
		mean ± SD	1.311 ± 2.722	2.042 ± 3.733	2.015 ± 3.102	1.042 ± 1.216
		幾何平均	0.622	0.876	0.925	0.577
	Week 8	n	53	65	61	61
		mean ± SD	1.877 ± 3.548	0.251 ± 0.329	0.310 ± 0.722	0.552 ± 2.290
		幾何平均	0.711	0.177	0.162	0.142
	Week 10	n	50	62	60	58
		mean ± SD	1.902 ± 3.469	1.027 ± 1.845	0.787 ± 1.229	0.381 ± 0.520
		幾何平均	0.714	0.483	0.357	0.222
	Week 10 – Week 8 変化量 変化率	n	50	61	59	58
		mean ± SD	0.354 ± 4.119	0.764 ± 1.870	0.439 ± 1.216	-0.195 ± 2.253
		幾何平均	1.093	2.656	2.100	1.534
血漿中 レニン濃度 (mU/mL)	ベースライン	n	66	67	66	66
		mean ± SD	13.538 ± 17.815	17.406 ± 30.531	25.509 ± 43.876	16.439 ± 26.354
		幾何平均	8.526	10.751	12.678	8.210
	Week 8	n	51	65	61	60
		mean ± SD	21.476 ± 36.447	27.703 ± 28.765	74.421 ± 161.943	74.293 ± 116.013
		幾何平均	8.986	17.525	26.500	29.640
	Week 10	n	49	62	60	58
		mean ± SD	28.541 ± 54.190	24.818 ± 43.263	31.418 ± 55.587	31.091 ± 45.069
		幾何平均	10.485	12.644	15.572	16.470
	Week 10 – Week 8 変化量 変化率	n	48	61	59	57
		mean ± SD	8.888 ± 58.593	-2.813 ± 46.847	-43.159 ± 163.003	-45.839 ± 97.658
		幾何平均	1.260	0.724	0.591	0.528

Source : [2308 試験-PT-Table 9.3-17a], [2308 試験-PT-Table 9.3-17b], [2308 試験-PT-Table 9.3-18a], [2308 試験-PT-Table 9.3-18b]

2306 試験では、アリスキレン群及びラミプリル群の 4 週間休薬後 (Week 30) の PRA は、休薬前 (Week 26) に比べほとんど変化はみられなかった。治療期にアリスキレンを投与され、休薬期でプラセボに再割付けされた被験者 (アリスキレンプラセボ群) では、Week 30 の PRA は Week 26 に比べて上昇したが、Week 30 の PRA はベースラインに比べて低値を維持していた。治療期にラミプリルを投与され、休薬期にプラセボ群に再割付けされた群 (ラミプリルプラセボ群) の PRA は、休薬期のすべての評価時点でアリスキレンプラセボ群を上回っていた。血漿中レニン濃度は、アリスキレン群では Week 26~30 にかけてほとんど変化はみられず、ラミプリル群では上昇した。アリスキレンプラセボ群及びラミプリルプラセボ群ではいずれも休薬期に血漿

2.7.3 臨床的有効性の概要

中レニン濃度は低下したが、被験者数が少なく、評価は困難であった（[\[2306 試験-Table 14.2-5.9\]](#), [\[2306 試験-Table 14.2-5.10\]](#)）。

2302 試験は、被験者数が PRA 及び血漿中レニン濃度でそれぞれ 26 名及び 24 名と少なく、評価は困難であった。

6 付 録

Table 6-1 有効性を評価した臨床試験の試験方法の概略

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
用量設定	[1201 試験] (国内) [5.3.5.1-1]	2004/8/31～ 2005/3/18	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 75, 150, 300 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 空腹時 休薬期: なし	治療期: 8 週間 休薬期: 1 週間	440 ^{b)} /455 ^{c)} / 434 ^{d)}	330/125 53.0 (27.0～79.0)	評価
用量設定	[0028 試験] (外国) [5.3.5.4-14]	2000/8～ 2001/9	有効性 安全性 PK バイオマーカー	二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	昼間の MASBP の ベースラインか らの変化量	高血圧患者	・ Ali: 37.5, 75, 150, 300 mg ・ ロサルタン: 100 mg 1 日 1 回経口投与, 空腹時	治療期: 4 週間	200 ^{b)} /226/212	148/78 54.0 (24.0～70.0)	参考
用量設定	[2201 試験] (外国) [5.3.5.1-5]	2003/3/18～ 2003/10/20	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 150, 300, 600 mg ・ イルベサルタン: 150 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし 休薬期: なし	治療期: 8 週間 休薬期: 4 日間	620 ^{b)} /652 ^{c)} / 586 ^{d)}	327/325 56.0 (19.0～87.0)	参考
検証	[1301 試験] (国内) [5.3.5.1-2]	2006/6/9～ 2007/4/17	有効性 安全性 PK バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 150 mg ・ ロサルタン: 50 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 8 週間	743 ^{b)} /761 ^{c)} /711	557/204 52.0 (26～74)	評価

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
検証	[2308 試験] (外国) [5.3.5.1-3]	2004/11/10 ～2005/6/30	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 150, 300, 600 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし 休薬期: なし	治療期: 8 週間 休薬期: 2 週間	612 ^{b)} /672 ^{c)} / 608 ^{d)}	414/258 53.5 (21.0～83.0)	評価
検証	[2328 試験] (外国) [5.3.5.1-18]	2005/11/8～ 2006/11/8	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	Week 8 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 75, 150, 300 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 8 週間	648 ^{b)} /642 ^{c)} /576	385/257 52.0 (18～82)	参考
検証	[2203 試験] (外国) [5.3.5.1-6]	2004/3/15～ 2004/10/12	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 75, 150, 300 mg ・ VAL: 80, 160, 320 mg ・ Ali/VAL: 75/80, 150/160, 150/160→300/320 mg (強制漸増) ・ VAL/HCTZ: 160/12.5 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 8 週間	1064 ^{b)} /1123 ^{c)} /1034	628/495 57.0 (19.0～88.0)	参考
検証	[2204 試験] (外国) [5.3.5.1-7]	2004/8/27～ 2005/6/27	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 75, 150, 300 mg ・ HCTZ: 6.25, 12.5, 25 mg ・ Ali/HCTZ: 75/6.25, 75/12.5, 75/25, 150/6.25, 150/12.5, 150/12.5 →150/25 (強制漸増), 300/12.5, 300/12.5→300/25 mg (強制漸増) ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 8 週間	2685 ^{b)} /2776 ^{c)} /2558	1522/1254 55.0 (19.0～87.0)	参考

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
検証	[2327 試験] (外国) [5.3.5.1-17]	2005/6/27～ 2006/9/5	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	Week 8 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 150→300 mg ・ VAL: 160→320 mg ・ Ali/VAL: 150/160→300/320 mg (いずれも強制漸増) ・ プラセボ 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 8週間	1784 ^{b)} /1797 ^{c)} /1601	1092/705 52.0 (24.0～84.0)	参考
検証	[2304 試験] (外国) [5.3.5.1-9]	2005/11/23 ～2006/8/14	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 150→300 mg ・ アテノロール: 50→100 mg ・ Ali/アテノロール: 150/50→ 300/100 mg (いずれも強制漸増) 休薬期: ・ アテノロール: 50 mg ・ プラセボ 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 12週間 休薬期: 1週間	672 ^{b)} /694 ^{c)} /629 ^{d)}	367/327 55.2 ± 11.46	参考
検証	[2305 試験] (外国) [5.3.5.1-10]	2005/2/9～ 2005/10/24	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	msDBP のベース ラインからの変 化量	アムロジピン 5 mg 単独投与 で治療効果不十 分な本態性高血 圧患者	・ Ali/アムロジピン: 150/5 mg ・ アムロジピン: 5, 10 mg 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 6週間	504 ^{b)} /545 ^{c)} /523	292/253 53.0 (18.0～81.0)	参考
検証	[2331 試験] (外国) [5.3.5.1-19]	2005/10/31 ～2007/1/11	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	Week 8 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	HCTZ 25 mg 単 独投与で治療効 果不十分な本態 性高血圧患者	・ Ali/VAL/HCTZ: 0/160/25→ 150/160/25→300/320/25 mg ・ Ali/HCTZ: 150/25→300/25 mg ・ VAL/HCTZ: 160/25→320/25 mg (いずれも強制漸増) ・ HCTZ: 25 mg 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 8週間	624 ^{b)} /641 ^{c)} /583	365/276 53.0 (23～84)	参考

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
長期投与	[1202 試験] (国内) [5.3.5.2-1]	2004/11/26 ～2006/2/27	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 並行群間比較	msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 75→150→300 mg (任意漸 増) 1 日 1 回経口投与, 空腹時 ・ DIU (任意追加, 任意漸増) ・ CCB (任意追加, 任意漸増)	治療期: 52 週間	300/345/299	255/89 53.0 (27.0～77.0)	評価
長期投与	[2306 試験] (外国) [5.3.5.1-11]	2005/2/28～ 2006/3/8	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	Week 26 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 150→300 mg ・ ラミプリル: 5→10 mg ・ HCTZ: 12.5→25 mg (任意追加) (いずれも任意漸増) 休薬期: ・ Ali: 150, 300 mg ・ ラミプリル: 5, 10 mg ・ Ali/HCTZ: 300/12.5, 300/25 mg ・ ラミプリル/ HCTZ: 10/12.5, 10/25 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 26 週間 休薬期: 4 週間	846 ^{b)} /842 ^{c)} / 687 ^{d)}	480/362 53.0 (19.0～88.0)	参考
長期投与	[2323 試験] (外国) [5.3.5.1-15]	2005/3/30～ 2006/1/27	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	Week 26 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 150→300 mg, 300 mg (プラ セボ→Ali へ再割付け) ・ HCTZ: 12.5→25 mg, 25 mg (プ ラセボ→HCTZ へ再割付け) (いずれも強制漸増) ・ アムロジピン: 5→10 mg (任意 追加, 任意漸増) ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 26 週間	1100 ^{b)} /1124 ^{c)} / 978	619/505 55.9 ± 10.89	参考

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
長期投与	[2323E 試験] (外国) [5.3.5.1-16]	2005/3/30～ 2006/7/27	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	Week 26 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	本態性高血圧患 者	・ Ali: 150→300 mg, 300 mg (プラ セボ→Ali へ再割付け) ・ HCTZ: 12.5→25 mg, 25 mg (プ ラセボ→HCTZ へ再割付け) (いずれも強制漸増) ・ アムロジピン: 5→10 mg (任意 追加, 任意漸増) ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 52 週間	1100 ^{b)} /1124 ^{c)} /918	619/505 55.5±11.04 ^{c)}	参考
長期投与	[2302 試験] (外国) [5.3.5.2-4]	2004/6/15～ 2005/10/13	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間比較	安全性が主要目 的のため, 有効 性の主要評価項 目は設定せず	本態性高血圧患 者	治療期: ・ Ali: 150→300 mg (任意漸増), 300 mg ・ HCTZ: 12.5→25 mg (任意追加, 任意漸増) 休薬期: ・ Ali: 150, 300 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: ・ 休薬期に移行 しなかった被験 者: 52 週間 ・ 休薬期に移行 した被験者: 51 週間 休薬期: 4 週間 (休薬期に移行 した被験者)	1500 ^{b)} /1955 ^{d)} /1625 ^{d)}	1027/928 56.0 (19.0～88.0)	参考
長期投与	[2302E 試験] (外国) [5.3.5.2-5]	2005/6/23～ 2006/2/10	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	安全性が主要目 的のため, 有効 性の主要評価項 目は設定せず	本態性高血圧患 者	・ Ali/HCTZ: 300/25 mg 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 4 ヶ月 間	250 ^{b)} /198/189	98/100 58.0 (30.0～82.0)	参考
特別な 患者集団	[1303 試験] (国内) [5.3.5.2-2]	2006/4/5～ 2007/5/24	安全性 有効性 PK	多施設共同 非盲検	安全性が主要目 的のため, 有効 性の主要評価項 目は設定せず	腎機能障害を伴 う高血圧患者	・ Ali: 75→150→300 mg (任意漸 増) 1 日 1 回経口投与, 規定なし ・ DIU (K 保持性利尿薬を除く) (任意併用)	治療期: 8 週間	38 ^{e)} /40/35	38/2 70.0 (27.0～80.0)	評価

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
特別な 患者集団	[1304 試験] (国内) [5.3.5.2-3]	2006/4/10～ 2006/11/16	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	安全性が主要目的のため、有効性の主要評価項目は設定せず	重症高血圧患者	・ Ali: 150→300 mg (任意漸増) 1 日 1 回経口投与、規定なし 降圧薬 (ARB, ACE 以外) (任意併用)	治療期: 8 週間	38 ^{b)} /39/39	29/10 48.0 (36～63)	評価
特別な 患者集団	[2303 試験] (外国) [5.3.5.1-8]	2005/2/28～ 2005/11/25	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	安全性が主要目的のため、有効性の主要評価項目は設定せず	重症高血圧患者	・ Ali: 150→300 mg ・ リシノプリル: 20→40 mg (いずれも任意漸増) ・ HCTZ: 25 mg (任意追加) 1 日 1 回経口投与、規定なし	治療期: 8 週間	180 ^{b)} /183 ^{c)} /165	104/79 55.0 (19.0～84.0)	参考
特別な 患者集団	[2324 試験] (国際共同) [5.3.5.1-4]	2005/4/26～ 2006/2/21	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	24 時間 MASBP のベースライン からの変化量	65 歳以上の本 態性高血圧患者	・ Ali: 75→150, 150→300 mg (強制漸増) ・ リシノプリル: 10 mg 1 日 1 回経口投与、規定なし	治療期: 8 週間	356 ^{b)} /355 ^{c)} /330	143/212 74.0 (65.0～90.0)	評価
特別な 患者集団	[2307 試験] (外国) [5.3.5.1-12]	2004/11/29 ～2005/8/30	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	Week 8 評価時の msDBP のベース ラインからの変化 量	糖尿病を合併し た本態性高血圧 患者	・ Ali: 150→300 mg ・ ラミプリル: 5→10 mg ・ Ali/ラミプリル: 150/5→ 300/10 mg (いずれも強制漸増) 1 日 1 回経口投与、規定なし	治療期: 8 週間	846 ^{b)} /837 ^{c)} /742	491/346 60.0 (26.0～85.0)	参考
特別な 患者集団	[C2201 試験] (外国) [5.3.5.1-20]	2004/10/11 ～2007/4/4	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	Week 24 評価時の 対数変換した UACR のベース ラインからの変化 量	2 型糖尿病を合 併した高血圧患 者	・ Ali: 150→300 mg (強制漸増) ・ プラセボ ・ ロサルタン: 100 mg (強制併用) 1 日 1 回経口投与、規定なし ・ 降圧薬 (ACE, アルドステロン 受容体拮抗薬, ARB, K 保持性利尿薬以外) (任意併用)	治療期: 24 週間	496 ^{b)} /599 ^{c)} /524	427/172 60.8 ± 9.64	参考

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
特別な 患者集団	[2309 試験] (外国) [5.3.5.1-13]	2005/6/3～ 2006/4/27	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	Week 8 評価時の msDBP のベース ラインからの変 化量	HCTZ 25 mg 単 独投与で治療効 果不十分な肥満 の本態性高血圧 患者	・ Ali/HCTZ: 150/25→300/25 mg ・ イルベサルタン/HCTZ: 150/25 →300/25 mg ・ アムロジピン/HCTZ: 5/25→ 10/25 mg (いずれも強制漸増) ・ HCTZ: 25 mg 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 12 週間	496 ^{b)} /489 ^{c)} /448	213/276 54.0 (18.0～90.0)	参考
特別な 患者集団	[2313 試験] (外国) [5.3.5.1-14]	2005/5/11～ 2007/2/5	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	安全性が主要目 的のため, 有効 性の主要評価項 目は設定せず	高血圧を既往ま たは合併してい る症状の安定し た心不全患者	・ Ali: 150 mg ・ プラセボ 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 12 週間	280 ^{b)} /302 ^{c)} /277	236/66 69.0 (40～91)	参考
その他	[0014 試験] (外国) [5.3.5.4-4]	2001/10/15 ～2002/2/7	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検 無作為化	昼間の MASBP の 変化	高血圧患者	・ Ali: 150 mg ・ HCTZ: 25 mg (任意追加) 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 6 週間	18～24 ^{b)} /23/22	18/5 58.0 (40.0～70.0)	参考
その他	[0015 試験] (外国) [5.3.5.4-5]	2001/9/18～ 2002/2/8	有効性 安全性 PK バイオマーカー	多施設共同 非盲検 単一コホート	昼間の MASBP の 変化	高血圧患者	・ Ali/ラミプリル: 0/5→75/5→ 150/5 mg (強制漸増) 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 9 週間	18～24 ^{b)} /21/20	17/4 56.0 (33.0～68.0)	参考
その他	[0016 試験] (外国) [5.3.5.4-6]	2001/9/6～ 2002/2/15	有効性 安全性 PK バイオマーカー	多施設共同 非盲検 単一コホート	昼間の MASBP の 変化	高血圧患者	・ Ali/イルベサルタン: 0/150→ 75/150→150/150 mg (強制漸増) 1 日 1 回経口投与, 規定なし	治療期: 9 週間	18～24 ^{b)} /23/22	14/9 52.0 (29.0～63.0)	参考

試験種類	試験番号 (実施国) 添付資料 番号	試験開始日 ～ 試験終了日	試験目的	試験デザイン 対照の種類	有効性の 主要評価項目	対象	試験薬 投与方法・投与経路 投与における食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療 期完了	男性/女性 年齢 ^{a)}	資料 区分
その他	[0027 試験] (外国) [5.3.5.4-13]	1999/11/10 ～2000/2/18	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検	昼間の MADBP のベースライン からの変化量	高血圧患者	・ Ali: 75→150 mg (強制漸増) 1日1回経口投与, 空腹時	治療期: 8週間	10 ^{b)} /9/7	5/4 55.7 (45～66)	参考
その他	[0013 試験] (外国) [5.3.5.4-3]	2001/11/15 ～2002/4/5	有効性 安全性 PK	非盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	安全性が主要目的のため、有効性の主要評価項目は設定せず	うっ血性心不全患者	・ Ali: 0 (プラセボ) →75→150→300 mg, 75→150→300 mg, ・ ラミプリル: 0 (プラセボ) →5→7.5→10 mg, 5→7.5→10 mg (いずれも強制漸増) 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 6週間	30 ^{b)} /27/25	24/3 63.9 ± 8.8	参考
その他	[0012 試験] (外国) [5.3.5.4-2]	2001/8/30～ 2002/4/5	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検 無作為化 クロスオーバー 実薬対照	24時間尿蛋白排泄量	腎疾患患者	・ Ali: 150→300 mg ・ エナラプリル: 10→20 mg (いずれも強制漸増) ・ プラセボ 1日1回経口投与, 規定なし	治療期: 15週間 (プラセボ投与3週間を含む)	20 ^{b)} /19/19	15/4 54.0 (34.0～69.0)	参考

Source : [5.2 臨床試験一覧表]

a) 中央値 (範囲) 又は mean ± SD

b) 目標無作為化例数

c) 無作為化例数

d) 治療期完了例数

e) PPS の年齢

f) 無作為化されなかった被験者を含む

g) 目標登録例数

h) 目標組入れ例数

Table 6-2 有効性試験の主な結果（評価及び参考資料）

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	msDBP ベースラインか らの変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインか らの変化量 ^{b)} LSmean (SE)	血圧 コントロール率 ^{c)} (%)	レスポンス率 ^{d)} (%)
用量設定	1201 試験 (評価)	8 週間	プラセボ	115	- 3.26 (0.75)	- 2.85 (1.17)	13.04	27.83
			Ali 75 mg	115	- 7.22 (0.75)	- 8.57 (1.17)	23.48	47.83
			Ali 150 mg	112	- 7.75 (0.76)	- 8.72 (1.18)	28.57	48.21
			Ali 300 mg	113	- 10.72 (0.75)	- 14.09 (1.18)	41.59	63.72
	0028 試験 (参考)	4 週間	Ali 37.5 mg	39	0.4 ± 8.7 ^{e)}	- 0.4 ± 11.7 ^{f)}	—	—
			Ali 75 mg	41	- 3.0 ± 5.6 ^{e)}	- 5.3 ± 11.3 ^{f)}	—	—
			Ali 150 mg	41	- 4.8 ± 6.4 ^{e)}	- 8.0 ± 11.0 ^{f)}	—	—
			Ali 300 mg	40	- 7.2 ± 8.0 ^{e)}	- 11.0 ± 11.0 ^{f)}	—	—
			ロサルタン 100 mg	36	- 5.7 ± 8.9 ^{e)}	- 10.9 ± 13.8 ^{f)}	—	—
	2201 試験 (参考)	8 週間	プラセボ	130	- 6.34 (0.75)	- 5.29 (1.23)	—	38.46
			Ali 150 mg	127	- 9.28 (0.76)	- 11.36 (1.25)	—	59.06
			Ali 300 mg	130	- 11.77 (0.75)	- 15.76 (1.23)	—	66.92
			Ali 600 mg	129	- 11.50 (0.75)	- 15.73 (1.23)	—	65.12
			イルベサルタン 150 mg	133	- 8.88 (0.74)	- 12.50 (1.21)	—	56.39
検証	1301 試験 (評価)	8 週間	プラセボ	156	- 3.0 (0.69)	- 2.0 (0.99)	13.46	30.13
			Ali 150 mg	302	- 8.9 (0.49)	- 10.4 (0.72)	39.40	52.65
			ロサルタン 50 mg	303	- 8.7 (0.50)	- 10.6 (0.71)	35.31	57.10
	2308 試験 (評価)	8 週間	プラセボ	163	- 4.92 (0.64)	- 3.77 (1.02)	20.25	36.20
			Ali 150 mg	167	- 10.33 (0.63)	- 13.04 (1.01)	35.93	59.28
			Ali 300 mg	166	- 11.10 (0.64)	- 14.67 (1.02)	41.57	63.25
			Ali 600 mg	166	- 12.52 (0.64)	- 15.83 (1.02)	46.39	69.28

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	msDBP ベースラインか らの変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインか らの変化量 ^{b)} LSmean (SE)	血圧 コントロール率 ^{c)} (%)	レスポンス率 ^{d)} (%)
検証	2328 試験 (参考)	8 週間	プラセボ	154	- 3.95 (0.64)	- 5.25 (1.11)	16.2	29.9
			Ali 75 mg	153	- 5.56 (0.64)	- 6.78 (1.11)	19.0	36.6
			Ali 150 mg	168	- 7.67 (0.61)	- 10.39 (1.06)	29.8	45.8
			Ali 300 mg	156	- 8.43 (0.64)	- 9.90 (1.10)	35.9	56.4
	2203 試験 (参考)	8 週間	プラセボ	176	- 8.59 (0.62)	- 9.96 (0.96)	27.8	48.3
			Ali 75 mg	177	- 10.27 (0.62)	- 12.13 (0.96)	36.2	59.9
			Ali 150 mg	177	- 10.28 (0.62)	- 12.10 (0.95)	30.5	59.3
			Ali 300 mg	175	- 12.26 (0.62)	- 15.05 (0.96)	42.3	68.0
			VAL 80 mg	58	- 10.51 (1.07)	- 11.23 (1.65)	37.9	55.2
			VAL 160 mg	58	- 11.01 (1.07)	- 15.53 (1.65)	46.6	65.5
			VAL 320 mg	60	- 11.28 (1.05)	- 16.51 (1.62)	41.7	63.3
			Ali/VAL 75/80 mg	60	- 11.84 (1.05)	- 14.46 (1.62)	43.3	75.0
			Ali/VAL 150/160 mg	60	- 12.07 (1.05)	- 16.62 (1.62)	36.7	66.7
			Ali/VAL 300/320 mg	58	- 12.93 (1.07)	- 18.04 (1.65)	50.0	75.9
			VAL/HCTZ 160/12.5 mg	58	- 13.48 (1.07)	- 18.85 (1.65)	55.2	79.3
	2204 試験 (参考)	8 週間	プラセボ	192	- 6.93 (0.58)	- 7.48 (0.92)	28.1	45.8
			Ali 75 mg	183	- 8.68 (0.59)	- 9.37 (0.94)	29.0	51.9
			Ali 150 mg	183	- 8.94 (0.59)	- 12.24 (0.94)	38.3	51.9
			Ali 300 mg	180	- 10.26 (0.60)	- 15.74 (0.95)	46.7	63.9
			HCTZ 6.25 mg	194	- 9.07 (0.58)	- 10.95 (0.92)	32.5	53.6
			HCTZ 12.5 mg	188	- 10.11 (0.59)	- 13.92 (0.93)	37.8	60.6
			HCTZ 25 mg	173	- 9.37 (0.61)	- 14.30 (0.97)	37.0	59.0
			Ali/HCTZ 75/6.25 mg	187	- 10.76 (0.59)	- 14.29 (0.93)	37.4	61.5
			Ali/HCTZ 75/12.5 mg	189	- 11.14 (0.59)	- 15.64 (0.93)	42.9	63.5
			Ali/HCTZ 75/25 mg	186	- 11.46 (0.59)	- 17.32 (0.93)	49.5	70.4

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	msDBP ベースラインか らの変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインか らの変化量 ^{b)} LSmean (SE)	血圧 コントロール率 ^{c)} (%)	レスポonder率 ^{d)} (%)
検証	2204 試験 続き	8 週間	Ali/HCTZ 150/6.25 mg	173	- 10.36 (0.61)	- 15.31 (0.97)	41.0	58.4
			Ali/HCTZ 150/12.5 mg	184	- 11.90 (0.59)	- 17.61 (0.94)	49.5	69.6
			Ali/HCTZ 150/25 mg	187	- 12.65 (0.59)	- 19.47 (0.93)	54.0	71.1
			Ali/HCTZ 300/12.5 mg	180	- 13.87 (0.60)	- 19.82 (0.95)	59.4	80.6
			Ali/HCTZ 300/25 mg	173	- 14.26 (0.61)	- 21.22 (0.97)	59.5	76.9
	2327 試験 (参考)	8 週間	プラセボ	455	- 4.07 (0.41)	- 4.56 (0.65)	16.48	29.89
			Ali 300 mg	430	- 9.02 (0.42)	- 12.96 (0.67)	37.44	53.49
			VAL 320 mg	453	- 9.69 (0.41)	- 12.75 (0.65)	33.77	55.19
			Ali/VAL 300/320 mg	438	- 12.17 (0.41)	- 17.20 (0.67)	49.32	65.75
	2304 試験 (参考)	12 週間	Ali 300 mg	230	- 11.26 (0.599)	- 14.34 (1.064)	36.1	63.0
			アテノロール 100 mg	230	- 13.66 (0.598)	- 14.26 (1.064)	42.2	74.8
			Ali/アテノロール 300/100 mg	230	- 14.14 (0.601)	- 17.28 (1.067)	51.3	79.1
	2305 試験 (参考)	6 週間	Ali/アムロジピン 150/5 mg	187	- 8.46 (0.60)	- 10.98 (0.88)	42.78	64.17
			アムロジピン 5 mg	177	- 4.84 (0.62)	- 4.96 (0.90)	22.60	45.20
			アムロジピン 10 mg	177	- 8.04 (0.62)	- 9.63 (0.90)	37.85	59.89
	2331 試験 (参考)	8 週間	HCTZ 25 mg	151	- 6.4 (0.70)	- 6.3 (1.12)	20.5	39.1
			Ali/HCTZ 300/25 mg	164	- 10.5 (0.67)	- 15.0 (1.08)	40.9	64.0
			Val/HCTZ 320/25 mg	154	- 13.5 (0.70)	- 18.3 (1.12)	48.7	74.0
			Ali/Val/HCTZ 300/320/25 mg	168	- 15.9 (0.67)	- 21.6 (1.07)	66.7	81.6

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	msDBP ベースラインか らの変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインか らの変化量 ^{b)} LSmean (SE)	血圧 コントロール率 ^{c)} (%)	レスポンド率 ^{d)} (%)
長期投与	1202 試験 (評価)	52 週間	全投与被験者	344	- 12.8 ± 8.25 ^{g)}	- 17.6 ± 14.42 ^{h)}	—	73.3
	2306 試験 (参考)	26 週間	Ali	414	- 13.17 (0.39)	- 17.88 (0.65)	61.4	76.8
			ラミプリル	418	- 11.96 (0.38)	- 15.24 (0.64)	53.1	71.1
	2323 試験 (参考)	26 週間	Ali	560	- 14.19 (0.357)	-20.28 (0.560)	67.3	85.5
			HCTZ	547	- 12.97 (0.367)	- 18.57 (0.576)	64.0	80.3
	2323E 試験 (参考)	52 週間	Ali	499	- 15.98 (0.35)	- 22.11 (0.58)	69.9	88.8
			HCTZ	463	- 15.03 (0.37)	- 21.23 (0.61)	63.5	82.5
	2302 試験 (参考)	11/12 ヶ月	全投与被験者	1928	- 12.7 (8.4)	- 18.0 (14.5)	61.2	80.5
	2302E 試験 (参考)	16 ヶ月	Ali/HCTZ 300/25 mg	198	- 10.40 ± 8.543 ⁱ⁾	- 17.30 ± 15.274 ⁱ⁾	33.3	65.2
腎機能障害を 伴う高血圧	1303 試験 (評価)	8 週間	全投与被験者	40	- 11.6 ± 9.73 ⁱ⁾	- 13.9 ± 16.57 ⁱ⁾	30.0	65.0 ^{j)}
重症高血圧	1304 試験 (評価)	8 週間	全投与被験者	39	- 12.9 ± 10.43 ⁱ⁾	- 20.6 ± 11.97 ⁱ⁾	20.5	59.0
	2303 試験 (参考)	8 週間	Ali	124	- 18.5 ± 8.7 ⁱ⁾	- 20.0 ± 15.3 ⁱ⁾	—	81.5
			リシノプリル	58	- 20.1 ± 7.9 ⁱ⁾	- 22.3 ± 14.6 ⁱ⁾	—	87.9
高齢者の 本態性高血圧	2324 試験 (評価)	8 週間	Ali 75 mg	91	- 4.51 (0.52) ^{k)}	- 8.35 (0.83) ^{l)}	24.18	—
			Ali 150 mg	84	- 3.63 (0.52) ^{k)}	- 7.06 (0.84) ^{l)}	29.76	—
			Ali 300 mg	94	- 3.92 (0.50) ^{k)}	- 8.67 (0.80) ^{l)}	36.17	—
			リシノプリル 10 mg	85	- 6.32 (0.53) ^{k)}	- 10.19 (0.86) ^{l)}	29.41	—

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	msDBP ベースラインか らの変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインか らの変化量 ^{b)} LSmean (SE)	血圧 コントロール率 ^{c)} (%)	レスポンス率 ^{d)} (%)
糖尿病合併 本態性高血圧	2307 試験 (参考)	8 週間	Ali 300 mg	279	- 11.32 (0.54)	- 14.65 (0.86)	8.24	73.12
			ラミプリル 10 mg	275	- 10.71 (0.54)	- 11.99 (0.86)	8.36	65.82
			Ali/ラミプリル 300/10 mg	274	- 12.78 (0.54)	- 16.62 (0.87)	13.14	74.09
肥満の 本態性高血圧	2309 試験 (参考)	12 週間 (主要評価は 8 週)	Ali/HCTZ 300/25 mg	122	- 11.91 (0.74)	- 15.79 (1.01)	56.6	73.5
			イルベサルタン/HCTZ 300/25 mg	119	- 11.33 (0.72)	- 15.44 (1.00)	54.7	70.9
			アムロジピン/HCTZ 10/25 mg	126	- 10.30 (0.71)	- 13.55 (0.98)	45.1	68.0
			HCTZ 25 mg	120	- 7.89 (0.73)	- 8.62 (1.00)	34.2	59.0

Source : [1201 試験-PT-Table 9.1-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-1b], [1201 試験-PT-Table 9.2-5], [1201 試験-PT-Table 9.2-8], [0028 試験-Table 201.1], [0028 試験-Table 201.2], [2201 試験-PT-Table 9.1-1b], [2201 試験-PT-Table 9.2-1b], [2201 試験-PT-Table 9.2-7], [1301 試験-Table 14.2-1.2], [1301 試験-Table 14.2-2.2], [1301 試験-Table 14.2-3.1], [1301 試験-Table 14.2-3.2], [2308 試験-PT-Table 9.1-1b], [2308 試験-PT-Table 9.2-1b], [2308 試験-PT-Table 9.2-5], [2308 試験-PT-Table 9.2-8], [2328 試験-PT-Table 14.2-1.1b], [2328 試験-PT-Table 14.2-2.1b], [2328 試験-PT-Table 14.2-2.6], [2328 試験-PT-Table 14.2-2.9], [2203 試験-PT-Table 9.1-1b], [2203 試験-PT-Table 9.2-1b], [2203 試験-PT-Table 9.2-7], [2203 試験-PT-Table 9.2-10a], [2204 試験-PT-Table 9.1-2b], [2204 試験-PT-Table 9.2-2b], [2204 試験-PT-Table 9.2-8], [2204 試験-PT-Table 9.2-12], [2327 試験-PT-Table 14.2-1.1b], [2327 試験-PT-Table 14.2-2.1b], [2327 試験-PT-Table 14.2-2.7], [2327 試験-PT-Table 14.2-2.9], [2304 試験-Table 14.2-1.2], [2304 試験-Table 14.2-2.2], [2304 試験-Table 14.2-5.1], [2304 試験-Table 14.2-5.3], [2305 試験-PT-Table 9.1-1b], [2305 試験-PT-Table 9.2-1b], [2305 試験-PT-Table 9.2-5], [2305 試験-PT-Table 9.2-8], [2331 試験-Table 14.2-1.1], [2331 試験-Table 14.2-2.1], [2331 試験-Table 14.2-5.1], [2331 試験-Table 14.2-6.1], [1202 試験-Table 14.2-1.1], [1202 試験-Table 14.2-2.1], [1202 試験-Table 14.2-2.3], [2306 試験-Table 14.2-1.1b], [2306 試験-Table 14.2-2.4b], [2306 試験-Table 14.2-2.8], [2306 試験-Table 14.2-2.11], [2323 試験-Table 14.2-1.21], [2323 試験-Table 14.2-2.19], [2323 試験-Table 14.2-3.2], [2323 試験-Table 14.2-3.4], [2323E 試験-PT-Table 14.2-1.25], [2323E 試験-PT-Table 14.2-2.24], [2323E 試験-PT-Table 14.2-3.4], [2323E 試験-PT-Table 14.2-3.5], [2302 試験-PT-Table 9.1-1a], [2302 試験-PT-Table 9.1-3a], [2302 試験-PT-Table 9.2-1], [2302 試験-PT-Table 9.2-3], [2302E 試験-Table 14.2-1.1], [2302E 試験-Table 14.2-1.2], [2302E 試験-Table 14.2-1.5], [2302E 試験-Table 14.2-1.6], [1303 試験-Table 14.2-1.1], [1303 試験-Table 14.2-1.2], [1303 試験-Table 14.2-1.9], [1304 試験-Table 14.2-1.1], [1304 試験-Table 14.2-1.2], [1304 試験-Table 14.2-1.9], [1304 試験-Table 14.2-1.10], [2303 試験-Table 14.2-1.1], [2303 試験-Table 14.2-1.2], [2303 試験-Table 14.2-1.5], [2324 試験-PT-Table 14.2-2.1b], [2324 試験-PT-Table 14.2-2.7b], [2324 試験-PT-Table 14.2-2.33], [2307 試験-PT-Table 9.1-1b], [2307 試験-PT-Table 9.2-1b], [2307 試験-PT-Table 9.2-7], [2307 試験-PT-Table 9.2-9], [2309 試験-PT-Table 14.2-1.2], [2309 試験-PT-Table 14.2-2.2], [2309 試験-PT-Table 14.2-3.1], [2309 試験-PT-Table 14.2-3.2]

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

—：算出していない

a), b) 最終評価時 (LOCF) のベースラインからの変化量

c) 血圧コントロール率：msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合

d) レスポンダー率：拡張期のレスポナー率 (msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの下降量が 10 mmHg 以上となった被験者の割合)

e) 昼間の MADBP のベースラインからの変化量 mean $\pm$ SD

f) 昼間の MASBP のベースラインからの変化量 mean $\pm$ SD

g), h) 1201 試験の Week 0 をベースラインとしたときの変化量

i) mean $\pm$ SD

j) 1303 試験のレスポナー率は「msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP がベースラインから 10 mmHg 以上低下した場合」，又は「msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP がベースラインから 20 mmHg 以上低下した場合」と定義し，表中はいずれかの定義に該当した割合

k) 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量 LSmean (SE)

l) 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量 LSmean (SE)

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	UACR Ratio: E/B ^{a)} 幾何平均 (95%CI)	UAER Ratio: E/B ^{a)} 幾何平均 (95%CI)	msDBP ベースラインから の変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインから の変化量 ^{b)} LSmean (SE)
糖尿病合併 本態性高血圧	C2201 試験 (参考)	24 週間	プラセボ (ロサルタン 100 mg 併用)	297	1.02 (0.930～1.126)	1.17 (1.026～1.343)	0.71 (0.525)	3.02 (0.923)
			Ali (ロサルタン 100 mg 併用)	298	0.82 (0.744～0.902)	0.96 (0.838～1.099)	- 0.37 (0.527)	1.06 (0.926)

Source : [C2201 試験-PT-Table 14.1-2.1], [C2201 試験-PT-Table 14.2-1.14], [C2201 試験-PT-Table 14.2-3.14], [C2201 試験-PT-Table 14.2-5.14], [C2201 試験-PT-Table 14.2-6.14]

a) Ratio: E/B =対数変換した Week 24 評価時/ベースライン

試験種類	試験番号 (評価/参考)	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT/FAS)	NT-proBNP Ratio: E/B ^{a)} 幾何平均 (95%CI)	BNP Ratio: E/B ^{a)} 幾何平均 (95%CI)	msDBP ベースラインから の変化量 ^{a)} LSmean (SE)	msSBP ベースラインから の変化量 ^{b)} LSmean (SE)
高血圧を既往 または合併し ている症状の 安定した 心不全	2313 試験 (参考)	12 週間	プラセボ	146	0.96 (0.7～1.24)	0.85 (0.64～1.12)	0.386 (1.097)	- 1.048 (1.891)
			Ali 150 mg	156	0.73 (0.57～0.93)	0.64 (0.48～0.84)	- 1.419 (1.124)	-3.036 (1.940)

Source : [2313 試験-Table 14.2-2.2], [2313 試験-Table 14.2-2.10], [2313 試験-Table 14.2-2.21]

a) Ratio: E/B = Week 12/ベースラインの幾何平均

Table 6-3 有効性試験の主な結果（その他の試験）

対象患者	試験番号	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT)	昼間の MASBP mean ± SD		昼間の MADBP mean ± SD	
					ベースライン	評価時	ベースライン	評価時
高血圧	0014 試験	6 週間	Ali 150 mg	6	150.6 ± 8.9	131.8 ± 10.3	90.7 ± 8.2	74.5 ± 10.3
			Ali/HCTZ 150/25 mg	17	150.6 ± 8.9	133.8 ± 7.0	90.7 ± 8.2	83.3 ± 4.7
	0015 試験	計 9 週間	ラミプリル 5 mg			143.8 ± 11.1		88.9 ± 9.5
		各 3 週間	Ali/ラミプリル 75/5 mg	19	150.0 ± 11.6	139.1 ± 13.2	94.2 ± 9.4	85.4 ± 10.9
			Ali/ラミプリル 150/5 mg			136.8 ± 11.6		86.0 ± 9.6
	0016 試験	計 9 週間	イルベサルタン 150 mg			144.4 ± 14.0		89.9 ± 9.7
		各 3 週間	Ali/イルベサルタン 75/150 mg	23	156.2 ± 11.4	141.8 ± 13.4	96.7 ± 8.4	88.4 ± 8.0
			Ali/イルベサルタン 150/150 mg			143.3 ± 15.6		89.3 ± 8.7
	0027 試験	計 8 週間	Ali 75 mg	8	151.6 ± 7.7	148.0 ± 14.9	96.3 ± 5.9	92.7 ± 10.7
		各 4 週間	Ali 150 mg			144.4 ± 17.9		90.7 ± 11.9

Source : [0014 試験-Table 10.1-1], [0014 試験-Table 11.4-1], [0014 試験-Table 11.4-2], [0015 試験-Table 11.4-1], [0015 試験-Table 11.4-2], [0016 試験-Table 11.4-1], [0016 試験-Table 11.4-2], [0027 試験-Table 11.4-1], [0027 試験-Table 14.2-1]

昼間とは 9:00 a.m.～9:00 p.m.までとし、MASBP 及び MADBP はこの間に 14 点以上の血圧を測定

対象患者	試験番号	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	被験者数 (ITT)	脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/mL)				
					mean ± SD				
					ベースライン	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
うっ血性心不全	0013 試験	計 6 週間	Ali 300 mg	9	126.1 ± 102.0	144.5 ± 139.1	155.6 ± 141.9	113.1 ± 111.9	111.5 ± 130.0
		計 2 週間	プラセボ-Ali 75 mg	4	392.8 ± 115.0	424.3 ± 190.7	—	—	—
		計 6 週間	ラミプリル 10 mg	10	223.6 ± 325.8	201.9 ± 316.4	263.4 ± 379.5	218.3 ± 356.6	185.9 ± 240.2
		計 2 週間	プラセボ-ラミプリル 5 mg	4	103.4 ± 76.3	99.5 ± 77.4	—	—	—

Source : [0013 試験-Table 11.4-1]

— : 該当なし

対象患者	試験番号	治療期 投与期間	投与群 (最終評価時の投与量)	ITT 被験者数	24 時間尿蛋白排泄量 (g/24h)	
					mean ± SD	
					ベースライン	評価時
腎機能障害を 伴う高血圧	0012 試験	計 15 週間 各 3 週間	Ali 150 mg	19	3.172 ± 2.825	3.154 ± 2.854
			Ali 300 mg			2.689 ± 1.875
			エナラプリル 10 mg		3.028 ± 2.560	2.304 ± 1.575
			エナラプリル 20 mg			2.172 ± 1.584

Source : [\[0012 試験-Table 11.4-1\]](#)

Table 6-4 選択基準及び除外基準（評価資料）

用量設定試験及び検証試験

1201 試験		1301 試験		2308 試験	
対象患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者	
選択基準	1 血圧： (1) Visit 2*及び3*の2時点の msDBP が次の基準を満たす患者 Visit 2*：90 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 Visit 3*：95 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 (2) Visit 2*及び3*の2時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内の患者 2 年齢：20 歳以上 80 歳以下の患者 (同意取得時) 3 性別：不問 4 診療区分：外来	1 血圧： (1) Visit 2*及び3*の2時点の msDBP が次の基準を満たす患者 Visit 2*：90 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 Visit 3*：95 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 (2) Visit 2*及び3*の2時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内の患者 2 年齢：20 歳以上 75 歳未満の患者 (1 次登録時) 3 性別：不問 4 診療区分：外来	1 血圧： (1) Visit 2*又は Visit 201*, 及び Visit 3* (Day 1) の2時点の msDBP がいずれも次の基準を満たす患者 Visit 2*又は Visit 201*：90 mmHg 以上及び 110 mmHg 未満 Visit 3*：95 mmHg 以上及び 110 mmHg 未満 (2) 2 時点間 (Visit 2*と Visit 3*又は Visit 201*と Visit 3*) の msDBP の変動が 10 mmHg 以内の患者 2 本態性高血圧患者 3 性別：不問 女性は閉経後 1 年, 外科手術, 経口避妊薬, 殺精子剤又は避妊リングを用いたバリア法等で避妊している者 4 18 歳以上の外来患者		
除外基準	1 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望する女性 2 Visit 2*又は3*のいずれかの時点における msDBP が 110 mmHg 以上又は/及び msSBP が 180 mmHg 以上の患者 3 二次性高血圧症を合併している又は二次性高血圧症が疑われる患者 [例：大動脈狭窄, 原発性アルドステロン血症, 腎動脈狭窄, 腎性高血圧症 (腎血管性及び腎実性), 褐色細胞腫, 等] 4 悪性高血圧症が疑われる患者	1 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望する女性 2 Visit 1*, Visit 2*又は Visit 3*で msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者 3 二次性高血圧症を合併している又は二次性高血圧症が疑われる患者 [例：大動脈狭窄, 原発性アルドステロン血症, 腎動脈狭窄, 腎性高血圧症 (腎血管性及び腎実性), 褐色細胞腫, 等] 4 悪性高血圧症が疑われる患者	1 以前アリスクリレンの臨床試験に組入れられたことがあり, 無作為割付け時に適格と判定された患者又は実薬投与群に割り付けられた患者 2 重症高血圧患者 msDBP が 110 mmHg 以上及び/又は msSBP が 180 mmHg 以上 3 二次性高血圧症の既往歴又は二次性高血圧症が疑われる患者 4 Keith-Wagwner 分類で III 度か IV 度の高血圧性網膜症		

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

1201 試験		1301 試験		2308 試験	
5	以下に示すような重篤な疾患・症状を有する患者 (1) 心疾患：うっ血性心不全，心筋梗塞（観察期開始前 52 週以内に発症した患者），観察期開始前 24 週以内に PCI (PTCA) 又は冠動脈バイパス術を施行した患者，狭心症，治療を必要とするまたは臨床症状を伴う不整脈，II 度又は III 度の房室ブロック，慢性心房細動，臨床上問題となる心臓弁膜症 (2) 腎疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において，血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えている患者，高度の腎障害 (3) 肝疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において，AST (GOT)，ALT (GPT) のいずれかが基準値上限の 2 倍を超えている患者，高度の肝障害（肝不全，肝硬変） (4) 脳血管障害：臨床症状が認められる脳梗塞，脳出血，くも膜下出血，一過性脳虚血発作（各々 Visit 1* より 52 週間以内に既往を有する患者を含む）	5	以下に示すような重篤な疾患・症状を有する患者 (1) 心疾患：うっ血性心不全，心筋梗塞（観察期開始前 52 週以内に発症した患者），観察期開始前 24 週以内に PCI (PTCA) 又は冠動脈バイパス術を施行した患者，狭心症，治療を必要とするまたは臨床症状を伴う不整脈，II 度又は III 度の房室ブロック，慢性心房細動，臨床上問題となる心臓弁膜症 (2) 腎疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において，血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えている患者，高度の腎障害 (3) 肝疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において，AST (GOT)，ALT (GPT) のいずれかが基準値上限の 2 倍を超えている患者，高度の肝障害（肝不全，肝硬変） (4) 脳血管障害：臨床症状が認められている脳梗塞，脳出血，くも膜下出血，一過性脳虚血発作（各々 Visit 1* より 52 週間以内に既往を有する患者を含む）	5	高血圧性脳症又は脳血管障害の既往歴のある患者 6 Visit 1* の前の 12 ヶ月間に一過性脳虚血発作を発現した患者 7 NYHA 分類で II～IV 度の心不全と診断された患者 8 Visit 1* の前の 6 ヶ月間に心筋梗塞，冠動脈バイパス形成術，PCI を施行した患者 9 薬物治療が必要な狭心症を合併している患者（経口又は外用の亜硝酸薬の用量が安定している患者は除く） 10 ペースメーカーなしで II 度又は III 度の房室ブロックを有する患者 11 生命を脅かすおそれのある不整脈を有する又はその徴候がある患者 12 臨床上問題となる心臓弁膜症を有する患者
6	臨床的に問題となるようなアレルギーを有する患者（薬物治療を行っている喘息患者，多剤薬物アレルギーを有する患者，薬剤アレルギーによるアナフィラキシー反応を含む）	6	臨床的に問題となるようなアレルギーを有する患者（薬物治療を行っている喘息患者，多剤薬物アレルギーを有する患者，薬剤アレルギーによるアナフィラキシー反応を含む）	13	1 型又は 2 型糖尿病患者で，Visit 1* で HbA1c が 9% を超えている患者
7	肺炎の合併又は既往を有する患者	7	肺炎の合併又は既往を有する患者	14	Visit 1* の血清 Na が基準下限以下，血清 K が 3.5 mEq/L 未満又は 5.5 mEq/L 以上，又は脱水症状を有する患者

1201 試験	1301 試験	2308 試験
8 十二指腸又は胃潰瘍の治療を行っている患者 (再発予防のための維持療法を含む), 観察期開始前 12 週以内に十二指腸又は胃潰瘍を発症した患者又は薬剤吸収が困難な消化器手術又は消化器疾患の既往を有する患者	8 十二指腸又は胃潰瘍の治療を行っている患者 (再発予防のための維持療法を含む), 観察期開始前 12 週以内に十二指腸又は胃潰瘍を発症した患者又は薬剤吸収が困難な消化器手術又は消化器疾患の既往を有する患者	15 治験薬の吸収, 分布, 代謝, 又は排泄に影響する程度の以下の外科手術又は病状を持つ患者 (1) 胃切除術, 胃腸吻合術, 又は腸切除のような消化管手術の既往を持つ患者 (2) Visit 1*の前の 12 ヶ月間に活動性の炎症性腸疾患を発現した患者
9 明らかな脱水症状あるいは臨床的に問題となるような電解質異常を認める患者	9 明らかな脱水症状あるいは臨床的に問題となるような電解質異常を認める患者	治験薬の吸収, 分布, 代謝, 又は排泄に影響する程度の以下の外科手術又は病状を持つ患者 (1) 胃切除術, 胃腸吻合術, 又は腸切除のような消化管手術の既往を持つ患者 (2) Visit 1*の前の 12 ヶ月間に炎症性大腸炎を発現した患者
10 1 型糖尿病患者, インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者, 血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において HbA1c が 8%を超えている患者], 糖尿病性神経症を有する患者	10 1 型糖尿病患者, インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者, 血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において HbA1c が 8%を超えている患者]	(3) Visit 1*の前の 3 ヶ月間に胃炎, 十二指腸又は胃潰瘍, 消化管又は直腸出血を示す患者 (4) 膝外傷, 膝炎の既往歴, 又はリパーゼ又はアミラーゼが異常値を示す程度の膵機能障害又は外傷の徴候を示す患者 (5) Visit 1*の SGOT 又は SGPT が基準値上限の 3 倍を超えている患者, 又は肝性脳症, 食道静脈瘤, 又は門脈大静脈シャントの既往歴のある患者 (6) Visit 1*の血清クレアチニンが女性は > 1.7 mg/dL, 男性は > 2.0 mg/dL, 又は透析, ネフローゼ症候群の既往歴のある患者 (7) コレスチラミン及びコレスチポール樹脂による治療を受けている患者
11 過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者 (皮膚の基底細胞癌は除く)	11 過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者。治療の有無, 局所再発又は転移の徴候の有無を問わない (ただし, 局所的な皮膚の基底細胞癌は除く)	16 過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者 (ただし, 皮膚の基底細胞癌は除く)
12 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の既往を有する患者	12 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の既往を有する患者	17 過去 12 ヶ月間に薬物又はアルコール依存症の既往を有する患者
13 臨床症状を伴う貧血を有する患者	13 臨床症状を伴う貧血を有する患者	18 妊婦又は授乳婦
14 甲状腺機能低下症の合併が認められる患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において TSH > 4 µIU/mL の患者]	14 観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において便潜血が認められ, 消化管出血が否定できない患者	
15 痛風を合併している患者	15 甲状腺機能低下症の合併が認められる患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において, TSH > 4 µ IU/mL の患者]	
16 観察期開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者	16 過去に本治験薬 (アリスキレン) の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)	

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

1201 試験	1301 試験	2308 試験
17 試験責任医師等が本試験実施計画書を遵守するのが困難であると判断した患者	17 観察期開始前 12 週以内に他の試験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)	19 試験責任医師等が試験の参加が患者のリスクを高める, 又は試験を完了することが困難な手術又は病状を持つ患者
	18 ARB に対し過敏症の既往のある患者	20 治療コンプライアンスが不良, 又は試験実施計画書を順守するのが困難であった患者
	19 本試験薬又はそれと同様な化学構造を持つ薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者	21 有効性及び安全性の評価が困難と試験責任医師等又はノバルティス ファーマ社が判断した状態を有する患者
	20 アルコール依存症を有する患者	22 Visit 1*の前の 1 ヶ月間に他の試験に参加した患者
	21 観察期開始前 52 週以内に薬物乱用歴のある患者	23 試験の実施に直接関わった人物
	22 試験の実施に直接関与している患者	
	23 試験責任医師等が本試験実施計画書を遵守するのが困難であると判断した患者	

* :

Visit 1: 観察期投与開始 28 日前

Visit 2: 観察期投与開始 14 日前, Visit 201 に来院した場合 Visit 1 は投与開始 42 日前, Visit 2 は 28 日前, Visit 201 は 14 日前

Visit 3: 治療期投与開始日

PCI : percutaneous coronary intervention, 経皮的冠動脈インターベンション

PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty, 経皮経管冠動脈形成術

NYHA : New York Heart Association, ニューヨーク心臓協会

HbA1c : glycosylated hemoglobin A1c, ヘモグロビン A1c

Na : sodium, ナトリウム

TSH : thyroid-stimulating hormone, 甲状腺刺激ホルモン

長期投与試験

1202 試験	
対象患者	本態性高血圧患者
選択基準	1 用量設定試験 (1201 試験) の結果, 安全性に問題がなく, アリスキレンによる治療が継続可能であると治験責任医師等が判断した患者 2 年齢: 20 歳以上 80 歳以下の患者 (用量設定試験の同意取得時) 3 性別: 不問 4 診療区分: 外来
除外基準	用量設定試験の除外基準に準ずる。その他, 本治験の除外基準とし以下の項目を定める。 1 用量設定試験において重大な治験実施計画書違反が認められた患者 2 サイアザイド系薬剤又はその類似化合物, スルホンアミド誘導体に対し過敏症の既往のある患者 3 ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往のある患者 4 その他, 治験責任医師等が本治験実施計画書を遵守するのが困難であると判断した患者

特別な患者集団

	1303 試験	1304 試験	2324 試験
対象患者	腎機能障害を伴う高血圧患者	重症高血圧患者	65 歳以上の本態性高血圧患者
選択基準	- 年齢：20 歳以上 80 歳以下の患者 (1 次登録時) - 性別：不問 - 診療区分：外来 - 腎所見：腎機能障害を合併している高血圧症患者：Visit 1*の血清クレアチニンが 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満 (男性), 1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満 (女性) - 血圧値： - Visit 2*及び 3*の 2 時点の msDBP がいずれも次の基準を満たす患者 Visit 2*：90 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 Visit 3*：95 mmHg 以上, 110 mmHg 未満 - Visit 2*及び 3*の 2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内の患者 - Visit 2*又は 3*の msDBP が上記の基準に合致しなかった場合、治験責任医師等の判断により Visit 2*及び Visit 3*それぞれの 1 週間後に延長 Visit を設け、msDBP を再度評価することができる。延長 Visit 時には、2 次登録直前における最終 2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内であることを確認する。	- 年齢：20 歳以上 80 歳以下の患者 (1 次登録時) - 性別：不問 - 診療区分：外来 - 血圧値：以下の(1)又は(2)を満たし、かつ(3)を満たす患者 - Visit 2*及び 3*の 2 時点の msSBP がいずれも 180 mmHg 以上の患者 (ただし、msDBP は 100 mmHg 以上) - Visit 2*及び 3*の 2 時点の msDBP がいずれも 110 mmHg 以上の患者 (ただし、msSBP は 160 mmHg 以上) - Visit 2*及び 3*の 2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内かつ msSBP の変動が 20 mmHg 以内の患者	65 歳以上の外来患者 - 本態性高血圧患者 Visit 2*又は Visit 201*の外来血圧が msSBP が 140 mmHg 以上かつ 180 mmHg 未満 Visit 3*の外来血圧が msSBP が 145 mmHg 以上かつ 180 mmHg 未満 Visit 3*の 24 時間 ABPM の SBP が 135 mmHg 以上 - 観察期中の 2 時点間 (Visit 2*と Visit 3*, 又は Visit 201*と Visit 3*) の msSBP の変動が 15 mmHg 以内の患者
除外基準	- 妊婦、授乳 (母乳授乳) 婦、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望する女性 - Visit 1*, 2*又は 3*のいずれかの時点における msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上、あるいはその両方に該当する患者	- 妊婦、授乳 (母乳授乳) 婦、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望する女性 - 高血圧性クレーゼ又は高血圧のために緊急な治療 (非経口的降圧薬等) を要する患者	- 過去に本治験薬 (アリスキレン) の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 - 重度の高血圧患者 msDBP が 110 mmHg 以上及び/又は msSBP が 180 mmHg 以上

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

1303 試験		1304 試験		2324 試験	
3	腎実質性高血圧症以外の二次性高血圧症を合併している、又は二次性高血圧症が疑われる患者 (例：大動脈縮窄症、原発性アルドステロン血症、腎動脈狭窄、腎血管性高血圧症、褐色細胞腫、等)	3	Visit 1*, 2*又は 3*で msSBP が 220 mmHg 以上又は msDBP が 120 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者	3	二次性高血圧の既往又は二次性高血圧が疑われる患者
4	悪性高血圧症が疑われる患者	4	以下に示すような重篤な疾患・徴候を有する患者	4	Keith-Wagener 分類で III 度か IV 度の高血圧性網膜症
5	以下に示すような重篤な疾患・徴候を有する患者 (1) 心疾患：うっ血性心不全、心筋梗塞 (観察期開始前 52 週以内に発症した患者)、観察期開始前 24 週以内に PCI (PTCA など) 又は冠動脈バイパス術を施行した患者、狭心症、治療を必要とする又は臨床症状を伴う不整脈、II 度又は III 度の房室ブロック、慢性心房細動、臨床上問題となる心臓弁膜症 (2) 腎疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において、血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上の患者、透析療法を行っている患者 (3) 肝疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において、AST (GOT)、ALT (GPT) のいずれかが基準値上限の 2 倍を超えている患者、高度の肝障害 (肝不全、肝硬変) (4) 脳血管障害：臨床症状が認められる脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作 (各々 Visit 1* より 52 週間以内に既往を有する患者を含む)	4	(1) 心疾患：うっ血性心不全、心筋梗塞 (各々の既往を有する患者を含む)、観察期開始前 24 週以内に PCI (PTCA など) 又は冠動脈バイパス術を施行した患者、狭心症、治療を必要とする又は臨床症状を伴う不整脈、II 度又は III 度の房室ブロック、慢性心房細動、臨床上問題となる心臓弁膜症 (2) 腎疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において、血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えている患者、高度の腎障害、腎血管性高血圧症 (3) 肝疾患：観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において、AST (GOT)、ALT (GPT) のいずれかが基準値上限の 2 倍を超えている患者、高度の肝障害 (肝不全、肝硬変) (4) 脳血管障害：臨床症状が認められる脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作 (各々の既往を有する患者を含む)	5	高血圧性脳症又は脳血管障害の既往歴のある患者
		5	臨床的に問題となるアレルギーを有する患者 (薬物治療を行っている喘息患者、多剤薬物アレルギーを有する患者、薬剤アレルギーによるアナフィラキシー反応を含む)	6	Visit 1*の前の 12 ヶ月間に一過性脳虚血発作を発現した患者
				7	NYHA 分類で II~IV 度の心不全と診断された患者
				8	Visit 1*の前の 12 ヶ月間に心筋梗塞、冠動脈バイパス形成術、PCI を施行した患者
				9	薬物治療が必要な狭心症を合併している患者
				10	ペースメーカーなしで II 度又は III 度の房室ブロックを有する患者
				11	生命を脅かすおそれのある不整脈を有する又はその徴候がある患者
				12	臨床上問題となる心臓弁膜症を有する患者
				13	1 型又は 2 型糖尿病患者で、Visit 1*で HbA1c が 8%を超えている患者
				14	夜間労働者の患者
				15	腕囲が 17 cm 未満又は 42 cm 超の患者
				16	心房細動と診断された患者

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

1303 試験		1304 試験		2324 試験	
6	臨床的に問題となるアレルギーを有する患者 (薬物治療を行っている喘息患者, 多剤薬物アレルギーを有する患者, 薬剤アレルギーによるアナフィラキシー反応を含む)	6	肺炎の合併又は既往を有する患者	17	Visit 1*の血清 Na が基準下限以下, 血清 K が 3.5 mEq/L 未満又は 5.5 mEq/L 以上, 又は脱水症状を有する患者
7	肺炎の合併又は既往を有する患者	7	十二指腸又は胃潰瘍の治療を行っている患者 (再発予防のための維持療法を含む), 観察期開始前 12 週以内に十二指腸潰瘍又は胃潰瘍を発症した患者, 又は, 薬剤吸収が困難な消化器手術又は消化器疾患の既往を有する患者	18	治験薬の吸収, 分布, 代謝, 又は排泄に影響する程度の以下の外科手術又は病状を持つ患者 (1)胃切除術, 胃腸吻合術, 又は腸切除のような消化管手術の既往を持つ患者 (2) Visit 1*の前の 12 ヶ月間に炎症性大腸炎を発現した患者 (3) Visit 1*の前の 3 ヶ月間に胃炎, 十二指腸又は胃潰瘍, 消化管又は直腸出血を示す患者 (4) 膝外傷, 肺炎の既往歴, 又はリパーゼ又はアミラーゼが異常値を示す程度の膵機能障害又は外傷の徴候を示す患者 (5) Visit 1*の SGOT 又は SGPT が基準値上限の 3 倍を超えている患者, 又は肝性脳症, 食道静脈瘤, 又は門脈大静脈シャントの既往歴のある患者 (6) Visit 1*の血清クレアチニンが基準値上限 1.5 倍を超える, 又は透析, ネフローゼ症候群の既往歴のある患者
8	十二指腸又は胃潰瘍の治療を行っている患者 (再発予防のための維持療法を含む), 観察期開始前 12 週以内に十二指腸潰瘍又は胃潰瘍を発症した患者, 又は, 薬剤吸収が困難な消化器手術又は消化器疾患の既往を有する患者	8	明らかな脱水症状あるいは臨床的に問題となるような電解質異常を認める患者	19	過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者 (ただし, 皮膚の基底細胞癌は除く)
9	明らかな脱水症状あるいは臨床的に問題となるような電解質異常を認める患者	9	1 型糖尿病患者, インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者, 血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において, HbA1c が 8%を超えている患者]	20	過去 12 ヶ月間に薬物又はアルコール依存症の既往を有する患者
10	1 型糖尿病患者, インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者, 血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において, HbA1c が 8%を超えている患者]	10	過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者。治療の有無, 局所再発又は転移の徴候の有無を問わない (局所的な皮膚の基底細胞癌は除く)	21	ACE に対して過敏症のある患者を含み, 本治験薬が禁忌又は禁忌が疑われる患者
11	過去 5 年以内に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往を有する患者。治療の有無, 局所再発又は転移の徴候の有無を問わない (局所的な皮膚の基底細胞癌は除く)	11	関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の既往を有する患者	22	治験責任医師等が治験の参加が患者のリスクを高める, 又は治験を完了することが困難な手術又は病状を持つ患者
12	関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の既往を有する患者	12	臨床症状を伴う貧血を有する患者	23	治療コンプライアンスが不良, 又は治験実施計画書を順守するのが困難であった患者
13	臨床症状を伴う貧血を有する患者	13	甲状腺機能低下症の合併が認められる患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において, TSH > 4 µIU/mL の患者]		
14	甲状腺機能低下症の合併が認められる患者 [観察期開始時 (Visit 1*) に実施する臨床検査において, TSH > 4 µIU/mL の患者]	14	過去に本治験薬 (アリスキレン) の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)		
15	過去に本治験薬 (アリスキレン) の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)	15	観察期開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)		
16	観察期開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (プラセボも含む)				

1303 試験	1304 試験	2324 試験
17 本治験薬又はそれと同様な化学構造を持つ薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者	16 本治験薬又はそれと同様な化学構造を持つ薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者	24 有効性及び安全性の評価が困難と治験責任医師等又はノバルティス ファーマ社が判断した状態を有する患者
18 アルコール依存症を有する患者	17 アルコール依存症を有する患者	25 Visit 1*の前の1ヵ月間に他の治験に参加した患者
19 治験責任医師等が本治験実施計画書を遵守するのが困難であると判断した患者	18 治験責任医師等が本治験実施計画書を遵守するのが困難であると判断した患者	26 治験の実施に直接関わった人物

* :
1303 試験は,
Visit 1: 観察期投与開始 28 日前
Visit 2: 観察期投与開始 14 日前
Visit 3: 治療期投与開始日
なお, Visit 2 又は Visit 3 における msDBP が選択基準に合致しない場合, 治験責任医師等の判断により Visit 2 及び Visit 3 それぞれの1週間後に延長 Visit を設けることができる。
Visit 1 の2週間前から降圧薬 (K 保持性利尿薬以外の DIU を除く) を服薬していない患者の場合は, Visit 1 は投与開始 14 日前, Visit 2 は7日前とする。治験責任医師等の判断により, 観察期を28日とすることもできる。

1304 試験は,
Visit 1: 観察期投与開始 14 日前
Visit 2: 観察期投与開始 7 日前

2324 試験は,
Visit 1: 観察期投与開始 28 日前
Visit 2: 観察期投与開始 14 日前, Visit 201 に来院した場合 Visit 1 は投与開始 42 日前, Visit 2 は28日前, Visit 201 は14日前
Visit 3: 治療期投与開始日

Table 6-5 被験者の内訳（2324 試験, 日本人高齢者）

	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	リシノプリル 10 mg n (%)	合計 n (%)
無作為化	12	11	13	8	44
治療期完了	11 (91.7)	11 (100.0)	13 (100.0)	7 (87.5)	42 (95.5)
治療期間中の中止	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.5)
治療期間中の中止理由					
有害事象	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.5)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.2\]](#)

%は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

Table 6-6 被験者の内訳（2324 試験, 収縮期高血圧患者）

	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	リシノプリル 10 mg n (%)	合計 n (%)
無作為化	50	35	40	46	171
治療期完了	46 (92.0)	34 (97.1)	37 (92.5)	41 (89.1)	158 (92.4)
治療期間中の中止	4 (8.0)	1 (2.9)	3 (7.5)	5 (10.9)	13 (7.6)
治療期間中の中止理由					
有害事象	4 (8.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (8.7)	10 (5.8)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	2 (1.2)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.1\]](#)

%は各投与群の無作為化された被験者数を分母として算出

Table 6-7 被験者の内訳（併合解析：国内試験）

	プラセボ n (%)	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	Ali 単独 n (%)	ARB n (%)	合計 n (%)
SAF	271 (100.0)	115 (100.0)	414 (100.0)	113 (100.0)	642 (100.0)	303 (100.0)	1216 (100.0)
FAS	271 (100.0)	115 (100.0)	414 (100.0)	113 (100.0)	642 (100.0)	303 (100.0)	1216 (100.0)
治療期完了	245 (90.4)	110 (95.7)	397 (95.9)	111 (98.2)	618 (96.3)	282 (93.1)	1145 (94.2)
治療期間中の中止	26 (9.6)	5 (4.3)	17 (4.1)	2 (1.8)	24 (3.7)	21 (6.9)	71 (5.8)
中止理由							
有害事象	11 (4.1)	2 (1.7)	7 (1.7)	2 (1.8)	11 (1.7)	8 (2.6)	30 (2.5)
有害事象に該当しない理学検査等における検査値異常	6 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.8)	9 (3.0)	20 (1.6)
同意撤回	7 (2.6)	1 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (1.3)	14 (1.2)
治療効果不十分	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
有害事象に該当しない一般臨床検査における検査値の異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬による治療が必要でなくなったため	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の中止（治験依頼者による治験中止）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-1]

%は各群の安全性評価対象に対する割合

Table 6-8 被験者の内訳（併合解析：外国試験）

	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 600 mg	Ali/ARB	Ali/HCTZ	ARB	HCTZ	ARB/HCTZ	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無作為化	1287	516	833	1252	296	624	1471	766	558	59	7662
SAF	1284 (99.8)	516 (100)	832 (99.9)	1250 (99.8)	296 (100)	624 (100)	1464 (99.5)	766 (100)	555 (99.5)	59 (100)	7646 (99.8)
ITT	1270 (98.7)	513 (99.4)	822 (98.7)	1237 (98.8)	295 (99.7)	616 (98.7)	1459 (99.2)	762 (99.5)	555 (99.5)	58 (98.3)	7587 (99.0)
治療期完了	1114 (86.6)	468 (90.7)	761 (91.4)	1136 (90.7)	272 (91.9)	575 (92.1)	1367 (92.9)	696 (90.9)	518 (92.8)	56 (94.9)	6963 (90.9)
治療期間中の中止	171 (13.3)	48 (9.3)	72 (8.6)	113 (9.0)	24 (8.1)	49 (7.9)	97 (6.6)	70 (9.1)	37 (6.6)	3 (5.1)	684 (8.9)
中止理由											
治療効果不十分	84 (6.5)	23 (4.5)	22 (2.6)	32 (2.6)	5 (1.7)	9 (1.4)	20 (1.4)	19 (2.5)	12 (2.2)	0 (0.0)	226 (2.9)
有害事象	37 (2.9)	9 (1.7)	12 (1.4)	33 (2.6)	5 (1.7)	10 (1.6)	39 (2.7)	19 (2.5)	8 (1.4)	0 (0.0)	172 (2.2)
同意撤回	28 (2.2)	10 (1.9)	20 (2.4)	24 (1.9)	9 (3.0)	16 (2.6)	16 (1.1)	17 (2.2)	13 (2.3)	2 (3.4)	155 (2.0)
追跡不能	7 (0.5)	2 (0.4)	10 (1.2)	11 (0.9)	1 (0.3)	5 (0.8)	9 (0.6)	10 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	56 (0.7)
試験実施計画書違反	9 (0.7)	3 (0.6)	5 (0.6)	6 (0.5)	2 (0.7)	7 (1.1)	7 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (1.7)	44 (0.6)
その他の中止 (試験依頼者による試験中止)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
有害事象に該当しない 理学検査等における検査値異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
有害事象に該当しない 一般臨床検査における検査値の異常	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
死亡	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
試験薬による治療が必要でなくなったため	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-1]

%は各群の安全性評価対象に対する割合

Table 6-9 主な人口統計学的データの特性 (2324 試験, 日本人高齢者, RAN)

		Ali 75 mg N=12	Ali 150 mg N=11	Ali 300 mg N=13	リシノプリル 10 mg N=8	合計 N=44
性別- n (%)	男	9 (75.0)	7 (63.6)	6 (46.2)	2 (25.0)	24 (54.5)
	女	3 (25.0)	4 (36.4)	7 (53.8)	6 (75.0)	20 (45.5)
年齢 (歳)	n	12	11	13	8	44
	mean ± SD	73.4 ± 4.10	72.5 ± 5.34	72.2 ± 5.41	73.4 ± 4.24	72.8 ± 4.73
	median	73.5	74.0	75.0	74.5	74.5
	(min~max)	(65.0~79.0)	(66.0~81.0)	(65.0~79.0)	(68.0~81.0)	(65.0~81.0)
年齢区分- n (%)	65 ≤ ~ < 75	6 (50.0)	6 (54.5)	6 (46.2)	4 (50.0)	22 (50.0)
	≥ 75	6 (50.0)	5 (45.5)	7 (53.8)	4 (50.0)	22 (50.0)
Ethnicity - n (%)	Japanese	12 (100)	11 (100)	13 (100)	8 (100)	44 (100)
BMI (kg/m ²)	n	12	11	13	8	44
	mean ± SD	25.5 ± 2.62	25.2 ± 2.77	23.3 ± 2.72	24.1 ± 2.05	24.5 ± 2.67
	median	24.9	25.0	24.1	23.0	24.5
	(min~max)	(20.5~30.0)	(21.1~30.1)	(19.5~27.0)	(22.3~27.3)	(19.5~30.1)
肥満度- n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	1 (8.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
	BMI < 30 (kg/m ²)	11 (91.7)	10 (90.9)	13 (100)	8 (100)	42 (95.5)
糖尿病合併- n (%)	有	4 (33.3)	1 (9.1)	3 (23.1)	0 (0.0)	8 (18.2)
	無	8 (66.7)	10 (90.9)	10 (76.9)	8 (100)	36 (81.8)
収縮期高血圧- n (%)	有	7 (58.3)	4 (36.4)	3 (23.1)	4 (50.0)	18 (40.9)
高血圧罹病期間 (年)	n	11	11	12	8	42
	mean ± SD	9.5 ± 8.63	9.4 ± 11.53	9.3 ± 6.41	4.0 ± 4.66	8.4 ± 8.36
	median	7.0	6.0	11.0	2.0	6.0
	(min~max)	(1.0~28.0)	(1.0~40.0)	(1.0~21.0)	(1.0~12.0)	(1.0~40.0)

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.6]

収縮期高血圧 : msSBP が 140 mmHg 以上, msDBP が 90 mmHg 未満

Table 6-10 **ベースラインの特性 (2324 試験, 日本人高齢者, RAN)**

		Ali 75 mg N=12	Ali 150 mg N=11	Ali 300 mg N=13	リシノプリル 10 mg N=8	合計 N=44
MASBP (mmHg)	n (%)	11 (91.7)	10 (90.9)	13 (100)	7 (87.5)	41 (93.2)
	mean ± SD	153.12 ± 13.214	149.56 ± 7.347	147.83 ± 8.212	148.97 ± 9.276	149.87 ± 9.663
	median (min~max)	146.77 (134.76~173.17)	147.81 (139.66~166.92)	148.13 (135.01~160.17)	148.17 (134.54~163.65)	148.13 (134.54~173.17)
MADBP (mmHg)	n (%)	11 (91.7)	10 (90.9)	13 (100)	7 (87.5)	41 (93.2)
	mean ± SD	90.78 ± 8.426	85.96 ± 5.281	92.33 ± 9.976	87.60 ± 10.025	89.55 ± 8.704
	median (min~max)	89.65 (74.86~101.63)	85.85 (77.30~94.64)	91.21 (68.47~105.86)	90.32 (70.93~98.11)	89.80 (68.47~105.86)
msSBP (mmHg)	n (%)	12 (100)	11 (100)	13 (100)	8 (100)	44 (100)
	mean ± SD	157.33 ± 9.445	153.70 ± 6.313	153.03 ± 6.281	156.58 ± 9.820	155.02 ± 7.899
	median (min~max)	153.00 (145.33~173.33)	152.67 (146.00~167.33)	150.67 (145.33~166.00)	153.33 (148.00~176.00)	152.67 (145.33~176.00)
msDBP (mmHg)	n (%)	12 (100)	11 (100)	13 (100)	8 (100)	44 (100)
	mean ± SD	84.89 ± 11.691	88.42 ± 8.606	91.54 ± 10.518	86.50 ± 10.503	88.03 ± 10.391
	median (min~max)	84.67 (65.33~102.00)	92.00 (73.33~97.33)	96.00 (64.00~103.33)	87.67 (69.33~100.00)	91.33 (64.00~103.33)
坐位脈拍数 (bpm)	n (%)	12 (100)	11 (100)	13 (100)	8 (100)	44 (100)
	mean ± SD	72 ± 7.0	68 ± 6.2	69 ± 6.4	63 ± 11.9	69 ± 8.0
	median (min~max)	72 (60~82)	68 (60~80)	70 (58~80)	59 (48~80)	70 (48~82)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.9\]](#)

Table 6-11 主な人口統計学的データの特性 (2324 試験, 収縮期高血圧患者, RAN)

		Ali 75 mg N=50	Ali 150 mg N=35	Ali 300 mg N=40	リシノプリル 10 mg N=46	合計 N=171
性別 - n (%)	男	22 (44.0)	13 (37.1)	14 (35.0)	9 (19.6)	58 (33.9)
	女	28 (56.0)	22 (62.9)	26 (65.0)	37 (80.4)	113 (66.1)
年齢 (歳)	n	50	35	40	46	171
	mean ± SD	74.7 ± 5.86	74.3 ± 6.03	75.3 ± 5.40	75.8 ± 5.87	75.0 ± 5.77
	median (min~max)	76.0 (65.0~85.0)	75.0 (65.0~84.0)	75.5 (65.0~90.0)	76.0 (65.0~86.0)	76.0 (65.0~90.0)
年齢区分 - n (%)	65 ≤ ~ < 75	20 (40.0)	16 (45.7)	15 (37.5)	17 (37.0)	68 (39.8)
	≥ 75	30 (60.0)	19 (54.3)	25 (62.5)	29 (63.0)	103 (60.2)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	30 (60.0)	21 (60.0)	23 (57.5)	29 (63.0)	103 (60.2)
	Japanese	7 (14.0)	4 (11.4)	3 (7.5)	4 (8.7)	18 (10.5)
	Other	13 (26.0)	10 (28.6)	14 (35.0)	13 (28.3)	50 (29.2)
BMI (kg/m ²)	n	49	35	40	46	170
	mean ± SD	27.0 ± 4.26	27.5 ± 4.16	27.6 ± 5.22	27.3 ± 5.03	27.3 ± 4.66
	median (min~max)	26.3 (21.2~40.4)	26.9 (20.8~42.3)	27.4 (18.8~46.3)	26.4 (19.5~48.0)	26.5 (18.8~48.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	13 (26.0)	6 (17.1)	10 (25.0)	12 (26.1)	41 (24.0)
	BMI < 30 (kg/m ²)	36 (72.0)	29 (82.9)	30 (75.0)	34 (73.9)	129 (75.4)
糖尿病合併 - n (%)	有	7 (14.0)	3 (8.6)	5 (12.5)	3 (6.5)	18 (10.5)
	無	43 (86.0)	32 (91.4)	35 (87.5)	43 (93.5)	153 (89.5)
収縮期高血圧 - n (%)	有	50 (100)	35 (100)	40 (100)	46 (100)	171 (100)
高血圧罹病期間 (年)	n	49	33	37	45	164
	mean ± SD	8.4 ± 6.72	13.8 ± 10.32	12.5 ± 9.94	9.8 ± 6.14	10.8 ± 8.42
	median (min~max)	6.0 (1.0~27.0)	11.0 (1.0~40.0)	11.0 (1.0~47.0)	9.0 (1.0~26.0)	9.0 (1.0~47.0)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.5\]](#)

収縮期高血圧 : msSBP が 140 mmHg 以上, msDBP が 90 mmHg 未満

Table 6-12 **ベースラインの特性 (2324 試験, 収縮期高血圧患者, RAN)**

		Ali 75 mg N=50	Ali 150 mg N=35	Ali 300 mg N=40	リシノプリル 10 mg N=46	合計 N=171
MASBP (mmHg)	n (%)	41 (82.0)	32 (91.4)	33 (82.5)	39 (84.8)	145 (84.8)
	mean ± SD	145.81 ± 10.244	145.48 ± 8.176	145.18 ± 9.473	149.61 ± 10.969	146.62 ± 9.930
	median	145.25	143.42	142.74	146.22	144.80
	(min~max)	(131.59~173.17)	(134.23~166.92)	(134.39~175.81)	(134.20~183.42)	(131.59~183.42)
MADBP (mmHg)	n (%)	41 (82.0)	32 (91.4)	33 (82.5)	39 (84.8)	145 (84.8)
	mean ± SD	80.47 ± 8.685	77.05 ± 8.168	79.68 ± 6.579	79.83 ± 7.980	79.36 ± 7.960
	median	79.55	77.09	78.05	80.43	79.22
	(min~max)	(58.44~101.63)	(63.72~94.43)	(68.47~93.38)	(64.97~101.08)	(58.44~101.63)
msSBP (mmHg)	n	50 (100)	35 (100)	40 (100)	46 (100)	171 (100)
	mean ± SD	158.21 ± 8.793	158.73 ± 8.263	158.69 ± 8.588	161.70 ± 8.764	159.37 ± 8.674
	median	157.50	159.00	158.00	160.00	158.67
	(min~max)	(143.33~180.00)	(141.67~177.33)	(146.00~178.67)	(145.33~179.00)	(141.67~180.00)
msDBP (mmHg)	n	50 (100)	35 (100)	40 (100)	46 (100)	171 (100)
	mean ± SD	82.03 ± 6.110	81.49 ± 5.619	82.78 ± 6.273	82.11 ± 5.230	82.12 ± 5.791
	median	84.00	82.33	84.17	83.67	83.33
	(min~max)	(65.33~89.33)	(70.00~89.67)	(64.00~89.33)	(69.33~89.33)	(64.00~89.67)
坐位脈拍数 (bpm)	n	50 (100)	35 (100)	40 (100)	46 (100)	171 (100)
	mean ± SD	70 ± 11.2	70 ± 9.6	68 ± 8.2	70 ± 8.0	70 ± 9.3
	median	72	68	68	69	70
	(min~max)	(50~99)	(54~91)	(56~92)	(48~85)	(48~99)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-1.8\]](#)

Table 6-13 主な人口統計学的データの特性（併合解析, RAN : 国内試験）

		プラセボ N=271	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=414	Ali 300 mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
年齢 (歳)	n	271	115	414	113	642	303	1216
	mean ± SD	52.3 ± 9.67	52.3 ± 10.79	52.4 ± 10.29	51.6 ± 9.88	52.2 ± 10.30	52.1 ± 10.25	52.2 ± 10.14
	median	53.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0
	(min~max)	(26.0~74.0)	(32.0~79.0)	(29.0~77.0)	(27.0~75.0)	(27.0~79.0)	(27.0~74.0)	(26.0~79.0)
年齢区分 - n (%)	< 65 歳	243 (89.7)	97 (84.3)	355 (85.7)	103 (91.2)	555 (86.4)	264 (87.1)	1062 (87.3)
	≥ 65 歳	28 (10.3)	18 (15.7)	59 (14.3)	10 (8.8)	87 (13.6)	39 (12.9)	154 (12.7)
	≥ 75 歳	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.9)	5 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.4)
性別 - n (%)	男	206 (76.0)	79 (68.7)	301 (72.7)	80 (70.8)	460 (71.7)	221 (72.9)	887 (72.9)
	女	65 (24.0)	36 (31.3)	113 (27.3)	33 (29.2)	182 (28.3)	82 (27.1)	329 (27.1)
人種 - n (%)	Asian	271 (100)	115 (100)	414 (100)	113 (100)	642 (100)	303 (100)	1216 (100)
BMI (kg/m ²)	n	271	115	414	113	642	303	1216
	mean ± SD	25.4 ± 3.77	25.5 ± 3.71	25.4 ± 3.63	25.6 ± 4.19	25.4 ± 3.74	25.9 ± 3.64	25.5 ± 3.72
	median	24.9	24.9	25.0	25.3	25.0	25.5	25.1
	(min~max)	(17.7~46.6)	(19.8~43.1)	(16.3~42.2)	(18.3~42.0)	(16.3~43.1)	(16.6~39.3)	(16.3~46.6)
高血圧罹病期間 (年)	n	271	115	414	113	642	303	1216
	mean ± SD	4.7 ± 4.73	5.9 ± 5.46	4.8 ± 5.56	6.2 ± 6.50	5.2 ± 5.74	5.9 ± 6.58	5.3 ± 5.77
	median	3.0	4.0	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0
	(min~max)	(1.0~24.0)	(1.0~25.0)	(1.0~43.0)	(1.0~35.0)	(1.0~43.0)	(1.0~35.0)	(1.0~43.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	27 (10.0)	14 (12.2)	37 (8.9)	12 (10.6)	63 (9.8)	36 (11.9)	126 (10.4)
	BMI < 30 (kg/m ²)	244 (90.0)	101 (87.8)	377 (91.1)	101 (89.4)	579 (90.2)	267 (88.1)	1090 (89.6)
糖尿病合併 - n (%)	Yes	22 (8.1)	6 (5.2)	40 (9.7)	8 (7.1)	54 (8.4)	23 (7.6)	99 (8.1)
	No	249 (91.9)	109 (94.8)	374 (90.3)	105 (92.9)	588 (91.6)	280 (92.4)	1117 (91.9)

2.7.3 臨床的有効性の概要

SPP100/アリスキレンフマル酸塩

	プラセボ N=271	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=414	Ali 300 mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
腎機能のベースライン - n (%) < 60 (eGFR) (ml/min/1.73 m ²) ≥ 60	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.3)
	270 (99.6)	115 (100)	412 (99.5)	113 (100)	640 (99.7)	302 (99.7)	1212 (99.7)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.1-1]

Table 6-14 ベースラインの特性（併合解析, RAN : 国内試験）

		プラセボ N=271	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=414	Ali 300 mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
msDBP(mmHg)	n	271	115	414	113	642	303	1216
	mean ± SD	99.0 ± 3.85	99.4 ± 4.04	99.0 ± 3.81	99.6 ± 4.46	99.2 ± 3.98	99.4 ± 4.22	99.2 ± 4.01
	median	97.3	98.3	98.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	(min~max)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)
msSBP(mmHg)	n	271	115	414	113	642	303	1216
	mean ± SD	152.6 ± 11.68	152.6 ± 11.75	153.1 ± 11.51	155.0 ± 11.69	153.4 ± 11.59	152.6 ± 11.14	153.0 ± 11.50
	median	151.7	151.7	152.2	154.7	152.3	152.0	152.0
	(min~max)	(126.7~179.3)	(122.0~177.7)	(129.3~179.0)	(131.0~179.0)	(122.0~179.0)	(128.3~179.3)	(122.0~179.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.11-1]

Table 6-15 主な人口統計学的データの特性（併合解析, RAN：外国試験）

		プラセボ N=1287	Ali 75 mg N=516	Ali 150 mg N=833	Ali 300 mg N=1252	Ali 600 mg N=296	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1471	ARB N=766	HCTZ N=558	ARB/HCTZ N=59	合計 N=7662
年齢（歳）	n	1287	516	833	1252	296	624	1471	766	558	59	7662
	mean ± SD	53.6 ± 11.22	54.1 ± 11.91	53.9 ± 11.70	53.7 ± 11.09	54.4 ± 11.17	53.4 ± 10.93	54.6 ± 11.19	53.9 ± 11.12	55.2 ± 12.24	56.9 ± 12.21	54.1 ± 11.35
	median	53.0	55.0	54.0	54.0	54.0	53.0	55.0	54.0	56.0	58.0	54.0
	(min~max)	(18.0~88.0)	(19.0~81.0)	(19.0~85.0)	(19.0~84.0)	(23.0~87.0)	(22.0~82.0)	(19.0~87.0)	(19.0~81.0)	(23.0~87.0)	(22.0~79.0)	(18.0~88.0)
年齢区分 - n (%)	< 65 歳	1074 (83.4)	403 (78.1)	680 (81.6)	1044 (83.4)	243 (82.1)	525 (84.1)	1184 (80.5)	637 (83.2)	417 (74.7)	43 (72.9)	6250 (81.6)
	≥ 65 歳	213 (16.6)	113 (21.9)	153 (18.4)	208 (16.6)	53 (17.9)	99 (15.9)	287 (19.5)	129 (16.8)	141 (25.3)	16 (27.1)	1412 (18.4)
	≥ 75 歳	53 (4.1)	11 (2.1)	31 (3.7)	40 (3.2)	8 (2.7)	14 (2.2)	44 (3.0)	26 (3.4)	22 (3.9)	6 (10.2)	255 (3.3)
性別 - n (%)	男	748 (58.1)	298 (57.8)	498 (59.8)	706 (56.4)	166 (56.1)	372 (59.6)	795 (54.0)	445 (58.1)	304 (54.5)	36 (61.0)	4368 (57.0)
	女	539 (41.9)	218 (42.2)	335 (40.2)	546 (43.6)	130 (43.9)	252 (40.4)	676 (46.0)	321 (41.9)	254 (45.5)	23 (39.0)	3294 (43.0)
人種 - n (%)	Caucasian	1002 (77.9)	444 (86.0)	662 (79.5)	986 (78.8)	204 (68.9)	500 (80.1)	1267 (86.1)	587 (76.6)	476 (85.3)	53 (89.8)	6181 (80.7)
	Black	159 (12.4)	44 (8.5)	86 (10.3)	142 (11.3)	43 (14.5)	74 (11.9)	62 (4.2)	129 (16.8)	31 (5.6)	5 (8.5)	775 (10.1)
	Asian	47 (3.7)	10 (1.9)	38 (4.6)	44 (3.5)	31 (10.5)	8 (1.3)	39 (2.7)	8 (1.0)	12 (2.2)	0 (0.0)	237 (3.1)
	Native American	8 (0.6)	5 (1.0)	8 (1.0)	10 (0.8)	4 (1.4)	1 (0.2)	23 (1.6)	0 (0.0)	12 (2.2)	0 (0.0)	71 (0.9)
	Pacific Islander	2 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	16 (0.2)
	Other	69 (5.4)	11 (2.1)	37 (4.4)	68 (5.4)	13 (4.4)	40 (6.4)	77 (5.2)	41 (5.4)	25 (4.5)	1 (1.7)	382 (5.0)
BMI (kg/m ²)	n	1281	513	823	1238	292	618	1461	761	552	59	7598
	mean ± SD	30.2 ± 5.68	30.1 ± 5.28	29.5 ± 5.48	30.0 ± 5.78	30.0 ± 6.17	30.2 ± 5.63	29.4 ± 5.44	30.5 ± 5.65	29.4 ± 5.50	29.4 ± 5.01	29.9 ± 5.61
	median	29.2	29.4	28.5	29.2	28.7	29.4	28.7	29.6	28.3	29.7	29.0
	(min~max)	(15.0~59.9)	(18.3~57.3)	(17.9~63.9)	(16.4~63.2)	(20.3~57.6)	(15.8~72.4)	(15.9~62.5)	(17.5~57.0)	(17.7~62.9)	(19.2~40.2)	(15.0~72.4)
高血圧罹病期間（年）	n	1102	488	671	1069	164	581	1435	597	540	56	6703
	mean ± SD	7.9 ± 7.26	7.9 ± 7.36	7.8 ± 7.26	8.1 ± 7.51	8.0 ± 7.63	8.0 ± 7.70	7.6 ± 7.28	8.2 ± 7.72	7.9 ± 8.00	7.5 ± 6.88	7.9 ± 7.46
	median	6.0	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0
	(min~max)	(1.0~50.0)	(1.0~48.0)	(1.0~55.0)	(1.0~56.0)	(1.0~41.0)	(1.0~48.0)	(1.0~51.0)	(1.0~47.0)	(1.0~49.0)	(1.0~35.0)	(1.0~56.0)

		プラセボ N=1287	Ali 75 mg N=516	Ali 150 mg N=833	Ali 300 mg N=1252	Ali 600 mg N=296	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1471	ARB N=766	HCTZ N=558	ARB/HCTZ N=59	合計 N=7662
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	563 (43.7)	224 (43.4)	323 (38.8)	546 (43.6)	125 (42.2)	283 (45.4)	570 (38.7)	362 (47.3)	210 (37.6)	27 (45.8)	3233 (42.2)
	BMI < 30 (kg/m ²)	718 (55.8)	289 (56.0)	500 (60.0)	692 (55.3)	167 (56.4)	335 (53.7)	891 (60.6)	399 (52.1)	342 (61.3)	32 (54.2)	4365 (57.0)
	欠測	6 (0.5)	3 (0.6)	10 (1.2)	14 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.0)	10 (0.7)	5 (0.7)	6 (1.1)	0 (0.0)	64 (0.8)
糖尿病合併 - n (%)	Yes	102 (7.9)	53 (10.3)	59 (7.1)	125 (10.0)	22 (7.4)	64 (10.3)	112 (7.6)	72 (9.4)	42 (7.5)	2 (3.4)	653 (8.5)
	No	1185 (92.1)	463 (89.7)	774 (92.9)	1127 (90.0)	274 (92.6)	560 (89.7)	1359 (92.4)	694 (90.6)	516 (92.5)	57 (96.6)	7009 (91.5)
腎機能のベースライン - n (%) (eGFR) (ml/min/1.73 m ²)	< 60	46 (3.6)	20 (3.9)	35 (4.2)	40 (3.2)	12 (4.1)	18 (2.9)	61 (4.1)	29 (3.8)	20 (3.6)	0 (0.0)	281 (3.7)
	≥ 60	1234 (95.9)	494 (95.7)	798 (95.8)	1199 (95.8)	284 (95.9)	594 (95.2)	1410 (95.9)	732 (95.6)	538 (96.4)	59 (100)	7342 (95.8)
	欠測	7 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	13 (1.0)	0 (0.0)	12 (1.9)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (0.5)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.6-1]

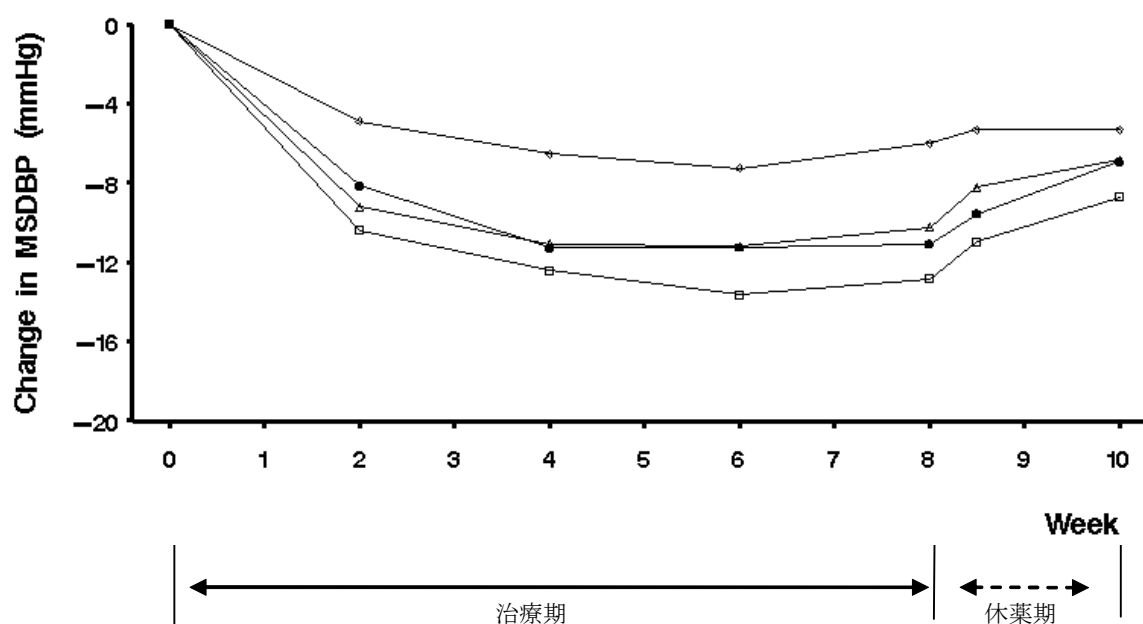
Table 6-16 ベースラインの特性（併合解析, RAN : 外国試験）

		プラセボ N=1287	Ali 75 mg N=516	Ali 150 mg N=833	Ali 300 mg N=1252	Ali 600 mg N=296	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1471	ARB N=766	HCTZ N=558	ARB/HCTZ N=59	合計 N=7662
msDBP(mmHg) n	n	1287	516	833	1251	296	624	1468	766	556	59	7656
	mean ± SD	99.7 ± 3.87	99.8 ± 3.82	99.5 ± 3.61	99.7 ± 3.72	99.3 ± 3.63	99.7 ± 3.95	99.2 ± 3.68	99.9 ± 3.90	99.2 ± 3.46	98.9 ± 3.40	99.5 ± 3.75
	median	98.7	99.0	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7	99.3	98.7	98.3	98.7
	(min~max)	(86.7~116.0)	(90.7~120.0)	(81.7~109.7)	(88.0~110.0)	(84.0~109.3)	(81.3~119.3)	(76.7~110.7)	(82.0~112.0)	(86.7~109.3)	(91.0~108.7)	(76.7~120.0)
msSBP(mmHg) n	n	1287	516	833	1251	296	624	1468	766	556	59	7656
	mean ± SD	153.0 ± 12.50	153.5 ± 12.40	152.9 ± 12.24	153.4 ± 11.79	152.3 ± 11.68	153.0 ± 12.42	153.7 ± 12.29	153.8 ± 12.04	153.8 ± 12.12	153.4 ± 12.41	153.3 ± 12.20
	median	152.7	152.8	151.7	153.3	151.3	152.7	154.0	153.3	153.3	153.3	152.7
	(min~max)	(114.0~182.7)	(122.0~218.3)	(120.7~190.0)	(116.7~182.0)	(123.3~179.3)	(120.0~190.0)	(110.0~197.7)	(115.3~188.0)	(116.0~179.3)	(122.0~177.3)	(110.0~218.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.16-1]

2.7.3 臨床的有効性の概要

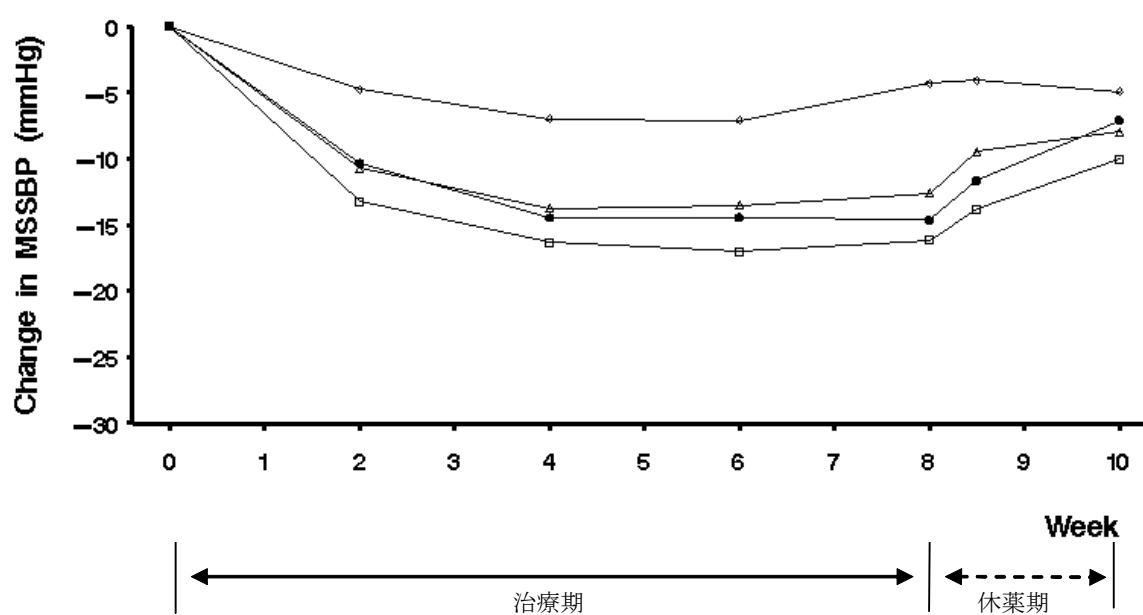
Figure 6-1 msDBP のベースラインからの平均変化量の推移 (2308 試験, ITT)



Source : [2308 試験-PT-Figure 9.1-2], [2308 試験-PT-Table 9.1-4]

△ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg, ◇ : プラセボ

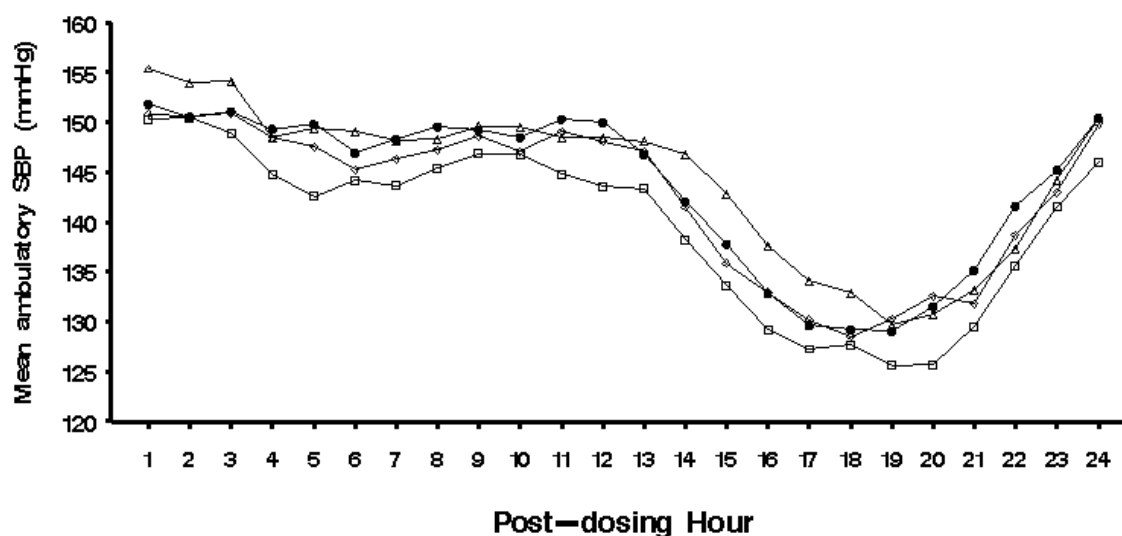
Figure 6-2 msSBP のベースラインからの平均変化量の推移 (2308 試験, ITT)



Source : [2308 試験-PT-Figure 9.1-4], [2308 試験-PT-Table 9.2-4]

△ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg, ◇ : プラセボ

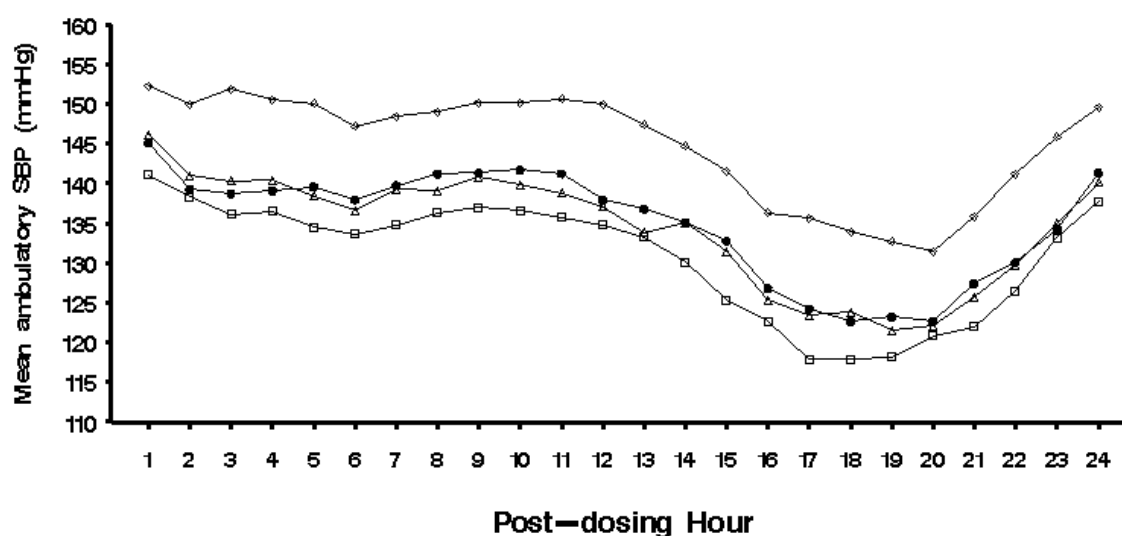
2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 6-3 ベースラインの MASBP の 24 時間の推移 (2308 試験, ITT)

Source : [2308 試験-PT-Figure 9.2-3a], [2308 試験-PT-Table 9.3-10d]

◇ : プラセボ, △ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg

ベースライン及び Week 8 の投与 24 時間後の例数 : プラセボ群 n=52, Ali 150 mg 群 n=50, Ali 300 mg 群 n=52, Ali 600 mg 群 n=53

Figure 6-4 Week 8 の MASBP の投与後 24 時間の推移 (2308 試験, ITT)

Source : [2308 試験-PT-Figure 9.2-3b], [2308 試験-PT-Table 9.3-10d]

◇ : プラセボ, △ : Ali 150 mg, ● : Ali 300 mg, □ : Ali 600 mg

ベースライン及び Week 8 の投与 24 時間後の例数 : プラセボ群 n=52, Ali 150 mg 群 n=50, Ali 300 mg 群 n=52, Ali 600 mg 群 n=53

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-17 Week 8 の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (2308 試験, ITT)

投与群			ベースライン mean ± SD	Week 8 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=163	n=53	142.7 ± 13.6	144.9 ± 14.4	1.75 (0.95)
Ali 150 mg	N=167	n=52	144.5 ± 15.5	134.6 ± 13.8	- 9.63 (0.96)
Ali 300 mg	N=166	n=56	143.6 ± 10.1	135.3 ± 12.6	- 8.77 (0.94)
Ali 600 mg	N=166	n=55	139.8 ± 12.5	130.8 ± 15.6	- 9.92 (0.93)
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali 150 mg	vs.	プラセボ	- 11.39 (1.31)	(- 13.96 ~ - 8.81)	p < 0.0001
Ali 300 mg	vs.	プラセボ	- 10.52 (1.29)	(- 13.06 ~ - 7.99)	p < 0.0001
Ali 600 mg	vs.	プラセボ	- 11.67 (1.29)	(- 14.22 ~ - 9.12)	p < 0.0001

Source : [2308 試験-PT-Table 9.3-10b], [2308 試験-PT-Table 9.3-10c]

血圧の単位は mmHg

N は ITT の被験者数, n はベースライン及び Week 8 の両方の測定値を有し, 解析対象となった被験者数

a) 投与群, 地域, 投与後時間, 及び投与後時間と投与群の交互作用を要因, ベースラインの 24 時間 MASBP を共変量とする繰り返し測定の ANCOVA モデルより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-18 投与後 1～24 時間の MADBP のトラフ値とポスト値の比 (2308 試験, ITT)

Hour	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali 600 mg
1	1.13	1.34	1.59
2	0.81	1.43	1.18
3	1.00	1.07	1.64
4	1.21	1.42	1.52
5	0.83	1.56	1.52
6	0.72	1.27	1.06
7	1.57	1.54	1.27
8	1.19	1.99	1.05
9	1.51	1.85	1.35
10	0.99	1.49	1.00
11	1.32	1.51	1.57
12	0.73	0.98	1.25
13	0.64	1.27	1.06
14	0.76	1.46	1.20
15	0.75	1.20	1.08
16	0.68	1.23	1.31
17	0.66	1.17	0.86
18	0.84	1.38	0.91
19	0.94	1.77	1.33
20	1.28	1.78	2.08
21	0.96	1.25	1.27
22	1.13	1.11	1.09
23	1.48	1.34	1.25
24	1.00	1.00	1.00

Source : [2308 試験-PT-Table 9.2-15a]

投与後 24 時間値をトラフ値, 投与後 1～23 時間値をポスト値とし, 以下の計算式で算出

$$[\text{LSMA, hr.24} - \text{LSMP, hr.24}] / [\text{LSMA, hr.i} - \text{LSMP, hr.i}] \quad i : 1, 2, 3, \dots, 23$$

ここで, LSMA hr.i 及び LSMP hr.i はそれぞれアリスキレン群及びプラセボ群の各時点 i の LSmean

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-19 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の MASBP 及び MADBP のベースラインからの変化 (2324 試験, 日本人高齢者, ITT)

				ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの 変化量
				mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
MASBP	Ali 75 mg	N=12	n=11	153.12 ± 13.214	145.66 ± 15.963	- 7.46 ± 8.499
	Ali 150 mg	N=11	n=10	149.56 ± 7.347	147.90 ± 13.472	- 1.66 ± 12.435
	Ali 300 mg	N=13	n=13	147.83 ± 8.212	139.94 ± 10.292	- 7.89 ± 8.856
	リシノプリル 10 mg	N=8	n=7	148.97 ± 9.276	141.49 ± 16.636	- 7.48 ± 13.593
MADBP	Ali 75 mg	N=12	n=11	90.78 ± 8.426	85.47 ± 11.493	- 5.31 ± 4.423
	Ali 150 mg	N=11	n=10	85.96 ± 5.281	84.88 ± 9.324	- 1.08 ± 7.066
	Ali 300 mg	N=13	n=13	92.33 ± 9.976	87.31 ± 9.757	- 5.02 ± 6.139
	リシノプリル 10 mg	N=8	n=7	87.60 ± 10.025	83.79 ± 15.494	- 3.82 ± 7.235

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.2], [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.8]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

n : ITT の中から ABPM を実施した被験者

Table 6-20 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の MASBP 及び MADBP のベースラインからの変化 (2324 試験, 収縮期高血圧患者, ITT)

				ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの 変化量
				mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
MASBP	Ali 75 mg	N=50	n=41	145.81 ± 10.244	139.27 ± 12.776	- 6.54 ± 9.996
	Ali 150 mg	N=35	n=32	145.48 ± 8.176	141.51 ± 11.753	- 3.97 ± 10.749
	Ali 300 mg	N=40	n=33	145.18 ± 9.473	136.51 ± 15.440	- 8.67 ± 16.932
	リシノプリル 10 mg	N=45	n=39	149.61 ± 10.969	139.37 ± 11.591	- 10.24 ± 11.011
MADBP	Ali 75 mg	N=50	n=41	80.47 ± 8.685	76.95 ± 9.369	- 3.52 ± 5.196
	Ali 150 mg	N=35	n=32	77.05 ± 8.168	75.90 ± 7.626	- 1.15 ± 7.326
	Ali 300 mg	N=40	n=33	79.68 ± 6.579	74.49 ± 8.458	- 5.20 ± 8.652
	リシノプリル 10 mg	N=45	n=39	79.83 ± 7.980	73.92 ± 8.779	- 5.91 ± 6.774

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.1], [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.7]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

n : ITT の中から ABPM を実施した被験者

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-21 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化 (2324 試験, 日本人高齢者, ITT)

			ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの 変化量
			mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
msSBP	Ali 75 mg	N=12	157.33 ± 9.445	140.89 ± 17.916	- 16.44 ± 14.200
	Ali 150 mg	N=11	153.70 ± 6.313	143.94 ± 11.097	- 9.76 ± 8.770
	Ali 300 mg	N=13	153.03 ± 6.281	137.85 ± 8.143	- 15.18 ± 8.385
	リシノプリル 10 mg	N=8	156.58 ± 9.820	144.42 ± 26.186	- 12.17 ± 19.066
msDBP	Ali 75 mg	N=12	84.89 ± 11.691	81.17 ± 11.228	- 3.72 ± 5.057
	Ali 150 mg	N=11	88.42 ± 8.606	83.15 ± 10.646	- 5.27 ± 4.765
	Ali 300 mg	N=13	91.54 ± 10.518	86.56 ± 10.388	- 4.97 ± 6.047
	リシノプリル 10 mg	N=8	86.50 ± 10.503	82.00 ± 8.079	- 4.50 ± 9.547

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.26], [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.29]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

Table 6-22 高齢者の本態性高血圧患者における Week 8 評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化 (2324 試験, 収縮期高血圧患者, ITT)

			ベースライン	Week 8 評価時	ベースラインからの 変化量
			mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
msSBP	Ali 75 mg	N=50	158.21 ± 8.793	146.65 ± 14.460	- 11.55 ± 13.320
	Ali 150 mg	N=35	158.73 ± 8.263	144.11 ± 16.504	- 14.62 ± 16.053
	Ali 300 mg	N=40	158.69 ± 8.588	145.21 ± 15.220	- 13.48 ± 13.706
	リシノプリル 10 mg	N=45	161.60 ± 8.838	147.55 ± 14.484	- 14.05 ± 14.325
msDBP	Ali 75 mg	N=50	82.03 ± 6.110	78.05 ± 9.119	- 3.98 ± 7.746
	Ali 150 mg	N=35	81.49 ± 5.619	77.21 ± 8.708	- 4.28 ± 9.188
	Ali 300 mg	N=40	82.78 ± 6.273	76.40 ± 8.061	- 6.38 ± 6.281
	リシノプリル 10 mg	N=45	82.16 ± 5.279	78.89 ± 7.634	- 3.27 ± 9.090

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.25], [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-2.28]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-23 治療期における曝露状況（2306 試験, RAN）

	Ali 150 mg N=421	Ali 300 mg N=285	Ali/HCTZ 300/12.5 mg N=193	Ali/HCTZ 300/25 mg N=92	Ali 群 N=421
曝露期間 (日)					
mean ± SD	83.3 ± 58.09	61.1 ± 36.19	51.4 ± 25.04	50.3 ± 10.45	159.2 ± 51.48
median	44.0	43.0	42.0	56.0	182.0
(min~max)	(1.0~200.0)	(1.0~146.0)	(1.0~105.0)	(27.0~68.0)	(1.0~200.0)
投与期間-n (%)					
≥ 1	421 (100)	285 (100)	193 (100)	92 (100)	421 (100)
≥ 42	331 (78.6)	214 (75.1)	124 (64.2)	65 (70.7)	392 (93.1)
≥ 84	161 (38.2)	72 (25.3)	35 (18.1)	0 (0.0)	366 (86.9)
≥ 126	114 (27.1)	34 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	349 (82.9)
≥ 182	63 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	261 (62.0)
	ラミプリル 5 mg N=422	ラミプリル 10 mg N=300	ラミプリル/HCTZ 10/12.5 mg N=209	ラミプリル/HCTZ 10/25 mg N=132	ラミプリル群 N=422
曝露期間 (日)					
mean ± SD	82.2 ± 57.50	56.6 ± 33.22	50.1 ± 23.44	49.8 ± 10.82	162.9 ± 47.13
median	44.0	42.0	42.0	55.0	182.0
(min~max)	(3.0~193.0)	(1.0~150.0)	(7.0~109.0)	(1.0~69.0)	(3.0~197.0)
投与期間-n (%)					
≥ 1	422 (100)	300 (100)	209 (100)	132 (100)	422 (100)
≥ 42	343 (81.3)	211 (70.3)	145 (69.4)	95 (72.0)	400 (94.8)
≥ 84	159 (37.7)	65 (21.7)	32 (15.3)	0 (0.0)	370 (87.7)
≥ 126	110 (26.1)	27 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	362 (85.8)
≥ 182	57 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	252 (59.7)

Source : [2306 試験-Table 14.3-1.1]

曝露期間 (日) は治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1
n (%) の被験者の割合は、各投与群の N を分母として算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-24 **Week 30 評価時の msSBP の Week 26 からの変化量に対する群間比較 (2306 試験, 休薬期 ITT)**

投与群		ベースライン (Day 1) mean ± SD	Week 26 mean ± SD	Week 30 評価時 mean ± SD	Week 30 評価時の Week 26 からの変化量 LSmean (SE) ^{a)}
Ali	N=170	151.3 ± 11.71 ^{b)}	130.7 ± 10.76	132.1 ± 13.29	0.78 (0.92)
Ali プラセボ	N=163	—	132.3 ± 13.01	142.4 ± 15.84	10.06 (0.94)
ラミプリル	N=163	151.4 ± 11.69 ^{b)}	134.0 ± 11.73	134.9 ± 12.20	1.36 (0.93)
ラミプリルプラセボ	N=177	—	133.6 ± 11.79	144.5 ± 15.39	11.23 (0.90)
群間比較			変化量の投与群間差 (A – B)		
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{a)}	(95% CI) ^{a)}	p 値 ^{a)}
Ali	vs.	Ali プラセボ	- 9.28 (1.30)	(- 11.84 ~ - 6.72)	p < 0.0001
ラミプリル	vs.	ラミプリルプラセボ	- 9.86 (1.29)	(- 12.39 ~ - 7.34)	p < 0.0001

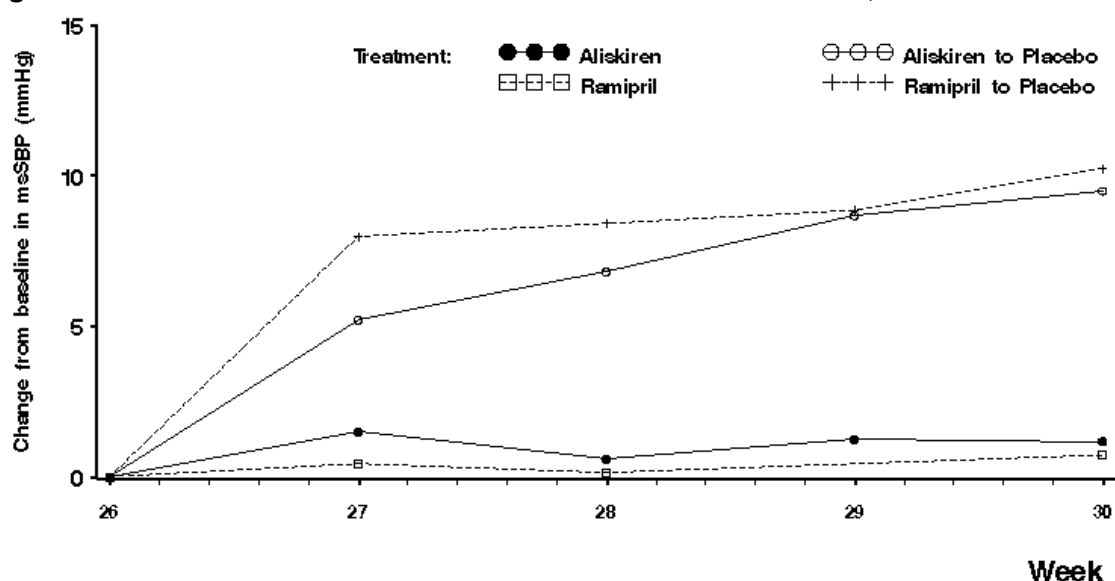
Source : [2306 試験-Table 14.2-4.5b], [2306 試験-Table 14.2-4.6], [2306 試験-Table 14.2-2.7]

血圧の単位は mmHg

Week 30 評価時は, Week 30 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, Week 26 の値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析

b) 治療期のベースライン (Day 1) の血圧は, Ali 群 (N=414) 及びラミプリル群 (N=418) の値

Figure 6-5 **休薬期の msSBP の平均変化量の推移 (2306 試験, 休薬期 ITT)**

Source : [2306 試験 PT-Figure 14.2-1.2b], [2306 試験-PT-Table 14.2-4.6]

休薬期のベースラインは Week 26

● : Ali, □ : ラミプリル, ○ : アリスキレンプラセボ, + : ラミプリルプラセボ

Week 26 及び Week 30 評価時の例数 : Ali 群 n=170, Ali プラセボ群 n=163, ラミプリル群 n=163, ラミプリルプラセボ群 n=177

2.7.3 臨床的有効性の概要

Table 6-25 試験全期間における曝露状況 (2302 試験, SAF)

	Ali 150 mg N=1174	Ali 300 mg N=1443	Ali/HCTZ 300/12.5 mg N=843	Ali/HCTZ 300/25 mg N=453	合計 N=1955
Days					
≥ 1	1174	1443	843	453	1955
≥ 30	1105	1224	678	432	1878
≥ 60	871	903	475	420	1833
≥ 90	519	661	426	401	1785
≥ 180	424	525	344	357	1711
≥ 270	400	459	213	123	1666
≥ 360	271	205	0	0	1250

Source : [2302 試験-PT-Table 8.1-3]

Table 6-26 Month 12 評価時の msSBP の Month 11 からの変化量に対する群間比較 (2302 試験, 休薬期 ITT)

投与群		ベースライン (Day 1) mean ± SD ^{a)}	休薬前 (Month 11) mean ± SD	Month 12 評価時 mean ± SD	Month 12 評価時の Month 11 からの変化量 LSmean (SE) ^{b)}
プラセボ	N=128	150.6 ± 11.8	132.8 ± 10.7	140.2 ± 14.2	4.82 (1.20)
Ali	N=131	150.6 ± 11.8	132.4 ± 12.3	134.2 ± 12.3	-1.16 (1.22)
群間比較		変化量の投与群間差 (A – B)			
A	vs.	B	LSmean (SE) ^{b)}	(95% CI) ^{b)}	p 値 ^{b)}
Ali	vs.	プラセボ	- 5.99 (1.34)	(- 8.63 ~ - 3.34)	p < 0.0001

Source : [2302 試験-PT-Table 9.1-4b], [2302 試験-PT-Table 9.1-4c], [2302 試験 PT-Table 9.1-3a]

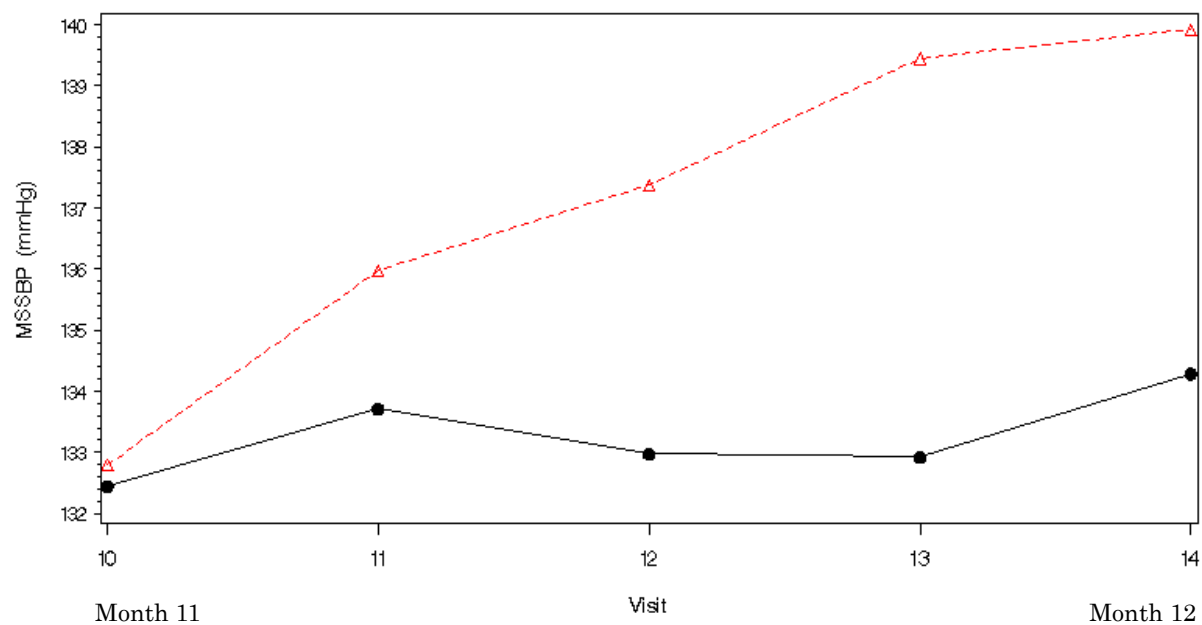
血圧の単位は mmHg

Month 12 評価時は, Month 12 又は LOCF によって処理した値

a) 治療期のベースライン (Day 1) の血圧は, 治療期 Ali 単独投与群 (N=1060) の値, 休薬期は治療期を Ali 単独で完了した被験者を対象にプラセボ又は Ali に再割付け

b) 投与群 (Ali 群 vs. プラセボ群), 層 (150 mg vs. 300 mg) 及び地域を要因, Month 11 の msDBP の値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

Figure 6-6 休薬期の msSBP の推移 (2302 試験, 休薬期 ITT)

Source : [2302 試験-PT-Figure 9.1-3b], [2302 試験-PT-Table 9.1-4c]

△ : プラセボ, ● : Ali

Month 11 及び Month 12 両方の測定値を有する被験者数 : プラセボ群 n=123, Ali 群 n=125

2.7.4 臨床的安全性の概要

目 次

目 次	2
表一覧	3
略号一覧	10
臨床検査項目の略号一覧	11
用語の定義一覧	12
補足事項	13
1 医薬品への曝露	14
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	14
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	14
1.1.2 その他の試験又は安全性に関する情報源の要約	21
1.1.3 安全性の評価方法	22
1.1.4 安全性解析における集団及びグループ分け	27
1.1.5 安全性の解析方法	31
1.2 全般的な曝露状況	34
1.2.1 被験者の内訳	34
1.2.2 総合的な曝露の程度	39
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	45
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性	45
1.3.2 ベースライン血圧	50
1.3.3 併用薬	53
2 有害事象	55
2.1 有害事象の解析	55
2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	55
2.1.2 死 亡	87
2.1.3 その他の重篤な有害事象	90
2.1.4 その他の重要な有害事象	96
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	104
2.2 個別有害事象の文章による説明	127
2.2.1 死 亡	127
2.2.2 その他の重篤な有害事象	128
3 臨床検査値の評価	129

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

3.1	血液学的検査	129
3.2	血液生化学的検査	133
3.3	尿検査	141
3.4	その他の検査	142
4	バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	143
4.1	体位変換による血圧変化（起立性）	143
4.2	脈拍，体重	147
4.3	心電図	148
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	150
5.1	内因性要因	150
5.1.1	部分集団の検討	150
5.1.2	特別な患者集団での安全性	150
5.2	外因性要因	162
5.2.1	食事の時期の影響	162
5.3	薬物間相互作用	164
5.4	妊娠及び授乳時の使用	166
5.5	過量投与	168
5.6	薬物乱用	168
5.7	離脱症状及び反跳現象	168
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	173
6	市販後データ	174
6.1	進行中の試験	174
6.2	市販後の経験	174
6.2.1	PSUR 1	174
6.2.2	PSUR 2	179
6.2.3	PSUR 3	180
7	付録	181

表一覧

Table 1-1	安全性の評価に使用した臨床試験の一覧	15
Table 1-2	評価資料とした国内，国際共同，外国試験の試験方法の概略	16
Table 1-3	参考資料とした外国試験の試験方法の概略	19
Table 1-4	安全性に関するその他の情報源の要約	22

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-5	安全性解析対象集団の定義.....	22
Table 1-6	有害事象の定義（国内試験）	23
Table 1-7	有害事象の定義（国際共同試験）	23
Table 1-8	重篤な有害事象の判定基準.....	24
Table 1-9	有害事象の標準化に用いた辞書.....	25
Table 1-10	臨床検査項目一覧.....	25
Table 1-11	臨床検査値の注目すべき変動.....	26
Table 1-12	臨床的に注目すべき測定値：血清 K, BUN, 血清クレアチニン.....	26
Table 1-13	体位変換による血圧変化の基準.....	27
Table 1-14	心電図の異常変動.....	27
Table 1-15	安全性データを併合した試験（国内試験, 国際共同試験）	28
Table 1-16	安全性データを併合した試験（外国試験）	29
Table 1-17	本文書に示した安全性データの一覧.....	30
Table 1-18	被験者の内訳（1201 試験）	34
Table 1-19	被験者の内訳（1301 試験）	35
Table 1-20	被験者の内訳（1202 試験）	35
Table 1-21	被験者の内訳（2324 試験）	36
Table 1-22	治験薬投与期間：治療期（1201 試験）	39
Table 1-23	治験薬投与期間：治療期（1301 試験）	39
Table 1-24	治験薬投与期間：治療期（1202 試験）	40
Table 1-25	治験薬投与期間：治療期（1303 試験）	40
Table 1-26	治験薬投与期間：治療期（1304 試験）	41
Table 1-27	治験薬投与期間：治療期（2324 試験）	41
Table 1-28	治験薬投与期間：治療期（外国短期比較対照試験）	42
Table 1-29	治験薬投与期間：治療期（外国長期比較対照試験）	42
Table 1-30	部分集団別の治験薬投与期間：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	44
Table 1-31	部分集団別の治験薬投与期間：治療期（国内長期非盲検試験）	44
Table 1-32	人口統計学的特性及びその他の特性（1201 試験）	45
Table 1-33	人口統計学的特性及びその他の特性（1301 試験）	46
Table 1-34	人口統計学的特性及びその他の特性（1202 試験）	46
Table 1-35	人口統計学的特性及びその他の特性（1303 試験）	47

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-36	人口統計学的特性及びその他の特性（1304 試験）	47
Table 1-37	人口統計学的特性及びその他の特性（2324 試験）	48
Table 1-38	ベースライン血圧（1201 試験）	50
Table 1-39	ベースライン血圧（1301 試験）	50
Table 1-40	ベースライン血圧（1202 試験）	51
Table 1-41	ベースライン血圧（1303 試験）	51
Table 1-42	ベースライン血圧（1304 試験）	51
Table 1-43	ベースライン血圧（2324 試験）	52
Table 2-1	SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	56
Table 2-2	SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	57
Table 2-3	SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	58
Table 2-4	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 （1201 試験）	59
Table 2-5	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 （1301 試験）	60
Table 2-6	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 （1202 試験）	61
Table 2-7	比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	62
Table 2-8	比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	63
Table 2-9	比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	64
Table 2-10	重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1201 試験）	65
Table 2-11	重症度が高度と判定された有害事象一覧：治療期（1201 試 験）	66
Table 2-12	重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1301 試験）	66
Table 2-13	重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1202 試験）	67
Table 2-14	重症度が高度と判定された有害事象一覧：治療期（1202 試 験）	67
Table 2-15	有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発 現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	69
Table 2-16	有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発 現率：治療期（外国短期比較対照試験）	72

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-17	有害事象の要約, 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率: 治療期 (外国長期比較対照試験, 26 週併合データ)	75
Table 2-18	有害事象の要約, 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率: 治療期 (外国長期非盲検試験, 最大 16 ヶ月)	76
Table 2-19	有害事象の要約: 治療期 (2331 試験)	78
Table 2-20	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率: 治療期, 投与期間別 (1202 試験)	80
Table 2-21	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率: 治療期 (併合解析対象としたすべての外国試験)	81
Table 2-22	比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率: 治療期 (併合解析対象としたすべての外国試験)	82
Table 2-23	部分集団別の有害事象発現例数・発現率: 治療期 (国内短期プラセボ対照試験)	85
Table 2-24	部分集団別の有害事象発現例数・発現率: 治療期 (国内長期非盲検試験)	86
Table 2-25	国内試験, 国際共同試験で報告された死亡例一覧.....	87
Table 2-26	外国試験で報告された死亡例一覧.....	88
Table 2-27	臨床薬理試験及び生物薬剤学試験で報告された死亡例一覧.....	90
Table 2-28	死亡以外の重篤な有害事象一覧: 治療期 (1201 試験)	91
Table 2-29	死亡以外の重篤な有害事象一覧: 治療期 (1301 試験)	91
Table 2-30	死亡以外の重篤な有害事象一覧: 治療期 (1202 試験)	92
Table 2-31	重篤な有害事象の発現例数・発現率: 治療期, 投与期間別 (1202 試験)	93
Table 2-32	死亡以外の重篤な有害事象一覧: 治療期 (1303 試験)	93
Table 2-33	死亡以外の重篤な有害事象一覧: 治療期 (2324 試験)	94
Table 2-34	治験薬投与中止に至った有害事象一覧: 治療期 (1201 試験)	97
Table 2-35	治験薬投与中止に至った有害事象一覧: 治療期 (1301 試験)	98
Table 2-36	治験薬投与中止に至った有害事象一覧: 治療期 (1202 試験)	99
Table 2-37	有害事象のため治験薬投与を中止した被験者数とその割合: 治療期, 投与期間別 (1202 試験)	100
Table 2-38	治験薬投与中止に至った有害事象一覧: 治療期 (1303 試験)	100

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-39	治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（2324 試験）	101
Table 2-40	下痢の発現率，発現までの期間，発現期間：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	105
Table 2-41	下痢が報告された被験者の一覧：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	106
Table 2-42	NSAID，COX-2 阻害薬，アスピリン併用の有無別の下痢及び胃腸障害（SOC）の発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	107
Table 2-43	下痢の発現率，発現までの期間，発現期間：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	108
Table 2-44	下痢に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	109
Table 2-45	下痢発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	110
Table 2-46	消化管の過形成に関連する重篤な有害事象：治療期（すべての国内試験）	111
Table 2-47	消化管の過形成に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	112
Table 2-48	腎機能障害に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	115
Table 2-49	血清 K の臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数と割合：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	118
Table 2-50	血管浮腫に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	120
Table 2-51	最終評価時における赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットのベースラインからの変化量の要約統計量（国内短期プラセボ対照試験）	122
Table 2-52	最終評価時における赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットのベースラインからの変化量の要約統計量（国内長期非盲検試験）	122
Table 2-53	ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	123
Table 2-54	咳嗽に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）	125

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-55	低血圧発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期 （すべての国内試験）	126
Table 2-56	低血圧発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期 （併合解析対象としたすべての外国試験）	127
Table 3-1	最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当 した被験者数と割合（1201 試験）	129
Table 3-2	最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当 した被験者数と割合（1301 試験）	130
Table 3-3	治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動 の基準に該当した被験者数と割合（1202 試験）	131
Table 3-4	最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に 該当した被験者数と割合（1201 試験）	134
Table 3-5	治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニン の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合 （1201 試験）	134
Table 3-6	最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に 該当した被験者数と割合（1301 試験）	135
Table 3-7	治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニン の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合 （1301 試験）	136
Table 3-8	治療期のいずれかの時点で血液生化学的検査値の注目すべき 変動の基準に該当した被験者数と割合（1202 試験）	137
Table 3-9	治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニン の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合 （1202 試験）	137
Table 4-1	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合 （1201 試験）	143
Table 4-2	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合 （1301 試験）	144
Table 4-3	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合 （1202 試験）	144
Table 4-4	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合 （外国短期プラセボ対照試験）	145
Table 4-5	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合 （外国短期比較対照試験）	145
Table 5-1	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 （1303 試験）	151

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 5-2	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 (1304 試験)	153
Table 5-3	重症高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (2303 試験)	154
Table 5-4	比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期 (2324 試験)	156
Table 5-5	糖尿病を合併した本態性高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (2307 試験)	159
Table 5-6	2 型糖尿病を合併した高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (C2201 試験)	160
Table 5-7	肥満の本態性高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (2309 試験)	161
Table 5-8	高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者における有害事象の要約：治療期 (2313 試験)	162
Table 5-9	食前 30 分又は食事の規定なしでアリスキレン 150 mg を投与した時の比較的良好にみられた有害事象の比較：治療期 (1201, 1301 試験)	164
Table 5-10	薬物間相互作用試験を実施した薬剤とその目的.....	165
Table 5-11	臨床試験で報告された妊娠例の転帰の要約.....	166
Table 5-12	アリスキレン休薬時の安全性を評価した臨床試験の試験方法の概略.....	169
Table 5-13	有害事象の要約：休薬期 (1201 試験, 休薬期解析対象)	170
Table 5-14	有害事象の要約：休薬期 (2201 試験, 休薬期解析対象)	170
Table 5-15	有害事象の要約：休薬期 (2308 試験, 休薬期解析対象)	171
Table 5-16	有害事象の要約：休薬期 (2304 試験, 休薬期解析対象)	171
Table 5-17	有害事象の要約：休薬期 (2302 試験, 休薬期解析対象)	172
Table 5-18	有害事象の要約：休薬期 (2306 試験, 休薬期解析対象)	172
Table 6-1	進行中のアリスキレンの主な臨床試験.....	174
Table 6-2	安全性報告件数の要約 (PSUR 1)	175
Table 6-3	SOC 別の安全性報告件数 (PSUR 1)	175
Table 6-4	安全性報告件数の要約 (PSUR 2)	179
Table 6-5	安全性報告件数の要約 (PSUR 3)	180

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Ali	aliskiren	アリスキレンフマル酸塩
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ATC	anatomical therapeutic chemical	—
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after administration	投与後 0～無限大までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t after administration	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
BB	β-blocker	β遮断薬
BMI	body mass index	肥満指数 [体重 kg/ (身長 m) ²]
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
C _{max}	maximum plasma concentration after drug administration	最高血漿中濃度
C _{max} ^{ss}	steady state maximum plasma concentration after drug administration	定常状態における最高血漿中濃度
COX-2	cyclooxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ 2
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DIU	diuretics	利尿薬
EMA	the European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HCP	health care professional	—
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素 A
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬品用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese edition	ICH 国際医薬品用語集日本語版
MDR1	multidrug resistance 1	—
msDBP	mean sitting diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
msSBP	mean sitting systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QTc by Fridericia's method	Fridericia 式から算出した補正 QT 間隔
QTcI	QTc by individual based regression method	脈拍回帰データから算出した補正 QT 間隔
RAN	randomized population	無作為化対象集団
RAS	rennin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RMP	Risk Management Plan	医薬品安全性監視計画
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
SD	standard deviation	標準偏差
SI	international system of units	国際単位系
SMQs	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

臨床検査項目の略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (SGPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (SGPT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
C _{Cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	chloride	塩素
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
HbA1c	glycosylated hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hsCRP	high sensitivity C reactive protein	—
K	potassium	カリウム
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	sodium	ナトリウム
P	phosphate (inorganic phosphorus)	無機リン
TG	triglyceride	トリグリセリド
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
VLDL-C	very low density lipoprotein-cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

用語の定義一覧

項目	定義																																									
有害事象 (自覚症状/他覚所見)	有害事象とは、治験薬投与開始後に発現又は悪化した、あらゆる望ましくない徴候、症状、又は医学的状態を指し、治験薬との因果関係を問わない。治験薬投与開始前から存在した医学的状態又は疾患は、治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象として取り扱った。																																									
副作用	有害事象のうち、治験責任医師等によって「Suspected (否定できない)」と判定された有害事象																																									
重篤な有害事象	1. 死亡又は生命を脅かすもの 2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 3. 先天異常又は先天的欠損症を来すもの 4. 入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし次の場合の入院は除く a) 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院で、状態の悪化を伴わない場合 b) 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治疗又は以前から計画された治療のための入院であって、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合 c) 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない場合 d) 全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院 5. 医学的に重要なもの、すなわち被験者を危機にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの																																									
臨床検査値の 注目すべき変動	以下の項目に対し、注目すべき変動 (ベースラインからの変化率) を定義した。 <table><thead><tr><th colspan="2">臨床検査項目</th><th>定義</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="6">血液学的検査</td><td>白血球数</td><td>> 50%増加, > 50%減少</td></tr><tr><td>赤血球数</td><td>> 50%増加, > 20%減少</td></tr><tr><td>ヘモグロビン</td><td>> 50%増加, > 20%減少</td></tr><tr><td>ヘマトクリット</td><td>> 50%増加, > 20%減少</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>> 75%増加, > 50%減少</td></tr><tr><td rowspan="15">血液生化学的検査</td><td>総ビリルビン</td><td>> 100%増加</td></tr><tr><td>AST</td><td>> 150%増加</td></tr><tr><td>ALT</td><td>> 150%増加</td></tr><tr><td>ALP</td><td>> 100%増加</td></tr><tr><td>BUN</td><td>> 50%増加</td></tr><tr><td>血清クレアチニン</td><td>> 50%増加</td></tr><tr><td>CK</td><td>> 300%増加</td></tr><tr><td>Na</td><td>> 5%減少</td></tr><tr><td>K</td><td>> 20%増加, > 20%減少</td></tr><tr><td>Cl</td><td>> 10%増加, > 10%減少</td></tr><tr><td>Ca</td><td>> 10%増加, > 10%減少</td></tr><tr><td>尿酸</td><td>> 50%増加</td></tr><tr><td>血糖</td><td>> 50%増加, > 50%減少</td></tr></tbody></table> 増加, 減少はベースラインからの変化	臨床検査項目		定義	血液学的検査	白血球数	> 50%増加, > 50%減少	赤血球数	> 50%増加, > 20%減少	ヘモグロビン	> 50%増加, > 20%減少	ヘマトクリット	> 50%増加, > 20%減少	血小板数	> 75%増加, > 50%減少	血液生化学的検査	総ビリルビン	> 100%増加	AST	> 150%増加	ALT	> 150%増加	ALP	> 100%増加	BUN	> 50%増加	血清クレアチニン	> 50%増加	CK	> 300%増加	Na	> 5%減少	K	> 20%増加, > 20%減少	Cl	> 10%増加, > 10%減少	Ca	> 10%増加, > 10%減少	尿酸	> 50%増加	血糖	> 50%増加, > 50%減少
臨床検査項目		定義																																								
血液学的検査	白血球数	> 50%増加, > 50%減少																																								
	赤血球数	> 50%増加, > 20%減少																																								
	ヘモグロビン	> 50%増加, > 20%減少																																								
	ヘマトクリット	> 50%増加, > 20%減少																																								
	血小板数	> 75%増加, > 50%減少																																								
	血液生化学的検査	総ビリルビン	> 100%増加																																							
AST		> 150%増加																																								
ALT		> 150%増加																																								
ALP		> 100%増加																																								
BUN		> 50%増加																																								
血清クレアチニン		> 50%増加																																								
CK		> 300%増加																																								
Na		> 5%減少																																								
K		> 20%増加, > 20%減少																																								
Cl		> 10%増加, > 10%減少																																								
Ca		> 10%増加, > 10%減少																																								
尿酸		> 50%増加																																								
血糖		> 50%増加, > 50%減少																																								
臨床検査値の 臨床的に注目すべき 測定値		血清 K, BUN, 血清クレアチニンに対し、以下の臨床的に注目すべき測定値を定義した。 <table><thead><tr><th>項目</th><th>定義 (国内試験)</th><th>定義 (SI 単位)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="3">K</td><td>< 3.5 mEq/L</td><td>< 3.5 mmol/L</td></tr><tr><td>> 5.5 mEq/L</td><td>> 5.5 mmol/L</td></tr><tr><td>≥ 6.0 mEq/L</td><td>≥ 6.0 mmol/L</td></tr><tr><td>BUN</td><td>> 40 mg/dL</td><td>> 14.28 mmol/L</td></tr><tr><td>血清クレアチニン</td><td>> 2 mg/dL</td><td>> 176.8 μmol/L</td></tr></tbody></table>	項目	定義 (国内試験)	定義 (SI 単位)	K	< 3.5 mEq/L	< 3.5 mmol/L	> 5.5 mEq/L	> 5.5 mmol/L	≥ 6.0 mEq/L	≥ 6.0 mmol/L	BUN	> 40 mg/dL	> 14.28 mmol/L	血清クレアチニン	> 2 mg/dL	> 176.8 μmol/L																								
項目		定義 (国内試験)	定義 (SI 単位)																																							
K	< 3.5 mEq/L	< 3.5 mmol/L																																								
	> 5.5 mEq/L	> 5.5 mmol/L																																								
	≥ 6.0 mEq/L	≥ 6.0 mmol/L																																								
BUN	> 40 mg/dL	> 14.28 mmol/L																																								
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	> 176.8 μmol/L																																								
体位変換による血圧 変化 (起立性)	国内試験： 臥位から立位へ体位変換し、SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下 国際共同試験： 坐位から立位へ体位変換し、SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下																																									
食事の規定	本文書中、治験薬投与に対する食事の時期(空腹時投与あるいは食後投与)の条件を示す。																																									

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

補足事項

用語	定義																					
試験の表記方法	治験実施計画書番号は、試験番号で示した。 例) SPP100A1101→1101 試験, SPP100C2201→C2201 試験																					
投与群の表記方法	(1) アリスキレンフマル酸塩の表記方法 本文書中、文章ではアリスキレン、図表中では略語 (Ali) と示した。 (2) 他の降圧薬の表記方法 本文書中、文章、図表中及び投与群で、以下のとおり示した。 <table><tr><td>分類</td><td>本文中</td><td>図表中及び投与群</td></tr><tr><td>アンジオテンシン変換酵素阻害薬</td><td>ACE 阻害薬</td><td>ACE</td></tr><tr><td>アンジオテンシン II 受容体拮抗薬</td><td>ARB</td><td>ARB</td></tr><tr><td>β 遮断薬</td><td>β 遮断薬</td><td>BB</td></tr><tr><td>カルシウム拮抗薬</td><td>Ca 拮抗薬</td><td>CCB</td></tr><tr><td>利尿薬</td><td>利尿薬</td><td>DIU</td></tr><tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>HCTZ</td><td>HCTZ</td></tr></table> (3) 併用投与群の表記方法 併用投与の場合は、併用した薬剤を併記後、それぞれの用量を示した。 文章の例) アリスキレン 150 mg と HCTZ 12.5 mg→アリスキレン/HCTZ 150/12.5 mg 図表の例) アリスキレン 150 mg と HCTZ 12.5 mg→Ali/HCTZ 150/12.5 mg (4) 併合解析での表記方法 1) アリスキレン アリスキレン各用量のほか、以下の群を示した。 ・アリスキレン単独投与群 (図中, Ali 単独) アリスキレン単独投与時の合計。 他の降圧薬との併用を含まない。 ・全アリスキレン群 (図中, 全 Ali) アリスキレンが投与された被験者の合計。 他の降圧薬との併用を含む。 2) 対照薬 対照薬は、薬剤クラスごとに併合し、提示した。 例) リシノプリル, ラミプリル (各試験での表記)→ACE 群 例) アリスキレン/バルサルタン 150/40 mg 群, 150/80 mg 群, 300/40 mg 群, 300/80 mg 群 (各試験での表記)→アリスキレン/ARB 群	分類	本文中	図表中及び投与群	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	ACE	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	ARB	ARB	β 遮断薬	β 遮断薬	BB	カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB	利尿薬	利尿薬	DIU	ヒドロクロロチアジド	HCTZ	HCTZ
分類	本文中	図表中及び投与群																				
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	ACE																				
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	ARB	ARB																				
β 遮断薬	β 遮断薬	BB																				
カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB																				
利尿薬	利尿薬	DIU																				
ヒドロクロロチアジド	HCTZ	HCTZ																				
リファレンスの記載方法	(1) 本文書中のセクションや図表を参照した場合は、参照元を以下のとおり示した。 例) CTD 2.7.4「臨床的安全性の概要」のセクション「1.1.1」を参照する場合：1.1.1 項 例) CTD 2.7.4「臨床的安全性の概要」の Table 1-1 を参照する場合：Table 1-1 (2) 本文書外の記載や図表を参照した場合、参照元を[]内に示した。 例) CTD 2.7.3「臨床的有効性の概要」のセクション「1.1.1」を参照する場合：[2.7.3-1.1.1 項] 例) CTD 2.7.3「臨床的有効性の概要」の Table 1-1 を参照する場合：[2.7.3-Table 1-1] (3) 第 5 部に添付した治験総括報告書のデータ、図表を参照する場合は、[試験番号-図表番号]として示した。 例) 1301 試験の総括報告書の Table 1-1 を参照する場合、[1301 試験-Table 1-1] (4) 第 5 部に添付した併合データを参照する場合は、[添付資料番号-図表番号]として示した。 例) [5.3.5.3-2- PT-Table 3.1-1a]																					
被験者番号の表記方法	被験者番号は、(試験番号-施設番号/被験者コード) 又は (施設番号/被験者コード) で示した。 例) 1201 試験-0001/00001 又は 0001/00001																					

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

日本人の高血圧患者に対するアリスキレンフマル酸塩（以下、アリスキレン）の安全性は、「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」に基づき国内で実施した 5 試験（1201，1202，1301，1303，1304 試験），及び国際共同試験として実施した 1 試験（2324 試験）の合計 6 試験の結果に基づき評価した。また，外国試験として実施した 1 試験（2308 試験）は，自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring, ABPM）による 24 時間血圧変動について検討しており，アリスキレンの用法「1 日 1 回」を設定するうえで，重要な情報であることから，本試験の結果は安全性を含め評価資料とした。本申請資料では，これら国内試験 5 試験，国際共同試験 1 試験，及び外国試験 1 試験の合計 7 試験を安全性の「評価資料」として取り扱った。

その他，評価資料の結果を補完するために，ノバルティス ファーマ社が実施した外国試験 18 試験を安全性の「参考資料」とし，これらの試験結果も参照した。また，Speedel 社が実施した臨床試験 7 試験，臨床薬理試験及び生物薬剤学試験 46 試験も安全性の「参考資料」としたが，これらの試験は「参考資料」の中でも「その他の試験」とし，詳細は[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)に示した。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧を[Table 1-1](#)に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-1 安全性の評価に使用した臨床試験の一覧

	治験デザイン		対照薬	国内	外国
評価資料	臨床試験	短期比較対照	プラセボ	1201, 1301	2308
		長期投与	なし	1202	—
		特別な患者集団	実薬	2324 ^{a)}	2324 ^{a)}
			なし	1303, 1304	
参考資料	臨床試験	短期比較対照	プラセボ	—	2201, 2203, 2204, 2327, 2328
			実薬	—	2304, 2305, 2331
		長期投与	実薬	—	2306, 2323 ^{b)} , 2323E ^{b)}
			なし	—	2302, 2302E
		特別な患者集団	プラセボ	—	C2201, 2313
			実薬	—	2303, 2307, 2309
(その他の試験) 参考資料	Speedel 社が実施した臨床試験			—	0012, 0013, 0014, 0015, 0016, 0027, 0028
	臨床薬理試験及び生物薬剤学試験			1101, 1102, 1104	2207, 2343, 2205, 2223, 2202, 2101, 2209, 2211, 2212, 2214, 2216, 2218, 2220, 2221, 2222, 2228, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2334, 2208, 2103, 2105, 2217, 2210, 2229, 2242, 2106, 0018, 0020, 0021, 0022, 0023, 0026, 0029, 0025, 0011, 0019, 0024,

対照薬に実薬とプラセボを含む試験は、プラセボ対照試験に含めた

—：該当なし

a) 国際共同試験

b) 治療期開始 6 週はプラセボ対照試験

1.1.1.1 国内、国際共同、外国試験（評価資料）の概略

評価資料とした国内、国際共同、外国試験の試験方法の概略をTable 1-2に示す。

評価資料とした国内、国際共同、外国試験の合計 7 試験のうち、日本人が参加した国内、国際共同試験 6 試験は、個々の試験結果に基づき、アリスキレンの安全性を評価した。外国試験 2308 試験は、試験結果の詳細を[2.7.6 個々の試験のまとめ]に示すとともに、治験デザインが類似した他の外国試験と併合してアリスキレンの安全性を評価した。なお、国内、国際共同試験についても、部分集団の検討、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.5項）では、データベースの規模を拡大し、まれではあるが重要な事象を検出すること、アリスキレンの安全性プロファイルをより精度の高い条件下で検討することを目的に、治験デザインが類似した試験の安全性データを併合し、記述的な手法で要約した。安全性データの併合の詳細は1.1.4項に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-2 評価資料とした国内、国際共同、外国試験の試験方法の概略

試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬 /投与方法、食事の規定	安全性解析対象 (名)	対象	治療期 (休薬期)
短期プラセボ対照試験						
[1201 試験]	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ) 無作為化 並行群間比較	・ Ali: 75, 150, 300 mg, ・ プラセボ /1 日 1 回経口投与, 食前 30 分投与	合計: 455 Ali 75 mg: 115 150 mg: 112 300 mg: 113 プラセボ: 115	本態性 高血圧	8 週 (1 週)
[1301 試験]	有効性 安全性 薬物動態 バイオマー カー	多施設共同 二重盲検, 対照 (プラセボ, ロサルタン) 無作為化 並行群間比較	・ Ali: 150 mg, ・ ロサルタン 50 mg, ・ プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 761 Ali: 302 ロサルタン: 303 プラセボ: 156	本態性 高血圧	8 週
[2308 試験]	有効性 安全性 バイオマー カー	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ) 無作為化 並行群間比較	・ Ali: 150, 300, 600 mg ・ プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 672 Ali: 150 mg: 172 300 mg: 169 600 mg: 166 プラセボ: 165	本態性 高血圧	8 週 (2 週)
長期投与試験						
[1202 試験]	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 並行群間比較	・ Ali: 75→150→300 mg (任意漸増) (Ali 用量固定後, DIU, CCB の併用可, 任意漸増可) /1 日 1 回経口投与, 食前 30 分投与	合計: 344	本態性 高血圧	52 週
特別な患者集団						
[1303 試験]	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	・ Ali: 75→150→300 mg (任意漸増) (K 保持性利尿薬以外の DIU 併用可) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 40	腎機能 障害を 伴う高 血圧	8 週
[1304 試験]	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	・ Ali: 150→300 mg (任意漸増) (ARB, ACE 以外の降圧薬併用可) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 39	重症高 血圧	8 週
[2324 試験] (国際共同)	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 対照 (リシノプリル) 無作為化 並行群間比較	・ Ali: 75, 150, 150→300 mg (強制漸増) ・ リシノプリル 10 mg /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 355 Ali 75 mg: 91 150 mg: 84 300 mg: 94 リシノプリル: 86	高齢の 本態性 高血圧	8 週

Source : [5.2]

→ : 漸増

任意漸増 : 治療効果不十分の場合、試験薬の用量を漸増

Ali : アリスキレン, DIU : 利尿薬, CCB : カルシウム拮抗薬, ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, ACE : アンジオテンシン変換酵素阻害薬, K : カリウム

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験 : 1201 試験

1201 試験は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象に、アリスキレンの有効性、及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照、アリスキレン 3 用量 (1 日 1 回 75 mg, 150 mg, 300 mg)、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験は、観察期 (4 週間)、治療期 (8 週間)、休薬期 (1 週間) の 3 期で構成された。被験者は、治療期開始時に、

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

プラセボ、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

検証試験：1301 試験

1301 試験は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象に、アリスキレン 1 日 1 回 150 mg 投与時の有効性、安全性、及び薬物動態を検討することを目的とした、プラセボ及び実薬（ロサルタン 50 mg）対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験は、観察期（4 週間）、治療期（8 週間）の 2 期で構成された。被験者は、治療期開始時に、プラセボ、アリスキレン 150 mg, ロサルタン 50 mg のいずれかに 1 : 2 : 2 の比で無作為に割り付けられた。

検証試験：2308 試験

2308 試験は、軽症から中等症の外国人本態性高血圧患者を対象に、アリスキレンの有効性、及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照、アリスキレン 3 用量（1 日 1 回 150 mg, 300 mg, 600 mg）、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験は、観察期（4 週間）、治療期（8 週間）、休薬期（2 週間）の 3 期で構成された。被験者は、治療期開始時に、プラセボ、アリスキレン 150 mg, 300 mg, 600 mg のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

（2）長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験は、1201 試験を完了した被験者を対象に、アリスキレン長期投与時（52 週間）の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験の治療期（52 週間）は、アリスキレン用量調節期（8 週間）及びアリスキレン用量固定/併用治療期（44 週間）の 2 期で構成された。アリスキレン用量調節期は、アリスキレン 75 mg を開始用量とし、降圧目標に達しない場合〔平均坐位拡張期血圧（mean sitting diastolic blood pressure, msDBP）が 90 mmHg 以上の場合〕は、150 mg, 300 mg へ段階的に増量した。また、アリスキレン用量固定/併用治療期のアリスキレンの用量は、Week 6 時点の用量を維持し、msDBP が 2 Visit 連続して 90 mmHg を超えた場合には、サイアザイド系利尿薬、カルシウム（calcium, Ca）拮抗薬又はその両方の併用を可能とした。

（3）特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

1303 試験は、腎機能障害（血清クレアチニンが男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満、女性 1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満の範囲にある患者）を伴う高血圧患者を対象に、アリスキレンの安全性、有効性、及び薬物動態を検討することを目的とした、非盲検、多施設共同試験である。本

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

試験は、観察期（4 週間）、治療期（8 週間）の 2 期で構成された。アリスキレン 75 mg を開始用量とし、降圧目標に達せず〔平均坐位収縮期血圧（mean sitting systolic blood pressure, msSBP）が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満に低下しない場合〕、かつ安全性に問題〔血清カリウム（potassium, K）が 5.5 mEq/L を超える、血清クレアチニンがベースラインから 20%以上増加など〕がない場合には、150 mg, 300 mg へ段階的に増量した。なお、K 保持性利尿薬以外の利尿薬は、観察期開始前から試験終了時まで、薬剤及びその用法・用量を変更しないことを条件に併用を可能とした。

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験は、重症高血圧患者〔観察期開始 1 週後及び治療期開始時の 2 時点で、「msSBP が 180 mmHg 以上かつ msDBP が 100 mmHg 以上」又は「msDBP が 110 mmHg 以上かつ msSBP が 160 mmHg 以上」であり、かつ「2 時点間の msDBP の変動が 10 mmHg 以内かつ msSBP の変動が 20 mmHg 以内」〕を対象に、アリスキレンの安全性及び有効性を検討することを目的とした、非盲検、多施設共同試験である。本試験は、観察期（2 週間）、治療期（8 週間）の 2 期で構成された。アリスキレン 150 mg を開始用量とし、降圧目標に達せず（Week 2 以降の msSBP が 160 mmHg 以上又は msDBP が 100 mmHg 以上の場合、Week 4 以降の msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の場合）、かつ安全性に問題がない場合には、300 mg へ増量した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker, ARB）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme, ACE）阻害薬以外の降圧薬は、観察期開始 4 週間前から試験終了時まで、薬剤及びその用法・用量を変更しないことを条件に併用を可能とした。

高齢者（65 歳以上）の本態性高血圧患者、国際共同試験：2324 試験

2324 試験は、高齢者（65 歳以上）の本態性高血圧患者を対象に、アリスキレンの有効性及び安全性を検討することを目的とした、実薬（リシノプリル 10 mg）対照、アリスキレン 3 用量（1 日 1 回 75 mg, 150 mg, 300 mg）、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験である。本試験は、ウォッシュアウト期（2 週間）、観察期（2～4 週間）、治療期（8 週間）の 3 期で構成された。被験者は、治療期開始時に、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg, リシノプリル 10 mg のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。本試験は、国際共同試験として実施され、日本以外の参加国は、アルゼンチン、オーストリア、フランス、イタリア、スペイン、スウェーデンであった。日本人高齢者 44 名が無作為化の対象となった。

1.1.1.2 外国試験（参考資料）の概略

参考資料とした外国試験の試験方法の概略を Table 1-3 に、個々の試験の詳細を[2.7.6 個々の試験のまとめ]に示す。

20 年 月 日までに完了した 15 試験は、評価資料とした外国試験 2308 試験及び国際共同試験として実施した 2324 試験の外国人データを含めて、試験デザインが類似した臨床試験ごと

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

(短期プラセボ対照試験, 短期比較対照試験, 長期非盲検試験, 長期比較対照試験)に併合し, 評価した。安全性データの併合の詳細は, 1.1.4項に示す。20■年■月■日以降に完了した3試験 (2331, C2201, 2313 試験) は, 併合解析には含めず, 個々の試験結果に基づき, アリスキレンの安全性を評価した。

Table 1-3 参考資料とした外国試験の試験方法の概略

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治療期の試験薬 /投与方法, 食事の規定	安全性解析対象 (名)	対象	治療期 (休薬期)
短期プラセボ対照試験						
[2201 試験]	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検, 対照 (プラセボ, イルベサルタン) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150, 300, 600 mg • イルベサルタン: 150 mg • プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 652 Ali: 150 mg: 127 300 mg: 130 600 mg: 130 イルベサルタン: 150 mg: 134 プラセボ: 131	本態性高血圧	8 週 (4 日)
[2203 試験]	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ, バルサルタン) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 75, 150, 300 mg • バルサルタン: 80, 160, 320 mg • Ali /バルサルタン: 75/80, 150/160, 150/160→300/320 mg (強制漸増) • バルサルタン/HCTZ: 160/12.5 mg • プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 1123 Ali: 75 mg: 179 150 mg: 178 300 mg: 175 バルサルタン: 80 mg: 58 160 mg: 59 320 mg: 60 Ali/バルサルタン: 75/ 80 mg: 60 150/160 mg: 60 300/320 mg: 58 バルサルタン/HCTZ: 160/12.5 mg: 59 プラセボ: 177	本態性高血圧	8 週
[2204 試験]	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ, HCTZ) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 75, 150, 300 mg • HCTZ: 6.25, 12.5, 25 mg • Ali/HCTZ: 75/6.25, 75/12.5, 75/25, 150/6.25, 150/12.5, 150/12.5→150/25 (強制漸 増), 300/12.5, 300/12.5→300/25 mg (強 制漸増) • プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 2762 Ali: 75 mg: 184 150 mg: 185 300 mg: 181 HCTZ: 6.25 mg: 194 12.5 mg: 188 25 mg: 173 Ali/HCTZ: 75/6.25 mg: 188 75/12.5 mg: 190 75/25 mg: 186 150/6.25 mg: 174 150/12.5 mg: 184 150/ 25 mg: 188 300/12.5 mg: 181 300/ 25 mg: 173 プラセボ: 193	本態性高血圧	8 週
[2327 試験]	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ, バルサルタン) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150→300 mg • バルサルタン: 160→320 mg • Ali/バルサルタン: 150/160→300/320 mg (いずれも強制漸増) • プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 1796 Ali: 437 バルサルタン: 455 Ali/バルサルタン: 446 プラセボ: 458	本態性高血圧	8 週

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治療期の試験薬 /投与方法, 食事の規定	安全性解析対象 (名)	対象	治療期 (休薬期)
[2328 試験]	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 対照(プラセボ) 無作為化 並行群間比較	- Ali: 75, 150, 300 mg - プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 641 Ali: 75 mg: 153 150 mg: 170 300 mg: 158 プラセボ: 160	本態性高血圧	8 週
短期比較対照試験						
[2304 試験]	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 対照(アテノロール) 無作為化 並行群間比較	- Ali: 150→300 mg - アテノロール: 50→100 mg - Ali/アテノロール: 150/50→300/100 mg (いずれも強制漸増) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 693 Ali: 231 アテノロール: 231 Ali/アテノロール: 231	本態性高血圧	12 週 (1 週)
[2305 試験]	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 対照(アムロジピン) 無作為化 並行群間比較	- Ali/アムロジピン: 150/5 mg - アムロジピン: 5, 10 mg /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 544 Ali/アムロジピン: 187 アムロジピン 5 mg: 179 10 mg: 178	アムロジピン 5 mg 単独投与 で治療効果不 十分な本態性 高血圧	6 週
[2331 試験] ^{a)}	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 対照(バルサルタン, HCTZ) 無作為化 並行群間比較	- Ali/バルサルタン/HCTZ: 0/160/25→150/160/25→300/320/25 mg - Ali/HCTZ: 150/25→300/25 mg - バルサルタン/HCTZ: 160/25→320/25 mg (いずれも強制漸増) - HCTZ: 25 mg /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 639 Ali/バルサルタン /HCTZ: 168 Ali/HCTZ: 165 バルサルタン/HCTZ: 154 HCTZ: 152	HCTZ 25 mg 単独投与では 治療効果不十 分な本態性高 血圧	8 週
長期比較対照試験						
[2306 試験]	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 二重盲検 対照(ラミプリル) 無作為化 並行群間比較	- Ali: 150→300 mg - ラミプリル: 5→10 mg (いずれも, 任意漸増) (12 週目から HCTZ 12.5→25 mg 併用 可, 任意漸増) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 841 Ali: 419 ラミプリル: 422	本態性高血圧	26 週 (4 週)
[2323 試験]	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 対照 (プラセボ, HCTZ) 無作為化 並行群間比較	- Ali: 150→300 mg (強制漸増), 300 mg (プラセボから再割付け) - HCTZ: 12.5→25 mg (強制漸増), 25 mg (プラセボから再割付け) (治療効果不十分な場合アムロジピン 5→10 mg 併用可, 任意漸増) - プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 1124 Ali: 566 HCTZ: 558 (プラセボ: 221)	本態性高血圧	26 週
[2323E 試験]	有効性 安全性	2323 試験から継続	2323 試験同様	2323 試験同様	本態性高血圧	52 週
長期非盲検試験						
[2302 試験]	有効性 安全性 バイオマーカー	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間比較	Ali: 150→300 mg (任意漸増), 300 mg (治療効果不十分な場合 HCTZ 12.5→ 25 mg 併用可, 任意漸増) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 1955 Ali: 150 mg: 1179 300 mg: 776	本態性高血圧	51 又は 52 週 (4 週)
[2302E 試験]	有効性 安全性	2302 試験から継続 多施設共同 非盲検	Ali/HCTZ: 300/25 mg /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 198	本態性高血圧	4 ヶ月

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治療期の試験薬 /投与方法, 食事の規定	安全性解析対象 (名)	対象	治療期 (休薬期)
特別な患者集団						
[2303 試験] ^{b)}	有効性 安全性	多施設共同 二重盲検 対照(リシノプリル) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150→300 mg • リシノプリル: 20→40 mg (いずれも任意漸増) (治療効果不十分な場合 HCTZ 25 mg 併用可) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 183 Ali: 125 リシノプリル: 58	重症高血圧	8 週
[2307 試験] ^{b)}	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照(ラミプリル) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150→300 mg • ラミプリル: 5→10 mg • Ali/ラミプリル: 150/5→300/10 mg (いずれも強制漸増) /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 837 Ali: 282 ラミプリル: 278 Ali/ラミプリル: 277	糖尿病を合併 した本態性高 血圧	8 週
[C2201 試験] ^{a)}	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照(プラセボ) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150→300 mg (強制漸増) • プラセボ • ロサルタン: 100 mg (強制併用) [降圧薬 (ACE, アルドステロン受容 体拮抗薬, ARB, K 保持性利尿薬以 外)併用可] /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 599 Ali: 301 プラセボ: 298	2 型糖尿病及 び蛋白尿を伴 う高血圧	24 週
[2309 試験] ^{b)}	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照 (イルベサルタ ン, アムロジピン, HCTZ) 無作為化 並行群間比較	• Ali/HCTZ: 150/25→300/25 mg • イルベサルタン/HCTZ 150/25→300/25 mg • アムロジピン/HCTZ 5/25→10/25 mg (いずれも強制漸増) • HCTZ: 25 mg /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 489 Ali/HCTZ: 122 イルベサルタン /HCTZ: 119 アムロジピン/HCTZ: 126 HCTZ: 122	HCTZ 25 mg 単独投与では 治療効果不十 分な肥満の本 態性高血圧	12 週
[2313 試験] ^{a)}	有効性 安全性 バイオマ ーカー	多施設共同 二重盲検 対照(プラセボ) 無作為化 並行群間比較	• Ali: 150 mg • プラセボ /1 日 1 回経口投与, 規定なし	合計: 302 Ali: 146 プラセボ: 156	高血圧を既往 又は合併して いる症状の安 定した心不全	12 週

Source : [5.2]

→ : 漸増

任意漸増 : 治療効果不十分の場合, 試験薬の用量を漸増

a) 併合解析対象外, b) 外国短期比較対照試験として併合解析に含めて評価

1.1.2 その他の試験又は安全性に関する情報源の要約

1.1.2.1 Speedel 社が実施した臨床試験

Speedel 社が実施した臨床試験の一覧を Table 7-1 に示す。

Speedel 社が実施した臨床試験結果の詳細は, [2.7.6 個々の試験のまとめ]及び第 5 部に添付した各試験報告書に記載し, 本文書では, 死亡及びその他の重篤な有害事象の結果を示した。

1.1.2.2 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧を Table 7-2 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

国内で実施した臨床薬理試験のうち、高血圧患者を対象とした 1104 試験の結果は、本文書に示した。その他の試験結果の詳細は、[2.7.6 個々の試験のまとめ]及び第 5 部に添付した各試験報告書に示し、本文書では、主に、死亡及びその他の重篤な有害事象の結果を示した。

1.1.2.3 その他の安全性に関する情報源

安全性に関するその他の情報源をTable 1-4に示す。

2008 年 9 月 30 日時点、アリスキレンは米国をはじめ世界 66 カ国で既に承認されている。外国での市販後及び実施中の臨床試験の安全性情報として、2007 年 3 月 5 日から 2008 年 9 月 30 日までの定期的安全性最新報告 (Periodic safety update report, PSUR) 1, 2, 及び 3 をそれぞれ[5.3.6-1-PSUR 1], [5.3.6-2-PSUR 2], 及び[5.3.6-3-PSUR 3]に添付した。

Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR 1	2007 年 3 月 5 日	2007 年 3 月 5 日～2007 年 9 月 30 日	[5.3.6-1]
PSUR 2	2007 年 10 月 1 日	2007 年 10 月 1 日～2008 年 3 月 31 日	[5.3.6-2]
PSUR 3	2008 年 4 月 1 日	2008 年 4 月 1 日～2008 年 9 月 30 日	[5.3.6-3]

1.1.3 安全性の評価方法

本項では、主に、評価資料とした 7 試験のうち、国内試験及び国際共同試験の安全性の評価方法を要約した。評価資料のうち外国試験 2308 試験、及び参考資料とした外国試験の安全性の評価方法は、[2.7.6 個々の試験のまとめ]又は第 5 部に添付した各試験報告書に示した。

1.1.3.1 安全性解析対象

安全性解析対象集団の定義をTable 1-5に示す。

本文書では、特に断りのない限り、安全性解析対象集団の結果を示す。

Table 1-5 安全性解析対象集団の定義

試験・併合解析		定義
試験	1201	無作為化された被験者のうち、GCP 違反被験者、未投与例を除く、無作為化後の安全性データが存在するすべての被験者
	1301	治療期に治験薬が投与された被験者のうち、安全性の評価が少なくとも 1 回実施された被験者
	1202	治療期に組み入れられた被験者のうち、治療期に治験薬が投与された被験者
	1303, 1304	治療期に治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者のうち、安全性の評価が少なくとも 1 回実施された被験者。ただし、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者は除外
	2324	無作為化された被験者のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者
併合解析	比較対照	無作為化された被験者のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者
	非盲検	治療期に組み入れられた被験者のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者

GCP : good clinical practice

1.1.3.2 安全性の評価項目

安全性の評価項目は、以下のとおりとした。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

有害事象、臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血検査（1301 試験のみ）〕、バイタルサイン〔血圧、脈拍、体重〕、心電図

(1) 有害事象

有害事象の定義

有害事象の定義を、Table 1-6（国内試験）、Table 1-7（国際共同試験）に示す。

Table 1-6 有害事象の定義（国内試験）

項目	定義											
自覚症状・他覚所見	有害事象とは、治験薬投与開始後に発現又は悪化した、あらゆる望ましくない徴候、症状、又は医学的狀態を指し、治験薬との因果関係を問わない。治験薬投与開始前から存在した医学的狀態又は疾患は、治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象として取り扱った。											
臨床検査	以下に示す事象が発現した場合は「臨床的に意味のある変動」とみなし、すべて有害事象 (異常変動) として取り扱った。 ・臨床検査値の変動に伴う徴候又は症状が認められた場合 ・臨床検査値の変動に伴い何らかの処置を行った場合 なお、ベースライン (Week 0) と比較して、治療期中の評価時点 (又は中止時) の値が「正常→異常」又は「異常→異常 [ベースラインから 20%以上 (定性値の場合は 1 段階以上) 悪化した場合]」に変動した項目は、治験責任医師等がその項目の検査値の変動を「臨床的に意味のある変動」と判定した場合には有害事象 (異常変動) として取り扱った。基準値を逸脱した検査値は、すべて異常として取り扱った。											
血圧	治験期間中に過度の血圧低下あるいは血圧上昇に伴う徴候又は症状が認められた場合、あるいは処置 (治験薬の中止、一時中断、治療、入院) が必要であった場合には、有害事象として取り扱った。											
脈拍	治験期間中に脈拍数の増減に伴う徴候又は症状が認められた場合、あるいは処置 (治験薬の中止、一時中断、治療、入院) が必要であった場合には、有害事象として取り扱った。											
体重	治療期中の評価時点 (又は中止時) に、治験開始時 [Visit 1, 1303 試験のみベースライン (Week 0)] と比較して体重増減に伴う徴候又は症状が認められた場合、あるいは処置 (治験薬の中止、一時中断、治療、入院) が必要であった場合には、有害事象として取り扱った。											
心電図	以下に示す事象が発現した場合は、すべて有害事象 (異常変動) として取り扱った。 ・心電図診断結果に伴う徴候又は症状が認められた場合 ・心電図診断結果に伴い何らかの処置を行った場合 なお、治験責任医師等は、治療期中の評価時点 (又は中止時) の心電図診断結果を評価し「臨床的に問題となる異常」と判定した場合には、以下の基準に従い異常変動の有無を判定した。異常変動ありと判定した場合には有害事象として取り扱った。											
	<table><tr><td></td><td>治験開始時 (Visit 1)</td><td>治療期中の評価時点 (又は中止時)^{a)}</td><td>異常変動</td></tr><tr><td rowspan="2">診断結果</td><td>正常</td><td>臨床的に問題となる異常</td><td>あり</td></tr><tr><td>臨床的に問題とならない異常</td><td>臨床的に問題となる異常</td><td>あり</td></tr></table>		治験開始時 (Visit 1)	治療期中の評価時点 (又は中止時) ^{a)}	異常変動	診断結果	正常	臨床的に問題となる異常	あり	臨床的に問題とならない異常	臨床的に問題となる異常	あり
	治験開始時 (Visit 1)	治療期中の評価時点 (又は中止時) ^{a)}	異常変動									
診断結果	正常	臨床的に問題となる異常	あり									
	臨床的に問題とならない異常	臨床的に問題となる異常	あり									
	a) 1202 試験は、Week 8, Week 28, 治験薬投与終了時又は中止時に実施。1202 試験以外は、治験薬投与終了時又は中止時のみ実施											
	上記以外は、治験責任医師等が異常変動と判定した場合を除き、原則、異常変動と取り扱わなかった。											

Table 1-7 有害事象の定義（国際共同試験）

項目	定義
自覚症状・他覚所見	有害事象とは、治験薬投与開始後に発現又は悪化した、あらゆる望ましくない徴候、症状、又は医学的状态を指し、治験薬との因果関係を問わない。治験薬投与開始前から存在した医学的状态又は疾患は、治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象として取り扱った。
臨床検査	臨床検査値又は検査結果の異常は、それらが臨床徴候又は症状を誘発するとき、臨床的に問題になると考えられるとき、あるいは治療を要する場合に限り有害事象として取り扱った。

有害事象の収集方法

国内試験，国際共同試験ともに，治験責任医師等は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（身体的検査や臨床検査など）により有害事象の情報を収集し，電子症例報告書に記載した。

有害事象の判定方法

• 重症度

有害事象の重症度は，「軽度（mild）」，「中等度（moderate）」，「高度（severe）」の3分類で判定した。

• 治験薬との因果関係

有害事象の因果関係は，「なし（not suspected）」，「否定できない（suspected）」の2分類で判定した。

• 重篤度

重篤な有害事象の判定基準をTable 1-8に示す。

有害事象の重篤度は「重篤（serious）」，「非重篤（non serious）」の2分類で判定した。

Table 1-8 重篤な有害事象の判定基準

事象	定義
重篤な有害事象	1. 死亡又は生命を脅かすもの 2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 3. 先天異常又は先天的欠損症を来すもの 4. 入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし次の場合の入院は除く a) 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院で，状態の悪化を伴わない場合 b) 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，治験薬の投与開始以降に悪化していない場合 c) 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合 d) 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院 5. 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危機にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

1201，1202 試験では c)，d)の規定なし

使用した有害事象の辞書

国内試験，国際共同試験ともに，有害事象の標準化には ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA）を使用した。本文書では，英語の有害事象の翻訳には MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。有害事象は，特に記載のない限り，基本語（preferred term, PT）を記載した。

有害事象の標準化に用いた辞書をTable 1-9に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-9 有害事象の標準化に用いた辞書

試験番号	有害事象の辞書
1201	MedDRA version 8.0
1202	MedDRA version 8.1
1301, 1303	MedDRA version 10.0
1304	MedDRA version 9.1
2324	MedDRA version 8.1
併合解析 (日本申請用)	MedDRA version 10.0
併合解析 (EU 申請用)	MedDRA version 9.0

(2) 臨床検査

国内試験、国際共同試験で測定した臨床検査項目一覧をTable 1-10に示す。

国内試験、国際共同試験ともに、臨床検査のベースラインは、治療期開始日の治験薬投与前の測定値とした。なお、ベースラインが欠測の場合は、ベースライン直前の測定値を使用した。

Table 1-10 臨床検査項目一覧

試験	検査区分	評価項目
国内試験 1201, 1301, 1202, 1303, 1304	血液学的検査	白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸, AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, CK, 総コレステロール, TG, LDL-C, HDL-C, Na, K, Cl, Ca, P, HbA1c, TSH (治験開始時のみ実施) ^{a)} , C_{Cr} ^{b)}
	尿検査 (定性)	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血
	尿検査 (定量)	蛋白 ^{b)} , クレアチニン ^{b)}
	便検査	便潜血 ^{c)}
国際共同試験 2324	血液学的検査	白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
	血液生化学的検査	BUN, 血清クレアチニン, 総ビリルビン, AST, ALT, LDH, ALP, CK, 血糖, Na, P, Cl, Ca, K, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, TG, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, 尿酸, hsCRP, HbA1c

a) 1202 試験では実施なし

b) 1303 試験のみ実施

クレアチニンクリアランス (creatinine clearance, C_{Cr}) を血清クレアチニンから Cockcroft-Gault の計算式を用いて算出

Cockcroft-Gault の計算式: C_{Cr} (ml/min) = $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}^{**}/72 \times \text{血清クレアチニン}^{**}$ (女性: $\times 0.85$)

[*: 治験開始時 (Visit 1) の年齢, **: 評価時ごとに測定]

c) 1301 試験のみ実施

臨床検査値の注目すべき変動

国内試験、国際共同試験ともに、白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, BUN, 血清クレアチニン, CK, Na, 血清 K, Cl, Ca, 尿酸に対して、臨床検査値の注目すべき変動 (Table 1-11) を定義した。なお、国際共同試験では、血糖に対しても注目すべき変動を定義した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-11 臨床検査値の注目すべき変動

臨床検査項目		定義 ^{a)}
血液学的検査	白血球数	> 50%増加, > 50%減少
	赤血球数	> 50%増加, > 20%減少
	ヘモグロビン	> 50%増加, > 20%減少
	ヘマトクリット	> 50%増加, > 20%減少
	血小板数	> 75%増加, > 50%減少
血液生化学的検査	総ビリルビン	> 100%増加
	AST	> 150%増加
	ALT	> 150%増加
	ALP	> 100%増加
	BUN	> 50%増加
	血清クレアチニン	> 50%増加
	CK	> 300%増加
	Na	> 5%減少
	K	> 20%増加, > 20%減少
	Cl	> 10%増加, > 10%減少
	Ca	> 10%増加, > 10%減少
	尿酸	> 50%増加
	血糖 ^{b)}	> 50%増加, > 50%減少

a) 増加, 減少はベースラインからの変化

b) 国際共同試験 2324 試験のみ実施

臨床的に注目すべき測定値：血清 K, BUN, 血清クレアチニン

国内試験, 国際共同試験ともに, 血清 K, BUN, 血清クレアチニンに対して, 臨床的に注目すべき測定値 (Table 1-12) を定義した。なお, 1201, 1202, 2324 試験では, 血清 K 「 ≥ 6 mEq/L」を, また, 腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験では, BUN, 血清クレアチニンに対して臨床的に注目すべき測定値を定義しなかった。

Table 1-12 臨床的に注目すべき測定値：血清 K, BUN, 血清クレアチニン

臨床検査項目	定義	
	国内試験での単位	SI 単位
K	< 3.5 mEq/L	< 3.5 mmol/L
	> 5.5 mEq/L	> 5.5 mmol/L
	≥ 6 mEq/L	≥ 6 mmol/L
BUN	> 40 mg/dL	> 14.28 mmol/L
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	> 176.8 μ mol/L

SI : 国際単位系

(3) バイタルサイン

国内試験では, バイタルサインとして, 血圧, 脈拍, 体重を測定した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

国内試験では、血圧及び脈拍のベースラインは、治療期開始日の治験薬投与前の測定値とした。体重のベースラインは、1303 試験は治療期開始日の治験薬投与前の測定値、その他の試験は、治験開始時（Visit 1）とした。

体位変換による血圧変化（起立性）

体位変換による血圧変化の基準をTable 1-13に示す。

Table 1-13 体位変換による血圧変化の基準

区分	試験番号	定義
国内試験	1201, 1301, 1202, 1303, 1304	臥位から立位へ体位変換し、SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下
国際共同試験	2324	坐位から立位へ体位変換し、SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure

（4）その他の安全性評価項目

国内試験では、その他の安全性評価項目として心電図（安静時 12 誘導）を記録した。

心電図のベースラインは、いずれの試験も治験開始時（Visit 1）とした。

国内試験での心電図の異常変動の定義をTable 1-14に示す。

Table 1-14 心電図の異常変動

	治験開始時 (Visit1)	治療中の評価時点 (又は中止時) ^{a)}	異常変動
診断結果	正常	臨床的に問題となる異常	あり
	臨床的に問題とならない異常	臨床的に問題となる異常	あり

a) 1202 試験は、Week 8, Week 28, 治験薬投与終了時又は中止時に実施。1202 試験以外は、治験薬投与終了時又は中止時のみ実施

1.1.4 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.4.1 安全性データの併合

（1）国内試験

部分集団別の検討、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.5項）では、データベースの規模を拡大し、まれではあるが重要な事象を検出すること、並びにアリスキレンの安全性プロファイルをより精度の高い条件下で検討することを目的に、治験デザインが類似した試験ごとに安全性データを併合し、記述的な手法で要約した。

安全性データを併合した試験をTable 1-15に、併合解析の投与群をTable 7-3に示す。

国内短期プラセボ対照試験としては、対象患者（選択/除外基準）、治験デザイン（プラセボ対照、治療期 8 週間）が類似した 1201, 1301 試験の安全性データを併合した。

国内短期比較対照試験としては、国内短期プラセボ対照試験の対象とした 2 試験に、国際共同試験（2324 試験）に参加した日本人の安全性データを併合した。

すべての国内試験としては、添付文書（案）で、アリスキレンが投与されたすべての日本人高血圧患者での安全性を評価するために、すべての国内試験及び国際共同試験（2324 試験）に参加した日本人の安全性データを併合した。

Table 1-15 安全性データを併合した試験（国内試験、国際共同試験）

試験の種類	併合対象の試験	安全性解析対象 (名)
国内短期プラセボ対照試験	1201, 1301	1216
国内短期比較対照試験	1201, 1301, 2324 (日本人)	1260
すべての国内試験	1201, 1202, 1301, 1303, 1304, 2324 (日本人)	836 ^{a)}

a) アリスキレンが投与された被験者のみ

(2) 外国試験

参考資料とした外国試験 18 試験のうち、20 年 月 日までに完了した 15 試験に、評価資料とした外国 2308 試験及び国際共同試験 2324 試験に参加した外国人データを加えた合計 17 試験の安全性データを、治験デザインが類似した臨床試験ごと（短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、長期比較対照試験、長期非盲検試験）に併合した。なお、併合解析にあたり、対照薬は薬剤クラスごとに示した。安全性データを併合した試験を Table 1-16 に、併合解析の投与群を Table 7-4 に示す。

外国短期プラセボ対照試験としては、対象患者（選択/除外基準）、治験デザイン（プラセボ対照、治療期 8 週間）が類似した 6 試験の安全性データを併合した。外国短期プラセボ対照試験では、特に、プラセボとアリスキレンの比較、アリスキレンの用量間（アリスキレン 75～600 mg）の比較に焦点をあてて評価した。

外国短期比較対照試験としては、外国短期プラセボ対照試験の対象とした 6 試験に、他の降圧薬を対照薬とした 6 試験を加えた合計 12 試験の安全性データを併合した。他の降圧薬を対照薬とした 6 試験のうち 4 試験は、特別な患者を対象としていること [2303（重症）、2324（高齢者）、2307（糖尿病合併）、2309（肥満）試験]、また、試験によって治療期間（6～12 週）が異なることから厳密な比較は難しいものの、外国短期比較対照試験では、アリスキレン単独投与時の安全性とプラセボ及び他の降圧薬（ARB、HCTZ、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、β 遮断薬）、及びアリスキレンと他の降圧薬との併用投与時の安全性の比較に焦点をあてて評価した。

長期投与試験は、治験デザイン及び治療期間が異なることから、長期比較対照試験と長期非盲検試験別に安全性データを併合した。

長期比較対照試験は、2306 試験（治療期間 26 週、以下同様）と 2323 試験（26 週）、2323 試験からの継続試験 2323E 試験（2323 試験を含め 52 週）からなる。安全性の評価には、治療期間を考慮し、主に、2306 試験と 2323 試験の 26 週併合データを使用し、器官別又は症候群別有害事象の解析（2.1.5 項）でのみ 2323E 試験を含めた 52 週併合データを使用した。長期比較対照試験では、他の降圧薬の併用を含むアリスキレン長期投与時の安全性の評価、アリスキレンと他の降

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

圧薬の単独投与の比較に焦点をあてて評価した。なお、2323 試験は治療期開始 6 週間のみプラセボを対照としたため表中にはプラセボ群も提示したが、プラセボ投与期間は他の薬剤の投与期間より短いため比較の対象外とした。

長期非盲検試験は、2302 試験と 2302 試験からの継続試験 2302E 試験を併合し、他の降圧薬の併用を含むアリスキレン長期投与時の安全性を評価した。

すべての外国試験は、併合解析対象としたすべての外国試験及び国際共同試験（2324 試験）に参加した外国人の安全性データを併合し、アリスキレンが投与されたすべての被験者での安全性を評価した。

Table 1-16 安全性データを併合した試験（外国試験）

試験の種類	併合対象の試験	安全性解析対象 (名)
外国短期プラセボ対照試験	2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328	7646
外国短期比較対照試験	2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328, 2303, 2304, 2305, 2307, 2309, 2324 (外国人)	10707
外国長期比較対照試験 (26 週) ^{a)}	2306, 2323	1965
外国長期比較対照試験 (52 週)	2306, 2323, 2323E	1965
外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)	2302, 2302E	1955
すべての外国試験	2201, 2203, 2204, 2308, 2327, 2328, 2303, 2304, 2305, 2307, 2309, 2324 (外国人), 2302, 2302E, 2306, 2323, 2323E	9348 ^{b)}

a) EU 申請時の併合データを使用

b) アリスキレンが投与された被験者のみ

1.1.4.2 安全性データの提示

本文書に示した安全性データの一覧を[Table 1-17](#)に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-17 本文書に示した安全性データの一覧

	評価資料	参考資料 (ノバルティス ファーマ社が実施した外国試験)					その他の試験	
		併合データ (20 年 月 日までに完了した試験)				20 年に 完了した試験	Speedel 社 が実施した 臨床試験	臨床薬理 及び 生物薬剤 学試験
	国内, 国際共同試験 1201, 1301, 1202, 1303, 1304, 2324	短期プラセボ 対照試験 ^{a)}	短期比較 対照試験 ^{a) b)}	長期比較 対照試験	長期非盲 検試験	2331 C2201 2313		
治験薬投与期間	○	○	○	○	○	○	—	△ ^{e)}
人口統計学的データ	○	○	○	○	○	○	—	—
有害事象								
器官別大分類	○	○	○	○	○	—	—	—
基本語別	○	○	○	○	○	○	—	△ ^{d)}
副作用	○	○	○	○	○	—	—	△ ^{d)}
重症度別	○	○	○	○	○	○	—	—
死亡	○	○	○	○	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○
重要な有害事象	○	○	○	○	○	○	—	—
器官別又は症候群 別 (2.1.5 項) ^{e)}	○	○	○	○	○	—	—	—
部分集団 ^{e)}	○	○	—	—	—	—	—	—
臨床検査								
血液学的検査	○	○	○	○	○	△ ^{f)}	—	—
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	△ ^{f)}	—	—
尿検査	○	○	○	○	○	—	—	—
部分集団 ^{e)}	○	○	—	—	—	—	—	—
バイタルサイン								
血圧, 脈拍, 体重	○	—	—	—	—	—	—	—
体位変換による血 圧変化	○	○	○	○	○	△ ^{g)}	—	—
部分集団 ^{e)}	○	○	—	—	—	—	—	—
その他の検査								
心電図	○	—	—	—	—	—	—	—
便潜血 ^{h)}	○	—	—	—	—	—	—	—

: 提示なし

a) 評価資料とした外国 2308 試験を含む

b) 外国短期比較対照試験に含めた試験のうち, 特別な患者集団を対象とした, 2324 試験 (高齢者), 2303 試験 (重症), 2307 試験 (糖尿病), 2309 試験 (肥満) は 5.1.2 項で個々の試験結果も要約

c) Speedel 社が実施した試験を除く

d) 1104 試験のみ

e) 部分集団の検討, 器官別又は症候群別の有害事象の解析 (2.1.5 項) では, 評価資料も併合データを使用

f) C2201 (2 型糖尿病) 及び 2313 (心不全) のみ

g) 2313 (心不全) のみ

h) 1301 試験のみ

1.1.5 安全性の解析方法

1.1.5.1 国内及び国際共同試験

本項では、評価資料とした 7 試験のうち、国内試験及び国際共同試験での安全性の解析方法の要約を示し、詳細は、[\[2.7.6 個々の試験のまとめ\]](#)及び第 5 部に添付した各試験報告書に示した。なお、国内長期非盲検試験である 1202 試験の試験報告書は、サイアザイド系利尿薬と Ca 拮抗薬の両方を同時に併用した場合を考慮せず集計したため、これを考慮した併合解析の方法で再集計し、本文書で評価した。併合解析の集計方法は、[1.1.5.2項](#)に示す。

(1) 曝露状況

治療期の治験薬投与期間は、投与群別に要約統計量を算出した。なお、1202 試験では、アリスキレンの用量調節及び他の降圧薬との併用を考慮して、実際に被験者に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に治験薬投与期間を集計した。

(2) 有害事象

有害事象は、有害事象発現例数及び発現率を、投与群別、重症度別、因果関係別に集計した。1202 試験では、アリスキレンの用量調節及び他の降圧薬との併用を考慮して、有害事象発現時のアリスキレンの用量別、治療法別に有害事象発現例数及び発現率を集計した。

なお、有害事象は特に記載のない限り、器官別大分類（system organ class, SOC）別、PT 別の頻度分布表で示した。各有害事象の発現率（%）は、安全性解析対象例（N）に対する有害事象発現例（n）の割合とした。死亡、その他の重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象は、被験者ごとの詳細が評価できるように、被験者番号、事象名、発現時期、因果関係、処置等の情報を提示した一覧表も提示した。

(3) 臨床検査

臨床検査値は、連続変数に対してはベースライン時及び各評価時の実測値、最終評価時、及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。カテゴリカル変数に対しては頻度と割合を集計した。また、治療期に臨床検査値の注目すべき変動（[Table 1-11](#)）、及び血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値（[Table 1-12](#)）の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に集計した。1202 試験では、アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計した。

1202 試験のアリスキレン用量固定/併用治療期の治療法

アリスキレン単独投与：	アリスキレン単独投与で試験を終了した被験者(サイアザイド系利尿薬、Ca拮抗薬を併用しなかった被験者)
アリスキレン/DIU：	用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬を併用した被験者(同時にCa拮抗薬を併用した被験者を除く)
アリスキレン/CCB：	用量固定/併用治療期にアリスキレンとCa拮抗薬を併用した被験者(同時にサイアザイド系利尿薬を併用した被験者を除く)
アリスキレン/DIU/CCB：	用量固定/併用治療期にアリスキレンとサイアザイド系利尿薬とCa拮抗薬を同時に併用した被験者

(4) バイタルサイン

バイタルサインは、ベースライン時及び各評価時点の実測値、最終評価時、及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、体位変換による血圧変化の基準 (Table 1-13) に該当した被験者数と割合を投与群別に集計した。1202 試験では、アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計した。

(5) その他の検査項目

心電図は、臨床的に問題となる異常を示した被験者数とその割合を投与群別に集計した。

(6) 欠測値の補填

臨床検査とバイタルサインは、治験薬投与終了時又は中止時のデータが欠測の場合は、個々の被験者の治療期における最後の観察データ（ベースラインを含まない）を持ち越して補填し、本文書中、最終評価時データとして提示した。

1.1.5.2 併合解析

原則として、曝露期間、有害事象、臨床検査、バイタルサインは、治療期のデータを併合した。ただし、2302、2306 試験では、治療期の実薬投与を完了した被験者を対象に、4 週間の休薬期に対し実薬又はプラセボを再割付けした（休薬期の詳細はTable 5-12参照）。両試験の休薬期に実薬が投与された被験者は、アリスキレンの安全性評価の一部として含めることが妥当であると考え、休薬期のデータも治療期の集計に含めて評価した。なお、両試験の休薬期にプラセボが投与された被験者の休薬期のデータは集計対象外とした。

(1) 曝露状況

治験薬投与期間は、アリスキレンの用量調節及び他の降圧薬との併用を考慮して、実際に被験者に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に算出した。なお、継続投与試験である 2302E 及び 2323E 試験の治験薬投与期間は、先行試験 2302 及び 2323 試験からの累積投与期間を示した。また、実際に被験者に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に集計したため、治験薬投与内容を変更した場合には、同一被験者が異なる治療下で複数回カウントされた。

(2) 有害事象

有害事象は、アリスキレンの用量調節及び他の降圧薬との併用を考慮して、有害事象発現時アリスキレンの用量別、治療法別に、有害事象発現例数及び発現率を集計した。なお、被験者の有害事象発現時アリスキレンの用量別、治療法別に集計したため、治験薬投与内容を変更した場合には、同一被験者が異なる治療下で複数回カウントされた。各有害事象の発現率 (%) は、各アリスキレンの用量別、各治療法別の合計投与例数 (N) に対する有害事象発現例数 (n) の割合とした。

(3) 臨床検査

連続変数に対してはベースライン時及び最終評価時の実測値、及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。カテゴリカル変数に対しては頻度と割合を集計した。また、臨床検査値の注目すべき変動 (Table 1-11)、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値 (Table 1-12) の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。なお、臨床検査データは、比較対照試験は各試験で割り付けられた投与群別に、非盲検試験は治療法別に集計した。

(4) バイタルサイン

バイタルサインは、体位変換による血圧変化の基準 (Table 1-13) に該当した被験者数と割合を、比較対照試験は各試験で割り付けられた投与群別に、非盲検試験は治療法別に集計した。

(5) 欠測値の補填

臨床検査とバイタルサインは、治験薬投与終了時又は中止時のデータが欠測の場合は、個々の被験者の治療期における最後の観察データ (ベースラインを含まない) を持ち越して補填し、本文中、最終評価時データとして提示した。

(6) 部分集団の安全性

国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験)、国内長期非盲検試験 (1202 試験)、外国短期プラセボ対照試験を対象に、以下のベースライン時の因子別に部分集団解析を行った。検討項目は、被験者の内訳、治験薬の曝露状況、有害事象、臨床検査 (注目すべき変動及び臨床的に注目すべき測定値)、バイタルサイン (体位変換による血圧変化の有無) とした。

- 性別 (男, 女)
- 年齢 (< 65 歳, ≥ 65 歳, < 75 歳, ≥ 75 歳)
- 人種 (Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other)
- 糖尿病 (有, 無)
- 腎機能 [推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) : < 60 mL/min/1.73 m², ≥ 60 mL/min/1.73 m²]
(人種は外国短期プラセボ対照試験、腎機能は国内外短期プラセボ対照試験のみ実施)

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 国内、国際共同試験：評価資料

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験での被験者の内訳をTable 1-18に示す。

無作為化された 455 名全員が治療期の試験薬を服薬し、このうち 434 名（95.4%）が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。治療期中止理由は「有害事象」が全体で最も多く、次いで「同意撤回」の順であった。これらの項目のため中止した被験者の割合は、いずれもプラセボ群が最も高かった。

Table 1-18 被験者の内訳（1201 試験）

	プラセボ n (%)	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	—	615
無作為化	115 (100.0)	115 (100.0)	112 (100.0)	113 (100.0)	455 (100.0)
治療期完了	104 (90.4)	110 (95.7)	109 (97.3)	111 (98.2)	434 (95.4)
治療期間中の中止	11 (9.6)	5 (4.3)	3 (2.7)	2 (1.8)	21 (4.6)
治療期間中の中止理由					
有害事象	4 (3.5)	2 (1.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	10 (2.2)
同意撤回	6 (5.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)
治療効果不十分	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
試験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
安全性解析対象集団	115 (100.0)	115 (100.0)	112 (100.0)	113 (100.0)	455 (100.0)

Source：[1201 試験-PT-Table 7.1-1], [1201 試験-PT-Table 7.1-2], [1201 試験-PT-Table 7.3-1]

%は各投与群の無作為化された被験者数に対する割合。—：該当なし

検証試験：1301 試験

1301 試験での被験者の内訳をTable 1-19に示す。

無作為化された 761 名全員が治療期の試験薬を服薬し、このうち 711 名（93.4%）が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。治療期中止理由は「有害事象」及び「試験管理上の理由」が全体で最も多かった。これらの項目のため中止した被験者の割合は、いずれも、アリスキレン 150 mg 群では他の 2 群と比べて低かった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-19 被験者の内訳（1301 試験）

	プラセボ n (%)	Ali 150 mg n (%)	ロサルタン 50 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	1206
無作為化	156 (100.0)	302 (100.0)	303 (100.0)	761 (100.0)
治療期完了	141 (90.4)	288 (95.4)	282 (93.1)	711 (93.4)
治療期間中の中止	15 (9.6)	14 (4.6)	21 (6.9)	50 (6.6)
治療期間中の中止理由				
有害事象	7 (4.5)	5 (1.7)	8 (2.6)	20 (2.6)
試験管理上の理由 ^{a)}	6 (3.8)	5 (1.7)	9 (3.0)	20 (2.6)
同意撤回	1 (0.6)	2 (0.7)	4 (1.3)	7 (0.9)
治療効果不十分	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
試験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
安全性解析対象集団	156 (100.0)	302 (100.0)	303 (100.0)	761 (100.0)

Source : [1301 試験-Table 14.1-1.2], [1301 試験-Table 14.1-2.1]

％は各投与群の無作為化された被験者に対する割合。—：該当なし

a) 有害事象に該当しない理学検査などにおける検査値異常

(2) 長期投与試験**長期非盲検試験：1202 試験**

1202 試験での被験者の内訳をTable 1-20に示す。

1201 試験を完了した被験者のうち 345 名が 1202 試験に組み入れられ、344 名が治療期の試験薬を服薬し、このうち 299 名（86.9%）が治療期を完了した。治療期中止理由は「有害事象」が全体で最も多く、次いで「試験実施計画書違反」の順であった。

Table 1-20 被験者の内訳（1202 試験）

	Ali 単独 n (%)	Ali/DIU n (%)	Ali/CCB n (%)	Ali/DIU/CCB n (%)	全 Ali n (%)
登録例数	—	—	—	—	345
治療期投与開始	175 (100)	50 (100)	78 (100)	41 (100)	344 (100)
治療期完了	149 (85.1)	42 (84.0)	71 (91.0)	37 (90.2)	299 (86.9)
治療期間中の中止	26 (14.9)	8 (16.0)	7 (9.0)	4 (9.8)	45 (13.1)
治療期間中の中止理由					
有害事象	13 (7.4)	5 (10.0)	5 (6.4)	1 (2.4)	24 (7.0)
試験実施計画書違反	8 (4.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	10 (2.9)
同意撤回	4 (2.3)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (2.0)
治療効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (0.6)
試験薬による治療が必要でなくなったため	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
安全性解析対象集団	175 (100)	50 (100)	78 (100)	41 (100)	344 (100)

Source : [1202 試験-Table 14.1-2.1], [5.3.5.3-2-PT-Table 2.13-1]

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

％は各治療法の安全性解析対象集団に対する割合。—：該当なし

(3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

1303 試験での被験者の内訳を[1303 試験-Table 14.1-1.1]に示す。

1303 試験では、治療期に移行した 40 名全員が治療期の治験薬を服薬し、このうち 35 名 (87.5%) が治療期を完了した。治療期中止した 5 名の中止理由は、「有害事象」が 3 名、「同意撤回」が 2 名であった。

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験での被験者の内訳を[1304 試験-Table 14.1-1.1b]に示す。

1304 試験では、治療期に移行した 39 名全員が治療期の治験薬を服薬し、全員が治療期を完了した。

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験での被験者の内訳をTable 1-21に示す。

無作為化された 355 名全員が治療期の治験薬を服薬し、このうち 330 名 (93.0%) が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はアリスキレン 75 mg 群が最も高かった。治療期中止理由は「有害事象」が全体で最も多く、次いで「治療効果不十分」の順であった。「有害事象」のため治験を中止した被験者の割合は、アリスキレン 75 mg 群及びリシノプリル 10 mg 群で他の 2 群と比べて高かった。

Table 1-21 被験者の内訳 (2324 試験)

	Ali 75 mg n (%)	Ali 150 mg n (%)	Ali 300 mg n (%)	リシノプリル 10 mg n (%)	合計 n (%)
登録例数	—	—	—	—	598
無作為化	91 (100.0)	84 (100.0)	94 (100.0)	86 (100.0)	355 (100.0)
治療期完了	83 (91.2)	80 (95.2)	88 (93.6)	79 (91.9)	330 (93.0)
治療期間中の中止	8 (8.8)	4 (4.8)	6 (6.4)	7 (8.1)	25 (7.0)
治療期間中の中止理由					
有害事象	6 (6.6)	2 (2.4)	1 (1.1)	5 (5.8)	14 (3.9)
治療効果不十分	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
同意撤回	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
治験実施計画書違反	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
安全性解析対象集団	91 (100.0)	84 (100.0)	94 (100.0)	86 (100.0)	355 (100.0)

Source : [2324 試験-Table 14.1-1.2], [2324 試験-Table 14.1-2.1]

%は各投与群の無作為化された被験者に対する割合。—：該当なし

(4) 併合解析結果

併合解析での被験者の内訳を、国内短期プラセボ対照試験は [Table 7-5](#) に、国内短期比較対照試験は [Table 7-6](#) に示す。

国内短期プラセボ対照試験では、無作為化された 1216 名全員が治療期の治験薬を服薬し、このうち 1145 名 (94.2%) が治療期を完了した。

1.2.1.2 外国試験：参考資料

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の被験者の内訳を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-1\]](#)に示す。

外国短期プラセボ対照試験では、無作為化された 7662 名のうち 7646 名 (99.8%) が治療期の治験薬を服薬し、6963 名 (90.9%) が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。治療期中止理由は、「治療効果不十分」が全体で最も多く、次いで「有害事象」、「同意撤回」の順であった。プラセボ群及びアリスキレン 75～600 mg 群間では、プラセボ群で「治療効果不十分」及び「有害事象」のため治験を中止した被験者の割合が最も高かった。なお、「同意撤回」のため中止した被験者の割合はアリスキレン 600 mg 群で最も高かったが、アリスキレンの用量と特定の関連はみられなかった。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の被験者の内訳を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.16-1\]](#)に示す。

外国短期比較対照試験としては、無作為化された 10725 名のうち 10707 名 (99.8%) が治療期の治験薬を服薬し、9761 名 (91.0%) が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。治療期中止理由は、アリスキレン単独投与群、全アリスキレン群ともに「有害事象」、「治療効果不十分」、及び「同意撤回」が多かった。

(2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ)

外国長期比較対照試験の被験者の内訳を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.18-1\]](#)に示す。

外国長期比較対照試験では、無作為化された 1966 名のうち 1965 名 (99.9%) が治療期の治験薬を服薬し、1665 名 (84.7%) が治療期 26 週間を完了した。治療期中止理由は、全アリスキレン群では「同意撤回」が最も多く、次いで「有害事象」の順であった。

外国長期非盲検試験（最大 16 ヶ月）

外国長期非盲検試験の被験者の内訳を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.17-1\]](#)に示す。

外国長期非盲検試験では 1955 名が治療期の治験薬を服薬し、80%以上の被験者が治療期を完了した。治療期中止理由は、全アリスキレン群では「有害事象」が最も多く、次いで「同意撤回」、「治療効果不十分」の順であった。

(3) 20 年 月 日以降に完了した試験

20 年 月 日以降に完了した、2331 試験、C2201 試験、2313 試験の被験者の内訳をそれぞれ[\[2331 試験-Table 14.1-1.2\]](#)、[\[C2201 試験-Table 14.1-1.3\]](#)、[\[2313 試験-Table 14.1-1.2a\]](#)に示す。

いずれの試験も、無作為化され治療期に移行した被験者の約 90%が治療期を完了した。

1.2.1.3 その他の試験

(1) Speedel 社が実施した臨床試験

Speedel 社が実施した臨床試験での被験者の内訳は、第 5 部に添付した各試験報告書に示した。

(2) 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験における被験者の内訳は、第 5 部に添付した各試験報告書に示した。

日本人の本態性高血圧患者を対象とした 1104 試験では、無作為化された 33 名全員が治療期の治験薬を服薬し、全員が治療期を完了した[\[1104 試験-Table 10-1\]](#)。

1.2.1.4 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験（1202 試験）を対象に、部分集団〔性別（男、女）、年齢（< 65 歳、≥ 65 歳、≥ 75 歳）、人種（Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other）、糖尿病（有、無）、腎機能（eGFR ; < 60 mL/min/1.73 m², ≥ 60 mL/min/1.73 m²）〕別に被験者の内訳を検討した。

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.13-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.13-2b]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-2b]
人種			[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.13-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-2d]
腎機能	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-2e]		[5.3.5.3-2-PT-Table 2.15-2e]

：該当なし

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）、国内長期非盲検試験（1202 試験）ともに、部分集団によってはカテゴリー間で極端に被験者数が異なるため厳密な比較は困難であるが、いずれの投与群も、治療期に治験を中止した被験者の割合及びその中止理由の内容は、男女別、年齢カテゴリー別、糖尿病の有無別で違いはみられなかった。また、国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）で、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満であった被験者 4 名は、いずれも治療期を完了した。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 国内、国際共同試験：評価資料

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験における投与群別の治験薬投与期間を Table 1-22 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、すべての投与群で 56.0 日であった。

Table 1-22 治験薬投与期間：治療期（1201 試験）

投与期間 (日)	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113	合計 N=455
mean ± SD	53.0 ± 9.65	54.6 ± 7.05	55.3 ± 4.25	55.6 ± 3.47	54.6 ± 6.65
median (min~max)	56.0 (9~59)	56.0 (11~59)	56.0 (16~59)	56.0 (22~59)	56.0 (9~59)

Source : [1201 試験-PT-Table 8.1-1]

検証試験：1301 試験

1301 試験における投与群別の治験薬投与期間を Table 1-23 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、すべての投与群で 56.0 日であった。

Table 1-23 治験薬投与期間：治療期（1301 試験）

投与期間 (日)	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303	合計 N=761
mean ± SD	52.9 ± 9.95	54.5 ± 7.43	53.8 ± 8.83	53.8 ± 8.57
median (min~max)	56.0 (9~66)	56.0 (7~61)	56.0 (5~63)	56.0 (5~66)

Source : [1301 試験-Table 14.3-1.1]

(2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験における治療法別の治験薬投与期間を Table 1-24 に示す。

全アリスキレン群での治験薬投与期間の中央値は 364.0 日であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

なお、アリスキレンが 6 ヶ月間（180 日）、1 年間（360 日）を超えて投与された被験者はそれぞれ 316 名、250 名であり、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（薬審第 592 号、平成 7 年 5 月 24 日）」の要件を満たすものであった。

Table 1-24 治験薬投与期間：治療期（1202 試験）

投与期間 (日)	Ali 75 mg N=344	Ali 150 mg N=249	Ali 300 mg N=184	Ali 単独 N=344	Ali/DIU N=79	Ali/CCB N=92	Ali/DIU/CCB N=41	全 Ali N=344
要約統計量								
mean ± SD	100.6 ± 144.51	73.4 ± 115.86	132.2 ± 123.67	224.4 ± 136.45	153.9 ± 94.25	216.7 ± 88.27	146.9 ± 74.33	335.2 ± 82.02
median	15.0	14.0	70.0	251.5	140.0	247.0	141.0	364.0
(min~max)	(9~371)	(8~357)	(7~346)	(9~371)	(15~315)	(6~314)	(21~254)	(9~372)
投与期間-n (%)								
≥ 1	344 (100)	249 (100)	184 (100)	344 (100)	79 (100)	92 (100)	41 (100)	344 (100)
> 14	179 (52.0)	121 (48.6)	182 (98.9)	342 (99.4)	79 (100)	90 (97.8)	41 (100)	342 (99.4)
> 28	113 (32.8)	68 (27.3)	126 (68.5)	341 (99.1)	76 (96.2)	88 (95.7)	38 (92.7)	341 (99.1)
> 42	95 (27.6)	61 (24.5)	106 (57.6)	339 (98.5)	75 (94.9)	88 (95.7)	37 (90.2)	339 (98.5)
> 56	92 (26.7)	59 (23.7)	94 (51.1)	280 (81.4)	62 (78.5)	83 (90.2)	36 (87.8)	336 (97.7)
> 180	82 (23.8)	42 (16.9)	58 (31.5)	187 (54.4)	32 (40.5)	65 (70.7)	14 (34.1)	316 (91.9)
> 330	76 (22.1)	25 (10.0)	21 (11.4)	153 (44.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	301 (87.5)
> 360	61 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	127 (36.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (72.7)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-1]

治験薬投与期間は、用量調節方法を考慮して実際に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に集計
各投与群の N は、それぞれに該当した合計の被験者数

(3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験**腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験**

1303 試験における治験薬投与期間を Table 1-25 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、56.0 日であった。

アリスキレンの用量を 150 mg へ増量した被験者は 40 名中 31 名、さらに 300 mg へ増量した被験者は 31 名中 27 名であった。

Table 1-25 治験薬投与期間：治療期（1303 試験）

投与期間 (日)	全 Ali N=40
mean ± SD	51.6 ± 11.10
median (min~max)	56.0 (14~59)

Source : [1303 試験-Table 14.3-1.1]

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験における治験薬投与期間を Table 1-26 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

治験薬投与期間の中央値は、56.0 日であった。

アリスキレンの用量を 300 mg/日へ増量した被験者は 39 名中 33 名であった。

Table 1-26 治験薬投与期間：治療期（1304 試験）

投与期間 (日)	全 Ali N=39
mean ± SD	55.9 ± 0.77
median (min~max)	56.0 (53~58)

Source : [1304 試験-Table 14.3-1.1]

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験における投与群別の治験薬投与期間を Table 1-27 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、すべての投与群で 56.0 日であった。

Table 1-27 治験薬投与期間：治療期（2324 試験）

投与期間 (日)	Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=86	合計 N=355
mean ± SD	53.5 ± 10.24	55.4 ± 7.60	54.2 ± 9.27	53.7 ± 10.71	54.2 ± 9.53
median (min~max)	56.0 (8~64)	56.0 (10~63)	56.0 (11~61)	56.0 (9~64)	56.0 (8~64)

Source : [2324 試験- Table 14.3-1.1]

(4) 併合解析

併合解析における治験薬投与期間を、国内短期プラセボ対照試験は Table 7-7 に、国内短期比較対照試験は Table 7-8、すべての国内試験は Table 7-9 に示す。

国内短期プラセボ対照試験、国内短期比較対照試験における治験薬投与期間の中央値は、いずれの投与群も 56.0 日であった。

1.2.2.2 外国試験：参考資料

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の治験薬投与期間を[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-1]に示す。

治験薬投与期間の中央値は、いずれの投与群も 55.0~56.0 日であった。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の治験薬投与期間を、Table 1-28 に示す。

試験ごとに治療期間が異なったため（6~12 週），投与群間で投与期間に違いがみられた。

Table 1-28 治験薬投与期間：治療期（外国短期比較対照試験）

投与群	評価例数	投与期間 (日)	
		mean ± SD	median (min～max)
プラセボ	1284	52.1 ± 12.96	56.0 (1～86)
Ali 単独	3765	54.8 ± 13.61	56.0 (1～117)
Ali/ARB	624	53.6 ± 11.06	56.0 (1～98)
Ali/HCTZ	1654	55.1 ± 14.18	56.0 (1～105)
Ali/CCB	187	41.6 ± 5.57	42.0 (8～56)
Ali/ACE	277	53.5 ± 11.22	56.0 (1～71)
Ali/BB	231	77.8 ± 20.54	84.0 (4～101)
全 Ali	6671	55.7 ± 13.86	56.0 (1～117)
ARB	766	54.0 ± 9.80	56.0 (1～70)
HCTZ	678	59.0 ± 14.88	56.0 (2～93)
CCB	357	41.0 ± 6.65	42.0 (1～59)
ACE	414	51.6 ± 12.75	56.0 (1～66)
BB	231	79.6 ± 16.67	84.0 (2～103)
ARB/HCTZ	179	73.4 ± 16.16	84.0 (1～90)
CCB/HCTZ	127	80.3 ± 14.79	84.0 (3～92)
ACE/HCTZ	26	27.5 ± 10.66	28.0 (14～43)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.7-1]

治験薬投与期間は、用量調節方法を考慮して実際に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に集計

(2) 長期投与試験**外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）**

外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）の治験薬投与期間をTable 1-29に示す。

いずれの薬剤も、単独投与された期間は併用投与された期間と比べて長かった。

Table 1-29 治験薬投与期間：治療期（外国長期比較対照試験）

投与群	評価例数	投与期間 (日)	
		mean ± SD	median(min～max)
プラセボ	223	41.0 ± 8.24	42.0 (1～63)
Ali 単独	981	130.8 ± 56.11	139.0 (1～232)
Ali/HCTZ	193	88.7 ± 33.52	97.0 (1～137)
Ali/CCB	227	82.9 ± 23.60	95.0 (19～113)
全 Ali	981	167.4 ± 48.22	182.0 (1～232)
HCTZ	543	123.3 ± 53.53	124.0 (1～216)
ACE	422	127.5 ± 58.39	124.5 (3～229)
HCTZ/CCB	247	84.4 ± 23.69	95.0 (2～117)
ACE/HCTZ	210	93.4 ± 30.65	98.0 (7～144)

Source : [5.3.5.3-3-PT-Table 2.4-1]

治験薬投与期間は、用量調節方法を考慮して実際に投与されたアリスキレンの用量別、治療法別に集計

外国長期非盲検試験（最大 16 ヶ月）

外国長期非盲検試験の治験薬投与期間を[5.3.5.3-2-PT-Table 2.8-1]に示す。

治験薬投与期間の中央値は、全アリスキレン群で 364.0 日であった。

併合解析対象としたすべての外国試験

併合解析対象としたすべての外国試験での治験薬投与期間を[5.3.5.3-2-PT-Table 2-10-1]に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、9348 名の被験者がアリスキレンの投与を少なくとも 1 回以上受けた。このうち、アリスキレンが 180 日、360 日を超えて投与された被験者数はそれぞれ 2538 名、1628 名であった。

(3) 20 年 月 日以降に完了した試験

20 年 月 日以降に完了した、2331 試験、C2201 試験、2313 試験の治験薬投与期間を Table 7-10 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、2331 試験ではいずれの投与群も 56.0 日、C2201 試験ではいずれの投与群も 168.0 日、2313 試験ではいずれの投与群も 84.0 日であった。

1.2.2.3 その他の試験

(1) Speedel 社が実施した臨床試験

Speedel 社が実施した臨床試験の治験薬投与期間は、第 5 部に添付した各試験報告書に示した。

(2) 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

ノバルティス ファーマ社が実施した臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の治験薬投与期間は Table 7-11 に、Speedel 社が実施した臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の治験薬投与期間は、第 5 部に添付した各試験報告書に示した。

日本人の本態性高血圧患者を対象とした 1104 試験での治験薬投与期間は、アリスキレン 150 mg 群、300 mg 群ともにいずれの被験者も 28 日であった[1104 試験-12.1 項]。

1.2.2.4 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験（1202 試験）を対象に、部分集団〔性別（男、女）、年齢（< 65 歳、≥ 65 歳、≥ 75 歳）、人種（Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other）、糖尿病（有、無）、腎機能（eGFR ; < 60 mL/min/1.73 m², ≥ 60 mL/min/1.73 m²）〕別に治験薬投与期間を検討した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2b2]
人種	—	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2d]
腎機能	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2e]	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-2e]

—：該当なし

国内短期プラセボ対照試験（1201，1301 試験）及び国内長期非盲検試験（1202 試験）の部分集団別の治験薬投与期間をTable 1-30及びTable 1-31に示す。

国内短期プラセボ対照試験（1201，1301 試験），国内長期非盲検試験（1202 試験）ともに，治験薬投与期間に，男女別，年齢カテゴリー別，糖尿病の有無別で違いはみられなかった。

Table 1-30 部分集団別の治験薬投与期間：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

因子	カテゴリー	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 単独		ARB	
		N	治験薬投与期間(日)	N	治験薬投与期間(日)	N	治験薬投与期間(日)	N	治験薬投与期間(日)	N	治験薬投与期間(日)	N	治験薬投与期間(日)
性別	男	206	56.0	79	56.0	301	56.0	80	56.0	460	56.0	221	56.0
	女	65	56.0	36	56.0	113	56.0	33	56.0	182	56.0	82	56.0
年齢	< 65 歳	243	56.0	97	56.0	355	56.0	103	56.0	555	56.0	264	56.0
	≥ 65 歳	28	56.0	18	56.0	59	56.0	10	56.0	87	56.0	39	56.0
	≥ 75 歳	0	—	1	56.0	3	53.0	1	59.0	5	56.0	0	—
糖尿病	有	22	56.0	6	55.5	40	56.0	8	56.0	54	56.0	23	56.0
	無	249	56.0	109	56.0	374	56.0	105	56.0	588	56.0	280	56.0

Source：[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2a]～[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-2d]

—：該当なし

治験薬投与期間(日)：中央値

ARB：ロサルタン 50 mg 群

N：評価例数

Table 1-31 部分集団別の治験薬投与期間：治療期（国内長期非盲検試験）

因子	カテゴリー	全 Ali	
		N	治験薬投与期間(日)
性別	男	255	364.0
	女	89	364.0
年齢	< 65 歳	305	364.0
	≥ 65 歳	39	362.0
	≥ 75 歳	3	364.0
糖尿病	有	21	363.0
	無	323	364.0

Source：[5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2a]～[5.3.5.3-2-PT-Table 2.3-2d]

治験薬投与期間(日)：中央値

N：評価例数

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 国内、国際共同試験：評価資料

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験での人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 1-32](#) に示す。

各投与群の年齢の中央値は 52.0～53.0 歳と投与群間で不均衡はなく、また、65 歳以上の被験者の割合は、いずれの投与群も 20%未満であった。また、性別は、男性が 68.7%～78.3%であった。その他、いずれの項目も、投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 1-32 人口統計学的特性及びその他の特性（1201 試験）

背景因子	水準	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113	合計 N=455
性別 - n (%)	男	90 (78.3)	79 (68.7)	81 (72.3)	80 (70.8)	330 (72.5)
	女	25 (21.7)	36 (31.3)	31 (27.7)	33 (29.2)	125 (27.5)
年齢 (歳)	mean ± SD	52.7 ± 9.45	52.3 ± 10.79	53.3 ± 10.40	51.6 ± 9.88	52.5 ± 10.13
	median	53.0	52.0	53.0	52.0	53.0
	(min～max)	(29.0～74.0)	(32.0～79.0)	(29.0～77.0)	(27.0～75.0)	(27.0～79.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	103 (89.6)	97 (84.3)	94 (83.9)	103 (91.2)	397 (87.3)
	≥ 65	12 (10.4)	18 (15.7)	18 (16.1)	10 (8.8)	58 (12.7)
	≥ 75	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	5 (1.1)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.3 ± 3.40	25.5 ± 3.71	25.3 ± 3.19	25.6 ± 4.19	25.4 ± 3.63
	median	25.1	24.9	25.2	25.3	25.1
	(min～max)	(18.6～38.4)	(19.8～43.1)	(16.3～35.6)	(18.3～42.0)	(16.3～43.1)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	9 (7.8)	14 (12.2)	8 (7.1)	12 (10.6)	43 (9.5)
	BMI < 30 (kg/m ²)	106 (92.2)	101 (87.8)	104 (92.9)	101 (89.4)	412 (90.5)
糖尿病 - n (%)	有	8 (7.0)	6 (5.2)	11 (9.8)	8 (7.1)	33 (7.3)
	無	107 (93.0)	109 (94.8)	101 (90.2)	105 (92.9)	422 (92.7)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	4.6 ± 4.08	5.9 ± 5.46	5.9 ± 6.45	6.2 ± 6.50	5.7 ± 5.71
	median	3.0	4.0	3.0	4.0	4.0
	(min～max)	(1.0～21.0)	(1.0～25.0)	(1.0～41.0)	(1.0～35.0)	(1.0～41.0)

Source : [\[1201 試験-PT-Table 7.4-2\]](#)

BMI : body mass index

検証試験：1301 試験

1301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 1-33](#) に示す。

各投与群の年齢の中央値は 51.5～52.0 歳と投与群間で不均衡はなく、また、65 歳以上の被験者の割合も投与群間で同程度であった。性別は、男性が 72.8%～74.4%であった。高血圧罹病期間の平均値はロサルタン 50 mg 群で長かったが、その他、投与群間で不均衡はみられなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 1-33 人口統計学的特性及びその他の特性（1301 試験）

背景因子	水準	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303	合計 N=761
性別 - n (%)	男	116 (74.4)	220 (72.8)	221 (72.9)	557 (73.2)
	女	40 (25.6)	82 (27.2)	82 (27.1)	204 (26.8)
年齢 (歳)	mean ± SD	52.1 ± 9.85	52.0 ± 10.24	52.1 ± 10.25	52.0 ± 10.15
	median (min~max)	52.0 (26~74)	51.5 (29~74)	52.0 (27~74)	52.0 (26~74)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	140 (89.7)	261 (86.4)	264 (87.1)	665 (87.4)
	≥ 65	16 (10.3)	41 (13.6)	39 (12.9)	96 (12.6)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.4 ± 4.03	25.4 ± 3.78	25.9 ± 3.64	25.6 ± 3.78
	median (min~max)	24.7 (18~47)	24.9 (16~42)	25.5 (17~39)	25.1 (16~47)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 kg/m ²	18 (11.5)	29 (9.6)	36 (11.9)	83 (10.9)
	BMI < 30 kg/m ²	138 (88.5)	273 (90.4)	267 (88.1)	678 (89.1)
糖尿病 - n (%)	有	14 (9.0)	29 (9.6)	23 (7.6)	66 (8.7)
	無	142 (91.0)	273 (90.4)	280 (92.4)	695 (91.3)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	4.7 ± 5.17	4.4 ± 5.14	5.9 ± 6.58	5.0 ± 5.79
	median (min~max)	3.0 (1~24)	2.0 (1~43)	3.0 (1~35)	3.0 (1~43)

Source : [1301 試験-Table 14.1-3.1]

(2) 長期投与試験**長期非盲検試験：1202 試験**

1202 試験での人口統計学的特性及びその他の特性をTable 1-34に示す。

全アリスキレン群の年齢の中央値は 53.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 11.3%であった。性別は，男性が 74.1%であった。

Table 1-34 人口統計学的特性及びその他の特性（1202 試験）

背景因子	水準	Ali 単独 N=175	Ali/DIU N=50	Ali/CCB N=78	Ali/DIU/CCB N=41	全 Ali N=344
性別 - n (%)	男	113 (64.6)	36 (72.0)	68 (87.2)	38 (92.7)	255 (74.1)
	女	62 (35.4)	14 (28.0)	10 (12.8)	3 (7.3)	89 (25.9)
年齢 (歳)	mean ± SD	53.0 ± 10.35	52.5 ± 9.00	52.1 ± 9.02	50.2 ± 10.66	52.4 ± 9.91
	median (min~max)	53.0 (29.0~77.0)	53.0 (33.0~73.0)	52.0 (35.0~74.0)	52.0 (27.0~75.0)	53.0 (27.0~77.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	151 (86.3)	46 (92.0)	71 (91.0)	37 (90.2)	305 (88.7)
	≥ 65	24 (13.7)	4 (8.0)	7 (9.0)	4 (9.8)	39 (11.3)
	≥ 75	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (0.9)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.2 ± 3.39	25.2 ± 2.98	26.0 ± 3.68	27.0 ± 4.63	25.6 ± 3.61
	median (min~max)	24.9 (18.9~44.0)	25.4 (19.6~32.1)	25.7 (17.1~37.4)	26.0 (21.2~42.2)	25.3 (17.1~44.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	15 (8.6)	5 (10.0)	10 (12.8)	8 (19.5)	38 (11.0)
	BMI < 30 (kg/m ²)	160 (91.4)	45 (90.0)	68 (87.2)	33 (80.5)	306 (89.0)
糖尿病 - n (%)	有	12 (6.9)	0 (0.0)	6 (7.7)	3 (7.3)	21 (6.1)
	無	163 (93.1)	50 (100)	72 (92.3)	38 (92.7)	323 (93.9)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.3-1]

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

(3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

1303 試験での人口統計学的特性及びその他の特性をTable 1-35に示す。

年齢の中央値は 70.0 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 62.5%であった。性別は、男性が 95.0%であった。C_{Cr}が 30 mL/min 未満の被験者は 22.5%であった。

Table 1-35 人口統計学的特性及びその他の特性（1303 試験）

背景因子	水準	全 Ali N=40
性別 - n (%)	男	38 (95.0)
	女	2 (5.0)
年齢 (歳)	mean ± SD	64.7 ± 13.39
	median (min~max)	70.0 (27.0~80.0)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	15 (37.5)
	≥ 65	25 (62.5)
	≥ 75	11 (27.5)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	24.3 ± 3.06
	median (min~max)	23.9 (20.0~31.7)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	2 (5.0)
	BMI < 30 (kg/m ²)	38 (95.0)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	9.2 ± 8.33
	median (min~max)	6.0 (1.0~34.0)
糖尿病 - n (%)	有	6 (15.0)
	無	34 (85.0)
C _{Cr} (mL/min)	mean ± SD	41.9 ± 16.37
	median (min~max)	40.9 (16.3~95.4)
C _{Cr} 区分 - n (%)	< 30 mL/min	9 (22.5)
	≥ 30 mL/min	31 (77.5)

Source : [1303 試験-Table 14.1-3.1b]

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験での人口統計学的特性及びその他の特性をTable 1-36に示す。

年齢の中央値は 48.0 歳であり、65 歳以上の被験者はなかった。性別は、男性が 74.4%であった。

Table 1-36 人口統計学的特性及びその他の特性（1304 試験）

背景因子	水準	全 Ali N=39
性別 - n (%)	男	29 (74.4)
	女	10 (25.6)
年齢 (歳)	mean ± SD	47.1 ± 6.94
	median (min~max)	48.0 (36~63)
年齢区分 (歳) - n (%)	< 65	39 (100)
	≥ 65	0 (0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

背景因子	水準	全 Ali N=39
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	27.57 ± 4.618
	median (min~max)	26.24 (20.7~40.9)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	9 (23.1)
	BMI < 30 (kg/m ²)	30 (76.9)
糖尿病 - n (%)	有	4 (10.3)
	無	35 (89.7)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	5.3 ± 5.27
	median (min~max)	3.0 (1~22)

Source : [1304 試験-Table 14.1-3.1]

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験での人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1-37 に示す。

各投与群の年齢の中央値は 73.0~75.0 歳と投与群間で不均衡はなかった。性別は、男性が 33.7%~47.3% であった。リシノプリル 10 mg 群では、男性、日本人、及び糖尿病を合併した被験者の割合が他の群と比べて低かった。その他、投与群間で不均衡がみられた項目はなかった。

Table 1-37 人口統計学的特性及びその他の特性（2324 試験）

背景因子	水準	Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=86	合計 N=355
性別 - n (%)	男	43 (47.3)	36 (42.9)	35 (37.2)	29 (33.7)	143 (40.3)
	女	48 (52.7)	48 (57.1)	59 (62.8)	57 (66.3)	212 (59.7)
年齢 (歳)	mean ± SD	73.6 ± 5.86	73.2 ± 5.61	73.0 ± 5.61	74.2 ± 6.07	73.5 ± 5.78
	median	75.0	73.5	73.0	75.0	74.0
	(min~max)	(65.0~85.0)	(65.0~86.0)	(65.0~90.0)	(65.0~90.0)	(65.0~90.0)
年齢区分 - n (%)	65 ≤ ~ < 75	45 (49.5)	46 (54.8)	50 (53.2)	41 (47.7)	182 (51.3)
	≥ 75	46 (50.5)	38 (45.2)	44 (46.8)	45 (52.3)	173 (48.7)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	46 (50.5)	42 (50.0)	48 (51.1)	43 (50.0)	179 (50.4)
	Chinese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	Japanese	12 (13.2)	11 (13.1)	13 (13.8)	8 (9.3)	44 (12.4)
	Other	33 (36.3)	31 (36.9)	33 (35.1)	34 (39.5)	131 (36.9)
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	27.0 ± 4.25	27.7 ± 3.86	28.1 ± 5.75	27.5 ± 4.57	27.6 ± 4.68
	median	26.5	27.0	27.4	26.6	26.8
	(min~max)	(18.5~40.4)	(20.8~42.3)	(18.8~46.3)	(19.5~48.0)	(18.5~48.0)
肥満度 - n (%)	BMI ≥ 30 (kg/m ²)	23 (25.3)	20 (23.8)	28 (29.8)	24 (27.9)	95 (26.8)
	BMI < 30 (kg/m ²)	67 (73.6)	64 (76.2)	66 (70.2)	62 (72.1)	259 (73.0)
糖尿病 - n (%)	有	12 (13.2)	10 (11.9)	11 (11.7)	6 (7.0)	39 (11.0)
	無	79 (86.8)	74 (88.1)	83 (88.3)	80 (93.0)	316 (89.0)
収縮期高血圧 - n (%)	有	50 (54.9)	35 (41.7)	40 (42.6)	46 (53.5)	171 (48.2)
高血圧罹病期間 (年)	mean ± SD	9.5 ± 7.59	12.6 ± 9.86	10.8 ± 8.57	10.4 ± 8.05	10.8 ± 8.57
	median	8.0	10.5	11.0	9.0	9.0
	(min~max)	(1.0~43.0)	(1.0~41.0)	(1.0~47.0)	(1.0~45.0)	(1.0~47.0)

Source : [2324 試験-Table 14.1-3.1]

収縮期高血圧：msSBP が 140 mmHg 以上、msDBP が 90 mmHg 未満

(4) 併合解析

併合解析での人口統計学的特性及びその他の特性を、国内短期プラセボ対照試験は [Table 7-12](#) に、国内短期比較対照試験は [Table 7-13](#) に示す。

国内短期プラセボ対照試験における、各投与群の年齢の中央値は 52.0～53.0 歳と投与群間で不均衡はなく、65 歳以上の被験者の割合は、いずれの投与群も 20%未満であった。性別では男性が 68.7%～76.0%であった。その他、いずれの項目も、投与群間で不均衡はみられなかった。

1.3.1.2 外国試験：参考資料

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の無作為化対象集団（randomized population, RAN）における人口統計学的特性及びその他の特性を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.6-1\]](#)に示す。

各投与群の年齢の中央値は 53.0～58.0 歳と投与群間で不均衡はなく、65 歳以上の被験者の割合は、いずれの投与群も 30%未満であった。性別は、男性が 54.0%～61.0%であった。その他、いずれの項目も、投与群間で不均衡はみられなかった。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の RAN における人口統計学的特性及びその他の特性を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.7-1\]](#)に示す。

全アリスキレン群の年齢の中央値は 55.0 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 22.6% (1508/6682) であった。性別は、男性が 56.0%であった。なお、外国短期比較対照試験には、特別な患者集団を対象とした 4 試験（2324, 2303, 2307, 2309 試験）が含まれるため、投与群間の人口統計学的データに若干の不均衡がみられたが、治験間の組み入れ基準の相違から想定されるものであった。

(2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）

外国長期比較対照試験の RAN における人口統計学的特性及びその他の特性を[\[5.3.5.3-3-PT-Table 3.4-1\]](#)に示す。

全アリスキレン群の年齢の中央値は 55.0 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 19.6% (193/987) であった。性別は、男性が 53.8%であった。いずれの項目も投与群間に不均衡はみられなかった。

外国長期非盲検試験（最大 16 ヶ月）

外国長期非盲検試験の RAN における人口統計学的特性及びその他の特性を[5.3.5.3-2-PT-Table 3.8-1]に示す。

全アリスキレン群の年齢の中央値は 56.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 22.5% (438/1950) であった。性別は，男性が 52.6%であった。

1.3.2 ベースライン血圧

1.3.2.1 国内，国際共同試験：評価資料

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP をTable 1-38に示す。

ベースラインの msDBP 及び msSBP は，投与群間で不均衡はなかった。

Table 1-38 ベースライン血圧（1201 試験）

評価項目	要約統計量	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113	合計 N=455
msDBP (mmHg)	mean ± SD	99.4 ± 3.86	99.4 ± 4.00	99.5 ± 3.99	99.6 ± 4.42	99.5 ± 4.06
	median	99.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	(min~max)	(95.0~109.0)	(95.0~109.0)	(95.0~109.0)	(95.0~109.0)	(95.0~109.0)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	155.4 ± 10.67	152.7 ± 11.75	155.6 ± 11.10	155.0 ± 11.68	154.7 ± 11.33
	median	155.0	152.0	155.0	155.0	154.0
	(min~max)	(134.0~179.0)	(122.0~178.0)	(131.0~179.0)	(131.0~179.0)	(122.0~179.0)

Source : [1201 試験-PT-Table 7.4-5]

検証試験：1301 試験

1301 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP をTable 1-39に示す。

ベースラインの msDBP 及び msSBP は，投与群間で不均衡はなかった。

Table 1-39 ベースライン血圧（1301 試験）

評価項目	要約統計量	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302	ロサルタン 50 mg N=303	合計 N=761
msDBP (mmHg)	mean ± SD	98.7 ± 3.83	98.9 ± 3.73	99.4 ± 4.22	99.0 ± 3.96
	median	97.2	97.8	98.0	97.7
	(min~max)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)	(94.7~109.3)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	150.5 ± 11.97	152.2 ± 11.55	152.6 ± 11.14	152.0 ± 11.49
	median	149.2	151.2	152.0	151.0
	(min~max)	(126.7~178.7)	(129.3~179.0)	(128.3~179.3)	(126.7~179.3)

Source : [1301 試験-Table 14.1-3.4]

(2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP を [Table 1-40](#) に示す。

本試験は、1201 試験の 1 週間の休薬期終了後に開始しており、1202 試験のベースライン時の血圧は、1201 試験のベースライン時の血圧に比べて低値であった。

Table 1-40 ベースライン血圧（1202 試験）

評価項目	要約統計量	Ali 単独 N=175	Ali/DIU N=50	Ali/CCB N=78	Ali/DIU/CCB N=41	全 Ali N=344
msDBP (mmHg)	mean ± SD	89.9 ± 8.47	96.3 ± 8.36	98.7 ± 6.79	100.6 ± 8.44	94.1 ± 9.20
	median	91.0	96.0	99.0	101.0	94.0
	(min~max)	(66.0~114.0)	(75.0~114.0)	(82.0~117.0)	(83.0~117.0)	(66.0~117.0)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	144.4 ± 13.63	152.8 ± 14.97	152.9 ± 11.63	154.2 ± 13.98	148.7 ± 14.11
	median	144.0	154.0	152.0	152.0	148.0
	(min~max)	(112.0~182.0)	(108.0~194.0)	(131.0~178.0)	(126.0~179.0)	(108.0~194.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.13-1\]](#)

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

(3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験**腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験**

1303 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP を [Table 1-41](#) に示す。

Table 1-41 ベースライン血圧（1303 試験）

評価項目	要約統計量	全 Ali N=40
msDBP (mmHg)	mean ± SD	99.3 ± 3.69
	median (min~max)	98.7 (95.0~109.0)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	163.3 ± 11.71
	median (min~max)	167.0 (136.3~178.0)

Source : [\[1303 試験-Table 14.1-3.2\]](#)

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP を [Table 1-42](#) に示す。

Table 1-42 ベースライン血圧（1304 試験）

評価項目	要約統計量	全 Ali N=39
msDBP (mmHg)	mean ± SD	111.6 ± 4.52
	median (min~max)	111.3 (99.7~119.3)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	171.7 ± 11.72
	median (min~max)	167.3 (159.7~200.3)

Source : [\[1304 試験-Table 14.1-3.2\]](#)

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験でのベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP を [Table 1-43](#) に示す。

ベースラインの msDBP 及び msSBP は、投与群間で不均衡はなかった。

Table 1-43 ベースライン血圧（2324 試験）

評価項目	要約統計量	Ali 75 mg N=91	Ali 150 mg N=84	Ali 300 mg N=94	リシノプリル 10 mg N=86	合計 N=355
msDBP (mmHg)	mean ± SD	87.98 ± 8.549	89.29 ± 8.311	90.06 ± 8.195	88.11 ± 8.624	88.87 ± 8.429
	median	88.00	90.33	90.67	88.17	90.00
	(min~max)	(65.33~106.67)	(70.00~106.67)	(64.00~106.67)	(68.33~106.67)	(64.00~106.67)
msSBP (mmHg)	mean ± SD	160.44 ± 9.106	160.23 ± 8.234	160.74 ± 8.863	161.43 ± 9.191	160.71 ± 8.837
	median	160.00	160.00	160.33	160.67	160.00
	(min~max)	(142.00~180.00)	(141.67~178.67)	(145.33~180.67)	(138.33~179.00)	(138.33~180.67)

Source : [\[2324 試験-Table 14.1-3.2\]](#)

(4) 併合解析

ベースライン（Week 0）の msDBP 及び msSBP を、国内短期プラセボ対照試験は [Table 7-14](#) に、国内短期比較対照試験は [Table 7-15](#) に示す。

国内短期プラセボ対照試験では、各投与群でのベースラインの msDPB の平均値は 99.0~99.6 mmHg、msSBP の平均値は 152.6~155.0 mmHg の範囲であり、いずれも投与群間で不均衡はなかった。

1.3.2.2 外国試験：参考資料

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の RAN におけるベースラインの msDBP 及び msSBP を [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.16-1\]](#) に示す。

各投与群でのベースラインの msDBP の平均値は 98.9~99.9 mmHg、msSBP の平均値は 152.3~153.8 mmHg の範囲であり、いずれも投与群間で不均衡はなかった。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の RAN におけるベースラインの msDBP 及び msSBP を [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.17-1\]](#) に示す。

各投与群でのベースラインの msDBP の平均値は 95.7~99.9 mmHg、msSBP の平均値は 149.9~157.8 mmHg の範囲であった。

(2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）

外国長期比較対照試験の RAN におけるベースラインの msDBP 及び msSBP を[\[5.3.5.3-PT-Table 3.8-1\]](#)に示す。

各投与群でのベースラインの msDBP の平均値は 98.8～99.0 mmHg, msSBP の平均値は 151.3～154.3 mmHg の範囲であった。

外国長期非盲検試験（最大 16 カ月）

外国長期非盲検試験の RAN におけるベースラインの msDBP 及び msSBP を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.18-1\]](#)に示す。

全アリスキレン群でのベースラインの msDBP 及び msSBP の平均値は, それぞれ 97.4 mmHg 及び 153.0 mmHg であった。

1.3.3 併用薬

1.3.3.1 国内, 国際共同試験：評価資料

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[\[1201 試験-PT-Table 8.2-3\]](#)に示す。

治療期に併用薬・非薬物療法を使用した被験者の割合は, プラセボ群, アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群でそれぞれ 47.8% (55/115), 61.7% (71/115), 55.4% (62/112), 55.8% (63/113) であった。Anatomical therapeutic chemical (ATC) 分類では, プロピオン酸誘導体, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の使用頻度が全体で高かった。

検証試験：1301 試験

治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[\[1301 試験-Table 14.3-1.4\]](#)に示す。

治療期に併用薬・非薬物療法を使用した被験者の割合は, プラセボ群, アリスキレン 150 mg 群, ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 53.2% (83/156), 48.7% (147/302), 53.1% (161/303) であった。ATC 分類で, プロピオン酸誘導体, HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用頻度が高かった。

(2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.31-1\]](#)に示す。

治療期に併用薬・非薬物療法を使用した被験者の割合は、全アリスキレン群で 89.8% (309/344) であった。全アリスキレン群では、ATC 分類で、ジヒドロピリジン誘導体、プロピオン酸誘導体の使用頻度が高かった。

(3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[1303 試験-Table 14.3-1.7]に、併用した利尿薬を[1303 試験-Table 14.3-1.9]に示す。

治療期に利尿薬を併用した被験者の割合は 15.0% (6/40) であった。併用した利尿薬は、フロセミドが最も多く、次いでインダパミドであった。利尿薬以外では、ATC 分類で、高尿酸血症治療薬の使用頻度が高かった。

重症高血圧患者：1304 試験

治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[1304 試験-Table 14.3-1.7]に示す。また、併用した降圧薬を[1304 試験-Table 14.3-1.9]に示す。

治療期に ARB 及び ACE 阻害薬以外の降圧薬を併用した被験者の割合は 33.3% (13/39) であり、その内訳は、Ca 拮抗薬を併用した被験者が最も多く、次いで β 遮断薬、利尿薬の順であった。降圧薬を併用した 13 名中 1 名は、Ca 拮抗薬と利尿薬の 2 剤を併用したが、その他の被験者はすべて 1 剤のみの併用であった。降圧薬以外では、ATC 分類で、高尿酸血症治療薬の使用頻度が高かった。

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

観察期及び治療期に使用した併用薬・非薬物療法を[2324 試験-Table 14.3-1.3]に示す。

観察期及び治療期中に併用薬・非薬物療法を使用した被験者の割合は、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群でそれぞれ 76.9% (70/91) , 78.6% (66/84) , 72.3% (68/94) , 及びリシノプリル 10 mg 群で 69.8% (60/86) であった。ATC 分類では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ベンゾジアゼピン誘導体の使用頻度が全体で高かった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、判定方法、使用した有害事象の辞書は[1.1.3項](#)に、解析方法は[1.1.5項](#)に示す。

2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

本文書では、「比較的良好にみられる有害事象」をいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象、「比較的良好にみられる副作用」をいずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用と定義した。

本項では、比較的良好にみられる有害事象及び副作用の頻度分布表を提示し、すべての有害事象及び副作用の頻度分布表は [7 項](#)に示す。また、特に断りのない限り、治療期の安全性データを示し、休薬期の安全性データは[5.7項](#)に示す。

2.1.1.1 国内試験：評価資料

本項では、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした、国内短期プラセボ対照試験 2 試験（1201, 1301 試験）及び国内長期非盲検試験（1202 試験）の結果を示し、特別な患者集団を対象とした 3 試験〔腎機能障害を伴う高血圧（1303 試験）、重症高血圧（1304 試験）、高齢者の本態性高血圧（2324 試験）〕の結果は[5項](#)に示す。

(1) SOC 別

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験で報告された SOC 別の有害事象発現例数及び発現率を[Table 2-1](#)に、すべての有害事象を [Table 7-16](#)に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群でそれぞれ 50.4%（58/115）、53.0%（61/115）、51.8%（58/112）、54.9%（62/113）であり、プラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。

SOC 別では、いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「臨床検査」の順であった。プラセボ群と比べてアリスキレン 75～300 mg 群のいずれかで、発現率が 5%以上高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であったが、アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201 試験）

SOC	プラセボ N=115 n (%)	Ali 75 mg N=115 n (%)	Ali 150 mg N=112 n (%)	Ali 300 mg N=113 n (%)
合計	58 (50.4)	61 (53.0)	58 (51.8)	62 (54.9)
感染症および寄生虫症	23 (20.0)	31 (27.0)	28 (25.0)	28 (24.8)
臨床検査	19 (16.5)	21 (18.3)	13 (11.6)	17 (15.0)
代謝および栄養障害	2 (1.7)	4 (3.5)	7 (6.3)	3 (2.7)
神経系障害	7 (6.1)	5 (4.3)	6 (5.4)	7 (6.2)
胃腸障害	7 (6.1)	7 (6.1)	5 (4.5)	11 (9.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.6)	2 (1.7)	4 (3.6)	5 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.2)	4 (3.5)	4 (3.6)	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)
腎および尿路障害	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.8)	3 (2.7)
全身障害および投与局所様態	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.5)	4 (3.5)	1 (0.9)	2 (1.8)
耳および迷路障害	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
血管障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.7)
眼障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓障害	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : Table 7-16

SOC は、アリスキレン 150 mg 群での発現率の降順

検証試験：1301 試験

1301 試験で報告された SOC 別の有害事象発現例数及び発現率をTable 2-2に、すべての有害事象を Table 7-17 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 42.3% (66/156) , 50.3% (152/302) , 46.5% (141/303) であり、アリスキレン 150 mg 群の発現率は、プラセボ群よりわずかに高く、ロサルタン 50 mg 群と同程度であった。

SOC 別では、いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」の発現率が高かった。投与群間で発現率に 5%以上差がみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、アリスキレン 150 mg 群での発現率は、プラセボ群と比べて 5%以上高かったが、ロサルタン 50 mg 群と同程度であった。

Table 2-2 SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301 試験）

SOC	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	66	(42.3)	152	(50.3)	141	(46.5)
感染症および寄生虫症	21	(13.5)	58	(19.2)	56	(18.5)
臨床検査	29	(18.6)	54	(17.9)	56	(18.5)
神経系障害	10	(6.4)	18	(6.0)	15	(5.0)
代謝および栄養障害	4	(2.6)	15	(5.0)	8	(2.6)
胃腸障害	5	(3.2)	12	(4.0)	17	(5.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.3)	10	(3.3)	9	(3.0)
肝胆道系障害	2	(1.3)	7	(2.3)	7	(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)	7	(2.3)	4	(1.3)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
腎および尿路障害	2	(1.3)	5	(1.7)	2	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.3)	4	(1.3)	6	(2.0)
眼障害	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
心臓障害	3	(1.9)	2	(0.7)	2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
全身障害および投与局所状態	2	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : Table 7-17

SOC は、アリスキレン 150 mg 群での発現率の降順

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験で報告された SOC 別の有害事象発現例数及び発現率をTable 2-3に、すべての有害事象を Table 7-18 に示す。

有害事象の発現率は、全アリスキレン群で 85.2% (293/344) であった。

SOC 別では、全アリスキレン群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「臨床検査」であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-3 SOC 別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）

SOC	Ali 75 mg N=344		Ali 150 mg N=249		Ali 300 mg N=184		Ali 単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	124	(36.0)	91	(36.5)	95	(51.6)	250	(72.7)	50	(63.3)	62	(67.4)	26	(63.4)	293	(85.2)
感染症および寄生虫症	70	(20.3)	46	(18.5)	47	(25.5)	147	(42.7)	23	(29.1)	34	(37.0)	13	(31.7)	190	(55.2)
臨床検査	19	(5.5)	26	(10.4)	15	(8.2)	57	(16.6)	19	(24.1)	16	(17.4)	10	(24.4)	87	(25.3)
胃腸障害	26	(7.6)	9	(3.6)	12	(6.5)	44	(12.8)	5	(6.3)	8	(8.7)	2	(4.9)	58	(16.9)
筋骨格系および結合組織障害	10	(2.9)	15	(6.0)	10	(5.4)	35	(10.2)	11	(13.9)	13	(14.1)	0	(0.0)	55	(16.0)
神経系障害	10	(2.9)	7	(2.8)	10	(5.4)	25	(7.3)	4	(5.1)	7	(7.6)	1	(2.4)	35	(10.2)
皮膚および皮下組織障害	9	(2.6)	4	(1.6)	11	(6.0)	23	(6.7)	2	(2.5)	5	(5.4)	3	(7.3)	31	(9.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(3.8)	5	(2.0)	3	(1.6)	21	(6.1)	3	(3.8)	4	(4.3)	3	(7.3)	29	(8.4)
傷害、中毒および処置合併症	9	(2.6)	7	(2.8)	5	(2.7)	20	(5.8)	4	(5.1)	3	(3.3)	0	(0.0)	26	(7.6)
代謝および栄養障害	7	(2.0)	4	(1.6)	6	(3.3)	17	(4.9)	6	(7.6)	2	(2.2)	0	(0.0)	25	(7.3)
全身障害および投与局所様態	6	(1.7)	5	(2.0)	8	(4.3)	17	(4.9)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(5.8)
肝胆道系障害	3	(0.9)	5	(2.0)	5	(2.7)	13	(3.8)	1	(1.3)	4	(4.3)	0	(0.0)	18	(5.2)
腎および尿路障害	4	(1.2)	2	(0.8)	2	(1.1)	8	(2.3)	2	(2.5)	3	(3.3)	1	(2.4)	14	(4.1)
免疫系障害	4	(1.2)	1	(0.4)	6	(3.3)	11	(3.2)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.1)
心臓障害	4	(1.2)	3	(1.2)	2	(1.1)	9	(2.6)	2	(2.5)	1	(1.1)	1	(2.4)	13	(3.8)
眼障害	7	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	8	(2.3)	2	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	11	(3.2)
耳および迷路障害	4	(1.2)	1	(0.4)	2	(1.1)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
血管障害	4	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
精神障害	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
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	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)

Source：Table 7-18

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレンの用量別、治療法別に集計。なお、発現時期が不明の事象は、開始用量であるアリスキレン 75 mg で集計
SOC は、全アリスキレン群での発現率の降順

(2) PT 別

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験で比較的良好にみられた有害事象の発現例数及び発現率をTable 2-4に示す。

いずれの投与群も「鼻咽頭炎」の発現率が最も高かった。

プラセボ群と比べてアリスキレン 75～300 mg 群のいずれかで発現率が 2%以上高かった事象は、「鼻咽頭炎」，「血中尿酸増加」，及び「下痢」であった。このうち，「下痢」の発現率は，アリスキレン 75 mg 群及び 150 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが，アリスキレン 300 mg ではプラセボ群と比べて高かった。「鼻咽頭炎」及び「血中尿酸増加」の発現率は，アリスキレンの用量と特定の関係はみられなかった。

Table 2-4 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（1201 試験）

SOC	PT	プラセボ N=115 n (%)	Ali 75 mg N=115 n (%)	Ali 150 mg N=112 n (%)	Ali 300 mg N=113 n (%)
合計		58 (50.4)	61 (53.0)	58 (51.8)	62 (54.9)
胃腸障害	下痢	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.5)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	16 (13.9)	24 (20.9)	20 (17.9)	20 (17.7)
	咽喉頭炎	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6)	5 (4.3)	4 (3.6)	2 (1.8)
	血中トリグリセリド増加	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.7)	4 (3.5)
	血圧上昇	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7)	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (3.5)
代謝および栄養障害	高脂血症	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (3.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	4 (3.5)	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)

Source：Table 7-16

有害事象の表記は，SOC は原著のアルファベット順，PT は SOC 内でアリスキレン 150 mg 群の発現率の降順

検証試験：1301 試験

1301 試験で比較的良好にみられた有害事象の発現例数及び発現率をTable 2-5に示す。

アリスキレン 150 mg 群では「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く，次いで「血中トリグリセリド増加」，「潜血陽性」，「頭痛」であった。

投与群間で発現率に 2%以上差がみられた事象は，「鼻咽頭炎」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトラン

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

スフェラーゼ増加」であった。このうち、「鼻咽頭炎」の発現率はアリスキレン 150 mg 群で、その他の事象の発現率はいずれもロサルタン 50 mg 群で最も高かった。

Table 2-5 比較的よくみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（1301 試験）

SOC	PT	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		66	(42.3)	152	(50.3)	141	(46.5)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	13	(8.3)	48	(15.9)	40	(13.2)
臨床検査	血中トリグリセリド増加	3	(1.9)	9	(3.0)	8	(2.6)
	潜血陽性	5	(3.2)	9	(3.0)	6	(2.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	8	(2.6)	2	(0.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.3)	7	(2.3)	17	(5.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	6	(2.0)	11	(3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	1	(0.3)	7	(2.3)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1	(0.6)	6	(2.0)	2	(0.7)
神経系障害	頭痛	6	(3.8)	9	(3.0)	10	(3.3)

Source : Table 7-17

有害事象の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内でアリスキレン 150 mg 群の発現率の降順

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験では、比較的よくみられた有害事象を全アリスキレン群（全アリスキレン投与被験者）で発現率が 2%以上の有害事象と定義した。

1202 試験で比較的よくみられた有害事象の発現例数及び発現率をTable 2-6に示す。

全アリスキレン群では「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、次いで「血中トリグリセリド増加」、
「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「背部痛」の順であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-6 比較的よくみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）

SOC	PT	Ali 75 mg N=344		Ali 150 mg N=249		Ali 300 mg N=184		Ali 単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		124	(36.0)	91	(36.5)	95	(51.6)	250	(72.7)	50	(63.3)	62	(67.4)	26	(63.4)	293	(85.2)
胃腸障害	下痢	3	(0.9)	2	(0.8)	4	(2.2)	9	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(2.9)
	胃炎	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	1	(2.4)	7	(2.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	4	(1.2)	1	(0.4)	6	(3.3)	11	(3.2)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.1)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	53	(15.4)	34	(13.7)	41	(22.3)	118	(34.3)	16	(20.3)	31	(33.7)	9	(22.0)	157	(45.6)
	咽喉頭炎	6	(1.7)	4	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.3)	4	(5.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	10	(2.9)
	インフルエンザ	7	(2.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	9	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.6)
	気管支炎	3	(0.9)	2	(0.8)	2	(1.1)	7	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	7	(2.0)
臨床検査	血中トリグリセリド増加	4	(1.2)	5	(2.0)	5	(2.7)	14	(4.1)	4	(5.1)	4	(4.3)	1	(2.4)	22	(6.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	4	(1.6)	4	(2.2)	8	(2.3)	3	(3.8)	4	(4.3)	2	(4.9)	17	(4.9)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.0)	1	(0.5)	6	(1.7)	4	(5.1)	6	(6.5)	2	(4.9)	16	(4.7)
	血中尿酸増加	2	(0.6)	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	7	(8.9)	0	(0.0)	3	(7.3)	15	(4.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.9)	5	(2.0)	1	(0.5)	9	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.2)	1	(2.4)	13	(3.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(2.5)	4	(4.3)	2	(4.9)	11	(3.2)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(1.6)	5	(1.5)	6	(7.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4	(1.2)	3	(1.2)	5	(2.7)	12	(3.5)	3	(3.8)	3	(3.3)	0	(0.0)	17	(4.9)
	筋骨格硬直	2	(0.6)	3	(1.2)	1	(0.5)	6	(1.7)	2	(2.5)	3	(3.3)	0	(0.0)	11	(3.2)
神経系障害	頭痛	3	(0.9)	3	(1.2)	2	(1.1)	8	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	10	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	6	(1.7)	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.3)

Source : Table 7-18

比較的よくみられた有害事象は、全アリスキレン群で発現率が2%以上の有害事象と定義

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレンの用量別、治療法別に集計。発現時期が不明の事象は、開始用量であるアリスキレン 75 mg で集計

有害事象の表記は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で全アリスキレン群の発現率の降順

(3) 副作用

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験で比較的良好にみられた副作用の発現例数及び発現率を [Table 2-7](#) に、すべての副作用を [Table 7-34](#) に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群でそれぞれ 18.3% (21/115) , 11.3% (13/115) , 17.0% (19/112) , 15.9% (18/113) であり、アリスキレン 75~300 mg 群の発現率はいずれもプラセボ群より低かった。

PT 別では、アリスキレン 75~300 mg 群のいずれも「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の発現率が最も高かったが、その発現率はプラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。また、プラセボ群と比べてアリスキレン 75~300 mg 群のいずれかで発現率が 2%以上高い事象はなかった。

Table 2-7 比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1201 試験）

SOC	PT	プラセボ N=115 n (%)		Ali 75 mg N=115 n (%)		Ali 150 mg N=112 n (%)		Ali 300 mg N=113 n (%)	
合計		21	(18.3)	13	(11.3)	19	(17.0)	18	(15.9)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(3.6)	2	(1.8)
	血中トリグリセリド増加	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	血圧上昇	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
神経系障害	頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)

Source : [Table 7-34](#)

副作用の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内でアリスキレン 150 mg 群の発現率の降順

検証試験：1301 試験

1301 試験で比較的良好にみられた副作用の発現例数及び発現率を [Table 2-8](#) に、すべての副作用を [Table 7-35](#) に示す。

副作用の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、ロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 17.9% (28/156) , 22.2% (67/302) , 17.5% (53/303) であり、プラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。

PT 別では、アリスキレン 150 mg 群で「潜血陽性」の発現率が最も高く、次いで「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中トリグリセリド増加」の順であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

投与群間で発現率に 2%以上差がみられた事象は、「鼻咽頭炎」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」であったが、いずれの事象もロサルタン 50 mg 群での発現率が最も高かった。

Table 2-8 比較的よくみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1301 試験）

SOC	PT	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		28	(17.9)	67	(22.2)	53	(17.5)
胃腸障害	下痢	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
肝胆道系障害	肝機能異常	1	(0.6)	3	(1.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	(0.0)	3	(1.0)	6	(2.0)
臨床検査	潜血陽性	5	(3.2)	9	(3.0)	5	(1.7)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	6	(2.0)	7	(2.3)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
	尿中血陽性	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)
	低比重リボ蛋白増加	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	8	(2.6)
	血圧上昇	2	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)
神経系障害	浮動性めまい	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
	頭痛	0	(0.0)	3	(1.0)	4	(1.3)
腎および尿路障害	蛋白尿	2	(1.3)	3	(1.0)	0	(0.0)

Source : [Table 7-35](#)

副作用の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内でアリスキレン 150 mg 群の発現率の降順

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験では、比較的よくみられた副作用を全アリスキレン群（全アリスキレン投与被験者）で発現率が 1%以上の副作用と定義した。

1202 試験で比較的よくみられた副作用の発現例数及び発現率を [Table 2-9](#)に、すべての副作用を [Table 7-36](#) に示す。

副作用の発現率は、全アリスキレン群で 25.3%（87/344）であった。

PT では、全アリスキレン群で「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」の発現率が最も高く、次いで「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」の順であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-9 比較的よくみられた副作用発現例数・発現率：治療期（1202 試験）

SOC	PT	Ali 75 mg N=344		Ali 150 mg N=249		Ali 300 mg N=184		Ali 単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		27	(7.8)	19	(7.6)	16	(8.7)	57	(16.6)	11	(13.9)	17	(18.5)	6	(14.6)	87	(25.3)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(3.3)	1	(2.4)	7	(2.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(2.4)	6	(1.7)
	血中尿酸増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.4)	4	(1.2)
代謝および栄養障害	高脂血症	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)

Source : [Table 7-36](#)

比較的よくみられた副作用は、全アリスキレン群で発現率が 1%以上の副作用と定義

副作用は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量別、治療法別に集計。なお、発現時期が不明の事象は、開始用量であるアリスキレン 75 mg で集計
副作用の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内で全アリスキレン群の発現率の降順

(4) 重症度別

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験での重症度別の有害事象及び副作用の要約をTable 2-10に、重症度が高度と判定された有害事象一覧をTable 2-11に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-52 及び Table 7-58 に示す。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群でそれぞれ 1.7% (2/115) , 1.7% (2/115) , 0.9% (1/112) , 及び 0.9% (1/113) と、プラセボ群を含めて投与群間で同程度であり、いずれの投与群も、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。なお、アリスキレン 75～300 mg 群で報告された高度の有害事象 4 件中 2 件は重篤な有害事象として報告され、うち 1 件は死亡例での報告であった。死亡及び重篤な有害事象として報告された被験者の詳細はそれぞれ2.1.2.1項及び2.1.3.1項に示す。

Table 2-10 重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1201 試験）

	重症度	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	軽度	26	(22.6)	23	(20.0)	25	(22.3)	31	(27.4)
	中等度	30	(26.1)	36	(31.3)	32	(28.6)	30	(26.5)
	高度	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)
副作用	軽度	14	(12.2)	10	(8.7)	15	(13.4)	13	(11.5)
	中等度	6	(5.2)	1	(0.9)	4	(3.6)	5	(4.4)
	高度	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : Table 7-52, Table 7-58

同一被験者に異なる重症度の有害事象又は副作用が複数回報告された場合は、重症度の高い方でカウント

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-11 重症度が高度と判定された有害事象一覧：治療期（1201 試験）

投与群	被験者 番号*	年齢/性 別/人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	重篤	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
プラセボ	SPP1201003	69/F/As	脳梗塞	21	—	高度	Yes	1	2,3,5
	SPP1201005	62/M/As	血中カリウム増加	29	22	高度	No	0	0
Ali 75 mg	SPP1201006	42/M/As	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	57	—	高度	No	1	0
	SPP1201004	58/F/As	急性心筋梗塞	54	13	高度	Yes	1	2,3,4,5
Ali 150 mg	SPP1201001	44/M/As	薬物毒性	42	—	高度	Yes	0	2
Ali 300 mg	SPP1201007	50/F/As	血中カリウム増加	27	29	高度	No	0	0

Source : 1201 試験- Appendix 7.1 Listing 1-14

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 消失日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=試験薬の減量又は休薬, 2=試験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, As : Asian

検証試験：1301 試験

1301 試験での重症度別の有害事象及び副作用の要約を [Table 2-12](#) に, 重症度別の有害事象及び副作用を [Table 7-53](#) 及び [Table 7-59](#) に示す。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は, プラセボ群及びロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 0.6% (1/156) 及び 0.3% (1/303) であり, アリスキレン 150 mg 群では高度と判定された有害事象の報告はなく, すべて軽度又は中等度であった。

Table 2-12 重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1301 試験）

	重症度	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	軽度	28	(17.9)	78	(25.8)	70	(23.1)
	中等度	37	(23.7)	74	(24.5)	70	(23.1)
	高度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
副作用	軽度	20	(12.8)	51	(16.9)	38	(12.5)
	中等度	8	(5.1)	16	(5.3)	15	(5.0)
	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : [Table 7-53](#), [Table 7-59](#)

同一被験者に異なる重症度の有害事象又は副作用が複数回報告された場合は, 重症度の高い方でカウント

2) 長期投与試験**長期非盲検試験：1202 試験**

1202 試験での重症度別の有害事象及び副作用の要約を [Table 2-13](#) に, 重症度が高度と判定された有害事象一覧を [Table 2-14](#) に, 重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ [Table 7-54](#) 及び [Table 7-60](#) に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、全アリスキレン群で 3.2% (11/344) であった。高度と判定された有害事象のうち 2 名以上の被験者で報告されたものは、「直腸癌」(2 名) だけであり、いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定された。なお、高度と判定された有害事象 12 件中 9 件は重篤な有害事象として報告され、このうち「関節脱臼」及び「尿管結石」が報告された被験者以外は、これらの事象により治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象として報告された被験者の詳細は2.1.3.1項に示す。

Table 2-13 重症度別の有害事象・副作用の要約：治療期（1202 試験）

	重症度	Ali 単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	軽度	63	(18.3)	12	(15.2)	26	(28.3)	10	(24.4)	64	(18.6)
	中等度	180	(52.3)	36	(45.6)	35	(38.0)	15	(36.6)	218	(63.4)
	高度	7	(2.0)	2	(2.5)	1	(1.1)	1	(2.4)	11	(3.2)
副作用	軽度	38	(11.0)	9	(11.4)	12	(13.0)	5	(12.2)	60	(17.4)
	中等度	16	(4.7)	2	(2.5)	5	(5.4)	0	(0.0)	23	(6.7)
	高度	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	4	(1.2)

Source : Table 7-54, Table 7-60

同一被験者に異なる重症度の有害事象又は副作用が複数回報告された場合は、重症度の高い方でカウント

Table 2-14 重症度が高度と判定された有害事象一覧：治療期（1202 試験）

有害事象発現時		被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	発現 時期 ^{a)} (日)	持続 期間 ^{b)} (日)	重症度	重篤	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
Ali 用量	併用薬									
75 mg	なし	SPP1202001	61/F/As	血圧上昇	95	31	高度	Yes	0	2,3,5
75 mg	なし	SPP1202010	69/F/As	メニエール病	57	—	高度	No	0	2,3
75 mg	なし	SPP1202002	59/F/As	脳幹梗塞	247	—	高度	Yes	1	2,3,5
150 mg	なし	SPP1202011	56/F/As	血中カリウム増加	30	5	高度	No	0	0
150 mg	なし	SPP1202004	57/M/As	尿管結石	196	56	高度	Yes	0	3,5
300 mg	なし	SPP1202005	54/M/As	直腸癌	344	—	高度	Yes	0	2
不明	不明			悪性新生物	不明	—	高度	Yes	1	2
300 mg	なし	SPP1202012	57/M/As	発疹	31	—	高度	No	1	2,3
300 mg	/CCB/DIU	SPP1202009	54/M/As	急性心筋梗塞	248	—	高度	Yes	1	2,3,4,5
300 mg	/DIU	SPP1202007	58/M/As	関節脱臼	359	—	高度	Yes	0	0
300 mg	/CCB	SPP1202006	35/M/As	椎間板突出	73	—	高度	Yes	0	2,3,4,5
300 mg	/DIU	SPP1202008	59/M/As	直腸癌	68	—	高度	Yes	0	2

Source : 1202 試験- Listing 16.2.7-1.1

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 消失日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, As : Asian

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.1.1.2 外国試験：参考資料

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の有害事象の要約及び比較的良好にみられた有害事象をTable 2-15に、すべての有害事象及び副作用をそれぞれTable 7-29及びTable 7-47に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ[5.3.5.3-2-PT-Table 4.24-1]及び[5.3.5.3-2-PT-Table 4.34-1]に示す。

外国短期プラセボ対照試験では、特に、プラセボとアリスキレンの比較、アリスキレンの用量間（アリスキレン 75～600 mg）の比較に焦点をあてて評価した。

有害事象の発現率は、アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高かったが、アリスキレン 75～300 mg 群ではいずれもプラセボ群と同程度であった〔プラセボ群 37.7% (484/1284) , アリスキレン 75 mg 群 36.6% (189/516) , 150 mg 群 31.2% (396/1269) , 300 mg 群 31.0% (374/1207) , 600 mg 群 43.9% (130/296) , 以下同順〕。

SOC 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「神経系障害」の順であった。プラセボ群と比べてアリスキレン 75～600 mg 群のいずれかで発現率が 5%以上高かった SOC は、「胃腸障害」及び「全身障害および投与局所様態」であった。「胃腸障害」の発現率は、アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高かったが、アリスキレン 75～300 mg 群ではいずれもプラセボ群と同程度であった（6.3%, 6.6%, 4.8%, 6.6%, 15.9%）。「全身障害および投与局所様態」の発現率は、アリスキレンの用量と特定の関連はみられなかった（2.8%, 6.0%, 3.1%, 4.2%, 7.8%）。

PT 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「頭痛」の発現率が最も高く、次いで「下痢」, 「鼻咽頭炎」, 「浮動性めまい」の順であった。プラセボ群と比べてアリスキレン 75～600 mg 群のいずれかで 2%以上発現率が高かった事象は「下痢」だけであり、その発現率は、アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高かったが、アリスキレン 75～300 mg 群ではいずれもプラセボ群と同程度であった（0.9%, 2.3%, 1.0%, 1.6%, 9.5%）。また、「発疹」の発現率は、いずれの投与群も 1%以下であったが、アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高く、アリスキレン 75～300 mg 群ではいずれもプラセボ群と同程度であった（0.2%, 0.0%, 0.4%, 0.3%, 1.0%）。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、いずれの投与群も 3%未満であり、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-15 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ N=1284		Ali 75mg N=516		Ali 150mg N=1269		Ali 300mg N=1207		Ali 600mg N=296		Ali 単独 N=2894	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		484	(37.7)	189	(36.6)	396	(31.2)	374	(31.0)	130	(43.9)	1062	(36.7)
副作用		91	(7.1)	38	(7.4)	63	(5.0)	67	(5.6)	35	(11.8)	199	(6.9)
高度の有害事象		26	(2.0)	12	(2.3)	19	(1.5)	29	(2.4)	4	(1.4)	64	(2.2)
重篤な有害事象		11	(0.9)	3	(0.6)	8	(0.6)	9	(0.7)	1	(0.3)	21	(0.7)
治験薬投与中止に至った有害事象		37	(2.9)	8	(1.6)	20	(1.6)	22	(1.8)	4	(1.4)	54	(1.9)
比較的良好にみられた有害事象													
胃腸障害	下痢	12	(0.9)	12	(2.3)	13	(1.0)	19	(1.6)	28	(9.5)	72	(2.5)
	便秘	6	(0.5)	4	(0.8)	2	(0.2)	5	(0.4)	6	(2.0)	17	(0.6)
全身障害および投与局所様態	疲労	18	(1.4)	10	(1.9)	10	(0.8)	19	(1.6)	7	(2.4)	46	(1.6)
	末梢性浮腫	11	(0.9)	7	(1.4)	11	(0.9)	11	(0.9)	6	(2.0)	35	(1.2)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	41	(3.2)	12	(2.3)	24	(1.9)	21	(1.7)	5	(1.7)	62	(2.1)
	上気道感染	19	(1.5)	7	(1.4)	12	(0.9)	16	(1.3)	7	(2.4)	42	(1.5)
	インフルエンザ	7	(0.5)	2	(0.4)	12	(0.9)	7	(0.6)	2	(0.7)	23	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	22	(1.7)	7	(1.4)	17	(1.3)	13	(1.1)	3	(1.0)	40	(1.4)
神経系障害	頭痛	114	(8.9)	40	(7.8)	58	(4.6)	51	(4.2)	15	(5.1)	163	(5.6)
	浮動性めまい	28	(2.2)	6	(1.2)	18	(1.4)	24	(2.0)	8	(2.7)	56	(1.9)

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-15 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）続き

SOC	PT	Ali/ARB N=624		Ali/HCTZ N=1464		全 Ali N=4982		ARB N=766		HCTZ N=555		ARB/HCTZ N=59		合計 N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		210	(33.7)	591	(40.4)	1863	(37.4)	271	(35.4)	226	(40.7)	13	(22.0)	2857	(37.4)
副作用		52	(8.3)	179	(12.2)	430	(8.6)	51	(6.7)	56	(10.1)	1	(1.7)	629	(8.2)
高度の有害事象		16	(2.6)	38	(2.6)	118	(2.4)	19	(2.5)	9	(1.6)	0	(0.0)	172	(2.2)
重篤な有害事象		4	(0.6)	19	(1.3)	44	(0.9)	10	(1.3)	6	(1.1)	0	(0.0)	71	(0.9)
治験薬投与中止に至った有害事象		9	(1.4)	38	(2.6)	101	(2.0)	20	(2.6)	7	(1.3)	0	(0.0)	165	(2.2)
比較的良好にみられた有害事象															
胃腸障害	下痢	9	(1.4)	24	(1.6)	105	(2.1)	8	(1.0)	11	(2.0)	0	(0.0)	136	(1.8)
	便秘	1	(0.2)	12	(0.8)	30	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	39	(0.5)
全身障害および投与局所様態	疲労	16	(2.6)	13	(0.9)	75	(1.5)	16	(2.1)	6	(1.1)	0	(0.0)	115	(1.5)
	末梢性浮腫	1	(0.2)	13	(0.9)	49	(1.0)	7	(0.9)	6	(1.1)	0	(0.0)	73	(1.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	16	(2.6)	56	(3.8)	134	(2.7)	23	(3.0)	21	(3.8)	0	(0.0)	219	(2.9)
	上気道感染	9	(1.4)	16	(1.1)	67	(1.3)	10	(1.3)	4	(0.7)	0	(0.0)	100	(1.3)
	インフルエンザ	7	(1.1)	33	(2.3)	63	(1.3)	4	(0.5)	6	(1.1)	0	(0.0)	80	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	10	(1.6)	21	(1.4)	71	(1.4)	17	(2.2)	6	(1.1)	1	(1.7)	117	(1.5)
神経系障害	頭痛	28	(4.5)	98	(6.7)	289	(5.8)	38	(5.0)	39	(7.0)	0	(0.0)	480	(6.3)
	浮動性めまい	10	(1.6)	34	(2.3)	100	(2.0)	18	(2.3)	13	(2.3)	0	(0.0)	159	(2.1)

Source : Table 7-29, Table 7-47, Table 7-74, Table 7-79, [5.3.5.3-2-PT-Table 4.24-1]

有害事象は，有害事象発現時のアリスキレンの用量別，治療法別に集計。有害事象の表記は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアリスキレン単独投与群での発現率の降順

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の有害事象の要約及び比較的良好にみられた有害事象をTable 2-16に、すべての有害事象及び副作用をそれぞれTable 7-30及びTable 7-48に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ[5.3.5.3-2-PT-Table 4.25-1]及び[5.3.5.3-2-PT-Table 4.35-1]に示す。

外国短期比較対照試験では、アリスキレン、プラセボ、他の降圧薬の単独投与の比較、並びにアリスキレンと他の降圧薬との併用投与時の安全性に焦点をあてて評価した。

● アリスキレン、プラセボ、他の降圧薬の単独投与の比較

アリスキレン単独投与群の有害事象の発現率は、プラセボ群より低く、他の降圧薬の単独投与群と比べても著しく高くなることはなかった〔プラセボ群 37.7% (484/1284) , アリスキレン単独投与群 35.9% (1351/3765) , ARB 群 35.4% (271/766) , HCTZ 群 40.3% (273/678) , CCB 群 29.7% (106/357) , ACE 群 31.9% (132/414) , BB 群 48.1% (111/231) , 以下同順〕。

SOC 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「神経系障害」の順であった。「感染症および寄生虫症」の発現率は、CCB 群 (3.9%) と比べてアリスキレン単独投与群 (9.4%) で 5%以上高かったが (10.5%, 9.4%, 10.7%, 12.4%, 3.9%, 6.0%, 14.7%) , これ以外の SOC では、プラセボ群又は他の降圧薬の単独投与群と比べてアリスキレン単独投与群で発現率が 5%以上高いものはなかった。

PT 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「頭痛」の発現率が最も高く、次いで「下痢」及び「鼻咽頭炎」, 「浮動性めまい」の順であった。プラセボ群又は他の降圧薬の単独投与群と比べてアリスキレン単独投与群で発現率が 2%以上高い事象はなかった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、いずれの投与群も 3%未満であり、投与群間に違いはみられず、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

● アリスキレンと他の降圧薬との併用投与の安全性

アリスキレンと他の降圧薬との併用投与群の有害事象の発現率は、いずれの投与群も、それぞれの単独投与群と大きな違いはみられなかった〔アリスキレン/ARB 群 33.7% (210/624) , アリスキレン/HCTZ 群 39.3% (650/1654) , アリスキレン/CCB 群 31.6% (59/187) , アリスキレン/ACE 群 30.0% (83/277) , アリスキレン/BB 群 44.6% (103/231) 〕。

SOC 別の有害事象では、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群でそれぞれの単独投与群の両方と比べて発現率が 5%以上高い SOC はなかった。

PT 別の有害事象では、「疲労」の発現率は、アリスキレン/BB 群で各単独投与群の両方と比べて 2%以上高かったが (アリスキレン単独投与群 1.4%, BB 群 0.9%, アリスキレン/BB 群 4.3%) , その他、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群でそれぞれの単独投与群の両方と比べて発現率が 2%以上高い事象はなかった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群では、いずれも 3%未満であり、それぞれの単独投与群の発現率と大きな違いはみられなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-16 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

SOC	PT	プラセボ N=1284		Ali 単独 N=3765		Ali/ARB N=624		Ali/HCTZ N=1654		Ali/CCB N=187		Ali/ACE N=277		Ali/BB N=231		全 Ali N=6671	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		484	(37.7)	1351	(35.9)	210	(33.7)	650	(39.3)	59	(31.6)	83	(30.0)	103	(44.6)	2455	(36.8)
副作用		91	(7.1)	261	(6.9)	52	(8.3)	189	(11.4)	14	(7.5)	17	(6.1)	32	(13.9)	564	(8.5)
高度の有害事象		26	(2.0)	77	(2.0)	16	(2.6)	39	(2.4)	4	(2.1)	5	(1.8)	4	(1.7)	145	(2.2)
重篤な有害事象		11	(0.9)	36	(1.0)	4	(0.6)	21	(1.3)	2	(1.1)	4	(1.4)	2	(0.9)	69	(1.0)
治験薬投与中止に至った有害事象		37	(2.9)	80	(2.1)	9	(1.4)	41	(2.5)	5	(2.7)	5	(1.8)	14	(6.1)	154	(2.3)
比較的良好にみられた有害事象																	
心臓障害	狭心症	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
	心筋梗塞	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.1)
胃腸障害	下痢	12	(0.9)	86	(2.3)	9	(1.4)	24	(1.5)	3	(1.6)	3	(1.1)	5	(2.2)	130	(1.9)
全身障害および投与局所様態	疲労	18	(1.4)	52	(1.4)	16	(2.6)	13	(0.8)	2	(1.1)	3	(1.1)	10	(4.3)	96	(1.4)
	末梢性浮腫	11	(0.9)	41	(1.1)	1	(0.2)	14	(0.8)	4	(2.1)	1	(0.4)	1	(0.4)	62	(0.9)
	無力症	1	(0.1)	21	(0.6)	1	(0.2)	17	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	42	(0.6)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	41	(3.2)	85	(2.3)	16	(2.6)	67	(4.1)	1	(0.5)	3	(1.1)	3	(1.3)	175	(2.6)
	インフルエンザ	7	(0.5)	31	(0.8)	7	(1.1)	34	(2.1)	1	(0.5)	3	(1.1)	5	(2.2)	81	(1.2)
	副鼻腔炎	7	(0.5)	16	(0.4)	3	(0.5)	7	(0.4)	2	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.9)	31	(0.5)
臨床検査	血中尿素増加	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	22	(1.7)	52	(1.4)	10	(1.6)	22	(1.3)	1	(0.5)	2	(0.7)	6	(2.6)	93	(1.4)
	腱炎	2	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	9	(0.1)
神経系障害	頭痛	114	(8.9)	196	(5.2)	28	(4.5)	104	(6.3)	5	(2.7)	8	(2.9)	13	(5.6)	354	(5.3)
	浮動性めまい	28	(2.2)	74	(2.0)	10	(1.6)	39	(2.4)	2	(1.1)	3	(1.1)	4	(1.7)	132	(2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	11	(0.9)	35	(0.9)	3	(0.5)	21	(1.3)	1	(0.5)	5	(1.8)	1	(0.4)	66	(1.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-16 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）続き

SOC	PT	ARB N=766		HCTZ N=678		CCB N=357		ACE N=414		BB N=231		ARB/HCTZ N=179		CCB/HCTZ N=127		ACE/HCTZ N=26		合計 N=10707	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		271	(35.4)	273	(40.3)	106	(29.7)	132	(31.9)	111	(48.1)	57	(31.8)	57	(44.9)	3	(11.5)	3949	(36.9)
副作用		51	(6.7)	63	(9.3)	44	(12.3)	47	(11.4)	25	(10.8)	13	(7.3)	23	(18.1)	0	(0.0)	921	(8.6)
高度の有害事象		19	(2.5)	11	(1.6)	3	(0.8)	6	(1.4)	2	(0.9)	1	(0.6)	1	(0.8)	1	(3.8)	215	(2.0)
重篤な有害事象		10	(1.3)	10	(1.5)	3	(0.8)	7	(1.7)	7	(3.0)	3	(1.7)	4	(3.1)	1	(3.8)	125	(1.2)
治験薬投与中止に至った有害事象		20	(2.6)	11	(1.6)	8	(2.2)	16	(3.9)	10	(4.3)	4	(2.2)	6	(4.7)	1	(3.8)	267	(2.5)
比較的良好にみられた有害事象																			
心臓障害	狭心症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(3.8)	12	(0.1)
	心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	8	(0.1)
	徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)
胃腸障害	下痢	8	(1.0)	14	(2.1)	3	(0.8)	8	(1.9)	6	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	182	(1.7)
全身障害および投与局所様態	疲労	16	(2.1)	6	(0.9)	4	(1.1)	5	(1.2)	2	(0.9)	2	(1.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	150	(1.4)
	末梢性浮腫	7	(0.9)	8	(1.2)	26	(7.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	1	(0.6)	14	(11.0)	0	(0.0)	131	(1.2)
	無力症	1	(0.1)	6	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.0)	5	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.6)	0	(0.0)	62	(0.6)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	23	(3.0)	26	(3.8)	2	(0.6)	9	(2.2)	15	(6.5)	6	(3.4)	7	(5.5)	0	(0.0)	304	(2.8)
	インフルエンザ	4	(0.5)	6	(0.9)	1	(0.3)	2	(0.5)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	106	(1.0)
	副鼻腔炎	9	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)	51	(0.5)
臨床検査	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	17	(2.2)	11	(1.6)	1	(0.3)	5	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.7)	5	(3.9)	0	(0.0)	159	(1.5)
	腱炎	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	16	(0.1)
神経系障害	頭痛	38	(5.0)	43	(6.3)	12	(3.4)	27	(6.5)	14	(6.1)	3	(1.7)	9	(7.1)	0	(0.0)	614	(5.7)
	浮動性めまい	18	(2.3)	15	(2.2)	5	(1.4)	8	(1.9)	6	(2.6)	3	(1.7)	1	(0.8)	1	(3.8)	217	(2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	4	(0.5)	6	(0.9)	1	(0.3)	16	(3.9)	1	(0.4)	1	(0.6)	3	(2.4)	0	(0.0)	109	(1.0)

Source : Table 7-30, Table 7-48, Table 7-75, Table 7-80, [5.3.5.3-2-PT-Table 4.25-1]

有害事象は，有害事象発現時のアリスキレンの用量別，治療別に集計。有害事象の表記は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアリスキレン単独投与群での発現率の降順

(2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ)

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ) の有害事象の要約及び比較的良好と見られた有害事象を Table 2-17 に、すべての有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-31 及び Table 7-49 に、重症度別の有害事象を [5.3.5.3-3-PT-Table 4.12-1] に示す。

長期比較対照試験では、他の降圧薬の併用を含むアリスキレン長期投与時の安全性の評価、アリスキレンと他の降圧薬の単独投与の比較に焦点をあてて評価した。なお、2323 試験は治療期開始 6 週間のみプラセボを対照としたため表中にはプラセボ群も提示したが、プラセボ投与期間は他の薬剤の投与期間より短いため比較の対象外とした。

- 他の降圧薬との併用を含むアリスキレン長期投与時 (全アリスキレン群) の安全性

全アリスキレン群の有害事象の発現率は、56.3% (552/981) であった。

SOC 別の有害事象では、全アリスキレン群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」であった。

PT 別の有害事象では、全アリスキレン群で「頭痛」の発現率が最も高く、次いで「鼻咽頭炎」、「浮動性めまい」の順であった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、全アリスキレン群で 3%未満であり、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

- アリスキレンと他の降圧薬の単独投与の比較

アリスキレン単独投与群の有害事象の発現率は、ACE 群より低く、HCTZ 群と同程度であった [アリスキレン単独投与群 48.8% (479/981), HCTZ 群 44.6% (242/543), ACE 群 55.5% (234/422)]。

SOC 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「神経系障害」の順であった。「感染症および寄生虫症」は、HCTZ 群と比べてアリスキレン単独投与群及び ACE 群で発現率が 5%以上高かったが、その他、HCTZ 群又は ACE 群と比べてアリスキレン単独投与群で発現率が 5%以上高い SOC はなかった。

PT 別の有害事象では、アリスキレン単独投与群で「頭痛」の発現率が最も高く、次いで「鼻咽頭炎」、「浮動性めまい」の順であった。HCTZ 群又は ACE 群と比べてアリスキレン単独投与群で発現率が 2%以上高い事象はなかった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、いずれの投与群も 3%未満で投与群間に差はなく、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-17 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26 週併合データ）

SOC	PT	プラセボ N=223		Ali 単独 N=981		Ali/HCTZ N=193		Ali/CCB N=227		全 Ali N=981		HCTZ N=543		ACE N=422		HCTZ/CCB N=247		ACE/HCTZ N=210		合計 N=1965	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		64	(28.7)	479	(48.8)	85	(44.0)	97	(42.7)	552	(56.3)	242	(44.6)	234	(55.5)	103	(41.7)	98	(46.7)	1124	(57.2)
副作用		15	(6.7)	96	(9.8)	11	(5.7)	17	(7.5)	118	(12.0)	58	(10.7)	57	(13.5)	30	(12.1)	15	(7.1)	270	(13.7)
高度の有害事象		6	(2.7)	19	(1.9)	6	(3.1)	0	(0.0)	25	(2.5)	9	(1.7)	10	(2.4)	8	(3.2)	7	(3.3)	65	(3.3)
重篤な有害事象		4	(1.8)	14	(1.4)	4	(2.1)	1	(0.4)	19	(1.9)	7	(1.3)	5	(1.2)	2	(0.8)	1	(0.5)	38	(1.9)
治験薬投与中止に至った有害事象		6	(2.7)	37	(3.8)	3	(1.6)	3	(1.3)	42	(4.3)	14	(2.6)	18	(4.3)	12	(4.9)	3	(1.4)	95	(4.8)
比較的良好にみられた有害事象																					
耳および迷路障害	回転性めまい	6	(2.7)	11	(1.1)	1	(0.5)	1	(0.4)	13	(1.3)	4	(0.7)	3	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	28	(1.4)
胃腸障害	下痢	1	(0.4)	24	(2.4)	5	(2.6)	2	(0.9)	31	(3.2)	8	(1.5)	8	(1.9)	3	(1.2)	1	(0.5)	52	(2.6)
	上腹部痛	1	(0.4)	8	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.8)	12	(1.2)	3	(0.6)	3	(0.7)	5	(2.0)	0	(0.0)	24	(1.2)
全身障害および投与局所状態	疲労	2	(0.9)	25	(2.5)	6	(3.1)	3	(1.3)	34	(3.5)	9	(1.7)	16	(3.8)	3	(1.2)	1	(0.5)	65	(3.3)
	末梢性浮腫	1	(0.4)	18	(1.8)	2	(1.0)	11	(4.8)	31	(3.2)	6	(1.1)	13	(3.1)	17	(6.9)	2	(1.0)	69	(3.5)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	(0.0)	32	(3.3)	8	(4.1)	6	(2.6)	45	(4.6)	12	(2.2)	24	(5.7)	8	(3.2)	9	(4.3)	97	(4.9)
	気管支炎	1	(0.4)	15	(1.5)	5	(2.6)	1	(0.4)	20	(2.0)	5	(0.9)	5	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.0)	33	(1.7)
	上気道感染	1	(0.4)	15	(1.5)	5	(2.6)	2	(0.9)	20	(2.0)	2	(0.4)	11	(2.6)	3	(1.2)	13	(6.2)	50	(2.5)
	副鼻腔炎	1	(0.4)	7	(0.7)	5	(2.6)	0	(0.0)	11	(1.1)	3	(0.6)	8	(1.9)	1	(0.4)	4	(1.9)	28	(1.4)
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	6	(2.7)	14	(1.4)	1	(0.5)	4	(1.8)	19	(1.9)	14	(2.6)	4	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	43	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2	(0.9)	25	(2.5)	2	(1.0)	7	(3.1)	34	(3.5)	12	(2.2)	7	(1.7)	2	(0.8)	8	(3.8)	64	(3.3)
	四肢痛	0	(0.0)	17	(1.7)	3	(1.6)	0	(0.0)	20	(2.0)	3	(0.6)	5	(1.2)	2	(0.8)	3	(1.4)	33	(1.7)
	関節痛	0	(0.0)	14	(1.4)	3	(1.6)	4	(1.8)	21	(2.1)	11	(2.0)	6	(1.4)	1	(0.4)	3	(1.4)	41	(2.1)
神経系障害	頭痛	15	(6.7)	69	(7.0)	6	(3.1)	6	(2.6)	76	(7.7)	31	(5.7)	33	(7.8)	13	(5.3)	8	(3.8)	175	(8.9)
	浮動性めまい	5	(2.2)	29	(3.0)	8	(4.1)	1	(0.4)	37	(3.8)	16	(2.9)	16	(3.8)	3	(1.2)	5	(2.4)	81	(4.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	(0.4)	25	(2.5)	3	(1.6)	1	(0.4)	29	(3.0)	8	(1.5)	34	(8.1)	4	(1.6)	9	(4.3)	83	(4.2)

Source : Table 7-31, Table 7-49, Table 7-76, Table 7-81, [5.3.5.3-3-PT-Table 4.12-1]

有害事象は，有害事象発現時のアリスレンの用量別，治療法別に集計。有害事象の表記は，SOC は原著のアルファベット順，PT は SOC 内でアリスレン単独投与群での発現率の降順

外国長期非盲検試験（最大 16 ヲ月）

外国長期非盲検試験の有害事象の要約及び比較的良好にみられた有害事象をTable 2-18に、すべての有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-32 及び Table 7-50 に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ[5.3.5.3-2-PT-Table 4.26-1]及び[5.3.5.3-2-PT-Table 4.36-1]に示す。

有害事象の発現率は、全アリスキレン群で 65.2%（1274/1955）であった。

SOC 別の有害事象では、全アリスキレン群で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く、次いで「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」の順であった。

PT 別の有害事象では、全アリスキレン群で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、次いで「頭痛」、「浮動性めまい」、「気管支炎」の順であった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は、全アリスキレン群で 5.0%であり、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

Table 2-18 有害事象の要約，比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験，最大 16 ヲ月）

SOC	PT	Ali 単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全 Ali N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		1050	(53.7)	464	(53.3)	1274	(65.2)
副作用		230	(11.8)	75	(8.6)	289	(14.8)
高度の有害事象		64	(3.3)	33	(3.8)	97	(5.0)
重篤な有害事象		66	(3.4)	30	(3.4)	95	(4.9)
治験薬投与中止に至った有害事象		87	(4.5)	26	(3.0)	113	(5.8)
比較的良好にみられた有害事象							
胃腸障害	下痢	69	(3.5)	18	(2.1)	87	(4.5)
	悪心	42	(2.1)	5	(0.6)	47	(2.4)
全身障害および投与局所様態	疲労	41	(2.1)	12	(1.4)	51	(2.6)
	末梢性浮腫	31	(1.6)	8	(0.9)	39	(2.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	135	(6.9)	53	(6.1)	179	(9.2)
	気管支炎	72	(3.7)	36	(4.1)	104	(5.3)
	インフルエンザ	50	(2.6)	26	(3.0)	75	(3.8)
	上気道感染	42	(2.1)	16	(1.8)	57	(2.9)
	副鼻腔炎	37	(1.9)	10	(1.1)	46	(2.4)
	尿路感染	33	(1.7)	8	(0.9)	40	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	68	(3.5)	28	(3.2)	95	(4.9)
	関節痛	36	(1.8)	19	(2.2)	54	(2.8)
神経系障害	頭痛	153	(7.8)	22	(2.5)	169	(8.6)
	浮動性めまい	75	(3.8)	31	(3.6)	105	(5.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	30	(1.5)	19	(2.2)	48	(2.5)

Source : Table 7-32, Table 7-50, Table 7-77, Table 7-82, [5.3.5.3-2-PT-Table 4.26-1]

有害事象は，有害事象発現時の治療法別に集計

有害事象の表記は，SOC は原著のアルファベット順，PT は SOC 内でアリスキレン 単独投与群での発現率の降順

(3) 20■■年■■月■■日以降に完了した試験

20■■年■■月■■日以降に完了した3試験（2331, C2201, 2313 試験）のうち、アリスキレン、バルサルタン、及び HCTZ の3剤併用時の安全性を検討した 2331 試験の有害事象の要約を本項に示す。なお、特別な患者集団を対象とした2試験 [2 型糖尿病を合併した高血圧患者（C2201 試験）、高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者（2313 試験）] の結果は5.1.2項に示す。

アリスキレン、バルサルタン、及び HCTZ 併用投与の安全性の評価：2331 試験

[2331 試験]では、HCTZ 25 mg 単独投与で治療効果不十分な本態性高血圧患者を対象に、HCTZ 25 mg, アリスキレン/HCTZ (150/25 mg→300/25 mg, 4 週で強制漸増), バルサルタン/HCTZ (160/25 mg→320/25 mg, 4 週で強制漸増), 及びアリスキレン/バルサルタン/HCTZ [0/160/25 mg (1 週)→150/160/25 mg (3 週)→300/320/25 mg, いずれも強制漸増] を 8 週間投与したときの安全性を検討した。

2331 試験の試験方法の概略をTable 1-3に、2331 試験の詳細を[2.7.6-4.1.19 項]に、有害事象の要約をTable 2-19に示す。なお、2331 試験では、有害事象発現時治療法別の集計は実施していないため、無作為割付けされた投与群別（HCTZ 群, アリスキレン/HCTZ 群, バルサルタン/HCTZ 群, アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群）に評価した。

有害事象の発現率は、バルサルタン/HCTZ 群で最も高く、アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群で発現率が増加することはなかった [HCTZ 群 42.1% (64/152), アリスキレン/HCTZ 群 36.4% (60/165), バルサルタン/HCTZ 群 46.8% (72/154), アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群 36.9% (62/168), 以下同順]。

PT 別の有害事象では、HCTZ 群と比べて発現率が 2%以上高かったものは、アリスキレン/HCTZ 群では「頻尿」(0.0%, 2.4%, 1.3%, 0.0%), アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群では、「浮動性めまい」(2.0%, 1.8%, 8.4%, 6.0%) 及び「回転性めまい」(0.0%, 1.2%, 0.6%, 2.4%) であった。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率はバルサルタン/HCTZ 群で最も高く、アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群で発現率が増加することはなかった (3.3%, 2.4%, 3.9%, 1.2%)。

Table 2-19 有害事象の要約：治療期（2331 試験）

	HCTZ N=152 n (%)	Ali /HCTZ N=165 n (%)	バルサルタン /HCTZ N=154 n (%)	Ali/バルサルタン /HCTZ N=168 n (%)
有害事象	64 (42.1)	60 (36.4)	72 (46.8)	62 (36.9)
副作用	10 (6.6)	20 (12.1)	27 (17.5)	19 (11.3)
高度の有害事象	5 (3.3)	4 (2.4)	6 (3.9)	2 (1.2)
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.6)	5 (3.2)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	4 (2.6)	5 (3.0)	5 (3.2)	4 (2.4)

Source : [2331 試験-Table 14.3.1-1.1b], [2331 試験-Table 14.3.1-1.2], [2331 試験-Table 14.3.1-1.3], [2331 試験-Table 14.3.1-1.5b], [2331 試験-Table 14.3.1-1.6]

Ali/HCTZ 群：アリスキレン/HCTZ 150/25 mg→300/25 mg，強制漸増

バルサルタン/HCTZ 群：バルサルタン/HCTZ 160/25 mg→320/25 mg，強制漸増

Ali/バルサルタン/HCTZ 群：アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 0/160/25 mg→150/160/25 mg→300/320/25 mg，強制漸増

2.1.1.3 その他の試験

日本人の高血圧患者を対象とした臨床薬理試験：1104 試験

すべての有害事象及び副作用をそれぞれ [Table 7-25](#) 及び [Table 7-43](#) に示す。

試験期間中の有害事象の発現率は、アリスキレン 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 29.4% (5/17) 及び 43.8% (7/16) ，すべての副作用発現率はそれぞれ 17.6%及び 37.5%であった。

PT 別の有害事象では、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。

2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の要因との関係

(1) 用量別の検討

国内試験：評価資料

国内用量設定試験（1201 試験）で、アリスキレン 75～300 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を検討した結果を[Table 2-1](#)，[Table 2-4](#)，[Table 2-7](#)，[Table 2-10](#)，[Table 2-11](#)に示す。

有害事象の発現率は、アリスキレン 75～300 mg 群のいずれもプラセボ群と同程度であった [プラセボ群 50.4% (58/115) ，アリスキレン 75 mg 群 53.0% (61/115) ，150 mg 群 51.8% (58/112) ，300 mg 群 54.9% (62/113) ，以下同順] 。報告された有害事象の内容はいずれの投与群も同様であったが、「下痢」の発現率は、アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群と比べてアリスキレン 300 mg 群でわずかに高かった (0.9%，0.9%，0.9%，3.5%) 。重症度が高度の有害事象の発現率はプラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。

外国試験：参考資料

外国短期プラセボ対照試験で、アリスキレン 75～600 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を検討した結果を[Table 2-15](#)に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

有害事象の発現率は、アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高かったが、アリスキレン 75～300 mg 群ではいずれもプラセボ群と同程度であった [プラセボ群 37.7% (484/1284) , アリスキレン 75 mg 群 36.6% (189/516) , 150 mg 群 31.2% (396/1269) , 300 mg 群 31.0% (374/1207) , 600 mg 群 43.9% (130/296) , 以下同順] 。報告された有害事象の内容はいずれの投与群も同様であったが、「下痢」の発現率は、アリスキレン 75～300 mg 群と比べてアリスキレン 600 mg 群で高かった (0.9%, 2.3%, 1.0%, 1.6%, 9.5%) 。また、「発疹」の発現率は、いずれの投与群も 1%以下であったが、アリスキレン 75～300 mg 群と比べてアリスキレン 600 mg 群で高かった (0.2%, 0.0%, 0.4%, 0.3%, 1.0%) 。なお、重症度が高度の有害事象の発現率はプラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。

以上の結果から、国内外ともにアリスキレン 75～300 mg 群の有害事象の発現率はプラセボと同程度であった。また、アリスキレンの用量との関連が示唆された有害事象は「下痢」と「発疹」だけであり、それ以外、比較的良好にみられた有害事象の内容はプラセボと同様であった。「下痢」については、[2.1.5.1項](#)で詳細に検討した。

(2) 投与期間別の検討

国内試験：評価資料

国内長期非盲検試験 (1202 試験) の投与期間別 (Week 0～8, Week 9～28, Week 29～52) の比較的良好にみられた有害事象発現例数及び発現率を[Table 2-20](#)に示す。

1202 試験は、アリスキレン用量調節期 (アリスキレン 75 mg を開始用量とし、治療効果不十分の場合は、150 mg, 300 mg へ漸増) 及びアリスキレン用量固定/併用治療期 (治療効果に応じてサイアザイド系利尿薬, Ca 拮抗薬又はその両方を併用) の治療法の異なる 2 期で構成された。さらに、集計した投与期間の長さが異なること (Week 0～8, Week 9～28, Week 29～52) を考慮すると、厳密な比較は困難であるが、全アリスキレン群の有害事象の発現率は、投与期間の延長に伴って増加することはなかった。また、比較的良好にみられた有害事象の内容は、集計したいずれの投与期間でも同様であり、アリスキレン長期投与時に発現率が著しく高くなる事象はなかった。なお、「下痢」は、Week 0～8 での発現率が高かった。

Table 2-20 比較的よくみられた有害事象発現例数・発現率：治療期，投与期間別（1202 試験）

		全 Ali (N=344)			
		投与期間			合計 n (%)
		Week 0～8	Week 9～28	Week 29～52	
		n (%)	n (%)	n (%)	
すべての有害事象		169 (49.1)	173 (50.3)	202 (58.7)	293 (85.2)
免疫系障害	季節性アレルギー	5 (1.5)	9 (2.6)	0 (0.0)	14 (4.1)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	71 (20.6)	48 (14.0)	89 (25.9)	157 (45.6)
	咽喉頭炎	4 (1.2)	6 (1.7)	7 (2.0)	10 (2.9)
	インフルエンザ	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (2.6)
胃腸障害	下痢	7 (2.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	10 (2.9)
臨床検査	血中トリグリセリド増加	11 (3.2)	6 (1.7)	6 (1.7)	22 (6.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	7 (2.0)	9 (2.6)	17 (4.9)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	4 (1.2)	9 (2.6)	16 (4.7)
	血中尿酸増加	4 (1.2)	4 (1.2)	8 (2.3)	15 (4.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	3 (0.9)	7 (2.0)	11 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2 (0.6)	5 (1.5)	11 (3.2)	17 (4.9)

Source : [1202 試験-Table 14.3.1-3.1], [1202 試験-Table 14.3.1-4.1], [1202 試験-Table 14.3.1-5.1], Table 7-18

比較でよくみられた有害事象は、いずれかの投与期間に全アリスキレン群で発現率が 2%以上の事象と定義
有害事象の表記は、SOC は原著のアルファベット順，PT は SOC 内で合計での発現率の降順

外国試験：参考資料

併合解析対象とした外国試験のアリスキレン単独投与群及び全アリスキレン群で報告された比較的よくみられた有害事象及び副作用をそれぞれTable 2-21及びTable 2-22に示す。

長期投与試験での有害事象の発現率は、短期投与試験と比べて高かった。これは、投与期間の延長に伴って、SOC が「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現率が高くなったことによる影響と考えた。

PT 別の有害事象では、短期投与試験と長期投与試験ともに「頭痛」の発現率が高かった。その他、比較的よくみられた有害事象及び副作用の内容は、短期投与試験と長期投与試験で同様であり、アリスキレンの長期投与時でのみ高頻度に発現する遅発的な事象もなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-21 比較的よくみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

SOC	PT	外国短期プラセボ対照試験		外国短期比較対照試験		外国長期比較対照試験 (26 週)		外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)	
		Ali 単独 N=2894 n (%)	全 Ali N=4982 n (%)	Ali 単独 N=3765 n (%)	全 Ali N=6671 n (%)	Ali 単独 N=981 n (%)	全 Ali N=981 n (%)	Ali 単独 N=1955 n (%)	全 Ali N=1955 n (%)
投与期間の中央値 (日)		56	56	56	56	139	182	165	364
すべての有害事象		1062 (36.7)	1863 (37.4)	1351 (35.9)	2455 (36.8)	479 (48.8)	552 (56.3)	1050 (53.7)	1274 (65.2)
胃腸障害	下痢	72 (2.5)	105 (2.1)	86 (2.3)	130 (1.9)	24 (2.4)	31 (3.2)	69 (3.5)	87 (4.5)
	悪心	33 (1.1)	59 (1.2)	37 (1.0)	74 (1.1)	16 (1.6)	19 (1.9)	42 (2.1)	47 (2.4)
全身障害および投与局所様態	疲労	46 (1.6)	75 (1.5)	52 (1.4)	96 (1.4)	25 (2.5)	34 (3.5)	41 (2.1)	51 (2.6)
	末梢性浮腫	35 (1.2)	49 (1.0)	41 (1.1)	62 (0.9)	18 (1.8)	31 (3.2)	31 (1.6)	39 (2.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	62 (2.1)	134 (2.7)	85 (2.3)	175 (2.6)	32 (3.3)	45 (4.6)	135 (6.9)	179 (9.2)
	上気道感染	42 (1.5)	67 (1.3)	48 (1.3)	79 (1.2)	15 (1.5)	20 (2.0)	42 (2.1)	57 (2.9)
	インフルエンザ	23 (0.8)	63 (1.3)	31 (0.8)	81 (1.2)	7 (0.7)	11 (1.1)	50 (2.6)	75 (3.8)
	気管支炎	29 (1.0)	53 (1.1)	34 (0.9)	70 (1.0)	15 (1.5)	20 (2.0)	72 (3.7)	104 (5.3)
	尿路感染	21 (0.7)	41 (0.8)	32 (0.8)	56 (0.8)	12 (1.2)	14 (1.4)	33 (1.7)	40 (2.0)
	副鼻腔炎	12 (0.4)	22 (0.4)	16 (0.4)	31 (0.5)	7 (0.7)	11 (1.1)	37 (1.9)	46 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	40 (1.4)	71 (1.4)	52 (1.4)	93 (1.4)	25 (2.5)	34 (3.5)	68 (3.5)	95 (4.9)
	関節痛	21 (0.7)	40 (0.8)	27 (0.7)	53 (0.8)	14 (1.4)	21 (2.1)	36 (1.8)	54 (2.8)
	四肢痛	20 (0.7)	32 (0.6)	23 (0.6)	40 (0.6)	17 (1.7)	20 (2.0)	23 (1.2)	31 (1.6)
神経系障害	頭痛	163 (5.6)	289 (5.8)	196 (5.2)	354 (5.3)	69 (7.0)	76 (7.7)	153 (7.8)	169 (8.6)
	浮動性めまい	56 (1.9)	100 (2.0)	74 (2.0)	132 (2.0)	29 (3.0)	37 (3.8)	75 (3.8)	105 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		27 (0.9)	49 (1.0)	35 (0.9)	66 (1.0)	25 (2.5)	29 (3.0)	30 (1.5)	48 (2.5)

Source : Table 7-29～Table 7-32, [5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-1], Table 1-28, Table 1-29, [5.3.5.3-2-PT-Table 2.8-1]

比較的よくみられた有害事象はいずれか投与群での発現率が 2%以上の有害事象と定義

有害事象の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内で外国短期プラセボ対照試験の全アリスキレン群での発現率の降順

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-22 比較的良好にみられた副作用発現例数・発現率：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

		外国短期プラセボ対照試験		外国短期比較対照試験		外国長期比較対照試験 (26 週)		外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)	
		Ali 単独 N=2894 n (%)	全 Ali N=4982 n (%)	Ali 単独 N=3765 n (%)	全 Ali N=6671 n (%)	Ali 単独 N=981 n (%)	全 Ali N=981 n (%)	Ali 単独 N=1955 n (%)	全 Ali N=1955 n (%)
SOC									
投与期間の中央値 (日)		56	56	56	56	139	182	165	364
すべての副作用		199 (6.9)	430 (8.6)	261 (6.9)	564 (8.5)	96 (9.8)	118 (12.0)	230 (11.8)	289 (14.8)
胃腸障害	下痢	25 (0.9)	28 (0.6)	28 (0.7)	36 (0.5)	5 (0.5)	6 (0.6)	16 (0.8)	20 (1.0)
	悪心	10 (0.3)	24 (0.5)	10 (0.3)	26 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	22 (1.1)	22 (1.1)
全身障害および投与局所様態	疲労	19 (0.7)	38 (0.8)	23 (0.6)	51 (0.8)	3 (0.3)	8 (0.8)	21 (1.1)	26 (1.3)
神経系障害	頭痛	37 (1.3)	77 (1.5)	45 (1.2)	92 (1.4)	13 (1.3)	13 (1.3)	53 (2.7)	57 (2.9)
	浮動性めまい	25 (0.9)	49 (1.0)	36 (1.0)	66 (1.0)	11 (1.1)	15 (1.5)	36 (1.8)	50 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	5 (0.2)	13 (0.3)	7 (0.2)	18 (0.3)	9 (0.9)	11 (1.1)	4 (0.2)	5 (0.3)

Source : Table 7-47～Table 7-50, [5.3.5.3-2-PT-Table 2.6-1], Table 1-28, Table 1-29, [5.3.5.3-2-PT-Table 2.8-1]

比較的良好にみられた副作用はいずれか投与群での発現率が 1%以上の副作用と定義

副作用の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内で外国短期プラセボ対照試験の全アリスキレン群での発現率の降順

以上の結果から、国内外ともに、投与期間の延長に伴って有害事象の発現率が著しく高くなる傾向はなく、また、遅発的に高頻度に発現する事象はなかった。

(3) 他の降圧薬との併用投与時の有害事象の検討

国内試験：評価資料

国内長期非盲検試験（1202 試験）で、他の降圧薬とアリスキレンを併用投与したときの安全性を検討した結果を Table 2-3, Table 2-6, Table 2-9, Table 2-13, Table 2-14 に示す。

前述のとおり、1202 試験は、アリスキレン用量調節期及びアリスキレン用量固定/併用治療期の 2 期からなり、アリスキレン用量固定/併用治療期では、治療効果に応じてサイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬又はその両方を併用可能とした。治療法によって曝露状況及び被験者数が異なるため厳密な比較は困難であるが、本項では、有害事象発現時の治療法別に有害事象及び発現率を検討した。

有害事象発現時の治療法別の有害事象の発現率は、アリスキレン単独投与群、アリスキレン/DIU 群、アリスキレン/CCB 群、アリスキレン/DIU/CCB 群でそれぞれ 72.7% (250/344) , 63.3% (50/79) , 67.4% (62/92) , 63.4% (26/41) であった。アリスキレン単独投与群及びアリスキレン/CCB 群の発現率が他の 2 群と比べて高かったのは、アリスキレン単独投与群及びアリスキレン/CCB 群の治療薬投与期間が他の 2 群と比べて長かったことによる影響と考えた (Table 1-24)。

1202 試験で報告された比較的良好にみられた有害事象（全アリスキレン群で発現率が 2%以上）のうち、アリスキレン併用治療法別でアリスキレン単独投与群と比べて発現率が 2%以上高かった有害事象は、アリスキレン/DIU 群では「血中尿酸増加」、「高尿酸血症」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、及び「咽喉頭炎」、アリスキレン/CCB 群では「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、及び「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、アリスキレン/DIU/CCB 群では「血中尿酸増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、及び「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。

重症度が高度の有害事象の発現率は、アリスキレン単独投与群、アリスキレン/DIU 群、アリスキレン/CCB 群、アリスキレン/DIU/CCB 群でそれぞれ 2.0% (7/344) , 2.5% (2/79) , 1.1% (1/92) , 2.4% (1/41) であり、アリスキレンと他の降圧薬の併用に伴う高度の有害事象の発現率の増加はみられなかった。

外国試験：参考資料

外国短期比較対照試験で、他の降圧薬とアリスキレンを併用投与したときの安全性を検討した結果を Table 2-16 に示す。

外国短期比較対照試験で、アリスキレンと ARB, HCTZ, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, β 遮断薬との併用投与時の安全性を検討した結果、アリスキレンといずれの薬剤を併用した場合もそれぞれ

の単独投与と比べて有害事象の発現率が著しく高くなることはなかった。PT 別に有害事象を検討した結果、「疲労」の発現率がアリスキレン/BB 群でそれぞれの単独投与群の両方と比べて2%以上高かった以外、アリスキレンと他の降圧薬を併用投与時にそれぞれの単独投与時の両方と比べて発現率が2%以上高い事象はなかった。また、Ca 拮抗薬投与時に問題となる「末梢性浮腫」はCCB 群(7.3%)と比べてアリスキレン/CCB 群(2.1%)で、ACE 阻害薬投与時に問題となる「咳嗽」は、ACE 群(3.9%)と比べてアリスキレン/ACE 群(1.8%)で低かった。

以上の結果から、国内外ともにアリスキレンといずれの降圧薬を併用した場合もそれぞれの単独投与と比べて有害事象の発現率が著しく増加することはなかった。

(4) 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験(1202 試験)を対象に、部分集団〔性別(男, 女), 年齢(< 65 歳, ≥ 65 歳, ≥ 75 歳), 人種(Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other), 糖尿病(有, 無), 腎機能(eGFR ; < 60 mL/min/1.73 m², ≥ 60 mL/min/1.73 m²)〕別に有害事象の発現率を検討した。

1) 国内試験：評価資料

国内短期プラセボ対照試験(1201, 1301 試験)

国内短期プラセボ対照試験で報告された部分集団別の有害事象発現例数及び発現率の要約を Table 2-23 に、国内短期プラセボ対照試験で報告されたすべての有害事象を Table 7-26 に、比較的良好にみられた有害事象に対する部分集団別の結果を、Table 7-63 (性別), Table 7-64 (年齢), Table 7-65 (糖尿病) に示す。腎機能別は、[5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-2e] に示す。

● 性別

性別では、アリスキレン単独投与群の有害事象の発現率は、男性と比べて女性で高かったが〔男性 49.8% (229/460), 女性 56.6% (103/182), 以下同順〕, 同様の結果がプラセボ群〔44.2% (91/206), 50.8% (33/65)〕でもみられた。

比較的良好にみられた有害事象のうち、アリスキレン単独投与群で男女間の発現率に2%以上差がみられた事象は、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」, 「血中トリグリセリド増加」, 「血中尿酸増加」, 「頭痛」, 「鼻咽頭炎」であり、「頭痛」及び「鼻咽頭炎」は女性で発現率が高く、その他の事象は男性で高かった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

- 年齢別

年齢カテゴリー別では、アリスキレン単独投与群の有害事象の発現率は、カテゴリー間で被験者数が異なるものの、高齢者（≥65歳）は非高齢者（<65歳）と比べて低かった〔非高齢者（<65歳）52.8%（293/555），高齢者（≥65歳）44.8%（39/87），以下同順〕。同様の結果がプラセボ群〔47.5%（115/243），32.1%（9/28）〕でもみられた。なお、アリスキレンが投与された後期高齢者（≥75歳）は5名のみであったが、アリスキレン300 mg群の1名に「尿路感染」が報告された以外、有害事象の報告はなかった。

- 糖尿病の有無別

糖尿病の有無別では、アリスキレン単独投与群の有害事象の発現率は、カテゴリー間で被験者数が異なるものの、糖尿病ありは糖尿病なしと比べて低かった〔糖尿病あり42.6%（23/54），糖尿病なし52.6%（309/588），以下同順〕。同様の結果がプラセボ群〔31.8%（7/22），47.0%（117/249）〕でもみられた。

- 腎機能別

ベースライン eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満であった被験者は4名だけであったが、これらの被験者で有害事象の報告はなかった。

Table 2-23 部分集団別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

因子	カテゴリー	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 単独		ARB	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
性別	男	206	91 (44.2)	79	40 (50.6)	301	149 (49.5)	80	40 (50.0)	460	229 (49.8)	221	104 (47.1)
	女	65	33 (50.8)	36	21 (58.3)	113	60 (53.1)	33	22 (66.7)	182	103 (56.6)	82	37 (45.1)
年齢	<65 歳	243	115 (47.5)	97	51 (52.6)	355	186 (52.4)	103	56 (54.4)	555	293 (52.8)	264	125 (47.3)
	≥65 歳	28	9 (32.1)	18	10 (55.6)	59	23 (39.0)	10	6 (60.0)	87	39 (44.8)	39	16 (41.0)
	≥75 歳	0	—	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	1 (100.0)	5	1 (20.0)	0	—
糖尿病	有	22	7 (31.8)	6	3 (50.0)	40	18 (45.0)	8	2 (25.0)	54	23 (42.6)	23	9 (39.1)
	無	249	117 (47.0)	109	58 (53.2)	374	191 (51.1)	105	60 (57.1)	588	309 (52.6)	280	132 (47.1)

Source：Table 7-63～Table 7-65, [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-2b2]

—：該当なし

ARB：ロサルタン 50 mg

N：評価例数

国内長期非盲検試験（1202 試験）

国内長期非盲検試験で報告された部分集団別の有害事象発現例数及び発現率の要約をTable 2-24に示す。また、比較的良好にみられた有害事象に対する部分集団別の結果を、Table 7-66（性別），Table 7-67（年齢），Table 7-68（糖尿病）に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

- 性別

全アリスキレン群では、男女間で有害事象の発現率に違いはみられなかった〔男性 84.7% (216/225)，女性 86.5% (77/89)〕。

比較的良好にみられた有害事象のうち男女間で発現率に 2%以上差がみられた事象は、全アリスキレン群では、「鼻咽頭炎」、「背部痛」、「アレルギー性鼻炎」、「高尿酸血症」、「血中尿酸増加」、「血中トリグリセリド増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、及び「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」であり、「アレルギー性鼻炎」は女性で発現率が高く、その他の事象は男性で発現率が高かった。

- 年齢別

カテゴリー間で被験者数が異なるものの、全アリスキレン群では、高齢者（ ≥ 65 歳）と非高齢者（ < 65 歳）で有害事象の発現率に違いはみられなかった〔非高齢者（ < 65 歳）85.6% (261/305)，高齢者（ ≥ 65 歳）82.1% (32/39)〕。なお、アリスキレンが投与された後期高齢者（ ≥ 75 歳）は 3 名中 2 名に有害事象が報告された。その内容は、「不整脈」、「挫傷」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」であった。

- 糖尿病の有無別

カテゴリー間で被験者数が異なるものの、全アリスキレン群では、糖尿病の有無別で有害事象の発現率に違いはみられなかった〔糖尿病あり 90.5% (19/21)，糖尿病なし 84.8% (274/323)，以下同順〕。

Table 2-24 部分集団別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内長期非盲検試験）

因子	カテゴリー	全 Ali		
		N	n	(%)
性別	男	255	216	(84.7)
	女	89	77	(86.5)
年齢	< 65 歳	305	261	(85.6)
	≥ 65 歳	39	32	(82.1)
	≥ 75 歳	3	2	(66.7)
糖尿病	有	21	19	(90.5)
	無	323	274	(84.8)

Source : Table 7-66～Table 7-68, [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-2b2]

N：評価例数

2) 外国試験：参考資料

外国短期プラセボ対照試験で報告された比較的良好にみられた有害事象に対する部分集団別の結果を、Table 7-69（性別）、Table 7-70（年齢）、Table 7-71（糖尿病の有無）、Table 7-72（腎機能）に示す。人種別は[5.3.5.3-2-Table 4.5-2c]に示す。

性別、年齢別、糖尿病の有無別、腎機能別、人種別に有害事象を検討した結果、極端に被験者数が異なる部分集団もあるため厳密な比較は困難であるが、アリスキレン単独投与群では、男女

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

別、年齢カテゴリー別、人種別、糖尿病の有無別、腎機能別で有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

2.1.2 死 亡

2.1.2.1 国内試験、国際共同試験：評価資料

評価資料とした国内試験 5 試験（1201, 1301, 1202, 1303, 1304 試験）及び国際共同試験 1 試験（2324 試験）で報告された死亡例一覧を Table 2-25 に、死亡例の叙述を Table 7-109 に示す。

評価資料とした国内試験及び国際共同試験では、合計 4 名の死亡が報告された。

治療期には、1201 試験の 1 名（1201 試験-SPP1201001*, アリスキレン 150 mg 群）に死亡が報告された。主たる死因は治験薬以外の薬物過量投与による死亡（医師記載名：DEATH OF ACUTE DRUG TOXICITY）と判断され、治験薬との因果関係を否定された。当該被験者の詳細は、2.2.1 項に示す。治療期以外では、1201 試験で観察期に 1 名、2324 試験でウォッシュアウト期及び治療期完了後の追跡調査で各 1 名の死亡が報告された。いずれの被験者も、治験薬との因果関係を否定された。

Table 2-25 国内試験、国際共同試験で報告された死亡例一覧

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者 番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		最終投 与日 ^{a)} (日)	死亡 ^{a)} (日)	関連 ^{b)}
					医師記載名	PT			
1201	治療期	Ali 150 mg	SPP120 1001	44/M/As	DEATH OF ACUTE DRUG TOXICITY	薬物毒性	41	42	0
	観察期	—	SPP120 1002	61/M/As	膵臓癌・膵臓癌の肝臓転移	—	—	—	0
2324	ウォッシュ アウト期	—	SPP232 4001	76/F/Ca	Abdominal aortic aneurysm 腹部大動脈瘤	—	—	—	0
	治療期後 追跡調査	— (Ali 75 mg)	SPP232 4002	71/F/Ca	Colon cancer 結腸癌	—	56	完了 20 日後 ^{c)}	0

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.1-1a], [1201 試験-Table 12-6], [2324 試験-14.3.3 項]

死亡例の Listing で主たる死因が特定されたものは大文字で、死亡例の叙述から特定した主たる死因は小文字で提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

c) 最終投与日を Day 0 として算出

—: 治療期以外のため該当データなし, M : male, F : female, As : Asian, Ca : Caucasian

2.1.2.2 外国試験：参考資料

参考資料とした外国試験で報告された死亡例一覧を Table 2-26 に、死亡例の叙述は Table 7-109 に示す。

参考資料とした外国試験では、合計 35 名の死亡が報告された。死亡した 35 名中 13 名は、治療期間中いずれかの時点でアリスキレンを服薬していた。主たる死因で最も多かったものは、心血管イベントに関連するものであった。なお、2304 試験-SPP2304001（主たる死因「脳血管発作」）以外の被験者は、すべて治験薬との因果関係を否定された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-26 外国試験で報告された死亡例一覧

試験 番号	投与期	死亡時治療法 (治療期)	被験者 番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		最終投 与日 ^{a)} (日)	死亡 ^{a)} (日)	関 連 ^{b)}
					医師記載名	PT			
2203	治療期	プラセボ	SPP2203 001	70/M/ Ca	NATURALLY DEATH	突然死	16	16	0
	治療期	バルサルタン	SPP2203 002	52/M/ Ca	Automobile accident 自動車事故	— ^{c)}	— ^{c)}	26	0
2204	治療期	Ali/HCTZ	SPP2204 001	73/M/ Ca	TRAFFIC ACCIDENT [WITH THORACIC TRAUMA]	交通事故	58	58	0
	治療期後 追跡調査	— (HCTZ)	SPP2204 002	66/F/ Ca	Rectal cancer, peritoneal metastasis 直腸癌, 腹膜転移	—	57	完了 28 日 後 ^{d)}	0
2327	治療期	Ali 300 mg	SPP2327 001	69/F/ Ca	MYOCARDINFARCTION	心筋梗塞	40	41	0
	治療期	バルサルタン	SPP2327 002	45/M/ Ot	HYPERTENSIVE ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE	動脈硬化症	13	13	0
2304	治療期	Ali/アテノ ロール	SPP2304 001	65/M/ Ca	ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK, CEREBROVASCULAR HEMORRHAGE	脳血管発作	8	14	1
2307	治療期	ラミプリル	SPP2307 001	57/M/ Ca	ACUTE ETHANOL INTOXICATION	アルコール 中毒	10	11	0
2309	ウォッシュ アウト期	—	SPP2309 001	45/M/ Ca	Road traffic accident, polytraumatism 交通事故, 多発外傷	—	—	—	0
2331	治療期	バルサルタン /HCTZ	SPP2331 001	46/F/ Bl	SUDDEN CARDIAC DEATH	心突然死	42	43	0
2302	治療期	Ali 150 mg	SPP2302 001	74/M/ Ca	ABDOMINAL AORTIC ANEURISM ROPTURE	大動脈瘤破 裂	26	27	0
	治療期	Ali 300 mg	SPP2302 002	61/F/ Ca	THE PATIENT ARRIVED DEATH AT HOSPITALY	死亡	70	71	0
	治療期	Ali 300 mg	SPP2302 003	78/F/ Ca	ACUTE MYCARDINFACION	急性心筋梗 塞	295	296	0
	治療期	Ali 300 mg	SPP2302 004	77/M/ Ot	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	脳血管発作	93	102	0
	治療期	HCTZ (Ali/HCTZ)	SPP2302 005	56/M/ Ca	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗 塞	308	308	0
2306	治療期後 追跡調査	— (ラミプリル /HCTZ)	SPP2306 001	52/M/ Ca	Thrombosis of mesenteric vessel 腸間膜血栓症	—	186	中止 6 日 後 ^{d)}	0
	休薬期	プラセボ (Ali)	SPP2306 002	57/M/ As	PROGRESSION OF UNDERLYING ILLNESS	肺塞栓症	197	198	0
2323	観察期	—	SPP2323 001	64/F/ Ca	Cerebrovascular accident (stroke) 脳血管発作 (卒中発作)	—	—	—	0
2323E	治療期後 追跡調査	— (Ali)	SPP2323 E001	64/M/ Ca	Bronchopneumonia, sepsis 気管支肺炎, 敗血症	—	316	中止 20 日 後 ^{d)}	0

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

試験 番号	投与期	死亡時治療法 (治療期)	被験者 番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		最終投 与日 ^{a)} (日)	死亡 ^{a)} (日)	関 連 ^{b)}
					医師記載名	PT			
C2201	観察期	—	SPPC220 1001	67/M/ Ca	PROBABLY MYOCARDIO INFARCTION	心筋梗塞	—	—	0
	観察期	—	SPPC220 1002	52/F/ Bl	CONGESTIVE HEART FAILURE	うっ血性心 不全	—	—	0
	観察期後 追跡調査	—	SPPC220 1003	65/M/ Ca	pulmonary embolism, metastases to liver of unknown primary origin 肺塞栓症, 原発部位不明の転移性肝癌	—	—	—	0
	治療期	プラセボ	SPPC220 1004	54/F/ Ca	CARDIAC ARREST	心停止	55	56	0
	治療期	プラセボ	SPPC220 1005	44/F/ Bl	UNKNOWN DUE TO DECOMPOSING BODY	死亡	113	155	0
	治療期後 追跡調査	— (Ali)	SPPC220 1006	61/M/ Ca	Metastatic renal cell carcinoma 転移を伴う腎細胞癌	—	38	中止 72 日 後 ^{d)}	0
	治療期後 追跡調査	— (Ali)	SPPC220 1007	68/M/ Ca	Multi organ failure, cardiac failure conjective 多臓器不全, うっ血性心不全	—	88	中止 30 日 後 ^{d)}	0
2313	観察期前	—	SPP2313 001	77/M/ Ca	Acute cardiac death, heart failure 心突然死, 心不全	—	—	—	0
	観察期	—	SPP2313 002	53/M/ Bl	ACCIDENTAL DEATH DUE TO OVERDOSE OF METHADONE	偶発的過量 投与	—	—	0
	観察期後 追跡調査	—	SPP2313 003	65/F/ Ca	Worsening of heart failure 心不全の悪化	—	—	—	0
	治療期	Ali 150 mg	SPP2313 004	54/M/ Ca	SUDDEN CARDIAC DEATH	心突然死	27	27	0
	治療期	プラセボ	SPP2313 005	82/M/ Ca	SUDDEN DEATH	突然死	67	67	0
	治療期	プラセボ	SPP2313 006	72/M/ Ca	DISPNEA	呼吸困難	69	81	0
	治療期後 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313 007	85/F/ Ca	Stroke 卒中発作	—	64	中止 55 日 後 ^{d)}	0
	治療期後 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313 008	65/M/ Ca	Sudden death 突然死	—	87	完了 39 日 後 ^{d)}	0
	治療期後 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313 009	67/F/ Ca	Sudden cardiac death 心突然死	—	85	完了 15 日 後 ^{d)}	0

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.1-1b], [2203 試験-PT-Supplement 2], [2204 試験-PT-Supplement 2], 2204 試験-Appendix 7 Listing 1-8, [2327 試験-14.3.3 項], [2304 試験-14.3.3 項], [2307 試験-PT-Supplement 2], [2309 試験-14.3.3 項], [2331 試験-14.3.3 項], [2331 試験-Listing 14.3.2-1.1b], [2302 試験-PT-Supplement 2], [2306 試験-14.3.3 項], 2306 試験-Listing 16.2.5-1.1, [2323 試験-14.3.3 項], [2323E 試験-14.3.3 項], 2323E 試験-Listing 16.2.5-1.1, [C2201 試験-14.3.3 項], [C2201 試験-Listing 14.3.2-1.1], C2201 試験-Listing 16.2.5-1.1, [2313 試験-14.3.3 項], [2313 試験-Listing 14.3.2-1.1], [2313 試験-Listing 14.3.2-1.5], 2313 試験-Listing 16.2.1-1.1, 2313 試験-Listing 16.2.1-1.2

年齢は治験開始時

死亡例の Listing で主たる死因が特定されたものは大文字で, 死亡例の叙述から特定した主たる死因は小文字で提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

c) 追跡不能のため不明

d) 最終投与日を Day 0 として算出

—: 治療期以外のため該当データなし, M: male, F: female, As: Asian, Ca: Caucasian, Bl: Black, Ot: Other

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.1.2.3 その他の試験

(1) Speedel 社が実施した臨床試験

Speedel 社が実施した臨床試験のうち、0028 試験ではロサルタン 100 mg 群の 1 名が「左総腸骨動脈の動脈瘤破裂」によって死亡した。それ以外の試験では、死亡の報告はなかった。

(2) 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験で報告された死亡一覧を Table 2-27 に示す。

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験では、試験期間中に死亡の報告はなかった。なお、スクリーニング期、ウォッシュアウト期に各 1 名の死亡が報告された。

Table 2-27 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験で報告された死亡例一覧

試験番号	投与期	投与群	被験者番号*	年齢/性別 /人種	主たる死因 医師記載名	最終投与日 ^{a)} (日)	死亡 ^{a)} (日)	関連 ^{b)}
2209	スクリーニング期	—	SPP2209001	30/M/不明	Heart failure or myocardial infarction. 心不全又は心筋梗塞	—	—	0
2242	ウォッシュアウト期	—	不明	不明	不明	—	—	不明

Source : [2209 試験-7.3.1 項], [2242 試験-7.3.1 項]

死亡例の Listing で主たる死因が特定されたものは大文字で、死亡例の叙述から特定した主たる死因は小文字で提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

—: 試験期移行前に死亡したため該当データなし, M: male

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 国内試験：評価資料

本項では、評価資料とした国内試験、国際共同試験の治療期、及び治療期完了又は中止後に報告された重篤な有害事象を示す。治療期に重篤な有害事象が報告された被験者の叙述は Table 7-110 に示す。なお、観察期及び観察期終了又は中止後に報告された重篤な有害事象は[2.7.6 個々の試験のまとめ]に示した。

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象一覧を Table 2-28 に示す。

1201 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で「脳梗塞」、アリスキレン 75 mg 群で「急性心筋梗塞」が各 1 名であった。いずれの被験者も、治験薬との因果関係を否定されなかったが、追跡調査で回復又は軽快が確認された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-28 死亡以外の重篤な有害事象一覧：治療期（1201 試験）

投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰
プラセボ	SPP1201003	69/F/As	脳梗塞	21	—	高度	1	2,3,5	軽快
Ali 75 mg	SPP1201004	58/F/As	急性心筋梗塞	54	13	高度	1	2,3,4,5	回復

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a], [1201 試験-Table 12-6]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

— : 最終観察日も継続中, F : female, As : Asian

検証試験：1301 試験

1301 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象一覧をTable 2-29に示す。

1301 試験では、治療期に 2 名、治療期完了又は中止後の追跡調査で 6 名に重篤な有害事象が報告された。本試験では死亡の報告はなかった。

アリスキレン 150 mg 群では、治療期に重篤な有害事象の報告はなかった。治療期に報告された重篤な有害事象は、プラセボ群で「心筋梗塞」、ロサルタン 50 mg 群で「脳幹梗塞」が各 1 名であった。いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定され、追跡調査で軽快が確認された。

治療期完了又は中止後の追跡調査で報告された重篤な有害事象は、プラセボ群では「早期大腸癌（Stage Ia）」が 1 名、アリスキレン 150 mg 群では「めまい」が 1 名、「脱水、カリウム正常性周期性四肢麻痺、肺炎、胸水」が 1 名、ロサルタン 50 mg 群では「右鎖骨遠位端骨折」、「早期大腸癌」、「鼠形ヘルニア」が各 1 名であった。プラセボ群の「早期大腸癌（Stage Ia）」が報告された以外の被験者は、いずれも治験薬との因果関係を否定され、追跡調査で回復又は軽快が確認された[1301 試験-Table 12-8]。

Table 2-29 死亡以外の重篤な有害事象一覧：治療期（1301 試験）

投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰
プラセボ	SPP1301001	57/M/As	心筋梗塞	23	—	高度	0	2,4,5	軽快
ロサルタン 50 mg	SPP1301002	57/M/As	脳幹梗塞	25	—	高度	0	2,3,5	軽快

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a], [1301 試験-Table 12-8]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

— : 最終観察日も継続中, M : male, As : Asian

(2) 長期投与試験**長期非盲検試験：1202 試験**

1202 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象一覧をTable 2-30に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

1202 試験では、合計 13 名〔治療期 9 名、治療期完了又は中止後の追跡調査 5 名（1 名は治療期にも報告あり）〕に重篤な有害事象が報告された。本試験では死亡の報告はなかった。

治療期には、合計 9 名に重篤な有害事象が報告され、うち 7 名は重篤な有害事象の発現のため治験薬投与を中止した。「脳幹梗塞」、「悪性新生物」、及び「急性心筋梗塞」は治験薬との因果関係を否定されなかった。「悪性新生物」及び「直腸癌」が報告された 1202 試験-SPP1202005* 以外の被験者では、追跡調査で回復又は軽快が確認された。

治療期終了又は中止後の追跡調査で報告された重篤な有害事象は、「脳幹梗塞」、「痔核」、「鼻出血」、「卵巣嚢胞」、「硬膜外膿瘍」が各 1 名であった。「硬膜外膿瘍」は、治療期に「椎間板突出」が報告された 1202 試験-SPP1202006* での報告であった。なお、「脳幹梗塞」は、治験薬との因果関係を否定されなかったが、追跡調査で軽快が確認された[1202 試験-14.3.3 項]。

Table 2-30 死亡以外の重篤な有害事象一覧：治療期（1202 試験）

発現時治療法		被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
Ali	併用薬									
75 mg	なし	SPP1202001	61/F/As	血圧上昇	95	31	高度	0	2,3,5	回復
75 mg	なし	SPP1202002	59/F/As	脳幹梗塞	247	—	高度	1	2,3,5	回復
150 mg	なし	SPP1202003	53/F/As	帯状疱疹	71	—	中等度	0	2,3,5	回復
150 mg	なし	SPP1202004	57/M/As	尿管結石	196	56	高度	0	3,5	回復
不明	不明	SPP1202005	54/M/As	悪性新生物 ^{f)}	不明	—	高度	1	2	継続
300 mg	なし			直腸癌	344	—	高度	0	2	継続
300 mg	/CCB	SPP1202006	35/M/As	椎間板突出	73	—	高度	0	2,3,4,5	軽快
300 mg	/DIU	SPP1202007	58/M/As	関節脱臼	359	—	高度	0	0	軽快
300 mg	/DIU	SPP1202008	59/M/As	直腸癌	68	—	高度	0	2	回復
300 mg	/CCB/DIU	SPP1202009	54/M/As	急性心筋梗塞	248	—	高度	1	2,3,4,5	軽快

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a], [1202 試験-14.3.3 項]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

f) 当該事象は開始時にはみられなかったため、発現時治療法は不明、[5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a]では開始用量であるアリスクリン 75 mg として表示

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, As : Asian

1202 試験の投与期間別の重篤な有害事象発現例数及び発現率にTable 2-31に示す。

重篤な有害事象は、Week 0～8 での報告はなかった。なお、Week 9～52 の投与期間別の重篤な有害事象の発現率は、Week 9～28 で 1.5% (5/344) , Week 29～52 で 1.2% (4/344) であり、投与期間の延長に伴って重篤な有害事象の発現率が増加することはなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 2-31 重篤な有害事象の発現例数・発現率：治療期，投与期間別（1202 試験）

	全 Ali (N=344)			合計
	投与期間			
	Week 0～8	Week 9～28	Week 29～52	
	n (%)	n (%)	n (%)	
重篤な有害事象	0 (0.0)	5 (1.5)	4 (1.2)	9 (2.6)

Source : [1202 試験-Table 14.3.1-1.4], [1202 試験-Table 14.3.1-3.4], [1202 試験-Table 14.3.1-4.4], [1202 試験-Table 14.3.1-5.4]

(3) 特別な患者集団を対象とした試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

1303 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象一覧をTable 2-32に示す。

1303 試験では，合計 2 名〔治療期 2 名，治療期完了後の追跡調査 1 名（治療期の 1 名と同一被験者）〕に重篤な有害事象が報告された。本試験では死亡の報告はなかった。

治療期に報告された重篤な有害事象は，「脳梗塞」，「尿閉」が各 1 名であった。「脳梗塞」は治験薬との因果関係を否定されなかった。いずれの被験者も軽快又は回復が確認された。

治療期終了後の追跡調査では，治療期に「尿閉」が報告された 1303 試験-SPP1303001* に重篤な有害事象として「膀胱炎」が報告された。当該被験者は，治験薬との因果関係を否定され，追跡調査で回復が確認された[1303 試験-14.3.3 項]。

Table 2-32 死亡以外の重篤な有害事象一覧：治療期（1303 試験）

発現時 Ali 用量	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
75 mg	SPP1303001	80/M/As	尿閉	4	18	高度	0	3,4,5	回復
300 mg	SPP1303002	67/M/As	脳梗塞	33	—	高度	1	2,3	軽快

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a], [1303 試験-14.3.3 項]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし，1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし，1=治験薬の減量又は休薬，2=治験薬の投与中止，3=薬物治療あり，4=薬物以外の治療あり，5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

—：最終観察日も継続中，M：male，As：Asian

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験の治療期に報告された死亡以外の重篤な有害事象一覧をTable 2-33に示す。

2324 試験では，治療期に 2 名，治療期終了後の追跡調査で 1 名に死亡以外の重篤な有害事象が報告された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

治療期に報告された重篤な有害事象は、アリスキレン 150 mg 群で「一過性脳虚血発作」及びアリスキレン 300 mg 群で「前立腺癌」が各 1 名であり、いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定された。なお、「一過性脳虚血発作」は最終評価時まで消失が確認されたが、「前立腺癌」は、最終評価時も継続中であつた。

治療期後の追跡調査では、日本人高齢者 1 名に「多形紅斑」（治療期アリスキレン 75 mg 群）が報告された。当該事象は、治験薬との因果関係を否定されなかったが、追跡調査で消失が確認された[2324 試験-14.3.3 項]。当該事象以外に、日本人高齢者で重篤な有害事象の報告はなかった。

Table 2-33 死亡以外の重篤な有害事象一覧：治療期（2324 試験）

投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
Ali 150 mg	SPP2324003	66/M/Ca	一過性脳虚血発作	21	9	高度	0	2,3,5	回復
Ali 300 mg	SPP2324004	80/M/Ca	前立腺癌	30	—	中等度	0	0	継続

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1b], [2324 試験-14.3.3 項]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

—: 最終観察日も継続中, M : male, Ca : Caucasian

2.1.3.2 外国試験：参考資料

本項では、参考資料とした外国試験の治療期（2302, 2306 試験で休薬期に実薬が投与された被験者の休薬期データを含む）に報告された重篤な有害事象を示す。なお、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を試験別に Table 7-73 に示す。

(1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験の重篤な有害事象発現例数及び発現率を Table 7-74 に、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を試験別に Table 7-73 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、アリスキレン 75～600 mg 群のいずれもプラセボ群と同程度であつた [プラセボ群 0.9% (11/1284), アリスキレン 75 mg 群 0.6% (3/516), 150 mg 群 0.6% (8/1269), 300 mg 群 0.7% (9/1207), 600 mg 群 0.3% (1/296)]。

PT 別で、アリスキレン 75～600 mg 群のいずれかの群で 2 名以上に報告された事象は、「心筋梗塞」（2名, アリスキレン 300 mg 群）であつた。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験の重篤な有害事象発現例数及び発現率を Table 7-75 に、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を試験別に Table 7-73 に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

アリスキレン単独投与群の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と同程度であり、他の降圧薬の単独投与群と比べても違いはなかった [プラセボ群 0.9% (11/1284), アリスキレン単独投与群 1.0% (36/3765), ARB 群 1.3% (10/766), HCTZ 群 1.5% (10/678), CCB 群 0.8% (3/357), ACE 群 1.7% (7/414), BB 群 3.0% (7/231)]。また、アリスキレンと他の降圧薬との併用投与群とそれぞれの単独投与群を比べても、重篤な有害事象の発現率に違いはなかった [アリスキレン/ARB 群 0.6% (4/624), アリスキレン/HCTZ 群 1.3% (21/1654), アリスキレン/CCB 群 1.1% (2/187), アリスキレン/ACE 群 1.4% (4/277), アリスキレン/BB 群 0.9% (2/231)]。

PT 別で、アリスキレンが投与されたいずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は、「一過性脳虚血発作」(アリスキレン単独投与群 4 名), 「心筋梗塞」(アリスキレン単独投与群 2 名, アリスキレン/HCTZ 群 2 名), 「妊娠」(アリスキレン単独投与群 1 名, アリスキレン/HCTZ 群 2 名), 「失神」(アリスキレン/HCTZ 群 2 名), 「回転性めまい」, 「血圧上昇」, 「うつ病」, 及び「鼻出血」(以上, アリスキレン単独投与群, 各 2 名)であった。

(2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ)

外国長期比較対照試験の重篤な有害事象発現例数及び発現率を [Table 7-76](#) に、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を試験別に [Table 7-73](#) に示す。

全アリスキレン群の重篤な有害事象の発現率は 1.9% (19/981) であった。また、アリスキレン単独投与群の重篤な有害事象の発現率は、HCTZ 群及び ACE 群と同程度であった [アリスキレン単独投与群 1.4% (14/981), HCTZ 群 1.3% (7/543), ACE 群 1.2% (5/422)]。

PT 別で、全アリスキレン群で 2 名以上に報告された事象は、「臍ヘルニア」(2 名)であった。

外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)

外国長期非盲検試験の重篤な有害事象発現例数及び発現率を [Table 7-77](#) に、重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を試験別に [Table 7-73](#) に示す。

全アリスキレン群の重篤な有害事象の発現率は 4.9% (95/1955) であった。

PT 別で、全アリスキレン群で 2 名以上に報告された事象は、「脳血管発作」(6 名), 「急性心筋梗塞」(4 名), 「高血圧」及び「高血圧性クレーゼ」(以上, 各 3 名), 「心筋梗塞」, 「非心臓性胸痛」, 「慢性胆嚢炎」, 「胆石症」, 「虫垂炎」, 「肺炎」, 「憩室炎」, 「交通事故」, 「半月板障害」, 「不安」, 「慢性閉塞性肺疾患」(以上, 各 2 名)であった。これらの事象について、被験者ごとに発現時期を検討した結果、「高血圧」の発現時期がアリスキレン投与初期 (いずれも 40 日未満) であった以外、その他の事象の発現時期に特定の傾向はみられなかった ([Table 7-73](#))。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

(3) 20 年 月 日以降に完了した試験

20 年 月 日以降に完了した、2331 試験、C2201 試験、2313 試験で重篤な有害事象が報告された被験者の詳細を Table 7-73 に示す。

- **アリスキレンとバルサルタン及び HCTZ 併用投与の安全性の評価：2331 試験**

2331 試験の重篤な有害事象の発現率は、HCTZ 群で 0.7% (1/152) , アリスキレン/HCTZ 群で 0.6% (1/165) , バルサルタン/HCTZ 群で 3.2% (5/154) , アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群で 0.0% (0/168) であり、バルサルタン/HCTZ 群で最も高かった[2331 試験-Table 14.3.1-1.5b]。

- **2 型糖尿病を合併した高血圧患者：C2201 試験**

C2201 試験の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 9.4% (28/298) , アリスキレン群で 9.0% (27/301) であり、投与群間で同程度であった[C2201 試験-Table 14.3.1-1.8]。

- **高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者：2313 試験**

2313 試験の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 6.8% (10/146) , アリスキレン群で 7.1% (11/156) であり、投与群間で同程度であった[2313 試験-Table 14.3.1-1.4]。

2.1.3.3 その他の試験**(1) Speedel 社が実施した臨床試験**

Speedel 社が実施した臨床試験で報告された重篤な有害事象の詳細は、[2.7.6 個々の試験のまとめ]及び第 5 部に添付した試験報告書に示した。

Speedel 社が実施した臨床試験では、治療期に合計 8 名に重篤な有害事象が報告され、うち 7 名が治療期のいずれかの時点でアリスキレンを服薬した。報告された重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を Possible 又は Probable と判断された事象は、0013 試験で報告された「心不全増悪」（発現時治療法、アリスキレン 150 mg, 以下同様）と 0028 試験で報告された「虚脱及び低血圧 NOS」（アリスキレン 300 mg）であり、いずれの被験者も追跡調査で回復又は軽快が確認された。

(2) 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

臨床薬理試験及び生物薬剤学試験では、試験期に重篤な有害事象（妊娠を除く）を発現した被験者はみられなかった。試験期以外では、2202 試験の治療期終了後、日本人の被験者 1 名に「円形脱毛症」が重篤な有害事象として報告された。当該事象は、治験薬との因果関係を否定された。

2.1.4 その他の重要な有害事象**2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象**

本項では、治療期における治験薬投与中止に至った有害事象及び発現率を検討した。

なお、被験者の内訳（1.2.1項）では、治験責任医師等が判定した主たる治験中止理由を集計したため、1.2.1項と本項で、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率が異なる場合がある。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

(1) 国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験で、治療期に報告された治験薬投与中止に至った有害事象一覧をTable 2-34に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群でそれぞれ 3.5% (4/115) , 0.9% (1/115) , 2.7% (3/112) , 及び 1.8% (2/113) であり、プラセボ群で最も高く、アリスキレンの用量との間に特定の関連はみられなかった[1201 試験-PT-Table 10.2-3]。血圧上昇に関連した有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）によって治験薬投与を中止した被験者が多かったが、その発現率とアリスキレンの用量に特定の関連はみられなかった。

Table 2-34 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（1201 試験）

投与群	被験者 番号*	年齢/性別/ 人種	治験薬投 与期間(日)	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
プラセボ	SPP1201008	51/M/As	14	関節痛	15	—	中等度	0	2
	SPP1201009	44/M/As	14	血圧上昇	15	—	中等度	1	2,3
	SPP1201003	69/F/As	24	脳梗塞	21	—	高度	1	2,3,5
	SPP1201010	74/M/As	9	回転性めまい	6	4	中等度	1	2
				血圧上昇	9	1	中等度	1	2,3
Ali 75 mg	SPP1201004	58/F/As	54	急性心筋梗塞	54	13	高度	1	2,3,4,5
Ali 150 mg	SPP1201001	44/M/As	41	薬物毒性	42	—	高度	0	2
	SPP1201011	49/F/As	47	血圧上昇	47	—	中等度	0	2,3
	SPP1201012	52/M/As	16	高血圧	16	—	中等度	1	2
Ali 300 mg	SPP1201013	54/M/As	57	高血圧	58	—	中等度	1	2,3
	SPP1201014	57/F/As	22	薬疹	15	—	中等度	1	2,3

Source：[5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a], 1201 試験-Appendix 7.1 Listing 1-8

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし，1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし，1=治験薬の減量又は休薬，2=治験薬の投与中止，3=薬物治療あり，4=薬物以外の治療あり，5=入院若しくは入院の延長

—：最終観察日も継続中，M：male，F：female，As：Asian

検証試験：1301 試験

1301 試験で、治療期に報告された治験薬投与中止に至った有害事象一覧をTable 2-35に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群、アリスキレン 150 mg 群、及びロサルタン 50 mg 群でそれぞれ 4.5% (7/156) , 1.7% (5/302) , 及び 2.3% (7/303) であり、プラセボ群で最も高かった[1301 試験-Table 14.3.1-1.7]。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された投与中止に至った有害事象は、「血圧上昇」[プラセボ群 1.9% (3/156) , アリスキレン 150 mg 群 0.3% (1/302) , ロサルタン 50 mg 群 0.7% (2/303)] であった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-35 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（1301 試験）

投与群	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	治験薬 投与期間 (日)	事象名 (PT)	発現 時期 ^{a)} (日)	持続 期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
プラセボ	SPP1301001	57/M/As	23	心筋梗塞	23	—	高度	0	2,4,5
	SPP1301003	61/M/As	9	血圧上昇	8	—	中等度	1	2,3
	SPP1301004	62/M/As	19	胃腸炎	19	—	中等度	1	2
	SPP1301005	55/F/As	14	収縮期血圧上昇	15	—	中等度	1	2
	SPP1301006	45/F/As	49	血圧上昇	48	—	中等度	0	2
	SPP1301007	63/M/As	27	血圧上昇	22	—	中等度	1	2,3
	SPP1301008	54/F/As	23	頭痛	17	—	中等度	0	2,3
	SPP1301009	55/M/As	7	頭部不快感	5	—	中等度	1	2
Ali 150 mg	SPP1301010	30/M/As	20	頭痛	18	13	中等度	1	2
	SPP1301011	44/M/As	28	血圧上昇	29	—	中等度	1	2,3
	SPP1301012	66/M/As	34	関節痛	11	—	中等度	0	2
	SPP1301013	58/M/As	23	浮動性めまい	23	2	中等度	1	2
				嘔吐	23	2	中等度	1	2
	SPP1301002	57/M/As	26	脳幹梗塞	25	—	高度	0	2,3,5
ロサルタン 50 mg	SPP1301014	74/F/As	30	血圧上昇	30	—	中等度	1	2,3
	SPP1301015	62/F/As	27	発作性頻脈	27	—	中等度	1	2,3
	SPP1301016	73/M/As	5	肝機能異常	1	7	中等度	0	2
	SPP1301017	65/M/As	8	胃炎	2	11	中等度	1	2
	SPP1301018	49/F/As	45	血圧上昇	45	2	中等度	0	2,3
	SPP1301019	55/F/As	44	筋痙攣	13	—	中等度	1	2
				血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	29	25	中等度	1	2

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a], 1301 試験-Listing 16.2.5-1.3

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, As : Asian

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験で、治療期に報告された治験薬投与中止に至った有害事象一覧をTable 2-36に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、全アリスキレン群で 7.0% (24/344) , 有害事象発現時の治療法別では、アリスキレン単独投与群で 3.8% (13/344) , アリスキレン/DIU 群 6.3% (5/79) , アリスキレン/CCB 群で 5.4% (5/92) , アリスキレン/DIU/CCB 群で 2.4% (1/41) であった[5.3.5.3-2-PT-Table 4.61-1]。中止に至った有害事象のうち 2 名以上で報告されたものは、「血圧上昇」 (3 名) , 「心房細動」 (2 名) , 及び「直腸癌」 (2 名) であった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-36 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（1202 試験）

有害事象発現時 Ali 用量	併用薬	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	治験薬 投与期 間 (日)	事象名 (PT)	発現 時期 ^{a)} (日)	持続 期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
75 mg	なし	SPP1202013	61/F/As	77	高血圧	78	—	中等度	0	2,3
75 mg	なし	SPP1202014	53/M/As	56	下痢	15	—	中等度	1	2,3
300 mg	なし				血圧上昇	57	—	中等度	0	2
75 mg	なし	SPP1202015	65/M/As	53	痔核	40	—	中等度	0	2,3
75 mg	なし	SPP1202001	61/F/As	96	血圧上昇	95	31	高度	0	2,3,5
75 mg	なし	SPP1202010	69/F/As	63	メニエール病	57	—	高度	0	2,3
75 mg	なし	SPP1202016	64/M/As	310	心房細動	311	—	中等度	1	2,3
75 mg	なし	SPP1202017	68/M/As	280	低血圧	281	—	中等度	1	2
75 mg	なし	SPP1202002	59/F/As	246	脳幹梗塞	247	—	高度	1	2,3,5
75 mg	/DIU	SPP1202018	39/M/As	99	血圧上昇	86	—	中等度	0	2,3
150 mg	なし	SPP1202003	53/F/As	75	帯状疱疹	71	—	中等度	0	2,3,5
不明	不明	SPP1202005	54/M/As	357	悪性新生物 ^{e)}	—	—	高度	1	2
300 mg	なし				直腸癌	344	—	高度	0	2
300 mg	なし	SPP1202012	57/M/As	35	発疹	31	—	高度	1	2,3
300 mg	なし	SPP1202019	61/M/As	260	心房細動	254	—	中等度	0	2,3
300 mg	なし	SPP1202020	32/F/As	95	胸部不快感	87	—	中等度	1	2
300 mg	/CCB	SPP1202021	46/M/As	71	心障害	71	—	中等度	1	2
300 mg	/CCB	SPP1202022	44/F/As	61	筋力低下	61	—	中等度	0	2,3
300 mg	/CCB	SPP1202023	64/M/As	243	蕁麻疹	241	8	中等度	1	2,3
300 mg	/CCB	SPP1202024	67/F/As	284	腎硬化症	274	—	中等度	1	2,3
300 mg	/CCB	SPP1202006	35/M/As	80	椎間板突出	73	—	高度	0	2,3,4,5
300 mg	/DIU	SPP1202025	63/F/As	140	卵巣嚢胞	108	—	中等度	0	2
300 mg	/DIU	SPP1202026	52/M/As	138	高尿酸血症	139	—	中等度	0	2,3
300 mg	/DIU	SPP1202027	54/F/As	196	心室性期外収縮	169	—	中等度	1	2
300 mg	/DIU	SPP1202008	59/M/As	74	直腸癌	68	—	高度	0	2
300 mg	/CCB/DIU	SPP1202009	54/M/As	247	急性心筋梗塞	248	—	高度	1	2,3,4,5

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a], 1202 試験-Listing 16.2.5-1.1

a) 治療期の初回投与日を Day 1 とし算出

b) 発現日 - 初回投与日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 当該事象は開始時にはみられなかったため、発現時治療法は不明。[5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a]では開始用量であるアリスレン 75 mg とし表示

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, As: Asian

1202 試験の有害事象のため治験薬投与を中止した被験者数とその割合を投与期間別に、Table 2-37に示す。

集計した投与期間の長さ（Week 0～8, Week 9～28, Week 29～52）の違いを考慮すると、全アリスレン群における有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、投与期間の延長に伴って増加することはなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 2-37 有害事象のため治験薬投与を中止した被験者数とその割合：治療期，投与期間別（1202 試験）

	全 Ali (N=344)			合計 n (%)
	投与期間			
	Week 0～8	Week 9～28	Week 29～52	
	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象のため治験薬投与を中止した被験者	4 (1.2)	12 (3.5)	8 (2.3)	24 (7.0)

Source : [1202 試験-Table 14.3.1-1.5], [1202 試験-Table 14.3.1-3.5], [1202 試験-Table 14.3.1-4.5], [1202 試験-Table 14.3.1-5.5]

3) 特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害を伴う高血圧患者：1303 試験

1303 試験で，治療期に報告された治験薬投与中止に至った有害事象一覧をTable 2-38に示す。

治療期に有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は，7.5%（3/40）であった[1303 試験-Table 14.3.1-1.6]。

Table 2-38 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（1303 試験）

Ali 用量	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	治験薬投与 期間 (日)	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
75 mg	SPP1303003	54/M/As	14	蛋白尿	1	—	中等度	0	2
150 mg	SPP1303004	58/M/As	23	血圧上昇	24	—	中等度	1	2
300 mg	SPP1303002	67/M/As	37	脳梗塞	33	—	高度	1	2,3

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a], 1303 試験-Listing 16.2.5-1.1

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし，1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし，1=治験薬の減量又は休薬，2=治験薬の投与中止，3=薬物治療あり，4=薬物以外の治療あり，5=入院若しくは入院の延長

—：最終観察日も継続中，M：male，As：Asian

重症高血圧患者：1304 試験

1304 試験では，治療期に有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の報告はなかった。

高齢者の本態性高血圧患者：2324 試験

2324 試験で，治療期に報告された治験薬投与中止に至った有害事象一覧をTable 2-39に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，及び 300 mg 群でそれぞれ 5.5%（5/91），2.4%（2/84），及び 1.1%（1/94），リシノプリル 10 mg 群で 5.8%（5/86）であり，アリスキレンの用量増加に伴う増加はみられなかった[2324 試験-Table 14.3.1-1.6]。また，治験薬投与中止に至った有害事象のうち，いずれかの投与群で 2 名以上に報告されたものはなかった。なお，日本人高齢者では，アリスキレン 75 mg 群の 1 名が「血圧上昇」，リシノプリル 10 mg 群の 1 名が「高血圧」のため治験薬投与を中止した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-39 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：治療期（2324 試験）

投与群	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	治験薬 投与期間 (日)	事象名 (PT)	発現 時期 ^{a)} (日)	持続 期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
Ali 75 mg	SPP2324005	74/F/Ca	22	そう痒症	16	—	中等度	1	2
	SPP2324006	77/F/Ca	14	高血圧性クレーゼ	14	—	高度	0	2,3
	SPP2324007	70/M/Ca	50	高血圧	51	—	中等度	1	2
	SPP2324008	70/M/As	21	血圧上昇	4	—	中等度	0	2
	SPP2324009	77/F/Ca	10	回転性めまい	10	3	軽度	1	2
Ali 150 mg	SPP2324010	65/F/Ca	10	高血圧性クレーゼ	9	1	中等度	0	2
	SPP2324003	66/M/Ca	20	一過性脳虚血発作	21	9	高度	0	2,3,5
Ali 300 mg	SPP2324011	76/F/Ca	11	高血圧	12	10	中等度	1	2,3
リシノプリル 10 mg	SPP2324012	74/F/Ca	17	咳嗽	17	1	中等度	1	2
				呼吸困難	17	1	中等度	1	2
	SPP2324013	73/F/Ca	9	便秘	2	11	軽度	1	2
				消化不良	2	11	軽度	1	2
	SPP2324014	81/F/As	14	高血圧	15	—	中等度	0	2
	SPP2324015	65/M/Ca	34	回転性めまい	16	—	中等度	1	2
	SPP2324016	75/M/Ca	17	湿疹	17	—	中等度	1	2
				熱感	17	5	中等度	1	2
				紅斑	17	5	中等度	1	2

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a], [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1b], 2324 試験-Section 16.2.5-1.1

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, Ca: Caucasian, As: Asian

(2) 外国試験：参考資料

本項では、参考資料とした外国試験の治療期（2302, 2306 試験で休薬期に実薬が投与された被験者の休薬期データを含む）に報告された投与中止に至った有害事象を示す。なお、治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を試験別に Table 7-78 に示す。

1) 短期比較対照試験**外国短期プラセボ対照試験**

外国短期プラセボ対照試験における、治験薬投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率を Table 7-79 に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を試験別に Table 7-78 に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群で最も高く、アリスキレンの用量増加に伴う増加はみられなかった [プラセボ群 2.9% (37/1284), アリスキレン 75 mg 群 1.6% (8/516), 150 mg 群 1.6% (20/1269), 300 mg 群 1.8% (22/1207), 600 mg 群 1.4% (4/296), 以下同順]。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

PT 別では、アリスキレン単独投与群で「頭痛」により治験薬投与を中止した被験者が最も多かった（0.3%）が、その割合はプラセボ群（0.9%）より低く、アリスキレンの用量増加に伴う増加もみられなかった（0.9%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.0%）。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験における、治験薬投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率を [Table 7-80](#) に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を試験別に [Table 7-78](#) に示す。

アリスキレン単独投与群の有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比べて低く、他の降圧薬の単独投与群と比べても違いはみられなかった [プラセボ群 2.9% (37/1284), アリスキレン単独投与群 2.1% (80/3765), ARB 群 2.6% (20/766), HCTZ 群 1.6% (11/678), CCB 群 2.2% (8/357), ACE 群 3.9% (16/414), BB 群 4.3% (10/231)]。また、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群でも、それぞれの単独投与群と違いはみられなかった [アリスキレン/ARB 群 1.4% (9/624), アリスキレン/HCTZ 群 2.5% (41/1654), アリスキレン/CCB 群 2.7% (5/187), アリスキレン/ACE 群 1.8% (5/277), アリスキレン/BB 群 6.1% (14/231)]。

PT 別では、アリスキレン単独投与群、全アリスキレン群ともに「頭痛」により治験薬投与を中止した被験者が最も多かったが、その割合はプラセボ群と比べて低かった（プラセボ群 0.9%, アリスキレン単独投与群 0.3%, 全アリスキレン群 0.3%）。

2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）

外国長期比較対照試験（2306, 2323 試験, 26 週併合データ）における、治験薬投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率を [Table 7-81](#) に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を試験別に [Table 7-78](#) に示す。

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、全アリスキレン群で 4.3% (42/981) であり、アリスキレン単独投与群では、HCTZ 群及び ACE 群と同程度であった [アリスキレン単独投与群 3.8% (37/981), HCTZ 群 2.6% (14/543), ACE 群 4.3% (18/422)]。

PT 別では、全アリスキレン群で「咳嗽」により治験薬投与を中止した被験者が 0.5% (5/981) と最も多かった。なお、アリスキレン単独投与群の「咳嗽」により治験薬投与を中止した被験者の割合は、ACE 群と比べて低かった（アリスキレン単独投与群 0.3%, ACE 群 1.9%）。

外国長期非盲検試験（最大 16 ヶ月）

外国長期非盲検試験における、治験薬投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率を [Table 7-82](#) に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を試験別に [Table 7-78](#) に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、全アリスキレン群で 5.8% (113/1955) であった。

PT 別では、全アリスキレン群で「頭痛」により治験薬投与を中止した被験者が 0.8% (15/1955) と最も多かった。なお、全アリスキレン群で 5 名以上の被験者で報告された事象は、「頭痛」(15 名)、「浮動性めまい」(13 名)、「回転性めまい」及び「脳血管発作」(5 名)であった。これらの事象について、被験者ごとに発現時期を検討した結果、「頭痛」及び「浮動性めまい」による治験薬投与中止はアリスキレン投与初期が多かったが、その他の事象の発現時期に特定の傾向はみられなかった (Table 7-78)。

(3) 20 年 月 日以降に完了した試験

20 年 月 日以降に完了した、2331 試験、C2201 試験、2313 試験における治験薬投与中止に至った有害事象一覧を試験別に Table 7-78 に示す。

• アリスキレンとバルサルタン及び HCTZ 併用投与の安全性の評価：2331 試験

2331 試験の有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、HCTZ 群で 2.6% (4/152) , アリスキレン/HCTZ 群で 3.0% (5/165) , バルサルタン/HCTZ 群で 3.2% (5/154) , アリスキレン/バルサルタン/HCTZ 群で 2.4% (4/168) であり、投与群間で同程度であった[2331 試験-Table 14.3.1-1.6]。

• 2 型糖尿病を合併した高血圧患者：C2201 試験

C2201 試験の有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群で 6.4% (19/298) , アリスキレン群で 5.6% (17/301) であり、投与群間で同程度であった[C2201 試験-Table 14.3.1-1.10]。

• 高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者：2313 試験

2313 試験の有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群で 4.1% (6/146) , アリスキレン群で 5.1% (8/156) であり、投与群間で同程度であった[2313 試験-Table 14.3.1-1.5]。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、アリスキレン投与に関連した安全性の問題やリスクを検討するため、有害事象、臨床検査の結果を包括的に評価した。評価の対象とした器官及び事象は、2.1.1項で SOC 別の有害事象を検討した結果に基づき、外国短期プラセボ対照試験のアリスキレン 600 mg 群で発現率の高かった「胃腸障害」、レニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system, RAS) に作用する薬剤で懸念される安全性の問題（腎機能障害、高カリウム血症、血管浮腫、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、咳嗽）、降圧薬投与時に懸念される低血圧とした。本項で検討した有害事象の一覧は Table 7-83 に示す。なお、本項では、国内試験、外国試験ともに併合解析データを中心に評価した。

2.1.5.1 胃腸障害

SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現率は、外国短期プラセボ対照試験の結果から、アリスキレン 75～300 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが、アリスキレン 600 mg 群で他の群と比べて高かった。これは、「下痢」の発現率が、アリスキレン 600 mg 群で高かったためと考えた。そこで、本項では、「下痢」に焦点をあててアリスキレンとの関連を検討した。

また、非臨床試験において高用量のアリスキレン投与により下部消化管の炎症及び増殖性変化がみられたことから[2.4-5.2.2 項]、その他の胃腸障害に関連する有害事象として消化管の過形成に関連した臨床所見がないかについても検討した。

(1) 下痢

本項では、国内外短期プラセボ対照試験を対象に、「下痢」の発現までの期間と発現期間、「下痢」の発現と非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、シクロオキシゲナーゼ 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 阻害薬又はアスピリンの併用との関係を検討した。なお、「下痢」は、MedDRA の高位語 (high level term, HLT) が「下痢 (感染症を除く)」である PT と定義した (Table 7-83)。

1) 国内試験

● 下痢の発現率、発現までの期間、発現期間

国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) で報告された「下痢」の発現率、発現までの期間及び発現期間を Table 2-40 に、「下痢」が報告された被験者の一覧を Table 2-41 に示す。

国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) では、アリスキレン 300 mg 群の「下痢」の発現率は、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、プラセボ群及び ARB (ロサルタン 50 mg) 群と比べて高かったが、アリスキレン 300 mg 群で発現した「下痢」の治験薬との因果関係は、1 名を除きすべての被験者で否定された。

治験薬投与開始から「下痢」発現までの期間の中央値 (範囲) は、アリスキレン単独投与群では 19.0 (3.0～49.0) 日であったが、被験者間でばらつきがあり、アリスキレンの用量との間に特

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

定の関連はみられなかった。また、「下痢」の発現期間の中央値（範囲）も、アリスキレン単独投与群では 13.0（3～56）日であったが、被験者間でばらつきがあり、アリスキレンの用量との間に特定の関連はみられなかった。

なお、被験者ごとでみると、アリスキレン投与で「下痢」が発現した被験者は 9 名であり、「下痢」の重症度はすべて軽度又は中等度であった。9 名中 4 名は「下痢」に対して薬物治療を必要としたが、いずれの被験者もアリスキレンの投与が継続可能であった。また、1 回の「下痢」の持続期間は、9 名中 6 名が 14 日以内と短期間であった。

国内長期非盲検試験（1202 試験）では、アリスキレンの用量増加、又は他の降圧薬との併用による「下痢」の発現率の増加はみられなかった [アリスキレン 75 mg 群 0.9% (3/344), 150 mg 群 0.8% (2/249), 300 mg 群 2.2% (4/184), アリスキレン/DIU 群 1.3% (1/79), アリスキレン/CCB 群 0.0% (0/92), アリスキレン/DIU/CCB 群 0.0% (0/41)] (Table 2-6)。また、全アリスキレン群の「下痢」の発現率を投与期間別に集計すると、アリスキレン投与初期 (Week 0～8) での発現率が高かった [Week 0～8 : 2.0% (7/344), Week 9～28 : 0.9% (3/344), Week 29～52 : 0.0% (0/344)] (Table 2-20)。

Table 2-40 下痢の発現率, 発現までの期間, 発現期間 : 治療期 (国内短期プラセボ対照試験)

	プラセボ N=271	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=414	Ali 300 mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303
下痢 - n (%)						
有害事象	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.0)	4 (3.5)	9 (1.4)	3 (1.0)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.9)	5 (0.8)	2 (0.7)
発現までの期間 (日)	20.5	35.0	14.5	14.5	19.0	38.0
median (min～max)	(17.0～24.0)		(4.0～24.0)	(3.0～49.0)	(3.0～49.0)	(29.0～43.0)
発現期間 (日)	7.5	3.0	34.0	8.5	13.0	15.0
median (min～max)	(5～10)		(6～56)	(3～22)	(3～56)	(1～19)

Source : Table 7-26, Table 7-44, [5.3.5.3-2-PT-Table 7.3-1], [5.3.5.3-2-PT-Table 7.3-3]

下痢発現までの期間 (日) : 発現までの期間 = 発現日 - 治験薬投与開始日 + 1

下痢の発現期間 (日)

- ・下痢の発現日と消失日が明らかな場合 : 持続期間 = 消失日 - 発現日 + 1
- ・治療期終了時又は中止時に継続中で最終評価日が明らかな場合, 最終評価時で打ち切り : 持続期間 = 最終評価時 - 発現日 + 1
- ・治療期終了時又は中止時に継続中で, 最終評価日が不明の場合 : 持続期間 = 105 日で打ち切り
- ・治療期中に複数回下痢がみられた場合には, 治療期間中の合計日数とした

ARB : ロサルタン 50 mg

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-41 下痢が報告された被験者の一覧：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

試験番号	有害事象発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
1201	プラセボ	SPP1201015	43/F/As	下痢	17	10	軽度	0	0
	Ali 75 mg	SPP1201016	32/M/As	下痢	35	3	中等度	0	3
	Ali 150 mg	SPP1201017	49/M/As	下痢	4	—	軽度	1	0
	Ali 300 mg	SPP1201018	59/F/As	下痢	3	14	中等度	1	3
				下痢	30	8	中等度	1	3
		SPP1201019	59/F/As	下痢	49	3	軽度	0	0
		SPP1201020	33/M/As	下痢	7	4	軽度	0	0
		SPP1201021	50/F/As	下痢	22	13	軽度	0	0
1301	プラセボ	SPP1301020	57/M/As	下痢	24	5	軽度	0	0
	Ali 150 mg	SPP1301021	52/M/As	下痢	10	1	軽度	1	0
				下痢	21	1	軽度	1	0
				下痢	34	1	軽度	1	0
				下痢	43	1	軽度	1	0
				下痢	50	1	軽度	1	0
				下痢	52	1	軽度	1	0
		SPP1301022	48/M/As	下痢	24	—	中等度	1	3
		SPP1301023	65/F/As	下痢	19	34	中等度	1	3
	ロサルタン 50 mg	SPP1301024	42/M/As	下痢	29	1	軽度	0	0
		SPP1301025	52/M/As	下痢	43	—	軽度	1	0
		SPP1301026	65/M/As	下痢	38	—	中等度	1	3

Source : 1201 試験- Appendix 7.1 Listing 1-14, 1301 試験-Listing 16.2.7-1.2

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, As : Asian

- NSAID, COX-2 阻害薬, 又はアスピリン併用との関係

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）で報告された「下痢」について、治療期中の NSAID, COX-2 阻害薬, 又はアスピリンの併用との関係を検討した結果を Table 2-42 に示す。

治療期中の NSAID, COX-2 阻害薬, 又はアスピリン併用の有無別に集計したため、「下痢」発現時にこれらの薬物を併用していたかは不明である。また、いずれの投与群も併用ありの被験者が少ないため厳密な比較は困難であるが、アリスキレン 75～300 mg 群のいずれも、これらの薬物の併用の有無別で「下痢」の発現率に違いはみられなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 2-42 NSAID, COX-2 阻害薬, アスピリン併用の有無別の下痢及び胃腸障害 (SOC) の発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

	NSAID などの併用の有無	評価例数	下痢 (PT) n (%)	胃腸障害 (SOC) n (%)
プラセボ	あり	N=60	1 (1.7)	3 (5.0)
	なし	N=211	1 (0.5)	9 (4.3)
Ali 75 mg	あり	N=35	0 (0.0)	5 (14.3)
	なし	N=80	1 (1.3)	3 (3.8)
Ali 150 mg	あり	N=85	0 (0.0)	9 (10.6)
	なし	N=329	4 (1.2)	9 (2.7)
Ali 300 mg	あり	N=29	1 (3.4)	3 (10.3)
	なし	N=84	3 (3.6)	9 (10.7)
Ali 単独	あり	N=149	1 (0.7)	17 (11.4)
	なし	N=493	8 (1.6)	21 (4.3)
ARB	あり	N=61	0 (0.0)	4 (6.6)
	なし	N=242	3 (1.2)	13 (5.4)
合計	あり	N=270	2 (0.7)	24 (8.9)
	なし	N=946	12 (1.3)	43 (4.5)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.3-5]

ARB：ロサルタン 50 mg 群

- 重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った被験者

すべての国内試験では、「下痢」に関連する重篤な有害事象，投与を中止した被験者の報告はなかった。

2) 外国試験

- 下痢の発現率，発現までの期間，発現期間

外国短期プラセボ対照試験で報告された「下痢」の発現率，発現までの期間と発現期間を [Table 2-43](#)に示す。

外国短期プラセボ対照試験での「下痢」の発現率は，アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて高かったが，アリスキレン 75～300 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。

治験薬投与開始から「下痢」発現までの期間の中央値は，プラセボ群，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群，600 mg 群でそれぞれ 13.5 日，18.5 日，7.0 日，16.0 日，12.5 日であり，アリスキレンの用量との間に特定の関連はみられなかった。

「下痢」の発現期間の中央値は，プラセボ群，アリスキレン 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群，600 mg 群でそれぞれ 4.0 日，4.0 日，3.0 日，5.5 日，23.5 日であり，アリスキレン 600 mg 群ではプラセボ群と比べて長かったが，アリスキレン 75～300 mg 群ではプラセボ群と同様であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

重症度が高度と判定された「下痢」の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群、600 mg 群でそれぞれ 0.1% (1/1284) , 0.0% (0/516) , 0.1% (1/1269) , 0.1% (1/1207) , 0.3% (1/296) であり、投与群間で同程度であった[5.3.5.3-2-PT-Table 4.24-1]。

Table 2-43 下痢の発現率，発現までの期間，発現期間：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

		プラセボ N=1284		Ali 75 mg N=516		Ali 150 mg N=1269		Ali 300 mg N=1207		Ali 600 mg N=296		Ali 単独 N=2894	
下痢 - n (%)	有害事象	12	(0.9)	12	(2.3)	13	(1.0)	19	(1.6)	28	(9.5)	72	(2.5)
	副作用	4	(0.3)	3	(0.6)	4	(0.3)	3	(0.2)	15	(5.1)	25	(0.9)
血性下痢 - n (%)	有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
	副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発現までの期間 (日) median (min~max)		13.5 (1.0~52.0)		18.5 (2.0~46.0)		7.0 (1.0~48.0)		16.0 (1.0~53.0)		12.5 (1.0~52.0)		14.0 (1.0~53.0)	
発現期間 (日) median (min~max)		4.0 (1~26)		4.0 (1~56)		3.0 (2~38)		5.5 (1~46)		23.5 (1~65)		8.0 (1~65)	
		Ali/ARB N=624		Ali/HCTZ N=1464		全 Ali N=4982		ARB N=766		HCTZ N=555		合計 N=7646	
下痢 - n (%)	有害事象	9	(1.4)	24	(1.6)	105	(2.1)	8	(1.0)	11	(2.0)	136	(1.8)
	副作用	2	(0.3)	1	(0.1)	28	(0.6)	1	(0.1)	2	(0.4)	35	(0.5)
血性下痢 - n (%)	有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発現までの期間 (日) median (min~max)		23.0 (2.0~50.0)		12.5 (1.0~60.0)		14.0 (1.0~60.0)		22.0 (6.0~51.0)		16.0 (2.0~44.0)		15.0 (1.0~60.0)	
発現期間 (日) median (min~max)		4.0 (2~35)		3.5 (1~28)		5.0 (1~65)		4.0 (1~38)		2.0 (1~38)		4.0 (1~65)	

Source : Table 7-29, Table 7-47, [5.3.5.3-2-PT-Table 7.3-2], [5.3.5.3-2-PT-Table 7.3-4]

下痢発現までの期間 (日) : 発現までの期間=発現日 - 試験薬投与開始日 + 1

下痢の発現期間 (日)

- ・下痢の発現日と消失日が明らかな場合：持続期間=消失日 - 発現日 + 1
- ・治療期終了時又は中止時に継続中で最終評価日が明らかな場合，最終評価時で打ち切り：持続期間=最終評価時 - 発現日 + 1
- ・治療期終了時又は中止時に継続中で，最終評価日が不明の場合：持続期間=105 日で打ち切り
- ・治療中に複数回下痢がみられた場合には，治療期間中の合計日数とした

● NSAID，COX-2 阻害薬，又はアスピリン併用との関係

外国短期プラセボ対照試験で報告された「下痢」について，NSAID，COX-2 阻害薬，又はアスピリンの併用との関係を検討した結果を Table 7-84 に示す。

治療期中の NSAID，COX-2 阻害薬，又はアスピリンの併用の有無別に集計したため，「下痢」発現時にこれらの薬物を併用していたかは不明である。また，いずれの投与群も併用ありの被験者が少ないため厳密な比較は困難であるが，アリスキレン 75 mg 群では，これらの薬物を治療期中に併用した被験者で，併用しなかった被験者と比べて「下痢」の発現率が 2%以上高かったが，アリスキレン 150~600 mg 群ではこの傾向はみられなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

- 重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った被験者

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、下痢に関連する重篤な有害事象をTable 2-44に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、重篤な有害事象として「血性下痢」及び「下痢」が各 1 名に報告されたが、いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定された。なお、「血性下痢」が報告された 2204 試験-SPP2204003*は、その後の検査で「結腸癌」であることが確認された。

Table 2-44 下痢に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象 発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2204	Ali 300 mg	SPP2204003	69/M/Ca	血性下痢 ^{f)}	46	—	中等度	0	4	不明
2307	Ali /ACE	SPP2307002	66/F/Ca	下痢	31	10	高度	0	3,5	回復

Source : Table 7-73, [2307 試験-PT-Supplement 2], [2204 試験-PT-Supplement 2]

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

f) その後の検査で結腸癌と判明

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, Ca: Caucasian

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、「下痢」発現のため治験薬投与を中止した被験者の一覧をTable 2-45に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、「下痢」の発現のため治験薬の投与を中止した被験者は 13 名であり、うち 8 名はアリスキレンの投与後に「下痢」が発現したため治験薬投与を中止した。なお、アリスキレンの用量増加、又は他の降圧薬の併用によって、「下痢」のため治験薬投与を中止した被験者の割合が増加することはなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 2-45 下痢発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象 発現時投与群 (治療期投与群)	被験者 番号*	年齢/性別/ 人種	SAE	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
2203	Ali 75 mg	SPP2203003	70/F/Ca	No	下痢	31	—	中等度	1	2
2203	プラセボ	SPP2203004	65/M/Ca	No	下痢	8	7	中等度	1	2
2204	なし ^{e)} (Ali/HCTZ)	SPP2204004	48/M/Ca	No	下痢	- 13	37	軽度	1	2
2308	Ali 600 mg	SPP2308001	56/M/As	No	下痢	1	4	高度	1	2
2308	プラセボ	SPP2308002	57/F/Ca	No	下痢	3	2	高度	1	2
2328	Ali 75 mg	SPP2328001	43/F/Bl	No	下痢	3	—	中等度	0	2
2304	Ali/BB	SPP2304002	47/F/Ca	No	下痢	62	—	中等度	1	2
2304	BB	SPP2304003	81/M/Ca	No	下痢	77	3	中等度	0	2,3
2304	なし ^{e)} (Ali/BB)	SPP2304004	50/M/Ca	No	下痢	- 20	—	中等度	1	2
2305	Ali/CCB	SPP2305001	40/M/As	No	下痢	6	34	中等度	1	1,2
2306	Ali 150 mg	SPP2306003	83/M/Ca	No	下痢	131	21	軽度	1	2
2302	Ali/HCTZ	SPP2302006	57/M/Ca	No	下痢	76	15	軽度	1	2
2302	Ali 150 mg	SPP2302007	57/F/Ot	No	下痢	5	8	中等度	1	2

Source: Table 7-78

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 治療期の治療開始前に発現

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, As: Asian, Ca: Caucasian, Bl: Black, Ot: Other

(2) その他の胃腸障害に関連する有害事象

本項では、併合解析対象としたすべての国内外試験で報告された重篤な有害事象を対象に、消化管の過形成に関連する事象とアリスキレンの関連を検討した。なお、消化管の過形成に関連する事象は、MedDRA の高位グループ用語 (high level group term, HLGT) が、「悪性および詳細不明の消化管新生物」、「消化管の良性新生物」、「消化管出血 NEC」、「消化管潰瘍および穿孔」に分類される PT、及び PT が「粘膜潰瘍」の事象と定義した (Table 7-83)。また、1301 試験では、臨床検査の一部として便潜血検査を実施した。便潜血検査は、大腸癌のスクリーニング方法として「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」[がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究班 2005]で推奨されており、医療現場でも広く用いられている。臨床薬理試験 2103 試験では、アリスキレンを投与したときの結腸粘膜組織に対する影響を検討するために大腸内視鏡検査を実施した。これらの結果も併せて検討した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

1) 国内試験

● 重篤な有害事象

すべての国内試験（国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む）で報告された、消化管の過形成に関連する重篤な有害事象を Table 2-46 に示す。

すべての国内試験では、長期非盲検試験 1202 試験で「直腸癌」が 2 名に報告された。いずれの被験者も、「直腸癌」の発現時期は、治験組入れ前であった可能性が高いと判断され、治験薬との因果関係を否定された。なお、1 名（1202 試験-SPP1202005*）は、「直腸癌」以外に「悪性新生物」（医師記載名：PROGRESSED MALIGNANT NEOPLASMA）も報告され、癌の進行と治験薬との因果関係は不明であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

Table 2-46 消化管の過形成に関連する重篤な有害事象：治療期（すべての国内試験）

試験番号	有害事象 発現時治療法	被験者 番号*	年齢/ 性別/ 人種	事象名 (PT)	発現 時期 ^{a)} (日)	持続 期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
1202	Ali 300 mg	SPP1202005	54/M/As	直腸癌	344	—	高度	0	2	継続
	不明			悪性新生物 ^{f)}	不明	—	高度	1	2	継続
	Ali 300 mg /DIU	SPP1202008	59/M/As	直腸癌	68	—	高度	0	2	回復

Source : Table 2-30

消化管の過形成の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

f) 当該事象は開始時にはみられなかったため、発現時治療法は不明。[5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a]では開始用量であるアリスキレン 75 mg として表示

—：最終観察日も継続中, M : male, As : Asian

● 便潜血検査

1301 試験では、臨床検査の一部として便潜血検査を実施し、観察期に便潜血検査陽性が認められ、消化管出血が否定できない被験者は治験から除外したため、ベースラインでは無作為化されたすべての被験者の便潜血検査は陰性であった。治療期の最終評価時に便潜血検査が陽性となった被験者の割合は、プラセボ群 3.2% (5/156) , アリスキレン 150 mg 群 3.0% (9/302) , ロサルタン 50 mg 群 2.0% (6/303) であり、投与群間で同程度であった[1301 試験-Table 14.3-2.11]。最終評価時に便潜血検査で陽性となったアリスキレン 150 mg 群の 9 名は、治療期中、これに関連する臨床症状や徴候はみられず、「潜血陽性」以外の有害事象は報告されなかった。なお、最終評価時に便潜血検査で陽性となった被験者 20 名中 19 名で大腸内視鏡検査による追跡調査が実施された。その結果、プラセボ群とロサルタン 50 mg 群では重篤な有害事象として「早期大腸癌」が各 1 名に報告されたが、アリスキレン 150 mg 群ではそのような報告はなかった。アリスキレン 150 mg 群の追跡調査の結果は、「ポリープ」が 7 件、「痔核」が 4 件、「腸憩室」が 3 件、「直

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

腸炎」が 1 件であり、「直腸炎」以外はすべてアリスキレンとの因果関係を否定された[1301 試験-12.5 項]。

2) 外国試験

• 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、消化管の過形成に関連する重篤な有害事象を Table 2-47 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、消化管の過形成に関連する重篤な有害事象が 8 名に報告され、うち 6 名はアリスキレンが投与された被験者であった。下部消化管での事象は、アリスキレンが投与された被験者では「直腸出血」が 2 名、「腸管ポリープ」及び「消化器癌」が各 1 名であった。これら 4 名のうち 1 名（2302 試験-SPP2302009*, 「消化器癌」, 342 日）を除いて、治験薬投与開始から事象発現までの期間は比較的短かった（いずれも 50 日未満）。なお、いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定され、対症療法によって回復したことが確認された。

Table 2-47 消化管の過形成に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2327	Ali 300 mg	SPP2327003	71/M/Ca	腸管ポリープ	43	2	中等度	0	4,5	回復
2328	Ali 150 mg	SPP2328002	58/M/Ca	直腸出血	41	8	高度	0	2,3,4,5	回復
2323	HCTZ	SPP2323002 ^{f)}	69/F/Ca	結腸新生物	83	—	高度	0	1,2,3,4,5	軽快
2323	プラセボ	SPP2323003	61/M/Ca	消化器癌	10	—	高度	0	2,4,5	不明
2302	Ali 150 mg	SPP2302008	67/M/Ca	胃潰瘍	350	—	軽度	0	3,5	不明
2302	Ali 150 mg	SPP2302009	62/F/Ca	消化器癌	342	—	高度	0	4,5	回復
2302	Ali 300 mg	SPP2302010	53/M/Ca	直腸出血	22	24	軽度	0	4	回復
2302	Ali 300 mg	SPP2302011	36/M/Ca	舌の悪性新生物, 病期不明	364	4	高度	0	1,3,4,5	回復

Source : Table 7-73, [2327 試験-14.3.3 項], [2328 試験-14.3.3 項], [2323 試験-14.3.3 項], [2302 試験-PT-Supplement 2]

消化管の過形成の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

f) 当該被験者は、開腹後、結腸新生物ではなく憩室炎と診断された

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, Ca: Caucasian

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

● 大腸内視鏡検査

臨床薬理試験[2103 試験]では、健康被験者 31 名を対象に、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与したときの結腸粘膜組織に対する影響を、プラセボを対照薬として評価した。その結果、アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 8 週間投与後、盲腸、上行結腸、下行結腸、直腸の粘膜組織を生検した結果、組織病理学的な変化は認められなかった。なお、アリスキレン群の 3 名の被験者に、「下痢」が合計 6 件（医師記載名では、軟便が 4 件、下痢が 2 件）報告されたが、いずれの被験者も特に処置を要することなく、治験を完了した。また、いずれの被験者も、治験薬投与後の大腸内視鏡検査の結果は正常であり、「下痢」と組織病理学的変化との関連はみられなかった。

2.1.5.2 RAS に作用する薬剤で懸念される安全性の問題

(1) 腎機能障害

RAS に作用する薬剤では、全身血圧の低下及び輸出細動脈の拡張によって糸球体内圧が低下し、一時的に腎機能に関連する臨床検査値の異常変動がみられることが報告されている[Mazzolai, et al 1999], [Bakris, et al 2000]。アリスキレンも、RAS に作用する薬剤と同様の作用機序により腎機能に影響する可能性を否定できない。そこで、本項では、併合解析対象としたすべての国内外試験で報告された腎機能障害に関連する有害事象に焦点をあて、その内容及び発現率とアリスキレン投与との関連を検討した。腎機能障害に関連する有害事象は Table 7-83 に定義した。

また、腎機能障害に関連する臨床検査項目として、BUN（> 40 mg/dL）、血清クレアチニン（> 2 mg/dL）の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者の割合や、腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験における腎機能に関連する検査項目の結果も併せて評価した。

1) 国内試験

● 有害事象

すべての国内試験（国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む）で報告された、腎機能障害に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-85 に示す。

すべての国内試験でアリスキレンが投与された被験者では、腎機能障害に関連する有害事象として、「血中クレアチニン増加」[1.4% (12/836)、全アリスキレン投与被験者に対する割合、以下同様]、「血中クレアチニン異常」及び「腎機能障害」[以上、各 0.1% (1/836)] が報告された。

併合グループ別では、国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）で「血中クレアチニン増加」が報告されたが、その発現率は投与群間で同程度であった[プラセボ群 0.0% (0/271)、アリスキレン 75 mg 群 0.9% (1/115)、150 mg 群 1.0% (4/414)、300 mg 群 1.8% (2/113)、ARB（ロサルタン 50 mg）群 0.7% (2/303)]。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

国内長期非盲検試験（1202 試験）では、全アリスキレン群で「血中クレアチニン増加」が 0.9%（3/344）、「血中クレアチニン異常」が 0.3%（1/344）報告されたが、国内短期プラセボ対照試験の発現率と同程度であり、投与期間の延長に伴う発現率の増加はみられなかった。

重症高血圧患者を対象とした 1304 試験では、「腎機能障害」が 1 名に報告された。当該被験者は治験薬投与開始前から「腎機能障害」を合併しており、治療期終了時に有害事象（医師記載名：DETERIORATION OF RENAL DYSFUNCTION）として報告された。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験、高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験の日本人高齢者では、腎機能障害に関連する有害事象の報告はなかった。

- **重篤な有害事象**

すべての国内試験で、腎機能障害に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。

- **臨床検査**

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）、高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験、重症高血圧患者を対象とした 1304 試験では、治療期に BUN（> 40 mg/dL）、血清クレアチニン（> 2 mg/dL）の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はいなかった。

国内長期非盲検試験（1202 試験）では、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者が 1 名（発現時治療法、アリスキレン/DIU）報告されたが、当該被験者の検査値はアリスキレン投与継続中に正常範囲内に回復した。当該被験者では BUN 及び血清クレアチニンの上昇を有害事象と判断されなかった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験では、腎機能に関する臨床検査項目（血清クレアチニン、BUN、C_{cr}、尿蛋白/尿中クレアチニン比）の平均値は、いずれも治療期を通じてほぼ一定に推移した。なお、BUN（> 50%増加）の注目すべき変動の基準に該当した被験者が 10.0%（4/40）、尿蛋白/尿中クレアチニン比がベースラインから約 2 倍増加した被験者が 5.0%（2/40）報告されたが、いずれの被験者もその変動を有害事象と判断されなかった。また、これらの被験者における臨床検査値の推移及び血圧の推移を検討した結果（Table 7-107）、いずれの被験者も腎機能に関連する臨床検査項目のうち、1 項目でしか大きな変動はみられず、いずれも腎機能の悪化につながるものではなかった。

2) 外国試験

- **有害事象**

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された腎機能障害に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-85 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験でアリスキレンが投与された被験者では、腎機能障害に関連する有害事象として、「血中尿素増加」[0.1%（7/9348）、全アリスキレン投与被験者に対する割合、以下同様]、「血中クレアチニン増加」[0.1%未満（4/9348）]、「腎機能障害」

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

[0.1%未満 (3/9348)] , 「急性腎前性腎不全」 [0.1%未満 (2/9348)] , 「乏尿」 , 「急性腎不全」 , 「高窒素血症」 , 「腎不全」 [以上, 0.1%未満 (1/9348)] が報告された。

併合グループ別に検討した結果、腎機能障害に関連する有害事象は、アリスキレンが投与された群で高頻度に発現することはなく、アリスキレンの用量増加、他の降圧薬との併用や投与期間の延長に伴う発現率の増加もみられなかった (Table 7-85)。

また、外国人の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験[2209 試験]でも、腎機能障害に関連する有害事象はみられなかった。

● 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、腎機能障害に関連する重篤な有害事象を Table 2-48 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、腎機能障害に関連する重篤な有害事象が 3 名に報告された。アリスキレンが投与された被験者では、1 名に「急性腎不全」が報告されたが、治験薬との因果関係を否定されており、また、治験薬投与中止後に回復が確認された。

Table 2-48 腎機能障害に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象 発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2327	Ali 150 mg	SPP2327004	38/M/BI	急性腎不全	21	—	中等度	0	2	回復
2307	ACE	SPP2307003	66/F/Ca	腎不全	19	13	高度	1	2,3,4,5	回復
2309	ARB/HCTZ	SPP2309002	52/M/Ca	急性腎不全	59	9	軽度	0	2,3,5	回復

Source : Table 7-73, [2327 試験-14.3.3 項], [2307 試験-PT-Supplement 2], [2309 試験-14.3.3 項]

腎機能障害に関連する有害事象の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日－発現日＋1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

—: 最終観察日も継続中, M: male, F: female, Ca: Caucasian, BI: Black

● 臨床検査

併合解析対象としたすべての外国試験の臨床検査の結果から、治療期に BUN (> 40 mg/dL) , 血清クレアチニン (> 2 mg/dL) の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者の割合は、いずれの併合グループでも、アリスキレンが投与された投与群では低く、アリスキレンの用量増加、他の降圧薬との併用や投与期間の延長に伴う割合増加もみられなかった (3.2項)。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 高カリウム血症

RAS に作用する ACE 阻害薬や ARB は、アルドステロンの分泌を抑制することにより血清 K を上昇させることが報告されている[Perazella 2000]。アリスキレンでも血漿アルドステロンの分泌をわずかに低下させる結果が得られているため、ACE 阻害薬や ARB と同様に血清 K を上昇させる可能性を否定できない。また、腎機能障害患者や糖尿病患者も、血清 K が上昇しやすい素因を有している[Mazzolai, et al 1999]。そこで、本項では、併合解析対象としたすべての国内外試験で報告された MedDRA の PT である「高カリウム血症」に焦点をあて、その発現率とアリスキレンの関連を検討した。

また、臨床検査項目のうち、血清 K ($> 5.5 \text{ mEq/L}$, $\geq 6.0 \text{ mEq/L}$) の臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者も併せて評価した。

1) 国内試験

- 有害事象

すべての国内試験（国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む）で報告された、「高カリウム血症」の発現例数及び発現率を Table 7-86 に示す。

すべての国内試験で、アリスキレンが投与された被験者における「高カリウム血症」の発現率は 0.5% (4/836)（全アリスキレン投与被験者に対する割合）であった。

併合グループ別では、国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）のアリスキレン単独投与群における「高カリウム血症」発現率はプラセボ群と同程度であり、アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加もみられなかった [プラセボ群 0.4% (1/271), アリスキレン 75 mg 群 0.9% (1/115), 150 mg 群 0.5% (2/414), 300 mg 群 0.9% (1/113), アリスキレン単独投与群 0.6% (4/642), ARB (ロサルタン 50 mg) 群 0.0% (0/303)]。

また、国内長期非盲検試験 1202 試験、重症高血圧患者を対象とした 1304 試験、腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験、高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験の日本人高齢者では、「高カリウム血症」の報告はなかった。

- 重篤な有害事象

すべての国内試験で、重篤な有害事象として「高カリウム血症」の報告はなかった。

- 臨床検査

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）では、治療期のいずれかの時点で、血清 K が「 $> 5.5 \text{ mEq/L}$ 」に該当した被験者の割合は、アリスキレン単独投与群とプラセボ群と同程度であり、アリスキレンの用量増加に伴う増加もみられなかった [プラセボ群 0.7% (2/268), アリスキレン 75 mg 群 0.0% (0/115), 150 mg 群 0.5% (2/414), 300 mg 群 0.9% (1/113), アリスキレン単独投与群 0.5% (3/642), ARB (ロサルタン 50 mg) 群 0.0% (0/302)]。なお、プラセ

ボ群, アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群の各 1 名は血清 K が「 ≥ 6.0 mEq/L」に該当し [5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-1], このうち, プラセボ群及びアリスキレン 300 mg 群の被験者では「血中カリウム増加」が, アリスキレン 150 mg 群の被験者では「高カリウム血症」が有害事象として報告された。なお, プラセボ群の 1 名を除くすべての被験者で血清 K が正常範囲内に回復したことが確認され, また, 治験期間中に心電図の臨床的に問題となる異常も報告されなかった。

国内長期非盲検試験 (1202 試験) では, 血清 K が「 > 5.5 mEq/L」に該当した被験者の割合は 0.3% (1/344) (Table 3-9) であり, アリスキレン長期投与に伴って血清 K の臨床的に注目すべき測定値に該当する被験者の割合が増加することはなかった。なお, 当該被験者は, 重症度が高度の有害事象として「血中カリウム増加」が報告されたが, 特に処置を要することなく短期間 (5 日) のうちに回復した。また, 治験期間中に心電図の臨床的に問題となる異常も報告されなかった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験では, 血清 K が「 > 5.5 mEq/L」に該当した被験者が 15.0% (6/40), 「 ≥ 6.0 mEq/L」に該当した被験者が 7.5% (3/40) 報告されたが, いずれの被験者も有害事象と判断されなかった。なお, 血清 K が「 > 5.5 mEq/L」に該当した 6 名中 3 名の被験者は, ベースライン時から血清 K は基準外高値であったが, うち 1 名は治験継続中に正常範囲内に回復した。その他 3 名は, ベースライン時の血清 K は正常範囲内で, 治療期に「 > 5.5 mEq/L」に該当したが, いずれの被験者も治験継続中に正常範囲内に回復した (Table 7-108)。また, いずれの被験者も治験期間中に心電図の臨床的に問題となる異常は報告なかった。

2) 外国試験

• 有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された「高カリウム血症」の発現例数及び発現率を Table 7-86 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験でアリスキレンが投与された被験者における「高カリウム血症」の発現率は, 0.1%未満 (2/9348) (全アリスキレン投与被験者に対する割合) であった。

• 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験では, 重篤な有害事象として「高カリウム血症」の報告はなかった。

• 臨床検査

併合解析対象としたすべての外国試験における血清 K の臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 2-49 に示す。

治療期に血清 K が「 > 5.5 mEq/L」となった被験者の割合は, 外国短期プラセボ対照試験のアリスキレン単独投与群 [1.2% (31/2652)] とプラセボ群 [1.4% (17/1187)] で同程度であり, また, アリスキレンの用量増加や投与期間の延長に伴う発現率の増加もみられなかった。一方,

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

外国短期比較対照試験では、アリスキレン/ACE 群及びアリスキレン/ARB 群の血清 K が「> 5.5 mEq/L」となった被験者の割合は、それぞれの単独投与群の両方と比べて 2%以上高かった [アリスキレン単独投与群 1.4% (49/3504) , ACE 群 1.7% (7/407) , ARB 群 1.0% (7/732) , アリスキレン/ACE 群 5.5% (15/273) , アリスキレン/ARB 群 3.4% (20/588) , 以下同順] が, 「≥ 6.0 mEq/L」に該当した被験者はまれであった (0.5%, 0.7%, 0.7%, 1.5%, 0.3%)。

Table 2-49 血清 K の臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数と割合：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

	外国短期プラセボ対照試験			外国短期比較対照試験			外国長期比較対照試験 (26 週)			外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)		
	評価 例数	> 5.5 (mEq/L) n (%)	≥ 6.0 (mEq/L) n (%)	評価 例数	> 5.5 (mEq/L) n (%)	≥ 6.0 (mEq/L) n (%)	評価 例数	> 5.5 (mEq/L) n (%)	≥ 6.0 (mEq/L) n (%)	評価 例数	> 5.5 (mEq/L) n (%)	≥ 6.0 (mEq/L) n (%)
プラセボ	1187	17 (1.4)	6 (0.5)	1187	17 (1.4)	6 (0.5)	203	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—
Ali 75 mg	464	4 (0.9)	1 (0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ali 150 mg	753	8 (1.1)	2 (0.3)	—	—	—	436	4 (0.9)	1 (0.2)	—	—	—
Ali 300 mg	1153	19 (1.6)	6 (0.5)	—	—	—	813	16 (2.0)	8 (1.0)	—	—	—
Ali 600 mg	282	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ali 単独	2652	31 (1.2)	9 (0.3)	3504	49 (1.4)	16 (0.5)	959	20 (2.1)	9 (0.9)	890	18 (2.0)	3 (0.3)
Ali/ARB	588	20 (3.4)	2 (0.3)	588	20 (3.4)	2 (0.3)	—	—	—	—	—	—
Ali/HCTZ	1171	6 (0.5)	1 (0.1)	1291	11 (0.9)	3 (0.2)	190	2 (1.1)	1 (0.5)	757	16 (2.1)	3 (0.4)
Ali/CCB	—	—	—	185	0 (0.0)	0 (0.0)	210	6 (2.9)	3 (1.4)	—	—	—
Ali/ACE	—	—	—	273	15 (5.5)	4 (1.5)	—	—	—	—	—	—
Ali/BB	—	—	—	222	8 (3.6)	3 (1.4)	—	—	—	—	—	—
全 Ali	4411	57 (1.3)	12 (0.3)	6063	103 (1.7)	28 (0.5)	960	28 (2.9)	13 (1.4)	1646	34 (2.1)	6 (0.4)
ARB	732	7 (1.0)	5 (0.7)	732	7 (1.0)	5 (0.7)	—	—	—	—	—	—
HCTZ	445	4 (0.9)	1 (0.2)	565	7 (1.2)	2 (0.4)	528	10 (1.9)	4 (0.8)	1	0 (0.0)	0 (0.0)
CCB	—	—	—	349	1 (0.3)	0 (0.0)	—	—	—	—	—	—
ACE	—	—	—	407	7 (1.7)	3 (0.7)	417	3 (0.7)	1 (0.2)	—	—	—
BB	—	—	—	223	7 (3.1)	5 (2.2)	—	—	—	—	—	—
ARB/HCTZ	54	0 (0.0)	0 (0.0)	174	3 (1.7)	0 (0.0)	—	—	—	—	—	—
CCB/HCTZ	—	—	—	126	1 (0.8)	1 (0.8)	223	3 (1.3)	2 (0.9)	—	—	—
ACE/HCTZ	—	—	—	—	—	—	208	1 (0.5)	0 (0.0)	—	—	—

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-1], [5.3.5.3-2-PT-Table 5.54-1], [5.3.5.3-2-PT-Table 5.55-1], [5.3.5.3-3-PT-Table 5.12-1]

—：該当なし

外国短期プラセボ対照試験，外国短期比較対照試験：割り付けられた投与群別に集計

外国長期比較対照試験：注目すべき測定値発現時のアリスキレン用量別，治療法別に集計

外国長期非盲検試験：治療期の最終投与時の治療法別に集計

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

外国短期比較対照試験の併合解析対象とした試験のうち、アリスキレンと ACE 阻害薬併用投与時の安全性を検討した試験は、糖尿病を合併した高血圧患者を対象とした 2307 試験のみであった。2307 試験で血清 K が「> 5.5 mmol/L (> 5.5 mEq/L)」となった被験者の割合は、アリスキレン/ラミプリル群でそれぞれの単独投与群と比べて高かった [アリスキレン群 2.2% (6/277) , ラミプリル群 2.6% (7/273) , アリスキレン/ラミプリル群 5.5% (15/273)] [2307 試験-PT-Table 10.3-6]。その他、特別な患者集団として評価した 2 型糖尿病を合併した高血圧患者を対象とした C2201 試験で、ロサルタン 100 mg (他の降圧薬併用も含む) にアリスキレン (150 mg, 300 mg) を追加投与した時の安全性についてプラセボを対照に検討した結果、血清 K が「> 5.5 mmol/L (> 5.5 mEq/L)」であった被験者の割合は、アリスキレン群でプラセボ群と比べて高かった [プラセボ群 10.8% (32/297) , アリスキレン群 13.7% (41/299)] [C2201 試験-Table 14.3-2.5]。

(3) 血管浮腫

ACE 阻害薬投与時に問題となる有害事象として、発現頻度は低いが重篤な「血管浮腫」があり、その発現には、主に ACE 阻害薬によるキニナーゼ II 阻害の影響が示唆されている [Vleeming, et al 1998]。アリスキレンや ARB には、キニナーゼ II 阻害作用がないため、キニン系に関連する有害事象がないことが期待されている。しかし、ACE 阻害薬投与時に「血管浮腫」を発現した被験者に対し、ARB を投与した時に再度「血管浮腫」が報告されていることから [Dykewicz 2004]、アリスキレンに起因する「血管浮腫」の可能性を否定できない。そこで、本項では、「血管浮腫」に関連する有害事象を、「血管浮腫」及び ACE 阻害薬投与時に特に顕著にみられる部位である顔面や咽頭の浮腫に関連する事象と定義し (Table 7-83) , 併合解析対象としたすべての国内外試験を対象に、その内容及び発現率とアリスキレンとの関連を検討した。

1) 国内試験

すべての国内試験 (国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む) で、アリスキレンが投与された被験者では、「血管浮腫」に関連する有害事象の報告はなかった。

2) 外国試験

• 有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、血管浮腫に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-87 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験で、アリスキレンが投与された被験者では、血管浮腫に関連する有害事象として、「眼瞼浮腫」及び「顔面腫脹」 [以上, 0.1%未満 (4/9348) , 全アリスキレン投与被験者に対する割合, 以下同様] , 「顔面浮腫」及び「血管浮腫」 [0.1%未満 (2/9348)] , 「結膜浮腫」, 「眼窩浮腫」, 「口唇浮腫」, 「閉塞性気道障害」 [以上, 0.1%未満 (1/9348)] が報告された。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

併合グループ別に検討した結果、血管浮腫に関連する有害事象はアリスキレンが投与された群で高頻度に発現することではなく、アリスキレンの用量増加、他の降圧薬との併用や投与期間の延長に伴う発現率の増加もみられなかった（Table 7-87）。

- 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された血管浮腫に関連する重篤な有害事象を Table 2-50 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、重篤な有害事象として「血管浮腫」が 3 名に報告され、うち 2 名はアリスキレンが投与された被験者であった。いずれの被験者も、治験薬との因果関係を否定されなかったが、治験薬投与中止又は対症療法で短期間（6～11 日）のうちに回復した。

Table 2-50 血管浮腫に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象 発現時投与群	被験者 番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2203	ARB	SPP2203005	57/F/Ca	血管浮腫	28	9	中等度	1	2	回復
2306	Ali 150 mg	SPP2306004	57/F/Ca	血管浮腫	23	11	高度	1	1,2,3	回復
2302	Ali/HCTZ	SPP2302012	46/F/Ca	血管浮腫	372	6	高度	1	3	回復

Source : Table 7-73, [2203 試験-PT-Supplement 2], [2306 試験-14.3.3 項], [2302 試験-PT-Supplement 2]

血管浮腫に関連する有害事象の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

F : female, Ca : Caucasian

(4) ヘモグロビン及びヘマトクリット減少

RAS に作用する薬剤は赤血球の産生に影響を及ぼすことが示唆されている [Kato, et al 2005] ことから、本項では、血液学的検査の結果も踏まえ、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象を、MedDRA 標準検索式 (standardized MedDRA queries, SMQs) の「赤血球減少症 (広義)」、「2 種以上の血球減少症および造血障害 (広義)」に含まれる PT、及び PT が「ヘモグロビン減少」と定義し (Table 7-83)、併合解析対象としたすべての国内外試験を対象に、その内容及び発現率とアリスキレンの関連を検討した。

1) 国内試験

- 有害事象

すべての国内試験 (国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む) で報告されたヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-88 に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

すべての国内試験で、アリスキレンが投与された被験者では、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象として、「赤血球数減少」〔0.4% (3/836) , 全アリスキレン投与被験者に対する割合, 以下同様〕, 「ヘマトクリット減少」及び「ヘモグロビン減少」〔以上, 各 0.2% (2/836) 〕, 「貧血」〔0.1% (1/836) 〕が報告された。

併合グループ別では, 国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) のアリスキレン 75 mg 群で「ヘマトクリット減少」及び「赤血球数減少」が 1 名に, 150 mg 群で「ヘマトクリット減少」及び「ヘモグロビン減少」が 1 名, 「赤血球減少」が 1 名に報告された。いずれの被験者も, 治験薬との因果関係を否定されなかったが, 特に処置を必要することなく治験を継続した。

国内長期非盲検試験 (1202 試験) では, 「貧血」及び「赤血球数減少」が各 1 名に, 重症高血圧患者を対象とした 1304 試験では, 「ヘモグロビン減少」が 1 名に報告された。1202 試験の「貧血」が報告された被験者以外は, 治験薬との因果関係を否定されなかったが, いずれの被験者も, 特に処置を要することなく治験を継続した。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験, 高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験の日本人高齢者では, ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の報告はなかった。

• 重篤な有害事象

すべての国内試験では, ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。

• 臨床検査

国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) 及び国内長期非盲検試験 (1202 試験) の最終評価時における赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットのベースラインからの変化量の要約統計量をそれぞれ [Table 2-51](#) 及び [Table 2-52](#) に示す。

国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) では, アリスキレン 300 mg 群の最終評価時の赤血球数, ヘモグロビン, 及びヘマトクリットの平均値は, ベースラインからわずかに低下し, その変化量はアリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群と比べて大きかった。

国内長期非盲検試験 (1202 試験, アリスキレン最大 300 mg) の全アリスキレン群では, 最終評価時のベースラインからの変化量は, いずれの項目も, 国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) のアリスキレン 300 mg 群の最終評価時の変化量と同程度であり, これらの項目の平均値が長期投与に伴って低下することはなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

また、アリスキレンの曝露量の増加が懸念される高齢者の本態性高血圧患者を対象とした 2324 試験では、いずれの項目も、アリスキレン 300 mg 群の最終評価時の平均値にベースラインからの変化はみられなかった[2324 試験-Table 14.3-2.1]。また、腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした 1303 試験（アリスキレン最大 300 mg）でも、いずれの項目も、最終評価時の平均値にベースラインからの変化はみられなかった[1303 試験-Table 14.3-2.8]。

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）で、注目すべき変動の基準に該当した被験者は、「赤血球数（> 20%減少）」が 2 名（アリスキレン 75 mg 群, 300 mg 群, 各 1 名）, 「ヘモグロビン（> 20%減少）」が 1 名（アリスキレン 300 mg 群）, 及び「ヘマトクリット（> 20%減少）」が 1 名（アリスキレン 75 mg 群）」だけであった[5.3.5.3-2-PT-Table 5.9-1]。

Table 2-51 最終評価時における赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットのベースラインからの変化量の要約統計量（国内短期プラセボ対照試験）

項目 (治療期 8 週)	投与群	プラセボ N=271	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=414	Ali 300 mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303
	評価例数	268	115	414	113	642	302
赤血球数 (10E10/L)	mean ± SD	4.5 ± 17.89	- 0.7 ± 20.40	- 0.3 ± 19.72	- 6.0 ± 22.69	- 1.4 ± 20.47	- 3.5 ± 20.56
	median	3.0	0.0	- 1.0	- 6.0	- 1.5	- 3.0
ヘモグロビン (g/dL)	mean ± SD	0.11 ± 0.558	- 0.05 ± 0.523	- 0.04 ± 0.617	- 0.24 ± 0.687	- 0.07 ± 0.618	- 0.11 ± 0.629
	median	0.10	- 0.10	0.00	- 0.20	- 0.10	- 0.10
ヘマトクリット (%)	mean ± SD	0.25 ± 1.705	0.06 ± 1.827	0.01 ± 1.884	- 0.42 ± 1.997	- 0.06 ± 1.899	- 0.38 ± 2.000
	median	0.20	0.10	0.10	- 0.50	0.00	- 0.40

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.1-1]

ARB : ロサルタン 50 mg

Table 2-52 最終評価時における赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットのベースラインからの変化量の要約統計量（国内長期非盲検試験）

項目 (治療期 52 週)	投与群	Ali 単独 N=175	全 Ali N=344
	評価例数	175	344
赤血球数 (10E10/L)	mean ± SD	- 1.9 ± 27.29	- 6.6 ± 25.11
	median	- 3.0	- 7.0
ヘモグロビン (g/dL)	mean ± SD	0.07 ± 0.923	- 0.06 ± 0.842
	median	0.10	0.00
ヘマトクリット (%)	mean ± SD	0.04 ± 2.535	- 0.34 ± 2.366
	median	0.20	- 0.30

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.3-1]

2) 外国試験

• 有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-88 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

併合解析対象としたすべての外国試験でアリスキレンが投与された被験者では、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象として、「貧血」 [0.1% (13/9348) , 全アリスキレン投与被験者に対する割合, 以下同様] , 「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」 [以上, 各 0.1%未満 (1/9348)] が報告された。

併合グループ別に検討した結果, 「貧血」はアリスキレンが投与された群で高頻度に発現することはなく, アリスキレンの用量増加, 他の降圧薬との併用や投与期間の延長に伴う発現率の増加もみられなかった (Table 7-88)。

● 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された, ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する重篤な有害事象をTable 2-53に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では, アリスキレンが投与された被験者 2 名に, 重篤な有害事象として「貧血」が報告された。なお, いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定され, 治験薬投与中止又は対症療法により短期間 (8, 10 日) のうちに回復した。

**Table 2-53 ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する重篤な有害事象：治療期
(併合解析対象としたすべての外国試験)**

試験 番号	有害事象 発現時投与群	被験者 番号*	年齢/性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2306	Ali/HCTZ	SPP2306005	62/F/Ca	貧血	176	10	中等度	0	4,5	回復
2328	Ali 150 mg	SPP2328002	58/M/Ca	貧血	41	8	高度	0	2,3,4,5	回復

Source : Table 7-73, [2306 試験-14.3.3 項], [2328 試験-14.3.3 項]

ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

M : male, F : female, Ca : Caucasian

● 臨床検査

外国短期プラセボ対照試験では, 最終評価時の赤血球数, ヘモグロビン, 及びヘマトクリットの平均値は, アリスキレン 75~300 mg 群ではベースラインからほとんど変化しなかったが, アリスキレン 600 mg 群では, いずれの項目もベースラインからわずかに低下した[5.3.5.3-2-PT-Table 5.5-1]。

長期比較対照試験及び外国長期非盲検試験 (アリスキレン最大 300 mg) の全アリスキレン群では, 赤血球数, ヘモグロビン, 及びヘマトクリットの平均値はベースラインと最終評価時で同様であり ([5.3.5.3-3-PT-Table 5.10-1], [5.3.5.3-2-PT-Table 5.7-1]), アリスキレンの用量を最大 300 mg とした場合に, 投与期間の延長に伴って低下することはなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

また、外国短期プラセボ対照試験では、アリスキレン 75～600 mg 群のいずれも、赤血球数、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの注目すべき変動の基準に該当した被験者は 1%未満でありほとんどみられなかった[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-1]。

(5) 咳嗽

咳嗽は、血管浮腫と同様、ACE 阻害薬投与時に問題となる有害事象である。本項では、咳嗽に関連する有害事象を MedDRA の PT である「咳嗽」、「湿性咳嗽」と定義し (Table 7-83)、併合解析対象とした国内外試験を対象に、その内容及び発現率とアリスキレンの関連を検討した。

1) 国内試験

• 有害事象

すべての国内試験（国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む）で報告された、咳嗽に関連する有害事象の発現例数及び発現率を Table 7-89 に示す。

すべての国内試験でアリスキレンが投与された被験者では、咳嗽に関連する有害事象として、「咳嗽」[1.2% (10/836)、全アリスキレン投与被験者に対する割合]が報告された。

併合グループ別では、国内短期プラセボ対照試験 (1201, 1301 試験) では、「咳嗽」の発現率は、アリスキレン 75 mg 群 0.9% (1/115)、150 mg 群 1.0% (4/414)、300 mg 群 0.9% (1/113) であり、プラセボ群及び ARB (ロサルタン 50 mg) 群での報告はなかった。アリスキレン 150 mg 群の 2 名、300 mg 群の 1 名では、治験薬との因果関係を否定されなかったが、いずれの被験者も、特に処置を要することなく治験を継続した。

国内長期非盲検試験 (1202 試験) では、全アリスキレン群で「咳嗽」の発現率は 1.2% (4/344) であり、投与期間の延長に伴う発現率増加はみられなかった。いずれの被験者も、治験薬との因果関係を否定された。

• 重篤な有害事象

すべての国内試験では、咳嗽に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。

2) 外国試験

• 有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、咳嗽に関連する有害事象の発現例数及び発現率を、Table 7-89 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験で、アリスキレンが投与された被験者では、咳嗽に関連する有害事象として、「咳嗽」[1.6% (147/9348)、全アリスキレン投与被験者に対する割合、以下同様]、「湿性咳嗽」[0.1%未満 (3/9348)]が報告された。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

併合グループ別では、外国短期プラセボ対照試験での「咳嗽」の発現率は、プラセボ群とアリスキレン単独投与群で同程度であり、アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった [プラセボ群 0.9% (11/1284) , アリスキレン 75 mg 群 0.8% (4/516) , 150 mg 群 1.1% (14/1269) , 300 mg 群 0.7% (9/1207) , 600 mg 群 0.0% (0/296) , アリスキレン単独投与群 0.9% (27/2894)]。また、外国短期比較対照試験では、「咳嗽」の発現率は ACE 群で最も高く、アリスキレン/ACE 群の方が低かった [プラセボ群 0.9% (11/1284) , アリスキレン単独投与群 0.9% (35/3765) , ACE 群 3.9% (16/414) , アリスキレン/ACE 群 1.8% (5/277)] (Table 7-89)。

● 重篤な有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された、「咳嗽」に関連する重篤な有害事象を Table 2-54 に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験では、アリスキレンが投与された 1 名に「咳嗽」及び「湿性咳嗽」が重篤な有害事象として報告されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係を否定され、短期間 (15 日以内) のうちに回復した。

Table 2-54 咳嗽に関連する重篤な有害事象：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	転帰 ^{e)}
2306	Ali/HCTZ	SPP2306005	62/F/Ca	咳嗽	176	1	高度	0	3	回復
				湿性咳嗽	176	15	高度	0	0	回復

Source : Table 7-73, [2306 試験-14.3.3 項]

咳嗽に関連する有害事象の定義は Table 7-83 に提示

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

e) 重篤な有害事象の叙述の記載

F : female, Ca : Caucasian

2.1.5.3 低血圧

アリスキレン投与による過度の血圧低下への影響を検討するため、本項では、MedDRA の PT の「低血圧」について、併合解析対象とした国内外試験を対象に、その発現率とアリスキレンの関連を検討した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

(1) 国内試験

• 有害事象

すべての国内試験（国際共同試験 2324 試験の日本人参加者を含む）で報告された「低血圧」の発現例数及び発現率を [Table 7-90](#) に、すべての国内試験で「低血圧」発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧を [Table 2-55](#) に示す。

すべての国内試験で、アリスキレンが投与された被験者では、有害事象として「低血圧」が 0.1% (1/836)（全アリスキレン投与被験者に対する割合）の被験者に報告された。「低血圧」が報告された 1 名は、長期非盲検試験に参加した被験者であり、当該被験者は、長期非盲検試験の Day 281 に坐位平均血圧（msSBP/msDBP、以下同様）が、104/50 mmHg となったため「低血圧」と判断され治験薬投与を中止した。当該被験者のベースライン（Day 1）の坐位平均血圧は 135/66 mmHg、Day 281 の直前の評価日（Day 253）では 127/71 mmHg であった。なお、当該被験者は、治験薬投与中止後に回復が確認された。

Table 2-55 低血圧発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期（すべての国内試験）

試験番号	有害事象 発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/ 人種	SAE	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
1202	Ali 75 mg	SPP1202017	68/M/As	No	低血圧	281	—	中等度	1	2

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1a\]](#)

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし、1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし、1=治験薬の減量又は休薬、2=治験薬の投与中止、3=薬物治療あり、4=薬物以外の治療あり、5=入院若しくは入院の延長

—：最終観察日も継続中、M：male、As：Asian

(2) 外国試験

• 有害事象

併合解析対象としたすべての外国試験で報告された「低血圧」の発現例数及び発現率を [Table 7-90](#) に示す。

併合解析対象としたすべての外国試験で、アリスキレンが投与された被験者では、有害事象として「低血圧」が 0.1% (12/9348)（全アリスキレン投与被験者に対する割合）の被験者に報告された。

併合グループ別に検討した結果、「低血圧」はアリスキレンが投与された群で高頻度に発現することはなく、また、投与期間の延長に伴う発現率増加もみられなかった（[Table 7-90](#)）。

• 重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った被験者

併合解析対象としたすべての外国試験では、アリスキレンが投与された被験者では重篤な低血圧の報告はなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

併合解析対象としたすべての外国試験で「低血圧」発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧をTable 2-56に示す。

「低血圧」によって治験薬投与を中止した被験者は、併合解析対象としたすべての外国試験では8名であった。このうち、アリスキレンが投与された被験者は6名であり、このうち4名はアリスキレンと他の降圧薬を併用投与した被験者であった。

Table 2-56 低血圧発現のため治験薬投与を中止した被験者一覧：治療期（併合解析対象としたすべての外国試験）

試験番号	有害事象発現時投与群	被験者番号*	年齢/性別/人種	SAE	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	重症度	関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
2327	Ali/ARB	SPP2327005	46/M/Ca	No	低血圧	26	7	中等度	1	2
2303	Ali/HCTZ	SPP2303001	63/F/Ca	No	低血圧	33	—	軽度	1	2
2306	Ali/HCTZ	SPP2306006	48/F/Ca	No	低血圧	146	—	中等度	1	2
2307	Ali/ACE	SPP2307004	49/F/Ca	No	低血圧	12	4	高度	0	2
2308	プラセボ	SPP2308002	57/F/Ca	No	低血圧	3	2	高度	1	2
2323	HCTZ	SPP2323004	58/M/Ca	No	低血圧	144	5	中等度	1	2
2323	Ali 300 mg	SPP2323005	33/M/Ca	No	低血圧	94	—	中等度	1	2
2302	Ali 150 mg	SPP2302013	56/F/Ca	No	低血圧	40	—	中等度	1	2

Source : Table 7-78

a) 治療期の初回投与日を Day 1 として算出

b) 転帰日 - 発現日 + 1

c) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

d) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院若しくは入院の延長

—: 最終観察日も継続中, M : male, F : female, Ca : Caucasian

2.2 個別有害事象の文章による説明

2.2.1 死 亡

評価資料とした 1201 試験で報告された治療期の死亡例 (0007/00028) の叙述を以下に示す。なお、国内及び国際共同試験で報告された治療期以外の死亡例、及び参考資料とした外国試験で報告された死亡例の叙述は Table 7-109 に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

被験者番号*	SPP1201001
主たる死因	薬物毒性 (DEATH OF ACUTE DRUG TOXICITY)
投与群	アリスキレン 150 mg 群
被験者背景	男性, 44 歳, 日本人
期	治療期
叙述*	被験者は, Day -30 に一次登録され, Day -29 から Day-1 まで観察期用プラセボを服用後, 投与開始日 (Day 1) に治療期に移行した。投与開始日 (Day 1) からアリスキレン 150 mg を朝 1 回投与による治験薬投与を開始した。最終投与日の確認はされていない。Day 9 に左足首捻挫のため整形外科を受診し, Day 19 までセルタッチ 1 日 2 回の治療を受けたが, それ以外は体調良好とのことであった。Day 43 の来院予定日に来院しなかったため, 電話連絡したところ, 被験者は Day 42 に死亡したとの報告を家族から受けた。被験者は投与開始 1 年前より躁鬱病を, 投与開始 4 ヶ月前より不眠症を合併しており, 家族の報告では治験薬以外の薬物の過量摂取が原因と思われるとのことであった。同意取得時には被験者本人から併用薬剤はないことを確認していたが, 治験中も精神科での治療を継続していたとことが判明し, 精神科主治医に連絡し, Day 49 に診療情報を入手した。その結果, 躁鬱病の治療としてパキシル (paroxetine hydrochloride hydrate 1 日 1 回 25 mg), リーマス (lithium carbonate 1 日 2 回 400 mg), デパス (etizolam 1 日 2 回 1 mg), ベンザリン (nitrazepam 1 日 1 回 10 mg), 及びインデラル (propranolol hydrochloride 1 日 2 回 40 mg) をいずれも投与開始 4 ヶ月前から投与開始 1 ヶ月後まで服用していたことを確認した。しかし, 過量摂取した薬剤は特定できなかった。インデラルについては, 被験者本人より降圧治療を目的として 1 日 20 mg を服用していたと報告を受けていたが (主治医からの情報提供によれば, 躁鬱病治療を目的として, 1 日 40 mg 服用していたとのこと), 治験開始時には服薬を中止するよう指示していた。躁鬱病治療も兼ねて 40 mg へ増量されたものと考えられた。治験開始後の各来院時の被験者の状態に特に問題となる所見は認められず, 血圧コントロールも良好であり, 被験者本人も治療結果に満足していた。死因は不明のままであるが, 治験薬以外の薬物を過量摂取したことによる事故と考えられ, 少なくとも治験薬との因果関係はないと判断された。

2.2.2 その他の重篤な有害事象

評価資料とした国内試験及び国際共同試験の治療期に報告された重篤な有害事象の叙述は, Table 7-110 に示す。なお, 国内試験及び国際共同試験の治療期以外, 参考資料とした臨床試験で報告された重篤な有害事象発現例の叙述は, すべて, 第 5 部に添付した試験報告書に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

3 臨床検査値の評価

本項で評価する臨床検査項目の一覧をTable 1-10に、臨床検査値の注目すべき変動をTable 1-11に、血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値をTable 1-12に示す。

本項では、臨床検査値の注目すべき変動及び血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者、尿検査を中心に記載した。

3.1 血液学的検査

赤血球数、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの減少について、2.1.5 項でも検討したため、一部情報が重複するが、本項では、他の血液学的検査項目も含めて評価した。

(1) 国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合をTable 3-1に示す。

いずれの投与群も「白血球数（> 50%増加）」の基準に該当した被験者の割合が最も高かったが、その割合はプラセボ群を含めて投与群間で同程度であった。臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当し、かつ正常範囲を逸脱した被験者が、いずれかの投与群で2名以上にみられた項目は、「白血球数（> 50%増加、かつ基準外高値）」（プラセボ群2名、75 mg 群2名、150 mg 群1名、300 mg 群1名）であった[1201 試験-PT-Table 10.3-10]。

Table 3-1 最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1201 試験）

項目	変動 ^{a)}	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
		評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
白血球数	> 20% 減少	112	0 (0.0)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)
	> 50% 増加	112	3 (2.7)	114	4 (3.5)	111	2 (1.8)	112	2 (1.8)
赤血球数	> 20% 減少	112	0 (0.0)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	1 (0.9)
ヘモグロビン	> 20% 減少	112	0 (0.0)	114	0 (0.0)	111	0 (0.0)	112	1 (0.9)
ヘマトクリット	> 20% 減少	112	0 (0.0)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)
血小板数	> 75% 増加	112	0 (0.0)	113	2 (1.8)	111	0 (0.0)	111	0 (0.0)

Source : [1201 試験-PT-Table 10.3-10]

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少, 増加はベースラインからの変化

検証試験：1301 試験

最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合をTable 3-2に示す。

アリスキレン 150 mg 群では「白血球数（＞50%増加）」の基準に該当した被験者がみられたが、その割合は他の2群と比べて低かった。なお、アリスキレン 150 mg 群では「白血球数（＞50%増加）」の基準に合致した5名のうち1名が、正常範囲を逸脱して増加した[1301 試験-Table 14.3-2.5]。

Table 3-2 最終評価時に血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1301 試験）

項目	変動 ^{a)}	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
白血球数	> 50%増加	155	5 (3.2)	302	5 (1.7)	302	10 (3.3)
血小板数	> 75%増加	155	0 (0.0)	302	0 (0.0)	302	1 (0.3)

Source: [1301 試験-Table 14.3-2.5]

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少，増加はベースラインからの変化

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合をTable 3-3に示す。

全アリスキレン群では、「白血球数（＞50%増加）」の基準に該当した被験者の割合が最も高かった。臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当し、かつ正常範囲を逸脱した被験者が全アリスキレン群で2名以上にみられた項目は、「白血球数（＞50%増加，かつ基準外高値）」（4名）及び「ヘモグロビン（＞20%減少，かつ基準外低値）」（3名）であった[5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-1]。

Table 3-3 治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1202 試験）

項目	変動 ^{a)}	Ali 単独 N=175	Ali/DIU N=50	Ali/CCB N=78	Ali/DIU/CCB N=41	全 Ali N=344
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
白血球数	> 50%減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.6)
	> 50%増加	14 (8.0)	4 (8.0)	1 (1.3)	6 (14.6)	25 (7.3)
赤血球数	> 20%減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘモグロビン	> 20%減少	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
ヘマトクリット	> 20%減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数	> 50%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	> 75%増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-1]

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

評価例数：ベースラインとベースライン後の測定値がある被験者（1202 試験では安全性解析対象全員が該当）

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少，増加はベースラインからの変化

（2）外国試験：参考資料

1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

外国短期プラセボ対照試験における，治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-1]に示す。

いずれの投与群も，「白血球数（> 50%増加）」の基準に該当した被験者の割合が最も高かったが，その割合はプラセボ群及びアリスキレン 75～600 mg 群間で同程度であった〔プラセボ群 2.2%（26/1201），アリスキレン 75 mg 群 1.6%（8/492），150 mg 群 2.6%（21/793），300 mg 群 2.9%（34/1164），600 mg 群 3.2%（9/284）〕。その他の項目で注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ群及びアリスキレン 75～600 mg 群のいずれの投与群も 1%未満であり，投与群間で違いはみられなかった。

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験における，治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.14-1]に示す。

いずれの投与群も，「白血球数（> 50%増加）」の基準に該当した被験者の割合が最も高かった。その割合は，アリスキレン単独投与群とプラセボ群及び他の降圧薬の単独投与群で同程度であった〔プラセボ群 2.2%（26/1201），アリスキレン単独投与群 2.4%（87/3558），ARB 群 1.3%（9/711），HCTZ 群 3.7%（24/655），CCB 群 2.0%（7/343），ACE 群 2.6%（10/388），BB 群

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

1.9% (4/216)]。また、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与では、アリスキレン/BB 群でそれぞれの単独投与の両方と比べて 2%以上高かった [アリスキレン/BB 群 6.4% (14/219)] が、その他の群ではそれぞれの単独投与と同程度であった。その他の項目で注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合は、いずれの投与群も 2%未満であり、投与群間で違いはみられなかった。

2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ)

外国長期比較対照試験における、治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[\[5.3.5.3-3-PT-Table 5.10-2\]](#)に示す。

全アリスキレン群では、「白血球数 (> 50%増加) 」 [2.6% (24/915)] の基準に該当した被験者の割合が最も高く、次いで「血小板数 (> 75%増加) 」 [1.2% (11/913)] の順であった。その他の項目では、全アリスキレン群における臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合はいずれも 1%未満であった。

外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)

外国長期非盲検試験における、治療期のいずれかの時点で血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[\[5.3.5.3-2-PT-Table 5.15-1\]](#)に示す。

全アリスキレン群では、「白血球数 (> 50%増加) 」 [5.5% (102/1854)] の基準に該当した被験者の割合が最も高く、次いで「血小板数 (> 75%増加) 」 [1.3% (24/1850)] の順であった。その他の項目では、全アリスキレン群における臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合はいずれも 1%未満であった。

(3) 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験 (1202 試験) を対象に、部分集団 [性別 (男, 女), 年齢 (< 65 歳, ≥ 65 歳, ≥ 75 歳), 人種 (Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other), 糖尿病 (有, 無)] 別に、血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を検討した。

血液学的検査の注目すべき変動

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.9-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.9-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.9-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-2b2]
人種	—	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.9-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.11-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.13-2d]

—: 該当なし

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）のアリスキレン単独投与群で、血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合は、いずれの項目も、男女別、年齢カテゴリー別（＜ 65 歳、≥ 65 歳）、糖尿病の有無別で大きな違いはなかった。また、アリスキレン単独投与群の後期高齢者（≥ 75 歳）5 名では、血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者はいなかった。

国内長期非盲検試験（1202 試験）の全アリスキレン群で、血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合は、いずれの項目も、男女別、年齢カテゴリー別（＜ 65 歳、≥ 65 歳）で大きな違いはなかった。全アリスキレン群の後期高齢者（≥ 75 歳）3 名では、「血小板数（＞ 75%増加）」が 1 名に報告されただけであった。糖尿病の有無別では、「白血球数（＞ 50%増加）」に該当した被験者の割合は、糖尿病ありと比べて糖尿病なしで高かった〔糖尿病あり 0.0%（0/21）、糖尿病なし 7.7%（25/323）〕が、その他の血液学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合は、いずれの項目も、糖尿病の有無別で大きな違いはなかった。

外国短期プラセボ対照試験でも、国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）と同様の結果であった。

3.2 血液生化学的検査

血清 K, BUN, 血清クレアチニンについては 2.1.5 項でも検討したため、一部情報が重複するが、本項では、他の血液生化学的検査項目も含めて評価した。

(1) 国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を Table 3-4 に示す。

血液生化学的検査では、少数の被験者で最終評価時にいくつかの項目で注目すべき変動の基準に該当したが、いずれの項目も、その割合とアリスキレンの用量との間に特定の関連はみられなかった。

注目すべき変動の基準に該当し、かつ正常範囲を逸脱した被験者がいずれかの投与群で 2 名以上みられた項目は、「ALT（＞ 150%増加、かつ基準外高値）」（プラセボ群 2 名、アリスキレン 75 mg 群 2 名、150 mg 群 0 名、300 mg 群 1 名、以下同順）、「血清 K（＞ 20%増加、かつ基準外高値）」（0 名、2 名、0 名、0 名）であった[1201 試験-PT-Table 10.3-11]。

Table 3-4 最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1201 試験）

項目	変動 ^{a)}	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
		評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
総ビリルビン	> 100%増加	112	5 (4.5)	114	3 (2.6)	111	1 (0.9)	112	4 (3.6)
AST	> 150%増加	112	1 (0.9)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	1 (0.9)
ALT	> 150%増加	112	2 (1.8)	114	2 (1.8)	111	0 (0.0)	112	2 (1.8)
ALP	> 100%増加	112	0 (0.0)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)
BUN	> 50%増加	112	3 (2.7)	114	6 (5.3)	111	6 (5.4)	112	4 (3.6)
血清クレアチニン	> 50%増加	112	1 (0.9)	114	0 (0.0)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)
CK	> 300%増加	112	0 (0.0)	114	0 (0.0)	111	0 (0.0)	112	1 (0.9)
K	> 20%増加	112	1 (0.9)	114	7 (6.1)	111	1 (0.9)	112	1 (0.9)
	> 20%減少	112	2 (1.8)	114	0 (0.0)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)
Ca	> 10%増加	112	0 (0.0)	114	3 (2.6)	111	2 (1.8)	112	0 (0.0)
	> 10%減少	112	0 (0.0)	114	0 (0.0)	111	1 (0.9)	112	0 (0.0)
尿酸	> 50%増加	112	0 (0.0)	114	1 (0.9)	111	0 (0.0)	112	0 (0.0)

Source : [1201 試験-PT-Table 10.3-11]

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少, 増加はベースラインからの変化

治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合をTable 3-5に示す。

血清 K が「< 3.5 mEq/L」に該当した被験者の割合は、プラセボ群で最も高く、アリスキレンの用量との特定の関連もみられなかった。アリスキレン 300 mg 群では、血清 K が「> 5.5 mEq/L」に該当した被験者が 1 名報告されたが、特に処置を要することなく治験継続中に正常範囲内に回復した。BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はいなかった。

Table 3-5 治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合（1201 試験）

項目	基準	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
K	< 3.5 mEq/L	6 (5.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
	> 5.5 mEq/L	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
BUN	> 40 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [1201 試験-Amendment-PT-Table 10.3-12]

検証試験：1301 試験

最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を [Table 3-6](#) に示す。

アリスキレン 150 mg 群で、臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者が最もよくみられた項目は、「BUN（＞50%増加）」であった。アリスキレン 150 mg 群でこの基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群より高かったが、ロサルタン 50 mg 群と同程度であった。臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当し、かつ正常範囲からも逸脱に該当したうち、アリスキレン 150 mg 群での割合が他の 2 群より高かった項目は「Ca（＞10%増加、かつ基準外高値）」[プラセボ群 0.0%（0/155），アリスキレン 150 mg 群 0.3%（1/302），ロサルタン 50 mg 群 0.0%（0/302）] だけであった[1301 試験-Table 14.3-2.6]。

Table 3-6 最終評価時に血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1301 試験）

項目	変動 ^{a)}	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
総ビリルビン	> 100%増加	155	1 (0.6)	302	3 (1.0)	302	10 (3.3)
AST	> 150%増加	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	4 (1.3)
ALT	> 150%増加	155	1 (0.6)	302	1 (0.3)	302	3 (1.0)
BUN	> 50%増加	155	3 (1.9)	302	17 (5.6)	302	17 (5.6)
CK	> 300%増加	155	1 (0.6)	302	1 (0.3)	302	6 (2.0)
Na	> 5%減少	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	0 (0.0)
K	> 20%増加	155	3 (1.9)	302	4 (1.3)	302	3 (1.0)
	> 20%減少	155	2 (1.3)	302	1 (0.3)	302	3 (1.0)
Cl	> 10%減少	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	0 (0.0)
Ca	> 10%増加	155	3 (1.9)	302	2 (0.7)	302	2 (0.7)
	> 10%減少	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	2 (0.7)
尿酸	> 50%増加	155	0 (0.0)	302	0 (0.0)	302	1 (0.3)

Source：[1301 試験-Table 14.3-2.6]

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少，増加はベースラインからの変化

治療期のいずれかの時点で、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合を [Table 3-7](#) に示す。

アリスキレン 150 mg 群では、2 名が治療期に血清 K が「> 5.5 mEq/L」に該当し、うち 1 名は「≥ 6 mEq/L」にも該当した。いずれの被験者も、治験継続中又は追跡調査で正常範囲内に回復したことが確認された。BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はいなかった。

Table 3-7 治療期のいずれかの時点で血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合 (1301 試験)

項目	基準	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303	
		評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
K	< 3.5 mEq/L	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	3 (1.0)
	> 5.5 mEq/L	155	1 (0.6)	302	2 (0.7)	302	0 (0.0)
	≥ 6.0 mEq/L	155	0 (0.0)	302	1 (0.3)	302	0 (0.0)
BUN	> 40 mg/dL	155	0 (0.0)	302	0 (0.0)	302	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	155	0 (0.0)	302	0 (0.0)	302	0 (0.0)

Source : [1301 試験-Table 14.3-2.7]

％は評価例数に対する割合

2) 長期投与試験

長期非盲検試験 : 1202 試験

治療期のいずれかの時点で血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を Table 3-8 に示す。

全アリスキレン群では、「総ビリルビン (> 100%増加)」の基準に該当した被験者の割合が最も高かった。なお、治療期に「臨床検査値の注目すべき変動」の基準に該当し、かつ正常範囲を逸脱した被験者の割合が全アリスキレン群で 2%以上であった項目は、「ALT (> 150%増加, かつ基準外高値)」、「総ビリルビン (> 100%増加, かつ基準外高値)」、「CK (> 300%増加, かつ基準外高値)」、及び「血清 K (> 20%増加, かつ基準外高値)」であった[5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-1]。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 3-8 治療期のいずれかの時点で血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合（1202 試験）

項目	変動 ^{a)}	Ali 単独 N=175		Ali/DIU N=50		Ali/CCB N=78		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総ビリルビン	> 100%増加	28	(16.0)	10	(20.0)	9	(11.5)	5	(12.2)	52	(15.1)
AST	> 150%増加	3	(1.7)	2	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	6	(1.7)
ALT	> 150%増加	10	(5.7)	3	(6.0)	4	(5.1)	2	(4.9)	19	(5.5)
ALP	> 100%増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
BUN	> 50%増加	17	(9.7)	8	(16.0)	9	(11.5)	4	(9.8)	38	(11.0)
血清クレアチニン	> 50%増加	0	(0.0)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
CK	> 300%増加	3	(1.7)	3	(6.0)	1	(1.3)	1	(2.4)	8	(2.3)
Na	> 5%減少	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.6)
K	> 20%増加	9	(5.1)	1	(2.0)	3	(3.8)	2	(4.9)	15	(4.4)
	> 20%減少	2	(1.1)	3	(6.0)	2	(2.6)	6	(14.6)	13	(3.8)
Cl	> 10%減少	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ca	> 10%増加	4	(2.3)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
	> 10%減少	4	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	7	(2.0)
尿酸	> 50%増加	3	(1.7)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-1]

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

評価例数：ベースラインとベースライン後の測定値がある被験者（1202 試験では安全性解析対象全員が該当）

%は評価例数に対する割合

注目すべき変動が報告された項目のみ提示

a) 減少, 増加はベースラインからの変化

治療期のいずれかの時点で、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合をTable 3-9に示す。

全アリスキレン群では、血清 K が「< 3.5 mEq/L」となった被験者が、2.0%（7/344）に報告された以外、いずれの項目も 1 名のみの報告であった。

Table 3-9 治療期のいずれかの時点で血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数と割合（1202 試験）

項目	基準	Ali 単独 N=175		Ali/DIU N=50		Ali/CCB N=78		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
K	< 3.5 mEq/L	2	(1.1)	1	(2.0)	2	(2.6)	2	(4.9)	7	(2.0)
	> 5.5 mEq/L	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
	≥ 6.0 mEq/L	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
BUN	> 40 mg/dL	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.51-1]

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

評価例数：ベースラインとベースライン後の測定値がある被験者（1202 試験では安全性解析対象全員が該当）

%は評価例数に対する割合

(2) 外国試験：参考資料

1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

治療期のいずれかの時点で血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-1]に示す。

血液生化学的検査値の注目すべき変動のうち、よくみられた項目は、いずれの投与群も「BUN（> 50%増加）」及び「血清 K（> 20%増加）」であった。いずれの項目も、アリスキレン 300 mg 群での割合はプラセボ群と比べて 2%以上高かったが、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 600 mg 群での割合はプラセボ群と比べて 2%以上高くなることはなく、ほとんどの被験者が正常範囲内での変動であった。その他、いくつかの項目で臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者がみられたが、いずれの項目も、その割合は、プラセボ群とアリスキレン 75～600 mg 群で同程度であった。

外国短期プラセボ対照試験における、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-1]に示す。

血清 K が「> 5.5 mEq/L」に該当した被験者の割合は、アリスキレン単独投与群とプラセボ群で同程度であり、アリスキレンの用量増加に伴って増加することはなかった（Table 2-49）。また、アリスキレン 75～600 mg 群では、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はほとんどいなかった（BUN 0.0%～0.2%、血清クレアチニン 0.0%～0.3%、いずれもアリスキレン 75～600 mg 群での割合の範囲）。

外国短期比較対照試験

治療期のいずれかの時点で、血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.38-1]に示す。

血液生化学的検査値の注目すべき変動のうち、よくみられた項目は、いずれの投与群も、「BUN（> 50%増加）」及び「血清 K（> 20%増加）」であった。「BUN（> 50%増加）」の基準に該当した被験者の割合は、アリスキレン単独投与群ではプラセボ群と同程度であったが、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群では、いずれもそれぞれの単独投与群と比べて高かった。また、「血清 K（> 20%増加）」の基準に該当した被験者の割合も、アリスキレン単独投与群ではプラセボ群と同程度であったが、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群では、アリスキレン/ARB 群、アリスキレン/ACE 群でそれぞれの単独投与群の両方と比べて 2%以上高かった。その他、いくつかの項目で臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者がみられたが、その割合は投与群間で大きな違いはなかった。

外国短期比較対照試験における、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.54-1]に示す。

血清 K が「 $< 3.5 \text{ mEq/L}$ 」となった被験者の割合は、アリスキレン単独投与群とプラセボ群で同程度であり、アリスキレンと他の降圧薬との併用に伴って増加することもなかった。一方、血清 K が「 $> 5.5 \text{ mEq/L}$ 」となった被験者の割合は、アリスキレン単独投与群とプラセボ群で同程度であったが、アリスキレンと他の降圧薬の併用投与群では、アリスキレン/ACE 群、アリスキレン/ARB 群でそれぞれの単独投与群の両方と比べて 2%以上高かった (Table 2-49)。なお、アリスキレンが投与されたいずれの投与群も、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はほとんどいなかった (BUN 0.0%~0.4%、血清クレアチニン 0.0%~0.7%、いずれもアリスキレンが投与された投与群での割合の範囲)。

2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験 (2306, 2323 試験, 26 週併合データ)

治療期のいずれかの時点で、血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-3-PT-Table 5.11-2]に示す。

全アリスキレン群で、血液生化学的検査値の注目すべき変動のうち最もよくみられた項目は、「BUN ($> 50\%$ 増加)」[11.8% (114/964)]であり、次いで「血清 K ($> 20\%$ 増加)」[8.8% (85/964)]の順であったが、これらはいずれの項目も正常範囲内での変動であった被験者が多かった。

治療期のいずれかの時点で、血清 K、BUN、血清クレアチニンで臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-3-PT-Table 5.12-1]に示す。

全アリスキレン群での血清 K が「 $> 5.5 \text{ mEq/L}$ 」, 「 $\geq 6.0 \text{ mEq/L}$ 」となった被験者の割合は、外国短期比較対照試験と外国長期比較対照試験間で大きな差はなく、投与期間の延長に伴う血清 K 増加への影響はないと考えた (Table 2-49)。また、全アリスキレン群で BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はほとんどいなかった [BUN 0.2% (2/960), 血清クレアチニン 0.1% (1/960)]。

外国長期非盲検試験 (最大 16 ヶ月)

治療期のいずれかの時点で、血液生化学的検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.39-1]に示す。

全アリスキレン群で、血液生化学的検査値の注目すべき変動で最もよくみられた項目は「BUN ($> 50\%$ 増加)」[17.0% (324/1902)]であり、次いで「血清 K ($> 20\%$ 増加)」[8.6% (142/1646)]の順であったが、これらはいずれの項目も正常範囲内での変動であった被験者が多かった。

治療期のいずれかの時点で、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合を[5.3.5.3-2-PT-Table 5.55-1]に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

全アリスキレン群での血清 K が「 $> 5.5 \text{ mEq/L}$ 」, 「 $\geq 6.0 \text{ mEq/L}$ 」となった被験者の割合は, 外国短期比較対照試験と外国長期非盲検試験間で大きな差はなく, 投与期間の延長に伴う血清 K 増加への影響はないと考えた (Table 2-49)。また, 全アリスキレン群で BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はほとんどいなかった [BUN 0.3% (5/1902), 血清クレアチニン 0.1% (1/1902)]。

(3) 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験 (1202 試験) を対象に, 部分集団 [性別 (男, 女), 年齢 (< 65 歳, ≥ 65 歳, ≥ 75 歳), 人種 (Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other), 糖尿病 (有, 無), 腎機能 (eGFR ; $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)] 別に, 血液生化学的検査値の注目すべき変動及び血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者の割合を検討した。

血液生化学的検査値の注目すべき変動

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.33-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.33-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.33-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-2b2]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2b1] [5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2b2]
人種	—	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.33-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.35-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2d]
ベースライン腎機能	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.33-2e]	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.37-2e]

—: 該当なし

血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.51-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-2b]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.51-2b]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-2b]
人種	—	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.51-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-2d]
ベースライン腎機能	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-2e]	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 5.53-2e]

—: 該当なし

国内短期プラセボ対照試験のアリスキレン単独投与群では, いずれの項目に該当した被験者の割合も, 男女別, 年齢カテゴリー別 (< 65 歳, ≥ 65 歳) で大きな違いはみられなかった。アリスキレン単独投与群の後期高齢者 (≥ 75 歳) 5 名では, 「血清 K ($> 20\%$ 増加)」に該当した被験者が 1 名報告されただけであった。糖尿病の有無別では, アリスキレン単独投与群で「BUN ($> 50\%$ 増加)」に該当した被験者の割合は, 糖尿病ありと比べて糖尿病なしで高かった [糖尿病あり 1.9% (1/54), 糖尿病なし 7.1% (42/588)] が, その他の基準に該当した被験者の割合は, いずれも, 糖尿病の有無別で大きな違いはみられなかった。また, アリスキレン単独投与群の

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満であった被験者 2 名では「総ビリルビン (> 100%増加)」に該当した被験者が 1 名報告されただけであった。

国内長期非盲検試験の全アリスキレン群では、「血清 K (> 20%減少)」に該当した被験者の割合は女性と比べて男性で高かった [男性 5.1% (13/255), 女性 0.0% (0/89)] が, その他の項目では男女間で大きな違いはみられなかった。年齢カテゴリー別 (< 65 歳, ≥ 65 歳) では, 「総ビリルビン (> 100%増加)」に該当した被験者の割合は, 高齢者 (≥ 65 歳) と比べて非高齢者 (< 65 歳) で高かった [非高齢者 17.0% (52/305), 高齢者 0.0% (0/39)] が, その他の項目では大きな違いはみられなかった。なお, 全アリスキレン群の後期高齢者 (≥ 75 歳) 3 名では「BUN (> 50%増加)」に該当した被験者が 2 名報告された。糖尿病の有無別では, 「総ビリルビン (> 100%増加)」 [糖尿病あり 0.0% (0/21), 糖尿病なし 16.1% (52/323), 以下同順] 及び「ALT (> 150%増加)」 [0.0% (0/21), 5.9% (19/323)] に該当した被験者の割合は, 糖尿病ありと比べて糖尿病なしで高かったが, その他の基準に該当した被験者の割合は, 糖尿病の有無別で大きな違いはみられなかった。

外国短期プラセボ対照試験のアリスキレン単独投与群では, いずれの項目も, 部分集団間で大きな違いはみられなかった。

3.3 尿検査

尿検査 (定性) は, 国内試験のみ評価した。

(1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験 : 1201 試験

1201 試験での尿検査 (定性) のベースラインと治療期の各時点のクロス頻度表を[\[1201 試験-PT-Table 10.3-3\]](#)に示す。尿検査 (定性) では, いずれの投与群も, 投与前後の変化はみられなかった。

検証試験 : 1301 試験

1301 試験での尿検査 (定性) のベースラインと最終評価時のクロス頻度表を[\[1301 試験-Table 14.3-2.9\]](#)に示す。尿検査 (定性) では, アリスキレン 150 mg 群で投与前後の変化はみられなかった。

(2) 長期投与試験

長期非盲検試験 : 1202 試験

1202 試験での尿検査 (定性) のベースラインと最終評価時のクロス頻度表を[\[1202 試験- Table 14.3-2.30\]](#)に示す。尿検査 (定性) では, 投与前後の変化はみられなかった。

3.4 その他の検査

1301 試験では、便潜血検査を実施した。便潜血検査の結果は、[2.1.5.1項](#)に示す。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 体位変換による血圧変化（起立性）

評価資料とした 1201, 1301, 1202 試験の結果に基づき、アリスキレン投与による体位変換による血圧変化の有無を評価した。参考資料として外国で実施した臨床試験についても、併合解析結果を用いて評価した。体位変換による血圧変化の基準はTable 1-13に示す。

(1) 国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-1に示す。

アリスキレン 150 mg 群では、ベースラインと比べて最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合が増加した。最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、アリスキレン 75～300 mg 群のいずれもプラセボ群と比べて低かった。

Table 4-1 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合（1201 試験）

評価時期	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113		合計 N=455	
	評価 例数	n(%)	評価 例数	n(%)	評価 例数	n(%)	評価 例数	n(%)	評価 例数	n(%)
ベースライン	115	10 (8.7)	115	11 (9.6)	112	2 (1.8)	113	9 (8.0)	455	32 (7.0)
最終評価時	113	11 (9.7)	114	7 (6.1)	111	6 (5.4)	113	9 (8.0)	451	33 (7.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.4-1]

ベースラインは Week 0 の測定値

%は評価例数に対する割合

体位変換による血圧変化：臥位から立位へ体位変換し、SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

検証試験：1301 試験

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-2に示す。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、いずれの投与群も、ベースラインと最終評価時で同程度であった。

Table 4-2 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合（1301 試験）

評価時期	プラセボ N=156		Ali 150 mg N=302		ロサルタン 50 mg N=303		合計 N=761	
	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
ベースライン	156	11 (7.1)	302	12 (4.0)	303	14 (4.6)	761	37 (4.9)
最終評価時	154	11 (7.1)	302	14 (4.6)	300	18 (5.9)	756	43 (5.7)

Source : [1301 試験-Table 12-13], [1301 試験-Table 14.3-3.4]

ベースラインは Week 0 の測定値

％は評価例数に対する割合

体位変換による血圧変化：臥位から立位へ体位変換し，SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-3に示す。

全アリスキレン群での体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，ベースラインと最終評価時で同程度であった。

Table 4-3 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合（1202 試験）

評価時期	Ali 単独 N=175		Ali/DIU N=50		Ali/CCB N=78		Ali/DIU/CCB N=41		全 Ali N=344	
	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
ベースライン	175	15 (8.6)	50	2 (4.0)	78	7 (9.0)	41	3 (7.3)	344	27 (7.8)
最終評価時	175	16 (9.1)	50	4 (8.0)	78	8 (10.3)	41	4 (9.8)	344	32 (9.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 6.3-1]

ベースラインは Week 0 の測定値

％は評価例数に対する割合

アリスキレン用量固定/併用治療期の治療法別に集計

体位変換による血圧変化：臥位から立位へ体位変換し，SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

(2) 外国試験：参考資料

1) 短期比較対照試験

外国短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験で，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-4に示す。

いずれの投与群も，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，ベースラインと最終評価時で同程度であった。また，最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，アリスキレン 75～600 mg 群のいずれもプラセボ群と同程度であった。

Table 4-4 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合（外国短期プラセボ対照試験）

投与群		ベースライン		最終評価時	
		評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
プラセボ	N=1284	1281	22 (1.7)	1271	16 (1.3)
Ali 75 mg	N= 516	514	12 (2.3)	512	9 (1.8)
Ali 150 mg	N=832	829	11 (1.3)	821	24 (2.9)
Ali 300 mg	N= 1250	1248	25 (2.0)	1238	18 (1.5)
Ali 600 mg	N= 296	296	5 (1.7)	295	4 (1.4)
Ali 単独	N=2894	2887	53 (1.8)	2866	55 (1.9)
Ali/ARB	N=624	624	12 (1.9)	616	20 (3.2)
Ali/HCTZ	N=1464	1462	45 (3.1)	1459	41 (2.8)
全 Ali	N=4982	4973	110 (2.2)	4941	116 (2.3)
ARB	N=766	766	11 (1.4)	762	9 (1.2)
HCTZ	N=555	551	13 (2.4)	555	9 (1.6)
ARB/HCTZ	N=59	59	0 (0.0)	58	2 (3.4)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-1]

ベースラインは Week 0 の測定値

％は評価例数に対する割合

割り付けられた投与群別に集計

体位変換による血圧変化：坐位から立位へ体位変換し，SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

外国短期比較対照試験

外国短期比較対照試験で，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-5 に示す。

いずれの投与群も，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，ベースラインと最終評価時で同程度であった。また，最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，いずれの投与群も同程度であった。

Table 4-5 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数と割合（外国短期比較対照試験）

投与群		ベースライン		最終評価時	
		評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
プラセボ	N=1284	1281	22 (1.7)	1271	16 (1.3)
Ali 単独	N=3765	3758	86 (2.3)	3732	85 (2.3)
Ali/ARB	N=624	624	12 (1.9)	616	20 (3.2)
Ali/HCTZ	N=1587	1585	46 (2.9)	1582	43 (2.7)
Ali/CCB	N=187	186	8 (4.3)	187	3 (1.6)
Ali/ACE	N=277	277	5 (1.8)	274	6 (2.2)
Ali/BB	N=231	231	12 (5.2)	229	5 (2.2)
全 Ali	N=6671	6661	169 (2.5)	6620	162 (2.4)
ARB	N=766	766	11 (1.4)	762	9 (1.2)
HCTZ	N=678	674	14 (2.1)	676	11 (1.6)
CCB	N=357	357	13 (3.6)	354	11 (3.1)

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

投与群		ベースライン		最終評価時	
		評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
ACE	N=414	414	12 (2.9)	410	9 (2.2)
BB	N=231	229	12 (5.2)	229	4 (1.7)
ARB/HCTZ	N=179	179	4 (2.2)	178	8 (4.5)
CCB/HCTZ	N=127	127	1 (0.8)	127	4 (3.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 6.5-1]

ベースラインは Week 0 の測定値

%は評価例数に対する割合

割り付けられた投与群別に集計

体位変換による血圧変化：坐位から立位へ体位変換し，SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下

2) 長期投与試験

外国長期比較対照試験（2306，2323 試験，26 週併合データ）

外国長期比較対照試験で，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を [5.3.5.3-3-PT-Table 6.4-1] に示す。

全アリスキレン群の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，ベースライン（1.5%）と最終評価時（2.3%）で同程度であった。

外国長期非盲検試験（最大 16 カ月）

外国長期非盲検試験で，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を [5.3.5.3-2-PT-Table 6.6-1] に示す。

全アリスキレン群の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，ベースライン（2.2%）と最終評価時（2.2%）で同程度であった。

(3) 部分集団の検討

国内外短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験（1202 試験）を対象に，部分集団〔性別（男，女），年齢（< 65 歳，≥ 65 歳，≥ 75 歳），人種（Caucasian，Black，Asian，Native American，Pacific Islander，Other），糖尿病（有，無），腎機能（eGFR；< 60 mL/min/1.73 m²，≥ 60 mL/min/1.73 m²）〕別に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合を検討した。

体位変換による血圧変化

背景因子	国内短期プラセボ対照試験	国内長期非盲検試験	外国短期プラセボ対照試験
性	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.1-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.3-2a]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-2a]
年齢	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.1-2b]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.3-2b]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-2b]
人種	—	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-2c]
糖尿病の有無	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.1-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.3-2d]	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-2d]
ベースライン腎機能	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.1-2e]	—	[5.3.5.3-2-PT-Table 6.4-2e]

—：該当なし

国内短期プラセボ対照試験（1201, 1301 試験）のアリスキレン単独投与群では、後期高齢者（ ≥ 75 歳）及び eGFR が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満であった被験者を含め、いずれの部分集団も、最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合がベースラインと比べて 5% 以上高くなることはなかった。

国内長期非盲検試験（1202 試験）では、全アリスキレン群の女性、高齢者（ ≥ 65 歳）では、最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合がベースラインと比べて 5% 以上高かった。また、全アリスキレン群の後期高齢者（ ≥ 75 歳）3 名中 1 名が、最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した。その他の部分集団では、体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、ベースラインと最終評価時で同程度であった。

外国短期プラセボ対照試験では、アリスキレン単独投与群の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、いずれの部分集団も、ベースラインと最終評価時で同程度であった。

4.2 脈拍、体重

（1）国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験での各評価時の坐位脈拍数及び体重の測定値、及びベースラインからの変化量の要約統計量を[1201 試験-PT-Table 10.4-2], [1201 試験-PT-Table 10.4-1]に示す。坐位脈拍数、体重ともに、いずれの投与群も、その平均値は治療期を通じて一定に推移し、投与前後で変化はみられなかった。

検証試験：1301 試験

1301 試験での各評価時の坐位脈拍数及び体重の測定値、及びベースラインからの変化量の要約統計量を[1301 試験-Table 14.3-3.1], [1301 試験-Table 14.3-3.2]に示す。坐位脈拍数、体重ともに、いずれの投与群も、その平均値は治療期を通じて一定に推移し、投与前後で変化はみられなかった。

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験での各評価時の坐位脈拍数及び体重の測定値、及びベースラインからの変化量の要約統計量を[1202 試験-Table 14.3-3.2]に示す。坐位脈拍数、体重ともに、その平均値は治療期を通じて一定に推移し、投与前後で変化はみられなかった。

4.3 心電図

(1) 国内試験：評価資料

1) 短期プラセボ対照試験

用量設定試験：1201 試験

1201 試験では、心電図がベースライン「正常」から最終評価時「臨床的に問題となる異常」に推移した被験者の割合は、アリスキレン 75 mg 群で 0.9% (1/115) , ベースライン「臨床的に問題とならない異常」から最終評価時「臨床的に問題となる異常」へ変動した被験者の割合は、プラセボ群, アリスキレン 75 mg 群でいずれも 0.9% (1/115) であった[1201 試験-PT-Table 10.5-1]。

検証試験：1301 試験

1301 試験では、心電図がベースライン「臨床的に問題なし」から最終評価時に「臨床的に問題となる異常」に推移した被験者の割合はプラセボ群で 1.3% (2/156) , アリスキレン 150 mg 群で 0.3% (1/302) , ロサルタン 50 mg 群で 0.3% (1/303) であった[1301 試験-Table 14.3-4.2]。なお、アリスキレン 150 mg 群の 1 名 (1301 試験-SPP1301027*) は、Week 8 の心電図評価で、中等度の有害事象「心室性期外収縮」としてあげられたが、過労が原因であり、治験薬との因果関係はないと判断された。本事象の発現に対し、処置は必要としなかった。

2) 長期投与試験

長期非盲検試験：1202 試験

1202 試験では、心電図がベースライン「正常」 (1202 試験開始時) から治療期に「臨床的に問題となる異常」へ推移した被験者の割合は 1.2% (4/344) , ベースライン「臨床的に問題とならない異常」 (1202 試験開始時) から治療期に「臨床的に問題となる異常」へ変動した被験者は 0.3% (1/344) であった[1202 試験-Table 14.3-4.3]。

(2) 外国試験：参考資料

QT 間隔への影響：2208 試験

健康被験者を対象に QT 間隔への影響を検討した臨床薬理試験[2208 試験]では、18～65 歳の健康被験者に、プラセボ、アリスキレン 300 mg, 1200 mg, モキシフロキサシン 400 mg のいずれかを 7 日間投与した。本試験の詳細は、[2.7.6-3.1.1 項]に示す。

なお、QTc (心拍数補正 QT 間隔) の中心傾向の解析として、時間対応分析及び時間平均分析を行い、補助的に最大変化量分析を行った。ICH E14 ガイドラインに従い、時間対応分析を主要解析とした。統計手法の詳細は[2208 試験-6.4 項]に示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

- **時間対応分析**

陽性対照であるモキシフロキサシン群の Day 7 の QTcF (Fridericia 式から算出した補正 QT 間隔) 及び QTcI (脈拍回帰データから算出した補正 QT 間隔) は、プラセボ群と比べて延長した。一方、アリスキレン 300 mg 群及び 1200 mg 群では、アリスキレン 1200 mg 群の投与 23 時間後以外、いずれの時点も、QTcF 及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量にプラセボ群との間に有意な差はみられなかった。なお、アリスキレン 1200 mg 群の投与 23 時間後の QTcF 及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群と比べて大きく、投与群間差 (アリスキレン群－プラセボ群) (90%信頼区間) はそれぞれ 5.2 (2.2～8.1) msec 及び 5.0 (2.0～8.1) msec であった。

- **時間平均分析**

Day 7 のモキシフロキサシン群の QTcF 及び QTcI 間隔は、いずれもプラセボ群と比べて有意に延長した (いずれも $p < 0.001$, ANOVA モデル)。一方、アリスキレン 300 mg 群及び 1200 mg 群では、Day 7 の QTcF 及び QTcI 間隔のベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群と同程度であり、投与群間に有意な差はみられなかった。

- **最大変化量分析**

アリスキレン 300 mg 群及び 1200 mg 群では、Day 7 の QTc 間隔のベースラインからの変化量の最大値は、プラセボ群と同程度であり、投与群間に有意な差はみられなかった。

以上より、健康被験者に対するアリスキレン 300 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与は、QTc 間隔に変化を与えず、心筋の再分極に影響を及ぼさないことが示された。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 部分集団の検討

国内外の短期プラセボ対照試験及び国内長期非盲検試験（1202 試験）を対象に，部分集団〔性別（男，女），年齢（< 65 歳，≥ 65 歳，≥ 75 歳），人種（Caucasian, Black, Asian, Native American, Pacific Islander, Other），糖尿病（有，無），腎機能（eGFR；< 60 mL/min/1.73 m²，≥ 60 mL/min/1.73 m²）〕別に，アリスキレンの安全性を，有害事象，臨床検査値の注目すべき変動及び測定値，体位変換による血圧変化を指標に検討した。

有害事象の評価は2.1.1.4項に，血液学的検査値の注目すべき変動の評価は3.1項に，血液生化学的検査値の注目すべき変動及び血清 K，BUN，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の評価は3.2項に，体位変換による血圧変化の評価は4.1項にそれぞれ示した。

5.1.2 特別な患者集団での安全性

国内では，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験[1303 試験]，重症高血圧患者を対象とした試験[1304 試験]を実施し，また，高齢者の本態性高血圧患者を対象とした国際共同試験[2324 試験]を実施した。また，外国では，重症高血圧患者を対象とした試験[2303 試験]，糖尿病を合併した本態性高血圧患者を対象とした試験[2307 試験]，2 型糖尿病を合併した高血圧患者を対象とした試験[C2201 試験]，肥満の本態性高血圧患者を対象とした試験[2309 試験]，高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者を対象とした試験[2313 試験]を実施した。

5.1.2.1 腎機能障害を伴う高血圧患者

臨床薬理試験

外国人の腎機能障害患者を対象に，アリスキレンの薬物動態に対する腎機能の影響を検討した結果[2209 試験]，軽症から重症の腎機能障害患者及び健康被験者にアリスキレン 300 mg を反復投与したとき，AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} の幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）はそれぞれ 1.21～2.05 及び 0.83～2.25 であった。また，腎機能の低下に伴いアリスキレンの見かけのクリアランス及び腎クリアランスは低下していたが，AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} と C_{Cr} との関連はみられなかった [2.7.2-3.8.1.2 項]。アリスキレン 300 mg を 1 日 1 回 7 日間単独投与した時の有害事象の発現例数は，腎機能障害の重症度別で同じであり（健康被験者 17 名中 1 名，軽症 6 名中 1 名，中等症 5 名中 2 名，重症 6 名中 1 名）[2.7.6-2.2.3 項]，腎機能障害に関連した有害事象の報告もなかった。

1303 試験：評価資料

1303 試験では、腎機能障害を伴う高血圧患者（血清クレアチニンが男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満，女性 1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満の範囲にある患者）40 名を対象に，アリスキレン（開始用量を 75 mg とし，適宜 150 mg，300 mg へ増量）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を評価した。

(1) 有害事象

1303 試験で比較的良好にみられた有害事象（2 名以上に発現）を Table 5-1 に，すべての有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-19 及び Table 7-37 に，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象一覧はそれぞれ Table 2-32，Table 2-38 に示す。

有害事象の発現率は 52.5%（21/40），副作用の発現率は 15.0%（6/40）であった。

比較的良好にみられた有害事象は，「鼻咽頭炎」，「背部痛」，及び「浮動性めまい」であった。なお，被験者ごとに有害事象発現時のアリスキレンの用量を確認した結果，アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。重症度が高度と判定された有害事象は「尿閉」及び「脳梗塞」だけであり，それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった（Table 7-55）。

治療期に報告された重篤な有害事象は「尿閉」及び「脳梗塞」が各 1 名であり，いずれも重症度が高度と判定されたが，いずれの被験者も軽快又は回復が確認された。また，治療期に有害事象のため治験薬投与を中止した被験者は，「蛋白尿」，「血圧上昇」，「脳梗塞」が各 1 名であった。

Table 5-1 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（1303 試験）

SOC	PT	全 Ali N=40 n (%)
合計		21 (52.5)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	2 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2 (5.0)
神経系障害	浮動性めまい	2 (5.0)

Source：Table 7-19

有害事象の表記は，SOC は原著のアルファベット順，PT は SOC 内で発現頻度の降順
比較的良好にみられた有害事象は，全体で 2 名以上に報告された事象と定義

(2) 臨床検査

治療期のいずれかの時点で臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-91（血液学的検査）及び Table 7-94（血液生化学的検査）に，血清 K の臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-97 に示す。

臨床検査値の注目すべき変動がみられた項目は，「血清 K（> 20%増加）」が 15.0%（6/40）と最も多く，次いで「BUN（> 50%増加）」が 10.0%（4/40）の順であった。また，治療期のい

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

いずれかの時点で血清 K が「 $> 5.5 \text{ mEq/L}$ 」となった割合は 15.0% (6/40) , 「 $\geq 6.0 \text{ mEq/L}$ 」となった被験者の割合は 7.5% (3/40) であったが、いずれの被験者も有害事象とは判断されなかった。また、尿蛋白/尿中クレアチニン比がベースラインから約 2 倍増加した被験者が 5% (2/40) 報告されたが、いずれの被験者のその変動を有害事象とは判断されなかった。

腎機能に関する臨床検査項目（血清クレアチニン、BUN、 C_{Cr} 、尿蛋白/尿中クレアチニン比）の平均値の推移は、いずれの項目も、治験期間を通じてほぼ一定であり、最終評価時のベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

(3) バイタルサイン

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を [Table 7-102](#) に示す。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、ベースラインと最終評価時ともに 10.0% (4/40) であった。なお、最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者 4 名中 3 名はベースラインでは基準に該当していなかったが、いずれの被験者も臨床症状を伴っておらず、有害事象として報告されなかった。その他、治療期に血圧低下に関連する有害事象（「起立性低血圧」、「血圧低下」、「低血圧」）の報告もなかった。

(4) アリスキレン血漿中トラフ濃度と腎機能の関係

1303 試験では、 C_{Cr} とトラフ時の血漿中アリスキレン濃度との関係から、 C_{Cr} の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた [\[2.7.2-2.2.2.3.1 項\]](#)。

以上の結果から、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられたものの、外国人の腎機能障害患者及び健康被験者を対象とした試験で、アリスキレンの曝露量 ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{SS}) と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。また、腎機能障害を伴う高血圧患者に対する安全性を検討した結果、腎機能障害を伴う高血圧患者で報告された有害事象の内容及び発現率は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした試験の結果と同様であり、アリスキレン 1 日 1 回 75~300 mg 投与は、腎機能障害を伴う高血圧患者に対しても、安全性に問題はなく、忍容であることが確認された。また、少数例での検討ではあるが、腎機能別 ($eGFR$; $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) に部分集団での安全性を検討した結果からも、 $eGFR$ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の被験者に対するアリスキレン投与は忍容であることが確認された。

5.1.2.2 重症高血圧患者

1304 試験：評価資料

1304 試験では、重症高血圧患者〔観察期開始 1 週間後及び治療期開始時の 2 時点で「msSBP が 180 mmHg 以上かつ msDBP が 100 mmHg 以上」又は「2 時点間の msDBP が 110 mmHg 以上かつ

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

msSBP が 160 mmHg 以上」であり、かつ「msDBP の変動が 10 mmHg 以内かつ msSBP の変動が 20 mmHg 以内」] 39 名を対象に、アリスキレン（開始用量を 150 mg とし、適宜 300 mg へ増量）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を評価した。

(1) 有害事象

1304 試験で比較的良好にみられた有害事象（2 名以上に発現）を Table 5-2 に、すべての有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-20 及び Table 7-38 に示す。

有害事象の発現率は 66.7% (26/39) , 副作用の発現率は 43.6% (17/39) であった。

有害事象で最もよくみられた有害事象は「鼻咽頭炎」が 12.8% (5/39) , 副作用では「尿中蛋白陽性」及び「頭痛」が各 7.7% (3/39) であった。重症度が高度と判定された有害事象はなく、報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった (Table 7-56) 。また、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

Table 5-2 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（1304 試験）

SOC	PT	全 Ali N=39 n (%)
合計		26 (66.7)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5 (12.8)
臨床検査	血中尿酸増加	3 (7.7)
	尿中蛋白陽性	3 (7.7)
	血中クレアチニン増加	2 (5.1)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	2 (5.1)
神経系障害	頭痛	3 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	2 (5.1)

Source : Table 7-20

有害事象の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内で発現頻度の降順
比較的良好にみられた有害事象は、全体で 2 名以上に報告された事象と定義

(2) 臨床検査

治療期のいずれかの時点で臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-92（血液学的検査）及び Table 7-95（血液生化学的検査）に、血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-98 に示す。

臨床検査値の注目すべき変動がみられた項目は、「Ca (> 10%増加)」が 5.1% (2/39) , 「白血球数 (> 50%増加)」, 「血清 K (> 20%増加)」, 及び「総ビリルビン (> 100%増加)」が各 2.6% (1/39) であった。また、血清 K が「< 3.5 mEq/L」となった被験者が 5.1% (2/39) に報告されたが、いずれの被験者も治療期中の次の評価時に 3.5 mEq/L 以上に回復した。BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者はいなかった。

(3) バイタルサイン

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を [Table 7-103](#) に示す。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、ベースラインと最終評価時ともに 5.1% (2/39) であった。なお、最終評価時に体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者 2 名は、ベースラインでは基準に該当していなかったが、いずれの被験者も臨床症状を伴っておらず、有害事象として報告されなかった。その他、治療期に血圧低下に関連する有害事象（「起立性低血圧」、「血圧低下」、「低血圧」）の報告もなかった。

2303 試験：参考資料

[\[2303 試験\]](#)では、合併症を伴わない重症高血圧患者（msDBP が 105 mmHg 以上及び 120 mmHg 未満）183 名を対象に、アリスキレン（開始用量を 150 mg とし、適宜 300 mg へ増量、適宜 HCTZ 25 mg 併用）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を、リシノプリル（開始用量を 20 mg とし、適宜 40 mg へ増量、適宜 HCTZ 25 mg 併用）を対照薬として比較した。

2303 試験で報告された有害事象の要約を [Table 5-3](#) に、詳細は [\[2.7.6-4.1.8 項\]](#) に示す。

有害事象の発現率は、アリスキレン群及びリシノプリル群でそれぞれ 32.8% (41/125) 及び 29.3% (17/58) であり、投与群間で同程度であった。

比較的好くみられた有害事象は、「頭痛」、「鼻咽頭炎」、「浮動性めまい」、及び「疲労」であったが、いずれの事象の発現率も投与群間で同程度であった。アリスキレン群では重症度が高度と判定された事象はなく、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

治療期に血清 K が「< 3.5 mmol/L (< 3.5 mEq/L)」となった被験者の割合は、アリスキレン群でリシノプリル群と比べて低かった [アリスキレン群 2.5% (3/122), リシノプリル群 5.2% (3/58), 以下同順]。その他、アリスキレン群では、血清 K が「> 5.5 mmol/L (> 5.5 mEq/L)」, BUN が「> 14.28 mmol/L (> 40 mg/dL)」の基準に合致した被験者が 0.8% (1/122) 報告された。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、いずれの投与群も、最終評価時 [1.6% (2/124), 1.7% (1/58)] とベースライン [1.6% (2/125), 1.7% (1/58)] で同じであった。

Table 5-3 重症高血圧患者における有害事象の要約：治療期（2303 試験）

	Ali N=125 n (%)	リシノプリル N=58 n (%)	合計 N=183 n (%)
有害事象	41 (32.8)	17 (29.3)	58 (31.7)
副作用	7 (5.6)	3 (5.2)	10 (5.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.1)
試験薬投与中止に至った有害事象	4 (3.2)	2 (3.4)	6 (3.3)

Source : [\[2303 試験-Table 14.3.1-1.1\]](#), [\[2303 試験-Table 14.3.1-1.3\]](#), [\[2303 試験-Table 14.3.1-1.5\]](#), [\[2303 試験-Table 14.3.1-1.6\]](#), [\[2303 試験-Table 14.3.1-1.7\]](#)

以上の結果より、重症高血圧患者で報告された有害事象の内容及び発現率は、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした試験と同様であり、アリスキレン 1 日 1 回 150 mg, 300 mg 投与は、重症高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。

5.1.2.3 高齢者の本態性高血圧患者

臨床薬理試験

外国人被験者を対象に、アリスキレンの薬物動態に対する年齢の影響を検討した結果[2217 試験], アリスキレン 300 mg を単回投与したときの AUC_{0-inf} 及び C_{max} における、高齢者（65～74 歳）と非高齢者（18～45 歳）の比（高齢者/非高齢者）はそれぞれ 1.6 及び 1.2（算術平均値，以下同様），75 歳以上の後期高齢者と非高齢者の比（後期高齢者/非高齢者）はそれぞれ 1.6 及び 1.4 であった。65～74 歳の群と 75 歳以上の群間に差は認められなかった[2.7.2-3.8.3 項]。また，有害事象の発現率は，非高齢者と比べて高齢者で低かった〔高齢者 17.2%（5/29），非高齢者 28.6%（8/28）〕 [2.7.6-2.2.1 項]。

2324 試験：評価資料

2324 試験では，高齢者（65 歳以上）の本態性高血圧患者 355 名を対象に，アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg（300 mg 群の開始用量は 150 mg）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性をリシノプリル 10 mg を対照薬として評価した。2324 試験は，国際共同試験として実施され，本項では，すべての安全性解析対象のほか，2324 試験に参加した日本人高齢者 44 名，収縮期高血圧患者 171 名（うち日本人 18 名）での安全性を探索的に評価した。

● すべての安全性解析対象での検討（N=355）

（1）有害事象

比較的良好にみられた有害事象を Table 5-4 に，すべての有害事象及び副作用をそれぞれ Table 7-21 及び Table 7-39 に，重篤な有害事象，有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の詳細はそれぞれ Table 2-33，Table 2-39 に示す。

有害事象の発現率は，アリスキレン 75 mg, 150 mg, 及び 300 mg 群でそれぞれ 29.7%（27/91），40.5%（34/84），及び 24.5%（23/94），リシノプリル 10 mg 群で 30.2%（26/86），副作用発現率は，それぞれ 9.9%（9/91），13.1%（11/84），4.3%（4/94），12.8%（11/86）であり，いずれもアリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。

有害事象では，「下痢」の発現率がアリスキレンの用量増加に伴って発現率がわずかに増加したが，その他の事象の発現率は，アリスキレンの用量増加に伴って増加することはなかった。副作用では，いずれの事象もアリスキレンの用量増加に伴う発現率増加はみられなかった。重症度が高度と判定された有害事象は，アリスキレン 75 mg 及び 150 mg で各 1 名のみの報告であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった（Table 7-57）。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

治療期に報告された重篤な有害事象は「一過性脳虚血発作」（アリスキレン 150 mg 群）及び「前立腺癌」（アリスキレン 300 mg 群）が各 1 名であったが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。また、治療期に有害事象のため治験薬投与を中止した被験者の割合は、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群でそれぞれ 5.5% (5/91) , 2.4% (2/84) , 及び 1.1% (1/94) , リシノプリル 10 mg 群で 5.8% (5/86) であり、アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。

Table 5-4 比較的良好にみられた有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験）

SOC	PT	Ali 75 mg N=91		Ali 150 mg N=84		Ali 300 mg N=94		リシノプリル 10 mg N=86		合計 N=355	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		27	(29.7)	34	(40.5)	23	(24.5)	26	(30.2)	110	(31.0)
心臓障害	動悸	2	(2.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)
耳および迷路障害	回転性めまい	1	(1.1)	2	(2.4)	1	(1.1)	1	(1.2)	5	(1.4)
胃腸障害	下痢	0	(0.0)	3	(3.6)	4	(4.3)	1	(1.2)	8	(2.3)
	腹痛	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)
	消化不良	2	(2.2)	1	(1.2)	2	(2.1)	1	(1.2)	6	(1.7)
全身障害および投与局所様態	無力症	2	(2.2)	4	(4.8)	0	(0.0)	2	(2.3)	8	(2.3)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(1.4)
	鼻咽頭炎	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.1)	2	(2.3)	7	(2.0)
	尿路感染	2	(2.2)	1	(1.2)	2	(2.1)	1	(1.2)	6	(1.7)
神経系障害	浮動性めまい	3	(3.3)	5	(6.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	10	(2.8)
	頭痛	3	(3.3)	2	(2.4)	0	(0.0)	5	(5.8)	10	(2.8)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.3)	4	(1.1)

Source : Table 7-21

有害事象の表記は、SOC は原著のアルファベット順、PT は SOC 内でアリスキレン 150 mg 群での発現率の降順

(2) 臨床検査

治療期に臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-93（血液学的検査）及び Table 7-96（血液生化学的検査）に示す。また、血清 K、BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-99 に示す。

臨床検査値の注目すべき変動では、「BUN（＞ 50%増加）」[アリスキレン 75 mg 群 4.4% (4/90) , 150 mg 群 9.5% (8/84) , 300 mg 群 5.4% (5/92) , リシノプリル 10 mg 群 8.2% (7/85) , 以下同順] , 「血清 K（＞ 20%増加）」(10.0% , 2.4% , 4.3% , 2.4%) の基準に該当した被験者がいずれの投与群も多かったが、いずれの項目もアリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。また、血清 K が「＞ 5.5 mmol/L（＞ 5.5 mEq/L）」となった被験者の割合は、アリスキレンの用量増加に伴って増加することはなかった（3.3% , 1.2% , 1.1% , 0.0%）。アリスキレン 75～300 mg 群では、血清 K が「＜ 3.5 mmol/L（＜ 3.5 mEq/L）」、BUN 及び血清クレアチニンの注目すべき測定値の基準に該当した被験者はいなかった。

(3) バイタルサイン

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を [Table 7-104](#) に示す。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、ベースラインでは、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 300 mg 群, リシノプリル 10 mg 群でそれぞれ 0.0% (0/91) , 9.5% (8/84) , 1.1% (1/94) , 5.8% (5/86) , 最終評価時ではそれぞれ 5.5% (5/91) , 2.4% (2/84) , 5.3% (5/94) , 2.4% (2/85) であった。

なお、いずれの投与群も、治療期に血圧低下に関連する有害事象（「起立性低血圧」, 「血圧低下」, 「低血圧」）の報告はなかった。

● 日本人高齢者での検討 (N=44)

日本人高齢者のすべての有害事象及び副作用をそれぞれ [Table 7-23](#) 及び [Table 7-41](#) に示す。

日本人高齢者の有害事象の発現率は、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群でそれぞれ 41.7% (5/12) , 45.5% (5/11) , 及び 46.2% (6/13) , リシノプリル 10 mg 群で 25.0% (2/8) であった。各投与群の被験者数が少ないため比較が困難であるが、有害事象の発現率はアリスキレンが投与された投与群間で同程度であった。

全体で最もよくみられた有害事象は「下痢」であり、アリスキレン 150 mg 群, 300 mg 群で各 2 名に報告された。「下痢」の重症度は、アリスキレン 150 mg 群の 1 名では中等度と判定され薬物治療を必要としたが、その他の被験者はいずれも軽度と判定され特に処置を必要としなかった。日本人高齢者では、治療期に重篤な有害事象の報告はなかった。なお、日本人高齢者では、アリスキレン 75 mg 群の 1 名が「血圧上昇」, リシノプリル 10 mg 群の 1 名が「高血圧」のため治験薬投与を中止した。これらの被験者の詳細は [Table 2-39](#) に示す。

● 収縮期高血圧患者での検討 (N=171, うち日本人 N=18)

収縮期高血圧患者のすべての有害事象及び副作用をそれぞれ [Table 7-22](#) 及び [Table 7-40](#) に、日本人の収縮期高血圧患者におけるすべての有害事象及び副作用をそれぞれ [Table 7-24](#) 及び [Table 7-42](#) に示す。

収縮期高血圧患者の有害事象の発現率は、アリスキレン 75 mg 群, 150 mg 群, 及び 300 mg 群でそれぞれ 28.0% (14/50) , 31.4% (11/35) , 及び 20.0% (8/40) , リシノプリル 10 mg 群で 28.3% (13/46) であり、アリスキレンの用量増加に伴う発現率増加はみられなかった。なお、各投与群の被験者数が少ないため比較が困難であるが、日本人の収縮期高血圧患者では、アリスキレン 75 mg 群で 7 名中 3 名, 150 mg 群で 4 名中 3 名, 300 mg 群 3 名中 1 名, リシノプリル 10 mg 群で 4 名中 2 名に有害事象が報告された。

収縮期高血圧患者で最もよくみられた有害事象は「下痢」 [アリスキレン 75 mg 群 0.0%, 150 mg 群 8.6%, 300 mg 群 2.5%, リシノプリル 10 mg 群 2.2%, 以下同順] 及び「頭痛」 (4.0%,

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

2.9%, 0.0%, 4.3%)であったが、いずれの事象もアリスキレンの用量増加に伴う発現率増加はみられなかった。

以上の結果から、高齢者でのアリスキレンの曝露量 (AUC_{0-inf} 及び C_{max}) は非高齢者に比べ増加したが、高齢者の本態性高血圧患者に対するアリスキレン 1 日 1 回 75~300 mg 投与は、いずれも忍容であることが確認された。被験者数が少ないが、日本人の 65 歳以上の本態性高血圧患者、収縮期高血圧患者においても、忍容であることが確認された。また、年齢別の部分集団で安全性を検討した結果からも、高齢者に対するアリスキレン投与は忍容であることが確認された。

5.1.2.4 糖尿病を合併した高血圧患者

臨床薬理試験

外国人被験者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する 2 型糖尿病の影響を検討した結果 [2229 試験]、2 型糖尿病患者と健康被験者でアリスキレンの薬物動態に大きな差はみられず [2.7.2-3.8.1.4 項]、また、有害事象の発現率は、健康被験者と比べて 2 型糖尿病患者で低かった [健康被験者 16.7% (5/30) , 2 型糖尿病患者 6.7% (2/30)] [2.7.6-3.2.2 項]。また、健康被験者を対象に、糖尿病治療薬であるメトホルミン [2220 試験]、ピオグリタゾン [2222 試験] との薬物間相互作用を検討した結果、いずれの薬剤もアリスキレン及び併用薬の薬物動態の変動は临床上大きな問題としないと考えた [2.7.2-3.9.1.2 項]。

2307 試験：参考資料

[2307 試験]では、糖尿病を合併した本態性高血圧患者 837 名を対象に、アリスキレン (150 mg → 300 mg, Week 4 で強制漸増, 以下同様)、ラミプリル (5 mg → 10 mg)、及びアリスキレン/ラミプリル (150/5 mg → 300/10 mg) を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を検討した。

2307 試験で報告された有害事象の要約を Table 5-5 に、詳細は [2.7.6-4.1.12 項] に示す。

有害事象の発現率は、アリスキレン群、ラミプリル群、及びアリスキレン/ラミプリル群でそれぞれ 32.3% (91/282) , 33.8% (94/278) , 及び 30.0% (83/277) であり、投与群間で同程度であった。

比較的良好にみられた有害事象は、「頭痛」、「咳嗽」、「鼻咽頭炎」、及び「下痢」であったが、いずれの事象もアリスキレン/ラミプリル群でそれぞれの単独投与群と比べて発現率が増加することはなかった。また、重症度が高度の有害事象の発現率は、アリスキレン群、ラミプリル群、及びアリスキレン/ラミプリル群でそれぞれ 2.1%、2.2%、及び 1.8% であり、投与群間で同程度であった。

治療期に血清 K が「 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ ($> 5.5 \text{ mEq/L}$)」に該当した被験者の割合は、アリスキレン/ラミプリル群でそれぞれの単独投与群と比べて高かった [アリスキレン群 2.2% (6/277) , ラミプリル群 2.6% (7/273) , アリスキレン/ラミプリル群 5.5% (15/273) , 以下同順] が、有害事

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

象として「高カリウム血症」の報告はなかった。BUN、血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値の基準に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、いずれの投与群も、最終評価時 [3.6% (10/279) , 2.2% (6/275) , 2.2% (6/274)] とベースライン [2.8% (8/282) , 2.2% (6/278) , 1.8% (5/277)] で同程度であった。

Table 5-5 糖尿病を合併した本態性高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (2307 試験)

	Ali N=282 n (%)	ラミブリル N=278 n (%)	Ali/ラミブリル N=277 n (%)	合計 N=837 n (%)
有害事象	91 (32.3)	94 (33.8)	83 (30.0)	268 (32.0)
副作用	21 (7.4)	33 (11.9)	17 (6.1)	71 (8.5)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
重篤な有害事象	8 (2.8)	6 (2.2)	4 (1.4)	18 (2.2)
試験薬投与中止に至った有害事象	11 (3.9)	11 (4.0)	6 (2.2)	28 (3.3)

Source : [2307 試験-PT-Table 10.1-1a], [2307 試験-PT-Table 10.1-2], [2307 試験-PT-Table 10.2-1], [2307 試験-PT-Table 10.2-2], [2307 試験-PT-Table 10.2-3]

C2201 試験：参考資料

[C2201 試験]では、ロサルタン 100 mg を含む降圧治療を受けている 2 型糖尿病を合併した高血圧患者 599 名を対象に、アリスキレン (150 mg→300 mg, Week 12 で強制漸増) を 1 日 1 回 24 週間、標準治療に追加投与したときの安全性を、プラセボを対照として評価した。

C2201 試験で報告された有害事象の要約を Table 5-6 に、詳細は [2.7.6-4.1.20 項] に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群及びアリスキレン群でそれぞれ 67.1% (200/298) 及び 66.8% (201/301) であり、投与群間で同程度であった。

有害事象は、「末梢性浮腫」の発現率が全体で最も高く、次いで「鼻咽頭炎」であった。「末梢性浮腫」の発現率はアリスキレン群でプラセボ群と比べて低く、「鼻咽頭炎」の発現率は投与群間で同程度であった。なお、比較的良好にみられた有害事象のうち、「頭痛」、「貧血」、「低血圧」、及び「胃腸炎」は、いずれもアリスキレン群の発現率がプラセボ群と比べて 2% 以上高かったが、その他の事象の発現率は投与群間で同程度であった。また、重症度が高度の有害事象の発現率は、プラセボ群及びアリスキレン群でそれぞれ 8.4% 及び 8.3% であり、投与群間で同程度であった。

治療期に血清 K が「 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ ($> 5.5 \text{ mEq/L}$)」に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比べてアリスキレン群で高かった [プラセボ群 10.8% (32/297) , アリスキレン群 13.7% (41/299) , 以下同順] が、有害事象として「高カリウム血症」が報告された被験者の割合は、投与群間で同程度であった [5.7% (17/298) , 5.0% (15/301)]。なお、血清クレアチニンが「 $> 176.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$)」に該当した被験者の割合はアリスキレン群の方が低く [18.2%

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

(54/297) , 12.4% (37/299)] , また, BUNが「 > 14.28 $\mu\text{mol/L}$ (> 40 mg/dL) 」に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった [22.2% (66/297) , 21.7% (65/299)] 。

Table 5-6 2型糖尿病を合併した高血圧患者における有害事象の要約：治療期 (C2201 試験)

	プラセボ N=298 n (%)	Ali N=301 n (%)	合計 N=599 n (%)
有害事象	200 (67.1)	201 (66.8)	401 (66.9)
副作用	35 (11.7)	50 (16.6)	85 (14.2)
死亡	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
重篤な有害事象	28 (9.4)	27 (9.0)	55 (9.2)
試験薬投与中止に至った有害事象	19 (6.4)	17 (5.6)	36 (6.0)

Source : [C2201 試験-Table 14.3.1-1.2], [C2201 試験-Table 14.3.1-1.4], [C2201 試験-Table 14.3.1-1.6], [C2201 試験-Table 14.3.1-1.8], [C2201 試験-Table 14.3.1-1.10]

プラセボ群：プラセボ/ロサルタン (その他の降圧治療を含む) 併用投与

アリスキレン群：アリスキレン/ロサルタン (その他の降圧治療を含む) 併用投与

以上より、糖尿病を合併した高血圧患者に対するアリスキレン 1 日 1 回 150 mg, 300 mg 投与は、いずれも安全性に大きな問題はなく忍容であることが確認された。また、血清 K が「 > 5.5 mmol/L (> 5.5 mEq/L) 」となった被験者の割合が、アリスキレン/ラミプリル併用投与時、アリスキレン/ロサルタン併用投与時に高かった以外、特に問題はなかった。また、部分集団における安全性を検討した結果からも、糖尿病を合併した高血圧患者に対するアリスキレン投与は忍容であることが確認された。

5.1.2.5 肥満の本態性高血圧患者

2309 試験：参考資料

[2309 試験]では、HCTZ 25 mg 単独投与で治療効果不十分な肥満の本態性高血圧患者 489 名を対象に、アリスキレン/HCTZ (150/25 mg→300/25 mg, Week 4 で強制漸増, 以下同様) を 1 日 1 回 12 週間投与したときの安全性を、イルベサルタン/HCTZ (150/25 mg→300/25 mg) , アムロジピン/HCTZ (5/25 mg→10/25 mg) , 及び HCTZ (25 mg) を対照として評価した。

2309 試験で報告された有害事象の要約をTable 5-7に、詳細は[2.7.6-4.1.13 項]に示す。

有害事象の発現率は、アリスキレン/HCTZ 群, イルベサルタン/HCTZ 群, アムロジピン/HCTZ 群, 及び HCTZ 群でそれぞれ 39.3% (48/122) , 36.1% (43/119) , 45.2% (57/126) , 及び 38.5% (47/122) であり, アムロジピン/HCTZ 群で他の群と比べて高かった。

比較的良好にみられた有害事象は、「鼻咽頭炎」, 「頭痛」, 「末梢性浮腫」, 「背部痛」, 及び「浮動性めまい」であった。「末梢性浮腫」の発現率は、アムロジピン/HCTZ 群で他の投与群と比べて高かったが、その他の事象の発現率はいずれも投与群間で同程度であった。また、重症度が高度の有害事象の発現率は、アリスキレン/HCTZ 群, イルベサルタン/HCTZ 群, アムロジピ

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

ン/HCTZ 群, 及び HCTZ 群でそれぞれ 0.8%, 0.8%, 0.8%, 及び 1.6%であり, 投与群間で同程度であった。

血清 K, BUN, 血清クレアチニンの臨床的に注目すべき測定値では, いずれの項目も HCTZ 群と比べてアリスキレン/HCTZ 群で発現率が 2%以上高い項目はなかった。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は, アリスキレン/HCTZ 群では, Week12 と [1.8% (2/113)] とベースライン [1.6% (2/122)] で同程度であった。

Table 5-7 肥満の本態性高血圧患者における有害事象の要約：治療期（2309 試験）

	Ali/HCTZ N=122 n (%)	イルベサルタン/HCTZ N=119 n (%)	アムロジピン/HCTZ N=126 n (%)	HCTZ N=122 n (%)
有害事象	48 (39.3)	43 (36.1)	57 (45.2)	47 (38.5)
副作用	8 (6.6)	12 (10.1)	23 (18.3)	7 (5.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (1.6)	3 (2.5)	4 (3.2)	4 (3.3)
試験薬投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	4 (3.4)	6 (4.8)	4 (3.3)

Source : [2309 試験-Table 14.3.1-1.2], [2309 試験-Table 14.3.1-1.4], [2309 試験-Table 14.3.1-1.5], [2309 試験-Table 14.3.1-1.8], [2309 試験-Table 14.3.1-1.10]

5.1.2.6 心不全患者

2313 試験：参考資料

[2313 試験]では, 標準的な治療を受けている高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者 302 名を対象に, アリスキレン 150 mg を 1 日 1 回 12 週間, 標準治療に追加投与したときの安全性を, プラセボを対照として評価した。

2313 試験で報告された有害事象の要約を Table 5-8 に, 詳細は[2.7.6-4.1.14 項]に示す。

有害事象の発現率は, プラセボ群及びアリスキレン 150 mg 群でそれぞれ 43.8% (64/146) 及び 46.2% (72/156) であり, 投与群間で同程度であった。

2313 試験では, あらかじめ腎機能障害, 症候性の低血圧, 及び高カリウム血症を定義し, これらの有害事象を発現した被験者の割合を検討した。その結果, これらの事象の合計の発現率は, プラセボ群と比べてアリスキレン 150 mg 群でわずかに高かった [プラセボ群 7.5% (11/146), アリスキレン 150 mg 群 10.9% (17/156), 以下同順]。これは, アリスキレン 150 mg 群では高カリウム血症 (4.8%, 6.4%), 症候性の低血圧 (1.4%, 3.2%) の発現率がプラセボ群と比べて高かったことによるものであったが, いずれの事象も投与群間で有意な差はみられなかった。また, 重症度が高度の有害事象の発現率は, プラセボ群及びアリスキレン 150 mg 群でそれぞれ 4.1%及び 6.4%であり, 投与群間で同程度であった。

治療期に血清クレアチニンが「> 176.8 µmol/L (> 2 mg/dL)」の基準に該当した被験者の割合はプラセボ群と比べてアリスキレン 150 mg 群で高かった [5.6% (8/144), 7.1% (11/156)] が, アリスキレン 150 mg 群では「> 265.2 mmol/L (> 3 mg/dL)」の基準に該当した被験者はいなか

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

った [2.1% (3/144) , 0.0% (0/156)] 。その他の項目の注目すべき測定値の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比べてアリスキレン 150 mg 群で同程度以下であった。

体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は、いずれの投与群も、治験終了時 [プラセボ群 7.4% (10/136) , アリスキレン 150 mg 群 4.8% (7/145) , 以下同順] の割合はベースライン [8.9% (13/146) , 7.8% (12/153)] と比べて低かった。

Table 5-8 高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者における有害事象の要約：治療期（2313 試験）

	プラセボ N=146 n (%)	Ali 150 mg N=156 n (%)
有害事象	64 (43.8)	72 (46.2)
副作用	8 (5.5)	16 (10.3)
死亡	2 (1.4)	1 (0.6)
重篤な有害事象	10 (6.8)	11 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	6 (4.1)	8 (5.1)

Source : [2313 試験-Table 14.3.1-1.1], [2313 試験-Table 14.3.1-1.6], [2313 試験-Table 14.3.1-1.3], [2313 試験-Table 14.3.1-1.4], [2313 試験-Table 14.3.1-1.5]

5.2 外因性要因

5.2.1 食事の時期の影響

(1) 臨床薬理試験

1102 試験（国内）、2207 試験（外国）で、健康被験者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する食事の影響を検討した。その結果、アリスキレンの薬物動態は、食事の規定（食後投与、及び空腹時投与）の影響を受け、アリスキレンを食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時投与に比べて減少した。なお、アリスキレンの薬物動態が定常状態に達することにより、食事の規定の影響は小さくなると考えられた[2.7.2-3.7.3 項]。本項では、両試験の安全性を評価した。

国内試験：1102 試験

1102 試験では、日本人健康被験者 34 名を対象に、1 日 1 回アリスキレン 150 mg を食前 30 分（以下、空腹時）又は食後 30 分（以下、食後）に投与した。

有害事象の発現率は、空腹時投与で 60.6% (20/33) , 食後投与で 41.2% (14/34) であり、空腹時投与の発現率が高かった。比較的好くみられた有害事象（いずれかで 2 名以上発現）は、「体位性めまい」が最も多く、次いで「鼻咽頭炎」、「起立性低血圧」、「浮動性めまい」、「倦怠感」、及び「下痢」の順であった。「体位性めまい」の発現率が空腹時投与で高かった（空腹時投与 30.3% , 食後投与 14.7%）以外、有害事象の発現率に投与法別で違いはみられなかった。

外国試験：2207 試験

2207 試験では、外国人健康被験者 32 名を対象に、1 日 1 回アリスキレン 300 mg を空腹時及び食後に投与した。

有害事象の発現率は、空腹時投与で 21.9% (7/32) , 食後投与で 35.5% (11/31) であり、食後投与の発現率が高かった。比較的良好とみられた有害事象（いずれかで 2 名以上発現）は、「頭痛」及び「悪心」であった。「頭痛」の発現率が食後投与で高かった（空腹時投与 6.3%, 食後投与 19.4%）以外、有害事象の発現率に投与方法別で違いはみられなかった。

(2) 臨床試験

国内短期プラセボ対照試験 1201 試験及び 1301 試験の治験デザインは、治験薬投与時の食事の規定以外は類似している。そこで、治験薬を食前 30 分投与とした 1201 試験と食事の規定を設けなかった 1301 試験で報告された比較的良好とみられた有害事象を比較し、アリスキレン投与における食事の規定と安全性の関係を検討した。その結果を [Table 5-9](#) に示す。

有害事象の発現率は、1201 試験のアリスキレン 150 mg 群で 51.8% (58/112) , 1301 試験のアリスキレン 150 mg 群で 50.3% (152/302) であり、食事の規定の有無別で違いはみられなかった。また、比較的良好とみられた有害事象の内容も、「潜血陽性」以外は、食事の規定の有無別で違いはみられなかった。なお、「潜血陽性」については、1301 試験でのみ便潜血検査を実施したことによるものと考えた。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 5-9 食前 30 分又は食事の規定なしでアリスキレン 150 mg を投与した時の比較的よくみられた有害事象の比較：治療期（1201, 1301 試験）

SOC PT		治療薬投与条件 (試験番号)		食前 30 分 (1201 試験)		食事の規定なし (1301 試験)	
				プラセボ N=115	Ali 150 mg N=112	プラセボ N=156	Ali 150 mg N=302
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		58	(50.4)	58	(51.8)	66	(42.3)
副作用		21	(18.3)	19	(17.0)	28	(17.9)
重篤な有害事象		1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.6)
治療薬投与中止に至った有害事象		4	(3.5)	3	(2.7)	7	(4.5)
比較的よくみられた有害事象							
感染症および寄生虫	鼻咽頭炎	16	(13.9)	20	(17.9)	13	(8.3)
	咽喉頭炎	3	(2.6)	1	(0.9)	1	(0.6)
胃腸障害	下痢	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	血中トリグリセリド増加	3	(2.6)	3	(2.7)	3	(1.9)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(2.6)	1	(0.9)	2	(1.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.3)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.6)	4	(3.6)	2	(1.3)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.3)
	血圧上昇	3	(2.6)	1	(0.9)	3	(1.9)
	潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.2)
代謝および栄養障害	高脂血症	2	(1.7)	4	(3.6)	2	(1.3)
	高尿酸血症	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.6)
神経系障害	頭痛	4	(3.5)	3	(2.7)	6	(3.8)

Source : Table 7-16, Table 7-17, Table 7-34, Table 7-35, [1201 試験-PT-Table 10.2-2a], [1201 試験-PT-Table 10.2-3], [1301 試験-Table 14.3.1-1.6], [1301 試験-Table 14.3.1-1.7]

比較的よくみられた有害事象は、1201 試験及び 1301 試験での比較的よくみられた有害事象

以上より、アリスキレンの薬物動態は食事の時期によって影響を受けるものの、有害事象の発現にほとんど影響を及ぼさないと考えた。

5.3 薬物間相互作用

外国人の健康被験者を対象に、21 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験（25 試験）を実施した。アリスキレンとの薬物間相互作用試験を実施した薬剤とその目的をTable 5-10に示す。

Table 5-10 薬物間相互作用試験を実施した薬剤とその目的

目的	併用薬剤
併用の可能性のある降圧薬及び循環器系に作用する薬剤	バルサルタン、アムロジピン、HCTZ、一硝酸イソソルビド、ラミブリル、イルベサルタン
併用の可能性のある糖尿病治療薬	ピオグリタゾン
その他併用される可能性のある薬剤	フェノフィブラート、フロセミド、ワルファリン*、アセノクマロール、アロプリノール
トランスポーター又は CYP450 を阻害する薬剤	アテノロール、アトルバスタチン、ロバスタチン*、ケトコナゾール、ジゴキシン、メトホルミン、セレコキシブ、シメチジン、シクロスポリン

Source : [2.7.2-Table 1-3]

CYP450 : cytochrome P450

* : Speedel 社の製剤を用いた薬物間相互作用試験

薬物間相互作用を検討した 25 試験の結果から、フロセミド、ケトコナゾール、シクロスポリン以外の薬物は、アリスキレンと併用した場合、アリスキレン及び併用薬の薬物動態の変動は臨床大きな問題とならないと考えた[2.7.2-3.9.1.2 項]。本項では、アリスキレンの薬物間相互作用が示唆されたフロセミド、ケトコナゾール、及びシクロスポリンをそれぞれ併用したときの安全性を検討した。

- フロセミドとアリスキレン併用投与時の薬物間相互作用を検討した結果[2211 試験]、有害事象の発現率は、アリスキレン単独投与時 42.9% (9/21) 、フロセミド単独投与時 13.6% (3/22) 、及びアリスキレン/フロセミド併用投与時 33.3% (7/21) であった。フロセミド/アリスキレン併用投与時に 2 名以上の被験者で報告された有害事象は、「浮動性めまい」 [14.3% (3/21)] 及び「頭痛」 [9.5% (2/21)] のみであった[2.7.6-2.3.2 項]。
- ケトコナゾールとアリスキレン併用投与時の薬物間相互作用を検討した結果[2334 試験]、有害事象の発現率は、アリスキレン単独投与時 9.5% (2/21) 、アリスキレン/ケトコナゾール併用投与時 28.6% (6/21) であった。ケトコナゾール/アリスキレン併用投与時に 2 名以上の被験者で報告された有害事象は、「頭痛」 [14.3% (3/21)] 及び「悪心」 [9.5% (2/21)] のみであった[2.7.6-2.3.17 項]。
- シクロスポリンとアリスキレンの併用投与時の薬物間相互作用を検討した結果[2106 試験]、有害事象の発現率は、アリスキレン 75 mg 単独投与時 35.7% (5/14) 、アリスキレン/シクロスポリン 75/200 mg 併用投与時 69.2% (9/13) 、及びアリスキレン/シクロスポリン 75/600 mg 併用投与時 50.0% (4/8) であった。PT 別では、「傾眠」及び「ほてり」の発現頻度がアリスキレン 75 mg 単独投与と比べてアリスキレンとシクロスポリン併用投与時にわずかに高かった[2.7.6-2.3.21 項]。

一方、アトルバスタチンとアリスキレンの併用投与では、曝露量が約 1.5 倍に増加したが[2234 試験]、この変動は個体内変動及び個体間変動の範囲内であった。アトルバスタチンを併用したときの安全性を検討した。

- アトルバスタチンとアリスキレンの併用投与時の薬物間相互作用を検討した結果[2234 試験]、有害事象の発現率は、アリスキレン単独投与時 50.0% (10/20) 、アトルバスタチン単独投与

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

時 28.6% (6/21) , 及びアリスキレン/アトルバスタチン併用投与時 35.0% (7/20) であった。アトルバスタチン/アリスキレン併用投与時に 2 名以上の被験者で報告された有害事象は、「腹痛」 [15.0% (3/20)] , 「下痢」 , 「悪心」 , 及び「浮動性めまい」 [以上, 各 10.0% (2/20)] であった[2.7.6-2.3.14 項]。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

(1) 妊婦

1) 非臨床試験

ラットを用いて受胎能及び着床までの初期胚発生, ラット及びウサギを用いて胚及び胎児発生に関するアリスキレンの影響を検討した結果, ラットの受胎能及び初期胚発生への影響はみられず, ラット及びウサギにおいて胚・胎児毒性, 並びに催奇形性は認められなかった。また, ラットの出生前及び出生後の発生におけるアリスキレンの影響を検討した試験でも, 母動物毒性, 並びに出生児の発生及び生殖能に対する影響はみられなかった[2.4-5.5 項]。なお, ウサギを用いてアリスキレンの胎盤移行を検討した結果, アリスキレン及びその代謝物の胎盤移行がみられた[2.4-4.4.3 項]。

2) 臨床試験

臨床試験で報告された妊娠例の転帰の要約をTable 5-11に示す。

臨床試験では, アリスキレンが投与された 9 名の被験者に妊娠が報告された。このうち 8 名はプロスペクティブな報告, 1 名はレトロスペクティブな報告であった。

Table 5-11 臨床試験で報告された妊娠例の転帰の要約

	プロスペクティブな報告 ^{a)} (名)					レトロプロスペクティブな報告 ^{b)} (名)				
	妊娠中のアリスキレン曝露の時期 (三半期)					妊娠中のアリスキレン曝露の時期 (三半期)				
	妊娠前	初期	中期以降	全期	不明	妊娠前	初期	中期以降	全期	不明
人工妊娠中絶	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—
先天的な障害のある新生児出生	—	1 ^{c)}	—	—	—	—	—	—	—	—
先天的な障害のない新生児出生	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—
不明	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
合計	1	7	—	—	—	—	1	—	—	—

Source : [5.3.6-1-PSUR 1-Table 9-2]

—: 該当なし

a) プロスペクティブな報告: 第一報入手時に妊娠の転帰が未知

b) レトロスペクティブな報告: 第一報入手時に妊娠の転帰が既知

c) 国内長期非盲検試験 (1202 試験) での報告

国内長期非盲検試験 (1202 試験) に参加した 1 名が, アリスキレン治療中に妊娠した。当該被験者の詳細を以下に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

被験者番号*	SPP1202028
発現時 Ali 用量	アリスキレン 300 mg
被験者背景	女性, 31 歳, 日本人
期	治療期
叙述*	被験者は、先行する用量設定試験 (1201 試験) で治療期にプラセボ群に割り付けられ、Day -63 から Day -8 までの 56 日間プラセボを服薬した。被験者には、片頭痛と肥満の合併があった。また、妊娠中も喫煙、アルコールを摂取した。 被験者は、投与開始日 (Day 1) に長期非盲検試験 (1202 試験) のアリスキレン 75 mg の投与を開始し、効果不十分のため Day 15 に 150 mg へ、Day 29 に 300 mg へ増量した。Day 57 に妊娠検査陽性が判明し、Day 60 に治験薬投与を中止した。最終月経は投与開始 1 ヶ月後であった。 当該被験者は、Day 153 に妊娠中糖尿病を発症し、また、腹部の張り及び子宮頸管長の短縮がみられ早産の可能性があった。そこで、早産を回避するために塩酸リトドリンの投与を開始した。また、妊娠 37 週時点で血圧上昇を認め、妊娠中毒症と診断された。Day 294 にオキシトシン及びプロスタグランジンによって陣痛を誘発させ、普通分娩で新生児 (体重 4.834 kg, 身長 55.5 cm, 頭囲 46.0 cm) を出産した。なお、糖尿病合併による胎児巨大症であったため、肩甲難産であった。そのため、新生児は、仮死状態で出生したため蘇生及び気管内挿管が必要であった。新生児は、順調に回復し、血糖正常、循環器、呼吸器異常なし。また、新生児は、肩甲難産による腕神経叢外傷、エルブ麻痺を認めた。新生児の右手の動きが悪かったが、投与開始 1 年後の情報では、リハビリによって軽快しているとのことであった。なお、治験責任医師は、糖尿病、切迫早産、妊娠中毒症及びその他の事象は治験薬との因果関係はないと判断した。また、糖尿病の合併は、母体肥満によるものと判断した。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対するアリスキレンの投与は禁忌とした。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止する必要があるため、1.8.1 添付文書 (案) の使用上の注意の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において注意を喚起した。

(2) 授乳時

1) 非臨床試験

乳汁中への排泄を、授乳中ラットに 100 mg/kg の [^{14}C] アリスキレンを単回経口投与して検討した結果、投与後 72 時間までの乳汁中放射能は投与量の約 0.08% であった。乳汁中のアリスキレン濃度は、血漿中アリスキレン濃度と同等以上であった。乳汁中の代謝物パターンについては、アリスキレンの割合が血漿中より低かったが、血漿中でのパターンと類似していた。これらのことから、乳児は母動物と同様にアリスキレンないし代謝物に曝露されることが示唆された[2.4-4.6.2 項]。

2) 臨床試験

授乳中の女性を対象とした特別な臨床試験は実施していない。

以上より、アリスキレンがヒトの乳汁中に排泄されるかは不明であるが、ラットで乳汁中への移行が報告されていること、授乳中の女性を対象とした特別な臨床試験は実施していないことから、授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることが望まし

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

いと考え、1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」において注意を喚起した。

5.5 過量投与

臨床試験

臨床試験では、アリスキレンの過量投与の報告はなかった。

QT 間隔への影響を検討した臨床薬理試験[2208 試験]では、臨床試験で最高用量であるアリスキレン 1200 mg を 7 日間投与したときの安全性を検討した。本試験では、18～65 歳の健康被験者にプラセボ、アリスキレン 300 mg，1200 mg，モキシフロキサシン 400 mg のいずれかを 7 日間投与した。アリスキレン 1200 mg 群の有害事象の発現率は、他の群と比べて高く [プラセボ群 44.2% (34/77)，アリスキレン 300 mg 群 47.1% (33/70)，アリスキレン 1200 mg 群 54.7% (41/75)，モキシフロキサシン群 47.4%(36/76)，以下同順]，特に、SOC が「胃腸障害」の発現率が高かった (16.9%，28.6%，44.0%，34.2%)。また、アリスキレン高用量投与時に懸念される「下痢」の発現率は、アリスキレン 1200 mg 群で他の群と比べて高かった (5.2%，10.0%，30.7%，3.9%)。なお、アリスキレン 1200 mg 群では重症度が高度の有害事象の報告はなく、有害事象の発現によって治験薬投与を中止した被験者の割合も他の群と同程度であった (2.6%，4.3%，2.7%，2.6%)。

過量投与時の処置

過量投与時の主な症状はアリスキレンの降圧作用による低血圧であると考えられる。症候性の低血圧が生じた場合には、支持療法を行う必要がある。

5.6 薬物乱用

非臨床試験及び臨床試験でアリスキレンの依存性を示唆する変化がみられなかったため、薬物乱用に関連する特別な臨床試験は実施していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

国内では、1201 試験で治療期 (8 週間) 終了後に、治験薬及び他の降圧薬を服薬しない休薬期 (1 週間) を設定し、アリスキレン休薬時の安全性を評価した。外国では、5 試験 [短期比較対照試験 3 試験 (2201，2304，2308 試験)，長期投与試験 2 試験 (2302，2306 試験)] でアリスキレン休薬時の安全性を評価した。これらの試験結果も、参考資料として本項に記載する。

アリスキレン休薬時の安全性を評価した臨床試験の試験方法の概略を Table 5-12 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 5-12 アリスキレン休薬時の安全性を評価した臨床試験の試験方法の概略

評価/ 参考	試験 番号	治療期		休薬期				
		期間	試験薬	期間	デザイン	対象	試験薬 (休薬期治療への 割付け方法)	休薬期評価した投与群 (投与群別休薬期解析対象, 名)
評価	1201	8 週	・ プラセボ ・ Ali: 75, 150, 300 mg	1 週	非盲検	治療期を 完了した 被験者	なし	治療期の投与群別 プラセボ, Ali 75, 150, 300 mg (104, 110, 109, 111)
参考	2201	8 週	・ プラセボ, ・ Ali: 150, 300, 600 mg ・ イルベサルタン: 150 mg	4 日	非盲検	治療期を 完了した 被験者	なし	治療期の投与群別 プラセボ Ali 150, 300, 600 mg, イルベサルタン 150 mg (131, 127, 130, 130, 134)
参考	2308	8 週	・ プラセボ, ・ Ali: 150, 300, 600 mg	2 週	非盲検	治療期を 完了した 被験者	なし	治療期の投与群別 プラセボ, Ali 150, 300, 600 mg (135, 162, 159, 152)
参考	2304	12 週	・ Ali: 150→300 mg, ・ アテノロール: 50→100 mg, ・ Ali/アテノロール: 150/50→300/100 mg (いずれも強制漸増)	1 週	二重盲検 対照 (プラセボ, アテノロー ル)	治療期を 完了した 被験者	治療期 Ali: プラセボ 治療期アテノロール群 及び Ali/アテノロール 群: アテノロール 50 mg (治療期治療別)	治療期の投与群別 Ali, アテノロール, Ali/アテノロール (212, 214, 210)
参考	2302	51 週 52 週	・ Ali: 150→300 mg (任意漸増) (HCTZ 任意追加)	4 週	無作為化, 二重盲検, 対照 (プラセボ)	治療期 11 ヵ月間, Ali 単独投 与した被 験者	プラセボ, Ali 150 mg, 300 mg (治療期の Ali 用量で層 別し, Ali 単独投与の 継続とプラセボに 1 : 1 の比で割付け)	休薬期の投与群別 Ali プラセボ (132, 129)
参考	2306	26 週	・ Ali: 150→300 mg ・ ラミプリル: 5→10 mg (任意漸増) (HCTZ 任意追加)	4 週	無作為化, 二重盲検, 対照 (プラセボ)	治療期を 完了した 被験者	試験薬: プラセボ, Ali 150 mg, 300 mg, ラミプリル 5 mg, 10 mg (治療期治療法で層別 し, 治療期治療法の継 続とプラセボに 1 : 1 の比で割付け) (HCTZ 任意追加)	休薬期の投与群別 Ali Ali プラセボ(治療期 Ali から休薬期プラセボ) ラミプリル, ラミプリルプラセボ (治療期ラミプリルから 休薬期プラセボ) (170, 163, 165, 177)

Source : [1201 試験], [2201 試験], [2308 試験], [2304 試験], [2302 試験], [2306 試験]

(1) 国内試験：評価資料**1201 試験（休薬期：1 週間）**

1201 試験の休薬期の有害事象の要約をTable 5-13に示す。

1201 試験の休薬期の有害事象の発現率は、プラセボ群、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、及び 300 mg 群でそれぞれ 4.8% (5/104) , 6.4% (7/110) , 5.5% (6/109) , 及び 4.5% (5/111) であり、プラセボ群を含め投与群間で同程度であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

比較的良好にみられた有害事象は「鼻咽頭炎」だけであった。なお、有害事象として「血圧上昇」がアリスキレン群の2名（アリスキレン 75 mg 群 1名，150 mg 群 1名）に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。重篤な有害事象の報告はなかった。

Table 5-13 有害事象の要約：休薬期（1201 試験，休薬期解析対象）

	プラセボ N=104 n (%)	Ali 75 mg N=110 n (%)	Ali 150 mg N=109 n (%)	Ali 300 mg N=111 n (%)
有害事象	5 (4.8)	7 (6.4)	6 (5.5)	5 (4.5)
副作用	1 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [1201 試験-PT-Table 10.1-1c], [1201 試験-PT-Table 10.1-2b], [1201 試験-PT-Table 10.2-2b]

(2) 外国試験：参考資料**2201 試験（休薬期：4 日間）**

2201 試験の休薬期の有害事象の要約をTable 5-14に示す。

2201 試験の休薬期の有害事象の発現率は、プラセボ群，アリスキレン 150 mg 群，300 mg 群，及び 600 mg 群でそれぞれ 4.6% (6/131)，3.9% (5/127)，2.3% (3/130)，及び 0.8% (1/130) であり、イルベサルタン群で 4.5% (6/134) であり、アリスキレン 150～600 mg 群のいずれもプラセボ群及びイルベサルタン群と比べて低かった。

比較的良好にみられた有害事象は、「頭痛」であり、アリスキレン 150 mg 群で 2.4% (3/127) の被験者に報告された。また、アリスキレン 150～600 mg 群のいずれも、血圧上昇に関連する有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）の報告，重篤な有害事象の報告はなかった。

Table 5-14 有害事象の要約：休薬期（2201 試験，休薬期解析対象）

	プラセボ N=131 n (%)	Ali 150 mg N=127 n (%)	Ali 300 mg N=130 n (%)	Ali 600 mg N=130 n (%)	イルベサルタン N=134 n (%)
有害事象	6 (4.6)	5 (3.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (4.5)
副作用	2 (1.5)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2201 試験-PT-Table 10.1-1b], [2201 試験-PT-Table 10.1-2b], [2201 試験-PT-Listing 10.2-2]

2308 試験（休薬期：2 週間）

2308 試験の休薬期の有害事象の要約をTable 5-15に示す。

2308 試験の休薬期の投与群別の有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった〔プラセボ群 13.3% (18/135)，アリスキレン 150 mg 群 17.9% (29/162)，300 mg 群 11.3% (18/159)，及び 600 mg 群 14.5% (22/152)，以下同順〕。

比較的良好にみられた有害事象は「頭痛」（5.2%，1.9%，1.9%，3.3%）及び「鼻咽頭炎」（0.7%，2.5%，0.0%，1.3%）であった。また、アリスキレン 150～600 mg 群のいずれも、血圧

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

上昇に関連する有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）の報告はなかった。なお，重篤な有害事象として，治療期にアリスキレン 150 mg 群であった被験者 1 名に「静脈閉塞」が報告されたが，治験薬との因果関係を否定された。

Table 5-15 有害事象の要約：休薬期（2308 試験，休薬期解析対象）

	プラセボ N=135 n (%)	Ali 150 mg N=162 n (%)	Ali 300 mg N=159 n (%)	Ali 600 mg N=152 n (%)
有害事象	18 (13.3)	29 (17.9)	18 (11.3)	22 (14.5)
副作用	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2308 試験-PT-Table 10.1-1b], [2308 試験-PT-Table 10.1-2b], [2308 試験-PT-Table 10.2-2b]

2304 試験（休薬期：1 週間）

2304 試験の休薬期の有害事象の要約を Table 5-16 に示す。

2304 試験の休薬期の投与群別の有害事象の発現率は，アリスキレン群，アテノロール群，及びアリスキレン/アテノロール群でそれぞれ 2.8% (6/212)，3.7% (8/214)，及び 2.4% (5/210) であり，投与群間で同程度であった。

いずれかの投与群で 2%以上に報告された有害事象はなく，また，血圧上昇に関連する有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）の報告，重篤な有害事象の報告もなかった。

Table 5-16 有害事象の要約：休薬期（2304 試験，休薬期解析対象）

	Ali N=212 n (%)	アテノロール N=214 n (%)	Ali/アテノロール N=210 n (%)
有害事象	6 (2.8)	8 (3.7)	5 (2.4)
副作用	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2304 試験-Table 14.3.1-1.2], [2304 試験-Table 14.3.1-1.6], [2304 試験-Table 14.3.1-1.10]

2302 試験（休薬期：4 週間）

2302 試験の休薬期の有害事象の要約を Table 5-17 に示す。

2302 試験の休薬期の投与群別の有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった〔プラセボ群 14.7% (19/129)，アリスキレン群 15.9% (21/132)，以下同順〕。

比較的よくみられた有害事象は，「頭痛」（4.7%，3.8%）及び「浮動性めまい」（0.8%，2.3%）であったが，いずれの投与群も，血圧上昇に関連する有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）の報告，重篤な有害事象の報告はなかった。

Table 5-17 有害事象の要約：休薬期（2302 試験，休薬期解析対象）

	プラセボ N=129 n (%)	Ali N=132 n (%)
有害事象	19 (14.7)	21 (15.9)
副作用	4 (3.1)	1 (0.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2302 試験-PT-Table 10.1-1b], [2302 試験-PT-Table 10.1-3b], [2302 試験-PT-Table 10.2-2b]

2306 試験（休薬期：4 週間）

2306 試験の休薬期の有害事象の要約を Table 5-18 に示す。

2306 試験の休薬期の投与群別の有害事象の発現率は、アリスキレンプラセボ群及びアリスキレン群でそれぞれ 19.0% (31/163) 及び 22.4% (38/170)，ラミプリルプラセボ群及びラミプリル群でそれぞれ 29.4% (52/177) 及び 29.7% (49/165) であり、アリスキレンプラセボ群及びアリスキレン群の発現率は他の 2 群と比べて低かった。

比較的良好とみられた有害事象は、「頭痛」，「上気道感染」，及び「鼻咽頭炎」であったが、アリスキレンプラセボ群，アリスキレン群で高くなることはなかった。また、血圧上昇に関連する有害事象としてラミプリルプラセボ群（治療期ラミプリル，休薬期プラセボ）で 2 名の被験者に「高血圧」が報告されたが、アリスキレンプラセボ群（治療期アリスキレン，休薬期プラセボ）では血圧上昇に関連する有害事象の報告はなかった。なお、重篤な有害事象が、合計 3 名（アリスキレン群 1 名，アリスキレンプラセボ群 2 名）されたが、いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定された。アリスキレンプラセボ群の 1 名は「肺塞栓症」のため死亡した。当該被験者の詳細は Table 7-109 に示す。

Table 5-18 有害事象の要約：休薬期（2306 試験，休薬期解析対象）

	Ali プラセボ N=163 n (%)	Ali N=170 n (%)	ラミプリル プラセボ N=177 n (%)	ラミプリル N=165 n (%)
有害事象	31 (19.0)	38 (22.4)	52 (29.4)	49 (29.7)
副作用	3 (1.8)	2 (1.2)	8 (4.5)	5 (3.0)
重篤な有害事象	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2306 試験-Table 14.3.1-2.1], [2306 試験-Table 14.3.1-2.4], [2306 試験-Table 14.3.1-2.6]

以上の結果から、治験薬休薬後の有害事象の発現率は、治療期にアリスキレンが投与された被験者と対照薬（プラセボ，他の降圧薬）が投与された被験者で違いはみられなかった。また、アリスキレンの休薬時に血圧上昇に関連する有害事象（「血圧上昇」，「高血圧」）を発現した被験者はほとんどみられなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

(1) 非臨床試験

中枢神経系に対する安全性薬理試験の結果[2.4-3.4.1 項], アリスキレンをラット及びマウスに最大 3 mg/kg 静脈内投与したとき, 全般的行動, エタノール誘発睡眠時間 (この場合の最大用量は 10 mg/kg), 受動回避, 協調運動, 水平及び垂直自発運動, 体温を含む中枢神経系機能に対する有意な作用はみられなかった。

(2) 臨床試験

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する臨床試験は実施していないが, 国内及び外国試験において, 自動車の運転能力, 機械操作能力, 又は集中力の障害を示唆するような報告はなかった。

しかし, アリスキレン投与後, 降圧作用に基づくめまい, ふらつきがあらわれることがあるので, 1.8.1 添付文書 (案) の使用上の注意の「重要な基本的注意」において注意を喚起した。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

国内では、高血圧症の適応取得を目的とした試験はすべて終了しており、本承認申請時点で進行中の試験はない。なお、高血圧症とは異なる適応取得を目的としているが、アリスキレンの臓器保護効果を検討するための大規模臨床試験 ALTITUDE (Aliskiren Trial In Type 2 diabetics Using cardio-renal disease Endpoint, E2337 試験) が、外国で進行中 (日本も参加) である。E2337 試験の概略を Table 6-1 に示す。

Table 6-1 進行中のアリスキレンの主な臨床試験

試験番号	対象	試験目的	被験者数	実施期間	投与期間	実施国
E2337	心血管及び腎イベント発症のハイリスク 2 型糖尿病患者	アリスキレンを標準的な療法に追加投与することによる心血管及び腎の罹患率及び死亡率の低下を検討	約 8600	2007 年 10 月 ～ 2012 年 1 月	最大 4 年 2 ヶ月 (event driven)	世界 36 カ国 (日本参加)

6.2 市販後の経験

本剤は、高血圧症の治療薬として、2007 年 3 月 5 日 (国際誕生日) に米国で初めて承認され、2008 年 9 月 30 日現在、世界 66 カ国で承認されている。本承認申請時点までに PSUR 1 が、以降、これまでに PSUR 2, PSUR 3 が作成された。

6.2.1 PSUR 1

本項では、PSUR 1 (調査期間：2007 年 3 月 5 日から 2007 年 9 月 30 日) の調査期間中に収集されたアリスキレンの安全性情報を要約し、詳細は[5.3.6-1-PSUR 1]に示す。なお、本剤は、当該調査期間のデータ固定 (2007 年 9 月 30 日) 時点、世界 40 カ国で承認されていた。

(1) 曝露量

臨床試験

PSUR 1 の調査期間中、ノバルティス ファーマ社が実施した臨床試験で、約 653 名の被験者にアリスキレンが投与された。

市販後の曝露量

市販後の曝露量 (患者年) は、WHO で承認されたアリスキレンの 1 日推奨用量 (150 mg) と IMS National Prescription Audit のデータベースに基づく標準単位 (錠) の販売総数を用いて算出した。2007 年 9 月 30 日時点で市販された標準単位の総数は 8395000 (錠) であったことから、PSUR 1 の調査期間中の市販後の曝露量は、約 22984 患者年と推定された。

(2) 安全性報告件数の要約

PSUR 1 の調査期間中の安全性報告件数の要約をTable 6-2に、SOC 別の安全性報告件数をTable 6-3に示す。

PSUR 1 の調査期間中の安全性情報の報告件数は 613 件であった。

このうち、重篤な有害事象の報告は 189 件（未知 129 件、既知 60 件）であった。また、非重篤な有害事象の報告は 424 件（未知 312 件、既知 112 件）であった。

Table 6-2 安全性報告件数の要約（PSUR 1）

報告の種類	合計	重篤		非重篤	
		未知	既知	未知	既知
自発報告	611	127	60	312	112
市販後調査，登録患者	1	1	0	0	0
臨床試験	1	1	0	0	0
合計	613	129	60	312	112

Source : [5.3.6-1-PSUR 1-Table 6-1]

表中の数字は報告件数

Table 6-3 SOC 別の安全性報告件数（PSUR 1）

SOC	合計	重篤自発報告				非重篤			
		未知		既知		未知		既知	
		HCP	non-HCP	HCP	non-HCP	HCP	non-HCP	HCP	non-HCP
血液およびリンパ系障害	1	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓障害	20	14*	1	0	0	3	2	0	0
耳および迷路障害	1	0	0	0	0	0	1	0	0
眼障害	9	0	1	0	0	4	4	0	0
胃腸障害	79	11	0	2	0	14	31	10	11
全身障害および投与局所様態	78	12	0	1	1	22	27	2	13
肝胆道系障害	2	2	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	4	0	2	0	0	0	2	0	0
感染症および寄生虫症	8	1	1	0	0	3	3	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	1	0	0	0
臨床検査	68	13	2	7	3	8	13	8	14
代謝および栄養障害	11	4	1*	2	0	3	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	25	1	0	0	0	11	13	0	0
神経系障害	78	12	3	0	0	20	43	0	0
精神障害	19	1	5	0	0	4	9	0	0
腎および尿路障害	20	15	0	0	0	0	5	0	0
生殖系および乳房障害	4	0	0	0	0	3	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	41	8	1	3	2	10	17	0	0
皮膚および皮下組織障害	78	12	1	21	1	15	13	11	4
外科および内科処置	2	1	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	64	3	0	15	2	2	4	20	18

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

SOC	合計	重篤自発報告				非重篤			
		未知		既知		未知		既知	
		HCP	non-HCP	HCP	non-HCP	HCP	non-HCP	HCP	non-HCP
合計	613	110	19	51	9	124	188	51	61

Source : [5.3.6-1-PSUR 1-Table 6-2]

表中の数字は報告件数、各患者は主要な事象の SOC で 1 件として提示

HCP : health care professional

non-HCP : non- health care professional

* : 試験又は系統的な方法で収集された非自発報告 (solicited reports) 1 件を含む

(3) 死亡

PSUR 1 の調査期間中に 5 名の死亡が報告された。5 名の死因は、徐脈性不整脈 (bradyarrhythmia) が 1 名、卒中発作 (stroke) が 1 名、不明が 3 名であった。徐脈性不整脈 (bradyarrhythmia) の 1 名、及び不明であった 3 名のうち 2 名の死亡は、患者の基礎症状から説明できると考えた。また、卒中発作 (stroke) はアリスキレンとの因果関係を否定された。以上より、具体的な対策は不要と判断した。

(4) 医薬品安全性監視計画 (Risk Management Plan, RMP) に基づく評価項目

1) 有害事象

PSUR 1 では、RMP に基づき、以下に示す有害事象に注目し、アリスキレンの安全性を評価した。各事象の MedDRA (version 10.0) 検索基準は [5.3.6-1-PSUR 1] に示した。

- 特定されたリスク (Identified safety risks) : 下痢、発疹、高カリウム血症、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少
- 潜在的リスク (Potential safety risks) : 直腸結腸の過形成、末梢性浮腫、低血圧
- 薬効群共通の作用 (Pharmacological class) : 血管浮腫、咳嗽、腎機能障害

下痢、発疹、高カリウム血症、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、血管浮腫、低血圧

PSUR 1 調査期間中の自発報告件数を以下に示す。

- 下痢 : 合計 48 件 [重篤 2 件, 非重篤 46 件 (うち non-HCP 29 件)]
- 発疹 : 合計 9 件 [重篤 5 件, 非重篤 4 件 (うち non-HCP 3 件)]
- 高カリウム血症 : 合計 4 件 [重篤 3 件, 非重篤 1 件]
- ヘモグロビン及びヘマトクリット減少 : 報告なし
- 血管浮腫 : 合計 52 件 [重篤 48 件, 非重篤 4 件]
- 低血圧 : 合計 23 件 [重篤 12 件, 非重篤 11 件 (うち non-HCP 8 件)]

調査結果から、これらの事象はいずれも、その重症度又は特異性に特定の傾向はみられなかった。また、曝露患者年に照らしても、これらの事象の発現頻度の増加はみられなかった。今後も、重症度、特異性、及び発現頻度に焦点をあてて、これらの事象を引き続き慎重に調査する。

咳嗽，末梢性浮腫，腎機能障害，直腸結腸の過形成

PSUR 1 調査期間中の自発報告件数を以下に示す。

- 咳嗽：合計 28 件 [重篤 2 件，非重篤 26 件（うち non-HCP 18 件）]
- 末梢性浮腫：合計 26 件 [重篤 5 件，非重篤 21 件（うち non-HCP 13 件）]
- 腎機能障害：合計 30 件 [重篤 26 件，非重篤 4 件]
（試験又は系統的な方法で収集された非自発報告（solicited reports）1 件を含む）
- 直腸結腸の過形成：合計 1 件 [重篤 1 件]

調査結果から，これらの事象とアリスキレンとが関連を示唆するエビデンスはなかった。しかし，アリスキレンとこれらの事象に関連する報告を，引き続き慎重に調査する。

2) 薬物間相互作用

PSUR 1 では，RMP に基づき，以下の薬物とアリスキレンとの薬物間相互作用を検討した。

- Identified risks：フロセミド
- Potential risks：Multidrug resistance 1（MDR1）阻害薬

フロセミド

PSUR 1 調査期間中の自発報告件数を以下に示す。

- フロセミド：合計 2 件 [重篤 2 件]

自発報告の累積的な調査結果から，企業中核データシート（company core data sheet, CCDS）の記載内容は適切と考える。今後とも，アリスキレンとフロセミドとの薬物間相互作用に関連する報告を，引き続き慎重に調査する。

MDR1 阻害薬

PSUR 1 調査期間中の自発報告件数を以下に示す。

- MDR1 阻害薬：合計 2 件 [非重篤 2 件]

非常に強力な MDR1 阻害薬であるシクロスポリンとアリスキレンの併用投与時の薬物間相互作用を検討した試験（2106 試験）結果から，血漿中アリスキレン濃度は，アリスキレン単独投与時と比べてアリスキレンとシクロスポリン併用投与時に著しく上昇した（約 5 倍）。なお，2106 試験では，アリスキレンとシクロスポリン併用投与時に死亡，重篤，又は未知の有害事象の報告はなかった。

アリスキレンと非常に強力な MDR1 阻害薬であるシクロスポリンとの併用した際の血漿中アリスキレン濃度上昇について，2007 年 11 月 21 日発行の CCDS に記載された。

(5) その他重要な安全性所見

PSUR 1 の調査期間中，アリスキレン投与時の安全性に関する新たに重要な所見はみられていない。

(6) 過量投与

PSUR 1 の調査期間中、過量投与の報告（非重篤，non-HCP 自発報告）が 1 件報告された。この患者の情報による，CCDS「過量投与」の項目の修正は必要ないと判断した。

(7) 発現頻度の分析

PSUR 1 は，アリスキレンの最初の PSUR である。以前の調査期間からの同等のデータはなく，報告された事象の発現頻度の変化は評価できない。

(8) 薬物間相互作用

PSUR 1 の調査期間中，アリスキレンとの薬物間相互作用の可能性が 9 件報告され，そのうち 5 件は重篤，4 件は非重篤と判断された。重篤と判断された 5 件中 2 件はフロセミドとの，非重篤と判断された 4 件中 2 件は MDR1 阻害薬との薬物間相互作用であった。フロセミド及び MDR1 阻害薬については，（4）RMP に基づく評価項目の 2）に示す。その他の報告された薬物間相互作用については，情報が限られており，現段階で特定の措置の必要はないと判断した。

(9) 薬物乱用

PSUR 1 の調査期間中，薬物乱用及び誤用の報告はなかった。

(10) 妊娠中及び授乳中の使用

PSUR 1 の調査期間中，プロスペクティブ又はレトロスペクティブな妊娠の報告はなかった。臨床試験での報告については，[5.4項](#)に示す。

(11) 特別の患者集団での使用経験

PSUR 1 の調査期間中，特別な患者集団に対するアリスキレン使用経験に関する新しい情報は得られなかった。

(12) 長期投与

PSUR 1 の調査期間中，アリスキレン長期投与の有効性に関する新しい情報は得られなかった。

(13) 処方および投薬過誤

PSUR 1 の調査期間中，投薬過誤が 3 件報告され，そのうち 1 件は HCP 自発報告，2 件は non-HCP 自発報告であった。なお，処方過誤の報告はなかった。投薬過誤が報告された患者の情報から，CCDS の修正は必要ないと判断した。

6.2.2 PSUR 2

本項では、PSUR 2（調査期間：2007年10月1日から2008年3月31日）の調査期間中に収集されたアリスキレンの安全性情報を要約し、詳細は[\[5.3.6-2-PSUR 2\]](#)に示す。なお、本剤は、当該調査期間のデータ固定（2008年3月31日）時点、世界48ヵ国で承認されていた。

（1）外国における規制措置と対応

PSUR 2 の調査期間中、安全性の理由による承認の却下や販売制限等の措置は行われなかった。また、投与量、剤形、投与対象、適応の変更はなかった。

（2）曝露量

PSUR 2 の調査期間中、ノバルティス ファーマ社が実施した臨床試験で、約1942名の被験者にアリスキレンが投与された。また、PSUR 2 の調査期間中の市販された標準単位の総数は17651000錠であったことから、市販後の曝露量は約48326患者年と推定された。

（3）安全性報告の要約

PSUR 2 の調査期間における安全性情報の報告件数を[Table 6-4](#)に示す。

Table 6-4 安全性報告件数の要約（PSUR 2）

報告の種類	合計	重篤		非重篤	
		未知	既知	未知	既知
自発報告	656	108	64	358	126
市販後調査、登録患者	4	3	1	0	0
臨床試験	1	0	1	0	0
合計	661	111	66	358	126

Source : [\[5.3.6-2-PSUR 2-Table 6-1\]](#)

表中の数字は報告件数

本剤の RMP で重点調査項目としている事象（下痢、発疹、高カリウム血症、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低下、血管浮腫）、薬物相互作用、過量投与、薬物乱用・誤用、妊娠中又は授乳中の使用、特別集団への使用、長期投与の影響、投与過誤などについて検討した結果、安全性に関する新たな知見は認められなかった。

上記に加え、欧州医薬品庁（the European Medicines Agency, EMEA）から要求のあった脳血管障害、不整脈、及び高血圧性クリーゼ、並びに当該調査期間に一定の報告のあった発作障害について検討したが、安全性に関する新たな知見は認められなかった。

（4）まとめ

PSUR 2 の調査期間中、安全性の理由による承認の却下や販売制限等の措置はなく、また、CCDS に影響を及ぼすような安全性所見も報告されなかった。

6.2.3 PSUR 3

本項では、PSUR 3（調査期間：2008年4月1日から2008年9月30日）の調査期間中に収集されたアリスキレンの安全性情報を要約し、詳細は[\[5.3.6-3-PSUR 3\]](#)に示す。なお、本剤は、当該調査期間のデータ固定（2008年9月30日）時点、世界66ヵ国で承認されていた。

（1）外国における規制措置と対応

PSUR 3 の調査期間中、安全性の理由による承認の却下や販売制限等の措置は行われなかった。また、投与量、剤形、投与対象、適応の変更はなかった。

（2）本剤の曝露量

PSUR 3 の調査期間中、ノバルティス ファーマ社が実施した臨床試験で、約7964名の被験者にアリスキレンが投与された。また、PSUR 3 の調査期間中の市販された標準単位の総数は32948000錠であったことから、市販後の曝露量は約90207患者年と推定された。

（3）安全性報告の要約

PSUR 3 の調査期間における安全性情報の報告件数を[Table 6-5](#)に示す。

Table 6-5 安全性報告件数の要約（PSUR 3）

報告の種類	合計	重篤		非重篤	
		未知	既知	未知	既知
自発報告	695	172	66	339	118
臨床試験、市販後調査、登録患者	11	5	6	0	0
合計	706	177	72	339	118

Source : [\[5.3.6-3-PSUR 3-Table 6-1\]](#)

表中の数字は報告件数

本剤の RMP で重点調査項目としている事象（下痢、発疹、高カリウム血症、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低下、血管浮腫）、薬物相互作用、過量投与、薬物乱用・誤用、妊娠中又は授乳中の使用、特別集団への使用、長期投与の影響、投与過誤などについて検討した結果、安全性に関する新たな知見は認められなかった。また、EMA から要求のあったアナフィラキシーについて、新たに検討した結果、安全性に関する新たな知見は認められなかった。

（4）まとめ

PSUR 3 の調査期間中、安全性の理由による承認の却下や販売制限等の措置はなく、また、CCDS に影響を及ぼすような安全性所見も報告されなかった。

7 付録

付録 表一覧

Table 7-1	臨床試験一覧表：Speedel 社が実施した臨床試験	186
Table 7-2	臨床試験一覧表：臨床薬理試験及び生物薬剤学試験	187
Table 7-3	併合データの一覧：国内試験，国際共同試験	194
Table 7-4	併合データの一覧：外国試験	195
Table 7-5	被験者の内訳（国内短期プラセボ対照試験）	199
Table 7-6	被験者の内訳（国内短期比較対照試験）	200
Table 7-7	治験薬投与期間：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	201
Table 7-8	治験薬投与期間：治療期（国内短期比較対照試験）	202
Table 7-9	治験薬投与期間：治療期（すべての国内試験）	203
Table 7-10	治験薬投与期間：治療期（2331, C2201, 2313 試験）	204
Table 7-11	治験薬投与期間：臨床薬理試験及び生物薬剤学試験	206
Table 7-12	人口統計学的特性及びその他の特性（国内短期プラセボ対照試験）	209
Table 7-13	人口統計学的特性及びその他の特性（国内短期比較対照試験）	211
Table 7-14	ベースライン血圧（国内短期プラセボ対照試験）	213
Table 7-15	ベースライン血圧（国内短期比較対照試験）	214
Table 7-16	有害事象発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	215
Table 7-17	有害事象発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	219
Table 7-18	有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	224
Table 7-19	有害事象発現例数・発現率：治療期（1303 試験）	230
Table 7-20	有害事象発現例数・発現率：治療期（1304 試験）	231
Table 7-21	有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験）	233
Table 7-22	有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験，収縮期高血圧）	236
Table 7-23	有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験，日本人）	238
Table 7-24	有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験，日本人，収縮期高血圧）	239
Table 7-25	有害事象発現例数・発現率：治療期（1104 試験）	240
Table 7-26	有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	242

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 7-27	有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）	248
Table 7-28	有害事象発現例数・発現率：治療期（すべての国内試験）	254
Table 7-29	有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	263
Table 7-30	有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）	282
Table 7-31	有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験, 26 週併合データ）	305
Table 7-32	有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）	319
Table 7-33	有害事象発現例数・発現率：治療期（すべての外国試験）	336
Table 7-34	副作用発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	364
Table 7-35	副作用発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	366
Table 7-36	副作用発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	369
Table 7-37	副作用発現例数・発現率：治療期（1303 試験）	372
Table 7-38	副作用発現例数・発現率：治療期（1304 試験）	373
Table 7-39	副作用発現例数・発現率：治療期（2324 試験）	374
Table 7-40	副作用発現例数・発現率：治療期（2324 試験, 収縮期高血圧）	375
Table 7-41	副作用発現例数・発現率：治療期（2324 試験, 日本人）	376
Table 7-42	副作用発現例数・発現率：治療期（2324 試験, 日本人, 収縮期高血圧）	377
Table 7-43	副作用発現例数・発現率：治療期（1104 試験）	378
Table 7-44	副作用発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	379
Table 7-45	副作用発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）	383
Table 7-46	副作用発現例数・発現率：治療期（すべての国内試験）	387
Table 7-47	副作用発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	391
Table 7-48	副作用発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）	397
Table 7-49	副作用発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験, 26 週併合データ）	405
Table 7-50	副作用発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）	409
Table 7-51	副作用発現例数・発現率：治療期（すべての外国試験）	413

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 7-52	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	421
Table 7-53	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	427
Table 7-54	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	433
Table 7-55	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1303 試験）	442
Table 7-56	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1304 試験）	444
Table 7-57	重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（2324 試験）	446
Table 7-58	重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1201 試験）	450
Table 7-59	重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1301 試験）	453
Table 7-60	重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	456
Table 7-61	重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1303 試験）	459
Table 7-62	重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1304 試験）	460
Table 7-63	性別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	461
Table 7-64	年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	462
Table 7-65	糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）	463
Table 7-66	性別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	464
Table 7-67	年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	465
Table 7-68	糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202 試験）	466
Table 7-69	性別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	467
Table 7-70	年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	468
Table 7-71	糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	470
Table 7-72	腎機能別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	471
Table 7-73	重篤な有害事象一覧（外国試験）	472

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 7-74	重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	513
Table 7-75	重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）	516
Table 7-76	重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26 週併合データ）	520
Table 7-77	重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）	522
Table 7-78	治験薬投与中止に至った有害事象一覧（外国試験）	525
Table 7-79	治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	588
Table 7-80	治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）	592
Table 7-81	治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26 週併合データ）	597
Table 7-82	治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）	600
Table 7-83	器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧.....	603
Table 7-84	NSAID，COX-2 阻害薬，アスピリン併用の有無別の下痢及び胃腸障害（SOC）の発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）	613
Table 7-85	腎機能障害に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期.....	614
Table 7-86	高カリウム血症の発現例数・発現率：治療期.....	616
Table 7-87	血管浮腫に関連する有害事象発現例数・発現率：治療期.....	618
Table 7-88	ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期.....	620
Table 7-89	咳嗽に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期.....	622
Table 7-90	低血圧の発現例数・発現率：治療期.....	624
Table 7-91	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液学的検査（1303 試験）	626
Table 7-92	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液学的検査（1304 試験）	627
Table 7-93	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液学的検査（2324 試験）	628
Table 7-94	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液生化学的検査（1303 試験）	629

CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要

Table 7-95	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液生化学的検査（1304 試験）	630
Table 7-96	臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合：血液生化学的検査（2324 試験）	631
Table 7-97	臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合：血清 K（1303 試験）	632
Table 7-98	臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合：血清 K, BUN, 血清クレアチニン（1304 試験）	633
Table 7-99	臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合：血清 K, BUN, 血清クレアチニン（2324 試験）	634
Table 7-100	臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合：血清 K, BUN, 血清クレアチニン（国内短期プラセボ対照試験）	635
Table 7-101	臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合：血清 K, BUN, 血清クレアチニン（国内短期比較対照試験）	636
Table 7-102	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（1303 試験）	637
Table 7-103	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（1304 試験）	638
Table 7-104	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（2324 試験）	639
Table 7-105	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（国内短期プラセボ対照試験）	640
Table 7-106	体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（国内短期比較対照試験）	641
Table 7-107	腎機能に関する臨床検査値で変動がみられた被験者の各臨床検査値及び平均坐位血圧の推移（1303 試験）	642
Table 7-108	血清 K が 5.5 mEq/L を超えた被験者の各臨床検査値及び平均坐位血圧の推移（1303 試験）	643
Table 7-109	死亡例の叙述（評価資料, 参考資料）	645
Table 7-110	重篤な有害事象の叙述：治療期（評価資料）	658
Table 7-111	副作用発現例数・発現率：治療期（すべての国内試験と 1104 試験の併合データ）	665
Table 7-112	臨床検査（SOC）以外の副作用発現例数・発現率：治療期（すべての国内試験と 1104 試験の併合データ）	669

Table 7-1 臨床試験一覧表:Speedel社が実施した臨床試験

(Page 1 of 1)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	試験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 試験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料区分	添付資料番号
Speedel試験	0012 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検 無作為化 クロスオーバー 実薬対照	腎疾患患者	・ Speedelカプセル : 150→300 mg (強制漸増) ・ エナラプリル : 10→20 mg (強制漸増) ・ プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	治療期 : 15週間 (プラセボ投与3週間を含む)	20 ^{a)} /19/19	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-2
	0013 (外国)	有効性 安全性 PK	非盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	うつ血性心 不全患者	・ Speedelカプセル : 0 (プラセボ) →75→150→300 mg (強制漸増) , 75→150→300 mg (強制漸増) ・ ラミプリル : 0 (プラセボ) →5→7.5→10 mg (強制漸増) , 5→7.5→10 mg (強制漸増) 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	治療期 : 6週間	30 ^{a)} /27/25	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-3
	0014 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検 無作為化	高血圧患者	・ Speedelカプセル : 150 mg ・ ヒドロクロチアジド : 25 mg (任意追加) 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	治療期 : 6週間	18~24 ^{a)} /23/22	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-4
	0015 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	多施設共同 非盲検 単一コホート	高血圧患者	・ Speedelカプセル/ラミプリル : 0/5→75/5→150/5 mg (強制漸増) 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	治療期 : 9週間	18~24 ^{a)} /21/20	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-5
	0016 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	多施設共同 非盲検 単一コホート	高血圧患者	・ Speedelカプセル/イルペサルタン : 0/150→75/150→150/150 mg (強制漸増) 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	治療期 : 9週間	18~24 ^{a)} /23/22	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-6
	0027 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	非盲検	高血圧患者	・ Speedelカプセル : 75→150 mg (強制漸増) 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	治療期 : 8週間	10 ^{a)} /9/7	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-13
	0028 (外国)	有効性 安全性 PK バイオマーカー	二重盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	高血圧患者	・ Speedelカプセル : 37.5, 75, 150, 300 mg ・ ロサルタン : 100 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	治療期 : 4週間	200 ^{b)} /226/212	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-14

Source : [5.2]

a) 目標組入れ例数

b) 目標無作為化例数

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 1 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
生物薬剤学試験 ^{a)}										
バイオアベイラビリティ (BA)	1102 (国内)	食事の影響	非盲検 無作為化 2期 クロスオーバー 反復投与	健康被験者	・ アリスキレン : 150 mg 1日1回経口投与, 空腹時又は食後	試験1期 : 7日間 試験2期 : 7日間	34/34/33	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.1-1
	2207 (外国)	食事の影響	非盲検 無作為化 2期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時又は食後	単回投与	30/32 ^{b)} /30	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.1-2
	0026 (外国)	食事の影響 相対BA	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ Speedel FC錠 : 150 mg ・ Speedelカプセル : 150 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時又は食後	単回投与	18/18/18	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.1-3
	0029 (外国)	絶対BA	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ アリスキレン内用液 : 75 mg ・ Speedelカプセル : 75 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時 ・ アリスキレン注射剤 : 20 mg 1日1回静脈内投与, 空腹時	単回投与	9/9/9	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.1-4
比較BA及び生物学的同等性 (BE) 試験	2343 (外国)	BE	非盲検 無作為化 クロスオーバー 単回投与 4期	健康被験者	・ アリスキレンFMI : 150 mg ・ アリスキレンカプセル充填MF : 150 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	56/58/48	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.2-1
臨床薬物動態 (PK) 試験 ^{a)}										
健康被験者におけるPK 及び初期忍容性	1101 (国内)	PK PD 安全性	単盲検 無作為化 並行群間 プラセボ対照 用量漸増	健康被験者	・ アリスキレン : 75, 150, 300, 600 mg ・ プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	36/36 ^{b)} /36	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.1-1
	2205 (外国)	用量比例性	非盲検 無作為化 4期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ アリスキレン : 75, 150, 300, 600 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	32/32/30	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-2
	2223 (外国)	ADME	非盲検 単回投与	健康被験者	・ [¹⁴ C]-標識アリスキレン内用液 : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	4/4/4	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-3

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 2 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
健康被験者におけるPK 及び初期忍容性 (続き)	2105 (外国)	便検体中 結腸粘膜生検 体中 血漿中 PK	多施設共同 非盲検	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	試験期 : 12日間	15/15/14	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-4
	2103 (外国)	結腸粘膜の生検 検体における上 皮過形成の評価	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間 プラセボ対照	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 規定なし	試験期 : 60日間 (治験薬投与期間 : 56日間)	30/31/30	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-5
患者におけるPK及び初期忍容性 ^{a)}										
内因性要因を検討した PK	2217 (外国)	非高齢者と高齢 者の比較	多施設共同 非盲検 非無作為化 並行群間 単回投与	非高齢者及 び高齢健康 被験者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	60/57/57	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-1
	2210 (外国)	肝機能障害患者 と健康被験者の 比較	非盲検 並行群間 単回投与	健康被験者 及び肝機能 障害患者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	36/32/32	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-2
	2209 (外国)	腎機能障害患者 と健康被験者の 比較, イルベサ ルタンとの相互 作用	非盲検 非無作為化 並行群間 反復投与	健康被験者 及び腎機能 障害患者	・アリスキレン : 300 mg ・アリスキレン/イルベサルタン : 300/300 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 7日間 試験2期 : 7日間	36/36/34	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-3
	2202 (外国)	日本人と白人の 比較	非盲検 非無作為化 並行群間 単回 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	・試験期 : 11日間 ・単回投与 ・反復投与 : 7日間	40/38/38	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-4
外因性要因を検討した PK	2101 (外国)	高Naと低Na条 件下投与の比 較, バルサルタ ンとの相互作用	二重盲検 無作為化 ダブルダミー 2群 4期 クロスオーバー 単回投与 プラセボ対照	健康被験者	高Na群 ・アリスキレン : 300 mg ・バルサルタン : 320 mg ・アリスキレン/バルサルタン : 150/160 mg ・プラセボ 低Na群 ・アリスキレン : 300 mg ・バルサルタン : 160 mg ・アリスキレン/バルサルタン : 150/80 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	24/24/24	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-1

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 3 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
外因性要因を検討した PK (続き)	2211 (外国)	フロセミドとの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・フロセミド : 20 mg ・アリスキレン/フロセミド : 300/20 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 3日間 (フロセミド単独投与) 試験2期 : 10日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/フロセミド併用投与 : 3日間)	18/22/21	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-2
	2214 (外国)	ジゴキシンの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・ジゴキシンの : 0.25 mg ・アリスキレン/ジゴキシンの : 300/0.25 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 7日間 (アリスキレン単独投与) 試験2期 : 16日間 (ジゴキシンの単独投与 : 9日間, アリスキレン/ジゴキシンの併用投与 : 7日間)	18/22/19	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-3
	2216 (外国)	バルサルタンとの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・バルサルタン : 320 mg ・アリスキレン/バルサルタン : 300/320 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 4日間 (バルサルタン単独投与) 試験2期 : 11日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/バルサルタン併用投与 : 4日間)	18/19/18	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-4
	2218 (外国)	アムロジピンの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・アムロジピンの : 10 mg ・アリスキレン/アムロジピンの : 300/10 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 14日間 (アムロジピンの単独投与) 試験2期 : 28日間 (アリスキレン単独投与 : 14日間, アリスキレン/アムロジピンの併用投与 : 14日間)	18/25/18	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-5
	2220 (外国)	メトホルミンとの 相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・メトホルミン : 1000 mg ・アリスキレン/メトホルミン : 300/1000 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 4日間 (メトホルミン単独投与) 試験2期 : 11日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/メトホルミン併用投与 : 4日間)	18/22/19	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-6
	2221 (外国)	ラミブリルの 相互作用	非盲検 3期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・ラミブリルの : 2.5, 5, 10 mg ・アリスキレン/ラミブリルの : 300/2.5, 300/5, 300/10 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : ラミブリルの単独投与 : 6日間 試験2期 : アリスキレン単独投与 : 7日間 試験3期 : アリスキレン/ラミブリルの併用投与 : 6日間	18/21/17	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-7
	2222 (外国)	ピオグリタゾン との相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・ピオグリタゾン : 45 mg ・アリスキレン/ピオグリタゾン : 300/45 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 7日間 (ピオグリタゾン単独投与) 試験2期 : 14日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/ピオグリタゾン併用投与 : 7日間)	28/30/29	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-8

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 4 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
外因性要因を検討した PK (続き)	2228 (外国)	ヒドロクロロチ アジドとの相互 作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・ヒドロクロロチアジド : 25 mg ・アリスキレン/ヒドロクロロチアジド : 300/25 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 4日間 (ヒドロクロロチアジド単独投与) 試験2期 : 11日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/ヒドロクロロチアジド併用投与 : 4日 間)	18/22/22	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-9
	2230 (外国)	アテノロールと の相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・アテノロール : 100 mg ・アリスキレン/アテノロール : 300/100 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 3日間 (アテノロール単独投与) 試験2期 : 10日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/アテノロール併用投与 : 3日間)	18/22/20	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-10
	2231 (外国)	一硝酸イソソル ビドとの相互作 用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・一硝酸イソソルビド : 40 mg ・アリスキレン/一硝酸イソソルビド : 300/40 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 3日間 (一硝酸イソソルビド単独投与) 試験2期 : 10日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/一硝酸イソソルビド併用投与 : 3日間)	18/22/19	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-11
	2232 (外国)	アロプリノール との相互作用	非盲検 3期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・アロプリノール : 300 mg ・アリスキレン/アロプリノール : 300/300 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 5日間(アロプリノール単独投与) 試験2期 : 7日間(アリスキレン単独投与) 試験3期 : 5日間 (アリスキレン/アロプリノール併用投与)	18/21/20	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-12
	2233 (外国)	フェノフィブ ラートとの相互 作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・フェノフィブラート : 200 mg ・アリスキレン/フェノフィブラート : 300/200 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 5日間 (フェノフィブラート単独投与) 試験2期 : 12日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/フェノフィブラート併用投与 : 5日間)	18/21/17	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-13
	2234 (外国)	アトルバスタチ ンとの相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・アトルバスタチン : 80 mg ・アリスキレン/アトルバスタチン : 300/80 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 4日間 (アトルバスタチン単独投与) 試験2期 : 11日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/アトルバスタチン併用投与 : 4日間)	18/21/20	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-14
	2235 (外国)	セレコキシブと の相互作用	非盲検 2期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン : 300 mg ・セレコキシブ : 200 mg ・アリスキレン/セレコキシブ : 300/200 mg ・アリスキレン : 1日1回経口投与, ・セレコキシブ : 1日2回経口投与, いずれも空腹時	試験1期 : 5日間 (セレコキシブ単独投与) 試験2期 : 12日間 (アリスキレン単独投与 : 7日間, アリスキレン/セレコキシブ併用投与 : 5日間)	18/22/22	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-15

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 5 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B: a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
外因性要因を検討した PK (続き)	2236 (外国)	シメチジンとの 相互作用	非盲検 1期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン: 300 mg ・アリスキレン/シメチジン: 300/800 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験期: 12日間 (アリスキレン単独投与: 7日間, アリスキレン/シメチジン併用投与: 5日間)	22/22/22	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-16
	2334 (外国)	ケトコナゾール との相互作用	非盲検 1期 反復投与	健康被験者	・アリスキレン: 300 mg ・アリスキレン/ケトコナゾール: 300/200 mg ・アリスキレン: 1日1回経口投与 ・ケトコナゾール: 1日2回経口投与 いずれも空腹時	試験期: 11日間 (アリスキレン単独投与: 7日間, アリスキレン/ケトコナゾール併用投与: 4日間)	18/21/20	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-17
	0019 (外国)	ワルファリンと の相互作用	単盲検 無作為化 2期 クロスオーバー プラセボ対照	健康被験者	・Speedelカプセル: 150 mg ・ワルファリン: 25 mg ・Speedelカプセル/ワルファリン: 150/25 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期及び試験2期: 14日間 (アリスキレン又はプラセボ投与: 11日間 ワルファリン併用投与: 1日間)	12/16/15	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-18
	0022 (外国)	ロバスタチンと の相互作用	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・Speedelカプセル: 150 mg ・ロバスタチン: 40 mg ・Speedelカプセル/ロバスタチン: 150/40 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	15/15/15	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-19
	2212 (外国)	アセノクマロール との相互作用	二重盲検 無作為化 2群 2期 クロスオーバー	健康被験者	・アリスキレン: 300 mg ・アセノクマロール: 10 mg ・アリスキレン/アセノクマロール: 300/10 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期: 10日間 (アリスキレン又はプラセボ投与: 10日間 アセノクマロール併用投与: 1日間) 試験2期: 10日間 (アリスキレン又はプラセボ投与: 10日間 アセノクマロール併用投与: 1日間)	18/18/18	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-20
	2106 (外国)	シクロスポリン との相互作用	非盲検 3期 並行群間 単回投与	健康被験者	・アリスキレン: 75 mg ・シクロスポリン200 mg ・シクロスポリン600 mg ・アリスキレン/シクロスポリン: 75/200 mg ・アリスキレン/シクロスポリン: 75/600 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期: 5日間 (アリスキレン単独投与) 試験2期: 5日間 (アリスキレン/シクロスポリン 200 mg併用投与) 試験3期: 5日間 (アリスキレン/シクロスポリン 600 mg併用投与)	1期 12/14/13 2期 12/13/13 3期 12/8/7	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-21

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 6 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
臨床薬力学 (PD) 試験 ^{a)}										
健康被験者におけるPD 及びPK/PD	2208 (外国)	QT間隔に対する 反復投与の影響	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間 反復投与 プラセボ対照 実薬対照	健康被験者	・アリスキレン : 300, 1200 mg ・モキシフロキサシン : 400 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験期 : 10日間 治験薬投与期間 : 7日間	180~232/ 315 ^{b)} / 278	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.1-1
患者におけるPD及び PK/PD	1104 (国内)	PK PD	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	本態性高血 圧患者	・アリスキレン : 150, 300 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 食後	試験期 : 29日間	30/33/33	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.4.2-1
	2229 (外国)	2型糖尿病	非盲検 非無作為化 並行群間 単回投与	健康被験者 及び2型糖 尿病患者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	56/60/60	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-2
	2242 (外国)	抗蛋白尿作用 降圧効果	非盲検 反復投与	2型糖尿病 患者	・アリスキレン : 300 mg 1日1回経口投与, 規定なし	ウォッシュアウト1期 : 28日間 試験期 : 28日間 ウォッシュアウト2期 : 28日間	14/15/13	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-3
その他の臨床試験										
Speedel試験	0011 (外国)	PK/PD 安全性	無作為化 並行群間 クロスオーバー プラセボ対照 実薬対照	健康被験者	・アリスキレン : 40, 80, 160, 640 mg ・エナラプリル : 20 mg ・プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1, 2, 3期 : 各10日間 (反復投与 : 8日間)	18 ^{c)} /18/18 ^{a)}	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-1
	0018 (外国)	シメチジンとの 相互作用 PK 安全性	非盲検 無作為化 2期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・Speedelカプセル : 150 mg ・シメチジン : 800 mg ・Speedelカプセル/シメチジン : 150/800 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1, 2期 : 各4日間 (アリスキレン単回投与, シメチジン反復投与 : 3日 間)	12 ^{c)} /12/12 ^{a)}	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-7
	0020 (外国)	セレコキシブと の相互作用 PK 安全性	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・Speedelカプセル : 150 mg ・セレコキシブ : 200 mg ・Speedelカプセル/セレコキシブ : 150/200 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1, 2, 3期 : 各4日間 単回投与	15 ^{c)} /15/15 ^{a)}	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-8

Table 7-2 臨床試験一覧表:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 7 of 7)

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬 (併用投与は薬剤A/薬剤B : a/b mgと記載) 投与方法・投与経路 治験薬投与に対する食事の規定	投与期間	被験者数 目標/登録/ 治療期完了	試験の進行状況/ 報告書の種類	資料 区分	添付資料 番号
Speedel試験 (続き)	0021 (外国)	アテノロールと の相互作用 PK 安全性	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ Speedelカプセル : 150 mg ・アテノロール : 100 mg ・ Speedelカプセル/アテノロール : 150/100 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1, 2, 3期 : 各4日間 単回投与	15 ^{c)} /15/15 ^{a)}	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-9
	0023 (外国)	ADME PK 安全性	非盲検 単回投与	健康被験者	・ [¹⁴ C]-標識アリスキレン : 150 mg 1日1回経口投与, 空腹時	単回投与	4 ^{c)} /4/4 ^{a)}	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-10
	0024 (外国)	PK/PD 安全性	二重盲検 プラセボ対照 反復投与	健康被験者	・ アリスキレン : 850, 1200, 1800 mg ・ プラセボ 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1期 : 14日間 (アリスキレン850 mg又はプラセボ投与 : 9日間) 試験2期 : 14日間 (アリスキレン1200 mg又はプラセボ投与 : 9日間) 試験3期 : 14日間 (アリスキレン1800 mg又はプラセボ投与 : 9日間)	24 ^{c)} /24/23	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-11
	0025 (外国)	相対BA PK/PD 安全性	非盲検 無作為化 3期 クロスオーバー 単回投与	健康被験者	・ Speedel FC錠 : 75 mg ・ Speedelカプセル : 75 mg ・ アリスキレン軟カプセル : 75 mg ・ アリスキレン腸溶錠 : 75 mg ・ アリスキレン腸溶錠 (buffered) : 75 mg 以上, いずれも1日1回経口投与, 空腹時	試験1, 2, 3期 : 各4日間 単回投与	12 ^{c)} /12/12	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-12

Source : [\[5.2\]](#)

a) 治療期完了例数は治験期を完了した例数を示す

b) 無作為化例数

c) 目標組入れ例数

Table 7-3 併合データの一覧: 国内試験, 国際共同試験

(Page 1 of 1)

治験薬曝露状況, 有害事象

併合グループ	併合投与群	各試験での治療法	試験番号	備考
短期プラセボ対照試験	プラセボ	プラセボ	1201	
		プラセボ	1301	
	Ali単独	Ali 75 mg	1201	
		Ali 150 mg	1201	
			1301	
		Ali 300 mg	1201	
	ARB	ロサルタン 50 mg	1301	
短期比較対照試験	プラセボ	プラセボ	1201	
			1301	
	Ali単独	Ali 75 mg	1201	
			2324	
		Ali 150 mg	1201	
			1301	
			2324	*→Ali 300 mg
		Ali 300 mg	1201	
			2324	* Ali 150 mg開始
	ARB	ロサルタン 50 mg	1301	
	CCB	リシノプリル 10 mg	2324	
長期非盲検試験	Ali単独	Ali 75 mg	1202	
		Ali 150 mg	1202	Ali 75 mg→150 mg任意増量
		Ali 300 mg	1202	Ali 75 mg→150 mg→300 mg任意増量
	Ali / DIU	Ali / DIU	1202	DIU任意追加
	Ali / CCB	Ali / CCB	1202	CCB任意追加
	Ali / DIU / CCB	Ali / DIU / CCB	1202	DIU, CCB任意追加

Source : [5.2]

*:強制漸増

Table 7-4 併合データの一覧:外国試験

(Page 1 of 4)

治験薬曝露状況, 有害事象

併合グループ	併合投与群	各試験での治療	試験番号	備考
短期プラセボ対照試験	プラセボ	プラセボ	2201	
			2203	
			2204	
			2308	
			2327	
			2328	
	Ali単独	Ali 75 mg	2203	
			2204	
			2328	
		Ali 150 mg	2201	
			2203	
			2204	
			2308	
			2327	*→Ali 300 mg
			2328	
		Ali 300 mg	2201	
			2203	
			2204	
			2308	
			2327	*Ali 150 mg開始
			2328	
		Ali 600 mg	2201	
			2308	
	Ali / ARB	Ali/ バルサルタン 75/80 mg	2203	
		Ali/ バルサルタン 150/160 mg	2203	Ali/ バルサルタン 150/160 mg群, *→Ali/ バルサルタン 300/320 mg
			2327	*→Ali/ バルサルタン 300/320 mg
		Ali/ バルサルタン 300/320 mg	2203	*Ali/バルサルタン 150/160 mg開始
		Ali/ バルサルタン 300/320 mg	2327	*Ali/バルサルタン 150/160 mg開始
	Ali / HCTZ	Ali/ HCTZ 75/6.25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 75/12.5 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 75/25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 150/6.25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 150/12.5 mg	2204	Ali/ HCTZ 150/12.5 mg群, *→Ali/ HCTZ 150/25 mg
		Ali/ HCTZ 150/25 mg	2204	*Ali / HCTZ 150/12.5 mg開始
		Ali/ HCTZ 300/12.5 mg	2204	Ali/ HCTZ 300/12.5 mg群, *→Ali/ HCTZ 300/25 mg
		Ali/ HCTZ 300/25 mg	2204	*Ali / HCTZ 300/12.5 mg開始

Table 7-4 併合データの一覧:外国試験

(Page 2 of 4)

治験薬曝露状況, 有害事象

併合グループ	併合投与群	各試験での治療	試験番号	備考
短期プラセボ対照試験 (続き)	ARB	イルベサルタン150 mg	2201	
		バルサルタン 80 mg	2203	
		バルサルタン 160 mg	2203	
			2327	*→バルサルタン 320 mg
		バルサルタン 320 mg	2203	
			2327	*バルサルタン 160 mg開始
	HCTZ	HCTZ 6.25 mg	2204	
		HCTZ 12.5 mg	2204	
		HCTZ 25 mg	2204	
	ARB / HCTZ	バルサルタン/HCTZ 160/12.5 mg	2203	
短期比較対照試験	プラセボ	プラセボ	2201	
			2203	
			2204	
			2308	
			2327	
			2328	
	Ali 単独	Ali 75 mg	2203	
			2204	
			2328	
		Ali 150 mg	2201	
			2203	
			2204	
			2303	→Ali 300 mg適宜増量
			2304	*→Ali 300mg
			2307	* →Ali 300 mg
			2308	
			2327	*→Ali 300 mg
			2328	
		Ali 300 mg	2201	
			2203	
			2204	
			2303	Ali 150 mg開始
			2304	* Ali 150 mg開始
			2307	* Ali 150 mg開始
			2308	
			2327	* Ali 150 mg開始
			2328	

Table 7-4 併合データの一覧:外国試験

(Page 3 of 4)

治験薬曝露状況, 有害事象

併合グループ	併合投与群	各試験での治療	試験番号	備考
短期比較対照試験 (続き)	Ali 単独 (続き)	Ali 600 mg	2201	
			2308	
	Ali / ARB	Ali / バルサルタン 75/80 mg	2203	
		Ali / バルサルタン 150/160 mg	2203	Ali/ バルサルタン 150/160 mg群, *→Ali/ バルサルタン 300/320 mg
			2327	*→Ali/ バルサルタン 300/320 mg
		Ali / バルサルタン 300/320 mg	2203	* Ali / バルサルタン 150/160 mg開始
			2327	* Ali / バルサルタン 150/160 mg開始
	Ali / HCTZ	Ali/ HCTZ 75/6.25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 75/12.5 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 75/25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 150/6.25 mg	2204	
		Ali/ HCTZ 150/12.5 mg	2204	Ali/ HCTZ 150/12.5 mg群, *→Ali/ HCTZ 150/25 mg
		Ali/ HCTZ 150/25 mg	2204	* Ali / HCTZ 150/12.5 mg開始
			2309	*→ Ali / HCTZ 300/25 mg
		Ali/ HCTZ 300/12.5 mg	2204	Ali/ HCTZ 300/12.5 mg群, *→Ali/ HCTZ 300/25 mg
		Ali/ HCTZ 300/25 mg	2204	* Ali / HCTZ 150/12.5 mg開始
			2303	Ali 150 mg→300 mg, HCTZ適宜追加
			2309	* Ali / HCTZ 150/25 mg開始
	Ali / CCB	Ali / アムロジピン 150/5 mg	2305	
	Ali / ACE	Ali / ラミブリル 150/5 mg	2307	*→ Ali / ラミブリル 300/10 mg
		Ali / ラミブリル 300/10 mg	2307	* Ali / ラミブリル 150/5 mg開始
	Ali / BB	Ali / アテノロール 150/50 mg	2304	*→Ali/アテノロール 300/100 mg
		Ali / アテノロール 300/100 mg	2304	*Ali / アテノロール 150/50 mg開始
	ARB	イルベサルタン150 mg	2201	
		バルサルタン 80 mg	2203	
		バルサルタン 160 mg	2203	
			2327	*→バルサルタン 320 mg
		バルサルタン 320 mg	2203	
			2327	* バルサルタン 160 mg開始
	HCTZ	HCTZ 6.25 mg	2204	
		HCTZ 12.5 mg	2204	
		HCTZ 25 mg	2204	
			2309	
	CCB	アムロジピン 5 mg	2305	
		アムロジピン 10 mg	2305	

Table 7-4 併合データの一覧:外国試験

(Page 4 of 4)

治験薬曝露状況, 有害事象

併合グループ	併合投与群	各試験での治療	試験番号	備考
短期比較対照試験 (続き)	ACE	ラミプリル 5 mg	2307	* →ラミプリル 10 mg
		ラミプリル 10 mg	2307	* ラミプリル 5 mg開始
		リシノプリル 20 mg	2303	→リシノプリル 40 mg適宜増量
		リシノプリル 40 mg	2303	リシノプリル 20 mg開始
	BB	アテノロール 50 mg	2304	*→アテノロール 100 mg
		アテノロール 100 mg	2304	*アテノロール 50 mg開始
	ARB / HCTZ	バルサルタン / HCTZ 160/12.5 mg	2203	
		イルベサルタン / HCTZ 150/25 mg	2309	* →イルベサルタン / HCTZ 300/25 mg
		イルベサルタン / HCTZ 300/25 mg	2309	* イルベサルタン / HCTZ 150/25 mg開始
	CCB / HCTZ	アムロジピン / HCTZ 5/25 mg	2309	* →アムロジピン / HCTZ 10/25 mg
		アムロジピン / HCTZ 10/25 mg	2309	* アムロジピン / HCTZ 5/25 mg開始
	ACE / HCTZ	リシノプリル / HCTZ 40/25 mg	2303	リシノプリル 20 mg→40 mg, HCTZ適宜追加
長期比較対照試験	プラセボ	プラセボ	2323	治療期の最初の6週間のみ, Ali, HCTZへ再割付
	Ali単独	Ali 150 mg	2306	→ Ali 300 mg適宜増量, (休薬期治療)
			2323	*→ Ali 300 mg
		Ali 300 mg	2306	Ali 150 mg開始, (休薬期治療)
			2323	* Ali 150 mg開始
	Ali / HCTZ	Ali 300 mg / HCTZ	2306	Ali 150 mg→300 mg, HCTZ適宜追加, (休薬期治療)
	Ali / CCB	Ali 300 mg / アムロジピン	2323	*Ali 150 mg→300 mg, プラセボ→Ali 300 mg, アムロジピン適宜追加
	HCTZ	HCTZ 12.5 mg	2323	*→HCTZ 25 mg
		HCTZ 25 mg	2323	* HCTZ 12.5 mg開始
	ACE	ラミプリル 5 mg	2306	→ラミプリル10 mg (適宜増量), (休薬期治療)
		ラミプリル10 mg	2306	* ラミプリル 5 mg開始, (休薬期治療)
	HCTZ/CCB	HCTZ / アムロジピン 25/10mg	2323	*HCTZ 12.5 mg→25 mg, プラセボ→HCTZ 25 mg, アムロジピン 適宜追加
	ACE / HCTZ	ラミプリル 10mg / HCTZ	2306	ラミプリル5 mg→10 mg, HCTZ適宜追加, (休薬期治療)
長期非盲検試験	Ali単独	Ali 150 mg	2302	→Ali 300 mg適宜増量, (休薬期治療)
		Ali 300 mg	2302	Ali 150 mg開始, (休薬期治療)
	Ali / HCTZ	Ali / HCTZ 300/12.5 mg	2302	HCTZ適宜追加
		Ali / HCTZ 300/25 mg	2302	HCTZ適宜追加

Source : [5.2]

*: 強制漸増,

休薬期治療 : 2302, 2306試験で休薬期に実薬が投与された被験者は, 休薬期のデータも含めて集計

Table 7-5 被験者の内訳(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali単独		ARB		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性解析対象集団	271	(100.0)	115	(100.0)	414	(100.0)	113	(100.0)	642	(100.0)	303	(100.0)	1216	(100.0)
最大の解析対象集団	271	(100.0)	115	(100.0)	414	(100.0)	113	(100.0)	642	(100.0)	303	(100.0)	1216	(100.0)
治療期完了	245	(90.4)	110	(95.7)	397	(95.9)	111	(98.2)	618	(96.3)	282	(93.1)	1145	(94.2)
治療期間中の中止	26	(9.6)	5	(4.3)	17	(4.1)	2	(1.8)	24	(3.7)	21	(6.9)	71	(5.8)
中止理由														
有害事象	11	(4.1)	2	(1.7)	7	(1.7)	2	(1.8)	11	(1.7)	8	(2.6)	30	(2.5)
有害事象に該当しない一般臨床検査における検査値の異常のため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象に該当しない理学検査等における検査値異常のため	6	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.2)	0	(0.0)	5	(0.8)	9	(3.0)	20	(1.6)
治療効果不十分	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
治験薬による治療が必要でなくなったため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験実施計画書違反	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
同意撤回	7	(2.6)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	4	(1.3)	14	(1.2)
追跡不能	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
その他の中止(治験依頼者による治験中止)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.11-1]

%は各群の安全性解析対象集団に対する割合

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-6 被験者の内訳(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 1)

	プラセボ		AIi単独		ARB		ACE		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性解析対象集団	271	(100.0)	678	(100.0)	303	(100.0)	8	(100.0)	1260	(100.0)
最大の解析対象集団	271	(100.0)	678	(100.0)	303	(100.0)	8	(100.0)	1260	(100.0)
治療期完了	245	(90.4)	653	(96.3)	282	(93.1)	7	(87.5)	1187	(94.2)
治療期間中の中止	26	(9.6)	25	(3.7)	21	(6.9)	1	(12.5)	73	(5.8)
中止理由										
有害事象	11	(4.1)	12	(1.8)	8	(2.6)	1	(12.5)	32	(2.5)
有害事象に該当しない一般臨床検査における検査値の異常のため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象に該当しない理学検査等における検査値異常のため	6	(2.2)	5	(0.7)	9	(3.0)	0	(0.0)	20	(1.6)
治療効果不十分	2	(0.7)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
治験薬による治療が必要でなくなったため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験実施計画書違反	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
同意撤回	7	(2.6)	3	(0.4)	4	(1.3)	0	(0.0)	14	(1.1)
追跡不能	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
その他の中止(治験依頼者による治験中止)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.12-1\]](#)

%は各群の安全性解析対象集団に対する割合

ARB:ロサルタン 50 mg

ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-7 治験薬投与期間:治療期(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali単独		ARB	
治験薬投与期間(日)	N=271		N=115		N=414		N=113		N=642		N=303	
要約統計量												
評価例数	271		115		414		113		642		303	
Mean	52.9		54.6		54.7		55.6		54.8		53.8	
SD	9.80		7.05		6.73		3.47		6.34		8.83	
Median	56.0		56.0		56.0		56.0		56.0		56.0	
Min	9		11		7		22		7		5	
Max	66		59		61		59		61		63	
治験薬投与期間(日) -n(%)												
>= 1	271	(100)	115	(100)	414	(100)	113	(100)	642	(100)	303	(100)
> 14	263	(97.0)	113	(98.3)	408	(98.6)	113	(100)	634	(98.8)	295	(97.4)
> 28	250	(92.3)	112	(97.4)	403	(97.3)	112	(99.1)	627	(97.7)	289	(95.4)
> 42	248	(91.5)	112	(97.4)	398	(96.1)	112	(99.1)	622	(96.9)	286	(94.4)
>=56	193	(71.2)	82	(71.3)	316	(76.3)	80	(70.8)	478	(74.5)	224	(73.9)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.1-1\]](#)
%はそれぞれの用法，治療法群の被験者数に対する割合
ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-8 治験薬投与期間:治療期(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 1)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		ARB		ACE	
治験薬投与期間 (日)	N=271		N=127		N=438		N=126		N=678		N=303		N=8	
要約統計量														
評価例数	271		127		438		126		678		303		8	
Mean	52.9		54.5		53.5		54.3		54.8		53.8		50.5	
SD	9.80		7.36		9.68		5.07		6.32		8.83		14.77	
Median	56.0		56.0		56.0		56.0		56.0		56.0		56.0	
Min	9		11		7		22		7		5		14	
Max	66		59		61		59		61		63		57	
治験薬投与期間(日) -n(%)														
>= 1	271	(100)	127	(100)	438	(100)	126	(100)	678	(100)	303	(100)	8	(100)
> 14	263	(97.0)	125	(98.4)	419	(95.7)	126	(100)	670	(98.8)	295	(97.4)	7	(87.5)
> 28	250	(92.3)	123	(96.9)	414	(94.5)	125	(99.2)	662	(97.6)	289	(95.4)	7	(87.5)
> 42	248	(91.5)	123	(96.9)	409	(93.4)	121	(96.0)	657	(96.9)	286	(94.4)	7	(87.5)
>=56	193	(71.2)	90	(70.9)	324	(74.0)	80	(63.5)	503	(74.2)	224	(73.9)	5	(62.5)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 2.2-1\]](#)
%はそれぞれの用法，治療法群の被験者数に対する割合
実際に投与されたアリ スキレン用量別，治療法別に集計。治験薬を漸増した場合，治験薬投与期間は，それぞれの用量，治療法群別に集計
ARB:ロサルタン 50 mg
ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-9 治験薬投与期間:治療期(すべての国内試験)

(Page 1 of 1)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/DIU/CCB		全Ali	
治験薬投与期間 (日)	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836	
要約統計量																				
評価例数	271		420		678		320		817		85		92		13		41		836	
Mean	52.9		100.6		63.1		101.7		143.9		146.9		216.7		55.8		146.9		187.5	
SD	9.80		134.49		74.67		105.82		138.22		94.36		88.27		1.24		74.33		169.06	
Median	56.0		41.5		56.0		56.0		56.0		112.0		247.0		56.0		141.0		56.0	
Min	9		11		7		7		7		15		6		53		21		7	
Max	66		423		406		395		429		315		314		58		254		429	
治験薬投与期間(日) -n(%)																				
>= 1	271	(100)	420	(100)	678	(100)	320	(100)	817	(100)	85	(100)	92	(100)	13	(100)	41	(100)	836	(100)
> 14	263	(97.0)	274	(65.2)	536	(79.1)	311	(97.2)	807	(98.8)	85	(100.0)	90	(97.8)	13	(100)	41	(100)	826	(98.8)
> 28	250	(92.3)	217	(51.7)	471	(69.5)	244	(76.3)	796	(97.4)	82	(96.5)	88	(95.7)	13	(100)	38	(92.7)	815	(97.5)
> 42	248	(91.5)	203	(48.3)	458	(67.6)	208	(65.0)	789	(96.6)	81	(95.3)	88	(95.7)	13	(100)	37	(90.2)	808	(96.7)
> 56	40	(14.8)	167	(39.8)	170	(25.1)	134	(41.9)	402	(49.2)	62	(72.9)	83	(90.2)	2	(15.4)	36	(87.8)	417	(49.9)
> 180	0	(0.0)	83	(19.8)	43	(6.3)	59	(18.4)	208	(25.5)	32	(37.6)	65	(70.7)	0	(0.0)	14	(34.1)	318	(38.0)
> 360	0	(0.0)	67	(16.0)	8	(1.2)	7	(2.2)	147	(18.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	289	(34.6)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 2.5-1]

%はそれぞれの用法，治療法群の被験者数に対する割合

1202試験に参加した被験者は，先行する1201試験からの投与期間を提示

実際に投与されたアリスキレン用量別，治療法別に集計。治験薬を漸増した場合，治験薬投与期間は，それぞれの用量，治療法群別に集計

BKG：1304試験に参加した被験者で併用された降圧薬

Table 7-10 治験薬投与期間:治療期(2331, C2201, 2313試験)

(Page 1 of 2)

2331試験					
	HCTZ	Ali/HCTZ	バルサルタン/ HCTZ	Ali/ バルサルタン/ HCTZ	合計
治験薬投与期間(日)	N=152	N=165	N=154	N=168	N=639
Mean	52.4	52.5	53.3	54.5	53.2
SD	11.66	11.03	9.62	7.15	9.99
Median	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0
Min	2	1	7	1	1
Max	63	61	67	64	67

Source : [\[2331試験-Table 14.3-1.1b\]](#)

C2201試験				
治験薬投与期間(日)		プラセボ N=298	Ali N=301	
要約統計量				
Mean		156.7		153.0
SD		37.52		43.26
Median		168.0		168.0
Min		7		1
Max		197		203
治験薬投与期間 -n(%)				
>=1	298	(100.0)	301	(100.0)
>=28	288	(96.6)	287	(95.3)
>=56	280	(94.0)	279	(92.7)
>=84	276	(92.6)	273	(90.7)
>=112	270	(90.6)	262	(87.0)
>=140	268	(89.9)	259	(86.0)
>=168	185	(62.1)	190	(63.1)

Source : [C2201試験-Table 14.3-1.1]

Table 7-10 治験薬投与期間:治療期(2331, C2201, 2313試験)

(Page 2 of 2)

2313試験						
治験薬投与期間(日)		プラセボ N=146		Ali 150 mg N=156		合計 N=302
要約統計量						
Mean		81.9		80.7		81.3
SD		13.88		15.89		14.94
Median		84.0		84.0		84.0
Min		2		6		2
Max		101		98		101
治験薬投与期間 -n(%)						
>= 1 day	146	(100.0)	156	(100.0)	302	(100.0)
>= 14 days	144	(98.6)	154	(98.7)	298	(98.7)
>= 28 days	143	(97.9)	149	(95.5)	292	(96.7)
>= 56 days	139	(95.2)	147	(94.2)	286	(94.7)
>= 84 days	112	(76.7)	111	(71.2)	223	(73.8)

Source : [\[2313試験-Table 14.3-1.1\]](#)

Table 7-11 治験薬投与期間:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 1 of 3)

国内試験			Ali 75 mg N=6 n (%)	Ali 150 mg N=57 n	Ali 300 mg N=41 n	Ali 600 mg N=6 n	Ali 1200 mg N=0 n	全Ali N=110 n	Ali+ その他の薬剤 N=0 n	その他の薬剤 N=0 n	プラセボ N=12 n
対象患者	治験薬投与期間(日)										
健康被験者	要約統計量	Mean	1.0	11.9	6.3	1.0	—	8.4	—	—	1.0
		SD	0.00	4.76	3.05	0.00	—	5.57	—	—	0.00
		Median	1.0	14.0	8.0	1.0	—	8.0	—	—	1.0
		Min	1.0	1.0	1.0	1.0	—	1.0	—	—	1.0
		Max	1.0	14.0	8.0	1.0	—	14.0	—	—	1.0
	期間区分-n(%)	≥1	6 (100)	40 (70.2)	25 (61.0)	6 (100)	0	77 (70.0)	0	0	12 (100)
		≥7	0	34 (59.6)	19 (46.3)	0	0	53 (48.2)	0	0	0
		≥14	0	33 (57.9)	0	0	0	33 (30.0)	0	0	0
		≥90	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		本態性高血圧患者	要約統計量	Mean	—	27.9	28.1	—	—	28.0	—
SD	—			0.24	0.34	—	—	0.30	—	—	—
Median	—			28.0	28.0	—	—	28.0	—	—	—
Min	—			27.0	28.0	—	—	27.0	—	—	—
Max	—			28.0	29.0	—	—	29.0	—	—	—
期間区分-n(%)	≥1		0	17 (29.8)	16 (39.0)	0	0	33 (30.0)	0	0	0
	≥7		0	17 (29.8)	16 (39.0)	0	0	33 (30.0)	0	0	0
	≥14		0	17 (29.8)	16 (39.0)	0	0	33 (30.0)	0	0	0
	≥90		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : [5.3.5.3-4-Table 2.7.2-3]

—:該当データなし

併合した試験：日本人健康被験者，1101，1102，2202試験（白人は除く）；本態性高血圧患者，1104試験

実際に投与されたアリスキレン用量別，治療法別に集計。クロスオーバー試験などで複数の治療を受けた場合は，治験薬投与期間は，それぞれの用量，治療法群別に集計

Table 7-11 治験薬投与期間:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 2 of 3)

外国試験

[illegible]

Table 7-11 治験薬投与期間:臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

(Page 3 of 3)

外国試験			Ali 75 mg N=31 n (%)	Ali 150 mg N=90 n (%)	Ali 300 mg N=750 n (%)	Ali 600 mg N=31 n (%)	Ali 1200 mg N=75 n (%)	全Ali N=885 n (%)	Ali+ その他の薬剤 N=390 n (%)	その他の薬剤 N=428 n (%)	プラセボ N=111 n (%)
対象患者	治験薬投与期間(日)										
全被験者	要約統計量	Mean	1.0	2.7	7.1	1.0	6.8	6.9	5.2	5.6	10.1
		SD	0.00	1.45	9.33	0.00	0.89	8.59	2.76	2.92	14.96
		Median	1.0	4.0	7.0	1.0	7.0	7.0	5.0	5.0	7.0
		Min	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Max	1.0	4.0	59.0	1.0	7.0	59.0	14.0	14.0	59.0
	期間区分-n(%)	>=1	31 (100)	90 (100)	750 (100)	31 (100)	75 (100)	885 (100)	390 (100)	428 (100)	111 (100)
		>=7	0	0	498 (66.4)	0	72 (96.0)	570 (64.4)	107 (27.4)	159 (37.1)	84 (75.7)
		>=14	0	0	53 (7.1)	0	0	53 (6.0)	17 (4.4)	20 (4.7)	10 (9.0)
		>=90	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : [\[5.3.5.3-4-Table 2.7.2-4\]](#)
ー：該当データなし
実際に投与されたアリスキレン用量別，治療法別に集計。クロスオーバー試験などで複数の治療を受けた場合は，治験薬投与期間は，それぞれの用量，治療法群別に集計

Table 7-12 人口統計学的特性及びその他の特性(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 2)

因子	水準	プラセボ N=271	Ali 75mg N=115	Ali 150mg N=414	Ali 300mg N=113	Ali単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
年齢 (歳)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	52.3	52.3	52.4	51.6	52.2	52.1	52.2
	SD	9.67	10.79	10.29	9.88	10.30	10.25	10.14
	Median	53.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0
	Min	26.0	32.0	29.0	27.0	27.0	27.0	26.0
	Max	74.0	79.0	77.0	75.0	79.0	74.0	79.0
年齢区分 -n(%)	< 65 歳	243 (89.7)	97 (84.3)	355 (85.7)	103 (91.2)	555 (86.4)	264 (87.1)	1062 (87.3)
	>=65 歳	28 (10.3)	18 (15.7)	59 (14.3)	10 (8.8)	87 (13.6)	39 (12.9)	154 (12.7)
	>=75 歳	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.9)	5 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.4)
性別 -n(%)	男性	206 (76.0)	79 (68.7)	301 (72.7)	80 (70.8)	460 (71.7)	221 (72.9)	887 (72.9)
	女性	65 (24.0)	36 (31.3)	113 (27.3)	33 (29.2)	182 (28.3)	82 (27.1)	329 (27.1)
人種 -n(%)	Asian	271 (100)	115 (100)	414 (100)	113 (100)	642 (100)	303 (100)	1216 (100)
Ethnicity -n(%)	Japanese	271 (100)	115 (100)	414 (100)	113 (100)	642 (100)	303 (100)	1216 (100)
体重 (kg)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	70.1	69.7	69.3	70.4	69.6	70.3	69.9
	SD	13.67	14.20	12.08	15.02	13.02	12.48	13.03
	Median	69.0	67.0	68.3	69.0	68.2	69.4	68.7
	Min	42.3	47.9	42.0	46.0	42.0	44.3	42.0
	Max	149.4	135.0	108.8	127.6	135.0	125.0	149.4
身長 (cm)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	165.7	164.9	165.1	165.4	165.1	164.5	165.1
	SD	8.11	8.85	8.42	8.52	8.50	8.17	8.34
	Median	167.0	166.0	166.0	166.0	166.0	166.0	166.0
	Min	139.0	143.0	134.0	146.0	134.0	142.0	134.0
	Max	188.0	186.0	187.0	188.0	188.0	187.0	188.0
BMI (kg/m2)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	25.4	25.5	25.4	25.6	25.4	25.9	25.5
	SD	3.77	3.71	3.63	4.19	3.74	3.64	3.72
	Median	24.9	24.9	25.0	25.3	25.0	25.5	25.1
	Min	17.7	19.8	16.3	18.3	16.3	16.6	16.3
	Max	46.6	43.1	42.2	42.0	43.1	39.3	46.6
ウエスト周囲径(cm)	評価例数	151	—	297	—	297	294	742
	Mean	87.7	—	87.4	—	87.4	88.5	87.9
	SD	10.41	—	10.18	—	10.18	9.86	10.10
	Median	87.0	—	87.0	—	87.0	88.0	87.0
	Min	65.0	—	56.0	—	56.0	63.0	56.0
	Max	122.0	—	128.0	—	128.0	124.0	128.0
高血圧の罹病期間(年)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	4.7	5.9	4.8	6.2	5.2	5.9	5.3
	SD	4.73	5.46	5.56	6.50	5.74	6.58	5.77
	Median	3.0	4.0	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0
	Min	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	24.0	25.0	43.0	35.0	43.0	35.0	43.0

Table 7-12 人口統計学的特性及びその他の特性(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 2 of 2)

		プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali単独		ARB		合計	
		N=271		N=115		N=414		N=113		N=642		N=303		N=1216	
因子	水準														
肥満度 -n(%)	BMI >= 30 (kg/m ²)	27	(10.0)	14	(12.2)	37	(8.9)	12	(10.6)	63	(9.8)	36	(11.9)	126	(10.4)
	BMI < 30 (kg/m ²)	244	(90.0)	101	(87.8)	377	(91.1)	101	(89.4)	579	(90.2)	267	(88.1)	1090	(89.6)
糖尿病合併 -n(%)	Yes	22	(8.1)	6	(5.2)	40	(9.7)	8	(7.1)	54	(8.4)	23	(7.6)	99	(8.1)
	No	249	(91.9)	109	(94.8)	374	(90.3)	105	(92.9)	588	(91.6)	280	(92.4)	1117	(91.9)
腎機能のベースライン -n(% < 60 (eGFR) (ml/min/1.73m2)	< 60	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
	>= 60	270	(99.6)	115	(100.0)	412	(99.5)	113	(100.0)	640	(99.7)	302	(99.7)	1212	(99.7)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.1-1\]](#)

1201試験では、ウエスト周囲径は未測定
糖尿病は既往/合併データ。1型、2型を含む
高血圧の罹病期間 = 治験開始時（Visit 1）年 - 診断された年 + 1
ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-13 人口統計学的特性及びその他の特性(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 2)

因子	水準	プラセボ N=271	AIJ単独 N=678	ARB N=303	ACE N=8	合計 N=1260
年齢 (歳)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	52.3	53.3	52.1	73.4	52.9
	SD	9.67	11.08	10.25	4.24	10.69
	Median	53.0	53.0	52.0	74.5	53.0
	Min	26.0	27.0	27.0	68.0	26.0
	Max	74.0	81.0	74.0	81.0	81.0
年齢区分 -n(%)	< 65 歳	243 (89.7)	555 (81.9)	264 (87.1)	0 (0.0)	1062 (84.3)
	>=65 歳	28 (10.3)	123 (18.1)	39 (12.9)	8 (100.0)	198 (15.7)
	>=75 歳	0 (0.0)	23 (3.4)	0 (0.0)	4 (50.0)	27 (2.1)
性別 -n(%)	男性	206 (76.0)	482 (71.1)	221 (72.9)	2 (25.0)	911 (72.3)
	女性	65 (24.0)	196 (28.9)	82 (27.1)	6 (75.0)	349 (27.7)
人種 -n(%)	Asian	271 (100)	678 (100)	303 (100)	8 (100)	1260 (100)
Ethnicity -n(%)	Japanese	271 (100)	678 (100)	303 (100)	8 (100)	1260 (100)
体重 (kg)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	70.1	69.2	70.3	57.4	69.6
	SD	13.67	13.01	12.48	6.50	13.03
	Median	69.0	68.0	69.4	56.4	68.5
	Min	42.3	41.1	44.3	48.3	41.1
	Max	149.4	135.0	125.0	68.6	149.4
身長 (cm)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	165.7	164.8	164.5	154.4	164.8
	SD	8.11	8.69	8.17	10.73	8.50
	Median	167.0	166.0	166.0	152.5	166.0
	Min	139.0	134.0	142.0	144.0	134.0
	Max	188.0	188.0	187.0	175.0	188.0
BMI (kg/m2)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	25.4	25.4	25.9	24.1	25.5
	SD	3.77	3.70	3.64	2.05	3.70
	Median	24.9	25.0	25.5	23.0	25.1
	Min	17.7	16.3	16.6	22.3	16.3
	Max	46.6	43.1	39.3	27.3	46.6
ウエスト周囲径(cm)	評価例数	151	333	294	8	786
	Mean	87.7	87.6	88.5	86.4	87.9
	SD	10.41	10.08	9.86	5.66	10.02
	Median	87.0	88.0	88.0	86.0	88.0
	Min	65.0	56.0	63.0	77.0	56.0
	Max	122.0	128.0	124.0	96.0	128.0
高血圧の罹病期間(年)	評価例数	271	676	303	8	1258
	Mean	4.7	5.5	5.9	4.0	5.4
	SD	4.73	5.99	6.58	4.66	5.89
	Median	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0
	Min	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	24.0	43.0	35.0	12.0	43.0

Table 7-13 人口統計学的特性及びその他の特性(国内短期比較対照試験)

(Page 2 of 2)

		プラセボ		Aii単独		ARB		ACE		合計	
因子	水準	N=271		N=678		N=303		N=8		N=1260	
肥満度 -n(%)	BMI >= 30 (kg/m ²)	27	(10.0)	65	(9.6)	36	(11.9)	0	(0.0)	128	(10.2)
	BMI < 30 (kg/m ²)	244	(90.0)	613	(90.4)	267	(88.1)	8	(100.0)	1132	(89.8)
糖尿病合併 -n(%)	Yes	22	(8.1)	62	(9.1)	23	(7.6)	0	(0.0)	107	(8.5)
	No	249	(91.9)	616	(90.9)	280	(92.4)	8	(100.0)	1153	(91.5)
腎機能のベースライン -n(%) (eGFR) (ml/min/1.73m2)	< 60	1	(0.4)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
	>= 60	270	(99.6)	676	(99.7)	302	(99.7)	8	(100.0)	1256	(99.7)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 3.2-1]

1201試験では、ウエスト周囲径は未測定
糖尿病は既往/合併データ。1型, 2型を含む
高血圧の罹病期間 = 治験開始時 (Visit 1) 年 - 診断された年 + 1
ARB:ロサルタン 50 mg
ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-14 ベースライン血圧(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

		プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	ARB	合計
項目	要約統計量	N=271	N=115	N=414	N=113	N=642	N=303	N=1216
msDBP(mmHg)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	99.0	99.4	99.0	99.6	99.2	99.4	99.2
	SD	3.85	4.04	3.81	4.46	3.98	4.22	4.01
	Median	97.3	98.3	98.0	98.0	98.0	98.0	98.0
	Min	94.7	94.7	94.7	94.7	94.7	94.7	94.7
	Max	109.3	109.3	109.3	109.3	109.3	109.3	109.3
msSBP(mmHg)	評価例数	271	115	414	113	642	303	1216
	Mean	152.6	152.6	153.1	155.0	153.4	152.6	153.0
	SD	11.68	11.75	11.51	11.69	11.59	11.14	11.50
	Median	151.7	151.7	152.2	154.7	152.3	152.0	152.0
	Min	126.7	122.0	129.3	131.0	122.0	128.3	122.0
	Max	179.3	177.7	179.0	179.0	179.0	179.3	179.3

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.11-1\]](#)

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-15 ベースライン血圧(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 1)

		プラセボ	At単独	ARB	ACE	合計
項目	要約統計量	N=271	N=678	N=303	N=8	N=1260
msDBP(mmHg)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	99.0	98.6	99.4	86.5	98.8
	SD	3.85	5.15	4.22	10.50	4.84
	Median	97.3	98.0	98.0	87.7	97.7
	Min	94.7	64.0	94.7	69.3	64.0
	Max	109.3	109.3	109.3	100.0	109.3
msSBP(mmHg)	評価例数	271	678	303	8	1260
	Mean	152.6	153.4	152.6	156.6	153.1
	SD	11.68	11.41	11.14	9.82	11.40
	Median	151.7	152.3	152.0	153.3	152.2
	Min	126.7	122.0	128.3	148.0	122.0
	Max	179.3	179.0	179.3	176.0	179.3

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 3.12-1\]](#)

ARB:ロサルタン 50 mg

ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-16 有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 1 of 4)

SOC	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	58	(50.4)	61	(53.0)	58	(51.8)	62	(54.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼精疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃腸障害	7	(6.1)	7	(6.1)	5	(4.5)	11	(9.7)
腹部癒着	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
便秘	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
下痢	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
胃炎	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
逆流性食道炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
口内炎	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	3	(2.6)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)
胸部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
顔面浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.7)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Table 7-16 有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 2 of 4)

SOC	プラセボ N=115	Ali 75 mg N=115	Ali 150 mg N=112	Ali 300 mg N=113
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	23 (20.0)	31 (27.0)	28 (25.0)	28 (24.8)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
急性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
咽喉頭炎	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	16 (13.9)	24 (20.9)	20 (17.9)	20 (17.7)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
薬物毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節捻挫	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
頸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	19 (16.5)	21 (18.3)	13 (11.6)	17 (15.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6)	5 (4.3)	4 (3.6)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7)	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血圧上昇	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.7)	4 (3.5)

Table 7-16 有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 3 of 4)

SOC	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中尿酸増加	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.5)
尿中血陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図S-T変化	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.9)	2	(1.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
低比重リポ蛋白増加	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
リンパ球形態異常	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
白血球数増加	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.7)	4	(3.5)	7	(6.3)	3	(2.7)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高脂血症	2	(1.7)	1	(0.9)	4	(3.6)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.8)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	6	(5.2)	4	(3.5)	4	(3.6)	2	(1.8)
関節痛	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頸部痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肩部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
変形性脊椎炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(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）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
神経系障害	7	(6.1)	5	(4.3)	6	(5.4)	7	(6.2)
脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頸腕症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	4	(3.5)	3	(2.6)	3	(2.7)	6	(5.3)
感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

Table 7-16 有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 4 of 4)

SOC	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
感情不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
怒り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	2	(1.7)	2	(1.7)	2	(1.8)	3	(2.7)
血尿	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(2.6)	2	(1.7)	4	(3.6)	5	(4.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
呼吸困難	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
咽喉頭疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
アレルギー性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(3.5)	4	(3.5)	1	(0.9)	2	(1.8)
接触性皮膚炎	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪の障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
高血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)

Source : [1201試験-PT-Table 10.1-1b]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアルファベット順
各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-17 有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 1 of 5)

SOC PT	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
	N=156		N=302		N=303	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	66	(42.3)	152	(50.3)	141	(46.5)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
赤血球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
リンパ節症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害	3	(1.9)	2	(0.7)	2	(0.7)
動悸	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
左室肥大	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
心筋梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
発作性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
眼乾燥	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
霰粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	5	(3.2)	12	(4.0)	17	(5.6)
下痢	1	(0.6)	3	(1.0)	3	(1.0)
腹部膨満	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
口内炎	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
歯肉炎	2	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
口唇炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
齦歯	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-17 有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 2 of 5)

SOC	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
	N=156		N=302		N=303	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身障害および投与局所様態	2	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
疲労	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
口渇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	2	(1.3)	7	(2.3)	7	(2.3)
肝機能異常	2	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
肝細胞障害	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	21	(13.5)	58	(19.2)	56	(18.5)
鼻咽頭炎	13	(8.3)	48	(15.9)	40	(13.2)
気管支炎	2	(1.3)	3	(1.0)	3	(1.0)
咽頭炎	2	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
胃腸炎	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
化膿	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
扁桃炎	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
麦粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉頭炎	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.3)
限局性感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節捻挫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-17 有害事象発現例数・発現率：治療期(1301試験)

(Page 3 of 5)

SOC	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
	N=156		N=302		N=303	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	29	(18.6)	54	(17.9)	56	(18.5)
血中トリグリセリド増加	3	(1.9)	9	(3.0)	8	(2.6)
潜血陽性	5	(3.2)	9	(3.0)	6	(2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	8	(2.6)	2	(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.3)	7	(2.3)	17	(5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	6	(2.0)	11	(3.6)
尿中血陽性	0	(0.0)	5	(1.7)	4	(1.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	4	(1.3)	2	(0.7)
血中尿酸増加	2	(1.3)	4	(1.3)	4	(1.3)
白血球数増加	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
低比重リボ蛋白増加	3	(1.9)	3	(1.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)	2	(0.7)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	1	(0.3)	7	(2.3)
好塩基球数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
血圧上昇	3	(1.9)	1	(0.3)	2	(0.7)
好酸球数増加	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
リンパ球数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板数増加	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中カリウム増加	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.0)
収縮期血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高比重リボ蛋白増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
体重減少	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	4	(2.6)	15	(5.0)	8	(2.6)
高尿酸血症	1	(0.6)	6	(2.0)	2	(0.7)
高脂血症	2	(1.3)	5	(1.7)	2	(0.7)
痛風	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
高カリウム血症	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-17 有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 4 of 5)

SOC PT	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
	N=156		N=302		N=303	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.3)	10	(3.3)	9	(3.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	4	(1.3)	2	(0.7)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.0)
筋痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
骨関節炎	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
横紋筋融解	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頸部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	10	(6.4)	18	(6.0)	15	(5.0)
頭痛	6	(3.8)	9	(3.0)	10	(3.3)
浮動性めまい	1	(0.6)	3	(1.0)	3	(1.0)
感覚鈍麻	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
頸腕症候群	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脳幹梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
傾眠	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	2	(1.3)	5	(1.7)	2	(0.7)
蛋白尿	2	(1.3)	3	(1.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
乳房不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)	7	(2.3)	4	(1.3)
咳嗽	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)
咽喉頭疼痛	1	(0.6)	2	(0.7)	1	(0.3)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-17 有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 5 of 5)

SOC	PT	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
		N=156		N=302		N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害		2	(1.3)	4	(1.3)	6	(2.0)
	湿疹	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.0)
	多汗症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	発疹	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
	蕁麻疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害		0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血管拡張	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [1301試験-Table 14.3.1-1.1]

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli 150 mg群の発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 1 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	124	(36.0)	91	(36.5)	95	(51.6)	250	(72.7)	50	(63.3)	62	(67.4)	26	(63.4)	293	(85.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
好塩基球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害	4	(1.2)	3	(1.2)	2	(1.1)	9	(2.6)	2	(2.5)	1	(1.1)	1	(2.4)	13	(3.8)
動悸	3	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
不整脈	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
心房細動	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
左室肥大	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	4	(1.2)	1	(0.4)	2	(1.1)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
回転性めまい	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
耳痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
メニエール病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
突発難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	7	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	8	(2.3)	2	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	11	(3.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
眼精疲労	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
結膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
上強膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
光視症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	26	(7.6)	9	(3.6)	12	(6.5)	44	(12.8)	5	(6.3)	8	(8.7)	2	(4.9)	58	(16.9)
下痢	3	(0.9)	2	(0.8)	4	(2.2)	9	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(2.9)
胃不快感	3	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.5)	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	6	(1.7)
便秘	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
胃炎	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	1	(2.4)	7	(2.0)
腹痛	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
大腸炎	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
腸炎	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
口内炎	1	(0.3)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
上腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
齲歯	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
消化不良	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
悪心	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
逆流性食道炎	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
嘔吐	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 2 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
痔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃潰瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯肉炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
痔核	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
口唇乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
全身障害および投与局所状態	6	(1.7)	5	(2.0)	8	(4.3)	17	(4.9)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(5.8)
疲労	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
浮腫	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
胸痛	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
倦怠感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
末梢冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	3	(0.9)	5	(2.0)	5	(2.7)	13	(3.8)	1	(1.3)	4	(4.3)	0	(0.0)	18	(5.2)
脂肪肝	1	(0.3)	4	(1.6)	1	(0.5)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胆石症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝細胞障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.2)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	4	(1.2)	1	(0.4)	6	(3.3)	11	(3.2)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.1)
季節性アレルギー	4	(1.2)	1	(0.4)	6	(3.3)	11	(3.2)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.1)
感染症および寄生虫症	70	(20.3)	46	(18.5)	47	(25.5)	147	(42.7)	23	(29.1)	34	(37.0)	13	(31.7)	190	(55.2)
鼻咽頭炎	53	(15.4)	34	(13.7)	41	(22.3)	118	(34.3)	16	(20.3)	31	(33.7)	9	(22.0)	157	(45.6)
インフルエンザ	7	(2.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	9	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.6)
咽喉頭炎	6	(1.7)	4	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.3)	4	(5.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	10	(2.9)
気管支炎	3	(0.9)	2	(0.8)	2	(1.1)	7	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	7	(2.0)
膀胱炎	2	(0.6)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
胃腸炎	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
带状疱疹	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
咽頭炎	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	6	(1.7)
感染性表皮嚢胞	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
C型肝炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 3 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
麦粒腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
爪白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
白癬感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
足部白癬	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
扁桃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝炎ウイルスキャリアー	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
バルトリン腺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	9	(2.6)	7	(2.8)	5	(2.7)	20	(5.8)	4	(5.1)	3	(3.3)	0	(0.0)	26	(7.6)
挫傷	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	6	(1.7)
関節捻挫	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
足骨折	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
創傷	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咬刺傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
擦過傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
熱射病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
関節脱臼	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
四肢損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
処置による疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肋骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	19	(5.5)	26	(10.4)	15	(8.2)	57	(16.6)	19	(24.1)	16	(17.4)	10	(24.4)	87	(25.3)
血中トリグリセリド増加	4	(1.2)	5	(2.0)	5	(2.7)	14	(4.1)	4	(5.1)	4	(4.3)	1	(2.4)	22	(6.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.9)	5	(2.0)	1	(0.5)	9	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.2)	1	(2.4)	13	(3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	4	(1.6)	4	(2.2)	8	(2.3)	3	(3.8)	4	(4.3)	2	(4.9)	17	(4.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.0)	1	(0.5)	6	(1.7)	4	(5.1)	6	(6.5)	2	(4.9)	16	(4.7)
血中コレステロール増加	2	(0.6)	1	(0.4)	2	(1.1)	5	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
血中尿酸増加	2	(0.6)	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	7	(8.9)	0	(0.0)	3	(7.3)	15	(4.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(2.5)	4	(4.3)	2	(4.9)	11	(3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	2	(0.8)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 4 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.5)
血中カリウム増加	1	(0.3)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
尿中血陽性	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	5	(1.5)
グリコヘモグロビン増加	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
血圧上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
体重増加	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(0.9)
血中クレアチニン異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
血中尿酸異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	2	(0.6)
代謝および栄養障害	7	(2.0)	4	(1.6)	6	(3.3)	17	(4.9)	6	(7.6)	2	(2.2)	0	(0.0)	25	(7.3)
高脂血症	5	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(1.6)	5	(1.5)	6	(7.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.2)
糖尿病	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.5)
痛風	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	10	(2.9)	15	(6.0)	10	(5.4)	35	(10.2)	11	(13.9)	13	(14.1)	0	(0.0)	55	(16.0)
背部痛	4	(1.2)	3	(1.2)	5	(2.7)	12	(3.5)	3	(3.8)	3	(3.3)	0	(0.0)	17	(4.9)
筋骨格硬直	2	(0.6)	3	(1.2)	1	(0.5)	6	(1.7)	2	(2.5)	3	(3.3)	0	(0.0)	11	(3.2)
関節痛	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	6	(1.7)
筋痛	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
頸部痛	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
関節周囲炎	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
骨痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋痙攣	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
滑液包障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 5 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
皮膚良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
脂肪腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪性新生物	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
神経系障害	10	(2.9)	7	(2.8)	10	(5.4)	25	(7.3)	4	(5.1)	7	(7.6)	1	(2.4)	35	(10.2)
頭痛	3	(0.9)	3	(1.2)	2	(1.1)	8	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	10	(2.9)
傾眠	4	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.5)	5	(1.5)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
感覚鈍麻	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
頸腕症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
頭部不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
脳幹梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
不眠症	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
不安	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
気力低下	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	4	(1.2)	2	(0.8)	2	(1.1)	8	(2.3)	2	(2.5)	3	(3.3)	1	(2.4)	14	(4.1)
尿管結石	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.6)
尿路結石	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
排尿困難	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ケトン尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頻尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
残尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
月経困難症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-18 有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 6 of 6)

SOC	Ali 75mg N=344		Ali 150mg N=249		Ali300mg N=184		Ali単独 N=344		Ali/DIU N=79		Ali/CCB N=92		Ali/DIU/CCB N=41		全Ali N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13	(3.8)	5	(2.0)	3	(1.6)	21	(6.1)	3	(3.8)	4	(4.3)	3	(7.3)	29	(8.4)
アレルギー性鼻炎	6	(1.7)	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.3)
咳嗽	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
鼻出血	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
アレルギー性咳嗽	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
上気道の炎症	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(4.9)	4	(1.2)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
咽喉頭不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻漏	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
咽喉頭疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
季節性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	9	(2.6)	4	(1.6)	11	(6.0)	23	(6.7)	2	(2.5)	5	(5.4)	3	(7.3)	31	(9.0)
湿疹	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.1)	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	6	(1.7)
蕁麻疹	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.6)	5	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	6	(1.7)
接触性皮膚炎	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
発疹	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
ざ瘡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
光線過敏性反応	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
紅色汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒性皮膚疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	4	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
ほてり	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
高血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
低血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-1]

有害事象は，用量調節方法を考慮して，有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

発現日不明の事象は，開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-19 有害事象発現例数・発現率：治療期(1303試験)

(Page 1 of 1)

SOC	全 Ali N=40	
PT	n	(%)
合計	21	(52.5)
血液およびリンパ系障害	1	(2.5)
好酸球増加症	1	(2.5)
心臓障害	1	(2.5)
心房粗動	1	(2.5)
上室性期外収縮	1	(2.5)
耳および迷路障害	1	(2.5)
回転性めまい	1	(2.5)
眼障害	1	(2.5)
結膜出血	1	(2.5)
胃腸障害	3	(7.5)
便秘	1	(2.5)
萎縮性胃炎	1	(2.5)
胃不快感	1	(2.5)
感染症および寄生虫症	2	(5.0)
鼻咽頭炎	2	(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.5)
挫傷	1	(2.5)
臨床検査	3	(7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.5)
血圧上昇	1	(2.5)
血中尿酸増加	1	(2.5)
代謝および栄養障害	2	(5.0)
痛風	1	(2.5)
高尿酸血症	1	(2.5)
筋骨格系および結合組織障害	3	(7.5)
背部痛	2	(5.0)
筋骨格痛	1	(2.5)
神経系障害	3	(7.5)
浮動性めまい	2	(5.0)
脳梗塞	1	(2.5)
精神障害	1	(2.5)
不眠症	1	(2.5)
腎および尿路障害	2	(5.0)
非感染性膀胱炎	1	(2.5)
蛋白尿	1	(2.5)
尿閉	1	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	2	(5.0)
湿疹	1	(2.5)
皮脂欠乏性湿疹	1	(2.5)

Source : [1303試験-Table 14.3.1-1.1]

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現頻度の降順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-20 有害事象発現例数・発現率：治療期(1304試験)

(Page 1 of 2)

SOC	全Ali N=39	
PT	n	(%)
合計	26	(66.7)
血液およびリンパ系障害	1	(2.6)
白血球増加症	1	(2.6)
心臓障害	1	(2.6)
動悸	1	(2.6)
眼障害	1	(2.6)
白内障	1	(2.6)
胃腸障害	3	(7.7)
上腹部痛	1	(2.6)
悪心	1	(2.6)
胃不快感	1	(2.6)
全身障害および投与局所様態	1	(2.6)
倦怠感	1	(2.6)
肝胆道系障害	2	(5.1)
アルコール性肝疾患	1	(2.6)
肝機能異常	1	(2.6)
脂肪肝	1	(2.6)
感染症および寄生虫症	6	(15.4)
鼻咽頭炎	5	(12.8)
扁桃炎	1	(2.6)
臨床検査	10	(25.6)
血中尿酸増加	3	(7.7)
尿中蛋白陽性	3	(7.7)
血中クレアチニン増加	2	(5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)
血中ビリルビン増加	1	(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)
ヘモグロビン減少	1	(2.6)
白血球数増加	1	(2.6)
代謝および栄養障害	3	(7.7)
高尿酸血症	2	(5.1)
糖尿病	1	(2.6)
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)	1	(2.6)
甲状腺の良性新生物	1	(2.6)
神経系障害	4	(10.3)
頭痛	3	(7.7)
注意力障害	1	(2.6)
腎および尿路障害	2	(5.1)
腎嚢胞	1	(2.6)
腎機能障害	1	(2.6)

Table 7-20 有害事象発現例数・発現率：治療期（1304試験）

(Page 2 of 2)

SOC		全Ali N=39	
PT		n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		1	(2.6)
咽喉頭疼痛		1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害		2	(5.1)
湿疹		2	(5.1)

Source: [1304試験-Table 14.3.1-1.1]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内で発現頻度の降順
各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-21 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験)

(Page 1 of 3)

SOC	PT	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	リシナプリル 10 mg	合計
		N=91 n (%)	N=84 n (%)	N=94 n (%)	N=86 n (%)	N=355 n (%)
合計		27 (29.7)	34 (40.5)	23 (24.5)	26 (30.2)	110 (31.0)
心臓障害		2 (2.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
	狭心症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	動悸	2 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
耳および迷路障害		2 (2.2)	4 (4.8)	2 (2.1)	1 (1.2)	9 (2.5)
	乗物酔い	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
	回転性めまい	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.2)	5 (1.4)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
内分泌障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
眼障害		0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	霧視	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害		7 (7.7)	6 (7.1)	7 (7.4)	3 (3.5)	23 (6.5)
	腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹痛	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
	根尖肉芽腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	便秘	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
	下痢	0 (0.0)	3 (3.6)	4 (4.3)	1 (1.2)	8 (2.3)
	口内乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	消化不良	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.2)	6 (1.7)
	心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼓腸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.6)
	悪心	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	口内炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態		3 (3.3)	5 (6.0)	2 (2.1)	4 (4.7)	14 (3.9)
	無力症	2 (2.2)	4 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.3)	8 (2.3)
	異常感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (0.6)
	末梢性浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症		7 (7.7)	9 (10.7)	3 (3.2)	5 (5.8)	24 (6.8)
	急性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	带状疱疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	インフルエンザ	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	5 (1.4)
	鼻咽頭炎	2 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (2.0)
	咽頭炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
	皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	気管気管支炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿路感染	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.2)	6 (1.7)

Table 7-21 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験)

(Page 2 of 3)

SOC PT	Ali 75 mg N=91		Ali 150 mg N=84		Ali 300 mg N=94		リシナプリル 10 mg N=86		合計 N=355	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	3	(3.5)	4	(1.1)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
関節捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
精巣損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血圧上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
血中尿素増加	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
糖尿病	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(3.3)	4	(4.8)	2	(2.1)	5	(5.8)	14	(3.9)
関節痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
背部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
筋骨格硬直	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
頸部痛	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
骨関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(0.6)
リウマチ性多発筋痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節リウマチ	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肩部痛	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	6	(6.6)	10	(11.9)	0	(0.0)	9	(10.5)	25	(7.0)
頸動脈アテローム	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮動性めまい	3	(3.3)	5	(6.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	10	(2.8)
頭痛	3	(3.3)	2	(2.4)	0	(0.0)	5	(5.8)	10	(2.8)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(0.6)
錯感覚	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
坐骨神経痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
視野欠損	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.4)
うつ病	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
不眠症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.8)

Table 7-21 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験)

(Page 3 of 3)

SOC PT	Ali 75 mg N=91		Ali 150 mg N=84		Ali 300 mg N=94		リシナプリル 10 mg N=86		合計 N=355	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(2.2)	1	(1.2)	2	(2.1)	3	(3.5)	8	(2.3)
咳嗽	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.3)	4	(1.1)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
鼻出血	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽喉頭疼痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
呼吸窮迫	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(3.5)	5	(1.4)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
そう痒症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
丘疹	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
抜歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.1)	2	(2.3)	8	(2.3)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
ほてり	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高血圧	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
高血圧性クレーゼ	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)

Source: [2324試験-Table 14.3.1-1.1]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-22 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験, 収縮期高血圧)

(Page 1 of 2)

SOC	PT	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	リシナプリル 10 mg		合計	
		N=50 n (%)	N=35 n (%)	N=40 n (%)	N=46 n (%)	N=171 n (%)		
合計		14 (28.0)	11 (31.4)	8 (20.0)	13 (28.3)	46 (26.9)		
心臓障害		1 (2.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)		
	狭心症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	動悸	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
耳および迷路障害		2 (4.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	1 (2.2)	5 (2.9)		
	乗物酔い	1 (2.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)		
	回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	3 (1.8)		
胃腸障害		4 (8.0)	4 (11.4)	2 (5.0)	3 (6.5)	13 (7.6)		
	腹痛	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)		
	根尖肉芽腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	便秘	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (1.2)		
	下痢	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (2.5)	1 (2.2)	5 (2.9)		
	口内乾燥	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	消化不良	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	3 (1.8)		
	心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.6)		
	悪心	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
全身障害および投与局所状態		2 (4.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	5 (2.9)		
	無力症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (1.8)		
	異常感	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	末梢性浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
感染症および寄生虫症		3 (6.0)	2 (5.7)	1 (2.5)	2 (4.3)	8 (4.7)		
	急性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.6)		
	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	鼻咽喉炎	1 (2.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)		
	咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.6)		
	尿路感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	3 (1.8)		
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	2 (1.2)		
	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.6)		
	精巣損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)		
臨床検査		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	血中尿素増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
筋骨格系および結合組織障害		2 (4.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (4.3)	7 (4.1)		
	関節痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	筋骨格硬直	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (1.2)		
	頸部痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.6)		
	関節リウマチ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		
	肩部痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)		

Table 7-22 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験, 収縮期高血圧)

(Page 2 of 2)

SOC PT	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシナプリル 10 mg		合計	
	N=50		N=35		N=40		N=46		N=171	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害	2	(4.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	3	(6.5)	7	(4.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.6)
頭痛	2	(4.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(4.3)	5	(2.9)
錯感覚	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
精神障害	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
不眠症	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1	(2.0)	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(4.3)	5	(2.9)
咳嗽	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(4.3)	4	(2.3)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.6)
鼻出血	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(1.2)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.6)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.6)
血管障害	2	(4.0)	2	(5.7)	2	(5.0)	1	(2.2)	7	(4.1)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)
ほてり	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.2)	3	(1.8)
高血圧性クレーゼ	1	(2.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.1\]](#)

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-23 有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験, 日本人)

(Page 1 of 1)

SOC	PT	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシナプリル 10 mg		合計	
		N=12		N=11		N=13		N=8		N=44	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		5	(41.7)	5	(45.5)	6	(46.2)	2	(25.0)	18	(40.9)
心臓障害		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
狭心症		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
耳および迷路障害		0	(0.0)	1	(9.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.5)
頭位性回転性めまい		0	(0.0)	1	(9.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.5)
胃腸障害		0	(0.0)	3	(27.3)	2	(15.4)	0	(0.0)	5	(11.4)
腹部膨満		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
下痢		0	(0.0)	2	(18.2)	2	(15.4)	0	(0.0)	4	(9.1)
心窩部不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
口内炎		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
全身障害および投与局所様態		1	(8.3)	1	(9.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	3	(6.8)
無力症		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
異常感		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
非心臓性胸痛		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
感染症および寄生虫症		2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.5)
帯状疱疹		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
鼻咽頭炎		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
傷害、中毒および処置合併症		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(2.3)
挫傷		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(2.3)
臨床検査		1	(8.3)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.5)
血圧上昇		1	(8.3)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.5)
筋骨格系および結合組織障害		1	(8.3)	1	(9.1)	1	(7.7)	2	(25.0)	5	(11.4)
筋骨格硬直		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(4.5)
四肢痛		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(12.5)	2	(4.5)
関節リウマチ		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
神経系障害		1	(8.3)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.5)
頭痛		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
視野欠損		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
精神障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
不眠症		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(8.3)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.5)
咳嗽		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
咽喉頭疼痛		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
呼吸窮迫		1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
血管障害		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(4.5)
ほてり		0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
高血圧		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(2.3)

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.2]

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-24 有害事象発現例数・発現率：治療期（2324試験，日本人，収縮期高血圧）

(Page 1 of 1)

		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg		合計	
SOC	PT	N=7		N=4		N=3		N=4		N=18	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		3	(42.9)	3	(75.0)	1	(33.3)	2	(50.0)	9	(50.0)
心臓障害		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
狭心症		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
胃腸障害		0	(0.0)	2	(50.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	3	(16.7)
下痢		0	(0.0)	2	(50.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	3	(16.7)
心窩部不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
全身障害および投与局所様態		1	(14.3)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)
無力症		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
異常感		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
感染症および寄生虫症		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
鼻咽頭炎		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
傷害，中毒および処置合併症		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
挫傷		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
筋骨格系および結合組織障害		1	(14.3)	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(50.0)	4	(22.2)
筋骨格硬直		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	2	(11.1)
四肢痛		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
関節リウマチ		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
神経系障害		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
頭痛		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
咳嗽		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
呼吸窮迫		1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
血管障害		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	2	(11.1)
ほてり		0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)
高血圧		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)

Source : [5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.3]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアルファベット順
各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-25 有害事象発現例数・発現率：治療期（1104試験）

(Page 1 of 2)

SOC PT	Ali 150 mg N=17		Ali 300 mg N=16		全Ali N=33	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	5	(29.4)	7	(43.8)	12	(36.4)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(6.1)
貧血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
血小板減少症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
眼障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
閃輝暗点	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
胃腸障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(6.1)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
排便回数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔内不快感	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所状態	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
損傷	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
食欲不振	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)

Table 7-25 有害事象発現例数・発現率：治療期(1104試験)

(Page 2 of 2)

SOC	PT	Ali 150 mg		Ali 300 mg		全Ali	
		N=17		N=16		N=33	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害							
	関節痛	1	(5.9)	2	(12.5)	3	(9.1)
	背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋骨格痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
	筋痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
	頸部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害							
	浮動性めまい	2	(11.8)	3	(18.8)	5	(15.2)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
	頭痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
	鎮静	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
	傾眠	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
腎および尿路障害							
	尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上気道の炎症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
皮膚および皮下組織障害							
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害							
	起立性低血圧	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)

Source : [1104試験-Table 14.3.1-1.1]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 6)

SOC	プラセボ N=271	Ali 75mg N=115	Ali 150mg N=414	Ali 300mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	124 (45.8)	61 (53.0)	209 (50.5)	62 (54.9)	332 (51.7)	141 (46.5)	597 (49.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1 (0.9)	6 (1.4)	0 (0.0)	7 (1.1)	3 (1.0)	11 (0.9)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害	5 (1.8)	2 (1.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)	2 (0.7)	11 (0.9)
動悸	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発作性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホ ワイト症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	2 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.9)	5 (0.8)	2 (0.7)	8 (0.7)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)
眼精疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸障害	12 (4.4)	8 (7.0)	18 (4.3)	12 (10.6)	38 (5.9)	17 (5.6)	67 (5.5)
下痢	2 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.0)	4 (3.5)	9 (1.4)	3 (1.0)	14 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.5)	2 (0.7)	5 (0.4)
口内炎	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.3)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)
便秘	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.7)	6 (0.5)
歯肉炎	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.3)

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 2 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali 150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	4	(0.3)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
口感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
腹部癒着	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性食道炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	5	(1.8)	1	(0.9)	3	(0.7)	1	(0.9)	5	(0.8)	4	(1.3)	14	(1.2)
胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
疲労	2	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
口渇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	2	(0.7)	2	(1.7)	7	(1.7)	3	(2.7)	12	(1.9)	7	(2.3)	21	(1.7)
肝機能異常	2	(0.7)	1	(0.9)	3	(0.7)	1	(0.9)	5	(0.8)	2	(0.7)	9	(0.7)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
肝細胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	4	(0.3)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	2	(0.7)	3	(0.2)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
免疫系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
季節性アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	44	(16.2)	31	(27.0)	85	(20.5)	27	(23.9)	143	(22.3)	56	(18.5)	243	(20.0)
鼻咽頭炎	29	(10.7)	24	(20.9)	68	(16.4)	20	(17.7)	112	(17.4)	40	(13.2)	181	(14.9)
気管支炎	2	(0.7)	2	(1.7)	4	(1.0)	1	(0.9)	7	(1.1)	3	(1.0)	12	(1.0)
咽頭炎	3	(1.1)	1	(0.9)	4	(1.0)	1	(0.9)	6	(0.9)	2	(0.7)	11	(0.9)
咽喉頭炎	4	(1.5)	2	(1.7)	1	(0.2)	1	(0.9)	4	(0.6)	4	(1.3)	12	(1.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
胃腸炎	2	(0.7)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.4)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	4	(0.3)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 3 of 6)

SOC	PT	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali 150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	扁桃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
	感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
	中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	化膿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
	慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
	細菌性結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	麦粒腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	限局性感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	傷害、中毒および処置合併症	3	(1.1)	1	(0.9)	5	(1.2)	2	(1.8)	8	(1.2)	0	(0.0)	11	(0.9)
	関節捻挫	1	(0.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
	挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	顔面骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	関節脱臼	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上肢骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	臨床検査	48	(17.7)	21	(18.3)	66	(15.9)	17	(15.0)	104	(16.2)	56	(18.5)	208	(17.1)
	血中トリグリセリド増加	6	(2.2)	3	(2.6)	12	(2.9)	4	(3.5)	19	(3.0)	8	(2.6)	33	(2.7)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	5	(4.3)	10	(2.4)	2	(1.8)	17	(2.6)	11	(3.6)	33	(2.7)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	2	(1.7)	9	(2.2)	2	(1.8)	13	(2.0)	2	(0.7)	20	(1.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.5)	3	(2.6)	7	(1.7)	1	(0.9)	11	(1.7)	17	(5.6)	32	(2.6)
	血中尿酸増加	2	(0.7)	2	(1.7)	4	(1.0)	4	(3.5)	10	(1.6)	4	(1.3)	16	(1.3)
	潜血陽性	5	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.9)	0	(0.0)	8	(1.2)	6	(2.0)	19	(1.6)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(1.0)	2	(1.8)	7	(1.1)	2	(0.7)	9	(0.7)
	白血球数増加	2	(0.7)	2	(1.7)	5	(1.2)	0	(0.0)	7	(1.1)	1	(0.3)	10	(0.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	2	(1.7)	2	(0.5)	1	(0.9)	5	(0.8)	7	(2.3)	15	(1.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(1.7)	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.5)

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 4 of 6)

SOC	PT	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	尿中血陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.2)	0	(0.0)	5	(0.8)	4	(1.3)	10	(0.8)
	低比重リボ蛋白増加	5	(1.8)	1	(0.9)	4	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	10	(0.8)
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(1.8)	4	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.6)
	血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(1.0)	7	(0.6)
	血中コレステロール増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.3)	7	(0.6)
	血圧上昇	6	(2.2)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.7)	11	(0.9)
	尿中蛋白陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
	体重増加	1	(0.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
	血中カリウム増加	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.3)	3	(1.0)	7	(0.6)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
	赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	好塩基球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	心電図S T-T変化	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	心電図異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	好酸球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)
	ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	高比重リボ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
	リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肝酵素上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	リンパ球形態異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
	体重減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害		6	(2.2)	4	(3.5)	22	(5.3)	3	(2.7)	29	(4.5)	8	(2.6)	43	(3.5)
	高尿酸血症	1	(0.4)	2	(1.7)	8	(1.9)	1	(0.9)	11	(1.7)	2	(0.7)	14	(1.2)
	高脂血症	4	(1.5)	1	(0.9)	9	(2.2)	0	(0.0)	10	(1.6)	2	(0.7)	16	(1.3)
	高カリウム血症	1	(0.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.9)	4	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.4)
	糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
	痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	4	(0.3)
	耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害		8	(3.0)	4	(3.5)	14	(3.4)	2	(1.8)	20	(3.1)	9	(3.0)	37	(3.0)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.2)	1	(0.9)	6	(0.9)	2	(0.7)	8	(0.7)
	背部痛	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(1.0)	6	(0.5)
	筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	骨関節炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 5 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節痛	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	5	(0.4)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
頸部痛	1	(0.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)
関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
横紋筋融解	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
椎間板突出	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
四肢痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
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	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	17	(6.3)	5	(4.3)	24	(5.8)	7	(6.2)	36	(5.6)	15	(5.0)	68	(5.6)
頭痛	10	(3.7)	3	(2.6)	12	(2.9)	6	(5.3)	21	(3.3)	10	(3.3)	41	(3.4)
浮動性めまい	2	(0.7)	1	(0.9)	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.6)	3	(1.0)	9	(0.7)
頸腕症候群	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
感覚鈍麻	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
脳幹梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
感情不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
怒り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腎および尿路障害	4	(1.5)	2	(1.7)	7	(1.7)	3	(2.7)	12	(1.9)	2	(0.7)	18	(1.5)
血尿	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	2	(1.8)	5	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.6)
蛋白尿	3	(1.1)	1	(0.9)	3	(0.7)	1	(0.9)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.7)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Table 7-26 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 6 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(1.1)	2	(1.7)	11	(2.7)	5	(4.4)	18	(2.8)	4	(1.3)	25	(2.1)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(1.0)	1	(0.9)	6	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.5)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.7)	5	(0.4)
咽喉頭疼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.2)	4	(3.5)	5	(1.2)	2	(1.8)	11	(1.7)	6	(2.0)	23	(1.9)
湿疹	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)	3	(1.0)	7	(0.6)
蕁麻疹	1	(0.4)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
接触性皮膚炎	1	(0.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪の障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.2)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 1 of 6)

SOC	プラセボ N=271	Ali 75 mg N=127	Ali 150 m N=438	Ali 300 mg N=126	Ali単独 N=678	ARB N=303	ACE N=8	合計 N=1260
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	124 (45.8)	66 (52.0)	216 (49.3)	66 (52.4)	348 (51.3)	141 (46.5)	2 (25.0)	615 (48.8)
血液およびリンパ系障害								
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.8)	6 (1.4)	0 (0.0)	7 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	11 (0.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	5 (1.8)	2 (1.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	12 (1.0)
動悸	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発作性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (1.6)	4 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.8)	5 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.6)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
眼精疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	12 (4.4)	8 (6.3)	22 (5.0)	13 (10.3)	43 (6.3)	17 (5.6)	0 (0.0)	72 (5.7)
下痢	2 (0.7)	1 (0.8)	7 (1.6)	5 (4.0)	13 (1.9)	3 (1.0)	0 (0.0)	18 (1.4)
口内炎	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.8)	3 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.4)
便秘	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.5)
歯肉炎	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.3)

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 2 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腹部癒着	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.2)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性食道炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	5	(1.8)	1	(0.8)	4	(0.9)	2	(1.6)	7	(1.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	16	(1.3)
胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
疲労	2	(0.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.2)
口渇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	2	(0.7)	2	(1.6)	7	(1.6)	3	(2.4)	12	(1.8)	7	(2.3)	0	(0.0)	21	(1.7)
肝機能異常	2	(0.7)	1	(0.8)	3	(0.7)	1	(0.8)	5	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.7)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
肝細胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
季節性アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	44	(16.2)	33	(26.0)	85	(19.4)	27	(21.4)	145	(21.4)	56	(18.5)	0	(0.0)	245	(19.4)
鼻咽頭炎	29	(10.7)	25	(19.7)	68	(15.5)	20	(15.9)	113	(16.7)	40	(13.2)	0	(0.0)	182	(14.4)
気管支炎	2	(0.7)	2	(1.6)	4	(0.9)	1	(0.8)	7	(1.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	12	(1.0)
咽頭炎	3	(1.1)	1	(0.8)	4	(0.9)	1	(0.8)	6	(0.9)	2	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.9)
咽喉頭炎	4	(1.5)	2	(1.6)	1	(0.2)	1	(0.8)	4	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)	12	(1.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
胃腸炎	2	(0.7)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 3 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
扁桃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
化膿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
麦粒腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
限局性感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.1)	1	(0.8)	5	(1.1)	2	(1.6)	8	(1.2)	0	(0.0)	1	(12.5)	12	(1.0)
関節捻挫	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(0.2)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上肢骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	48	(17.7)	22	(17.3)	67	(15.3)	17	(13.5)	106	(15.6)	56	(18.5)	0	(0.0)	210	(16.7)
血中トリグリセリド増加	6	(2.2)	3	(2.4)	12	(2.7)	4	(3.2)	19	(2.8)	8	(2.6)	0	(0.0)	33	(2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	5	(3.9)	10	(2.3)	2	(1.6)	17	(2.5)	11	(3.6)	0	(0.0)	33	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	2	(1.6)	9	(2.1)	2	(1.6)	13	(1.9)	2	(0.7)	0	(0.0)	20	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.5)	3	(2.4)	7	(1.6)	1	(0.8)	11	(1.6)	17	(5.6)	0	(0.0)	32	(2.5)
血中尿酸増加	2	(0.7)	2	(1.6)	4	(0.9)	4	(3.2)	10	(1.5)	4	(1.3)	0	(0.0)	16	(1.3)
潜血陽性	5	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.2)	6	(2.0)	0	(0.0)	19	(1.5)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(0.9)	2	(1.6)	7	(1.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.7)
白血球数増加	2	(0.7)	2	(1.6)	5	(1.1)	0	(0.0)	7	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	10	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	2	(1.6)	2	(0.5)	1	(0.8)	5	(0.7)	7	(2.3)	0	(0.0)	15	(1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(1.6)	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.5)
血圧上昇	6	(2.2)	2	(1.6)	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	13	(1.0)
尿中血陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.7)	4	(1.3)	0	(0.0)	10	(0.8)

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 4 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低比重リボ蛋白増加	5	(1.8)	1	(0.8)	4	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(1.6)	4	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)
血中コレステロール増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.8)	3	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)
体重増加	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
血中カリウム増加	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.3)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
好塩基球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図S T -T 変化	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
高比重リボ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球形態異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.2)
体重減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	6	(2.2)	4	(3.1)	22	(5.0)	3	(2.4)	29	(4.3)	8	(2.6)	0	(0.0)	43	(3.4)
高尿酸血症	1	(0.4)	2	(1.6)	8	(1.8)	1	(0.8)	11	(1.6)	2	(0.7)	0	(0.0)	14	(1.1)
高脂血症	4	(1.5)	1	(0.8)	9	(2.1)	0	(0.0)	10	(1.5)	2	(0.7)	0	(0.0)	16	(1.3)
高カリウム血症	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	8	(3.0)	6	(4.7)	15	(3.4)	3	(2.4)	24	(3.5)	9	(3.0)	2	(25.0)	43	(3.4)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.8)	5	(1.1)	1	(0.8)	7	(1.0)	2	(0.7)	1	(12.5)	10	(0.8)
背部痛	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
骨関節炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
関節痛	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 5 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頸部痛	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
四肢痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(0.2)
関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
横紋筋融解	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板突出	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.2)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
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	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	17	(6.3)	6	(4.7)	25	(5.7)	7	(5.6)	38	(5.6)	15	(5.0)	0	(0.0)	70	(5.6)
頭痛	10	(3.7)	4	(3.1)	12	(2.7)	6	(4.8)	22	(3.2)	10	(3.3)	0	(0.0)	42	(3.3)
浮動性めまい	2	(0.7)	1	(0.8)	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.6)	3	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.7)
頸腕症候群	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
感覚鈍麻	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
視野欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳幹梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.8)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
感情不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
怒り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	4	(1.5)	2	(1.6)	7	(1.6)	3	(2.4)	12	(1.8)	2	(0.7)	0	(0.0)	18	(1.4)
血尿	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	2	(1.6)	5	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)
蛋白尿	3	(1.1)	1	(0.8)	3	(0.7)	1	(0.8)	5	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.6)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-27 有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 6 of 6)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 m N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(1.1)	3	(2.4)	11	(2.5)	6	(4.8)	20	(2.9)	4	(1.3)	0	(0.0)	27	(2.1)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.6)	4	(0.9)	1	(0.8)	7	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)
咽喉頭疼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(1.6)	4	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.5)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.4)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.2)	4	(3.1)	5	(1.1)	2	(1.6)	11	(1.6)	6	(2.0)	0	(0.0)	23	(1.8)
湿疹	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.6)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)
蕁麻疹	1	(0.4)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
接触性皮膚炎	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪の障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.8)	4	(0.6)	1	(0.3)	1	(12.5)	7	(0.6)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(12.5)	5	(0.4)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.2-1]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

ARB:ロサルタン 50 mg

ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 1 of 9)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/DIU/ CCB	全Ali	合計
		N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		124 (45.8)	187 (44.5)	308 (45.4)	166 (51.9)	522 (63.9)	53 (62.4)	62 (67.4)	10 (76.9)	26 (63.4)	560 (67.0)	650 (63.2)
血液およびリンパ系障害		1 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.9)	2 (0.6)	11 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.4)	13 (1.3)
好酸球増加症		0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
白血球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
血小板減少症		0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
好塩基球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
好中球減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
赤血球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ節症		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害		5 (1.8)	6 (1.4)	7 (1.0)	3 (0.9)	16 (2.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	20 (2.4)	25 (2.4)
動悸		1 (0.4)	4 (1.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.0)	9 (0.9)
不整脈		0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
心房細動		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
急性心筋梗塞		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
狭心症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
心房粗動		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
右脚ブロック		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
左室肥大		2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)
上室性期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
心室性期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
心障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋梗塞		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害		3 (1.1)	4 (1.0)	3 (0.4)	4 (1.3)	10 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.3)	14 (1.4)
回転性めまい		2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.6)	4 (0.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	7 (0.7)
頭位性回転性めまい		1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	4 (0.4)
耳痛		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
メニエール病		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
突発難聴		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
耳鳴		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害		1 (0.4)	8 (1.9)	4 (0.6)	2 (0.6)	14 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (2.0)	18 (1.8)
眼乾燥		0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.4)
眼精疲労		1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
結膜出血		0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
アレルギー性結膜炎		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.4)
白内障		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
結膜炎		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
上強膜炎		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
眼痛		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 2 of 9)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
光視症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸障害	12	(4.4)	34	(8.1)	32	(4.7)	27	(8.4)	84	(10.3)	6	(7.1)	8	(8.7)	1	(7.7)	2	(4.9)	100	(12.0)	109	(10.6)
下痢	2	(0.7)	4	(1.0)	9	(1.3)	9	(2.8)	21	(2.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(2.6)	23	(2.2)
胃不快感	1	(0.4)	3	(0.7)	2	(0.3)	3	(0.9)	7	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.4)	9	(1.1)	10	(1.0)
腹痛	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
胃炎	2	(0.7)	3	(0.7)	1	(0.1)	2	(0.6)	6	(0.7)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	9	(1.1)	10	(1.0)
口内炎	1	(0.4)	2	(0.5)	5	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.8)	8	(0.8)
便秘	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.1)	1	(0.3)	5	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
齲歯	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
悪心	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.6)	5	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.6)	4	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	5	(0.5)
大腸炎	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.1)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	5	(0.5)
嘔吐	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
腸炎	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
歯肉炎	2	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	7	(0.7)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
逆流性食道炎	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
痔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
萎縮性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
痔核	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
腹部癒着	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.1)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	5	(1.8)	7	(1.7)	9	(1.3)	10	(3.1)	24	(2.9)	3	(3.5)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	28	(3.3)	32	(3.1)
疲労	2	(0.7)	3	(0.7)	1	(0.1)	1	(0.3)	5	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	7	(0.7)
浮腫	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	5	(0.5)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.6)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.6)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 3 of 9)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
顔面浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	2	(0.7)	5	(1.2)	12	(1.8)	8	(2.5)	25	(3.1)	1	(1.2)	4	(4.3)	2	(15.4)	0	(0.0)	32	(3.8)	34	(3.3)
肝機能異常	2	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.4)	5	(1.6)	9	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	11	(1.3)	13	(1.3)
脂肪肝	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.6)	2	(0.6)	8	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	9	(1.1)	9	(0.9)
肝細胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.2)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
アルコール性肝疾患	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
免疫系障害	1	(0.4)	4	(1.0)	1	(0.1)	6	(1.9)	11	(1.3)	3	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(1.7)	15	(1.5)
季節性アレルギー	1	(0.4)	4	(1.0)	1	(0.1)	6	(1.9)	11	(1.3)	3	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(1.7)	15	(1.5)
感染症および寄生虫症	44	(16.2)	100	(23.8)	129	(19.0)	73	(22.8)	260	(31.8)	23	(27.1)	34	(37.0)	4	(30.8)	13	(31.7)	295	(35.3)	331	(32.2)
鼻咽頭炎	29	(10.7)	75	(17.9)	102	(15.0)	61	(19.1)	209	(25.6)	16	(18.8)	31	(33.7)	3	(23.1)	9	(22.0)	241	(28.8)	266	(25.9)
気管支炎	2	(0.7)	5	(1.2)	6	(0.9)	3	(0.9)	12	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	12	(1.4)	14	(1.4)
咽喉頭炎	4	(1.5)	8	(1.9)	4	(0.6)	1	(0.3)	11	(1.3)	4	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	13	(1.6)	15	(1.5)
インフルエンザ	0	(0.0)	7	(1.7)	1	(0.1)	1	(0.3)	9	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	9	(0.9)
咽頭炎	3	(1.1)	2	(0.5)	5	(0.7)	2	(0.6)	9	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	12	(1.4)	15	(1.5)
膀胱炎	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
帯状疱疹	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.4)	1	(0.3)	6	(0.7)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.8)	7	(0.7)
胃腸炎	2	(0.7)	4	(1.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	8	(0.8)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
扁桃炎	1	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	4	(0.5)	5	(0.5)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
感染性表皮嚢胞	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
C型肝炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.2)	2	(0.2)
麦粒腫	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
爪白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
化膿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 4 of 9)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
足部白癬	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肝炎ウイルスキャリアー	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
バルトリン腺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
細菌性結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
限局性感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害, 中毒および処置合併症	3	(1.1)	10	(2.4)	13	(1.9)	7	(2.2)	27	(3.3)	4	(4.7)	3	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	33	(3.9)	36	(3.5)
挫傷	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.4)	2	(0.6)	7	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	9	(0.9)
関節捻挫	1	(0.4)	3	(0.7)	3	(0.4)	1	(0.3)	7	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.0)	9	(0.9)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
擦過傷	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
創傷	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
咬刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
顔面骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
熱射病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
関節脱臼	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
頸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
上肢骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	48	(17.7)	42	(10.0)	95	(14.0)	38	(11.9)	162	(19.8)	19	(22.4)	16	(17.4)	3	(23.1)	10	(24.4)	192	(23.0)	238	(23.2)
血中トリグリセリド増加	6	(2.2)	7	(1.7)	17	(2.5)	9	(2.8)	32	(3.9)	4	(4.7)	4	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)	40	(4.8)	46	(4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	5	(1.2)	15	(2.2)	4	(1.3)	24	(2.9)	4	(4.7)	6	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.9)	32	(3.8)	37	(3.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.8)	3	(0.7)	13	(1.9)	7	(2.2)	21	(2.6)	3	(3.5)	4	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.9)	30	(3.6)	35	(3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.5)	6	(1.4)	12	(1.8)	3	(0.9)	20	(2.4)	1	(1.2)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.4)	24	(2.9)	28	(2.7)
血中尿酸増加	2	(0.7)	5	(1.2)	7	(1.0)	6	(1.9)	18	(2.2)	7	(8.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	3	(7.3)	28	(3.3)	30	(2.9)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.6)	5	(1.6)	11	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	12	(1.4)	12	(1.2)
低比重リポ蛋白増加	5	(1.8)	2	(0.5)	5	(0.7)	2	(0.6)	9	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.2)	15	(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	2	(0.5)	4	(0.6)	3	(0.9)	8	(1.0)	2	(2.4)	4	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.9)	15	(1.8)	18	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	1	(0.2)	4	(0.6)	3	(0.9)	8	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	12	(1.2)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 5 of 9)

	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/DIU/ CCB	全Ali	合計
SOC	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中コレステロール増加	3 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.9)	8 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.1)	12 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.6)	2 (0.6)	8 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.1)	9 (0.9)
血圧上昇	6 (2.2)	3 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.3)	8 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.1)	15 (1.5)
尿中血陽性	1 (0.4)	2 (0.5)	5 (0.7)	1 (0.3)	8 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	10 (1.2)	11 (1.1)
潜血陽性	5 (1.8)	0 (0.0)	8 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.1)	14 (1.4)
白血球数増加	2 (0.7)	2 (0.5)	6 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	10 (1.2)	12 (1.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.3)	6 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (7.7)	0 (0.0)	9 (1.1)	10 (1.0)
血中カリウム増加	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	8 (0.8)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.3)	4 (0.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	5 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.7)
体重増加	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	6 (0.6)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
好塩基球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図S T-T変化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図異常	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
血小板数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
収縮期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球形態異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	6 (2.2)	13 (3.1)	27 (4.0)	9 (2.8)	48 (5.9)	6 (7.1)	2 (2.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	58 (6.9)	64 (6.2)
高尿酸血症	1 (0.4)	4 (1.0)	9 (1.3)	4 (1.3)	17 (2.1)	6 (7.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	25 (3.0)	26 (2.5)
高脂血症	4 (1.5)	6 (1.4)	9 (1.3)	1 (0.3)	16 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.9)	20 (1.9)
痛風	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.3)	6 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	6 (0.6)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.3)	5 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.8)	7 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	5 (0.5)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 6 of 9)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/DIU/ CCB	全Ali	合計
		N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害		8 (3.0)	17 (4.0)	31 (4.6)	14 (4.4)	61 (7.5)	11 (12.9)	13 (14.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (9.4)	85 (8.3)
	背部痛	0 (0.0)	7 (1.7)	4 (0.6)	6 (1.9)	16 (2.0)	3 (3.5)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (2.5)	21 (2.0)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	3 (0.7)	8 (1.2)	2 (0.6)	13 (1.6)	2 (2.4)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (2.2)	18 (1.8)
	筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	6 (0.6)
	関節痛	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.3)	5 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.8)	10 (1.0)
	頸部痛	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	4 (0.4)
	関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
	変形性脊椎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.6)	3 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	6 (0.6)
	筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
	骨関節炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
	四肢痛	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
	関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	椎間板変性症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	椎間板障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	滑液包障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	椎間板突出	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
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 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	6 (0.6)
	皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	腎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害		17 (6.3)	15 (3.6)	34 (5.0)	21 (6.6)	66 (8.1)	5 (5.9)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	77 (9.2)	94 (9.1)
	頭痛	10 (3.7)	6 (1.4)	16 (2.4)	10 (3.1)	31 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	33 (3.9)	43 (4.2)
	浮動性めまい	2 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.7)	3 (3.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.2)	12 (1.2)
	感覚鈍麻	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.6)	6 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.8)	9 (0.9)
	頸腕症候群	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.6)	5 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	8 (0.8)
	傾眠	1 (0.4)	4 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.7)
	頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
	肋間神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 7 of 9)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/DIU/ CCB	全Ali	合計
		N=271 n (%)	N=420 n (%)	N=678 n (%)	N=320 n (%)	N=817 n (%)	N=85 n (%)	N=92 n (%)	N=13 n (%)	N=41 n (%)	N=836 n (%)	N=1028 n (%)
	脳幹梗塞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	脑梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	視野欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害		0 (0.0)	6 (1.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	10 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.3)	11 (1.1)
	不眠症	0 (0.0)	4 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.0)	8 (0.8)
	感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	不安	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	気力低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害		4 (1.5)	8 (1.9)	9 (1.3)	5 (1.6)	22 (2.7)	2 (2.4)	3 (3.3)	2 (15.4)	1 (2.4)	29 (3.5)	33 (3.2)
	血尿	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.9)	6 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.7)
	蛋白尿	3 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.3)	6 (0.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.0)	11 (1.1)
	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	頻尿	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
	尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
	尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	失禁	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	ケトン尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	残尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	尿閉	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	腎硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害		1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	5 (0.5)
	月経困難症	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
	閉経期症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
	乳房不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (1.1)	16 (3.8)	17 (2.5)	9 (2.8)	40 (4.9)	3 (3.5)	4 (4.3)	0 (0.0)	3 (7.3)	47 (5.6)	49 (4.8)
	咳嗽	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)	2 (0.6)	9 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.2)	10 (1.0)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	6 (1.4)	2 (0.3)	1 (0.3)	8 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.0)	8 (0.8)
	鼻出血	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.3)	6 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	6 (0.6)
	咽喉頭疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.6)	5 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.7)
	上気道の炎症	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	6 (0.7)	6 (0.6)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 8 of 9)

	プラセボ	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	Ali単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/DIU/ CCB	全Ali	合計
SOC	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アレルギー性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
咽喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
頻呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
季節性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.2)	15 (3.6)	9 (1.3)	15 (4.7)	37 (4.5)	2 (2.4)	5 (5.4)	0 (0.0)	3 (7.3)	44 (5.3)	50 (4.9)
湿疹	0 (0.0)	6 (1.4)	2 (0.3)	4 (1.3)	12 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	13 (1.6)	13 (1.3)
蕁麻疹	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.9)	6 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	7 (0.8)	8 (0.8)
接触性皮膚炎	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.3)	5 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.7)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	5 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.4)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
爪の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 7-28 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験)

(Page 9 of 9)

		プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC		N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害		1	(0.4)	4	(1.0)	4	(0.6)	1	(0.3)	9	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.2)	11	(1.1)
ほてり		0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
高血圧		1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
低血圧		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
起立性低血圧		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管拡張		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血腫		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1\]](#)
有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計
有害事象は、SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順
各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント
BKG：1304試験で降圧薬を併用した被験者
発現日不明の事象は、開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		484 (37.7)	189 (36.6)	396 (31.2)	374 (31.0)	130 (43.9)	1062 (36.7)	210 (33.7)	591 (40.4)	1863 (37.4)	271 (35.4)	226 (40.7)	13 (22.0)	2857 (37.4)
血液およびリンパ系障害		3 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.3)	12 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.1)	15 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	23 (0.3)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)
リンパ節症		2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)
出血性素因		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
鉄欠乏性貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球増加症		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
血小板減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
好中球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害		25 (1.9)	7 (1.4)	10 (0.8)	10 (0.8)	4 (1.4)	31 (1.1)	8 (1.3)	37 (2.5)	76 (1.5)	13 (1.7)	12 (2.2)	1 (1.7)	127 (1.7)
動悸		9 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.7)	10 (0.3)	2 (0.3)	15 (1.0)	27 (0.5)	2 (0.3)	6 (1.1)	0 (0.0)	44 (0.6)
頻脈		2 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	9 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.2)
心血管障害		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
左室肥大		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.1)
心筋梗塞		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
洞性頻脈		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
心室性期外収縮		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (0.1)
狭心症		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
不安定狭心症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心房細動		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
心房頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
右脚ブロック		2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
冠動脈疾患		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
上室性期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
不整脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
心房粗動		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
第一度房室ブロック		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
左脚ブロック		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心粗動		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
期外収縮		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
左室不全		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心筋虚血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性不整脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
洞性徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.4)	7 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.1)
心室機能不全		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室性頻脈		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
2型高脂血症		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
4型高脂血症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 2 of 19)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳および迷路障害	10 (0.8)	7 (1.4)	9 (0.7)	14 (1.2)	1 (0.3)	31 (1.1)	8 (1.3)	27 (1.8)	66 (1.3)	8 (1.0)	9 (1.6)	1 (1.7)	94 (1.2)
回転性めまい	3 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.1)	6 (0.5)	1 (0.3)	13 (0.4)	7 (1.1)	17 (1.2)	37 (0.7)	2 (0.3)	6 (1.1)	0 (0.0)	48 (0.6)
耳痛	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)	9 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
耳鳴	4 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	8 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	15 (0.2)
耳閉	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
耳不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
耳管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外耳道紅斑	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外耳の炎症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
乗物酔い	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
前庭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
内分泌障害	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
甲状腺嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害	21 (1.6)	4 (0.8)	8 (0.6)	12 (1.0)	3 (1.0)	27 (0.9)	6 (1.0)	11 (0.8)	44 (0.9)	9 (1.2)	8 (1.4)	0 (0.0)	82 (1.1)
霧視	5 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.2)
結膜炎	5 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.2)
眼痛	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
視覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
強膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
眼の異常感	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼球浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼部腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
涙液分泌低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 3 of 19)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
流涙増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
眼充血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
羞明	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧性網膜症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.1)
硝子体剥離	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
硝子体浮遊物	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
硝子体出血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃腸障害	81	(6.3)	34	(6.6)	61	(4.8)	80	(6.6)	47	(15.9)	221	(7.6)	38	(6.1)	123	(8.4)	382	(7.7)	40	(5.2)	46	(8.3)	3	(5.1)	552	(7.2)
下痢	12	(0.9)	12	(2.3)	13	(1.0)	19	(1.6)	28	(9.5)	72	(2.5)	9	(1.4)	24	(1.6)	105	(2.1)	8	(1.0)	11	(2.0)	0	(0.0)	136	(1.8)
悪心	24	(1.9)	8	(1.6)	10	(0.8)	14	(1.2)	1	(0.3)	33	(1.1)	9	(1.4)	17	(1.2)	59	(1.2)	12	(1.6)	7	(1.3)	0	(0.0)	102	(1.3)
消化不良	10	(0.8)	3	(0.6)	8	(0.6)	7	(0.6)	3	(1.0)	21	(0.7)	4	(0.6)	11	(0.8)	36	(0.7)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	50	(0.7)
便秘	6	(0.5)	4	(0.8)	2	(0.2)	5	(0.4)	6	(2.0)	17	(0.6)	1	(0.2)	12	(0.8)	30	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	39	(0.5)
嘔吐	10	(0.8)	4	(0.8)	5	(0.4)	5	(0.4)	2	(0.7)	16	(0.6)	1	(0.2)	8	(0.5)	25	(0.5)	1	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	39	(0.5)
腹痛	10	(0.8)	3	(0.6)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.7)	12	(0.4)	1	(0.2)	13	(0.9)	26	(0.5)	5	(0.7)	4	(0.7)	0	(0.0)	45	(0.6)
上腹部痛	4	(0.3)	3	(0.6)	2	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.7)	11	(0.4)	3	(0.5)	13	(0.9)	27	(0.5)	1	(0.1)	8	(1.4)	0	(0.0)	40	(0.5)
鼓腸	1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.3)	11	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.5)	20	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.5)	1	(1.7)	26	(0.3)
腹部膨満	4	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.4)	2	(0.7)	10	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.1)	12	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	18	(0.2)
歯痛	4	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.1)	14	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	22	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.3)	6	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	9	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)
口内乾燥	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.2)	10	(0.7)	15	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.9)	0	(0.0)	24	(0.3)
胃炎	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	8	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	15	(0.2)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
食中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
痔核	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	6	(0.1)	2	(0.3)	2	(0.4)	1	(1.7)	13	(0.2)
胃不快感	2	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
結腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
硬便	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血便排泄	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
単径ヘルニア	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
直腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
逆流性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
腹部癒着	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腹部圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
後天性食道ウエップ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
切迫排便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 4 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	腸管機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腸管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口唇潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯冠周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯周病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯の沈着物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	変色歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	膺ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	腸雑音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯組織の壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	十二指腸潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	十二指腸胃逆流	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胃障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	炎症性腸疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 5 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身障害および投与局所様態		36 (2.8)	31 (6.0)	39 (3.1)	51 (4.2)	23 (7.8)	144 (5.0)	22 (3.5)	70 (4.8)	236 (4.7)	32 (4.2)	29 (5.2)	1 (1.7)	334 (4.4)
疲労		18 (1.4)	10 (1.9)	10 (0.8)	19 (1.6)	7 (2.4)	46 (1.6)	16 (2.6)	13 (0.9)	75 (1.5)	16 (2.1)	6 (1.1)	0 (0.0)	115 (1.5)
末梢性浮腫		11 (0.9)	7 (1.4)	11 (0.9)	11 (0.9)	6 (2.0)	35 (1.2)	1 (0.2)	13 (0.9)	49 (1.0)	7 (0.9)	6 (1.1)	0 (0.0)	73 (1.0)
無力症		1 (0.1)	7 (1.4)	3 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	14 (0.5)	1 (0.2)	17 (1.2)	32 (0.6)	1 (0.1)	6 (1.1)	0 (0.0)	40 (0.5)
非心臓性胸痛		2 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.2)	9 (0.6)	18 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.9)	0 (0.0)	27 (0.4)
発熱		1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	8 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.3)	14 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.2)
疼痛		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.7)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
胸部不快感		2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.1)
胸痛		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
インフルエンザ様疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.1)	1 (0.2)	6 (0.4)	11 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.2)
熱感		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
末梢冷感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
悪寒		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
顔面浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
倦怠感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
浮腫		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
不活発		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
石灰沈着症		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不快感		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
運動耐性低下		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
冷感		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
びくびく感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
空腹		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
易刺激性		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
粘膜乾燥		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
苦悶感		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
上肢腫瘤		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
血管穿刺部位血腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.0)
異常感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
限局性浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
圧痕浮腫		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
突然死		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口渇		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	8 (0.5)	12 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.2)
胆道仙痛		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝腫大		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
胆嚢炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胆石症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.1)
慢性肝炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝嚢胞		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝機能異常		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
脂肪肝		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 6 of 19)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	3 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)	9 (0.7)	1 (0.3)	14 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.1)	17 (0.3)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.1)	2 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.5)	1 (0.3)	11 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	13 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.2)
過敏症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
サルコイドーシス	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	135 (10.5)	45 (8.7)	101 (8.0)	100 (8.3)	31 (10.5)	274 (9.5)	67 (10.7)	182 (12.4)	523 (10.5)	82 (10.7)	68 (12.3)	1 (1.7)	809 (10.6)
鼻咽頭炎	41 (3.2)	12 (2.3)	24 (1.9)	21 (1.7)	5 (1.7)	62 (2.1)	16 (2.6)	56 (3.8)	134 (2.7)	23 (3.0)	21 (3.8)	0 (0.0)	219 (2.9)
上気道感染	19 (1.5)	7 (1.4)	12 (0.9)	16 (1.3)	7 (2.4)	42 (1.5)	9 (1.4)	16 (1.1)	67 (1.3)	10 (1.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	100 (1.3)
気管支炎	13 (1.0)	3 (0.6)	9 (0.7)	16 (1.3)	3 (1.0)	29 (1.0)	6 (1.0)	18 (1.2)	53 (1.1)	9 (1.2)	4 (0.7)	0 (0.0)	79 (1.0)
インフルエンザ	7 (0.5)	2 (0.4)	12 (0.9)	7 (0.6)	2 (0.7)	23 (0.8)	7 (1.1)	33 (2.3)	63 (1.3)	4 (0.5)	6 (1.1)	0 (0.0)	80 (1.0)
尿路感染	10 (0.8)	3 (0.6)	10 (0.8)	6 (0.5)	2 (0.7)	21 (0.7)	9 (1.4)	11 (0.8)	41 (0.8)	10 (1.3)	5 (0.9)	0 (0.0)	66 (0.9)
副鼻腔炎	7 (0.5)	4 (0.8)	2 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.3)	12 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.5)	22 (0.4)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (0.5)
膀胱炎	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.7)	10 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)	13 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.2)
鼻炎	1 (0.1)	3 (0.6)	3 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.2)	6 (0.4)	15 (0.3)	1 (0.1)	6 (1.1)	0 (0.0)	23 (0.3)
咽頭炎	7 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.7)	17 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	28 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.3)	7 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
ウイルス感染	6 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.3)	7 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.1)	11 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	19 (0.2)
胃腸炎	5 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	3 (0.5)	12 (0.8)	21 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	29 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
耳感染	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.2)	5 (0.3)	9 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
急性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
扁桃炎	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)
歯感染	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
外陰腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
憩室炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
胃腸感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 7 of 19)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
昆虫咬傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
咽喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
喉頭気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
リンパ管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
口腔ヘルペス	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
中咽頭カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
中耳炎	3	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
原発性異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腎盂膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
副鼻腔気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.1)
気管炎	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.1)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染性関節炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
細菌尿	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
乳房蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
細菌性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
癰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
慢性副鼻腔炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
感染性下痢	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
蟯虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
真菌性性器感染	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
限局性感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
爪白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.0)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(0.0)
口腔真菌感染	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
精巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
会陰膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ライノウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
唾液腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 8 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	癬風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	水痘	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害, 中毒および処置合併症		23 (1.8)	14 (2.7)	20 (1.6)	24 (2.0)	7 (2.4)	65 (2.2)	13 (2.1)	21 (1.4)	99 (2.0)	12 (1.6)	8 (1.4)	0 (0.0)	142 (1.9)
	挫傷	3 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	7 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	11 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.2)
	関節捻挫	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.3)	7 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	10 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.2)
	筋挫傷	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.7)	6 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.2)
	節足動物咬傷	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	交通事故	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	転倒	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)
	肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	創傷	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
	背部損傷	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	上顎炎	3 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	靱帯損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
	骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	第1度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	外耳道擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	擦過傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	眼外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	眼内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	頭部損傷	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	関節損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.1)
	靱帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	頸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	網膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 9 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	引っかけ傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚裂傷	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	ストレス骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	医療機器内血栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯牙破折	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	埋没不成功	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	腰椎神経根損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	表在性異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	精巣損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査		17 (1.3)	6 (1.2)	16 (1.3)	12 (1.0)	3 (1.0)	36 (1.2)	8 (1.3)	15 (1.0)	59 (1.2)	11 (1.4)	5 (0.9)	0 (0.0)	92 (1.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	血圧上昇	3 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	体重増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	心雑音	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.1)
	頸動脈雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血中コレステロール増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	起立血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	血中尿酸増加	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心室肥大の心電図所見	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	心電図異常	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	心電図δ波異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ギャロップ・リズム陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心拍数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 10 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	前立腺検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血中尿素増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	心血管機能検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図Q T延長	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図S T部分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図S T部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図S T-T変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	心電図S T-T部分異常	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図異常T波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	心電図2相性T波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図T波逆転	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図再分極異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	高比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	潜血陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	Q R S軸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
代謝および栄養障害		27 (2.1)	9 (1.7)	24 (1.9)	8 (0.7)	2 (0.7)	43 (1.5)	9 (1.4)	20 (1.4)	72 (1.4)	15 (2.0)	10 (1.8)	1 (1.7)	125 (1.6)
	高脂血症	6 (0.5)	3 (0.6)	7 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.3)	13 (0.4)	4 (0.6)	1 (0.1)	18 (0.4)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (0.4)
	高コレステロール血症	5 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.5)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	10 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	20 (0.3)
	異脂肪血症	4 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	8 (0.2)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.2)
	糖尿病	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	痛風	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	食欲不振	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	食欲亢進	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	4 (0.1)
	インスリン非依存性糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	高血糖	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	高トリグリセリド血症	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.1)
	低カリウム血症	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.2)	6 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.2)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 11 of 19)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
		N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	鉄欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	コントロール不良の糖尿病	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	糖尿病性足病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	食物不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	過食	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	低カルシウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)
	代謝症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		68	(5.3)	34	(6.6)	59	(4.6)	62	(5.1)	15	(5.1)	168	(5.8)	31	(5.0)	89	(6.1)	288	(5.8)	44	(5.7)	40	(7.2)	3	(5.1)	443	(5.8)
	背部痛	22	(1.7)	7	(1.4)	17	(1.3)	13	(1.1)	3	(1.0)	40	(1.4)	10	(1.6)	21	(1.4)	71	(1.4)	17	(2.2)	6	(1.1)	1	(1.7)	117	(1.5)
	関節痛	8	(0.6)	7	(1.4)	6	(0.5)	6	(0.5)	2	(0.7)	21	(0.7)	5	(0.8)	14	(1.0)	40	(0.8)	5	(0.7)	3	(0.5)	0	(0.0)	56	(0.7)
	四肢痛	5	(0.4)	4	(0.8)	8	(0.6)	6	(0.5)	2	(0.7)	20	(0.7)	3	(0.5)	9	(0.6)	32	(0.6)	5	(0.7)	6	(1.1)	0	(0.0)	48	(0.6)
	筋痙縮	7	(0.5)	5	(1.0)	6	(0.5)	5	(0.4)	0	(0.0)	16	(0.6)	0	(0.0)	11	(0.8)	27	(0.5)	1	(0.1)	5	(0.9)	1	(1.7)	41	(0.5)
	筋骨格痛	1	(0.1)	5	(1.0)	4	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.7)	13	(0.4)	2	(0.3)	3	(0.2)	18	(0.4)	2	(0.3)	3	(0.5)	0	(0.0)	24	(0.3)
	頸部痛	2	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	7	(0.6)	0	(0.0)	12	(0.4)	2	(0.3)	8	(0.5)	22	(0.4)	2	(0.3)	6	(1.1)	0	(0.0)	32	(0.4)
	筋痛	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	8	(0.3)	3	(0.5)	7	(0.5)	18	(0.4)	3	(0.4)	5	(0.9)	1	(1.7)	28	(0.4)
	骨関節炎	1	(0.1)	2	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	8	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	9	(0.2)	4	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)
	側腹部痛	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	7	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	9	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
	滑液包炎	4	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.1)	8	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	14	(0.2)
	関節腫脹	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)
	腱炎	2	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	6	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	11	(0.1)
	筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	足底筋膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
	関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	筋骨格系胸痛	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)
	筋骨格硬直	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
	関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	変形性脊椎炎	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	関節石灰沈着	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	コンパートメント症候群	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	単発部痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	関節摩擦音	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	中足骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋骨格不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 12 of 19)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
		N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	顎痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	関節周囲炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
	弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腋窩腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.0)
	外骨腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	膝関節変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	四肢の変形	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	四肢不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	単関節炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋肉疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋攣縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
	重感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	肩関節変形	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	滑膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腱障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腱鞘炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(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）		5	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	2	(0.3)	2	(0.1)	7	(0.1)	3	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	17	(0.2)
	基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	乳房の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	乳房新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	アクロコルドン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
	感染性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脂肪腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	皮膚の新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	卵巣癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	乳頭腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	前立腺癌	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	脂漏性角化症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脊髄血管腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	甲状腺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 13 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害		158 (12.3)	56 (10.9)	96 (7.6)	88 (7.3)	27 (9.1)	266 (9.2)	53 (8.5)	155 (10.6)	474 (9.5)	70 (9.1)	55 (9.9)	0 (0.0)	757 (9.9)
	頭痛	114 (8.9)	40 (7.8)	58 (4.6)	51 (4.2)	15 (5.1)	163 (5.6)	28 (4.5)	98 (6.7)	289 (5.8)	38 (5.0)	39 (7.0)	0 (0.0)	480 (6.3)
	浮動性めまい	28 (2.2)	6 (1.2)	18 (1.4)	24 (2.0)	8 (2.7)	56 (1.9)	10 (1.6)	34 (2.3)	100 (2.0)	18 (2.3)	13 (2.3)	0 (0.0)	159 (2.1)
	錯感覚	4 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.3)	12 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	14 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.2)
	片頭痛	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.5)	15 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (0.2)
	坐骨神経痛	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	14 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (0.2)
	緊張性頭痛	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.3)	6 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.2)
	感覚鈍麻	2 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	味覚異常	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	頰腕症候群	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.1)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.1)
	傾眠	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.2)
	注意力障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	失神	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	協調運動異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	トンネル状視野	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	平衡障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脳血管発作	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脳血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	頸髄圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	頸髄神経根痛	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	認知症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	蟻走感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	第3脳神経不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	嗜眠	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 14 of 19)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血管迷走神経性失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胸郭出口症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	尺骨神経管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	視野欠損	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	妊娠，産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	精神障害	23 (1.8)	7 (1.4)	15 (1.2)	18 (1.5)	4 (1.4)	43 (1.5)	4 (0.6)	35 (2.4)	82 (1.6)	10 (1.3)	13 (2.3)	1 (1.7)	129 (1.7)
	不眠症	4 (0.3)	5 (1.0)	3 (0.2)	7 (0.6)	2 (0.7)	17 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.8)	29 (0.6)	3 (0.4)	6 (1.1)	0 (0.0)	42 (0.5)
	不安	2 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.3)	14 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	17 (0.2)
	睡眠障害	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	9 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	12 (0.2)
	うつ病	6 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	8 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	17 (0.2)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	初期不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ストレス	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	双極1型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	燃え尽き症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	転換性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	抑うつ気分	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	早朝覚醒	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	リビドー減退	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
	精神障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	身体疾患による気分障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	悪夢	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
	パニック発作	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 15 of 19)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	8	(0.6)	5	(1.0)	18	(1.4)	8	(0.7)	2	(0.7)	33	(1.1)	5	(0.8)	22	(1.5)	60	(1.2)	10	(1.3)	10	(1.8)	1	(1.7)	89	(1.2)
頻尿	1	(0.1)	1	(0.2)	6	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	8	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.1)	12	(0.2)	3	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	18	(0.2)
血尿	3	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.4)	10	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	17	(0.2)
排尿困難	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)
多尿	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.1)	3	(0.4)	2	(0.4)	1	(1.7)	12	(0.2)
尿意切迫	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腎結石症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
腎臓痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腺性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
白血球尿	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
排尿異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿道閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿流量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	7	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.7)	6	(0.5)	1	(0.3)	16	(0.6)	1	(0.2)	12	(0.8)	29	(0.6)	8	(1.0)	4	(0.7)	0	(0.0)	48	(0.6)
勃起不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	1	(0.2)	6	(0.4)	9	(0.2)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.2)
血精液症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
陰出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
乳房嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	4	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
月経過多	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰逆流	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
バルトリン嚢腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 16 of 19)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
乳房痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
骨盤痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
閉経後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰嚢浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
性功能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精巣痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精巣腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
膣分泌物	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸器，胸部および縦隔障害	46	(3.6)	15	(2.9)	40	(3.2)	29	(2.4)	13	(4.4)	96	(3.3)	22	(3.5)	51	(3.5)	169	(3.4)	25	(3.3)	13	(2.3)	0	(0.0)	253	(3.3)
咳嗽	11	(0.9)	4	(0.8)	14	(1.1)	9	(0.7)	0	(0.0)	27	(0.9)	3	(0.5)	19	(1.3)	49	(1.0)	4	(0.5)	4	(0.7)	0	(0.0)	68	(0.9)
咽喉頭疼痛	5	(0.4)	3	(0.6)	5	(0.4)	7	(0.6)	2	(0.7)	17	(0.6)	1	(0.2)	9	(0.6)	27	(0.5)	1	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	36	(0.5)
鼻出血	6	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	4	(1.4)	10	(0.3)	4	(0.6)	5	(0.3)	19	(0.4)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	28	(0.4)
副鼻腔うっ血	4	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.3)	3	(0.5)	3	(0.2)	16	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	25	(0.3)
鼻閉	4	(0.3)	2	(0.4)	3	(0.2)	1	(0.1)	3	(1.0)	9	(0.3)	5	(0.8)	1	(0.1)	15	(0.3)	4	(0.5)	2	(0.4)	0	(0.0)	25	(0.3)
呼吸困難	3	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.2)	5	(0.8)	3	(0.2)	15	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	22	(0.3)
鼻漏	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.7)	7	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	10	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.2)
アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
喘息	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
アレルギー性鼻炎	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
喘鳴	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
発声障害	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
季節性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
上気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
アレルギー性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
気管支反応性亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
肺障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
後鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
咽喉乾燥	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
過換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻茸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 17 of 19)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副鼻腔分泌過多	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ラ音	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
低音性連続性ラ音	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	21 (1.6)	8 (1.6)	23 (1.8)	19 (1.6)	6 (2.0)	56 (1.9)	9 (1.4)	34 (2.3)	99 (2.0)	17 (2.2)	10 (1.8)	2 (3.4)	149 (1.9)
発疹	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.4)	4 (0.3)	3 (1.0)	12 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.5)	19 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	24 (0.3)
湿疹	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	8 (0.3)	1 (0.2)	6 (0.4)	15 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	21 (0.3)
多汗症	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	11 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	16 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (0.1)
そう痒症	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	8 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.2)
蕁麻疹	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
水疱	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
斑状出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
毛髪成長異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
酒さ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚刺激	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
全身性エリテマトーデス様皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ざ瘡	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚囊腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面感覚鈍麻	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 18 of 19)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全 Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
丘疹	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
小水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
社会環境	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
聴覚障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
アルコール摂取	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
近親者の死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
家庭内ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
閉経	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
身体障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
社会問題	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
職場でのストレス	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外科および内科処置	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.3)	6 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
嚢胞切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼部手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
椎間板手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂肪吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮脂腺嚢胞切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臍帯ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
甲状腺摘除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
抜歯	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害	13 (1.0)	6 (1.2)	9 (0.7)	16 (1.3)	2 (0.7)	33 (1.1)	8 (1.3)	14 (1.0)	55 (1.1)	4 (0.5)	8 (1.4)	0 (0.0)	80 (1.0)
ほてり	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.1)
潮紅	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
血腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	9 (0.1)
高血圧性クリーゼ	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
高血圧	5 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.1)
低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.1)

Table 7-29 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 19 of 19)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全 Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
静脈瘤	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
コントロール不良の血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈うっ血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
進行性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
表在性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈瘤性潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 1 of 23)

	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	484 (37.7)	1351 (35.9)	210 (33.7)	650 (39.3)	59 (31.6)	83 (30.0)	103 (44.6)	2455 (36.8)	271 (35.4)	273 (40.3)	106 (29.7)	132 (31.9)	111 (48.1)	57 (31.8)	57 (44.9)	3 (11.5)	3949 (36.9)
血液およびリンパ系障害	3 (0.2)	20 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	26 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	37 (0.3)
貧血	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)
好酸球増加症	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
リンパ節症	2 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
出血性素因	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
白血球減少症	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
好中球減少症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
傍気管リンパ節腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
心臓障害	25 (1.9)	44 (1.2)	8 (1.3)	41 (2.5)	3 (1.6)	2 (0.7)	6 (2.6)	104 (1.6)	13 (1.7)	13 (1.9)	6 (1.7)	4 (1.0)	7 (3.0)	2 (1.1)	3 (2.4)	1 (3.8)	178 (1.7)
動悸	9 (0.7)	17 (0.5)	2 (0.3)	15 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	35 (0.5)	2 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (0.5)
頻脈	2 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.2)
心房細動	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
左室肥大	1 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.1)
狭心症	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.8)	12 (0.1)
心血管障害	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	8 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心房頻脈	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
右脚ブロック	2 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
心房粗動	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
期外収縮	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.0)
左室不全	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 2 of 23)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
洞性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
上室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
三尖弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心室機能不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心室性頻脈	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
2型高脂血症	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
4型高脂血症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
先天性筋欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳および迷路障害	10	(0.8)	49	(1.3)	8	(1.3)	27	(1.6)	1	(0.5)	3	(1.1)	1	(0.4)	89	(1.3)	8	(1.0)	10	(1.5)	3	(0.8)	5	(1.2)	5	(2.2)	3	(1.7)	3	(2.4)	0	(0.0)	136	(1.3)
回転性めまい	3	(0.2)	25	(0.7)	7	(1.1)	17	(1.0)	1	(0.5)	3	(1.1)	1	(0.4)	54	(0.8)	2	(0.3)	7	(1.0)	1	(0.3)	3	(0.7)	4	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.6)	0	(0.0)	78	(0.7)
耳痛	1	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)
耳垢栓塞	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
耳鳴	4	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(0.2)
耳閉	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
耳不快感	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
乗物酔い	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.1)
聴覚不全	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳管障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼓膜穿孔	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
外耳道紅斑	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
外耳の炎症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
聴力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
中耳滲出液	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
前庭障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
内分泌障害	2	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
甲状腺機能亢進症	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
甲状腺嚢腫	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
眼障害	21	(1.6)	31	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	4	(1.7)	56	(0.8)	9	(1.2)	8	(1.2)	5	(1.4)	3	(0.7)	4	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.6)	0	(0.0)	110	(1.0)
霧視	5	(0.4)	6	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(0.2)
結膜炎	5	(0.4)	5	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)	11	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.6)	0	(0.0)	24	(0.2)
眼痛	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
眼瞼浮腫	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
視覚障害	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
白内障	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 3 of 23)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計			
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707																			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
角膜障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
複視	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)		
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)		
眼そう痒症	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)		
流涙増加	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
強膜出血	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
視力低下	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
眼の異常感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
眼精疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
眼瞼痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
眼出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
眼球浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
眼部腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
遠視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
涙液分泌低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
眼充血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
動揺視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
羞明	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧性網膜症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
硝子体剥離	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
硝子体浮遊物	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
硝子体出血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃腸障害	81	(6.3)	273	(7.3)	38	(6.1)	129	(7.8)	11	(5.9)	17	(6.1)	25	(10.8)	493	(7.4)	40	(5.2)	58	(8.6)	13	(3.6)	23	(5.6)	21	(9.1)	9	(5.0)	5	(3.9)	0	(0.0)	743	(6.9)		
下痢	12	(0.9)	86	(2.3)	9	(1.4)	24	(1.5)	3	(1.6)	3	(1.1)	5	(2.2)	130	(1.9)	8	(1.0)	14	(2.1)	3	(0.8)	8	(1.9)	6	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	182	(1.7)		
悪心	24	(1.9)	37	(1.0)	9	(1.4)	18	(1.1)	3	(1.6)	4	(1.4)	3	(1.3)	74	(1.1)	12	(1.6)	9	(1.3)	3	(0.8)	3	(0.7)	4	(1.7)	2	(1.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	132	(1.2)		
消化不良	10	(0.8)	28	(0.7)	4	(0.6)	11	(0.7)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	47	(0.7)	2	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	68	(0.6)		
便秘	6	(0.5)	23	(0.6)	1	(0.2)	13	(0.8)	3	(1.6)	2	(0.7)	1	(0.4)	43	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.6)	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	58	(0.5)		
嘔吐	10	(0.8)	20	(0.5)	1	(0.2)	8	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	49	(0.5)		
腹痛	10	(0.8)	17	(0.5)	1	(0.2)	14	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	35	(0.5)	5	(0.7)	5	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	61	(0.6)		
上腹部痛	4	(0.3)	14	(0.4)	3	(0.5)	13	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.3)	35	(0.5)	1	(0.1)	9	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	54	(0.5)		
鼓腸	1	(0.1)	13	(0.3)	1	(0.2)	8	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	25	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	37	(0.3)		
菌痛	4	(0.3)	11	(0.3)	2	(0.3)																														

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 4 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	胃炎	3 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	12 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (0.2)
	下腹部痛	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	胃不快感	2 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	おくび	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	食中毒	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	結腸ポリープ	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	嚥下障害	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	小腸炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	硬便	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血便排泄	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	臍径ヘルニア	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	直腸出血	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	逆流性食道炎	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	腹部癒着	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	後天性食道ウエップ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	肛門出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	根尖肉芽腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	切迫排便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血性下痢	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腸憩室	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	白色便	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	痔出血	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	腸管機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腸管ポリープ	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	口唇水疱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯冠周囲炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯周病	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	レッチング	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯の沈着物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	変色歯	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯の障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 5 of 23)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臍ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腹部ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
空気嚥下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腸雑音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
歯組織の壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
十二指腸胃逆流	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
消化器痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
舌痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃酸過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
炎症性腸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
排便回数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
口唇腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
マロリー・ワイス症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
潰瘍性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
口腔粘膜水疱形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
吐き戻し	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
小腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身障害および投与局所様態	36	(2.8)	167	(4.4)	22	(3.5)	72	(4.4)	7	(3.7)	6	(2.2)	18	(7.8)	292	(4.4)	32	(4.2)	33	(4.9)	35	(9.8)	20	(4.8)	12	(5.2)	7	(3.9)	16	(12.6)	0	(0.0)	483	(4.5)
疲労	18	(1.4)	52	(1.4)	16	(2.6)	13	(0.8)	2	(1.1)	3	(1.1)	10	(4.3)	96	(1.4)	16	(2.1)	6	(0.9)	4	(1.1)	5	(1.2)	2	(0.9)	2	(1.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	150	(1.4)
末梢性浮腫	11	(0.9)	41	(1.1)	1	(0.2)	14	(0.8)	4	(2.1)	1	(0.4)	1	(0.4)	62	(0.9)	7	(0.9)	8	(1.2)	26	(7.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	1	(0.6)	14	(11.0)	0	(0.0)	131	(1.2)
無力症	1	(0.1)	21	(0.6)	1	(0.2)	17	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	42	(0.6)	1	(0.1)	6	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.0)	5	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.6)	0	(0.0)	62	(0.6)
非心臓性胸痛	2	(0.2)	9	(0.2)	1	(0.2)	9	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	21	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.7)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	33	(0.3)
発熱	1	(0.1)	9	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	17	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(0.2)
疼痛	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
胸部不快感	2	(0.2)	5	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 6 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	胸痛	1 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	6 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.1)
	悪寒	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	熱感	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	倦怠感	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)
	末梢冷感	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	顔面浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.0)
	浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	不活発	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	石灰沈着症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	冷感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	びくびく感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	空腹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	易刺激性	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	圧痕浮腫	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	苦悶感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	上肢腫瘤	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	酩酊感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	圧迫感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	突然死	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害	肝臓系障害	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.3)	9 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	18 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (0.2)
	肝腫大	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	胆道仙痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	慢性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胆嚢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	肝嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	肝臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 7 of 23)

	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	3 (0.2)	17 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	24 (0.4)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (0.4)
季節性アレルギー	1 (0.1)	12 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	17 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (0.2)
過敏症	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
サルコイドーシス	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	135 (10.5)	354 (9.4)	67 (10.7)	204 (12.3)	14 (7.5)	21 (7.6)	31 (13.4)	691 (10.4)	82 (10.7)	84 (12.4)	14 (3.9)	25 (6.0)	34 (14.7)	17 (9.5)	20 (15.7)	0 (0.0)	1102 (10.3)
鼻咽頭炎	41 (3.2)	85 (2.3)	16 (2.6)	67 (4.1)	1 (0.5)	3 (1.1)	3 (1.3)	175 (2.6)	23 (3.0)	26 (3.8)	2 (0.6)	9 (2.2)	15 (6.5)	6 (3.4)	7 (5.5)	0 (0.0)	304 (2.8)
上気道感染	19 (1.5)	48 (1.3)	9 (1.4)	16 (1.0)	2 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.9)	79 (1.2)	10 (1.3)	4 (0.6)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	117 (1.1)
気管支炎	13 (1.0)	34 (0.9)	6 (1.0)	20 (1.2)	2 (1.1)	4 (1.4)	4 (1.7)	70 (1.0)	9 (1.2)	5 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.7)	4 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	110 (1.0)
尿路感染	10 (0.8)	32 (0.8)	9 (1.4)	12 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	56 (0.8)	10 (1.3)	7 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	88 (0.8)
インフルエンザ	7 (0.5)	31 (0.8)	7 (1.1)	34 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.1)	5 (2.2)	81 (1.2)	4 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	106 (1.0)
副鼻腔炎	7 (0.5)	16 (0.4)	3 (0.5)	7 (0.4)	2 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	31 (0.5)	9 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	51 (0.5)
膀胱炎	3 (0.2)	11 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	17 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	25 (0.2)
鼻炎	1 (0.1)	11 (0.3)	1 (0.2)	8 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	21 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	36 (0.3)
胃腸炎	5 (0.4)	10 (0.3)	3 (0.5)	13 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.7)	32 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (0.4)
咽頭炎	7 (0.5)	9 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	21 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	38 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.1)	7 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.1)
ウイルス感染	6 (0.5)	7 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	13 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	25 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	6 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
耳感染	1 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.2)	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.1)
急性扁桃炎	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.1)
下気道感染	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
扁桃炎	3 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
憩室炎	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
毛包炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
せつ	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
胃腸感染	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
带状疱疹	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
口腔ヘルペス	2 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.1)
副鼻腔気管支炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
気管炎	2 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	11 (0.1)
気管気管支炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
外陰腔真菌感染	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 8 of 23)

[illegible]

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 9 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	ライム病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	爪白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	口腔真菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	精巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	会陰膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
	ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	唾液腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	癬風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	水痘	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		23 (1.8)	77 (2.0)	13 (2.1)	24 (1.5)	3 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.7)	123 (1.8)	12 (1.6)	9 (1.3)	4 (1.1)	11 (2.7)	10 (4.3)	6 (3.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	200 (1.9)
	挫傷	3 (0.2)	11 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (0.2)
	関節捻挫	2 (0.2)	8 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.1)
	筋挫傷	2 (0.2)	7 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	10 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.1)
	節足動物咬傷	2 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)
	交通事故	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)
	上顎炎	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)
	転倒	1 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	14 (0.1)
	処置による疼痛	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	肋骨骨折	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	創傷	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	足関節部骨折	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	節足動物刺傷	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	背部損傷	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	関節損傷	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	靱帯損傷	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	骨格損傷	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	第1度熱傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 10 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	外耳道擦過傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	擦過傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	眼外傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	足骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	眼内異物	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	頭部損傷	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	靱帯断裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	頸部損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	網膜損傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚裂傷	4 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.1)
	ストレス骨折	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腱断裂	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	精巣損傷	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	医療機器内血栓	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯牙破折	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	第2度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	埋没不成功	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	前腕骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	半月板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.0)
	腰椎神経根損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脊髄損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	表在性異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 11 of 23)

		プラセボ		Ali/ 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計		
SOC		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707		
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
むち打ち損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
手首関節骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
臨床検査	17	(1.3)	50	(1.3)	8	(1.3)	15	(0.9)	2	(1.1)	1	(0.4)	7	(3.0)	83	(1.2)	11	(1.4)	8	(1.2)	6	(1.7)	1	(0.2)	9	(3.9)	2	(1.1)	2	(1.6)	0	(0.0)	139	(1.3)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.1)	8	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.1)
血圧上昇	3	(0.2)	7	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
体重増加	0	(0.0)	7	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)
血中カリウム増加	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
血中尿酸増加	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
心雑音	2	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)
頸動脈雑音	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心拍数増加	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
白血球数増加	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血中コレステロール増加	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血中リン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
起立血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.0)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
体温上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心室肥大の心電図所見	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
心電図異常	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
心電図δ波異常	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図正常	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ギャロップ・リズム陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心拍数不整	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
高比重リポ蛋白減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
眼圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
前立腺検査異常	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 12 of 23)

SOC	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計	
	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
脈圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
血中アルカリホスファター ゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.0)
心血管機能検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図Q T延長	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図S T部分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図S T部分下降	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図S T－T変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心電図S T－T部分異常	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図異常T波	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心電図2相性T波	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図T波逆転	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図再分極異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
握力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心拍数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
低比重リポ蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
潜血陽性	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Q R S 軸異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
尿量増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
代謝および栄養障害	27	(2.1)	49	(1.3)	9	(1.4)	28	(1.7)	8	(4.3)	7	(2.5)	3	(1.3)	104	(1.6)	15	(2.0)	15	(2.2)	9	(2.5)	6	(1.4)	2	(0.9)	3	(1.7)	5	(3.9)	0	(0.0)	186	(1.7)
高脂血症	6	(0.5)	13	(0.3)	4	(0.6)	1	(0.1)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	36	(0.3)
異脂肪血症	4	(0.3)	8	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	18	(0.3)	3	(0.4)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	29	(0.3)
高コレステロール血症	5	(0.4)	8	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(0.3)
糖尿病	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
痛風	2	(0.2)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)
食欲不振	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 13 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	低カリウム血症	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.2)
	食欲亢進	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	インスリン非依存性糖尿病	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.1)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	高血糖	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	12 (0.1)
	高トリグリセリド血症	2 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	低血糖症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	コントロール不良の糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	糖尿病性足病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	過食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	低カルシウム血症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	筋骨格系および結合組織障害	68 (5.3)	207 (5.5)	31 (5.0)	95 (5.7)	7 (3.7)	15 (5.4)	18 (7.8)	373 (5.6)	44 (5.7)	54 (8.0)	9 (2.5)	21 (5.1)	20 (8.7)	10 (5.6)	8 (6.3)	1 (3.8)	608 (5.7)
	背部痛	22 (1.7)	52 (1.4)	10 (1.6)	22 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.7)	6 (2.6)	93 (1.4)	17 (2.2)	11 (1.6)	1 (0.3)	5 (1.2)	2 (0.9)	3 (1.7)	5 (3.9)	0 (0.0)	159 (1.5)
	関節痛	8 (0.6)	27 (0.7)	5 (0.8)	15 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.7)	53 (0.8)	5 (0.7)	7 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	82 (0.8)
	四肢痛	5 (0.4)	23 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	40 (0.6)	5 (0.7)	7 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	65 (0.6)
	筋痙縮	7 (0.5)	19 (0.5)	0 (0.0)	11 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	31 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (0.4)
	筋骨格痛	1 (0.1)	16 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.9)	27 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (0.4)
	頸部痛	2 (0.2)	15 (0.4)	2 (0.3)	9 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (0.4)	2 (0.3)	7 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (0.4)
	筋痛	1 (0.1)	10 (0.3)	3 (0.5)	8 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	23 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (0.4)
	骨関節炎	1 (0.1)	9 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	11 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.2)
	側腹部痛	1 (0.1)	7 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)
	関節腫脹	2 (0.2)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)
	滑液包炎	4 (0.3)	5 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.1)
	筋力低下	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.1)
	腱炎	2 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	16 (0.1)
	関節炎	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	足底筋膜炎	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	痛風性関節炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	椎間板変性症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	筋骨格系胸痛	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	筋骨格硬直	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	関節周囲炎	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 14 of 23)

[illegible]

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 15 of 23)

[illegible]

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 16 of 23)

	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頸動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
協調運動異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
認知症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
大発作痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高血圧性脳症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嗜眠	4 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
神経根痛	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
会話障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
トンネル状視野	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
平衡障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
脳血管発作	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
脳血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
頸髄圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頸髄神経根痛	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
糖尿病性高血糖昏睡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蟻走感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
第3脳神経不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
不全単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
多発ニューロパシー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 17 of 23)

[illegible]

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 18 of 23)

[illegible]

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 20 of 23)

SOC	プラセボ		Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計		
	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
鼻茸	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
閉塞性気道障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
後鼻漏	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
ラ音	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
低音性連続性ラ音	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
副鼻腔ポリープ	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.0)
慢性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.0)
慢性呼吸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.0)
咽喉乾燥	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
過換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.0)
鼻の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻甲介肥大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
副鼻腔分泌過多	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.0)
胸膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
副鼻腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.0)
気管潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	21	(1.6)	77	(2.0)	9	(1.4)	39	(2.4)	1	(0.5)	3	(1.1)	4	(1.7)	133	(2.0)	17	(2.2)	207	(1.9)
発疹	2	(0.2)	15	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(0.3)	2	(0.3)	30	(0.3)
湿疹	2	(0.2)	12	(0.3)	1	(0.2)	8	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	21	(0.3)	3	(0.4)	31	(0.3)
多汗症	2	(0.2)	8	(0.2)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	15	(0.2)	2	(0.3)	23	(0.2)
そう痒症	2	(0.2)	8	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	14	(0.2)	2	(0.3)	21	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	1	(0.1)	9	(0.1)
水疱	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.0)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.1)	7	(0.1)
蕁麻疹	3	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)
皮膚症	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
冷汗	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)
発汗障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 21 of 23)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	斑状出血	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	爪の障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	痒疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	全身性そう痒症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	丘疹	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	酒さ	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	皮膚変色	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚刺激	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	全身性エリテマトーデス様 皮疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ざ瘡	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚囊腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.1)
	剥脱性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面感覚鈍麻	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	寝汗	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	小水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚異常臭	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-30 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 23 of 23)

	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ ACE	Ali/ BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
大動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大動脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.0)
静脈瘤性潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
静脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 1 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		64 (28.7)	279 (31.7)	302 (36.4)	479 (48.8)	85 (44.0)	97 (42.7)	552 (56.3)	242 (44.6)	234 (55.5)	103 (41.7)	98 (46.7)	1124 (57.2)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
貧血		0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
リンパ節症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
リンパ球減少症		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
単球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害		4 (1.8)	13 (1.5)	10 (1.2)	22 (2.2)	4 (2.1)	7 (3.1)	32 (3.3)	9 (1.7)	6 (1.4)	5 (2.0)	3 (1.4)	58 (3.0)
動悸		2 (0.9)	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.9)	9 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.0)	20 (1.0)
狭心症		0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.4)
頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
徐脈		0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
心室性期外収縮		0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
不安定狭心症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
第一度房室ブロック		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
右脚ブロック		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
心粗動		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈疾患		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室肥大		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性冠動脈症候群		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性心筋梗塞		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈硬化症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
心房細動		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
心筋梗塞		2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
洞性頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発作性頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
先天性嚢胞性腎疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害		7 (3.1)	8 (0.9)	10 (1.2)	18 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.4)	21 (2.1)	12 (2.2)	3 (0.7)	3 (1.2)	3 (1.4)	48 (2.4)
回転性めまい		6 (2.7)	4 (0.5)	7 (0.8)	11 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	13 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.0)	28 (1.4)
耳痛		0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
耳鳴		1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
耳垢栓塞		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
耳管障害		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭位性回転性めまい		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
耳不快感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳管機能障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
乗物酔い		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳硬化症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前庭障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害		1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.3)
甲状腺腫		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
甲状腺機能亢進症		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 2 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害		3 (1.3)	7 (0.8)	9 (1.1)	16 (1.6)	4 (2.1)	3 (1.3)	23 (2.3)	6 (1.1)	6 (1.4)	4 (1.6)	4 (1.9)	46 (2.3)
	結膜炎	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
	眼乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	結膜出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	眼刺激	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
	虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
	光視症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	高血圧性網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	視力低下	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
	眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	複視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	翼状片	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	強膜嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
	硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害		8 (3.6)	51 (5.8)	60 (7.2)	106 (10.8)	14 (7.3)	14 (6.2)	129 (13.1)	42 (7.7)	39 (9.2)	16 (6.5)	13 (6.2)	242 (12.3)
	下痢	1 (0.4)	10 (1.1)	15 (1.8)	24 (2.4)	5 (2.6)	2 (0.9)	31 (3.2)	8 (1.5)	8 (1.9)	3 (1.2)	1 (0.5)	52 (2.6)
	消化不良	1 (0.4)	6 (0.7)	12 (1.4)	18 (1.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	18 (1.8)	4 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	28 (1.4)
	悪心	2 (0.9)	9 (1.0)	7 (0.8)	16 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.4)	19 (1.9)	5 (0.9)	5 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	35 (1.8)
	腹痛	0 (0.0)	4 (0.5)	5 (0.6)	9 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	11 (1.1)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (1.0)
	便秘	0 (0.0)	8 (0.9)	1 (0.1)	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.9)	6 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	18 (0.9)
	上腹部痛	1 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.8)	12 (1.2)	3 (0.6)	3 (0.7)	5 (2.0)	0 (0.0)	24 (1.2)
	鼓腸	0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
	嘔吐	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	11 (0.6)
	腹部膨満	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
	歯痛	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.4)	2 (1.0)	12 (0.6)
	裂肛	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	小腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	胃炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	10 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	9 (0.5)
	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 3 of 14)

	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.6)	6 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.6)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
胃障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
痔核	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.2)
食物の逆流	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
肛門皮膚垂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口蓋障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
直腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
逆流性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	6 (2.7)	40 (4.6)	32 (3.9)	69 (7.0)	10 (5.2)	16 (7.0)	92 (9.4)	28 (5.2)	40 (9.5)	30 (12.1)	8 (3.8)	198 (10.1)
疲労	2 (0.9)	17 (1.9)	9 (1.1)	25 (2.5)	6 (3.1)	3 (1.3)	34 (3.5)	9 (1.7)	16 (3.8)	3 (1.2)	1 (0.5)	65 (3.3)
末梢性浮腫	1 (0.4)	12 (1.4)	7 (0.8)	18 (1.8)	2 (1.0)	11 (4.8)	31 (3.2)	6 (1.1)	13 (3.1)	17 (6.9)	2 (1.0)	69 (3.5)
無力症	0 (0.0)	6 (0.7)	4 (0.5)	10 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	11 (1.1)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	16 (0.8)
倦怠感	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	11 (0.6)
発熱	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.4)	8 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	15 (0.8)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.5)	3 (1.2)	0 (0.0)	13 (0.7)
悪寒	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
利尿効果	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 4 of 14)

	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (0.2)
不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
圧痕浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
圧迫感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
恥骨上痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
胆道仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	3 (0.6)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.7)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
感染症および寄生虫症	10 (4.5)	66 (7.5)	87 (10.5)	147 (15.0)	34 (17.6)	26 (11.5)	191 (19.5)	51 (9.4)	82 (19.4)	24 (9.7)	40 (19.0)	376 (19.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	12 (1.4)	20 (2.4)	32 (3.3)	8 (4.1)	6 (2.6)	45 (4.6)	12 (2.2)	24 (5.7)	8 (3.2)	9 (4.3)	97 (4.9)
気管支炎	1 (0.4)	7 (0.8)	9 (1.1)	15 (1.5)	5 (2.6)	1 (0.4)	20 (2.0)	5 (0.9)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	33 (1.7)
上気道感染	1 (0.4)	6 (0.7)	9 (1.1)	15 (1.5)	5 (2.6)	2 (0.9)	20 (2.0)	2 (0.4)	11 (2.6)	3 (1.2)	13 (6.2)	50 (2.5)
咽頭炎	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.8)	13 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	15 (1.5)	6 (1.1)	6 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	28 (1.4)
尿路感染	3 (1.3)	6 (0.7)	7 (0.8)	12 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	14 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	25 (1.3)
胃腸炎	0 (0.0)	3 (0.3)	5 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	9 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	12 (0.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (0.3)	4 (0.5)	7 (0.7)	2 (1.0)	2 (0.9)	11 (1.1)	5 (0.9)	8 (1.9)	3 (1.2)	4 (1.9)	31 (1.6)
副鼻腔炎	1 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.7)	7 (0.7)	5 (2.6)	0 (0.0)	11 (1.1)	3 (0.6)	8 (1.9)	1 (0.4)	4 (1.9)	28 (1.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	12 (0.6)
真菌感染	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
中耳炎	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
膣感染	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.3)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 5 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.4)
	癩風	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
	外陰腔真菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	体部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	6 (0.3)
	慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	丹毒	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	せつ	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (0.2)
	胃腸感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (0.3)
	麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	腎感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	扁桃炎	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
	菌膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (0.3)
	腹壁感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
	膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腋窩カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	耳垂感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	遊走性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
	ウイルス性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
	多神経分節性帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 6 of 14)

SOC	PT	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
		N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肺感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	乳腺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	口腔真菌感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肛門周囲膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	皮下組織膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	ウイルス性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
傷害,	中毒および処置合併症	0	(0.0)	15	(1.7)	18	(2.2)	32	(3.3)	10	(5.2)	4	(1.8)	46	(4.7)	9	(1.7)	21	(5.0)	2	(0.8)	4	(1.9)	82	(4.2)
	挫傷	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.5)	5	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.4)	8	(0.8)	1	(0.2)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.6)
	関節捻挫	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.4)	5	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	7	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.4)
	節足動物咬傷	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)
	上顎炎	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.7)	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	11	(0.6)
	擦過傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
	足骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
	四肢損傷	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.3)
	肛門損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	背部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
	第1度熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	熱疲労	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	熱射病	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	頸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	皮膚裂傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
	歯牙損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	外傷性血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	むち打ち損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	創傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	青趾症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	耳部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼外傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
	手骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	半月板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
	筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 7 of 14)

	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (0.2)
反復性挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	0 (0.0)	11 (1.3)	16 (1.9)	27 (2.8)	6 (3.1)	0 (0.0)	32 (3.3)	12 (2.2)	7 (1.7)	4 (1.6)	5 (2.4)	59 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.4)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	7 (0.4)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	5 (0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心電図QRS群延長	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ST部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃内pH低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
サイロキシン異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
血中電解質異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
血中トリグリセリド	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常T波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
足脈拍欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 8 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害		7 (3.1)	33 (3.8)	12 (1.4)	44 (4.5)	4 (2.1)	7 (3.1)	55 (5.6)	36 (6.6)	22 (5.2)	4 (1.6)	4 (1.9)	127 (6.5)
	高コレステロール血症	6 (2.7)	11 (1.3)	3 (0.4)	14 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.8)	19 (1.9)	14 (2.6)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (2.2)
	高トリグリセリド血症	2 (0.9)	6 (0.7)	3 (0.4)	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.9)	5 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.9)
	異脂肪血症	1 (0.4)	7 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.8)	3 (0.6)	6 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	19 (1.0)
	高脂血症	0 (0.0)	8 (0.9)	0 (0.0)	8 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.8)	1 (0.2)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.8)
	糖尿病	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	12 (0.6)
	低カリウム血症	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	11 (0.6)
	食欲不振	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	高インスリン血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	低血糖症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	インスリン非依存性糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害		9 (4.0)	51 (5.8)	54 (6.5)	105 (10.7)	13 (6.7)	21 (9.3)	131 (13.4)	52 (9.6)	39 (9.2)	21 (8.5)	21 (10.0)	260 (13.2)
	背部痛	2 (0.9)	12 (1.4)	13 (1.6)	25 (2.5)	2 (1.0)	7 (3.1)	34 (3.5)	12 (2.2)	7 (1.7)	2 (0.8)	8 (3.8)	64 (3.3)
	四肢痛	0 (0.0)	10 (1.1)	7 (0.8)	17 (1.7)	3 (1.6)	0 (0.0)	20 (2.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.4)	33 (1.7)
	関節痛	0 (0.0)	8 (0.9)	6 (0.7)	14 (1.4)	3 (1.6)	4 (1.8)	21 (2.1)	11 (2.0)	6 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	41 (2.1)
	筋痛	0 (0.0)	3 (0.3)	5 (0.6)	8 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	12 (1.2)	5 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.4)	23 (1.2)
	骨関節炎	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.9)	8 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	14 (0.7)
	肩部痛	3 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.6)	3 (1.6)	2 (0.9)	11 (1.1)	7 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	24 (1.2)
	関節炎	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
	筋痙縮	0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	11 (0.6)
	腱炎	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.5)	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (0.6)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	頸部痛	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.6)
	滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	6 (0.3)
	関節硬直	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
	筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	骨痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	指変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	殿部腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 9 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.3)
	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	頸部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	変形性脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	デュブイトラン拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
	線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	巣径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	四肢不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	単関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.2)
	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	筋骨格不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	四肢の結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
	骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
	多発性筋痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
	趾変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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 (0.9)	3 (0.3)	8 (1.0)	11 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	12 (1.2)	5 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	24 (1.2)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
	基底扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
	喉頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	前立腺新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	卵巣新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	前立腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	結腸新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	消化器癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 10 of 14)

SOC	プラセボ N=223	Ali 150mg N=879	Ali 300mg N=830	Ali単独 N=981	Ali/ HCTZ N=193	Ali/ CCB N=227	全Ali N=981	HCTZ N=543	ACE N=422	HCTZ/ CCB N=247	ACE/ HCTZ N=210	合計 N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
悪性黒子，病期不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
髄膜腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	21 (9.4)	64 (7.3)	54 (6.5)	113 (11.5)	16 (8.3)	12 (5.3)	131 (13.4)	68 (12.5)	58 (13.7)	20 (8.1)	19 (9.0)	305 (15.5)
頭痛	15 (6.7)	43 (4.9)	29 (3.5)	69 (7.0)	6 (3.1)	6 (2.6)	76 (7.7)	31 (5.7)	33 (7.8)	13 (5.3)	8 (3.8)	175 (8.9)
浮動性めまい	5 (2.2)	15 (1.7)	14 (1.7)	29 (3.0)	8 (4.1)	1 (0.4)	37 (3.8)	16 (2.9)	16 (3.8)	3 (1.2)	5 (2.4)	81 (4.1)
錯感覚	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.6)	5 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.4)	17 (0.9)
傾眠	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
片頭痛	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頰腕症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
蟻走感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
運動機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	6 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
緊張性頭痛	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (0.3)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頸動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
顔面神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
根症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (0.2)
視野欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	1 (0.4)	15 (1.7)	18 (2.2)	33 (3.4)	3 (1.6)	7 (3.1)	43 (4.4)	18 (3.3)	11 (2.6)	6 (2.4)	6 (2.9)	84 (4.3)
不安	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.5)	8 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	9 (0.9)	5 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	4 (0.5)	4 (0.5)	8 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	9 (0.9)	4 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.8)	2 (1.0)	19 (1.0)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 11 of 14)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	うつ病	0 (0.0)	2 (0.2)	5 (0.6)	7 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.4)	10 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.8)	2 (1.0)	19 (1.0)
	睡眠障害	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	8 (0.4)
	ストレス	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (0.3)
	激越	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気分変調性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	幻聴	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	リビドー減退	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
	季節性感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	異常な夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
	燃え尽き症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	恐怖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	早漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	身体化障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	腎および尿路障害	1 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.8)	10 (1.0)	3 (1.6)	2 (0.9)	15 (1.5)	8 (1.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (1.4)
	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	多尿	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	腎仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	有痛性排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腎動脈狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	生殖系および乳房障害	1 (0.4)	11 (1.3)	12 (1.4)	23 (2.3)	3 (1.6)	0 (0.0)	26 (2.7)	11 (2.0)	5 (1.2)	4 (1.6)	4 (1.9)	49 (2.5)
	勃起不全	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	5 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.5)	15 (0.8)
	膀胱瘤	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	月経障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
	精巣痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 12 of 14)

	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無月経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
無排卵性出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房線維化	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
子宮内膜症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
直腸瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮頸管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (0.2)
男性陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
乳頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腔脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器, 胸部および縦隔障害	1 (0.4)	21 (2.4)	29 (3.5)	48 (4.9)	7 (3.6)	2 (0.9)	57 (5.8)	13 (2.4)	46 (10.9)	8 (3.2)	20 (9.5)	140 (7.1)
咳嗽	1 (0.4)	9 (1.0)	16 (1.9)	25 (2.5)	3 (1.6)	1 (0.4)	29 (3.0)	8 (1.5)	34 (8.1)	4 (1.6)	9 (4.3)	83 (4.2)
呼吸困難	0 (0.0)	3 (0.3)	4 (0.5)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (1.6)	0 (0.0)	6 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	9 (0.5)
喘息	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	12 (0.6)
後鼻漏	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	6 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	7 (0.4)
上気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 13 of 14)

	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.1)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.2)
声帯障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
喘鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	3	(1.3)	21	(2.4)	25	(3.0)	45	(4.6)	5	(2.6)	9	(4.0)	57	(5.8)	19	(3.5)	23	(5.5)	8	(3.2)	4	(1.9)	112	(5.7)
そう痒症	0	(0.0)	2	(0.2)	7	(0.8)	9	(0.9)	2	(1.0)	0	(0.0)	11	(1.1)	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.8)	0	(0.0)	16	(0.8)
多汗症	2	(0.9)	2	(0.2)	6	(0.7)	8	(0.8)	1	(0.5)	1	(0.4)	10	(1.0)	3	(0.6)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(0.8)
湿疹	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.5)	6	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.3)	9	(0.9)	4	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	16	(0.8)
発疹	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.2)	5	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	7	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.5)	12	(0.6)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.2)
紅斑	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	6	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
血管神経性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
汗腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
男性型多毛症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過角化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
丘疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
日光性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
紅色汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
掌蹠角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嵌入爪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
寝汗	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)
皮膚疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痒疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
酒さ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
癬痕	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

Table 7-31 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 14 of 14)

	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
社会環境	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
家庭内ストレス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	5	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.4)	7	(0.7)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	9	(0.5)
白内障手術	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
篩骨洞手術	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮摘出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
半月板手術	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
拔牙	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ免疫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板手術	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎摘除	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚美容手技	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
血管障害	2	(0.9)	4	(0.5)	6	(0.7)	10	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.3)	15	(1.5)	9	(1.7)	5	(1.2)	7	(2.8)	1	(0.5)	39	(2.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.3)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.2)
高血圧性クレーゼ	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
血管異形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	7	(0.4)
虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血栓性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
静脈瘤性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
静脈不全	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-3-PT-Table 4.10-1]

プラセボ投与は2323試験で治療期開始6週間のみ

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 1 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		1	(12.5)	546	(46.3)	610	(42.3)	1050	(53.7)	464	(53.3)	1274	(65.2)
血液およびリンパ系障害		0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.3)
リンパ節症		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
貧血		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ節炎		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球増加症		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心臓障害		1	(12.5)	22	(1.9)	26	(1.8)	48	(2.5)	30	(3.4)	78	(4.0)
動悸		0	(0.0)	10	(0.8)	11	(0.8)	20	(1.0)	6	(0.7)	26	(1.3)
頻脈		0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.3)	6	(0.3)	5	(0.6)	11	(0.6)
狭心症		1	(12.5)	2	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)	3	(0.3)	7	(0.4)
期外収縮		0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
心房細動		0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
急性心筋梗塞		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
第一度房室ブロック		0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
頻脈性不整脈		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
大動脈弁閉鎖不全症		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心不全		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
心血管障害		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈狭窄		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧性心筋障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
左室肥大		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋梗塞		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.2)
心筋虚血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性期外収縮		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.2)
上室性頻脈		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
三尖弁閉鎖不全症		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性期外収縮		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
不安定狭心症		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
大動脈弁狭窄		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
徐脈		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
左房拡張		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
洞性不整脈		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
耳および迷路障害		0	(0.0)	20	(1.7)	20	(1.4)	40	(2.0)	24	(2.8)	63	(3.2)
回転性めまい		0	(0.0)	14	(1.2)	10	(0.7)	24	(1.2)	9	(1.0)	33	(1.7)
耳鳴		0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	5	(0.6)	8	(0.4)
耳痛		0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
耳垢栓塞		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
耳そう痒症		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
聴覚障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
老人性難聴		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
突発難聴		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓膜充血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 2 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	前庭障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	耳不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	耳管機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	乗物酔い	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	甲状腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	甲状腺出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	眼障害	0	(0.0)	15	(1.3)	25	(1.7)	39	(2.0)	24	(2.8)	63	(3.2)
	白内障	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.3)	4	(0.5)	10	(0.5)
	結膜炎	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.2)	6	(0.3)	6	(0.7)	12	(0.6)
	視覚障害	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	眼の異常感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	眼瞼痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	5	(0.3)
	高血圧性網膜症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	霧視	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	結膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	糖尿病性網膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	複視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	眼の障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	流涙増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	近視	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼窩浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	光視症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	老視	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ブドウ膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	霰粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	眼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	黄斑変性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	視力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	硝子体障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	硝子体浮遊物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 3 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害		0	(0.0)	132	(11.2)	107	(7.4)	231	(11.8)	75	(8.6)	288	(14.7)
下痢		0	(0.0)	32	(2.7)	38	(2.6)	69	(3.5)	18	(2.1)	87	(4.5)
悪心		0	(0.0)	25	(2.1)	17	(1.2)	42	(2.1)	5	(0.6)	47	(2.4)
上腹部痛		0	(0.0)	15	(1.3)	13	(0.9)	28	(1.4)	2	(0.2)	30	(1.5)
消化不良		0	(0.0)	11	(0.9)	11	(0.8)	21	(1.1)	9	(1.0)	29	(1.5)
腹痛		0	(0.0)	10	(0.8)	9	(0.6)	18	(0.9)	4	(0.5)	21	(1.1)
便秘		0	(0.0)	9	(0.8)	3	(0.2)	12	(0.6)	4	(0.5)	16	(0.8)
歯痛		0	(0.0)	5	(0.4)	7	(0.5)	12	(0.6)	1	(0.1)	13	(0.7)
胃炎		0	(0.0)	6	(0.5)	5	(0.3)	11	(0.6)	3	(0.3)	14	(0.7)
痔核		0	(0.0)	9	(0.8)	1	(0.1)	10	(0.5)	6	(0.7)	16	(0.8)
鼓腸		0	(0.0)	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.5)	2	(0.2)	11	(0.6)
嘔吐		0	(0.0)	5	(0.4)	4	(0.3)	9	(0.5)	4	(0.5)	13	(0.7)
口内乾燥		0	(0.0)	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.4)	3	(0.3)	10	(0.5)
胃食道逆流性疾患		0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.3)	6	(0.7)	12	(0.6)
過敏性腸症候群		0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.1)	5	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.3)
排便回数増加		0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
逆流性食道炎		0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
歯肉炎		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
腹部膨満		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
下腹部痛		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
異常便		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
結腸ポリープ		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
十二指腸炎		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸炎		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
変色便		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃運動過剰		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃潰瘍		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
びらん性胃炎		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化管運動過剰		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化器痛		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血便排泄		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
裂孔ヘルニア		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
メレナ		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内潰瘍形成		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道炎		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
膵炎		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸出血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
直腸脱		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の磨耗		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 4 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	埋伏菌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	出血性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	食中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	菌肉水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	口 of 感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	口唇浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	潰瘍性直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	菌 of 障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	膈ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態		0	(0.0)	64	(5.4)	68	(4.7)	129	(6.6)	42	(4.8)	165	(8.4)
	疲労	0	(0.0)	17	(1.4)	24	(1.7)	41	(2.1)	12	(1.4)	51	(2.6)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	17	(1.4)	14	(1.0)	31	(1.6)	8	(0.9)	39	(2.0)
	無力症	0	(0.0)	6	(0.5)	5	(0.3)	11	(0.6)	7	(0.8)	17	(0.9)
	非心臓性胸痛	0	(0.0)	5	(0.4)	6	(0.4)	11	(0.6)	8	(0.9)	19	(1.0)
	発熱	0	(0.0)	5	(0.4)	4	(0.3)	9	(0.5)	2	(0.2)	11	(0.6)
	胸部不快感	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0.4)	8	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.4)
	浮腫	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.2)	6	(0.3)	2	(0.2)	8	(0.4)
	疼痛	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.1)	5	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
	炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	倦怠感	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	胸痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	捻髪音	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	酩酊感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	熱感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	易刺激性	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	下肢腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨盤腔内腫瘤	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	口渇	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	薬物不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	上肢腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 5 of 17)

SOC PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
	N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	5	(0.4)	2	(0.1)	7	(0.4)	3	(0.3)	10	(0.5)
肝腫大	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
胆道仙痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.2)
免疫系障害	0	(0.0)	5	(0.4)	10	(0.7)	15	(0.8)	9	(1.0)	24	(1.2)
季節性アレルギー	0	(0.0)	3	(0.3)	5	(0.3)	8	(0.4)	4	(0.5)	12	(0.6)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	2	(0.2)	6	(0.3)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
家塵アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
香水過敏症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
化学物質アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
植物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	200	(16.9)	247	(17.1)	436	(22.3)	198	(22.7)	590	(30.2)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	56	(4.7)	80	(5.5)	135	(6.9)	53	(6.1)	179	(9.2)
気管支炎	0	(0.0)	26	(2.2)	47	(3.3)	72	(3.7)	36	(4.1)	104	(5.3)
インフルエンザ	0	(0.0)	22	(1.9)	28	(1.9)	50	(2.6)	26	(3.0)	75	(3.8)
上気道感染	0	(0.0)	14	(1.2)	28	(1.9)	42	(2.1)	16	(1.8)	57	(2.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	23	(1.9)	14	(1.0)	37	(1.9)	10	(1.1)	46	(2.4)
尿路感染	0	(0.0)	18	(1.5)	15	(1.0)	33	(1.7)	8	(0.9)	40	(2.0)
咽頭炎	0	(0.0)	17	(1.4)	7	(0.5)	24	(1.2)	6	(0.7)	28	(1.4)
膀胱炎	0	(0.0)	10	(0.8)	12	(0.8)	22	(1.1)	4	(0.5)	26	(1.3)
胃腸炎	0	(0.0)	10	(0.8)	6	(0.4)	16	(0.8)	7	(0.8)	23	(1.2)
肺炎	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	4	(0.5)	11	(0.6)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.3)
歯膿瘍	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.3)
蜂巣炎	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.1)	5	(0.3)	3	(0.3)	8	(0.4)
喉頭炎	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.5)	9	(0.5)
爪真菌症	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.3)	2	(0.2)	7	(0.4)
ウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.5)	9	(0.5)
憩室炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	2	(0.2)	6	(0.3)
耳感染	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
中耳炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	3	(0.3)	7	(0.4)
副鼻腔気管支炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
急性扁桃炎	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
細菌尿	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 6 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	4	(0.2)
	毛包炎	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
	皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	限局性感染	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	皮下組織膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	虫垂炎	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	乳房膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	デング熱	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	真菌感染	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
	胃腸感染	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	外耳炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
	レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	咽頭扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	外陰腔真菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	四肢膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	体部白癬	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ボレリア感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	遊走性紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	サルモネラ菌性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	昆虫咬傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	下気道感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	急性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨盤内感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	気道感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 7 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	足部白癬	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	気管気管支炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	糖尿病性足感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	類丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	歯肉膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	歯肉感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	寄生虫感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	カンジダ性間擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	迷路炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	喉頭気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	伝染性軟属腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	シュードモナス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	ウイルス性気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腔感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	細菌性腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.2)
傷害, 中毒および処置合併症		0	(0.0)	38	(3.2)	47	(3.3)	84	(4.3)	53	(6.1)	131	(6.7)
	関節捻挫	0	(0.0)	7	(0.6)	4	(0.3)	10	(0.5)	6	(0.7)	15	(0.8)
	挫傷	0	(0.0)	2	(0.2)	7	(0.5)	9	(0.5)	6	(0.7)	14	(0.7)
	四肢損傷	0	(0.0)	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.5)	3	(0.3)	12	(0.6)
	上顎炎	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	8	(0.4)	6	(0.7)	14	(0.7)
	処置による疼痛	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.3)	3	(0.3)	9	(0.5)
	交通事故	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.3)
	節足動物咬傷	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.2)	2	(0.2)	6	(0.3)
	背部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	3	(0.3)	7	(0.4)
	手骨折	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
	筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 8 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 单独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	頸部損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	皮膚裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	5	(0.3)
	上肢骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	術後貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脳挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	第1度熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	医療機器破損	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	椎骨脱臼	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	擦過傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	前腕骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	関節損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	靱帯断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	半月板障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.6)	6	(0.3)
	筋断裂	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	眼窩周囲血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	処置後合併症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨格損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腱損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼部熱性熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	歯牙損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	むち打ち損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	創傷	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	外耳道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	陰囊血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	軟部組織損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	ストレス骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	胸椎骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	外傷性切断	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 9 of 17)

		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
SOC		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査		0	(0.0)	12	(1.0)	16	(1.1)	28	(1.4)	12	(1.4)	40	(2.0)
	体重減少	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.2)	4	(0.5)	8	(0.4)
	血圧上昇	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	心雑音	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	心電図T波逆転	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	前立腺検査異常	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	尿検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	心拍数不整	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	臨床検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	21	(1.8)	30	(2.1)	51	(2.6)	35	(4.0)	84	(4.3)
	高コレステロール血症	0	(0.0)	9	(0.8)	11	(0.8)	20	(1.0)	8	(0.9)	28	(1.4)
	高脂血症	0	(0.0)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.4)	5	(0.6)	12	(0.6)
	糖尿病	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.3)	6	(0.7)	11	(0.6)
	インスリン非依存性糖尿病	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	5	(0.6)	8	(0.4)
	低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	6	(0.7)	8	(0.4)
	異脂肪血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	高尿酸血症	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	食欲不振	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
	高インスリン症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	鉄欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	代謝症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 10 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	ビタミンB群欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高ホモシステイン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	低クロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	石灰沈着性関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	114	(9.7)	133	(9.2)	243	(12.4)	126	(14.5)	348	(17.8)
	背部痛	0	(0.0)	32	(2.7)	36	(2.5)	68	(3.5)	28	(3.2)	95	(4.9)
	関節痛	0	(0.0)	19	(1.6)	17	(1.2)	36	(1.8)	19	(2.2)	54	(2.8)
	四肢痛	0	(0.0)	10	(0.8)	14	(1.0)	23	(1.2)	8	(0.9)	31	(1.6)
	筋痙縮	0	(0.0)	5	(0.4)	11	(0.8)	16	(0.8)	7	(0.8)	23	(1.2)
	変形性脊椎炎	0	(0.0)	9	(0.8)	6	(0.4)	15	(0.8)	7	(0.8)	22	(1.1)
	筋痛	0	(0.0)	4	(0.3)	7	(0.5)	11	(0.6)	9	(1.0)	18	(0.9)
	頸部痛	0	(0.0)	6	(0.5)	4	(0.3)	10	(0.5)	1	(0.1)	11	(0.6)
	筋骨格痛	0	(0.0)	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.5)	11	(1.3)	20	(1.0)
	骨関節炎	0	(0.0)	5	(0.4)	4	(0.3)	9	(0.5)	12	(1.4)	21	(1.1)
	椎間板突出	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	1	(0.1)	8	(0.4)
	腱炎	0	(0.0)	5	(0.4)	2	(0.1)	7	(0.4)	4	(0.5)	11	(0.6)
	関節炎	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.3)	3	(0.3)	9	(0.5)
	滑液包炎	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.3)	7	(0.8)	12	(0.6)
	肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.3)	3	(0.3)	7	(0.4)
	滑液嚢腫	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.3)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.2)	3	(0.3)	7	(0.4)
	側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	椎間板変性症	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	筋骨格系胸痛	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	外骨腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	関節摩擦音	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	関節滲出液	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	単関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	筋硬化症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	骨減少症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	関節周囲炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	重感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	脊髄性筋萎縮症	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.3)	5	(0.3)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 11 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	骨痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
	軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	軟骨疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	単徑部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	手変形	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	椎間板障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	結節性変形性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
	骨粗鬆症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨粗鬆症性骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	多発性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	滑膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	顎関節症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	デュブイトラン拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	靱帯弛緩	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	骨壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	乾癬性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.2)
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	(0.0)	8	(0.7)	11	(0.8)	18	(0.9)	4	(0.5)	22	(1.1)
	メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	唾液腺の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	異形成母斑症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	消化器癌	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	平滑筋肉腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肝転移	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	前立腺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	下垂体の良性腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 12 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	前立腺腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	甲状腺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	舌の悪性新生物，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
神経系障害		0	(0.0)	158	(13.4)	128	(8.9)	277	(14.2)	89	(10.2)	349	(17.9)
	頭痛	0	(0.0)	89	(7.5)	67	(4.6)	153	(7.8)	22	(2.5)	169	(8.6)
	浮動性めまい	0	(0.0)	42	(3.6)	33	(2.3)	75	(3.8)	31	(3.6)	105	(5.4)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	6	(0.5)	6	(0.4)	12	(0.6)	2	(0.2)	14	(0.7)
	坐骨神経痛	0	(0.0)	7	(0.6)	5	(0.3)	12	(0.6)	5	(0.6)	17	(0.9)
	錯感覚	0	(0.0)	5	(0.4)	4	(0.3)	9	(0.5)	4	(0.5)	13	(0.7)
	手根管症候群	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	片頭痛	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
	頸腕症候群	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	失神	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	6	(0.7)	9	(0.5)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	頸髄神経根痛	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	傾眠	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	自律神経ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	平衡障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	灼熱感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	両麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	ジスキネジー	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	てんかん	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ホルネル症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	運動過多	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肋間神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 13 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	嗜眠	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不全単麻痺	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	多発性硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	横断性脊髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	神経学的症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	神経筋ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	根症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	神経根障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	感覚運動障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	感覚消失	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	脳幹部虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腰髄神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	神経圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	視神経炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	多発ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	神経根痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	神経根炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	三叉神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	精神障害	0	(0.0)	33	(2.8)	35	(2.4)	67	(3.4)	28	(3.2)	92	(4.7)
	うつ病	0	(0.0)	5	(0.4)	13	(0.9)	18	(0.9)	9	(1.0)	27	(1.4)
	不眠症	0	(0.0)	11	(0.9)	6	(0.4)	17	(0.9)	8	(0.9)	24	(1.2)
	不安	0	(0.0)	6	(0.5)	6	(0.4)	11	(0.6)	4	(0.5)	15	(0.8)
	睡眠障害	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	8	(0.4)	5	(0.6)	13	(0.7)
	リビドー減退	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	神経過敏	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	ストレス	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	気分動揺	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	異常な夢	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	精神緩慢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	燃え尽き症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	多幸気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 14 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	リビド消失	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	悪夢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
腎および尿路障害		0	(0.0)	18	(1.5)	18	(1.2)	36	(1.8)	16	(1.8)	52	(2.7)
	頻尿	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.3)	6	(0.3)	1	(0.1)	7	(0.4)
	多尿	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.3)	3	(0.3)	8	(0.4)
	排尿困難	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.2)	2	(0.2)	6	(0.3)
	血尿	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	夜間頻尿	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
	腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	尿失禁	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	尿意切迫	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	膀胱脱	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	尿路障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	尿流量減少	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高窒素血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腎下垂症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腎嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腎臓痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害		0	(0.0)	21	(1.8)	19	(1.3)	40	(2.0)	15	(1.7)	55	(2.8)
	勃起不全	0	(0.0)	5	(0.4)	8	(0.6)	13	(0.7)	5	(0.6)	18	(0.9)
	閉経期症状	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
	良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	月経困難症	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	陰出血	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	萎縮性外阴陰炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	乳房嚢胞	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	乳房線維化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	乳房圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	子宮頸部嚢胞	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	子宮頸管ポリープ	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	膀胱瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	機能障害性子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 15 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 单独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	閉経後出血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	直腸瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	性機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	精巣痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	外陰陰そう痒症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	子宮内膜増殖症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	前立腺症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.2)
	精巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	子宮ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	38	(3.2)	51	(3.5)	88	(4.5)	47	(5.4)	129	(6.6)
	咳嗽	0	(0.0)	13	(1.1)	17	(1.2)	30	(1.5)	19	(2.2)	48	(2.5)
	呼吸困難	0	(0.0)	4	(0.3)	8	(0.6)	12	(0.6)	5	(0.6)	17	(0.9)
	咽喉頭疼痛	0	(0.0)	4	(0.3)	7	(0.5)	11	(0.6)	5	(0.6)	16	(0.8)
	鼻出血	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	2	(0.2)	9	(0.5)
	鼻閉	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.3)	3	(0.3)	9	(0.5)
	副鼻腔うっ血	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.5)	8	(0.4)
	慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	ラ音	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	喘息	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	副鼻腔分泌過多	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	後鼻漏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	無気肺	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	労作性呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	喀血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	鼻中隔潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上咽頭障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	夜間呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	胸膜痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 16 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	咽喉絞扼感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	喘鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	胸膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	上気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	43	(3.6)	37	(2.6)	78	(4.0)	34	(3.9)	107	(5.5)
	湿疹	0	(0.0)	7	(0.6)	8	(0.6)	15	(0.8)	5	(0.6)	20	(1.0)
	多汗症	0	(0.0)	6	(0.5)	4	(0.3)	10	(0.5)	6	(0.7)	16	(0.8)
	発疹	0	(0.0)	3	(0.3)	5	(0.3)	8	(0.4)	5	(0.6)	13	(0.7)
	アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.2)	6	(0.3)	2	(0.2)	7	(0.4)
	そう痒症	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.3)	2	(0.2)	7	(0.4)
	蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
	皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	紅斑	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
	ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	嵌入爪	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮膚症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	斑状出血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	貨幣状湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	過角化	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	挫傷発生の増加傾向	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	爪ジストロフィー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	寝汗	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ばら色秕糠疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	痒疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	丘疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	癬痕痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮膚萎縮	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Table 7-32 有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 17 of 17)

SOC	PT	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	限局性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	発汗障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	間擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	白斑症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	光線性皮膚症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
	全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
社会環境		0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	歯科補てつ物使用者	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	家庭内ストレス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
外科および内科処置		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	痔核手術	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害		0	(0.0)	20	(1.7)	19	(1.3)	39	(2.0)	19	(2.2)	55	(2.8)
	高血圧	0	(0.0)	5	(0.4)	4	(0.3)	9	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.5)
	高血圧性クレーゼ	0	(0.0)	5	(0.4)	2	(0.1)	7	(0.4)	4	(0.5)	10	(0.5)
	潮紅	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
	ほてり	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
	低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	大動脈瘤破裂	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	蒼白	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血栓性静脈炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
	静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	リンパ浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	側頭動脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

有害事象が発現した群のみ提示

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 1 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		549 (36.4)	212 (35.2)	1426 (34.9)	1442 (35.5)	130 (43.8)	2932 (45.1)	210 (33.7)	83 (30.0)	1199 (44.1)	215 (49.4)	103 (44.6)	4362 (46.7)	4888 (45.8)
血液およびリンパ系障害		3 (0.2)	1 (0.2)	17 (0.4)	10 (0.2)	1 (0.3)	29 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	5 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	38 (0.4)	41 (0.4)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	13 (0.1)	13 (0.1)
リンパ節症		2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	8 (0.1)
好酸球増加症		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
出血性素因		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
鉄欠乏性貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
白血球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
リンパ節炎		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
白血球増加症		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
リンパ球減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
好中球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
傍気管リンパ節腫脹		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血小板減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
心臓障害		29 (1.9)	10 (1.7)	52 (1.3)	54 (1.3)	4 (1.3)	118 (1.8)	8 (1.3)	2 (0.7)	75 (2.8)	12 (2.8)	6 (2.6)	220 (2.4)	249 (2.3)
動悸		11 (0.7)	2 (0.3)	22 (0.5)	20 (0.5)	2 (0.7)	45 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.4)	22 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	73 (0.8)	84 (0.8)
頻脈		2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.1)	9 (0.2)	1 (0.3)	16 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	28 (0.3)	30 (0.3)
狭心症		1 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (0.2)	20 (0.2)
心房細動		1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.1)	12 (0.1)
期外収縮		1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.1)
左室肥大		1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	10 (0.1)	11 (0.1)
心室性期外収縮		1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.4)	11 (0.1)	12 (0.1)
第一度房室ブロック		1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)
心血管障害		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
心筋梗塞		3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	11 (0.1)
急性心筋梗塞		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
不安定狭心症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	9 (0.1)	9 (0.1)
右脚ブロック		2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
冠動脈疾患		0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
洞性頻脈		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
上室性期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.1)
頻脈性不整脈		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心房頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心不全		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
心粗動		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
冠動脈閉塞		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
冠動脈狭窄		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
高血圧性心筋障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心筋虚血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
洞性徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	9 (0.1)	9 (0.1)
上室性頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 2 of 28)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
三尖弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
大動脈弁狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
心房粗動	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
拡張機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
左房拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
左室不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
洞性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
発作性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
心室機能不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心室性頻脈	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
2型高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
皮様囊腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
4型高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
先天性筋欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
耳および迷路障害	17	(1.1)	9	(1.5)	49	(1.2)	51	(1.3)	1	(0.3)	110	(1.7)	8	(1.3)	3	(1.1)	53	(1.9)	8	(1.8)	1	(0.4)	182	(1.9)	198	(1.9)
回転性めまい	9	(0.6)	6	(1.0)	28	(0.7)	25	(0.6)	1	(0.3)	60	(0.9)	7	(1.1)	3	(1.1)	27	(1.0)	5	(1.1)	1	(0.4)	103	(1.1)	111	(1.0)
耳痛	1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.1)	6	(0.1)	0	(0.0)	11	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(0.2)	18	(0.2)
耳鳴	5	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(0.2)	24	(0.2)
耳垢栓塞	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	12	(0.1)	12	(0.1)
乗物酔い	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
耳閉	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
耳不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
耳管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
聴覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
聴覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
耳そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
聴力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
耳管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
老人性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
突発難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
鼓膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
鼓膜穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
前庭障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
外耳道紅斑	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳管機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
外耳の炎症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 3 of 28)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	11	(0.1)
甲状腺機能亢進症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
甲状腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
甲状腺嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
眼障害	24	(1.6)	4	(0.7)	33	(0.8)	50	(1.2)	3	(1.0)	89	(1.4)	6	(1.0)	4	(1.4)	39	(1.4)	7	(1.6)	4	(1.7)	149	(1.6)	173	(1.6)
結膜炎	5	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.1)	9	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)	0	(0.0)	3	(1.1)	9	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	30	(0.3)	35	(0.3)
白内障	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	13	(0.1)	13	(0.1)
霧視	5	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	8	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	14	(0.1)	19	(0.2)
視覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
眼痛	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(0.1)	7	(0.1)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.3)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
眼乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
眼瞼浮腫	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
流涙増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
高血圧性網膜症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
眼の異常感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	3	(0.0)
霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
複視	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
眼刺激	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
視力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
結膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
角膜障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
糖尿病性網膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
眼の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
眼出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
眼そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
近視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
眼窩浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
老視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
強膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
ブドウ膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
硝子体出血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
眼球浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 4 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	眼部腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	涙液分泌低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	黄斑変性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	眼充血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	羞明	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	硝子体剥離	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	硝子体障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	硝子体浮遊物	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	胃腸障害	89	(5.9)	41	(6.8)	274	(6.7)	276	(6.8)	47	(15.8)	620	(9.5)	38	(6.1)	17	(6.1)	218	(8.0)	42	(9.7)	25	(10.8)	931	(10.0)	1019	(9.5)
	下痢	13	(0.9)	12	(2.0)	64	(1.6)	79	(1.9)	28	(9.4)	180	(2.8)	9	(1.4)	3	(1.1)	47	(1.7)	7	(1.6)	5	(2.2)	251	(2.7)	264	(2.5)
	悪心	26	(1.7)	9	(1.5)	47	(1.1)	38	(0.9)	1	(0.3)	95	(1.5)	9	(1.4)	4	(1.4)	25	(0.9)	4	(0.9)	3	(1.3)	140	(1.5)	166	(1.6)
	消化不良	11	(0.7)	5	(0.8)	28	(0.7)	34	(0.8)	3	(1.0)	69	(1.1)	4	(0.6)	0	(0.0)	21	(0.8)	4	(0.9)	2	(0.9)	98	(1.0)	109	(1.0)
	上腹部痛	5	(0.3)	3	(0.5)	23	(0.6)	24	(0.6)	2	(0.7)	51	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.7)	15	(0.6)	6	(1.4)	3	(1.3)	80	(0.9)	85	(0.8)
	便秘	6	(0.4)	5	(0.8)	23	(0.6)	11	(0.3)	6	(2.0)	45	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.7)	17	(0.6)	4	(0.9)	1	(0.4)	70	(0.7)	76	(0.7)
	腹痛	10	(0.7)	4	(0.7)	21	(0.5)	19	(0.5)	2	(0.7)	44	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.7)	19	(0.7)	4	(0.9)	1	(0.4)	70	(0.7)	80	(0.7)
	嘔吐	10	(0.7)	4	(0.7)	15	(0.4)	15	(0.4)	2	(0.7)	36	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	12	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	49	(0.5)	59	(0.6)
	鼓腸	1	(0.1)	2	(0.3)	12	(0.3)	12	(0.3)	1	(0.3)	27	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.7)	10	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.4)	42	(0.4)	43	(0.4)
	歯痛	5	(0.3)	1	(0.2)	10	(0.2)	16	(0.4)	0	(0.0)	27	(0.4)	2	(0.3)	1	(0.4)	4	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.9)	37	(0.4)	42	(0.4)
	胃炎	5	(0.3)	0	(0.0)	10	(0.2)	7	(0.2)	1	(0.3)	18	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.7)	7	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	30	(0.3)	35	(0.3)
	痔核	2	(0.1)	0	(0.0)	12	(0.3)	6	(0.1)	0	(0.0)	18	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	31	(0.3)	33	(0.3)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.1)	1	(0.2)	10	(0.2)	5	(0.1)	1	(0.3)	17	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	27	(0.3)	28	(0.3)
	口内乾燥	2	(0.1)	1	(0.2)	8	(0.2)	5	(0.1)	1	(0.3)	15	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.4)	13	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.9)	34	(0.4)	36	(0.3)
	腹部膨満	4	(0.3)	1	(0.2)	6	(0.1)	5	(0.1)	2	(0.7)	14	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	18	(0.2)	22	(0.2)
	過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
	下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
	小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	9	(0.1)	9	(0.1)
	歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	8	(0.1)
	逆流性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.4)	10	(0.1)	10	(0.1)
	胃不快感	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.1)
	嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
	結腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	食中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	血便排泄	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
	裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	単径ヘルニア	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
	直腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	9	(0.1)
	裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	十二指腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	心窩部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
	硬便	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 5 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	胃酸過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	口腔内痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	臍ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	腹部癒着	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腹部ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	腹部圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	異常便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	後天性食道ウエップ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肛門不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肛門出血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	根尖肉芽腫	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	切迫排便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腸憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	白色便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	胃運動過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胃潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	胃十二指腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
	消化管運動過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	消化管運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	消化器痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腸管機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腸管ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	口唇水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	口唇潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	メレナ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	嚥下痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	膝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	耳下腺腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯冠周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯周病	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	直腸脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 6 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	吐き戻し	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	レッチング	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯の沈着物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	変色歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	歯の磨耗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	埋伏歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	空気嚥下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肛門皮膚垂	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腸雑音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.0)	3	(0.0)
	潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯組織の壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	出血性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯肉水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	炎症性腸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口唇浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	マロリー・ワイス症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	潰瘍性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	潰瘍性直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	小腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
全身障害および投与局所様態		42	(2.8)	33	(5.5)	158	(3.9)	164	(4.0)	23	(7.7)	372	(5.7)	22	(3.5)	6	(2.2)	124	(4.6)	44	(10.1)	18	(7.8)	574	(6.1)	615	(5.8)
	疲労	20	(1.3)	10	(1.7)	47	(1.1)	56	(1.4)	7	(2.4)	119	(1.8)	16	(2.6)	3	(1.1)	31	(1.1)	8	(1.8)	10	(4.3)	184	(2.0)	204	(1.9)
	末梢性浮腫	12	(0.8)	8	(1.3)	42	(1.0)	35	(0.9)	6	(2.0)	90	(1.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	24	(0.9)	31	(7.1)	1	(0.4)	147	(1.6)	159	(1.5)
	無力症	1	(0.1)	8	(1.3)	21	(0.5)	13	(0.3)	0	(0.0)	42	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	24	(0.9)	2	(0.5)	3	(1.3)	71	(0.8)	72	(0.7)
	非心臓性胸痛	3	(0.2)	3	(0.5)	9	(0.2)	13	(0.3)	0	(0.0)	25	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	17	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	45	(0.5)	48	(0.4)
	発熱	1	(0.1)	0	(0.0)	13	(0.3)	10	(0.2)	1	(0.3)	24	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	9	(0.3)	3	(0.7)	1	(0.4)	39	(0.4)	40	(0.4)
	胸部不快感	2	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.1)	8	(0.2)	1	(0.3)	13	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	16	(0.2)	18	(0.2)
	疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.2)	3	(0.1)	2	(0.7)	12	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)	12	(0.1)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	6	(0.1)	1	(0.3)	11	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	22	(0.2)	22	(0.2)
	倦怠感	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	13	(0.1)	14	(0.1)
	浮腫	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
	胸痛	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.3)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	10	(0.1)
	悪寒	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.7)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 7 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	顔面浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	易刺激性	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
	不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	石灰沈着症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	捻髪音	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	不快感	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	利尿効果	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	運動耐性低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	酩酊感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	びくびく感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	体温変動感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	空腹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	下肢腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	粘膜乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨盤腔内腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	圧痕浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
	苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	口渴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	上肢腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	薬物不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	限局性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	異物感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
	圧迫感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
	突然死	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝胆道系障害		1	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	12	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.4)	12	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	29	(0.3)	30	(0.3)
	肝腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	胆道仙痛	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
	胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	10	(0.1)	10	(0.1)
	急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	慢性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	慢性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胆嚢障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肝嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 8 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	5	(0.1)	5	(0.0)
	免疫系障害	3	(0.2)	2	(0.3)	10	(0.2)	23	(0.6)	1	(0.3)	36	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.7)	12	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	53	(0.6)	56	(0.5)
	季節性アレルギー	1	(0.1)	2	(0.3)	6	(0.1)	14	(0.3)	1	(0.3)	23	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	5	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.4)	32	(0.3)	33	(0.3)
	過敏症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	12	(0.1)
	薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	アナフィラキシー反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	家塵アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	複合アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	香水過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	化学物質アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	植物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	サルコイドーシス	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	感染症および寄生虫症	145	(9.6)	50	(8.3)	423	(10.3)	483	(11.9)	31	(10.4)	962	(14.8)	67	(10.7)	21	(7.6)	436	(16.0)	78	(17.9)	31	(13.4)	1528	(16.3)	1672	(15.7)
	鼻咽頭炎	41	(2.7)	13	(2.2)	111	(2.7)	126	(3.1)	5	(1.7)	253	(3.9)	16	(2.6)	3	(1.1)	128	(4.7)	12	(2.8)	3	(1.3)	405	(4.3)	446	(4.2)
	気管支炎	14	(0.9)	3	(0.5)	45	(1.1)	85	(2.1)	3	(1.0)	132	(2.0)	6	(1.0)	4	(1.4)	61	(2.2)	8	(1.8)	4	(1.7)	210	(2.2)	224	(2.1)
	上気道感染	20	(1.3)	7	(1.2)	37	(0.9)	56	(1.4)	7	(2.4)	107	(1.6)	9	(1.4)	2	(0.7)	37	(1.4)	5	(1.1)	2	(0.9)	159	(1.7)	179	(1.7)
	インフルエンザ	7	(0.5)	2	(0.3)	43	(1.1)	48	(1.2)	2	(0.7)	95	(1.5)	7	(1.1)	3	(1.1)	62	(2.3)	5	(1.1)	5	(2.2)	176	(1.9)	183	(1.7)
	尿路感染	13	(0.9)	5	(0.8)	41	(1.0)	31	(0.8)	2	(0.7)	78	(1.2)	9	(1.4)	1	(0.4)	21	(0.8)	2	(0.5)	2	(0.9)	112	(1.2)	125	(1.2)
	副鼻腔炎	8	(0.5)	4	(0.7)	28	(0.7)	33	(0.8)	1	(0.3)	65	(1.0)	3	(0.5)	1	(0.4)	22	(0.8)	4	(0.9)	2	(0.9)	95	(1.0)	103	(1.0)
	咽頭炎	7	(0.5)	2	(0.3)	26	(0.6)	20	(0.5)	0	(0.0)	48	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(0.6)	7	(1.6)	2	(0.9)	72	(0.8)	79	(0.7)
	膀胱炎	3	(0.2)	0	(0.0)	14	(0.3)	24	(0.6)	2	(0.7)	40	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.4)	6	(0.2)	4	(0.9)	1	(0.4)	53	(0.6)	56	(0.5)
	胃腸炎	5	(0.3)	2	(0.3)	19	(0.5)	17	(0.4)	0	(0.0)	38	(0.6)	3	(0.5)	2	(0.7)	20	(0.7)	3	(0.7)	4	(1.7)	70	(0.7)	75	(0.7)
	鼻炎	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.1)	16	(0.4)	0	(0.0)	23	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	33	(0.4)	34	(0.3)
	歯膿瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	8	(0.2)	1	(0.3)	15	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	19	(0.2)	20	(0.2)
	ウイルス感染	6	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.1)	8	(0.2)	1	(0.3)	14	(0.2)	3	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.2)	4	(0.9)	1	(0.4)	28	(0.3)	34	(0.3)
	耳感染	1	(0.1)	1	(0.2)	6	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	10	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)	14	(0.1)
	中耳炎	3	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	16	(0.2)	19	(0.2)
	蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)	15	(0.1)
	毛包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	10	(0.1)
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.3)	8	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(0.2)	18	(0.2)
	憩室炎	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	12	(0.1)	15	(0.1)
	真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
	爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
	口腔ヘルペス	2	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.1)	12	(0.1)
	外耳炎	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.9)	0	(0.0)	14	(0.1)	15	(0.1)
	肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.4)	14	(0.1)	14	(0.1)
	気道感染	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	8	(1.8)	1	(0.4)	21	(0.2)	21	(0.2)
	歯感染	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)	13	(0.1)
	ウイルス性上気道感染	1	(0.1)	2	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.1)	11	(0.1)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 9 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.7)	5 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	16 (0.2)	16 (0.1)
	副鼻腔気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.1)	8 (0.1)
	外陰腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.3)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	8 (0.1)	8 (0.1)
	胃腸感染	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.1)	8 (0.1)
	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.0)
	扁桃炎	4 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.1)	13 (0.1)
	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	7 (0.1)
	せつ	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)
	帯状疱疹	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	7 (0.1)
	限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.0)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	細菌尿	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
	熱性感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	足部白癬	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)
	気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	乳房膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	デング熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	昆虫咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	口腔カンジダ症	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	咽頭扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	癩風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	気管炎	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	7 (0.1)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 10 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ボレリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	遊走性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	サルモネラ菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	咽喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	喉頭気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	リンパ管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	筋膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	骨盤内感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	原発性異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	腎盂膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
	感染性関節炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)
	癱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	糖尿病性足感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	感染性下痢	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	耳垂感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	蟻虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	類丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ウイルス性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	真菌性性器感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	B型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	寄生虫感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	細菌性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	大葉性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 11 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肺感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ライム病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	乳腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	伝染性軟属腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	口腔真菌感染	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
	精巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	会陰膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	細菌性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	シェーデモナス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ライノウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	唾液腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	股部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	細菌性陰炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	水痘	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	ウイルス性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ウイルス性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
傷害,	中毒および処置合併症	23	(1.5)	14	(2.3)	81	(2.0)	100	(2.5)	7	(2.4)	200	(3.1)	13	(2.1)	2	(0.7)	87	(3.2)	15	(3.4)	4	(1.7)	314	(3.4)	337	(3.2)
	挫傷	3	(0.2)	2	(0.3)	10	(0.2)	10	(0.2)	3	(1.0)	24	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.4)	37	(0.4)	40	(0.4)
	関節捻挫	2	(0.1)	0	(0.0)	12	(0.3)	11	(0.3)	1	(0.3)	23	(0.4)	2	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.3)	3	(0.7)	0	(0.0)	34	(0.4)	36	(0.3)
	上顎炎	3	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.1)	10	(0.2)	0	(0.0)	17	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	28	(0.3)	31	(0.3)
	四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.2)	7	(0.2)	0	(0.0)	14	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(0.2)	22	(0.2)
	節足動物咬傷	2	(0.1)	1	(0.2)	7	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	11	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	14	(0.1)	16	(0.1)
	筋挫傷	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	8	(0.2)	2	(0.7)	11	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	17	(0.2)	19	(0.2)
	交通事故	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)	13	(0.1)
	処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	15	(0.2)	15	(0.1)
	背部損傷	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)	13	(0.1)
	足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.1)	10	(0.1)
	転倒	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	11	(0.1)
	骨格損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	創傷	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
	擦過傷	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	手骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	頸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	皮膚裂傷	4	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	11	(0.1)
	動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 12 of 28)

		プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 单独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	第1度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	関節損傷	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	8	(0.1)
	肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	前腕骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	靱帯損傷	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	靱帯断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	歯牙損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	上肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	むち打ち損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	術後貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肛門損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脳挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	鎖骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	医療機器破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	椎骨脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	外耳道擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	眼外傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	顔面損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	眼内異物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
	熱疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	熱射病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	半月板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	筋断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	眼窩周囲血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	処置後合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	外傷後疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	橈骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	網膜損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ストレス骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	腱損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	腱断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	精巣損傷	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	眼部熱性熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	医療機器内血栓	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	歯牙破折	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 13 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	外傷性血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	剥離骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	青趾症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	第2度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	胸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	外耳道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	埋没不成功	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	靱帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腰椎神経根損傷	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	処置後甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	陰囊血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	軟部組織損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	胸椎骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	外傷性切断	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	外傷性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	創し開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	手首関節骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
臨床検査		17	(1.1)	7	(1.2)	48	(1.2)	51	(1.3)	3	(1.0)	107	(1.6)	8	(1.3)	1	(0.4)	33	(1.2)	5	(1.1)	7	(3.0)	160	(1.7)	177	(1.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.1)	1	(0.2)	7	(0.2)	9	(0.2)	1	(0.3)	18	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	19	(0.2)	20	(0.2)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.1)	9	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(0.2)	22	(0.2)
	血圧上昇	3	(0.2)	2	(0.3)	6	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	11	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	14	(0.1)	17	(0.2)
	血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
	心雑音	2	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	10	(0.1)
	体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	血中コレステロール増加	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
	血中尿素増加	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	7	(0.1)	8	(0.1)
	血中尿酸増加	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
	前立腺検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	血中クレアチニン増加	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	3	(0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	頸動脈雑音	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	心拍数不整	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(0.1)	5	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 14 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.0)	3 (0.0)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	起立血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	頸動脈内膜中膜肥厚度増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心室肥大の心電図所見	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	心電図Q R S 群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心電図S T 部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	心電図T 波逆転	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
	心電図異常	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	心電図δ波異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心電図正常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ギャロップ・リズム陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	胃内pH低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	サイロキシン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	3 (0.0)	3 (0.0)
	尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)
	血中電解質異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	血中テストステロン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心血管機能検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心電図Q T 延長	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図S T -T 変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	心電図S T -T 部分異常	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心電図異常T波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心電図2 相性T波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 15 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	心電図再分極異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
	心音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	臨床検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	潜血陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	Q R S 軸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
代謝および栄養障害		35 (2.3)	10 (1.7)	85 (2.1)	70 (1.7)	2 (0.7)	164 (2.5)	9 (1.4)	7 (2.5)	67 (2.5)	23 (5.3)	3 (1.3)	271 (2.9)	306 (2.9)
	高コレステロール血症	11 (0.7)	0 (0.0)	28 (0.7)	20 (0.5)	0 (0.0)	48 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)	7 (1.6)	0 (0.0)	67 (0.7)	78 (0.7)
	高脂血症	6 (0.4)	3 (0.5)	17 (0.4)	7 (0.2)	1 (0.3)	28 (0.4)	4 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	40 (0.4)	46 (0.4)
	高トリグリセリド血症	4 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.2)	11 (0.3)	0 (0.0)	20 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	30 (0.3)	34 (0.3)
	異脂肪血症	5 (0.3)	1 (0.2)	15 (0.4)	3 (0.1)	0 (0.0)	19 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	29 (0.3)	34 (0.3)
	糖尿病	2 (0.1)	3 (0.5)	3 (0.1)	8 (0.2)	0 (0.0)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	23 (0.2)	25 (0.2)
	インスリン非依存性糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.1)	14 (0.1)
	低カリウム血症	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	18 (0.2)	20 (0.2)
	高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.1)	10 (0.1)
	食欲不振	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	7 (0.1)
	痛風	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	13 (0.1)	15 (0.1)
	耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	食欲亢進	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	低カルシウム血症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高血糖	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.7)	2 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.4)	9 (0.1)	10 (0.1)
	高インスリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高インスリン症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.0)
	ビタミンB群欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	コントロール不良の糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	高ホモシステイン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	過食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 16 of 28)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
ビタミン欠乏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
石灰沈着性関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	78	(5.2)	36	(6.0)	248	(6.1)	285	(7.0)	15	(5.1)	576	(8.9)	31	(5.0)	15	(5.4)	234	(8.6)	50	(11.5)	18	(7.8)	892	(9.5)	969	(9.1)
背部痛	24	(1.6)	8	(1.3)	67	(1.6)	73	(1.8)	3	(1.0)	150	(2.3)	10	(1.6)	2	(0.7)	52	(1.9)	12	(2.8)	6	(2.6)	231	(2.5)	255	(2.4)
関節痛	8	(0.5)	8	(1.3)	36	(0.9)	35	(0.9)	2	(0.7)	81	(1.2)	5	(0.8)	2	(0.7)	37	(1.4)	6	(1.4)	4	(1.7)	134	(1.4)	142	(1.3)
四肢痛	5	(0.3)	4	(0.7)	31	(0.8)	28	(0.7)	2	(0.7)	64	(1.0)	3	(0.5)	3	(1.1)	20	(0.7)	2	(0.5)	0	(0.0)	92	(1.0)	97	(0.9)
筋痙縮	7	(0.5)	5	(0.8)	17	(0.4)	19	(0.5)	0	(0.0)	41	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.4)	62	(0.7)	69	(0.6)
筋痛	2	(0.1)	1	(0.2)	11	(0.3)	20	(0.5)	1	(0.3)	33	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.7)	18	(0.7)	6	(1.4)	0	(0.0)	60	(0.6)	62	(0.6)
筋骨格痛	4	(0.3)	5	(0.8)	13	(0.3)	12	(0.3)	2	(0.7)	32	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.7)	18	(0.7)	4	(0.9)	2	(0.9)	59	(0.6)	63	(0.6)
頸部痛	2	(0.1)	2	(0.3)	14	(0.3)	14	(0.3)	0	(0.0)	30	(0.5)	2	(0.3)	0	(0.0)	11	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	45	(0.5)	47	(0.4)
骨関節炎	2	(0.1)	2	(0.3)	10	(0.2)	11	(0.3)	1	(0.3)	24	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.5)	3	(0.7)	1	(0.4)	41	(0.4)	43	(0.4)
変形性脊椎炎	2	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.2)	10	(0.2)	0	(0.0)	19	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	26	(0.3)	28	(0.3)
腱炎	2	(0.1)	1	(0.2)	9	(0.2)	7	(0.2)	0	(0.0)	17	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	7	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	28	(0.3)	30	(0.3)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	10	(0.2)	1	(0.3)	15	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	22	(0.2)	22	(0.2)
滑液包炎	4	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.1)	8	(0.2)	0	(0.0)	13	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	8	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	24	(0.3)	28	(0.3)
側腹部痛	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	5	(0.1)	1	(0.3)	10	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)	14	(0.1)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)	1	(0.3)	9	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	14	(0.1)	14	(0.1)
関節腫脹	2	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(0.1)	13	(0.1)
筋骨格硬直	3	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	7	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	16	(0.2)	19	(0.2)
関節周囲炎	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	12	(0.1)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	8	(0.1)
筋骨格系胸痛	3	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)	14	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	9	(0.1)
滑液嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	10	(0.1)	10	(0.1)
足底筋膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)	8	(0.1)
関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
外骨腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
関節摩擦音	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
関節滲出液	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
腱鞘炎	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
単径部痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
関節硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
単関節炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
筋硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
骨減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	3	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 17 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	重感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	脊髄性筋萎縮症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
	滑膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	関節石灰沈着	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	軟骨疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	コンパートメント症候群	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	指変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	手変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	殿部腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	中足骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	筋障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	筋骨格不快感	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	5	(0.0)
	筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	頸部腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	結節性変形性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨粗鬆症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	骨粗鬆症性骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	顎痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	多発性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	リウマチ性多発筋痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	横紋筋融解	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	顎関節症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	斜頸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腋窩腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	デュブイトラン拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	膝関節変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	靱帯弛緩	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	四肢の変形	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	四肢不快感	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋肉疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	筋攣縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ミオパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨端症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	乾癬性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 18 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肩関節変形	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	腱障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(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)		7	(0.5)	0	(0.0)	13	(0.3)	26	(0.6)	1	(0.3)	39	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.3)	9	(2.1)	0	(0.0)	56	(0.6)	63	(0.6)
	基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	メラノサイト性母斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(1.1)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
	脂肪腫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
	前立腺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	前立腺癌	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
	前立腺腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	甲状腺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	基底扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	乳房の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	唾液腺の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	膀胱癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	乳房新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	異形成母斑症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	線維腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	線維性組織球腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	消化器癌	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	喉頭癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	平滑筋肉腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肺の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肝転移	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	卵巣新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	下垂体の良性腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脂漏性角化症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	舌の悪性新生物，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	アコロルドン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	骨の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	髄膜腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	菌状息肉症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	乳頭腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脊髄血管腫	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経系障害		180	(11.9)	61	(10.1)	361	(8.8)	292	(7.2)	27	(9.1)	721	(11.1)	53	(8.5)	15	(5.4)	272	(10.0)	38	(8.7)	22	(9.5)	1093	(11.7)	1268	(11.9)
	頭痛	130	(8.6)	42	(7.0)	215	(5.3)	156	(3.8)	15	(5.1)	420	(6.5)	28	(4.5)	8	(2.9)	132	(4.9)	19	(4.4)	13	(5.6)	609	(6.5)	739	(6.9)
	浮動性めまい	33	(2.2)	9	(1.5)	87	(2.1)	77	(1.9)	8	(2.7)	180	(2.8)	10	(1.6)	3	(1.1)	78	(2.9)	5	(1.1)	4	(1.7)	278	(3.0)	311	(2.9)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 19 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	錯感覚	4	(0.3)	3	(0.5)	13	(0.3)	10	(0.2)	1	(0.3)	27	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	5	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	35	(0.4)	39	(0.4)
	坐骨神経痛	4	(0.3)	3	(0.5)	11	(0.3)	9	(0.2)	0	(0.0)	23	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.3)	2	(0.5)	2	(0.9)	39	(0.4)	43	(0.4)
	感覚鈍麻	2	(0.1)	1	(0.2)	12	(0.3)	7	(0.2)	0	(0.0)	20	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	24	(0.3)	26	(0.2)
	片頭痛	2	(0.1)	1	(0.2)	7	(0.2)	7	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.9)	26	(0.3)	28	(0.3)
	手根管症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)	1	(0.3)	9	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
	傾眠	3	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	9	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.1)	17	(0.2)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
	緊張性頭痛	2	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.3)	8	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	13	(0.1)
	頰腕症候群	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.3)	7	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.1)	13	(0.1)
	一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	10	(0.1)
	失神	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	17	(0.2)	18	(0.2)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	2	(0.1)	2	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	11	(0.1)
	脳血管発作	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	8	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
	嗜眠	4	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)	9	(0.1)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	平衡障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
	灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	頸髄神経根痛	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	注意力障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	感覚障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	自律神経ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	頸動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
	痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	協調運動異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	認知症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	両麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ジスキネジー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	顔面神経麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	蟻走感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	大発作痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	不全片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ホルネル症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	運動過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	高血圧性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 20 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肋間神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	精神的機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	前兆を伴う片頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	不全単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	運動機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	多発性硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	横断性脊髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	神経学的症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経筋ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経根痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	根症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	感覚運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	感覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	会話障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	トンネル状視野	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	味覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脳幹部虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	頸動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
	脳血管障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	意識レベルの低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
	糖尿病性高血糖昏睡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	反射減弱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	第3脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	虚血性脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
	意識消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	腰髄神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	末梢性ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	視神経炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	多発ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	神経根炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 21 of 28)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 单独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
SOC	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
尺骨神経管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
視野欠損	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
精神障害	24 (1.6)	9 (1.5)	69 (1.7)	82 (2.0)	4 (1.3)	160 (2.5)	4 (0.6)	3 (1.1)	68 (2.5)	13 (3.0)	6 (2.6)	250 (2.7)	274 (2.6)
不眠症	4 (0.3)	6 (1.0)	20 (0.5)	19 (0.5)	2 (0.7)	47 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	21 (0.8)	1 (0.2)	3 (1.3)	72 (0.8)	76 (0.7)
うつ病	6 (0.4)	1 (0.2)	9 (0.2)	22 (0.5)	0 (0.0)	32 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	50 (0.5)	56 (0.5)
不安	2 (0.1)	0 (0.0)	18 (0.4)	15 (0.4)	0 (0.0)	31 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	9 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.9)	47 (0.5)	49 (0.5)
睡眠障害	2 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.2)	5 (0.1)	1 (0.3)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	28 (0.3)	30 (0.3)
神経過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.7)	1 (0.4)	16 (0.2)	16 (0.1)
ストレス	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.3)	8 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.1)	11 (0.1)
リビドー減退	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	10 (0.1)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
異常な夢	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
精神緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
燃え尽き症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
気分変調性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
初期不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
嫉妬妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
リビド消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
悪夢	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
パニック発作	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
季節性感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
神経性過食症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
早朝覚醒	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
恐怖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
精神障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 22 of 28)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
精神病的障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎および尿路障害	9	(0.6)	5	(0.8)	43	(1.1)	38	(0.9)	2	(0.7)	88	(1.4)	5	(0.8)	2	(0.7)	41	(1.5)	5	(1.1)	1	(0.4)	142	(1.5)	151	(1.4)
頻尿	1	(0.1)	1	(0.2)	7	(0.2)	7	(0.2)	1	(0.3)	16	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.1)	3	(0.7)	0	(0.0)	25	(0.3)	26	(0.2)
排尿困難	1	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	9	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)	14	(0.1)
多尿	1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.1)	15	(0.1)
血尿	3	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(0.2)	20	(0.2)
腎結石症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	10	(0.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.1)	9	(0.1)
腎仙痛	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	11	(0.1)
尿意切迫	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
腎臓痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
尿失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
排尿異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	3	(0.0)
尿流量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
膀胱脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
腺性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
白血球尿	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
有痛性排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
尿道閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
高窒素血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
糖尿病性腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎下垂症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	8	(0.5)	0	(0.0)	45	(1.1)	40	(1.0)	1	(0.3)	86	(1.3)	1	(0.2)	2	(0.7)	30	(1.1)	7	(1.6)	2	(0.9)	127	(1.4)	134	(1.3)
勃起不全	1	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.2)	13	(0.3)	1	(0.3)	22	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.4)	3	(0.7)	0	(0.0)	37	(0.4)	38	(0.4)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	12	(0.1)	12	(0.1)
陰出血	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 23 of 28)

		プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	PT	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
	不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	不正子宮出血	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	膀胱瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	精巣痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
	乳房嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	乳房線維化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	血精液症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	月経過多	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
	月経障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	卵巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
	直腸瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	無月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	萎縮性外陰腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	亀頭包皮炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	無排卵性出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	乳房圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 24 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		47	(3.1)	16	(2.7)	117	(2.9)	126	(3.1)	13	(4.4)	268	(4.1)	22	(3.5)	10	(3.6)	109	(4.0)	12	(2.8)	5	(2.2)	420	(4.5)	467	(4.4)
咳嗽		12	(0.8)	4	(0.7)	42	(1.0)	47	(1.2)	0	(0.0)	93	(1.4)	3	(0.5)	5	(1.8)	43	(1.6)	3	(0.7)	1	(0.4)	147	(1.6)	159	(1.5)
咽喉頭疼痛		5	(0.3)	4	(0.7)	11	(0.3)	15	(0.4)	2	(0.7)	32	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.7)	14	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.4)	52	(0.6)	57	(0.5)
呼吸困難		3	(0.2)	2	(0.3)	10	(0.2)	18	(0.4)	0	(0.0)	28	(0.4)	5	(0.8)	1	(0.4)	8	(0.3)	0	(0.0)	3	(1.3)	45	(0.5)	48	(0.4)
鼻出血		6	(0.4)	0	(0.0)	13	(0.3)	9	(0.2)	4	(1.3)	26	(0.4)	4	(0.6)	0	(0.0)	11	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	41	(0.4)	47	(0.4)
鼻閉		4	(0.3)	2	(0.3)	8	(0.2)	3	(0.1)	3	(1.0)	16	(0.2)	5	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	26	(0.3)	30	(0.3)
副鼻腔うっ血		4	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.1)	9	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.2)	3	(0.5)	0	(0.0)	7	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	24	(0.3)	28	(0.3)
鼻漏		1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.1)	4	(0.1)	2	(0.7)	11	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(0.2)	16	(0.1)
アレルギー性鼻炎		3	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)	4	(0.1)	1	(0.3)	10	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.1)	2	(0.5)	0	(0.0)	17	(0.2)	20	(0.2)
喘息		0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
発声障害		1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.3)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	9	(0.1)
慢性閉塞性肺疾患		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.3)	6	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	8	(0.1)
後鼻漏		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
アレルギー性副鼻腔炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
ラ音		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
気道うっ血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
上気道うっ血		0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
喘鳴		0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
気管支反応性亢進		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
咽喉乾燥		2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.0)
労作性呼吸困難		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
副鼻腔分泌過多		2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	6	(0.1)
季節性鼻炎		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
くしゃみ		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
アレルギー性気管支炎		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
アレルギー性咳嗽		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
無気肺		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
慢性気管支炎		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
喀血		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肺障害		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
鼻乾燥		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
鼻茸		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
鼻中隔潰瘍		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
上咽頭障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
夜間呼吸困難		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
閉塞性気道障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
胸膜痛		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肺塞栓症		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
呼吸障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
低音性連続性ラ音		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 25 of 28)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
SOC	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
副鼻腔ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
慢性呼吸疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
鼻部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.0)	3 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.0)	2 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
気管潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	24 (1.6)	9 (1.5)	104 (2.5)	90 (2.2)	6 (2.0)	206 (3.2)	9 (1.4)	3 (1.1)	78 (2.9)	26 (6.0)	4 (1.7)	317 (3.4)	340 (3.2)
湿疹	2 (0.1)	2 (0.3)	15 (0.4)	19 (0.5)	1 (0.3)	37 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.5)	10 (2.3)	0 (0.0)	60 (0.6)	62 (0.6)
発疹	2 (0.1)	0 (0.0)	14 (0.3)	11 (0.3)	3 (1.0)	28 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	44 (0.5)	46 (0.4)
多汗症	4 (0.3)	2 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)	0 (0.0)	26 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.7)	9 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	41 (0.4)	44 (0.4)
そう痒症	2 (0.1)	2 (0.3)	9 (0.2)	11 (0.3)	0 (0.0)	22 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.4)	35 (0.4)	37 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.1)	7 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	17 (0.2)	17 (0.2)
蕁麻疹	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)	13 (0.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	8 (0.1)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (0.1)	7 (0.1)
水疱	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)	8 (0.1)
皮膚症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.1)
丘疹	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
ざ瘡	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.1)
斑状出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
発汗障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 26 of 28)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貨幣状湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
結節性紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
毛髪成長異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
汗腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
男性型多毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
挫傷発生の増加傾向	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
爪の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
爪ジストロフィー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
寝汗	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	6	(0.1)
ばら色靴擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
酒さ	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
痂皮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
癬痕痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
皮膚萎縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚刺激	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
皮膚のつっぱり感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
全身性エリテマトーデス様皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
毛細血管拡張症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
限局性蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
膿疱性ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
剥脱性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
顔面感覚鈍麻	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
間擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
白斑症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
光線性皮膚症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
社会環境	3	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)	11	(0.1)
歯科補てつ物使用者	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 27 of 28)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	聴覚障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	アルコール摂取	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	近親者の死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	家庭内ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	閉経	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	身体障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	社会問題	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	職場でのストレス	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
外科および内科処置		1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	10 (0.2)	1 (0.3)	15 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	20 (0.2)	21 (0.2)
	拔牙	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
	乳房美容外科手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	嚢胞切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	篩骨洞手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	眼部手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	痔核手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	子宮摘出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	椎間板手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	脂肪吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	半月板手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	筋腫核出術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	皮脂腺嚢胞切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	臍帯ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	眼瞼手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	インフルエンザ免疫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	腸管ストーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	甲状腺摘除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
血管障害		15 (1.0)	8 (1.3)	38 (0.9)	44 (1.1)	2 (0.7)	92 (1.4)	8 (1.3)	3 (1.1)	37 (1.4)	8 (1.8)	5 (2.2)	150 (1.6)	165 (1.5)
	高血圧	5 (0.3)	2 (0.3)	8 (0.2)	7 (0.2)	0 (0.0)	17 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	21 (0.2)	26 (0.2)
	高血圧性クレーゼ	2 (0.1)	1 (0.2)	9 (0.2)	6 (0.1)	0 (0.0)	16 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	20 (0.2)	22 (0.2)
	ほてり	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.2)	1 (0.3)	12 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	17 (0.2)	19 (0.2)
	潮紅	1 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.1)	15 (0.1)
	血腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.1)	11 (0.1)
	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.1)	14 (0.1)
	静脈瘤	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.1)
	低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.3)	5 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)	13 (0.1)
	循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	コントロール不良の血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)

Table 7-33 有害事象発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 28 of 28)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	静脈不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	4	(0.0)
	静脈うっ血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	進行性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	リンパ浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	側頭動脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	静脈瘤性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	静脈瘤性潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	血管収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-34 副作用発現例数・発現率:治療期(1201試験)

(Page 1 of 2)

SOC	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	21	(18.3)	13	(11.3)	19	(17.0)	18	(15.9)
心臓障害	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(2.7)	2	(1.8)
腹部癒着	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査	13	(11.3)	11	(9.6)	9	(8.0)	9	(8.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(3.6)	2	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中ビリルビン増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血圧上昇	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
リンパ球形態異常	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

Table 7-34 副作用発現例数・発現率:治療期(1201試験)

(Page 2 of 2)

SOC PT	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(1.7)	4	(3.6)	1	(0.9)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(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）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
神経系障害	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.7)	1	(0.9)
脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
呼吸困難	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
高血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)

Source : [1201試験-PT-Table 10.1-2a]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-35 副作用発現例数・発現率:治療期(1301試験)

(Page 1 of 3)

SOC	PT	プラセボ		Ali		ロサルタン	
		N=156		N=302		N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		28	(17.9)	67	(22.2)	53	(17.5)
血液およびリンパ系障害		0	(0.0)	5	(1.7)	2	(0.7)
好酸球増加症		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
白血球増加症		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球増加症		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症		0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
好中球減少症		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板減少症		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
好中球増加症		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害		1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.7)
左室肥大		1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
発作性頻脈		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼瞼浮腫		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		1	(0.6)	6	(2.0)	4	(1.3)
下痢		0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
腹部膨満		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯痛		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
嘔吐		0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃炎		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
鼠径ヘルニア		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周炎		1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
倦怠感		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害		1	(0.6)	4	(1.3)	4	(1.3)
肝機能異常		1	(0.6)	3	(1.0)	0	(0.0)
肝細胞障害		0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
高ビリルビン血症		0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
免疫系障害		1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー		1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		1	(0.6)	3	(1.0)	6	(2.0)
鼻咽頭炎		0	(0.0)	3	(1.0)	6	(2.0)
胃腸炎		1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査		21	(13.5)	39	(12.9)	31	(10.2)
潜血陽性		5	(3.2)	9	(3.0)	5	(1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		2	(1.3)	6	(2.0)	7	(2.3)
血中トリグリセリド増加		1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
血中クレアチニン増加		0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
尿中血陽性		0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)
白血球数増加		0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加		0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加		0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)

Table 7-35 副作用発現例数・発現率:治療期(1301試験)

(Page 2 of 3)

SOC	PT	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
		N=156		N=302		N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
	低比重リポ蛋白増加	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	1	(0.6)	2	(0.7)	1	(0.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
	好塩基球数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	8	(2.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血圧上昇	2	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	好酸球数増加	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	ヘマトクリット減少	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	リンパ球数	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ球数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血小板数増加	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	収縮期血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
代謝および栄養障害		1	(0.6)	7	(2.3)	2	(0.7)
	高尿酸血症	1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)
	高カリウム血症	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.3)
	筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
神経系障害		0	(0.0)	9	(3.0)	6	(2.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
	頭痛	0	(0.0)	3	(1.0)	4	(1.3)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
精神障害		0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	不眠症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-35 副作用発現例数・発現率:治療期(1301試験)

(Page 3 of 3)

SOC	PT	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
		N=156		N=302		N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害		2	(1.3)	5	(1.7)	1	(0.3)
	蛋白尿	2	(1.3)	3	(1.0)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	発疹	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [\[1301試験-Table 14.3.1-1.3\]](#)

副作用は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli 150 mg群の発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-36 副作用発現例数・発現率:治療期(1202試験)

(Page 1 of 3)

SOC	PT	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
		N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	合計	27	(7.8)	19	(7.6)	16	(8.7)	57	(16.6)	11	(13.9)	17	(18.5)	6	(14.6)	87	(25.3)
	血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好塩基球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心臓障害	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	2	(2.5)	1	(1.1)	1	(2.4)	7	(2.0)
	不整脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心房細動	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	胃腸障害	6	(1.7)	1	(0.4)	1	(0.5)	8	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.3)
	便秘	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	下痢	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	胃炎	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	逆流性食道炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	胃不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	嘔吐	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肝胆道系障害	2	(0.6)	3	(1.2)	2	(1.1)	7	(2.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	9	(2.6)
	脂肪肝	1	(0.3)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	アルコール性肝疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肝細胞障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	感染症および寄生虫症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	膀胱炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	臨床検査	6	(1.7)	11	(4.4)	3	(1.6)	20	(5.8)	8	(10.1)	9	(9.8)	5	(12.2)	40	(11.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(2.4)	6	(1.7)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中尿酸増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.4)	4	(1.2)
	尿中血陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.6)

Table 7-36 副作用発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 2 of 3)

SOC	PT	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
		N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(3.3)	1	(2.4)	7	(2.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		5	(1.5)	3	(1.2)	3	(1.6)	11	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	12	(3.5)
	高脂血症	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	痛風	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	糖尿病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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）		1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	悪性新生物	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害		3	(0.9)	2	(0.8)	2	(1.1)	6	(1.7)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	7	(2.0)
	頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	傾眠	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	脳幹梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頸腕症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害		1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頻尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	残尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-36 副作用発現例数・発現率:治療期(1202試験)

(Page 3 of 3)

SOC	PT	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
		N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害		3	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	ほてり	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	低血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-4\]](#)

副作用は，用量調節方法を考慮して，副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計
副作用は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順
各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント
発現日不明の事象は，開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-37 副作用発現例数・発現率:治療期(1303試験)

(Page 1 of 1)

SOC		全Ali	
PT		N=40	
		n	(%)
合計		6	(15.0)
血液およびリンパ系障害		1	(2.5)
好酸球増加症		1	(2.5)
心臓障害		1	(2.5)
心房粗動		1	(2.5)
上室性期外収縮		1	(2.5)
耳および迷路障害		1	(2.5)
回転性めまい		1	(2.5)
胃腸障害		1	(2.5)
便秘		1	(2.5)
臨床検査		2	(5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1	(2.5)
血圧上昇		1	(2.5)
神経系障害		1	(2.5)
脳梗塞		1	(2.5)

Source : [1303試験-Table 14.3.1-1.11]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-38 副作用発現例数・発現率:治療期(1304試験)

(Page 1 of 1)

SOC	全Ali N=39	
PT	n	(%)
合計	17	(43.6)
血液およびリンパ系障害	1	(2.6)
白血球増加症	1	(2.6)
胃腸障害	1	(2.6)
上腹部痛	1	(2.6)
全身障害および投与局所様態	1	(2.6)
倦怠感	1	(2.6)
肝胆道系障害	1	(2.6)
肝機能異常	1	(2.6)
臨床検査	8	(20.5)
尿中蛋白陽性	3	(7.7)
血中クレアチニン増加	2	(5.1)
血中尿酸増加	2	(5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)
血中ビリルビン増加	1	(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)
ヘモグロビン減少	1	(2.6)
代謝および栄養障害	1	(2.6)
高尿酸血症	1	(2.6)
神経系障害	4	(10.3)
頭痛	3	(7.7)
注意力障害	1	(2.6)
腎および尿路障害	1	(2.6)
腎機能障害	1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.6)
湿疹	1	(2.6)

Source : [1304試験-Table 14.3.1-1.11]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-39 副作用発現例数・発現率:治療期(2324試験)

(Page 1 of 1)

SOC PT	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシナプリル 10 mg N=86		合計 N=355	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(9.9)	11	(13.1)	4	(4.3)	11	(12.8)	35	(9.9)
耳および迷路障害	1	(1.1)	3	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(1.4)
乗物酔い	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(1.1)
胃腸障害	2	(2.2)	3	(3.6)	3	(3.2)	3	(3.5)	11	(3.1)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
便秘	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
下痢	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
消化不良	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	1	(1.2)	4	(1.1)
鼓腸	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
口内炎	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
全身障害および投与局所様態	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(3.5)	5	(1.4)
無力症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	4	(1.1)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	2	(2.2)	4	(4.8)	0	(0.0)	5	(5.8)	11	(3.1)
浮動性めまい	1	(1.1)	3	(3.6)	0	(0.0)	2	(2.3)	6	(1.7)
頭痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(3.5)	5	(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(0.8)
咳嗽	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
呼吸窮迫	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
そう痒症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
高血圧	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)

Source:[2324試験- Table 14.3.1-1.2]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-40 副作用発現例数・発現率:治療期(2324試験, 収縮期高血圧)

(Page 1 of 1)

SOC	PT	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシナプリル	合計
		N=50		N=35		N=40		10 mg N=46	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		5	(10.0)	3	(8.6)	2	(5.0)	7	(15.2)
耳および迷路障害		1	(2.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.2)
乗物酔い		0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
胃腸障害		1	(2.0)	1	(2.9)	1	(2.5)	3	(6.5)
便秘		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
下痢		0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.2)
消化不良		1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.2)
鼓腸		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
全身障害および投与局所様態		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
無力症		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
神経系障害		0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	3	(6.5)
浮動性めまい		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
頭痛		0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(4.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
咳嗽		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
呼吸困難		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
呼吸窮迫		1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害		1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)
高血圧		1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.4\]](#)

副作用は, SOCは原著のアルファベット順, PTはSOC内でアルファベット順

各PT: 同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC, 合計: 同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-41 副作用発現例数・発現率:治療期(2324試験, 日本人)

(Page 1 of 1)

SOC	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		合計	
	N=12		N=11		N=13		N=44	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(16.7)	2	(18.2)	1	(7.7)	5	(11.4)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(18.2)	1	(7.7)	3	(6.8)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.3)
下痢	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(7.7)	2	(4.5)
口内炎	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.3)
全身障害および投与局所様態	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
無力症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
咳嗽	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)
呼吸窮迫	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.5\]](#)

副作用は, SOCは原著のアルファベット順, PTはSOC内でアルファベット順
各PT: 同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC, 合計: 同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント
リシノブリル 10 mg群 (N=8) では副作用の報告なし

Table 7-42 副作用発現例数・発現率:治療期(2324試験, 日本人, 収縮期高血圧)

(Page 1 of 1)

SOC	Ali 75 mg		Ali 150 mg		合計	
	N=7		N=4		N=18	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(28.6)	1	(25.0)	3	(16.7)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
下痢	0	(0.0)	1	(25.0)	1	(5.6)
全身障害および投与局所様態	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
無力症	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
咳嗽	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
呼吸窮迫	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.6)

Source : [\[5.3.5.4-15-Japan original table 16.1.9-3.6\]](#)

副作用は, SOCは原著のアルファベット順, PTはSOC内でアルファベット順

各PT : 同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC, 合計 : 同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

アリスキレン300 mg群 (N=3) , リシノプリル 10 mg群 (N=4) では副作用の報告なし

Table 7-43 副作用発現例数・発現率:治療期(1104試験)

(Page 1 of 1)

SOC	Ali 150 mg N=17		Ali 300 mg N=16		合計 N=33	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(17.6)	6	(37.5)	9	(27.3)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(6.1)
貧血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
血小板減少症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
胃腸障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(6.1)
便秘	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
口腔内不快感	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
代謝および栄養障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
食欲不振	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
神経系障害	2	(11.8)	3	(18.8)	5	(15.2)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
味覚異常	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
頭痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
鎮静	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
傾眠	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(3.0)
血管迷走神経性失神	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
咳嗽	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
血管障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)
起立性低血圧	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.0)

Source : [1104試験-Table14.3.1-1.2]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-44 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 4)

SOC	プラセボ N=271	Ali 75mg N=115	Ali 150mg N=414	Ali 300mg N=113	Ali 単独 N=642	ARB N=303	合計 N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	49 (18.1)	13 (11.3)	85 (20.5)	18 (15.9)	116 (18.1)	53 (17.5)	218 (17.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (0.7)	7 (0.6)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害	3 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.7)	6 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発作性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.7)	0 (0.0)	9 (2.2)	2 (1.8)	11 (1.7)	4 (1.3)	17 (1.4)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.9)	5 (0.8)	2 (0.7)	7 (0.6)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹部癒着	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.9)	4 (1.0)	2 (1.8)	7 (1.1)	4 (1.3)	12 (1.0)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.9)	5 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.5)
肝細胞障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.2)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.2)
免疫系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-44 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 2 of 4)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali 150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	6	(2.0)	10	(0.8)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	6	(2.0)	9	(0.7)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	34	(12.5)	11	(9.6)	47	(11.4)	9	(8.0)	67	(10.4)	31	(10.2)	132	(10.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.5)	2	(1.7)	10	(2.4)	2	(1.8)	14	(2.2)	7	(2.3)	25	(2.1)
血中トリグリセリド増加	3	(1.1)	1	(0.9)	7	(1.7)	1	(0.9)	9	(1.4)	3	(1.0)	15	(1.2)
潜血陽性	5	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.9)	0	(0.0)	8	(1.2)	5	(1.7)	18	(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	1	(0.9)	5	(1.2)	1	(0.9)	7	(1.1)	0	(0.0)	10	(0.8)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(1.0)	1	(0.9)	6	(0.9)	1	(0.3)	7	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.9)	4	(0.6)	4	(1.3)	10	(0.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.4)
低比重リポ蛋白増加	3	(1.1)	1	(0.9)	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.6)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.5)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.7)	6	(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.9)	3	(0.5)	2	(0.7)	5	(0.4)
血中コレステロール増加	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	8	(2.6)	10	(0.8)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
尿中蛋白陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
好塩基球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
血圧上昇	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	7	(0.6)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)
リンパ球形態異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)

Table 7-44 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 3 of 4)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali 150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(0.4)	2	(1.7)	11	(2.7)	1	(0.9)	14	(2.2)	2	(0.7)	17	(1.4)
高尿酸血症	1	(0.4)	1	(0.9)	5	(1.2)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.6)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.9)	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.3)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
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	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	3	(1.1)	0	(0.0)	12	(2.9)	1	(0.9)	13	(2.0)	6	(2.0)	22	(1.8)
頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.2)	1	(0.9)	6	(0.9)	4	(1.3)	11	(0.9)
浮動性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.7)	6	(0.5)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腎および尿路障害	3	(1.1)	1	(0.9)	7	(1.7)	1	(0.9)	9	(1.4)	1	(0.3)	13	(1.1)
蛋白尿	3	(1.1)	1	(0.9)	3	(0.7)	1	(0.9)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.7)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Table 7-44 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 4 of 4)

SOC PT	プラセボ N=271		Ali 75mg N=115		Ali 150mg N=414		Ali 300mg N=113		Ali 単独 N=642		ARB N=303		合計 N=1216	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-2\]](#)

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-45 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 4)

SOC	プラセボ N=271	Ali 75 mg N=127	Ali 150 mg N=438	Ali 300 mg N=126	Ali単独 N=678	ARB N=303	合計 N=1260
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	49 (18.1)	15 (11.8)	88 (20.1)	18 (14.3)	121 (17.8)	53 (17.5)	223 (17.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.7)	2 (0.7)	7 (0.6)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害	3 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.7)	6 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発作性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.7)	0 (0.0)	12 (2.7)	2 (1.6)	14 (2.1)	4 (1.3)	20 (1.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)	1 (0.8)	7 (1.0)	2 (0.7)	9 (0.7)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹部癒着	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (0.9)	2 (1.6)	7 (1.0)	4 (1.3)	12 (1.0)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.8)	5 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.5)
肝細胞障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.2)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.2)
免疫系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-45 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期比較対照試験)

(Page 2 of 4)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	6	(2.0)	10	(0.8)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	6	(2.0)	9	(0.7)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	34	(12.5)	11	(8.7)	47	(10.7)	9	(7.1)	67	(9.9)	31	(10.2)	132	(10.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.5)	2	(1.6)	10	(2.3)	2	(1.6)	14	(2.1)	7	(2.3)	25	(2.0)
血中トリグリセリド増加	3	(1.1)	1	(0.8)	7	(1.6)	1	(0.8)	9	(1.3)	3	(1.0)	15	(1.2)
潜血陽性	5	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.2)	5	(1.7)	18	(1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	1	(0.8)	5	(1.1)	1	(0.8)	7	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.8)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(0.9)	1	(0.8)	6	(0.9)	1	(0.3)	7	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	4	(1.3)	10	(0.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.4)
低比重リポ蛋白増加	3	(1.1)	1	(0.8)	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.6)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.8)	3	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.5)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.7)	6	(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.3)	4	(0.3)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.8)	3	(0.4)	2	(0.7)	5	(0.4)
血中コレステロール増加	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	8	(2.6)	10	(0.8)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
尿中蛋白陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
好塩基球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)
血圧上昇	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	7	(0.6)
心電図異常	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.2)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)
リンパ球形態異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
代謝および栄養障害	1	(0.4)	2	(1.6)	11	(2.5)	1	(0.8)	14	(2.1)	2	(0.7)	17	(1.3)
高尿酸血症	1	(0.4)	1	(0.8)	5	(1.1)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.6)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)

Table 7-45 副作用発現例数・発現率：治療期（国内短期比較対照試験）

(Page 3 of 4)

SOC	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		合計 N=1260	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(1.3)	5	(0.4)
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.2)
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	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	3	(1.1)	0	(0.0)	12	(2.7)	1	(0.8)	13	(1.9)	6	(2.0)	22	(1.7)
頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.1)	1	(0.8)	6	(0.9)	4	(1.3)	11	(0.9)
浮動性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.7)	6	(0.5)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腎および尿路障害	3	(1.1)	1	(0.8)	7	(1.6)	1	(0.8)	9	(1.3)	1	(0.3)	13	(1.0)
蛋白尿	3	(1.1)	1	(0.8)	3	(0.7)	1	(0.8)	5	(0.7)	0	(0.0)	8	(0.6)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
陰茎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	1	(0.3)	6	(0.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.8)	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Table 7-45 副作用発現例数・発現率:治療期(国内短期比較対照試験)

(Page 4 of 4)

SOC PT	プラセボ N=271		Ali 75 mg N=127		Ali 150 mg N=438		Ali 300 mg N=126		Ali単独 N=678		ARB N=303		合計 N=1260	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-3\]](#)

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順
各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント
ARB:ロサルタン 50 mg
ACE:リシノプリル 10 mg

Table 7-46 副作用発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験)

(Page 1 of 4)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 单独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/ BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	49	(18.1)	41	(9.8)	108	(15.9)	45	(14.1)	181	(22.2)	13	(15.3)	17	(18.5)	6	(46.2)	6	(14.6)	216	(25.8)	262	(25.5)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.7)	2	(0.6)	8	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.0)	8	(0.8)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
好塩基球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心臓障害	3	(1.1)	2	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.6)	5	(0.6)	2	(2.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	9	(1.1)	12	(1.2)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.2)	2	(0.2)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
左室肥大	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	5	(0.5)
回転性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.6)	2	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸障害	2	(0.7)	6	(1.4)	12	(1.8)	4	(1.3)	22	(2.7)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	23	(2.8)	25	(2.4)
下痢	0	(0.0)	1	(0.2)	6	(0.9)	2	(0.6)	9	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	9	(0.9)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
便秘	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
胃炎	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
逆流性食道炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胃不快感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
腹部癒着	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-46 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験)

(Page 2 of 4)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/ BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
		N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身障害および投与局所様態	全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	3	(0.4)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	5	(0.6)	5	(0.5)
	胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肝胆道系障害	肝胆道系障害	1	(0.4)	3	(0.7)	7	(1.0)	4	(1.3)	14	(1.7)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(7.7)	0	(0.0)	17	(2.0)	18	(1.8)
	肝機能異常	1	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.4)	3	(0.9)	7	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	8	(1.0)	9	(0.9)
	脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
	肝細胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
	アルコール性肝疾患	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
免疫系障害	免疫系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	季節性アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	感染症および寄生虫症	1	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	5	(0.5)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
	膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	臨床検査	34	(12.5)	17	(4.0)	59	(8.7)	19	(5.9)	92	(11.3)	8	(9.4)	9	(9.8)	2	(15.4)	5	(12.2)	113	(13.5)	147	(14.3)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.5)	2	(0.5)	10	(1.5)	3	(0.9)	15	(1.8)	3	(3.5)	3	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.4)	21	(2.5)	25	(2.4)
	血中トリグリセリド増加	3	(1.1)	2	(0.5)	8	(1.2)	1	(0.3)	11	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	12	(1.4)	15	(1.5)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	1	(0.2)	8	(1.2)	2	(0.6)	11	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.4)	14	(1.7)	17	(1.7)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.6)	4	(1.3)	10	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.2)	10	(1.0)
	潜血陽性	5	(1.8)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)	8	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	14	(1.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.6)	1	(0.3)	7	(0.9)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.1)	9	(0.9)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.1)	3	(0.9)	6	(0.7)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	9	(1.1)	9	(0.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.1)	1	(0.2)	3	(0.4)	1	(0.3)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	8	(0.8)
	尿中血陽性	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	6	(0.7)	6	(0.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	8	(0.8)
	血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	6	(0.7)	7	(0.7)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
	低比重リポ蛋白増加	3	(1.1)	1	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	8	(0.8)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	5	(0.6)	5	(0.5)
	尿中蛋白陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(15.4)	0	(0.0)	5	(0.6)	6	(0.6)
	赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
	血中コレステロール増加	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
	血中カリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
	血圧上昇	5	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	7	(0.7)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
	ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
	ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)

Table 7-46 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験)

(Page 3 of 4)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/ BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
		N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	好塩基球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	心電図異常	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	好酸球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
	眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
	尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.1)	1	(0.1)
	収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肝酵素上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	リンパ球形態異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害		1	(0.4)	7	(1.7)	14	(2.1)	4	(1.3)	24	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	26	(3.1)	27	(2.6)
	高尿酸血症	1	(0.4)	2	(0.5)	6	(0.9)	2	(0.6)	10	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	11	(1.3)	12	(1.2)
	高脂血症	0	(0.0)	3	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.3)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	6	(0.6)
	高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
	痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	糖尿病	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	筋痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
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	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
神経系障害		3	(1.1)	3	(0.7)	15	(2.2)	7	(2.2)	22	(2.7)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	23	(2.8)	26	(2.5)
	頭痛	1	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.9)	4	(1.3)	10	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.2)	11	(1.1)
	浮動性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.4)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	傾眠	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
	脳幹梗塞	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	脑梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
	頸腕症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	注意力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-46 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験)

(Page 4 of 4)

	プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/ BKG		Ali/DIU/ CCB		全Ali		合計	
SOC	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
腎および尿路障害	3	(1.1)	2	(0.5)	7	(1.0)	2	(0.6)	11	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	13	(1.6)	16	(1.6)
蛋白尿	3	(1.1)	1	(0.2)	3	(0.4)	1	(0.3)	5	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	9	(0.9)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
残尿	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
腎硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	2	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	6	(0.6)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.9)	4	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)	6	(0.6)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管障害	1	(0.4)	3	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.3)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.7)	7	(0.7)
ほてり	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-5]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスケレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

BKG：1304試験で降圧薬を併用した被験者

発現日不明の事象は、開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 6)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
		N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		91	(7.1)	38	(7.4)	63	(5.0)	67	(5.6)	35	(11.8)	199	(6.9)	52	(8.3)	179	(12.2)	430	(8.6)	51	(6.7)	56	(10.1)	1	(1.7)	629	(8.2)
血液およびリンパ系障害		1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
出血性素因		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
白血球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
貧血		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
好中球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心臓障害		4	(0.3)	4	(0.8)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.7)	8	(0.3)	1	(0.2)	13	(0.9)	22	(0.4)	3	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	31	(0.4)
洞性頻脈		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心室性期外収縮		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
狭心症		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心血管障害		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
動悸		2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	7	(0.5)	9	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	12	(0.2)
頻脈		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
不整脈		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
第一度房室ブロック		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
徐脈		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
期外収縮		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
左室不全		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心筋梗塞		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
洞性徐脈		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳および迷路障害		2	(0.2)	2	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	8	(0.3)	6	(1.0)	11	(0.8)	25	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	31	(0.4)
回転性めまい		2	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.3)	6	(0.2)	6	(1.0)	9	(0.6)	21	(0.4)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	27	(0.4)
耳不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳鳴		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
耳痛		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
眼障害		4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.2)	5	(0.1)	2	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	13	(0.2)
眼精疲労		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
結膜炎		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
複視		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
眼そう痒症		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
眼瞼浮腫		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
流涙増加		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
霧視		3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
胃腸障害		18	(1.4)	8	(1.6)	14	(1.1)	15	(1.2)	21	(7.1)	57	(2.0)	9	(1.4)	41	(2.8)	107	(2.1)	11	(1.4)	14	(2.5)	0	(0.0)	150	(2.0)
下痢		4	(0.3)	3	(0.6)	4	(0.3)	3	(0.2)	15	(5.1)	25	(0.9)	2	(0.3)	1	(0.1)	28	(0.6)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	35	(0.5)
悪心		8	(0.6)	1	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.3)	6	(1.0)	8	(0.5)	24	(0.5)	6	(0.8)	4	(0.7)	0	(0.0)	42	(0.5)
消化不良		1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.3)	5	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	10	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.2)
腹痛		2	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	7	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	12	(0.2)
腹部膨満		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)
上腹部痛		1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.4)	9	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.9)	0	(0.0)	16	(0.2)
便秘		2	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.3)	8	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	11	(0.1)
口内乾燥		2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	1	(0.2)	8	(0.5)	12	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	16	(0.2)
硬便		0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 2 of 6)

		プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 单独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	PT	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	鼓腸	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.1)
	下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	胃炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	腸管機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口唇水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
	腸雑音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口唇腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身障害および投与局所様態		12	(0.9)	9	(1.7)	7	(0.6)	19	(1.6)	6	(2.0)	41	(1.4)	15	(2.4)	26	(1.8)	82	(1.6)	8	(1.0)	9	(1.6)	0	(0.0)	111	(1.5)
	疲労	7	(0.5)	3	(0.6)	2	(0.2)	10	(0.8)	4	(1.4)	19	(0.7)	13	(2.1)	6	(0.4)	38	(0.8)	8	(1.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	55	(0.7)
	末梢性浮腫	4	(0.3)	2	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	8	(0.3)	1	(0.2)	6	(0.4)	15	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	22	(0.3)
	無力症	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.5)	11	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	13	(0.2)
	顔面浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	不快感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	空腹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	粘膜乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	非心臓性胸痛	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	浮腫	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	圧痕浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
	口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝胆道系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	慢性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
免疫系障害		1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	サルコイドーシス	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 3 of 6)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.3)	8	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
臨床検査	3	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.2)	4	(0.6)	3	(0.2)	14	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心血管機能検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図Q T延長	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図S T部分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図異常	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
心拍数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
代謝および栄養障害	3	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.3)	5	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.3)	11	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.5)	0	(0.0)	19	(0.2)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.1)
食欲亢進	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
食欲不振	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
インスリン非依存性糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
低カルシウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.3)	8	(0.3)	4	(0.6)	14	(1.0)	26	(0.5)	2	(0.3)	6	(1.1)	0	(0.0)	39	(0.5)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
関節痛	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 4 of 6)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
		N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	背部痛	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
	筋肉疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋痙縮	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.1)
	筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	頸部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.0)
	開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経系障害		44	(3.4)	15	(2.9)	19	(1.5)	29	(2.4)	8	(2.7)	71	(2.5)	14	(2.2)	61	(4.2)	146	(2.9)	20	(2.6)	18	(3.2)	0	(0.0)	228	(3.0)
	頭痛	32	(2.5)	9	(1.7)	9	(0.7)	14	(1.2)	5	(1.7)	37	(1.3)	6	(1.0)	34	(2.3)	77	(1.5)	7	(0.9)	12	(2.2)	0	(0.0)	128	(1.7)
	浮動性めまい	14	(1.1)	3	(0.6)	6	(0.5)	14	(1.2)	2	(0.7)	25	(0.9)	5	(0.8)	19	(1.3)	49	(1.0)	8	(1.0)	6	(1.1)	0	(0.0)	77	(1.0)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	注意力障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	大発作痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	精神的機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	感覚障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	傾眠	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
	失神	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	蟻走感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	第3脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嗜眠	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
	記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
精神障害		4	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.3)	11	(0.4)	1	(0.2)	11	(0.8)	23	(0.5)	3	(0.4)	4	(0.7)	0	(0.0)	34	(0.4)
	不眠症	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.1)
	神経過敏	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	不快気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	初期不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 5 of 6)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
		N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	異常な夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
	身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	悪夢	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
	精神病性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	ストレス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腎および尿路障害	1	(0.1)	2	(0.4)	4	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.2)	4	(0.6)	8	(0.5)	19	(0.4)	5	(0.7)	4	(0.7)	1	(1.7)	30	(0.4)
	頻尿	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.1)	3	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)	11	(0.1)
	多尿	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(1.7)	10	(0.1)
	排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)
	乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	腎仙痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	生殖系および乳房障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.3)	9	(0.2)	5	(0.7)	1	(0.2)	0	(0.0)	16	(0.2)
	勃起不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.3)	8	(0.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.2)
	不正子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	乳房痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
	閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	性機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.3)	2	(0.4)	6	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.3)	2	(0.3)	12	(0.8)	23	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	28	(0.4)
	咳嗽	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.5)	13	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.2)
	気管支反応性亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	発声障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)
	鼻出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	咽喉乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	ラ音	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	皮膚および皮下組織障害	6	(0.5)	2	(0.4)	5	(0.4)	6	(0.5)	0	(0.0)	13	(0.4)	1	(0.2)	14	(1.0)	28	(0.6)	2	(0.3)	3	(0.5)	0	(0.0)	39	(0.5)
	発疹	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	6	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.1)
	湿疹	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
	多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
	水疱	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	毛髪成長異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	爪の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-47 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 6 of 6)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
痒疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
皮膚変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚のつっぱり感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
膿疱性ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
挫傷発生の増加傾向	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身性そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
蕁麻疹	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血管障害	4	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.7)	9	(0.3)	6	(1.0)	9	(0.6)	24	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	30	(0.4)
ほてり	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
高血圧性クリーゼ	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)
間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-7]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 1 of 8)

SOC	PT	プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	合計
		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=10707
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		91 (7.1)	261 (6.9)	52 (8.3)	189 (11.4)	14 (7.5)	17 (6.1)	32 (13.9)	564 (8.5)	51 (6.7)	63 (9.3)	44 (12.3)	47 (11.4)	25 (10.8)	13 (7.3)	23 (18.1)	921 (8.6)
血液およびリンパ系障害		1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	出血性素因	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	白血球減少症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	好中球減少症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害		4 (0.3)	9 (0.2)	1 (0.2)	14 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	28 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.5)	5 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	48 (0.4)
	動悸	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	7 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	15 (0.1)
	洞性頻脈	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	狭心症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心血管障害	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	頻脈	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.0)
	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
	心不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (0.0)
	左室不全	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	左室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳および迷路障害		2 (0.2)	14 (0.4)	6 (1.0)	11 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	33 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (1.6)	46 (0.4)
	回転性めまい	2 (0.2)	11 (0.3)	6 (1.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	28 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.6)	39 (0.4)
	耳不快感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	耳鳴	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
眼障害		4 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.2)
	眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	眼そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	流涙増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	動揺視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	霧視	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
胃腸障害		18 (1.4)	69 (1.8)	9 (1.4)	41 (2.5)	3 (1.6)	7 (2.5)	8 (3.5)	137 (2.1)	11 (1.4)	15 (2.2)	5 (1.4)	10 (2.4)	6 (2.6)	2 (1.1)	3 (2.4)	207 (1.9)
	下痢	4 (0.3)	28 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	36 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (0.4)
	悪心	8 (0.6)	10 (0.3)	6 (1.0)	8 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	26 (0.4)	6 (0.8)	5 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.8)	52 (0.5)
	消化不良	1 (0.1)	8 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	15 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.2)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 2 of 8)

		プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		合計	
SOC		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	便秘	2	(0.2)	6	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.4)	14	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	21	(0.2)
	腹痛	2	(0.2)	5	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	10	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(0.1)
	口内乾燥	2	(0.2)	5	(0.1)	1	(0.2)	8	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	15	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	23	(0.2)
	腹部膨満	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	上腹部痛	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	12	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	21	(0.2)
	鼓腸	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(0.1)
	硬便	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	胃炎	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	腸管機能障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口唇水疱	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	腸雑音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口唇腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	口腔粘膜水疱形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身	障害および投与局所様態	12	(0.9)	50	(1.3)	15	(2.4)	28	(1.7)	3	(1.6)	4	(1.4)	8	(3.5)	108	(1.6)	8	(1.0)	11	(1.6)	20	(5.6)	7	(1.7)	6	(2.6)	4	(2.2)	11	(8.7)	187	(1.7)
	疲労	7	(0.5)	23	(0.6)	13	(2.1)	6	(0.4)	1	(0.5)	3	(1.1)	5	(2.2)	51	(0.8)	8	(1.0)	2	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.9)	2	(1.1)	0	(0.0)	75	(0.7)
	末梢性浮腫	4	(0.3)	10	(0.3)	1	(0.2)	7	(0.4)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	21	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	17	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(7.9)	56	(0.5)
	無力症	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	15	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(1.7)	1	(0.6)	2	(1.6)	28	(0.3)
	顔面浮腫	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	熱感	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
	胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	胸痛	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	不快感	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	空腹	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	粘膜乾燥	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	非心臓性胸痛	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
	浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.0)
	末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	圧痕浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 3 of 8)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		合計			
SOC	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
酩酊感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
慢性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
肝臓痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
免疫系障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
サルコイドーシス	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
処置後出血	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
臨床検査	3	(0.2)	12	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	24	(0.4)	2	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(2.6)	1	(0.6)	2	(1.6)	41	(0.4)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.0)		
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
体温上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心電図正常	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 4 of 8)

		プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		合計			
SOC		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707			
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.0)		
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)
	心血管機能検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	心電図Q T延長	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	心電図S T部分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	心電図異常	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	心拍数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	尿量増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.0)		
代謝および栄養障害		3	(0.2)	6	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	15	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	27	(0.3)
	食欲減退	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	低カリウム血症	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	食欲亢進	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	食欲不振	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	インスリン非依存性糖尿 病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	低カルシウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		5	(0.4)	11	(0.3)	4	(0.6)	14	(0.8)	1	(0.5)	3	(1.1)	0	(0.0)	33	(0.5)	2	(0.3)	7	(1.0)	2	(0.6)	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.6)	2	(1.6)	55	(0.5)		
	四肢痛	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	10	(0.1)		
	関節腫脹	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	筋痙攣	3	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)
	関節痛	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
	側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(0.0)		
	背部痛	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
	筋肉疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 5 of 8)

		プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		合計	
SOC		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.1)
	筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	頸部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経系障害		44	(3.4)	91	(2.4)	14	(2.2)	64	(3.9)	3	(1.6)	4	(1.4)	6	(2.6)	182	(2.7)	20	(2.6)	20	(2.9)	8	(2.2)	16	(3.9)	4	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.6)	298	(2.8)
	頭痛	32	(2.5)	45	(1.2)	6	(1.0)	36	(2.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.3)	92	(1.4)	7	(0.9)	13	(1.9)	2	(0.6)	9	(2.2)	4	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	161	(1.5)
	浮動性めまい	14	(1.1)	36	(1.0)	5	(0.8)	20	(1.2)	1	(0.5)	2	(0.7)	2	(0.9)	66	(1.0)	8	(1.0)	7	(1.0)	3	(0.8)	7	(1.7)	1	(0.4)	2	(1.1)	0	(0.0)	108	(1.0)
	錯感覚	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
	注意力障害	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	味覚異常	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	異常感覚	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	大発作痙攣	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	精神的機能障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	感覚障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	傾眠	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	失神	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	味覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	蟻走感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	第3脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	嗜眠	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
	記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
精神障害		4	(0.3)	11	(0.3)	1	(0.2)	12	(0.7)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	27	(0.4)	3	(0.4)	4	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	42	(0.4)
	不眠症	3	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
	神経過敏	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
	不安	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	うつ病	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	不快気分	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	初期不眠症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 6 of 8)

SOC	PT	プラセボ		Ali/単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/HCTZ		CCB/HCTZ		合計	
		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	気分動揺	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.0)
	異常な夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
	身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	悪夢	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	精神病的障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	ストレス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腎および尿路障害	1	(0.1)	7	(0.2)	4	(0.6)	8	(0.5)	2	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.4)	23	(0.3)	5	(0.7)	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.6)	40	(0.4)
	頻尿	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.1)	2	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.1)	3	(0.4)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	15	(0.1)
	多尿	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	10	(0.1)
	排尿困難	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	乏尿	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
	ミクロアルブミン尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	尿意切迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.0)
	夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.0)
	腎仙痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	生殖系および乳房障害	1	(0.1)	4	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.2)	5	(0.7)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	(0.2)
	勃起不全	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	3	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(0.1)
	不正子宮出血	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	乳房痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
	閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	性功能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.3)	12	(0.3)	2	(0.3)	12	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	3	(1.3)	33	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	15	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(1.6)	58	(0.5)
	咳嗽	1	(0.1)	7	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	18	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	12	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	32	(0.3)
	呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	9	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	13	(0.1)
	気管支反応性亢進	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	発声障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	鼻出血	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.0)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	咽喉乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.0)
	咽喉頭疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	ラ音	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 7 of 8)

		プラセボ	Ali単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	合計
SOC		N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=10707
PT		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		6 (0.5)	19 (0.5)	1 (0.2)	16 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	38 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.6)	59 (0.6)
	発疹	2 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.1)
	そう痒症	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	湿疹	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	多汗症	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.1)
	水疱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	斑状出血	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	毛髪成長異常	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	爪の障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	痒疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	全身性そう痒症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
	皮膚変色	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (0.0)
	挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.0)
	斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	蕁麻疹	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
血管障害		4 (0.3)	13 (0.3)	6 (1.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	31 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)	46 (0.4)
	ほてり	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (0.1)
	高血圧	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)
	潮紅	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)	7 (0.1)
	循環虚脱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	高血圧性クリーゼ	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
	低血圧	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
	血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
	間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-48 副作用発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 8 of 8)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-8\]](#)

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-49 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 1 of 4)

SOC	PT	プラセボ	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 単独	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
		N=223	N=879	N=830	N=981	N=193	N=227	N=981	N=543	N=422	N=247	N=210	N=1965
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		15 (6.7)	52 (5.9)	49 (5.9)	96 (9.8)	11 (5.7)	17 (7.5)	118 (12.0)	58 (10.7)	57 (13.5)	30 (12.1)	15 (7.1)	270 (13.7)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
リンパ球減少症		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害		1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.5)
徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
右脚ブロック		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
動悸		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心室性期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害		3 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
回転性めまい		3 (1.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
頭位性回転性めまい		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害		1 (0.4)	17 (1.9)	5 (0.6)	21 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	22 (2.2)	8 (1.5)	9 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	41 (2.1)
下痢		0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)
上腹部痛		0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
消化不良		0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
便秘		0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
鼓腸		0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
悪心		1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
腹痛		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
口内乾燥		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.5)
食物の逆流		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態		2 (0.9)	9 (1.0)	3 (0.4)	12 (1.2)	3 (1.6)	10 (4.4)	24 (2.4)	12 (2.2)	8 (1.9)	18 (7.3)	2 (1.0)	64 (3.3)
無力症		0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
疲労		1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (1.6)	2 (0.9)	8 (0.8)	5 (0.9)	6 (1.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	22 (1.1)
倦怠感		0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.2)
利尿効果		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身性浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
非心臓性胸痛		0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.3)
不快感		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物不耐性		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
粘膜の炎症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)	7 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	11 (4.5)	1 (0.5)	22 (1.1)
圧痕浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-49 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 2 of 4)

	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
圧迫感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
恥骨上痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	0	(0.0)	3	(0.3)	6	(0.7)	9	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	10	(1.0)	5	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	20	(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.4)	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.2)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図QRS群延長	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
血中重炭酸塩減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.5)	7	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.8)	11	(2.0)	3	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.0)	25	(1.3)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
異脂肪血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
低カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(1.0)	9	(0.5)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.4)	4	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.9)	7	(0.7)	5	(0.9)	1	(0.2)	3	(1.2)	0	(0.0)	15	(0.8)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
単関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-49 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 3 of 4)

SOC	PT	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
		N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害		9	(4.0)	12	(1.4)	16	(1.9)	28	(2.9)	4	(2.1)	0	(0.0)	32	(3.3)	21	(3.9)	14	(3.3)	8	(3.2)	4	(1.9)	86	(4.4)
	頭痛	8	(3.6)	5	(0.6)	8	(1.0)	13	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(1.3)	8	(1.5)	8	(1.9)	5	(2.0)	1	(0.5)	43	(2.2)
	浮動性めまい	1	(0.4)	6	(0.7)	5	(0.6)	11	(1.1)	4	(2.1)	0	(0.0)	15	(1.5)	6	(1.1)	6	(1.4)	2	(0.8)	1	(0.5)	31	(1.6)
	傾眠	1	(0.4)	2	(0.2)	2	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.3)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不随意性筋収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.1)
精神障害		0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	12	(0.6)
	不眠症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
	リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)
	激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	気分変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
	夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	多尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害		0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)
	子宮内膜症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)
	月経障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	4	(0.5)	7	(0.8)	11	(1.1)	1	(0.5)	1	(0.4)	13	(1.3)	1	(0.2)	21	(5.0)	1	(0.4)	4	(1.9)	39	(2.0)
	咳嗽	0	(0.0)	4	(0.5)	5	(0.6)	9	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.4)	11	(1.1)	1	(0.2)	20	(4.7)	0	(0.0)	4	(1.9)	35	(1.8)
	呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)
	鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害		1	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.8)	11	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	12	(1.2)	3	(0.6)	4	(0.9)	5	(2.0)	1	(0.5)	25	(1.3)
	そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.3)
	多汗症	1	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.4)
	脱毛症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
	血管神経性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
	発疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)
	紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.1)

Table 7-49 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期比較対照試験, 26週併合データ)

(Page 4 of 4)

	プラセボ		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
顔面感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.4)	5	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.6)	1	(0.2)	2	(0.5)	2	(0.8)	0	(0.0)	11	(0.6)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧性クレーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-3-PT-Table 4.16-1]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-50 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 1 of 4)

SOC	PT	Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		121	(10.3)	119	(8.2)	230	(11.8)	75	(8.6)	289	(14.8)
心臓障害		3	(0.3)	6	(0.4)	8	(0.4)	4	(0.5)	12	(0.6)
動悸		2	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	3	(0.3)	8	(0.4)
頻脈		0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
大動脈弁閉鎖不全症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心不全		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
耳および迷路障害		7	(0.6)	5	(0.3)	12	(0.6)	3	(0.3)	14	(0.7)
回転性めまい		6	(0.5)	4	(0.3)	10	(0.5)	1	(0.1)	11	(0.6)
耳鳴		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
耳不快感		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼障害		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
眼瞼浮腫		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
視覚障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
視力低下		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸障害		37	(3.1)	27	(1.9)	62	(3.2)	7	(0.8)	69	(3.5)
悪心		14	(1.2)	8	(0.6)	22	(1.1)	0	(0.0)	22	(1.1)
下痢		7	(0.6)	10	(0.7)	16	(0.8)	4	(0.5)	20	(1.0)
消化不良		3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	2	(0.2)	9	(0.5)
上腹部痛		5	(0.4)	1	(0.1)	6	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.3)
鼓腸		3	(0.3)	3	(0.2)	6	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.3)
腹痛		3	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
便秘		3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
口内乾燥		3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
嘔吐		2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
排便回数増加		0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
異常便		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門不快感		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態		20	(1.7)	20	(1.4)	40	(2.0)	13	(1.5)	52	(2.7)
疲労		9	(0.8)	12	(0.8)	21	(1.1)	6	(0.7)	26	(1.3)
末梢性浮腫		3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	3	(0.3)	10	(0.5)
無力症		3	(0.3)	2	(0.1)	5	(0.3)	3	(0.3)	8	(0.4)
胸部不快感		2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
熱感		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性浮腫		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
易刺激性		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮腫		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢冷感		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
薬物不耐性		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
筋膿瘍		0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-50 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 2 of 4)

SOC	PT	Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査		3	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	4	(0.5)	11	(0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	体重減少	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	心拍数不整	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	8	(0.9)	10	(0.5)
	低カリウム血症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
	糖尿病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	低クロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害		3	(0.3)	6	(0.4)	9	(0.5)	10	(1.1)	19	(1.0)
	関節痛	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
	筋痙縮	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	5	(0.3)
	重感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頸部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	四肢痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.2)
	筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
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	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	異形成母斑症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害		57	(4.8)	43	(3.0)	96	(4.9)	27	(3.1)	121	(6.2)
	頭痛	31	(2.6)	23	(1.6)	53	(2.7)	4	(0.5)	57	(2.9)
	浮動性めまい	22	(1.9)	14	(1.0)	36	(1.8)	14	(1.6)	50	(2.6)
	味覚異常	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	失神	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
	脳血管発作	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	感覚鈍麻	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	錯感覚	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
	傾眠	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	振戦	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)

Table 7-50 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 3 of 4)

SOC	PT	Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	筋緊張低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	嗜眠	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	片頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不全単麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	精神障害	6	(0.5)	4	(0.3)	10	(0.5)	1	(0.1)	11	(0.6)
	リビドー減退	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	不眠症	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	うつ病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	多幸気分	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	リビドー消失	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	神経過敏	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎および尿路障害	4	(0.3)	4	(0.3)	8	(0.4)	2	(0.2)	10	(0.5)
	夜間頻尿	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	多尿	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
	頻尿	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	生殖系および乳房障害	4	(0.3)	6	(0.4)	10	(0.5)	3	(0.3)	13	(0.7)
	勃起不全	4	(0.3)	6	(0.4)	10	(0.5)	3	(0.3)	13	(0.7)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(0.6)	7	(0.5)	14	(0.7)	4	(0.5)	18	(0.9)
	呼吸困難	3	(0.3)	3	(0.2)	6	(0.3)	1	(0.1)	7	(0.4)
	咳嗽	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	咽喉乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	夜間呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	咽喉絞扼感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	喘鳴	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	咽喉頭疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	皮膚および皮下組織障害	9	(0.8)	9	(0.6)	18	(0.9)	4	(0.5)	22	(1.1)
	多汗症	3	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
	発疹	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
	アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	紅斑	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	そう痒症	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	脱毛症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	皮下出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	限局性蕁麻疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-50 副作用発現例数・発現率:治療期(外国長期非盲検試験)

(Page 4 of 4)

SOC	PT	Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ HCTZ		全Ali	
		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管障害		6	(0.5)	2	(0.1)	8	(0.4)	4	(0.5)	12	(0.6)
	潮紅	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	低血圧	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
	ほてり	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	起立性低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
	循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-9]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計
 副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順
 各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント
 各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント
 副作用が発現した群のみ提示

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 1 of 8)

SOC	PT	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
		N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		106 (7.0)	45 (7.5)	277 (6.8)	257 (6.3)	35 (11.8)	590 (9.1)	52 (8.3)	17 (6.1)	275 (10.1)	46 (10.6)	32 (13.9)	985 (10.5)	1088 (10.2)
血液およびリンパ系障害		1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
出血性素因		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
白血球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
リンパ球減少症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
好中球減少症		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害		5 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.1)	8 (0.2)	2 (0.7)	19 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (0.7)	3 (0.7)	4 (1.7)	46 (0.5)	51 (0.5)
動悸		2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	20 (0.2)	22 (0.2)
頻脈		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.1)
洞性頻脈		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
心室性期外収縮		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
狭心症		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (0.0)	4 (0.0)
右脚ブロック		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心血管障害		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
期外収縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
第一度房室ブロック		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
心不全		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
左室不全		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
左室肥大		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
心筋梗塞		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
洞性徐脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
上室性頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
耳および迷路障害		5 (0.3)	3 (0.5)	14 (0.3)	11 (0.3)	1 (0.3)	29 (0.4)	6 (1.0)	2 (0.7)	15 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	53 (0.6)	58 (0.5)
回転性めまい		5 (0.3)	3 (0.5)	11 (0.3)	8 (0.2)	1 (0.3)	23 (0.4)	6 (1.0)	2 (0.7)	11 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	44 (0.5)	49 (0.5)
耳鳴		1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
耳不快感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
乗物酔い		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
頭位性回転性めまい		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
耳痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
眼障害		4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	13 (0.1)
眼瞼浮腫		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
視覚障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
結膜炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
複視		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
眼乾燥		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
眼そう痒症		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涙増加		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
霧視		3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)
視力低下		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率：治療期(すべての外国試験)

(Page 2 of 8)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 单独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	19	(1.3)	10	(1.7)	74	(1.8)	52	(1.3)	21	(7.1)	152	(2.3)	9	(1.4)	7	(2.5)	48	(1.8)	7	(1.6)	8	(3.5)	231	(2.5)	250	(2.3)
下痢	4	(0.3)	3	(0.5)	16	(0.4)	16	(0.4)	15	(5.1)	49	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.2)	3	(0.7)	3	(1.3)	62	(0.7)	66	(0.6)
悪心	9	(0.6)	1	(0.2)	19	(0.5)	14	(0.3)	0	(0.0)	34	(0.5)	6	(1.0)	2	(0.7)	8	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	50	(0.5)	59	(0.6)
消化不良	1	(0.1)	2	(0.3)	6	(0.1)	10	(0.2)	1	(0.3)	19	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	28	(0.3)	29	(0.3)
上腹部痛	1	(0.1)	1	(0.2)	9	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	13	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.9)	22	(0.2)	23	(0.2)
便秘	2	(0.1)	2	(0.3)	8	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.3)	12	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.4)	21	(0.2)	23	(0.2)
鼓腸	1	(0.1)	2	(0.3)	6	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	12	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	18	(0.2)	19	(0.2)
腹痛	2	(0.1)	1	(0.2)	5	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.3)	9	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	15	(0.2)	17	(0.2)
口内乾燥	2	(0.1)	0	(0.0)	7	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.3)	9	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.4)	8	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	21	(0.2)	23	(0.2)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
腹部膨満	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	5	(0.0)
硬便	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
異常便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肛門不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
胃炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
腸管機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
口唇水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
吐き戻し	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
全身障害および投与局所様態	14	(0.9)	9	(1.5)	43	(1.1)	45	(1.1)	6	(2.0)	103	(1.6)	15	(2.4)	4	(1.4)	44	(1.6)	20	(4.6)	8	(3.5)	192	(2.1)	206	(1.9)
疲労	8	(0.5)	3	(0.5)	15	(0.4)	25	(0.6)	4	(1.3)	47	(0.7)	13	(2.1)	3	(1.1)	15	(0.6)	3	(0.7)	5	(2.2)	85	(0.9)	93	(0.9)
末梢性浮腫	4	(0.3)	2	(0.3)	7	(0.2)	7	(0.2)	1	(0.3)	17	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.4)	15	(3.4)	1	(0.4)	44	(0.5)	48	(0.4)
無力症	0	(0.0)	2	(0.3)	10	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	16	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.4)	2	(0.5)	2	(0.9)	30	(0.3)	30	(0.3)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
顔面浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
非心臓性胸痛	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	6	(0.1)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
不快感	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
利尿効果	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 3 of 8)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
空腹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
粘膜乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
圧痕浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
薬物不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
慢性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
免疫系障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
サルコイドーシス	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)	13	(0.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
筋膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
尿路感染	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
臨床検査	3	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.4)	14	(0.3)	0	(0.0)	28	(0.4)	4	(0.6)	0	(0.0)	8	(0.3)	1	(0.2)	5	(2.2)	46	(0.5)	49	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	10	(0.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.1)	6	(0.1)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	3	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
心電図Q R S群延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 4 of 8)

SOC	PT	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
		N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	心電図正常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	4	(0.0)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.0)	4	(0.0)
	心血管機能検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	心電図QT延長	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
	心電図異常	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	心拍数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
	心拍数不整	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
代謝および栄養障害		3	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.1)	10	(0.2)	1	(0.3)	17	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.7)	14	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	34	(0.4)	37	(0.3)
	低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
	高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	異脂肪血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	低カルシウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	食欲亢進	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	食欲不振	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
	インスリン非依存性糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
	低クロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
	多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		5	(0.3)	2	(0.3)	8	(0.2)	13	(0.3)	1	(0.3)	24	(0.4)	4	(0.6)	3	(1.1)	25	(0.9)	4	(0.9)	0	(0.0)	60	(0.6)	65	(0.6)
	四肢痛	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.3)	6	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	13	(0.1)	13	(0.1)
	筋痙攣	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)	15	(0.1)
	関節痛	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.1)	11	(0.1)
	関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
	重感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
	背部痛	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	5	(0.0)
	側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 5 of 8)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
筋痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
頸部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋肉疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
異形成母斑症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
神経系障害	53	(3.5)	17	(2.8)	104	(2.5)	95	(2.3)	8	(2.7)	217	(3.3)	14	(2.2)	4	(1.4)	95	(3.5)	7	(1.6)	6	(2.6)	340	(3.6)	393	(3.7)
頭痛	40	(2.7)	10	(1.7)	51	(1.2)	48	(1.2)	5	(1.7)	113	(1.7)	6	(1.0)	2	(0.7)	40	(1.5)	1	(0.2)	3	(1.3)	165	(1.8)	205	(1.9)
浮動性めまい	15	(1.0)	4	(0.7)	43	(1.1)	35	(0.9)	2	(0.7)	83	(1.3)	5	(0.8)	2	(0.7)	38	(1.4)	2	(0.5)	2	(0.9)	132	(1.4)	147	(1.4)
傾眠	2	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	10	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
失神	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)	8	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	6	(0.1)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
大発作痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
嗜眠	3	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.0)	6	(0.1)
精神的機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
不全単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
味覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
蟻走感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
第3脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 6 of 8)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
精神障害	4	(0.3)	1	(0.2)	12	(0.3)	11	(0.3)	1	(0.3)	25	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	13	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.9)	43	(0.5)	47	(0.4)
不眠症	3	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.3)	7	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	10	(0.1)	13	(0.1)
リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
神経過敏	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	5	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.0)	2	(0.0)
精神緩慢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
不快気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
多幸気分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
初期不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
リビドー消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
悪夢	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神病的障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.1)	2	(0.3)	8	(0.2)	6	(0.1)	0	(0.0)	16	(0.2)	4	(0.6)	1	(0.4)	10	(0.4)	3	(0.7)	1	(0.4)	35	(0.4)	36	(0.3)
多尿	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.1)	11	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	4	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.2)	9	(0.2)	1	(0.3)	18	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	29	(0.3)	30	(0.3)
勃起不全	1	(0.1)	0	(0.0)	5	(0.1)	9	(0.2)	1	(0.3)	15	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	26	(0.3)	27	(0.3)
子宮内膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
月経障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
不正子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 7 of 8)

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ ACE	Ali/ HCTZ	Ali/ CCB	Ali/ BB	全Ali	合計
SOC	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (0.3)	2 (0.3)	19 (0.5)	17 (0.4)	0 (0.0)	38 (0.6)	2 (0.3)	4 (1.4)	17 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.3)	65 (0.7)	69 (0.6)
咳嗽	1 (0.1)	0 (0.0)	12 (0.3)	9 (0.2)	0 (0.0)	21 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.1)	9 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	35 (0.4)	36 (0.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	18 (0.2)	18 (0.2)
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
咽喉乾燥	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
夜間呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
ラ音	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.5)	3 (0.5)	22 (0.5)	23 (0.6)	0 (0.0)	48 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)	20 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	73 (0.8)	79 (0.7)
発疹	2 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.1)	15 (0.1)
多汗症	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	14 (0.1)	14 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)	13 (0.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
毛髪成長異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
限局性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-51 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての外国試験)

(Page 8 of 8)

	プラセボ		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 600mg		Ali 単独		Ali/ ARB		Ali/ ACE		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ BB		全Ali		合計	
SOC	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
蕁麻疹	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血管障害	4	(0.3)	2	(0.3)	14	(0.3)	8	(0.2)	2	(0.7)	26	(0.4)	6	(1.0)	1	(0.4)	15	(0.6)	2	(0.5)	1	(0.4)	51	(0.5)	55	(0.5)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)	7	(0.1)
高血圧	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
ほてり	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	7	(0.1)
低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.1)	10	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)	11	(0.1)
高血圧性クリーゼ	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.0)	4	(0.0)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	3	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
静脈瘤性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
血管収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-11]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli 単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1201試験)

(Page 1 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		軽度	26	(22.6)	23	(20.0)	25	(22.3)	31	(27.4)
		中等度	30	(26.1)	36	(31.3)	32	(28.6)	30	(26.5)
		高度	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)
血液およびリンパ系障害		軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症		軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害		軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	急性心筋梗塞	高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	動悸	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害		軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳鳴	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	回転性めまい	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
眼障害		軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼精疲労	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	
眼乾燥	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	
眼充血	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	
胃腸障害		軽度	1	(0.9)	2	(1.7)	4	(3.6)	5	(4.4)
		中等度	6	(5.2)	5	(4.3)	1	(0.9)	6	(5.3)
	腹部癒着	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹痛	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腹部痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	アフタ性口内炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	大腸炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	便秘	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下痢	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	硬便	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	胃炎	中等度	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	歯肉炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪心	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	逆流性食道炎	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃不快感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 2 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	口内炎	中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態		軽度	3	(2.6)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	胸部不快感	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	胸痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	顔面浮腫	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	疲労	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発熱	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害		軽度	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.7)
	肝機能異常	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	脂肪肝	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	高ビリルビン血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症		軽度	8	(7.0)	7	(6.1)	8	(7.1)	10	(8.8)
		中等度	15	(13.0)	24	(20.9)	20	(17.9)	18	(15.9)
	気管支炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
	急性気管支炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	細菌性結膜炎	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膀胱炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	齲歯	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
	感染性小腸結腸炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃腸炎	中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	単純ヘルペス	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
	帯状疱疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
	咽喉頭炎	中等度	3	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)
	鼻咽頭炎	軽度	7	(6.1)	7	(6.1)	6	(5.4)	8	(7.1)
		中等度	9	(7.8)	17	(14.8)	14	(12.5)	12	(10.6)
	外耳炎	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
	爪囲炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	咽頭炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
		中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻炎	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	副鼻腔炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	扁桃炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	歯膿瘍	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	上気道感染	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	尿路感染	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症		中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	2	(1.8)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	挫傷	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1201試験)

(Page 3 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	薬物毒性	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	擦過傷	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	足骨折	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	関節捻挫	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)
	頸部損傷	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	熱傷	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査		軽度	14	(12.2)	18	(15.7)	12	(10.7)	16	(14.2)
		中等度	4	(3.5)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
		高度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.7)	5	(4.3)	4	(3.6)	2	(1.8)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
		中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中ビリルビン増加	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中コレステロール増加	軽度	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)
		中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
		高度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	血圧上昇	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	3	(2.6)	2	(1.7)	3	(2.7)	4	(3.5)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中尿酸増加	軽度	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.5)
	尿中血陽性	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心電図S-T-T変化	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心電図異常	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	3	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.9)	2	(1.8)
	尿中ブドウ糖陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	ヘマトクリット減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高比重リボ蛋白増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	低比重リボ蛋白増加	軽度	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
	リンパ球形態異常	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 4 of 6)

SOC		プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重増加	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
白血球数増加	軽度	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	軽度	1	(0.9)	2	(1.7)	5	(4.5)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	2	(1.7)	2	(1.8)	2	(1.8)
糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
耐糖能障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高コレステロール血症	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
高カリウム血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高脂血症	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.6)	0	(0.0)
高尿酸血症	中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
中等度	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	3	(2.6)	2	(1.7)	1	(0.9)	2	(1.8)
	中等度	3	(2.6)	2	(1.7)	3	(2.7)	0	(0.0)
関節痛	軽度	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板変性症	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
筋痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頸部痛	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨関節炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肩部痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
変形性脊椎炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎新生物	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
神経系障害	軽度	5	(4.3)	3	(2.6)	3	(2.7)	5	(4.4)
	中等度	1	(0.9)	2	(1.7)	3	(2.7)	2	(1.8)
	高度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳梗塞	高度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頸腕症候群	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
浮動性めまい	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	軽度	4	(3.5)	2	(1.7)	1	(0.9)	4	(3.5)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	2	(1.8)
感覚鈍麻	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋間神経痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 5 of 6)

SOC		プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錯感覚	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
傾眠	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
精神障害	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
感情不安定	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
怒り	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
不眠症	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	軽度	1	(0.9)	2	(1.7)	2	(1.8)	3	(2.7)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
腎結石症	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
蛋白尿	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
閉経期症状	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	軽度	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.7)	5	(4.4)
	中等度	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
咳嗽	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
咽喉頭疼痛	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
アレルギー性鼻炎	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
睡眠時無呼吸症候群	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頻呼吸	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道の炎症	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	2	(1.7)	3	(2.6)	1	(0.9)	1	(0.9)
接触性皮膚炎	中等度	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚乾燥	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪の障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紫斑	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
蕁麻疹	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)

Table 7-52 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 6 of 6)

		プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg	
SOC		N=115		N=115		N=112		N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
高血圧	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)

Source : [\[1201試験-PT-Table 10.1-3a\]](#)

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 1 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計								
		軽度	28	(17.9)	78	(25.8)	70	(23.1)
		中等度	37	(23.7)	74	(24.5)	70	(23.1)
		高度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害								
		軽度	1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
	貧血	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好酸球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	白血球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ節症	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	リンパ球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ球減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	好中球減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球増加症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血小板減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
心臓障害								
		軽度	2	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
		高度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	左室肥大	軽度	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心筋梗塞	高度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	動悸	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	発作性頻脈	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心室性期外収縮	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害								
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	回転性めまい	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭位性回転性めまい	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害								
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)
	眼精疲労	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	霰粒腫	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼乾燥	中等度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	眼瞼浮腫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害								
		軽度	2	(1.3)	5	(1.7)	6	(2.0)
		中等度	3	(1.9)	7	(2.3)	11	(3.6)
	腹部膨満	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
	上腹部痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇炎	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	齲歯	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	下痢	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
	小腸炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	胃炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1301試験)

(Page 2 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
SOC	歯肉炎	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	痔核	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼠径ヘルニア	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	歯周炎	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	歯痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	嘔吐	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態		軽度	2	(1.3)	1	(0.3)	3	(1.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	胸痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	疲労	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	注射部位疼痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	浮腫	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	口渇	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝胆道系障害	軽度	2	(1.3)	7	(2.3)	6	(2.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	胆石症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	胆嚢ポリープ	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	肝機能異常	軽度	2	(1.3)	3	(1.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肝細胞障害	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
	高ビリルビン血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	肝障害	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	免疫系障害	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	季節性アレルギー	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染症および寄生虫症	軽度	2	(1.3)	13	(4.3)	13	(4.3)
感染症および寄生虫症		中等度	19	(12.2)	45	(14.9)	43	(14.2)
	アデノウイルス結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	2	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
	慢性副鼻腔炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	膀胱炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	胃腸炎	中等度	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	ウイルス性胃腸炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	単純ヘルペス	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	麦粒腫	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
限局性感染	咽喉頭炎	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.3)
	限局性感染	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1301試験)

(Page 3 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
SOC	鼻咽喉炎	軽度	3	(1.9)	13	(4.3)	12	(4.0)
		中等度	10	(6.4)	35	(11.6)	28	(9.2)
	口腔ヘルペス	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	中耳炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	咽頭炎	中等度	2	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
	化膿	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	鼻炎	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	足部白癬	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	扁桃炎	中等度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	傷害, 中毒および処置合併症	中等度	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
	顔面骨折	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	関節脱臼	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節捻挫	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	四肢損傷	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	上肢骨折	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	臨床検査	軽度	24	(15.4)	51	(16.9)	47	(15.5)
		中等度	5	(3.2)	3	(1.0)	9	(3.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.3)	6	(2.0)	10	(3.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.3)	1	(0.3)	6	(2.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
SOC	好塩基球数増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	血中ビリルビン増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.0)
	血中コレステロール増加	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	2	(1.3)	7	(2.3)	13	(4.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.3)
	血中クレアチニン増加	軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	2	(0.7)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
	血中カリウム増加	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.0)
	血圧上昇	中等度	3	(1.9)	1	(0.3)	2	(0.7)
	収縮期血圧上昇	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	3	(1.9)	9	(3.0)	7	(2.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中尿酸増加	軽度	2	(1.3)	4	(1.3)	4	(1.3)
	尿中血陽性	軽度	0	(0.0)	5	(1.7)	4	(1.3)
	好酸球数増加	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.3)	8	(2.6)	2	(0.7)
	尿中ブドウ糖陽性	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	ヘマトクリット減少	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 4 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156	(%)	N=302	(%)	N=303	(%)
	ヘモグロビン減少	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高比重リポ蛋白増加	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	3	(1.9)	3	(1.0)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	リンパ球数増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	潜血陽性	軽度	4	(2.6)	7	(2.3)	5	(1.7)
		中等度	1	(0.6)	2	(0.7)	1	(0.3)
	血小板数増加	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	軽度	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	体重減少	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	体重増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	白血球数増加	軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		軽度	3	(1.9)	9	(3.0)	4	(1.3)
		中等度	1	(0.6)	6	(2.0)	4	(1.3)
	食欲不振	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	糖尿病	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	痛風	中等度	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
	高カリウム血症	軽度	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
	高脂血症	軽度	2	(1.3)	5	(1.7)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高トリグリセリド血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	高尿酸血症	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.6)	4	(1.3)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		軽度	0	(0.0)	6	(2.0)	4	(1.3)
		中等度	2	(1.3)	4	(1.3)	5	(1.7)
	関節痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	関節炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	背部痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	筋痙攣	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格不快感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋痛	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	頸部痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	骨関節炎	中等度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 5 of 6)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
	四肢痛	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節周囲炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	横紋筋融解	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害		軽度	4	(2.6)	9	(3.0)	8	(2.6)
		中等度	6	(3.8)	9	(3.0)	6	(2.0)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	脳幹梗塞	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頸腕症候群	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	浮動性めまい	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.0)
		中等度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	味覚異常	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭部不快感	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	頭痛	軽度	4	(2.6)	4	(1.3)	4	(1.3)
		中等度	2	(1.3)	5	(1.7)	6	(2.0)
	感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肋間神経痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	神経炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	傾眠	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	精神障害	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	不安	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	不眠症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		軽度	2	(1.3)	5	(1.7)	2	(0.7)
	血尿	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
	頻尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	蛋白尿	軽度	2	(1.3)	3	(1.0)	0	(0.0)
		軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
	乳房不快感	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	陰茎痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	1	(0.6)	3	(1.0)	3	(1.0)
		中等度	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
	咳嗽	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	呼吸困難	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	鼻出血	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	咽喉頭疼痛	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	鼻漏	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	睡眠時無呼吸症候群	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Table 7-53 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 6 of 6)

		プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
SOC		N=156		N=302		N=303	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	中等度	2	(1.3)	2	(0.7)	6	(2.0)
湿疹	中等度	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.0)
多汗症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
そう痒症	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
蕁麻疹	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管拡張	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Source : [1301試験-Table 14.3.1-1.2]

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 1 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		軽度	32	(9.3)	39	(15.7)	26	(14.1)	63	(18.3)	12	(15.2)	26	(28.3)	10	(24.4)	64	(18.6)
		中等度	88	(25.6)	50	(20.1)	67	(36.4)	180	(52.3)	36	(45.6)	35	(38.0)	15	(36.6)	218	(63.4)
		高度	4	(1.2)	2	(0.8)	2	(1.1)	7	(2.0)	2	(2.5)	1	(1.1)	1	(2.4)	11	(3.2)
血液およびリンパ系障害		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
	好塩基球増加症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鉄欠乏性貧血	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	貧血	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害		軽度	3	(0.9)	3	(1.2)	0	(0.0)	6	(1.7)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.0)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	動悸	軽度	3	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
	不整脈	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	心房細動	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	右脚ブロック	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	左室肥大	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	急性心筋梗塞	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	心障害	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心室性期外収縮	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害		軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	回転性めまい	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	耳痛	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	メニエール病	高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	突発難聴	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭位性回転性めまい	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害		軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	5	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	6	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	7	(2.0)
	アレルギー性結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
	眼精疲労	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	結膜出血	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼乾燥	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	上強膜炎	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼痛	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	光視症	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	霧視	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		軽度	14	(4.1)	5	(2.0)	3	(1.6)	20	(5.8)	0	(0.0)	3	(3.3)	1	(2.4)	24	(7.0)
		中等度	12	(3.5)	4	(1.6)	9	(4.9)	24	(7.0)	5	(6.3)	5	(5.4)	1	(2.4)	34	(9.9)
	下痢	軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	2	(1.1)	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 2 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃不快感		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
便秘		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃炎		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	3	(0.9)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
腹痛		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
大腸炎		軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腸炎		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
口内炎		中等度	1	(0.3)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
上腹部痛		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
齦歯		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
消化不良		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心		軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
逆流性食道炎		軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
痔瘻		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心窩部不快感		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯肉炎		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
口唇乾燥		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下腹部痛		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
歯痛		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	6	(1.7)	4	(1.6)	6	(3.3)	14	(4.1)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(4.7)
全身障害および投与局所様態		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.1)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
浮腫		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
胸痛		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸部不快感		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
発熱		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
異常感		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1202試験)

(Page 3 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
倦怠感		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		末梢冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害		軽度	2	(0.6)	5	(2.0)	3	(1.6)	10	(2.9)	1	(1.3)	4	(4.3)	0	(0.0)	15	(4.4)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		脂肪肝	1	(0.3)	4	(1.6)	1	(0.5)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
		肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		アルコール性肝疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		胆石症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		肝細胞障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.2)
胆嚢ポリープ		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	4	(1.2)	1	(0.4)	5	(2.7)	10	(2.9)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(3.8)
		季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	4	(1.2)	1	(0.4)	5	(2.7)	10	(2.9)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(3.8)
感染症および寄生虫症		軽度	12	(3.5)	7	(2.8)	6	(3.3)	22	(6.4)	7	(8.9)	11	(12.0)	3	(7.3)	35	(10.2)
		中等度	58	(16.9)	39	(15.7)	41	(22.3)	125	(36.3)	16	(20.3)	23	(25.0)	10	(24.4)	155	(45.1)
		鼻咽頭炎	9	(2.6)	7	(2.8)	6	(3.3)	20	(5.8)	8	(10.1)	11	(12.0)	2	(4.9)	33	(9.6)
		中等度	44	(12.8)	27	(10.8)	35	(19.0)	98	(28.5)	8	(10.1)	20	(21.7)	7	(17.1)	124	(36.0)
インフルエンザ		中等度	7	(2.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	9	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.6)
		咽喉頭炎	6	(1.7)	4	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.3)	4	(5.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	10	(2.9)
		気管支炎	3	(0.9)	2	(0.8)	2	(1.1)	7	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	7	(2.0)
		膀胱炎	2	(0.6)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
胃腸炎		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		帯状疱疹	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
		咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
感染性表皮嚢胞		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	5	(1.5)
		蜂巣炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
C型肝炎		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		麦粒腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		爪白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
中耳炎		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 4 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	白癬感染	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	足部白癬	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	扁桃炎	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	上気道感染	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肝炎ウイルスキャリアー	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	バルトリン腺腫瘍	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	感染性皮膚炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ヘルペス性皮膚炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	単純ヘルペス	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	喉頭炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害, 中毒および処置合併症		軽度	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.5)
		中等度	9	(2.6)	5	(2.0)	3	(1.6)	17	(4.9)	3	(3.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	20	(5.8)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	挫傷	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
	関節捻挫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	足骨折	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	創傷	中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	節足動物刺傷	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	咬刺傷	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	擦過傷	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	熱射病	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節脱臼	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	四肢損傷	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋損傷	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋挫傷	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	処置による疼痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肋骨骨折	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	歯牙破折	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	足関節部骨折	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	熱傷	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査		軽度	15	(4.4)	24	(9.6)	14	(7.6)	50	(14.5)	16	(20.3)	15	(16.3)	10	(24.4)	76	(22.1)
		中等度	3	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.5)	5	(1.5)	3	(3.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	9	(2.6)
		高度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中トリグリセリド増加	軽度	3	(0.9)	5	(2.0)	5	(2.7)	13	(3.8)	4	(5.1)	4	(4.3)	1	(2.4)	21	(6.1)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 5 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	3	(0.9)	5	(2.0)	1	(0.5)	9	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.2)	1	(2.4)	13	(3.8)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1	(0.3)	4	(1.6)	4	(2.2)	8	(2.3)	3	(3.8)	4	(4.3)	2	(4.9)	17	(4.9)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	4	(1.6)	1	(0.5)	5	(1.5)	4	(5.1)	6	(6.5)	2	(4.9)	15	(4.4)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中コレステロール増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中尿酸増加	軽度	1	(0.3)	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	5	(6.3)	0	(0.0)	3	(7.3)	12	(3.5)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(2.5)	4	(4.3)	2	(4.9)	11	(3.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	1	(0.3)	2	(0.8)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
	血中ビリルビン増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.5)
	血中カリウム増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
		高度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中血陽性	軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	5	(1.5)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
	血中クレアチニン増加	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	血圧上昇	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	体重増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
	眼圧上昇	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中ケトン体陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(0.9)
	血中クレアチニン異常	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中カリウム減少	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	血中尿酸異常	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	好酸球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好中球数減少	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	潜血陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血小板数減少	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血小板数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	2	(0.6)
代謝および栄養障害		軽度	3	(0.9)	2	(0.8)	2	(1.1)	7	(2.0)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	10	(2.9)
		中等度	4	(1.2)	2	(0.8)	4	(2.2)	10	(2.9)	5	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(4.4)
	高脂血症	軽度	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	高尿酸血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	5	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.3)
	糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 6 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
痛風		軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		軽度	4	(1.2)	4	(1.6)	4	(2.2)	12	(3.5)	1	(1.3)	4	(4.3)	0	(0.0)	15	(4.4)
		中等度	6	(1.7)	11	(4.4)	6	(3.3)	23	(6.7)	10	(12.7)	8	(8.7)	0	(0.0)	39	(11.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
背部痛		軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(1.1)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
		中等度	3	(0.9)	2	(0.8)	3	(1.6)	8	(2.3)	2	(2.5)	2	(2.2)	0	(0.0)	11	(3.2)
筋骨格硬直		軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.5)	4	(1.2)	2	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	7	(2.0)
関節痛		軽度	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
筋痛		軽度	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
頸部痛		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
関節周囲炎		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
変形性脊椎炎		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節炎		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
骨痛		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
椎間板障害		軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙攣		軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋骨格系胸痛		軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢痛		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
足底筋膜炎		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
腱鞘炎		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
滑液包障害		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節腫脹		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋力低下		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格痛		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
弾発指		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚良性新生物		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
脂肪腫		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪性新生物		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
直腸癌		軽度	8	(2.3)	5	(2.0)	4	(2.2)	15	(4.4)	3	(3.8)	3	(3.3)	1	(2.4)	20	(5.8)
		中等度	1	(0.3)	2	(0.8)	6	(3.3)	9	(2.6)	1	(1.3)	4	(4.3)	0	(0.0)	14	(4.1)
		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 7 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SOC	頭痛	軽度	2	(0.6)	3	(1.2)	1	(0.5)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	7	(2.0)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
	傾眠	軽度	4	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.5)	5	(1.5)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	感覚鈍麻	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	頸腕症候群	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭部不快感	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳幹梗塞	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	浮動性めまい	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	坐骨神経痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	一過性脳虚血発作	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	体位性めまい	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	緊張性頭痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	不眠症	軽度	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	不安	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	気力低下	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎および尿路障害	軽度	4	(1.2)	1	(0.4)	2	(1.1)	7	(2.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.3)	1	(2.4)	4	(1.2)
	尿管結石	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	尿路結石	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	排尿困難	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	失禁	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ケトン尿	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	腎結石症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	頻尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	残尿	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎硬化症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	蛋白尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	月経困難症	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	卵巣嚢胞	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1202試験)

(Page 8 of 9)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	軽度	6	(1.7)	2	(0.8)	1	(0.5)	9	(2.6)	1	(1.3)	2	(2.2)	0	(0.0)	11	(3.2)
		中等度	7	(2.0)	3	(1.2)	2	(1.1)	12	(3.5)	2	(2.5)	2	(2.2)	3	(7.3)	18	(5.2)
	アレルギー性鼻炎	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	5	(1.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.7)
	咳嗽	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻出血	軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	アレルギー性咳嗽	中等度	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	上気道の炎症	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(4.9)	3	(0.9)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	喘息	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	咽喉頭不快感	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻漏	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	咽頭紅斑	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	季節性鼻炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚および皮下組織障害	中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
		軽度	7	(2.0)	4	(1.6)	8	(4.3)	18	(5.2)	2	(2.5)	4	(4.3)	3	(7.3)	26	(7.6)
	湿疹	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	5	(1.5)
	蕁麻疹	中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	接触性皮膚炎	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.4)	5	(1.5)
		軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
	アレルギー性皮膚炎	中等度	2	(0.6)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(1.2)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
		軽度	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
	発疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ざ瘡	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	光線過敏性反応	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	そう痒症	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	脂漏性皮膚炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	アトピー性皮膚炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	紅色汗疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	そう痒性皮膚疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血管障害	中等度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
		軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	ほてり	中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	低血圧	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-54 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 9 of 9)

		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
SOC		N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
起立性低血圧	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.21-1\]](#)

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

発現日不明の事象は、開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-55 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1303試験)

(Page 1 of 2)

SOC	PT	重症度	全 Ali N=40	
			n	(%)
合計		軽度	8	(20.0)
		中等度	11	(27.5)
		高度	2	(5.0)
血液およびリンパ系障害		軽度	1	(2.5)
	好酸球増加症	軽度	1	(2.5)
心臓障害		軽度	1	(2.5)
	心房粗動	軽度	1	(2.5)
	上室性期外収縮	軽度	1	(2.5)
耳および迷路障害		軽度	1	(2.5)
	回転性めまい	軽度	1	(2.5)
眼障害		軽度	1	(2.5)
	結膜出血	軽度	1	(2.5)
胃腸障害		軽度	2	(5.0)
		中等度	1	(2.5)
	便秘	中等度	1	(2.5)
	萎縮性胃炎	軽度	1	(2.5)
	胃不快感	軽度	1	(2.5)
感染症および寄生虫症		中等度	2	(5.0)
	鼻咽頭炎	中等度	2	(5.0)
傷害, 中毒および処置合併症		中等度	1	(2.5)
	挫傷	中等度	1	(2.5)
臨床検査		軽度	1	(2.5)
		中等度	2	(5.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1	(2.5)
	血圧上昇	中等度	1	(2.5)
	血中尿酸増加	中等度	1	(2.5)
代謝および栄養障害		軽度	1	(2.5)
		中等度	1	(2.5)
	痛風	中等度	1	(2.5)
	高尿酸血症	軽度	1	(2.5)
筋骨格系および結合組織障害		軽度	1	(2.5)
		中等度	2	(5.0)
	背部痛	中等度	2	(5.0)
	筋骨格痛	軽度	1	(2.5)
神経系障害		軽度	2	(5.0)
		高度	1	(2.5)
	浮動性めまい	軽度	2	(5.0)
	脳梗塞	高度	1	(2.5)
精神障害		軽度	1	(2.5)
	不眠症	軽度	1	(2.5)

Table 7-55 重症度別の有害事象発現例数・発現率:治療期(1303試験)

(Page 2 of 2)

		全 Ali	
SOC		N=40	
PT	重症度	n	(%)
腎および尿路障害	中等度	1	(2.5)
	高度	1	(2.5)
	中等度	1	(2.5)
	中等度	1	(2.5)
非感染性膀胱炎	中等度	1	(2.5)
蛋白尿	中等度	1	(2.5)
尿閉	高度	1	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	中等度	2	(5.0)
湿疹	中等度	1	(2.5)
皮脂欠乏性湿疹	中等度	1	(2.5)

Source : [\[1303試験-Table 14.3.1-1.3\]](#)

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-56 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(1304試験)

(Page 1 of 2)

SOC		全Ali N=39	
PT	重症度	n	(%)
合計	軽度	23	(59.0)
	中等度	3	(7.7)
血液およびリンパ系障害	軽度	1	(2.6)
白血球増加症	軽度	1	(2.6)
心臓障害	軽度	1	(2.6)
動悸	軽度	1	(2.6)
眼障害	軽度	1	(2.6)
白内障	軽度	1	(2.6)
胃腸障害	軽度	3	(7.7)
上腹部痛	軽度	1	(2.6)
悪心	軽度	1	(2.6)
胃不快感	軽度	1	(2.6)
全身障害および投与局所様態	軽度	1	(2.6)
倦怠感	軽度	1	(2.6)
肝胆道系障害	軽度	1	(2.6)
	中等度	1	(2.6)
アルコール性肝疾患	中等度	1	(2.6)
肝機能異常	軽度	1	(2.6)
脂肪肝	軽度	1	(2.6)
感染症および寄生虫症	軽度	5	(12.8)
	中等度	1	(2.6)
鼻咽頭炎	軽度	5	(12.8)
扁桃炎	中等度	1	(2.6)
臨床検査	軽度	10	(25.6)
血中尿酸増加	軽度	3	(7.7)
尿中蛋白陽性	軽度	3	(7.7)
血中クレアチニン増加	軽度	2	(5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1	(2.6)
血中ビリルビン増加	軽度	1	(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	1	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1	(2.6)
ヘモグロビン減少	軽度	1	(2.6)
白血球数増加	軽度	1	(2.6)
代謝および栄養障害	軽度	2	(5.1)
	中等度	1	(2.6)
高尿酸血症	軽度	1	(2.6)
	中等度	1	(2.6)
糖尿病	軽度	1	(2.6)

Table 7-56 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1304試験)

(Page 2 of 2)

SOC		全Ali N=39	
PT	重症度	n	(%)
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)	軽度	1	(2.6)
甲状腺の良性新生物	軽度	1	(2.6)
神経系障害	軽度	4	(10.3)
頭痛	軽度	3	(7.7)
注意力障害	軽度	1	(2.6)
腎および尿路障害	軽度	2	(5.1)
腎嚢胞	軽度	1	(2.6)
腎機能障害	軽度	1	(2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	軽度	1	(2.6)
咽喉頭疼痛	軽度	1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	中等度	2	(5.1)
湿疹	中等度	2	(5.1)

Source : [1304試験-Table 14.3.1-1.3]

有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内で発現率の降順

各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント，重症度が異なる場合は，重症度の高い方でカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント，重症度が異なる場合は，重症度の高い方でカウント

Table 7-57 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(2324試験)

(Page 1 of 4)

SOC	PT	重症度	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg		合計	
			N=91		N=84		N=94		N=86		N=355	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		軽度	17	(18.7)	24	(28.6)	17	(18.1)	15	(17.4)	73	(20.6)
		中等度	9	(9.9)	9	(10.7)	6	(6.4)	11	(12.8)	35	(9.9)
		高度	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
心臓障害		軽度	2	(2.2)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.1)
	狭心症	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	動悸	軽度	2	(2.2)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)
耳および迷路障害		軽度	1	(1.1)	4	(4.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
	乗物酔い	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	回転性めまい	軽度	1	(1.1)	2	(2.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	頭位性回転性めまい	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	甲状腺腫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
眼障害		軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	霧視	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		軽度	6	(6.6)	5	(6.0)	5	(5.3)	2	(2.3)	18	(5.1)
		中等度	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(2.1)	1	(1.2)	5	(1.4)
	腹部膨満	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	腹痛	軽度	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)
	根尖肉芽腫	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	便秘	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	下痢	軽度	0	(0.0)	2	(2.4)	3	(3.2)	1	(1.2)	6	(1.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	口内乾燥	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	消化不良	軽度	2	(2.2)	1	(1.2)	2	(2.1)	1	(1.2)	6	(1.7)
	心窩部不快感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼓腸	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	悪心	中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	口内炎	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
全身障害および投与局所様態		軽度	2	(2.2)	3	(3.6)	2	(2.1)	1	(1.2)	8	(2.3)
		中等度	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)	3	(3.5)	6	(1.7)
	無力症	軽度	2	(2.2)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.1)
		中等度	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.3)	4	(1.1)
	異常感	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	熱感	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	非心臓性胸痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(0.6)
	末梢性浮腫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-57 重症度別の有害事象発現例数・発現率・治療期(2324試験)

(Page 2 of 4)

SOC	PT	重症度	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg	合計
			N=91		N=84		N=94		N=86	N=355
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症		軽度	3	(3.3)	5	(6.0)	2	(2.1)	3	(3.5)
		中等度	4	(4.4)	4	(4.8)	1	(1.1)	2	(2.3)
	急性気管支炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	胃腸炎	中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	带状疱疹	中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	インフルエンザ	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.2)
	鼻咽頭炎	軽度	1	(1.1)	2	(2.4)	1	(1.1)	2	(2.3)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	咽頭炎	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス性気道感染	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	皮膚感染	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気管気管支炎	中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿路感染	軽度	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	1	(1.2)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)
	挫傷	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	転倒	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	関節捻挫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	精巣損傷	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
臨床検査		軽度	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血圧上昇	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中尿素増加	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	糖尿病	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高脂血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害		軽度	1	(1.1)	2	(2.4)	2	(2.1)	3	(3.5)
		中等度	2	(2.2)	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.3)
	関節痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	背部痛	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋痙縮	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	筋骨格硬直	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	頸部痛	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
	骨関節炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)

Table 7-57 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験)

(Page 3 of 4)

SOC	PT	重症度	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg		合計	
			N=91		N=84		N=94		N=86		N=355	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	四肢痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(0.6)
	リウマチ性多発筋痛	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節リウマチ	中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肩部痛	中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	基底細胞癌	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	前立腺癌	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害		軽度	4	(4.4)	9	(10.7)	0	(0.0)	5	(5.8)	18	(5.1)
		中等度	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.7)	6	(1.7)
		高度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頰動脈アテローム	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	浮動性めまい	軽度	3	(3.3)	5	(6.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	10	(2.8)
	頭痛	軽度	2	(2.2)	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.3)	6	(1.7)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.5)	4	(1.1)
	片頭痛	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(0.6)
	錯感覚	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	下肢静止不能症候群	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	坐骨神経痛	中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	一過性脳虚血発作	高度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	視野欠損	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害		軽度	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
		中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	うつ病	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	不眠症	軽度	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.8)
腎および尿路障害		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	夜間頻尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	2	(2.2)	1	(1.2)	2	(2.1)	2	(2.3)	7	(2.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	咳嗽	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	呼吸困難	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	鼻出血	軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	咽喉頭疼痛	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	呼吸窮迫	軽度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	咽喉刺激感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害		軽度	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(0.8)
		中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.6)
	接触性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	湿疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	紅斑	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

Table 7-57 重症度別の有害事象発現例数・発現率：治療期(2324試験)

(Page 4 of 4)

		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg		合計	
SOC	PT	N=91		N=84		N=94		N=86		N=355	
	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	中等度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	丘疹	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	抜歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血管障害	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	中等度	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(2.3)	5	(1.4)
	高度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)
	血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ほてり	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高血圧	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.2)	3	(0.8)
	高血圧性クレーゼ	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高度	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [\[2324試験-Table 14.3.1-1.3\]](#)
有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順
各PT：同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント
各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-58 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 1 of 3)

SOC		プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	軽度	14	(12.2)	10	(8.7)	15	(13.4)	13	(11.5)
	中等度	6	(5.2)	1	(0.9)	4	(3.6)	5	(4.4)
	高度	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	動悸	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
回転性めまい	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
	腹部癒着	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
硬便	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)
肝機能異常	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査	軽度	10	(8.7)	10	(8.7)	9	(8.0)	9	(8.0)
	中等度	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(3.6)	2	(1.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中ビリルビン増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
	血圧上昇	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-58 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1201試験）

(Page 2 of 3)

SOC		プラセボ N=115		Ali 75 mg N=115		Ali 150 mg N=112		Ali 300 mg N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中トリグリセリド増加	軽度	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
血中尿酸増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
心電図異常	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
グリコヘモグロビン増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
ヘマトクリット減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	軽度	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
リンパ球形態異常	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	軽度	0	(0.0)	2	(1.7)	3	(2.7)	1	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
耐糖能障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高カリウム血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
高脂血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
高尿酸血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎新生物	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
神経系障害	軽度	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
	高度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳梗塞	高度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)
傾眠	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
頻尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
蛋白尿	軽度	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
	中等度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
咳嗽	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
呼吸困難	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
薬疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
そう痒症	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-58 重症度別の副作用発現例数・発現率:治療期(1201試験)

(Page 3 of 3)

		プラセボ		Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg	
SOC		N=115		N=115		N=112		N=113	
PT	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
高血圧	軽度	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)

Source : [1201試験-PT-Table 10.1-4]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-59 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 1 of 3)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		軽度	20	(12.8)	51	(16.9)	38	(12.5)
		中等度	8	(5.1)	16	(5.3)	15	(5.0)
血液およびリンパ系障害		軽度	0	(0.0)	5	(1.7)	2	(0.7)
	好酸球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	白血球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ球増加症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	リンパ球減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	好中球減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球増加症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血小板減少症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
心臓障害		軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	左室肥大	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
	発作性頻脈	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼瞼浮腫	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
		中等度	1	(0.6)	4	(1.3)	2	(0.7)
	腹部膨満	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	下痢	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
	胃炎	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	鼠径ヘルニア	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	歯周炎	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯痛	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	嘔吐	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害		軽度	1	(0.6)	4	(1.3)	4	(1.3)
	肝機能異常	軽度	1	(0.6)	3	(1.0)	0	(0.0)
	肝細胞障害	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	高ビリルビン血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
免疫系障害		中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	季節性アレルギー	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
		中等度	1	(0.6)	3	(1.0)	4	(1.3)
	胃腸炎	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	3	(1.0)	4	(1.3)

Table 7-59 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 2 of 3)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156	(%)	N=302	(%)	N=303	(%)
臨床検査		軽度	17	(10.9)	36	(11.9)	26	(8.6)
		中等度	4	(2.6)	3	(1.0)	5	(1.7)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.3)	6	(2.0)	7	(2.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
	好塩基球数増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	血中ビリルビン増加	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
	血中コレステロール増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	6	(2.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	血中クレアチニン増加	軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	血中カリウム増加	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血圧上昇	中等度	2	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
	収縮期血圧上昇	中等度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1	(0.6)	6	(2.0)	3	(1.0)
	血中尿酸増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)
	尿中血陽性	軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
	好酸球数増加	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)
	ヘマトクリット減少	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高比重リポ蛋白増加	軽度	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	2	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
	リンパ球数増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	好中球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	潜血陽性	軽度	4	(2.6)	7	(2.3)	4	(1.3)
		中等度	1	(0.6)	2	(0.7)	1	(0.3)
	血小板数増加	軽度	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	軽度	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	白血球数増加	軽度	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		軽度	0	(0.0)	5	(1.7)	2	(0.7)
		中等度	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
	食欲不振	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高カリウム血症	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	高脂血症	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高トリグリセリド血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Table 7-59 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1301試験）

(Page 3 of 3)

SOC	PT	重症度	プラセボ		Ali 150 mg		ロサルタン 50 mg	
			N=156		N=302		N=303	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
高尿酸血症		軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
		中等度	1	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	筋痙攣	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格不快感	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害		軽度	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(1.3)
		中等度	0	(0.0)	5	(1.7)	2	(0.7)
	浮動性めまい	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	頭部不快感	中等度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	頭痛	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
		中等度	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
	感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	不安	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	不眠症	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害		軽度	2	(1.3)	5	(1.7)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
	血尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頻尿	軽度	2	(1.3)	3	(1.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	蛋白尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
陰茎痛		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咳嗽		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻出血	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	発疹	軽度	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
脂漏性皮膚炎		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	高血圧	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [1301試験-Table 14.3.1-1.4]

副作用は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でアルファベット順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント，重症度が異なる場合は，重症度の高い方でカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント，重症度が異なる場合は，重症度の高い方でカウント

Table 7-60 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 1 of 3)

			Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali		
SOC			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344		
PT			重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計			軽度	14	(4.1)	17	(6.8)	10	(5.4)	38	(11.0)	9	(11.4)	12	(13.0)	5	(12.2)	60	(17.4)
			中等度	11	(3.2)	2	(0.8)	5	(2.7)	16	(4.7)	2	(2.5)	5	(5.4)	0	(0.0)	23	(6.7)
			高度	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	4	(1.2)
血液およびリンパ系障害			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
好塩基球増加症			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害			軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
			高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
不整脈			軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心房細動			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
右脚ブロック			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
急性心筋梗塞			高度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
心障害			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
動悸			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心室性期外収縮			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害			軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい			軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害			軽度	3	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.5)	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)
			中等度	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
便秘			軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
下痢			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃炎			軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
逆流性食道炎			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃不快感			軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐			軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
全身障害および投与局所様態			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸部不快感			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
異常感			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮腫			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
疲労			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害			軽度	1	(0.3)	3	(1.2)	1	(0.5)	5	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	7	(2.0)
			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
脂肪肝			軽度	1	(0.3)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
肝機能異常			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
			中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
アルコール性肝疾患			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝細胞障害			軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
胆嚢ポリープ			軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
膀胱炎			中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-60 重症度別の副作用発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 2 of 3)

SOC	PT	重症度	Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
			N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査		軽度	5	(1.5)	11	(4.4)	3	(1.6)	19	(5.5)	8	(10.1)	8	(8.7)	5	(12.2)	38	(11.0)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1	(0.3)	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.7)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(2.4)	6	(1.7)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中クレアチニン増加	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
	血中ビリルビン増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中カリウム増加	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中尿酸増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.4)	3	(0.9)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中血陽性	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	2	(0.6)
	眼圧上昇	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	赤血球数減少	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中ケトン体陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(3.3)	1	(2.4)	7	(2.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中コレステロール増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中カリウム減少	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
	好酸球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	好中球数減少	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	潜血陽性	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	体重増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		軽度	1	(0.3)	2	(0.8)	1	(0.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.5)
		中等度	4	(1.2)	1	(0.4)	2	(1.1)	7	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.0)
	高脂血症	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
		中等度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	高尿酸血症	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	痛風	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
		中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋痙攣	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)		高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	悪性新生物	高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Table 7-60 重症度別の副作用発現例数・発現率:治療期(1202試験)

(Page 3 of 3)

		Ali 75mg		Ali 150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
SOC	PT	N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
	重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
	中等度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.2)
	高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
傾眠	軽度	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
脳幹梗塞	高度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頸腕症候群	中等度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
失神	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
頻尿	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
残尿	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎硬化症	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
蛋白尿	軽度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻出血	軽度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	発疹	高度	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
蕁麻疹	中等度	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	軽度	2	(0.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ほてり	軽度	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2
低血圧	中等度	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
起立性低血圧	軽度	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.31-1]

副作用は、用量調節方法を考慮して、副作用発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

発現日不明の事象は、開始用量 Ali 75mg としてカウント

Table 7-61 重症度別の副作用発現例数・発現率:治療期(1303試験)

(Page 1 of 1)

SOC	PT	重症度	全Ali	
			N=40	(%)
合計		軽度	3	(7.5)
		中等度	2	(5.0)
		高度	1	(2.5)
血液およびリンパ系障害		軽度	1	(2.5)
好酸球増加症		軽度	1	(2.5)
心臓障害		軽度	1	(2.5)
心房粗動		軽度	1	(2.5)
上室性期外収縮		軽度	1	(2.5)
耳および迷路障害		軽度	1	(2.5)
回転性めまい		軽度	1	(2.5)
胃腸障害		中等度	1	(2.5)
便秘		中等度	1	(2.5)
臨床検査		軽度	1	(2.5)
		中等度	1	(2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		軽度	1	(2.5)
血圧上昇		中等度	1	(2.5)
神経系障害		高度	1	(2.5)
脳梗塞		高度	1	(2.5)

Souce : [1303試験-Table 14.3.1-1.12]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順
各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント
各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-62 重症度別の副作用発現例数・発現率:治療期(1304試験)

(Page 1 of 1)

SOC	PT	重症度	全Ali N=39	
			n	(%)
合計		軽度	16	(41.0)
		中等度	1	(2.6)
血液およびリンパ系障害		軽度	1	(2.6)
白血球増加症		軽度	1	(2.6)
胃腸障害		軽度	1	(2.6)
上腹部痛		軽度	1	(2.6)
全身障害および投与局所様態		軽度	1	(2.6)
倦怠感		軽度	1	(2.6)
肝胆道系障害		軽度	1	(2.6)
肝機能異常		軽度	1	(2.6)
臨床検査		軽度	8	(20.5)
尿中蛋白陽性		軽度	3	(7.7)
血中クレアチニン増加		軽度	2	(5.1)
血中尿酸増加		軽度	2	(5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		軽度	1	(2.6)
血中ビリルビン増加		軽度	1	(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加		軽度	1	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		軽度	1	(2.6)
ヘモグロビン減少		軽度	1	(2.6)
代謝および栄養障害		軽度	1	(2.6)
高尿酸血症		軽度	1	(2.6)
神経系障害		軽度	4	(10.3)
頭痛		軽度	3	(7.7)
注意力障害		軽度	1	(2.6)
腎および尿路障害		軽度	1	(2.6)
腎機能障害		軽度	1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害		中等度	1	(2.6)
湿疹		中等度	1	(2.6)

Source : [1304試験-Table 14.3.1-1.12]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で発現率の降順
 各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント
 各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント、重症度が異なる場合は、重症度の高い方でカウント

Table 7-63 性別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 1)

男性														
	プラセボ N=206		Ali 75mg N=79		Ali150mg N=301		Ali 300mg N=80		Ali 単独 N=460		ARB N=221		合計 N=887	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	91	(44.2)	40	(50.6)	149	(49.5)	40	(50.0)	229	(49.8)	104	(47.1)	424	(47.8)
鼻咽頭炎	24	(11.7)	15	(19.0)	45	(15.0)	14	(17.5)	74	(16.1)	28	(12.7)	126	(14.2)
血中トリグリセリド増加	6	(2.9)	3	(3.8)	10	(3.3)	4	(5.0)	17	(3.7)	8	(3.6)	31	(3.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.4)	4	(5.1)	9	(3.0)	2	(2.5)	15	(3.3)	11	(5.0)	31	(3.5)
血中尿酸増加	2	(1.0)	2	(2.5)	4	(1.3)	4	(5.0)	10	(2.2)	3	(1.4)	15	(1.7)
高脂血症	2	(1.0)	0	(0.0)	9	(3.0)	0	(0.0)	9	(2.0)	1	(0.5)	12	(1.4)
頭痛	8	(3.9)	1	(1.3)	4	(1.3)	4	(5.0)	9	(2.0)	5	(2.3)	22	(2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.9)	3	(3.8)	4	(1.3)	1	(1.3)	8	(1.7)	13	(5.9)	25	(2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(2.3)	1	(1.3)	8	(1.7)	2	(0.9)	13	(1.5)
下痢	1	(0.5)	1	(1.3)	3	(1.0)	1	(1.3)	5	(1.1)	3	(1.4)	9	(1.0)
潜血陽性	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	5	(1.1)	5	(2.3)	13	(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	1	(1.3)	2	(0.7)	1	(1.3)	4	(0.9)	7	(3.2)	14	(1.6)
血圧上昇	4	(1.9)	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.7)

女性														
	プラセボ N=65		Ali 75mg N=36		Ali150mg N=113		Ali 300mg N=33		Ali 単独 N=182		ARB N=82		合計 N=329	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	33	(50.8)	21	(58.3)	60	(53.1)	22	(66.7)	103	(56.6)	37	(45.1)	173	(52.6)
鼻咽頭炎	5	(7.7)	9	(25.0)	23	(20.4)	6	(18.2)	38	(20.9)	12	(14.6)	55	(16.7)
頭痛	2	(3.1)	2	(5.6)	8	(7.1)	2	(6.1)	12	(6.6)	5	(6.1)	19	(5.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	2	(5.6)	2	(1.8)	1	(3.0)	5	(2.7)	0	(0.0)	7	(2.1)
下痢	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(9.1)	4	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.6)	4	(4.9)	7	(2.1)
潜血陽性	2	(3.1)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(1.2)	6	(1.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(2.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血圧上昇	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.4)	5	(1.5)
高脂血症	2	(3.1)	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.2)	4	(1.2)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-2a]

国内短期プラセボ対照試験で比較的良好にみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-64 年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 1)

65歳未満

	プラセボ N=243		Ali 75mg N=97		Ali 150mg N=355		Ali 300mg N=103		Ali 単独 N=555		ARB N=264		合計 N=1062	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	115	(47.3)	51	(52.6)	186	(52.4)	56	(54.4)	293	(52.8)	125	(47.3)	533	(50.2)
鼻咽頭炎	25	(10.3)	20	(20.6)	61	(17.2)	18	(17.5)	99	(17.8)	34	(12.9)	158	(14.9)
血中トリグリセリド増加	6	(2.5)	3	(3.1)	12	(3.4)	4	(3.9)	19	(3.4)	8	(3.0)	33	(3.1)
頭痛	9	(3.7)	3	(3.1)	11	(3.1)	5	(4.9)	19	(3.4)	10	(3.8)	38	(3.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.1)	4	(4.1)	10	(2.8)	1	(1.0)	15	(2.7)	11	(4.2)	31	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.1)	1	(1.0)	9	(2.5)	2	(1.9)	12	(2.2)	1	(0.4)	18	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.6)	3	(3.1)	7	(2.0)	1	(1.0)	11	(2.0)	16	(6.1)	31	(2.9)
血中尿酸増加	2	(0.8)	2	(2.1)	4	(1.1)	4	(3.9)	10	(1.8)	3	(1.1)	15	(1.4)
高脂血症	4	(1.6)	1	(1.0)	9	(2.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	2	(0.8)	16	(1.5)
下痢	2	(0.8)	1	(1.0)	3	(0.8)	4	(3.9)	8	(1.4)	2	(0.8)	12	(1.1)
潜血陽性	4	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)	8	(1.4)	5	(1.9)	17	(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.2)	1	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	7	(2.7)	13	(1.2)
血圧上昇	5	(2.1)	1	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.4)	9	(0.8)

65歳以上

	プラセボ N=28		Ali 75mg N=18		Ali 150mg N=59		Ali 300mg N=10		Ali 単独 N=87		ARB N=39		合計 N=154	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(32.1)	10	(55.6)	23	(39.0)	6	(60.0)	39	(44.8)	16	(41.0)	64	(41.6)
鼻咽頭炎	4	(14.3)	4	(22.2)	7	(11.9)	2	(20.0)	13	(14.9)	6	(15.4)	23	(14.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.3)
頭痛	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(10.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.9)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.6)	2	(1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.6)	2	(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
血圧上昇	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(1.3)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
潜血陽性	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(1.3)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-2 b 1]

国内短期プラセボ対照試験で比較的好くみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-65 糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期（国内短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 1)

糖尿病合併あり

	プラセボ N=22		Ali 75mg N=6		Ali 150mg N=40		Ali 300mg N=8		Ali 単独 N=54		ARB N=23		合計 N=99	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	7	(31.8)	3	(50.0)	18	(45.0)	2	(25.0)	23	(42.6)	9	(39.1)	39	(39.4)
鼻咽頭炎	2	(9.1)	3	(50.0)	3	(7.5)	0	(0.0)	6	(11.1)	3	(13.0)	11	(11.1)
高脂血症	2	(9.1)	0	(0.0)	3	(7.5)	0	(0.0)	3	(5.6)	0	(0.0)	5	(5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	2	(3.7)	1	(4.3)	3	(3.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(12.5)	2	(3.7)	0	(0.0)	2	(2.0)
下痢	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(4.3)	2	(2.0)
潜血陽性	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(4.3)	3	(3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
頭痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

糖尿病合併なし

	プラセボ N=249		Ali 75mg N=109		Ali 150mg N=374		Ali 300mg N=105		Ali 単独 N=588		ARB N=280		合計 N=1117	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	117	(47.0)	58	(53.2)	191	(51.1)	60	(57.1)	309	(52.6)	132	(47.1)	558	(50.0)
鼻咽頭炎	27	(10.8)	21	(19.3)	65	(17.4)	20	(19.0)	106	(18.0)	37	(13.2)	170	(15.2)
頭痛	9	(3.6)	3	(2.8)	12	(3.2)	6	(5.7)	21	(3.6)	10	(3.6)	40	(3.6)
血中トリグリセリド増加	6	(2.4)	3	(2.8)	11	(2.9)	3	(2.9)	17	(2.9)	8	(2.9)	31	(2.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.0)	5	(4.6)	8	(2.1)	2	(1.9)	15	(2.6)	10	(3.6)	30	(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.0)	2	(1.8)	8	(2.1)	2	(1.9)	12	(2.0)	1	(0.4)	18	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.6)	3	(2.8)	7	(1.9)	1	(1.0)	11	(1.9)	16	(5.7)	31	(2.8)
血中尿酸増加	2	(0.8)	2	(1.8)	4	(1.1)	4	(3.8)	10	(1.7)	4	(1.4)	16	(1.4)
下痢	1	(0.4)	1	(0.9)	4	(1.1)	3	(2.9)	8	(1.4)	3	(1.1)	12	(1.1)
潜血陽性	4	(1.6)	0	(0.0)	7	(1.9)	0	(0.0)	7	(1.2)	5	(1.8)	16	(1.4)
高脂血症	2	(0.8)	1	(0.9)	6	(1.6)	0	(0.0)	7	(1.2)	2	(0.7)	11	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.2)	2	(1.8)	2	(0.5)	1	(1.0)	5	(0.9)	6	(2.1)	14	(1.3)
血圧上昇	6	(2.4)	1	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.7)	11	(1.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-2d]

国内短期プラセボ対照試験で比較的好くみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

ARB:ロサルタン 50 mg

Table 7-66 性別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 1 of 1)

男性

	Ali 75mg N=255		Ali 150mg N=199		Ali 300mg N=150		Ali単独 N=255		Ali/DIU N=63		Ali/CCB N=80		Ali/DIU/CCB N=38		全Ali N=255	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	79	(31.0)	71	(35.7)	76	(50.7)	180	(70.6)	39	(61.9)	53	(66.3)	24	(63.2)	216	(84.7)
鼻咽頭炎	35	(13.7)	28	(14.1)	31	(20.7)	86	(33.7)	10	(15.9)	28	(35.0)	8	(21.1)	118	(46.3)
血中トリグリセリド増加	4	(1.6)	5	(2.5)	5	(3.3)	14	(5.5)	3	(4.8)	4	(5.0)	1	(2.6)	21	(8.2)
背部痛	2	(0.8)	2	(1.0)	5	(3.3)	9	(3.5)	3	(4.8)	3	(3.8)	0	(0.0)	14	(5.5)
季節性アレルギー	3	(1.2)	1	(0.5)	4	(2.7)	8	(3.1)	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(1.2)	4	(2.0)	1	(0.7)	8	(3.1)	1	(1.6)	1	(1.3)	1	(2.6)	11	(4.3)
下痢	3	(1.2)	1	(0.5)	3	(2.0)	7	(2.7)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.1)
インフルエンザ	5	(2.0)	1	(0.5)	1	(0.7)	7	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	4	(2.0)	4	(2.7)	7	(2.7)	3	(4.8)	4	(5.0)	2	(5.3)	16	(6.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.5)	1	(0.7)	6	(2.4)	4	(6.3)	6	(7.5)	2	(5.3)	16	(6.3)
気管支炎	2	(0.8)	2	(1.0)	1	(0.7)	5	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	5	(2.0)
咽喉頭炎	4	(1.6)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(6.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	7	(2.7)
血中尿酸増加	2	(0.8)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(2.0)	6	(9.5)	0	(0.0)	3	(7.9)	14	(5.5)
高尿酸血症	1	(0.4)	1	(0.5)	3	(2.0)	5	(2.0)	6	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(4.3)
筋骨格硬直	2	(0.8)	2	(1.0)	1	(0.7)	5	(2.0)	1	(1.6)	3	(3.8)	0	(0.0)	9	(3.5)
頭痛	1	(0.4)	2	(1.0)	2	(1.3)	5	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(2.6)	7	(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.3)	4	(1.6)	2	(3.2)	4	(5.0)	2	(5.3)	11	(4.3)
胃炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(1.2)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	5	(2.0)
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)

女性

	Ali 75mg N=89		Ali 150mg N=50		Ali 300mg N=34		Ali単独 N=89		Ali/DIU N=16		Ali/CCB N=12		Ali/DIU/CCB N=3		全Ali N=89	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	45	(50.6)	20	(40.0)	19	(55.9)	70	(78.7)	11	(68.8)	9	(75.0)	2	(66.7)	77	(86.5)
鼻咽頭炎	18	(20.2)	6	(12.0)	10	(29.4)	32	(36.0)	6	(37.5)	3	(25.0)	1	(33.3)	39	(43.8)
アレルギー性鼻炎	5	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(5.6)
季節性アレルギー	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(5.9)	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)
咽喉頭炎	2	(2.2)	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)
背部痛	2	(2.2)	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)
頭痛	2	(2.2)	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)
下痢	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.9)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
気管支炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
インフルエンザ	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
胃炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-2a]

1202試験で比較的良好にみられた有害事象（全Ali群で2%以上発現）を提示
有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-67 年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（1202試験）

(Page 1 of 1)

65歳未満

	Ali75mg		Ali150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全 Ali	
	N=305		N=224		N=168		N=305		N=71		N=85		N=37		N=305	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	108	(35.4)	83	(37.1)	88	(52.4)	222	(72.8)	45	(63.4)	56	(65.9)	23	(62.2)	261	(85.6)
鼻咽頭炎	47	(15.4)	34	(15.2)	37	(22.0)	109	(35.7)	14	(19.7)	28	(32.9)	7	(18.9)	143	(46.9)
血中トリグリセリド増加	4	(1.3)	5	(2.2)	4	(2.4)	13	(4.3)	4	(5.6)	4	(4.7)	1	(2.7)	21	(6.9)
季節性アレルギー	4	(1.3)	1	(0.4)	6	(3.6)	11	(3.6)	3	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.6)
背部痛	3	(1.0)	3	(1.3)	5	(3.0)	11	(3.6)	1	(1.4)	3	(3.5)	0	(0.0)	14	(4.6)
インフルエンザ	7	(2.3)	1	(0.4)	1	(0.6)	9	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(3.0)
下痢	3	(1.0)	2	(0.9)	3	(1.8)	8	(2.6)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(3.0)
咽喉頭炎	6	(2.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	8	(2.6)	4	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.7)	10	(3.3)
頭痛	3	(1.0)	3	(1.3)	2	(1.2)	8	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(2.7)	10	(3.3)
アレルギー性鼻炎	6	(2.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	8	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	5	(2.2)	1	(0.6)	7	(2.3)	1	(1.4)	2	(2.4)	1	(2.7)	11	(3.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(2.4)	7	(2.3)	2	(2.8)	4	(4.7)	2	(5.4)	15	(4.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.2)	1	(0.6)	6	(2.0)	4	(5.6)	6	(7.1)	2	(5.4)	16	(5.2)
高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(1.8)	5	(1.6)	5	(7.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(3.3)
気管支炎	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.2)	4	(1.3)	2	(2.8)	4	(4.7)	2	(5.4)	11	(3.6)
血中尿酸増加	1	(0.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.3)	6	(8.5)	0	(0.0)	3	(8.1)	13	(4.3)
胃炎	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.0)	1	(1.4)	1	(1.2)	1	(2.7)	6	(2.0)
筋骨格硬直	1	(0.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(2.8)	3	(3.5)	0	(0.0)	8	(2.6)

65歳以上

	Ali75mg		Ali150mg		Ali 300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全 Ali	
	N=39		N=25		N=16		N=39		N=8		N=7		N=4		N=39	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	16	(41.0)	8	(32.0)	7	(43.8)	28	(71.8)	5	(62.5)	6	(85.7)	3	(75.0)	32	(82.1)
鼻咽頭炎	6	(15.4)	0	(0.0)	4	(25.0)	9	(23.1)	2	(25.0)	3	(42.9)	2	(50.0)	14	(35.9)
気管支炎	0	(0.0)	2	(8.0)	1	(6.3)	3	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	3	(7.7)
筋骨格硬直	1	(2.6)	1	(4.0)	1	(6.3)	3	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
胃炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
血中尿酸増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)
背部痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.7)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-2b1]

1202試験で比較的好くみられた有害事象（全Ali群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-68 糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期(1202試験)

(Page 1 of 1)

糖尿病合併あり

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
	N=21		N=17		N=13		N=21		N=3		N=7		N=3		N=21	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	7	(33.3)	7	(41.2)	8	(61.5)	17	(81.0)	2	(66.7)	5	(71.4)	1	(33.3)	19	(90.5)
鼻咽頭炎	3	(14.3)	1	(5.9)	2	(15.4)	6	(28.6)	1	(33.3)	2	(28.6)	0	(0.0)	8	(38.1)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(4.8)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
インフルエンザ	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
血中トリグリセリド増加	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(9.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(4.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)

糖尿病合併なし

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/ DIU		Ali/ CCB		Ali/DIU/ CCB		全Ali	
	N=323		N=232		N=171		N=323		N=76		N=85		N=38		N=323	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	117	(36.2)	84	(36.2)	87	(50.9)	233	(72.1)	48	(63.2)	57	(67.1)	25	(65.8)	274	(84.8)
鼻咽頭炎	50	(15.5)	33	(14.2)	39	(22.8)	112	(34.7)	15	(19.7)	29	(34.1)	9	(23.7)	149	(46.1)
血中トリグリセリド増加	3	(0.9)	5	(2.2)	5	(2.9)	13	(4.0)	4	(5.3)	3	(3.5)	1	(2.6)	20	(6.2)
背部痛	4	(1.2)	3	(1.3)	5	(2.9)	12	(3.7)	3	(3.9)	3	(3.5)	0	(0.0)	17	(5.3)
季節性アレルギー	4	(1.2)	1	(0.4)	5	(2.9)	10	(3.1)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.9)	5	(2.2)	1	(0.6)	9	(2.8)	1	(1.3)	2	(2.4)	1	(2.6)	13	(4.0)
下痢	3	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.8)	8	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.8)
インフルエンザ	6	(1.9)	1	(0.4)	1	(0.6)	8	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.5)
咽喉頭炎	6	(1.9)	4	(1.7)	0	(0.0)	8	(2.5)	4	(5.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	10	(3.1)
頭痛	3	(0.9)	3	(1.3)	2	(1.2)	8	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(2.6)	10	(3.1)
アレルギー性鼻炎	6	(1.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	8	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(2.3)	7	(2.2)	2	(2.6)	4	(4.7)	2	(5.3)	15	(4.6)
気管支炎	3	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.6)	6	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	6	(1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.2)	1	(0.6)	6	(1.9)	4	(5.3)	5	(5.9)	2	(5.3)	15	(4.6)
筋骨格硬直	2	(0.6)	3	(1.3)	1	(0.6)	6	(1.9)	2	(2.6)	3	(3.5)	0	(0.0)	11	(3.4)
血中尿酸増加	2	(0.6)	3	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.5)	7	(9.2)	0	(0.0)	3	(7.9)	15	(4.6)
高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(1.8)	5	(1.5)	5	(6.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(3.1)
胃炎	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	4	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(2.6)	7	(2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.2)	4	(1.2)	2	(2.6)	4	(4.7)	2	(5.3)	11	(3.4)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-2d]

1202試験で比較的良好にみられた有害事象（全Ali群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-69 性別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 1)

男性

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
	N=746	N=298	N=752	N=686	N=166	N=1667	N=372	N=792	N=2831	N=445	N=302	N=36	N=4360
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	276 (37.0)	116 (38.9)	220 (29.3)	187 (27.3)	64 (38.6)	573 (34.4)	118 (31.7)	300 (37.9)	991 (35.0)	147 (33.0)	114 (37.7)	9 (25.0)	1537 (35.3)
頭痛	69 (9.2)	27 (9.1)	30 (4.0)	21 (3.1)	8 (4.8)	86 (5.2)	11 (3.0)	38 (4.8)	135 (4.8)	16 (3.6)	21 (7.0)	0 (0.0)	241 (5.5)
鼻咽頭炎	23 (3.1)	8 (2.7)	15 (2.0)	13 (1.9)	4 (2.4)	40 (2.4)	11 (3.0)	33 (4.2)	84 (3.0)	14 (3.1)	12 (4.0)	0 (0.0)	133 (3.1)
下痢	6 (0.8)	7 (2.3)	7 (0.9)	10 (1.5)	14 (8.4)	38 (2.3)	4 (1.1)	9 (1.1)	51 (1.8)	5 (1.1)	7 (2.3)	0 (0.0)	69 (1.6)
浮動性めまい	12 (1.6)	3 (1.0)	10 (1.3)	14 (2.0)	6 (3.6)	33 (2.0)	8 (2.2)	13 (1.6)	54 (1.9)	11 (2.5)	7 (2.3)	0 (0.0)	84 (1.9)
疲労	8 (1.1)	5 (1.7)	6 (0.8)	16 (2.3)	3 (1.8)	30 (1.8)	9 (2.4)	4 (0.5)	43 (1.5)	7 (1.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	59 (1.4)
上気道感染	10 (1.3)	3 (1.0)	8 (1.1)	7 (1.0)	3 (1.8)	21 (1.3)	5 (1.3)	5 (0.6)	31 (1.1)	8 (1.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	52 (1.2)
背部痛	10 (1.3)	3 (1.0)	10 (1.3)	6 (0.9)	3 (1.8)	22 (1.3)	7 (1.9)	12 (1.5)	41 (1.4)	10 (2.2)	3 (1.0)	1 (2.8)	65 (1.5)
末梢性浮腫	8 (1.1)	2 (0.7)	6 (0.8)	7 (1.0)	1 (0.6)	16 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	20 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	32 (0.7)
インフルエンザ	2 (0.3)	2 (0.7)	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.6)	10 (0.6)	4 (1.1)	14 (1.8)	28 (1.0)	3 (0.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	38 (0.9)
便秘	3 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (1.2)	7 (0.4)	1 (0.3)	7 (0.9)	15 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	21 (0.5)

女性

	プラセボ	Ali 75mg	Ali 150mg	Ali 300mg	Ali 600mg	Ali 単独	Ali/ ARB	Ali/ HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
	N=538	N=218	N=517	N=521	N=130	N=1227	N=252	N=672	N=2151	N=321	N=253	N=23	N=3286
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	208 (38.7)	73 (33.5)	176 (34.0)	187 (35.9)	66 (50.8)	489 (39.9)	92 (36.5)	291 (43.3)	872 (40.5)	124 (38.6)	112 (44.3)	4 (17.4)	1320 (40.2)
頭痛	45 (8.4)	13 (6.0)	28 (5.4)	30 (5.8)	7 (5.4)	77 (6.3)	17 (6.7)	60 (8.9)	154 (7.2)	22 (6.9)	18 (7.1)	0 (0.0)	239 (7.3)
下痢	6 (1.1)	5 (2.3)	6 (1.2)	9 (1.7)	14 (10.8)	34 (2.8)	5 (2.0)	15 (2.2)	54 (2.5)	3 (0.9)	4 (1.6)	0 (0.0)	67 (2.0)
浮動性めまい	16 (3.0)	3 (1.4)	8 (1.5)	10 (1.9)	2 (1.5)	23 (1.9)	2 (0.8)	21 (3.1)	46 (2.1)	7 (2.2)	6 (2.4)	0 (0.0)	75 (2.3)
鼻咽頭炎	18 (3.3)	4 (1.8)	9 (1.7)	8 (1.5)	1 (0.8)	22 (1.8)	5 (2.0)	23 (3.4)	50 (2.3)	9 (2.8)	9 (3.6)	0 (0.0)	86 (2.6)
上気道感染	9 (1.7)	4 (1.8)	4 (0.8)	9 (1.7)	4 (3.1)	21 (1.7)	4 (1.6)	11 (1.6)	36 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	48 (1.5)
末梢性浮腫	3 (0.6)	5 (2.3)	5 (1.0)	4 (0.8)	5 (3.8)	19 (1.5)	1 (0.4)	9 (1.3)	29 (1.3)	4 (1.2)	5 (2.0)	0 (0.0)	41 (1.2)
背部痛	12 (2.2)	4 (1.8)	7 (1.4)	7 (1.3)	0 (0.0)	18 (1.5)	3 (1.2)	9 (1.3)	30 (1.4)	7 (2.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	52 (1.6)
疲労	10 (1.9)	5 (2.3)	4 (0.8)	3 (0.6)	4 (3.1)	16 (1.3)	7 (2.8)	9 (1.3)	32 (1.5)	9 (2.8)	5 (2.0)	0 (0.0)	56 (1.7)
インフルエンザ	5 (0.9)	0 (0.0)	7 (1.4)	5 (1.0)	1 (0.8)	13 (1.1)	3 (1.2)	19 (2.8)	35 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	42 (1.3)
便秘	3 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (3.1)	10 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.7)	15 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.5)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-2a]

外国短期プラセボ対照試験で比較的良好にみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示
有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-70 年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 2)

65歳未満

	プラセボ N=1071	Ali 75mg N=403	Ali 150mg N=1065	Ali 300mg N=1008	Ali 600mg N=243	Ali単独 N=2368	Ali/ARB N=525	Ali/HCTZ N=1177	全Ali N=4070	ARB N=637	HCTZ N=415	ARB/HCTZ N=43	合計 N=6236
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	419 (39.1)	148 (36.7)	338 (31.7)	310 (30.8)	108 (44.4)	877 (37.0)	192 (36.6)	493 (41.9)	1562 (38.4)	240 (37.7)	171 (41.2)	12 (27.9)	2404 (38.6)
頭痛	98 (9.2)	30 (7.4)	55 (5.2)	40 (4.0)	14 (5.8)	138 (5.8)	25 (4.8)	86 (7.3)	249 (6.1)	35 (5.5)	30 (7.2)	0 (0.0)	412 (6.6)
下痢	11 (1.0)	10 (2.5)	9 (0.8)	17 (1.7)	22 (9.1)	58 (2.4)	8 (1.5)	19 (1.6)	85 (2.1)	7 (1.1)	6 (1.4)	0 (0.0)	109 (1.7)
鼻咽頭炎	38 (3.5)	11 (2.7)	21 (2.0)	18 (1.8)	5 (2.1)	55 (2.3)	14 (2.7)	49 (4.2)	118 (2.9)	20 (3.1)	18 (4.3)	0 (0.0)	194 (3.1)
上気道感染	17 (1.6)	7 (1.7)	12 (1.1)	16 (1.6)	7 (2.9)	42 (1.8)	8 (1.5)	14 (1.2)	64 (1.6)	8 (1.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	93 (1.5)
浮動性めまい	25 (2.3)	5 (1.2)	14 (1.3)	18 (1.8)	6 (2.5)	43 (1.8)	10 (1.9)	30 (2.5)	83 (2.0)	14 (2.2)	9 (2.2)	0 (0.0)	131 (2.1)
疲労	12 (1.1)	7 (1.7)	10 (0.9)	13 (1.3)	6 (2.5)	36 (1.5)	16 (3.0)	12 (1.0)	64 (1.6)	14 (2.2)	5 (1.2)	0 (0.0)	95 (1.5)
背部痛	19 (1.8)	5 (1.2)	13 (1.2)	11 (1.1)	2 (0.8)	31 (1.3)	8 (1.5)	17 (1.4)	56 (1.4)	14 (2.2)	5 (1.2)	1 (2.3)	95 (1.5)
末梢性浮腫	9 (0.8)	7 (1.7)	10 (0.9)	9 (0.9)	3 (1.2)	29 (1.2)	1 (0.2)	11 (0.9)	41 (1.0)	6 (0.9)	6 (1.4)	0 (0.0)	62 (1.0)
インフルエンザ	6 (0.6)	2 (0.5)	10 (0.9)	5 (0.5)	2 (0.8)	19 (0.8)	6 (1.1)	24 (2.0)	49 (1.2)	4 (0.6)	6 (1.4)	0 (0.0)	65 (1.0)
便秘	4 (0.4)	4 (1.0)	2 (0.2)	5 (0.5)	5 (2.1)	16 (0.7)	1 (0.2)	12 (1.0)	29 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	34 (0.5)

65歳以上

	プラセボ N=213	Ali 75mg N=113	Ali 150mg N=204	Ali 300mg N=199	Ali 600mg N=53	Ali単独 N=526	Ali/ARB N=99	Ali/HCTZ N=287	全Ali N=912	ARB N=129	HCTZ N=140	ARB/HCTZ N=16	合計 N=1410
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	65 (30.5)	41 (36.3)	58 (28.4)	64 (32.2)	22 (41.5)	185 (35.2)	18 (18.2)	98 (34.1)	301 (33.0)	31 (24.0)	55 (39.3)	1 (6.3)	453 (32.1)
頭痛	16 (7.5)	10 (8.8)	3 (1.5)	11 (5.5)	1 (1.9)	25 (4.8)	3 (3.0)	12 (4.2)	40 (4.4)	3 (2.3)	9 (6.4)	0 (0.0)	68 (4.8)
下痢	1 (0.5)	2 (1.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (11.3)	14 (2.7)	1 (1.0)	5 (1.7)	20 (2.2)	1 (0.8)	5 (3.6)	0 (0.0)	27 (1.9)
浮動性めまい	3 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.0)	6 (3.0)	2 (3.8)	13 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.4)	17 (1.9)	4 (3.1)	4 (2.9)	0 (0.0)	28 (2.0)
疲労	6 (2.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	6 (3.0)	1 (1.9)	10 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	11 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	20 (1.4)
背部痛	3 (1.4)	2 (1.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.9)	9 (1.7)	2 (2.0)	4 (1.4)	15 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	22 (1.6)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	1 (0.9)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	7 (1.3)	2 (2.0)	7 (2.4)	16 (1.8)	3 (2.3)	3 (2.1)	0 (0.0)	25 (1.8)
末梢性浮腫	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (5.7)	6 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (1.0)	9 (3.1)	14 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (1.1)
便秘	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.4)
上気道感染	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)

Table 7-70 年齢別の有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 2 of 2)

75歳未満

	プラセボ N=1231		Ali 75mg N=505		Ali 150mg N=1232		Ali 300mg N=1168		Ali 600mg N=288		Ali単独 N=2805		Ali/ARB N=610		Ali/HCTZ N=1420		全Ali N=4835		ARB N=740		HCTZ N=534		ARB/HCTZ N=53		合計 N=7393	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	464	(37.7)	184	(36.4)	387	(31.4)	364	(31.2)	127	(44.1)	1035	(36.9)	208	(34.1)	579	(40.8)	1822	(37.7)	267	(36.1)	220	(41.2)	13	(24.5)	2786	(37.7)
頭痛	111	(9.0)	40	(7.9)	58	(4.7)	49	(4.2)	15	(5.2)	161	(5.7)	27	(4.4)	96	(6.8)	284	(5.9)	38	(5.1)	39	(7.3)	0	(0.0)	472	(6.4)
下痢	12	(1.0)	12	(2.4)	13	(1.1)	19	(1.6)	28	(9.7)	72	(2.6)	9	(1.5)	23	(1.6)	104	(2.2)	7	(0.9)	10	(1.9)	0	(0.0)	133	(1.8)
鼻咽頭炎	40	(3.2)	12	(2.4)	24	(1.9)	21	(1.8)	5	(1.7)	62	(2.2)	16	(2.6)	55	(3.9)	133	(2.8)	23	(3.1)	20	(3.7)	0	(0.0)	216	(2.9)
浮動性めまい	28	(2.3)	6	(1.2)	17	(1.4)	22	(1.9)	8	(2.8)	53	(1.9)	10	(1.6)	33	(2.3)	96	(2.0)	17	(2.3)	11	(2.1)	0	(0.0)	152	(2.1)
疲労	18	(1.5)	9	(1.8)	10	(0.8)	19	(1.6)	7	(2.4)	45	(1.6)	16	(2.6)	13	(0.9)	74	(1.5)	16	(2.2)	6	(1.1)	0	(0.0)	114	(1.5)
上気道感染	18	(1.5)	7	(1.4)	12	(1.0)	16	(1.4)	7	(2.4)	42	(1.5)	9	(1.5)	16	(1.1)	67	(1.4)	10	(1.4)	4	(0.7)	0	(0.0)	99	(1.3)
背部痛	22	(1.8)	6	(1.2)	17	(1.4)	12	(1.0)	3	(1.0)	38	(1.4)	10	(1.6)	21	(1.5)	69	(1.4)	17	(2.3)	6	(1.1)	1	(1.9)	115	(1.6)
末梢性浮腫	9	(0.7)	7	(1.4)	11	(0.9)	10	(0.9)	5	(1.7)	33	(1.2)	1	(0.2)	13	(0.9)	47	(1.0)	6	(0.8)	6	(1.1)	0	(0.0)	68	(0.9)
インフルエンザ	7	(0.6)	2	(0.4)	12	(1.0)	7	(0.6)	2	(0.7)	23	(0.8)	7	(1.1)	32	(2.3)	62	(1.3)	4	(0.5)	6	(1.1)	0	(0.0)	79	(1.1)
便秘	5	(0.4)	4	(0.8)	2	(0.2)	5	(0.4)	6	(2.1)	17	(0.6)	1	(0.2)	12	(0.8)	30	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	38	(0.5)

75歳以上

	プラセボ N=53		Ali 75mg N=11		Ali 150mg N=37		Ali 300mg N=39		Ali 600mg N=8		Ali単独 N=89		Ali/ARB N=14		Ali/HCTZ N=44		全Ali N=147		ARB N=26		HCTZ N=21		ARB/HCTZ N=6		合計 N=253	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(37.7)	5	(45.5)	9	(24.3)	10	(25.6)	3	(37.5)	27	(30.3)	2	(14.3)	12	(27.3)	41	(27.9)	4	(15.4)	6	(28.6)	0	(0.0)	71	(28.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	2	(5.1)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(2.3)	4	(2.7)	1	(3.8)	2	(9.5)	0	(0.0)	7	(2.8)
末梢性浮腫	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(12.5)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
頭痛	3	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(7.1)	2	(4.5)	5	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.2)
疲労	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
便秘	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(0.7)	1	(3.8)	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻咽頭炎	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
上気道感染	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-2b1], [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-2b2]

外国短期プラセボ対照試験で比較的良好にみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-71 糖尿病合併の有無別の有害事象発現例数・発現率：治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

糖尿病合併あり

	プラセボ N=101		Ali 75mg N=53		Ali 150mg N=118		Ali 300mg N=120		Ali 600mg N=22		Ali単独 N=259		Ali/ARB N=64		Ali/HCTZ N=112		全Ali N=435		ARB N=72		HCTZ N=42		ARB/HCTZ N=2		合計 N=652	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	36	(35.6)	18	(34.0)	31	(26.3)	31	(25.8)	8	(36.4)	84	(32.4)	17	(26.6)	41	(36.6)	142	(32.6)	21	(29.2)	19	(45.2)	0	(0.0)	218	(33.4)
頭痛	6	(5.9)	7	(13.2)	3	(2.5)	5	(4.2)	0	(0.0)	15	(5.8)	4	(6.3)	5	(4.5)	24	(5.5)	1	(1.4)	1	(2.4)	0	(0.0)	32	(4.9)
鼻咽頭炎	2	(2.0)	2	(3.8)	2	(1.7)	3	(2.5)	2	(9.1)	9	(3.5)	0	(0.0)	3	(2.7)	12	(2.8)	2	(2.8)	2	(4.8)	0	(0.0)	18	(2.8)
下痢	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.3)	2	(3.1)	2	(1.8)	10	(2.3)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)	12	(1.8)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(1.9)	2	(3.1)	1	(0.9)	8	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.2)
末梢性浮腫	2	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.5)	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(2.7)	6	(1.4)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)	9	(1.4)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(3.1)	2	(1.8)	7	(1.6)	3	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.5)
疲労	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.5)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.8)
背部痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.8)	4	(0.9)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)	6	(0.9)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(0.7)	1	(1.4)	1	(2.4)	0	(0.0)	5	(0.8)

糖尿病合併なし

	プラセボ N=1183		Ali 75mg N=463		Ali 150mg N=1151		Ali 300mg N=1087		Ali 600mg N=274		Ali単独 N=2635		Ali/ARB N=560		Ali/HCTZ N=1352		全Ali N=4547		ARB N=694		HCTZ N=513		ARB/HCTZ N=57		合計 N=6994	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	448	(37.9)	171	(36.9)	365	(31.7)	343	(31.6)	122	(44.5)	978	(37.1)	193	(34.5)	550	(40.7)	1721	(37.8)	250	(36.0)	207	(40.4)	13	(22.8)	2639	(37.7)
頭痛	108	(9.1)	33	(7.1)	55	(4.8)	46	(4.2)	15	(5.5)	148	(5.6)	24	(4.3)	93	(6.9)	265	(5.8)	37	(5.3)	38	(7.4)	0	(0.0)	448	(6.4)
下痢	12	(1.0)	10	(2.2)	13	(1.1)	15	(1.4)	28	(10.2)	66	(2.5)	7	(1.3)	22	(1.6)	95	(2.1)	8	(1.2)	9	(1.8)	0	(0.0)	124	(1.8)
鼻咽頭炎	39	(3.3)	10	(2.2)	22	(1.9)	18	(1.7)	3	(1.1)	53	(2.0)	16	(2.9)	53	(3.9)	122	(2.7)	21	(3.0)	19	(3.7)	0	(0.0)	201	(2.9)
浮動性めまい	28	(2.4)	6	(1.3)	16	(1.4)	23	(2.1)	8	(2.9)	53	(2.0)	8	(1.4)	32	(2.4)	93	(2.0)	15	(2.2)	13	(2.5)	0	(0.0)	149	(2.1)
疲労	16	(1.4)	10	(2.2)	10	(0.9)	18	(1.7)	6	(2.2)	44	(1.7)	16	(2.9)	13	(1.0)	73	(1.6)	15	(2.2)	6	(1.2)	0	(0.0)	110	(1.6)
上気道感染	19	(1.6)	7	(1.5)	9	(0.8)	14	(1.3)	7	(2.6)	37	(1.4)	7	(1.3)	15	(1.1)	59	(1.3)	10	(1.4)	4	(0.8)	0	(0.0)	92	(1.3)
背部痛	21	(1.8)	7	(1.5)	16	(1.4)	12	(1.1)	3	(1.1)	38	(1.4)	10	(1.8)	19	(1.4)	67	(1.5)	17	(2.4)	5	(1.0)	1	(1.8)	111	(1.6)
末梢性浮腫	9	(0.8)	6	(1.3)	11	(1.0)	10	(0.9)	5	(1.8)	32	(1.2)	1	(0.2)	10	(0.7)	43	(0.9)	7	(1.0)	5	(1.0)	0	(0.0)	64	(0.9)
インフルエンザ	7	(0.6)	2	(0.4)	12	(1.0)	7	(0.6)	2	(0.7)	23	(0.9)	7	(1.3)	30	(2.2)	60	(1.3)	3	(0.4)	5	(1.0)	0	(0.0)	75	(1.1)
便秘	6	(0.5)	4	(0.9)	2	(0.2)	4	(0.4)	6	(2.2)	16	(0.6)	1	(0.2)	12	(0.9)	29	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	38	(0.5)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-2d]

外国短期プラセボ対照試験で比較的良好にみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-72 腎機能別の有害事象発現例数・発現率：治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

Baseline renal function (eGFR): < 60 (ml/min/1.73m²)

	プラセボ N=46		Ali 75mg N=20		Ali 150mg N=44		Ali 300mg N=38		Ali 600mg N=12		Ali単独 N=107		Ali/ARB N=18		Ali/HCTZ N=61		全Ali N=186		ARB N=29		HCTZ N=20		ARB/HCTZ N=0		合計 N=281	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	13	(28.3)	7	(35.0)	14	(31.8)	17	(44.7)	7	(58.3)	45	(42.1)	5	(27.8)	23	(37.7)	73	(39.2)	8	(27.6)	6	(30.0)	0	(0.0)	100	(35.6)
背部痛	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(4.5)	1	(2.6)	0	(0.0)	4	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)
頭痛	2	(4.3)	1	(5.0)	1	(2.3)	2	(5.3)	0	(0.0)	4	(3.7)	0	(0.0)	4	(6.6)	8	(4.3)	1	(3.4)	2	(10.0)	0	(0.0)	13	(4.6)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.3)	1	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.8)	0	(0.0)	2	(3.3)	5	(2.7)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.1)
下痢	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.3)	4	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(8.3)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(1.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
インフルエンザ	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)

Baseline renal function (eGFR): >= 60 (ml/min/1.73m²)

	プラセボ N=1231		Ali 75mg N=494		Ali 150mg N=1215		Ali 300mg N=1157		Ali 600mg N=284		Ali単独 N=2772		Ali/ARB N=594		Ali/HCTZ N=1403		全Ali N=4769		ARB N=732		HCTZ N=535		ARB/HCTZ N=59		合計 N=7326	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	468	(38.0)	180	(36.4)	381	(31.4)	355	(30.7)	123	(43.3)	1012	(36.5)	201	(33.8)	568	(40.5)	1781	(37.3)	261	(35.7)	220	(41.1)	13	(22.0)	2743	(37.4)
頭痛	111	(9.0)	39	(7.9)	57	(4.7)	48	(4.1)	15	(5.3)	158	(5.7)	28	(4.7)	94	(6.7)	280	(5.9)	37	(5.1)	37	(6.9)	0	(0.0)	465	(6.3)
下痢	12	(1.0)	11	(2.2)	13	(1.1)	19	(1.6)	27	(9.5)	70	(2.5)	9	(1.5)	22	(1.6)	101	(2.1)	8	(1.1)	11	(2.1)	0	(0.0)	132	(1.8)
鼻咽頭炎	41	(3.3)	11	(2.2)	23	(1.9)	20	(1.7)	5	(1.8)	59	(2.1)	15	(2.5)	54	(3.8)	128	(2.7)	21	(2.9)	21	(3.9)	0	(0.0)	211	(2.9)
浮動性めまい	28	(2.3)	5	(1.0)	16	(1.3)	22	(1.9)	8	(2.8)	51	(1.8)	10	(1.7)	33	(2.4)	94	(2.0)	18	(2.5)	13	(2.4)	0	(0.0)	153	(2.1)
疲労	18	(1.5)	9	(1.8)	10	(0.8)	18	(1.6)	6	(2.1)	43	(1.6)	16	(2.7)	12	(0.9)	71	(1.5)	15	(2.0)	6	(1.1)	0	(0.0)	110	(1.5)
上気道感染	19	(1.5)	7	(1.4)	12	(1.0)	16	(1.4)	7	(2.5)	42	(1.5)	9	(1.5)	16	(1.1)	67	(1.4)	10	(1.4)	4	(0.7)	0	(0.0)	100	(1.4)
末梢性浮腫	11	(0.9)	7	(1.4)	11	(0.9)	11	(1.0)	6	(2.1)	35	(1.3)	1	(0.2)	13	(0.9)	49	(1.0)	7	(1.0)	5	(0.9)	0	(0.0)	72	(1.0)
背部痛	22	(1.8)	6	(1.2)	15	(1.2)	12	(1.0)	3	(1.1)	36	(1.3)	10	(1.7)	21	(1.5)	67	(1.4)	16	(2.2)	6	(1.1)	1	(1.7)	112	(1.5)
インフルエンザ	6	(0.5)	2	(0.4)	12	(1.0)	7	(0.6)	2	(0.7)	23	(0.8)	7	(1.2)	32	(2.3)	62	(1.3)	4	(0.5)	6	(1.1)	0	(0.0)	78	(1.1)
便秘	6	(0.5)	4	(0.8)	2	(0.2)	5	(0.4)	6	(2.1)	17	(0.6)	1	(0.2)	11	(0.8)	29	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	38	(0.5)

Baseline renal function (eGFR): データなし

	プラセボ N=7		Ali 75mg N=2		Ali 150mg N=10		Ali 300mg N=12		Ali 600mg N=0		Ali単独 N=15		Ali/ARB N=12		Ali/HCTZ N=0		全Ali N=27		ARB N=5		HCTZ N=0		ARB/HCTZ N=0		合計 N=39	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(42.9)	2	(100.0)	1	(10.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	5	(33.3)	4	(33.3)	0	(0.0)	9	(33.3)	2	(40.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(35.9)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(10.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.7)
疲労	0	(0.0)	1	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
頭痛	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-2e]

外国短期プラセボ対照試験で比較的良好にみられた有害事象（いずれかの投与群で2%以上発現）を提示

有害事象は、Ali単独群の発現率の降順

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 1 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2201	DEU/SPP2201001	77/F/Ca	ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE / Left ventricular failure	左室不全	プラセボ / プラセボ	01JUL2003/20	08JUL2003/27	8	高度	1	2,5
2201	USA/SPP2201002	43/M/Ca	HERNIATED L4-5 DISKS / Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	ARB / ARB	16MAY2003/8	09JUN2003/32	25	高度	0	2,3,4,5
2201	USA/SPP2201003	51/M/Ca	GOUT LEFT KNEE / Gout	痛風	プラセボ / プラセボ	23JUL2003/3	01AUG2003/12	10	中等度	0	3,5
			INFECTION LEFT KNEE / Arthritis infective	感染性関節炎	プラセボ / プラセボ	23JUL2003/3	01AUG2003/12	10	中等度	0	3,5
2201	USA/SPP2201004	47/F/Bl	BIPOLAR DEPRESSION / Bipolar I disorder	双極 1 型障害	ARB / ARB	23MAY2003/19	05JUN2003/32	14	中等度	0	2,5
2203	DEU/SPP2203006	70/F/Ca	BILINARY TRACT CARCINOMA / Bile duct cancer	胆管癌	プラセボ / —	06MAY2004/-20	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	DEU/SPP2203007	49/M/Ca	FUNCTIONAL DYSORDER OF HEART / Cardiac disorder	心障害	Ali/ARB / NONE	02AUG2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	5
2203	DEU/SPP2203008	64/M/Ca	CORONARY HEART DISEASE / Coronary artery disease	冠動脈疾患	Ali 75 mg / Ali 75 mg	09JUL2004/4	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2203	DNK/SPP2203009	64/F/Ca	ABDOMINALIA DUE TO DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali 300 mg / —	31MAR2004/-19	02APR2004/-17	3	軽度	0	5
2203	DNK/SPP2203001	70/M/Ca	SUDDEN DEATH (NATURAL CAUSES) / Sudden death	突然死	プラセボ / プラセボ	23JUL2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	DNK/SPP2203010	65/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	プラセボ / プラセボ	05AUG2004/46	12AUG2004/53	8	高度	0	2,3,5
2203	FRA/SPP2203005	57/F/Ca	FACE ANGIO OEDEMA / Angioedema	血管浮腫	ARB / ARB	15AUG2004/28	23AUG2004/36	9	中等度	1	2
2203	USA/SPP2203002	52/M/Ca	AUTOMOBILE ACCIDENT RESULTING IN DEATH OF SUBJECT / Road traffic accident	交通事故	ARB / ARB	27AUG2004/26	27AUG2004/26	1	高度	0	0
2203	USA/SPP2203011	43/F/Bl	FRACTURE LT. WRIST DUE TO MOTOR VHEICLE ACCIDENT / Wrist fracture	手首関節骨折	Ali/ARB / Ali/ARB	17JUN2004/29	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5
2203	USA/SPP2203012	31/F/Bl	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali 300 mg / Ali 300 mg	11AUG2004/43	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 2 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2204	ARG/SPP2204005	54/M/Ca	IDIOPATIC ULCEROUS COLITIS / Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	24FEB2005/29	03MAR2005/36	8	中等度	0	2
2204	BRA/SPP2204006	59/F/Ca	MOOD ORGANIC DISORDER [ASSOCIATED TO PSYCHOTIC SYMPTOMS] / Mood disorder due to a general medical condition	身体疾患による気分障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06APR2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
			[MOOD ORGANIC DISORDER] ASSOCIATED TO PSYCHOTIC SYMPTOMS / Psychotic disorder	精神病性障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06APR2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2204	DEU/SPP2204007	46/F/Ca	HYPERVENTILATION / Hyperventilation	過換気	HCTZ / HCTZ	28NOV2004/11	28NOV2004/11	1	中等度	0	1,3,5
			THORACIC PAIN / Bone pain	骨痛	HCTZ / HCTZ	28NOV2004/11	30NOV2004/13	3	中等度	0	1,3,5
2204	ESP/SPP2204001	73/M/Ca	DEATH, DUE A TRAFFIC ACCIDENT / Road traffic accident	交通事故	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15DEC2004/58	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2204	FIN/SPP2204008	65/M/Ca	LUNG TUMOUR / Lung neoplasm	肺新生物	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11MAY2005/52	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4,5
2204	FIN/SPP2204009	56/M/Ca	TUMOR OF THE EAR SKIN / Neoplasm skin	皮膚の新生物	HCTZ / HCTZ	03MAY2005/30	30MAY2005/57	28	軽度	0	4,5
2204	FRA/SPP2204010	56/M/Ca	DIABETES TYPE 2 (DISCOVERED DURING RE- TEST OF V8) / Diabetes mellitus non-insulin-dependent	インスリン非依存性糖尿病	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	03MAR2005/55	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	3,4
2204	FRA/SPP2204011	45/M/Ca	THROMBOSIS VEINOUSE / Venous thrombosis	静脈血栓症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18NOV2004/23	19NOV2004/24	2	中等度	0	2,3
2204	FRA/SPP2204012	66/F/Ca	PULMONARY EMBOLISM (BUT LATER RULED OUT AND NO FINAL DIAGNOSIS GIVEN) / Lung disorder	肺障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11MAR2005/20	01APR2005/41	22	高度	0	5
2204	FRA/SPP2204013	80/M/Ca	HEMATURIA / Haematuria	血尿	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06DEC2004/19	18JAN2005/62	44	高度	0	4,5
			URINE RETENTION / Urinary retention	尿閉	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06DEC2004/19	18JAN2005/62	44	高度	0	4,5
2204	FRA/SPP2204014	49/M/Ca	LEFT GONALGIA / Arthralgia	関節痛	Ali 300 mg / —	13DEC2004/-29	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 3 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2204	FRA/SPP2204015	44/M/Ca	NEPHRETIC COLIC / Renal colic	腎仙痛	Ali 75 mg / Ali 75 mg	14MAR2005/47	19MAR2005/52	6	高度	0	3,5
2204	FRA/SPP2204016	45/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12JAN2005/42	14JAN2005/44	3	高度	1	2,3,5
2204	FRA/SPP2204017	73/M/Ca	ADENOPATHIES OF SCARPA'S TRIANGLE DUE TO ERYSIPELAS / Lymphadenopathy	リンパ節症	HCTZ / HCTZ	18JAN2005/22	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	0
			DEEP VENOUS THROMBOSIS OF THE RIGHT SOLEUS / Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	HCTZ / HCTZ	18JAN2005/22	05FEB2005/40	19	高度	0	3
			ERYSIPELAS OF LEFT LEG / Erysipelas	丹毒	HCTZ / HCTZ	18JAN2005/22	05FEB2005/40	19	高度	0	3
2204	GTM/SPP2204018	41/F/Na	URINARY TRACT INFECTION / Urinary tract infection	尿路感染	Ali 300 mg / —	11DEC2004/-1	15DEC2004/3	5	軽度	0	3,5
2204	ITA/SPP2204019	57/M/Ca	SYNCOPE / Syncope	失神	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	30MAR2005/59	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	5
2204	NLD/SPP2204003	69/M/Ca	DIARRHEA WITH BLOOD IN IT / Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	Ali 300 mg / Ali 300 mg	04FEB2005/46	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	4
2204	PER/SPP2204020	42/F/Bl	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali 300 mg / —	12DEC2004/-3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2204	POL/SPP2204021	70/F/Ca	DUCTAL INVASIVE BREAST CANCER / Breast cancer	乳癌	HCTZ / HCTZ	18APR2005/27	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	0
2204	SVK/SPP2204022	34/M/Ca	COLICA RENALIS / Renal colic	腎仙痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	08APR2005/38	09APR2005/39	2	高度	0	1,3,5
2204	SWE/SPP2204023	61/M/Ca	CEREBRAL INFARCTION / Cerebral infarction	脳梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,5
			DISABILITY IN THE RIGHT HAND / Physical disability	身体障害者	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	17MAR2005/9	8	軽度	0	2,5
			DYSARTHRIA / Dysarthria	構語障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 4 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2204	SWE/SPP2204024	62/M/Ca	WORSENING OF BAD KNEE AGAIN / Joint injury	関節損傷	HCTZ / HCTZ	30OCT2004/11	15NOV2004/27	17	中等度	0	3,4,5
2204	SWE/SPP2204025	60/M/Ca	CHEST PAIN (DUE TO GASTROINTESTINAL PAIN) / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	09JAN2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2204	SWE/SPP2204026	51/M/Ca	(1)DUBEL VISION (DUE TO OKULOMOTORIS PARES) / Diplopia	複視	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12APR2005/26	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	5
			(2) (DOUBBLE VISION) DUE TO OCOLOMOTORR PARES / IIIrd nerve paresis	第3脳神経不全麻痺	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12APR2005/26	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	5
2204	USA/SPP2204027	45/F/Ca	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	HCTZ / HCTZ	07JUN2005/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	0
2204	USA/SPP2204028	49/M/BI	CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05MAR2005/62	07MAR2005/64	3	高度	0	2,3,4,5
			CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery disease	冠動脈疾患	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05MAR2005/62	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2204	USA/SPP2204029	29/F/BI	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17DEC2004/38	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			EARLY TERM PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20DEC2004/41	24APR2005/166	126	高度	0	2,5
2204	USA/SPP2204030	56/M/Ca	SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION / Small intestinal obstruction	小腸閉塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15APR2005/10	17APR2005/12	3	高度	0	5
2204	USA/SPP2204031	39/F/Ca	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	22FEB2005/1	01APR2005/39	39	軽度	0	4
2204	USA/SPP2204032	57/M/Ca	SYNCOPE / Syncope	失神	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	03DEC2004/40	05DEC2004/42	3	高度	0	1,5
2204	USA/SPP2204033	56/F/Ca	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	01APR2005/18	20APR2005/37	20	高度	0	3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 5 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	BEL/SPP2302008	67/M/Ca	GASTRIC ULCUS / Gastric ulcer	胃潰瘍	Ali 150 mg / Ali 150 mg	19SEP2005/350	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	3,5
2302	CAN/SPP2302084	60/F/Na	PAIN IN CHEST NYD / Chest pain	胸痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	07JAN2005/151	10JAN2005/154	4	中等度	0	1,3,4,5
2302	CAN/SPP2302085	63/M/Ca	PROSTATE NEOPLASY / Neoplasm prostate	前立腺新生物	Ali 300 mg / Ali 300 mg	06APR2005/245	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4
2302	CAN/SPP2302086	47/M/Ca	DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05MAY2005/246	25MAY2005/266	21	中等度	0	3
			RECURRENT DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16JUN2005/288	29JUN2005/301	14	中等度	0	3,4,5
			MINIMAL ANASTOMOTIC COLIC POST- SURGICAL DEHISCENCE / Post procedural complication	処置後合併症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15AUG2005/348	25AUG2005/358	11	中等度	0	3,4,5
2302	CAN/SPP2302087	68/M/Ca	CHOLECYSTITIS / Cholecystitis	胆嚢炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30JAN2005/140	15MAR2005/184	45	高度	0	3,4,5
2302	CAN/SPP2302088	50/F/Ca	APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	11AUG2005/345	30AUG2005/364	20	中等度	0	1,3,4,5
2302	CHE/SPP2302089	59/M/Ca	OVER FLOW INCONTINENCE / RESECTION OF THE BLADDER NECK / Urinary incontinence	尿失禁	Ali/HCTZ / Ali 150 mg	21SEP2004/6	25SEP2004/10	5	高度	0	3,4,5
2302	CHE/SPP2302090	60/F/Ca	DOUBLE FRACTURE OF THE LEFT FOREARM / Forearm fracture	前腕骨折	Ali 300 mg / Ali 300 mg	28MAY2005/284	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	1,3,4,5
2302	CHE/SPP2302091	53/F/Ca	MALLEOLAR FRACTURE LEFT LEG / Ankle fracture	足関節部骨折	Ali 300 mg / Ali 300 mg	07AUG2005/354	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	1,3,4,5
2302	CHE/SPP2302092	54/M/Ca	HYPERTENSIVE CRISIS (WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS) / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 300 mg / Ali 300 mg	18MAR2005/184	25MAY2005/252	69	中等度	0	0
			(HYPERTENSIVE CRISIS) WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS / Neurological symptom	神経学的症状	Ali 300 mg / Ali 300 mg	18MAY2005/245	25MAY2005/252	8	中等度	0	0
2302	CHE/SPP2302093	57/M/Ca	PROSTATATA HYPERTROPHIA / Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	18OCT2004/27	15NOV2004/55	29	軽度	0	1,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 6 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	CHE/SPP2302014	45/M/Ca	THROMBOPHLEBITIS DEEP LEG LEFT / Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02MAR2005/153	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3
			EMBOLISM PULMONARY CENTAL / Pulmonary embolism	肺塞栓症	Ali 300 mg / Ali 300 mg	05MAR2005/156	05MAR2005/156	1	高度	0	2,5
2302	CHE/SPP2302015	57/M/Ca	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	24JUN2005/285	25JUL2005/316	32	中等度	0	2,3,4,5
2302	DEU/SPP2302016	59/M/Ca	DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	12NOV2004/103	20NOV2004/111	9	高度	0	3,5
2302	DEU/SPP2302017	66/M/Ca	DIASTASIS RECTI ABDOMINIS / Muscle disorder	筋障害	Ali 150 mg / Ali 150 mg	21OCT2004/29	15NOV2004/54	26	中等度	0	4,5
2302	DEU/SPP2302018	29/M/Ca	APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	22JAN2005/158	26JAN2005/162	5	中等度	0	4,5
2302	DEU/SPP2302019	53/M/Ca	MEDIAN CERVICAL CYST / Cervical cyst	子宮頸部嚢胞	Ali 150 mg / Ali 150 mg	12AUG2004/36	01SEP2004/56	21	軽度	0	1,4,5
2302	DEU/SPP2302020	75/F/Ca	LUNG CARCINOMA / Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	Ali 150 mg / Ali 150 mg	03DEC2004/80	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	DEU/SPP2302021	73/M/Ca	TIBIA HEAD FRACTURE LEFT / Tibia fracture	脛骨骨折	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	26AUG2005/330	30AUG2005/334	5	高度	0	3,4,5
2302	DEU/SPP2302022	33/M/Ot	EXTENDED HEMATOMA OF LOWER LEG LEFT / Haematoma	血腫	Ali 300 mg / Ali 300 mg	04APR2005/190	22APR2005/208	19	中等度	0	3,5
2302	DEU/SPP2302023	56/M/Ca	DEVICE BREAKAGE RIGHT FOOT / Device breakage	医療機器破損	Ali/HCTZ / Ali 150 mg	30AUG2004/32	28DEC2004/152	121	中等度	0	1,3,4,5
			DEGENERATIVE CHANGE OF THE SPINE / Spinal osteoarthritis	変形性脊椎炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25FEB2005/211	04MAR2005/218	8	中等度	0	1,3,4,5
2302	DEU/SPP2302024	71/M/Ca	PAIN BECAUSE OF IMPINGEMENTSYNDROM OF THE LEFT SHOULDER / Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	20SEP2004/8	09NOV2004/58	51	中等度	0	3,4,5
2302	DEU/SPP2302025	27/M/Ca	MEDIAL MENISCUS CARTILAGE DEFECT RIGHT KNEE / Meniscus lesion	半月板障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	04MAR2005/229	07APR2005/263	35	軽度	0	3,4

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 7 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	DEU/SPP2302026	66/M/Ca	PROSTATIC ADENOMA / Prostatic adenoma	前立腺腺腫	Ali 300 mg / Ali 300 mg	18OCT2004/90	26NOV2004/129	40	高度	0	1,4,5
			SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIE / Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Ali 300 mg / Ali 300 mg	10FEB2005/205	17FEB2005/212	8	高度	0	1,3,5
2302	DEU/SPP2302027	67/F/Ca	BREAST CANCER OF BOTH SIDES / Breast cancer	乳癌	Ali 300 mg / Ali 300 mg	15OCT2004/31	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2302	DEU/SPP2302028	66/F/Ca	BRAINSTEM ISCHEMIA / Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25JUN2005/304	06JUL2005/315	12	高度	0	3,5
			HYPOPOTASSAEMIA / Hypokalaemia	低カリウム血症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25JUN2005/304	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
			RENEWED BRAINSTEM ISCHEMIA / Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23JUL2005/332	29JUL2005/338	7	高度	0	2,3,5
2302	DEU/SPP2302029	79/M/Ca	SYNKOPE / Syncope	失神	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01NOV2004/50	05NOV2004/54	5	中等度	1	5
2302	DEU/SPP2302003	78/F/Ca	ACUTE MYOCARDINFACTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali 300 mg / Ali 300 mg	16APR2005/296	16APR2005/296	1	高度	0	2
2302	DEU/SPP2302031	70/F/Ca	ARTERIOSCLEROSIS OF ARTERIA POPLITEA (FEMORALIS SUPERFICIALI RI.LEG) / Arteriosclerosis	動脈硬化症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15DEC2004/127	14FEB2005/188	62	高度	0	3,5
2302	DEU/SPP2302032	66/F/Ca	BIMALLEOLAR FRACTUR OF THE RIGHT KNUCKLE / Hand fracture	手骨折	Ali 300 mg / Ali 300 mg	13AUG2004/16	23AUG2004/26	11	高度	0	1,3,4,5
2302	DEU/SPP2302033	47/F/Ca	ANXIETY / Anxiety	不安	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17FEB2005/162	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2302	DEU/SPP2302034	54/M/Ca	CHRONIC CHOLECYSTITIS / Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	14OCT2004/1	12NOV2004/30	30	中等度	0	4,5
2302	DEU/SPP2302035	59/F/Ca	DENGUE FEVER / Dengue fever	デング熱	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15JAN2005/124	28FEB2005/168	45	高度	0	5
			PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15JAN2005/124	28FEB2005/168	45	高度	0	1,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 8 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	DEU/SPP2302036	41/M/Ca	DIABETIC FOOT INFECTION / Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25SEP2004/69	16NOV2004/121	53	高度	0	3,4,5
2302	DEU/SPP2302037	63/M/Ca	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12JUL2005/302	21JUL2005/311	10	高度	0	2,5
2302	DEU/SPP2302038	49/M/Ca	DYSPNOEA BY [CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE] / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
			HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			POSSIBLE MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			[DYSPNOEA BY]CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2302	DEU/SPP2302009	62/F/Ca	GASTROINTESTINAL TUMOR MALIGNANT / Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	Ali 150 mg / Ali 150 mg	18JUL2005/342	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4,5
2302	DNK/SPP2302039	74/M/Ca	HYPERTENSION ATTACK / Hypertension	高血圧	Ali/HCTZ / Ali 150 mg	31AUG2004/37	22SEP2004/59	23	軽度	0	3,5
2302	DNK/SPP2302040	62/M/Ca	COLUMNA VERTEBRALIS THORACALIS FRACTURE / Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21NOV2004/139	26NOV2004/144	6	高度	0	3,4,5
2302	DNK/SPP2302041	58/M/Ca	PYELITIS / Pyelonephritis	腎盂腎炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	19SEP2004/49	01OCT2004/61	13	中等度	0	3,5
2302	DNK/SPP2302042	47/M/Ca	SYNDESMOSIS RUPTURE / Ligament rupture	靱帯断裂	Ali 300 mg / Ali 300 mg	01OCT2004/40	04OCT2004/43	4	高度	0	3,4,5
2302	DNK/SPP2302043	46/F/Ca	GASTROENTERITIS (SALMONELLA ENTERITIDIS) / Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	22NOV2004/91	30DEC2004/129	39	中等度	0	3,5
2302	DNK/SPP2302044	49/M/Ca	OBSERVATION FOR TRANSIENT CEREBRAL ISCHAEMIA / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	20SEP2004/26	21SEP2004/27	2	中等度	0	3,5
2302	DNK/SPP2302045	50/M/Ca	ABDOMINAL PAIN(GALLSTONE) / Cholelithiasis	胆石症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	01MAY2005/251	05MAY2005/255	5	中等度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 9 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	DNK/SPP2302012	46/F/Ca	ANGIONEUROTIC OEDEMA / Angioedema	血管浮腫	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25AUG2005/372	30AUG2005/377	6	高度	1	3
2302	DNK/SPP2302046	62/M/Ca	ABCES ON BACK / Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	Ali 150 mg / Ali 150 mg	16SEP2004/60	16OCT2004/90	31	軽度	0	4
2302	DNK/SPP2302010	53/M/Ca	BLEEDING PR. RECTUM / Rectal haemorrhage	直腸出血	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	09AUG2004/22	01SEP2004/45	24	軽度	0	4
2302	DNK/SPP2302047	44/M/Ca	BIKE ACCIDENT / Road traffic accident	交通事故	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2302	DNK/SPP2302002	61/F/Ca	NATURAL DEATH / Death	死亡	Ali 300 mg / Ali 300 mg	08NOV2004/71	08NOV2004/71	1	高度	0	2
2302	DNK/SPP2302048	73/M/Ca	CONVULSION / Convulsion	痙攣	Ali 300 mg / Ali 300 mg	15AUG2004/42	16AUG2004/43	2	中等度	0	2,5
2302	DNK/SPP2302049	58/F/Ca	DOG BITE / Animal bite	動物咬傷	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05NOV2004/136	28FEB2005/251	116	高度	0	1,4,5
2302	DNK/SPP2302050	69/F/Ca	OSTEOPOROSIS (COLLUM LUMBALIS L1 FRACTURE) / Osteoporotic fracture	骨粗鬆症性骨折	Ali 150 mg / Ali 150 mg	17DEC2004/170	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,3,5
2302	DNK/SPP2302051	69/M/Ca	LEVER METASTASIS / Metastases to liver	肝転移	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15NOV2004/85	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	DNK/SPP2302052	66/M/Ca	WORSENING OF COPD / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Ali 300 mg / Ali 300 mg	22OCT2004/86	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
			PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	06NOV2004/101	29NOV2004/124	24	高度	0	3,5
2302	DNK/SPP2302053	59/M/Ca	LEIOMYOSARCOMA / Leiomyosarcoma	平滑筋肉腫	Ali 300 mg / Ali 150 mg	21FEB2005/179	14APR2005/231	53	高度	0	4,5
2302	GBR/SPP2302054	43/F/Ca	DYSMENORRHOEA / Dysmenorrhoea	月経困難症	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04APR2005/190	05APR2005/191	2	高度	0	4,5
			ABDO PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	21JUN2005/268	22JUN2005/269	2	高度	0	1,3,5
2302	ISL/SPP2302055	57/M/Ca	UNSTABLE ANGINA PECTORIS / Angina unstable	不安定狭心症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	01JUL2005/276	02JUL2005/277	2	高度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 10 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	ITA/SPP2302056	61/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	07JUL2005/268	13JUL2005/274	7	中等度	0	1,2,3,5
2302	ITA/SPP2302001	74/M/Ca	ABDOMINAL AORTIC ANEURISM ROPTURE / Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30OCT2004/26	31OCT2004/27	2	高度	0	2,5
2302	ITA/SPP2302058	51/F/Ca	MYOCARDIAL ACUTE INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali 300 mg / Ali 300 mg	27MAR2005/180	31MAR2005/184	5	中等度	0	2,3,5
2302	PER/SPP2302004	77/M/Ot	HEMORRHAGE [CEREBROVASCULAR ACCIDENT] / Cerebral haemorrhage	脳出血	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02DEC2004/93	11DEC2004/102	10	高度	0	2,3,4,5
			[HEMORRHAGE] CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali 300 mg / Ali 300 mg	02DEC2004/93	11DEC2004/102	10	高度	0	2,3,4,5
2302	PER/SPP2302059	47/M/Ot	COLIC RENAL / Renal colic	腎仙痛	Ali 300 mg / Ali 300 mg	18APR2005/224	21APR2005/227	4	軽度	0	1,3,5
2302	PER/SPP2302060	69/F/Ot	MULTIPLE SCLEROSIS PROBABLE / Multiple sclerosis	多発性硬化症	Ali 300 mg / Ali 300 mg	31JAN2005/148	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
			SUSPECT TRANSVERSAL MYELITIS / Myelitis transverse	横断性脊髄炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	31JAN2005/148	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2302	PER/SPP2302061	50/F/Ot	PELVIC MASS / Pelvic mass	骨盤腔内腫瘍	Ali 150 mg / Ali 150 mg	21JUN2005/274	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
2302	PER/SPP2302062	42/M/Ot	HAEMORRHOIDS WORSENING / Haemorrhoids	痔核	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01NOV2004/35	08DEC2004/72	38	中等度	0	3,4,5
			STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13DEC2004/77	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3,5
2302	PER/SPP2302063	39/F/Ot	FINGER INJURY, RIGTH HAND / Limb injury	四肢損傷	Ali 300 mg / Ali 300 mg	14NOV2004/54	14DEC2004/84	31	中等度	0	3,4
2302	PER/SPP2302064	66/F/Ot	CELLULITIS, RIGTH LEG / Cellulitis	蜂巣炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08AUG2005/321	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 11 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	RUS/SPP2302065	46/F/Ca	CHOLECYSTITIS CHRONICAE, [CHOLELYTHIASIS] / Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	14JAN2005/124	04FEB2005/145	22	中等度	0	1,3,5
			[CHOLECYSTITIS CHRONICAE], CHOLELYTHIASIS / Cholelithiasis	胆石症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	14JAN2005/124	04FEB2005/145	22	中等度	0	1,3,5
2302	RUS/SPP2302066	55/F/Ca	ATYPICAL HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM / Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23DEC2004/142	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5
2302	RUS/SPP2302067	55/M/Ca	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	05OCT2004/13	06DEC2004/75	63	中等度	0	2,3
2302	RUS/SPP2302068	38/M/Ca	HYPERTENTION CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18SEP2005/360	19SEP2005/361	2	軽度	0	2,3,5
2302	USA/SPP2302011	36/M/Ca	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF TONGUE / Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物, 病期不明	Ali 300 mg / Ali 300 mg	21SEP2005/364	24SEP2005/367	4	高度	0	1,3,4,5
2302	USA/SPP2302069	52/M/BI	PROSTATE CANCER / Prostate cancer	前立腺癌	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28JAN2005/158	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
2302	USA/SPP2302070	62/F/Ca	ATRIAL FIBRILLATION / Atrial fibrillation	心房細動	Ali 300 mg / Ali 300 mg	27SEP2004/26	01OCT2004/30	5	高度	0	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302071	49/F/BI	EXACERBATION OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali 300 mg / Ali 300 mg	29AUG2004/32	31AUG2004/34	3	高度	1	2,3
2302	USA/SPP2302072	44/M/Ca	MIGRAINE HEADACHE / Migraine	片頭痛	Ali 300 mg / Ali 300 mg	09JUL2005/332	10JUL2005/333	2	中等度	0	3,5
2302	USA/SPP2302073	64/M/BI	CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16MAR2005/157	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302074	45/M/Ca	WORSENING CHEST PAIN, NON-CARDIAC / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	18JUN2005/290	20JUN2005/292	3	高度	0	3,5
2302	USA/SPP2302075	63/M/BI	ATYPICAL CHEST PAIN SYNDROME, NON CARDIAC / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	04NOV2004/16	05NOV2004/17	2	中等度	0	3,5
			SUBSTERNAL THYROID GOITER / Goitre	甲状腺腫	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	04NOV2004/16	20JUN2005/244	229	中等度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 12 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302	USA/SPP2302076	44/F/Ca	ACUTE CHOLECYSTITIS / Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	31DEC2004/72	07JAN2005/79	8	高度	0	1,3,4,5
2302	USA/SPP2302077	54/M/Ca	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16FEB2005/135	16FEB2005/135	1	中等度	0	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302078	57/M/As	STENOTIC CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08NOV2004/110	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2302	USA/SPP2302005	56/M/Ca	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTIONH / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	HCTZ / Ali/HCTZ	12JUL2005/308	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	USA/SPP2302079	65/M/Ca	RIGHT SHOULDER FRACTURE [SECONDARY TO MOTOR VEHICLE ACCIDENT] / Upper limb fracture	上肢骨折	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07AUG2005/342	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,4,5
			[RIGHT SHOULDER FRACTURE] SECONDARY TO MOTOR VEHICLE ACCIDENT / Road traffic accident	交通事故	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07AUG2005/342	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,4,5
2302	USA/SPP2302080	48/F/Ca	CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	14SEP2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3,5
2302	USA/SPP2302081	73/M/Ca	CORONARY VASCULAR DISEASE / Cardiovascular disorder	心血管障害	Ali 150 mg / Ali 150 mg	09DEC2004/65	11JAN2005/98	34	高度	0	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302082	60/F/Ca	WORSENING OF ANXIETY / Anxiety	不安	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30AUG2004/7	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
			WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02SEP2004/10	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,5
2302	USA/SPP2302083	46/F/Bl	UTERINE FIBROID / Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	Ali 300 mg / Ali 300 mg	20JAN2005/122	28JAN2005/130	9	中等度	0	3,4,5
2302E	DEU/SPP2302E001	52/M/Ca	POLYNEUROPATHIA / Polyneuropathy	多発ニューロパシー	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28JUN2005/365	09JUL2005/376	12	中等度	0	5
2302E	DEU/SPP2302E002	60/M/Ca	MUSCLE FIBER RUPTURE / Muscle rupture	筋断裂	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28JAN2005/163	21FEB2005/187	25	中等度	0	3,5
2302E	PER/SPP2302E003	59/F/Ot	RIGHT ANKLE ARTHRALGIA / Arthralgia	関節痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17DEC2004/108	25JAN2005/147	40	中等度	0	0

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 13 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2302E	PER/SPP2302E004	60/M/Ot	RIGHT INTERNAL MENISCUS RUPTURE / Meniscus lesion	半月板障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	31MAR2005/199	26AUG2005/347	149	高度	0	3
2302E	RUS/SPP2302E005	59/F/Ca	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	13SEP2005/407	24OCT2005/448	42	中等度	0	1,3,5
2302E	RUS/SPP2302E006	51/F/Ca	REDICIBLE UMBILICAL HERNIA / Umbilical hernia	臍ヘルニア	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	29NOV2005/485	03DEC2005/489	5	中等度	0	4,5
2302E	USA/SPP2302E007	48/M/Ca	RECURRENT HERNIATED LUMBAR DISC AT L4- L5 AND L5-S1 ON THE RIGHT / Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	06OCT2004/59	07JAN2005/152	94	中等度	0	1,3,4,5
2303	DEU/SPP2303002	54/M/Ca	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	ACE / ACE/HCTZ	10JUN2005/36	12JUN2005/38	3	高度	0	1,3,4,5
			MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	ACE / ACE/HCTZ	10JUN2005/36	12JUN2005/38	3	高度	0	2,3,4,5
2303	DEU/SPP2303003	64/M/Ca	APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	ACE / ACE	01JUN2005/20	14JUN2005/33	14	中等度	0	2,4,5
2304	DEU/SPP2304005	77/M/Ca	TIA / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13APR2006/17	13APR2006/17	1	高度	0	2,3,5
2304	DEU/SPP2304006	56/M/Ca	HEMATOMA / Haematoma	血腫	BB / BB	31MAR2006/30	03APR2006/33	4	高度	0	4,5
2304	DEU/SPP2304007	77/F/Ca	HYPERTENSION COUSED ENCEPHALOPATHIA / Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症	Ali 150 mg / Ali 300 mg	09MAY2006/49	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2,3,5
			DEMENZIA / Dementia	認知症	Ali 150 mg / Ali 300 mg	11MAY2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5
2304	DEU/SPP2304008	51/M/Ca	EPISTAXIS / Epistaxis	鼻出血	Ali 150 mg / Ali 150 mg	24MAR2006/4	27MAR2006/7	4	高度	0	4,5
2304	DEU/SPP2304009	76/F/Ca	WORSENING OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	BB / BB	25MAR2006/39	31MAR2006/45	7	中等度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 14 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2304	DEU/SPP2304010	43/F/Ca	ABDOMINAL PAIN DUE TO SUSPECT OF HIP ARTHROSIS / Osteoarthritis	骨関節炎	Ali/BB / Ali/BB	18MAR2006/27	22MAR2006/31	5	中等度	0	1,4,5
2304	DEU/SPP2304011	83/F/Ca	BRADYCARDIA / Bradycardia	徐脈	BB / BB	05APR2006/2	06APR2006/3	2	中等度	0	2,5
			HEART INSUFFICIENCY / Cardiac failure	心不全	BB / BB	05APR2006/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
2304	DEU/SPP2304012	65/M/Ca	PROGRESSION OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY / Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25JAN2006/8	03FEB2006/17	10	軽度	0	3,4,5
2304	DEU/SPP2304013	74/F/Ca	AGGRAVATION OF VARICOSIS / Varicose vein	静脈瘤	BB / BB	25APR2006/70	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
2304	ESP/SPP2304014	48/M/Ca	LEFT CLAVICULE FRACTURE / Clavicle fracture	鎖骨骨折	BB / BB	25APR2006/57	26APR2006/58	2	中等度	0	3,5
2304	IND/SPP2304015	41/M/As	ABDOMINAL PAIN RADIATING TO BACK / Abdominal pain	腹痛	BB / BB	05MAY2006/47	09MAY2006/51	5	軽度	0	2,3,5
			LEFT URETERIC COLIC / Renal colic	腎仙痛	BB / BB	05MAY2006/47	09MAY2006/51	5	軽度	0	2,3,5
			VOMITINGS / Vomiting	嘔吐	BB / BB	08MAY2006/50	09MAY2006/51	2	軽度	0	5
2304	IND/SPP2304016	72/M/As	GASTROENTERITIS / Gastroenteritis	胃腸炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29MAR2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3,4,5
			SUSPECTED TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29MAR2006/8	29MAR2006/8	1	軽度	1	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 15 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2304	TUR/SPP2304001	65/M/Ca	CEREBROVASCULAR HEMORRHAGE / Cerebral haemorrhage	脳出血	Ali/BB / Ali/BB	16MAR2006/9	21MAR2006/14	6	高度	1	2,5
			ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK / Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	Ali/BB / Ali/BB	16MAR2006/9	21MAR2006/14	6	高度	1	2,5
			LEFT MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFECTION / Cerebral infarction	脳梗塞	Ali/BB / Ali/BB	18MAR2006/11	21MAR2006/14	4	高度	1	5
			RESPIRATORY INSUFFICIENCY / Respiratory failure	呼吸不全	Ali/BB / Ali/BB	18MAR2006/11	21MAR2006/14	4	高度	1	5
			WORSENING OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY / Left ventricular hypertrophy	左室肥大	Ali/BB / Ali/BB	18MAR2006/11	21MAR2006/14	4	高度	1	2,5
			SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA / Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Ali/BB / Ali/BB	20MAR2006/13	21MAR2006/14	2	高度	1	2,5
2304	TUR/SPP2304018	50/F/Ca	KNEE PAIN / Arthralgia	関節痛	BB / BB	14APR2006/18	14APR2006/18	1	軽度	0	2,4,5
2305	DEU/SPP2305002	49/M/Ca	HYPERGLYCAEMIC COMA / Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	Ali/CCB / Ali/CCB	09JUL2005/17	11JUL2005/19	3	高度	0	2,3,4,5
2305	DEU/SPP2305003	55/F/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	CCB / CCB	13AUG2005/5	23AUG2005/15	11	中等度	0	2,5
2305	DNK/SPP2305004	54/F/Ca	DEEP VEIN THROMBOSIS LEFT LEG / Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	Ali/CCB / —	30JUN2005/-33	02JUL2005/-31	3	中等度	0	3
2305	USA/SPP2305005	51/M/Ca	ANTERIOR APICAL ISCHEMIA / Myocardial ischaemia	心筋虚血	CCB / CCB	29JUL2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	0
2305	USA/SPP2305006	48/M/Ca	ACUTE DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali/CCB / Ali/CCB	29AUG2005/6	14SEP2005/22	17	高度	0	2,3,5
2305	ZAF/SPP2305007	48/M/Ot	INTRAOCULAR HAEMORRAGE / Eye haemorrhage	眼出血	CCB / CCB	04AUG2005/30	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 16 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2306	DNK/SPP2306007	55/M/Ca	KINDEY STONE / Nephrolithiasis	腎結石症	ACE-HCTZ / ACE	02AUG2005/50	05AUG2005/53	4	中等度	0	3,4,5
2306	DNK/SPP2306005	62/F/Ca	ANAEMIA / Anaemia	貧血	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	25JAN2006/185	10	中等度	0	4,5
			COUGHING / Cough	咳嗽	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	16JAN2006/176	1	高度	0	3
			DEHYDRATIO / Dehydration	脱水	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	30JAN2006/190	15	中等度	0	4,5
			EXPECTORATION / Productive cough	湿性咳嗽	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	30JAN2006/190	15	高度	0	0
			FEVER / Pyrexia	発熱	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	16JAN2006/176	1	高度	0	3
			NAUSEA / Nausea	悪心	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	30JAN2006/190	15	高度	0	0
			PULMONAL INFECTION / Lung infection	肺感染	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	16JAN2006/176	24JAN2006/184	9	高度	0	5
2306	DNK/SPP2306009	66/F/Ca	APOPLEXIA CEREBRI / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	23SEP2005/110	29SEP2005/116	7	高度	0	5
2306	DNK/SPP2306001	52/M/Ca	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	ACE-HCTZ / ACE/HCTZ	12JAN2006/186	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	ESP/SPP2306010	^{d)} 75/M/Ca	BLUE TOE SYNDROME / Blue toe syndrome	青趾症候群	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	09JAN2006/196	16JAN2006/203	8	高度	0	1,3,5
2306	ESP/SPP2306011	51/M/Ca	ACUTE CORONARY SYNDROME / Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	31DEC2005/171	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	SVK/SPP2306012	69/F/Ca	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13JUL2005/23	14JUL2005/24	2	軽度	0	2,3,5
2306	USA/SPP2306013	^{d)} 59/F/Ca	ANEMIA / Anaemia	貧血	プラセボ / プラセボ	28NOV2005/197	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,4
2306	USA/SPP2306014	63/F/Bl	SYNCOPE / Syncope	失神	ACE-HCTZ / ACE	13AUG2005/68	13AUG2005/68	1	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 17 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2306	USA/SPP2306015	36/M/Ca	ANXIETY / Anxiety	不安	ACE-HCTZ / ACE	20JUL2005/64	26JUL2005/70	7	高度	0	1,3,4,5
2306	USA/SPP2306016	50/M/BI	STAPH INFECTION- / Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	20JUL2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	USA/SPP2306017	55/F/Ca	PAIN POST RIGHT RADIAL HEAD REPLACEMENT OF RIGHT ELBOW / Procedural pain	処置による疼痛	ACE-HCTZ / ACE	15SEP2005/64	18SEP2005/67	4	高度	0	3,5
2306	USA/SPP2306018	64/M/Ot	POSSIBLE CARCINOMA OF THE PHARYNX/LARYNX / Laryngeal cancer	喉頭癌	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	14JUN2005/57	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2306	ZAF/SPP2306004	57/F/Ca	ANGIO OEDEMA / Angioedema	血管浮腫	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	31JUL2005/23	10AUG2005/33	11	高度	1	1,2,3
2306	ZAF/SPP2306019	59/M/Ca	RAISED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	05OCT2005/98	06OCT2005/99	2	高度	0	1,3,5
			UNSTABLE ANGINA PECTORIS / Angina unstable	不安定狭心症	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	05OCT2005/98	06OCT2005/99	2	高度	0	1,3,5
2306	ZAF/SPP2306002	^{d)} 57/M/As	SUDDEN DEATH DUE TO MASSIVE PULMONARY EMBOLISM / Pulmonary embolism	肺塞栓症	プラセボ / プラセボ	09FEB2006/198	09FEB2006/198	1	高度	0	2
2306	ZAF/SPP2306020	59/M/Ca	RIB FRACTURE (MOTOR VEHICLE ACCIDENT) / Rib fracture	肋骨骨折	ACE-HCTZ / ACE	24AUG2005/27	29AUG2005/32	6	中等度	0	3,5
2307	DEU/SPP2307002	66/F/Ca	BLACK STOOL / Faeces discoloured	変色便	Ali/ACE / Ali/ACE	30MAR2005/31	08APR2005/40	10	高度	0	3,5
			DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali/ACE / Ali/ACE	30MAR2005/31	08APR2005/40	10	高度	0	3,5
			EPIGASTRIC PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	Ali/ACE / Ali/ACE	30MAR2005/31	08APR2005/40	10	高度	0	3,5
2307	DEU/SPP2307005	66/F/Ca	NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/ACE / Ali/ACE	09MAY2005/7	19MAY2005/17	11	高度	0	2,5
			PARESIS RIGHT ARM / Monoparesis	不全単麻痺	Ali/ACE / Ali/ACE	09MAY2005/7	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 18 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2307	DEU/SPP2307006	80/F/Ca	CEPHALALGIA / Headache	頭痛	ACE / ACE	02MAY2005/28	04MAY2005/30	3	中等度	0	5
2307	DNK/SPP2307003	66/F/Ca	KIDNEY FAILURE / Renal failure	腎不全	ACE / ACE	20MAY2005/19	01JUN2005/31	13	高度	1	2,3,4,5
			MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	ACE / ACE	20MAY2005/19	01JUN2005/31	13	高度	1	2,3,4,5
2307	FRA/SPP2307007	48/F/Ca	LEFT ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT[WITH PARESIA OF THE RIGHT HAND] / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/ACE / —	13APR2005/-8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
			[LEFT ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT] WITH PARESIA OF RIGHT HAND / Monoparesis	不全単麻痺	Ali/ACE / —	13APR2005/-8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2307	FRA/SPP2307008	61/F/Ca	RESECTION OF MYOMA / Myomectomy	筋腫核出術	Ali 150-300mg / Ali150 mg	31MAY2005/19	28JUN2005/47	29	高度	0	5
2307	MYS/SPP2307009	61/F/As	ACUTE INFECTIVE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA / Asthma	喘息	Ali/ACE / Ali/ACE	11MAY2005/35	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
2307	NOR/SPP2307010	42/M/Ca	VERTIGO ACUTE / Vertigo	回転性めまい	Ali 150-300mg / Ali150 mg	05APR2005/8	07APR2005/10	3	中等度	1	2,5
2307	SWE/SPP2307011	49/F/Ca	PYELONEFRITIS / Pyelonephritis	腎盂腎炎	Ali 150-300mg / Ali300 mg	20MAY2005/47	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5
2307	SWE/SPP2307001	57/M/Ca	ACUTE ETHANOL INTOXICATION (RESULTED IN DEATH) / Alcohol poisoning	アルコール中毒	ACE / ACE	06MAY2005/10	06MAY2005/10	1	高度	0	2
2307	TUR/SPP2307012	55/F/Ca	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	ACE / ACE	29APR2005/4	02MAY2005/7	4	高度	1	2,3,5
2307	TUR/SPP2307013	59/F/Ca	AORTITIS / Aortitis	大動脈炎	ACE / ACE	16JUN2005/53	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	5
2307	TUR/SPP2307014	60/F/Ca	PERIPHERAL VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 150-300mg / Ali150 mg	10MAY2005/2	24MAY2005/16	15	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 19 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2307	TWN/SPP2307015	49/F/As	CALCULUS OF RIGHT LOWER URETER / Calculus ureteric	尿管結石	Ali 150-300mg / Ali150 mg	08JUN2005/21	10JUN2005/23	3	中等度	0	2,3,4,5
2307	USA/SPP2307016	64/M/Ca	MYOCARDIAL ISCHEMIA / Myocardial ischaemia	心筋虚血	ACE / ACE	28MAY2005/18	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,5
2307	USA/SPP2307017	57/M/Ca	CORONARY ARTERY OCCLUSION / Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	Ali 150-300mg / Ali150 mg	14JUN2005/28	20JUN2005/34	7	高度	0	1,3,4,5
2307	USA/SPP2307018	62/F/Ca	ACUTE EXACERBATION OF DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali 150-300mg / Ali300 mg	01AUG2005/43	18AUG2005/60	18	高度	0	5
2307	USA/SPP2307019	51/M/Bl	ELEVATED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 150-300mg / Ali150 mg	26FEB2005/13	26FEB2005/13	1	中等度	0	2,3,5
			EPISTAXIS / Epistaxis	鼻出血	Ali 150-300mg / Ali150 mg	26FEB2005/13	26FEB2005/13	1	中等度	0	5
2307	USA/SPP2307020	34/M/Ca	HYPERGLYCEMIA / Hyperglycaemia	高血糖	Ali/ACE / Ali/ACE	29JUN2005/64	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5
2308	NLD/SPP2308003	60/M/Ca	APPENTICITIS ACUTA GANGRENOSA / Appendicitis	虫垂炎	Ali 300 mg / Ali 300 mg	17JAN2005/34	21JAN2005/38	5	高度	0	1,3,5
2308	NLD/SPP2308004	38/F/Ca	DEPRESSION (DEPRESSIVE STATE AND SUICIDAL FEELINGS) / Depression	うつ病	Ali 300 mg / Ali 300 mg	05APR2005/51	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	3,5
2308	NLD/SPP2308005	78/M/Ca	BLADDER CARCINOMA / Bladder cancer	膀胱癌	プラセボ / —	16NOV2004/-15	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	0
2308	NLD/SPP2308006	48/M/Ca	OCCLUSION VENE OD / Venous occlusion	静脈閉塞	Ali 150 mg / NONE	24FEB2005/64	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	0
2308	USA/SPP2308007	64/F/Ca	WORSENING UNSTABLE ANGINA / Angina unstable	不安定狭心症	Ali 150 mg / Ali 150 mg	26MAR2005/27	28MAR2005/29	3	中等度	0	3,5
			INCREASED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 150 mg / Ali 150 mg	26MAR2005/27	28MAR2005/29	3	中等度	0	5
2308	USA/SPP2308008	31/F/Bl	BODILY INJURY / Pain	疼痛	Ali 600 mg / Ali 600 mg	01MAR2005/35	04MAR2005/38	4	高度	0	5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 20 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2309	DEU/SPP2309003	57/F/Ca	EXACERBATION OF THE COPD / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	HCTZ / HCTZ	19DEC2005/69	24DEC2005/74	6	高度	0	1,2,3,5
2309	DEU/SPP2309004	60/M/Ca	SUSPENSION OF SLIGHTLY APOPLECTICAL INSULT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	01DEC2005/74	02DEC2005/75	2	中等度	0	4,5
2309	ESP/SPP2309005	54/M/Ca	NON-SPECIFIC VIRAL INFECTION / Viral infection	ウイルス感染	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20SEP2005/36	30SEP2005/46	11	軽度	0	3,5
2309	ESP/SPP2309006	68/M/Ca	MALEOLAR AEDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	18NOV2005/32	29DEC2005/73	42	軽度	1	1,2,4
2309	ESP/SPP2309007	46/M/Ca	DENTAL INFECTION / Tooth infection	歯感染	HCTZ / —	25NOV2005/-17	08DEC2005/-4	14	中等度	0	3,5
2309	FRA/SPP2309008	75/M/Ca	MENTAL CONFUSION / Confusional state	錯乱状態	HCTZ / HCTZ	04FEB2006/61	04FEB2006/61	1	高度	0	1,2,5
2309	FRA/SPP2309009	57/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27JAN2006/67	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2309	ISR/SPP2309002	52/M/Ca	ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	16NOV2005/59	24NOV2005/67	9	軽度	0	2,3,5
			URINARY TRACT INFECTION / Urinary tract infection	尿路感染	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	16NOV2005/59	24NOV2005/67	9	中等度	0	2,3,5
			ACUTE PANCREATITIS / Pancreatitis acute	急性膵炎	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	20NOV2005/63	24NOV2005/67	5	軽度	0	2,3,5
2309	ISR/SPP2309010	68/M/Ca	ACUTE URINARY RETENTION / Urinary retention	尿閉	HCTZ / HCTZ	24DEC2005/11	22JAN2006/40	30	軽度	0	4,5
2309	ISR/SPP2309011	47/F/Ca	URINARY TRACT INFECTION / Urinary tract infection	尿路感染	ARB/HCTZ / —	07OCT2005/-23	14OCT2005/-16	8	軽度	0	3,5
			ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	07DEC2005/39	15DEC2005/47	9	中等度	0	3,5
2309	RUS/SPP2309012	35/F/Ca	HEPATITIS A / Hepatitis A	A型肝炎	HCTZ / HCTZ	08OCT2005/37	21OCT2005/50	14	中等度	0	3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 21 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2309	RUS/SPP2309013	65/M/Ca	RECURRENT NASAL HEMORRHAGE / Epistaxis	鼻出血	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	15NOV2005/5	22NOV2005/12	8	高度	0	3,4,5
2309	RUS/SPP2309014	57/F/Ca	DISTAL RIGHT FOREERM FRACTURE / Forearm fracture	前腕骨折	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	06MAR2006/84	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4
2309	RUS/SPP2309015	64/F/Ca	CEREBRO-VASCULAR DISEASE / Cerebrovascular disorder	脳血管障害	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	31OCT2005/5	11NOV2005/16	12	中等度	0	2,3,5
2323	BEL/SPP2323006	76/F/Ca	LENTIGO MALIGNA MELANOMA / Lentigo maligna stage unspecified	悪性黒子, 病期不明	HCTZ-CCB / HCTZ	23OCT2005/182	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	4
			LENTIGO MALIGNA MELANOMA / Lentigo maligna stage unspecified	悪性黒子, 病期不明	HCTZ-CCB / HCTZ	23OCT2005/182	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	4
2323	BEL/SPP2323007	71/F/Ca	BREAST CANCER LEFT SITE / Breast cancer	乳癌	HCTZ-CCB / HCTZ	13SEP2005/131	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2323	DEU/SPP2323008	62/F/Ca	WORSENING OF LEFT COXARTHROSIS / Osteoarthritis	骨関節炎	Ali-CCB / Ali/CCB	06FEB2006/242	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5
2323	DEU/SPP2323009	66/F/Ca	OVARY TUMOUR / Ovarian neoplasm	卵巣新生物	Ali-CCB / Ali 300 mg	27SEP2005/110	10OCT2005/123	14	高度	0	5
			UNBILICAL HERNIA / Umbilical hernia	臍ヘルニア	Ali-CCB / Ali 300 mg	27SEP2005/110	10OCT2005/123	14	高度	0	5
2323	DEU/SPP2323010	62/M/Ca	PROSTATACARCINOMA / Prostate cancer	前立腺癌	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	30JAN2006/228	14FEB2006/243	16	高度	0	4,5
2323	DEU/SPP2323011	73/M/Ca	DIPLOPIA(DOUBLE VISION) / Diplopia	複視	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	07DEC2005/147	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	DEU/SPP2323012	47/M/Ca	MYOCARDIALINFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	29APR2006/307	08MAY2006/316	10	中等度	0	2,3,4,5
2323	DEU/SPP2323013	57/M/Ca	DIVERTICULITIS (SIGMA) / Diverticulitis	憩室炎	HCTZ-CCB / プラセボ	13JUL2005/7	01AUG2005/26	20	高度	0	5
2323	DEU/SPP2323014	76/M/Ca	MYOCARDITIS AS A RESULT OF INFECTION WITH ROTAVIRUS / Viral myocarditis	ウイルス性心筋炎	HCTZ-CCB / HCTZ	24DEC2005/192	13JAN2006/212	21	高度	0	2,3,5
2323	DEU/SPP2323015	65/M/Ca	WORSENING OF PREEXISTING OPERATED HERNIA UMBILICALIS WITHOUT POSTOPERA / Umbilical hernia	臍ヘルニア	Ali-CCB / Ali/CCB	26OCT2005/101	06DEC2005/142	42	中等度	0	3,4,5
2323	DEU/SPP2323016	74/F/Ca	MASTOCARCINOMA RIGHT / Breast cancer	乳癌	Ali-CCB / Ali/CCB	14FEB2006/274	16MAR2006/304	31	高度	0	2,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 22 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2323	DEU/SPP2323017	35/F/Ca	UMBILICAL HERNIA / Umbilical hernia	臍ヘルニア	HCTZ-CCB / HCTZ	26JUL2005/71	10AUG2005/86	16	軽度	0	3,4,5
			UMBILICAL HERNIA RECIDIV / Umbilical hernia	臍ヘルニア	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	27DEC2005/225	06JAN2006/235	11	軽度	0	4,5
2323	DEU/SPP2323018	69/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / プラセボ	18JUL2005/26	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	DEU/SPP2323003	61/M/Ca	CANCER OF GI TRACT / Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	HCTZ-CCB / プラセボ	17JUN2005/10	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2323	DEU/SPP2323019	58/F/Ca	HYPOKALIEMIA / Hypokalaemia	低カリウム血症	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	01DEC2005/185	16DEC2005/200	16	中等度	1	3,5
2323	ESP/SPP2323020	64/M/Ca	HYPERCALCEMIA / Hypercalcaemia	高カルシウム血症	Ali-CCB / Ali 300 mg	27APR2006/317	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	ESP/SPP2323021	46/F/Ca	INFECTIOUS MONONUCLEOSIS / Infectious mononucleosis	伝染性単核症	HCTZ-CCB / HCTZ	01SEP2005/119	22SEP2005/140	22	軽度	0	1,3,5
2323	ESP/SPP2323022	70/F/Ca	BENIGN UTERINE POLYPUS / Uterine polyp	子宮ポリープ	HCTZ-CCB / —	12MAY2005/-5	28JUN2005/42	48	中等度	0	4
2323	ESP/SPP2323023	60/M/Ca	URINARY BLADDER CANCER / Bladder cancer	膀胱癌	Ali-CCB / Ali 300 mg	28MAR2006/259	03APR2006/265	7	高度	0	3,4,5
2323	FIN/SPP2323024	67/F/Ca	CARCINOMA MAMMAE L. DX / Breast cancer	乳癌	Ali-CCB / Ali/CCB	05JAN2006/198	02FEB2006/226	29	高度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323025	69/M/Ca	ATRIAL FIBRILLATION PAROXYSMAL / Atrial fibrillation	心房細動	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	10MAY2006/309	10MAY2006/309	1	中等度	0	1,3,5
			BRONCHOPNEUMONIA NOS / Bronchopneumonia	気管支肺炎	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	10MAY2006/309	17MAY2006/316	8	中等度	0	1,3,5
			CARDIAC DECOMPANSATION LEFT / Cardiac failure	心不全	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	10MAY2006/309	17MAY2006/316	8	中等度	0	1,3,5
			CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	10MAY2006/309	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	1,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 23 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2323	ITA/SPP2323026	69/M/Ca	KIDNEY TUMOR / Renal neoplasm	腎新生物	HCTZ-CCB / HCTZ	04AUG2005/66	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
			NEPHRECTOMY RIGHT / Nephrectomy	腎摘除	HCTZ-CCB / HCTZ	30AUG2005/92	31AUG2005/93	2	軽度	0	5
2323	ITA/SPP2323027	62/M/Ca	HEMOVITREO EYE / Vitreous haemorrhage	硝子体出血	Ali-CCB / Ali 300 mg	22MAR2006/260	24MAR2006/262	3	軽度	0	3,4,5
2323	ITA/SPP2323028	56/F/Ca	CYSTOCELE / Cystocele	膀胱瘤	Ali-CCB / Ali 300 mg	24NOV2005/137	03DEC2005/146	10	高度	0	3,5
			RECTOCELE / Rectocele	直腸瘤	Ali-CCB / Ali 300 mg	24NOV2005/137	03DEC2005/146	10	高度	0	3,5
2323	ITA/SPP2323029	66/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali-CCB / プラセボ	29JUL2005/31	08AUG2005/41	11	高度	1	2,3,5
2323	ITA/SPP2323030	43/M/Ca	ASPECIFIC PRECORDIAL PAIN / Chest pain	胸痛	HCTZ-CCB / HCTZ	17MAR2006/278	18MAR2006/279	2	軽度	0	1,5
2323	ITA/SPP2323031	68/M/Ca	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	02SEP2005/108	07SEP2005/113	6	高度	0	1,2,3,5
2323	ITA/SPP2323032	59/M/Ca	(BACTERIAL LARYNGITIS AND) PHARYNGITIS / Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	Ali-CCB / Ali/CCB	27DEC2005/201	31DEC2005/205	5	中等度	0	3,5
			BACTERIAL LARYNGITIS (AND PHARYNGITIS) / Laryngitis bacterial	細菌性喉頭炎	Ali-CCB / Ali/CCB	27DEC2005/201	31DEC2005/205	5	中等度	0	3,5
2323	ITA/SPP2323033	50/M/Ca	PROSTATIC CANCER / Prostate cancer	前立腺癌	Ali-CCB / Ali 300 mg	05SEP2005/153	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	4
			PROSTATIC CANCER / Prostate cancer	前立腺癌	Ali-CCB / Ali 300 mg	05SEP2005/153	29NOV2005/238	86	中等度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323034	58/M/Ca	BACK PAIN / Back pain	背部痛	Ali-CCB / Ali/CCB	10MAR2006/304	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5
2323	ITA/SPP2323035	43/F/Ca	CHOLELITHIASIS / Cholelithiasis	胆石症	Ali-CCB / Ali 300 mg	15MAR2006/265	15MAR2006/265	1	中等度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323036	60/M/Ca	VERTIGO SYNDROME / Vertigo	回転性めまい	Ali-CCB / Ali 300 mg	06JUL2005/58	13JUL2005/65	8	軽度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 24 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2323	ITA/SPP2323037	53/F/Ca	SHOULDER (PAIN DUE TO) FRACTURE / Upper limb fracture	上肢骨折	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	01JAN2006/187	02FEB2006/219	33	軽度	0	4,5
			SHOULDER PAIN (DUE TO FRACTURE) / Musculoskeletal pain	筋骨格痛	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	01JAN2006/187	02FEB2006/219	33	軽度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323038	41/M/Ca	EXOSTOSIS RIGHT TIBIA-TARSUS / Exostosis	外骨腫	Ali-CCB / Ali/CCB	05APR2006/275	06APR2006/276	2	軽度	0	3,4,5
2323	ITA/SPP2323039	65/M/Ca	SLEEP APNEA / Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	21APR2006/312	28APR2006/319	8	中等度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323040	67/F/Ca	STOMACH BURNING PAIN / Dyspepsia	消化不良	Ali-CCB / Ali 150 mg	25MAY2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323041	72/F/Ca	BILATERAL GLAUCOMA / Glaucoma	緑内障	Ali-CCB / Ali 300 mg	12JUL2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3
			BILATERAL GLAUCOMA / Glaucoma	緑内障	Ali-CCB / Ali 300 mg	12JUL2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3
2323	ITA/SPP2323042	76/F/Ca	FRACTURE FOREARM / Forearm fracture	前腕骨折	Ali-CCB / Ali 300 mg	26JAN2006/218	01MAR2006/252	35	軽度	0	4,5
2323	ITA/SPP2323043	66/M/Ca	NASAL POLYPOSIS / Nasal polyps	鼻茸	Ali-CCB / Ali/CCB	25JAN2006/226	27JAN2006/228	3	軽度	0	3,4,5
2323	NLD/SPP2323044	45/F/Ca	WORSENING OF PRE-EXISTENT HYPERMENORHOEA-MENORRHAGIE / Menorrhagia	月経過多	Ali-CCB / —	18APR2005/-3	20APR2005/-1	3	中等度	0	1,3,5
			ABDOMINAL UTERUS EXTIRPATION / Hysterectomy	子宮摘出	Ali-CCB / Ali 300 mg	19JUL2005/89	22JUL2005/92	4	中等度	0	3,5
2323	NLD/SPP2323045	66/M/Ca	BELL'S PALSY LEFT / Facial palsy	顔面神経麻痺	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	18SEP2005/97	30SEP2005/109	13	中等度	0	2,3,5
2323	NLD/SPP2323046	61/M/Ca	ACUTE APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	Ali-CCB / Ali/CCB	29MAR2006/336	30MAR2006/337	2	高度	0	0
			PLATZBAUCH (=BURST ABDOMEN) / Wound dehiscence	創し開	Ali-CCB / Ali/CCB	04APR2006/342	18MAY2006/386	45	高度	0	1,4,5
2323	NLD/SPP2323047	60/M/Ca	BILATERALGRAWITZ KIDNEY TUMOUR / Renal cell carcinoma stage unspecified	腎細胞癌，病期不明	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	21DEC2005/230	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 25 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2323	NLD/SPP2323002	69/F/Ca	TUMOUR IN COLON DESCENDENS / Colon neoplasm	結腸新生物	HCTZ-CCB / HCTZ	15AUG2005/83	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	1,2,3,4,5
2323	NLD/SPP2323048	41/M/Ca	NEARLY SYNCOPE / Presyncope	失神寸前の状態	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	24NOV2005/182	25NOV2005/183	2	高度	0	1,5
2323	NLD/SPP2323049	65/M/Ca	ADENOCARCINOMA PROSTATE / Prostate cancer	前立腺癌	Ali-CCB / Ali/CCB	05FEB2006/291	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	4,5
2323	NLD/SPP2323050	62/M/Ca	BASOSQUAMEUS CARCINOMA / Basosquamous carcinoma	基底扁平上皮癌	Ali-CCB / Ali 150 mg	08APR2005/1	22JUN2005/76	76	高度	0	4
			BASOSQUAMEUS CARCINOM / Basosquamous carcinoma	基底扁平上皮癌	Ali-CCB / Ali 150 mg	08APR2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4
			PROSTATE CANCER / Prostate cancer	前立腺癌	Ali-CCB / Ali/CCB	14NOV2005/221	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4
2323	NLD/SPP2323051	56/M/Ca	LEFT INGUINAL HERNIA / Inguinal hernia	臬径ヘルニア	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	06FEB2006/294	23MAR2006/339	46	軽度	0	4,5
2323	NLD/SPP2323052	57/F/Ca	CHESTPAIN [CARDIAC] / Angina pectoris	狭心症	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	12NOV2005/206	14NOV2005/208	3	中等度	0	1,3,5
2323	NLD/SPP2323053	62/M/Ca	INCARCERATED HERNIA UMBILICALIS / Umbilical hernia	臬ヘルニア	Ali-CCB / Ali/CCB	16MAR2006/312	16MAR2006/312	1	中等度	0	4,5
2323	NLD/SPP2323054	65/M/Ca	DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali-CCB / Ali 300 mg	03AUG2005/92	14AUG2005/103	12	中等度	0	3,5
2323	NLD/SPP2323055	64/F/Ca	MYOCARDINFARCT / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	17FEB2006/255	27FEB2006/265	11	高度	0	1,2,3,4,5
2323	NLD/SPP2323056	54/M/Ca	ISCHAEMISCHE INFARCT / Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞	Ali-CCB / Ali/CCB	09FEB2006/293	09FEB2006/293	1	高度	0	5
2323	NLD/SPP2323057	64/F/Ca	WORSENING COXARTHROSIS / Osteoarthritis	骨関節炎	Ali-CCB / プラセボ	01AUG2005/33	27MAR2006/271	239	高度	0	4,5
			WORSENING COXARTHROSIS / Osteoarthritis	骨関節炎	Ali-CCB / プラセボ	01AUG2005/33	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4
2324	ESP/SPP2324004	80/M/Ca	PROSTATIC CANCER / Prostate cancer	前立腺癌	Ali 150-300mg / Ali300 mg	24NOV2005/30	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	0

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 26 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2324	ITA/SPP2324003	66/M/Ca	T.I.A. / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	28SEP2005/21	06OCT2005/29	9	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327006	66/F/Ca	OVARIAN CARCINOMA / Ovarian cancer	卵巣癌	ARB / ARB	25JUL2006/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2327	DEU/SPP2327007	40/M/Ca	SWEAT GLAND ABSCESS / Abscess sweat gland	汗腺膿瘍	プラセボ / —	12FEB2006/-12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,4,5
2327	DEU/SPP2327008	57/F/Ca	ACUTE GASTRITIS / Gastritis	胃炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06OCT2005/22	10OCT2005/26	5	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327009	39/F/Ca	FACIALIS PARESE LEFT / Facial paresis	顔面不全麻痺	ARB / ARB	02DEC2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2327	DEU/SPP2327010	60/M/Ca	CHD WITH ANGINA PECTORIS INCREASING DURING AND AFTER EXERCISE / Angina pectoris	狭心症	ARB / ARB	06OCT2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327011	69/M/Ca	GRAND MAL / Grand mal convulsion	大発作痙攣	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13JAN2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,5
2327	DEU/SPP2327001	69/F/Ca	MYOCARDINFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 150 mg / Ali 300 mg	16NOV2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	DEU/SPP2327012	50/F/Ca	STRUMEKTOMIA BECAUSE OF NODES IN THE STRUMA / Goitre	甲状腺腫	ARB / —	16MAR2006/0	19APR2006/34	35	中等度	0	5
2327	DEU/SPP2327003	71/M/Ca	POLYP OF STOMACH / Intestinal polyp	腸管ポリープ	Ali 150 mg / Ali 300 mg	21MAR2006/43	22MAR2006/44	2	中等度	0	4,5
2327	DEU/SPP2327013	69/F/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 150 mg / Ali 300 mg	27DEC2005/49	04JAN2006/57	9	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327014	68/M/Ca	ACUTE CYSTITIS / Cystitis	膀胱炎	プラセボ / プラセボ	14MAY2006/26	19MAY2006/31	6	中等度	0	3,5
2327	DEU/SPP2327015	68/F/Ca	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	プラセボ / プラセボ	17JUN2006/51	23JUN2006/57	7	中等度	1	2,3,5
2327	DEU/SPP2327016	44/F/Ca	STRUMECTOMY / Thyroidectomy	甲状腺摘除	Ali/ARB / Ali/ARB	23MAY2006/19	27MAY2006/23	5	中等度	0	4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 27 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2327	DEU/SPP2327017	63/M/Ca	CENTRAL VESTIBULAR DISTURBANCE / Vestibular disorder	前庭障害	プラセボ / —	27APR2006/-21	03MAY2006/-15	7	中等度	0	3,5
2327	ESP/SPP2327018	68/M/Ca	BRONCHITIS / Bronchitis	気管支炎	ARB / ARB	01APR2006/2	11APR2006/12	11	軽度	0	3,5
			INTENSIFIED OBSTRUCTIVE PULMONAR DISEASE / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	ARB / ARB	01APR2006/2	11APR2006/12	11	軽度	0	3,5
			MILD PULMONARY EDEMA / Pulmonary oedema	肺水腫	ARB / ARB	01APR2006/2	11APR2006/12	11	軽度	0	3,5
			PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	ARB / ARB	01APR2006/2	11APR2006/12	11	軽度	0	3,5
2327	ESP/SPP2327019	56/M/Ca	CEPHALEA / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	15MAR2006/6	07APR2006/29	24	軽度	1	3
2327	USA/SPP2327020	55/M/Ca	KIDNEY STONE / Nephrolithiasis	腎結石症	ARB / —	14SEP2005/-5	17SEP2005/-2	4	高度	0	3,5
2327	USA/SPP2327002	45/M/Ot	SUDDEN DEATH (HYPERTENSIVE ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE) / Arteriosclerosis	動脈硬化症	ARB / ARB	30NOV2005/13	30NOV2005/13	1	高度	0	2
2327	USA/SPP2327021	37/M/Ca	HERNIATED DISC / Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	Ali/ARB / Ali/ARB	15APR2006/44	21APR2006/50	7	高度	0	1,3,4,5
2327	USA/SPP2327004	38/M/BI	ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06SEP2005/21	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2327	USA/SPP2327022	63/F/As	CVA / Cerebrovascular accident	脳血管発作	プラセボ / プラセボ	23MAR2006/37	05APR2006/50	14	高度	0	5
			WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	プラセボ / プラセボ	23MAR2006/37	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2327	USA/SPP2327023	71/M/Ca	ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE / Prostate cancer	前立腺癌	Ali/ARB / Ali/ARB	23JAN2006/40	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	0
			FUSIFORM ANEURYSM OF THE MID ABDOMINAL AORTA / Aortic aneurysm	大動脈瘤	Ali/ARB / Ali/ARB	03FEB2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	0

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 28 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2327	USA/SPP2327024	60/F/BI	BREAST CANCER / Breast cancer	乳癌	ARB / ARB	26JAN2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	USA/SPP2327025	53/F/BI	ATRIAL FLUTTER / Atrial flutter	心房粗動	プラセボ / プラセボ	16MAY2006/21	18MAY2006/23	3	高度	0	2,3,5
			RAPID VENTRICULAR RATE / Ventricular tachycardia	心室性頻脈	プラセボ / プラセボ	16MAY2006/21	18MAY2006/23	3	中等度	0	2,5
2327	USA/SPP2327026	50/F/Ca	PERIPAERAL VASICULAR DISEASE / Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Ali 150 mg / Ali 300 mg	22JUN2006/42	23JUN2006/43	2	高度	0	4,5
2327	USA/SPP2327027	71/M/BI	CHEST PAIN / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	17MAY2006/29	17MAY2006/29	1	軽度	0	2,5
2328	DEU/SPP2328003	45/M/Ca	WORSENING HIGH PSA LEVEL / Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	プラセボ / プラセボ	21MAY2006/26	23MAY2006/28	3	高度	0	5
			PROSTRATE CANCERCELLS FOUND IN MATERIAL TAKEN FROM PATIENT / Prostate cancer	前立腺癌	プラセボ / プラセボ	23MAY2006/28	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	0
2328	USA/SPP2328004	54/M/Ca	NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 300 mg / Ali 300 mg	09MAR2006/7	09MAR2006/7	1	高度	0	2,5
			SHORTNESS OF BREATH / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 300 mg / Ali 300 mg	09MAR2006/7	09MAR2006/7	1	高度	0	2,5
			TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 300 mg / Ali 300 mg	09MAR2006/7	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2328	USA/SPP2328005	52/M/Ca	(ACCELERATED HYPERTENSION WITH) LEFT FACIAL NUMBNESS / Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/2	28FEB2006/7	6	高度	0	2,3,5
			ACCELERATED HYPERTENSION (WITH LEFT FACIAL NUMBNESS) / Accelerated hypertension	進行性高血圧	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/2	28FEB2006/7	6	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 29 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2328	USA/SPP2328006	59/F/Ca	LEFT BREAST CARCINOMA / Breast cancer	乳癌	プラセボ / —	13JUN2006/-13	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			MELANOMA OF RIGHT AXILLARY LYMPH NODE / Lymphadenopathy	リンパ節症	プラセボ / —	13JUN2006/-13	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4
2328	USA/SPP2328002	58/M/Ca	(ANEMIA) DUE TO RECTAL BLEEDING / Rectal haemorrhage	直腸出血	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02MAY2006/41	09MAY2006/48	8	高度	0	2,3,4,5
			ANEMIA(DUE TO RECTAL BLEEDING) / Anaemia	貧血	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02MAY2006/41	09MAY2006/48	8	高度	0	2,3,4,5
2328	USA/SPP2328007	54/M/Ca	CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali 75 mg / Ali 75 mg	16MAR2006/11	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,5
2328	USA/SPP2328008	58/M/Ca	BASAL CELL SKIN CANCER / Basal cell carcinoma	基底細胞癌	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07APR2006/33	07APR2006/33	1	中等度	0	4
2331	USA/SPP2331002	52/M/BI	COCAINE ABUSE PROMPTING HOSPITALIZATION / Drug abuser	薬物乱用者	HCTZ	21APR2006/9	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2331	DEU/SPP2331003	70/F/Ca	ELECTROLYTE DEFICIENCY SYNDROME / Electrolyte depletion	電解質低下	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	15AUG2006/55	8	高度	0	2,5
			NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	10AUG2006/50	3	高度	0	2,5
			VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	15AUG2006/55	8	高度	0	2,5
2331	DEU/SPP2331004	61/F/Ca	CRITICAL HYPERTENSIVE EPISODE / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Valsartan/HCTZ	24NOV2006/38	25NOV2006/39	2	中等度	0	3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 30 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2331	DEU/SPP2331005	84/F/Ca	ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF THE PANCREAS / Pancreatic islets hyperplasia	膵島過形成	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
			CHRONIC PANCREATITIS / Pancreatitis chronic	慢性膵炎	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
			DILATATION OF THE BILIARY DUCTS / Biliary dilatation	胆管拡張	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
			HYDROPS OF THE GALLBLADDER / Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
			ICTERUS / Jaundice	黄疸	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
			NODULA IN THE REGION OF THE HEAD OF THE PANCREAS / Pancreatic neoplasm	膵新生物	Valsartan/HCTZ	08SEP2006/50	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4,5
2331	DEU/SPP2331006	58/F/Ca	MAMMA CARCINOMA / Breast cancer	乳癌	Valsartan/HCTZ	06OCT2006/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,4
2331	USA/SPP2331001	46/F/Bl	SUDDEN DEATH / Sudden death	突然死	Valsartan/HCTZ	24APR2006/43	24APR2006/43	1	高度	0	2
2331	USA/SPP2331007	66/M/Ca	SYNCOPE EPISODE / Syncope	失神	Valsartan/HCTZ	07APR2006/29	09APR2006/31	3	中等度	0	1,3,4,5
C2201	DEU/SPPC2201008	43/F/Ca	WORSENING OF PERIPHERAL OCCLUSIVE DISEASE / Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	Ali	01JUL2006/40	28JUL2006/67	28	高度	0	3,4,5
C2201	DEU/SPPC2201009	53/F/Ca	TONSILLITIS / Tonsillitis	扁桃炎	Ali	13OCT2006/130	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	3
C2201	DNK/SPPC2201010	65/M/Ca	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali	11OCT2006/52	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 31 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	DNK/SPPC2201011	73/M/Ca	GENITAL OEDEMA / Oedema genital	性器浮腫	Ali	04APR2005/14	12APR2005/22	9	中等度	0	3,5
			HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali	08APR2005/18	13APR2005/23	6	高度	0	3,5
C2201	ESP/SPPC2201012	64/M/Ca	GASTROENTERITIS / Gastroenteritis	胃腸炎	Ali	03DEC2005/89	07DEC2005/93	5	高度	0	3,5
C2201	ESP/SPPC2201013	65/M/Ca	RIGHT PLEURAL EFFUSION / Pleural effusion	胸水	Ali	25AUG2006/80	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
C2201	ESP/SPPC2201014	61/M/Ca	ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	Ali	11AUG2006/87	14AUG2006/90	4	中等度	0	4,5
			GASTROENTERITIS / Gastroenteritis	胃腸炎	Ali	11AUG2006/87	14AUG2006/90	4	中等度	0	4,5
C2201	ESP/SPPC2201015	67/M/Ca	EXERTIONAL ANGINA / Angina pectoris	狭心症	Ali	03OCT2006/28	05OCT2006/30	3	高度	0	3,4,5
			TWO CORONARY ARTERY OBSTRUCTION (CIRCUNFLEX AND ANTERIOR) / Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	Ali	04OCT2006/29	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,4,5
			EXERTIONAL ANGINA / Angina pectoris	狭心症	Ali	23OCT2006/48	26OCT2006/51	4	高度	0	4,5
			THIRD ARTERY (RIGHT) OBSTRUCTION / Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	Ali	10DEC2006/96	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,4,5
			UNSTABLE ANGINA / Angina unstable	不安定狭心症	Ali	10DEC2006/96	22DEC2006/108	13	高度	0	3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 32 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	FRA/SPPC2201016	50/F/Ca	GASTRO-ENTEROPATHY / Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Ali	20APR2006/99	03MAY2006/112	14	高度	0	1,5
			ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	Ali	28APR2006/107	03MAY2006/112	6	高度	1	1,3,5
			LACTIC ACIDOSIS / Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	Ali	28APR2006/107	03MAY2006/112	6	高度	0	1,5
C2201	GBR/SPPC2201017	75/M/Ca	ABSESS OF RIGHT BIG TOE / Abscess limb	四肢膿瘍	Ali	14OCT2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	4,5
			OEDEMA OF LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali	29NOV2005/50	02DEC2005/53	4	中等度	1	1,3,5
			PULMONARY OEDEMA / Pulmonary oedema	肺水腫	Ali	29NOV2005/50	02DEC2005/53	4	中等度	1	1,3,5
			SHORTNESS OF BREATH / Dyspnoea	呼吸困難	Ali	29NOV2005/50	02DEC2005/53	4	中等度	1	1,3,5
C2201	GBR/SPPC2201018	64/M/Ca	BRONCHOPNEUMONIA / Bronchopneumonia	気管支肺炎	Ali	29JAN2007/118	06FEB2007/126	9	中等度	0	3,5
			CHEST PAIN (NOT CARDIAC RELATED) / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali	29JAN2007/118	05FEB2007/125	8	中等度	0	5
			PERICARDITIS / Pericarditis	心膜炎	Ali	29JAN2007/118	08MAR2007/156	39	中等度	0	4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 33 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	GBR/SPPC2201019	61/F/Ca	CELLULITIS RIGHT FOOT / Cellulitis	蜂巣炎	Ali	04APR2006/63	19APR2006/78	16	中等度	0	3,5
C2201	GRC/SPPC2201020	54/M/Ca	URINARY TRACT INFECTION / Urinary tract infection	尿路感染	Ali	17JAN2006/162	19JAN2006/164	3	軽度	0	3,5
C2201	ITA/SPPC2201021	60/M/Ca	ACUTE ABDOMEN DUE TO PERFORATED PEPTIC ULCER / Peptic ulcer perforation	穿孔性消化性潰瘍	Ali	17MAR2006/152	30MAR2006/165	14	高度	0	1,4,5
C2201	ITA/SPPC2201022	63/M/Ca	PERFORATED JUXTA-PYLORIC ULCER / Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	Ali	09OCT2006/175	17OCT2006/183	9	高度	0	1,3,4,5
C2201	NLD/SPPC2201023	60/M/Ca	WORSENING EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali	11MAY2006/141	26MAY2006/156	16	中等度	0	3,5
C2201	NLD/SPPC2201024	68/F/Ca	GENERAL MALAISE / Malaise	倦怠感	Ali	13APR2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
			TREMOR / Tremor	振戦	Ali	13APR2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
C2201	NLD/SPPC2201025	69/M/Ca	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali	01JAN2007/125	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
C2201	ROM/SPPC2201026	81/M/Ca	INCREASED VALUE OF WHITE CELL COUNT - LEUKEMIA SUSPECTED / Leukaemia	白血病	Ali	04OCT2006/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
C2201	USA/SPPC2201027	69/M/Ca	WORSENING OF CHF / Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	Ali	15JUN2005/63	16JUN2005/64	2	軽度	0	5
C2201	USA/SPPC2201006	61/M/Ca	RENAL CELL CARCINOMA WITH METASTATIC / Metastatic renal cell carcinoma	転移性腎細胞癌	Ali	14MAY2005/38	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 34 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	USA/SPPC2201029	56/M/BI	APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	Ali	20APR2006/137	20APR2006/137	1	高度	0	1,4,5
C2201	USA/SPPC2201007	68/M/Ca	CONJESTIVE HEART FAILURE SECONDARY TO VALVULAR HEART DISEASE / Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	Ali	22SEP2006/88	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	USA/SPPC2201030	42/M/BI	DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali	23DEC2005/116	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,5
C2201	USA/SPPC2201031	59/M/Ca	ABCESS LEFT FOOT / Abscess limb	四肢膿瘍	Ali	13FEB2006/85	17FEB2006/89	5	高度	0	2,4,5
C2201	USA/SPPC2201032	47/F/Pa	WORSENING FOOT ULCER (SECONDARY TO BLISTER) / Skin ulcer	皮膚潰瘍	Ali	06JUL2006/45	09SEP2006/110	66	高度	0	2,3,5
C2201	USA/SPPC2201033	72/M/Ca	WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery disease	冠動脈疾患	Ali	16NOV2006/44	17NOV2006/45	2	中等度	0	3,4,5
C2201	DEU/SPPC2201034	54/M/Ca	WORSENING OF EDEMA BOTH LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	プラセボ	11JUL2005/113	19JUL2005/121	9	高度	0	3,4,5
C2201	DNK/SPPC2201035	61/F/Ca	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	プラセボ	23JUL2005/165	03AUG2005/176	12	高度	0	2,3,5
C2201	DNK/SPPC2201036	72/M/Ca	ANEMIA / Anaemia	貧血	プラセボ	07JUL2005/59	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	DNK/SPPC2201004	54/F/Ca	CARDIAC ARREST / Cardiac arrest	心停止	プラセボ	09AUG2006/56	09AUG2006/56	1	高度	0	2,3,4,5
C2201	ESP/SPPC2201038	55/M/Ca	ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA / Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	プラセボ	10JAN2006/76	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 35 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	ESP/SPPC2201039	63/M/Ca	RIGHT WOUND FOOT INFECTION / Wound infection	創傷感染	プラセボ	06JUN2006/29	16JUN2006/39	11	高度	0	3,4,5
C2201	FRA/SPPC2201040	60/M/BI	FATIGUE / Fatigue	疲労	プラセボ	24MAY2006/7	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
			APHASIA / Aphasia	失語症	プラセボ	15JUN2006/29	16JUN2006/30	2	軽度	0	5
			CEREBRAL STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	プラセボ	15JUN2006/29	16JUN2006/30	2	中等度	0	3
			DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ	15JUN2006/29	16JUN2006/30	2	中等度	0	5
C2201	FRA/SPPC2201041	63/M/Ca	ISCHEMIC HEART DISEASE / Myocardial ischaemia	心筋虚血	プラセボ	02AUG2006/23	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	GBR/SPPC2201042	68/M/Ca	PATIENT COLLAPSED / Syncope	失神	プラセボ	05AUG2006/160	10AUG2006/165	6	中等度	0	5
			UTI / Urinary tract infection	尿路感染	プラセボ	05AUG2006/160	11AUG2006/166	7	中等度	0	3,5
C2201	GBR/SPPC2201005	44/F/BI	DEATH (CAUSE UNKNOWN) / Death	死亡	プラセボ	01NOV2006/155	01NOV2006/155	1	高度	0	2
C2201	GBR/SPPC2201043	72/M/Ca	BASAL CELL CARCINOMA ON PINNA OF RIGHT EAR / Basal cell carcinoma	基底細胞癌	プラセボ	18JUL2006/167	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	4

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 36 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	ITA/SPPC2201044	60/M/Ca	INTRAOCULAR HAEMORRHAGE [CATARACT AND RETINOPATY] / Eye haemorrhage	眼出血	プラセボ	21NOV2005/56	23NOV2005/58	3	中等度	0	3,4,5
			[HEMOVITREOUS CATARACT AND] RETINOPATY / Retinopathy	網膜症	プラセボ	21NOV2005/56	23NOV2005/58	3	中等度	0	3,4,5
			[INTRAOCULAR HAEMORRHAGE] CATARACT [AND RETINOPATY] / Cataract	白内障	プラセボ	21NOV2005/56	23NOV2005/58	3	中等度	0	3,4,5
C2201	ITA/SPPC2201045	61/M/Ca	ANGOR / Angina pectoris	狭心症	プラセボ	26SEP2005/76	10OCT2005/90	15	高度	0	3,5
			AORTIC VALVE STENOSIS / Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	プラセボ	03OCT2005/83	10OCT2005/90	8	高度	0	3,5
			DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ	27OCT2005/107	10NOV2005/121	15	高度	0	3,5
C2201	ITA/SPPC2201046	64/M/Ca	HIP FRACTURE / Hip fracture	股関節部骨折	プラセボ	25JUN2006/82	11SEP2006/160	79	軽度	0	5
C2201	NLD/SPPC2201047	57/M/BI	SUSPECTED APPENDICULAR INFILTRATE / Appendicitis	虫垂炎	プラセボ	02SEP2005/17	05SEP2005/20	4	中等度	0	5
C2201	NLD/SPPC2201048	72/M/Ca	INFLAMMATION RIGHT HIP / Arthritis	関節炎	プラセボ	17AUG2006/86	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,4,5
C2201	RUS/SPPC2201049	26/F/Ca	ERYSIPELATOUS INFLAMMATION OF LEFT LEG.BULLOUS FORM. / Erysipelas	丹毒	プラセボ	03AUG2006/8	15SEP2006/51	44	中等度	0	3,5
			BILATERAL ACUTE PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	プラセボ	22AUG2006/27	05SEP2006/41	15	中等度	0	3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 37 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	RUS/SPPC2201050	67/F/Ca	POSTERIOR LARGE-FOCAL MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	プラセボ	04JAN2007/92	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	5
C2201	TUR/SPPC2201051	52/M/Ca	DIABETIC FOOT / Diabetic foot	糖尿病性足病変	プラセボ	03AUG2006/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
			HYPERVOLEMIA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypervolaemia	血液量増加症	プラセボ	10AUG2006/50	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
			HYPOCALCEMIA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypocalcaemia	低カルシウム血症	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
			HYPOTENSION (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypotension	低血圧	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
			NAUSEA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Nausea	悪心	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
C2201	USA/SPPC2201052	66/M/Ca	CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	プラセボ	13OCT2005/7	27OCT2005/21	15	高度	0	1,3,4,5
C2201	USA/SPPC2201053	66/F/BI	GASTROINTESTINAL BLEED / Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	プラセボ	19JUL2005/43	22JUL2005/46	4	高度	0	1,4,5
C2201	USA/SPPC2201054	53/M/Ca	ACUTE CORONARY SYNDROME / Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	プラセボ	02APR2006/35	04APR2006/37	3	高度	0	5
C2201	USA/SPPC2201055	51/M/BI	CELLULITIS RIGHT BIG TOE / Cellulitis	蜂巣炎	プラセボ	07NOV2005/43	17NOV2005/53	11	高度	0	1,3,5
			OSTEOMYELITIS RIGHT BIG TOE / Osteomyelitis	骨髄炎	プラセボ	07NOV2005/43	17NOV2005/53	11	高度	0	1,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 38 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
C2201	USA/SPPC2201056	73/M/Ca	EXACERBATION OF GASTROPARESIS / Impaired gastric emptying	胃排出不全	プラセボ	17JUN2006/128	18JUN2006/129	2	高度	0	3,5
			MALIGNANT HYPERTENSION / Malignant hypertension	悪性高血圧	プラセボ	17JUN2006/128	18JUN2006/129	2	中等度	0	3,5
C2201	USA/SPPC2201057	54/M/Ca	CELLULITIS L LOWER EXTREMITY / Cellulitis	蜂巣炎	プラセボ	19SEP2006/77	29SEP2006/87	11	高度	0	3,5
C2201	USA/SPPC2201058	66/M/Ca	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	プラセボ	14JAN2007/126	01FEB2007/144	19	高度	0	3,5
C2201	USA/SPPC2201059	62/F/BI	SEVERE HYPERGLYCEMIA / Hyperglycaemia	高血糖	プラセボ	09FEB2006/37	12FEB2006/40	4	高度	0	1,3,5
			LOW BLOOD SUGAR / Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	プラセボ	22FEB2006/50	23FEB2006/51	2	高度	0	3,5
C2201	USA/SPPC2201060	58/F/BI	CONGESTIVE HEART FAILURE / Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	プラセボ	04MAR2007/152	24MAR2007/172	21	中等度	0	2,3,5
2313	CAN/SPP2313010	71/M/Ca	WORSENING HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali 150 mg	15NOV2006/35	09JAN2007/90	56	中等度	0	3,5
2313	CAN/SPP2313011	66/M/Ca	CARDIAC ARREST X22 / Cardiac arrest	心停止	Ali 150 mg	13JUL2006/14	15JUL2006/16	3	高度	0	4,5
			UNSTABLE ANGINA / Angina unstable	不安定狭心症	Ali 150 mg	13JUL2006/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
			WORSENING OF VENTRICULAR TACHYCARDIA / Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Ali 150 mg	13JUL2006/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2313	DEU/SPP2313012	70/M/Ca	TACHYARRHYTMIA ABSOLUTA / Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	Ali 150 mg	22JAN2006/6	30JAN2006/14	9	中等度	0	5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 39 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2313	DEU/SPP2313013	56/F/Ca	GASTRIC ULCERA / Gastric ulcer	胃潰瘍	Ali 150 mg	26AUG2006/54	01SEP2006/60	7	中等度	0	3,5
			STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali 150 mg	27SEP2006/86	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	3,5
2313	GBR/SPP2313014	65/M/Ca	INAPPROPRIATE SHOCK FOR FAST AF BY ICD / Atrial fibrillation	心房細動	Ali 150 mg	23JUN2006/57	23JUN2006/57	1	中等度	0	4,5
2313	ITA/SPP2313015	74/F/Ca	DYSARTHRYA / Dysarthria	構語障害	Ali 150 mg	04FEB2006/69	05FEB2006/70	2	中等度	0	5
			MENINGIOMA / Meningioma	髄膜腫	Ali 150 mg	04FEB2006/69	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2313	ITA/SPP2313016	55/M/Ca	LEFT VENTRICULAR INSUFFICIENCY [DISPNEA] / Left ventricular failure	左室不全	Ali 150 mg	17MAR2006/36	26MAR2006/45	10	高度	0	4,5
2313	POL/SPP2313017	55/M/Ca	TRANCIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg	30JUL2006/7	04AUG2006/12	6	高度	0	3,5
2313	RUS/SPP2313018	69/M/Ca	PULMONARY EDEMA / Pulmonary oedema	肺水腫	Ali 150 mg	31MAY2006/7	16JUN2006/23	17	高度	0	3,5
2313	RUS/SPP2313004	54/M/Ca	SUDDEN CARDIAC DEATH / Sudden cardiac death	心突然死	Ali 150 mg	04JUL2006/27	04JUL2006/27	1	高度	0	2
2313	USA/SPP2313019	91/F/Ca	FALL / Fall	転倒	Ali 150 mg	12OCT2006/66	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	4,5
2313	DEU/SPP2313020	65/F/Ca	INCREASED EYEPRESSURE / Intraocular pressure increased	眼圧上昇	プラセボ	27FEB2006/56	09MAR2006/66	11	高度	0	3,4,5
			WORSENING OF PREEXISTING GLAUCOMA / Glaucoma	緑内障	プラセボ	27FEB2006/56	09MAR2006/66	11	中等度	0	3,4,5
2313	DEU/SPP2313021	70/M/Ca	BREAST TENDERNESS / Breast tenderness	乳房圧痛	プラセボ	05DEC2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 40 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2313	DEU/SPP2313022	74/M/Ca	HEART FAILURE [WITH LUNG FLUID] / Cardiac failure	心不全	プラセボ	26SEP2006/15	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
			[HEART FAILURE] WITH LUNG FLUID / Pleural effusion	胸水	プラセボ	26SEP2006/15	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	5
2313	ITA/SPP2313023	85/M/Ca	ACCIDENTAL FALL / Fall	転倒	プラセボ	07FEB2006/83	07FEB2006/83	1	中等度	0	5
			CHEST CONTUSION [DUE TO ACCIDENTAL FALL] / Contusion	挫傷	プラセボ	07FEB2006/83	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	3,5
2313	ITA/SPP2313005	82/M/Ca	SUDDEN DEATH / Sudden death	突然死	プラセボ	13JAN2007/67	13JAN2007/67	1	高度	0	2
2313	ITA/SPP2313024	73/M/Ca	DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ	17JAN2006/34	24JAN2006/41	8	中等度	0	2,5
			EPIGASTRIC PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	プラセボ	17JAN2006/34	24JAN2006/41	8	中等度	0	5
			VOMITING / Vomiting	嘔吐	プラセボ	17JAN2006/34	24JAN2006/41	8	中等度	0	5
2313	ITA/SPP2313006	72/M/Ca	DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ	10JUL2006/69	22JUL2006/81	13	高度	0	2,5
2313	ITA/SPP2313007	85/F/Ca	IATROGENIC COAGULOPHATY / Coagulopathy	凝血異常	プラセボ	04JUL2006/64	15JUL2006/75	12	高度	0	2,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-73 重篤な有害事象一覧(外国試験)

(Page 41 of 41)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			(医師記載名 / PT (英語表記))	PT (日本語表記)							
2313	ITA/SPP2313026	60/M/Ca	HEART FAILURE WORSENING / Cardiac failure	心不全	プラセボ	29DEC2005/24	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
			PAROXYSMAL NOCTURNAL DYSPNOEA / Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	プラセボ	12JAN2006/38	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	5
2313	RUS/SPP2313027	63/M/Ca	THROMBOEMBOLISM OF BRANCH OF ARTERY PULMONALIS / Pulmonary embolism	肺塞栓症	プラセボ	01NOV2006/37	29DEC2006/95	59	中等度	0	3,5
2313	USA/SPP2313028	78/F/Bl	GASTROINTESTINAL BLEEDING / Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	プラセボ	03JUN2006/30	15JUN2006/42	13	高度	0	1,3,4,5
			COAGULOPATHY / Coagulopathy	凝血異常	プラセボ	03JUN2006/30	15JUN2006/42	13	高度	0	1,4,5
			GASTRIC ULCER / Gastric ulcer	胃潰瘍	プラセボ	08JUN2006/35	15JUN2006/42	8	高度	0	1,3,5
			HF EXACERBATION / Cardiac failure	心不全	プラセボ	22JUL2006/79	01AUG2006/89	11	高度	0	3,5

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1b], [2331試験-Listing 14.3.2-1.2b], [C2201試験-Listing 14.3.2-1.3], [2313試験-Listing 14.3.2-1.2]

— : 治療期開始前に発現

a) 2331, 2313, C2201試験は投与群のみ表示

b) 投与開始日 : Day 1

c) 転帰日 - 発現日 + 1

d) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

e) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院もしくは入院の延長

f) 休薬期に発現

2323試験と2323E試験はまとめて2323試験として提示

本リストには, 安全性解析対象集団で観察期に報告された重篤な有害事象, 休薬期にプラセボを投与された被験者で当該期間中に報告された重篤な有害事象も含む。

投与群・治療法 : 外国短期プラセボ対照試験, 外国短期比較対照試験, 外国長期比較対照試験は各試験で割り付けられた投与群, 外国長期非盲検試験は治療期の治験薬最終投与時の治療法

有害事象発現時の治療法 : 有害事象発現時の治療法。ただし, 有害事象発現日に治療法を変更した場合には, 前日の治療法を有害事象発現時の治療法として表示

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

(Page 1 of 3)

SOC	プラセボ N=1284	Ali75mg N=516	Ali150mg N=1269	Ali300mg N=1207	Ali600mg N=296	Ali単独 N=2894	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1464	全Ali N=4982	ARB N=766	HCTZ N=555	合計 N=7646
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	11	(0.9)	3	(0.6)	8	(0.6)	9	(0.7)	1	(0.3)	21	(0.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	3	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心房粗動	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性頻脈	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸管ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
小腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
突然死	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性関節炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
手首関節骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インスリン非依存性糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-74 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 2 of 3)

SOC	プラセボ N=1284		Ali75mg N=516		Ali150mg N=1269		Ali300mg N=1207		Ali600mg N=296		Ali単独 N=2894		Ali/ARB N=624		Ali/HCTZ N=1464		全Ali N=4982		ARB N=766		HCTZ N=555		合計 N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.0)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(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）	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	2	(0.3)	2	(0.4)	8	(0.1)
基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.0)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚の新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
卵巣癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
前立腺癌	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
神経系障害	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	9	(0.1)
大発作痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳血管発作	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
顔面不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
第3脳神経不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.1)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
双極1型障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神病性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.1)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
過換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
肺障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
顔面感覚鈍麻	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
社会環境	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
身体障害者	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 7-74 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 3 of 3)

SOC	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali600mg		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		合計	
	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺摘除	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管障害	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	8	(0.1)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
進行性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧性クレーゼ	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.54-1]

重篤な有害事象は、用量調節方法を考慮して、重篤な有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

重篤な有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の重篤な有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの重篤な有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-75 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 2 of 4)

[illegible]

Table 7-75 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 4 of 4)

	プラセボ		Ali単独		Ali/ ARB		Ali/ HCTZ		Ali/ CCB		Ali/ ACE		Ali/ BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計	
SOC	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
社会環境	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
身体障害者	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
外科および内科処置	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
筋腫核出術	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺摘除	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管障害	3	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.1)
末梢血管障害	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
進行性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大動脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
高血圧性クリーゼ	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.55-1]

重篤な有害事象は、用量調節方法を考慮して、重篤な有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

重篤な有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の重篤な有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの重篤な有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-76 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 1 of 2)

SOC	プラセボ N=223	Ali150mg N=879	Ali300mg N=830	Ali単独 N=981	Ali/HCTZ N=193	Ali/CCB N=227	全Ali N=981	HCTZ N=543	ACE N=422	HCTZ/CCB N=247	ACE/HCTZ N=210	合計 N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	4 (1.8)	5 (0.6)	9 (1.1)	14 (1.4)	4 (2.1)	1 (0.4)	19 (1.9)	7 (1.3)	5 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.5)	38 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.9)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.3)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
膈ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
青趾症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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）	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.5)
基底扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巢新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化器癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪性黒子，病期不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-76 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 2 of 2)

SOC	プラセボ N=223		Ali150mg N=879		Ali300mg N=830		Ali単独 N=981		Ali/HCTZ N=193		Ali/CCB N=227		全Ali N=981		HCTZ N=543		ACE N=422		HCTZ/CCB N=247		ACE/HCTZ N=210		合計 N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)	1	(0.5)	4	(0.2)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
顔面神経麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管神経性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
子宮摘出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎摘除	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-3-PT-Table 4.24-1]

重篤な有害事象は，用量調節方法を考慮して，重篤な有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

重篤な有害事象は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の重篤な有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの重篤な有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-77 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 1 of 3)

SOC	Ali150mg N=1180		Ali300mg N=1443		Ali単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全Ali N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	31	(2.6)	35	(2.4)	66	(3.4)	30	(3.4)	95	(4.9)
心臓障害	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.4)	5	(0.6)	12	(0.6)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心不全	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心血管障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	3	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
腹痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
痔核	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
臍ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.3)
非心臓性胸痛	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤腔内腫瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肝胆道系障害	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
胆嚢炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性胆嚢炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
感染症および寄生虫症	6	(0.5)	3	(0.2)	9	(0.5)	2	(0.2)	11	(0.6)
虫垂炎	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
肺炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
蜂巣炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
デング熱	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎盂腎炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮下組織膿瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性足感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.3)	5	(0.3)	8	(0.4)	7	(0.8)	15	(0.8)
交通事故	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
医療機器破損	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
前腕骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-77 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 2 of 3)

SOC	Ali150mg N=1180		Ali300mg N=1443		Ali単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全Ali N=1955	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
手骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
靱帯断裂	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
上肢骨折	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
半月板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
筋断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
処置後合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
胸椎骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	2	(0.2)	6	(0.3)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨粗鬆症性骨折	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
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）	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.5)	1	(0.1)	10	(0.5)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化器癌	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
平滑筋肉腫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝転移	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺腺腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌の悪性新生物，病期不明	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
神経系障害	2	(0.2)	7	(0.5)	9	(0.5)	5	(0.6)	14	(0.7)
脳血管発作	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	6	(0.3)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
多発性硬化症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
横断性脊髄炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経学的症状	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
失神	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳幹部虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
多発ニューロパシー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Table 7-77 重篤な有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 3 of 3)

SOC	Ali150mg N=1180		Ali300mg N=1443		Ali単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全Ali N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
不安	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
腎および尿路障害	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿失禁	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.2)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮頸部嚢胞	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
月経困難症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜増殖症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管障害	4	(0.3)	4	(0.3)	8	(0.4)	2	(0.2)	10	(0.5)
高血圧	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
高血圧性クレーゼ	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
大動脈瘤破裂	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.56-1]

重篤な有害事象は、用量調節方法を考慮して、重篤な有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

重篤な有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の重篤な有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの重篤な有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

重篤な有害事象が発現した群のみ提示

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 1 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2201	DEU/SPP2201005	38/F/Ca		NEEDLES AND PINS FEELING OF HANDS AND FOREARMS DURING THE DAY / Paraesthesia	錯感覚	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08MAY2003/30	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2201	DEU/SPP2201001	77/F/Ca	Y	ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE / Left ventricular failure	左室不全	プラセボ / プラセボ	01JUL2003/20	08JUL2003/27	8	高度	1	2,5
2201	USA/SPP2201006	53/M/Ca		FATIGUED / Fatigue	疲労	ARB / ARB	17JUL2003/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2201	USA/SPP2201007	59/M/Ot		FATIGUE / Fatigue	疲労	プラセボ / プラセボ	22JUN2003/19	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				POUNDING HEART RATE SENSATION / Palpitations	動悸	プラセボ / プラセボ	29JUN2003/26	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2201	USA/SPP2201002	43/M/Ca	Y	HERNIATED L4-5 DISKS / Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	ARB / ARB	16MAY2003/8	09JUN2003/32	25	高度	0	2,3,4,5
2201	USA/SPP2201008	45/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	22MAY2003/7	26MAY2003/11	5	高度	1	2
				NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	23MAY2003/8	25MAY2003/10	3	軽度	1	2
				VOMITTING / Vomiting	嘔吐	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	23MAY2003/8	25MAY2003/10	3	軽度	1	2
2201	USA/SPP2201009	62/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	26JUN2003/21	26JUN2003/21	1	高度	1	2,3
2201	USA/SPP2201010	44/M/Bl		PRESSURE IN HEAD WITH INCREASED ACTIVITY / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	12JUN2003/16	20JUN2003/24	9	中等度	1	2
2201	USA/SPP2201011	70/F/Ca		BROKEN TALUS BONE IN LEFT FOOT / Ankle fracture	足関節部骨折	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08JUL2003/19	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4
2201	USA/SPP2201012	63/M/Ca		LIGHTHEADEDNESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	01JUN2003/27	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2201	USA/SPP2201013	53/M/Ot		HOT FLASHES / Hot flush	ほてり	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	12AUG2003/23	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 2 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2201	USA/SPP2201014	50/F/BI		INDIGESTION / Dyspepsia	消化不良	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	25MAY2003/12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2201	USA/SPP2201015	49/F/Ca		LIGHTHEADEDNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25JUL2003/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2201	USA/SPP2201004	47/F/BI	Y	BIPOLAR DEPRESSION / Bipolar I disorder	双極 1 型障害	ARB / ARB	23MAY2003/19	05JUN2003/32	14	中等度	0	2,5
2201	USA/SPP2201016	63/F/BI		DROWSINESS / Somnolence	傾眠	Ali 600 mg/ —	10APR2003/-13	06JUN2003/44	58	中等度	1	2
2201	USA/SPP2201017	47/F/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali 600 mg/ Ali600 mg	20SEP2003/34	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2201	USA/SPP2201018	73/M/Ca		ANKLE SWELLING / Joint swelling	関節腫脹	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04JUN2003/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				DIFFICULTY SWALLOWING / Dysphagia	嚥下障害	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04JUN2003/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04JUN2003/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				TIGHTNESS FACE AND HANDS / Skin tightness	皮膚のつっぱり感	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04JUN2003/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2201	USA/SPP2201019	63/M/Ca		CONTACT DERMATITIS LEFT TRICEPS / Dermatitis contact	接触性皮膚炎	Ali 600 mg/ Ali600 mg	22AUG2003/47	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2203	DEU/SPP2203013	60/M/Ca		ARRHYTHMIA / Arrhythmia	不整脈	ARB / ARB	21MAY2004/26	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2203	DEU/SPP2203014	80/M/Ca		WORSENING OF TACHYCARDIA / Tachycardia	頻脈	プラセボ / プラセボ	05JUN2004/3	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	DEU/SPP2203006	70/F/Ca	Y	BILINARY TRACT CARCINOMA / Bile duct cancer	胆管癌	プラセボ / —	06MAY2004/-20	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	DEU/SPP2203015	24/M/Ca		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	08AUG2004/11	02SEP2004/36	26	中等度	1	1,2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 3 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2203	DEU/SPP2203008	64/M/Ca	Y	CORONARY HEART DISEASE / Coronary artery disease	冠動脈疾患	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	09JUL2004/4	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2203	DNK/SPP2203016	55/F/Ca		BULLAE AROUND THE ANCLER / Blister	水疱	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	19MAY2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
				ECZEMA AROUND THE ANGLES / Eczema	湿疹	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	19MAY2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
				OEDEMA / Oedema	浮腫	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	19MAY2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
2203	DNK/SPP2203017	53/F/Ca		FLANK-PAIN / Flank pain	側腹部痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	05JUN2004/20	11JUN2004/26	7	中等度	1	2
				INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS / Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	05JUN2004/20	11JUN2004/26	7	中等度	1	2
2203	DNK/SPP2203018	57/F/Ca		FATIGUED / Fatigue	疲労	Ali/ARB / Ali/ARB	28JUN2004/14	30JUN2004/16	3	高度	1	2
2203	DNK/SPP2203019	64/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	30JUN2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2203	DNK/SPP2203020	56/M/Ca		LOWER BACK PAIN, UNSPECIFIC / Back pain	背部痛	ARB / ARB	02AUG2004/41	12AUG2004/51	11	中等度	0	2
2203	DNK/SPP2203021	83/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	22AUG2004/53	22AUG2004/53	1	軽度	0	2,3
				OEDMA UNDEREKSTREMITIES / Oedema peripheral	末梢性浮腫	プラセボ / プラセボ	22AUG2004/53	23AUG2004/54	2	軽度	0	2,3
2203	DNK/SPP2203001	70/M/Ca	Y	SUDDEN DEATH (NATURAL CAUSES) / Sudden death	突然死	プラセボ / プラセボ	23JUL2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	DNK/SPP2203022	55/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	05JUN2004/12	07JUN2004/14	3	高度	1	2
2203	DNK/SPP2203010	65/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	プラセボ / プラセボ	05AUG2004/46	12AUG2004/53	8	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 4 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2203	FRA/SPP2203005	57/F/Ca	Y	FACE ANGIO OEDEMA / Angioedema	血管浮腫	ARB / ARB	15AUG2004/28	23AUG2004/36	9	中等度	1	2
2203	FRA/SPP2203003	70/F/Ca		DIARRHOEA / Diarrhoea	下痢	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	22JUL2004/31	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				LIPOTHYMIA / Syncope	失神	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	22JUL2004/31	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2203	FRA/SPP2203023	58/F/Ca		MIGRAINE / Migraine	片頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08AUG2004/35	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2203	USA/SPP2203024	56/M/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali/ARB / Ali/ARB	08AUG2004/45	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2203	USA/SPP2203025	53/M/Ca		HEART POUNDING / Palpitations	動悸	ARB / ARB	20AUG2004/29	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	USA/SPP2203004	65/M/Ca		DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	プラセボ / プラセボ	27JUL2004/8	02AUG2004/14	7	中等度	1	2
2203	USA/SPP2203012	31/F/Bl	Y	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	11AUG2004/43	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2203	USA/SPP2203026	54/M/Ca		INTERMITTANT "CLAMINESS". / Cold sweat	冷汗	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01JUN2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				INTERMITTANT BOUNDING HEART RATE / Pulse pressure increased	脈圧上昇	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01JUN2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				INTERMITTANT FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01JUN2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2203	USA/SPP2203027	32/M/Bl		ELEVATED CREATINE KINASE / Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23JUN2004/2	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2203	USA/SPP2203028	42/F/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	プラセボ / プラセボ	24JUL2004/3	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 5 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2203	USA/SPP2203029	53/F/Ca		EDEMA ANKLES,PERIORBITAL AREA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali/ARB / Ali/ARB	16AUG2004/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				LETHARGY / Lethargy	嗜眠	Ali/ARB / Ali/ARB	16AUG2004/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				WEIGHT GAIN / Weight increased	体重増加	Ali/ARB / Ali/ARB	16AUG2004/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2203	USA/SPP2203030	68/F/BI		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	ARB / ARB	07AUG2004/26	10AUG2004/29	4	軽度	1	2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	ARB / ARB	07AUG2004/26	10AUG2004/29	4	中等度	1	2
				NAUSEA / Nausea	悪心	ARB / ARB	07AUG2004/26	10AUG2004/29	4	中等度	1	2
				WORSENING HEADACHES / Headache	頭痛	ARB / ARB	07AUG2004/26	10AUG2004/29	4	中等度	1	2
2204	ARG/SPP2204005	54/M/Ca		(INFLAMATORY COLON - RECTAL DISEASE) WITH PROCTORRHAGIA / Rectal haemorrhage	直腸出血	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21FEB2005/26	21FEB2005/26	1	中等度	0	2
				INFLAMATORY COLON RECTAL DISEASE (WITH PROCTORRHAGIA) / Proctitis	直腸炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21FEB2005/26	21FEB2005/26	1	中等度	0	2
				PROCTORRAGHIA / Rectal haemorrhage	直腸出血	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21FEB2005/26	21FEB2005/26	1	中等度	0	2
				DIFUSE INFLAMATORY BOWEL DISEASE / Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	24FEB2005/29	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
			Y	IDIOPATIC ULCEROUS COLITIS / Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	24FEB2005/29	03MAR2005/36	8	中等度	0	2
2204	ARG/SPP2204034	41/F/Ca		ORTHOSTATIC HYPOTENSION / Orthostatic hypotension	起立性低血圧	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	22MAR2005/2	25MAR2005/5	4	中等度	1	1,2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 6 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	BRA/SPP2204035	52/F/Ot		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	03MAR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				INCREASE IN BP LEVELS / Blood pressure increased	血圧上昇	プラセボ / プラセボ	05MAR2005/4	07MAR2005/6	3	中等度	0	2,3
2204	BRA/SPP2204006	59/F/Ca	Y	MOOD ORGANIC DISORDER [ASSOCIATED TO PSYCHOTIC SYMPTOMS] / Mood disorder due to a general medical condition	身体疾患による気分障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06APR2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
			Y	[MOOD ORGANIC DISORDER] ASSOCIATED TO PSYCHOTIC SYMPTOMS / Psychotic disorder	精神病的障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06APR2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2204	BRA/SPP2204036	67/F/Ca		PRE SYNCOPE / Presyncope	失神寸前の状態	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27APR2005/15	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	1,2
2204	CAN/SPP2204037	57/M/Ca		PHOTOSENSITIVE DERMATITIS / Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27MAR2005/21	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
2204	CAN/SPP2204038	59/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	05JAN2005/8	05JAN2005/8	1	中等度	0	2
2204	CAN/SPP2204039	42/M/Ca		ITCHY EYES / Eye pruritus	眼そう痒症	プラセボ / プラセボ	11MAR2005/17	25MAR2005/31	15	中等度	1	2
				WATERY EYES / Lacrimation increased	流涙増加	プラセボ / プラセボ	11MAR2005/17	25MAR2005/31	15	高度	1	2
2204	CAN/SPP2204040	61/M/Ca		INSOMNIA / Insomnia	不眠症	プラセボ / プラセボ	16APR2005/18	06MAY2005/38	21	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	29APR2005/31	06MAY2005/38	8	中等度	1	2
2204	DEU/SPP2204041	56/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	25FEB2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 7 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	DEU/SPP2204042	41/F/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17DEC2004/12	20DEC2004/15	4	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20DEC2004/15	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	DEU/SPP2204043	53/M/Ca		GASTRITIS / Gastritis	胃炎	プラセボ / プラセボ	12APR2005/13	19APR2005/20	8	中等度	1	2
2204	DEU/SPP2204044	52/M/Ca		WORSENING OF CEPHALGIA / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15APR2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2204	ESP/SPP2204001	73/M/Ca	Y	DEATH, DUE A TRAFFIC ACCIDENT / Road traffic accident	交通事故	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	15DEC2004/58	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2204	ESP/SPP2204045	83/M/Ca		GASTRIC PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	HCTZ / HCTZ	09FEB2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2204	ESP/SPP2204046	74/F/Ca		GASTRIC PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	HCTZ / HCTZ	01MAR2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
2204	ESP/SPP2204047	57/F/Ca		AOEDEMA IN ESTREMITIES / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ / HCTZ	06APR2005/35	13APR2005/42	8	軽度	1	2
2204	ESP/SPP2204048	34/M/Ca		HYPERTRANSAMINASAEMI A / Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	HCTZ / HCTZ	28OCT2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2204	ESP/SPP2204049	50/M/Ca		GENERAL MALAISE / Malaise	倦怠感	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11APR2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				NERVOUS SYNDROME / Nervousness	神経過敏	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11APR2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11APR2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	FIN/SPP2204050	41/F/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	08DEC2004/9	12DEC2004/13	5	軽度	1	1,2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 8 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	FIN/SPP2204051	74/F/Ca		ABDOMINAL DISORDER, FEELLING OF MASS AND FULLNESS IN STOMACK. / Abdominal distension	腹部膨満	HCTZ / HCTZ	16APR2005/6	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2204	FIN/SPP2204052	61/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	09APR2005/10	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2204	FIN/SPP2204053	62/F/Ca		THIRD DEGREE AV-BLOCK / Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	Ali/HCTZ / —	09FEB2005/-4	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
				EXERCISE DYSPNEA / Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	22FEB2005/9	07MAR2005/22	14	高度	0	2
2204	FIN/SPP2204054	68/M/Ca		HEAVY TIREDNESS / Fatigue	疲労	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	19NOV2004/12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	FIN/SPP2204004	48/M/Ca		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali/HCTZ / —	28OCT2004/-13	03DEC2004/23	37	軽度	1	2
				DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali/HCTZ / —	28OCT2004/-13	03DEC2004/23	37	軽度	1	2
2204	FRA/SPP2204055	73/F/Ca		OPPRESSION FELLING / Sense of oppression	苦悶感	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11JAN2005/50	12JAN2005/51	2	中等度	1	2
2204	FRA/SPP2204056	47/F/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	19DEC2004/26	22DEC2004/29	4	高度	1	2,3
				VOMITUS / Vomiting	嘔吐	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	19DEC2004/26	22DEC2004/29	4	高度	1	2
				STERNALGIA BURN / Dyspepsia	消化不良	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27DEC2004/34	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				HYPEREOSINOPHILIA / Hypereosinophilic syndrome	好酸球増加症候群	Ali/HCTZ / NONE	13JAN2005/51	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	FRA/SPP2204057	75/M/Ca		TWO LEGS DOLORS / Pain in extremity	四肢痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18DEC2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2204	FRA/SPP2204058	55/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05DEC2004/16	07DEC2004/18	3	中等度	1	2
2204	FRA/SPP2204011	45/M/Ca	Y	THROMBOSIS VEINOUSE / Venous thrombosis	静脈血栓症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18NOV2004/23	19NOV2004/24	2	中等度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 9 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	FRA/SPP2204059	74/M/Ca		TREMBLING / Tremor	振戦	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11NOV2004/1	15NOV2004/5	5	中等度	0	2
2204	FRA/SPP2204060	71/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	10DEC2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				TINNITUS / Tinnitus	耳鳴	プラセボ / プラセボ	10DEC2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2204	FRA/SPP2204061	53/F/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	16MAR2005/16	24MAR2005/24	9	高度	1	2
2204	FRA/SPP2204016	45/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12JAN2005/42	14JAN2005/44	3	高度	1	2,3,5
2204	FRA/SPP2204062	38/M/Ca		SINUS TACHYCARDIA / Sinus tachycardia	洞性頻脈	HCTZ / HCTZ	13MAR2005/5	13MAR2005/5	1	中等度	0	2,3
2204	FRA/SPP2204063	62/F/Ca		PRURITIC CUTANEOUS ERUPTION FROM MEMBER AND BACK / Rash pruritic	そう痒性皮疹	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21DEC2004/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2204	FRA/SPP2204064	71/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05JAN2005/20	12JAN2005/27	8	高度	1	2,3
2204	ITA/SPP2204065	41/M/Ca		CONJUNCTIVITIS / Conjunctivitis	結膜炎	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	02JAN2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				ERUPTION / Rash	発疹	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	02JAN2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				PRURITUS / Pruritus	そう痒症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	02JAN2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	ITA/SPP2204066	42/M/Ca		DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06FEB2005/11	09FEB2005/14	4	中等度	1	2
				MENTAL CONFUSION / Confusional state	錯乱状態	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06FEB2005/11	09FEB2005/14	4	中等度	1	2
2204	ITA/SPP2204067	37/M/Ca		COUGHING / Cough	咳嗽	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20MAY2005/36	03JUN2005/50	15	中等度	0	1,2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 10 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	ITA/SPP2204068	41/M/Ca		DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	11MAR2005/11	12MAR2005/12	2	中等度	1	2
2204	NLD/SPP2204069	52/F/Ca		STOAMCH PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	01NOV2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	NLD/SPP2204070	54/F/Ca		COUGHING / Cough	咳嗽	Ali 300 mg/ —	14FEB2005/-9	26MAR2005/31	41	高度	1	2
2204	NLD/SPP2204071	83/M/Ca		SWOLLEN FEET LEFT / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	21DEC2004/1	26DEC2004/6	6	軽度	1	2
2204	NLD/SPP2204072	51/M/Ca		EMOTIONAL DISORDER / Emotional disorder	情動障害	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09APR2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	12APR2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2204	PER/SPP2204020	42/F/BI	Y	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali 300 mg/ —	12DEC2004/-3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2204	PER/SPP2204073	61/F/Ot		COUGH / Cough	咳嗽	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	02JAN2005/35	09JAN2005/42	8	高度	1	2
2204	RUS/SPP2204074	57/F/Ca		ARTERIAL HYPERTENSION WORSERNING / Hypertension	高血圧	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28MAR2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2204	SVK/SPP2204075	42/M/Ca		CHEST OPPRESSIONS / Chest discomfort	胸部不快感	HCTZ / HCTZ	30MAR2005/14	01APR2005/16	3	中等度	0	2,3
				PALPITATIONS / Palpitations	動悸	HCTZ / HCTZ	30MAR2005/14	01APR2005/16	3	中等度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 11 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	SWE/SPP2204023	61/M/Ca	Y	CEREBRAL INFARCTION / Cerebral infarction	脳梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,5
			Y	DISABILITY IN THE RIGHT HAND / Physical disability	身体障害者	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	17MAR2005/9	8	軽度	0	2,5
			Y	DYSARTRIA / Dysarthria	構語障害	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,5
2204	SWE/SPP2204025	60/M/Ca		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	09JAN2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	CHEST PAIN (DUE TO GASTROINTESTINAL PAIN) / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	09JAN2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2204	SWE/SPP2204076	57/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	06FEB2005/12	14FEB2005/20	9	軽度	1	2,3
2204	TWN/SPP2204077	55/M/As		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	19DEC2004/11	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	1,2,3
2204	USA/SPP2204078	52/M/BI		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28OCT2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	28OCT2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2204	USA/SPP2204079	56/F/Ca		WEAK LEGS / Muscular weakness	筋力低下	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	20APR2005/31	26APR2005/37	7	高度	0	2
2204	USA/SPP2204028	49/M/BI	Y	CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05MAR2005/62	07MAR2005/64	3	高度	0	2,3,4,5
			Y	CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery disease	冠動脈疾患	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05MAR2005/62	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2204	USA/SPP2204080	57/F/Ca		/WORSENING OF HEADACHES / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	22NOV2004/12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	1,2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 12 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2204	USA/SPP2204081	62/F/Ca		DEPRESSION / Depression	うつ病	プラセボ / プラセボ	10JAN2005/28	19JAN2005/37	10	中等度	0	2
2204	USA/SPP2204082	46/F/Ca		RASH ON ARM AND NECK / Rash	発疹	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20FEB2005/12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2204	USA/SPP2204083	53/F/Ca		LIGHTHEADEDNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10MAR2005/18	10MAR2005/18	1	中等度	1	2
2204	USA/SPP2204029	29/F/BI	Y	PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17DEC2004/38	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	EARLY TERM PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	20DEC2004/41	24APR2005/166	126	高度	0	2,5
2204	USA/SPP2204085	58/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 75 mg / —	30MAR2005/-8	14APR2005/7	16	中等度	1	2,3
				NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 75 mg / —	30MAR2005/-8	14APR2005/7	16	軽度	0	2
2302	CAN/SPP2302094	50/F/Ca		FACIAL HEAT SENSATION / Feeling hot	熱感	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	27SEP2004/8	3	軽度	1	2
				FACIAL REDNESS / Erythema	紅斑	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	27SEP2004/8	3	軽度	1	2
				GENERALIZED EDEMA / Generalised oedema	全身性浮腫	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	02OCT2004/13	8	中等度	1	2
				NUMBNESS OF BOTH HANDS / Hypoaesthesia	感覚鈍麻	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	01OCT2004/12	7	中等度	1	2
				PAIN IN BOTH HANDS ARTICULATIONS / Arthralgia	関節痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				PAIN IN SHOULDER ARTICULATIONS / Arthralgia	関節痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 13 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	CAN/SPP2302095	57/F/Ca	HEADACHE / Headache		頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	21OCT2004/15	01NOV2004/26	12	中等度	1	2,3
2302	CAN/SPP2302096	77/M/Ca	LOSS OF WEIGHT / Weight decreased		体重減少	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	14AUG2004/4	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
			DRYNESS OF THROAT / Dry throat		咽喉乾燥	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	26AUG2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
			DYSPEPSIA / Dyspepsia		消化不良	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	26AUG2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
			HEADACHE / Headache		頭痛	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	26AUG2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
			ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain		腹痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	14OCT2004/65	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
			DIZZINESS / Dizziness		浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	19OCT2004/70	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	CAN/SPP2302097	55/F/Ca	HEADACHE / Headache		頭痛	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	05SEP2004/7	05OCT2004/37	31	中等度	0	2,3
2302	CHE/SPP2302006	57/M/Ca	DIARRHOE / Diarrhoea		下痢	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23NOV2004/76	07DEC2004/90	15	軽度	1	2
2302	CHE/SPP2302098	46/M/Ca	ERECTIL DYSFUNCTION / Erectile dysfunction		勃起不全	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09DEC2004/78	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2302	CHE/SPP2302099	57/M/Ot	STOMACH CRAMP / Abdominal pain upper		上腹部痛	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	09OCT2004/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	CHE/SPP2302014	45/M/Ca	Y EMBOLISM PULMONARY CENTAL / Pulmonary embolism		肺塞栓症	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	05MAR2005/156	05MAR2005/156	1	高度	0	2,5
2302	CHE/SPP2302101	57/M/Ca	Y ANGINA PECTORIS / Angina pectoris		狭心症	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	24JUN2005/285	25JUL2005/316	32	中等度	0	2,3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 14 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	DEU/SPP2302102	60/M/Ca		ECZEMA BOTH LOWER LEGS / Eczema	湿疹	Ali 150 mg / Ali 150 mg	26NOV2004/106	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	DEU/SPP2302020	75/F/Ca	Y	LUNG CARCINOMA / Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	Ali 150 mg / Ali 150 mg	03DEC2004/80	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	DEU/SPP2302103	61/F/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15OCT2004/12	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	DEU/SPP2302104	53/F/Ca		DISSINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	25APR2005/286	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	25APR2005/286	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				NOSEBLEEDING / Epistaxis	鼻出血	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	26APR2005/287	02MAY2005/293	7	軽度	0	2
2302	DEU/SPP2302105	68/F/Ca		CIRCULATORY/ VASCULAR COLLAPSE / Circulatory collapse	循環虚脱	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	03OCT2004/68	04OCT2004/69	2	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302106	65/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	18SEP2004/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302107	76/M/Ca		AORTIC VALVE STENOSIS / Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	19OCT2004/120	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	DEU/SPP2302108	29/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23JUN2004/1	06JUL2004/14	14	軽度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23JUN2004/1	06JUL2004/14	14	軽度	1	2
2302	DEU/SPP2302027	67/F/Ca	Y	BREAST CANCER OF BOTH SIDES / Breast cancer	乳癌	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	15OCT2004/31	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2302	DEU/SPP2302028	66/F/Ca	Y	RENEWED BRAINSTEM ISCHEMIA / Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23JUL2005/332	29JUL2005/338	7	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 15 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	DEU/SPP2302109	80/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	10JUL2005/263	02SEP2005/317	55	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302003	78/F/Ca	Y	ACUTE MYOCARDINFACTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	16APR2005/296	16APR2005/296	1	高度	0	2
2302	DEU/SPP2302110	43/M/Ca		METEORISM / Flatulence	鼓腸	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30AUG2004/5	21SEP2004/27	23	中等度	1	2
				VOMITING / Vomiting	嘔吐	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30AUG2004/5	21SEP2004/27	23	中等度	1	2
2302	DEU/SPP2302111	58/F/Ca		AV-BLOCK I / Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07APR2005/282	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302112	58/F/Ca		PALPITATION DUE TO TACHYARRYTHMIA / Palpitations	動悸	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	04SEP2004/34	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				TACHYARRHYTHMIA / Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	04SEP2004/34	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302033	47/F/Ca	Y	ANXIETY / Anxiety	不安	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17FEB2005/162	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2302	DEU/SPP2302113	45/F/Ca		PALPITATION / Palpitations	動悸	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27NOV2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				SOMNOPATHY / Somnolence	傾眠	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27NOV2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	DEU/SPP2302114	33/M/Ca		ELEVATED LIVER TRANSAMINASES / Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	Ali 150 mg / Ali 150 mg	24SEP2004/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	DEU/SPP2302037	63/M/Ca	Y	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	12JUL2005/302	21JUL2005/311	10	高度	0	2,5
2302	DEU/SPP2302115	82/F/Ca		PSORIASIS / Psoriasis	乾癬	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21MAR2005/229	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 16 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	DEU/SPP2302116	62/M/Ca		HIGH BLOOD GLUCOSE / Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18FEB2005/129	06APR2005/176	48	中等度	1	2
				DYSAESTHESIA OF FINGERS / Dysaesthesia	異常感覚	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23MAR2005/162	31MAR2005/170	9	軽度	1	2
2302	DEU/SPP2302117	48/F/Ca		SIGNIFICANT ELEVATED CK LEVEL / Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	Ali 150 mg / Ali 150 mg	19MAR2005/186	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	DEU/SPP2302118	80/F/Ca		HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	01APR2005/197	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	DEU/SPP2302119	51/M/Ca		TIRENESS / Fatigue	疲労	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16MAR2005/176	10MAY2005/231	56	中等度	1	2
2302	DEU/SPP2302038	49/M/Ca	Y	DYSPOEA BY [CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE] / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
			Y	HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	POSSIBLE MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	[DYSPOEA BY]CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02MAR2005/161	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2302	DEU/SPP2302120	71/F/Ca		RESPIRATORY PROBLEMS / Respiratory disorder	呼吸障害	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	01OCT2004/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2302	DEU/SPP2302121	76/F/Ca		HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23MAR2005/177	05APR2005/190	14	中等度	0	2
2302	DEU/SPP2302013	56/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08OCT2004/40	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				HYPOTENSION, SYMPTOMATIC / Hypotension	低血圧	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08OCT2004/40	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 17 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	DNK/SPP2302047	44/M/Ca	Y	BIKE ACCIDENT / Road traffic accident	交通事故	Ali 150 mg / Ali 150 mg	25SEP2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2302	DNK/SPP2302122	61/M/Ca		DIZZYNESS, WHEN MOVING FROM SITTING TO STANDING / Dizziness postural	体位性めまい	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	21DEC2004/127	29DEC2004/135	9	軽度	1	2
2302	DNK/SPP2302123	73/M/Ca		INTERMITTEND DIZZYNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15SEP2004/16	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	DNK/SPP2302124	65/M/Ca		SWOLLEN LEG AND ANCLE - LEFT / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	23NOV2004/78	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				SWOLLEN LEG AND ANCLE - RIGHT / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	23NOV2004/78	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	DNK/SPP2302125	59/M/Ca		DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	05JAN2005/177	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	DNK/SPP2302002	61/F/Ca	Y	NATURAL DEATH / Death	死亡	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	08NOV2004/71	08NOV2004/71	1	高度	0	2
2302	DNK/SPP2302048	73/M/Ca	Y	CONVULSION / Convulsion	痙攣	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	15AUG2004/42	16AUG2004/43	2	中等度	0	2,5
2302	DNK/SPP2302126	63/F/Ca		DYSPNOE / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	04SEP2004/47	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
				TIREDNESS / Fatigue	疲労	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	04SEP2004/47	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	DNK/SPP2302127	65/M/Ca		ATERIEL FIBRILATION / Atrial fibrillation	心房細動	Ali 150 mg / Ali 150 mg	26JUL2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2302	DNK/SPP2302051	69/M/Ca	Y	LEVER METASTASIS / Metastases to liver	肝転移	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15NOV2004/85	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	DNK/SPP2302052	66/M/Ca	Y	WORSENING OF COPD / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	22OCT2004/86	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 18 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	GBR/SPP2302128	43/F/Ca		SLEEPINESS / Somnolence	傾眠	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	01NOV2004/57	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	ISL/SPP2302129	58/M/Ca		LIGHTHEADNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07OCT2004/3	16OCT2004/12	10	中等度	1	2
2302	ITA/SPP2302056	61/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	07JUL2005/268	13JUL2005/274	7	中等度	0	1,2,3,5
2302	ITA/SPP2302130	57/M/Ca		CEPHALEA / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	07AUG2004/4	11AUG2004/8	5	軽度	1	2
2302	ITA/SPP2302131	48/M/Ca		LOW POTASSIUM / Blood potassium decreased	血中カリウム減少	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	02DEC2004/121	08JAN2005/158	38	中等度	1	2
2302	ITA/SPP2302132	56/F/Ca		BILATERAL LEG PAIN / Pain in extremity	四肢痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	24AUG2004/7	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				TACHICARDIA / Tachycardia	頻脈	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	25AUG2004/8	25AUG2004/8	1	軽度	1	2
2302	ITA/SPP2302133	66/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 150 mg/ Ali 150 mg	19APR2005/209	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	ITA/SPP2302134	74/F/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	24OCT2004/32	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	ITA/SPP2302135	84/F/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	04NOV2004/72	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	1,2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	04NOV2004/72	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	ITA/SPP2302136	71/F/Ca		OBSTIPATION / Constipation	便秘	Ali 300 mg/ Ali 150 mg	06SEP2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2302	ITA/SPP2302137	40/M/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 150 mg/ Ali 150 mg	03OCT2004/11	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
				DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg/ Ali 150 mg	03OCT2004/11	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 試験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 19 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	ITA/SPP2302138	63/F/Ca		SKIN LESION / Skin lesion	皮膚病変	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	03FEB2005/129	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	1,2
2302	ITA/SPP2302001	74/M/Ca	Y	ABDOMINAL AORTIC ANEURISM ROPTURE / Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30OCT2004/26	31OCT2004/27	2	高度	0	2,5
2302	ITA/SPP2302058	51/F/Ca	Y	MYOCARDIAL ACUTE INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	27MAR2005/180	31MAR2005/184	5	中等度	0	2,3,5
2302	ITA/SPP2302139	57/F/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 300 mg/ Ali/HCTZ	23FEB2005/140	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	1,2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 300 mg/ Ali/HCTZ	23FEB2005/140	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	1,2
2302	NLD/SPP2302140	41/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23OCT2004/10	02NOV2004/20	11	中等度	0	2,3
2302	NLD/SPP2302141	67/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09APR2005/184	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				WORSENING DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09APR2005/184	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2302	NLD/SPP2302142	74/M/Ca		GOUT / Gout	痛風	Ali 300 mg/ Ali/HCTZ	16MAR2005/171	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	NLD/SPP2302143	52/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02OCT2004/2	03OCT2004/3	2	軽度	1	2
				SWOLLEN HANDS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02OCT2004/2	05OCT2004/5	4	軽度	1	2,3
2302	NLD/SPP2302144	52/F/As		FAINT / Syncope	失神	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	11NOV2004/92	11NOV2004/92	1	中等度	1	2
2302	NLD/SPP2302145	49/M/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	07OCT2004/7	20OCT2004/20	14	高度	1	2
2302	PER/SPP2302146	68/M/Ot		LEFT GYNECOMASTIA / Gynaecomastia	女性化乳房	Ali/HCTZ / Ali 150 mg	07NOV2004/62	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,4

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 20 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	PER/SPP2302004	77/M/Ot	Y	HEMORRHAGE [CEREBROVASCULAR ACCIDENT] / Cerebral haemorrhage	脳出血	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02DEC2004/93	11DEC2004/102	10	高度	0	2,3,4,5
			Y	[HEMORRHAGE] CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02DEC2004/93	11DEC2004/102	10	高度	0	2,3,4,5
2302	PER/SPP2302060	69/F/Ot	Y	MULTIPLE SCLEROSIS PROBABLE / Multiple sclerosis	多発性硬化症	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	31JAN2005/148	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
			Y	SUSPECT TRANSVERSAL MYELITIS / Myelitis transverse	横断性脊髄炎	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	31JAN2005/148	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2302	PER/SPP2302007	57/F/Ot		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02OCT2004/5	09OCT2004/12	8	中等度	1	2
				DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02OCT2004/5	09OCT2004/12	8	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02OCT2004/5	09OCT2004/12	8	中等度	1	2
2302	PER/SPP2302062	42/M/Ot	Y	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13DEC2004/77	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3,5
2302	PER/SPP2302147	56/F/Ot		CEPHALEA / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	22OCT2004/32	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				ANXIETY SYNDROME WORSENING / Anxiety	不安	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29OCT2004/39	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29OCT2004/39	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	PER/SPP2302148	54/M/Ot		HYPERTENSION, CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	04SEP2005/348	04SEP2005/348	1	中等度	0	2,3
2302	RUS/SPP2302149	63/F/Ca		HYPOTONIA / Hypotonia	筋緊張低下	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09OCT2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	RUS/SPP2302150	59/F/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali 150 mg / Ali 150 mg	22SEP2004/36	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 21 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	RUS/SPP2302151	59/F/Ca		ERYTHEMATOUS RASH / Rash erythematous	紅斑性皮疹	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	05OCT2004/8	30OCT2004/33	26	軽度	1	2
2302	RUS/SPP2302067	55/M/Ca	Y	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	05OCT2004/13	06DEC2004/75	63	中等度	0	2,3
				MUSCLE CRAMPS / Muscle spasms	筋痙縮	Ali 150 mg / Ali 150 mg	05OCT2004/13	07OCT2004/15	3	中等度	0	2,3
2302	RUS/SPP2302152	39/M/Ca		RASH / Rash	発疹	Ali 150 mg / Ali 150 mg	10MAY2005/272	17MAY2005/279	8	中等度	1	2
2302	RUS/SPP2302068	38/M/Ca	Y	HYPERTENTION CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18SEP2005/360	19SEP2005/361	2	軽度	0	2,3,5
2302	RUS/SPP2302153	75/M/Ca		DETERIORATION OF VISION / Visual acuity reduced	視力低下	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17JUN2005/263	17JUN2005/263	1	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302154	44/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	31AUG2004/1	03SEP2004/4	4	中等度	1	2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	31AUG2004/1	03SEP2004/4	4	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	31AUG2004/1	03SEP2004/4	4	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302155	63/F/Ca		EXACERBATION OF HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	12OCT2004/29	09NOV2004/57	29	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302070	62/F/Ca	Y	ATRIAL FIBRILLATION / Atrial fibrillation	心房細動	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	27SEP2004/26	01OCT2004/30	5	高度	0	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302156	45/M/Bl		IMPOTENCE / Erectile dysfunction	勃起不全	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	04JAN2005/166	12JAN2005/174	9	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302157	46/M/Bl		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	24SEP2004/10	28SEP2004/14	5	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302158	63/M/Ca		PANCREATITIS / Pancreatitis	膵炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02NOV2004/22	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 22 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	USA/SPP2302071	49/F/Bl	Y	EXACERBATION OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	29AUG2004/32	31AUG2004/34	3	高度	1	2,3
2302	USA/SPP2302159	60/F/As		URTICARIA OF UNKNOWN ETIOLOGY / Urticaria	蕁麻疹	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	20JUN2005/286	08JUL2005/304	19	軽度	0	2,3
2302	USA/SPP2302073	64/M/Bl	Y	CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16MAR2005/157	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302160	49/M/Ca		SHORTNESS OF BREATH ON EXERTION / Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	20SEP2004/8	07OCT2004/25	18	軽度	1	2
2302	USA/SPP2302161	56/M/Ca		GENERALIZED TREMORS / Tremor	振戦	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	22SEP2004/14	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302077	54/M/Ca	Y	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	16FEB2005/135	16FEB2005/135	1	中等度	0	2,3,4,5
				HEMATOMA OF THE SCROTUM / Scrotal haematoma	陰嚢血腫	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	17FEB2005/136	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,4
2302	USA/SPP2302078	57/M/As	Y	STENOTIC CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	Ali 150 mg / Ali 150 mg	08NOV2004/110	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2302	USA/SPP2302162	53/M/Ot		INTERMITTENT HEADACHES / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	01OCT2004/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2302	USA/SPP2302163	45/F/Ot		RASH / Rash	発疹	Ali 150 mg / Ali 150 mg	20AUG2005/318	05SEP2005/334	17	中等度	1	2,3
2302	USA/SPP2302164	52/F/Bl		INTERMITTENT VOMITING / Vomiting	嘔吐	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	08SEP2004/52	02DEC2004/137	86	軽度	0	2
2302	USA/SPP2302005	56/M/Ca	Y	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTIONH / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	HCTZ / Ali/HCTZ	12JUL2005/308	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2302	USA/SPP2302165	53/M/Ca		EXACERBATION OF CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali 150 mg / Ali 150 mg	05AUG2004/22	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 23 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	USA/SPP2302080	48/F/Ca	Y	CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident	脳血管発作	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	14SEP2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3,5
				L SIDED PARATHESIAS / Paraesthesia	錯感覚	Ali/HCTZ / Ali 300 mg	14SEP2004/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,4
2302	USA/SPP2302166	56/M/Ca		LIGHTHEADED / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	27SEP2004/18	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302081	73/M/Ca	Y	CORONARY VASCULAR DISEASE / Cardiovascular disorder	心血管障害	Ali 150 mg / Ali 150 mg	09DEC2004/65	11JAN2005/98	34	高度	0	2,3,4,5
2302	USA/SPP2302167	63/F/Ca		HYPERTENSIVE RETINOPATHY MILDOS / Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	08NOV2004/41	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2302	USA/SPP2302168	39/M/Ca		TREMBLING / Tremor	振戦	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	11DEC2004/142	14DEC2004/145	4	中等度	1	2
2302	USA/SPP2302082	60/F/Ca	Y	WORSENING OF ANXIETY / Anxiety	不安	Ali 150 mg / Ali 150 mg	30AUG2004/7	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2302	USA/SPP2302169	57/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	15SEP2004/19	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2302	USA/SPP2302170	44/F/Ca		CHEST TIGHTNESS / Chest discomfort	胸部不快感	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	13SEP2004/1	14SEP2004/2	2	中等度	1	2
				NECK PAIN / Neck pain	頸部痛	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	13SEP2004/1	13SEP2004/1	1	中等度	1	2
				RASH / Rash	発疹	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	14SEP2004/2	28SEP2004/16	15	高度	1	2
2302	USA/SPP2302171	52/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	10MAR2005/169	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 24 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2302	USA/SPP2302172	49/F/Bl		CHEST HEAVINESS / Chest discomfort	胸部不快感	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	17SEP2004/33	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
				INTERMITTENT LIGHTHEADEDNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	17SEP2004/33	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
				PALPITATIONS / Palpitations	動悸	Ali 75 mg/ Ali 150 mg	17SEP2004/33	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2302E	CHE/SPP2302E008	40/M/Ca		PROTEINURIE / Proteinuria	蛋白尿	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	22SEP2005/378	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2
2302E	DEU/SPP2302E009	72/M/Ca		CEPHALGIA / Headache	頭痛	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	18SEP2005/384	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2303	DEU/SPP2303002	54/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	ACE / ACE/HCTZ	10JUN2005/36	12JUN2005/38	3	高度	0	2,3,4,5
2303	DEU/SPP2303004	41/M/Ca		DYSAESTHESIA / Dysaesthesia	異常感覚	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	21APR2005/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2303	DEU/SPP2303003	64/M/Ca	Y	APPENDICITIS / Appendicitis	虫垂炎	ACE / ACE	01JUN2005/20	14JUN2005/33	14	中等度	0	2,4,5
2303	ESP/SPP2303001	63/F/Ca		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali 150 mg/ Ali/HCTZ	19JUN2005/33	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2303	ESP/SPP2303005	62/F/Ca		GENERAL PRURITO / Pruritus generalised	全身性そう痒症	Ali 150 mg / Ali 150 mg	09JUN2005/3	14JUN2005/8	6	軽度	1	2,3
2303	ESP/SPP2303006	70/M/Ca		CEPHALEA / Headache	頭痛	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	16APR2005/9	21APR2005/14	6	軽度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304019	64/F/Ca		SINUSBRADYCARDIE / Sinus bradycardia	洞性徐脈	Ali/BB / Ali/BB	08FEB2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2304	DEU/SPP2304020	69/F/Ca		PULMONARY OBSTRUCTION / Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	24MAY2006/78	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304021	54/F/Ca		OBSTIPATION / Constipation	便秘	Ali/BB / Ali/BB	29APR2006/44	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 25 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2304	DEU/SPP2304005	77/M/Ca	Y	TIA / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13APR2006/17	13APR2006/17	1	高度	0	2,3,5
2304	DEU/SPP2304002	47/F/Ca		DIARRHOEA / Diarrhoea	下痢	Ali/BB / Ali/BB	22APR2006/62	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2304	DEU/SPP2304022	63/M/Ca		BRADYCARDIA / Bradycardia	徐脈	Ali/BB / Ali/BB	07APR2006/22	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2304	DEU/SPP2304007	77/F/Ca	Y	HYPERTENSION COUSED ENCEPHALOPATHIA / Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	09MAY2006/49	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2,3,5
2304	DEU/SPP2304023	66/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15FEB2006/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	16FEB2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				PALPITATIONS / Palpitations	動悸	Ali 150 mg / Ali 150 mg	16FEB2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2304	DEU/SPP2304024	56/M/Ca		STOMACH-ACKE / Abdominal pain upper	上腹部痛	Ali/BB / Ali/BB	26APR2006/20	30APR2006/24	5	中等度	1	2
2304	DEU/SPP2304025	66/F/Ca		ERYTHEMA LEFT LEG / Erythema	紅斑	Ali/BB / Ali/BB	06MAR2006/61	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2304	DEU/SPP2304003	81/M/Ca		DIARRHOEA / Diarrhoea	下痢	BB / BB	03APR2006/77	05APR2006/79	3	中等度	0	2,3
				DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	BB / BB	03APR2006/77	10APR2006/84	8	中等度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304009	76/F/Ca	Y	WORSENING OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	BB / BB	25MAR2006/39	31MAR2006/45	7	中等度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 26 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2304	DEU/SPP2304011	83/F/Ca	Y	BRADYCARDIA / Bradycardia	徐脈	BB / BB	05APR2006/2	06APR2006/3	2	中等度	0	2,5
			Y	HEART INSUFFICIENCY / Cardiac failure	心不全	BB / BB	05APR2006/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
				WORSENING OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	BB / BB	05APR2006/2	08APR2006/5	4	中等度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304026	83/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	05JUN2006/63	12JUN2006/70	8	中等度	0	2
2304	DEU/SPP2304027	70/M/Ca		SINUSBRADYCARDIA / Sinus bradycardia	洞性徐脈	BB / BB	12JAN2006/9	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2304	DEU/SPP2304028	48/F/Ca		HYPERTENSION (WORSENING) / Hypertension	高血圧	Ali/BB / Ali/BB	09FEB2006/16	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304029	55/M/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/BB / Ali/BB	29JAN2006/4	30JAN2006/5	2	軽度	0	2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/BB / Ali/BB	29JAN2006/4	30JAN2006/5	2	軽度	0	2
2304	DEU/SPP2304030	56/F/Ca		STOMACH ACHE / Abdominal pain upper	上腹部痛	Ali/BB / Ali/BB	04FEB2006/4	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2304	DEU/SPP2304031	53/M/Ca		HYPERTENSIVE CRISES / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	BB / BB	16MAR2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2304	DEU/SPP2304032	72/F/Ca		DYSPNOEA, / Dyspnoea	呼吸困難	Ali/BB / Ali/BB	03MAR2006/8	10MAR2006/15	8	中等度	1	2
				EXHAUSTION / Fatigue	疲労	Ali/BB / Ali/BB	03MAR2006/8	10MAR2006/15	8	中等度	1	2
				SLOW PULSE / Heart rate decreased	心拍数減少	Ali/BB / Ali/BB	03MAR2006/8	10MAR2006/15	8	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 27 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2304	ESP/SPP2304033	48/F/Ca		ANXIETY / Anxiety	不安	Ali/BB / Ali/BB	10MAY2006/58	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali/BB / Ali/BB	16MAY2006/64	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2304	IND/SPP2304015	41/M/As	Y	ABDOMINAL PAIN RADIATING TO BACK / Abdominal pain	腹痛	BB / BB	05MAY2006/47	09MAY2006/51	5	軽度	0	2,3,5
			Y	LEFT URETERIC COLIC / Renal colic	腎仙痛	BB / BB	05MAY2006/47	09MAY2006/51	5	軽度	0	2,3,5
2304	IND/SPP2304016	72/M/As	Y	GASTROENTERITIS / Gastroenteritis	胃腸炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29MAR2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3,4,5
			Y	SUSPECTED TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	29MAR2006/8	29MAR2006/8	1	軽度	1	2,5
2304	TUR/SPP2304001	65/M/Ca	Y	CEREBROVASCULAR HEMORRHAGE / Cerebral haemorrhage	脳出血	Ali/BB / Ali/BB	16MAR2006/9	21MAR2006/14	6	高度	1	2,5
			Y	ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK / Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	Ali/BB / Ali/BB	16MAR2006/9	21MAR2006/14	6	高度	1	2,5
			Y	WORSENING OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY / Left ventricular hypertrophy	左室肥大	Ali/BB / Ali/BB	18MAR2006/11	21MAR2006/14	4	高度	1	2,5
			Y	SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA / Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Ali/BB / Ali/BB	20MAR2006/13	21MAR2006/14	2	高度	1	2,5
2304	TUR/SPP2304034	48/M/Ca		WORSENING OF HEADACHE / Headache	頭痛	BB / BB	21APR2006/3	21APR2006/3	1	軽度	0	2
2304	TUR/SPP2304035	54/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali/BB / Ali/BB	22MAR2006/6	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2304	TUR/SPP2304036	61/M/Ca		BRADICARDIA / Bradycardia	徐脈	Ali/BB / Ali/BB	29APR2006/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2304	TUR/SPP2304004	50/M/Ca		DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali/BB / —	10APR2006/-20	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 28 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2304	TUR/SPP2304037	50/F/Ca		ASTHMA / Asthma	喘息	BB / BB	26MAY2006/26	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2304	TUR/SPP2304038	62/F/Ca		BRADYCARDY / Bradycardia	徐脈	BB / BB	24MAR2006/22	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2304	TUR/SPP2304018	50/F/Ca	Y	KNEE PAIN / Arthralgia	関節痛	BB / BB	14APR2006/18	14APR2006/18	1	軽度	0	2,4,5
2305	DEU/SPP2305002	49/M/Ca	Y	HYPERGLYCAEMIC COMA / Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	Ali/CCB / Ali/CCB	09JUL2005/17	11JUL2005/19	3	高度	0	2,3,4,5
				(ULCEROUS) REFLUX OESOPHAGITIS / Reflux oesophagitis	逆流性食道炎	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ACUTE BRONCHITIS / Bronchitis	気管支炎	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ACUTE CARDIAC RHYTHM IMPAIRMENT / Arrhythmia	不整脈	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ACUTE GASTROINTESTINALIC BLEEDING / Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ACUTE PRERENAL RENAL FAILURE / Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ACUTE RESPIRATORY GLOBAL INSUFFICIENCY / Respiratory failure	呼吸不全	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				CHRONIC CARDIA GASTRITIS / Gastritis	胃炎	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				EXSICOSSIS / Dehydration	脱水	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				HYPERPOTASSAEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				HYPONATRAEMIA / Hyponatraemia	低ナトリウム血症	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 29 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
				PNEUMONIA LOWER LOBE RIGHT / Lobar pneumonia	大葉性肺炎	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				SYNDROME OF MALLORY-WEISS / Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ULCEROUS TRACHEITIS / Tracheal ulcer	気管潰瘍	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
				ULCEROUS(REFLUX) OESOPHAGITIS / Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	Ali/CCB / Ali/CCB	10JUL2005/18	30JUL2005/38	21	高度	0	2,3
2305	DEU/SPP2305008	50/M/Ca		BURNING FEELING OF BOTH LEGS / Burning sensation	灼熱感	CCB / CCB	08AUG2005/13	17AUG2005/22	10	軽度	1	2,3
				EDEMA OF BOTH LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB / CCB	08AUG2005/13	17AUG2005/22	10	軽度	1	2,3
				SWELLING BOTH LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB / CCB	08AUG2005/13	17AUG2005/22	10	軽度	1	2,3
				WARMTH FEELING OF BOOTH LEGS / Feeling hot	熱感	CCB / CCB	08AUG2005/13	17AUG2005/22	10	軽度	1	2,3
2305	DEU/SPP2305003	55/F/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	CCB / CCB	13AUG2005/5	23AUG2005/15	11	中等度	0	2,5
2305	DEU/SPP2305009	32/F/Ca		OEDEMA OF BOTH LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB / CCB	08JUL2005/23	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2305	DNK/SPP2305010	52/F/Ca		SINUS TACHYCARDIA / Sinus tachycardia	洞性頻脈	CCB / CCB	27JUL2005/7	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2305	DNK/SPP2305011	60/F/Ca		SWELLING OF ANKLES / Joint swelling	関節腫脹	CCB / CCB	27JUL2005/3	24AUG2005/31	29	軽度	1	2
2305	KOR/SPP2305012	50/F/As		HEADACHE / Headache	頭痛	CCB / —	22MAY2005/-1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2305	MYS/SPP2305001	40/M/As		DIARRHOEA / Diarrhoea	下痢	Ali/CCB / Ali/CCB	10MAY2005/6	12JUN2005/39	34	中等度	1	1,2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 30 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2305	USA/SPP2305013	49/M/Bl		IMPOTENCE / Erectile dysfunction	勃起不全	Ali/CCB / Ali/CCB	05MAY2005/18	08MAY2005/21	4	中等度	1	2
2305	USA/SPP2305014	56/F/Ca		LEG EDEMA OU / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB / CCB	07MAY2005/16	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2305	USA/SPP2305015	57/M/Ca		HEPATITIS B / Hepatitis B	B型肝炎	Ali/CCB / Ali/CCB	01APR2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2305	USA/SPP2305016	52/M/Ca		EDGINESS / Nervousness	神経過敏	CCB / CCB	10JUL2005/12	20JUL2005/22	11	中等度	1	2
2305	USA/SPP2305006	48/M/Ca	Y	ACUTE DIVERTICULITIS / Diverticulitis	憩室炎	Ali/CCB / Ali/CCB	29AUG2005/6	14SEP2005/22	17	高度	0	2,3,5
2305	ZAF/SPP2305017	37/M/Ca		BLURRED VISION / Vision blurred	霧視	CCB / CCB	04AUG2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	CCB / CCB	04AUG2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
2306	BEL/SPP2306003	83/M/Ca		ABDOMINAL CRAMPS / Abdominal pain	腹痛	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	24SEP2005/131	14OCT2005/151	21	軽度	1	2
				DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	24SEP2005/131	14OCT2005/151	21	軽度	1	2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	24SEP2005/131	14OCT2005/151	21	中等度	1	2
2306	CAN/SPP2306006	48/F/Ca		HYPOTENSIVE SYMPTOMS[,DIZZINESS] / Hypotension	低血圧	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	04DEC2005/146	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				[HYPOTENSIVE SYMPTOMS,] DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	04DEC2005/146	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 31 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			SAE	12 PT (日本語表記)							
2306	CAN/SPP2306021	47/M/Ca	DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	20JUL2005/3	10AUG2005/24	22	中等度	1	2
			NAUSEA / Nausea	悪心	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	20JUL2005/3	10AUG2005/24	22	中等度	1	2
2306	CAN/SPP2306022	60/M/Ca	HYPERTHYROIDISM / Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	ACE-HCTZ / ACE	21APR2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2306	CAN/SPP2306023	47/F/Ca	COUGH / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	13OCT2005/158	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3,4
2306	CAN/SPP2306024	72/M/Ca	PROSTATE NODULE / Neoplasm prostate	前立腺新生物	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	27JUN2005/11	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2306	DNK/SPP2306025	56/F/Ca	CAUGHING, DRY / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	26APR2005/7	28APR2005/9	3	高度	1	2
2306	DNK/SPP2306026 j)	48/M/Ca	HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	28OCT2005/198	03NOV2005/204	7	中等度	1	2
2306	DNK/SPP2306027 j)	61/F/Ca	HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	23OCT2005/187	26OCT2005/190	4	軽度	1	2
			TIREDNESS / Fatigue	疲労	プラセボ / プラセボ	23OCT2005/187	26OCT2005/190	4	軽度	1	2
2306	DNK/SPP2306028 j)	56/F/Ca	DIZZINESS ONCE / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	24OCT2005/187	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2306	DNK/SPP2306029	57/F/Ca	DRY COUGHING / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	01AUG2005/91	17AUG2005/107	17	軽度	1	2
2306	DNK/SPP2306030	54/M/Ca	HEADACHE / Headache	頭痛	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	05AUG2005/66	25AUG2005/86	21	中等度	1	2
			PAIN IN LEGS / Pain in extremity	四肢痛	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	05AUG2005/66	25AUG2005/86	21	中等度	1	2
2306	DNK/SPP2306031	68/M/Ca	COUGH / Cough	咳嗽	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	02AUG2005/22	26AUG2005/46	25	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 32 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2306	DNK/SPP2306001	52/M/Ca	Y	STROKE / Cerebrovascular accident	脳血管発作	ACE-HCTZ / ACE/HCTZ	12JAN2006/186	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	DNK/SPP2306032	39/F/Ca		HEADEACE / Headache	頭痛	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	04MAY2005/2	04MAY2005/2	1	高度	0	2
2306	ESP/SPP2306011	51/M/Ca	Y	ACUTE CORONARY SYNDROME / Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	31DEC2005/171	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	ESP/SPP2306034	57/F/Ca		ORTHOSTATIC HYPOTENSION / Orthostatic hypotension	起立性低血圧	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	18MAY2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2306	ISL/SPP2306035	56/M/Ca		ECZEMA AXILLA / Eczema	湿疹	ACE-HCTZ / ACE	04JUL2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				ECZEMA INGUINAL / Eczema	湿疹	ACE-HCTZ / ACE	04JUL2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	ACE-HCTZ / ACE	06JUL2005/43	08JUL2005/45	3	中等度	1	2
				FACIAL NUMBNESS / Hypoesthesia facial	顔面感覚鈍麻	ACE-HCTZ / ACE	06JUL2005/43	08JUL2005/45	3	中等度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	ACE-HCTZ / ACE	06JUL2005/43	08JUL2005/45	3	中等度	1	2
2306	ISL/SPP2306036	48/M/Ca		DRY COUGH / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE/HCTZ	05SEP2005/89	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2306	ISL/SPP2306037	65/F/Ca		MIGRAIN / Migraine	片頭痛	ACE-HCTZ / ACE	02SEP2005/58	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2306	ISL/SPP2306038	54/M/Ca		FEELING TIRED / Fatigue	疲労	ACE-HCTZ / ACE	18JUL2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	ACE-HCTZ / ACE	18JUL2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 試験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 33 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2306	SVK/SPP2306012	69/F/Ca	Y	ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13JUL2005/23	14JUL2005/24	2	軽度	0	2,3,5
				HYPERCHOLESTEROLEMIA / Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13JUL2005/23	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3,4
				HYPOKALIEMIA / Hypokalaemia	低カリウム血症	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13JUL2005/23	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2306	USA/SPP2306039	46/F/BI		VAGINAL BLEEDING SECONDARY TO ENDOMETRIOSIS / Endometriosis	子宮内膜症	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	03JUL2005/7	06JUL2005/10	4	中等度	1	2
2306	USA/SPP2306040	53/M/Ca		CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	06OCT2005/66	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2306	USA/SPP2306041	27/M/Ca		MALAISE / Malaise	倦怠感	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	30JUN2005/64	14JUL2005/78	15	高度	1	2
2306	USA/SPP2306042	48/F/BI		HEADACHES / Headache	頭痛	ACE-HCTZ / ACE	20MAY2005/22	25MAY2005/27	6	高度	0	2
				SWEATS / Hyperhidrosis	多汗症	ACE-HCTZ / ACE	20MAY2005/22	25MAY2005/27	6	高度	0	2
2306	USA/SPP2306043	42/F/Ca		INCREASE IN AUDITORY HALLUCINATIONS / Hallucination, auditory	幻聴	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	16AUG2005/69	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,4
2306	USA/SPP2306044	58/F/Ca		WORSENING OF CHRONIC COUGH / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	27JUN2005/43	26AUG2005/103	61	中等度	1	2
2306	USA/SPP2306013 j)	59/F/Ca	Y	ANEMIA / Anaemia	貧血	プラセボ / プラセボ	28NOV2005/197	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,4
2306	USA/SPP2306045	45/F/BI		DRY COUGH / Cough	咳嗽	Ali-HCTZ / Ali 300 mg	04AUG2005/109	13AUG2005/118	10	中等度	1	2
2306	USA/SPP2306046	38/M/Ca		WORSENER HEADACHES / Headache	頭痛	ACE-HCTZ / ACE	02JUN2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2306	USA/SPP2306047	58/M/Ca		EPISODIC COUGHING SPELLS / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	29MAY2005/31	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 試験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 34 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2306	USA/SPP2306048	54/F/BI		ANGIOEDEMA / Angioedema	血管浮腫	ACE-HCTZ / ACE/HCTZ	05SEP2005/89	06SEP2005/90	2	中等度	1	2,3
2306	USA/SPP2306049	71/M/Ca		DIZZY / Dizziness	浮動性めまい	ACE-HCTZ / ACE	08JUN2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
				LIGHTHEADED / Dizziness	浮動性めまい	ACE-HCTZ / ACE	08JUN2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2306	USA/SPP2306050	71/M/Ca		BILATERAL ANKLE EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	20MAY2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2306	USA/SPP2306051	57/M/As		COUGH / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	19MAY2005/36	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2306	USA/SPP2306052 ⁱ⁾	53/F/Ca		TACHYCARDIA / Tachycardia	頻脈	プラセボ / プラセボ	09NOV2005/203	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				TACHYCARDIA / Tachycardia	頻脈	プラセボ / プラセボ	21NOV2005/215	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2306	USA/SPP2306014	63/F/BI	Y	SYNCOPE / Syncope	失神	ACE-HCTZ / ACE	13AUG2005/68	13AUG2005/68	1	高度	0	2,5
2306	USA/SPP2306053	65/M/BI		HEADACHES / Headache	頭痛	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	02MAY2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2306	USA/SPP2306054	55/F/Ca		LEFT INNER FOREARM MUSCLE CRAMPS / Muscle spasms	筋痙縮	ACE-HCTZ / ACE	13AUG2005/59	30AUG2005/76	18	中等度	1	2
2306	USA/SPP2306055	71/F/Ca		COUGH / Cough	咳嗽	ACE-HCTZ / ACE	19JUL2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2306	USA/SPP2306056 ^{f)}	46/F/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / ACE	09JAN2006/187	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2306	USA/SPP2306016	50/M/BI	Y	STAPH INFECTION- / Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	Ali-HCTZ / Ali 150 mg	20JUL2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2306	USA/SPP2306057	53/F/BI		DRY COUGH / Cough	咳嗽	Ali-HCTZ / Ali/HCTZ	29JUL2005/88	22AUG2005/112	25	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 35 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2306	USA/SPP2306018	64/M/Ot	Y	POSSIBLE CARCINOMA OF THE PHARYNX/ LARYNX / Laryngeal cancer		Ali-HCTZ / Ali 300 mg	14JUN2005/57	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2306	USA/SPP2306058	74/M/Ca		BACK PAIN / Back pain		Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13MAY2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				INSOMNIA / Insomnia		Ali-HCTZ / Ali 150 mg	13MAY2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2306	ZAF/SPP2306004	57/F/Ca	Y	ANGIO OEDEMA / Angioedema		Ali-HCTZ / Ali 150 mg	31JUL2005/23	10AUG2005/33	11	高度	1	1,2,3
2306	ZAF/SPP2306060	56/F/Ca		DRY NON-PRODUCTIVE COUGH / Cough		ACE-HCTZ / ACE	15JUL2005/11	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
2306	ZAF/SPP2306061	55/F/As		INTRACTABLE COUGH / Cough		Ali-HCTZ / Ali 150 mg	30AUG2005/36	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2306	ZAF/SPP2306002 _{f)}	57/M/As	Y	SUDDEN DEATH DUE TO MASSIVE PULMONARY EMBOLISM / Pulmonary embolism		プラセボ / プラセボ	09FEB2006/198	09FEB2006/198	1	高度	0	2
2306	ZAF/SPP2306063	62/F/Ot		DIZZINESS INTERMITTENT / Dizziness		Ali-HCTZ / Ali 300 mg	17OCT2005/85	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2307	CAN/SPP2307021	43/F/Ca		COUGH / Cough		ACE / ACE	20MAY2005/10	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 36 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2307	DEU/SPP2307004	49/F/Ca		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali/ACE / Ali/ACE	28FEB2005/12	03MAR2005/15	4	高度	0	2
2307	DEU/SPP2307022	63/F/Ca		DRY COUGH / Cough	咳嗽	ACE / ACE	08JUL2005/31	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2307	DEU/SPP2307023	58/M/Ca		WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	ACE / ACE	22MAR2005/29	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2307	DEU/SPP2307005	66/F/Ca	Y	NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/ACE / Ali/ACE	09MAY2005/7	19MAY2005/17	11	高度	0	2,5
			Y	PARESIS RIGHT ARM / Monoparesis	不全単麻痺	Ali/ACE / Ali/ACE	09MAY2005/7	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2307	DEU/SPP2307024	54/M/Ca		INSOMNIA / Insomnia	不眠症	ACE / ACE	10APR2005/19	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2307	DEU/SPP2307025	66/F/Ca		ALLERGIC SKIN REAKTION (FACE) / Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	10MAR2005/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2307	DEU/SPP2307026	53/M/Ca		EXANTHEMA / Rash	発疹	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	11APR2005/26	17APR2005/32	7	軽度	1	2
				MUSCLE CRAMPS / Muscle spasms	筋痙縮	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	11APR2005/26	17APR2005/32	7	中等度	1	2
2307	DNK/SPP2307003	66/F/Ca	Y	KIDNEY FAILURE / Renal failure	腎不全	ACE / ACE	20MAY2005/19	01JUN2005/31	13	高度	1	2,3,4,5
			Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	ACE / ACE	20MAY2005/19	01JUN2005/31	13	高度	1	2,3,4,5
2307	ESP/SPP2307028	58/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	ACE / ACE	18MAR2005/17	21MAR2005/20	4	中等度	1	2
				NAUSEAS / Nausea	悪心	ACE / ACE	18MAR2005/17	21MAR2005/20	4	軽度	0	2
				SICKNESS / Malaise	倦怠感	ACE / ACE	18MAR2005/17	21MAR2005/20	4	軽度	0	2
				VOMITUS / Vomiting	嘔吐	ACE / ACE	18MAR2005/17	21MAR2005/20	4	軽度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 37 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2307	FRA/SPP2307007	48/F/Ca	Y	LEFT ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT[WITH PARESIA OF THE RIGHT HAND] / 脳血管発作 Cerebrovascular accident		Ali/ACE / —	13APR2005/-8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
			Y	[LEFT ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT] WITH PARESIA OF RIGHT HAND / 不全単麻痺 Monoparesis		Ali/ACE / —	13APR2005/-8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2307	FRA/SPP2307029	70/F/Ca		ASTHMATIC REACTION / Asthma		ACE / ACE	11APR2005/7	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2307	ITA/SPP2307030	69/F/Ca		COUGH / Cough		Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	03MAR2005/1	10MAR2005/8	8	軽度	1	2
2307	ITA/SPP2307031	54/M/Ca		VERTIGO / Vertigo		ACE / ACE	07MAY2005/20	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2307	MYS/SPP2307009	61/F/As	Y	ACUTE INFECTIVE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA / Asthma		Ali/ACE / Ali/ACE	11MAY2005/35	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
2307	MYS/SPP2307032	57/F/As		THYROTOXICOSIS / Hyperthyroidism		Ali 150-300 mg / Ali 300 mg	07JUN2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2307	NLD/SPP2307033	69/F/Ca		MALAISE COMPLAINS / Malaise		Ali 150-300 mg / —	19APR2005/-8	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2307	NOR/SPP2307034	61/M/Ca		DYSPNOE / Dyspnoea		Ali/ACE / Ali/ACE	10JUN2005/5	30JUN2005/25	21	中等度	1	2
2307	NOR/SPP2307010	42/M/Ca	Y	VERTIGO ACUTE / Vertigo		Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	05APR2005/8	07APR2005/10	3	中等度	1	2,5
2307	SWE/SPP2307001	57/M/Ca	Y	ACUTE ETHANOL INTOXICATION (RESULTED IN DEATH) / Alcohol poisoning		ACE / ACE	06MAY2005/10	06MAY2005/10	1	高度	0	2
2307	TUR/SPP2307012	55/F/Ca	Y	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis		ACE / ACE	29APR2005/4	02MAY2005/7	4	高度	1	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 38 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2307	TUR/SPP2307035	57/M/Ca		WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	06MAY2005/9	08MAY2005/11	3	中等度	1	2,3
2307	TUR/SPP2307014	60/F/Ca	Y	PERIPHERAL VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	10MAY2005/2	24MAY2005/16	15	高度	0	2,3,5
2307	TWN/SPP2307015	49/F/As	Y	CALCULUS OF RIGHT LOWER URETER / Calculus ureteric	尿管結石	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	08JUN2005/21	10JUN2005/23	3	中等度	0	2,3,4,5
2307	TWN/SPP2307036	54/F/As		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150-300 mg / Ali 300 mg	24JUN2005/30	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
2307	USA/SPP2307016	64/M/Ca	Y	MYOCARDIAL ISCHEMIA / Myocardial ischaemia	心筋虚血	ACE / ACE	28MAY2005/18	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,5
2307	USA/SPP2307037	44/F/Ca		INCREASED HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/ACE / Ali/ACE	09MAR2005/2	20MAR2005/13	12	中等度	1	2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali/ACE / Ali/ACE	11MAR2005/4	21MAR2005/14	11	中等度	1	2
				NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/ACE / Ali/ACE	14MAR2005/7	21MAR2005/14	8	高度	1	2,3
				NECK TIGHTNESS / Muscle tightness	筋緊張	Ali/ACE / Ali/ACE	16MAR2005/9	19MAR2005/12	4	中等度	1	2
				NUMBNESS - RIGHT ARM / Hypoaesthesia	感覚鈍麻	Ali/ACE / Ali/ACE	16MAR2005/9	19MAR2005/12	4	中等度	1	2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/ACE / Ali/ACE	16MAR2005/9	20MAR2005/13	5	中等度	1	2
2307	USA/SPP2307019	51/M/Bl	Y	ELEVATED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	26FEB2005/13	26FEB2005/13	1	中等度	0	2,3,5
2308	CAN/SPP2308009	37/M/Ca		OPPRESSION FEELING / Sense of oppression	苦悶感	Ali 150 mg / Ali 150 mg	17MAR2005/31	30MAR2005/44	14	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 39 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			SAE	12 PT (日本語表記)							
2308	CAN/SPP2308010	41/M/As	ABDOMINAL GAZ / Flatulence	鼓腸	Ali 600 mg/ Ali600 mg	02MAR2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			CONSTIPATION / Constipation	便秘	Ali 600 mg/ Ali600 mg	02MAR2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2308	CAN/SPP2308011	53/M/BI	HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	20MAR2005/5	08APR2005/24	20	軽度	1	2
			LETHARGIC / Lethargy	嗜眠	プラセボ / プラセボ	20MAR2005/5	08APR2005/24	20	軽度	1	2
2308	KOR/SPP2308012	52/F/As	WORSENING DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	12MAR2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2308	KOR/SPP2308013	61/M/As	DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	14MAR2005/6	16MAR2005/8	3	軽度	1	2
			HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	14MAR2005/6	16MAR2005/8	3	軽度	1	2
2308	KOR/SPP2308001	56/M/As	DIARRHEA / Diarrhoea	下痢	Ali 600 mg/ Ali600 mg	25MAR2005/1	28MAR2005/4	4	高度	1	2
2308	NLD/SPP2308002	57/F/Ca	CRAMPS / Muscle spasms	筋痙縮	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2
			DIARREOA / Diarrhoea	下痢	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2
			DIZZY / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2
			HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2
			HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2
			NAUSEA / Nausea	悪心	プラセボ / プラセボ	26MAR2005/3	27MAR2005/4	2	高度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 40 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
				NETTLE RASH / Urticaria	蕁麻疹	プラセボ / プラセボ	27MAR2005/4	27MAR2005/4	1	高度	1	2
2308	NLD/SPP2308005	78/M/Ca		INCREASE BLOODPRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	プラセボ / プラセボ	12JAN2005/42	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2308	USA/SPP2308014	63/M/Ca		DUODENAL ULCER / Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	プラセボ / プラセボ	05APR2005/56	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2308	USA/SPP2308015	50/M/Ca		MOOD CHANGES / Mood altered	気分変動	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	22MAR2005/13	08APR2005/30	18	中等度	0	2
2308	USA/SPP2308016	63/M/Ca		RASH / Rash	発疹	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	02APR2005/2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2308	USA/SPP2308017	65/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	14DEC2004/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2309	DEU/SPP2309003	57/F/Ca	Y	EXACERBATION OF THE COPD / Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	HCTZ / HCTZ	19DEC2005/69	24DEC2005/74	6	高度	0	1,2,3,5
2309	DEU/SPP2309016	55/F/Ca		UNPLEASANT AND FRIGHTENING FLUSH IN THE CHEST FOR 3-4 HOURS / Flushing	潮紅	CCB/HCTZ / —	09OCT2005/-9	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2309	DEU/SPP2309017	50/F/Ca		RED [AND SWOLLEN] FACE / Erythema	紅斑	HCTZ / HCTZ	21NOV2005/1	23NOV2005/3	3	中等度	1	2
				[RED AND] SWOLLEN FACE / Swelling face	顔面腫脹	HCTZ / HCTZ	21NOV2005/1	23NOV2005/3	3	中等度	1	2
2309	ESP/SPP2309018	44/M/Ca		MALLEOLAR EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	05DEC2005/54	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2309	ESP/SPP2309019	78/F/Ca		ERYTHEMA / Erythema	紅斑	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	29DEC2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	1,2,3
				WORSENING OF THE EDEMA OF THE LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	29DEC2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	1,2,3
2309	ESP/SPP2309006	68/M/Ca	Y	MALEOLAR AEDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	18NOV2005/32	29DEC2005/73	42	軽度	1	1,2,4

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 41 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2309	FRA/SPP2309020	57/F/Ca		FACIAL PARALYSIS / Facial palsy	顔面神経麻痺	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	23DEC2005/63	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2,3
2309	FRA/SPP2309008	75/M/Ca	Y	MENTAL CONFUSION / Confusional state	錯乱状態	HCTZ / HCTZ	04FEB2006/61	04FEB2006/61	1	高度	0	1,2,5
2309	FRA/SPP2309021	53/F/Ca		EPIGASTRALGIA / Abdominal pain upper	上腹部痛	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	25SEP2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
				NAUSEA / Nausea	悪心	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	25SEP2005/5	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2309	FRA/SPP2309009	57/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	27JAN2006/67	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2309	ISR/SPP2309002	52/M/Ca	Y	ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	16NOV2005/59	24NOV2005/67	9	軽度	0	2,3,5
			Y	URINARY TRACT INFECTION / Urinary tract infection	尿路感染	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	16NOV2005/59	24NOV2005/67	9	中等度	0	2,3,5
			Y	ACUTE PANCREATITIS / Pancreatitis acute	急性膵炎	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	20NOV2005/63	24NOV2005/67	5	軽度	0	2,3,5
2309	ISR/SPP2309022	60/M/Ca		BOTH LEGS EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	14FEB2006/50	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2309	NOR/SPP2309023	64/F/Ca		PALPITATIONS / Palpitations	動悸	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	11DEC2005/4	29DEC2005/22	19	中等度	1	2
				VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	11DEC2005/4	29DEC2005/22	19	中等度	1	2
				CYSTITIS / Cystitis	膀胱炎	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	21DEC2005/14	04JAN2006/28	15	中等度	0	2,3
				NAUSEA / Nausea	悪心	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	22DEC2005/15	29DEC2005/22	8	中等度	1	2
2309	NOR/SPP2309024	56/M/Ca		NUM BODY ALL OVER / Hypoaesthesia	感覚鈍麻	HCTZ / HCTZ	24DEC2005/3	25DEC2005/4	2	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 42 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2309	RUS/SPP2309025	52/F/Ca		STUDY DRUG ALLERGIES / Drug hypersensitivity	薬物過敏症	ARB/HCTZ / ARB/HCTZ	14NOV2005/7	20NOV2005/13	7	中等度	1	2
2309	RUS/SPP2309015	64/F/Ca	Y	CEREBRO-VASCULAR DISEASE / Cerebrovascular disorder	脳血管障害	CCB/HCTZ / CCB/HCTZ	31OCT2005/5	11NOV2005/16	12	中等度	0	2,3,5
2309	RUS/SPP2309026	57/M/Ca		DIABETES MELLITUS 2 TYPE / Diabetes mellitus non-insulin-dependent	インスリン非依存性糖尿病	Ali/HCTZ / Ali/HCTZ	23SEP2005/10	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,4
2323	BEL/SPP2323007	71/F/Ca	Y	BREAST CANCER LEFT SITE / Breast cancer	乳癌	HCTZ-CCB / HCTZ	13SEP2005/131	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2323	DEU/SPP2323058	69/M/Ca		OEDEMA (WHOLE BODY) / Generalised oedema	全身性浮腫	Ali-CCB / Ali 300 mg	27JUN2005/55	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
2323	DEU/SPP2323059	67/M/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali-CCB / Ali 150 mg	10JUN2005/1	11JUN2005/2	2	中等度	0	2,3
2323	DEU/SPP2323060	48/F/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	HCTZ-CCB / プラセボ	04JUL2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
				HEADACHE / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / プラセボ	04JUL2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
				NAUSEA / Nausea	悪心	HCTZ-CCB / プラセボ	04JUL2005/1	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2323	DEU/SPP2323011	73/M/Ca	Y	DIPLOPIA(DOUBLE VISION) / Diplopia	複視	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	07DEC2005/147	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	DEU/SPP2323012	47/M/Ca	Y	MYOCARDIALINFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	29APR2006/307	08MAY2006/316	10	中等度	0	2,3,4,5
2323	DEU/SPP2323014	76/M/Ca	Y	MYOCARDITIS AS A RESULT OF INFECTION WITH ROTAVIRUS / Viral myocarditis	ウイルス性心筋炎	HCTZ-CCB / HCTZ	24DEC2005/192	13JAN2006/212	21	高度	0	2,3,5
2323	DEU/SPP2323001	61/F/Ca		DYSPNOEA / Dyspnoea	呼吸困難	Ali-CCB / Ali 300 mg	24MAR2006/288	25MAR2006/289	2	軽度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 43 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2323	DEU/SPP2323016	74/F/Ca	Y	MASTOCARCINOMA RIGHT / Breast cancer	乳癌	Ali-CCB / Ali/CCB	14FEB2006/274	16MAR2006/304	31	高度	0	2,4,5
2323	DEU/SPP2323018	69/M/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / プラセボ	18JUL2005/26	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	DEU/SPP2323062	51/M/Ca		ATRIAL FIBRILLATION / Atrial fibrillation	心房細動	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	19SEP2005/106	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	DEU/SPP2323063	63/F/Ca		CRAMP IN THE CALF / Muscle spasms	筋痙縮	HCTZ-CCB / HCTZ	15JAN2006/196	02FEB2006/214	19	軽度	0	2
2323	DEU/SPP2323003	61/M/Ca		GASTRIC NAUSEA / Nausea	悪心	HCTZ-CCB / —	01JUN2005/-6	17JUN2005/10	17	高度	0	2,3
			Y	CANCER OF GI TRACT / Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	HCTZ-CCB / プラセボ	17JUN2005/10	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2323	DEU/SPP2323019	58/F/Ca		WORSENING OF EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	16NOV2005/170	22DEC2005/206	37	高度	1	2,3
2323	DEU/SPP2323064	62/F/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali-CCB / —	25MAY2005/-2	25MAY2005/-2	1	中等度	0	2,3
2323	DEU/SPP2323065	62/F/Ca		ASTHMA ATTACK / Asthma	喘息	Ali-CCB / Ali/CCB	01APR2006/248	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ESP/SPP2323020	64/M/Ca	Y	HYPERCALCEMIA / Hypercalcaemia	高カルシウム血症	Ali-CCB / Ali 300 mg	27APR2006/317	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	ESP/SPP2323066	56/M/Ca		DISNEA / Dyspnoea	呼吸困難	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	15MAR2006/273	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ESP/SPP2323067	45/F/Ca		CEPHALEA TO BE WORSE / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / HCTZ	02NOV2005/184	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ESP/SPP2323068	48/F/Ca		RASH ON HEAD AND NECK / Rash	発疹	Ali-CCB / Ali 150 mg	26MAY2005/15	26SEP2005/138	124	軽度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 44 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			SAE	12 PT (日本語表記)							
2323	ESP/SPP2323069	42/M/Ca	CEPHALEA TO BE WORSE / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / HCTZ	20JUN2005/34	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2323	ESP/SPP2323070	42/M/Ca	WORSENING DEPRESSION / Depression	うつ病	Ali-CCB / Ali 300 mg	23JUN2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ESP/SPP2323071	60/M/Ca	HEADACHE / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / —	09MAY2005/-9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ESP/SPP2323072	52/F/Ca	(GENERAL DISCOMFORT DIZZINESS) AND SWEATING / Hyperhidrosis	多汗症	Ali-CCB / プラセボ	02JUN2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
			(GENERAL DISCOMFORT) DIZZINESS (AND SWEATING) / Dizziness	浮動性めまい	Ali-CCB / プラセボ	02JUN2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
			GENERAL DISCOMFORT (DIZZINESS AND SWEATING) / Discomfort	不快感	Ali-CCB / プラセボ	02JUN2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2323	ESP/SPP2323073	39/F/Ca	HYPERTIROIDISM / Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	Ali-CCB / Ali 150 mg	06JUL2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2323	ESP/SPP2323074	43/M/Ca	PYROXIS / Dyspepsia	消化不良	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	02APR2006/332	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2323	ESP/SPP2323075	34/M/Ca	WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali-CCB / Ali 300 mg	30JUN2005/49	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2323	FIN/SPP2323076	50/M/Ca	ERECTION WEAKNESS / Erectile dysfunction	勃起不全	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	12NOV2005/159	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2323	FIN/SPP2323077	62/F/Ca	SLEEP DISTURBANCES / Sleep disorder	睡眠障害	Ali-CCB / —	14MAY2005/-3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
			ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali-CCB / Ali 150 mg	02JUN2005/16	02JUN2005/16	1	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323078	66/M/Ca	PAIN EPIGASTRIC / Abdominal pain upper	上腹部痛	Ali-CCB / Ali 300 mg	26DEC2005/204	29DEC2005/207	4	中等度	0	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 45 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
			SAE	12 PT (日本語表記)							
2323	ITA/SPP2323079	63/F/Ca	PAIN EPIGASTRIC / Abdominal pain upper	上腹部痛	HCTZ-CCB / HCTZ	15DEC2005/193	27DEC2005/205	13	中等度	0	2
2323	ITA/SPP2323080	55/F/Ca	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	17NOV2005/144	17NOV2005/144	1	軽度	0	2,3
2323	ITA/SPP2323081	59/F/Ca	CEPHALEA / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	29OCT2005/125	05NOV2005/132	8	軽度	0	2
			EDEMA LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	29OCT2005/125	05NOV2005/132	8	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323082	57/M/Ca	ANXIETY AND MENTAL DEPRESSION / Depression	うつ病	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	11SEP2005/131	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ITA/SPP2323004	58/M/Ca	HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	HCTZ-CCB / HCTZ	29OCT2005/144	02NOV2005/148	5	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323083	56/M/Ca	EPIGASTRIC PAIN / Abdominal pain upper	上腹部痛	HCTZ-CCB / HCTZ	17FEB2006/227	24FEB2006/234	8	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323084	52/M/Ca	OEDEMA LOWER LIMBS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	02JAN2006/194	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323085	64/M/Ca	OEDEMA LOWER LIMBS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali-CCB / Ali/CCB	15MAR2006/268	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323086	49/M/Ca	WORSENING OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali-CCB / Ali 150 mg	02JUL2005/12	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323087	60/M/Ca	HEARTBURN / Dyspepsia	消化不良	Ali-CCB / Ali 300 mg	12SEP2005/77	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
			ITCHING SKIN / Pruritus	そう痒症	Ali-CCB / Ali 300 mg	28SEP2005/93	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323088	63/M/Ca	CEPHALEA / Headache	頭痛	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	01NOV2005/114	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323029	66/M/Ca	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali-CCB / プラセボ	29JUL2005/31	08AUG2005/41	11	高度	1	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 46 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2323	ITA/SPP2323005	33/M/Ca		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali-CCB / Ali 300 mg	12OCT2005/94	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323089	46/M/Ca		INTOLLERANCE TO THE DRUG / Drug intolerance	薬物不耐性	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	15OCT2005/131	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2323	ITA/SPP2323090	36/F/Ca		TONSILLITIS / Tonsillitis	扁桃炎	Ali-CCB / Ali/CCB	09DEC2005/171	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2323	ITA/SPP2323031	68/M/Ca	Y	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION / Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	02SEP2005/108	07SEP2005/113	6	高度	0	1,2,3,5
2323	ITA/SPP2323092	48/F/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	HCTZ-CCB / HCTZ	03JUL2005/24	03JUL2005/24	1	中等度	0	2,3
2323	ITA/SPP2323093	46/M/Ca		ECTOPIC VENTRICULAR ACTIVITY / Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	Ali-CCB / Ali/CCB	28NOV2005/155	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2323	ITA/SPP2323036	60/M/Ca	Y	VERTIGO SYNDROME / Vertigo	回転性めまい	Ali-CCB / Ali 300 mg	06JUL2005/58	13JUL2005/65	8	軽度	0	2,5
2323	ITA/SPP2323094	45/F/Ca		DYSMENORRHOEA / Dysmenorrhoea	月経困難症	Ali-CCB / Ali/CCB	15APR2006/296	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ITA/SPP2323095	61/M/Ca		PRURITUS GENERALIZED / Pruritus generalised	全身性そう痒症	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	25SEP2005/132	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
2323	ITA/SPP2323096	51/F/Ca		URTICARIA PRURITIC / Urticaria	蕁麻疹	HCTZ-CCB / HCTZ	08NOV2005/173	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323097	40/F/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali-CCB / プラセボ	23JUL2005/13	23JUL2005/13	1	高度	0	2,3
2323	ITA/SPP2323098	56/M/Ca		PAROTID GLAND HYPERTHROPHY / Parotid gland enlargement	耳下腺腫大	Ali-CCB / Ali 300 mg	20JUL2005/24	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	ITA/SPP2323040	67/F/Ca	Y	STOMACH BURNING PAIN / Dyspepsia	消化不良	Ali-CCB / Ali 150 mg	25MAY2005/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 47 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2323	ITA/SPP2323099	64/M/Ca		HIGH LEVELS OF BLOOD TRANSAMINASES / Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	HCTZ-CCB / HCTZ	12SEP2005/85	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323100	48/F/Ca		LIGHT STENOSIS OF THE RIGHT RENAL ARTERIA / Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	HCTZ-CCB / HCTZ	15NOV2005/149	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2323	ITA/SPP2323101	42/M/Ca		ERECTION DYSFUNCTION / Erectile dysfunction	勃起不全	Ali-CCB / Ali 300 mg	15SEP2005/134	10NOV2005/190	57	中等度	1	2
2323	ITA/SPP2323102	57/M/Ca		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	HCTZ-CCB / HCTZ	19MAY2005/1	22MAY2005/4	4	中等度	1	2
				VOMITING / Vomiting	嘔吐	HCTZ-CCB / HCTZ	20MAY2005/2	22MAY2005/4	3	軽度	1	2
2323	NLD/SPP2323103	43/F/Ca		CERVICAL HERNIA NUCLEI PULPOSI / Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	HCTZ-CCB / HCTZ	27FEB2006/256	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2323	NLD/SPP2323045	66/M/Ca	Y	BELL'S PALSY LEFT / Facial palsy	顔面神経麻痺	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	18SEP2005/97	30SEP2005/109	13	中等度	0	2,3,5
2323	NLD/SPP2323047	60/M/Ca	Y	BILATERALGRAWITZ KIDNEY TUMOUR / Renal cell carcinoma stage unspecified	腎細胞癌, 病期不明	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	21DEC2005/230	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2323	NLD/SPP2323002	69/F/Ca	Y	TUMOUR IN COLON DESCENDENS / Colon neoplasm	結腸新生物	HCTZ-CCB / HCTZ	15AUG2005/83	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	1,2,3,4,5
2323	NLD/SPP2323104	59/F/Ca		HYPOKALEMIA / Hypokalaemia	低カリウム血症	HCTZ-CCB / HCTZ	30MAY2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2323	NLD/SPP2323105	58/M/Ca		BALANCE DISORDER / Balance disorder	平衡障害	HCTZ-CCB / HCTZ	23JUL2005/68	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
				INCREASED DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	HCTZ-CCB / HCTZ	23JUL2005/68	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2
2323	NLD/SPP2323106	60/M/Ca		PRESSURE LEFT ARM. / Sensation of pressure	圧迫感	HCTZ-CCB / HCTZ	25APR2005/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 48 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2323	NLD/SPP2323107	52/F/Ca		GAIN OF WEIGHT / Weight increased	体重増加	Ali-CCB / Ali 300 mg	30MAY2005/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				COUGH / Cough	咳嗽	Ali-CCB / Ali/CCB	05AUG2005/110	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali-CCB / Ali/CCB	05AUG2005/110	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	NLD/SPP2323108	56/F/Ca		OEDEMATOUS FEET / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	12SEP2005/134	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2323	NLD/SPP2323109	61/F/Ca		GENERAL MALAISE / Malaise	倦怠感	Ali-CCB / Ali 150 mg	10JUN2005/4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2323	NLD/SPP2323110	54/M/Ca		RETROSTERNAL PAIN OF CARDIAC ORIGIN / Angina pectoris	狭心症	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	01DEC2005/169	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				ABNORMAL ECG. DIAGNOSIS UNKNOWN / Electrocardiogram abnormal	心電図異常	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	21DEC2005/189	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
				INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK / Bundle branch block right	右脚ブロック	HCTZ-CCB / CCB/HCTZ	21DEC2005/189	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2323	NLD/SPP2323055	64/F/Ca	Y	MYOCARDINFARCT / Myocardial infarction	心筋梗塞	HCTZ-CCB / HCTZ	17FEB2006/255	27FEB2006/265	11	高度	0	1,2,3,4,5
2323	NLD/SPP2323111	66/M/Ca		WORSENING DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali-CCB / Ali 300 mg	14JUN2005/61	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2324	ARG/SPP2324010	65/F/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クレーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13OCT2005/9	13OCT2005/9	1	中等度	0	2
2324	ARG/SPP2324005	74/F/Ca		ITCHING / Pruritus	そう痒症	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	10NOV2005/16	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 49 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2324	ARG/SPP2324012	74/F/Ca		COUGH / Cough	咳嗽	ACE / ACE	18NOV2005/17	18NOV2005/17	1	中等度	1	2
				DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	ACE / ACE	18NOV2005/17	18NOV2005/17	1	中等度	1	2
2324	ESP/SPP2324013	73/F/Ca		CONSTIPATION / Constipation	便秘	ACE / ACE	01OCT2005/2	11OCT2005/12	11	軽度	1	2
				PIROSI / Dyspepsia	消化不良	ACE / ACE	01OCT2005/2	11OCT2005/12	11	軽度	1	2
2324	ESP/SPP2324006	77/F/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	10NOV2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2324	ESP/SPP2324007	70/M/Ca		HIGH BLOOD PRESSURE / Hypertension	高血圧	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	15DEC2005/51	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2324	ESP/SPP2324018	76/F/Ca		MALAISE. / Malaise	倦怠感	Ali 75 mg/ —	01NOV2005/-2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				WEIGHT AUGMENTATION / Weight increased	体重増加	Ali 75 mg/ —	01NOV2005/-2	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2324	FRA/SPP2324015	65/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	ACE / ACE	30OCT2005/16	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2324	ITA/SPP2324009	77/F/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	01DEC2005/10	03DEC2005/12	3	軽度	1	2
2324	ITA/SPP2324011	76/F/Ca		ASYMPTOMATIC HIGH BLOOD PRESSURE / Hypertension	高血圧	Ali 150-300 mg / Ali 150 mg	18DEC2005/12	27DEC2005/21	10	中等度	1	2,3
2324	ITA/SPP2324003	66/M/Ca	Y	T.I.A. / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 150 mg / Ali 150 mg	28SEP2005/21	06OCT2005/29	9	高度	0	2,3,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 50 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2324	ITA/SPP2324016	75/M/Ca		HANDS ECZEMA / Eczema	湿疹	ACE / ACE	15DEC2005/17	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				WARMING [AND REDNESS] (FACE AND UPPER LIMBS) / Feeling hot	熱感	ACE / ACE	15DEC2005/17	19DEC2005/21	5	中等度	1	2
				[WARMING] AND REDNESS (FACE AND UPPER LIMBS) / Erythema	紅斑	ACE / ACE	15DEC2005/17	19DEC2005/21	5	中等度	1	2
2327	DEU/SPP2327006	66/F/Ca	Y	OVARIAN CARCINOMA / Ovarian cancer	卵巣癌	ARB / ARB	25JUL2006/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
2327	DEU/SPP2327008	57/F/Ca	Y	ACUTE GASTRITIS / Gastritis	胃炎	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06OCT2005/22	10OCT2005/26	5	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327009	39/F/Ca	Y	FACIALIS PARESE LEFT / Facial paresis	顔面不全麻痺	ARB / ARB	02DEC2005/50	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2327	DEU/SPP2327010	60/M/Ca	Y	CHD WITH ANGINA PECTORIS INCREASING DURING AND AFTER EXERCISE / Angina pectoris	狭心症	ARB / ARB	06OCT2005/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327011	69/M/Ca	Y	GRAND MAL / Grand mal convulsion	大発作痙攣	Ali 150 mg / Ali 150 mg	13JAN2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,5
2327	DEU/SPP2327028	57/M/Ca		ARRHYTHMIA / Arrhythmia	不整脈	ARB / ARB	14DEC2005/15	16DEC2005/17	3	中等度	1	2,3
2327	DEU/SPP2327029	42/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/1	24FEB2006/2	2	中等度	1	2
				NAUSEA / Nausea	悪心	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/1	24FEB2006/2	2	中等度	1	2
2327	DEU/SPP2327001	69/F/Ca	Y	MYOCARDINFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	16NOV2005/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	DEU/SPP2327005	46/M/Ca		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali/ARB / Ali/ARB	21MAY2006/26	27MAY2006/32	7	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 試験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 51 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	試験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2327	DEU/SPP2327030	40/M/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/ARB / Ali/ARB	09JUN2006/1	11JUN2006/3	3	中等度	1	2
2327	DEU/SPP2327013	69/F/Ca	Y	MYOCARDIAL INFARCTION / Myocardial infarction	心筋梗塞	Ali 150 mg/ Ali 300 mg	27DEC2005/49	04JAN2006/57	9	高度	0	2,3,5
2327	DEU/SPP2327031	43/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	プラセボ / プラセボ	09MAY2006/7	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
2327	DEU/SPP2327014	68/M/Ca		BREATHLESSNESS / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ / プラセボ	08JUN2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,4
2327	DEU/SPP2327032	65/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	01JUN2006/30	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2327	DEU/SPP2327015	68/F/Ca	Y	HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	プラセボ / プラセボ	17JUN2006/51	23JUN2006/57	7	中等度	1	2,3,5
2327	DEU/SPP2327033	62/F/Ca		TACHYCARDIA / Tachycardia	頻脈	Ali 150 mg/ —	01APR2006/-17	28APR2006/10	28	中等度	0	2,3
2327	ESP/SPP2327034	55/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/ARB / —	18JAN2006/-19	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2327	USA/SPP2327035	49/F/Ca		SWELLING OF LOWER LIP / Lip swelling	口唇腫脹	ARB / ARB	31DEC2005/20	04JAN2006/24	5	軽度	1	2,3
2327	USA/SPP2327036	48/M/Ca		FATIGUE / Fatigue	疲労	ARB / ARB	19SEP2005/20	30SEP2005/31	12	中等度	1	2
2327	USA/SPP2327037	46/M/Ca		NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/ARB / Ali/ARB	04FEB2006/25	04FEB2006/25	1	軽度	1	2
2327	USA/SPP2327038	46/M/Ca		EDEMA OF FEET AND ANKLES / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali 150 mg/ —	11AUG2005/-20	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 52 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2327	USA/SPP2327039	54/F/Bl		EPISTAXIS (NOSE BLEED) / Epistaxis	鼻出血	プラセボ / プラセボ	30SEP2005/43	03OCT2005/46	4	軽度	1	2,3
				HEADACHES / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	30SEP2005/43	02OCT2005/45	3	中等度	1	2
2327	USA/SPP2327040	57/F/Ca		RT FRONT CHEST PAIN -NON CARDIAC / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	01SEP2005/9	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2327	USA/SPP2327041	48/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	ARB / ARB	22MAY2006/19	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2327	USA/SPP2327042	39/F/Ca		PREGNANCY / Pregnancy	妊娠	Ali/ARB / Ali/ARB	14NOV2005/28	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	1,2
2327	USA/SPP2327043	58/F/Ca		ELEVATION IN BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 150 mg / Ali 150 mg	20JAN2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
				HEADACHES / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	20JAN2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2327	USA/SPP2327002	45/M/Ot	Y	SUDDEN DEATH (HYPERTENSIVE ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE) / Arteriosclerosis	動脈硬化症	ARB / ARB	30NOV2005/13	30NOV2005/13	1	高度	0	2
2327	USA/SPP2327044	57/F/Ca		WORSENING OF HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg/ —	15SEP2005/-14	18OCT2005/19	34	中等度	0	2,3
2327	USA/SPP2327045	42/M/Ca		EDEMA IN ANKLES / Oedema peripheral	末梢性浮腫	プラセボ / プラセボ	19SEP2005/21	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2327	USA/SPP2327046	45/M/Ot		HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	19NOV2005/3	20NOV2005/4	2	高度	0	2,3
2327	USA/SPP2327047	52/M/Ca		EXACERBATION OF HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / —	10SEP2005/-4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2327	USA/SPP2327004	38/M/Bl	Y	ACUTE RENAL FAILURE / Renal failure acute	急性腎不全	Ali 150 mg / Ali 150 mg	06SEP2005/21	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 53 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2327	USA/SPP2327022	63/F/As	Y	WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	プラセボ / プラセボ	23MAR2006/37	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2327	USA/SPP2327049	48/M/Ca		DISORIENTATION / Disorientation	失見当識	Ali/ARB / Ali/ARB	18SEP2005/31	20SEP2005/33	3	中等度	1	1,2
				FATIGUE / Fatigue	疲労	Ali/ARB / Ali/ARB	18SEP2005/31	20SEP2005/33	3	中等度	1	1,2
				SHORTNESS OF BREATH / Dyspnoea	呼吸困難	Ali/ARB / Ali/ARB	18SEP2005/31	20SEP2005/33	3	中等度	1	1,2
2327	USA/SPP2327024	60/F/BI	Y	BREAST CANCER / Breast cancer	乳癌	ARB / ARB	26JAN2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	USA/SPP2327050	50/F/BI		HEADACHES / Headache	頭痛	ARB / ARB	09JAN2006/19	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	USA/SPP2327025	53/F/BI	Y	ATRIAL FLUTTER / Atrial flutter	心房粗動	プラセボ / プラセボ	16MAY2006/21	18MAY2006/23	3	高度	0	2,3,5
			Y	RAPID VENTRICULAR RATE / Ventricular tachycardia	心室性頻脈	プラセボ / プラセボ	16MAY2006/21	18MAY2006/23	3	中等度	0	2,5
2327	USA/SPP2327051	51/M/BI		SEVERE HEADACHE / Headache	頭痛	プラセボ / プラセボ	11MAY2006/23	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
2327	USA/SPP2327052	59/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg/ —	10APR2006/-1	27APR2006/16	18	中等度	1	2
2327	USA/SPP2327053	71/F/Ot		ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	Ali/ARB / Ali/ARB	13APR2006/29	15APR2006/31	3	中等度	0	2,4
2327	USA/SPP2327054	49/F/BI		HEADACHE / Headache	頭痛	ARB / ARB	06JUN2006/43	13JUN2006/50	8	軽度	1	2
				DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	ARB / ARB	08JUN2006/45	13JUN2006/50	6	軽度	1	2
2327	USA/SPP2327055	50/M/BI		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	ARB / ARB	23JUN2006/1	07JUL2006/15	15	高度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 54 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2327	USA/SPP2327027	71/M/Bl	Y	CHEST PAIN / Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	17MAY2006/29	17MAY2006/29	1	軽度	0	2,5
2328	DEU/SPP2328009	44/M/Ca		HIGH BLOOD PRESSURE / Hypertension	高血圧	プラセボ / プラセボ	17AUG2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2,3
2328	DEU/SPP2328010	62/F/Ca		HYPERTENSION CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15MAY2006/33	19MAY2006/37	5	中等度	1	2,3
2328	ESP/SPP2328011	49/M/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	07SEP2006/38	08SEP2006/39	2	高度	0	2,3
				PARESTHESIA IN LEFT ARM / Paraesthesia	錯感覚	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	07SEP2006/38	08SEP2006/39	2	中等度	0	2,3
2328	USA/SPP2328004	54/M/Ca	Y	NAUSEA / Nausea	悪心	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09MAR2006/7	09MAR2006/7	1	高度	0	2,5
			Y	SHORTNESS OF BREATH / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09MAR2006/7	09MAR2006/7	1	高度	0	2,5
			Y	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	09MAR2006/7	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2328	USA/SPP2328005	52/M/Ca	Y	(ACCELERATED HYPERTENSION WITH) LEFT FACIAL NUMBNESS / Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/2	28FEB2006/7	6	高度	0	2,3,5
			Y	ACCELERATED HYPERTENSION (WITH LEFT FACIAL NUMBNESS) / Accelerated hypertension	進行性高血圧	プラセボ / プラセボ	23FEB2006/2	28FEB2006/7	6	高度	0	2,3,5
2328	USA/SPP2328012	54/M/Ca		ANGINA PECTORIS / Angina pectoris	狭心症	プラセボ / プラセボ	21AUG2006/26	23AUG2006/28	3	中等度	0	2
2328	USA/SPP2328013	63/F/Bl		EXACERBATION OF HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	28JUN2006/9	29JUN2006/10	2	軽度	0	2,3
2328	USA/SPP2328014	57/M/Ca		SKIN RASH (BILATERAL UPPER & LOWER FOREARMS, UPPER CHEST & BACK) / Rash	発疹	Ali 300 mg/ Ali 300 mg	01FEB2006/22	02FEB2006/23	2	中等度	1	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 55 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2328	USA/SPP2328015	49/F/BI		[R] LEG PINCHED NERVE / Nerve compression	神経圧迫	Ali 150 mg/ —	11DEC2005/-4	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				BLURRED VISION / Vision blurred	霧視	Ali 150 mg / Ali 150 mg	19DEC2005/4	20DEC2005/5	2	中等度	0	2
2328	USA/SPP2328015	49/F/BI		LIGHTHEADEDNESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23DEC2005/8	25DEC2005/10	3	中等度	0	2
				WORSENING HEADACHE / Headache	頭痛	Ali 150 mg / Ali 150 mg	23DEC2005/8	25DEC2005/10	3	中等度	0	2
2328	USA/SPP2328001	43/F/BI		ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain	腹痛	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	18MAY2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
				ELEVATED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	18MAY2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				SOFT STOOLS / Diarrhoea	下痢	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	18MAY2006/3	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2328	USA/SPP2328016	45/F/BI		SLUGGISH FEELING / Sluggishness	不活発	プラセボ / —	10AUG2006/-12	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
2328	USA/SPP2328006	59/F/Ca	Y	LEFT BREAST CARCINOMA / Breast cancer	乳癌	プラセボ / —	13JUN2006/-13	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	MELANOMA OF RIGHT AXILLARY LYMPH NODE / Lymphadenopathy	リンパ節症	プラセボ / —	13JUN2006/-13	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4
2328	USA/SPP2328017	53/M/Ca		EXACERBATION OF ACID REFLUX / Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	Ali 150 mg / Ali 150 mg	15JUL2006/23	16JUL2006/24	2	高度	0	2,3
2328	USA/SPP2328002	58/M/Ca	Y	(ANEMIA) DUE TO RECTAL BLEEDING / Rectal haemorrhage	直腸出血	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02MAY2006/41	09MAY2006/48	8	高度	0	2,3,4,5
			Y	ANEMIA(DUE TO RECTAL BLEEDING) / Anaemia	貧血	Ali 150 mg / Ali 150 mg	02MAY2006/41	09MAY2006/48	8	高度	0	2,3,4,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 56 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2328	USA/SPP2328018	51/F/Ca		HIVES / Urticaria	蕁麻疹	プラセボ / プラセボ	01JUN2006/2	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
2328	USA/SPP2328019	52/M/Ca		HEADACHES / Headache	頭痛	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	31AUG2006/38	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
				ELEVATED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	05SEP2006/43	07SEP2006/45	3	中等度	0	2,3
2328	USA/SPP2328007	54/M/Ca	Y	CARDIAC CHEST PAIN / Angina pectoris	狭心症	Ali 75 mg/ Ali 75 mg	16MAR2006/11	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,5
2328	USA/SPP2328020	61/M/Ca		HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クレーゼ	Ali 150 mg / Ali 150 mg	10SEP2006/27	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
2331	ESP/SPP2331008	34/M/Ca		CERVICAL PAIN / Neck pain	頸部痛	HCTZ	23APR2006/4	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2331	USA/SPP2331002	52/M/BI	Y	COCAINE ABUSE PROMPTING HOSPITALIZATION / Drug abuser	薬物乱用者	HCTZ	21APR2006/9	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
2331	USA/SPP2331009	55/M/Ca		INCREASED PERSPIRATION / Hyperhidrosis	多汗症	HCTZ	05SEP2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
				BILATERAL ANKLE EDEMA / Oedema peripheral	末梢性浮腫	HCTZ	18SEP2006/21	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
2331	USA/SPP2331010	61/M/BI		SERUM CREATININE INCREASED BY >50% FROM BASELINE / Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	HCTZ	09JUN2006/45	21JUN2006/57	13	軽度	0	2
2331	DEU/SPP2331003	70/F/Ca	Y	ELECTROLYTE DEFICIENCY SYNDROME / Electrolyte depletion	電解質低下	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	15AUG2006/55	8	高度	0	2,5
			Y	NAUSEA / Nausea	悪心	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	10AUG2006/50	3	高度	0	2,5
			Y	VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	Ali/HCTZ	08AUG2006/48	15AUG2006/55	8	高度	0	2,5

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 57 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2331	DEU/SPP2331011	48/M/Ca		GOUT ATTACK RIGHT LEG / Gout	痛風	Ali/HCTZ	28OCT2006/31	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	2,3
2331	USA/SPP2331012	28/F/As		RASH / Rash	発疹	Ali/HCTZ	22APR2006/3	14MAY2006/25	23	軽度	1	2,3
2331	USA/SPP2331013	63/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali/HCTZ	10APR2006/5	13APR2006/8	4	中等度	1	2
2331	USA/SPP2331014	62/F/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali/HCTZ	16SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				HYPERTENSIVE CRISIS / Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	Ali/HCTZ	16SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2331	DEU/SPP2331005	84/F/Ca	Y	ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF THE PANCREAS / Pancreatic islets hyperplasia	膵島過形成	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
			Y	CHRONIC PANCREATITIS / Pancreatitis chronic	慢性膵炎	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
			Y	DILATATION OF THE BILIARY DUCTS / Biliary dilatation	胆管拡張	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
			Y	HYDROPS OF THE GALLBLADDER / Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
			Y	ICTERUS / Jaundice	黄疸	Valsartan/HCTZ	05SEP2006/47	22SEP2006/64	18	高度	0	2,4,5
2331	DEU/SPP2331006	58/F/Ca	Y	MAMMA CARCINOMA / Breast cancer	乳癌	Valsartan/HCTZ	06OCT2006/1	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,4
2331	ESP/SPP2331016	75/F/Ca		PAROXISTIC VERTIGO / Vertigo positional	頭位性回転性めまい	Valsartan/HCTZ	07APR2006/8	12APR2006/13	6	中等度	0	2,3
				LIPOTIMIA / Syncope	失神	Valsartan/HCTZ	11APR2006/12	12APR2006/13	2	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 58 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2331	USA/SPP2331001	46/F/Bl	Y	SUDDEN DEATH / Sudden death	突然死	Valsartan/HCTZ	24APR2006/43	24APR2006/43	1	高度	0	2
2331	USA/SPP2331017	54/M/Bl		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Valsartan/HCTZ	02MAY2006/30	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2331	DEU/SPP2331018	72/F/Ca		ITCHING / Pruritus	そう痒症	Ali/Valsartan/HCTZ	02SEP2006/19	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
2331	ESP/SPP2331019	70/F/Ca		ACUTE GLAUCOMA / Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	Ali/Valsartan/HCTZ	06JUN2006/41	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
2331	ESP/SPP2331020	43/M/Ca		HYPOTENSION SYNTOMATIC / Hypotension	低血圧	Ali/Valsartan/HCTZ	02SEP2006/26	14SEP2006/38	13	中等度	1	1,2
2331	USA/SPP2331021	45/M/Ca		HEADACHE / Headache	頭痛	Ali/Valsartan/HCTZ	23MAY2006/1	27MAY2006/5	5	中等度	1	2
				HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali/Valsartan/HCTZ	23MAY2006/1	27MAY2006/5	5	中等度	1	2
2331	USA/SPP2331021	45/M/Ca		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	Ali/Valsartan/HCTZ	27MAY2006/5	27MAY2006/5	1	中等度	1	2
				SWELLING OF LEGS / Oedema peripheral	末梢性浮腫	Ali/Valsartan/HCTZ	27MAY2006/5	28MAY2006/6	2	中等度	1	2
C2201	DNK/SPPC2201061	62/F/Ca		ITCH / Pruritus	そう痒症	Ali	01MAY2005/19	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
				LOOSE STOOL / Diarrhoea	下痢	Ali	02MAY2005/20	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
C2201	DNK/SPPC2201010	65/M/Ca	Y	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali	11OCT2006/52	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5
C2201	DNK/SPPC2201062	60/M/Ca		HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali	29JUL2005/45	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
C2201	ESP/SPPC2201063	61/M/Ca		HIGH POTASSIUM / Blood potassium increased	血中カリウム増加	Ali	05OCT2005/87	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 59 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
C2201	ESP/SPPC2201013	65/M/Ca		PAIN DUE TO PLEURAL EFFUSION / Pleuritic pain	胸膜痛	Ali	25AUG2006/80	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2
			Y	RIGHT PLEURAL EFFUSION / Pleural effusion	胸水	Ali	25AUG2006/80	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,4,5
C2201	NLD/SPPC2201024	68/F/Ca	Y	GENERAL MALAISE / Malaise	倦怠感	Ali	13APR2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
			Y	TREMOR / Tremor	振戦	Ali	13APR2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
C2201	NLD/SPPC2201025	69/M/Ca	Y	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	Ali	01JAN2007/125	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
C2201	ROM/SPPC2201026	81/M/Ca	Y	INCREASED VALUE OF WHITE CELL COUNT - LEUKEMIA SUSPECTED / Leukaemia	白血病	Ali	04OCT2006/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2
C2201	ROM/SPPC2201064	57/F/Ca		HIPERKALAEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	Ali	12SEP2006/1	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
C2201	ROM/SPPC2201065	63/F/Ca		HYPERKALIEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	Ali	09NOV2006/95	06DEC2006/122	28	軽度	0	2,3,4
C2201	RUS/SPPC2201066	67/F/Ca		WORSENING OF RENAL FUNCTION / Renal impairment	腎機能障害	Ali	27NOV2006/85	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
C2201	USA/SPPC2201006	61/M/Ca	Y	RENAL CELL CARCINOMA WITH METASTATIC / Metastatic renal cell carcinoma	転移性腎細胞癌	Ali	14MAY2005/38	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	USA/SPPC2201007	68/M/Ca	Y	CONJESTIVE HEART FAILURE SECONDARY TO VALVULAR HEART DISEASE / Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	Ali	22SEP2006/88	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	USA/SPPC2201031	59/M/Ca	Y	ABCESS LEFT FOOT / Abscess limb	四肢膿瘍	Ali	13FEB2006/85	17FEB2006/89	5	高度	0	2,4,5
C2201	USA/SPPC2201067	60/M/88		WORSENING HYPERTENSION / Hypertension	高血圧	Ali	21SEP2006/8	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 60 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
C2201	USA/SPPC2201068	51/F/BI		HYPERKALEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	Ali	14APR2006/86	20APR2006/92	7	中等度	1	2,3
C2201	USA/SPPC2201032	47/F/Pa	Y	WORSENING FOOT ULCER (SECONDARY TO BLISTER) / Skin ulcer	皮膚潰瘍	Ali	06JUL2006/45	09SEP2006/110	66	高度	0	2,3,5
C2201	CAN/SPPC2201069	36/F/As		DIZZINESS / Dizziness	浮動性めまい	プラセボ	01AUG2006/15	16AUG2006/30	16	高度	1	2
C2201	DNK/SPPC2201035	61/F/Ca	Y	PNEUMONIA / Pneumonia	肺炎	プラセボ	23JUL2005/165	03AUG2005/176	12	高度	0	2,3,5
C2201	DNK/SPPC2201036	72/M/Ca	Y	ANEMIA / Anaemia	貧血	プラセボ	07JUL2005/59	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	DNK/SPPC2201070	65/M/Ca		HEART FAILURE / Cardiac failure	心不全	プラセボ	03OCT2006/29	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
C2201	DNK/SPPC2201004	54/F/Ca	Y	CARDIAC ARREST / Cardiac arrest	心停止	プラセボ	09AUG2006/56	09AUG2006/56	1	高度	0	2,3,4,5
C2201	ESP/SPPC2201071	79/M/Ca		HIGH POTASSIUM / Blood potassium increased	血中カリウム増加	プラセボ	20JAN2006/86	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
C2201	ESP/SPPC2201072	71/F/Ca		HYPERPOTASSEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	プラセボ	12JAN2006/86	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2
C2201	ESP/SPPC2201038	55/M/Ca		INCREASED BLOOD PRESSURE / Blood pressure increased	血圧上昇	プラセボ	20DEC2005/55	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2
			Y	ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA / Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	プラセボ	10JAN2006/76	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	FRA/SPPC2201073	70/M/Ca		VERTIGO / Vertigo	回転性めまい	プラセボ	13MAY2005/16	16MAY2005/19	4	中等度	1	2,3
C2201	FRA/SPPC2201041	63/M/Ca	Y	ISCHEMIC HEART DISEASE / Myocardial ischaemia	心筋虚血	プラセボ	02AUG2006/23	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
C2201	GBR/SPPC2201005	44/F/BI	Y	DEATH (CAUSE UNKNOWN) / Death	死亡	プラセボ	01NOV2006/155	01NOV2006/155	1	高度	0	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 61 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT（日本語表記）							
C2201	GBR/SPPC2201074	54/M/Ca		CHEST INFECTION / Lower respiratory tract infection	下気道感染	プラセボ	13JUL2005/71	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3
				HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	プラセボ	13JUL2005/71	21JUL2005/79	9	高度	1	2
C2201	GBR/SPPC2201075	73/F/Ca		POUNDING HEART / Palpitations	動悸	プラセボ	09OCT2006/14	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	1,2
C2201	ROM/SPPC2201076	70/F/Ca		HYPERPOTASEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	プラセボ	18SEP2006/1	02OCT2006/15	15	軽度	1	2,3
C2201	TUR/SPPC2201077	52/M/Ca	Y	DIABETIC FOOT / Diabetic foot	糖尿病性足病変	プラセボ	03AUG2006/43	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3
			Y	HYPERVOLEMIA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypervolaemia	血液量増加症	プラセボ	10AUG2006/50	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
			Y	HYPOCALCEMIA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypocalcaemia	低カルシウム血症	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
			Y	HYPOTENSION (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Hypotension	低血圧	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
C2201	TUR/SPPC2201077	52/M/Ca	Y	NAUSEA (RELATED WITH DIABETIC FOOT) / Nausea	悪心	プラセボ	11AUG2006/51	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
				HYPONATREMIA(RELATED DIABETIC FOOT) / Hyponatraemia	低ナトリウム血症	プラセボ	13AUG2006/53	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	0	2,3
C2201	USA/SPPC2201078	70/M/Ca		WORSENING RENAL FUNCTION / Renal impairment	腎機能障害	プラセボ	15NOV2005/110	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
C2201	USA/SPPC2201079	50/M/Ca		ALLERGIC DRUG REACTION (STUDY DRUG) / Drug hypersensitivity	薬物過敏症	プラセボ	18DEC2005/28	最終観察時継続	最終観察時継続	軽度	1	2,3
C2201	USA/SPPC2201080	79/M/Ca		SWOLLEN TONGUE / Swollen tongue	舌腫脹	プラセボ	14JAN2006/12	14JAN2006/12	1	高度	1	2,3

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 62 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
C2201	USA/SPPC2201060	58/F/BI	Y	CONGESTIVE HEART FAILURE / Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	プラセボ	04MAR2007/152	24MAR2007/172	21	中等度	0	2,3,5
2313	CAN/SPP2313011	66/M/Ca	Y	UNSTABLE ANGINA / Angina unstable	不安定狭心症	Ali 150 mg	13JUL2006/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,5
			Y	WORSENING OF VENTRICULAR TACHYCARDIA / Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Ali 150 mg	13JUL2006/14	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,4,5
2313	DEU/SPP2313029	69/F/Ca		HYPERKALEMIA / Hyperkalaemia	高カリウム血症	Ali 150 mg	25AUG2006/57	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2
2313	GBR/SPP2313030	60/M/Ca		SYNCOPE EPISODE / Syncope	失神	Ali 150 mg	05APR2006/28	05APR2006/28	1	中等度	1	2
2313	ITA/SPP2313015	74/F/Ca	Y	MENINGIOMA / Meningioma	髄膜腫	Ali 150 mg	04FEB2006/69	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	0	2,3,5
2313	ITA/SPP2313031	59/M/Ca		ASTHENIA / Asthenia	無力症	Ali 150 mg	19APR2006/7	10MAY2006/28	22	中等度	1	2
				HYPOTENSION / Hypotension	低血圧	Ali 150 mg	19APR2006/7	10MAY2006/28	22	中等度	1	2,3
2313	POL/SPP2313032	54/M/Ca		BLURRED VISION / Vision blurred	霧視	Ali 150 mg	26OCT2006/2	30OCT2006/6	5	軽度	0	2
2313	RUS/SPP2313004	54/M/Ca	Y	SUDDEN CARDIAC DEATH / Sudden cardiac death	心突然死	Ali 150 mg	04JUL2006/27	04JUL2006/27	1	高度	0	2
2313	USA/SPP2313034	86/F/Ca		INCREASED SHORTNESS OF BREATH / Dyspnoea	呼吸困難	Ali 150 mg	10OCT2005/6	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2
				URTICARIA / Urticaria	蕁麻疹	Ali 150 mg	18OCT2005/14	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	2

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-78 治験薬投与中止に至った有害事象一覧(外国試験)

(Page 63 of 63)

試験 番号	実施国/ 施設番号/ 被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	SAE	有害事象		投与群・治療法/ 有害事象発現時 の治療法 ^{a)}	発現日/日 ^{b)}	消失日/日 ^{b)}	持続期間 ^{c)} (日)	重症度	治験薬との 因果関係 ^{d)}	処置 ^{e)}
				12	PT (日本語表記)							
2313	DEU/SPP2313035	70/M/Ca		RASH / Rash	発疹	プラセボ	08JAN2006/26	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	1	1,2
				WORSENING OF HEART FAILURE SYMPTOMS / Cardiac failure	心不全	プラセボ	12JAN2006/30	最終観察時継続	最終観察時継続	高度	1	1,2
2313	ITA/SPP2313005	82/M/Ca	Y	SUDDEN DEATH / Sudden death	突然死	プラセボ	13JAN2007/67	13JAN2007/67	1	高度	0	2
2313	ITA/SPP2313024	73/M/Ca	Y	DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ	17JAN2006/34	24JAN2006/41	8	中等度	0	2,5
2313	ITA/SPP2313006	72/M/Ca	Y	DYSPNEA / Dyspnoea	呼吸困難	プラセボ	10JUL2006/69	22JUL2006/81	13	高度	0	2,5
2313	ITA/SPP2313007	85/F/Ca	Y	IATROGENIC COAGULOPHATY / Coagulopathy	凝血異常	プラセボ	04JUL2006/64	15JUL2006/75	12	高度	0	2,4,5
2313	ITA/SPP2313026	60/M/Ca	Y	HEART FAILURE WORSENING / Cardiac failure	心不全	プラセボ	29DEC2005/24	最終観察時継続	最終観察時継続	中等度	0	2,3,5

Source : [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.3-1b], [2331試験-Listing 14.3.2-1.3], [C2201試験-Listing 14.3.2-1.5], [2313試験-Listing 14.3.2-1.3]

— : 治療期開始前に発現

a) 2331, 2313, C2201試験は投与群のみ記載

b) 投与開始日 : Day 1

c) 転帰日 - 発現日 + 1

d) 0=因果関係なし, 1=因果関係を否定できない

e) 0=処置なし, 1=治験薬の減量又は休薬, 2=治験薬の投与中止, 3=薬物治療あり, 4=薬物以外の治療あり, 5=入院もしくは入院の延長

f) 休薬期に発現

2323試験と2323E試験はまとめて2323試験として提示

本リストには, 安全性解析対象集団で観察期に報告された有害事象, 休薬期にプラセボを投与された被験者で当該期間中に報告された有害事象も含む。

投与群・治療法 : 外国短期プラセボ対照試験, 外国短期比較対照試験, 外国長期比較対照試験は各試験で割り付けられた投与群, 外国長期非盲検試験は治療期の治験薬最終投与時の治療法

有害事象発現時の治療法 : 有害事象発現時の治療法。ただし, 有害事象発現日に治療法を変更した場合には, 前日の治療法を有害事象発現時の治療法として表示

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-79 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 1 of 4)

SOC	PT	ブラセボ N=1284	Ali75mg N=516	Ali150mg N=1269	Ali300mg N=1207	Ali600mg N=296	Ali 単独 N=2894	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1464	全Ali N=4982	ARB N=766	HCTZ N=555	合計 N=7646
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		37 (2.9)	8 (1.6)	20 (1.6)	22 (1.8)	4 (1.4)	54 (1.9)	9 (1.4)	38 (2.6)	101 (2.0)	20 (2.6)	7 (1.3)	165 (2.2)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
貧血		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害		6 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.5)	2 (0.4)	19 (0.2)
心筋梗塞		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
狭心症		1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)
冠動脈疾患		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
不整脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.0)
心房粗動		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
左室不全		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
動悸		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.0)
洞性頻脈		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
頻脈		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室性頻脈		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳および迷路障害		2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)
回転性めまい		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
耳鳴		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
霧視		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼そう痒症		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涙増加		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害		5 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.7)	12 (0.4)	2 (0.3)	6 (0.4)	20 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	30 (0.4)
下痢		2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
腹痛		0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
悪心		2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.1)
便秘		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
消化不良		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
嚥下障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼓腸		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃炎		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
胃食道逆流性疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸出血		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
嘔吐		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
腹部膨満		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
上腹部痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.0)
潰瘍性大腸炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
十二指腸潰瘍		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
炎症性腸疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸炎		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
全身障害および投与局所様態		5 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.3)	10 (0.3)	4 (0.6)	4 (0.3)	18 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.4)	28 (0.4)
疲労		2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.1)	7 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.2)
非心臓性胸痛		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)

Table 7-79 試験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 2 of 4)

SOC	プラセボ N=1284	Ali75mg N=516	Ali150mg N=1269	Ali300mg N=1207	Ali600mg N=296	Ali 単独 N=2894	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1464	全Ali N=4982	ARB N=766	HCTZ N=555	合計 N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.1)
苦悶感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
突然死	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	9 (0.1)
血圧上昇	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.1)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋痙縮	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経系障害	15 (1.2)	3 (0.6)	8 (0.6)	7 (0.6)	0 (0.0)	18 (0.6)	1 (0.2)	12 (0.8)	31 (0.6)	6 (0.8)	0 (0.0)	52 (0.7)
頭痛	12 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.5)	16 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	32 (0.4)
浮動性めまい	5 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
嗜眠	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Table 7-79 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 3 of 4)

SOC	プラセボ N=1284		Ali75mg N=516		Ali150mg N=1269		Ali300mg N=1207		Ali600mg N=296		Ali 単独 N=2894		Ali/ARB N=624		Ali/HCTZ N=1464		全Ali N=4982		ARB N=766		HCTZ N=555		合計 N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
精神障害	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.3)	7	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.1)
情動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
気分変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
双極 1 型障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
うつ病	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
不眠症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
身体疾患による気分障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神病性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)
呼吸困難	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼻出血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	2	(0.2)	1	(0.3)	6	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	10	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	14	(0.2)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
水疱	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
冷汗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚のつっぱり感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
顔面感覚鈍麻	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
蕁麻疹	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
社会環境	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
身体障害者	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血管障害	5	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	9	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	15	(0.2)
高血圧性クリーゼ	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
進行性高血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)

Table 7-79 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期プラセボ対照試験）

(Page 4 of 4)

SOC	PT	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali600mg		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		合計	
		N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=7646												
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
	静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.63-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計
有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順
各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント
各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント
治験薬投与中止に至った有害事象のみ提示

Table 7-80 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 1 of 5)

[illegible]

Table 7-80 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 2 of 5)

		プラセボ		Ali単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計			
SOC		N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707			
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
	潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	炎症性腸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	口唇腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	マロリー・ワイス症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	潰瘍性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	急性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	逆流性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	全身障害および投与局所様態	5	(0.4)	10	(0.3)	4	(0.6)	4	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	20	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.1)	0	(0.0)	39	(0.4)		
	疲労	2	(0.2)	3	(0.1)	3	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	9	(0.1)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.1)		
	非心臓性胸痛	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)		
	無力症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)		
	末梢性浮腫	2	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.1)	0	(0.0)	12	(0.1)		
	苦悶感	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)		
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)			
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)			
突然死	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)			
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
B型肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
大葉性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)			
足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
アルコール中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
臨床検査	2	(0.2)	6	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)			
血圧上昇	2	(0.2)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			
脈圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)			

Table 7-80 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率:治療期(外国短期比較対照試験)

(Page 4 of 5)

	プラセボ		Alι单独	Alι/ARB	Alι/HCTZ	Alι/CCB	Alι/ACE	Alι/BB	全Alι	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
不全単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
妊娠	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
精神障害	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.1)	
情動障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
気分変動	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
双極 1 型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
うつ病	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
身体疾患による気分障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
精神病的障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	
尿管結石	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
急性腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.2)	
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	
呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
気管潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	10 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	15 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	22 (0.2)	
発疹	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	
水疱	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
冷汗	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
湿疹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	

Table 7-80 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国短期比較対照試験）

(Page 5 of 5)

	プラセボ	Ali単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/ HCTZ	CCB/ HCTZ	ACE/ HCTZ	合計
SOC	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.0)
顔面感覚鈍麻	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
身体障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害	5 (0.4)	10 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	18 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (0.3)
高血圧性クリーゼ	1 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)
高血圧	2 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
進行性高血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.64-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

治験薬投与中止に至った有害事象のみ提示

Table 7-81 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 1 of 3)

SOC	プラセボ N=223	Ali150mg N=879	Ali300mg N=830	Ali単独 N=981	Ali/HCTZ N=193	Ali/CCB N=227	全Ali N=981	HCTZ N=543	ACE N=422	HCTZ/CCB N=247	ACE/HCTZ N=210	合計 N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	6 (2.7)	23 (2.6)	14 (1.7)	37 (3.8)	3 (1.6)	3 (1.3)	42 (4.3)	14 (2.6)	18 (4.3)	12 (4.9)	3 (1.4)	95 (4.8)
心臓障害	2 (0.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
下痢	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	2 (0.9)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (0.6)
倦怠感	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.2)
不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
圧迫感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-81 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 2 of 3)

SOC	プラセボ N=223	Ali150mg N=879	Ali300mg N=830	Ali単独 N=981	Ali/HCTZ N=193	Ali/CCB N=227	全Ali N=981	HCTZ N=543	ACE N=422	HCTZ/CCB N=247	ACE/HCTZ N=210	合計 N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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）	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
喉頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化器癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.9)	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.7)	3 (0.6)	8 (1.9)	3 (1.2)	1 (0.5)	24 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
頭痛	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.4)	5 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	13 (0.7)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
顔面神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
幻聴	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎動脈狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
子宮内膜症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	14 (0.7)
咳嗽	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	14 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	9 (0.5)
血管神経性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	1 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.5)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
高血圧性クレーゼ	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)

Table 7-81 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期比較対照試験，26週併合データ）

(Page 3 of 3)

SOC	プラセボ		Ali150mg		Ali300mg		Ali単独		Ali/HCTZ		Ali/CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/CCB		ACE/HCTZ		合計	
	N=223		N=879		N=830		N=981		N=193		N=227		N=981		N=543		N=422		N=247		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [\[5.3.5.3-3-PT-Table 4.28-1\]](#)

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

治験薬投与中止に至った有害事象のみ提示

Table 7-82 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 1 of 3)

SOC	Ali150mg N=1180	Ali300mg N=1443	Ali単独 N=1955	Ali/HCTZ N=871	全Ali N=1955
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	46 (3.9)	42 (2.9)	87 (4.5)	26 (3.0)	113 (5.8)
心臓障害	6 (0.5)	6 (0.4)	12 (0.6)	8 (0.9)	20 (1.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.2)
心房細動	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
動悸	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
狭心症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心不全	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
心血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈狭窄	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.3)
回転性めまい	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.3)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
高血圧性網膜症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	7 (0.6)	4 (0.3)	10 (0.5)	1 (0.1)	11 (0.6)
悪心	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
腹痛	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
下痢	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
消化不良	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	5 (0.4)	7 (0.5)	12 (0.6)	2 (0.2)	14 (0.7)
無力症	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
疲労	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
胸部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
死亡	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
交通事故	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
陰囊血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

Table 7-82 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 2 of 3)

SOC	Ali150mg N=1180		Ali300mg N=1443		Ali単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全Ali N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重減少	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
関節痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
頸部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
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	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝転移	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	19	(1.6)	15	(1.0)	33	(1.7)	7	(0.8)	40	(2.0)
頭痛	9	(0.8)	5	(0.3)	14	(0.7)	1	(0.1)	15	(0.8)
浮動性めまい	9	(0.8)	4	(0.3)	13	(0.7)	0	(0.0)	13	(0.7)
脳血管発作	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
振戦	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚鈍麻	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋緊張低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
多発性硬化症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
横断性脊髄炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳幹部虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
精神障害	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	5	(0.3)
不安	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
勃起不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
女性化乳房	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.1)	7	(0.5)	8	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
咽喉乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-82 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数・発現率：治療期（外国長期非盲検試験）

(Page 3 of 3)

SOC	PT	Ali150mg N=1180		Ali300mg N=1443		Ali単独 N=1955		Ali/HCTZ N=871		全Ali N=1955	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	鼻出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	肺塞栓症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	呼吸障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害		4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.4)	2	(0.2)	9	(0.5)
	発疹	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)
	湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	紅斑	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血管障害		4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.3)	1	(0.1)	7	(0.4)
	高血圧性クリーゼ	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)
	大動脈瘤破裂	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	循環虚脱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.65-1]

有害事象は、用量調節方法を考慮して、有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

有害事象は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内でAli単独群の発現率の降順

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一治療下で同一被験者に同一のSOCの有害事象が複数みられた場合は1名としてカウント

治験薬投与中止に至った有害事象のみ提示

治験薬投与中止に至った有害事象がみられた群のみ提示

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 1 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
下痢	HLT	Diarrhoea (excl infective)	Diarrhoea Diarrhoea haemorrhagic Diarrhoea neonatal Post procedural diarrhoea	下痢 血性下痢 新生児下痢 処置後下痢
消化管の過形成	HLGT	Gastrointestinal haemorrhages NEC	Gastric haemorrhage Mallory-Weiss syndrome Oesophageal haemorrhage Oesophageal varices haemorrhage Portal hypertensive gastropathy Gastric antral vascular ectasia Gastroduodenal haemorrhage Gastric varices haemorrhage Gastrointestinal haemorrhage Haematemesis Haematochezia Melaena Upper gastrointestinal haemorrhage Melaena neonatal Chronic gastrointestinal bleeding Lower gastrointestinal haemorrhage Intra-abdominal haemorrhage Colonic haematoma Rectal haemorrhage Anal haemorrhage Large intestinal haemorrhage Small intestinal haemorrhage Intestinal haemorrhage	胃出血 マロリー・ワイス症候群 食道出血 食道静脈瘤出血 門脈圧亢進性胃障害 胃前庭部毛細血管拡張症 胃十二指腸出血 胃静脈瘤出血 胃腸出血 吐血 血便排泄 メレナ 上部消化管出血 新生児メレナ 慢性胃腸出血 下部消化管出血 腹腔内出血 結腸血腫 直腸出血 肛門出血 大腸出血 小腸出血 腸出血
	HLGT	Gastrointestinal neoplasms benign	Benign peritoneal neoplasm Benign salivary gland neoplasm Intra-abdominal haemangioma Pancreatic cyst Peutz-Jeghers syndrome Intestinal polyp Abdominal wall cyst Gastrointestinal tract adenoma Retroperitoneum cyst Benign omentum neoplasm Gingival cyst Benign gastrointestinal neoplasm Benign pancreatic neoplasm Benign small intestinal neoplasm Intestinal cyst Buccal cavity papilloma	腹膜の良性新生物 唾液腺の良性新生物 腹腔内血管腫 膵嚢胞 ポイツ・イエガース症候群 腸管ポリープ 腹壁嚢胞 胃腸管腺腫 後腹膜嚢胞 大網の良性新生物 歯肉嚢胞 消化器の良性新生物 膵臓の良性新生物 小腸の良性新生物 腸管嚢胞 口腔乳頭腫

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 2 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal neoplasms benign (続き)	Gingival polyp	歯肉ポリープ
			Lip neoplasm benign	口唇の良性新生物
			Mouth cyst	口腔嚢胞
			Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物
			Radicular cyst	歯根嚢胞
			Tongue neoplasm benign	舌の良性新生物
			Parotid duct cyst	耳下腺管嚢胞
			Buccal polyp	頬ポリープ
			Salivary gland adenoma	唾液腺腫
			Oral fibroma	口腔線維腫
			Tongue cyst	舌嚢胞
			Salivary gland cyst	唾液腺嚢胞
			Cementoblastoma	セメント芽細胞腫
			Odontogenic cyst	歯原性嚢胞
			Ameloblastoma	エナメル上皮腫
			Anal polyp	肛門ポリープ
			Benign colonic neoplasm	結腸の良性新生物
			Colonic polyp	結腸ポリープ
			Rectal polyp	直腸ポリープ
			Polyp colorectal	結腸直腸ポリープ
			Rectal adenoma	直腸腺腫
			Colon adenoma	結腸腺腫
			Large intestine fibroma	大腸線維腫
			Benign anorectal neoplasm	肛門直腸の良性新生物
			Benign duodenal neoplasm	十二指腸の良性新生物
			Benign gastric neoplasm	胃の良性新生物
			Benign oesophageal neoplasm	食道の良性新生物
			Duodenal polyp	十二指腸ポリープ
			Gastric polyps	胃ポリープ
			Oesophageal polyp	食道ポリープ
			Gastric cyst	胃嚢胞
			Gastric adenoma	胃腺腫
	HLGT	Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified	Anal cancer recurrent	再発肛門癌
			Anal cancer stage 0	肛門癌第0期
			Anal cancer stage I	肛門癌第1期
			Anal cancer stage II	肛門癌第2期
			Anal cancer stage III	肛門癌第3期
			Anal cancer stage IV	肛門癌第4期
			Anal cancer metastatic	転移性肛門癌
			Anal cancer	肛門癌
			Colon cancer	結腸癌
			Colon cancer recurrent	再発結腸癌
			Colon cancer stage I	結腸癌第1期

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 3 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified (続き)	Colon cancer stage II	結腸癌第2期
			Colon cancer stage III	結腸癌第3期
			Colon cancer stage IV	結腸癌第4期
			Colon cancer metastatic	転移性結腸癌
			Colon cancer stage 0	結腸癌第0期
			Colorectal cancer recurrent	再発結腸直腸癌
			Colorectal cancer stage I	結腸直腸癌第1期
			Colorectal cancer stage II	結腸直腸癌第2期
			Colorectal cancer stage III	結腸直腸癌第3期
			Colorectal cancer stage IV	結腸直腸癌第4期
			Colorectal carcinoma stage 0	結腸直腸癌第0期
			Colorectal cancer metastatic	転移性結腸直腸癌
			Colorectal cancer	結腸直腸癌
			Muir-Torre syndrome	ムア・トレ症候群
			Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome	遺伝性非腺腫性大腸癌症候群
			Adenomatous polyposis coli	大腸腺腫症
			Colon neoplasm	結腸新生物
			Anal neoplasm	肛門新生物
			Rectal neoplasm	直腸新生物
			Gastric cancer	胃癌
			Gastric cancer recurrent	再発胃癌
			Gastric cancer stage 0	胃癌第0期
			Gastric cancer stage I	胃癌第1期
			Gastric cancer stage II	胃癌第2期
			Gastric cancer stage III	胃癌第3期
			Linitis plastica	形成性胃組織炎
			Gastric sarcoma	胃肉腫
			Gastric cancer stage IV	胃癌第4期
			Gastroesophageal cancer	胃食道癌
			Metastatic gastric cancer	転移性胃癌
			Gastrointestinal carcinoma	消化器癌
			Retroperitoneal cancer	後腹膜癌
			Intestinal adenocarcinoma	腸管腺癌
			Peritoneal sarcoma	腹膜肉腫
			Peritoneal carcinoma	腹膜癌
			Gastrointestinal cancer metastatic	転移性消化器癌
			Malignant omentum neoplasm	大網の悪性新生物
			Large intestine carcinoma	大腸癌
			Gastrointestinal carcinoma in situ	消化器上皮内癌
			Malignant peritoneal neoplasm	腹膜の悪性新生物
			Desmoplastic small round cell tumour	線維形成性小円形細胞腫瘍
			Gastrointestinal stromal tumour	胃腸間質性腫瘍
			Peritoneal cyst	腹膜嚢胞

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 4 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified (続き)	Omentum neoplasm	大網新生物
			Carcinoid tumour of the pancreas	膵のカルチノイド腫瘍
			Neoplasm of appendix	虫垂新生物
			Retroperitoneal neoplasm	後腹膜新生物
			Gastrointestinal neoplasm	消化器新生物
			Peritoneal neoplasm	腹膜新生物
			Abdominal wall neoplasm	腹壁新生物
			Duodenal neoplasm	十二指腸新生物
			Pancreatic neoplasm	膵新生物
			Gastric neoplasm	胃新生物
			Retroperitoneal neoplasm metastatic	転移性後腹膜新生物
			Cronkhite-Canada syndrome	クロンカイト・カナダ症候群
			Gum neoplasm malignant stage unspecified	歯肉の悪性新生物, 病期不明
			Lip and/or oral cavity cancer recurrent	再発口唇および口腔内癌
			Lip and/or oral cavity cancer stage 0	口唇および口腔内癌第0期
			Lip and/or oral cavity cancer stage I	口唇および口腔内癌第1期
			Lip and/or oral cavity cancer stage II	口唇および口腔内癌第2期
			Lip and/or oral cavity cancer stage III	口唇および口腔内癌第3期
			Lip and/or oral cavity cancer stage IV	口唇および口腔内癌第4期
			Lip neoplasm malignant stage unspecified	口唇の悪性新生物, 病期不明
			Malignant palate neoplasm	口蓋の悪性新生物
			Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物, 病期不明
			Oral cavity cancer metastatic	転移性口腔内癌
			Tongue cancer metastatic	転移性舌癌
			Tongue carcinoma stage 0	舌癌第0期
			Tongue carcinoma stage I	舌癌第1期
			Tongue carcinoma stage II	舌癌第2期
			Tongue carcinoma stage III	舌癌第3期
			Tongue carcinoma stage IV	舌癌第4期
			Lip and/or oral cavity cancer	口唇および口腔内癌
			Erythroplasia of lip	口唇の紅色肥厚症
			Oropharyngeal neoplasm	中咽頭新生物
			Oral neoplasm	口腔新生物
			Lip neoplasm	口唇新生物
			Tongue neoplasm	舌新生物
			Oesophageal adenocarcinoma	食道腺癌
			Oesophageal adenocarcinoma recurrent	再発食道腺癌
			Oesophageal adenocarcinoma stage 0	食道腺癌第0期
			Oesophageal adenocarcinoma stage I	食道腺癌第1期
			Oesophageal adenocarcinoma stage II	食道腺癌第2期
			Oesophageal adenocarcinoma stage III	食道腺癌第3期
			Oesophageal adenocarcinoma stage IV	食道腺癌第4期
			Oesophageal carcinoma	食道癌

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 5 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified (続き)	Oesophageal carcinoma recurrent	再発食道癌
			Oesophageal carcinoma stage 0	食道癌第0期
			Oesophageal squamous cell carcinoma recurrent	再発食道扁平上皮癌
			Oesophageal squamous cell carcinoma stage 0	食道扁平上皮癌第0期
			Oesophageal squamous cell carcinoma stage I	食道扁平上皮癌第1期
			Oesophageal squamous cell carcinoma stage II	食道扁平上皮癌第2期
			Oesophageal squamous cell carcinoma stage III	食道扁平上皮癌第3期
			Oesophageal squamous cell carcinoma stage IV	食道扁平上皮癌第4期
			Oesophageal cancer metastatic	転移性食道癌
			Oesophageal adenocarcinoma metastatic	転移性食道腺癌
			Oesophageal squamous cell carcinoma metastatic	転移性食道扁平上皮癌
			Oesophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
			Oesophageal neoplasm	食道新生物
			Pancreatic carcinoma	膵癌
			Pancreatic carcinoma metastatic	転移性膵癌
			Pancreatic carcinoma non-resectable	切除不能な膵癌
			Pancreatic carcinoma recurrent	再発膵癌
			Pancreatic carcinoma resectable	切除可能な膵癌
			Adenocarcinoma pancreas	膵腺癌
			Pancreatic sarcoma	膵肉腫
			Pancreatic carcinoma stage 0	膵癌第0期
			Pancreatic carcinoma stage I	膵癌第1期
			Pancreatic carcinoma stage II	膵癌第2期
			Pancreatic carcinoma stage III	膵癌第3期
			Pancreatic carcinoma stage IV	膵癌第4期
			Rectal cancer	直腸癌
			Rectal cancer recurrent	再発直腸癌
			Rectal cancer stage 0	直腸癌第0期
			Rectal cancer stage I	直腸癌第1期
			Rectal cancer stage II	直腸癌第2期
			Rectal cancer stage III	直腸癌第3期
			Rectal cancer stage IV	直腸癌第4期
			Rectosigmoid cancer	直腸S字結腸癌
			Rectosigmoid cancer recurrent	再発直腸S状結腸癌
			Rectosigmoid cancer stage 0	直腸S状結腸癌第0期
			Rectosigmoid cancer stage I	直腸S状結腸癌第1期
			Rectosigmoid cancer stage II	直腸S状結腸癌第2期
			Rectosigmoid cancer stage III	直腸S状結腸癌第3期
			Rectosigmoid cancer stage IV	直腸S状結腸癌第4期
			Rectal cancer metastatic	転移性直腸癌
			Malignant anorectal neoplasm	肛門直腸の悪性新生物
			Salivary gland cancer recurrent	再発唾液腺癌
			Salivary gland cancer stage 0	唾液腺癌第0期

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 6 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified (続き)	Salivary gland cancer stage I	唾液腺癌第 1 期
			Salivary gland cancer stage II	唾液腺癌第 2 期
			Salivary gland cancer stage III	唾液腺癌第 3 期
			Salivary gland cancer stage IV	唾液腺癌第 4 期
			Salivary gland cancer	唾液腺癌
			Metastatic salivary gland cancer	転移性唾液腺癌
			Mixed salivary tumour	唾液腺混合腫瘍
			Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物
			Small intestine carcinoma metastatic	転移性小腸癌
			Small intestine carcinoma non-resectable	切除不能な小腸癌
			Small intestine carcinoma recurrent	再発小腸癌
			Small intestine carcinoma resectable	切除可能な小腸癌
			Small intestine carcinoma	小腸癌
			Small intestine carcinoma stage 0	小腸癌第 0 期
			Small intestine carcinoma stage I	小腸癌第 1 期
			Small intestine carcinoma stage II	小腸癌第 2 期
			Small intestine carcinoma stage III	小腸癌第 3 期
			Small intestine carcinoma stage IV	小腸癌第 4 期
	HLGT	Gastrointestinal ulceration and perforation	Anal ulcer	肛門潰瘍
			Anorectal ulcer	肛門直腸潰瘍
			Rectal perforation	直腸穿孔
			Rectal ulcer	直腸潰瘍
			Rectal ulcer haemorrhage	出血性直腸潰瘍
			Anal ulcer haemorrhage	出血性肛門潰瘍
			Anal erosion	肛門びらん
			Duodenal perforation	十二指腸穿孔
			Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍
			Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍
			Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍
			Duodenal ulcer perforation, obstructive	閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍
			Duodenal ulcer, obstructive	閉塞性十二指腸潰瘍
			Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍
			Duodenal scarring	十二指腸瘢痕
			Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎
			Gastric perforation	胃穿孔
			Gastric ulcer	胃潰瘍
			Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍
			Gastric ulcer haemorrhage, obstructive	閉塞性出血性胃潰瘍
			Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍
			Gastric ulcer perforation, obstructive	閉塞性穿孔性胃潰瘍
			Gastric ulcer, obstructive	閉塞性胃潰瘍
			Gastritis erosive	びらん性胃炎
			Gastric ulcer helicobacter	ヘリコバクター胃潰瘍

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 7 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
消化管の過形成 (続き)	HLGT	Gastrointestinal ulceration and perforation (続き)	Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍
			Anastomotic ulcer haemorrhage	出血性吻合部潰瘍
			Anastomotic ulcer perforation	穿孔性吻合部潰瘍
			Anastomotic ulcer, obstructive	閉塞性吻合部潰瘍
			Gastrointestinal perforation	消化管穿孔
			Stress ulcer	ストレス潰瘍
			Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍
			Gastrointestinal erosion	消化管びらん
			Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍
			Diverticular perforation	憩室穿孔
			Gastrointestinal ulcer perforation	穿孔性胃腸潰瘍
			Oesophageal perforation	食道穿孔
			Oesophageal ulcer	食道潰瘍
			Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血
			Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎
			Oesophageal rupture	食道破裂
			Oesophageal ulcer perforation	穿孔性食道潰瘍
			Necrotising oesophagitis	壊死性食道炎
			Erosive oesophagitis	びらん性食道炎
			Appendicitis perforated	穿孔性虫垂炎
			Ileal perforation	回腸穿孔
			Ileal ulcer	回腸潰瘍
			Ileal ulcer perforation	回腸潰瘍穿孔
			Intestinal perforation	腸管穿孔
			Intestinal ulcer	腸潰瘍
			Jejunal perforation	空腸穿孔
			Jejunal ulcer	空腸潰瘍
			Jejunal ulcer perforation	穿孔性空腸潰瘍
			Large intestinal ulcer	大腸潰瘍
			Large intestine perforation	大腸穿孔
			Small intestinal perforation	小腸穿孔
			Small intestine ulcer	小腸潰瘍
			Intestinal ulcer perforation	穿孔性腸潰瘍
			Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍
			Small intestinal ulcer haemorrhage	出血性小腸潰瘍
			Peptic ulcer	消化性潰瘍
			Peptic ulcer haemorrhage	出血性消化性潰瘍
			Peptic ulcer perforation	穿孔性消化性潰瘍
			Peptic ulcer perforation, obstructive	閉塞性穿孔性消化性潰瘍
			Peptic ulcer reactivated	再発性消化性潰瘍
			Peptic ulcer, obstructive	閉塞性消化性潰瘍
	PT	Mucosal ulceration	Mucosal ulceration	粘膜潰瘍

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 8 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
腎機能障害	PT	Renal failure acute	Renal failure acute	急性腎不全
		renal failure	renal failure	腎不全
		Renal impairment	Renal impairment	腎機能障害
		Acute prerenal failure	Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全
		Renal impairment	Renal impairment	腎機能障害
		Oliguria	Oliguria	乏尿
		Anuria	Anuria	無尿
		Haemodialysis	Haemodialysis	血液透析
		Peritoneal dialysis	Peritoneal dialysis	腹膜透析
		Azotaemia	Azotaemia	高窒素血症
		Nephropathy toxic	Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー
		Renal tubular disorder	Renal tubular disorder	腎尿細管障害
		Renal tubular necrosis	Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死
		Nephritis	Nephritis	腎炎
		Nephritis interstitial	Nephritis interstitial	間質性腎炎
		Tubulointerstitial nephritis	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎
		Renal function test abnormal	Renal function test abnormal	腎機能検査異常
		Creatinine renal clearance decreased	Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少
		Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	血中尿素窒素／クレアチニン比増加
		Blood urea abnormal	Blood urea abnormal	血中尿素異常
		Blood urea increased	Blood urea increased	血中尿素増加
		Blood creatinine abnormal	Blood creatinine abnormal	血中クレアチニン異常
		Blood creatinine increased	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
高カリウム血症	HLT	Potassium imbalance	Hyperkalaemia	高カリウム血症
血管浮腫	SMQ (broad)	Angioedemaからの抜粋	Angioedema	血管浮腫
			Conjunctival oedema	結膜浮腫
			Epiglottic oedema	喉頭蓋浮腫
			Eye swelling	眼部腫脹
			Eyelid oedema	眼瞼浮腫
			Face oedema	顔面浮腫
			Laryngeal oedema	喉頭浮腫
			Laryngotracheal oedema	喉頭気管浮腫
			Lip oedema	口唇浮腫
			Lip swelling	口唇腫脹
			Oedema mouth	口腔浮腫
			Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹
			Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫
			Pharyngeal oedema	咽頭浮腫

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 9 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
血管浮腫 (続き)	SMQ (broad)	Angioedemaからの抜粋 (続き)	Swelling face	顔面腫脹
			Swollen tongue	舌腫脹
			Tongue oedema	舌浮腫
			Tracheal oedema	気管浮腫
			Circumoral oedema	口周囲浮腫
			Palatal oedema	口蓋浮腫
			Allergic oedema	アレルギー性浮腫
			Auricular swelling	耳介腫脹
			Nasal oedema	鼻浮腫
			Orbital oedema	眼窩浮腫
			Tracheal obstruction	気管閉塞
			Laryngeal dyspnoea	喉頭障害による呼吸困難
			Laryngeal obstruction	喉頭閉塞
			Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害
			Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞
ヘモグロビン, ヘマトクリット減少	SMQ (broad)	Erythropenia	Anaemia macrocytic	大球性貧血
			Aplasia pure red cell	赤芽球癆
			Aplastic anaemia	再生不良性貧血
			Erythroid maturation arrest	赤血球系成熟停止
			Erythropenia	赤血球減少症
			Hypoplastic anaemia	低形成性貧血
			Microcytic anaemia	小球性貧血
			Red blood cell count decreased	赤血球数減少
			Refractory anaemia	不応性貧血
			Reticulocyte count decreased	網状赤血球数減少
			Reticulocytopenia	網赤血球減少症
			Erythroblast count decreased	赤芽球数減少
			Proerythroblast count decreased	前赤芽球数減少
			Anaemia	貧血
			Anaemia neonatal	新生児貧血
			Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少
			Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血
			Red blood cell count abnormal	赤血球数異常
			Reticulocyte count abnormal	網状赤血球数異常
			Haematocrit abnormal	ヘマトクリット異常
			Erythropoiesis abnormal	赤血球生成異常
			Haemorrhagic anaemia	出血性貧血
			Leukoerythroblastic anaemia	白赤芽球性貧血
			Erythroblast count abnormal	赤芽球数異常
			Reticulocyte percentage decreased	網状赤血球百分率減少
			Proerythroblast count abnormal	前赤芽球数異常

Table 7-83 器官別又は症候群別の有害事象の解析で検討した事象一覧

(Page 10 of 10)

事象名	分類	MedDRA 事象名	PT(英)	PT(日)
ヘモグロビン, ヘマトクリット減少 (続き)	SMQ (broad)	Cytopenia and haematopoietic disorders affecting more than one type of blood cell	Aplastic anaemia	再生不良性貧血
			Full blood count decreased	全血球数減少
			Pancytopenia	汎血球減少症
			Panmyelopathy	汎骨髄病
			Febrile bone marrow aplasia	有熱性骨髄無形成
			Bicytopenia	二血球減少症
			Bone marrow failure	骨髄機能不全
			Aspiration bone marrow abnormal	骨髄穿刺異常
			Biopsy bone marrow abnormal	骨髄生検異常
			Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
			Bone marrow toxicity	骨髄毒性
			Congenital aplastic anaemia	先天性再生不良性貧血
			Scan bone marrow abnormal	骨髄スキャン異常
			Bone marrow myelogram abnormal	骨髄像異常
			Plasmablast count decreased	形質芽球数減少
			Bone marrow necrosis	骨髄壊死
			Haematotoxicity	血液毒性
			Blood disorder	血液障害
			Bone marrow disorder	骨髄障害
			Blood count abnormal	血球数異常
	PT	Haemoglobin decreased	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少
咳嗽	PT	Cough	Cough	咳嗽
		Productive cough	Productive cough	湿性咳嗽
低血圧	PT	Hypotension	Hypotension	低血圧

Table 7-84 NSAID, COX-2阻害薬, アスピリン併用の有無別の下痢及び胃腸障害(SOC)の発現例数・発現率:治療期(外国短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

投与群	NSAID等の 使用の有無	評価例数	胃腸障害 n (%)	下痢 n (%)	血性下痢 n (%)
プラセボ	あり	N=381	26 (6.8)	3 (0.8)	0 (0.0)
	なし	N=903	55 (6.1)	9 (1.0)	0 (0.0)
Ali 75 mg	あり	N=153	17 (11.1)	8 (5.2)	0 (0.0)
	なし	N=363	17 (4.7)	4 (1.1)	0 (0.0)
Ali 150 mg	あり	N=359	26 (7.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
	なし	N=910	35 (3.8)	8 (0.9)	0 (0.0)
Ali 300 mg	あり	N=363	38 (10.5)	9 (2.5)	0 (0.0)
	なし	N=844	42 (5.0)	10 (1.2)	1 (0.1)
Ali 600 mg	あり	N=91	15 (16.5)	9 (9.9)	0 (0.0)
	なし	N=205	32 (15.6)	19 (9.3)	0 (0.0)
Ali 単独	あり	N=845	95 (11.2)	31 (3.7)	0 (0.0)
	なし	N=2049	126 (6.1)	41 (2.0)	1 (0.0)
Ali/ARB	あり	N=192	19 (9.9)	7 (3.6)	0 (0.0)
	なし	N=432	19 (4.4)	2 (0.5)	0 (0.0)
Ali/HCTZ	あり	N=331	33 (10.0)	4 (1.2)	0 (0.0)
	なし	N=1133	90 (7.9)	20 (1.8)	0 (0.0)
全Ali	あり	N=1368	147 (10.7)	42 (3.1)	0 (0.0)
	なし	N=3614	235 (6.5)	63 (1.7)	1 (0.0)
ARB	あり	N=229	25 (10.9)	6 (2.6)	0 (0.0)
	なし	N=537	15 (2.8)	2 (0.4)	0 (0.0)
HCTZ	あり	N=124	16 (12.9)	2 (1.6)	0 (0.0)
	なし	N=431	30 (7.0)	9 (2.1)	0 (0.0)
ARB/HCTZ	あり	N=16	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	N=43	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	あり	N=2118	216 (10.2)	53 (2.5)	0 (0.0)
	なし	N=5528	336 (6.1)	83 (1.5)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-Table 7.3-6]

NSAID等の使用あり：治療期にNSAID, COX-2阻害薬, 又はアスピリンを併用した被験者

有害事象は, 用量調節方法を考慮して, 有害事象発現時のアリスキレン用量及び治療法別に集計

各PT：同一治療下で同一被験者に同一の有害事象が複数回みられた場合は1名としてカウント

Table 7-85 腎機能障害に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ	Ali75 mg	Ali150 mg	Ali300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/ DIU/CCB	全Ali	合計
	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.6)	5 (1.6)	11 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	12 (1.4)	12 (1.2)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1]

国内短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali 75mg	Ali150mg	Ali 300mg	Ali 単独	ARB	合計
	N=271	N=115	N=414	N=113	N=642	N=303	N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.0)	2 (1.8)	7 (1.1)	2 (0.7)	9 (0.7)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1]

国内長期非盲検試験

	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/ DIU/CCB	全Ali
	N=344	N=249	N=184	N=344	N=79	N=92	N=41	N=344
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (0.9)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-1]

すべての外国試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/ACE	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/BB	全Ali	合計
	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中尿素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	7 (0.1)	8 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.0)	3 (0.0)
急性腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
高室素血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

Table 7-85 腎機能障害に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期

(Page 2 of 2)

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali600mg		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/HCTZ		合計	
	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

外国短期比較対照試験

	プラセボ		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/ HCTZ		CCB/ HCTZ		ACE/ HCTZ		合計	
	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.1)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

外国長期比較対照試験（52週）

	プラセボ		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		Ali/CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
	N=223		N=879		N=831		N=982		N=193		N=248		N=983		N=544		N=422		N=266		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	5	(0.3)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.1)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1]

外国長期非盲検試験

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		全Ali	
	N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
高窒素血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1]

Table 7-86 高カリウム血症の発現例数・発現率:治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ	Ali75 mg	Ali150 mg	Ali300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/ DIU/CCB	全Ali	合計
	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	5 (0.5)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1]

国内短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali 75mg	Ali150mg	Ali 300mg	Ali 単独	ARB	合計
	N=271	N=115	N=414	N=113	N=642	N=303	N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.9)	4 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.4)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1]

国内長期非盲検試験

※該当なし

すべての外国試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/ACE	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/BB	全Ali	合計
	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/ HCTZ	合計
	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

外国短期比較対照試験

	プラセボ	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/HCTZ	CCB/HCTZ	ACE/HCTZ	合計
	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

Table 7-86 高カリウム血症の発現例数・発現率:治療期

(Page 2 of 2)

外国長期比較対照試験（52週）

	プラセボ		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		Ali/CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
	N=223		N=879		N=831		N=982		N=193		N=248		N=983		N=544		N=422		N=266		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source :[\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1\]](#)

外国長期非盲検試験

※該当なし

Table 7-87 血管浮腫に関連する有害事象発現例数・発現率：治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ	Ali75 mg	Ali150 mg	Ali300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/ DIU/CCB	全Ali	合計
	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1]

国内短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali 75mg	Ali150mg	Ali 300mg	Ali 単独	ARB	合計
	N=271	N=115	N=414	N=113	N=642	N=303	N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1]

国内長期非盲検試験

※該当なし

すべての外国試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/ACE	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/BB	全Ali	合計
	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
結膜浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
眼窩浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
眼部腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/HCTZ	合計
	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.1)
眼部腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

Table 7-87 血管浮腫に関連する有害事象発現例数・発現率：治療期

(Page 2 of 2)

外国短期比較対照試験

	プラセボ N=1284	Ali 単独 N=3765	Ali/ARB N=624	Ali/HCTZ N=1654	Ali/CCB N=187	Ali/ACE N=277	Ali/BB N=231	全Ali N=6671	ARB N=766	HCTZ N=678	CCB N=357	ACE N=414	BB N=231	ARB/HCTZ N=179	CCB/HCTZ N=127	ACE/HCTZ N=26	合計 N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
眼部腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.0)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

外国長期比較対照試験（52週）

	プラセボ N=223	Ali150mg N=879	Ali300mg N=831	Ali 単独 N=982	Ali/HCTZ N=193	Ali/CCB N=248	全Ali N=983	HCTZ N=544	ACE N=422	HCTZ/ CCB N=266	ACE/ HCTZ N=210	合計 N=1965
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1]

外国長期非盲検試験

	Ali75mg N=8	Ali150mg N=1180	Ali300mg N=1443	Ali 単独 N=1955	Ali/HCTZ N=871	全Ali N=1955
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
結膜浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼窩浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1]

Table 7-88 ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の発現例数・発現率:治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ		Ali75 mg		Ali150 mg		Ali300 mg		Ali 単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/BKG		Ali/ DIU/CCB		全Ali		合計	
	N=271		N=420		N=678		N=320		N=817		N=85		N=92		N=13		N=41		N=836		N=1028	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.3)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1]

国内短期プラセボ対照試験

	プラセボ		Ali 75mg		Ali150mg		Ali 300mg		Ali 単独		ARB		合計	
	N=271		N=115		N=414		N=113		N=642		N=303		N=1216	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
ヘマトクリット減少	1	(0.4)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1]

国内長期非盲検試験

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/DIU		Ali/CCB		Ali/ DIU/CCB		全Ali	
	N=344		N=249		N=184		N=344		N=79		N=92		N=41		N=344	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-1]

すべての外国試験

	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali600mg		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/ACE		Ali/HCTZ		Ali/CCB		Ali/BB		全Ali		合計	
	N=1507		N=603		N=4088		N=4067		N=297		N=6508		N=624		N=277		N=2718		N=435		N=231		N=9348		N=10680	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)	1	(0.0)	1	(0.3)	8	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	13	(0.1)	13	(0.1)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ		Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali600mg		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		全Ali		ARB		HCTZ		ARB/HCTZ		合計	
	N=1284		N=516		N=1269		N=1207		N=296		N=2894		N=624		N=1464		N=4982		N=766		N=555		N=59		N=7646	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	5	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

Table 7-88 ヘモグロビン及びヘマトクリット減少に関連する有害事象の発現例数・発現率:治療期

(Page 2 of 2)

外国短期比較対照試験

	プラセボ		Ali 単独		Ali/ARB		Ali/HCTZ		Ali/CCB		Ali/ACE		Ali/BB		全Ali		ARB		HCTZ		CCB		ACE		BB		ARB/HCTZ		CCB/HCTZ		ACE/HCTZ		合計	
	N=1284		N=3765		N=624		N=1654		N=187		N=277		N=231		N=6671		N=766		N=678		N=357		N=414		N=231		N=179		N=127		N=26		N=10707	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	5	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.1)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Source:[5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

外国長期比較対照試験（52週）

	プラセボ		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		Ali/CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/		ACE/		合計	
	N=223		N=879		N=831		N=982		N=193		N=248		N=983		N=544		N=422		N=266		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.3)

Source:[5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1]

外国長期非盲検試験

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		全Ali	
	N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source:[5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1]

Table 7-89 咳嗽に関連する有害事象の発現例数・発現率：治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ	Ali75 mg	Ali150 mg	Ali300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/ DIU/CCB	全Ali	合計
	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)	2 (0.6)	9 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.2)	10 (1.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1\]](#)

国内短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali 75mg	Ali150mg	Ali 300mg	Ali 単独	ARB	合計
	N=271	N=115	N=414	N=113	N=642	N=303	N=1216
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.9)	6 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.5)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.1-1\]](#)

国内長期非盲検試験

	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/ DIU/CCB	全Ali
	N=344	N=249	N=184	N=344	N=79	N=92	N=41	N=344
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.2)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-1\]](#)

すべての外国試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/ACE	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/BB	全Ali	合計
	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	12 (0.8)	4 (0.7)	42 (1.0)	47 (1.2)	0 (0.0)	93 (1.4)	3 (0.5)	5 (1.8)	43 (1.6)	3 (0.7)	1 (0.4)	147 (1.6)	159 (1.5)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.0)	3 (0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6\]](#)

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/HCTZ	合計
	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	11 (0.9)	4 (0.8)	14 (1.1)	9 (0.7)	0 (0.0)	27 (0.9)	3 (0.5)	19 (1.3)	49 (1.0)	4 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	68 (0.9)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1\]](#)

Table 7-89 咳嗽に関連する有害事象の発現例数・発現率:治療期

(Page 2 of 2)

外国短期比較対照試験

	プラセボ	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/HCTZ	CCB/HCTZ	ACE/HCTZ	合計
PT	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	11 (0.9)	35 (0.9)	3 (0.5)	21 (1.3)	1 (0.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	66 (1.0)	4 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.3)	16 (3.9)	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	109 (1.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)

Source :[\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1\]](#)

外国長期比較対照試験 (52週)

	プラセボ	Ali150mg	Ali300mg	Ali 単独	Ali/HCTZ	Ali/CCB	全Ali	HCTZ	ACE	HCTZ/ CCB	ACE/ HCTZ	合計
PT	N=223	N=879	N=831	N=982	N=193	N=248	N=983	N=544	N=422	N=266	N=210	N=1965
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	1 (0.4)	9 (1.0)	19 (2.3)	28 (2.9)	3 (1.6)	2 (0.8)	33 (3.4)	14 (2.6)	34 (8.1)	8 (3.0)	9 (4.3)	97 (4.9)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.1)

Source :[\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1\]](#)

外国長期非盲検試験

	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali 単独	Ali/HCTZ	全Ali
PT	N=8	N=1180	N=1443	N=1955	N=871	N=1955
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	0 (0.0)	13 (1.1)	17 (1.2)	30 (1.5)	19 (2.2)	48 (2.5)

Source :[\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1\]](#)

Table 7-90 低血圧の発現例数・発現率：治療期

(Page 1 of 2)

すべての国内試験

	プラセボ	Ali75 mg	Ali150 mg	Ali300 mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/BKG	Ali/ DIU/CCB	全Ali	合計
	N=271	N=420	N=678	N=320	N=817	N=85	N=92	N=13	N=41	N=836	N=1028
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-1]

国内短期プラセボ対照試験

※該当なし

国内長期非盲検試験

	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali 単独	Ali/DIU	Ali/CCB	Ali/ DIU/CCB	全Ali
	N=344	N=249	N=184	N=344	N=79	N=92	N=41	N=344
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.3-1]

すべての外国試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/ACE	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/BB	全Ali	合計
	N=1507	N=603	N=4088	N=4067	N=297	N=6508	N=624	N=277	N=2718	N=435	N=231	N=9348	N=10680
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.3)	5 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.1)	13 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-6]

外国短期プラセボ対照試験

	プラセボ	Ali75mg	Ali150mg	Ali300mg	Ali600mg	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	全Ali	ARB	HCTZ	ARB/HCTZ	合計
	N=1284	N=516	N=1269	N=1207	N=296	N=2894	N=624	N=1464	N=4982	N=766	N=555	N=59	N=7646
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.5-1]

外国短期比較対照試験

	プラセボ	Ali 単独	Ali/ARB	Ali/HCTZ	Ali/CCB	Ali/ACE	Ali/BB	全Ali	ARB	HCTZ	CCB	ACE	BB	ARB/HCTZ	CCB/HCTZ	ACE/HCTZ	合計
	N=1284	N=3765	N=624	N=1654	N=187	N=277	N=231	N=6671	N=766	N=678	N=357	N=414	N=231	N=179	N=127	N=26	N=10707
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 4.6-1]

Table 7-90 低血圧の発現例数・発現率：治療期

(Page 2 of 2)

外国長期比較対照試験（52週）

	プラセボ		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		Ali/CCB		全Ali		HCTZ		ACE		HCTZ/ CCB		ACE/ HCTZ		合計	
	N=223		N=879		N=831		N=982		N=193		N=248		N=983		N=544		N=422		N=266		N=210		N=1965	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.8-1\]](#)

外国長期非盲検試験

	Ali75mg		Ali150mg		Ali300mg		Ali 単独		Ali/HCTZ		全Ali	
	N=8		N=1180		N=1443		N=1955		N=871		N=1955	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 4.7-1\]](#)

Table 7-91 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液学的検査(1303試験)

(Page 1 of 1)

項目	変動 ^{a)}	全Ali N=40	
		評価例数	n (%)
白血球数 (total)	> 50%減少	40	0 (0.0)
	> 50%増加	40	0 (0.0)
赤血球数	> 20%減少	40	0 (0.0)
	> 50%増加	40	0 (0.0)
ヘモグロビン	> 20%減少	40	0 (0.0)
	> 50%増加	40	0 (0.0)
ヘマトクリット	> 20%減少	40	0 (0.0)
	> 50%増加	40	0 (0.0)
血小板数 (direct)	> 50%減少	40	0 (0.0)
	> 75%増加	40	0 (0.0)

Source:[1303試験-Table 14.3-2.1]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者

%は各項目の評価例数に対する割合

同一被験者に同一項目で複数回異常がみられた被験者は1名としてカウント

a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

Table 7-92 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液学的検査(1304試験)

(Page 1 of 1)

		全Ali N=39	
項目	変動 ^{a)}	評価例数	n (%)
白血球数	> 50%減少	39	0 (0.0)
(total)	> 50%増加	39	1 (2.6)
赤血球数	> 20%減少	39	0 (0.0)
	> 50%増加	39	0 (0.0)
ヘモグロビン	> 20%減少	39	0 (0.0)
	> 50%増加	39	0 (0.0)
ヘマトクリット	> 20%減少	39	0 (0.0)
	> 50%増加	39	0 (0.0)
血小板数	> 50%減少	39	0 (0.0)
(direct)	> 75%増加	39	0 (0.0)

Source : [1304試験-Table 14.3-2.1]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者

%は各項目の評価例数に対する割合

同一被験者に同一項目で複数回異常がみられた被験者は1名としてカウント

a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

Table 7-93 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液学的検査(2324試験)

(Page 1 of 1)

		Ali	Ali	Ali	リシノブリル
		75 mg	150 mg	300 mg	10 mg
		N=91	N=84	N=94	N=86
項目	変動 ^{a)}	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
評価例数 ^{b)}		88 (100)	81 (100)	90 (100)	83 (100)
白血球数	> 50%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
(total)	> 50%増加	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	6 (7.2)
赤血球数	> 20%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	> 50%増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン	> 20%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	> 50%増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット	> 20%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	> 50%増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数	> 50%減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
(direct)	> 75%増加	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2324試験-Table 14.3-2.5]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合

a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

b) ヘモグロビンはアリスキレン75 mg群n=90, 150 mg群n=82, リシノブリル10 mg群n=84, 血小板数はアリスキレン150 mg群n=80

Table 7-94 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液生化学的検査 (1303試験)

(Page 1 of 1)

		全Ali N=40	
項目	変動 ^{a)}	評価例数	n (%)
総ビリルビン	> 100%増加	39	0 (0.0)
AST	> 150%増加	39	1 (2.6)
ALT	> 150%増加	39	1 (2.6)
ALP	> 100%増加	40	0 (0.0)
BUN	> 50%増加	40	4 (10.0)
血清クレアチニン	> 50%増加	40	0 (0.0)
CK	> 300%増加	39	0 (0.0)
Na	> 5%減少	40	1 (2.5)
K	> 20%減少	40	0 (0.0)
	> 20%増加	40	6 (15.0)
Cl	> 10%減少	40	0 (0.0)
	> 10%増加	40	1 (2.5)
Ca	> 10%減少	39	0 (0.0)
	> 10%増加	39	0 (0.0)
尿酸	> 50%増加	39	0 (0.0)

Source: [1303試験-Table 14.3-2.2]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者

%は各項目の評価例数に対する割合

同一被験者に同一項目で複数回異常がみられた被験者は1名としてカウント

a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

Table 7-95 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液生化学的検査(1304試験)

(Page 1 of 1)

		全Ali N=39	
項目	変動 ^{a)}	評価例数	n (%)
総ビリルビン	> 100%増加	39	1 (2.6)
AST	> 150%増加	39	0 (0.0)
ALT	> 150%増加	39	0 (0.0)
ALP	> 100%増加	39	0 (0.0)
BUN	> 50%増加	39	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 50%増加	39	0 (0.0)
CK	> 300%増加	39	0 (0.0)
Na	> 5%減少	39	0 (0.0)
K	> 20%減少	39	0 (0.0)
	> 20%増加	39	1 (2.6)
Cl	> 10%減少	39	0 (0.0)
	> 10%増加	39	0 (0.0)
Ca	> 10%減少	39	0 (0.0)
	> 10%増加	39	2 (5.1)
尿酸	> 50%増加	39	0 (0.0)

Source:[1304試験-Table 14.3-2.2]
治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合
同一被験者に同一項目で複数回異常がみられた被験者は1名としてカウント
a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

Table 7-96 臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者数とその割合:血液生化学的検査(2324試験)

(Page 1 of 1)

		Ali	Ali	Ali	リシノプリル
		75 mg	150 mg	300 mg	10 mg
		N=91	N=84	N=94	N=86
項目	変動 ^{a)}	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
評価例数 ^{b)}		88 (100)	82 (100)	89 (100)	83 (100)
総ビリルビン	> 100%増加	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
AST	> 150%増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT	> 150%増加	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP	> 100%増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
評価例数 ^{c)}		90 (100)	84 (100)	92 (100)	85 (100)
BUN	> 50%増加	4 (4.4)	8 (9.5)	5 (5.4)	7 (8.2)
血清クレアチニン	> 50%増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK	> 300%増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価例数 ^{d)}		90 (100)	84 (100)	92 (100)	85 (100)
Na	> 5%減少	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)
K	> 20%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.4)
	> 20%増加	9 (10.0)	2 (2.4)	4 (4.3)	2 (2.4)
Cl	> 10%減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	> 10%増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ca	> 10%減少	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
	> 10%増加	3 (3.4)	2 (2.4)	3 (3.3)	0 (0.0)
評価例数		89 (100)	82 (100)	90 (100)	84 (100)
尿酸	> 50%増加	2 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.2)

Source : [2324試験-Table 14.3-2.6]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者

%は各項目の評価例数に対する割合

a) あらかじめ規定したベースラインからの変化率

b) ALPはアリスキレン75 mg群n=89, 300 mg群n=90, リシノプリル10 mg群n=84

c) CKはアリスキレン75 mg群n=89, 150 mg群n=82, 300 mg群n=90, リシノプリル10 mg群n=84

d) K (減少, 増加) はリシノプリル10 mg群n=84, Ca (減少, 増加) はアリスキレン75 mg群n=89, 150 mg群n=82, 300 mg群n=90, リシノプリル10 mg群n=83

Table 7-97 臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合:血清K(1303試験)

(Page 1 of 1)

		全Ali N=40	
項目	基準	評価例数	n (%)
K	< 3.5 mEq/L	40	0 (0.0)
	> 5.5 mEq/L	40	6 (15.0)
	≥ 6 mEq/L	40	3 (7.5)

Source:[1303試験-Table 14.3-2.3]
治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合

Table 7-98 臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合:血清K, BUN, 血清クレアチニン(1304試験)

(Page 1 of 1)

		全Ali N=39	
項目	基準	評価例数	n (%)
K	< 3.5 mEq/L	39	2 (5.1)
	> 5.5 mEq/L	39	0 (0.0)
	≥ 6 mEq/L	39	0 (0.0)
BUN	> 40 mg/dL	39	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	39	0 (0.0)

Source : [\[1304試験-Table 14.3-2.3\]](#)
治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合

Table 7-99 臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合:血清K, BUN, 血清クレアチニン(2324試験)

(Page 1 of 1)

	Ali 75 mg	Ali 150 mg	Ali 300 mg	リシナプリル 10 mg
項目	N=91 n (%)	N=84 n (%)	N=94 n (%)	N=86 n (%)
K				
評価例数	90 (100)	84 (100)	92 (100)	84 (100)
> 5.5 mmol/L	3 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
< 3.5 mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血清クレアチニン				
評価例数	90 (100)	84 (100)	92 (100)	85 (100)
> 176.8 μmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BUN				
評価例数	90 (100)	84 (100)	92 (100)	85 (100)
> 14.28 mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : [2324試験-Table 14.3-2.7]
治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合

Table 7-100 臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合:血清K, BUN, 血清クレアチニン(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

項目	基準	プラセボ N=271		Ali75mg N=115		Ali150 N=414		Ali 300 N=113		Ali単独 N= 642		ARB N=303	
		評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n(%)	評価例数	n (%)
K	< 3.5 mEq/L	268	6 (2.2)	115	0 (0.0)	414	3 (0.7)	113	1 (0.9)	642	4 (0.6)	302	3 (1.0)
	> 5.5 mEq/L	268	2 (0.7)	115	0 (0.0)	414	2 (0.5)	113	1 (0.9)	642	3 (0.5)	302	0 (0.0)
	>= 6.0 mEq/L	268	1 (0.4)	115	0 (0.0)	414	1 (0.2)	113	1 (0.9)	642	2 (0.3)	302	0 (0.0)
BUN	> 40 mg/dL	268	0 (0.0)	115	0 (0.0)	414	0 (0.0)	113	0 (0.0)	642	0 (0.0)	302	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	268	0 (0.0)	115	0 (0.0)	414	0 (0.0)	113	0 (0.0)	642	0 (0.0)	302	0 (0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 5.49-1\]](#)
治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者
%は各項目の評価例数に対する割合
ARB:ロサルタン 50 mg群

Table 7-101 臨床的に注目すべき測定値に該当した被験者数とその割合:血清K, BUN, 血清クレアチニン(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 1)

項目	基準	プラセボ N= 271		Ali単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8	
		評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
K	< 3.5 mEq/L	268	6 (2.2)	678	4 (0.6)	302	3 (1.0)	8	0 (0.0)
	> 5.5 mEq/L	268	2 (0.7)	678	3 (0.4)	302	0 (0.0)	8	0 (0.0)
	>= 6.0 mEq/L	268	1 (0.4)	678	2 (0.3)	302	0 (0.0)	8	0 (0.0)
BUN	> 40 mg/dL	268	0 (0.0)	678	0 (0.0)	302	0 (0.0)	8	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 2 mg/dL	268	0 (0.0)	678	0 (0.0)	302	0 (0.0)	8	0 (0.0)

Source : [5.3.5.3-2-PT-Table 5.50-1]

治療期のいずれかの時点でそれぞれの基準に該当した被験者

%は各項目の評価例数に対する割合

ARB:ロサルタン 50 mg群

ACE:リシノプリル 10 mg群

Table 7-102 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合(1303試験)

(Page 1 of 1)

時点	全Ali N=40	
	評価例数	n (%)
Week 0 (ベースライン)	40	4 (10.0)
Week 8	35	4 (11.4)
最終評価時	40	4 (10.0)

Source: [1303試験-Table 14.3-3.2]
体位変換による血圧変化あり：臥位から立位への体位変換により，SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
%は各評価時点の評価例数に対する割合

Table 7-103 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合(1304試験)

(Page 1 of 1)

時点	全Ali	
	評価例数	n (%)
Week 0 (ベースライン)	39	2 (5.1)
Week 8	39	2 (5.1)
最終評価時	39	2 (5.1)

Source: [\[1304試験-Table 14.3-3.2\]](#)

本治験ではWeek 8の評価を欠測した被験者がなかったため、最終評価時はWeek 8データと同じ
体位変換による血圧変化あり：臥位から立位への体位変換により、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
%は各評価時点の評価例数に対する割合

Table 7-104 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合(2324試験)

(Page 1 of 1)

時点	Ali 75 mg		Ali 150 mg		Ali 300 mg		リシノプリル 10 mg		合計	
	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)	評価例数	n (%)
ベースライン	91	0 (0.0)	84	8 (9.5)	94	1 (1.1)	86	5 (5.8)	355	14 (3.9)
Week 8	84	4 (4.8)	80	2 (2.5)	89	5 (5.6)	79	2 (2.5)	332	13 (3.9)
最終評価時	91	5 (5.5)	84	2 (2.4)	94	5 (5.3)	85	2 (2.4)	354	14 (4.0)

Source : [\[2324試験-Table 14.3-3.1\]](#)

体位変換による血圧変化あり：坐位から立位への体位変換により，SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
%は各評価時点の評価例数に対する割合

Table 7-105 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合(国内短期プラセボ対照試験)

(Page 1 of 1)

時点	プラセボ N=271		Ali75mg N=115		Ali150mg N=414		Ali 300mg N= 113		Ali単独 N=642		ARB N=303	
	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
ベースライン	271	21 (7.7)	115	11 (9.6)	414	14 (3.4)	113	9 (8.0)	642	34 (5.3)	303	14 (4.6)
最終評価時	267	22 (8.2)	114	7 (6.1)	413	20 (4.8)	113	9 (8.0)	640	36 (5.6)	300	18 (6.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 6.1-1\]](#)
体位変換による血圧変化あり：臥位から立位への体位変換により，SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
%は各評価時点の評価例数に対する割合
ARB:ロサルタン 50 mg群

Table 7-106 体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合(国内短期比較対照試験)

(Page 1 of 1)

時点	プラセボ N=271		Aii単独 N=678		ARB N=303		ACE N=8	
	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)	評価例数	n(%)
ベースライン	271	21 (7.7)	678	34 (5.0)	303	14 (4.6)	8	0 (0.0)
最終評価時	267	22 (8.2)	676	36 (5.3)	300	18 (6.0)	8	0 (0.0)

Source : [\[5.3.5.3-2-PT-Table 6.2-1\]](#)
体位変換による血圧変化あり：1201, 1301試験-臥位から立位への体位変換により, SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
体位変換による血圧変化あり：2324試験-坐位から立位への体位変換により, SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下
%は各評価時点の評価例数に対する割合
ARB:ロサルタン 50 mg群
ACE:リシノプリル 10 mg群

Table 7-107 腎機能に関する臨床検査値で変動がみられた被験者の各臨床検査値及び平均坐位血圧の推移(1303試験)

(Page 1 of 1)

被験者 識別番号	年齢/ 性別	利尿薬の併 用	Day	Ali 投与量 (mg) ^{a)}	血清Cr 測定値 (mg/dL)	C _{Cr} (mL/min)	BUN (mg/dL)	尿蛋白/ 尿中クレアチニン比 (g/g・Cr)	血圧値 (msSBP/msDBP,mmHg)
BUN増加 (>50%)									
0006/00003	48/男性	なし	-28	-	1.39 H	67.1	16	0.13	175/107
			1	-	1.39 H	67.1	15	0.19	173/105
			15	75	1.48 H	63.0	15	-	152/96
			29	150	1.42 H	65.7	23	0.10	166/108
			41	300	1.45 H	64.3	22	-	148/103
			55	300	1.37 H	68.1	21	0.11	148/100
0010/00021	76/男性	furosemide	-21	-	2.84 H	16.3	32 H	2.11	151/75
			1	-	3.14 H	14.7	27 H	2.04	168/99
			13	75	2.77 H	16.7	25 H	-	178/95
			27	150	2.86 H	16.2	34 H	1.78	156/98
			41	300	3.60 H	12.8	46 H	-	138/73
			55	300	3.39 H	13.6	42 H	1.08	134/77
0017/00006	27/男性	なし	-21	-	1.95 H	51.0	25 H	0.42	141/96
			1	-	1.71 H	58.2	16	1.33	156/106
			15	75	1.79 H	55.6	24 H	-	143/95
			29	150	1.92 H	51.8	25 H	0.67	132/92
			43	150	1.72 H	57.9	32 H	-	134/92
			57	300	1.80 H	55.3	21	0.54	118/83
0018/00004	57/男性	なし	-23	-	1.74 H	40.4	19	0.46	153/99
			1	-	1.73 H	40.6	17	0.94	170/103
			13	75	1.86 H	37.8	18	-	166/102
			32	150	1.96 H	35.9	28 H	0.73	149/96
			41	300	1.71 H	41.1	18	-	156/97
			54	300	1.70 H	41.4	15	0.77	153/97
尿蛋白/尿中クレアチニン比の上昇 (ベースラインから約2倍)									
0010/00014	72/男性	furosemide	-22	-	2.55 H	24.8	45 H	2.39	128/72
			1	-	2.56 H	24.7	35 H	3.83	174/96
			15	75	2.75 H	23.0	43 H	-	172/94
			29	75	2.57 H	24.6	37 H	5.62	172/96
			43	75	2.49 H	25.4	38 H	-	177/92
			54	75	2.85 H	22.2	38 H	7.27	181/96
0015/00002	73/男性	なし	-27	-	1.56 H	38.2	20	3.21	161/94
			1	-	1.86 H	32.0	24 H	0.70	172/102
			15	75	1.72 H	34.6	24 H	-	167/93
			29	150	1.79 H	33.3	22	1.05	165/96
			43	300	1.74 H	34.2	23	-	156/90
			57	300	1.71 H	34.8	22	2.45	151/97

Source : [1303試験-Table 12-9]

a) 投与量は規定Visit直前の投与量を記載

Day : 投与開始日をDay 1として算出, -: 該当データなし

H : 正常範囲上限を上回る, L : 正常範囲下限を下回る

Table 7-108 血清K が5.5 mEq/L を超えた被験者の各臨床検査値及び平均坐位血圧の推移(1303試験)

(Page 1 of 2)

被験者 識別番号	年齢/ 性別/	利尿薬の併用	Day	Ali 投与量 (mg) ^{c)}	K 測定値 (mEq/L)	血清Cr 測定値 (mg/dL)	C _{Cr} (mL/min)	尿蛋白/尿中ク レアチニン比 (g/g・Cr)	血圧値 (msSBP/msDBP ,mmHg)
K ≥ 6.0 mEq/L									
0010/00011 ^{a)}	76/男性	なし	-21	-	5.0	2.99 H	19.3	1.54	135/67
			1	-	5.2 H	3.02 H	19.1	2.86	168/98
			14	75	6.1 H	2.95 H	19.6	-	168/87
			28	150	5.3 H	2.88 H	20.1	2.76	140/80
			32	150	5.0	3.07 H	18.8	2.82	151/83
0010/00014	72/男性	furosemide	-22	-	6.0 H	2.55 H	24.8	2.39	128/72
			1	-	5.6 H	2.56 H	24.7	3.83	174/96
			15	75	6.2 H	2.75 H	23.0	-	172/94
			29	75	5.8 H	2.57 H	24.6	5.62	172/96
			43	75	6.1 H	2.49 H	25.4	-	177/92
			54	75	6.0 H	2.85 H	22.2	7.27	181/96
0017/00006 ^{b)}	27/男性	なし	-21	-	5.4 H	1.95 H	51.0	0.42	141/96
			1	-	5.1 H	1.71 H	58.2	1.33	156/106
			15	75	5.6 H	1.79 H	55.6	-	143/95
			29	150	5.1 H	1.92 H	51.8	0.67	132/92
			43	150	5.6 H	1.72 H	57.9	-	134/92
			57	300	6.6 H	1.80 H	55.3	0.54	118/83

Table 7-108 血清K が5.5 mEq/L を超えた被験者の各臨床検査値及び平均坐位血圧の推移(1303試験)

(Page 2 of 2)

被験者 識別番号	年齢/ 性別/	利尿薬の併用	Day	Ali 投与量 (mg) ^{c)}	K 測定値 (mEq/L)	血清Cr 測定値 (mg/dL)	C _{Cr} (mL/min)	尿蛋白/尿中ク レアチニン比 (g/g・Cr)	血圧値 (msSBP/msDBP ,mmHg)
K > 5.5 mEq/L									
0008/00002	77/女性	なし	-28	-	5.4 H	2.23 H	22.5	0.43	146/85
			1	-	5.0	2.10 H	23.9	0.92	174/102
			15	75	5.9 H	2.16 H	23.2	-	160/99
			29	150	5.4 H	2.13 H	23.6	0.68	159/97
			43	150	5.7 H	2.22 H	22.6	-	172/103
			57	300	4.9	2.11 H	23.8	0.6	169/96
0010/00016	71/男性	なし	-27	-	4.7	2.37 H	20.6	3.33	162/103
			1	-	4.7	2.56 H	19.1	3.80	175/99
			15	75	5.0	2.56 H	19.1	-	157/86
			29	150	5.6 H	2.57 H	19.0	5.09	169/80
			43	300	5.8 H	2.90 H	16.9	-	152/83
			57	300	5.0	2.43 H	20.1	3.32	159/80
0010/00021	76/男性	furosemide	-21	-	4.5	2.84 H	16.3	2.11	151/75
			1	-	4.5	3.14 H	14.7	2.04	168/99
			13	75	4.8	2.77 H	16.7	-	178/95
			27	150	5.6 H	2.86 H	16.2	1.78	156/98
			41	300	5.9 H	3.60 H	12.8	-	138/73
			55	300	4.9	3.39 H	13.6	1.08	134/77

Source : [1303試験-Table 12-8]

a) 0010/00011は、同意撤回のためDay 32で治験を中止

b) 0017/00006は、合併症で高カリウム血症（hyperkalemia）がみられており、calcium polystyrene sulfonateを治験開始前から併用

c) 投与量は規定Visit直前の投与量を記載

Day : 投与開始日をDay 1として算出, - : 該当データなし

H : 正常範囲上限を上回る, L : 正常範囲下限を下回る

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		詳細*
					医師記載名	PT	
1201	治療期	Ali 150 mg	SPP1201001	44/M/As	DEATH OF ACUTE DRUG TOXICITY	薬物毒性	被験者は、Day -30に一次登録され、Day -29から投与開始前日まで観察期用プラセボを服用後、投与開始日（Day 1）に治療期に移行した。投与開始日（Day 1）からアリスキレン（SPP100）150 mgを朝1回投与による治験薬投与を開始した。最終投与日の確認はされていない。Day 9に左足首捻挫のため整形外科を受診し、Day 19までセルタッチ1日2回の治療を受けたが、それ以外は体調良好とのことであった。Day 43の来院予定日に来院しなかったため、電話連絡したところ、被験者はDay 42に死亡したとの報告を家族から受けた。被験者は投与開始1年前より躁鬱病を、投与開始4ヵ月前より不眠症を合併しており、家族の報告では治験薬以外の薬物の過量摂取が原因と思われるとのことであった。同意取得時には被験者本人から併用薬剤はないことを確認していたが、治験中も精神科での治療を継続していたとことが判明し、精神科主治医に連絡し、Day 49に診療情報を入手した。その結果、躁鬱病の治療としてパキシル（paroxetine hydrochloride hydrate 1日1回25 mg）、リーマス（lithium carbonate 1日2回400 mg）、デパス（etizolam 1日2回1 mg）、ベンザリン（nitrazepam 1日1回10 mg）、及びインデラル（propranolol hydrochloride 1日2回40 mg）をいずれも投与開始4ヵ月前から投与開始1ヵ月後まで服用していたことを確認した。しかし、過量摂取した薬剤は特定できなかった。インデラルについては、被験者本人より降圧治療を目的として1日20 mgを服用していたと報告を受けていたが（主治医からの情報提供によれば、躁鬱病治療を目的として、1日40 mg服用していたとのこと）、治験開始時には服薬を中止するよう指示していた。躁鬱病治療も兼ねて40 mgへ増量されたものと考えられた。治験開始後の各来院時の被験者の状態に特に問題となる所見は認められず、血圧コントロールも良好であり、被験者本人も治療結果に満足していた。死因は不明のままであるが、治験薬以外の薬物を過量摂取したことによる事故と考えられ、少なくとも治験薬との因果関係はないと判断された。
観察期	—	—	SPP1201002	61/M/As	膵臓癌・膵臓癌の肝臓転移	—	本被験者は、投与開始前日（Day -1）に一次登録後、観察期投与開始日（Day 1）からDay 6まで観察期用プラセボを服用した。観察期開始時（Day -1）に実施した臨床検査でAST 71 (U/L)、ALT 49 (U/L)、ALP 1163 (IU/L)、γ-GTP 2270 (IU/L)と異常値を示したことから、Day 6に再検査を実施し、同日治験を中止した。再検査の結果、依然として検査値は高値であったため〔AST 82 (U/L)、ALT 62 (U/L)、ALP 1540 (IU/L)、γ-GTP 2196 (IU/L)〕、腹部エコーを行った。腹部エコー、造影CTを実施したところなお異常所見がみられたため、Day 11検査入院となった。CEAは80.5 (ng/mL)、CA19-9は70 (U/mL)と高値（Day 11）であり、病理組織検査の結果（Day 12）膵臓癌の肝臓転移が認められ、MRIの結果（Day 15）からも、膵臓癌の所見が認められた。一旦転院のため退院した（Day 20）が、再紹介で来院し、癌性疼痛に対してMSコンチン（morphine sulfate 30 mg 2錠）、塩酸モルヒネ（morphine hydrochloride 0.2 g/回×20回）を処方した（Day 37）。その後Day 60入院となり、Day 84に死亡した。肝機能検査値の異常は観察期用プラセボ服用前より認められており、本有害事象の治験薬との因果関係はないと判断された。
2324	ウォッシュ アウト期	—	SPP2324001	76/F/Ca	abdominal aortic aneurysm 腹部大動脈瘤	—	被験者は、10年前に本態性高血圧症と診断され、治験参加前2年間はバルサルタンを服用していた。併用薬の使用はなかった。ベースライン時、心電図、血液学的検査、生化学的検査の結果はすべて正常範囲内であった。被験者は、休薬期のDay 14に、心窩部痛、頭痛、嘔吐を発現し、入院した。腹部大動脈瘤と診断され、腹部大動脈瘤に対する手術を受けた。翌日に、腹部大動脈瘤のため、死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師は、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 2 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		詳細*
					医師記載名	PT	
2324	追跡調査期	— (Ali 75 mg)	SPP2324002	71/F/Ca	colon cancer 結腸癌	—	被験者は、22年前に本態性高血圧症と診断された。被験者にはうつ病、月経過多の既往/合併があったが、結腸癌の家族歴、便秘、便潜血、腹痛、下痢の症状はなかった。併用薬としてcitalopramを使用していた。 被験者は、治験完了2日後に、腹痛が発現し便秘も認めたため、sodium picosulfateを服用したが軽快しなかった。1週間後に腹部X線で便秘が確認され、polyethylene glycol (Movicol®) を服用した。4日後、便秘は継続しており右下腹部には圧痛を有した。被験者は、入院を勧められたが、腹痛がなかったため、帰宅した。3日後に、腹痛と発熱のため入院した。S状結腸鏡検査と結腸内視鏡検査は行わなかった。翌日、被験者は心停止のため死亡した。剖検により、転移と穿孔を伴う結腸腺癌と肺水腫を伴う心/循環器不全が認められた。治験責任医師は、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
2203	治療期	プラセボ	SPP2203001	70/M/Ca	NATURALLY DEATH	突然死	被験者は、Day 1、プラセボ群に無作為に割り付けられた。無作為化された日の平均坐位血圧は、145/97 mmHg (msSBP/msDBP、以下同様) であった。治験同意前の高血圧治療薬は、Corodil® (enalapril) であった。 被験者は、治療期のDay 16に、自宅で死亡しているところを発見された。剖検は行われなかった。市民医療相談員 (country public health consultant) によって、被験者の死に不自然な点はないと判断され、死因は自然死とされた。被験者の治療期Day 5の平均坐位血圧は139/88mmHgであった。被験者は死亡前まで治験薬を服用していたと判断された。なお、被験者には高血圧以外の既往はなく、また、治験期間中、併用薬の使用もなかった。 治験責任医師は治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
	治療期	バルサルタン	SPP2203002	52/M/Ca	Automobile accident 自動車事故	—	被験者は、Day 1、バルサルタン160 mg群に無作為に割り付けられた。無作為化された日の平均坐位血圧は167/105 mmHg (msSBP/msDBP、以下同様) であった。治験同意前の高血圧治療薬は、Avalide (Irbesartan) とHCTZであった。 被験者は、治療期のDay 26に、インド滞在中、自動車事故により死亡した。詳細は不明。剖検なし。 被験者の本治験の最終評価日はDay 10 (Visit 4) であり、このときの平均坐位血圧は162/104 mmHgであった。治験薬の最終投与日は不明であり、治験薬容器も発見されなかった。なお、被験者は、コレステロール増加と男性更年期障害の既往/合併があり、治験期間中、併用薬としてArimidex (anastrozole) , extra-strength Excedrin (acetaminophen/aspirin/caffeine) , Flonase (fluticasone propionate) , HCG (chorionic gonadotrophin) , multivitamin (multivitamins) , Proscar (finasteride) , Zocor (simvastatin) を使用していた。 治験責任医師は治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
2204	治療期	Ali/HCTZ	SPP2204001	73/M/Ca	TRAFFIC ACCIDENT [WITH THORACIC TRAUMA]	交通事故	被験者は、治験参加1年前に高血圧と診断された。その他の合併症はなく、また、有害事象発現時に併用薬の使用もなかった。ベースライン時の心電図は正常であった。 被験者は、治療期のDay 58に交通事故により死亡した。治験責任医師によると、被験者に失神、低血圧、その他の心臓疾患に関連する既往はなかった。交通事故前の血圧 (SBP/DBP、以下同様) は、154/93.3 mmHg (Day 15) , 151/92 mmHg (Day 29) , 147/91 mmHg (Day 43) であった。剖検により、胸部外傷による死亡と判断された。 治験責任医師は、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 3 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 （治療期）	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		詳細*	
				医師記載名	PT			
2204	治療期後の 追跡調査	なし (HCTZ)	SPP2204002	66/F/Ca	Rectal cancer, peritoneal metastasis 直腸癌, 腹膜転移	—		被験者は、治験参加8年前に高血圧と診断された。結腸憩室症（治験参加4年前）、消化不良（治験参加2年前）、不安（治験参加10年前より）、収縮期性心雑音（投与開始21日前より）の既往/合併、及び喫煙歴があった。治験期間中の併用薬は、omeprazol, alprazolamであった。 被験者は、治療終了20日後に急性腹痛のため入院した。試験開腹で腹膜転移を伴う直腸癌と診断され、治験終了21日後に手術をした。術後、被験者の状態は悪化し、代謝性アシドーシス、腎不全、心不全がみられた。治験終了28日後、被験者は薬物治療（心筋収縮力に影響を与える）に反応しない多臓器不全のため死亡した。剖検なし。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
2327	治療期	Ali 300 mg	SPP2327001	69/F/Ca	MYOCARDINFARCTION	心筋梗塞		被験者は、治験参加5年前に本態性高血圧症と診断された。高コレステロール血症、gonarthrose、脂肪過多、関節症の既往/合併があった。非喫煙者であった。治験期間中の併用薬はdiclofenac、tramadol hydrochloride (Amadol)であった。ベースライン（visit 1）の心電図は正常であった。無作為割り付けされた時点の平均坐位血圧は169/101 mmHg（msSBP/msDBP）であった。 被験者はDay 1に無作為化され治療期に移行し、治療期のDay 41、突然死亡した。剖検の結果、死因は心筋梗塞と判明した。治験責任医師は、被験者は本事象に伴う症状は有しておらず、また、胸痛/不快感、進行性（不安定）狭心症〔accelerated (unstable) angina〕、低血圧、呼吸困難といった症状も認められなかったと報告した。 治験責任医師は治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
	治療期	バルサルタン	SPP2327002	45/M/Ot	HYPERTENSIVE ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE	動脈硬化症		被験者は、治験参加3ヵ月前に本態性高血圧症と診断された。被験者には左室肥大、食事療法が必要な糖尿病、非特異的T波の変化（心電図上の）、頸部痛、間欠性頭痛の既往/合併があり、治療期開始前のvisit 5には、2型高リポ蛋白血症と診断された。被験者は非喫煙者であり、治験期間中、併用薬の使用もなかった。ベースライン（visit1）の心電図で臨床的に問題とならない異常を認めた。また、無作為化された時の平均坐位血圧は151/99 mmHg（msSBP/msDBP）であった。Day 1に被験者は無作為化され、治療期のDay 13に、自宅で死亡しているところを発見された。被験者には、卒中発作、CVA、TIAの既往はなかった。 治験責任医師は、被験者の死因は動脈硬化症の悪化であると判断した。Day 15に剖検が行われ、死因は高血圧性動脈硬化性心血管疾患による自然死とされた。被験者は、高度の分節性冠動脈粥状硬化症（segmental coronary atherosclerosis）（LADの80％閉塞）、高度の大動脈粥状硬化症、左室肥大を有していた。死亡前の症状の有無は不明であり、検査等は行われなかった。 治験責任医師は、死因は疾患進行によるものとし、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 4 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因		詳細*
					医師記載名	PT	
2304	治療期	Ali/ アテノロール	SPP2304001	65/M/Ca	ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK, CEREBROVASCULAR HEMORRHAGE	脳血管発作	被験者は本態性高血圧患者であり、既往/合併として心室肥大、慢性閉塞性肺疾患があった。喫煙歴は29年であった。本 事象発現時の併用薬はatorvastin, diclofenac（いずれも用法・用量は不明）であった。 被験者は、治療期開始8日後（Day 9）に、脳血管発作又は脳血管出血の疑いのため入院し、治験を中止した。被験者は、 別の病院のICUに移送された。肺炎の初期症状と呼吸不全がみられ、気道吸引物の培養液に、ほとんどの抗生物質に対し て感受性のある大腸菌がみられた。また、CTスキャンで左中大脳動脈梗塞が、心電図で、150拍/分の上室性頻脈がみら れ、治験責任医師によって重篤な有害事象と判断された。治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患が呼吸不全に悪影響を与 えているかもしれないと判断した。最初の事象が発現する6日前の被験者の血圧は、坐位で146/98 mmHg（SBP/DBP、以 下同様）、立位で161/100 mmHg、また、心電図で左室肥大がみられた。 被験者は、治療期開始13日後（Day 14）に、左中大脳動脈梗塞と呼吸不全のため、死亡した。治験責任医師は、被験者の 死因には肺炎が関係しているであろうと判断した。剖検は行われなかった。有害事象発現時に、被験者はアリスキレン1 日150 mgとアテノロール1日50 mgを服薬していた。 治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係をなしと判断し、上室性頻脈と呼吸不全は脳梗塞と肺炎によるものと判断 した。なお、左中大脳動脈梗塞は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
2307	治療期	ラミブリル	SPP2307001	57/M/Ca	ACUTE ETHANOL INTOXICATION	アルコール中毒	被験者は、治験参加10年前に本態性高血圧症と2型糖尿病と診断された。その他、被験者にはアルコール乱用の既往/合 併、12年間1日12本（銘柄不明）の喫煙歴があった。治験期間中に使用した併用薬は、glipizide, metforminと漢方薬で あった。 ベースライン（Visit 1）の心電図は正常、無作為化された時の平均坐位血圧は170/108 mmHg（msSBP/msDBP、以下同 様）であった。 Day 1に、治療期治療に無作為化され、Day 11に死亡した。被験者は、最後に、75 cLのウォッカボトル2本を持っている のを確認された。Day 13、職場へ出勤しておらず、彼はベッド上で裸で死亡しているのが発見された。就寝中に死亡した ようであった。なお、ウォッカのボトル2本は空で、被験者はウォッカ以外のアルコールは飲んでいないと判断された。 司法解剖の結果、被験者の血中エタノール濃度が4.4%、及び尿中エタノール濃度が5.1%であったことから、死因は急性 エタノール中毒であろうと判断された。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
2309	ウォッシュ アウト期	—	SPP2309001	45/M/Ca	Road traffic accident, polytraumatism 交通事故、多発外傷	—	被験者は、治験参加4年前に高血圧と診断された。その他の既往/合併はなく、有害事象発現時に併用薬は使用していな かった。 被験者は、観察期開始日（Day 1）にウォッシュアウト期を開始した。ウォッシュアウト期開始時の血圧は170/90 mmHg （SBP/DBP）であった。Day 17に、被験者は多発外傷を伴う交通事故にあい、同日死亡した。被験者は観察期のHCTZ投 与を開始していなかった。 治験責任医師は、事故が死亡の原因であると判断し、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 5 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	主たる死因	医師記載名	PT	詳細*
2331	治療期	バルサルタン /HCTZ	SPP2331001	46/F/Bl	SUDDEN CARDIAC DEATH	心突然死		被験者は、治験参加2年前に高血圧症と診断された。被験者には、心雑音（臨床的に問題とならない）、気管支炎、喘息、胃酸逆流疾患、2型糖尿病、下肢痛、統合失調症、間欠性頭痛の既往/合併と喫煙歴（33年）があった。治験期間中に使用した併用薬は、metoformin、glyburide (glibenclamide)、Nexium (esomeprazole magnesium)、Prempro (estrogens + medroxyprogesterone)、Haldol (haloperidol decanoate)、ibuprofen、acetaminophen、dextromethorphan、Albuterol、Combivent (ipratropium bromide + salbutamol sulfate)、Azithromycinであった。 ベースライン時に、心電図では臨床的に問題とならない異常がみられ、血圧は143/91 mmHg（SBP/DBP）であった。 治療期のDay 43、被験者は、治験で規定された評価日であったためタクシーで病院に向かった。被験者は、病院へ到着すると同時に意識消失となり、救急治療室へ搬送された後、死亡が確認された。剖検の結果、左心室に新たな急性虚血性変化が、また、左心室には広範囲に及ぶ心筋繊維の断節及び亀裂が確認された。これらは、虚血性又は心室細動に起因するものと報告された。なお、毒性検査ではカンナビノイドだけが陽性であり、定量検査ではテトラヒドロカンナビノール代謝物だけ検出されたことから、薬物濫用が死因ではないと判断された。また、肝組織中にhaloperidolが検出された。これは、Haldol (haloperidol decanoate)の使用と一致している。突然死の原因は、虚血性/心室細動を伴う急性心筋梗塞として報告された。本事象は特発的にみられたが、Haldol (haloperidol decanoate)の併用と関連しているかもしれないと判断された。 治験責任医師は、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
2302	治療期	Ali 150 mg	SPP2302001	74/M/Ca	ABDOMINAL AORTIC ANEURISM ROPTURE	大動脈瘤破裂		被験者は、治験参加15年前に高血圧と診断された。その他の既往/合併はなく、治験期間中に併用薬は使用していなかった。 被験者は、アリスキレン150 mg群に無作為に割り付けられ、Day 1にアリスキレン150 mg投与を開始した。 治療期のDay 26に腹部大動脈瘤破裂を発症し、入院した。治験薬投与を中止した。Day 27に、被験者は死亡した。治験責任医師は、被験者は本事象を発症する前に問題はなかったと判断した。治験期間中に併用薬の追加はなく、また、臨床検査でも異常値はみられなかった。ベースライン（Visit3）の被験者の平均血圧（SBP/DBP）は159.3/96.3 mmHgであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	Ali 300 mg	SPP2302002	61/F/Ca	THE PATIENT ARRIVED DEATH AT HOSPITALY	死亡		被験者は、治験参加5年前に高血圧と診断された。被験者には、回転性めまい、閉経、左腹部に間欠的な疼痛（治験開始1年前以来）の既往/合併があった。治験期間中に併用薬として、pantaprazoleとpenicillinを使用した。 被験者は、アリスキレン150 mg群に無作為に割り付けられ、Day 1にアリスキレン150 mg投与を開始した。Day 57に、アリスキレン 300mgへ増量した。 治療期のDay 71、被験者は自宅ベッドで死亡しているのが発見され、病院搬送時には既に死亡していた。治験責任医師は、死亡前日まで被験者には何の徴候もなかったと判断した。剖検なし。死因は自然死と判断された。臨床検査では、空腹時血糖（6.38 mmol/L）とHbA1C（6.3%）がわずかに増加した以外、異常値を示した項目はなかった。平均血圧（SBP/DBP）は、ベースライン（Visit 3）170/106mmHg、死亡直前の評価時（Day 57, Visit 5）149.3/93.3mmHgであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 6 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因 PT	詳細*
2302	治療期	Ali 300 mg	SPP2302003	78/F/Ca	ACUTE MYCARDINFACTION	急性心筋梗塞	被験者は、治験参加2年前に高血圧と診断された。被験者には、虫垂切除、乳房切除（右）、変形性膝関節症、高脂血症、急性膀胱炎、静脈瘤の既往/合併があった。治験期間中に併用薬としてcotrim forte (bactrim)、diclofenac、troxerutanを使用した。 被験者は、アリスキレン 300 mg群に無作為に割り付けられ、Day 1にアリスキレン 300 mg投与を開始した。被験者は、治療期のDay 296に、急性心筋梗塞を発現し、その後死亡した。死亡前に、本事象に関連した症状はみられなかった。 Day 179の臨床検査で、LDL (5.46mmol/L) と総コレステロール (7.641mmol/L) が高値を示したが、その他、有害事象の報告はなかった。平均血圧 (SBP/DBP) は、ベースライン (Visit3) は154/95.3mmHg、死亡直前の評価時 (Day 278, Visit9) は130/82.7 mmHgであった。 治験責任医師は、被験者には本事象に関連した症状及び既往がみられなかったことから、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	Ali 300 mg	SPP2302004	77/M/Ot	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	脳血管発作	被験者は、治験参加27年前に高血圧と診断された。その他の既往なし。治験期間中に併用薬としてmannitol、dexamethasone、ranitidine、nimodipineを使用した。 被験者は、アリスキレン150 mg群に無作為に割り付けられ、Day 1にアリスキレン 150 mg投与を開始し、Day 92に、アリスキレン 300mg へ増量した。 被験者は、治療期のDay 93に、浮動性めまい、頭痛、錯乱、高血圧を発現した。被験者は、歩行時のバランス障害を伴い、午後5時に緊急治療室に運ばれ、昏睡状態となった。その後、卒中外傷診療部に運ばれ、脳血管発作と診断され、治験を中止した。Day 94に、CTスキャンで、後頭蓋窩に脳内出血と水頭症が確認された。同日、脳内出血の治療のため手術を受けた。術後、被験者はICUで治療され、昏睡状態 (Glasgow scale 8) であった。被験者は、挿管され、mannitol、dexamethasone、ranitidine、anti-infectious prophylaxisが投与された。Day 96、X線CTスキャンで脳内に再出血が確認され、被験者は2度目の手術を受けた。Day 99、予後不良の昏睡状態 (Glasgow scale 6) が続き、CTスキャンで脳室系にさらに危険を伴う再出血が確認された。被験者には、上述の治療薬に加えて、nimodipineとcaptoprilが投与された。Day 100、昏睡状態 (Glasgow scale 4) が継続し、Day 102に死亡した。治験責任医師は、本事象は潜在的なアテローム性動脈硬化症の進行によるものと判断した。剖検なし。 臨床検査では、いずれの項目も異常はみられず、平均血圧 (SBP/DBP) は、ベースライン (Visit3) は173.3/92.7 mmHg、死亡前の評価時 (Day 92, Visit6) は158/90.7 mmHgであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	HCTZ (Ali/HCTZ)	SPP2302005	56/M/Ca	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	被験者は、高血圧 (罹病期間不明)、タバコ乱用、冠動脈疾患、末梢血管疾患、勃起不全の既往/合併があった。治験期間中に併用薬としてrosuvastin calcium、acetylsalicylic acid、sildenafil citrateを使用した。 被験者は、アリスキレン 300 mg群に無作為に割り付けられ、Day 1にアリスキレン 300 mg投与を開始し、Day 86からDay 120までHCTZ12.5 mgを、Day 121からDay 307までHCTZ 25 mgをアリスキレン 300 mgに追加した。Day 308に、被験者は自宅で死亡した。剖検の結果、高血圧性のアテローム動脈硬化性心血管疾患が確認された。石灰化を伴う高度の冠動脈粥状硬化症、急性のブランクびらんを伴う冠動脈3枝病変、左前下行枝の中部の非閉塞性血栓と右冠動脈の閉塞があった。左心室後方に心内膜下梗塞の瘢痕が確認された。左心室肥大と右心室拡張を伴う心拡大も認めた。検視長は、高血圧性のアテローム動脈硬化性心血管疾患による死亡と判断した。治験責任医師は、当該被験者の死因は急性心筋梗塞であり、これは、潜在した疾患 (underlying illness) の悪化によるものであるため、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 7 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 （治療期）	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因	PT	詳細*
2306	治療期後の 追跡調査	— （ラミブリル /HCTZ）	SPP2306001	52/M/Ca	Thrombosis of mesenteric vessel — 腸間膜血栓症	—	—	被験者は、21年間本態性高血圧を罹病し、異脂肪血症、喫煙歴30年（最後の6ヵ月間は1日平均20本喫煙）の既往/合併、危険因子を有していた。 被験者は、治療期のDay 186に卒中発作を発現し入院した。その他、息切れ、不全麻痺、左腕の錯感覚も認められた。入院時に実施したX線検査で肺炎と肺浸潤が、大脳のCTスキャンで右半球に小さな梗塞が認められた。また、血液検査では白血球とC反応性蛋白の上昇が認められた。有害事象発現時の治験薬 1 日投与量はラミブリル10 mg とHCTZ 25 mgであった。本事象のため、Day 186に治験を中止した。 3日後に、被験者は腹痛と悪心を発現し、敗血症が疑われたためICUに移った。試験開腹の結果、小腸と結腸の大量壊死を伴う腸間膜血栓症が認められた。被験者はasasantin, codeine, perindopril erbumine, diclofenac sodium, tramadol, gentamicin, metronidazole, paracetamol, pantoprazole sodium, primicillin®（phenoxymethylpenicillin potassium）、cefuroxime sodiumによる治療を受けた。治験中止6日後、被験者は、腸間膜血栓症のため死亡した。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	休薬期	プラセボ （Ali/HCTZ）	SPP2306002	57/M/As	PROGRESSION OF UNDERLYING ILLNESS	—	肺塞栓症	被験者は、治験参加4年前に本態性高血圧症と診断された。被験者には、乾癬（治験開始12年前から）、虚血性心疾患（治験開始24年前から）、冠動脈バイパス手術（治験開始24年前）、1日平均5本の喫煙歴34年の既往/合併・危険因子があった。また、家族歴として虚血性心疾患（父）もあった。 被験者は、治療期Day 1に治療期治療に無作為化され、その時の平均坐位血圧は173/107 mm Hg（msSBP/msDBP）であった。Day 1とDay 181の心電図で下方及び側方誘導での陰性T波が認められた。有害事象発現時の併用薬はacetylsalicylic acid（虚血のため）、metoclopramide, paracetamolであった。 Day 181、被験者は休薬期治療として、プラセボが無作為に割り付けられた。休薬期のDay 18（治療期開始日をDay 1とした場合Day 198）に、被験者は、0時30分に倒れ呼吸不能となったため、コンプレッサーの空気が吸入された。治験責任医師は、1時15分時点で、当初、心突然死により死亡したと報告した。本有害事象発現時の治療薬はプラセボ（治療期：アリスキレン300 mg）であった。治験責任医師は、その後、死因は広範囲肺塞栓症又は心筋梗塞であると報告し、これには、潜在した疾患（underlying disease）の悪化が影響していると判断した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
2323	観察期	—	SPP2323001	64/F/Ca	cerebrovascular accident (stroke) 脳血管発作（卒中発作）	—	—	被験者は、本態性高血圧症患者であり、跛行、浮動性めまい、頭痛の既往があった。治験期間中に併用薬として acetylsalicylic acid, atorvastatin, betahistine, paracetamol/codeineを使用した。観察期開始時の平均坐位血圧は161/99 mmHg（msSBP/msDBP）であった。 被験者は、観察期のDay 7に、上室性頻脈による腹部不快感を発現し、入院した。翌日、被験者は治験を中止し、β遮断薬、nadroparinを含む抗凝固薬の投与を開始した。上室性頻脈は卒中発作の発現によって悪化し、入院13日後に被験者は卒中発作により死亡した。入院4日後に、CTスキャンで左基底核に低密度領域が認められたが、出血の明らかな所見やその他の病変もなかった。 治験責任医師は、死因を潜在した疾患（underlying disease）のためと判断し、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 8 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因 PT	詳細*
2323E	治療後の 追跡調査	— (Ali)	SPP2323E001	64/M/Ca	Bronchopneumonia, sepsis 気管支肺炎, 敗血症	—	被験者は、治験参加の6ヵ月前に本態性高血圧症と診断された。被験者には、50年間1日40本の喫煙歴、高脂血症、骨関節炎、肥満の既往/合併があった。有害事象発現時に併用薬としてgemfibrozil, omeprazol, metaclopramideを使用していた。 Day 1, 被験者はアリスキレン群に無作為に割り付けられ、Day 317に症状を伴う高カルシウム血症、右肋骨骨折、疲労、不快感のため、入院した。入院時、高カルシウム血症と肋骨骨折の原因として腫瘍が疑われ、生検の結果、肋骨の未分化癌、おそらく扁平上皮癌と思われる癌が確認された。その後、被験者は、骨転移を伴う食道類表皮癌であると確認された。 被験者は、Day 316に高カルシウム血症のため、治験を中止した。治験中止18日後に、気管支肺炎、多臓器不全を併発した敗血症、無尿を発現した。その2日後、被験者は死亡した。剖検なし。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
C2201	観察期	—	SPPC2201001	67/M/Ca	PROBABLY MYOCARDIO INFARCTION	心筋梗塞	被験者は、14年前に2型糖尿病、2年前に高血圧、1年前にミクロアルブミン尿と診断された。また、既往/合併として、高コレステロール血症、糖尿病性網膜症、動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、血小板増加症、葉酸欠乏、そう痒があった。有害事象発現時の高血圧に対する併用薬はamlodipine besylate, losartanであった。その他の併用薬/前治療薬はsimvastatin, tolbutamide, ramipril, cyanocobalamin-folicacid-pyridoxine (Cardox), tiotropium bromide, formoterol fumarate, beclometasone, carbasalate calcium, levocetirizine dihydrochlorideであった。 被験者は、観察期のDay 19に心臓性喘息、急性心不全が発現し、同日、心筋梗塞のため死亡した。剖検は行わなかった。 治験責任医師は、死亡（心筋梗塞）は動脈硬化症と2型糖尿病の進行によるものとし、治験薬との因果関係をなしと判断した。
	観察期	—	SPPC2201002	52/F/BI	CONGESTIVE HEART FAILURE	うっ血性心不全	被験者は、12年前に2型糖尿病、6年前に高血圧、1ヵ月前に糖尿病性腎症と診断された。また、その他の既往/合併として、高脂血症、糖尿病性網膜症、喘息、変形関節疾患、そう痒があった。有害事象発現時の高血圧に対する併用薬はlosartan, metoprolol, amlodipine besylateであった。その他の併用薬/前治療薬はatorvastatin calcium, insulin, metformin hydrochloride, pioglitazone amlodipine besylate, amlodipine besilate-atorvastatin calcium, hydroxyzine, salbutamol, montelukast, potassium chlorideであった。 被験者は、観察期のDay 63に急性呼吸不全を発現し、入院した。同日、X線で、両側性の肺浸潤が認められた。肺炎による敗血症と診断された。azithromycin, salbutamolによる治療を行い、metformin投与を中止したが、losartanは投与中止しなかった。観察期のDay 65、被験者は完全に回復した。治験責任医師は、急性呼吸不全、肺炎、敗血症と治験薬との因果関係をなしと判断した。 被験者は、観察期のDay 113にうっ血性心不全のため死亡した。losartanの最終投与は観察期のDay 99であった。剖検は行わなかった。本事象の詳細は不明であった。 治験責任医師は、うっ血性心不全による死亡と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 9 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種		主たる死因		詳細*
					医師記載名		PT	
C2201	観察期後の 追跡調査	—	SPPC2201003	65/M/Ca	pulmonary embolism, metastases to liver of unknown primary origin 肺塞栓症, 原発部位不明の転 移性肝癌	—		被験者は, 34年前に2型糖尿病, 7年前に高血圧と診断された。また, 既往/合併として, 網膜症, 高コレステロール血 症, 前立腺切除, 憩室性疾患, 肛門周囲膿瘍, 脂肪腫があった。有害事象発現時の高血圧に対する併用薬はlosartan, moxonodine, bendroflumethiazide, amlodipine, atenololであった。その他の併用薬/前治療薬はsimvastatin, insulin, metformin, acetylsalicylic acidであった。 被験者は, 観察期のDay 77に高度の腹痛, 嘔吐, 体重減少, 排便習慣の変化がみられたため入院し, 腹痛に対して cefuroxime, metronidazole, cefalexinによる治療を受けた。観察期のDay 93, 肝生検で原発部位は特定されていないが, 転 移性低分化型非小細胞癌 (metastatic poorly differentiated non-small cell carcinoma) が確認され, また, 後腹膜リンパ節腫大 も確認された。被験者は, 肝転移と診断され, 緩和ケアを受けた。なお, 大腸内視鏡検査で異常はみられなかった。観 察期のDay 93, 腹痛と肝転移のためlosartanを中止し, 同日治験中止となり, 翌日退院した。 治験責任医師は, 腹痛及び肝転移は治験薬 (losartan) との因果関係をなしと判断した。なお, 治験中止から33日後, 被 験者は再入院し, 翌日, 原発部位不明の非小細胞癌による肺塞栓症のため, 死亡した。
	治療期	プラセボ	SPPC2201004	54/F/Ca	CARDIAC ARREST		心停止	被験者は, 5年前に2型糖尿病, 糖尿病性腎症, 4年前に高血圧と診断された。その他の既往/合併として, 高脂血症, 慢性 閉塞性肺疾患があった。有害事象発現時の高血圧に対する併用薬はlosartanであった。その他の併用薬/前治療薬は simvastatin, glibenclamide, metformin hydrochloride, terbutaline sulfateであった。 被験者は, 治療期のDay 56に, 急性呼吸障害を発現し, 入院した。入院時, チアノーゼがみられ, 血圧は75/40 mm Hg (SBP/DBP) であった。被験者は挿管され, 100%酸素が供給された。その後, 心停止となり, nitroglycerin (glyceryl trinitrate), epinephrine, atropine (atropine sulfate), 体外心マッサージによる治療を行った。14分間の集中治療にもかか わらず, 心臓は回復せず, 同日, 心停止のため死亡した。剖検は行わなかった。治験薬の最終投与日は治療期のDay 55で あった。 治験責任医師は, 死亡 (心停止) と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	プラセボ	SPPC2201005	44/F/BI	UNKNOWN DUE TO DECOMPOSING BODY		死亡	被験者は, 5年前に2型糖尿病, 高血圧と診断された。その他の既往/合併として, 糖尿病性ニューロパシー, 甲状腺機能 亢進症, 両眼の前増殖網膜症があった。有害事象発現時の高血圧に対する併用薬はlosartan, bendroflumethiazide, atenolol, amlodipine, furosemide, doxazosinであった。その他の併用薬/前治療薬はrosiglitazone, metformin, gliclazide, acetylsalicylic acidであった。被験者は, 治療期のDay 155に死亡した。遺体が腐敗していたため, 被験者の死因と本事象の 詳細は不明であった。なお, 死亡前, 被験者の血清K値は上昇していた。治験責任医師は, 死亡と治験薬との因果関係 をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 10 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因 PT	詳細*
C2201	治療期後の 追跡調査	— (Ali)	SPPC2201006	61/M/Ca	Metastatic renal cell carcinoma	— 転移を伴う腎細胞癌	被験者は、7年前に2型糖尿病、高血圧と診断された。また、その他の既往/合併として、糖尿病性網膜症、ペニシリンアレルギー、回転性めまい、冠動脈バイパス移植手術があった。有害事象発現時にlosartan, HCTZを併用していた。その他の併用薬/前治療薬はinsulin, hydrochlorothiazide-losartan potassium, acetylsalicylic acid, clarithromycin, phenytoloxamine, oral carbohydrates, multivitaminsであった。 被験者は、治療期のDay 38に、右腕と右脚に重度の脱力を発症し、脳血管発作の疑いのため入院した。治療期のDay 47、脳の磁気共鳴（MR）で脳の両側に、脳の転移性疾患が示唆される複数の増強領域が確認された。また、翌日、CTスキャンで右腎皮質に腎細胞癌（44 mmの充実性腫瘍）が、胸中部背側に転移性の結節が2ヵ所確認された。最終的に、脳と肺への転移を伴う腎細胞癌と診断された。被験者は、本事象のため、治験を中止した（最終投与日：治療期Day 38）。治験責任医師は、本事象（転移を伴う腎細胞癌）と治験薬との因果関係をなしと判断した。なお、被験者は、治験中止33日後、意識不明で発見され、その後、意識を回復することはなかった。治験中止72日後、死亡した。剖検は行わなかった。
	治療期後の 追跡調査	— (Ali)	SPPC2201007	68/M/Ca	Multi organ failure, cardiac failure connective	— 多臓器不全、うっ血性心不全	被験者は、11年前に2型糖尿病、26年前に高血圧と診断された。その他の既往/合併として、末梢性ニューロパシー、高コレステロール血症、冠動脈疾患、僧帽弁逆流、大動脈弁閉鎖不全、息切れ、気分障害、モルヒネアレルギー、環境アレルギーがあった。有害事象発現時にfurosemideを併用していた。その他の併用薬/前治療薬はatorvastatin, ezetimibe, glibenclamide-metformin hydrochloride, insulin lispro, gabapentin, gemfibrozil, carvedilol, clodipogrel sulfate, fluoxetine hydrochloride, bupropion hydrochloride, acetylsalicylic acid, cyanocobalamin-folic acid-pyridoxine hydrochloride-riboflavin, fexofenadine hydrochlorideであった。 被験者は、治療期のDay 88に弁膜性心疾患によるうっ血性心不全と診断され、入院した。心カテーテル、心エコーで駆出率低下が認められた。2つの弁置換と冠動脈バイパス手術を実施することとなり、同日、治験を中止した。治験責任医師は、本事象（うっ血性心不全）は疾患の進行（disease progression）のためとし、治験薬と因果関係をなしと判断した。治験薬最終投与5日後、僧帽弁と大動脈弁の置換を伴う冠動脈バイパス移植を行った。当初術後、早期に回復傾向にあったが、その後、尿量が減少し、血清クレアチニンが上昇した。治験薬最終投与8日後に、被験者は敗血症の疑いがあり、抗生物質治療を開始した。被験者は、敗血症症候群、呼吸不全、急性腎不全を合併した。被験者は、治験薬最終投与30日後に、多臓器不全のため死亡した。剖検は行わなかった。 治験責任医師は、本事象（多臓器不全）と治験薬との因果関係をなしと判断し、また、呼吸不全は合併していた弁膜性心疾患及び冠動脈疾患によって生じたと判断した。
2313	観察期前	—	SPP2313001	87/M/Ca	Acute cardiac death, heart failure	— 心突然死、心不全	被験者は、2006年6月6日に同意書に署名した。被験者は、署名1日後に、心突然死及び心不全のため死亡した。被験者は、治験参加のためのスクリーニング検査等は未実施であった。 治験責任医師は、本事象は疾患の悪化（disease progression）によるものとし、治験薬との因果関係はなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因 PT	詳細*
2313	観察期	—	SPP2313002	53/M/BI	ACCIDENTAL DEATH DUE TO OVERDOSE OF METHADONE	偶発的過量投与	被験者は、本治験参加の19年前に本態性高血圧症および心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、虚血性心筋症であった。また、40年間の喫煙歴（1日4本）があった。その他、被験者には、冠動脈疾患、僧帽弁逆流、高脂血症、薬物（ヘロイン）乱用、心筋梗塞、心室性頻脈および自動植え込み型除細動器、不安、洞性不整脈の既往/合併があった。なお、被験者は治験参加の15年前にヘロインをやめており、治験開始前の薬物検査ではmethadoneのみ陽性であった。治験期間中の併用薬はlisinopril, metoprolol, aspirin, atorvastatin, lansoprazole, alprazolamであった。被験者は治験参加前にmethadoneからalprazolamに変更した。 被験者は観察期Day 1に観察期に移行した。観察期開始日の血圧は178/108（SBP/DBP）であった。観察期Day 8に、被験者は自宅で死亡しているところを発見された。剖検の結果、治験責任医師は、被験者の死因は偶発的であり、急性methadone中毒による死亡と判断された。死亡時の治験薬は観察期用プラセボであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	観察期	—	SPP2313003	65/F/Ca	Worsening of heart failure 心不全の悪化	—	被験者は、本治験参加の10年前に本態性高血圧症、11年前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、虚血性心筋症であった。その他、被験者には、不安定狭心症、2型糖尿病、心筋梗塞、虚血性心疾患、冠動脈バイパス、心房細動、三尖弁閉鎖不全症、憩室性疾患、血小板減少症、貧血、心のう水と胸水、痛風、高コレステロール血症の既往/合併があった。治験期間中の併用薬は、furosemide, ramipril, simvastatin, bisoprolol, ferrous sulfate, omperazole, potassium supplement, allopurinol, aspirin, metolazoneであった。 被験者は観察期Day 1に観察期に入り、観察期Day 23に、心不全の悪化のため入院した。被験者は、利尿薬の集中療法を受け退院した。被験者は、心臓の精密検査の結果、収縮性心膜炎と三尖弁閉鎖不全症と診断された。治験薬投与中止2ヵ月後に、心膜切除術および三尖弁修復のため、再度入院した。術後すぐに、心拍出量を維持するため補液の増量が必要となり、また、心変力作用も回復できなかった。心エコーの結果、右心室の拡張及び機能低下が確認された。敗血症が何度も起こり、被験者の術後の状態はさらに悪化し、被験者は再入院17日後に死亡した。剖検なし。最初の入院時の治験薬は観察期用プラセボであった。被験者は、観察期Day 23に治験薬投与を中止し、治験薬の投与を再開することはなかった。 治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	Ali 150 mg	SPP2313004	54/M/Ca	SUDDEN CARDIAC DEATH	心突然死	被験者は、本治験参加の26年前に本態性高血圧、6ヵ月前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、虚血性心筋症であった。被験者には、慢性気管支炎、虚血性心疾患、後壁心筋梗塞、狭心症クラス2、心硬化症（cardiosclerosis）、肺水腫の既往/合併があった。治験期間中の併用薬はcarvedilol, enalapril, hydrochlorothiazide, furosemide, aspirinであった。被験者は、Day 1に無作為化され、治療期のDay 27に、被験者は転倒、喘鳴が出現し、すぐに死亡した。死亡前の被験者の状態は、安定していた。治験責任医師は本事象は突然で予期せぬものだったと報告した。剖検なし。死亡時治験薬は、アリスキレン150mgであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 12 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因	詳細*
						PT	
2313	治療期	プラセボ	SPP2313005	82/M/Ca	SUDDEN DEATH	突然死	被験者は、本治験参加の16年前に本態性高血圧症、7年前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、拡張型心筋症であった。被験者には、2型糖尿病、高尿酸血症、慢性心房細動、拡張型心筋症、慢性閉塞性肺疾患の既往/合併があった。治験期間中の併用薬はquinapril, furosemide, digoxin, warfarin sodium, potassium canrenoate, gliclazide, glyceryl trinitrateであった。 被験者は、Day 1に無作為化され、突然死したDay 67まで治験薬投与を継続した。死亡時の治験薬はプラセボであった。死亡前、被験者の状態は安定していた。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期	プラセボ	SPP2313006	72/M/Ca	DISPNEA	呼吸困難	被験者は、本治験参加の25年前に本態性高血圧症、2年前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、虚血性心筋症であった。被験者には、虚血性心筋症、多発性心筋梗塞、左脚ブロック、肺水腫、高度の左室機能不全、高度の僧帽弁不全、中等度の三尖弁閉鎖不全症、中等度の肺高血圧症の既往/合併があった。治験期間中の併用薬は、furosemide, potassium canrenoate, clopidogrel, aspirin, atorvastatin calcium, digoxin, enalapril maleate, bisoprololであった。 被験者はDay 1に無作為化され、治療期のDay 69に呼吸困難のため入院した。入院時の治験薬はプラセボであった。同日、被験者の状態により治験薬の投与を中止した。Day 70被験者は帰宅を申し出て退院した。翌Day 71呼吸困難と心窩部痛により再入院した。Day 80、被験者は親戚に付き添われて帰宅した。翌Day 81に被験者は死亡した。剖検なし。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
	治療期後の 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313007	85/F/Ca	Stroke 卒中発作	—	被験者は、本治験参加の30年前に本態性高血圧症、2ヵ月前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は、特発性心筋症であった。その他、被験者には、中等度の僧帽弁不全、中等度の三尖弁閉鎖不全症、慢性心房細動、軽度の肺高血圧症の既往/合併があった。治験期間中の併用薬は、warfarin sodium, bisoprolol, torasemide, potassium canrenoate, lisinoprilであった。 被験者はDay 1に無作為化され、治療期のDay 64にwarfarinによる二次性の凝血異常のため入院した。被験者は、その他、急性貧血、点状出血及び血尿を認め、輸血治療が実施された。被験者は、Day 75に退院した。被験者はDay 81に脳虚血のため再入院し、Day 119卒中発作を発現し、死亡した。剖検なし。最初の入院時の治験薬はプラセボであった。Day 64に被験者の状態により治験薬投与を中止し、Day 85に治験を中止した。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-109 死亡例の叙述(評価資料, 参考資料)

(Page 13 of 13)

試験 番号	投与期	死亡時 治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/ 性別/ 人種	医師記載名	主たる死因 PT	詳細*
2313	治療期後の 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313008	65/M/Ca	Sudden death 突然死	—	被験者は、本治験参加の28年前に本態性高血圧症、12年前に心不全と診断された。被験者の心不全の病因は虚血性心筋症であった。その他、被験者には45年の喫煙歴（1日10本程度）、高コレステロール血症と心筋梗塞の既往/合併があった。治験期間中の併用薬は、furosemide, atorvastatin, amlodipine, bisoprolol fumarate, spironolactone, enalapril maleateであった。 被験者はDay 1に無作為化され、Day 102治療期を完了した。被験者は、治験薬最終服薬日から39日後に突然死のため死亡した。被験者の息子の報告によると、本事象は何の徴候や症状もなく発現しており、剖検をしたとしても原因は分からないのではないかとのことであった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。
	治療期後の 追跡調査	— (プラセボ)	SPP2313009	67/F/Ca	Sudden cardiac death 心突然死	—	被験者は、本治験参加の2年前に本態性高血圧症と心不全と診断された。被験者の心不全の病因は虚血性心筋症であった。その他、被験者には、虚血性心疾患、狭心症クラス3、心房細動、心筋梗塞、2型糖尿病、糖尿病性多発ニューロパシー、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、臍帯ヘルニア、硝子体線維症、先天性眼瞼下垂、両眼の白内障、慢性腎機能不全、梗塞後のアテローム硬化性心硬化症（post infarction atherosclerotic cardiosclerosis）の既往/合併があった。治験期間中の併用薬は、furosemide, sodium etacrylate, carvedilol, glibenclamide, metformin hydrochloride, warfarin, digoxin, amlodipine, rilmenidine, losartan potassiumであった。 被験者は、Day 1に無作為化され、Day 98及びDay 100に心エコー検査が行われ、LVEFが24%、心房細動と、不完全LBBB, LVHとMIが確認された。被験者は、Day 100 に治験を完了した。治療期における治験薬はプラセボであった。 Day114、被験者は自宅で心突然死により死亡した。剖検は行われなかった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。

Source: [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.1-1a], [1201試験-12.3項], [2324試験-14.3.3項], [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.1-1b], [2203試験-PT-Supplement 2], [2204試験-PT-Supplement 2], 2204試験-Appendix 7-Listing 1-8, [2327試験-14.3.3項], [2304試験-14.3.3項], [2307試験-PT-Supplement 2], [2309試験-14.3.3項], [2331試験-14.3.3項], [2331試験-Listing 14.3.2-1.1b], [2302試験-PT-Supplement 2], [2306試験-14.3.3項], 2306試験-Listing 16.2.5-1.1, [2323試験-14.3.3項], [2323E試験-14.3.3項], 2323E試験-Listing 16.2.5-1.1, [C2201試験-14.3.3項], [C2201試験-Listing 14.3.2-1.1], C2201試験-Listing 16.2.5-1.1, [2313試験-14.3.3項], [2313試験-Listing 14.3.2-1.1], [2313試験-Listing 14.3.2-1.5], 2313試験-Listing 16.2.1-1.1, 2313試験-Listing 16.2.1-1.2
死亡例のListingで主たる死因が特定されたものは大文字で、死亡例の叙述から特定した主たる死因は小文字で提示
—治療期以外のため該当データなし

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 1 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
1201	プラセボ	SPP1201003	69/F/As	脳梗塞	本被験者は、Day -29に一次登録され、Day -28から Day -1まで観察期用プラセボを服用後、治療期に移行し治療期Day 1から Day 24までプラセボを1日 1回服用した。被験者は Day 21に、足元のふらつきを認め、左下肢に力が入らず、まっすぐ歩行できなくなり、これらの症状が続いたためDay 24に来院した(血圧 171/99 mmHg)。CVAの疑いにより近医にて脳 CTを施行したところ、画像にて脳梗塞が確認され、同日、さいたま市立病院に入院となった。入院先では、バファリン(buffered aspirin 81 mg)、プロマック®(polaprezinc 1 g)、ミカルディス®(telmisartan 40 mg)を処方され、Day 31に退院した。Day 34の来院時の所見では、左半身不全マヒが軽度残存しているものの脳梗塞は軽快しており(血圧 156/90 mmHg)、引き続きバファリン(81 mg)、ミカルディス(40 mg)を処方した。被験者は合併症として、大動脈弁閉鎖不全症、心室性期外収縮、上室性期外収縮、膀胱炎を有していた。また、脳梗塞に関連すると思われる危険因子等は認められなかった。なお、治験中にみられた巻き爪[フロモックス(cefcapene pivoxil hydrochloride 100 mg 3錠)、ロキソニン®(loxoprofen sodium hydrate 60 mg 3錠)、セルベックス®(tepenone 50 mg 3カプセル)、ソルベース(適量)を Day 21～Day 34まで処方]は以前よりみられており、治験薬との因果関係はないと判断された。
Ali 75 mg		SPP1201004	58/F/As	急性心筋梗塞	本被験者は、Day -28に一次登録され、Day -27から Day -1まで観察期用プラセボを服用後、治療期に移行し、治療期Day 1からDay 54まで SPP100 75 mgを1日 1回服用した。観察期間中の Day -14に乾燥性皮膚炎を発症したため、アルメタ軟膏外用(alclometasone dipropionate)を処方した(Day -8)が、最終観察日(Day 78)の所見では未回復のままであった。被験者は Day 54 10時頃、胸痛・嘔気を認めたが、胸痛は1時間以内に軽快し、嘔気は残存するものの経過観察していた。外出中に(17時頃)胸部症状が再発し、帰宅後も胸痛・嘔気がありEMSを要請し、緊急搬送となった。搬送時胸痛は認めなかったが、嘔気があり、ECG検査にて著明な ST上昇を認め、CCU入室となった。AMIが考えられ緊急カテ施行となった。Day 71「治癒に近い状態(寛解状態を含む)」状況にて退院し、Day 78に中止時の検査のために来院した。本事象は高血圧の持続が症状を悪化させたことによる発現と考えられるが、投与期間等を考慮して治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断された。被験者は Day -63より合併症として高脂血症を発症しており、Day -53から Day -48までリビトール®(atorvastatin calcium hydrate)を服用していた。
1301	プラセボ	SPP1301001	57/M/As	心筋梗塞	本被験者は治験開始2年前より高血圧症を罹患した。高脂血症を合併しており、治験期間中もメバロチンを併用した。被験者はDay -27～Day -1まで観察期プラセボを服薬し、治療期Day 1～Day 23まで治療期の投与(プラセボ)を受けた。被験者はDay 23夜10時頃から胸部不快感、冷汗が出現し、夜間救急病院を受診した。心電図検査より急性心筋梗塞と診断された。他病院にて心臓カテーテル検査を実施した(Day 24)。被験者に意識はあったが、絶対安静のため約10日～2週間の入院が必要となった。Day 29にホルターを施行したが、PVCはみられず、Day 34に退院となり、本事象の転帰は軽快と判断された。治験責任医師は、以下の理由により本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。 ・原疾患が本事象の危険因子である ・治験開始前より血圧が十分にコントロールされていなかった ・治験薬投与後、高血圧症の悪化は認められていない ・治験薬の薬理作用機序から本事象発症との関連は考えにくい
ロサルタン 50 mg		SPP1301002	57/M/As	脳幹梗塞	本被験者は治験開始14年前より高血圧症を罹患した。痛風、耐糖能障害を合併し、治験開始前からザイロリックを服用し、治験中も併用した。被験者はDay -27～Day -1まで観察期プラセボを服薬し、治療期Day 1～Day 26まで治療期の投与(ロサルタン50 mg)を受けた。Day 25に頭痛を訴え、Day 26の22時頃より、めまい、口唇のしびれ、口のもつれが出現した。体動にためまい、嘔吐もあり、救急車で他病院に搬送された。搬入時、眩暈、左半身の痺れ、嚥下障害、縮瞳、ワーレンベルグの症状があった。頭部CTの結果異常はみられなかったが、同日入院した。翌日のレントゲン検査にて右側頭部に小さな脳梗塞を認め(後日の情報により、断定的でないが本事象は血栓性と考えられる)、MRIにて右延髄梗塞が認められた。入院中はスロノンにて保存的に加療した。長期嚥下困難で胃管挿入により軽快した。入院中は、タナトリル、パイアスピリン、アテレック、ディオバン、ビオフェルミンR、及びラックBを内服使用した。Day 78に退院し、本医療機関を外来受診時(Day 85)には、後遺症(嚥下困難、左半身の痺れ、温感と冷感の麻痺)がみられた。治験責任医師は、治験薬は薬理作用的に脳梗塞を起こすことは考えにくいことから、治験薬との因果関係はないと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 2 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
1202	Ali 75 mg	SPP1202001	61/F/As	血圧上昇	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者の既往/合併の詳細は不明であった。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は146/91mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は65bpmであった。Day 95に血圧上昇による浮動性めまいが発現した。Day 96に脱水による高度の浮動性めまいが発現した。脱水症状が脳血流量減少と血圧上昇を引き起こした。同日、高度の血圧上昇 (PT: 血圧上昇) (200/100 mmHg) のため入院した。 頭部のCTスキャンの結果、出血は認めなかった。血圧上昇の治療のため、candesartan cilexetil, amlodipine besilateが、血圧上昇に伴う浮動性めまいの治療としてbetahistine mesilate, sodium bicarbonateが投与された。被験者は、本事象のため治験を中止した。治験薬の最終投与日はDay 96であった。なお、被験者は、最終投与日から1ヵ月後に、回復し退院した。 治験責任医師は本事象は治験薬との因果関係をなしと判断した。
Ali 75 mg	SPP1202002	59/F/As	脳幹梗塞	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は、脂肪肝、胃炎、高脂血症、高尿酸血症の既往/合併があった。前治療薬の詳細は不明であった。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は154/95 mg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は74 bpmであった。Day 197に、軽度の高脂血症の悪化 (PT: 高脂血症) が報告されたが、特に処置を要することなく、Day 274に消失した。高脂血症の悪化は治験薬との因果関係をなしと判断された。 Day 247の朝、被験者は起床時に右腕のしびれ感、歩行困難を認めた。同日、本院を受診し、MRIで高度の橋梗塞 (PT: 脳幹梗塞) が認められたため、入院した。入院当日の血圧は126/64 mmHg、脈拍は72 bpmであった。橋梗塞に伴う一過性の複視が発現した。錐体外路症状はみられなかった。頸動脈超音波検査、心エコー、ホルター心電図は正常であった。被験者は、acetylsalicylic acid, argatroban, low molecular dextran L, edaravone, omeprazole, pantethine, magnesium oxide, intravenous fluidsによる治療を受けた。被験者は脳幹梗塞のため治験を中止した。被験者の治験薬最終投与日はDay 247であった。なお、被験者は、治験薬投与中止から10日後に退院し、退院3ヵ月後に、橋梗塞が完全に消失したと判断された。 治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断した。	
Ali 150 mg	SPP1202003	53/F/As	帯状疱疹	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は糖尿病を合併していた。なお、糖尿病に対する治療の詳細は不明であった。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は141/94 mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は82 bpmであった。Day 12の平均血圧が141/90 mmHg、脈拍が82 bpmであったため、同日、アリスキレン150 mgに増量した。 Day 71に、被験者は左胸側部に炎症がみられ、翌日に赤い水疱が発現した。Day 75に、中等度の帯状疱疹感染 (PT: 帯状疱疹) と診断され、本人の希望により入院した。 被験者は、acyclovirの点滴、vidarabine ointment, sodium chlorideによる治療を受けた。治療は奏効し、Day 82に退院した。わずかな痛みがみられたため、Vitamin B-complexを服薬した。なお、退院後、本態性高血圧症に対しcilnidipineが投与された。Day 94に、被験者は、びりびり感を訴えたが、新しい発疹はみられなかったため、完全に回復したと判断された。被験者は、帯状疱疹により治験を中止した。治験薬の最終投与日は、Day 75であった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。	
Ali 150 mg	SPP1202004	57/M/As	尿管結石	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は肝機能異常の既往/合併があった。前治療薬の詳細は不明であった。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は143/85 mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は59 bpmであった。Day 28の平均血圧が161/92 mmHg、脈拍が61bpmであったため、同日、アリスキレン150 mgに増量した。 Day 196の午後4時に被験者が左下腹痛を訴え、安静にしても軽快しなかった。午後8時55分に緊急治療室に搬入され、hyoscine butylbromideとdiclofenacが投与された。血液及び尿検査、腹部超音波、CTスキャンを実施した結果、高度の左尿管結石 (PT: 尿管結石) と診断された。被験者は入院し、Solita-T3 (carbohydrates nos, potassium chloride, sodium chloride, sodium lactate), Rowatin (essential oils NOS, fluocortolone pivalate), sennoside A・B, quercus spp., flopropione, ioversol, allopurinol, salicin, intravenous fluidsによる治療を受けた。被験者は、Day 197に退院し、Day 251に完全に回復したと判断された。被験者は、治験薬投与を中止することなく、Day 363、治験を完了した。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。	

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 3 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
1202	Ali 300 mg	SPP1202005	54/M/As	悪性新生物 (発現 時期不明) 直腸癌	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者には、痔核、アルコール性肝疾患、高脂血症、白血球増加症、高尿酸血症、足部白癬を合併していた。治験期間中、併用薬として、allopurinolとPyroace W (benzalkonium chloride, ethyl sebacate, pyrrolnitrin, salicylic acid)を使用した。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は143/98 mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は90 bpmであった。治験実施計画書に従い、治療効果が不十分であったため、Day 15にアリスキレン150 mgへ、Day 29にアリスキレン300 mgへ増量した。 Day 57に中等度の高尿酸血症の悪化 (PT: 高尿酸血症) がみられ、allopurinolを服薬した。本事象はDay 197に消失した。治験責任医師は治験薬と本事象との因果関係を否定できないと判断した。 Day 197に、被験者は軽度の貧血 (ヘモグロビン12.3 g/dL) と診断されたが、重篤とは判断されず、貧血の基礎疾患も示唆されなかった。本事象に対して特に処置はせず、経過観察することにした。Day 284に、被験者のヘモグロビンはさらに低下し (11.1g/dL)、Day 316には赤血球数 (370×10¹⁰/L)、ヘモグロビン (9.11g/dL) がさらに低下していた。 Day 330、被験者が2ヵ月以上前から下血がみられたと訴えたため、直腸鏡検査を実施した。その結果は特に問題がなかった。Day 338に大腸内視鏡検査を実施し、その後、上部直腸に出血を伴う2型全周性の腫瘍病変が確認された。直腸粘膜の病理学的検査により、高分化型直腸癌の浸潤が確認された。Day 344に、高度の直腸癌 (PT: 直腸癌) と診断された。直腸癌による貧血の治療としてferrous citrateが投与された。被験者は、Day 357に、直腸癌のため治験を中止した。治験中止2ヵ月後の追跡調査で被験者の体調は変化なしと報告された。 治験責任医師は、直腸癌と治験薬との因果関係をなしと判断したが、悪性新生物の進行との因果関係は否定できないと判断した。
Ali 300 mg / CCB	SPP1202006	35/M/As	椎間板突出 (治療期中止後の追 跡調査に重篤な有 害事象として硬膜 外膿瘍の報告あり)	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は、椎間板ヘルニアを合併しており、治療期開始日 (Day 1) から治療としてketoprofen投与と、コルセットを使用した。また、睡眠時無呼吸症候群の治療として経鼻的持続陽圧呼吸療法を受けていた。また、変形性脊椎炎、脂肪肝、片頭痛 (治療方法の詳細不明) も合併していた。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) の投与を開始した。治療期開始日の平均血圧は152/107 mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は74 bpmであった。Day 14にアリスキレン150 mgへ、Day 29にアリスキレン300mgへ増量し、Day 57にamlodipine 2.5mgを追加した。 Day 57に、軽度の高脂血症 (PT: 高脂血症) が発現した。本事象に対し、特に処置を要することではなく、治験薬の変更もなかった。治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を否定できないと判断した。 Day 58に、中等度の感冒 (PT: 鼻咽頭炎) が発現したため、葛根湯、dequalinium chloride, povidone-iodineによる治療を受けた。本事象は、Day 65までに完全に消失した。なお、本事象に対し治験薬の変更はなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 Day 73に、椎間板ヘルニアの悪化 (PT: 椎間板突出) による激しい腰痛 (重症度は高度) が発現し、Day 74にリハビリのため外来を受診した。 Day76に外来を再受診し、同様の症状を訴えた。 sodium chloride, dexamethasone sodium phosphate, lidocaine hydrochlorideによる仙骨神経ブロックによる治療を受けた。また、neo vitacin及びneurotropin specialの発痛点への投与、low frequency electrotherapy, therapeutic massage treatment, myotherapy, hot pack therapy も受けた。 Day80に被験者は、腰痛が継続したため入院した。同日、硬膜外チューブが挿入された。mepivacaine hydrochloride, loxoprofen sodium, eperisone hydrochloride、Mactase Sによる治療は継続した。 Day 81からDay 87までリハビリが行われた。Day 84に硬膜外チューブが自然に外れたため再度挿入した。Day 89に38.7℃の熱のためdiclofenac sodiumが投薬された。硬膜外チューブを抜去した。翌日、痛みは悪化した。Pentazocineを筋注するも奏効せず、硬膜外チューブが挿入され、morphine hydrochlorideの投与を開始した。MRIで、硬膜外チューブ挿入時の感染症が原因とみられる硬膜外膿瘍を認めた。Day 99にチューブ洗浄を中止し、Day 101に硬膜外チューブを抜去した。Day 120に硬膜外膿瘍は消失したと判断され、同日、被験者は退院した。被験者は椎間板突出のため治験を中止した。治験薬の最終投与日はDay 80であった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。	

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 4 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
1202	Ali 300 mg / DIU	SPP1202007	58/M/As	関節脱臼	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者には、椎間板突出、高脂血症、緊張性頭痛、B型肝炎の合併があった。治験期間中、paracetamol, atorvastatin, loxoprofen sodium, etizolamを併用した。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は157/100 mmHg (msSBP/msDBP, 以下同様)、脈拍は76 bpmであった。治療効果不十分のため、治験実施計画書に従い、Day 15にアリスキレン150 mgへ、Day 29にアリスキレン300 mgへ増量した。Day57からDay 196まで、trichlormethiazide 1mgを追加し、Day 197からDay336まで、被験者はアリスキレン300 mgのみ投与された。Day 337に再びtrichlormethiazideを追加した。 Day 22からDay 24まで、被験者は中等度の感冒 (PT: 鼻咽頭炎) を発現し、葛根湯を服薬した。本事象により治験薬の変更は行わなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 Day 91に、中等度の緊張性頭痛の悪化 (PT: 緊張性頭痛) がみられた。本事象は、loxoprofen sodium, etizolamによる治療で、Day 109に消失した。本事象により治験薬の変更は行わなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 Day 189からDay 192まで中等度の右下腹部痛 (PT: 下腹部痛) を発現したため、levofloxacin, Bio threeが投与された。本事象により治験薬の変更は行わなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係をなしと判断した。
					Day 294に、被験者は中等度の感冒 (PT: 鼻咽頭炎) を発現し、Day 296に回復した。本事象に対し、paracetamolが投与された。治験薬は治験実施計画書どおり投与された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係をなしと判断した。 Day 336からDay 349まで被験者は軽度の腰痛 (PT: 背部痛) がみられた。被験者は、本事象に対し、famotidine, mosapride citrate, 漢方薬による治療を受けた。治験薬は治験実施計画書どおり投与された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係をなしと判断した。 Day 349からDay 354まで被験者は中等度の慢性胃炎 (PT: 胃炎) がみられた。本事象に対し、paracetamolが投与された。治験薬は治験実施計画書どおり投与された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係をなしと判断した。 Day 359に、被験者は自転車で走行中に転倒し、高度の左鎖骨の関節脱臼 (PT: 関節脱臼) が発現した。本事象で治験薬投与中止することなく、Day 360に治験薬の最終投与が行われ、翌日 (Day 361) に予定通りに治験を完了した。 Day 361に、蛋白尿と診断され、potassium citrate, sodium citrateによる治療を受けた。報告時に本事象は継続していた。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 被験者はDay 363に入院し、Day 367に全身麻酔下で手術 (Phemister変法) が実施された。Day 376に退院した。退院時、被験者は、完全に回復しておらず、痛みがあった。 Day 432に肩のピンを抜去した。Day 442に鎖骨の脱臼が軽快したと判断された。 治験責任医師は、関節脱臼と治験薬との因果関係をなしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 5 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
1202	Ali 300 mg / DIU	SPP1202008	59/M/As	直腸癌	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は、関節周囲炎、歯痛を合併していた。併用薬としてloxoprofen sodiumを使用した。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) の投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は155/98 mmHg (msSBP/msDBP、以下同様)、脈拍は73 bpmであった。Day 15の血圧が178/105 mmHg、脈拍が78 bpmであったため、アリスキレン150 mgへ、Day 29の血圧が176/101 mmHg、脈拍が75 bpmであったため、さらに300 mgへ増量した。さらに、Day 57の血圧が168/98 mmHg、脈拍が88 bpmであったため、trichlormethiazideを追加した。 Day 48に、被験者は中等度の感冒 (PT: 鼻咽頭炎) が発現したため、New lulu Aを服薬した。本事象はDay 52までに完全に消失した。治験薬は治験実施計画書どおり投与された。治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係をなしと判断した。 Day 57に、高尿酸血症 (PT: 高尿酸血症)、ALP増加 (PT: 血中アルカリフォスファターゼ増加)、トリグリセリド増加 (PT: 血中トリグリセリド増加)、尿中ケトン (PT: 血中ケトン体陽性) (以上、すべて軽度) が認められた。これらの事象に対して特に処置を要することはなかった。治験薬は治験実施計画書どおり投与された。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 Day 68に、前日のアルコール過量摂取による宿酔のため胃不快感を発現し、同時に下痢及び鮮血下血が1回みられた。なお、腹痛、悪心、発熱はみられなかった。Day 76に、下部消化管内視鏡検査によって肛門から約15cmのところに腫瘍が確認された。肉眼的所見で1、2年経過したボールマンII型の進行癌がみられた。 被験者は、高度の直腸癌 (PT: 直腸癌) と診断され、臨床的に問題となると判断された。Day74に本事象のため治験を中止した。 治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。 治験中止10ヵ月後の追跡調査の結果、Day 90に被験者は入院した。Day 90からDay 120の間の検査では特に異常は認められなかった。Day 99に腹腔鏡補助下結腸切除術が実施された。Day 106に抜糸が行われた。被験者は、術後特に問題なく経過し、Day 120に退院した。
	Ali 300 mg / CCB / DIU	SPP1202009	54/M/As	急性心筋梗塞	被験者は、本態性高血圧患者であり、先行する用量設定試験完了後に本治験を開始した。被験者は、脂肪肝、高脂血症、高尿酸血症の合併、及び喫煙歴があった。 被験者は、治療期開始日 (Day 1) に、治験薬 (アリスキレン75 mg) 投与を開始した。治療期開始日 (Day 1) の平均血圧は151/105 mmHg (msSBP/msDBP、以下同様)、脈拍は82 bpmであった。Day 15にアリスキレン150 mgへ、Day 29にアリスキレン300 mgへ増量し、Day 57にamlodipine 2.5 mgを追加し、Day 113にamlodipine 5 mgに増量した。その後も治療効果不十分であったため、Day 169にindapamide 1 mgを追加した。 被験者は、Day 248に、胸痛を訴えた。胸痛が継続するため緊急治療室へ搬送された。心電図でST上昇 (V1－V4) を認め、心エコーで前壁中隔壁の運動低下が認められ、高度の急性心筋梗塞 (PT: 急性心筋梗塞) と診断された。被験者は、入院し、acetylsalicylic acid、ticlopidine、enalapril maleate、isosorbide mononitrate、cilostazolによる治療を受けた。 心カテーテル検査で左前下行枝の完全閉塞が確認された。Day 248に左冠動脈の完全閉塞のため、ステント留置術が行われた。その後、atorvastatin、rosuvastatin calcium、allopurinolの治療、心リハビリテーションを開始した。被験者は、本事象発現から18日目に退院した。 被験者は急性心筋梗塞のため治験を中止した。治験薬の最終服薬日は、Day 247であった。 治験責任医師は、本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 6 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*																					
1303	Ali 75 mg	SPP1303001	80/M/As	尿閉 (治療期終了後の追 跡調査に重篤な有 害事象として膀胱 炎の報告あり)	本被験者はDay -21に一次登録され、Day -20からDay -1まで観察期用プラセボを服薬後、治療期に移行し治療期開始日 (Day 1) からアリスキレン 75 mgの1日1回投与を開始した。 アリスキレン服薬開始3日後、夜間尿閉となり導尿を実施した。Day 4に尿閉に伴う膀胱炎を認めたため入院となった。膀胱炎に対してフルマリン1 gを1日2回投与、尿閉に対して導尿を実施した。その後、排尿状態も改善し、Day 21に退院した。アリスキレン 75 mgの服薬は入院中も継続した。Day 40からDay 55までアリスキレン 150 mgを服薬しDay 56に治験を終了した。 治験終了21日後、微熱及び膀胱炎症状を訴え、治験終了26日後に入院となり膀胱炎に対してフィニパックス1 gの1日2回投与による治療を開始した。その後、治験終了32日後からはフィニパックス1 gを1日1回投与に減量し、治験終了35日後に回復し、退院した。 本被験者は、合併症に前立腺肥大症、老人性乾皮症、変形性膝関節症及び便秘症があり、治験開始前よりプロスタールL50 mg/日 (経口)、エビプロスタット2錠/日 (経口)、クラチンレディタブ10 mg/日 (経口)を併用しており、治験期間中も継続した。また、治験終了後からは高血圧の治療のためのコニール4 mg/日、前立腺肥大の治療のためのユリーフ8 mg/日を服薬していた。 治験責任医師は、尿閉は加齢や自然経過による合併症の悪化であり、治験薬との因果関係はないと判断した。また、膀胱炎は合併症の前立腺肥大症による排尿障害が起因していると考え、治験薬との因果関係はないと判断した。																					
Ali 300 mg	SPP1303002	67/M/As	脳梗塞		本被験者はDay -28に一次登録され、Day -27からDay -1まで観察期用プラセボを服薬後、治療期に移行し治療期開始日 (Day 1) からアリスキレン 75 mgの1日1回投与を開始した。その後、Day 15からアリスキレン 150 mgの1日1回へ、Day 29からアリスキレン 300 mgの1日1回へ増量した。 アリスキレン服薬開始33日後、突然右半身不全麻痺が出現した。Day 38に来院し、症状より脳梗塞が疑われ治験を中止した。他院にて脳CT及びMRIを施行したところ、左視床から内包後脚にかけて新鮮な小梗塞(ラクナ梗塞)を認めた。その他、両側基底核から放線冠領域に陳旧性多発性小梗塞が認められた。入院を勧めたものの、被験者が拒否したため外来にて精査治療を行うこととなり、プレタール200 mg/日が処方された。本事象発現前及び発現時の血圧の推移は以下のとおりであった。																					
					<table><tr><th></th><th>Day -28</th><th>Day -14</th><th>Day 1</th><th>Day 15</th><th>Day 29</th><th>Day 38</th></tr><tr><td>血圧</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>msSBP/msDBP (mmHg)</td><td>175/107</td><td>160/97</td><td>153/101</td><td>156/98</td><td>166/103</td><td>164/97</td></tr></table>		Day -28	Day -14	Day 1	Day 15	Day 29	Day 38	血圧							msSBP/msDBP (mmHg)	175/107	160/97	153/101	156/98	166/103	164/97
	Day -28	Day -14	Day 1	Day 15	Day 29	Day 38																				
血圧																										
msSBP/msDBP (mmHg)	175/107	160/97	153/101	156/98	166/103	164/97																				

Day 99に追跡情報を入力し、下半身麻痺は改善傾向であること、血圧はディオバン160 mg/日、カルブロック8 mg/日の服薬で治療していることを確認した。

本被験者は、喫煙歴があるものの、その他の合併症・既往歴及び治験中の併用療法はなかった。

治験責任医師は、生命を脅かす可能性があり、不全麻痺を認めたため「重篤」と判断した。

治験責任医師は、本事象の最大の原因は血圧のコントロール不良と考え、治験薬との因果関係は低いが、完全に否定できないため関連があるかもしれないと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-110 重篤な有害事象の叙述:治療期(評価資料)

(Page 7 of 7)

試験 番号	有害事象 発現時治療法 (治療期)	被験者番号*	年齢/性別 /人種	事象名 (PT)	詳細*
2324	Ali 150 mg	SPP2324003	66/M/Ca	一過性脳虚血発作	被験者は、治験開始7年前に本態性高血圧症と診断され、既往/合併として2型糖尿病、高コレステロール血症を有していた。有害事象発現時の併用薬はmetformin hydrochloride, simvastatinであった。無作為化された時の血圧は167/95 mmHg (SBP/DBP、以下同様)であった。 被験者は、治療期のDay 20に、一過性脳虚血発作(TIA)を発現し、入院した。頭部CTスキャンで局所性の病変(focal lesions)はみられず、中心構造物正常(normal position of the median structures)、左右対称な脳室系であった。心電図は、洞律動及び正常であった。SAT Dopplerで左総頸動脈に1.4mmの頸動脈内膜の両側性肥厚、右内頸動脈の基点にエコー輝度の低い小さいプラークが認められた。胸部X線の結果、胸膜と肺に活動性病変はみられず、心臓のサイズは正常、大動脈硬化、肋横隔膜洞正常(free costo-frenic sinuses)、正常な横隔膜像を有していることが確認された。 神経-聴神経検査で2つの迷路器官間の機能バランスが良好であることが確認された。腹部超音波検査は腸の鼓腸が顕著であったため困難を極めたが、軽度の不均一なエコー像を伴う肝臓(サイズは正常)、病巣片なし、結石なし、脾臓のサイズは正常、腎盂実質性の腎分化の状態はよく、腎盂にエコー輝度の高い部位(おそらく脂肪腫症)、空の膀胱、前立腺中葉部切除術の痕跡が確認された。 有害事象発現時の治験薬投与量はアリスキレン150 mg/日であった。Day 20に治験を中止した。被験者は、ramipril, acetylsalicylic acid, amlodipine besilate, lansoprazole, furosemideの投与を開始し、1週間後に退院した。被験者の状態(言語と歩行能力)は改善した。Day 42に最終評価が行われ、そのときの血圧は161/82mmHgであった。治験責任医師は、本事象は潜在した疾患(underlying illness)の進行によるものとし、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。
	Ali 300 mg	SPP2324004	80/M/Ca	前立腺癌	被験者は、7年前に本態性高血圧症と診断された。既往/合併として、食道逆流、迷走神経性症候群、良性前立腺肥大を有していた。有害事象発現時の併用薬はfinasteride、咳嗽のための抗ヒスタミン剤を含む粘液溶解薬であった。 被験者は、治療期のDay 29、前立腺の生検を実施した結果、前立腺癌、Gleasonスコア(3+4)、30%前立腺右葉(30% prostatic lobe right)が確認された。 有害事象発現時の治験薬投与量はアリスキレン300 mg/日であった。被験者は本事象発現により治験薬投与を中止することなく、治験を完了した。被験者の病状は継続していた。治験責任医師は、治験薬と本事象との因果関係をなしと判断した。

Source: [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1a], [5.3.5.3-2-PT-Listing 4.2-1b], [1201試験-12.3項], [1301試験-14.3.3項], [1202試験-14.3.3項], [1303試験-14.3.3項], [2324試験-14.3.3項]

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 7-111 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 1 of 4)

SOC	PT	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		216	(25.8)	9	(27.3)	225	(25.9)
血液およびリンパ系障害		8	(1.0)	2	(6.1)	10	(1.2)
好酸球増加症		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
白血球増加症		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
血小板減少症		1	(0.1)	1	(3.0)	2	(0.2)
好塩基球増加症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球増加症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
貧血		0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
心臓障害		9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)
急性心筋梗塞		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
不整脈		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心房細動		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心房粗動		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性期外収縮		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性期外収縮		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害		4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
回転性めまい		3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
耳鳴		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害		23	(2.8)	2	(6.1)	25	(2.9)
下痢		9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)
便秘		3	(0.4)	1	(3.0)	4	(0.5)
腹部膨満		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃炎		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
嘔吐		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
上腹部痛		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性食道炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃不快感		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯痛		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内不快感		0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)

Table 7-111 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 2 of 4)

SOC	すべての国内試験				1104試験		合計	
	全Ali N=836		全Ali N=33		全Ali N=869			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
全身障害および投与局所様態								
疲労	5	(0.6)	1	(3.0)	6	(0.7)		
胸部不快感	1	(0.1)	1	(3.0)	2	(0.2)		
異常感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
倦怠感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
肝胆道系障害								
肝機能異常	17	(2.0)	0	(0.0)	17	(2.0)		
脂肪肝	8	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.9)		
肝細胞障害	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
アルコール性肝疾患	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
高ビリルビン血症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
胆嚢ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)		
膀胱炎	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
膀胱炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)		
臨床検査								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	113	(13.5)	0	(0.0)	113	(13.0)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	(2.5)	0	(0.0)	21	(2.4)		
血中トリグリセリド増加	14	(1.7)	0	(0.0)	14	(1.6)		
血中クレアチニン増加	12	(1.4)	0	(0.0)	12	(1.4)		
潜血陽性	10	(1.2)	0	(0.0)	10	(1.2)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)		
血中尿酸増加	9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)		
尿中血陽性	9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)		
血中ビリルビン増加	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)		
低比重リポ蛋白増加	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)		
白血球数増加	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)		
尿中蛋白陽性	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)		
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)		
赤血球数減少	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)		
血中コレステロール増加	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
血中カリウム増加	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
グリコヘモグロビン増加	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
血圧上昇	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)		
ヘマトクリット減少	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		
ヘモグロビン減少	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		
好酸球数増加	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		
好中球数減少	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		
尿中ケトン体陽性	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		
体重増加	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)		

Table 7-111 副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 3 of 4)

SOC	PT	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
	好塩基球数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	心電図異常	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	眼圧上昇	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	リンパ球数減少	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	リンパ球数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血小板数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	血中カリウム減少	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害		26	(3.1)	1	(3.0)	27	(3.1)
	高尿酸血症	11	(1.3)	0	(0.0)	11	(1.3)
	高脂血症	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)
	高カリウム血症	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
	痛風	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	糖尿病	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	耐糖能障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	高トリグリセリド血症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	食欲不振	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害		2	(0.2)	1	(3.0)	3	(0.3)
	筋力低下	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋痙攣	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	筋骨格痛	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
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	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	悪性新生物	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎新生物	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害		23	(2.8)	5	(15.2)	28	(3.2)
	頭痛	10	(1.2)	1	(3.0)	11	(1.3)
	浮動性めまい	3	(0.4)	1	(3.0)	4	(0.5)
	傾眠	2	(0.2)	1	(3.0)	3	(0.3)
	感覚鈍麻	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	脳幹梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脑梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頸腕症候群	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	注意力障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	頭部不快感	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	失神	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
	鎮静	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
	血管迷走神経性失神	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
精神障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	不眠症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Table 7-111 副作用発現例数・発現率：治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 4 of 4)

SOC	PT	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害							
	蛋白尿	13	(1.6)	0	(0.0)	13	(1.5)
	血尿	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)
	頻尿	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
	残尿	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	腎硬化症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎機能障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
	咳嗽	5	(0.6)	1	(3.0)	6	(0.7)
	鼻出血	4	(0.5)	1	(3.0)	5	(0.6)
	呼吸窮迫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害							
	発疹	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)
	薬疹	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
	蕁麻疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害							
	ほてり	6	(0.7)	1	(3.0)	7	(0.8)
	高血圧	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	起立性低血圧	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
	低血圧	1	(0.1)	1	(3.0)	2	(0.2)
		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: [5.3.5.3-2-PT-Table 7.2-5], [1104試験-Table14.3.1-1.2]

副作用は，SOCは原著のアルファベット順，PTはSOC内で合計の降順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC，合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

Table 7-112 臨床検査(SOC)以外の副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 1 of 3)

SOC	PT	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		130	(15.6)	9	(27.3)	139	(16.0)
血液およびリンパ系障害		8	(1.0)	2	(6.1)	10	(1.2)
好酸球増加症		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
白血球増加症		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
血小板減少症		1	(0.1)	1	(3.0)	2	(0.2)
好塩基球増加症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球増加症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球減少症		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
貧血		0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
心臓障害		9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)
急性心筋梗塞		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
不整脈		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心房細動		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心房粗動		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性期外収縮		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性期外収縮		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害		4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
回転性めまい		3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
耳鳴		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害		23	(2.8)	2	(6.1)	25	(2.9)
下痢		9	(1.1)	0	(0.0)	9	(1.0)
便秘		3	(0.4)	1	(3.0)	4	(0.5)
腹部膨満		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃炎		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
嘔吐		2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
上腹部痛		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性食道炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃不快感		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯痛		1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内不快感		0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)

Table 7-112 臨床検査(SOC)以外の副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 2 of 3)

SOC	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全身障害および投与局所様態						
	疲労	5 (0.6)	1 (3.0)	6 (0.7)		
	胸部不快感	1 (0.1)	1 (3.0)	2 (0.2)		
	異常感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	倦怠感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
肝胆道系障害						
	肝機能異常	17 (2.0)	0 (0.0)	17 (2.0)		
	脂肪肝	8 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.9)		
	肝細胞障害	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)		
	肝細胞障害	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)		
	アルコール性肝疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	高ビリルビン血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	胆嚢ポリープ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
感染症および寄生虫症						
	鼻咽頭炎	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.5)		
	鼻咽頭炎	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)		
	膀胱炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
代謝および栄養障害						
	高尿酸血症	26 (3.1)	1 (3.0)	27 (3.1)		
	高尿酸血症	11 (1.3)	0 (0.0)	11 (1.3)		
	高脂血症	6 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.7)		
	高カリウム血症	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.5)		
	痛風	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)		
	糖尿病	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)		
	耐糖能障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	食欲不振	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (0.1)		
筋骨格系および結合組織障害						
	筋力低下	2 (0.2)	1 (3.0)	3 (0.3)		
	筋力低下	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	筋痙縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (0.1)		
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）						
	良性新生物	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)		
	悪性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	腎新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
神経系障害						
	頭痛	23 (2.8)	5 (15.2)	28 (3.2)		
	頭痛	10 (1.2)	1 (3.0)	11 (1.3)		
	浮動性めまい	3 (0.4)	1 (3.0)	4 (0.5)		
	傾眠	2 (0.2)	1 (3.0)	3 (0.3)		
	感覚鈍麻	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)		
	脳幹梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	脳梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	頸腕症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	注意力障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		
	頭部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)		

Table 7-112 臨床検査(SOC)以外の副作用発現例数・発現率:治療期(すべての国内試験と1104試験の併合データ)

(Page 3 of 3)

SOC	すべての国内試験 全Ali N=836		1104試験 全Ali N=33		合計 N=869	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT						
失神	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
鎮静	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
血管迷走神経性失神	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(0.1)
精神障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	13	(1.6)	0	(0.0)	13	(1.5)
蛋白尿	6	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.7)
血尿	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
頻尿	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
残尿	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎硬化症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎機能障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(0.6)	1	(3.0)	6	(0.7)
咳嗽	4	(0.5)	1	(3.0)	5	(0.6)
鼻出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸窮迫	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.6)
発疹	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
薬疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	6	(0.7)	1	(3.0)	7	(0.8)
ほてり	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
高血圧	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)
起立性低血圧	1	(0.1)	1	(3.0)	2	(0.2)
低血圧	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source:[5.3.5.3-6-Table 2.8-1], [1104試験-Table14.3.1-1.2]

副作用は、SOCは原著のアルファベット順、PTはSOC内で合計の降順

各PT：同一被験者に同一の副作用が複数回みられた場合は1名としてカウント

各SOC、合計：同一被験者に同一のSOCの副作用が複数みられた場合は1名としてカウント

2.7.5 参考文献

1 2.7.1 「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献

なし

2 2.7.2 「臨床薬理の概要」で使用した参考文献

Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al (2002) Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. Hypertension; 39:e1-8. (available upon request)

Sun H, Frassetto L, Benet LZ (2006) Effects of renal failure on drug transport and metabolism. Pharmacol Ther; 109:1-11. (available upon request)

[Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al (2003)] Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun; 308:698-705. [CTD 4.2.1.1-12]

3 2.7.3 「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献

[Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P (2002)] The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT₁-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. Blood Pressure; 11:293-301.

[日本高血圧学会 (2004)] 高血圧治療ガイドライン 2004; 1-63.

4 2.7.4 「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献

[Bakris GL, Weir MR (2000)] Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Arch Intern Med; 160:685-93.

[Dykewicz MS (2004)] Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 4:267-70.

[Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al (2005)] Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. FASEB J; 19:2023-5.

[Mazzolai L, Burnier M (1999)] Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug saf; 21:23-33.

[Perazella MA (2000)] Drug-induced hyperkalemia: Old culprits and new offenders. Am J Med; 109:307-14.

[Vleeming W, Amsterdam JGC, Stricker BHC, et al (1998)] ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. Drug Saf; 18:171-88.

がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究班 (2005) 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン. (available upon request)