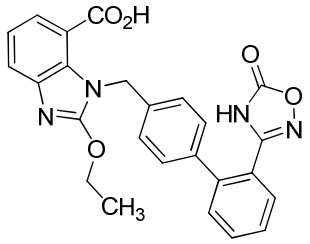
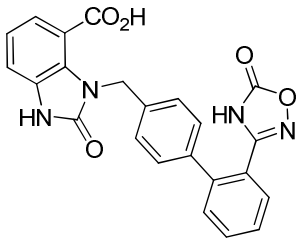
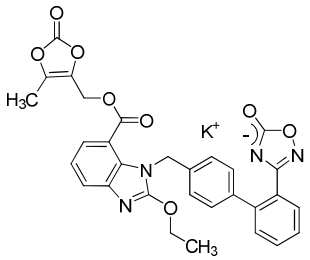
目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-536	アジルサルタン：JAN		原薬
TAK-536 M-II	—		代謝物
TAK-491	アジルサルタン　メドキソミル　一カリウム塩		TAK-536 プロドラッグ

本項では、主に原薬 TAK-536 を投与した場合の未変化体を TAK-536 と記載した。

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
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）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ARB	angiotensin II receptor blocker（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）
AUC	area under the concentration-time curve（血中濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血中濃度時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
BUN	blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
C.C.	Candesartan Cilexetil（カンデサルタン　シレキセチル）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
JCS	The Japanese Circulation Society（日本循環器学会）
JSH	The Japan Society of Hypertension（日本高血圧学会）
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
RAS	renin-angiotensin-system（レニンーアンジオテンシン系）
SMQ	standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血中濃度到達時間）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration（終末消失相における見かけの分布容積）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

TAK-536 は、武田薬品工業株式会社において創製されたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）であり、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体を選択的に阻害することで降圧作用を示す経口の血圧降下剤（薬効分類番号：214）である。

TAK-536 を 20 mg 及び 40 mg 含有する製剤である「アジルバ錠 20 mg、同 40 mg」は、2012 年 1 月に以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認を取得した。さらに、2014 年 3 月に TAK-536 を 10 mg 含有する製剤である「アジルバ錠 10 mg」の剤形追加に関わる製造販売承認を取得した。

【効能・効果】高血圧症
【用法・用量】通常、成人にはアジルサルタンとして 20 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 40 mg とする。

今回、6 歳以上の小児への用法・用量の追加を目的とした一部変更承認申請及び小児用製剤であるアジルバ顆粒 1%の剤形追加を目的とした製造販売承認申請を行う。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 小児高血圧症の病態

小児の高血圧症は、成人と同様に本態性高血圧症と二次性高血圧症に大別される[1]。各年齢層における高血圧症の主な病因は、6～10 歳では本態性高血圧症並びに腎実質性疾患及び腎動脈狭窄による二次性高血圧症、思春期以降の年齢層では本態性高血圧症及び腎実質性疾患症による二次性高血圧症である[2]。

小児の本態性高血圧症は、生活習慣（肥満、食塩過剰摂取など）、遺伝素因及び早産・低出生体重などが強く関与して生じると考えられており[3]、一般的に程度は軽いが、左室肥大や頸動脈内膜肥厚等の心血管疾患や腎障害等の臓器障害を発症するリスクが高く[4][5]、また成長に伴い高い確率で成人の本態性高血圧に進展する[1]。このことから、高血圧の治療はこれらの疾患の発症又は成人の本態性高血圧への進展を予防するうえで重要である。

一方、二次性高血圧は低年齢であるほど頻度が高く、また重度の高血圧であることが多い[6]。その原因疾患としては腎臓に関連したものが多く、腎疾患に起因した高血圧（腎性高血圧）が全体の 60%～80%を占め、特に慢性腎不全への移行が問題となっている[1]。また、高血圧は腎臓病を進行させる強力な増悪因子であると考えられており、高血圧の治療は原疾患の治療と同様重要である[7]。

2.5.1.2.2 小児高血圧症の疫学

国内における小児高血圧症の患者数について現在までに詳細な疫学データはないが、日本人の小児を対象とした血圧健診において、小中学生の約 0.1%～4.4%に高血圧がみられている[8]。小学 4 年生と 5 年生及び中学 1 年生と 2 年生を対象にした健康診断では、血圧の医学的管理が必要である小児の割合が、小学 4 年生と 5 年生では、男子で 0.37%及び女子で 0.79%、

中学 1 年生と 2 年生では男子で 0.83%及び女子で 2.70%であったことが報告されている[9]。また、肥満小児では約 3%～5%が高血圧であり、非肥満小児と比べて明らかに血圧異常の頻度が高かったことが報告されている[10]。

小児高血圧症に関連する疫学情報として、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会により実施された TAK-536 と同じ ARB であるカンデサルタン　シレキセチルの使用実態調査の成績がある[11]。この調査は、2016 年 11 月 1 日～2017 年 4 月 30 日のうち、各施設が任意に定めた 3 カ月間にカンデサルタン　シレキセチル（ブロプレス錠又はその後発品）を投与された 16 歳未満の患者を対象とし、42 施設の 372 例が登録され、全例が集計対象となった。集計対象となった患者のうち、63.4%が 6 歳以上 16 歳未満、36.6%が 6 歳未満であり、調査対象とした 15 歳までのすべての年齢で患者が組み入れられ、年齢については本申請の対象となる患者集団と概ね一致すると考えられた。また、受診時血圧は、1 歳未満のため分類不能、正常血圧、前高血圧及び高血圧であった患者の割合はそれぞれ 8.0%、50.8%、7.6%及び 33.7%であった。このことから、この調査結果には小児高血圧症患者以外の患者が含まれるものの、疫学情報の参考とすることは可能と考えられた。性別の割合は男性及び女性で同程度であり、集計対象患者の年齢分布から、いずれの年齢層においても高血圧症患者が一定数存在することが想定された。集計対象となった患者の原疾患は、61.6%が腎疾患、31.7%が心疾患であり、本態性高血圧症の患者は 0.5%であった。

2.5.1.2.3 小児高血圧症の診断

3 回以上の異なる機会の血圧測定で小児の高血圧基準値以上の血圧が測定された場合に小児高血圧症と診断される。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2019（以下、JSH2019）では一般的な血圧検診で得られたデータをもとに高血圧の基準値が定められている（表 2.5.1.2.3-1）[1]。

表 2.5.1.2.3-1　小児の年代別、性別高血圧基準値

年代及び性別		収縮期血圧（mmHg）	拡張期血圧（mmHg）
幼児		≥120	≥70
小学校	低学年	≥130	≥80
	高学年	≥135	≥80
中学校	男子	≥140	≥85
	女子	≥135	≥80
高等学校		≥140	≥85

小児の血圧は、性別、年齢、身長と関連しており、米国では、性別、年齢、身長別に詳細な高血圧基準値が設定されている。日本循環器学会等の複数の学会の合同研究班により策定された小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012（以下、JCS2012）では、米国の小児の基準値の 50 パーセンタイル身長の性別・年齢別血圧基準値を小児高血圧の基準値としている（表 2.5.1.2.3-2）[2]。また、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 でも、糖尿病や慢性腎臓病などの基礎疾患があり、血圧を厳密に管理する必要がある小児では、この管理用基準を高血圧基準値として用いるのが望ましいとされている[12]。

表 2.5.1.2.3-2　米国の小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長の性別・年齢別血圧基準値

年齢（歳）	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
6 歳	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7 歳	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8 歳	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9 歳	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10 歳	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11 歳	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12 歳	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13 歳	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14 歳	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15 歳	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16 歳	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91

収縮期／拡張期血圧（mmHg）
90th、95th、99th はそれぞれ 90、95、99 パーセンタイルを表す。

小児の本態性高血圧症は、二次性高血圧症を示唆する症状がないこと、年齢、高血圧の程度が軽度であるか、肥満、家族歴及び低出生体重などを参考に診断される。通常、小学校低学年以下は本態性高血圧症と診断されない[1]。二次性高血圧症は、それぞれの原疾患（腎実質疾患、内分泌疾患、腎血管疾患など）に特有の症状・兆候によって診断される。重度な高血圧は、高血圧性脳症、脳出血及び眼底出血によって生じる左心不全、急性腎不全などで発見されることもある[3]。

2.5.1.2.4 小児高血圧症の治療

JSH2019 における小児高血圧症の管理手順を図 2.5.1.2.4-1 に示す。

明らかな血圧上昇を認めない場合は定期的な血圧測定や非薬物療法を行い、明らかな血圧上昇が認められる二次性高血圧症である場合や合併症を伴う場合は薬物療法を行う。

JCS2012 では、本態性高血圧症では米国の小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長の性別・年齢別基準値の 95 パーセンタイル未満、二次性高血圧症では 90 パーセンタイル未満を血圧管理の目標値としている[2]。また、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 では、小児慢性腎臓病の血圧管理の目標値を 90 パーセンタイル以下としている（表 2.5.1.2.3-2）[12]。

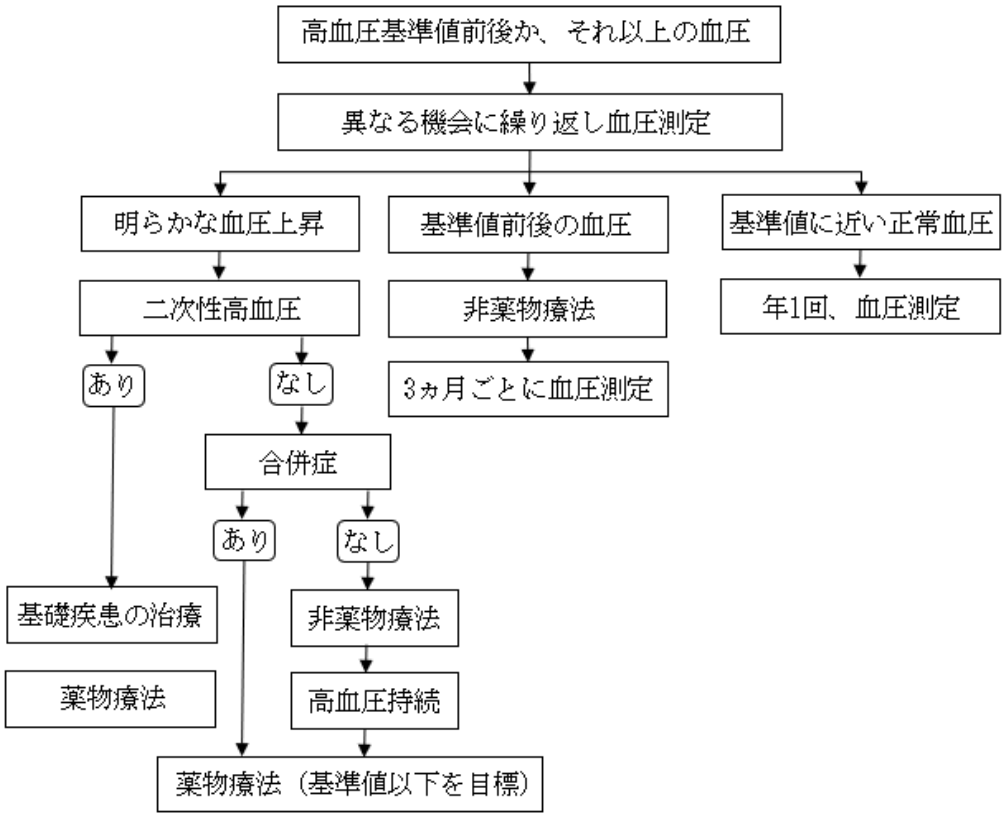


図 2.5.1.2.4-1　小児高血圧症の管理手順（JSH2019）

（1）非薬物治療

小児の高血圧症は軽症例が多く、食事や運動などの生活習慣の改善を中心として行う。まずは食塩摂取量を減らすこと、肥満に伴う高血圧ではエネルギー摂取制限と同時に生活習慣のなかに運動を取り入れることが必要である。

（2）薬物治療

生活習慣に対する非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性の高血圧となった場合、二次性高血圧並びに標的臓器障害、慢性腎臓病及び糖尿病の合併が認められた場合に薬物治療の適応となる。日本で 6 歳以上の小児患者に対する高血圧症の適応を取得している降圧薬は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬であるエナラプリルマレイン酸塩及びリシノプリル水和物、ARB であるバルサルタン及びカンデサルタン　シレキセチル、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の 5 剤である（表 2.5.1.2.4-1）。

表 2.5.1.2.4-1　小児の高血圧で適応が認められている降圧薬（いずれも 1 日 1 回経口投与）（JSH2019）

	一般名	製品名（規格単位）	用法・用量（1 日量）
ACE 阻害薬*	エナラプリルマレイン酸塩	レニベース錠（2.5、5、10 mg）	生後 1 ヵ月以上に 0.08 mg/kg
	リシノプリル水和物	ゼストリル、ロンゲス錠（5、10、20 mg）	6 歳以上に 0.07 mg/kg（最高用量 20 mg）
ARB	バルサルタン	ディオバン錠（20、40、80、160 mg）	6 歳以上（体重 35 kg 未満：20～40 mg、体重 35 kg 以上：40 mg）
	カンデサルタン　シレキセチル	ブロプレス錠（2、4、8、12 mg）	1～6 歳まで 0.05～0.3 mg/kg、6 歳以上 2～8 mg（最大 12 mg）。腎症を伴う場合には低用量から投与を開始し必要に応じ 8 mg まで増量
カルシウム拮抗薬	アムロジピンベシル酸塩	ノルバスク、アムロジン錠／OD 錠（2.5、5 mg）	6 歳以上に 2.5 mg

いずれも年齢、症状などにより適宜増減する。
*腎機能低下の小児に対しては、原則として推奨されない。投与する場合は少量からはじめ、腎機能をチェックしながら慎重に投与量を決める。

2.5.1.3 TAK-536 の開発の意義

小児期から高血圧が持続することで、心血管疾患や腎障害等の臓器障害をきたし、小児期及び将来にわたって患者の生活の質及び予後に重大な影響を及ぼすおそれがあることから、早期からの適切な血圧管理が重要である。

成人においては数多くの降圧薬が存在する一方で、国内で小児の高血圧症の適応を取得している降圧薬は限られており、そのうち ARB は現時点で 2 剤のみである。また、医療現場から強く望まれている小児用製剤[13][14]はいずれの薬剤についても開発されておらず、小児高血圧症に対する適切な治療環境が整っているとは言いがたい状況である。さらに、いずれの薬剤についても文献情報や使用実態調査などを根拠とした公知申請であり、日本人の小児高血圧症患者を対象とした臨床試験データは収集されていない。

小児高血圧症における治療環境を踏まえ、成人の高血圧症患者に対して有効性及び安全性が確立している TAK-536 について、日本人の小児高血圧症患者を対象とした臨床試験データを収集するとともに小児製剤を開発し、小児高血圧症に対する新たな治療選択肢として提供することは意義があると考えた。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発の経緯

TAK-536 の臨床開発の経緯を表 2.5.1.4.1-1 に示した。

TAK-536 は 20[redacted] 年 [redacted] 月から国内での臨床開発を開始し、2012 年 1 月に「アジルバ錠 20 mg、同 40 mg」として成人における高血圧症の効能・効果で製造販売承認を取得した。また「アジルバ錠 10 mg」について、剤形追加に関わる承認申請を行い、2014 年 3 月に承認を取得した。

小児開発については、これまでに、[redacted] 相談（オーファン以外）（平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号 [redacted]）及び [redacted] 相談（オーファン以外）（平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号 [redacted]）の結果を踏まえて、2016 年 8 月から 6 歳以上 16 歳未満の小

児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）を実施し、2019 年 6 月に試験が完了している。

海外ではTAK-536のプロドラッグ体であるTAK-491について、2010年4月に米国及び2010年9月に欧州等計8カ国において高血圧症の適応で承認申請を行い、それぞれ2011年2月及び2011年12月に製造販売承認を取得した。現在、米国の製造販売業者であるArbor Pharmaceuticals社により小児開発が行われており、20[redacted]年[redacted]月に6歳以上18歳未満の小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（AR14.001試験）を開始し、2019年11月に試験が完了している。

今般、6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101試験）及び海外のTAK-491の長期投与試験（AR14.001試験）の結果が得られ、6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者に対するTAK-536の有効性及び安全性が確認されたことから、これまでに得られた試験成績を踏まえ、本申請を行った。

表 2.5.1.4.1-1　国内及び海外の臨床開発の経緯

	地域	相	治験相談又は試験（試験番号）	資料区分	実施時期
TAK-536	国内	[redacted]相談		―	[redacted]
		[redacted]相談		―	
		1	生物学的同等性試験（TAK-536/CPH-101）	評価	
		3	薬物動態試験（TAK-536/CPH-103）	評価	
		1	生物学的同等性試験（Azilsartan-1004）	評価	
		1	食事の影響検討試験（Azilsartan-1005）	評価	
		2	用量設定試験（TAK-536/CCT-001）	参考	
		3	検証試験（TAK-536/CCT-005）	参考	
		3	一般臨床試験（TAK-536/OCT-002）	参考	
		3	長期投与試験（TAK-536/OCT-101）	評価	
TAK-491	海外	1	薬物動態試験（TAK-491_109）	評価	
		3	検証試験（01-05-TL-491-008）	参考	
		3	長期投与試験（AR14.001）	評価	

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4.2-1 に示した。

本申請の臨床データパッケージは、TAK-536 の 6 歳以上の小児高血圧症患者での開発を開始する前に実施した[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・受付番号[redacted]）の結果を踏まえ決定した（2.5.1.4.3）。

治験相談での助言を踏まえて、国内で実施した小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）及び海外で実施した小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の長期投与試験（AR14.001 試験）を評価資料とした。

また、AR14.001 試験の成績も踏まえて日本人小児高血圧患者の用法・用量を設定する妥当性を検討するために、国内で実施した成人の高血圧症患者を対象とした用量設定試験（TAK-536/CCT-001 試験）及び検証試験（TAK-536/CCT-005 試験）並びに海外で実施した TAK-491 の検証試験（01-05-TL-491-008 試験）を参考資料とした。さらに、小児高血圧症患者では低年齢であるほど二次性高血圧症患者の頻度が高くなるため、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）も参考資料に含めた。

小児における薬物動態及び小児用製剤の検討のため、国内で実施した 4 試験（TAK-536/CPH-101 試験、TAK-536/CPH-103 試験、Azilsartan-1004 試験及び Azilsartan-1005 試験）及び海外で実施した 1 試験（TAK-491_109 試験）を評価資料とした。

なお、本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のもとに実施した。

表 2.5.1.4.2-1　臨床試験一覧表

試験番号 試験の種類 【資料区分】	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
Azilsartan-1005 食事の影響検討試験 ［評価］	1	国内	日本人の健康成人男性	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	1 日 1 回、絶食下又は食後投与 TAK-536 顆粒剤 10 mg1 包を各期単回投与	12 例	2 日	1 施設	2018 年 2 月～ 2018 年 3 月	5.3.1.1-1
TAK-536/CPH-101 生物学的同等性試験 ［評価］	1	国内	日本人の健康成人男性	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	1 日 1 回、絶食下投与 TAK-536 10 mg 錠 1 錠又は小児用製剤（TAK-536 ドライシロップ剤又は TAK-536 顆粒剤）10 mg	52 例	2 日	1 施設	2015 年 3 月～ 2015 年 5 月	5.3.1.2-1
Azilsartan-1004 生物学的同等性試験 ［評価］	1	国内	日本人の健康成人男性	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	1 日 1 回、絶食下投与 TAK-536 10 mg 錠 1 錠又は TAK-536 顆粒剤 10 mg	14 例	2 日	1 施設	2017 年 2 月～ 2017 年 3 月	5.3.1.2-2
TAK-536/CPH-103 薬物動態試験 ［評価］	3	国内	6 歳以上 16 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	非盲検	1 日 1 回、絶食下投与 体重 50 kg 未満： TAK-536 5 mg 体重 50 kg 以上： TAK-536 10 mg	6 例	1 日	3 施設	2015 年 8 月～ 2015 年 8 月	5.3.3.2-1
TAK-491_109 薬物動態試験 ［評価］	1	海外	1 歳以上 17 歳未満の小児高血圧症患者及び性別を一致させた 18 歳以上 45 歳以下の健康成人	非盲検	1 日 1 回、絶食下投与 コホート 1 及び 2： 小児及び青年高血圧症患者には TAK-491 20 mg, 40 mg 又は 60 mg、健康成人には TAK-491 80 mg コホート 3: 体重 1 kg 当たり 0.66 mg に相当する TAK-491 の顆粒剤	29 例	1 日	9 施設	2010 年 5 月～ 2013 年 7 月	5.3.3.2-2
TAK-536/CCT-001 用量設定試験 ［参考］	2	国内	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 5、10、20、40、80 mg プラセボ C.C. 8 mg→12 mg （治療期 4 週に強制漸増）	588 例	12 週	38 施設	2007 年 7 月～ 2008 年 7 月	5.3.5.1-1

表 2.5.1.4.2-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 【資料区分】	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
TAK-536/CCT-005 検証試験 ［参考］	3	国内	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	層別無作為割付 二重盲検 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 20 mg→40 mg （治療期 8 週に強制漸増） C.C. 8 mg→12 mg （治療期 8 週に強制漸増）	636 例	16 週	33 施設	2009 年 5 月～ 2010 年 6 月	5.3.5.1-2
AR14.001 長期投与試験 ［評価］	3	海外	6 歳以上 18 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	二重盲検期 無作為化 二重盲検 実薬対照 群間比較	二重盲検期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 25、50 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 50、100 mg	二重盲検期 215 例 中断期 [redacted] 例 長期非盲検期 [redacted] 例	52 週 二重盲検期 6 週 中断期 2 週 長期非盲検期 44 週	67 施設	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 2019 年 11 月	5.3.5.1-3
				中断期 無作為化 二重盲検 実薬対照 プラセボ対照 群間比較	中断期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 50 mg プラセボ 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 100 mg プラセボ					
				長期非盲検期 非盲検	長期非盲検期 体重 50 kg 未満： TAK-491 10→20→40 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10→20→40→80 mg （任意漸増）					

表 2.5.1.4.2-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 【資料区分】	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
01-05-TL-491-008 検証試験 ［参考］	3	海外	成人の本態性高血圧症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-491 20、40、80 mg プラセボ オルメサルタン 40 mg	1275 例	6 週	140 施設	2007 年 6 月～ 2008 年 10 月	5.3.5.1-4
TAK-536/OCT-101 長期投与試験 ［評価］	3	国内	6 歳以上 16 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 体重 50 kg 未満： TAK-536 2.5 mg→5 mg→10 mg→20 mg 体重 50 kg 以上： TAK-536 5 mg→10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	27 例	52 週	17 施設	2016 年 8 月～ 2019 年 6 月	5.3.5.2-1
TAK-536/OCT-002 一般臨床試験 ［参考］	3	国内	腎障害を伴う成人の高血圧症患者	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	41 例	10 週	18 施設	2009 年 7 月～ 2010 年 7 月	5.3.5.2-2

2.5.1.4.3 治験相談

（1）[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]

[redacted]について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と治験相談を行った。

[redacted]について、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]、この場合、[redacted]との助言を得た。さらに、[redacted]との助言を得た。

これらの総合機構の助言を踏まえ、TAK-536/CPH-103 試験及び TAK-536/OCT-101 試験を実施したうえで、TAK-536 及び TAK-491 の成人及び小児の国内外の臨床試験成績を比較し、AR14.001 試験の成績を外挿することにより、国内における小児高血圧の至適用量の設定及び有効性・安全性の評価を行えると考えたため、2.5.1.4.2 に示した臨床データパッケージを構築することとした。

（2）[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]）

上記の[redacted]相談において、[redacted]を確認していた。しかしながら、[redacted]、当初計画していたエントリー期間[redacted]年のうち[redacted]年[redacted]ヵ月を経過した時点でも計画被験者数[redacted]例に対して治療期移行例が[redacted]例にとどまっていたことから、[redacted]について総合機構と治験相談を行った。その結果、[redacted]との回答を得た。

これらの総合機構の助言を踏まえ、当初計画していたエントリー期間中は組入れを継続し、可能な限り多くの症例を組み入れることに尽力したうえで、組入れを終了した。組入れ終了時の最終的な治療期移行例は、27 例であった。

2.5.1.5 参考文献

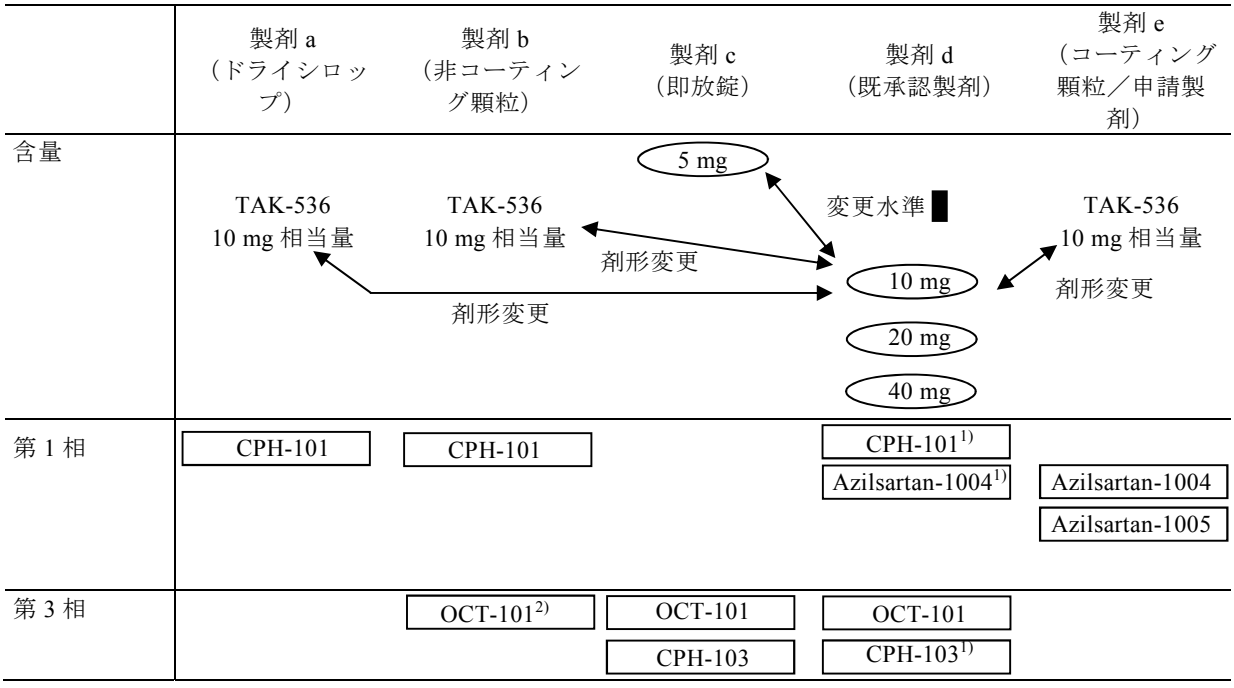
[1] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン 2019［JSH2019］．2014 年 4 月 25 日．（添付なし）
[2] 日本循環器学会．小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）．2012:各論 V．降圧薬．
[3] 日本小児腎臓病学会．小児腎臓病学　改訂第 2 版．診断と治療社; 2017．（添付なし）
[4] Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. J Hypertens. 2007;25(10):1979-86.
[5] Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009;27(9):1719-42.
[6] 内山聖．小児の高血圧をめぐる最近の話題と今後の問題．小児保健研究．2005;64(6):729-36.
[7] 福田道雄、木村玄次郎．高血圧と腎疾患．医学と薬学．2002;47(4): 573-80.
[8] 菊池透、長崎啓祐、樋浦誠、田中幸恵、小川洋平、内山聖．小児肥満における血圧測定の有用性の検討．肥満研究．2005;11(1):69-73.
[9] 村田光範．小児生活習慣病予防健診の実施成績．東京都予防医学協会年報　2019 年度版．48:40-6.
[10] 菊池透、長崎啓祐、樋浦誠、小川洋平、田中幸恵、内山聖．小児肥満の疫学的アプローチ．肥満研究．2004;10(1):12-7.
[11] 本邦小児におけるカンデサルタン　シレキセチルの使用実態調査　調査報告書．日本小児循環器学会、日本小児腎臓病学会; 2017 年 8 月 9 日第 1.0 版.
[12] 日本腎臓学会．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018．2018．（添付なし）
[13] 冨家俊弥．小児用製剤の現状と問題点．小児科臨床．2018;71(5):587-93.
[14] 石川洋一．小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発．Organ Biology. 2018;25(1):51-5.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する評価として、国内の臨床試験に用いた製剤と申請製剤との生物学的同等性を、溶出試験及び臨床試験により検討した。また、国内臨床試験において、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

2.5.2.1 製剤開発の経緯

有効成分である TAK-536 を含む小児用製剤としてドライシロップ（製剤 a）及び非コーティング顆粒（製剤 b）を開発し、臨床試験に使用した。国内で実施した小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）では、製剤 b、未承認の即放性のフィルムコーティング錠（製剤 c、含量：5 mg）及び既承認の市販製剤である即放性のフィルムコーティング錠、アジルバ錠（製剤 d、含量：10 mg、20 mg、40 mg）を使用した。小児高血圧症患者を対象とした薬物動態試験（TAK-536/CPH-103 試験）では、製剤 c（含量：5 mg）及び既承認製剤である製剤 d（含量：10 mg）を使用した。その後、[redacted]ために、製剤 a 及び製剤 b の[redacted]を目的として新規にコーティング顆粒（製剤 e、申請製剤）を開発し、TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験（Azilsartan-1004 試験）及び TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験（Azilsartan-1005 試験）に使用するとともに、申請製剤とした。図 2.5.2-1 に各臨床試験で用いた製剤の種類と概要を示す。



1) 製剤 d のうち、10 mg 錠のみ使用した
2) 製剤 b（2.5 mg 相当量）を使用した

図 2.5.2-1　臨床試験で用いた製剤の種類

2.5.2.2 生物学的同等性

TAK-536 の小児用製剤の開発において、5 種類の製剤（製剤 a、b、c、d 及び e）を使用した。そのうち、TAK-536 の有効性を検討した試験（TAK-536/OCT-101 試験）では、製剤 b、

c 及び d を使用した。製剤 b と製剤 d は剤形の異なる製剤であり、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験（TAK-536/CPH-101 試験）を実施した。生物学的同等性試験の結果から製剤 b と製剤 d は生物学的に同等であることが示された。また、製剤 c と製剤 d 間の変更水準は水準 [redacted] であり、「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」に従って溶出試験を実施した結果、製剤 c と製剤 d は製剤間において溶出挙動が同等と判定されたため、生物学的に同等と判定された。

申請製剤である製剤 e と製剤 d は剤形の異なる製剤であり、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験（Azilsartan-1004 試験）を実施した。生物学的同等性試験の結果から製剤 e と製剤 d は生物学的に同等と判定された。

2.5.2.3 食事の影響

Azilsartan-1005 試験において、申請製剤である製剤 e を用いて TAK-536 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC のいずれについても、自然対数変換した値の投与条件間の調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間は ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。

以上の結果から、本剤を経口投与したとき、食事は TAK-536 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.2.4 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 日本人成人における TAK-536 の薬物動態

日本人成人の薬物動態についてはアジルバ錠 20 mg 及び同錠 40 mg の製造販売承認申請（以下、初回申請）時に評価を行っている。

日本人健康成人に絶食下で経口単回投与したとき本剤は速やかに吸収され、20～80 mg の範囲において投与量に応じて増加し用量線形性を示した。反復投与時、血漿中 TAK-536 濃度は投与 4 日後までに定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないと考えられた。また、M-II においても、AUC 及び C_{max} は投与量に応じて増加し、反復投与による蓄積性はないと考えられた。さらに、内因性の要因が TAK-536 の薬物動態に与える影響として、年齢、性別、腎障害及び肝障害を検討した。このうち、年齢及び性別は TAK-536 の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。一方、腎障害患者及び肝障害患者においては TAK-536 の曝露が増加する傾向がみられた。また、外因性の要因が TAK-536 の薬物動態に与える影響として、食事の影響及び薬物間相互作用の検討を行った。その結果、TAK-536 の薬物動態は食事の影響を受けず、CYP 基質及び P-gp 基質との併用投与において、臨床的に問題となる薬物間相互作用はみられなかった。

2.5.3.2 日本人小児患者における TAK-536 の薬物動態

日本人の小児高血圧症患者の薬物動態について、第 3 相薬物動態試験（TAK-536/CPH-103 試験）において検討した。体重 50 kg 未満の患者に TAK-536 5 mg、体重 50 kg 以上の患者に TAK 536 10 mg を単回経口投与したとき、C_{max} はそれぞれ 888.3 及び 831.3 ng/mL、AUC_{∞} は 6635.7 及び 7433.3 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ は、それぞれ 4.727 及び 6.147 時間であった〔2.7.2.2.2.1（1）〕。

さらに、国内で実施した TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験（TAK-536/CPH-101 試験）、TAK-536/CPH-103 試験及び小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）の結果を併合して、日本人に TAK-536 を投与したときの母集団薬物動態解析を行い、TAK-536 の薬物動態に与える影響因子を検討した。健康成人及び小児患者における TAK-536 の薬物動態は、見かけの全身クリアランス及び見かけの中心コンパートメントの分布容積に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込むことで表すことができ、年齢、クレアチニンクリアランス、性別の TAK-536 の薬物動態に与える影響因子を検討したところ、これらの影響は有意なものではなかった。また、この母集団薬物動態モデルを用いて、TAK-536/OCT-101 試験における被験者ごとの曝露量を推定したところ、体重 50 kg 未満の患者に 2.5～20 mg の投与量で TAK-536 を反復経口投与したときの定常状態における AUC 及び C_{max} は、それぞれ 2565～21465 h*ng/mL 及び 402～2215 ng/mL と推定された。一方、体重 50 kg 以上の患者に 5～40 mg の投与量で TAK-536 を反復経口投与したときの定常状態における AUC 及び C_{max} は、それぞれ 3158～26550 h*ng/mL 及び 485～4985 ng/mL と推定された（2.7.2.3.1）。

2.5.3.3 外国人小児に TAK-491 を投与したときの TAK-536 の薬物動態

外国人の小児高血圧症患者に TAK-536 のプロドラッグである TAK-491 を投与したときの TAK-536 の薬物動態について、第 1 相薬物動態試験（TAK-491_109 試験）において検討した。

体重が 20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 80 kg 未満及び 80 kg 以上 100 kg 未満の小児及び青年患者に TAK-491 の錠剤をそれぞれ 20 mg、40 mg 及び 60 mg の用量で絶食下単回経口投与した。また、健康成人には TAK-491 の錠剤を 80 mg の用量で、さらに 1 歳以上 6 歳未満の小児高血圧症患者に TAK-491 の顆粒剤を 0.66 mg/kg の用量で絶食下単回経口投与した。このとき、小児及び青年高血圧症患者の投与量及び体重で補正した TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{∞} は、TAK-491 0.66 mg/kg 及び 40 mg を投与した小児高血圧症患者の C_{max} を除き、健康成人と比較して約 15～30%低かった。また、小児及び青年高血圧症患者の単位体重当たりの CL/F は健康成人より大きかったが、単位体重当たりの V_z/F は小児及び青年高血圧症患者と健康成人で大きな違いはなかった〔2.7.2.2.2.1（2）〕。

さらに、海外で実施した小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験（AR14.001 試験）の結果を基に外国人小児に TAK-491 を投与したときの母集団薬物動態解析を行い、薬物動態に与える影響因子を検討した。TAK-491 を投与したときの小児における TAK-536 の薬物動態は、見かけの全身クリアランス及び見かけの中心コンパートメントの分布容積に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込むことで表すことができ、年齢、クレアチニンクリアランス、性別、ビリルビン及び高血圧の種類による影響は有意なものではなかった。また、この母集団薬物動態モデルを用いて、AR14.001 試験における被験者ごとの曝露量を推定したところ、体重 25 kg 以上 50 kg 以下の被験者に 10～40 mg の投与量で TAK-491 を反復経口投与したときの定常状態における AUC 及び C_{max} は、それぞれ [redacted]～[redacted] h*ng/mL 及び [redacted]～[redacted] ng/mL と推定された。体重 50 kg 超 75 kg 以下の患者に 10～80 mg の投与量で TAK-491 を反復経口投与したときの定常状態における AUC 及び C_{max} は、それぞれ [redacted]～[redacted] h*ng/mL 及び [redacted]～[redacted] ng/mL と推定された。体重 75 kg 超 150 kg 以下の患者に 10～80 mg の投与量で TAK-491 を反復経口投与したときの定常状態における AUC 及び C_{max} は、それぞれ [redacted]～[redacted] h*ng/mL 及び [redacted]～[redacted] ng/mL と推定された（2.7.2.3.2）。

2.5.3.4 民族間及び大人と小児の薬物動態比較

2.5.3.4.1 日本人成人における TAK-536 投与後と外国人成人における TAK-491 投与後の TAK-536 の薬物動態の比較

TAK-536 の初回申請時に、日本人成人における TAK-536 投与時と外国人成人における TAK-491 投与時の薬物動態の類似性を検討した。

日本人の TAK-536 投与時及び外国人の TAK-491 投与時における TAK-536 の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.50～3.00 時間及び 2.250～2.750 時間、$t_{1/2z}$ は 12.2596～13.1548 時間及び 10.1620～12.2717 時間であり、TAK-536 の血漿中濃度推移は類似していた。一方、TAK-536 投与時に対する TAK-491 投与時の TAK-536 の相対的バイオアベイラビリティは約 50～60%であった。

以上より、日本人の TAK-536 投与時と外国人の TAK-491 投与時とで、バイオアベイラビリティには差が認められたものの、吸収後の TAK-536 の薬物動態に大きな差はないと考えられた（2.7.2.3.3.1）。

2.5.3.4.2 外国人小児患者と外国人の健康成人に TAK-491 を投与したときの曝露量の比較

TAK-491_109 試験において、外国人の小児患者及び健康成人に TAK-491 を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 の t_{max} の中央値は小児患者及び健康成人でいずれも約 2 時間であったが、小児患者における TAK-536 の $t_{1/2z}$ の平均値は 4.59～7.73 時間であり、健康成人の 7.35 時間と比較して若干短かった。また、小児患者における投与量及び体重で補正した TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、一部の群を除き、健康成人と比較して約 15～30%低かった。

さらに、AR14.001 試験における母集団薬物動態解析による曝露量推定値を用いて、小児患者に TAK-491 を反復経口投与した時の曝露量と健康成人における曝露量との比較を行った。AR14.001 試験において、体重 50 kg 超の小児患者に 80 mg 投与したときの母集団薬物動態モデルにより推定した C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 [redacted]～[redacted] ng/mL 及び約 [redacted]～[redacted] h*ng/mL であり、健康成人の約 5600 ng/mL 及び 42000 h*ng/mL と大きく異ならなかった。一方、体重 50 kg 以下の小児患者における 40 mg 投与時の C_{max} 及び AUC の推定値はそれぞれ約 [redacted] ng/mL 及び約 [redacted] h*ng/mL であり、健康成人に同用量を投与したとき（約 2600 ng/mL 及び 18000 h*ng/mL）の約 [redacted]～[redacted] 倍であった。

以上より、海外の小児患者及び健康成人に TAK-491 を反復経口投与したときに推定される TAK-536 の曝露量は、体重 50 kg より大きい小児患者では健康成人と同程度であり、体重 50 kg 以下の小児患者では健康成人の 2 倍を若干下回る程度と考えられた（2.7.2.3.3.2）。

2.5.3.4.3 日本人小児患者と日本人健康成人に TAK-536 を投与したときの曝露量の比較

TAK-536 を単回経口投与したときの日本人小児患者の曝露量（TAK-536/CPH-103 試験）と日本人健康成人を対象とした単回経口投与試験（TAK-536/CPH-001 試験）における曝露量〔初回申請資料 M2.7.2.2.2（1）〕との曝露量比較を行った。その結果、健康成人に TAK-536 の 10 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 1104.2 ng/mL 及び 9055.3 h*ng/mL であったのに対し、体重 50 kg 以上の小児患者に TAK-536 の 10 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 831.3 ng/mL 及び 7433.3 h*ng/mL であり、健康成人の曝露量に比べて若干低かった。同様に、体重 50 kg 未満の小児患者に TAK-536 の 5 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 888.3 ng/mL 及び 6635.7 h*ng/mL であり、健康成人の曝露に比べて若干低かった。

さらに、母集団薬物動態解析により得られた TAK-536/OCT-101 試験での曝露量の推定値を用いて、小児患者に TAK-536 を反復経口投与したときの曝露量と健康成人（TAK-536/CPH-002 試験）における曝露量との比較を行った。その結果、20 mg 投与時の曝露量を健康成人と小児患者で比較すると、健康成人の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2317 ng/mL 及び 16395 h*ng/mL であったのに対し、体重が 50 kg 以上の小児患者の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1866 ng/mL 及び 12107 h*ng/mL であり、健康成人のそれぞれ約 0.81 倍及び約 0.74 倍であった。一方、体重が 50 kg 未満の小児患者の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2215 ng/mL 及び 21465 h*ng/mL であり、健康成人のそれぞれ約 0.96 倍及び約 1.31 倍であった。また、成人における最大用量である 40 mg 投与時と、TAK-536/OCT-101 試験の体重 50 kg 以上における 40 mg 投与時、体重 50 kg 未満における 20 mg 投与時における曝露量を比較すると、健康成人の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 4666 ng/mL 及び 32874 h*ng/mL であったのに対し、体重が

50 kg 以上の小児患者の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 4985 ng/mL 及び 26550 h*ng/mL であり、健康成人のそれぞれ約 1.07 倍及び約 0.81 倍であった。一方、体重が 50 kg 未満の小児患者の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2215 ng/mL 及び 21465 h*ng/mL であり、健康成人のそれぞれ約 0.47 倍及び約 0.65 倍であった。

以上より、6 歳以上 16 歳未満の小児に TAK-536 の 2.5～20 mg（体重 50 kg 未満）又は 5～40 mg（体重 50 kg 以上）を投与したときの曝露量は、成人に TAK-536 の 5～40 mg を投与したときの曝露量と同程度又はやや下回る程度であり、各体重区分における最高用量を投与したときの曝露量は、すでに承認されている成人における最高用量での曝露量を大きく超えることはないと推察された（2.7.2.3.3.3）。

2.5.3.4.4 日本人小児高血圧症患者における TAK-536 投与後と外国人小児高血圧症患者における TAK-491 投与後の TAK-536 の薬物動態の比較

TAK-536 又は TAK-491 をそれぞれ日本人（TAK-536/CPH-103 試験）及び外国人（TAK-491_109 試験）の 6 歳以上の小児高血圧症患者に投与したときの TAK-536 の薬物動態を比較した。TAK-536/CPH-103 試験における t_{max} は 3～4 時間、$t_{1/2z}$ は約 4.7～6.1 時間であり、TAK-491_109 試験における t_{max} は 2 時間、$t_{1/2z}$ は約 5.4～5.8 時間であったことから、いずれのパラメータも両試験間で大きく異ならなかった。一方曝露量に関しては、TAK-491 が TAK-536 の 4 倍の投与量であったのに対し、TAK-491 を投与したときの AUC は TAK-536 を投与したときの約 2.5～3.2 倍であったことから、TAK-491 を TAK-536 と同用量で投与した場合の TAK-536 の曝露量は、TAK-536 投与時に比べやや低くなると推察された。

さらに、そこで、TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験において母集団薬物動態解析により推定した C_{max} 及び AUC を用いて、TAK-536 又は TAK-491 を 6 歳以上の小児高血圧症患者に投与したときの曝露量を比較した。TAK-536 投与時を 100%として同じ体重区分で比較した場合、AUC の比から求まる TAK-536 に対する TAK-491 の相対的 BA は約 [redacted]%～[redacted]% であり、TAK-491 投与後の C_{max} は TAK-536 投与時の約 [redacted]%～[redacted]%であった。

以上より、TAK-536 を 6 歳以上の日本人小児高血圧症患者に投与したときの TAK-536 の薬物動態と TAK-491 を 6 歳以上の外国人小児高血圧症患者に投与したときの TAK-536 の薬物動態は、曝露量に関するパラメータ以外に大きな違いはなく、TAK-491 投与時の曝露量は TAK-536 の同用量を投与したときよりやや低いと考えられた（2.7.2.3.3.4）。

2.5.3.5 外因性要因の影響

2.5.3.5.1 食事の影響

TAK-536 の薬物動態に対する食事の影響はみられなかった（2.7.1.2）。

2.5.3.5.2 薬物間相互作用

本申請に向けて臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、初回申請時に、CYP 基質であるフルコナゾール、ケトコナゾール、カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム、ワルファリン、グリブリド、ピオグリタゾン及びメトホルミン並びに P-gp 基質であるフェキソフェナジンをそれぞれ TAK-536 と併用投与し、TAK-536 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、いずれの薬剤についても臨床的に問題となる薬物間相互作用はみ

られなかった（初回申請資料 M2.7.2.3.7.2）。このことから、日本人小児においても同様に臨床的に問題となる薬物間相互作用はないものと推察された（2.7.2.3.4.2）。

2.5.3.6 参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

TAK-536 の小児高血圧症患者に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1（評価資料）及び表 2.5.4.1-2（参考資料）に示した。

TAK-536 の小児高血圧症患者に対する有効性評価は、国内で実施した小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）及び海外で実施した小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の長期投与試験（AR14.001 試験）を評価資料として検討した。

また、AR14.001 試験の成績も踏まえて日本人小児高血圧症患者の用法・用量を設定する妥当性を検討するために、国内で実施した成人の高血圧症患者を対象とした用量設定試験（TAK-536/CCT-001 試験）及び検証試験（TAK-536/CCT-005 試験）並びに海外で実施した TAK-491 の検証試験（01-05-TL-491-008 試験）を参考資料とし、AR14.001 試験の外挿可能性について TAK-536 の曝露－反応関係等に基づき検討した。

さらに、小児高血圧症患者では低年齢であるほど二次性高血圧症患者の頻度が高く、その原因疾患は腎臓に関連するものが多いため、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）も参考資料に含めた。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量	投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 3 相 長期投与試験 TAK-536/OCT-101 〔評価資料〕 〔5.3.5.2-1〕	6 歳以上 16 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	〔副次評価項目〕 ・診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧 ・降圧目標を達成した被験者の割合	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 体重 50 kg 未満： TAK-536 2.5 mg→5 mg→10 mg→20 mg 体重 50 kg 以上： TAK-536 5 mg→10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	52 週	27 例	2016 年 8 月～ 2019 年 6 月 17 施設
海外	第 3 相 長期投与試験 AR14.001 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-3〕	6 歳以上 18 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	〔主要評価項目〕 ・プラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（中断期） 〔副次評価項目〕 ・プラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位収縮期血圧及び平均血圧の変化量（中断期） ・ロサルタンに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の変化量（二重盲検期） ・8 週（中断期終了時）における降圧目標を達成した被験者の割合	二重盲検期 無作為化 二重盲検 実薬対照 群間比較	二重盲検期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 25、50 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 50、100 mg	52 週 二重盲検期 6 週 中断期 2 週 長期非盲検期 44 週	二重盲検期 215 例 低用量: [redacted] 例 中用量: [redacted] 例 高用量: [redacted] 例 ロサルタン: [redacted] 例 中断期 [redacted] 例 低用量: [redacted] 例 中用量: [redacted] 例 高用量: [redacted] 例 ロサルタン: [redacted] 例 プラセボ: [redacted] 例 長期非盲検期 [redacted] 例 TAK-491 単独: [redacted] 例 TAK-491 降圧薬の併用: [redacted] 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 2019 年 11 月 67 施設
				中断期 無作為化 二重盲検 実薬対照 プラセボ対照 群間比較	中断期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 50 mg プラセボ 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 100 mg プラセボ			
				長期非盲検期 非盲検	長期非盲検期 体重 50 kg 未満： TAK-491 10 mg→20 mg→40 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10 mg→20 mg→40 mg→80 mg （任意漸増）			

表 2.5.4.1-2　有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料）

地域	相 試験の種類 試験番号 添付資料番号	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量	投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 2 相 用量設定試験 TAK-536/CCT-001 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-1〕	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	〔主要評価項目〕 · トラフ時座位拡張期血圧の変化量 〔副次評価項目〕 · トラフ時座位収縮期血圧の変化量 · 各測定時点のトラフ時座位収縮期及び拡張期血圧 · 有効症例の割合 · 血圧正常化症例の割合	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 5、10、20、40、80 mg プラセボ C.C. 8 mg→12 mg （治療期 4 週に強制漸増）	12 週	587 例 5 mg: 89 例 10 mg: 83 例 20 mg: 85 例 40 mg: 82 例 80 mg: 84 例 プラセボ: 82 例 C.C.: 82 例	2007 年 7 月～ 2008 年 7 月 38 施設
国内	第 3 相 検証試験 TAK-536/CCT-005 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-2〕	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	〔主要評価項目〕 · トラフ時座位拡張期血圧の変化量 〔副次評価項目〕 · トラフ時座位収縮期血圧の変化量 · 各測定時点のトラフ時座位収縮期及び拡張期血圧 · 有効症例の割合 · 血圧正常化症例の割合	層別無作為割付 二重盲検 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 20 mg→40 mg （治療期 8 週に強制漸増） C.C. 8 mg→12 mg （治療期 8 週に強制漸増）	16 週	622 例 TAK-536: 313 例 C.C.: 309 例	2009 年 5 月～ 2010 年 6 月 33 施設
国内	一般臨床試験 TAK-536/OCT-002 〔参考資料〕 〔5.3.5.2-2〕	腎障害を伴う成人の高血圧症患者	〔主要評価項目〕 · トラフ時座位拡張期血圧の変化量 〔副次評価項目〕 · トラフ時座位収縮期血圧の変化量 · 各測定時点のトラフ時座位収縮期及び拡張期血圧 · 有効症例の割合 · 血圧正常化症例の割合	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	10 週	41 例	2009 年 7 月～ 2010 年 7 月 18 施設

表 2.5.4.1-2　有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料）（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 添付資料番号	対象	主な有効性評価項目	試験デザイン	用法・用量	投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
海外	第 3 相 検証試験 01-05-TL-491-008 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-4〕	成人の本態性高血圧症患者	〔主要評価項目〕 · ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量 〔重要な副次評価項目〕 · 診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量 〔その他の副次評価項目〕 · ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値の変化量 · 診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量 · 効果判定基準を達成した被験者の割合	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-491 20、40、80 mg プラセボ オルメサルタン 40 mg	6 週	1272 例 プラセボ：142 例 20 mg：283 例 40 mg：281 例 80 mg：284 例 オルメサルタン：282 例	2007 年 6 月～ 2008 年 10 月 140 施設

2.5.4.2 試験デザイン

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象に、TAK-536 を 52 週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を非盲検試験により検討した。

TAK-536 の投与量は、治療期第 1 期では、体重が 50 kg 未満の場合は 2.5 mg 顆粒、体重が 50 kg 以上の場合は 5 mg 錠から開始し、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら段階的（体重 50 kg 未満：2.5 mg→5 mg→10 mg→20 mg、50 kg 以上：5 mg→10 mg→20 mg→40 mg）に、最大用量（体重 50 kg 未満：20 mg、50 kg 以上：40 mg）まで増量することとした。増量は原則として 2、4 又は 8 週のいずれかの来院時に行い、4～8 週の来院間に更に血圧を下げる必要があると判断された場合は、6 週に規定外の来院を設定し増量できることとした。投与方法は、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とした。投与期間は、観察期（プラセボ投与）を 2 週間（許容範囲 1～4 週間）、治療期を 52 週間（第 1 期 12 週間及び第 2 期 40 週間）、後観察期を 2 週間とした。

主要評価項目は安全性〔有害事象、身体計測値（体重、身長及び BMI）、臨床検査、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン（診察室立位血圧、診察室座位脈拍数、診察室立位脈拍数及び家庭座位血圧）〕とし、副次評価項目は診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧、降圧目標*を達成した被験者の割合並びに薬物動態とした。

*降圧目標：本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値（表 2.7.3.1-3）」の 95 パーセンタイル未満、二次性高血圧では上記基準値の 90 パーセンタイル未満

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

6 歳以上 18 歳未満の小児高血圧症患者を対象に、TAK-491 の有効性及び安全性をプラセボ及びロサルタンを対照とし、無作為化、二重盲検及び長期投与試験により検討した。無作為化、二重盲検、実薬対照及び群間比較の二重盲検期、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照及び群間比較の中断期並びに非盲検の長期非盲検期から構成された。

二重盲検期の投与群は、TAK-491 低用量群（二重盲検期中 10 mg を投与）、TAK-491 中用量群（10 mg から投与を開始し、[redacted] 週目に 20 mg に増量）、TAK-491 高用量群（10 mg から投与を開始し、[redacted] 週目に体重 50 kg 未満：40 mg、50 kg 以上：80 mg に増量）、ロサルタン群（体重 50 kg 未満：25 mg から開始し [redacted] 週目に 50 mg に増量、50 kg 以上：50 mg から開始し、[redacted] 週目に 100 mg に増量）の計 4 群とし、無作為に割り付けた。中断期の投与群は、二重盲検期から継続して TAK-491 又はロサルタンを投与する実薬群又はプラセボ群とし、無作為に割り付けた。長期非盲検期はすべての被験者に TAK-491 を 10 mg から投与開始し、体重に応じて最大用量 40 mg 又は 80 mg まで増量可能、降圧目標を達成するまで必要に応じてその他の降圧薬を追加してもよいこととした。投与方法は、食前食後問わず、1 日 1 回定刻投与とした（いずれも錠剤投与）。投与期間は、[redacted] 期を [redacted] 週間、二重盲検期を 6 週間、中断期を 2 週間、長期非盲検期を 44 週間とした。

主要評価項目は、中断期におけるプラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（二重盲検期終了時から中断期終了時）とした。副次評価項目は、中断期にお

けるプラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位収縮期血圧及び平均血圧の変化量、二重盲検期におけるロサルタンに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の変化量（ベースラインから二重盲検期終了時）、8 週（中断期終了時）における降圧目標を達成した被験者の割合とした。

（3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に、TAK-536 の有効性及び安全性の用量反応関係について、プラセボを対照とする無作為化、二重盲検群間比較試験により検討した。また、TAK-536 の臨床的位置付けを推定するために、TAK-536 と同じ ARB であるカンデサルタンシレキセチル（以下、C.C.）を参照群として比較検討した。

投与群は、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群、比較対照群としてプラセボ群、参照群として C.C.群（強制漸増法により治療期 4 週で 8 mg から 12 mg へ増量）の計 7 群とした。投与方法は、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とした。投与期間は、対照観察期（プラセボ投与）を 4 週間、治療期を 12 週間とした。

主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（対照観察期終了時から治療期終了時）とした。副次評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量とした。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に、TAK-536 の臨床用量の有効性及び安全性を C.C.を対照とし、対照観察期（-2 週）の血漿中レニン活性を層別因子とした層別無作為割付、二重盲検群間比較試験により検討した。

投与群は、TAK-536 群（20 mg→40 mg）と C.C.群（8 mg→12 mg）の 2 群とした。投与方法は、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とし、治療期 8 週に強制漸増法により、TAK-536 群は 20 mg から 40 mg へ、C.C.群は 8 mg から 12 mg へ増量した。投与期間は、対照観察期（プラセボ投与）を 4 週間とした。治療期は TAK-536 20 mg と 40 mg の投与期間をそれぞれ 8 週間とし、計 16 週間とした。

主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（対照観察期終了時から治療期終了時）とした。副次評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量に加え、TAK-536 20 mg と C.C. 8 mg の降圧効果を比較するため、治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（対照観察期終了時から治療期 8 週時）とした。

（5）腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

腎障害を伴う高血圧症患者を対象に、TAK-536 を投与したときの有効性及び安全性を非盲検試験により検討した。

TAK-536 の投与量は、10 mg から開始し、降圧目標（トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が 80 mmHg 未満）に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週ごとに段階的（10 mg→20 mg→40 mg）に 40 mg まで増量することとした。投与方法は、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とした。投与期間は、対照観察期（プラセボ投与）を 2 週間、治療期を 10 週間とした。

主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（対照観察期終了時から治療期終了時）とし、副次評価項目は治療期終了時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量とした。

（6）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

本態性高血圧症患者を対象に、TAK-491 の有効性及び安全性をプラセボ及びオルメサルタンを対照とし、無作為化、二重盲検群間比較試験により検討した。

投与群は、TAK-491 20、40 及び 80 mg 群、対照群としてプラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群の計 5 群とした。投与方法は 1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とし、投与期間は、プラセボ導入期を 2 週間、二重盲検期を 6 週間とした。

主要評価項目は、6 週における自由行動下血圧測定（ABPM）による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量（ベースラインから 6 週）とした。重要な副次評価項目は、6 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量とした。

2.5.4.2.2 対象集団

（1）小児高血圧症患者を対象とした試験

TAK-536/OCT-001 試験及び AR14.001 試験は、いずれも本態性及び二次性高血圧症患者を対象とし、「血圧基準値の 95 パーセンタイル以上、慢性腎疾患、糖尿病、心不全又は高血圧性臓器障害を合併している場合は 90 パーセンタイル以上」を選択基準として設定し、「血圧基準値の 99 パーセンタイルより収縮期血圧で 15 mmHg 以上かつ／又は拡張期血圧で 10 mmHg 以上高い者」を除外基準として設定した。TAK-536/OCT-101 試験で用いた血圧基準値は、日本循環器学会の小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012[1]の高血圧診断基準を採用しており、AR14.001 試験で用いた米国小児高血圧ガイドライン[2]の「年齢・性別・身長別の血圧基準値」における 50 パーセンタイル身長群の性別・年齢別基準と同一である。

TAK-536/OCT-101 試験では、「6 歳以上 16 歳未満」を対象としたが、AR14.001 試験では、「6 歳以上 18 歳未満」を対象とした。

その他の選択・除外基準には、試験間で部分的な違いがあるものの、いずれも被験者の安全性の確保又は有効性評価の精確性を確保する目的で設定された項目であり、2 試験間で対象となった患者層に大きな違いはないと考えられた。

（2）成人高血圧症患者を対象とした試験

比較対照試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、01-05-TL-491-008 試験）はいずれも本態性高血圧症患者を対象とし、血圧に関する選択基準は、国内試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）では同一基準「座位拡張期血圧が 95 mmHg

以上 110 mmHg 未満、かつ座位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満」とし、海外試験（01-05-TL-491-008 試験）では「Day -1（無作為化の前日）の診察室トラフ時座位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 180 mmHg 以下、かつ Day 1 の収縮期血圧の 24 時間平均値が 130 mmHg 以上 170 mmHg 以下」とした。海外試験では、拡張期血圧に関する選択基準を設定していないが、除外基準として「Day -1（無作為化の前日）の診察室トラフ時座位拡張期血圧が 114 mmHg を超える者」を設定した。

比較対照試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、すべての降圧薬の併用を禁止した。

その他の選択・除外基準には、試験間で部分的な違いがあるものの、いずれも被験者の安全性の確保又は有効性評価の精確性を確保する目的で設定された項目であり、3 試験間で対象となった患者層に大きな違いはないと考えられた。

非盲検試験である TAK-536/OCT-002 試験では、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした。腎障害を伴う高血圧患者を対象としたため、本態性高血圧患者を対象とした比較対照試験で設定した血圧値に加え、eGFR による選択基準を設定した。他の試験と異なる選択・除外基準は腎障害に関連した項目や部分的な違いであり、対象となった患者層に腎機能以外に大きな違いはないと考えられた。

2.5.4.3 有効性評価項目

TAK-536 の小児高血圧症患者に対する有効性を評価した TAK-536/OCT-101 試験は、安全性の評価を主目的とし、有効性評価項目は「診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧」及び「降圧目標を達成した被験者の割合」を副次評価項目とした。

TAK-491 の小児高血圧症患者に対する有効性を評価した AR14.001 試験の主要評価項目は、「中断期におけるプラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量」とした。副次評価項目は、「中断期におけるプラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位収縮期血圧及び平均血圧の変化量」、「二重盲検期におけるロサルタンに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の変化量」及び「8 週（中断期終了時）における降圧目標を達成した被験者の割合」とした。

TAK-536 の成人高血圧症患者に対する有効性を評価した試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験）の主要評価項目は「治療期終了時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量」とした。副次評価項目は、「治療期終了時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量」、「各評価時点におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量」、「有効症例の割合」及び「血圧正常化症例の割合」とした。TAK-536/CCT-005 試験では、「治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量」についても評価した。

TAK-491 の成人高血圧症患者に対する有効性を評価した 01-05-TL-491-008 試験の主要評価項目は、「6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量」とした。重要な副次評価項目は、「6 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量」とし、その他の評価項目として「6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値の変化量」、「6 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量」及び「効果判定基準を達成した被験者の割合」についても評価した。

2.5.4.4 人口統計学的及び他の基準値特性

有効性評価に用いた試験の主な人口統計学的及び他の基準値特性を以下に示した。

2.5.4.4.1 小児高血圧症患者を対象とした試験

（1）長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

全体で、年齢（平均値、以下同様）は 9.7 歳、性別は男性 63.0%、女性 37.0%であった。体重は 37.83 kg、BMI は 20.32 kg/m^2、高血圧症の種類は本態性高血圧症 11.1%及び二次性高血圧症 88.9%、座位収縮期血圧は 125.7 mmHg、座位拡張期血圧は 72.0 mmHg、eGFR は 105.472 mL/min/1.73 m^2 であった。

（2）長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

二重盲検期では、各投与群で年齢（平均値、以下同様）は [redacted]～[redacted] 歳、性別は男性 [redacted]%～[redacted]%、女性 [redacted]%～[redacted]%であった。体重は [redacted]～[redacted] kg、BMI は [redacted]～[redacted] kg/m^2、高血圧症の種類は本態性高血圧症 [redacted]%～[redacted]%及び二次性高血圧症 [redacted]%～[redacted]%、座位収縮期血圧は [redacted]～[redacted] mmHg、座位拡張期血圧は [redacted]～[redacted] mmHg であった。TAK-491 中用量群で男性の割合が高かったが、その他の項目は投与群間で大きな違いはなかった。

中断期では、各投与群で年齢は [redacted]～[redacted] 歳、性別は男性 [redacted]%～[redacted]%、女性 [redacted]%～[redacted]%であった。体重は [redacted]～[redacted] kg、BMI は [redacted]～[redacted] kg/m^2、高血圧症の種類は本態性高血圧症 [redacted]%～[redacted]%及び二次性高血圧症 [redacted]%～[redacted]%、座位収縮期血圧は [redacted]～[redacted] mmHg、座位拡張期血圧は [redacted]～[redacted] mmHg であった。TAK-491 中用量群で男性の割合が高かったが、その他の項目は投与群間で大きな違いはなかった。

長期非盲検期では、全体で年齢は [redacted] 歳、性別は男性 [redacted]%、女性 [redacted]%であった。高血圧症の種類は、本態性高血圧症 [redacted]%及び二次性高血圧症 [redacted]%、座位収縮期血圧は、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であり、座位拡張期血圧はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

（3）試験間の比較

小児高血圧症患者の有効性評価に用いた 2 試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-101 試験：安全性データの解析対象集団、AR14.001 試験：二重盲検期の無作為化集団）を表 2.5.4.4-1 に示した。

年齢、身長、体重、BMI、座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧は、AR14.001 試験と比較して TAK-536/OCT-001 試験で低かった。

高血圧症の種類は、TAK-536/OCT-101 試験では二次性高血圧症の割合が高かったが、AR14.001 試験では本態性高血圧症の割合が高かった。eGFR 及び eGFR 区分は大きな違いはなかった。

表 2.5.4.4-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（小児の有効性を評価した試験）

		TAK-536/OCT-101 (n=27)	AR14.001 (n=215)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）		9.7 (2.91)	[redacted]
中央値（最小値-最大値）		9.0 (6-15)	[redacted]
性別	男性	17 (63.0)	[redacted]
	女性	10 (37.0)	[redacted]
身長（cm）		134.3 (17.26)	[redacted]
体重（kg）			
平均値（標準偏差）		37.83(15.180)	[redacted]
中央値（最小値-最大値）		34.60 (18.8-79.5)	[redacted]
BMI（kg/m^2）		20.32 (4.513)	[redacted]
高血圧症の種類			
本態性高血圧症		3 (11.1)	[redacted]
二次性高血圧症		24 (88.9)	[redacted]
座位収縮期血圧（mmHg）		125.7 (12.89)	[redacted]
座位拡張期血圧（mmHg）		72.0 (13.43)	[redacted]
eGFR（mL/min/1.73m^2）[1)]			
平均値（標準偏差）		105.472 (32.2493)	[redacted] [1)]
中央値（最小値-最大値）		106.180 (43.40-161.31)	[redacted] [1)]
eGFR 区分（mL/min/1.73m^2）	≤29	0	[redacted]
	30～59	2 (7.4)	[redacted]
	60～89	8 (29.6)	[redacted]
	≥90	17 (63.0)	[redacted]

平均値（標準偏差）、性別、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
1) 二重盲検期の安全性データの解析対象集団

（4）試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に使用が予想される患者集団として、TAK-536 と同じ ARB であるカンデサルタン シレキセチルの使用実態調査（以下、本調査）[3]に組み入れられた患者集団の情報を用い、この患者集団と試験対象集団とを比較検討した。

本調査は、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会により実施された。2016 年 11 月 1 日～2017 年 4 月 30 日のうち、各施設が任意に定めた 3 ヵ月間にカンデサルタン　シレキセチル（ブロプレス錠又はその後発品）を投与された 16 歳未満の患者を対象とした。42 施設の 372 例の患者が登録され、全例が集計対象となった。集計対象となった患者のうち、63.4%が 6 歳以上 16 歳未満、36.6%が 6 歳未満であり、調査対象とした 15 歳までのすべての年齢で患者が組み入れられた。性別の割合は男性及び女性で同程度であった。原疾患（複数選択可）は、本態性高血圧症が 0.5%、二次性高血圧症の主な原疾患である腎疾患は 61.6%であった。受診時血圧は、1 歳未満のため分類不能、正常血圧、前高血圧及び高血圧の患者の割合がそれぞれ 8.0%、50.8%、7.6%及び 33.7%であった。さらに、eGFR の区分別割合は、15 mL/min/1.73 m^2 未満、15～30 mL/min/1.73 m^2 未満、30～60 mL/min/1.73 m^2 未満、60～90 mL/min/1.73 m^2 未満及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上がそれぞれ 5.4%、0.7%、11.2%、17.7%及び 65.0%であった。

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験の被験者背景と比較すると、性別については AR14.001 試験では本調査と同様であり、TAK-536/OCT-101 試験では男性の割合がやや高かった。年齢分布については、TAK-536/OCT-101 試験では同様、AR14.001 試験では [redacted]～[redacted] 歳の割合が全体の約半分を占めていたが、いずれの試験でも幅広い年齢層の患者が組み入れら

れた。高血圧症の種類については、TAK-536/OCT-101 試験では同様に大部分が二次性高血圧症であり、AR14.001 試験では本態性高血圧症の割合が高かった。eGFR の区分別割合はいずれの試験でも同様であった。血圧については、本調査では血圧値に関する集計は行われなかったが、いずれの試験でも実臨床で使用されている米国小児高血圧ガイドライン[2]「年齢・性別・身長別の血圧基準値」から高血圧症と診断された被験者を対象としていた。

以上より、TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験で対象となった被験者集団は、市販後に使用が予想される患者集団と部分的な違いはみられるものの、概ね一致していると考えられた。

市販後に使用が予想される患者集団と部分的な違いがみられた背景項目のうち、性別、年齢及び高血圧症の種類の有効性及び安全性への影響については、背景項目別の部分集団解析により検討したところ、有効性及び安全性に大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3 及び 2.7.4.5.2）。

2.5.4.4.2 成人高血圧症患者を対象とした試験

（1）用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

各投与群で年齢（平均値、以下同様）は 55.9～59.1 歳、性別は男性 63.4%～73.5%、女性 26.5%～36.6%、体重は 66.30～70.35 kg、BMI は 25.02～26.36 kg/m^2 であった。座位収縮期血圧は 158.5～160.1 mmHg、座位拡張期血圧は 100.2～101.5 mmHg、eGFR は 72.82～78.68 mL/min/1.73 m^2 であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

（2）検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

TAK-536 群及び C.C.群で、年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ 57.0 及び 56.9 歳、性別は男性 58.8%及び 63.4%、女性 41.2%及び 36.6%、体重は 67.68 及び 68.62 kg、BMI は 25.59 及び 25.47 kg/m^2 であった。座位収縮期血圧は 160.0 及び 159.6 mmHg、座位拡張期血圧は 100.3 及び 100.4 mmHg、eGFR は 76.97 及び 76.82 mL/min/1.73 m^2 であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

（3）腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験）

全体で、年齢（平均値、以下同様）は 63.0 歳、性別は男性 82.9%、女性 17.1%で男性が大半を占めた。体重は 66.01 kg、BMI は 24.10 kg/m^2、座位収縮期血圧は 163.5 mmHg、座位拡張期血圧は 100.6 mmHg、eGFR は 33.02 mL/min/1.73 m^2 であった。

重度（eGFR:30 mL/min/1.73 m^2 未満）及び中等度腎障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）でそれぞれ、年齢は 62.4 及び 63.5 歳、性別は男性 68.4%及び 95.5%、女性 31.6%及び 4.5%、体重は 58.54 及び 72.46 kg、BMI は 22.32 及び 25.63 kg/m^2 であった。座位収縮期血圧は 163.6 及び 163.4 mmHg、座位拡張期血圧は 100.5 及び 100.6 mmHg、eGFR は 19.90 及び 44.35 mL/min/1.73 m^2 であった。中等度腎障害患者では、重度腎障害患者と比較して、男性の割合が高く、体重及び BMI がわずかに大きかった。その他の項目は、重度及び中等度腎障害患者の間で大きな違いはなかった。

（4）検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

各投与群で年齢（平均値、以下同様）は 57.1～59.4 歳、性別は男性 47.0%～53.5%、女性 46.5%～53.0%、体重は 82.9～84.6 kg、BMI は 29.8～30.6 kg/m^2、座位収縮期血圧は 158.50～159.42 mmHg 及び座位拡張期血圧は 91.27～92.43 mmHg であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

（5）試験間の比較

成人高血圧症患者の有効性評価に用いた 4 試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験、01-05-TL-491-008 試験）の主な人口統計学的及び他の基準値特性（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験：最大の解析対象集団、01-05-TL-491-008 試験：無作為化集団）を表 2.5.4.4-2 に示した。

本態性高血圧症患者を対象とした比較対照試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、01-05-TL-491-008 試験で、男性の割合がやや低く、BMI がやや高かった。01-05-TL-491-008 試験の座位収縮期及び拡張期血圧は、158.50～159.42 mmHg 及び 91.27～92.43 mmHg であり、TAK-536/CCT-001 試験及び TAK-536/CCT-005 試験と大きな違いはなかった。eGFR については、01-05-TL-491-008 試験のベースラインにおける全体の平均値は算出していないが、除外基準で明らかな腎障害を有する又は重度の腎機能障害を有する者を設定しており、eGFR が低い被験者は除外されたと考えられる。

腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）では、腎障害を伴う高血圧症患者を対象としたため、eGFR は I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）より低かった。また、男性の割合が高かったが、その他の項目には大きな違いはなかった。

表 2.5.4.4-2　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（成人の有効性を評価した試験）

	I 度・II 度本態性高血圧症		腎障害を伴う高血圧症	本態性高血圧症
	TAK-536/CCT-001 (n=587) [1]	TAK-536/CCT-005 (n=622)	TAK-536/OCT-002 (n=41)	01-05-TL-491-008 (n=1275) [2]
年齢（歳）	56.8 (10.23)	56.9 (9.84)	63.0 (10.09)	58.0 (10.94)
性別				
男性	401 (68.3)	380 (61.1)	34 (82.9)	640 (50.2)
女性	186 (31.7)	242 (38.9)	7 (17.1)	635 (49.8)
BMI（kg/m^2）	25.53 (3.983)	25.53 (3.979)	24.10 (3.539)	30.2 (5.52)
座位収縮期血圧（mmHg）	159.5 (7.23)	159.8 (7.48)	163.5 (9.42)	－
座位拡張期血圧（mmHg）	100.9 (4.31)	100.4 (4.19)	100.6 (4.47)	－
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	76.23 (17.752) [3]	76.89 (14.366)	33.02 (14.642)	－

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）

1) eGFR は n=586

2) BMI は n=1268

3) eGFR の算出式が改訂されたため初回申請時に再集計した（初回申請資料 M2.7.3.3.1（3） 表 2.7.3.3-12）。

2.5.4.5 有効性成績

2.5.4.5.1 小児高血圧症患者に対する有効性

（1）長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

1）投与量

体重 50 kg 未満の 22 例全例が 2.5 mg から投与を開始した。投与量別の被験者の割合は、12 週で 2.5 mg が 33.3%（7/21 例）、5 mg が 47.6%（10/21 例）、10 mg が 9.5%（2/21 例）及び 20 mg が 9.5%（2/21 例）、治療期終了時で 2.5 mg が 27.3%（6/22 例）、5 mg が 45.5%（10/22 例）、10 mg が 13.6%（3/22 例）及び 20 mg が 13.6%（3/22 例）であった。

体重 50 kg 以上の 5 例全例が 5.0 mg から投与を開始した。投与量別の被験者の割合は、12 週で 5 mg が 20.0%（1/5 例）、10 mg が 40.0%（2/5 例）、20 mg が 40.0%（2/5 例）及び 40 mg が 0%（0/5 例）、治療期終了時で 5 mg が 20.0%（1/5 例）、10 mg が 0%（0/5 例）、20 mg が 20.0%（1/5 例）及び 40 mg が 60.0%（3/5 例）であった。

2）診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

診察室トラフ時座位拡張期血圧（平均値）の下降は 2 週から治療期第 2 期終了時まで継続し、いずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意な差がみられた。2 週、治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）及び治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）の変化量は、それぞれ-7.9、-13.9 及び-10.9 mmHg であった（それぞれ $p=0.0008$、$p<0.0001$ 及び $p=0.0002$、1 標本 t 検定）。

診察室トラフ時座位収縮期血圧（平均値）の下降は 2 週から治療期第 2 期終了時まで継続し、いずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意な差がみられた。2 週、治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）及び治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）の変化量は、それぞれ-7.7、-12.4 及び-10.0 mmHg であった（それぞれ $p=0.0007$、$p<0.0001$ 及び $p=0.0001$、1 標本 t 検定）。

3）体重別の診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

診察室トラフ時座位拡張期血圧（平均値）は 2 週から下降し、2 週の変化量は体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ-7.5 及び-9.8 mmHg であった。診察室トラフ時座位拡張期血圧はその後も下降し、治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）の変化量はそれぞれ-14.8 及び -10.0 mmHg、治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）の変化量はそれぞれ-10.3 及び-13.6 mmHg であった。

診察室トラフ時座位収縮期血圧（平均値）も同様に 2 週から下降し、2 週の変化量は体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ-7.8 及び-7.4 mmHg であった。診察室トラフ時座位収縮期血圧はその後も下降し、治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）の変化量はそれぞれ-13.5 及び-7.6 mmHg、治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）の変化量は-8.8 及び-15.4 mmHg であった。

4）降圧目標を達成した被験者の割合

全体の降圧目標を達成した被験者の割合は、2 週時で 44.4%（12/27 例）、治療期第 1 期終了時で 63.0%（17/27 例）、治療期第 2 期終了時で 40.7%（11/27 例）であった。

（2）長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

1）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（中断期）

中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ及び TAK-491 全体でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差〔95%信頼区間（95%CI）〕は、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇し、TAK-491 の有効性が検証された（p[redacted]、ANCOVA）。

各投与群における TAK-491 とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 低用量、中用量及び高用量群で、それぞれ [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）及び [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり TAK-491 低用量では統計学的に有意な差が認められなかったが（p=[redacted]）、TAK-491 中用量及び高用量群では、プラセボは TAK-491 と比較して統計学的に有意に上昇し、これらの用量の有効性が検証された（それぞれ p=[redacted] 及び p[redacted]、ANCOVA）。

2）診察室トラフ時収縮期血圧及び平均血圧の変化量（中断期）

中断期における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ及び TAK-491 全体でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇した（p[redacted]）。

各投与群における TAK-491 とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 低用量、中用量及び高用量群で、それぞれ [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）及び [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であった。TAK-491 中用量群では、プラセボは TAK-491 と比較して統計学的に有意な差はみられなかったが（p=[redacted]）、TAK-491 低用量及び高用量群では、プラセボは TAK-491 と比較して統計学的に有意に上昇した（それぞれ p=[redacted] 及び p[redacted]）。

中断期における平均血圧の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ及び TAK-491 全体でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇した（p[redacted]）。

各投与群における TAK-491 とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 低用量、中用量及び高用量群で、それぞれ [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）及び [redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であった。

各投与群における比較では、いずれの投与群においてもプラセボは TAK-491 と比較して有意に上昇した（それぞれ p=[redacted]、p=[redacted] 及び p[redacted]）。

3）診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧並びに平均血圧の変化量（二重盲検期）

二重盲検期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（調整済み平均値）は、ロサルタン群及び TAK-491 全体でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体とロサルタン群との調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）であり、TAK-491 全体はロサルタン群と比較して統計学的に有意に下降した（p=[redacted]）。

各投与群における TAK-491 とロサルタン群との調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 低用量、中用量及び高用量群で、それぞれ[redacted] mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）、[redacted] mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）及び[redacted]mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）であり、TAK-491 高用量群はロサルタン群と比較して統計学的に有意に下降した（p=[redacted]）。

二重盲検期における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（調整済み平均値）は、ロサルタン群及び TAK-491 全体でそれぞれ[redacted] 及び[redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体のロサルタン群との調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）であり、TAK-491 全体はロサルタン群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（p=[redacted]）。

二重盲検期における平均血圧の変化量（調整済み平均値）は、ロサルタン群及び TAK-491 全体でそれぞれ[redacted] 及び[redacted] mmHg であった。

TAK-491 全体のロサルタン群との調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted], [redacted] mmHg）であり、TAK-491 全体はロサルタン群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（p=[redacted]）。

4）降圧目標を達成した被験者の割合（8 週）

8 週における座位拡張期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 全体及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 全体はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。各投与群における座位拡張期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 低用量群では TAK-491 及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、中用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、高用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 高用量群では、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。

8 週における座位収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 全体及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 全体はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。各投与群における座位収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 低用量群では TAK-491 及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、中用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、高用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 高用量群では、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。

8 週における座位拡張期及び収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 全体及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 全体はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。各投与群における座位拡張期及び収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は、TAK-491 低用量群では TAK-491 及びプラセボでそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、中用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、高用量群ではそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり、TAK-491 高用量群では、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（p=[redacted]）。

5）診察室トラフ時座位拡張期血圧､収縮期血圧及び平均血圧の各評価時点におけるベースラインからの変化量

診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧は、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用ともに、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降した。

52 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で、それぞれ[redacted] 及び-[redacted] mmHg であった。

52 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で、それぞれ[redacted] 及び[redacted] mmHg であった。

52 週における平均血圧の変化量（平均値）は、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で、それぞれ[redacted] 及び[redacted] mmHg であった。

6）降圧目標を達成した被験者の割合（52 週）

座位拡張期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は全体で[redacted]%であり、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用でそれぞれ[redacted]%および[redacted]%であった。

座位収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は全体で[redacted]%であり、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用でそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった。

座位拡張期及び収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合は全体で[redacted]%であり、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用でそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった。

2.5.4.5.2 成人高血圧症患者に対する有効性

（1）用量設定試験／／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

治療期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、プラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ-4.1、-10.9、-10.8、-12.5、-14.3、-13.0 及び-10.9 mmHg であり、TAK-536 5～40 mg の投与量の範囲では概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は 40 mg 群でみられた。

TAK-536 群及び C.C.群とプラセボ群との投与群間差(調整済み平均値)の点推定値(95%CI)は､TAK-536 5 mg 群､10 mg 群､20 mg 群､40 mg 群､80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ-6.8 mmHg（[-9.69, -3.88] mmHg)､-6.7 mmHg ([-9.67, -3.71] mmHg)､-8.4 mmHg ([-11.32, -5.44] mmHg)､-10.2 mmHg ([-13.15, -7.23] mmHg)､-8.9 mmHg ([-11.80, -5.91] mmHg) 及び-6.8 mmHg ([-9.76, -3.82] mmHg）であり、いずれの TAK-536 群においても有意な差が認められた（いずれも p<0.0001、対比検定）。

また、TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 0.0 mmHg（[-2.89, 2.90] mmHg）、0.1 mmHg（[-2.87, 3.07] mmHg）、-1.6 mmHg（[-4.52, 1.33] mmHg）、-3.4 mmHg（[-6.36, -0.45] mmHg）及び-2.1 mmHg（[-5.00, 0.87] mmHg）であり、下降量は 5 mg 群及び 10 mg 群では C.C.群と同程度で（それぞれ p=0.9981 及び p=0.9467、対比検定）、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では C.C.群よりも大きかった（それぞれ p=0.2857、p=0.0239 及び p=0.1680、対比検定）。

2）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）

治療期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、プラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ-8.2、-18.7、-17.6、-20.5、-22.2、-22.2 及び-18.3mmHg であり、TAK-536 5～40 mg の投与量の範囲では概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は 40 mg 群でみられた。

TAK-536 群及び C.C.群とプラセボ群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ-10.5 mmHg（[-15.00, -6.01] mmHg）、-9.4 mmHg（[-14.01, -4.79] mmHg）、-12.3 mmHg（[-16.85, -7.76] mmHg）、-14.0 mmHg（[-18.54, -9.37] mmHg）、-14.0 mmHg（[-18.51, -9.39] mmHg）及び-10.1 mmHg（[-14.66, -5.46] mmHg）であり、いずれの TAK-536 群においても有意な差がみられた（いずれも p<0.0001、対比検定）。

また、TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ-0.4 mmHg（[-4.93, 4.04] mmHg）、0.7 mmHg（[-3.94, 5.26] mmHg）、-2.2 mmHg（[-6.78, 2.29] mmHg）、-3.9 mmHg（[-8.47, 0.67] mmHg）及び-3.9 mmHg（[-8.44, 0.65] mmHg）であり、下降量は 5 mg 群及び 10 mg 群では C.C.群と同程度で（それぞれ p=0.8450 及び p=0.7785、対比検定）、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では C.C.群よりも大きかった（それぞれ p=0.3308、p=0.0945、p=0.0929、対比検定）。

3）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、TAK-536 のいずれの投与群においても投与 2 週から下降し、投与 6～8 週で下降量はほぼ最大に達し、投与 12 週まで降圧効果は持続した。治療期 2 週におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、プラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ-4.2、-8.8、-8.3、-10.1、-10.5、-10.1 及び-7.5 mmHg であり、トラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、それぞれ-7.0、-13.9、-13.8、-15.7、-17.1、-17.0 及び-12.2 mmHg であった。

トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降量は、いずれの評価時点においても TAK-536 群及び C.C.群ではプラセボ群よりも有意に大きかった。TAK-536 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群は、C.C.群と比較していずれの評価時点でも下降量は大きかった。

4）有効症例の割合

治療期終了時（12 週、LOCF）における有効症例の割合は、プラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ 8.8%（7/80 例）、41.6%（37/89 例）、38.8%（31/80 例）、47.1%（40/85 例）、54.9%（45/82 例）、52.4%（44/84 例）及び 44.4%（36/81 例）であり、TAK-536 のいずれの投与群でもプラセボ群と比較して高かった。TAK-536 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では、C.C.群より有効症例の割合は高かった。

5）血圧正常化症例の割合

治療期終了時（12 週、LOCF）における血圧正常化症例の割合は、プラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群でそれぞれ 1.3%（1/80 例）、18.0%

（16/89 例）、13.8%（11/80 例）、21.2%（18/85 例）、24.4%（20/82 例）、26.2%（22/84 例）及び 23.5%（19/81 例）であり、TAK-536 のいずれの投与群でもプラセボ群に比較して高かった。TAK-536 40 mg 群及び 80 mg 群では、C.C.群より血圧正常化症例の割合は高かった。

（2）検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時、治療期 8 週）

治療期終了時（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-12.4 及び-9.8 mmHg であり、いずれの投与群でも投与前と比較して有意に下降した（いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。

TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は-2.6 mmHg（[-4.08, -1.22] mmHg）であり 95%CI の上限値は「0」を下回り、TAK-536 20～40 mg の C.C.8～12 mg に対する統計学的有意性が検証された。

治療期 8 週（増量前、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-11.0 及び-9.0 mmHg であり、いずれの投与群でも投与前と比較して有意に下降した（いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。

TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は-2.0 mmHg（[-3.21, -0.69] mmHg）であり 95%CI の上限値は「0」を下回り、TAK-536 20 mg の C.C.8 mg に対する統計学的有意性がみられた。

2）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時、治療期 8 週）

治療期終了時（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-21.8 及び-17.5 mmHg であり、いずれの投与群でも投与前と比較して有意に下降した（いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。

TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は-4.4 mmHg（[-6.53, -2.20] mmHg）であり、TAK-536 20～40 mg では C.C.8～12 mg と比較して有意に下降した（p<0.0001、二元配置分散分析）。

治療期 8 週時（増量前、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-19.9 及び-17.3 mmHg であり、いずれの投与群でも投与前と比較して有意に下降した（いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。

TAK-536 群と C.C.群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は-2.6 mmHg（[-4.62, -0.60] mmHg）であり、TAK-536 20 mg は C.C.8 mg に比較して有意に下降した（p=0.0109、二元配置分散分析）。

3）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、TAK-536 群及び C.C.群ともに投与 2 週から下降し、治験薬増量前では投与 6 週で下降量はほぼ最大に達した。治験薬増量後では、増量前よりさらに下降し、投与 10～12 週で下降量はほぼ最大に達し、投与 16 週まで降圧効果は持続した。

治療期 2 週におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-8.3 及び-7.1 mmHg であり、トラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、それぞれ-15.7 及び-13.3 mmHg であった。

トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降量は、いずれの評価時点においても TAK-536 群は C.C.群と比較して有意に大きかった。また、TAK-536 群では増量前（8 週、LOCF）と比較して増量後（16 週、LOCF）の下降量は有意に大きく、増量により降圧効果は増強した（拡張期血圧：p=0.0005、収縮期血圧：p=0.0017、1 標本 t 検定）。

4）有効症例の割合

TAK-536 群及び C.C.群の有効症例の割合は、治療期 8 週（増量前、LOCF）でそれぞれ 44.1%（137/311 例）及び 29.4%（91/309 例）、治療期終了時（16 週、LOCF）でそれぞれ 51.8%（161/311 例）及び 34.3%（106/309 例）であり、いずれの投与群でも増量前（治療期 8 週時）と比較して増量後（治療期終了時）で高かった。また、有効症例の割合は、治療期 8 週時及び治療期終了時のいずれにおいても C.C.群と比較して TAK-536 群で有意に高かった（それぞれ p=0.0001 及び p<0.0001、-2 週の血漿中レニン活性区分を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

5）血圧正常化症例の割合

TAK-536 群及び C.C.群の血圧正常化症例の割合は、治療期 8 週（増量前、LOCF）でそれぞれ 18.0%（56/311 例）及び 10.0%（31/309 例）、治療期終了時（16 週、LOCF）でそれぞれ 19.3%（60/311 例）及び 13.3%（41/309 例）であり、いずれの投与群でも増量前（治療期 8 週）と比較して増量後（治療期終了時）で高かった。また、血圧正常化症例の割合は、治療期 8 週及び治療期終了時のいずれにおいても C.C.群と比較して TAK-536 群で有意に高かった（それぞれ p=0.0041 及び p=0.0409、-2 週の血漿中レニン活性区分を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

（3）腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験）

1）投与パターン

重度（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）及び中等度（eGFR≥30 mL/min/1.73 m^2）腎障害患者における最終用量別の被験者の割合はそれぞれ、40 mg が 57.9%（11/19 例）及び 77.3%（17/22 例）、20 mg が 15.8%（3/19 例）及び 13.6%（3/22 例）、10 mg が 26.3%（5/19 例）及び 9.1%（2/22 例）であった。このうち、10 mg で降圧目標（トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が 80 mmHg 未満）を達成した被験者（治験薬の増量に至らなかった理由が「降圧目標を達成」）は、重度及び中等度腎障害でそれぞれ 15.8%（3/19 例）及び 4.5%（1/22 例）と少なく、約 70～90%の被験者が 20 mg 以上に増量された。また、増量により忍容性に問題が認められ 40 mg から 20 mg へ減量された被験者は重度腎障害患者にはみられず、中等度腎障害患者で 9.1%（2/22 例）と少なく、20 mg から 10 mg へ減量した被験者はみられなかった。

なお、最終用量が 10 mg の被験者のうち、重度腎障害患者の 2 例は、除外基準の抵触及び重篤な有害事象により、中等度腎障害患者の 1 例は重篤な有害事象により、治療期 2 週までに試験を早期中止したため、増量に至らなかった（2.7.6.11）。

2）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

治療期終了時（10 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ-14.7 及び-13.0 mmHg であり、いずれも投与前と比較して有意に下降した（95%CI：[-19.96, -9.51]及び[-18.57, -7.43] mmHg、いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。下降量は腎障害の程度で大きな違いはなかった。

3）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）

治療期終了時（10 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ-20.3 及び-24.2 mmHg であり、いずれも投与前と比較して有意に下降した（95%CI：[-28.22, -12.41]及び[-31.90, -16.48] mmHg、いずれも p<0.0001、1 標本 t 検定）。下降量は腎障害の程度で大きな違いはなかった。

4）有効症例の割合

治療期終了時（10 週、LOCF）における有効症例の割合は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 52.6%（10/19 例）及び 52.4% (11/21 例）であった。有効症例の割合は、腎障害の程度で大きな違いはなかった。

5）血圧正常化症例の割合

治療期終了時（10 週、LOCF）における血圧正常化症例の割合は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 26.3%（5/19 例）及び 33.3%（7/21 例）であった。血圧正常化症例の割合は、腎障害の程度で大きな違いはなかった。

（4）検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

1）ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量（6 週）

6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群、TAK-491 20 mg、40 mg、80 mg 群及びオルメサルタン 40 mg 群で、それぞれ-1.40、-12.15、-13.48、-14.62 及び-12.56 mmHg であり、TAK-491 群の収縮期血圧の 24 時間平均値は用量依存的に下降した。

TAK-491 群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ-10.75 mmHg（[-13.17, -8.34] mmHg）、-12.08 mmHg（[-14.48, -9.67] mmHg）及び-13.21 mmHg（[-15.62, -10.81] mmHg）であり、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.001、ANCOVA）。

TAK-491 群のオルメサルタン 40 mg 群との調整済み平均値の差(95%CI)は、TAK-491 20 mg、40 mg 及び 80 mg 群で、それぞれ 0.40 mmHg（[-1.55, 2.35] mmHg）、-0.92 mmHg（[-2.87, 1.02] mmHg）及び-2.06 mmHg（[-4.00, -0.12] mmHg）であった。事前に定めた順序に基づき検定した結果、TAK-491 40 mg 群はオルメサルタン 40 mg 群に対して非劣性が認められ、TAK-491 80 mg 群はオルメサルタン 40 mg 群に対して優越性が認められた（p=0.038、ANCOVA）。

2）診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（6 週）

6 週（LOCF）における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン 40 mg 群で、それぞれ-2.06、-14.28、-14.47、-17.58 及び-14.87 mmHg であった。

TAK-491 群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ-12.23 mmHg（[-15.45, -9.00] mmHg）、-12.42 mmHg（[-15.64, -9.20] mmHg）及び-15.53 mmHg（[-18.74, -12.31] mmHg）であり、TAK-491 群の診察室トラフ時座位収縮期血圧は用量依存的に下降し、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.001、ANCOVA）。

TAK-491 群のオルメサルタン 40 mg 群との調整済み平均値の差(95%CI)は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ 0.59 mmHg（[-2.05, 3.22] mmHg）、0.40 mmHg（[-2.24, 3.03] mmHg）、-2.71 mmHg（[-5.34, -0.09] mmHg）であり、事前に定めた順序に基づき検定した結果、TAK-491 80 mg 群はオルメサルタン 40 mg 群に対して非劣性が示された。投与群間差（95%CI）は-2.71 mmHg（[-5.34, -0.09] mmHg）であった。

3）ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値の変化量（6 週）

6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン 40 mg 群で、それぞれ-0.69、-7.47、-8.38、-8.61 及び-7.74 mmHg であり、TAK-491 群の拡張期血圧の 24 時間平均値は用量依存的に下降した。

TAK-491 群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ-6.78 mmHg（[-8.34, -5.22] mmHg）、-7.68 mmHg（[-9.24, -6.13] mmHg）及び-7.92 mmHg（[-9.47, -6.36] mmHg）であり、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差がみられた（いずれも p<0.001）。

TAK-491 群のオルメサルタン 40 mg 群との調整済み平均値の差(95%CI)は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ 0.27 mmHg（[-0.99, 1.52] mmHg）、-0.64 mmHg（[-1.89, 0.62] mmHg）及び-0.87 mmHg（[-2.13, 0.38] mmHg）であった。

4）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（6 週）

6 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン群で、それぞれ 0.21、-6.82、-6.86、-8.42 及び-6.91 mmHg であった。

TAK-491 群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95%CI）は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ-7.02 mmHg（[-8.83, -5.22] mmHg）、-7.07 mmHg（[-8.87, -5.27] mmHg）及び-8.62 mmHg（[-10.42, -6.82] mmHg）であり、TAK-491 群の診察室トラフ時座位拡張期血圧は用量依存的に下降し、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差がみられた（いずれも p<0.001）。

TAK-491 群のオルメサルタン 40 mg 群との調整済み平均値の差(95%CI)は、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群で、それぞれ 0.09 mmHg（[-1.39, 1.56] mmHg）、0.04 mmHg（[-1.43,

1.52] mmHg）及び-1.51 mmHg（[-2.98, -0.04] mmHg）であり、TAK-491 80 mg 群はオルメサルタン群と比較して統計学的に有意な差がみられた。

5）効果判定基準を達成した被験者の割合

収縮期血圧による効果判定基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン群で、それぞれ 17.1%（24/140 例）、47.8%（131/274 例）、50.4%（139/276 例）、56.6%（158/279 例）及び 53.2%（149/280 例）であった。

拡張期血圧による効果判定基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン群で、それぞれ 47.9%（67/140 例）、67.5%（185/274 例）、71.0%（196/276 例）、73.5%（205/279 例）及び 73.9%（207/280 例）であった。

収縮期及び拡張期血圧による効果判定基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群、TAK-491 20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及びオルメサルタン群で、それぞれ 14.3%（20/140 例）、42.7%（117/274 例）、45.3%（125/276 例）、52.0%（145/279 例）及び 47.5%（133/280 例）であった。

いずれの効果判定基準においてもプラセボ群と比較して TAK-491 群で有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。また、TAK-491 の投与量増加に伴い、達成した被験者の割合も増加した。

2.5.4.5.3 部分集団における結果の比較

被験者背景の有効性に及ぼす影響を検討するため部分集団解析を行った。

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）

「診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量」について被験者背景項目（性別、年齢、高血圧症の種類、観察期開始前のレニンーアンジオテンシン系（RAS）阻害薬使用の有無、治療期第 1 期開始時の降圧薬使用の有無、eGFR 区分）による部分集団解析を行った。

治療期第 1 期終了時における診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量は、いずれの層でも大きく下降した。

層間の比較では、診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量は、「本態性高血圧症」の層と比較して「二次性高血圧症」の層で、治療期第 1 期開始時の降圧薬使用「無」の層と比較して「有」の層で、eGFR の低い層で大きい傾向がみられたが、層によっては症例数が限られていることから解釈に限界がある。その他の項目では層間で大きな違いはみられなかった。

診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量は、「本態性高血圧症」の層と比較して「二次性高血圧症」の層で、eGFR の低い層で大きい傾向がみられたが、層によっては症例数が限られていることから解釈に限界がある。その他の項目では層間で大きな違いはみられなかった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（AR14.001 試験）

「中断期における診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量」について被験者背景項目（性別、Tanner stage、高血圧症の種類、体重、慢性腎疾患の有無、腎移植歴の有無）による部分集団解析を行った。

中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧について、各層における群間の比較では、例数が少なく結果が算出されなかった「腎移植歴有」の層を除き、全体の結果と同様であっ

た。「腎移植歴」以外の項目における層間の比較では、いずれの項目においても層間で大きな違いはみられなかった。

中断期における診察室トラフ時座位収縮期血圧について、各層における群間での比較では、例数が少なく結果が算出されなかった「腎移植歴有」の層を除き、全体の結果と同様であった。「腎移植歴」以外の項目における層間の比較では、いずれの項目においても層間で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.5.4 有効性成績のまとめ

（1）診察室トラフ時座位拡張期血圧

小児高血圧症患者を対象とした試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験）では、診察室トラフ時座位拡張期血圧は、いずれの試験においてもベースラインと比較して投与後に大きく下降し、治療期終了時まで継続した。

小児及び成人高血圧症患者を対象に TAK-536 の有効性を評価した試験（TAK-536/OCT-101 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）では、診察室トラフ時座位拡張期血圧はいずれの試験においても投与 2 週から下降し、治療期終了時まで降圧効果は持続した。小児高血圧症患者に TAK-536 2.5～40 mg（50 kg 未満：2.5～20 mg、50 kg 以上：5～40 mg）を投与したときの診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、成人高血圧症患者に TAK-536 5～40 mg を投与したときの変化量（平均値）の範囲内であった。

小児及び成人高血圧症患者を対象に TAK-491 の有効性を評価した試験（AR14.001 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、AR14.001 試験（小児に TAK-491 10～80 mg を投与）の中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（調整済み平均値）は、TAK-491 全体はプラセボと比較して有意な降圧効果が認められ、降圧効果は用量依存的に増加した。
01-05-TL-491-008 試験（成人に TAK-491 20～80 mg を投与）の診察室トラフ時座位拡張期血圧は概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は 80 mg でみられた。いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差がみられた。

成人高血圧症患者を対象とした試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、診察室座位拡張期血圧は、TAK-536 5～40 mg 及び TAK-491 20～80 mg の投与量の範囲内では概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は TAK-536 40 mg 群及び TAK-491 80 mg 群でみられた。

（2）診察室トラフ時座位収縮期血圧

小児高血圧症患者を対象とした試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験）では、診察室トラフ時座位収縮期血圧は、いずれの試験においてもベースラインに比較して投与後に大きく下降し、治療期終了時まで継続した。

小児及び成人高血圧症患者を対象に TAK-536 の有効性を評価した試験（TAK-536/OCT-101 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）では、診察室トラフ時座位収縮期血圧はいずれの試験においても投与 2 週から下降し、治療期終了時まで降圧効果は持続した。小児高血圧症患者に TAK-536 2.5～40 mg（50 kg 未満：2.5～20 mg、50 kg 以上：5～40 mg）を投与したときの診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、成人高血圧症患者に TAK-536 5～40 mg を投与したときの変化量（平均値）と比較してやや小さかった。

小児及び成人高血圧症患者を対象に TAK-491 の有効性を評価した試験（AR14.001 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、AR14.001 試験（小児に TAK-491 10～80 mg を投与）の中断期における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（調整済み平均値）は、TAK-491 全体はプラセボと比較して有意な降圧効果が認められ、降圧効果は概ね用量依存的に増加した。01-05-TL-491-008 試験（成人に TAK-491 20～80 mg を投与）の診察室トラフ時座位収縮期血圧は概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は 80 mg でみられた。いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差がみられた。

成人高血圧症患者を対象とした試験（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、01-05-TL-491-008 試験）では、診察室座位収縮期血圧は、TAK-536 5～40 mg 及び TAK-491 20～80 mg の投与量の範囲内では概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は TAK-536 40 mg 群及び TAK-491 80 mg 群でみられた。

2.5.4.6 海外臨床試験データの日本人小児患者への外挿の妥当性

海外で小児患者を対象に実施された AR14.001 試験成績を日本人小児患者へ外挿することの妥当性を、内因性及び外因性民族的要因、並びに薬物動態、有効性及び安全性の観点から検討した。内因性民族的要因は、TAK-536/OCT-101 試験（国内）及び AR14.001 試験（海外）における小児患者の被験者背景を基に、外因性民族的要因は、国内外の小児高血圧症の治療ガイドラインを基に比較検討した。また、薬物動態、有効性及び安全性は、成人における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の成績（①）、小児及び成人における TAK-491（海外）（②）及び TAK-536（国内）の成績（③）、さらに、小児における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の成績（④）を基に比較検討した（図 2.5.4.6-1）。

なお、有効性の検討は、試験ごとに治験薬（TAK-536、TAK-491）、投与量、投与期間及び血圧基準値等の試験デザインが異なり、各試験の投与群の成績を直接比較することが困難であったことから、治験薬投与後の TAK-536 の曝露量と降圧効果の関係性（曝露-反応関係）を基に検討した。

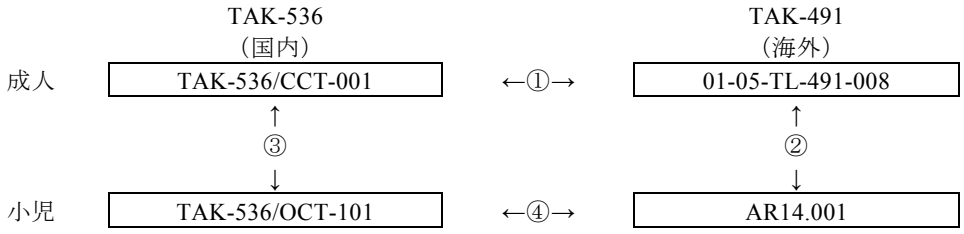


図 2.5.4.6-1　海外臨床試験データの日本人小児患者への外挿の妥当性の検討

内因性民族的要因について、TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験の被験者背景を比較した結果、年齢及びにそれに起因すると考えられる身長、体重、BMI、座位拡張期及び収縮期血圧、並びに高血圧症の種類に違いがみられた。しかしながら、年齢及び高血圧症の種類別の部分集団解析で有効性及び安全性に大きな違いはなかったことから、国内外の小児高血圧患者において、有効性及び安全性に大きく影響する内因性の民族的要因の差異はないと考えられた。（2.7.3.3.2.3（1））。

外因性民族的要因について、国内外で小児高血圧症の治療方法及び環境に大きな違いはなく、有効性及び安全性に影響する要因はないと考えられた（2.7.3.3.2.3（2））。

薬物動態について、成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときのバイオアベイラビリティ、並びに体重が軽い小児に成人と同用量の TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの曝露量に違いがあるものの、小児又は成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの吸収後の TAK-536 の薬物動態に、明らかな違いはないと考えられた（2.7.3.3.2.3（3））。

有効性について、曝露－反応関係の検討から、小児又は成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの治療反応性は類似しており、大きな違いはないと考えられた（2.7.3.3.2.3（4））。

安全性について、小児又は成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であったことから、小児及び成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性に大きな違いはないと考えられた（2.7.3.3.2.3（5））。

以上、海外小児患者に TAK-491 を投与したときの有効性及び安全性は、日本人小児患者に TAK-536 を投与したときと類似すると期待されたことから、海外臨床試験データを日本人小児患者へ外挿することは妥当であり、AR14.001 試験の成績も踏まえて TAK-536 の有効性及び安全性を検討することは可能と考えられた。

2.5.4.7 推奨用法・用量

2.5.4.7.1 用法・用量

TAK-536 の 6 歳以上の小児に対する用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。

2.5.4.7.2 用法・用量の設定根拠

（1）用法の設定根拠

1）投与回数

TAK-536/OCT-101 試験において、6 歳以上 16 歳未満の患者を対象に TAK-536 を 1 日 1 回投与したとき、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下が投与開始直後から確認され、52 週間継続した（2.5.4.5.1（1））。また、AR14.001 試験において、6 歳以上 18 歳未満の患者を対象に TAK-491 を 1 日 1 回投与したとき、中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇し、TAK-491 の有効性が検証された。また、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降し、52 週まで継続した（2.5.4.5.1（2））。いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

以上より、TAK-536 の投与回数は「1 日 1 回」とした。

2）投与時期

TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験（Azilsartan-1005 試験）において、日本人の健康成人男子に TAK-536 の小児用製剤（顆粒剤）を投与したとき、TAK-536 の薬物動態に及ぼ

す食事の影響はないと考えられた（2.7.1.2.2.2）。また、TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験において、6 歳以上 16 歳未満又は 6 歳以上 18 歳未満の患者に TAK-536 又は TAK-491 を食前又は食後に投与したとき、TAK-536 及び TAK-491 の有効性及び安全性が確認された（2.7.3.2.1、2.7.3.2.2 及び 2.7.4.2.1）。さらに、既承認の市販製剤である TAK-536 10 mg 錠、20 mg 錠及び 40 mg 錠では、投与時期に関する規定は設定していない。

以上より、投与時期に関する規定は設定しなかった。

（2）用量の設定根拠

1）開始用量及び最小用量

TAK-536/OCT-101 試験では、開始用量（最小用量）を体重 50 kg 未満で 2.5 mg 及び体重 50 kg 以上で 5.0 mg とし、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週間ごとに段階的に最大用量（体重 50 kg 未満：20 mg、体重 50 kg 以上：40 mg）まで増量することとした。

体重 50 kg 未満及び体重 50 kg 以上の被験者全例が、開始用量（最小用量）から投与を開始した。診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、開始用量（最小用量）が投与されていた 2 週でいずれもベースラインから有意に下降した。また、最小用量で治療期終了時まで降圧効果が継続した被験者も一定数みられた（2.5.4.5.1（1））。さらに、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

以上より、TAK-536 の開始用量及び最小用量は、体重 50 kg 未満で「2.5 mg」、体重 50 kg 以上で「5 mg」とした。

2）最大用量

AR14.001 試験では、8 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、TAK-491 全体はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果が認められ、降圧効果は用量に伴い増加した。これらの結果は、収縮期血圧でも同様であった（2.5.4.5.1（2））。さらに、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

一方、6 歳以上の小児高血圧症患者において、TAK-536 を体重 50 kg 未満に 5～20 mg 及び 50 kg 以上に 10～40 mg を投与したときの曝露量は、TAK-491 を体重 50 kg 未満に 10～40 mg 及び 50 kg 以上に 10～80 mg を投与したときの TAK-536 の曝露量の範囲内であった（2.7.2.3.3.4）。AR14.001 試験では、これらの TAK-536 の曝露量の範囲で用量増加に伴う降圧効果の増加が認められたことから、TAK-536 投与による降圧効果は、体重 50 kg 未満では 20 mg 及び 50 kg 以上では 40 mg まで用量に伴って増加することが考えられた。

また、TAK-536/OCT-101 試験では、治療期で最大用量を必要とする被験者が一定数みられた（2.5.4.5.1（1））。さらに、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

以上より、TAK-536 の最大用量は、体重 50 kg 未満で「20 mg」、体重 50 kg 以上で「40 mg」とした。

2.5.4.8 効果の持続、耐薬性

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験の 52 週までの成績において、TAK-536 を長期投与したときの降圧効果の持続性及び耐薬性について検討した。

TAK-536/OCT-101 試験の治験薬投与日数（平均値）は、全体で 334.4 日であり、85.2%の被験者に 337 日以上治験薬が投与された。

AR14.001 試験の長期非盲検期における治験薬投与日数（平均値）は、全体で [redacted] 日であった。

TAK-536/OCT-101 試験では、トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、2 週以降のいずれの評価時点においてもベースラインから有意に下降し、降圧効果は治療期第 2 期終了時まで持続した。治療期第 2 期終了時のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（平均値）は、それぞれ-10.9 及び-10.0 mmHg であった（2.5.4.5.1（1））。

AR14.001 試験では、トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降し、52 週におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧（平均値）は、それぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった〔AR14.001 試験総括報告書　補遺（5.3.5.1-3）Table 14.2.3.2.1、14.2.3.2.2 から引用〕。

以上より、TAK-536 は降圧効果が減弱することなく、長期にわたって安定した降圧効果が得られることが示された。

2.5.4.9 参考文献

[1] 日本循環器学会．小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）．2012:各論 V．降圧薬.

[2] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics [cited 2020 Jul 21]. 2017;140(3). Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/140/3/e20171904.full.pdf（添付なし）

[3] 本邦小児におけるカンデサルタン　シレキセチルの使用実態調査　調査報告書．日本小児循環器学会、日本小児腎臓病学会; 2017 年 8 月 9 日第 1.0 版.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

TAK-536 の安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1（評価資料）及び表 2.5.5.1-2（参考資料）に示した。

TAK-536 の 6 歳以上の小児高血圧症患者に対する安全性評価は、国内で実施した小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）及び海外で実施した小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の長期投与試験（AR14.001 試験）を評価資料として主に検討した。また、国内で実施した成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験（TAK-536/CCT-001 試験）、検証試験（TAK-536/CCT-005 試験）及び腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）並びに海外で実施した成人高血圧症患者を対象とした TAK-491 の検証試験（01-05-TL-491-008 試験）の 4 試験を参考資料とした。

その他、小児高血圧症患者を対象とした臨床試験として、国内で実施した TAK-536 の薬物動態試験（TAK-536/CPH-103 試験）及び海外で実施した TAK-491 の薬物動態試験（TAK-491_109 試験）の成績の詳細は、単回投与であることから本項には含めず、2.7.6.4 及び 2.7.6.5 にそれぞれ示した。

また、小児高血圧症患者における TAK-536 の安全性評価においては、検討に用いた各試験で試験デザインが異なる等の理由より併合解析は実施せず、試験ごとに個別に評価した。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（評価資料）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	試験デザイン	用法・用量	投与期間	安全性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 3 相 長期投与試験 TAK-536/OCT-101 〔評価資料〕 〔5.3.5.2-1〕	6 歳以上 16 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 体重 50 kg 未満： TAK-536 2.5 mg→5 mg→10 mg→20 mg 体重 50 kg 以上： TAK-536 5 mg→10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	52 週	27 例	2016 年 8 月～ 2019 年 6 月 17 施設
海外	第 3 相 長期投与試験 AR14.001 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-3〕	6 歳以上 18 歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	二重盲検期 無作為化 二重盲検 実薬対照 群間比較	二重盲検期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 25、50 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 50、100 mg	52 週 二重盲検期 6 週 中断期 2 週 長期非盲検期 44 週	二重盲検期 215 例 低用量: [redacted] 例 中用量: [redacted] 例 高用量: [redacted] 例 ロサルタン: [redacted] 例 中断期 [redacted] 例 低用量: [redacted] 例 中用量: [redacted] 例 高用量: [redacted] 例 ロサルタン: [redacted] 例 プラセボ: [redacted] 例 長期非盲検期 [redacted] 例 TAK-491 単独: [redacted] 例 TAK-491 降圧薬の併用: [redacted] 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 2019 年 11 月 67 施設
			中断期 無作為化 二重盲検 実薬対照 プラセボ対照 群間比較	中断期 1 日 1 回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重 50 kg 未満： TAK-491 10、20、40 mg ロサルタン 50 mg プラセボ 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg ロサルタン 100 mg プラセボ			
			長期非盲検期 非盲検	長期非盲検期 体重 50 kg 未満： TAK-491 10 mg→20 mg→40 mg 体重 50 kg 以上： TAK-491 10 mg→20 mg→40 mg→80 mg （任意漸増）			

表 2.5.5.1-2　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（参考資料）

地域	相 試験の種類 試験番号 添付資料番号	対象	試験デザイン	用法・用量	投与期間	安全性の解析 対象集団例数	試験期間 施設数
国内	第 2 相 用量設定試験 TAK-536/CCT-001 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-1〕	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 5、10、20、40、80 mg プラセボ C.C. 8 mg→12 mg （治療期 4 週に強制漸増）	12 週	587 例 5 mg: 89 例 10 mg: 83 例 20 mg: 85 例 40 mg: 82 例 80 mg: 84 例 プラセボ: 82 例 C.C.: 82 例	2007 年 7 月～ 2008 年 7 月 38 施設
国内	第 3 相 検証試験 TAK-536/CCT-005 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-2〕	成人の I 度・II 度本態性高血圧症患者	層別無作為割付 二重盲検 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 20 mg→40 mg （治療期 8 週に強制漸増） C.C. 8 mg→12 mg （治療期 8 週に強制漸増）	16 週	622 例 TAK-536: 313 例 C.C.: 309 例	2009 年 5 月～ 2010 年 6 月 33 施設
国内	一般臨床試験 TAK-536/OCT-002 〔参考資料〕 〔5.3.5.2-2〕	腎障害を伴う成人の高血圧症患者	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-536 10 mg→20 mg→40 mg （任意漸増）	10 週	41 例	2009 年 7 月～ 2010 年 7 月 18 施設
海外	第 3 相 検証試験 01-05-TL-491-008 〔参考資料〕 〔5.3.5.1-4〕	成人の本態性高血圧症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 群間比較	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 TAK-491 20、40、80 mg プラセボ オルメサルタン 40 mg	6 週	1272 例 プラセボ：142 例 20 mg：283 例 40 mg：281 例 80 mg：284 例 オルメサルタン：282 例	2007 年 6 月～ 2008 年 10 月 140 施設

2.5.5.2 安全性データの評価方法

安全性評価に用いた主な試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験及び 01-05-TL-491-008 試験）の安全性データの解析方法の概要を以下に示した。

なお、各試験の解析方法の詳細は、2.7.6 及び第 5 部の各試験の総括報告書に示した。

（1）安全性評価の解析対象集団

各試験の安全性データの解析対象集団の定義を表 2.5.5.2-1 に示した。

安全性の解析は、対象集団は、治験薬（治療期用治験薬）を少なくとも 1 回以上投与された被験者とした。

表 2.5.5.2-1　安全性解析対象集団の定義

試験	安全性の解析対象集団	定義
TAK-536/OCT-101 試験 AR14.001 試験 TAK-536/CCT-001 試験 TAK-536/CCT-005 試験 01-05-TL-491-008 試験	安全性データの解析対象集団	治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 [1),2)]
TAK-536/OCT-002 試験	最大の解析対象集団	治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者

1)　TAK-536/CCT-001 試験では「重複登録の疑い」、TAK-536/CCT-005 試験では「GCP 違反」により一部の被験者が安全性解析対象集団から除外された。

2)　AR14.001 試験では、安全性データは治験期間（二重盲検期、中断期、長期非盲検期）ごとに集計した。

（2）有害事象

1）有害事象の評価方法

有害事象は、「治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。

なお、本項では、治験薬とは治療期用治験薬のことを指し、有害事象とは特に記載のない限り治療期用治験薬投与後、各治験実施計画書に定めた最終評価時点までに発現した有害事象を指す。

有害事象の程度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 3 分類で判定した。

治験薬との因果関係は、TAK-536/OCT-101 試験、TAK-536/CCT-005 試験及び TAK-536/OCT-002 試験では 2 段階（「関連あり」、「関連なし」）で、AR14.001 試験では 5 段階（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」）で、TAK-536/CCT-001 試験及び 01-05-TL-491-008 試験では 4 段階（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」）で判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」又は「多分関連なし」と判定されなかった有害事象を、「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」とした。

ARB では、重大な副作用として、薬理作用に基づくと考えられる過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」及び「高カリウム血症」並びに TAK-536 において明確な作用機序は不明であるが、製造販売後に「肝機能障害」及び「横紋筋融解症」が報

告されている。そのため、通常の安全性評価に加え、低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害及び横紋筋融解症に注目して評価した。

有害事象の収集期間を表 2.5.5.2-2 に示した。

表 2.5.5.2-2　有害事象の収集期間

試験	有害事象の収集期間
TAK-536/OCT-101 試験	同意取得時から後観察期終了時（又は中止時検査実施時）まで
AR14.001 試験	治験薬投与開始時から[redacted]期間終了時（重篤な有害事象は治験薬投与終了 30 日後）まで
TAK-536/CCT-001 試験 TAK-536/CCT-005 試験 TAK-536/OCT-002 試験	治験薬投与開始時から治験薬最終投与時点（治療期最終時又は中止時）まで
01-05-TL-491-008 試験	治験薬投与開始時から治験薬投与終了 14 日後（重篤な有害事象は治験薬投与終了 30 日後）まで

2）有害事象の解析方法

有害事象は、すべて ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Ver.[redacted] を用いて読み替えた。ただし、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧についてのみ、各試験の総括報告書で読み替えた MedDRA バージョンを用いて記載した。

有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、有害事象が 1 件以上みられた被験者をカウントした。同一の被験者で、同一の基本語又は器官別大分類の有害事象が複数回みられた場合、その基本語又は器官別大分類に 1 例として計上した。

（3）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

有害事象以外の安全性評価項目を表 2.5.5.2-3 に示した。

表 2.5.5.2-3　安全性の評価項目

試験	評価項目
TAK-536/OCT-101 試験	臨床検査、バイタルサイン（診察室立位血圧、診察室座位脈拍数、診察室立位脈拍数及び家庭座位血圧）、身体計測値（体重、身長及び BMI）及び 12 誘導心電図
AR14.001 試験	臨床検査、バイタルサイン、身体計測値（身長、体重及び BMI Z スコア）、診察所見及び 12 誘導心電図
TAK-536/CCT-001 試験	臨床検査、バイタルサイン（臥位及び立位血圧、座位脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図
TAK-536/CCT-005 試験	臨床検査、バイタルサイン（座位脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図
TAK-536/OCT-002 試験	臨床検査、バイタルサイン（臥位及び立位血圧、座位脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図
01-05-TL-491-008 試験	臨床検査、バイタルサイン（脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図

2.5.5.3 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた主な試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験及び 01-05-TL-491-008 試験）の治験薬の投与状況を以下に示した。

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

27 例が治療期に移行し治験薬が投与された。体重別の被験者数は 50 kg 未満 22 例、50 kg 以上 5 例であった。治験薬が投与された 27 例のうち、23 例（85.2%）が試験を完了し、4 例（14.8%）が試験を中止した。体重別では 50 kg 未満 3 例（13.6%）及び 50 kg 以上 1 例（20.0%）が試験を中止した。

治験薬が投与された 27 例全例を「安全性データの解析対象集団」に採用した。

治験薬の投与日数（平均値）は、全体で 334.4 日、50 kg 未満で 336.9 日及び 50 kg 以上で 323.6 日であった。

体重 50 kg 未満の 22 例全例が 2.5 mg から投与を開始した。投与量別の被験者の割合は、12 週で 2.5 mg が 33.3%（7/21 例）、5 mg が 47.6%（10/21 例）、10 mg が 9.5%（2/21 例）及び 20 mg が 9.5%（2/21 例）、治療期終了時で 2.5 mg が 27.3%（6/22 例）、5 mg が 45.5%（10/22 例）、10 mg が 13.6%（3/22 例）及び 20 mg が 13.6%（3/22 例）であった。

体重 50 kg 以上の 5 例全例が 5 mg から投与を開始した。投与量別の被験者の割合は、12 週で 5 mg が 20.0%（1/5 例）、10 mg が 40.0%（2/5 例）、20 mg が 40.0%（2/5 例）及び 40 mg が 0%（0/5 例）、治療期終了時で 5 mg が 20.0%（1/5 例）、10 mg が 0%（0/5 例）、20 mg が 20.0%（1/5 例）及び 40 mg が 60.0%（3/5 例）であった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

215 例が二重盲検期に無作為に割り付けられた。各投与群の被験者数は、TAK-491 低用量群 [redacted] 例、中用量群 [redacted] 例、高用量群 [redacted] 例及びロサルタン群 [redacted] 例であった。このうち [redacted] 例が二重盲検期の来院を完了し、[redacted] 例（TAK-491 中用量群 [redacted] 例、高用量群 [redacted] 例及びロサルタン群 [redacted] 例）が試験を中止した。

二重盲検期を完了した [redacted] 例が中断期に無作為に割り付けられた。各投与群の被験者数は、TAK-491 低用量群 [redacted] 例、中用量群 [redacted] 例、高用量群 [redacted] 例、ロサルタン群 [redacted] 例及びプラセボ群 [redacted] 例であった。このうち [redacted] 例が中断期の来院を完了した。[redacted] 例（TAK-491 中用量群）が試験を中止した。

中断期を完了した [redacted] 例のうち [redacted] 例が長期非盲検期に移行した。TAK-491 単独が [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用が [redacted] 例であった。このうち [redacted] 例が長期非盲検期の来院を完了し、[redacted] 例（いずれも TAK-491 単独）が試験を中止した。

二重盲検期に移行した 215 例を二重盲検期の「安全性データの解析対象集団」に採用した。

中断期に移行した [redacted] 例を中断期の「安全性データの解析対象集団」に採用した。

長期非盲検期に移行した [redacted] 例を長期非盲検期の「安全性データの解析対象集団」に採用した。

二重盲検期の治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-491 の各投与群で [redacted]～[redacted] 日、ロサルタン群で [redacted] 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。

中断期の治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-491 の各投与群で [redacted]～[redacted] 日、ロサルタン群で [redacted] 日、プラセボ群で [redacted] 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。

長期非盲検期の治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-491 単独で [redacted] 日、TAK-491 と他の降圧薬の併用で [redacted] 日であった。また、TAK-491 10 mg で投与を継続した被験者は [redacted]

例（[redacted]%）で、20、40 及び 80 mg に増量された被験者は、それぞれ [redacted] 例（[redacted]%）、[redacted] 例（[redacted]%）及び [redacted] 例（[redacted]%）であった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

588 例が各投与群に無作為に割り付けられた。各投与群の被験者数は、プラセボ群 83 例、TAK-536 5 mg 群 89 例、10 mg 群 83 例、20 mg 群 85 例、40 mg 群 82 例、80 mg 群 84 例及び C.C.群 82 例であった。治験薬が投与された 588 例のうち、528 例（89.8%）が試験を完了し、60 例（10.2%）が試験を中止した。プラセボ群で 16 例（19.3%）、TAK-536 の各投与群で 35 例（8.3%）及び C.C.群で 9 例（11.0%）が試験を中止した。

治験薬が投与された 588 例のうち、重複登録が疑われたプラセボ群の 1 例を除く 587 例（プラセボ群 82 例、TAK-536 5 mg 群 89 例、10 mg 群 83 例、20 mg 群 85 例、40 mg 群 82 例、80 mg 群 84 例及び C.C.群 82 例）を「安全性データの解析対象集団」に採用した。

治験薬の投与日数（平均値）は、プラセボ群で 73.5 日、TAK-536 の各投与群で 75.9～82.8 日、C.C.群で 78.6 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。プラセボ群では約 80%、TAK-536 群及び C.C.群では約 90%の被験者に 57 日以上治験薬が投与された。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

636 例が対照観察期（-2 週）の血漿中レニン活性を層別因子として無作為に割り付けられ、各投与群の被験者数は TAK-536 群 319 例及び C.C.群 317 例であった。このうち、GCP 違反のために治験薬投与前に試験を中止した 1 例（C.C.群）を除く 635 例に治験薬が投与された。無作為化された 636 例のうち、587 例（92.3%）が試験を完了し、TAK-536 群 26 例（8.2%）及び C.C.群 23 例（7.3%）が試験を中止した。

治験薬が投与された 635 例のうち、GCP 違反のあった 13 例（TAK-536 群 6 例、C.C.群 7 例）を除く 622 例（TAK-536 群 313 例、C.C.群 309 例）を「安全性データの解析対象集団」に採用した。

治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-536 群及び C.C.群で、それぞれ 107.2 及び 108.5 日であり、TAK-536 群と C.C.群で同程度であった。いずれの投与群でも 90%以上の被験者に 85 日以上治験薬が投与された。

（5）腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験）

重度腎障害患者（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）19 例及び中等度腎障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）22 例の全例を「最大の解析対象集団」に採用した。治験薬の投与日数（平均値）は、重度及び中等度腎障害患者で、それぞれ 61.8 及び 66.2 日であり、腎障害の程度によらず同程度であった。重度腎障害患者では約 85%及び中等度腎障害患者では約 95%の被験者に 57 日以上治験薬が投与された。

（6）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

1275 例が各投与群に無作為に割り付けられ、1272 例に治験薬が投与された。各投与群の被験者数は、プラセボ群 142 例、TAK-491 20 mg 群 283 例、40 mg 群 281 例、80 mg 群 284 例及

びオルメサルタン 40 mg 群 282 例であった。無作為化された 1275 例のうち 1179 例（92.5%）が試験を完了し、96 名（7.5%）が試験を中止した。

治験薬の投与日数（平均値）は、プラセボ群で 41.8 日、TAK-491 の各投与群で 41.2～41.5 日、オルメサルタン 40 mg 群で 41.9 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。

2.5.5.4 対象患者の特性

安全性評価に用いた主な試験（TAK-536/OCT- 101 試験、AR14.001 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験及び 01-05-TL-491-008 試験）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性は 2.7.4.1.3 に示した。

TAK-536/OCT- 101 試験及び AR14.001 試験では、本態性及び二次性高血圧症の小児患者（TAK-536/OCT- 101 試験では 6 歳以上 16 歳未満、AR14.001 試験では 6 歳以上 18 歳未満）を対象とした。TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験及び 01-05-TL-491-008 試験では、I 度・II 度の成人本態性高血圧症患者を対象とした。また、TAK-536/OCT-002 試験では、腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした。

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験で対象となった被験者集団は、市販後に使用が予想される患者集団と部分的な違いはみられるものの、概ね一致していると考えられた（2.5.4.4.1）。

2.5.5.5 有害事象の解析

2.5.5.5.1 有害事象の発現頻度

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

有害事象の発現頻度は、全体で 88.9%（24/27 例）、体重 50 kg 未満で 86.4%（19/22 例）、50 kg 以上で 100%（5/5 例）であった。

全体で 5%以上にみられた有害事象は、上咽頭炎 40.7%（11/27 例）、便秘、胃腸炎及びインフルエンザが各 14.8%（4/27 例）、腹痛、浮動性めまい、鼻出血、頭痛、中耳炎及び発熱が各 11.1%（3/27 例）、喘息、血中クレアチニン増加、挫傷、咳嗽、アトピー性皮膚炎、靭帯捻挫、腎機能障害、副鼻腔炎、口内炎及び上気道感染が各 7.4%（2/27 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、全体で 44.4%（12/27 例）、体重 50 kg 未満で 40.9%（9/22 例）、50 kg 以上で 60.0%（3/5 例）であった。

全体で 5%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい、頭痛及び腎機能障害が各 7.4%（2/27 例）であった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、体重 50 kg 未満で腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害が同一症例でみられ、いずれも重篤な有害事象として報告された。これらの有害事象のうち急性腎障害の治験薬との因果関係は否定されなかったが、腎移植拒絶反応及び移植腎の合併症の治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象の発現頻度は、全体で 7.4%（2/27 例）、体重 50 kg 未満で 4.5%（1/22 例）、50 kg 以上で 20.0%（1/5 例）であった。高度及び中等度の有害事象の発現頻度は低く、ほとんどの有害事象が軽度であった。

有害事象の発現時期別発現頻度（14 日間隔）は、全体で投与 1～14 日が 22.2%（6/27 例）、投与 15～28 日が 25.9%（7/27 例）、投与 29～42 日が 25.9%（7/27 例）、投与 43～56 日が 11.1%

（3/27 例）、投与 57～70 日が 25.9%（7/27 例）、投与 71～84 日が 22.2%（6/27 例）であった。投与 84 日までの有害事象の発現頻度は、時期に伴って増加する傾向はみられなかった。

有害事象の発現時期別発現頻度（84 日間隔）は、全体で投与 1～84 日が 77.8%（21/27 例）、投与 85～168 日が 65.4%（17/26 例）、投与 169～252 日が 50.0%（12/24 例）、投与 253～336 日が 50.0%（12/24 例）、投与 337～420 日が 39.1%（9/23 例）であった。投与 1～84 日の発現頻度が他の時期と比較して高かったが、時期に伴って増加する傾向はみられなかった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

1）二重盲検期

二重盲検期の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 33.3%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 32.1%（[redacted] 例）であり、TAK-491 全体の発現頻度は、ロサルタン群と比較して大きな違いはみられなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 40.4%（[redacted] 例）、中用量群で 35.7%（[redacted] 例）、高用量群で 24.1%（[redacted] 例）であり、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

二重盲検期でいずれかの群で 3%以上にみられた有害事象は、TAK-491 低用量群で上気道感染 9.6%（[redacted] 例）、頭痛、浮動性めまい、背部痛、胃腸炎及び気管支炎が各 3.8%（[redacted] 例）、中用量群では頭痛及び上咽頭炎が各 5.4%（[redacted] 例）、浮動性めまい、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中ブドウ糖減少が各 3.6%（[redacted] 例）、高用量では頭痛 5.6%（[redacted] 例）、上気道感染、上咽頭炎、鼻炎及び嘔吐が各 3.7%（[redacted] 例）並びにロサルタン群で頭痛及び上咽頭炎が各 5.7%（[redacted] 例）、下痢 3.8%（[redacted] 例）であった。有害事象の内容は、ロサルタン群と大きな違いはなく、TAK-491 の投与群間でも大きな違いはなかった。

二重盲検期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 5.6%（[redacted] 例）であり、ロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 7.7%（[redacted] 例）、中用量群で 5.4%（[redacted] 例）、高用量群で 3.7%（[redacted] 例）であり、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、TAK-491 中用量群で浮動性めまい、失神寸前の状態及び低血圧各 [redacted] 例（[redacted]症例）にみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。また、ロサルタン群で意識消失 [redacted] 例がみられた。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 8.0%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 7.5%（[redacted] 例）であり、TAK-491 全体の発現頻度はロサルタン群と比較して大きな違いはなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 7.7%（[redacted] 例）、中用量群で 8.9%（[redacted] 例）、高用量群で 7.4%（[redacted] 例）であり、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

2）中断期

中断期の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 15.6%（[redacted] 例）、ロサルタン群で 8.7%（[redacted] 例）及びプラセボ群で 12.6%（[redacted] 例）であり、TAK-491 全体の発現頻度は、ロサルタン群と比較してやや高く、プラセボ群と比較して大きな違いはみられなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 19.2%（[redacted] 例）、中用量群で 19.2%（[redacted] 例）、高用量群で 8.0%（[redacted] 例）であり、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

中断期でいずれかの群で5%以上にみられた有害事象は、TAK-491 低用量群で上気道感染及び頭痛が各 7.7%（[redacted] 例）並びにプラセボ群で、頭痛 5.8%（[redacted] 例）であり、TAK-491 中用量群、高用量群及びロサルタン群ではみられなかった。有害事象の内容は、TAK-491 の投与群間で大きな違いはなかった。

中断期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 2.6%（[redacted] 例）、プラセボ群で 2.9%（[redacted] 例）、ロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 3.8%（[redacted] 例）、中用量群で 3.8%（[redacted] 例）、高用量群ではみられず、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、TAK-491 低用量群で頭痛 [redacted] 例がみられた。治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群及びロサルタン群ではみられなかった。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 5.2%（[redacted] 例）、プラセボ群で 1.9%（[redacted] 例）にみられ、ロサルタン群ではみられず、TAK-491 全体の発現頻度は、プラセボ群及びロサルタン群と比較して大きな違いはなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群で 7.7%（[redacted] 例）、高用量群で 8.0%（[redacted] 例）、中用量群ではみられず、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

3）長期非盲検期

長期非盲検期の有害事象の発現頻度は、全体で 43.1%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 32.7%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 82.9%（[redacted] 例）であった。TAK-491 と他の降圧薬の併用の発現頻度は、TAK-491 単独と比較して高かった。

長期非盲検期で全体で 1%以上にみられた有害事象は、頭痛 8.6%（[redacted] 例）、上気道感染 4.6%（[redacted] 例）、下痢及び上咽頭炎が各 4.1%（[redacted] 例）、腹痛及び咽頭炎が各 3.6%（[redacted] 例）、悪心及び口腔咽頭痛が各 3.0%（[redacted] 例）、胃腸炎、ウイルス感染及び嘔吐が各 2.5%（[redacted] 例）、上腹部痛、浮動性めまい、鼻出血、インフルエンザ及び発熱が各 2.0%（[redacted] 例）、血圧上昇、結膜炎、アレルギー性結膜炎、挫傷、咳嗽、高カリウム血症、高血圧、筋肉痛、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、扁桃炎及びウイルス性上気道感染が各 1.5%（[redacted] 例）、関節痛、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、膀胱炎、湿疹、足骨折、ウイルス性消化管感染、低血圧、関節脱臼、肺炎、発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎、歯痛、尿路感染及びウイルス性咽頭炎が各 1.0%（[redacted] 例）であった。

長期非盲検期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、全体で 5.1%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 2.6%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 14.6%（[redacted] 例）であった。

長期非盲検期で全体で 1%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血圧上昇、高カリウム血症及び低血圧が各 1.0%（[redacted] 例）であった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、全体で [redacted] 例にみられた。TAK-491 単独で虫垂炎、腹膜炎、移植拒絶反応及び嘔吐各 [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用で尿路感染、肺炎及び神経過敏各 [redacted] 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象の発現頻度は、全体で 12.2%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 7.7%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 29.3%（[redacted] 例）であり、TAK-491 と他の降圧薬の併用で高かった。

4）発現時期別発現頻度

TAK-491 が 1 回以上投与された被験者の有害事象の発現時期別発現頻度（84 日間隔）は、投与 1～84 日が 41.6%（[redacted] 例）、投与 85～168 日が 24.0%（[redacted] 例）、投与 169～252 日が 21.5%（[redacted] 例）、投与 253～336 日が 15.1%（[redacted] 例）、投与 337～420 日が 12.9%（[redacted] 例）であった。投与 1～84 日の発現頻度が他の時期と比較してやや高かったが、時期に伴って増加する傾向はみられなかった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

有害事象の発現頻度は、TAK-536 5 mg 群で 50.6%（45/89 例）、10 mg 群で 56.6%（47/83 例）、20 mg 群で 47.1%（40/85 例）、40 mg 群で 52.4%（43/82 例）、80 mg 群で 57.1%（48/84 例）、プラセボ群で 37.8%（31/82 例）及び C.C.群で 37.8%（31/82 例）であり、TAK-536 群の発現頻度はプラセボ群及び C.C.群と比較してやや高かったが、TAK-536 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-536 群で 3%以上にみられた有害事象は、TAK-536 5 mg 群で上咽頭炎 18.0%（16/89 例）、血中トリグリセリド増加 4.5%（4/89 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛が各 3.4%（3/89 例）、10 mg 群で上咽頭炎 14.5%（12/83 例）、上気道の炎症 4.8%（4/83 例）、咽頭炎、尿中血陽性及び湿疹が各 3.6%（3/83 例）、20 mg 群で上咽頭炎 14.1%（12/85 例）、40 mg 群で上咽頭炎 15.9%（13/82 例）、上気道の炎症 6.1%（5/82 例）、下痢 4.9%（4/82 例）、転倒 3.7%（3/82 例）、80 mg 群で上咽頭炎 15.5%（13/84 例）、上気道の炎症 6.0%（5/84 例）であった。また、有害事象の内容は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与群間でも大きな違いはなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも有害事象の内容に大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAK-536 5 mg 群で 14.6%（13/89 例）、10 mg 群で 15.7%（13/83 例）、20 mg 群で 16.5%（14/85 例）、40 mg 群で 13.4%（11/82 例）、80 mg 群で 19.0%（16/84 例）、プラセボ群で 9.8%（8/82 例）及び C.C.群で 11.0%（9/82 例）であり、TAK-536 群の発現頻度は、プラセボ群及び C.C.群と比較してやや高かったが、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-536 群で 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-536 5 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加及び血中リン増加が各 2.2%（2/89 例）、10 mg 群で尿中血陽性 3.6%（3/83 例）、20 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び浮動性めまいが各 2.4%（2/85 例）、80 mg 群では血中尿素増加及び血中カリウム増加が各 2.4%（2/84 例）であった。なお、40 mg 群では 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。有害事象の内容は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与群間でも大きな違いはなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも有害事象の内容に大きな違いはなかった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、TAK-536 5 mg 群で転倒 1 例、10 mg 群で交通事故 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-536 5 mg 群で 3.4%（3/89 例）、10 mg 群で 10.8%（9/83 例）、20 mg 群で 7.1%（6/85 例）、40 mg 群で 7.3%（6/82 例）、80 mg 群で 10.7%（9/84 例）、プラセボ群で 3.7%（3/82 例）及び C.C.群で 7.3%（6/82 例）であり、TAK-536 群の発現頻度はプラセ

ボ群及び C.C.群と比較して大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

有害事象の発現時期別発現頻度（14 日間隔）は、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群及び C.C.群のいずれの投与群においても投与 29～56 日で有害事象の発現頻度が最も高かった。TAK-536 のいずれの投与群においても、有害事象の発現頻度が時期に伴って増加する傾向はみられなかった。各時期での有害事象の発現頻度は、TAK-536 群ではプラセボ群と比較してやや高かったが、いずれの時期においても TAK-536 の投与量に応じて増加することはなかった。また、TAK-536 群の有害事象の発現頻度は C.C.群と比較してやや高かった。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

有害事象の発現頻度は、TAK-536 群で 58.1%（182/313 例）、C.C.群で 52.4%（162/309 例）であった。有害事象の発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

TAK-536 群で 3%以上にみられた有害事象は、上咽頭炎 18.8%（59/313 例）、上気道の炎症 5.1%（16/313 例）及び咽頭炎 3.2%（10/313 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-536 群で 7.3%（23/313 例）及び C.C.群で 1.9%（6/309 例）であり、TAK-536 群の発現頻度は、C.C.群と比較して高かった。

TAK-536 群で 1%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中尿酸増加及び体位性めまいが各 1.6%（5/313 例）、浮動性めまい 1.0%（3/313 例）であった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、TAK-536 群で女性乳癌 1 例、C.C.群で椎間板突出及び基底細胞癌各 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-536 群で 4.5%（14/313 例）、C.C.群で 4.9%（15/309 例）であり、TAK-536 群の発現頻度は、C.C 群と比較して大きな違いはなかった。

有害事象の発現時期別発現頻度（28 日間隔）は、TAK-536 群及び C.C.群で、それぞれ投与 1～28 日が 26.2%及び 16.5%、投与 29～56 日が 20.1%及び 21.0%、投与 57～84 日が 17.9%及び 17.2%、投与 85～111 日が 15.0%及び 15.2%、投与 112 日以降が 4.8%及び 5.5%であった。いずれの投与群でも投与 56 日までの有害事象の発現頻度が高く、時期に伴って増加する傾向はみられなかった。各時期での有害事象の発現頻度は、TAK-536 群は C.C.群と比較して投与 1～28 日で高かったが、その他の時期では投与群間で同程度であった。

（5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

有害事象の発現頻度は、TAK-491 20 mg 群で 38.5%（109/283 例）、40 mg 群で 35.9%（101/281 例）、80 mg 群で 41.2%（117/284 例）、プラセボ群で 35.9%（51/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 37.9%（107/282 例）であり、TAK-491 群の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いはみられず、TAK-491 投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

TAK-491 群で 2%以上にみられた有害事象は、20 mg 群で頭痛 4.6%（13/283 例）、脂質異常症 3.5%（10/283 例）、浮動性めまい及び尿路感染が各 2.8%（8/283 例）、下痢 2.5%（7/283 例）、疲労 2.1%（6/283 例）、40 mg 群で脂質異常症 3.9%（11/281 例）、頭痛 3.2%（9/281 例）、下痢 2.5%（7/281 例）、浮動性めまい 2.1%（6/281 例）、80 mg 群で脂質異常症及び頭

痛が各 5.6%（16/284 例）、尿路感染及び浮動性めまいが各 2.8%（8/284 例）、上咽頭炎 2.5%（7/284 例）であった。有害事象の内容は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与群間でも大きな違いはなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも有害事象の内容に大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAK-491 20 mg 群で 12.7%（36/283 例）、40 mg 群で 11.0%（31/281 例）、80 mg 群で 10.9%（31/284 例）、プラセボ群で 7.0%（10/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 9.9%（28/282 例）であり、TAK-491 群の発現頻度は、プラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いはみられず、投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

TAK-491 群で 1%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、20 mg 群で疲労 1.8%（5/283 例）、頭痛 1.4%（4/283 例）、下痢及び浮動性めまいが各 1.1%（3/283 例）、40 mg 群で頭痛 1.4%（4/281 例）、下痢及び浮動性めまいが各 1.1%（3/281 例）、80 mg で頭痛 2.5%（7/284 例）、浮動性めまい 2.1%（6/284 例）、低血圧 1.1%（3/284 例）であった。

有害事象の程度について、高度の有害事象は、TAK-491 20 mg 群で動悸、心房細動、腹痛、胃腸出血、ショック、疲労、下気道感染、蜂巣炎、肺炎、喘息発作重積及び糖尿病各 1 例、40 mg 群で歯痛、靭帯捻挫、脂質異常症及び高脂血症各 1 例、80 mg 群で高トリグリセリド血症及び頭痛各 1 例がみられた。これらの有害事象のうち TAK-491 20 mg 群の動悸、心房細動及び糖尿病各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、プラセボ群で頭痛 2 例、疲労、関節痛、胸痛、副鼻腔炎、耳感染及び虚血各 1 例、オルメサルタン 40 mg 群で鼡径ヘルニア、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、脂質増加、血尿及び喘息各 1 例がみられた。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-491 20 mg 群で 11.3%（32/283 例）、40 mg 群で 12.8%（36/281 例）、80 mg 群で 15.8%（45/284 例）、プラセボ群で 11.3%（16/142 例）、オルメサルタン 40 mg 群で 15.2%（43/282 例）であり、TAK-491 群の発現頻度は、プラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

2.5.5.5.2 死亡

評価資料において死亡例はみられなかった。参考資料の 01-05-TL-491-008 試験及び TAK-536/CCT-005 試験で死亡例がみられた。

01-05-TL-491-008 試験（参考資料）で TAK-491 20 mg 群に死亡例が 1 例みられた。二重盲検期開始 32 日後に胃腸出血及びショックがみられ二重盲検期開始 33 日後に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

TAK-536/CCT-005 試験（参考資料）では、対照観察期間中に死亡した被験者が 1 例（心不全）みられた。

死亡例の詳細は、第 5 部の各試験の総括報告書（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-4）に記載した。

2.5.5.5.3 その他重篤な有害事象

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は、全体で 7.4%（2/27 例）、体重 50 kg 未満では 9.1%（2/22 例）であり、50 kg 以上ではみられなかった。

体重 50 kg 未満では、水痘 1 例、腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害各 1 例（同一症例）がみられた。このうち、急性腎障害については治験薬との因果関係は否定されなかった。腎移植拒絶反応の転帰は未回復であったが、その他の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

1）二重盲検期

二重盲検期では、重篤な有害事象の発現頻度は TAK-491 全体で 1.2%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 3.8%（[redacted] 例）であった。発現頻度は、いずれの投与群でも低く、TAK-491 全体の発現頻度はロサルタン群と比較して大きな違いはなかった。TAK-491 投与群別では、低用量群 1.9%（[redacted] 例）、中用量群 1.8%（[redacted] 例）、高用量群ではみられず、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-491 群では、低用量群の自閉症スペクトラム障害 1 例、中用量群の肺炎 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、いずれの事象も転帰は回復であったが、自閉症スペクトラム障害は後遺症ありと判定された。ロサルタン群では、高血圧及び意識消失各 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

2）中断期

中断期では、重篤な有害事象は TAK-491 低用量群で上気道感染 1 例がみられ、その他の投与群ではみられなかった。上気道感染の治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

3）長期非盲検期

長期非盲検期では、重篤な有害事象の発現頻度は TAK-491 全体で 4.6%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 4.5%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 4.9%（[redacted] 例）であった。

TAK-491 単独で嘔吐、移植拒絶反応、腹膜炎、ウイルス性気道感染、上気道感染、血圧上昇及び自然流産各 1 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用で肺炎及び尿路感染各 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は、TAK-536 5 mg 群で 1.1%（1/89 例）、10 mg 群で 1.2%（1/83 例）、20 mg 群で 1.2%（1/85 例）、40 mg 群で 1.2%（1/82 例）、80 mg 群で 1.2%（1/84 例）、C.C.群では 1.2%（1/82 例）であった。プラセボ群では重篤な有害事象はみられなかった。発現頻度はいずれの投与群でも低く、TAK-536 群の発現頻度は、プラセボ群及び C.C.群と比較して大きな違いはなかった。TAK-536 の投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

TAK-536 群では、5 mg 群で転倒・転落、10 mg 群で交通事故、20 mg 群で直腸癌、40 mg 群で出血性胃潰瘍、80 mg 群で胸痛各 1 例がみられた。このうち出血性胃潰瘍及び胸痛の治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。C.C.群では気管支炎 1 例がみられた。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は、TAK-536 群で 0.3%（1/313 例）及び C.C.群で 0.6%（2/309 例）であった。発現頻度は、いずれの投与群でも低く、TAK-536 群は C.C.群と比較して大きな違いはなかった。

TAK-536 群では女性乳癌 1 例、C.C.群では椎間板突出及び基底細胞癌各 1 例がみられたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。女性乳癌を除き、いずれも転帰は回復であった。女性乳癌 1 例は、他院で治療を行うこととなり、被験者の希望により情報提供を拒否されたため、転帰は不明であった。

（5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は、TAK-491 20 mg 群で 2.8%（8/283 例）、40 mg 群で 0 例、80 mg 群で 0.4%（1/284 例）、プラセボ群で 2.1%（3/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 0.7%（2/282 例）であり、発現頻度はいずれの投与群でも低く、TAK-491 群の発現頻度は、プラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群と大きな違いはなかった。投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-491 20 mg 群で肺炎、喘息発作重積、胃腸出血、ショック、心房細動、下気道感染、骨髄異形成症候群、心筋梗塞、てんかん、虚血性脳卒中及び蜂巣炎各 1 例、80 mg 群で一過性脳虚血発作 1 例がみられた。これらの事象のうち TAK-491 20 mg 群の心房細動は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、その他の事象の治験薬との因果関係は否定された。また、プラセボ群で胸痛、虚血及び冠動脈疾患各 1 例に、オルメサルタン 40 mg 群で慢性胆嚢炎及び鼠径ヘルニア各 1 例がみられた。

重篤な有害事象の転帰は、死亡の TAK-491 20 mg 群の胃腸出血及びショック以外いずれも回復であった。

2.5.5.5.4 その他の重要な有害事象

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、全体で 3.7%（1/27 例）、体重 50 kg 未満では 4.5%（1/22 例）であり、50 kg 以上ではみられなかった。

体重 50 kg 未満では血中クレアチニン増加 1 例がみられた。治験薬との因果関係は否定されなかったが、程度は軽度であった。また、治験中止時点の転帰は未回復であったが、治験中止後の追跡検査で軽快であった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 0.6%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 3.8%（[redacted] 例）であった。発現頻度は、いずれの投与群で

も低く、TAK-491 全体の発現頻度はロサルタン群と比較して大きな違いはなかった。TAK-491 投与群別では、中用量群 1.8%（[redacted] 例）、低用量群及び高用量群ではみられず、投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-491 中用量群では失神寸前の状態 1 例がみられた。治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。ロサルタン群では意識消失及び高血圧各 1 例がみられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

中断期及び長期非盲検期では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-536 5 mg 群で 2.2%（2/89 例）、10 mg 群で 4.8%（4/83 例）、20 mg 群で 4.7%（4/85 例）、40 mg 群で 2.4%（2/82 例）、80 mg 群で 3.6%（3/84 例）であり、投与量に応じて増加することはなかった。また、C.C.群では 1.2%（1/82 例）、プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-536 5 mg 群で特発性血小板減少性紫斑病 1 例、10 mg 群で体位性めまい、低血圧、浮動性めまい、耳不快感、異常感各 1 例、20 mg 群で浮動性めまい、血圧低下及び異常感各 1 例、40 mg 群で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出血性胃潰瘍各 1 例、80 mg 群で発疹、胸痛及び肝機能異常各 1 例であった。TAK-536 5 mg 群でみられた特発性血小板減少性紫斑病を除き、いずれの事象も治験薬の投与中止後又は治験薬の投与再開後に回復又は軽快した。特発性血小板減少性紫斑病の 1 例は、他院の専門医のもとで治療を行うこととなり、治験実施医療機関での追跡調査を終了したため、転帰は未回復となった。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-536 群で 1.6%（5/313 例）及び C.C.群で 1.3%（4/309 例）であり、TAK-536 群は C.C.群と比較して大きな違いはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-536 群で浮動性めまい 2 例、傾眠、頭痛、頻尿、体位性めまい、食欲減退各 1 例であった。C.C.群ではみられなかった。

重篤な有害事象として報告された TAK-536 群でみられた女性乳癌 1 例を除き、いずれの事象も転帰は回復であった。TAK-536 群でみられた腎盂腎炎の 1 例は、回復後、治験薬の投与を再開した。

（5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-491 20 mg 群で 3.9%（11/283 例）、40 mg 群で 1.1%（3/281 例）、80 mg 群で 2.1%（6/284 例）、プラセボ群で 4.2%（6/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 1.4%（4/282 例）であった。TAK-491 群の発現頻度は、プラセボ群及びオルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向もみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-491 20 mg 群で頭痛 2 例、潮紅、動悸、心房細動、下痢、筋痙縮、発疹、疲労及び頻尿各 1 例、40 mg 群で頭痛及び好塩基球増加症各 1 例、80 mg 群で浮動性めまい 2 例、無力症、低血圧、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、高血圧クリーゼ各 1 例、プラセボ群で高カリウム血症、高血圧、動悸、浮動性めまい、冠動脈疾患各 1 例、オルメサルタン 40 mg 群で、浮動性めまい、下痢及び低血圧各 1 例であった。

投与中止に至った有害事象の転帰は、ほとんどが回復又は軽快であったが、20 mg 群の胃腸出血及びショック各 1 例（同一症例）の転帰は死亡であった。20 mg 群の潮紅、胃食道逆流性疾患、頭痛及び頻尿各 1 例、40 mg 群の頭痛、好塩基球増加症各 1 例、80 mg 群のトランスアミナーゼ上昇 1 例の転帰は未回復又は不明であった。

2.5.5.5.5 ARB で懸念される有害事象

ARB では、重大な副作用として、薬理作用に基づくと考えられる過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」及び「高カリウム血症」並びに TAK-536 において明確な作用機序は不明であるが、製造販売後に「肝機能障害」及び「横紋筋融解症」が報告されている。そのため、通常の安全性評価に加え、低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害及び横紋筋融解症に注目して評価した。

ARB で懸念される有害事象の定義を表 2.5.5.5-1 に示した。

表 2.5.5.5-1　ARB で懸念される有害事象の定義

有害事象	定義
低血圧関連事象	MedDRA の基本語が「外来血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「起立血圧低下」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「術後低血圧」、「処置による低血圧」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「失神寸前の状態」、「失神」、「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」、「意識消失」、「意識レベルの低下」、「循環虚脱」、「ショック」及び「ショック症状」であるもの
腎機能関連事象	MedDRA SMQ の急性腎不全（広域）であるもの
高カリウム関連事象	MedDRA の基本語が「血中カリウム増加」及び「高カリウム血症」であるもの
肝機能障害	MedDRA SMQ の薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）であるもの
横紋筋融解症	MedDRA SMQ の横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）であるもの

SMQ: standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）

（1）低血圧関連事象

1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

低血圧関連事象の発現頻度は、全体で 25.9%（7/27 例）であった。低血圧関連事象の内容は、浮動性めまい 11.1%（3/27 例）、体位性めまい、失神、低血圧及び起立性低血圧が各 3.7%（1/27 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、全体で 22.2%（6/27 例）であった。浮動性めまい 2 例、体位性めまい、失神、低血圧及び起立性低血圧各 1 例であった。

低血圧関連事象の程度は、いずれの事象も軽度であった。

治験薬の投与中止に至った低血圧関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

① 二重盲検期

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 4.3%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 3.8%（[redacted] 例）であった。TAK-491 全体の発現頻度は、ロサルタン群と比較して大きな違いはみられなかった。投与群別では、TAK-491 低用量群で 5.8%（[redacted] 例）、中用量群で 3.6%（[redacted] 例）及び高用量群で 3.7%（[redacted] 例）であり、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。低血圧関連事象の内容は、TAK-491 低用量群で浮動性めまい 3.8%（[redacted] 例）、回転性めまい 1.9%（[redacted] 例）、中用量群で浮動性めまい 3.6%（[redacted] 例）、失神寸前の状態及び低血圧が各 1.8%（[redacted] 例）、高用量群で浮動性めまい及び失神が各 1.9%（[redacted] 例）、ロサルタン群で失神寸前の状態及び意識消失が各 1.9%（[redacted] 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.9%（[redacted] 例）及びロサルタン群ではみられず、TAK-491 全体とロサルタン群を比較して大きな違いはなかった。投与群別では、TAK-491 低用量群で 3.8%（[redacted] 例）、中用量群で 1.8%（[redacted] 例）、高用量群ではみられず、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。低血圧関連事象の内容は、TAK-491 低用量群で浮動性めまい及び回転性めまいが各 1.9%（[redacted] 例）、中用量群で浮動性めまい、失神寸前の状態及び低血圧が各 1.8%（[redacted] 例）であった。

低血圧関連事象の程度は、TAK-491 中用量群の浮動性めまい、失神寸前の状態及び低血圧各 [redacted] 例、ロサルタン群の意識消失 [redacted] 例が高度と判定された。その他の TAK-491 群でみられた低血圧関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

TAK-491 群の治験薬の投与中止に至った有害事象は、中用量群の失神寸前の状態の 1 例であった。

TAK-491 群では低血圧関連の重篤な有害事象はみられなかった。

② 中断期

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.3%（[redacted] 例）、プラセボ群及びロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体の発現頻度は、プラセボ群及びロサルタン群と比較して大きな違いはなかった。投与群別では、TAK-491 低用量群で 3.8%（[redacted] 例）であり、中用量群及び高用量群ではみられず、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。低血圧関連事象の内容は、TAK-491 低用量群の浮動性めまい [redacted] 例であり、程度は軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った低血圧関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

③ 長期非盲検期

低血圧関連事象の発現頻度は、全体で 3.0%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 1.3%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 9.8%（[redacted] 例）であった。その内容は、TAK-491 単独で浮動性めまい 1.3%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で浮動性めまい及び低血圧が各 4.9%（[redacted] 例）、失神 2.4%（[redacted] 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.5%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 7.3%（[redacted] 例）、TAK-491 単独ではみられなかった。その内容は、TAK-491 と他の降圧薬の併用で低血圧 4.9%（[redacted] 例）及び浮動性めまい 2.4%（[redacted] 例）であった。

低血圧関連事象の程度は、TAK-491 単独の浮動性めまい [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用の浮動性めまい [redacted] 例及び低血圧 [redacted] 例が中等度と判定された。その他の事象はいずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った低血圧関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-536 の 5 mg 群 4.5%（4/89 例）、10 mg 群 3.6%（3/83 例）、20 mg 群 4.7%（4/85 例）、40 mg 群 2.4%（2/82 例）、80 mg 群 2.4%（2/84 例）、C.C.群 3.7%（3/82 例）及びプラセボ群 1.2%（1/82 例）であった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-536 の 5 mg 群 2.2%（2/89 例）、10 mg 群 3.6%（3/83 例）、20 mg 群 4.7%（4/85 例）、40 mg 群 2.4%（2/82 例）、80 mg 群 1.2%（1/84 例）及び C.C.群 1.2%（1/82 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

低血圧関連事象の程度は、TAK-536 の 10 mg 群の低血圧 1 例、20 mg 群の血圧低下 1 例及び 80 mg 群の意識消失 1 例が中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度であった。

TAK-536 群でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAK-536 の 10 mg 群の体位性めまい、低血圧及び浮動性めまい各 1 例、20 mg 群の浮動性めまい及び血圧低下各 1 例であった。

低血圧関連事象で重篤な有害事象はみられなかった。

4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-536 群 3.5%（11/313 例）、C.C.群 3.2%（10/309 例）であり、TAK-536 と C.C.群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-536 群 2.2%（7/313 例）、C.C.群 0.6%（2/309 例）であり、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

低血圧関連事象の程度は、TAK-536 群の浮動性めまい 1 例、C.C.群の回転性めまい及び失神各 1 例が中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度であった。

TAK-536 群でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい 2 例、体位性めまい 1 例であった。

低血圧関連事象で重篤な有害事象はみられなかった。

5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 3.9%（11/283 例）、40 mg 群 2.8%（8/281 例）、80 mg 群 3.5%（10/284 例）、プラセボ群 2.8%（4/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 3.9%（11/282 例）であった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 1.4%（4/283 例）、40 mg 群 1.8%（5/281/例）、80 mg 群 2.8%（8/284 例）、プラセボ群 0.7%（1/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群 2.8%（8/282 例）であった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

低血圧関連事象の程度は、ショック（20 mg 群 1 例）が高度で、浮動性めまい（プラセボ群 1 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 2 例、80 mg 群 4 例、オルメサルタン 40 mg 群 2 例）、低血圧（20 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例、オルメサルタン 40 mg 群 1 例）は中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。

TAK-491 群でみられた低血圧関連事象で治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 群のショック 1 例、80 mg 群の浮動性めまい 2 例及び低血圧 1 例であった。

TAK-491 20 mg 群のショックは、重篤な有害事象と判定された。転帰は死亡であったが、治験薬との因果関係は否定された。

（2）腎機能関連事象

1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

腎機能関連事象の発現頻度は、全体で 18.5%（5/27 例）であった。その内容は、血中クレアチニン増加及び腎機能障害が各 7.4%（2/27 例）、尿中蛋白陽性及び急性腎障害が各 3.7%（1/27 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度は、全体で 14.8%（4/27 例）であった。その内容は、腎機能障害 2 例、血中クレアチニン増加及び急性腎障害各 1 例であった。

腎機能関連事象の程度は、体重 50 kg 未満の急性腎障害 1 例が高度、体重 50 kg 未満の血中クレアチニン増加 1 例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。

腎機能関連事象で治験薬の投与中止に至った有害事象は、50 kg 未満の血中クレアチニン増加 1 例であった。治験薬との因果関係は否定されなかったが、程度は軽度であった。治験中止時点の転帰は未回復であったが、治験中止後の追跡検査で軽快と判断された。

重篤な有害事象は、50 kg 未満の急性腎障害 1 例であった。治験薬との因果関係は否定されなかったが、休薬後に転帰は回復となった。

2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

① 二重盲検期

腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 2.5%（[redacted] 例）及びロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体とロサルタン群を比較して大きな違いはなかった。投与群別で

は、TAK-491 低用量群で 1.9%（[redacted]例）、中用量群で 1.8%（[redacted]例）、高用量群で 3.7%（[redacted]例）であり、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。また、腎機能関連事象の内容は、TAK-491 低用量群で血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少各[redacted]例、中用量群で血中クレアチニン増加[redacted]例、高用量群で血中クレアチニン増加及び腎機能障害各[redacted]例であった。

治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.2%（[redacted]例）及びロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体とロサルタン群を比較して大きな違いはなかった。投与群別では、TAK-491 高用量群で 3.7%（[redacted]例）で、低用量群及び中用量群ではみられず、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。腎機能関連事象の内容は、TAK-491 高用量群の血中クレアチニン増加及び腎機能障害各[redacted]例であった。

腎機能関連事象の程度は、TAK-491 中用量群の血中クレアチニン増加[redacted]例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

② 中断期

中断期では腎機能関連事象はみられなかった。

③ 長期非盲検期

腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 0.5%（[redacted]例）、TAK-491 単独で 0.6%（[redacted]例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用ではみられなかった。その内容は、TAK-491 単独で血中クレアチニン増加[redacted]例であり、治験薬との因果関係は否定されず、程度は中等度であった。

治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-536 の 5 mg 群 3.4%（3/89 例）、10 mg 群 1.2%（1/83 例）、20 mg 群 2.4%（2/85 例）、40 mg 群 3.7%（3/82 例）、80 mg 群 2.4%（2/84 例）及び C.C.群 1.2%（1/82 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-536 の 5 mg 群 3.4%（3/89 例）、10 mg 群 1.2%（1/83 例）、20 mg 群 1.2%（1/85 例）、40 mg 群 2.4%（2/82 例）、80 mg 群 2.4%（2/84 例）及び C.C.群 1.2%（1/82 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

腎機能関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-536 群で 1.3%（4/313 例）、C.C.群で 0.3%（1/309 例）であった。発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-536 群で 1.3%（4/313 例）、C.C 群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

腎機能関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 0.4%（1/283 例）、40 mg 群 1.1%（3/281 例）、80 mg 群 1.8%（5/284 例）、プラセボ群 0.7%（1/142 例）及びオルメサルタン 40 mg 群 0.7%（2/282 例）であった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 40 mg 群 0.7%（2/281 例）、80 mg 群 0.7%（2/284 例）、プラセボ群 0.7%（1/142 例）であり、20 mg 群及びオルメサルタン 40 mg 群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

腎機能関連事象の程度は、40 mg 群の蛋白尿 1 例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。

TAK-491 群では、治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

（3）高カリウム関連事象

1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

高カリウム関連事象の発現頻度は、全体で 3.7%（1/27 例）であり、その内容は高カリウム血症 1 例であった。治験薬との因果関係は否定されなかったが、程度は軽度であった。

治験薬の投与中止に至った高カリウム関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

長期非盲検期の高カリウム関連事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.5%（[redacted] 例）、TAK-491 単独で 1.3%（[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 2.4%（[redacted] 例）であった。その内容は、TAK-491 単独で高カリウム血症 [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用で高カリウム血症 [redacted] 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない高カリウム関連事象は、TAK-491 単独の高カリウム血症 [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用の高カリウム血症 [redacted] 例であった。

高カリウム関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った高カリウム関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

二重盲検期及び中断期では高カリウム関連事象はみられなかった。

3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

高カリウム関連事象の発現頻度は、TAK-536 の 20 mg 群 2.4%（2/85 例）、40 mg 群 1.2%（1/82 例）及び 80 mg 群 2.4%（2/84 例）であり、TAK-536 の 5 mg 群、10 mg 群、C.C.群及びプラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない高カリウム関連事象は、TAK-536 の 20 mg 群の血中カリウム増加及び高カリウム血症各 1 例並びに 80 mg 群の血中カリウム増加 2 例であった。

高カリウム関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った高カリウム関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

高カリウム関連事象の発現頻度は、TAK-536 群が 0.3%（1/313 例）、C.C.群が 0.3%（1/309 例）であった。発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない高カリウム関連事象は、C.C.群の血中カリウム増加 1 例のみであった。

高カリウム関連事象の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った高カリウム関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

高カリウム関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 0.7%（2/283 例）、40 mg 群 0.7%（2/281 例）、80 mg 群 0.7%（2/284 例）、プラセボ群 0.7%（1/142 例）であり、オルメサルタン 40 mg 群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない高カリウム関連事象の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 0.7%（2/283 例）、40 mg 群 0.4%（1/281 例）、80 mg 群 0.7%（2/284 例）及びプラセボ群 0.7%（1/142 例）であり、オルメサルタン 40 mg 群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

高カリウム関連事象の程度は、高カリウム血症（80 mg 群 2 例）が中等度であった。その他の事象は軽度であった。

TAK-491 群では、治験薬の投与中止に至った高カリウム関連の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

（4）肝機能障害

1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

肝機能障害はみられなかった。

2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

① 二重盲検期

二重盲検期の肝機能障害の発現頻度は、TAK-491 全体で 0.6%（[redacted] 例）及びロサルタン群で 3.8%([redacted] 例)であり、TAK-491 全体とロサルタン群を比較して大きな違いはなかった。投与群別では TAK-491 の高用量群 1.9%（[redacted] 例）であり、低用量群及び中用量群ではみられず、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。肝機能障害の内容は、TAK-491 高用量群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.9%（[redacted] 例）、ロサルタン群で脂肪肝及び肝酵素上昇が各 1.9%（[redacted] 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

肝機能障害の程度は、ロサルタン群の肝酵素上昇 [redacted] 例が中等度と判定された。その他の事象は軽度であった。

TAK-491 群では、治験薬の投与中止に至った肝機能障害の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

② 中断期

肝機能障害の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.3%（[redacted] 例）であり、プラセボ群及びロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体とプラセボ群及びロサルタン群を比較して大きな違いはみられなかった。投与群別では、TAK-491 の低用量群 3.8%（[redacted] 例）であり、中用量群及び高用量群ではみられず、TAK-491 の投与量に応じて増加する傾向はみられなかった。

TAK-491 低用量群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [redacted] 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、程度は軽度であった。

治験薬の投与中止に至った肝機能障害の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

③ 長期非盲検期

肝機能障害の発現頻度は、全体で 1.0%（[redacted] 例）であり、いずれも TAK-491 単独群であった。その内容は、TAK-491 単独群で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が各 0.6%（[redacted] 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

肝機能障害の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った肝機能障害の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

3）成人高血圧症患者を対象とした用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

肝機能障害の発現頻度は、TAK-536 の 5 mg 群 1.1%（1/89 例）、10 mg 群 2.4%（2/83 例）、20 mg 群 3.5%（3/85 例）、40 mg 群 2.4%（2/82 例）、80 mg 群 3.6%（3/84 例）、C.C.群 3.7%（3/82 例）及びプラセボ群 1.2%（1/82 例）であった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群

で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害の発現頻度は、TAK-536 の 10 mg 群 1.2%（1/83 例）、20 mg 群 1.2%（1/85 例）、40 mg 群 2.4%（2/82 例）、80 mg 群 1.2%（1/84 例）、C.C.群 2.4%（2/82 例）及びプラセボ群 1.2%（1/82 例）で、TAK-536 の 5 mg 群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

肝機能障害の程度は、TAK-536 の 40 mg 群のアラニンアミノ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各 1 例が中等度であり、その他の事象は軽度であった。

TAK-536 群の治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 群のアラニンアミノ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各 1 例（同一症例）、80 mg 群の肝機能異常 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

肝機能障害の重篤な有害事象はみられなかった。

4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

肝機能障害の発現頻度は、TAK-536 群が 1.9%（6/313 例）、C.C.群が 2.6%（8/309 例）であった。発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害は、TAK-536 群の血中ビリルビン増加 1 例であった。

肝機能障害の程度は、いずれも軽度であった。

治験薬の投与中止に至った肝機能障害の有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

5）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

肝機能障害の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 1.1%（3/283 例）、40 mg 群 0.4%（1/281 例）、80 mg 群 1.8%（5/284 例）、オルメサルタン 40 mg 群 1.1%（3/282 例）で、プラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群で大きな違いはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害の発現頻度は、TAK-491 の 20 mg 群 1.1%（3/283 例）、80 mg 群 0.7%（2/284 例）及びオルメサルタン 40 mg 群 0.4%（1/282 例）で、TAK-491 の 40 mg 群及びプラセボ群ではみられなかった。発現頻度は、TAK-491 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-491 の投与量に応じて増加することもなかった。また、TAK-491 群とオルメサルタン 40 mg 群でも大きな違いはなかった。

肝機能障害の程度は、TAK-491 80 mg 群の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トランスアミナーゼ上昇各 1 例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった。

TAK-491 群の治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 群の肝酵素上昇 1 例及び 80 mg 群のトランスアミナーゼ上昇 1 例であった。肝酵素上昇は治験薬との因果関係は否定されたが、トランスアミナーゼ上昇は治験薬との因果関係は否定されなかった。

肝機能障害の重篤な有害事象はみられなかった。

（5）横紋筋融解症

安全性評価に用いた試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験及び 01-05-TL-491-008 試験）のいずれにおいても、横紋筋融解症はみられなかった。

2.5.5.5.6 小児及び成人並びに TAK-536 及び TAK-491 の安全性の比較検討

2.7.3.3.2.3 に示したとおり、海外で小児患者を対象に実施された AR14.001 試験のデータを日本人小児患者へ外挿する妥当性を検討するために、成人における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）（①）、小児及び成人における TAK-491（海外）（②）及び TAK-536（国内）（③）、小児における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）（④）のそれぞれについて、安全性を比較検討した。

（1）成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性

成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性は、TAK-536 の TAK-536/CCT-005 試験及び TAK-536/CCT-001 試験、並びに TAK-491 の 01-05-TL-491-008 試験の成績を基に検討した。

TAK-536/CCT-005 試験では、C.C 群を対照薬群として、TAK-536 20～40 mg を 16 週間投与した。TAK-536 群で比較的よくみられた有害事象は、上咽頭炎、上気道の炎症、咽頭炎等であった。また、TAK-536 群で重篤な有害事象が 1 例みられたものの、治験薬との因果関係は否定された。

TAK-536/CCT-001 試験では、C.C 群及びプラセボ群を対照薬群として、TAK-536 5～80 mg を 12 週間投与した。TAK-536 群の各用量群で比較的よくみられた有害事象は、上咽頭炎、上気道の炎症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加等であった。また、TAK-536 群の 5 例で重篤な有害事象がみられ、そのうち 2 例では治験薬との因果関係が関連あるかもしれないであったが、投与中止後に回復した。

01-05-TL-491-008 試験では、オルメサルタン群及びプラセボ群を対照薬群として、TAK-491 20～80 mg を 6 週間投与した。TAK-491 群の各用量群で比較的よくみられた有害事象は頭痛、脂質異常症、浮動性めまい等であった。また、TAK-491 群の 9 例で重篤な有害事象がみられ、そのうち 1 例では治験薬との因果関係が関連あるかもしれないであったが、投与中止後に回復した。

いずれの試験でも、発現した有害事象のほとんどは程度が軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。また、いずれの試験でも、特に注目すべき有害事象（低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害、横紋筋融解症）について、安全性に大きな問題はみられなかった。さらに、各試験の対照薬群と比較して TAK-536 群又は TAK-491 群で発現傾向が明らかに異なる有害事象はみられなかった。

以上、いずれの試験でも成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好で、対照薬と比較して発現傾向が明らかに異なる有害事象はみられなかったことから、成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性に大きな違いはないと考えられた。

（2）小児及び成人における TAK-491 の安全性

小児及び成人における TAK-491 の安全性は、小児の AR14.001 試験及び成人の 01-05-TL-491-008 試験の成績を基に検討した。

AR14.001 試験では、二重盲検期ではロサルタン群を、中断期ではロサルタン群及びプラセボ群を対照薬群として、TAK-491 10～80 mg を二重盲検期に 6 週間、中断期に 2 週間、長期非盲検期に 44 週間投与した。TAK-491 群の各用量群で比較的よくみられた有害事象は、二重盲検期では頭痛、上気道感染、浮動性めまい、上咽頭炎等、中断期では頭痛、上気道感染、長期非盲検期では頭痛、上気道感染、下痢、上咽頭炎等であった。また、TAK-491 群では二重盲検期に 2 例、中断期に 1 例、長期非盲検期に 9 例の重篤な有害事象がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

01-05-TL-491-008 試験の成績は、「（1）成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性」に示した。

いずれの試験でも、発現した有害事象のほとんどは程度が軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。また、いずれの試験でも、特に注目すべき有害事象（低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害、横紋筋融解症）について、安全性に大きな問題はなかった。さらに、各試験の対照薬群と比較して TAK-491 群で発現傾向が明らかに異なる有害事象はみられなかった。

以上、いずれの試験でも小児又は成人に TAK-491 を投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好で、対照薬と比較して発現傾向が明らかに異なる有害事象はみられなかったことから、小児及び成人における TAK-491 の安全性に大きな違いはないと考えられた。

（3）小児及び成人における TAK-536 の安全性

小児及び成人における TAK-536 の安全性は、小児の TAK-536/OCT-101 試験、成人の TAK-536/CCT-005 試験及び TAK-536/CCT-001 試験の成績を基に検討した。

TAK-536/OCT-101 試験では、TAK-536 を体重 50 kg 未満では 2.5～20 mg、50 kg 以上では 5～40 mg を 52 週間投与した。比較的よくみられた有害事象は、上咽頭炎、便秘、胃腸炎、インフルエンザ等であった。また、重篤な有害事象が 2 例にみられ、そのうち 1 例でみられた急性腎障害については治験薬との因果関係が否定されなかったが、治験薬の休薬後に回復した。

TAK-536/CCT-005 試験及び TAK-536/CCT-001 試験の成績は「（1）成人における TAK-536 及び TAK-491 の安全性」に示した。

いずれの試験でも、発現した有害事象のほとんどは程度が軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。また、いずれの試験でも、特に注目すべき有害事象（低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害、横紋筋融解症）について、安全性に大きな問題はなかった。

以上、いずれの試験でも小児又は成人に TAK-536 を投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であったことから、小児及び成人における TAK-536 の安全性に大きな違いはないと考えられた。

（4）小児における TAK-536 及び TAK-491 の安全性

小児における TAK-536 及び TAK-491 の安全性は、TAK-536 の TAK-536/OCT-101 試験及び TAK-491 の AR14.001 試験の成績を基に検討した。

TAK-536/OCT-101 試験の成績は「（3）小児及び成人における TAK-536 の安全性」に、AR14.001 試験の成績は「（2）小児及び成人における TAK-491 の安全性」に示した。

いずれの試験でも、発現した有害事象のほとんどは程度が軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。また、いずれの試験でも、特に注目すべき有害事象（低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象、肝機能障害、横紋筋融解症）について、安全性に大きな問題はみられなかった。

以上、いずれの試験でも小児に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であったことから、小児における TAK-536 及び TAK-491 の安全性に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.6 臨床検査の評価

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

1）血液学的検査

血液学的検査（平均値）について、いずれの項目も臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2）血液生化学検査

血液生化学検査（平均値）について、いずれの項目も臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

体重 50 kg 未満の 22 例のうち、BUN>30 mg/dL が 2 例（9.1%）、血中クレアチニン>2.0 mg/dL 及び eGFR<30 mL/min/1.73 m^2 が各 1 例（各 4.5%）にみられた。BUN>30 mg/dL の 1 例を除き、すべて同一の被験者でみられた。体重 50 kg 以上の 5 例のうち、BUN>30 mg/dL 及びクレアチンホスホキナーゼ>5×基準値上限が各 1 例（各 20.0%）にみられた。

3）尿検査

尿検査（平均値）について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

1）二重盲検期

① 血液学的検査

血液学的検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

② 血液生化学検査

血液生化学検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

クレアチニンがベースラインの 1.3 倍以上に増加した被験者について、二重盲検期 4 週では TAK-491 全体で 1.2%及びロサルタン群で 1.9%、6 週では TAK-491 全体で 0.6%及びロサルタン群で 3.8%にみられた。

③ 尿検査

尿検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

2）中断期

① 血液学的検査

血液学的検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

② 血液生化学検査

血液生化学検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

クレアチニンがベースラインの 1.3 倍以上に増加した被験者はみられなかった。

③ 尿検査

尿検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

3）長期非盲検期

① 血液学的検査

血液学的検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

② 血液生化学検査

血液生化学検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

クレアチニンがベースラインの 1.3 倍以上に増加した被験者は、長期非盲検期 20 週では、TAK-491 単独で 2.0%及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で 0%、36 週では TAK-491 単独で 0.7%及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で 2.4%であった。

③ 尿検査

尿検査について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）

1）血液学的検査

TAK-536/CCT-001 試験及び TAK-536/CCT-005 試験のいずれにおいても、TAK-536 投与による血液学的検査項目の投与前後の変動は小さく、臨床的に問題となる大きさではなかった。TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群、TAK-536 の投与群間でも大きな違いはなかった。

TAK-536 群で発現した血液学的検査に関連する有害事象の程度はいずれも軽度であり、中等度以上と判定されたもの、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2）血液生化学検査

TAK-536/CCT-001 試験及び TAK-536/CCT-005 試験のいずれにおいても、TAK-536 投与による血液生化学検査項目の投与前後の変動は小さく、臨床的に問題となる大きさではなかった。TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群、TAK-536 の投与群間でも大きな違いはなかった。

3）尿検査

TAK-536/CCT-001 試験及び TAK-536/CCT-005 試験のいずれにおいても、TAK-536 投与による尿検査項目の投与前後の変動は、臨床的に問題となる大きさではなく、TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群、TAK-536 の投与量間でも大きな違いはなかった。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

1）臨床検査

臨床検査値の変化量（平均値）について、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1 バイタルサイン

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

家庭座位収縮期及び拡張期血圧（平均値）について、ベースラインから下降がみられた。その他のバイタルサインについては、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

バイタルサインについて、二重盲検期、中断期及び長期非盲検期のいずれの期においても、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）

TAK-536/CCT-001 試験及び TAK-536/CCT-005 試験のいずれにおいても座位脈拍数の投与前後の変動は、臨床的に問題となる大きさではなく、TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群、TAK-536 の投与群間でも大きな違いはなかった。

また、TAK-536/CCT-001 試験では、立位血圧及び臥位血圧は TAK-536 及び C.C.の投与により低下した。

（4）成人高血圧症患者を対象とした検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

バイタルサイン（体重及び脈拍数）について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、投与群間で大きな違いはかった。

2.5.5.7.2 12 誘導心電図

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

1）二重盲検期・中断期

中断期終了時の心電図について、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

2）長期非盲検期

心電図について、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

（3）成人高血圧症患者を対象とした試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/CCT-005 試験）

TAK-536/CCT-001 試験では、心電図所見について、TAK-536 群でベースラインが「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」から治療期 12 週時に「異常かつ臨床的に問題あり」へ推移した被験者が、TAK-536 20 mg 群で 2 例及び 40 mg 群で 1 例みられたが、TAK-536 群とプラセボ群、TAK-536 の投与群間で大きな違いはなかった。また、TAK-536 群と C.C.群でも大きな違いはなかった。

また、TAK-536/CCT-005 試験では、心電図所見について、TAK-536 群でベースラインが「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」から治療期 16 週時に「異常かつ臨床的に問題あり」へ推移した被験者はみられなかった。

（4）第 3 相検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 特別な患者集団における安全性

小児の高血圧症では、一般的に低年齢であるほど二次性高血圧が多く、その原因疾患としては腎臓に関連したものが多い。したがって、市販後には腎機能が低下している小児の患者に対して TAK-536 が使用されることが予想される（2.7.3.3.1.4）。

小児の高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験の腎機能（eGFR）別の安全性について、臨床試験で組み入れられた腎機能低下例として、eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満は TAK-536/OCT-101 試験で 2 例、AR14.001 試験で [redacted] 例と例数が

限られており、2 試験とも除外基準にて除外していたため 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者はいなかった。そこで、成人の重度及び中等度腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）の安全性成績を参考資料として本項に記載した。

（1）腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験）

有害事象は、全体で 63.4%（26/41 例）にみられた。腎障害の程度別では、重度腎障害患者で 52.6%（10/19 例）及び中等度腎障害患者で 72.7%（16/22 例）であった。有害事象の発現頻度は、腎障害の程度によって増加することはなかった。全体で 2 例以上にみられた有害事象は、上咽頭炎 17.1%（7/41 例）、血中カリウム増加 9.8%（4/41 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、浮動性めまい及び頭痛が各 4.9%（2/41 例）であった。重度腎障害患者において中等度腎障害患者と比較して 2 例以上多くみられた有害事象は、血中カリウム増加 15.8%（3/19 例）であったが、いずれも程度は軽度であった。また、このうち 1 例は重篤な腎障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 未満）であり、その他の 2 例も一過性で投与継続中に回復しており、また食事に起因したものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は重度腎障害患者で 15.8%（3/19 例）及び中等度腎障害患者で 18.2%（4/22 例）と同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、頭痛 2 例（重度腎障害患者 1 例、中等度腎障害患者 1 例）、血中カリウム増加 2 例（重度腎障害患者 1 例、中等度腎障害患者 1 例）、肝機能異常 1 例（中等度腎障害患者）、浮動性めまい 1 例（中等度腎障害患者）及び高カリウム血症 1 例（重度腎障害患者）であった。

高度の有害事象は全体で 4.9%（2/41 例）に発現し、その事象は硬膜下血腫及び血中カリウム増加各 1 例（いずれも中等度腎障害患者）であった。中等度の有害事象は全体で 7.3%（3/41 例）に発現し、その事象は中等度腎障害患者で浮腫、上咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例、重度腎障害患者で心不全及び血中クレアチニン増加各 1 例ずつであった。その他の事象は軽度であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの腎障害患者でも発現頻度が低かった。

その他、臨床検査値及びバイタルサイン等の投与前後の変動は小さく、臨床的に問題となるものではなかった。また、腎障害の程度による差はなかった。

以上より、重度及び中等度腎障害患者において、有害事象の発現頻度及び内容が腎障害の程度によって変わることはなく、TAK-536 10～40 mg の安全性及び忍容性は良好であった。

2.5.5.8.2 内因性要因

TAK-536 の小児高血圧症患者の安全性に対する被験者背景要因の影響を検討するために、小児高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-101 試験（国内）及び AR14.001 試験（海外）での有害事象の発現頻度について、性別（男性、女性）、体重（50 kg 未満、50 kg 以上）、年齢又は Tanner Stage、腎機能（eGFR：30～59.9、60～89.9、90.0 mL/min/1.73 m^2 以上）、高血圧症の種類（本態性高血圧症、二次性高血圧症）、肝機能障害の合併症（有、無）で部分

集団解析した。なお、肝機能障害の合併症は、MedDRA の器官別大分類で「肝胆道系障害」に分類されるものと定義した。

（1）性別

TAK-536/OCT-101 試験では、TAK-536 全体の有害事象の発現頻度は、性別で大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、「女性」の層で高い傾向がみられたが、基本語別では性別により明らかな傾向はなかった。

AR14.001 試験では、二重盲検期の TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、性別で大きな違いはなかった。

中断期の TAK-491 群の有害事象の発現頻度は「女性」の層で高い傾向がみられたが、基本語別では性別より明らかな傾向はなかった。中断期の TAK-491 群の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、性別で大きな違いはなかった。プラセボ群との比較において、有害事象の発現頻度は「女性」の層でプラセボ群と比較して TAK-491 全体でやや高かったが、基本語別ではプラセボ群と比較して、TAK-491 群で明らかな傾向はなかった。

長期非盲検期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「女性」の層でやや高い傾向がみられたが、基本語別では性別により明らかな傾向はなかった。長期非盲検期の TAK-491 全体の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、性別で大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と性別との間に明らかな関係はみられなかった。

（2）体重

TAK-536/OCT-101 試験では、体重別の発現頻度は体重 50 kg 未満で 86.4%（19/22 例）、50 kg 以上で 100%（5/5 例）であった。体重別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、体重 50 kg 未満で 40.9%（9/22 例）、50 kg 以上で 60.0%（3/5 例）であった。有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、「体重 50 kg 未満」と比較して「体重 50 kg 以上」でやや高かったが、「体重 50 kg 以上」の層は 5 例と少なかったため解釈に限界がある。

AR14.001 試験では、TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれの期でも体重別で大きな違いはなかった。中断期におけるプラセボ群との比較では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれの層においても TAK-491 全体はプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と体重との間に明らかな関係はみられなかった。

（3）年齢又は Tanner Stage

TAK-536/OCT-101 試験では、有害事象の発現頻度及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、「11 歳以上 15 歳以下」の層でやや高い又は高い傾向がみられたが、基本語別では年齢別により明らかな傾向はなかった。

AR14.001 試験では、二重盲検期、中断期及び長期非盲検期の TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、Tanner Stage 別で大きな違い

はなかった。中断期におけるプラセボ群との比較では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれの層においても TAK-491 全体はプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と年齢又は Tanner Stage との間に明らかな関係はみられなかった。

（4）腎機能（eGFR）

TAK-536/OCT-101 試験では、「30.0 以上 59.9 mL/min/1.73 m^2 以下」の層は 2 例と少なかったため十分な評価は困難であったが、「60.0 以上 89.9 mL/min/1.73 m^2 以下」及び「90.0 mL/min/1.73 m^2 以上」の層では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、腎機能の程度に応じて大きな違いはなかった。

AR14.001 試験では、二重盲検期の TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、「30.0 以上 59.9 mL/min/1.73 m^2 以下」の層で高い又はやや高い傾向がみられたが、「60.0 以上 89.9 mL/min/1.73 m^2 以下」及び「90.0 mL/min/1.73 m^2 以上」の層では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、腎機能の程度に応じて大きな違いはなかった。

中断期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「30.0 以上 59.9 mL/min/1.73 m^2 以下」の層は [redacted] 例と少なかったため十分な評価は困難であったが、「60.0 以上 89.9 mL/min/1.73 m^2 以下」及び「90.0 mL/min/1.73 m^2 以上」の層では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、腎機能の程度に応じて大きな違いはなかった。プラセボ群との比較では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれの層においても TAK-491 全体はプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

長期非盲検期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、eGFR が低い層で高い傾向がみられたが、基本語別では腎機能の程度により明らかな傾向はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、腎機能の程度で大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と腎機能（eGFR）との間に明らかな関係はみられなかった。

（5）高血圧症の種類

TAK-536/OCT-101 試験では、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は「二次性高血圧症」の層と比較して「本態性高血圧症」の層でやや高かったが、「本態性高血圧症」の層は 3 例と少なかったため十分な評価は困難と考えられた。

AR14.001 試験では二重盲検期の TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、高血圧症の種類別で大きな違いはなかった。

中断期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「本態性高血圧症」の層と比較して「二次性高血圧症」の層で高い傾向がみられたが、基本語別では高血圧症の種類により明らかな傾向はなかった。TAK-491 全体の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、高血圧症の種類別で大きな違いはなかった。プラセボ群との比較では、TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「二次性高血圧症」の層でやや高い傾向がみられたが、基本語別では高

血圧症の種類により明らかな傾向はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれの層においても TAK-491 の投与群間でばらつきはあるもののプラセボ群と大きな違いはなかった。

長期非盲検期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「本態性高血圧症」の層と比較して「二次性高血圧症」の層でやや高い傾向がみられたが、基本語別では高血圧症の種類により明らかな傾向はなかった。TAK-491 全体の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、高血圧症の種類別で大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と高血圧症の種類との間に明らかな関係はみられなかった。

（6）肝機能障害の合併症

TAK-536/OCT-101 試験では、肝機能障害の合併症「有」の層は 1 例であり、この被験者において特筆すべき有害事象はみられなかった。

AR14.001 試験では、二重盲検期の TAK-491 全体の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、肝機能障害の合併症の有無で大きな違いはなかった。中断期の TAK-491 全体の有害事象の発現頻度は、「無」の層と比較して「有」の層でやや高く、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、肝機能障害の合併症の有無で大きな違いはなかった。

長期非盲検期の有害事象の発現頻度は、肝機能障害の合併症「無」の層と比較して「有」の層で高かったが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、肝機能障害の合併症の有無別で大きな違いはなかった。

以上より、TAK-536 又は TAK-491 を投与したときの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度と肝機能障害の合併症との間に明らかな関係はみられなかった。

2.5.5.8.3 外因性要因

TAK-536 の薬物動態及び安全性に影響を及ぼすと考えられる外因性要因として、食事の影響について検討した（Azilsartan-1005 試験）。

日本人の健康成人男性を対象に、TAK-536 小児用製剤を絶食下又は食後に経口単回投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を検討した結果、TAK-536 小児用製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響はみられなかった。安全性について、食後投与の 1 例で好酸球数増加がみられたが、程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定されており、食事による安全性への危惧する所見は認められなかった。

2.5.5.8.4 薬物相互作用

TAK-536 及び TAK-491 で新たに薬物相互作用を目的とした臨床試験は実施していない。

また、本申請で安全性評価に用いた試験（参考資料を含む）において、新たに注意すべき薬物相互作用は報告されていない。

2.5.5.8.5 妊娠及び授乳時の使用

TAK-536 及び TAK-491 で新たに妊婦及び授乳時の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

安全性評価に用いた試験（参考資料を含む）において、2 例（AR14.001 試験、01-05-TL-491-008 試験で各 1 例）の妊娠が報告された。

AR14.001 試験の長期非盲検期の TAK-491 単独 1 例（被験者番号 [redacted]）で、治験開始 85 日目に来院したときの妊娠検査で陽性で治験薬中止した。その後、治験開始 92 日目に骨盤の痛みにより受診し、妊娠検査を実施し陽性であった。超音波検査では妊娠の兆候は認められず自然流産となった。治験薬との因果関係は否定された。本症例は重篤な有害事象として報告された。

01-05-TL-491-008 試験の TAK-491 80 mg 群 1 例（被験者番号 [redacted]）で、二重盲検治療期終了時の妊娠検査で陽性であり妊娠していることが判明した。被験者が追跡検査を拒否したため、妊娠の結果は不明であった。

妊娠中期及び末期に ARB や ACE 阻害薬を投与された高血圧症患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、ラットの周産期及び授乳期に TAK-536 を強制経口投与すると、0.3 mg/kg/日以上の群で出生児に腎盂拡張が認められ、10 mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する TAK-536 の投与は禁忌とし、添付文書の使用上の注意においても、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと、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こと、授乳婦は授乳を避ける旨を注意喚起する。

2.5.5.8.6 過量投与

AR14.001 試験で過量投与がみられたが明らかな副作用は認められなかった。過量投与の詳細は、AR14.001 試験総括報告書　補遺（5.3.5.1-3）の Listing16.2.8.5.1 及び 16.2.8.5.2 に示した。これらの過量投与による重大な安全性の懸念は生じなかった。ほとんどの被験者で追加の処置又は治療を要しなかったが、1 例で治験責任医師により投与量が変更され、他の 1 例で予備来院に臨床検査を実施した。

AR14.001 試験以外の本申請で安全性評価に用いた試験（参考資料を含む）において、過量投与の症例はなかった。

2.5.5.8.7 薬物乱用

TAK-536 及び TAK-491 の非臨床試験及び臨床試験から薬物乱用及び依存の可能性を示唆する成績は得られていない。

2.5.5.8.8 離脱症状及び反跳現象

安全性評価に用いた試験（参考資料を含む）において、離脱症状及び反跳現象に関連する新たな安全性情報は得られていない。

2.5.5.8.9 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

TAK-536 及び TAK-491 の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示唆する新たなデータは得られていない。一般的に降圧作用に基づくめまいふらつきがみられることがあるので高所作業、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には注意を要する。したがって、TAK-536 も他の降圧薬と同様の注意が必要と考えられることから、添付文書の重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起する。

2.5.5.9 市販後データ

（1）TAK-536 市販後データ

TAK-536 は、日本で 2012 年 1 月 18 日に高血圧症の効能・効果にて製造販売承認され、最新の TAK-536 の新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日提出）によると、製造販売後の出荷数量に基づく累積の推定暴露は、約 710.6 万人・年であった。TAK-536 の承認時までの臨床試験、当該調査単位期間終了時までに収集した特定使用成績調査（長期使用に関する調査 3,393 例及びその他の特定使用成績調査 376 例：いずれも調査総括報告書提出済）、自発報告の副作用等情報及び未知・非重篤副作用定期報告並びに文献等による情報を総合的に検討した結果、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では「使用上の注意」の改訂及び新たな調査・試験の実施等の措置は不要と結論された。

（2）TAK-491 市販後データ

TAK-491 は、米国で 2011 年 2 月 25 日に高血圧症の効能・効果にて製造販売承認され、2020 年 7 月現在、欧州を含む 40 ヵ国以上の国及び地域で承認され、既に販売されている。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 E2C（R2）に準拠して作成された最新の TAK-491 の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）によると、製造販売後の出荷数量に基づく累積の推定暴露は、1,627,010 人・年であった。当該調査単位期間中に TAK-491 の EU 医薬品リスク管理計画書の見直しが行われ、安全性検討事項は、「重要な特定されたリスク」に設定されていた胎児毒性（fetotoxicity）のみとなった（第 6.1 版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに得られた安全性情報等に基づき評価した結果、成人の高血圧症患者における TAK-491 のベネフィット・リスクバランスは良好であると結論された。また、TAK-491 の現行のリスク最小化活動は適切であり、十分かつ効果的であると見なされており、現時点で追加のリスク最小化活動は不要と判断された。

2.5.5.10 参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児の高血圧症は、成人と同様に本態性高血圧症と二次性高血圧症に大別される[1]。各年齢層における高血圧症の主な病因は、6～10 歳では本態性高血圧症並びに腎実質性疾患及び腎動脈狭窄による二次性高血圧症、思春期以降の年齢層では本態性高血圧症及び腎実質性疾患による二次性高血圧症である[2]。

小児の本態性高血圧症は、生活習慣（肥満、食塩過剰摂取など）、遺伝素因及び早産・低出生体重などが強く関与して生じると考えられており[3]、一般的に程度は軽いが、左室肥大や頸動脈内膜肥厚等の心血管疾患や腎障害等の臓器障害を発症するリスクが高く[4][5]、また、成長に伴い高い確率で成人の本態性高血圧症に進展する[1]。このことから、高血圧の治療はこれらの疾患の発症又は成人の本態性高血圧症への進展を予防するうえで重要である。

一方、二次性高血圧は低年齢であるほど頻度が高く、また、重度の高血圧であることが多い。その原因疾患としては腎臓に関連したものが多く、腎疾患に起因した高血圧（腎性高血圧）が全体の 60%～80%を占め、特に慢性腎不全への移行が問題となっている[1]。さらに、高血圧は腎臓病を進行させる強力な増悪因子であると考えられており、高血圧の治療は原疾患の治療と同様重要である[6]。

2.5.6.1.2 現行の治療

小児の本態性高血圧症は軽症例が多く、食事や運動などの生活習慣の改善を中心として行う。まずは食塩摂取量を減らすこと、肥満に伴う高血圧ではエネルギー摂取制限と同時に生活習慣のなかに運動を取り入れることが必要となる。

生活習慣に対する非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性の高血圧となった場合、又は二次性高血圧症及び標的臓器障害合併、慢性腎臓病の合併、糖尿病の合併が認められた場合には、薬物治療の適応となる。日本で 6 歳以上の小児の用法・用量が承認されている降圧薬は、ACE 阻害薬であるエナラプリルマレイン酸塩及びリシノプリル水和物、ARB であるバルサルタン及びカンデサルタン　シレキセチル、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の 5 剤である[1]。しかしながら、医療現場から強く望まれている小児用製剤は[7][8]、いずれの薬剤についても開発されておらず、小児高血圧症に対する適切な治療環境が整っているとは言いがたい状況である。さらに、いずれの薬剤も小児の用法・用量については文献情報や使用実態調査などを根拠とした公知申請であり、日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験データは収集されていない。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 小児患者において良好な降圧効果を示す

国内の 6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-101 試験において、非盲検下で TAK-536 の降圧効果を検討した。治療期第 1 期において、忍容性を確認しながら降圧目標に達するまで TAK-536 を段階的に増量可能として 12 週間投与した結果、診察室トラフ時座位拡張期血圧（平均値）は投与 2 週から治療期第 1 期終了時である 12 週まで継続的に下降し（2 週及び治療期第 1 期終了時の変化量は、それぞれ-7.9 及び-13.9 mmHg）、

いずれの時点でもベースラインと比較して有意な差がみられた（それぞれ p=0.0008 及び p<0.0001）。診察室トラフ時座位収縮期血圧（平均値）においても同様に血圧の下降がみられ（2 週及び治療期第 1 期終了時の変化量は、それぞれ-7.7 及び-12.4 mmHg）、いずれの時点でも有意な差がみられた（それぞれ p=0.0007 及び p<0.0001）。また、降圧目標を達成した被験者の割合は、2 週時で 44.4%（12/27 例）、治療期第 1 期終了時で 63.0%（17/27 例）、治療期第 2 期終了時で 40.7%（11/27 例）であった。さらに、被験者の背景項目別で部分集団解析を行った結果、いずれの層においても全体の結果と同様に拡張期血圧及び収縮期血圧は大きく下降した。

海外の 6 歳以上 18 歳未満の小児高血圧症患者を対象とした AR14.001 試験において、TAK-491 の降圧効果を、プラセボを対照として二重盲検下で比較した。二重盲検期に TAK-491 を 6 週間投与した後、中断期として 8 週まで TAK-491 又はプラセボを投与した。その結果、診察室トラフ時座位拡張期血圧の 6 週から 8 週の変化量における TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果が検証された（p[redacted]）。診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量においても同様の傾向がみられ、TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、[redacted] mmHg（[redacted, redacted] mmHg）であり、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果を示した（p[redacted]）。また、座位拡張期血圧、座位収縮期血圧、座位拡張期血圧及び収縮期血圧の降圧目標を達成した被験者の割合はそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%であった。さらに、被験者の背景項目別で部分集団解析を行った結果、例数が少なく結果が算出されなかった「腎移植歴有」の層を除き、全体の結果と同様であった。

以上のことから、TAK-536 は 6 歳以上の小児高血圧患者において、良好な降圧効果を示すことが期待できる。

2.5.6.2.2 小児患者において長期にわたり安定した降圧作用を示す

国内の小児高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-101 試験において、TAK-536 を 52 週間長期投与した結果、治療期第 1 期の 12 週でみられた診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降は 52 週まで持続した。治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）における診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、それぞれ-10.9 及び-10.0 mmHg であった。

海外の小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の AR14.001 試験において、6 週間の二重盲検期及び 2 週間の中断期に続き、長期非盲検期として TAK-491 を、単独又は他の降圧薬との併用で 44 週間投与した結果、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点でもベースラインから大きく下降し、52 週におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの変化量は、それぞれ[redacted] 及び[redacted] mmHg であった。

以上のことから、TAK-536 は 6 歳以上の小児高血圧症患者において、長期にわたり安定した降圧作用を示すことが期待できる。

2.5.6.2.3 小児用製剤を有する降圧薬である

TAK-536 は、小児患者での投与用に開発された小児用製剤を有する日本初の降圧薬である。TAK-536 の小児用製剤は顆粒剤であり、甘味剤であるエリストリトール及びスクラロースを含有し甘みがあるため、小児患者にとって服用しやすい製剤である。また、顆粒剤であるため、投与量の調整が容易である。小児用製剤を有しない薬剤を処方する場合には既存剤形の変更（粉砕等）を必要とする場合があるが[7]、顆粒剤の場合はその必要もなく医療現場における調剤・製剤の実施負担が軽減されることが期待される。

以上のことから、小児用製剤を有する TAK-536 は、小児の高血圧症においてより望ましい治療選択肢を提供できると考えられる。

2.5.6.2.4 日本人小児患者における有効性及び安全性が治験で評価されている

現在日本で 6 歳以上の小児の効能・効果及び用法・用量が承認されている降圧薬では、いずれも日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験データが収集されていない。一方、TAK-536 では 6 歳以上の日本人の小児高血圧症患者を対象とした治験が実施されており、TAK-536 はこれらの患者での有効性及び安全性を治験で評価した国内初の降圧薬である。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 比較的よくみられる有害事象

国内の小児高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-101 試験において、最もよくみられた有害事象は上咽頭炎であり、発現頻度は 40.7%（11/27 例）であった。5%以上の発現頻度でみられた有害事象は、便秘、胃腸炎及びインフルエンザ（各 14.8%）、腹痛、浮動性めまい、鼻出血、頭痛、中耳炎及び発熱（各 11.1%）、喘息、血中クレアチニン増加、挫傷、咳嗽、アトピー性皮膚炎、靭帯捻挫、腎機能障害、副鼻腔炎、口内炎及び上気道感染（各 7.4%）であった。これらの有害事象の程度はほとんどが軽度であり、血中クレアチニン増加 1 例を除き投与を継続しても回復又は軽快した。血中クレアチニン増加 1 例は治験薬の投与を中止したが、治験中止後の追跡検査で軽快した。重篤な有害事象として、水痘 1 例、腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害各 1 例（同一症例）がみられ、急性腎障害については治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。また、TAK-536 を小児に投与したときに新たに懸念すべき有害事象はみられなかった。

海外の小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の AR14.001 試験において、二重盲検期及び中断期で最もよくみられた有害事象はいずれの期においても上気道感染及び頭痛であり、その発現頻度は二重盲検期及び中断期でそれぞれ 4.9%（[redacted] 例）及び 3.9%（[redacted] 例）であった。重篤な有害事象として、二重盲検期の TAK-491 群で自閉症スペクトラム障害 1 例及び肺炎 1 例が、中断期の TAK-491 群で上気道感染 1 例がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。長期非盲検期で最もよくみられた有害事象は頭痛で 8.6%（[redacted] 例）であった。これらの有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象として、TAK-491 単独で嘔吐、移植拒絶反応、腹膜炎、ウイルス性気道感染、上気道感染、血圧上昇及び自然流産各 1 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用で肺炎及び尿路感染各 1 例がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、TAK-491 を小児に投与したときに新たに懸念すべき有害事象はみられなかった。

以上、小児高血圧症患者を対象とした試験において、TAK-536 の新たな重要なリスクは確認されなかった。

2.5.6.3.2 成人の高血圧症患者で特定された重要なリスク

成人高血圧症患者を対象とした臨床試験及び製造販売後に、薬理作用に基づくと考えられる「低血圧関連の有害事象」、「腎機能障害関連の有害事象」、「高カリウム血症」及び「妊娠中の薬物曝露による胎児の障害」が報告されている。また、明確な作用機序は不明であるが製造販売後に「肝機能障害」及び「横紋筋融解症」が報告されている。これらは成人患者における重要なリスクと特定されている。

このうち、「低血圧関連の有害事象」、「腎機能障害関連の有害事象」、「高カリウム血症」及び「肝機能障害」は、小児高血圧症患者対象の臨床試験においても認められた。これらは、成人同様に小児患者においてもリスクであるため、リスクを軽減するために、添付文書を用いて患者及び医療現場へ注意喚起する。

「妊娠中の薬物曝露による胎児の障害」は、妊娠可能性のある小児患者が TAK-536 の治療を受ける可能性があるため、妊娠中の投与におけるリスクを軽減するために、添付文書で注意喚起する。

さらに、「横紋筋融解症」は、小児高血圧症患者対象の臨床試験では認められなかったが、成人患者と同様に小児患者においてもリスクとなる可能性があるため添付文書で注意喚起する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

TAK-536 は 6 歳以上の小児高血圧症患者に対して、良好な降圧効果を示し、降圧目標を達成させる有用な新しい治療オプションとなることが期待される。TAK-536 は、臨床試験において長期にわたり安定した降圧効果を示すことが確認されている。小児患者では高血圧の持続により心血管疾患及び腎障害等の臓器障害が引き起こされ、小児期及び将来にわたって患者の生活の質及び予後に重大な影響を及ぼすため、長期的な血圧管理が極めて重要であり、TAK-536 は長期的な優れた降圧効果を発揮することにより、小児期からの適切な血圧管理に寄与することが期待される。

また、TAK-536 は小児用製剤として、甘みがある顆粒剤を有することから、投与量の調節が容易であり、低年齢の患者においても継続して服用しやすい治療薬である。

一方、安全性については小児患者における TAK-536 投与によるリスクは成人でみられたものと同様であり、添付文書で適切な情報を提供し注意喚起することでリスクの最小化が可能である。

以上、TAK-536 が 6 歳以上の小児高血圧症患者に対して優れた降圧効果を長期にわたり示すこと、既存の治療薬にはない小児用製剤を有すること、認められたリスクは添付文書で適切な情報を提供し注意喚起することで最小化できると考えることから、TAK-536 のベネフィットはリスクを上回っており、TAK-536 を小児の高血圧症治療の新たな選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成していない。

2.5.6.6 参考文献

[1] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン 2019［JSH2019］．2014 年 4 月 25 日．（添付なし）

[2] 日本循環器学会．小児期心疾患における薬物療法ガイドライン循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）．2012:各論 V．降圧薬．

[3] 日本小児腎臓病学会．小児腎臓病学　改訂第 2 版．診断と治療社; 2017．（添付なし）

[4] Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. J Hypertens. 2007;25(10):1979-86.

[5] Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009;27(9):1719-42.

[6] 福田道雄、木村玄次郎．高血圧と腎疾患．医学と薬学．2002;47(4):573-80.

[7] 冨家俊弥．小児用製剤の現状と問題点．小児科臨床．2018;71(5):587-93.

[8] 石川洋一．小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発．Organ Biology. 2018;25(1):51-5.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.4 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.6 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.9 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.10 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載