目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性 5
2.7.1.1.3 食事の影響 6
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 溶出試験による検討 9
2.7.1.2.2 生物薬剤学試験 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.3.1 生物学的同等性 15
2.7.1.3.2 食事の影響 15
2.7.1.4 参考文献 15

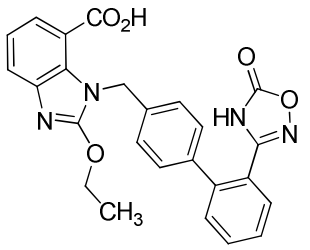
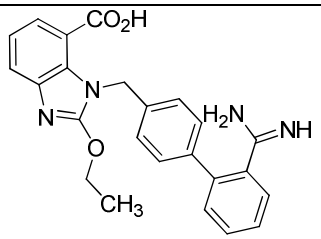
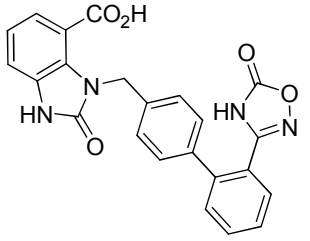
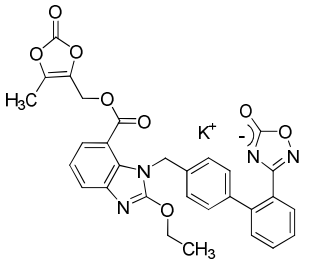
表

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた製剤（a、b、e）の処方一覧 5
表 2.7.1.1-2　臨床試験で用いた製剤（c、d）の処方一覧 5
表 2.7.1.1-3　生体試料分析法に関する要約 7
表 2.7.1.2-1　溶出試験条件 10
表 2.7.1.2-2　製剤 d の 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と 製剤 c の 5 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の比較（平均溶出率） 10
表 2.7.1.2-3　製剤 d の 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と 製剤 c の 5 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の比較（個々の溶出率） 11
表 2.7.1.2-4　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（Azilsartan-1004 試験） 12
表 2.7.1.2-5　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（製剤 a）（TAK-536/CPH-101 試験） 12
表 2.7.1.2-6　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（製剤 b）（TAK-536/CPH-101 試験） 13
表 2.7.1.2-7　食事が TAK-536 の薬物動態に及ぼす影響（Azilsartan-1005 試験） 14

図

図 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた製剤の種類 4
図 2.7.1.2-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）（Azilsartan-1005 試験） 14

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-I	—		代謝物
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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
AUC	area under the concentration-time curve（血中濃度時間曲線下面積）
AUC_{48}	area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hours （0 時間から投与 48 時間後までの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）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration （0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度時間曲線下面積）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィータンデム質量分析）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

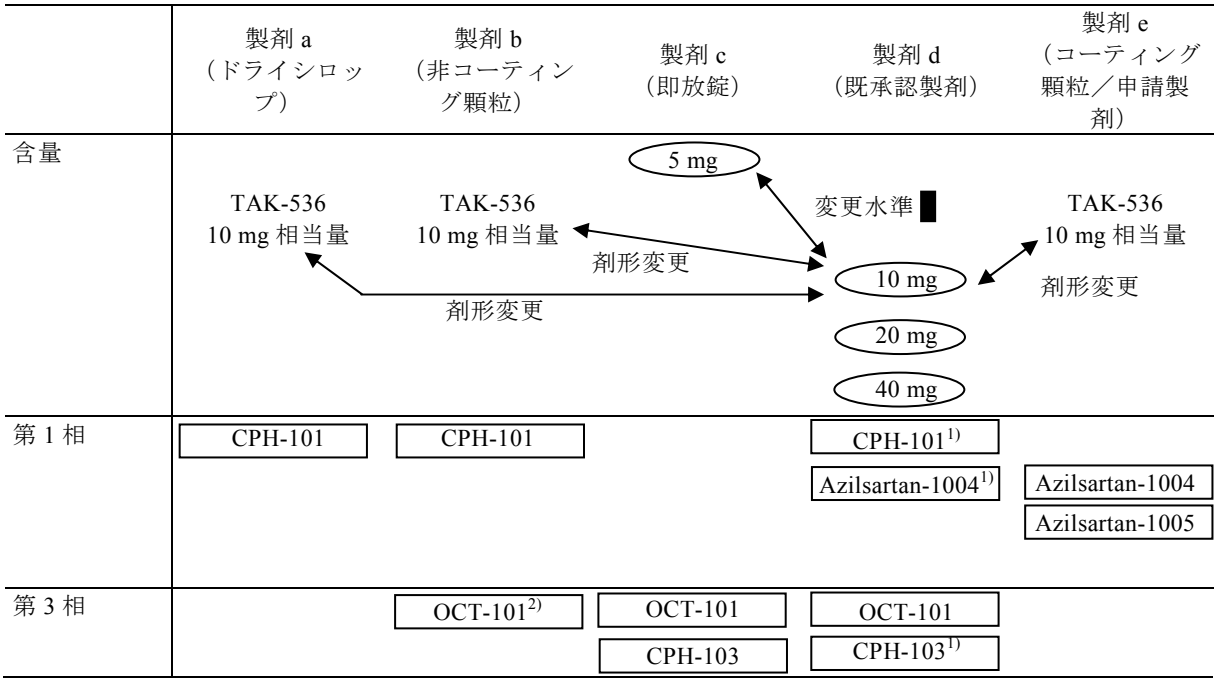
有効成分である TAK-536 を含む小児用製剤としてドライシロップ（製剤 a）及び非コーティング顆粒（製剤 b）を開発し、臨床試験に使用した。

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 2.7.1.1-1 に各臨床試験で用いた製剤の種類と概要を示し、表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 に各製剤の処方を示した。



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 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた製剤の種類

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた製剤（a、b、e）の処方一覧

処方内容/1000 mg	製剤 a （ドライシロップ）	製剤 b （非コーティング顆粒）	製剤 e （コーティング顆粒／ 申請製剤）
TAK-536	10 mg	10 mg	10 mg
[redacted]			
乳糖水和物			
トウモロコシデンプン			
ヒドロキシプロピルセルロース			
スクラロース			
ヒプロメロース 1)			
タルク			
酸化チタン			
スクラロース			
エリスリトール			
軽質無水ケイ酸			
合計			

[redacted]

表 2.7.1.1-2　臨床試験で用いた製剤（c、d）の処方一覧

処方内容／含量	製剤 c （即放錠）	製剤 d （既承認製剤）		
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
TAK-536	[redacted]			
乳糖水和物				
トウモロコシデンプン				
結晶セルロース 1)				
ヒドロキシプロピルセルロース				
低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース				
マクロゴール 6000				
ステアリン酸マグネシウム				
ヒプロメロース 2)				
ヒプロメロース 3)				
酸化チタン				
黄色三二酸化鉄				
三二酸化鉄				
合計				

[redacted]

2.7.1.1.2 生物学的同等性

開発段階における剤形が異なる製剤の生物学的同等性及び含量が異なる製剤間の生物学的同等性は、「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について」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）、「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ついて」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号 一部改正）に従って検討した。

（1）開発段階における製剤の剤形変更の生物学的同等性

既承認製剤である製剤 d（10 mg 錠）は即放性の錠剤であり、小児を対象とした第 3 相試験用製剤（製剤 b、非コーティング顆粒）及び小児用申請製剤（製剤 e、コーティング顆粒）は即放性の顆粒剤であることから、上記ガイドラインに従ったヒト生物学的同等性試験（それぞれ TAK-536/CPH-101 試験及び Azilsartan-1004 試験）により各製剤間の生物学的同等性を検討した。また、開発段階で使用した臨床試験製剤（製剤 a、ドライシロップ）についても、既承認製剤である製剤 d からの剤形変更であるため、ヒト生物学的同等性試験（TAK-536/CPH-101 試験）により生物学的同等性を検討した。

（2）含量が異なる製剤間の生物学的同等性

小児を対象とした第 3 相試験で用いた製剤の、異なる含量間（製剤 c の 5 mg 錠と製剤 d の 10 mg 錠）の生物学的同等性は、処方変更水準が [redacted] 水準であったことから、上記ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を検討した。

2.7.1.1.3 食事の影響

製剤 e（コーティング顆粒、申請製剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響については Azilsartan-1005 試験において検討した。食事の影響の評価は、TAK-536 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}を対数変換した値に ANOVA を適用し、絶食時投与に対する食後投与の比とその両側 90%信頼区間を算出し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号一部改正）で定める基準を参考に判断した。

2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション

（1）生体試料分析法

TAK-536 の国内臨床試験（TAK-536/CPH-101 試験、TAK-536/CPH-103 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/OCT-101 試験、Azilsartan-1004 試験及び Azilsartan-1005 試験）において、ヒト血漿中及び尿中の TAK-536 及び主要代謝物（M-I 及び M-II）を[redacted]〔[redacted]（以下、[redacted]）〕にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。TAK-536、M-I 及び M-II の定量下限は、いずれも血漿中濃度として 1 ng/mL、尿中濃度として 20 ng/mL であった。

TAK-536 のプロドラッグである TAK-491 の海外臨床試験（TAK-491_109 試験及び AR14.001 試験）において、ヒト血漿中及び尿中の TAK-491F、TAK-536 及び主要代謝物（M-II）を [redacted]（以下、[redacted]）にて LC/MS/MS 法を用いて測定した。TAK-491F、TAK-536 及び M-II の定量下限は、それぞれ血漿中濃度として 1、10、2 ng/mL であった。TAK-536 及び M-II の定量下限は、尿中濃度として 50 ng/mL であった。

なお、いずれの分析法のバリデーション試験成績は、過去のアジルバ錠（2.7.1.1）、ザクラス配合錠（2.7.1.1.3）承認申請時に評価済みである。

生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3　生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限(ng/mL)	検量線範囲
TAK-536/CPH-101 試験、TAK-536/CPH-103 試験、TAK-536/CCT-001 試験、TAK-536/OCT-101 試験、Azilsartan-1004 試験及び Azilsartan-1005 試験	[redacted]	血漿	TAK-536	1	1-2500 ng/mL
			M-I	1	
			M-II	1	
		尿	TAK-536	20	20-10000 ng/mL
			M-I	20	
			M-II	20	
AR14.001 試験	[redacted]	血漿	TAK-536	10	10-5000 ng/mL
			M-II	2	2-1000 ng/mL
TAK-491_109 試験	[redacted]	血漿	TAK-536	10	10-5000 ng/mL
			M-II	2	2-1000 ng/mL
			TAK-491F	1	1-2500 ng/mL
		尿	TAK-536	50	50-10000 ng/mL
			M-II	50	50-10000 ng/mL

[redacted]

（2）溶出率に関する分析

製剤 c の 5 mg 錠及び製剤 d の 10 mg 錠の溶出試験法を以下に示した。

試験方法（分析方法）：溶出試験（pH[redacted]）

製剤 d（10 mg 錠）1 錠又は製剤 c（5 mg 錠）2 錠をとり、試験液 [redacted] mL を用い、[redacted] 法により毎分 [redacted] 回転で試験を行った。溶出試験開始 N 分後、溶出液 [redacted] mL をとり、あらかじめ 37±0.5℃ に加温した試験液 [redacted] mL を補充した。採取した溶出液を孔径 [redacted] μm のメンブランフィルターでろ過した。最初のろ液 [redacted] mL 以上を除き、次のろ液を試料溶液とした。

別に、TAK-536 標準物質約 [redacted] mg（W_S mg）を精密に量り、[redacted]を加えて溶かし正確に [redacted] mL とした。この液 [redacted] mL を正確に量り、[redacted]を加えて正確に [redacted] mL とし、標準溶液 A とした。同様に操作し、標準溶液 B を調製した。

試料溶液及び標準溶液 [redacted] μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液の TAK-536 のピーク面積 A_{Tn} 及び A_S を自動積分法により測定し、次式により表示量に対する溶出率を算出した。

［計算式］

TAK-536 の溶出率（表示量に対する%）＝

[redacted]

[redacted]：　[redacted]（mg/mL）
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]（mg）
[redacted]：　TAK-536 標準物質の含量（%）

試験方法（分析方法）：溶出試験（pH[redacted] 以外）

製剤 d（10 mg）1 錠又は製剤 c（5 mg）2 錠をとり、試験液 [redacted] mL を用い、[redacted]法により毎分 [redacted] 回転で試験を行った。溶出試験開始 N 分後、溶出液 [redacted] mL をとり、あらかじめ 37±0.5°C に加温した試験液 [redacted] mL を補充した。採取した溶出液を孔径 [redacted] μm のメンブランフィルターでろ過した。最初のろ液 [redacted] mL 以上を除き、次のろ液 V_T mL を正確に量り、[redacted]を正確に加え試料溶液とした。

別に、TAK-536 標準物質約 [redacted] mg（W_S mg）を精密に量り、[redacted]を加えて溶かし正確に [redacted] mL とした。この液 [redacted] mL を正確に量り、[redacted]を加えて正確に [redacted] mL とした。この液 V_S mL を正確に量り、[redacted]で希釈し、標準溶液 A とした。同様に操作し、標準溶液 B を調製した。

試料溶液及び標準溶液 [redacted] μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液の TAK-536 のピーク面積 A_{Tn} 及び A_S を自動積分法により測定し、次式により表示量に対する溶出率を算出した。

［計算式］

TAK-536 の溶出率（表示量に対する%）＝

[redacted]

[redacted]：　[redacted]（mg/mL）
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]
[redacted]：　[redacted]（mg）
[redacted]：　TAK-536 標準物質の含量（%）

［試験条件］

検出器：　紫外可視吸光光度計（測定波長：[redacted] nm）

カラム：　[redacted]、[redacted] μm、[redacted] mm i.d.×[redacted] cm（[redacted] [redacted]製）又はこれと同等の性能を有するもの

カラム温度：　[redacted]℃ 付近の一定温度

移動相：　[redacted]

流量：　TAK-536 の保持時間が約 [redacted] 分になるように調整する。（通常約 [redacted] ml/min）

面積測定範囲：　通常約 [redacted] 分間

［システムの適合性］

システムの性能：　標準溶液につき、上記条件で操作するとき、TAK-536 ピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ[redacted]以上、[redacted]以下である。

システムの再現性：　標準溶液につき、上記の条件で試験を [redacted] 回繰り返すとき、TAK-536 のピーク面積の相対標準偏差は [redacted]%以下である。

また、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号、平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号 一部改正）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号）を参考にして分析法バリデーションを実施し、特異性、直線性、真度及び併行精度において、使用した分析方法が妥当であることを確認した（添付資料番号：5.3.1.2-3）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験による検討

（1）製剤 c の 5 mg 錠と製剤 d の 10 mg 錠間の同等性（溶出試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-4（評価）

既承認製剤である製剤 d の 10 mg 錠を基準処方としたとき、製剤 c の 5 mg 錠の処方は、[redacted]における変更水準が [redacted] 水準であり、[redacted]における変更水準が [redacted] 水準であったことから、「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」における処方変更水準は [redacted] 水準と判定された。よって、製剤 d の 10 mg 錠を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　溶出試験条件

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 [1)]	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
製剤 d 10 mg 錠	製剤 c 5 mg 錠	[redacted]法、毎分 [redacted] 回転	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					

溶出試験の結果について、平均溶出率を表 2.7.1.2-2 に、個々の溶出率を表 2.7.1.2-3 に示した。

製剤 d の 10 mg 錠 1 錠と製剤 c の 5 mg 錠 2 錠を比較した時、平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても製剤 c の 5 mg 錠の溶出挙動は製剤 d の 10 mg 錠と同等であったことから、製剤 c の 5 mg 錠と製剤 d の 10 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.1.2-2　製剤 d の 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と
製剤 c の 5 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の比較（平均溶出率）

試験液 [1)]	回転数	判定法	時間（分）	平均溶出率（%）			判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤	差又は f2 関数		
[redacted]	[redacted] rpm	[redacted]	[redacted]					適合
[redacted]	[redacted] rpm	[redacted]						適合
[redacted]	[redacted] rpm	[redacted]						適合
[redacted]	[redacted] rpm	[redacted]						適合
[redacted]								

表 2.7.1.2-3　製剤 d の 10 mg 錠（標準製剤、ロット番号 [redacted]）と
製剤 c の 5 mg 錠（試験製剤、ロット番号 [redacted]）の比較（個々の溶出率）

試験液 [1)] [回転数]	最終比較時点（分）	標準製剤の平均溶出率（%）	試験製剤の溶出率（%） 個々の値	試験製剤の溶出率（%） 平均値	試験製剤の平均溶出率 ±X%	試験製剤の平均溶出率 ±Y%	基準	判定
[redacted]								適合
								適合
								適合
								適合

[redacted]

2.7.1.2.2 生物薬剤学試験

2.7.1.2.2.1 生物学的同等性試験

（1）申請製剤と既承認製剤のヒト生物学的同等性試験（Azilsartan-1004 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

本試験では、申請製剤である製剤 e（コーティング顆粒、TAK-536 として 10 mg 相当量）と既承認製剤である製剤 d（10 mg 錠）の生物学的同等性について、日本人の健康成人男性を対象とした無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー試験により検討した。

各投与条件における TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{48} の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（Azilsartan-1004 試験）

パラメータ（単位）	自然対数変換した値の調整済み平均値		自然対数変換した値の調整済み平均値の差（申請製剤－既承認製剤）		
	申請製剤（製剤 e）	既承認製剤（製剤 d）	点推定値	90%信頼区間	
				下限	上限
AUC_{48} (h*ng/mL)	8.6927 (=ln(5959.363))	8.7658 (=ln(6411.003))	-0.0731 (=ln(0.930))	-0.1088 (=ln(0.897))	-0.0373 (=ln(0.963))
C_{max} (ng/mL)	6.6785 (=ln(795.101))	6.7693 (=ln(870.744))	-0.0909 (=ln(0.913))	-0.1573 (=ln(0.854))	-0.0244 (=ln(0.976))

総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.1.3.1（5.3.1.2-2）から引用

AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の点推定値は、それぞれ ln(0.930)及び ln(0.913)であった。AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間は、それぞれ[ln(0.897), ln(0.963)]及び[ln(0.854), ln(0.976)]であり、申請製剤（製剤 e）と既承認製剤（製剤 d）は生物学的に同等であった。

（2）臨床試験製剤と既承認製剤のヒト生物学的同等性試験（TAK-536/CPH-101 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

本試験において、臨床試験製剤である製剤 a（ドライシロップ、TAK-536 として 10 mg 相当量）及び製剤 b（非コーティング顆粒、TAK-536 として 10 mg 相当量）と既承認製剤である製剤 d（10 mg 錠）の生物学的同等性について、日本人の健康成人男性を対象とした無作為化 2×2 非盲検クロスオーバー試験により検討した。

1）ドライシロップ

各投与条件における TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{48} の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-5 に示す。

表 2.7.1.2-5　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（製剤 a）（TAK-536/CPH-101 試験）

パラメータ（単位）	自然対数変換した値の調整済み平均値		自然対数変換した値の調整済み平均値の差（ドライシロップ－既承認製剤）		
	臨床試験製剤（製剤 a）	既承認製剤	点推定値	90%信頼区間	
				下限	上限
AUC_{48} (h*ng/mL)	8.8448 (=ln(6938.379))	8.8827 (=ln(7205.917))	-0.0378 (=ln(0.963))	-0.0762 (=ln(0.927))	0.0005 (=ln(1.001))
C_{max} (ng/mL)	6.7763 (=ln(876.803))	6.8747 (=ln(967.530))	-0.0985 (=ln(0.906))	-0.1275 (=ln(0.880))	-0.0694 (=ln(0.933))

総括報告書 Section 15.1.2 Table 2.1.1.3.1.A（5.3.1.2-1）から引用

AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の点推定値は、それぞれ ln(0.963)及び ln(0.906)であった。AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間はでそれぞれ[ln(0.927), ln(1.001)]及び[ln(0.880), ln(0.933)]であり、臨床試験製剤（製剤 a）と既承認製剤（製剤 d）は生物学的に同等であった。

2）非コーティング顆粒

各投与条件における TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{48} の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-6 に示す。

表 2.7.1.2-6　異なる製剤間のヒト生物学的同等性（製剤 b）（TAK-536/CPH-101 試験）

パラメータ（単位）	自然対数変換した値の調整済み平均値		自然対数変換した値の調整済み平均値の差（非コーティング顆粒－既承認製剤）		
	臨床試験製剤（製剤 b）	既承認製剤（製剤 d）	点推定値	90%信頼区間	
				下限	上限
AUC_{48} (h*ng/mL)	8.9441 (=ln(7662.318))	8.9597 (=ln(7782.669))	-0.0156 (=ln(0.985))	-0.0424 (=ln(0.958))	0.0113 (=ln(1.011))
C_{max} (ng/mL)	6.8429 (=ln(937.237))	6.8640 (=ln(957.208))	-0.0211 (=ln(0.979))	-0.0638 (=ln(0.938))	0.0216 (=ln(1.022))

総括報告書 Section 15.1.2 Table 2.1.1.3.1.B（5.3.1.2-1）から引用

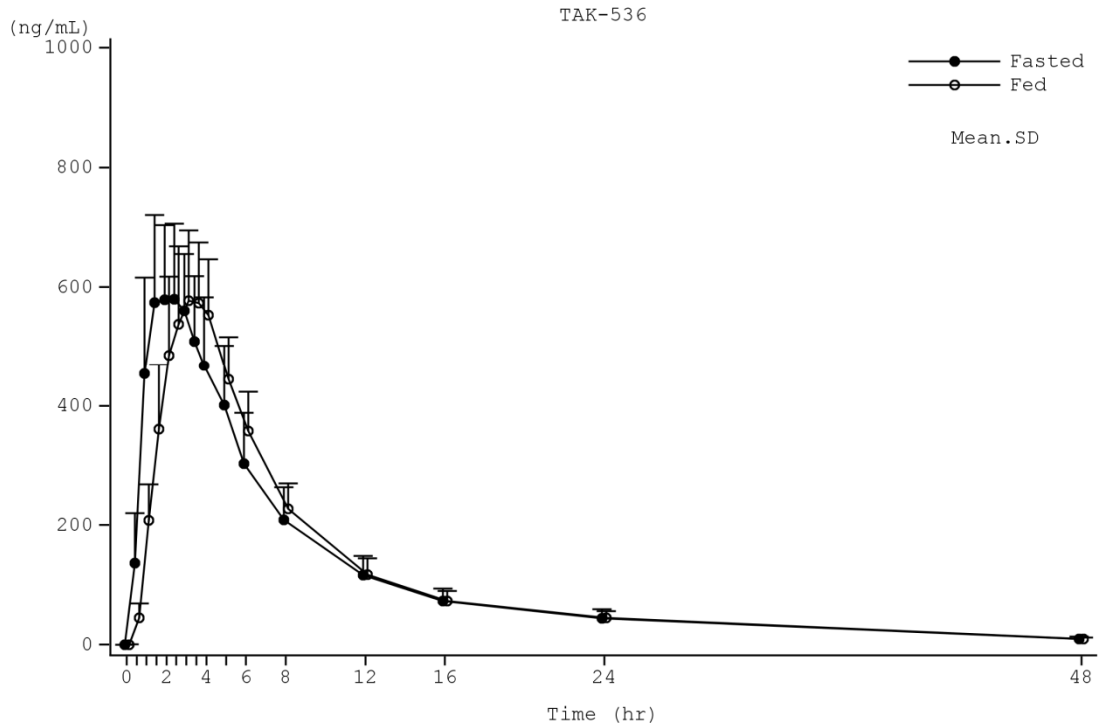
AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の点推定値は、それぞれ ln(0.985)及び ln(0.979)であった。AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間はそれぞれ[ln(0.958), ln(1.011)]及び[ln(0.938), ln(1.022)]であり、臨床試験製剤（製剤 b）と既承認製剤（製剤 d）は生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.2 TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験（Azilsartan-1005 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

本試験では、申請製剤である製剤 e（コーティング顆粒、TAK-536 として 10 mg 相当量）を用い、日本人の健康成人男性に TAK-536 を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。試験デザインとして 2×2 クロスオーバー法を採用し、TAK-536 10 mg を絶食時又は食後に投与した。

TAK-536 を絶食時及び食後に単回経口投与したときの TAK-536 の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.1.1-1 に、各投与条件における TAK-536 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の調整済み平均値並びに ANOVA による解析結果を表 2.7.1.2-7 に示す。



Fasted：絶食下投与、Fed：食後投与
総括報告書 Section 15.1 Figure 2.1.1.1.2（5.3.1.1-1）から引用

図 2.7.1.2-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）（Azilsartan-1005 試験）

表 2.7.1.2-7　食事が TAK-536 の薬物動態に及ぼす影響（Azilsartan-1005 試験）

パラメータ（単位）	自然対数変換した値の調整済み平均値		自然対数変換した値の調整済み平均値の差（食後投与－絶食下投与）		
	食後	絶食下	点推定値	90%信頼区間	
				下限	上限
AUC_{last}（h*ng /mL）	8.5519 (=ln(5176.414))	8.5541 (=ln(5187.807))	-0.0022 (=ln(0.998))	-0.0589 (=ln(0.943))	0.0545 (=ln(1.056))
AUC_{∞}（h*ng/mL）	8.5810 (=1n(5329.536))	8.5837 (=1n(5343.833))	-0.0027 (=1n(0.997))	-0.0601 (=1n(0.942))	0.0547 (=1n(1.056))
C_{max} (ng/mL)	6.4081 (=1n(606.747))	6.4735 (=1n(647.738))	-0.0654 (=1n(0.937))	-0.1170 (=1n(0.890))	-0.0137 (=1n(0.986))

総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.1.3.1（5.3.1.1-1）から引用

C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}の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点推定値は、それぞれ ln(0.937)、ln(0.998)及び ln(0.997)であった。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}の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、それぞれ [ln(0.890), ln(0.986)]、[ln(0.943), ln(1.056)]及び[ln(0.942), ln(1.056)]であり、いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であった。

以上の結果から、食事は TAK-536（申請製剤）の薬物動態に影響を与えないことが示された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

国内の臨床試験製剤及び申請製剤に関して、製剤の剤形変更及び含量が異なる製剤間の生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1.1-1 に示した。

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（2.7.1.1.1）。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 間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。

2.7.1.3.2 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。

2.7.1.4 参考文献

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 初回申請時に提出した薬物動態試験のまとめ 5
2.7.2.1.2 本申請にあたり実施した臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 日本人小児患者及び健康成人における母集団薬物動態解析 13
2.7.2.3.2 外国人小児患者に TAK-491 を投与したときの母集団薬物動態解析 15
2.7.2.3.3 内因性要因の影響 17
2.7.2.3.4 外因性要因の影響 23
2.7.2.4 参考文献 23

表

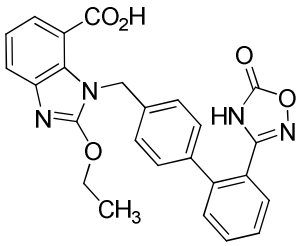
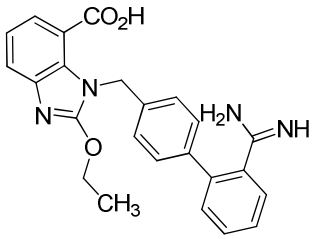
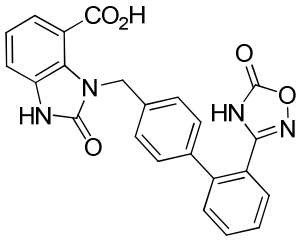
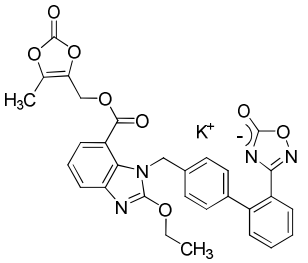
表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験 7
表 2.7.2.2-1　単回投与時の TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験） 9
表 2.7.2.2-2　単回投与時の M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験） 9
表 2.7.2.2-3　TAK-536、M-I 及び M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率 9
表 2.7.2.2-4　TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験） 10
表 2.7.2.2-5　単位体重当たりの投与量で補正した TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{∞} と単位体重当たりの CL/F 及び V_z/F（TAK-491_109 試験） 11
表 2.7.2.2-6　TAK-491 を単回経口投与したときの M-II の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験） 12
表 2.7.2.2-7　TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 及び M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率（%） 12
表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景 13
表 2.7.2.3-2　最終モデルにおける TAK-536 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値 14
表 2.7.2.3-3　母集団薬物動態解析による TAK-536 投与後の AUC 及び Cmax 推定値（TAK-536/OCT-101 試験） 14
表 2.7.2.3-4　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景（AR14.001 試験） 15

表 2.7.2.3-5　最終モデルから推定した TAK-536 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値（AR14.001 試験） 16
表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析による TAK-491 投与後の TAK-536 の AUC 及び Cmax 推定値（AR14.001 試験） 16
表 2.7.2.3-7　成人及び小児に TAK-491 を投与したときの TAK-536 曝露量（C_{max}） 18
表 2.7.2.3-8　成人及び小児に TAK-491 を投与したときの TAK-536 曝露量（AUC） 18
表 2.7.2.3-9　日本人健康成人及び小児患者に TAK-536 を単回投与したときの TAK-536 の曝露量 19
表 2.7.2.3-10　健康成人及び小児患者に TAK-536 を投与したときの TAK-536 の Cmax 19
表 2.7.2.3-11　成人及び小児に TAK-536 を投与したときの TAK-536 の AUC 20
表 2.7.2.3-12　日本人小児高血圧症患者に TAK-536 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験） 21
表 2.7.2.3-13　外国人小児高血圧症患者に TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験） 21
表 2.7.2.3-14　TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における AUC 推定値（h*ng/mL） 22
表 2.7.2.3-15　TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における C_{max} 推定値（ng/mL） 22

図

図 2.7.2.2-1　単回投与時の TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（TAK-536/CPH-103 試験） 8

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-I	—		代謝物
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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
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）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度時間曲線下面積）
BA	bioavailablity（バイオアベイラビリティ）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳がん耐性蛋白）
Caco-2	human colonic adenocarcinoma（ヒト結腸癌由来細胞）
CI	confidence interval（信頼区間）
CLcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
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）
CV	coefficient of variance（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
Ka	absorption rate constant（吸収速度定数）
NA	not applicable（該当せず）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time to first occurrence of C_{max}（最高血中濃度到達時間）
V2/F	volume of distribution for the central compartment（見かけの中央コンパートメントの分布容積）
V3/F	volume of distribution for the peripheral compartment（見かけの末梢コンパートメントの分布容積）
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）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAK-536 は 2012 年 1 月に国内で初回の製造販売承認を取得し、本剤の成人への適応が承認された。本申請は、同効能・効果の 6 歳以上の小児に対する適応拡大を目的とした申請である。

本項では、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）時に提出した薬物動態試験のまとめを述べた後、本申請にあたり新たに実施した臨床薬理試験について概説する。なお、本申請にあたり、ヒト生体試料を用いた試験は新たに実施していない。

2.7.2.1.1 初回申請時に提出した薬物動態試験のまとめ

2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

Caco-2 細胞を用いた検討の結果から TAK-536 の膜透過性は低いと考えられた。また、TAK-536 は P-gp の基質ではなく、BCRP 又はその他のトランスポーター若しくは双方の基質であることが示唆された。TAK-536 は P-gp 阻害作用を示さなかった。

ヒト血液における TAK-536 の血球移行率は、濃度に依存せず 2.4%以下と低かった。ヒト血漿における TAK-536 のたん白結合率は、濃度に依存せず 99.5%と高かった。ヒト血漿中で TAK-536 は主にアルブミンに結合していると考えられた。ヒト血漿中に、本剤と臨床で併用が想定される薬剤（ワルファリン、ジアゼパム、クロルタリドン、アムロジピン、ピオグリタゾン、ニフェジピン、マニジピン、ジルチアゼム、プロプラノロール、トリクロロメチアジド、フロセミド、ジゴキシン）を共存させても、本剤及び併用薬剤は互いのたん白結合に対して顕著な影響を与えなかった。また、本剤とヒドロクロロチアジド、メキシチレンを共存させても、本剤は併用薬剤のたん白結合に対して顕著な影響を与えなかった。したがって、本剤をこれらの薬剤と併用しても、たん白結合の競合に基づく薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

本剤を投与した被験者の血漿中には、TAK-536 の他に代謝物 M-I 及び M-II が認められた。ヒト肝ミクロソームにおける TAK-536 の代謝反応を検討した結果、TAK-536 は脱炭酸により M-I に、O-脱エチル化により M-II にそれぞれ代謝され、代謝物の多くは M-II であった。TAK-536 から M-II への代謝には、主に CYP2C9 が関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する本剤の阻害作用を検討した結果、100 μmol/L において CYP2C9 活性を約 40%阻害したものの、検討した全ての CYP 代謝活性に対し、IC_{50} 値は 100 μmol/L より高く、本剤に CYP 阻害作用はほとんどないと考えられた。また、ヒト初代肝細胞を用いた試験において、本剤は CYP3A 誘導作用を示さなかった。したがって、本剤は併用薬の CYP による代謝に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.7.2.1.1.2 ヒトにおける薬物動態

日本人健康成人男子に、本剤 20 mg、40 mg 及び 80 mg を絶食下で経口単回投与したとき、TAK-536 の t_{max} の中央値は 1.50～3.00 時間であり、本剤は経口投与後速やかに吸収された。

TAK-536 の AUC_{∞}及び C_{max} は、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。また、M-II の AUC_{∞}及び C_{max} についても投与量に応じて増加した。

日本人健康成人男子に本剤 20 mg、40 mg 及び 80 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間経口反復投与したとき、投与 1 日目及び 7 日目の TAK-536 の t_{max} の中央値は 2.00～2.50 時間であり、投与量及び反復投与によらず投与後速やかに吸収された。TAK-536 の AUC 及び C_{max} は、投与 1 日目及び 7 日目のいずれにおいても、投与量に応じて増加した。

TAK-536 の AUC に関する蓄積係数の平均値（95%CI）は、20 mg で 1.132（1.0834～1.1800）、40 mg で 1.033（0.9719～1.0936）及び 80 mg で 1.015（0.9574～1.0726）であり、7 日間の反復投与による TAK-536 の蓄積性はないと考えられた。TAK-536 のトラフ時の血漿中濃度から、反復投与 4 日後までに定常状態に達していると考えられた。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、7 日間の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

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、腎障害及び肝障害が検討された。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たれた。

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並びに民族間における薬物動態比較を行った。その結果、TAK-536 の薬物動態は食事の影響を受けなかった。また、臨床薬物間相互作用薬理試験において CYP 基質（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、メトホルミン）及び P-gp 基質（フェキソフェナジン）を本剤と併用投与した結果、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。さらに、本剤を日本人と外国人に投与したときの薬物動態に大きな違いはなく、民族間で薬物動態は類似していると考えられた。

TAK-536 錠を日本人に投与したときの薬物動態と TAK-536 のプロドラッグである TAK-491 錠を外国人に投与したときの薬物動態を比較したところ、バイオアベイラビリティに差があるものの、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。

2.7.2.1.2 本申請にあたり実施した臨床薬理試験の概要

国内で実施した TAK-536 の臨床薬理試験として、小児高血圧症患者を対象に単回経口投与したときの薬物動態試験（TAK-536/CPH-103 試験）及び健康成人男子を対象に申請製剤を単回経口投与したときの食事の影響検討試験（Azilsartan-1005 試験）を評価資料として検討した。なお、Azilsartan-1005 試験の成績については、2.7.1.2 に記載した。

また、海外で実施した TAK-536 のプロドラッグである TAK-491 の臨床薬理試験として、小児高血圧症患者及び健康成人に TAK-491 を単回経口投与した薬物動態試験（TAK-491_109 試験）を評価資料として検討した。

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するとともに、TAK-536/OCT-101 試験における被験者ごとの曝露量を推定した。また、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するとともに、AR14.001 試験における被験者ごとの曝露量を推定した。

これら試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験

試験番号 （実施地域） 添付資料番号	試験の種類	TAK-536 または TAK-491 の用法及び用量		資料区分
成人及び小児被験者における TAK-536 の薬物動態の検討				
TAK-536/CPH-103 （国内） 5.3.3.2-1	小児高血圧症患者での薬物動態及び安全性の検討	単回投与	体重 50 kg 未満: TAK 536 5 mg 体重 50 kg 以上: TAK 536 10 mg	評価資料
Azilsartan-1005 （国内） 5.3.1.1-1	小児用製剤の食事の影響の検討	単回投与	TAK-536 10 mg	評価資料
TAK-536/CPH-101[a)] （国内） 5.3.1.2-1	小児用製剤の生物学的同等性試験	単回投与	TAK-536 10 mg	評価資料
TAK-536/OCT-101 [a)] （国内） 5.3.5.2-1	小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験	反復投与	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）	評価資料
成人及び小児被験者における TAK-491 の薬物動態の検討				
TAK-491_109 （海外） 5.3.3.2-2	小児高血圧症患者及び健康成人での薬物動態、安全性及び忍容性の検討	単回投与	健康成人：TAK-491 80 mg 6 歳以上 17 歳未満小児患者： TAK-491 20 mg～60 mg 1 歳以上 6 歳未満小児患者： TAK-491 0.66 mg/kg	評価資料
AR14.001 [a)] （海外） 5.3.5.1-3	小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験	反復投与	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 体重 50 kg 以上： TAK-491 10、20、80 mg	評価資料

a)　母集団薬物動態解析にのみ使用。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

該当試験無し。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

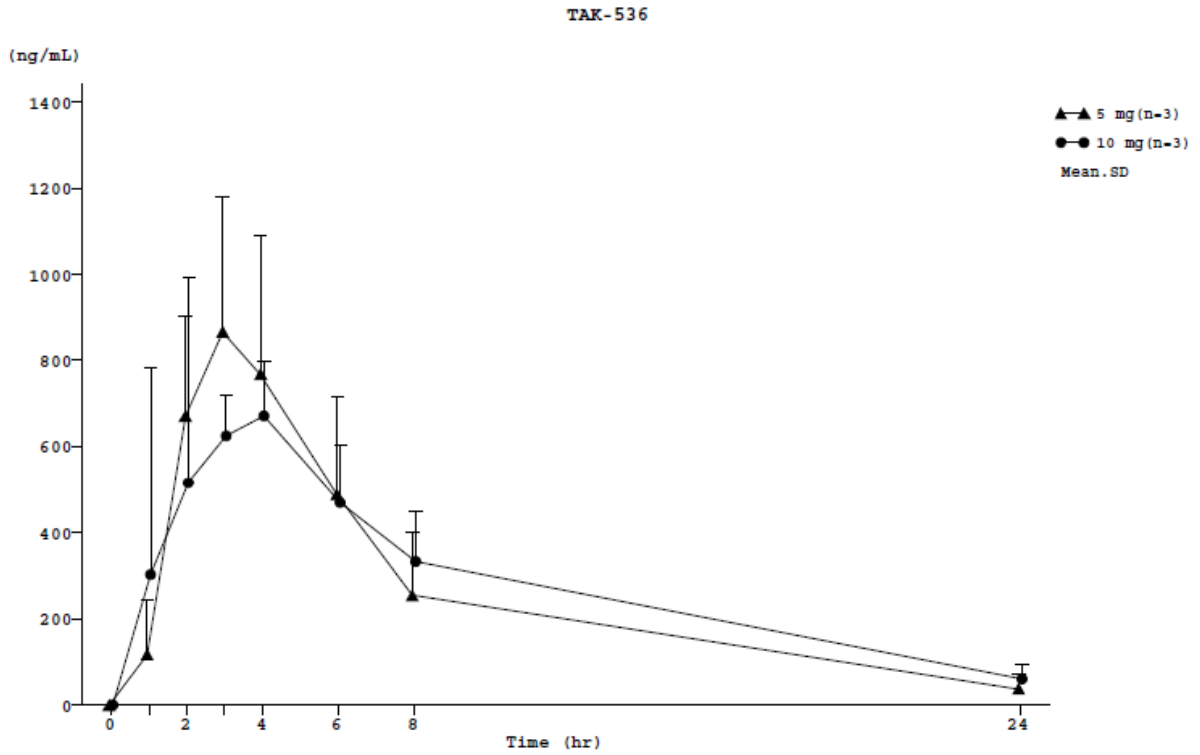
2.7.2.2.2.1 小児患者における薬物動態の検討

（1）TAK-536 小児用製剤の薬物動態試験（TAK-536/CPH-103 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

日本人の小児高血圧症患者に TAK-536 を単回経口投与し、安全性及び薬物動態を検討した。体重 50 kg 未満の患者には TAK 536 5 mg、体重 50 kg 以上の患者には TAK 536 10 mg を朝食後に単回経口投与した。このときの TAK-536 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

TAK-536 は投与後に速やかに吸収され、投与後 1 時間ですべての被験者の血漿中に検出された。TAK-536 の t_{max} は 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 3.00 及び 4.00 時間であり、C_{max} はそれぞれ 888.3 及び 831.3 ng/mL であった。C_{max} に到達した後、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$ は、それぞれ 4.727 及び 6.147 時間であった。AUC_{last} は 6349.7 及び 6871.7 h*ng/mL であり、AUC_{∞} は 6635.7 及び 7433.3 h*ng/mL であった。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.2.2-1　単回投与時の TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（TAK-536/CPH-103 試験）

表 2.7.2.2-1　単回投与時の TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験）

パラメータ	TAK-536	
	5 mg　(n=3)	10 mg　(n=3)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6349.7 (2962.39)	6871.7 (897.38)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6635.7 (3279.58)	7433.3 (1227.49)
C_{max} (ng/mL)	888.3 (291.11)	831.3 (180.79)
t_{max} (h)	3.00 (2.1 - 3.0)	4.00 (2.1 - 4.0)
$t_{1/2z}$ (h)	4.727 (1.0083)	6.147 (0.67575)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.2-1）から引用

M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

M-I の t_{max} は 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 3.00 及び 6.00 時間あり、C_{max} はそれぞれ 191.3 及び 141.3 ng/mL であった。$t_{1/2z}$ はそれぞれ 5.437 及び 5.870 時間であった。AUC_{last} は、1592.3 及び 1281.3 h*ng/mL であった。

M-II の t_{max} は 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 5.90 及び 8.00 時間であり、C_{max} はそれぞれ 227.7 及び 179.3 ng/mL であった。$t_{1/2z}$ は 5 mg 群の 1 例のみで算出でき、5.510 時間であった。AUC_{last} は 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 2939.0 及び 3075.3 h*ng/mL であった。

表 2.7.2.2-2　単回投与時の M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験）

パラメータ（単位）	M-I		M-II	
	5 mg (n=3)	10 mg (n=3)	5 mg (n=3)	10 mg (n=3)
AUC_{last} (h*ng/mL)	1592.3 (379.16)	1281.3 (556.35)	2939.0 (1675.33)	3075.3　(738.90)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	1674.7 (403.91)	971.0 (–) [1]	1798.0 (–) [1]	– [2]
C_{max} (ng/mL)	191.3 (31.39)	141.3 (36.50)	227.7 (64.38)	179.3 (41.50)
t_{max} (h)	3.00 (2.9 - 3.0)	6.00 (1.0 - 6.0)	5.90 (4.0 - 6.0)	8.00 (6.0 - 24.1)
$t_{1/2z}$ (h)	5.437 (0.45938)	5.870 (–) [1]	5.510 (–) [1]	– [2]

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
1)　n=1
2)　n=0
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.2-1）から引用

TAK-536 を経口単回投与したときの TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）、並びにその合計（TAK-536 + M-I +M-II）の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率を表 2.7.2.2-3 に示した。

尿中では TAK-536 及び M-II が主に検出された。TAK-536 及び M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、5 mg 群でそれぞれ 6.640%及び 13.53%、10 mg 群でそれぞれ 5.505%及び 8.175%であった。TAK-536 及びその代謝物の合計（TAK-536 + M-I +M-II）の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は、5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 20.33%及び 13.66%であった。

表 2.7.2.2-3　TAK-536、M-I 及び M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

群	n	TAK-536	M-I	M-II	合計
5 mg	3	6.640 (2.9182)	0.1348 (0.20771)	13.53 (2.6839)	20.33 (4.6004)
10 mg	3	5.505 (4.3654)	0.000 (0.0000)	8.175 (6.4689)	13.66 (10.809)

累積尿中排泄率（投与量に対する割合［TAK-536 換算値］）（%）、平均値（標準偏差）
総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.3.1.1（5.3.3.2-1）から引用

（2）小児高血圧症患者を対象とした薬物動態試験/海外（TAK-491_109 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（評価）

外国人の 1 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者及び健康成人に TAK-491 を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

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。

小児及び青年の高血圧症患者並びに健康成人に TAK-491 を経口投与したときの TAK-536 の血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

TAK-536 の t_{max}（中央値）は、顆粒剤を投与した 6 歳未満の小児高血圧症患者では約 1 時間、錠剤を投与した小児、青年高血圧症患者及び健康成人では約 2 時間であった。

小児及び青年高血圧症患者の TAK-536 の $t_{1/2z}$ 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い傾向を示した。

表 2.7.2.2-4　TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験）

年齢	体重区分 (kg)	投与量	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
1 歳以上 6 歳未満	-	0.66 mg/kg	3	1.00 (1.00, 1.00)	3320 (20)	17771 (30)	4.59 (35)	0.54 (25)	3.57 (43)
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	2.00 (1.98, 2.00)	2960 (12)	19543 (32)	5.37 (17)	0.87 (27)	6.52 (13)
6 歳以上 12 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	4	2.00 (1.05, 6.00)	3858 (35)	23792 (26)	5.75 (13)	1.43 (30)	11.57 (21)
6 歳以上 12 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	1	2.00 (-)	2810 (-)	16563 (-)	5.07 (-)	2.90 (-)	21.21 (-)
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	2.00 (1.00, 2.00)	2512 (28)	18686 (20)	5.75 (20)	1.78 (23)	14.77 (33)
12 歳以上 17 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	2	2.01 (2.00, 2.02)	3245 (3)	26411 (25)	7.73 (8)	1.88 (25)	20.74 (18)
健康成人	-	80 mg	9	2.00 (2.00, 4.00)	5699 (24)	44820 (26)	7.35 (15)	1.52 (27)	15.78 (21)

t_{max} は中央値（最小, 最大）、それ以外のパラメータは上段に平均値、下段に変動係数（%CV）を記載。
CL/F：見かけの全身クリアランス。V_z/F：見かけの分布容積。CL/F 及び V_z/F は、TAK-491 が完全に TAK-536 に変換されたとして算出した。
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.2-2）から引用

投与量及び体重で補正した C_{max} 及び AUC_∞並びに体重で補正した CL/F 及び V_z/F を表 2.7.2.2-5 に示した。

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。

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。

表 2.7.2.2-5　単位体重当たりの投与量で補正した TAK-536 の C_{max} 及び AUC_{∞} と単位体重当たりの CL/F 及び V_z/F（TAK-491_109 試験）

年齢	体重区分 (kg)	投与量	n		体重及び投与量補正		体重補正	
					C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	AUC_{∞} [(h*ng/mL)/(mg/kg)]	CL/F [1)] [(L/h)/kg]	V_z/F [1)] (L/kg)
1 歳以上 6 歳未満	-	0.66 mg/kg	3	平均値	5240	28180	0.0305	0.193
				%CV	21	33	28	32
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	平均値	3797	25445	0.0352	0.262
				%CV	25	45	36	24
6 歳以上 12 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	4	平均値	5404	34001	0.0256	0.206
				%CV	41	36	31	20
6 歳以上 12 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	1	平均値	3794	22360	0.0358	0.262
				%CV	–	–	–	–
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	平均値	3867	28952	0.0280	0.231
				%CV	19	12	12	22
12 歳以上 17 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	2	平均値	4523	35891	0.0223	0.249
				%CV	19	3	3	5
健康成人	-	80 mg	9	平均値	5251	42276	0.0214	0.220
				%CV	26	36	37	30

-=該当せず

1)　TAK-536 に関する CL/F 及び V_z/F は、TAK-491 が TAK-536 に完全に変換されたと仮定して算出した。

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.2-2）から引用

小児及び青年高血圧症患者並びに健康成人に TAK-491 を経口投与したときの M-II の血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した。

M-II の t_{max} は、小児及び青年高血圧症患者並びに健康成人いずれにおいても 4～6 時間であった。また、M-II の小児及び青年高血圧症患者及び健康成人の $t_{1/2z}$ は 8.50～16.60 時間であり、いずれの被験者群でも大きな違いはなかった。

なお、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 M-II の C_{max} 及び AUC_{∞} は、健康成人と同程度であった。（5.3.3.2-2）

表 2.7.2.2-6　TAK-491 を単回経口投与したときの M-II の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験）

年齢	体重区分 (kg)	投与量	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
1 歳以上 6 歳未満	-	0.66 mg/kg	3	6.00 (6.00, 6.00)	488 (43)	9477 (49)	10.35 (27)
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	4.00 (4.00, 8.00)	561 (7)	14230 (24)	13.97 (21)
6 歳以上 12 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	4	4.03 (4.00, 8.00)	561 (38)	11387 (48)	11.56 (29)
6 歳以上 12 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	1	6.00 (-)	514 (-)	8961 (-)	8.50 (-)
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	6.00 (4.00, 6.10)	535 (37)	12532 (31)	14.00 (17)
12 歳以上 17 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	2	5.00 (4.00, 6.00)	480 (15)	10596 (11)	12.78 (23)
健康成人	-	80 mg	9	6.00 (4.00, 8.00)	736 (33)	19188 (35)	16.60 (41)

t_{max} は中央値（最小, 最大）、それ以外のパラメータは上段に平均値、下段に変動係数（%CV）を記載。
-：該当せず。
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.2-2）から引用

TAK-491 単回経口投与時の TAK-536 及びその代謝物 M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率を表 2.7.2.2-7 に示した。

小児患者における TAK-536 の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は約 8%～11%であり、健康成人の約 17%より低かった。また、M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は約 7%～10%であり、健康成人の約 11%と大きく異ならなかった。

表 2.7.2.2-7　TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 及び M-II の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率（%）

年齢	体重区分(kg)	投与量	n	TAK-536	M-II
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	7.94 (46)	9.89 (19)
6 歳以上 12 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	4	11.36 (58)	9.22 (43)
6 歳以上 12 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	1	9.57 (-)	9.85 (-)
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	9.04 (32)	9.11 (56)
12 歳以上 17 歳未満	80 以上 100 未満	60 mg	3	9.50 (23)	6.52 (20)
健康成人	-	80 mg	9	16.65 (44)	11.01 (78)

平均値（%CV）
累積尿中排泄率は、TAK-491 投与量に対する TAK-536 及び M-II の総尿中薬物排泄量の割合とした。算出には TAK-491 に対する分子量比を用いた。
総括報告書 Table 11.d（5.3.3.2-2）から引用

2.7.2.2.2.2 外因性要因の検討

（1）TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験／国内（Azilsartan-1005 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

日本人の健康成人男性に TAK-536 10 mg を 2×2 クロスオーバー法により絶食時及び食後に単回投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

TAK-536 の 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)の範囲内であったことから、TAK-536 の薬物動態に対する食事の影響はないと考えられた（2.7.1.2）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人小児患者及び健康成人における母集団薬物動態解析

日本人の小児高血圧症患者及び健康成人に TAK-536 を投与したときの薬物動態を検討するために、TAK-536/OCT-101 試験、TAK-536/CPH-103 試験及び TAK-536/CPH-101 試験に組み入れられた 85 例の被験者から得られた合計 969 検体の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析は NONMEM® (Version [redacted]) を用いて実施した。解析方法としては、個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法（FOCE-Interaction 法）を用い、個体間変動は対数比例誤差モデル、残差変動は比例誤差モデルとした。

母集団薬物動態解析に用いた被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景

		被験者数(n=85)		
		TAK-536/CPH-101 (n=52)	TAK-536/CPH-103 (n=6)	TAK-536/OCT-101 (n=27)
年齢（歳）	平均値(標準偏差)	25 (4)	11 (3)	10 (3)
	最小, 最大	21, 35	9, 14	6, 15
性別	男性：女性	52:0	3:3	17:10
体重（kg）	平均値(標準偏差)	63 (7)	47 (21)	38 (15)
身長（cm）	平均値(標準偏差)	172 (5)	147 (19)	134 (17)
CLcr（mL/min）	平均値(標準偏差)	126 (21)	107 (31)	138 (65)

TAK-536/OCT-101 Population PK report Table 3（5.3.3.5-2）から引用

日本人の小児高血圧症患者及び健康成人の母集団薬物動態解析において、ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを骨格モデルとし、個体間変動は ka、CL/F、V2/F 及び ALAG について推定した。

また、CL/F 及び V2/F に及ぼす体重の影響を下記アロメトリック式で組み込んだものを基本モデルとした。

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \left(\frac{WT_i}{WT_{reference}}\right)^b$$

θ_i :被験者毎の PK パラメータ、θ_{pop} :母集団パラメータ、WT_i :被験者毎の体重、$WT_{reference}$:標準体重（70 kg）、b: 体重の影響を表すべき係数

TAK-536 の母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量候補として、CL/F 及び V2/F に対する年齢、クレアチニンクリアランス、性別の影響を検討した。その結果、統計学的に有意な影響を及ぼす共変量は無く、CL/F 及び V2/F に対して体重のみが影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから推定した薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-2　最終モデルにおける TAK-536 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値

パラメータ	母集団平均の推定値	相対誤差 (%)	個体間変動 (%)
吸収速度定数 (ka) (h^{-1})	1.38	12.3	65.4
見かけの全身クリアランス(CL/F) (L/h)	1.50	4.8	23.6
CL/F に対する体重の影響	0.575	13.2	NA
見かけの中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) (L)	7.88	3.9	17.2
V2/F に対する体重の影響	0.956	10.0	NA
見かけの末梢コンパートメントの分布容積(V3/F) (L)	5.44	3.1	NA
見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) (L/h)	0.606	4.2	NA
吸収のラグタイム (ALAG1) (h)	0.456	10.3	43.2
Ratio of Additive to Proportional RV [1)]	303	4.8	NA
残差変動（RV）	0.0031	7.2	NA

1)：残差変動モデルに関するパラメータ
TAK-536/OCT-101 Population PK report Table 4（5.3.3.5-2）から引用

さらに、本母集団薬物動態解析モデルを用いて、TAK-536/OCT-101 試験における各被験者の TAK-536 曝露量（C_{max} 及び AUC）を推定した。体重群及び投与量別の曝露量を表 2.7.2.3-3 に示した。

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。

表 2.7.2.3-3　母集団薬物動態解析による TAK-536 投与後の AUC 及び Cmax 推定値（TAK-536/OCT-101 試験）

体重	投与量(mg)	n	AUC (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
50 kg 未満	2.5	22	2565 (734)	402 (139)
	5	14	5309 (1712)	888 (316)
	10	5	10714(2959)	1522 (592)
	20	2	21465(4547)	2215 (273)
50 kg 以上	5	5	3158 (593)	485 (195)
	10	4	5851 (660)	900 (414)
	20	3	12107 (1287)	1866 (1002)
	40	1	26550 (-)	4985 (-)

平均値（標準偏差）
TAK-536/OCT-101 Population PK report Table 5（5.3.3.5-2）から引用

2.7.2.3.2 外国人小児患者に TAK-491 を投与したときの母集団薬物動態解析

外国人の小児高血圧症患者に TAK-491 を投与したときの薬物動態を検討するために、AR14.001 試験に組み入れられた [redacted] 例の被験者から得られた合計 [redacted] 検体の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析は NONMEM® (Version [redacted]) を用いて実施した。解析方法としては、個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法（FOCE-Interaction 法）を用い、個体間変動は対数比例誤差モデル、残差変動は比例誤差モデルとした。

母集団薬物動態解析に用いた被験者背景を表 2.7.2.3-4 に示した。

表 2.7.2.3-4　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景（AR14.001 試験）

		被験者数 (n=[redacted])
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])
	最小, 最大	[redacted], [redacted]
性別	男性：女性	[redacted]:[redacted]
体重（kg）	平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])
身長（cm）	平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])
CLcr（mL/min）	平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])
HBA1c (%)	平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])
高血圧症の種類	本態性高血圧症 二次性高血圧症	[redacted] [redacted]
人種	白人 黒人／アフリカ系アメリカ人 複数人種	[redacted] [redacted] [redacted]

AR14.001 Population PK report Table4 及び Table5（5.3.3.5-1）から引用

外国人の小児高血圧症患者の母集団薬物動態解析において、ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを骨格モデルとし、個体間変動は CL/F 及び V2/F について推定した。

また、CL/F 及び V2/F に及ぼす体重の影響を下記アロメトリック式で組み込んだものを基本モデルとした。

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \left(\frac{WT_i}{WT_{reference}}\right)^b$$

θ_i :被験者毎の PK パラメータ、θ_{pop} :母集団パラメータ、WT_i :被験者毎の体重、$WT_{reference}$:標準体重（45 kg）、b: 体重の影響を表すべき係数

TAK-491 投与時の TAK-536 の母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量として、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の CL/F 及び V2/F に対する影響を検討した。その結果、統計学的に有意な影響を及ぼす共変量は無く、CL/F 及び V2/F に対して体重のみが影響を及ぼす共変量として組み込まれた。

最終モデルから推定した薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3-5 に示した。

表 2.7.2.3-5　最終モデルから推定した TAK-536 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値（AR14.001 試験）

パラメータ	母集団平均の推定値	相対誤差 (%)	個体間変動 (%)
吸収速度定数 (ka) (h^{-1})	[redacted]	[redacted]	[redacted]
見かけの全身クリアランス(CL/F) (L/h)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CL/F に対する体重の影響	[redacted]	[redacted]	[redacted]
見かけの中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) (L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
V2/F に対する体重の影響	[redacted]	[redacted]	[redacted]
見かけの末梢コンパートメントの分布容積(V3/F) (L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) (L/h)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
吸収のラグタイム (ALAG1) (h)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ratio of Additive to Proportional RV [1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
残差変動（RV）	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1)：残差変動モデルに関するパラメータ
AR14.001 Population PK report Table 8（5.3.3.5-1）から引用

さらに、本母集団薬物動態解析モデルを用いて、AR14.001 試験における被験者毎の反復投与後の TAK-536 曝露量（C_{max} 及び AUC）を推定した。体重群及び投与量別の曝露量を表 2.7.2.3-6 に示した。

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。

表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析による TAK-491 投与後の TAK-536 の AUC 及び Cmax 推定値（AR14.001 試験）

体重	投与量（mg）	n	AUC (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
≥25, ≤50 kg	10	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	20	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	40	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
>50, ≤75 kg	10	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	20	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	80	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
>75, ≤150 kg	10	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	20	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	80	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

平均値（%CV）
AR14.001 Population PK report Table 20（5.3.3.5-1）から引用

2.7.2.3.3 内因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 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（初回申請資料 M2.7.2.3.5（1））。

2.7.2.3.3.2 外国人の小児高血圧症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、外国人の小児高血圧症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が検討されている〔2.7.2.2.2.1（2）〕。

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。一方、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。

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。また、小児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。

以上より、TAK-491 を単回経口投与した後の TAK-536 の薬物動態は、小児患者において体重補正後の曝露量が若干小さくなる傾向が認められたものの、健康成人の薬物動態と比較して大きく異ならないと推察された。

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。

健康成人の曝露量は、外国人健康成人に TAK-491 を反復経口投与した複数の試験結果を併合したものを用いた。健康成人における反復投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）と小児患者（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表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8 に示した。

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解析により推定した 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。

表 2.7.2.3-7　成人及び小児に TAK-491 を投与したときの TAK-536 曝露量（C_{max}）

投与量	健康成人	小児（>75, ≤150 kg）[3]	小児（>50, ≤75 kg）[3]	小児（≥25, ≤50 kg）[3]
10 mg	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20 mg	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
40 mg	2554 (652.4) [1]	-	-	[redacted]
80 mg	5626 (1272.6) [2]	[redacted]	[redacted]	-

単位：ng/mL
健康成人：平均値（標準偏差）、小児：平均値（%CV）。
1): TAK-491_101 試験及び TAK-491_102 試験の統合データ。
2) TAK-491_101 試験、TAK-491_104 及び TAK-491_110 試験の統合データ。
3) 母集団薬物動態解析による推定値
1)、2)ともに 中国における申請資料 Table 3.e 及び Table 3.f（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.2.3-8　成人及び小児に TAK-491 を投与したときの TAK-536 曝露量（AUC）

投与量	健康成人	小児（>75, ≤150 kg）[3]	小児(>50, ≤75 kg）[3]	小児(≥25, ≤50 kg）[3]
10 mg	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20 mg	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
40 mg	18156 (5146.0) [1]	-	-	[redacted]
80 mg	42488 (11168.8) [2]	[redacted]	[redacted]	-

単位：h*ng/mL
健康成人：平均値（標準偏差）、小児：平均値（%CV）。
1): TAK-491_101 試験及び TAK-491_102 試験の統合データ。
2) TAK-491_101 試験、TAK-491_104 及び TAK-491_110 試験の統合データ。
3) 母集団薬物動態解析による推定値
1)、2)ともに 中国における申請資料 Table 3.e 及び Table 3.f（5.3.5.3-2）から引用

2.7.2.3.3.3 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。

日本人小児患者及び健康成人に TAK-536 を単回経口投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）を表 2.7.2.3-9 に示した。TAK-536/CPH-001 試験については、TAK-536/CPH-103 試験における投与量（5 mg 又は 10 mg）に最も近い投与量である 10 mg を投与したときの曝露量を示した。

表 2.7.2.3-9　日本人健康成人及び小児患者に TAK-536 を単回投与したときの TAK-536 の曝露量

パラメータ	健康成人 [1)]	小児高血圧症患者 [2)]	
体重		<50 kg	≥50 kg
投与量	10 mg （n=10）	5 mg （n=3）	10 mg （n=3）
C_{max} (ng/mL)	1104.2 (155.66)	888.3 (291.11)	831.3 (180.79)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	9055.3 (1148.41)	6635.7 (3279.58)	7433.3 (1227.49)

平均値（標準偏差）
1): TAK-536/CPH-001 試験(日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験)、2): TAK-536/CPH-103 試験

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、健康成人の曝露量に比べて若干低かった。

さらに、TAK-536/OCT-101 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-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。

健康成人における反復投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）及び小児患者（TAK-536/OCT-101 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表 2.7.2.3-10 及び表 2.7.2.3-11 に示した。

表 2.7.2.3-10　健康成人及び小児患者に TAK-536 を投与したときの TAK-536 の Cmax

投与量	健康成人（TAK-536/CPH-002 試験 [1)]）	小児（TAK-536/OCT-101 試験） [2)]	
		≥50 kg	<50 kg
2.5 mg	-	-	402 (139)
5 mg	-	485 (195)	888 (316)
10 mg	-	900 (414)	1522 (592)
20 mg	2317 (444)	1866 (1002)	2215(273)
40 mg	4666 (601)	4985 (-)	-
80 mg	9650 (1213)	-	-

単位：ng/mL
平均値（標準偏差）
1): TAK-536/CPH-002 試験：日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験（初回申請資料 M2.7.2.2.2.1（2））
2): 母集団薬物動態解析による推定値

表 2.7.2.3-11　成人及び小児に TAK-536 を投与したときの TAK-536 の AUC

投与量	健康成人（TAK-536/CPH-002 試験 [1)]）	小児（TAK-536/OCT-101 試験）[2)]	
		≥50 kg	<50 kg
2.5 mg	-	-	2565 (734)
5 mg	-	3158 (593)	5309 (1712)
10 mg	-	5851 (660)	10714 (2959)
20 mg	16395 (3731)	12107 (1287)	21465 (4547)
40 mg	32874 (5244)	26550 (-)	-
80 mg	65966 (11522)	-	-

単位：h*ng/mL
平均値（標準偏差）
1): TAK-536/CPH-002 試験：日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験（初回申請資料 M2.7.2.2.2.1（2））
2): 母集団薬物動態解析による推定値

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。

2.7.2.3.3.4 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

（1）TAK-536 単回投与後（TAK-536/CPH-103 試験）と TAK-491 単回投与後（TAK-491_109 試験）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 試験と TAK-491_109 試験では体重区分及び投与量が異なることから、直接の比較は難しいものの、TAK-536/CPH-103 試験の体重 50 kg 未満（TAK-536 5 mg を投与）と TAK-491_109 試験の体重 20 kg 以上 40 kg 未満（TAK-491 20 mg を投与）、並びに

TAK-536/CPH-103 試験の体重 50 kg 以上（TAK-536 10 mg を投与）と TAK-491_109 試験の体重 40 kg 以上 80 kg 未満（TAK-491 40 mg を投与）では体重が類似していると考えられることから、これらの薬物動態パラメータを比較した。

TAK-536/CPH-103 試験の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-12 に、TAK-491_109 試験の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-13 に示した。

表 2.7.2.3-12　日本人小児高血圧症患者に TAK-536 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-536/CPH-103 試験）

	n	体重 (kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
6 歳以上 16 歳未満	3	27.53	3.00	888.3	6635.7	4.727
TAK-536 5 mg		5.537	(2.1, 3.0)	291.11	3279.58	1.0083
6 歳以上 16 歳未満	3	65.90	4.00	831.3	7433.3	6.147
TAK-536 10 mg		2.955	(2.1, 4.0)	180.79	1227.49	0.67575

t_{max} は中央値（最小, 最大）、それ以外のパラメータは上段に平均値、下段に標準偏差を記載。

表 2.7.2.3-13　外国人小児高血圧症患者に TAK-491 を単回経口投与したときの TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（TAK-491_109 試験）

	n	体重 (kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
6 歳以上 12 歳未満	3	25.4	2.00	2960	19543	5.37
TAK-491 20 mg		(22.5, 28.9)	(1.98, 2.00)	12	32	17
6 歳以上 12 歳未満	4	57.6	2.00	3858	23792	5.75
TAK-491 40 mg		(41.2, 71.0)	(1.05, 6.00)	35	26	13
12 歳以上 17 歳未満	6	63.2	2.00	2512	18686	5.75
TAK-491 40 mg		(54.6, 78.6)	(1.00, 2.00)	28	20	20

体重は平均値（最小, 最大）、t_{max} は中央値（最小, 最大）、それ以外のパラメータは上段に平均値、下段に変動係数（%CV）を記載。
比較対象の群のみ。

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。

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）TAK-536 反復投与後（TAK-536/OCT-101 試験）と TAK-491 反復投与後（AR14.001 試験）の TAK-536 薬物動態の比較

TAK-536 と TAK-491 はそれぞれにおいて母集団薬物動態モデルを構築しており、投与薬剤が異なることによるバイオアベイラビリティ（BA）の差が不明であること、及び体重による

CL/F 及び V2/F に対する影響を考慮するときの基準となる体重が両モデル間で異なることから、母集団薬物動態モデルパラメータを用いて薬物動態を比較検討することは困難と考えられた。一方で、初回申請時の検討において日本人成人の TAK-536 投与時と外国人成人の TAK-491 投与時では BA 以外に TAK-536 の薬物動態に差異はないと考えられたこと、さらに、TAK-536 と TAK-491 の両母集団薬物動態モデルとも成人のデータを含めてモデル構築をしており骨格モデルは同一であることから、小児においても成人と同様に、TAK-536 投与時と TAK-491 投与時では BA 以外に TAK-536 の薬物動態に大きな差異はないと推察された。

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。それぞれの試験において推定された AUC を表 2.7.2.3-14 に、C_{max} を表 2.7.2.3-15 に示した。

表 2.7.2.3-14　TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における AUC 推定値（h*ng/mL）

	TAK-536/OCT-101		AR14.001		
投与量 [1)]	≥50 kg	<50 kg	小児（>75, ≤150 kg）	小児（>50, ≤75 kg）	小児（≥25, ≤50 kg）
2.5 mg	-	2565 (734)	-	-	-
5 mg	3158 (593)	5309 (1712)	-	-	-
10 mg	5851 (660)	10714 (2959)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20 mg	12107 (1287)	21465 (4547)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
40 mg	26550 (-)	-	-	-	[redacted]
80 mg			[redacted]	[redacted]	-

TAK-536/OCT-101 試験は平均値（標準偏差）、AR14.001 試験は平均値（%CV）を記載。
1) TAK-536/OCT-101 試験は TAK-536 の投与量、AR14.001 試験は TAK-491 の投与量。

表 2.7.2.3-15　TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における C_{max} 推定値（ng/mL）

	TAK-536/OCT-101		AR14.001		
投与量 [1)]	≥50 kg	<50 kg	小児（>75, ≤150 kg）	小児（>50, ≤75 kg）	小児（≥25, ≤50 kg ）
2.5 mg	-	402 (139)	-	-	-
5 mg	485 (195)	888 (316)	-	-	-
10 mg	900 (414)	1522 (592)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20 mg	1866 (1002)	2215(273)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
40 mg	4985 (-)	-	-	-	[redacted]
80 mg	-	-	[redacted]	[redacted]	-

TAK-536/OCT-101 試験は平均値（標準偏差）、AR14.001 試験は平均値（%CV ）を記載。
1) TAK-536/OCT-101 試験は TAK-536 の投与量、AR14.001 試験は TAK-491 の投与量。

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-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 の曝露量は、同用量の 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と同程度かやや低い程度と考えられた。

2.7.2.3.4 外因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 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）。

2.7.2.3.4.2 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。

2.7.2.4 参考文献

該当なし

目次

略号一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性の評価計画 8
2.7.3.1.2 試験デザイン 12
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 17
2.7.3.1.4 統計手法 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 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） 24
2.7.3.2.2 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） 29
2.7.3.2.3 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） 42
2.7.3.2.4 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） 49
2.7.3.2.5 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） 56
2.7.3.2.6 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） 58
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.3.3.1 試験対象集団 63
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 87
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 107
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 115
2.7.3.4.1 用法・用量 115
2.7.3.4.2 用法の設定根拠 115
2.7.3.4.3 用量の設定根拠 116
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 117
2.7.3.6 参考文献 118

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料） 9
表 2.7.3.1-2　有効性評価に用いた臨床試験一覧（参考資料） 10
表 2.7.3.1-3　小児の性別・年齢別血圧基準値 12
表 2.7.3.1-4　個々の試験における主な有効性評価項目 19
表 2.7.3.2-1　各時点の投与量（TAK-536/OCT-101 試験） 25
表 2.7.3.2-2　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量　（TAK-536/OCT-101 試験） 27
表 2.7.3.2-3　体重別の診察室トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験） 28

表 2.7.3.2-4　体重別の診察室トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験） 28
表 2.7.3.2-5　降圧目標を達成した被験者の割合（TAK-536/OCT-101 試験） 29
表 2.7.3.2-6　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（TAK-491 全体 vs プラセボ）（AR14.001 試験） 30
表 2.7.3.2-7　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験） 31
表 2.7.3.2-8　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（TAK-491 全体 vs プラセボ）（AR14.001 試験） 32
表 2.7.3.2-9　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験） 32
表 2.7.3.2-10　中断期における平均血圧の変化量（TAK-491 全体 vs プラセボ）（AR14.001 試験） 33
表 2.7.3.2-11　中断期における平均血圧の変化量（各投与群における TAK-491vs プラセボ）　（AR14.001 試験） 34
表 2.7.3.2-12　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（AR14.001 試験） 35
表 2.7.3.2-13　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 （AR14.001 試験） 36
表 2.7.3.2-14　二重盲検期における平均血圧の変化量（AR14.001 試験） 37
表 2.7.3.2-15　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（TAK-491 全体 vs プラセボ群）（AR14.001 試験） 38
表 2.7.3.2-16　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験） 39
表 2.7.3.2-17　52 週における降圧目標を達成した被験者の割合（AR14.001 試験） 42
表 2.7.3.2-18　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（TAK-536/CCT-001 試験） 44
表 2.7.3.2-19　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（TAK-536/CCT-001 試験） 46
表 2.7.3.2-20　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（TAK-536/CCT-001 試験） 47
表 2.7.3.2-21　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（TAK-536/CCT-001 試験） 48
表 2.7.3.2-22　治療期終了時における有効症例の割合（TAK-536/CCT-001 試験） 49
表 2.7.3.2-23　治療期終了時における血圧正常化症例の割合（TAK-536/CCT-001 試験） 49
表 2.7.3.2-24　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（TAK-536/CCT-005 試験） 50
表 2.7.3.2-25　治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（TAK-536/CCT-005 試験） 51

表 2.7.3.2-26　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
（TAK-536/CCT-005 試験） 52
表 2.7.3.2-27　治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験） 53
表 2.7.3.2-28　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験） 54
表 2.7.3.2-29　治験薬増量後の各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験） 54
表 2.7.3.2-30　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験） 54
表 2.7.3.2-31　治験薬増量後の各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験） 55
表 2.7.3.2-32　治療期 8 週（増量前）及び治療期終了時における有効症例の割合
（TAK-536/CCT-005 試験） 55
表 2.7.3.2-33　治療期 8 週（増量前）及び治療期終了時における血圧正常化症例の割合
（TAK-536/CCT-005 試験） 56
表 2.7.3.2-34　腎障害の程度別の投与パターン（TAK-536/OCT-002 試験） 56
表 2.7.3.2-35　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
（TAK-536/OCT-002 試験、全体及び eGFR 別） 57
表 2.7.3.2-36　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
（TAK-536/OCT-002 試験、全体及び eGFR 別） 57
表 2.7.3.2-37　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
（01-05-TL-491-008 試験） 59
表 2.7.3.2-38　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
（01-05-TL-491-008 試験） 60
表 2.7.3.2-39　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
（01-05-TL-491-008 試験） 61
表 2.7.3.2-40　6 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量
（01-05-TL-491-008 試験） 62
表 2.7.3.2-41　効果判定基準を達成した被験者の割合（01-05-TL-491-008 試験） 63
表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（小児高血圧症の有効性を評価した試験） 64
表 2.7.3.3-2　選択・除外基準（成人高血圧症の有効性を評価した試験） 68
表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（TAK-536/OCT-101 試験) 72
表 2.7.3.3-4　二重盲検期の被験者の内訳（AR14.001 試験） 73
表 2.7.3.3-5　中断期の被験者の内訳（AR14.001 試験） 73
表 2.7.3.3-6　長期非盲検期の被験者の内訳（AR14.001 試験） 74
表 2.7.3.3-7　被験者の内訳（TAK-536/CCT-001 試験） 75
表 2.7.3.3-8　被験者の内訳（TAK-536/CCT-005 試験） 75
表 2.7.3.3-9　被験者の内訳（TAK-536/OCT-002 試験） 76
表 2.7.3.3-10　被験者の内訳（01-05-TL-491-008 試験） 77

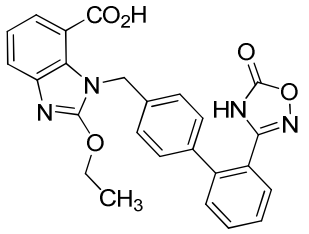
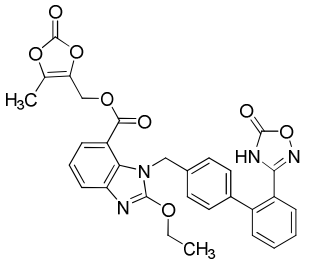
表 2.7.3.3-11　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-101 試験）..... 78
表 2.7.3.3-12　二重盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）
..... 79
表 2.7.3.3-13　中断期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）..... 80
表 2.7.3.3-14　長期非盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性(AR14.001 試験)
..... 81
表 2.7.3.3-15　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-001 試験）..... 82
表 2.7.3.3-16　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-005 試験）..... 83
表 2.7.3.3-17　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-002 試験）..... 84
表 2.7.3.3-18　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（01-05-TL-491-008 試験）..... 84
表 2.7.3.3-19　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）
..... 85
表 2.7.3.3-20　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）
..... 86
表 2.7.3.3-21　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の部分集団解析結果
（治療期第 1 期終了時）..... 108
表 2.7.3.3-22　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の部分集団解析
結果（性別）（AR14.001 試験）..... 109
表 2.7.3.3-23　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の部分集団解析
結果（Tanner stage）（AR14.001 試験）..... 109
表 2.7.3.3-24　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の部分集団解析
結果（高血圧症の種類）（AR14.001 試験）..... 110
表 2.7.3.3-25　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の部分集団解析
結果（体重）（AR14.001 試験）..... 110
表 2.7.3.3-26　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の部分集団解析
結果（慢性腎疾患）（AR14.001 試験）..... 111
表 2.7.3.3-27　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の部分集団解析
結果（腎移植歴）（AR14.001 試験）..... 111
表 2.7.3.3-28　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の部分集団解析
結果（性別）（AR14.001 試験）..... 112
表 2.7.3.3-29　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の部分集団解析
結果（Tanner stage）（AR14.001 試験）..... 113
表 2.7.3.3-30　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の部分集団解析
結果（高血圧症の種類）（AR14.001 試験）..... 113
表 2.7.3.3-31　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の部分集団解析
結果（体重）（AR14.001 試験）..... 114
表 2.7.3.3-32　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の部分集団解析
結果（慢性腎疾患）（AR14.001 試験）..... 114
表 2.7.3.3-33　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の部分集団解析
結果（腎移植歴）（AR14.001 試験）..... 115

表 2.7.3.5-1　治験薬投与日数（TAK-536/OCT-101 試験）..... 117
表 2.7.3.5-2　長期非盲検期における治験薬投与日数（AR14.001 試験）..... 117

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（TAK-536/OCT-101 試験）..... 13
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（AR14.001 試験）..... 14
図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略（TAK-536/CCT-001 試験）..... 15
図 2.7.3.1-4　試験デザインの概略（TAK-536/CCT-005 試験）..... 16
図 2.7.3.1-5　試験デザインの概略（TAK-536/OCT-002 試験）..... 17
図 2.7.3.1-6　試験デザインの概略（01-05-TL-491-008 試験）..... 17
図 2.7.3.2-1　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）（AR14.001 試験）..... 40
図 2.7.3.2-2　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）（AR14.001 試験）..... 41
図 2.7.3.2-3　平均血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）（AR14.001 試験）..... 41
図 2.7.3.2-4　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（平均値・標準偏差）（TAK-536/CCT-001 試験）..... 43
図 2.7.3.2-5　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（平均値・標準偏差）（TAK-536/CCT-001 試験）..... 45
図 2.7.3.3-1　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..... 92
図 2.7.3.3-2　成人における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）..... 96
図 2.7.3.3-3　成人における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）..... 97
図 2.7.3.3-4　小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露（AUC 又は C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）..... 99
図 2.7.3.3-5　小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露（AUC 又は C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）..... 100
図 2.7.3.3-6　小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露（AUC 及び C_{max}）—反応関係（拡張期血圧）..... 102
図 2.7.3.3-7　小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）..... 103
図 2.7.3.3-8　小児における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）..... 105
図 2.7.3.3-9　小児における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）..... 106

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-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）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
ARB	angiotensin II receptor blocker（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）
AUC	area under the concentration-time curve（血中濃度時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
C.C.	Candesartan Cilexetil（カンデサルタン　シレキセチル）
CI	confidence interval（信頼区間）
CKD	chronic kidney disease（慢性腎疾患）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
JSH	The Japan Society of Hypertension（日本高血圧学会）
LOCF	last observation carried forward
RAS	renin-angiotensin-system（レニンーアンジオテンシン系）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価計画

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 2.7.3.1-1（評価資料）及び表 2.7.3.1-2（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 2.7.3.1-1　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、座位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 2.7.3.1-2　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 2.7.3.1-2　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

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 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。

対象は、診察室座位拡張期又は収縮期血圧が「小児の性別・年齢別血圧基準値（表 2.7.3.1-3）」の以下の基準を満たす患者とした。

高血圧性臓器障害を合併しない本態性高血圧症：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する二次性高血圧症：90 パーセンタイル以上

表 2.7.3.1-3　小児の性別・年齢別血圧基準値

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

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]において高血圧診断基準として採用されている米国小児高血圧ガイドラインの 50 パーセンタイル身長群の性別・年齢別基準値

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。観察期開始時までにレニンーアンジオテンシン系（RAS）阻害薬を使用していた被験者は、観察期開始時から使用を中止した。観察期開始時までに RAS 阻害薬以外の降圧薬を使用していた被験者で、治療期第 1 期において治験薬に加えてさらに降圧治療が必要であると判断された被験者は、1 剤のみ観察期開始時と同一の用法・用量で継続して併用することを可能とした。なお、TAK-536 の増量により忍容性に問題が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験薬を減量することを可能とした。治療期第 2 期では治療期第 1 期の治療を引き続き行い、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら最大用量まで段階的に増量することとした。最大用量を投与したにもかかわらず降圧目標に達しない場合は、RAS 阻害薬以外の降圧薬の追加又は用量変更を可能とした。増量

により忍容性に問題が認められ、降圧薬の減量又は一時的な投与中断を要する場合は、治験薬以外の降圧薬（併用投与している場合）の減量又は投与中断から開始し、その次に TAK-536 の減量又は投与中断を検討することとした。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、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。

降圧目標は、小児の性別・年齢別血圧基準値（表 2.7.3.1-3）に基づき、本態性高血圧症では 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とした（表 2.7.3.1-3）。

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

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

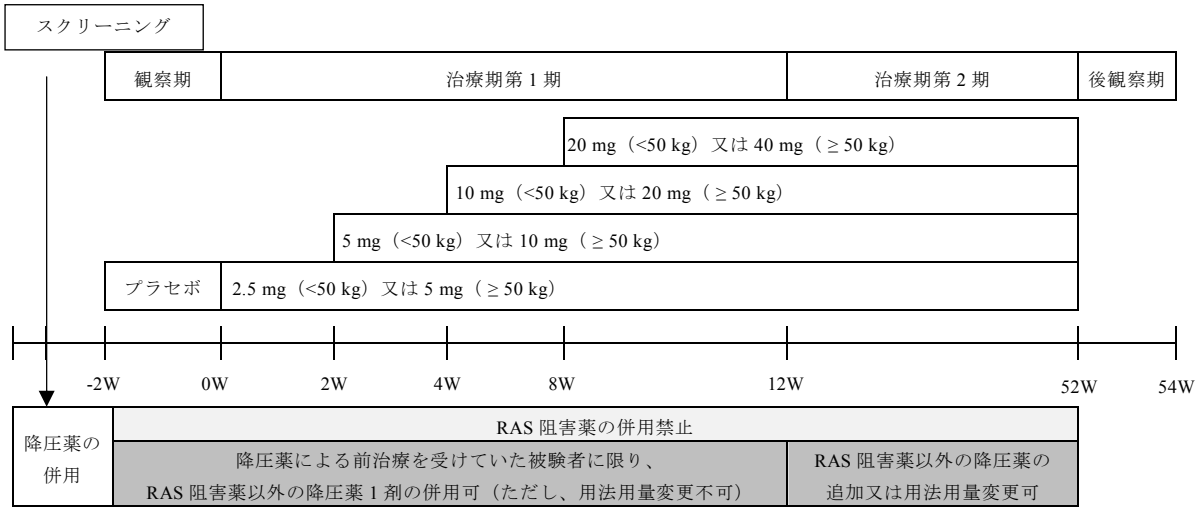


図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（TAK-536/OCT-101 試験）

2.7.3.1.2.2 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。

対象は、診察室座位拡張期血圧が「年齢・性別・身長別血圧基準値」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上記基準値の 90 パーセンタイル以上である本態性又は二次性高血圧症患者とした。

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 又は 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及びプラセボ群とし、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 週間及び[redacted]期間を[redacted]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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した。

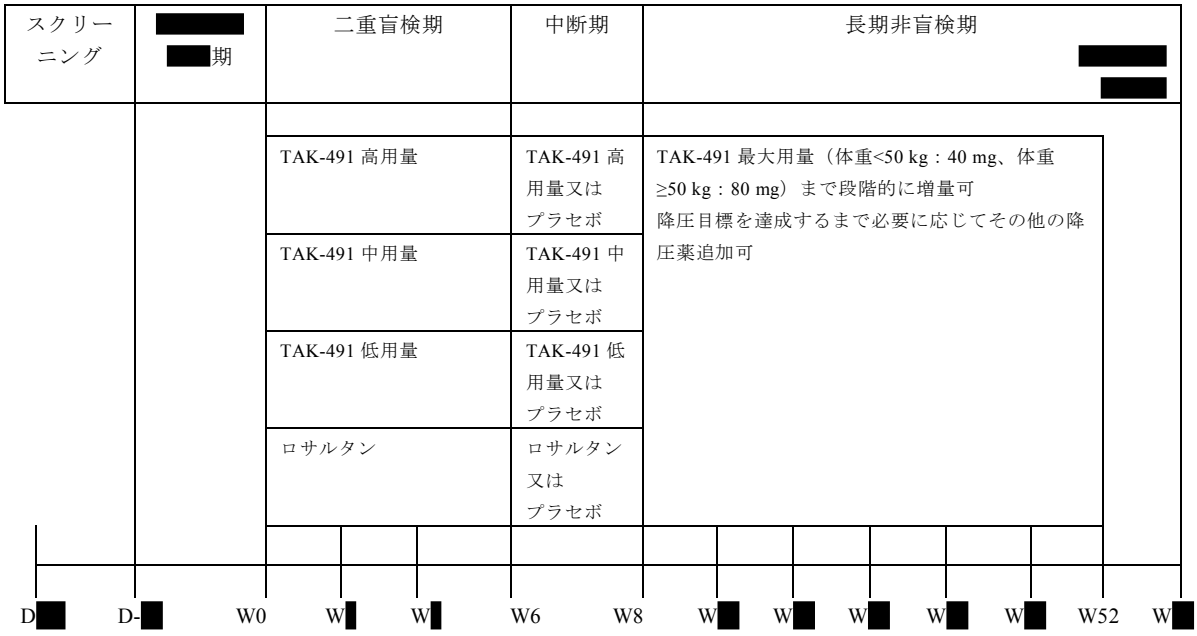


図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（AR14.001 試験）

2.7.3.1.2.3 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 と同じアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）であるカンデサルタン　シレキセチル（C.C.）を参照群として比較検討した。

対象は、対照観察期中（-2 週）及び対照観察期終了時（0 週）の 2 時点における座位拡張期血圧が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ座位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満の本態性高血圧症患者とした。

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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示した。

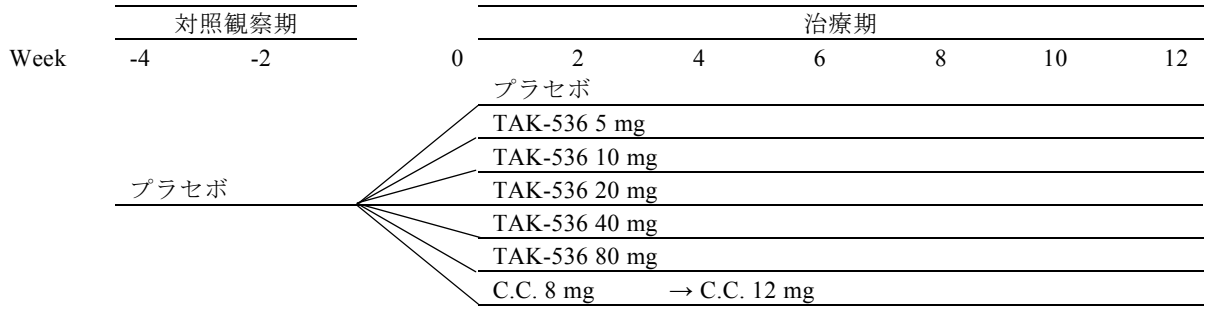


図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略（TAK-536/CCT-001 試験）

2.7.3.1.2.4 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。

対象は、対照観察期中（-2 週）及び対照観察期終了時（0 週）の 2 時点における座位拡張期血圧が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ座位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満の本態性高血圧症患者とした。

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/CCT-001 試験成績から通常用量と推定した TAK-536 20 mg と C.C. 8 mg（通常用量）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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-4 に示した。

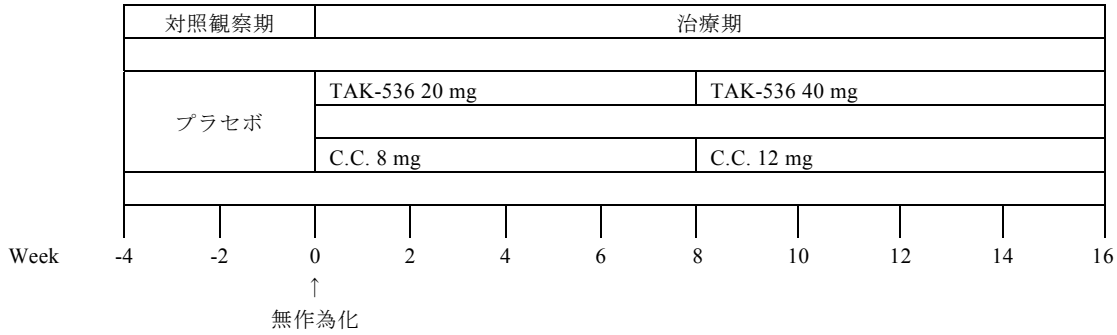


図 2.7.3.1-4　試験デザインの概略（TAK-536/CCT-005 試験）

2.7.3.1.2.5 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。

対象は以下の基準を満たす患者とした。

腎機能：対照観察期検査時（-2 週）の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満、又は 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満

血圧：対照観察期開始時（-2 週）における座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
対照観察期終了時（0 週）における座位拡張期血圧が 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

TAK-536 の投与量は、対象患者が腎障害を伴うことから、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、治療期は最大用量である 40 mg の投与期間を 6 週間とし、2 週間ずつの漸増期間（2 回）を合わせ、計 10 週間とした。対照観察期開始前に腎障害の基礎治療として利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）が投与されている場合は、対照観察期及び治療期を通じて用法・用量を変更せずに継続して投与した。なお、TAK-536 の増量により忍容性に問題が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験薬を減量することを可能とした。

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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-5 に示した。

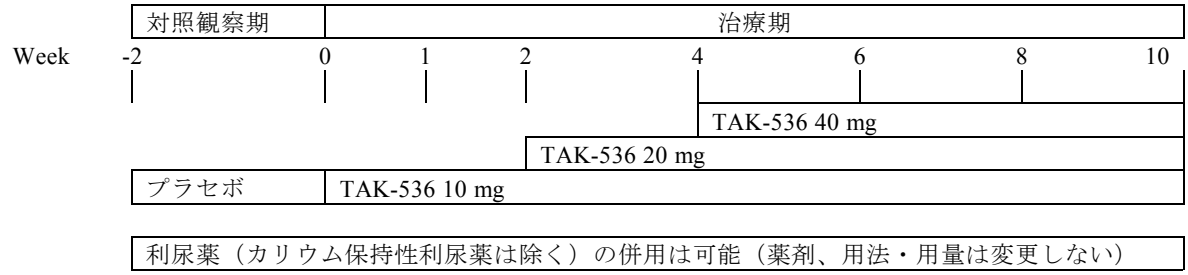


図 2.7.3.1-5　試験デザインの概略（TAK-536/OCT-002 試験）

2.7.3.1.2.6 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）

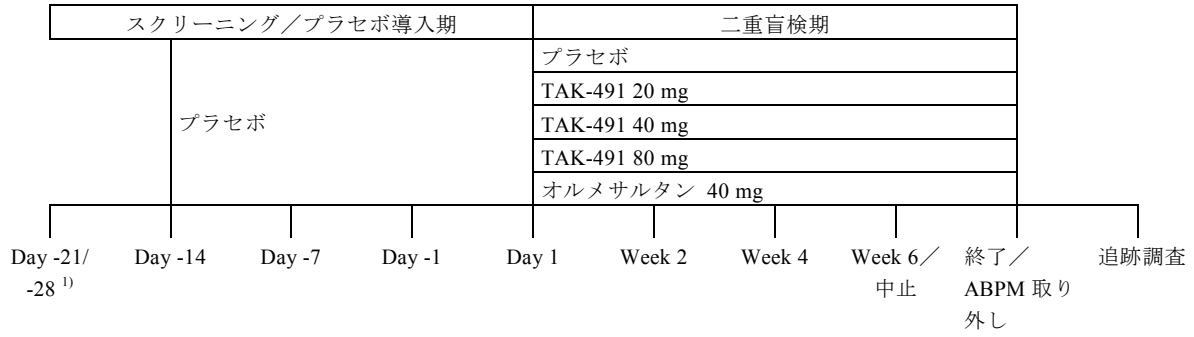
本態性高血圧症患者を対象に、TAK-491 の有効性及び安全性をプラセボ及びオルメサルタンを対照とし、無作為化、二重盲検群間比較試験により検討した。

対象は、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 以下の本態性高血圧症患者とした。

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た。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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-6 に示した。



1) 被験者がアムロジピン投与を受けていた場合、Day -21 ではなく、Day -28 とした

図 2.7.3.1-6　試験デザインの概略（01-05-TL-491-008 試験）

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

個々の試験における主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した。

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、その他の副次評価項目として「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。

表 2.7.3.1-4　個々の試験における主な有効性評価項目

評価項目	評価資料				参考資料			
	国内／小児	海外／小児			国内／成人	国内／成人	国内／成人	海外／成人
	TAK-536/ OCT-101	AR14.001			TAK-536/ CCT-001	TAK-536/ CCT-005	TAK-536/ OCT-002	01-05-TL-491-008
		二重盲検期	中断期	長期非盲検期				
トラフ時座位拡張期血圧の変化量	○	○	◎	△	◎	◎	◎	○
トラフ時座位収縮期血圧の変化量	○	○	○	△	○	○	○	○
有効症例の割合 [1)]	－	－	－	－	○	○	○	－
血圧正常化症例の割合 [2)]	－	－	－	－	○	○	○	－
降圧目標を達成した被験者の割合 [3)]	○		○	△	－	－	－	－
効果判定基準を達成した被験者の割合 [4)]	－	－	－	－	－	－	－	○
平均血圧	－	○	○	○	－	－	－	－
ABPM による評価								
収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量	－		－		－	○	－	◎
拡張期血圧の 24 時間平均値の変化量	－		－		－	○	－	○

◎主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目

1) 有効症例は、以下のいずれかの条件を満たす症例とした。
トラフ時座位収縮期血圧変化量が 20 mmHg 以上低下かつトラフ時座位拡張期血圧変化量が 10 mmHg 以上低下
トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が 85 mmHg 未満に低下

2) 血圧正常化症例は以下のいずれの条件も満たす症例とした。
トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満に低下
トラフ時座位拡張期血圧が 85 mmHg 未満に低下

3) 降圧目標を達成した被験者は以下の条件を満たす症例とした。
TAK-536/OCT-101 試験：
本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値」の 95 パーセンタイル未満、二次性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値」の 90 パーセンタイル未満
AR14.001 試験：「年齢・性別・身長別血圧基準値」の 90 パーセンタイル未満

4) 効果判定基準を達成した被験者は以下の条件を満たす症例とした。
i) 診察室拡張期血圧が 90 mmHg 未満及び／又はベースラインから 10 mmHg 以上低下
ii) 診察室収縮期血圧が 140 mmHg 未満及び／又はベースラインから 20 mmHg 以上低下
i) 及び ii)

2.7.3.1.4 統計手法

2.7.3.1.4.1 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定義される「最大の解析対象集団を対象として解析した。

（1）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」及び「降圧目標を達成した被験者の割合」について、各評価時点（治療期第 1 期終了時及び治療期第 2 期終了時を含む）における診察室トラフ時座位拡張期及収縮期血圧それぞれについて、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値）及び平均値の両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

治療期の各評価時点における診察室トラフ時座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧それぞれの観察期終了時からの変化量について、要約統計量及び平均値の 95%CI を算出し、1 標本 t 検定を適用した〔有意水準 5%（両側検定）〕。また、治療期の各評価時点における降圧目標を達成した被験者の割合について集計を行った。

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

二重盲検期及び中断期は、各期に無作為化された被験者のうち、それぞれの期の二重盲検用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。長期非盲検期は、長期非盲検期用治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

（1）主要評価項目

「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」について、中断期の「最大の解析対象集団」から二重盲検期にロサルタンを投与された被験者を除外した被験者を対象として解析した。治療（TAK-491 高用量、TAK-491 中用量、TAK-491 低用量、プラセボ）、年齢（Tanner stage <[redacted]、≥[redacted]）、人種（[redacted]／[redacted]、それ以外）及び体重（<[redacted] kg、≥[redacted] kg）を固定効果、6 週（二重盲検期終了時）の診察室座位拡張期血圧を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。TAK-491 全体とプラセボ及び各投与群における TAK-491 とプラセボの比較は、ANCOVA CONTRAST ステートメントを用いた。第一種の過誤を調整するため、以下の順序で検定を行った〔逐次検定、有意水準 5%（両側検定）〕。

ステップ 1：TAK-491 全体の平均値とプラセボの比較（統計学的に有意な場合、ステップ 2 へ）

ステップ 2：TAK-491 高用量群における TAK-491 とプラセボの比較（統計学的に有意な場合、ステップ 3 へ）

ステップ 3：TAK-491 中用量群における TAK-491 とプラセボの比較（統計学的に有意な場合、ステップ 4 へ）

ステップ 4：TAK-491 低用量群における TAK-491 とプラセボの比較

（2）副次評価項目

「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」について、中断期の「最大の解析対象集団」から二重盲検期にロサルタンを投与された被験者を除外した被験者を対象として、主要評価項目と同様の ANCOVA モデルに基づき解析した。比較には主要評価項目と同様の ANCOVA CONTRAST ステートメントを用いたが、逐次検定は行わなかった。

「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、診察室トラフ時座位収縮期血圧及び平均血圧の変化量」は、治療、年齢、人種及び体重を固定効果、対応するベースライン値を共変量とする経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。TAK-491 全体及び TAK-491 各投与群とロサルタン群の比較は、CONTRAST ステートメントを用いた。

「8 週に（中断期終了時）おける降圧目標を達成した被験者の割合」は、治療、年齢、人種及び体重を固定効果、ベースラインの診察室血圧を共変量としたロジスティックモデルを用いて解析し、オッズ比及び 95%CI を算出した。

2.7.3.1.4.3 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）

無作為化された被験者のうち、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定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

（1）主要評価項目

「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」について、一元配置分散分析モデル（ANOVA）を用いて TAK-536 の各投与群とプラセボ群の平均値の投与群間差（TAK-536 各投与群－プラセボ群）の点推定値及び 95%CI を算出するとともに、プラセボ群との対比較を TAK-536 の高用量から低用量の順に閉検定手順に基づいて対比検定により行った〔有意水準 : 5%（両側検定）〕。また、同様に一元配置分散分析モデルを用いて TAK-536 の各投与群と C.C.群の平均値の投与群間差（TAK-536 各投与群－C.C.群）の点推定値及び 95%CI を算出した。

（2）副次評価項目

「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」について、主要評価項目と同様の解析を行った。また、「有効症例の割合」及び「血圧正常化症例の割合」について、評価時点ごとに投与群別の頻度集計を行った。

2.7.3.1.4.4 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）

無作為化された被験者のうち、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定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

（1）主要評価項目

「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」を従属変数、-2 週の血漿中レニン活性（0.4 ng/mL/hr 以下、0.5 ng/mL/hr 以上）及び投与群を独立変数とした二元配置分散

分析モデルを用い、各投与群の調整済み平均値の点推定値と 95%CI、調整済み平均値の投与群間差（TAK-536 群－C.C.群）の点推定値と 95%CI を算出した。

TAK-536 と C.C.の臨床的位置付けは、臨床的に意味のある最小の差（Δ）を 1.6 mmHg として以下のとおり解釈した。なお、これらの解釈において統計的多重性の問題は生じない。

- 推定された調整済み平均値の投与群間差の 95%CI の上側限界がΔ（1.6 mmHg）を下回った場合、TAK-536 は C.C.に対して非劣性であると解釈した。
- 推定された調整済み平均値の投与群間差の 95%CI の上側限界が 0 を下回った場合、本剤は C.C.に対して統計的有意性があると解釈した。
- 推定された調整済み平均値の投与群間差の 95%CI の上側限界が-Δ（-1.6 mmHg）を下回った場合、TAK-536 は C.C.に対して優越性があると解釈した。

［臨床的に意味のある最小の差（Δ）の設定根拠］

TAK-536/CCT-001 試験成績から、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のプラセボ群に対する C.C.群の平均値の差は-6.8 mmHg、治療期 4 週におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量のプラセボ群に対する C.C.群の平均値の差は-4.9 mmHg であった。これら -6.8 mmHg と-4.9 mmHg の効果の小さい方である-4.9 mmHg を実対照薬の効果と考え、本試験における実対照薬の効果の 1/3 の絶対値に相当する 1.6 mmHg を、臨床的に意味のある最小の差（Δ）として設定した。

（2）副次評価項目

「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」、「治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量」及び「治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量」についても、主要評価項目と同様の解析を行った。「治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量」については、臨床的に意味のある最小の差（Δ）を 1.6 mmHg として主要評価項目と同様に解釈した。治療期 8 週（増量前）の値が欠測の場合は、治療期用治験薬投与後で治療期 8 週時より前の最終の値を本解析に含めた。

「有効症例の割合」及び「血圧正常化症例の割合」について、投与群ごとに各評価時点の頻度集計を行い、評価時点ごとに-2 週の血漿中レニン活性を層別因子（0.4 ng/mL/hr 以下、0.5 ng/mL/hr 以上）とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間の比較を行った。

2.7.3.1.4.5 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）

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定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

（1）主要評価項目

「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」について、要約統計量と平均値の 95%CI を算出し、1 標本 t 検定を適用した（有意水準 5%（両側検定））。

（2）副次評価項目

「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」及び「各評価時点のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧」について、要約統計量と平均値の 95%CI を算出し、1 標本 t 検定を適用した。「有効症例の割合」及び「血圧正常化症例の割合」について、頻度集計を行った。

2.7.3.1.4.6 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）

二重盲検期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、有効性の主要評価項目に関してベースラインのデータ及び 1 つ以上の二重盲検治療期中のデータを有する被験者と定義される「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

（1）主要評価項目

「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」について、治療を固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて評価した。TAK-491 とプラセボ及び TAK-491 とオルメサルタンとの比較は、第一種の過誤を調整する固定順序法を用いて検定した。TAK-491 とオルメサルタンの比較では、非劣性及び優越性の両方を評価した。すべての統計学的検定は有意水準 5%での両側検定とし、95%CI 及び p 値で示した。TAK-491 とオルメサルタンの比較では、非劣性マージンを 1.5 mmHg（血圧低下並びに心血管罹患率及び死亡率と関連する臨床的に意義のある差の約 3 分の 1）に設定した。治療間差（TAK-491-オルメサルタン）の 95%CI の上限が 1.5 mmHg 以下の場合、TAK-491 はオルメサルタンに対して非劣性であると解釈した。

TAK-491 とプラセボ及び TAK-491 とオルメサルタンとの非劣性及び優越性に関する比較は、以下のように進めた。

ステップ 1：TAK-491 80 mg とプラセボの比較（p 値が 5%以下の場合、ステップ 2 へ）

ステップ 2：TAK-491 40 mg とプラセボの比較（p 値が 5%以下の場合、ステップ 3 へ）

ステップ 3：TAK-491 20 mg とプラセボの比較（p 値が 5%以下の場合、ステップ 4 へ）

ステップ 4：TAK-491 80 mg とオルメサルタンの比較（オルメサルタンに対する TAK-491 の非劣性が認められた場合、ステップ 5 へ）

ステップ 5：TAK-491 40 mg とオルメサルタンの比較（オルメサルタンに対する TAK-491 の非劣性が認められた場合、ステップ 6 へ）

ステップ 6：TAK-491 80 mg とオルメサルタンの比較（p 値が 5%以下の場合、ステップ 7 へ）

ステップ 7：TAK-491 40 mg とオルメサルタンの比較（p 値が 5%以下の場合、ステップ 8 へ）

ステップ 8：TAK-491 20 mg とオルメサルタンの比較（オルメサルタンに対する TAK-491 の非劣性が認められた場合、ステップ 9 へ）

ステップ 9：有意水準 5%での TAK-491 20 mg とオルメサルタンの比較

（2）重要な副次評価項目

「6 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量」について、主要評価項目と同様の解析を行った。

（3）その他の副次評価項目

「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、主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。

診察室収縮期血圧の効果判定基準の達成状況は、治療を固定効果、ベースラインの診察室収縮期血圧を共変量とするロジスティックモデルを用いて解析した。オッズ比及び 95%CI を推定した。診察室拡張期血圧の効果判定基準の達成状況について、同様のロジスティックモデルを用いて解析した。診察室収縮期血圧及び診察室拡張期血圧の両方を考慮した効果判定基準の達成状況は、治療を固定効果、ベースラインの収縮期血圧を共変量とするロジスティックモデルを用いて解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 27 例（体重 50 kg 未満 22 例及び 50 kg 以上 5 例）を採用した。

（1）投与量

各時点の投与量を表 2.7.3.2-1 に示した。

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 5.0 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。

表 2.7.3.2-1　各時点の投与量（TAK-536/OCT-101 試験）

時点	投与量	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
2 週	n	22	5	27
	2.5 mg	22 (100.0)	0	22 (81.5)
	5 mg	0	5 (100.0)	5 (18.5)
	10 mg	0	0	0
	20 mg	0	0	0
	40 mg	0	0	0
4 週	n	22	5	27
	2.5 mg	14 (63.6)	0	14 (51.9)
	5 mg	8 (36.4)	2 (40.0)	10 (37.0)
	10 mg	0	3 (60.0)	3 (11.1)
	20 mg	0	0	0
	40 mg	0	0	0
6 週	n	22	5	27
	2.5 mg	12 (54.5)	0	12 (44.4)
	5 mg	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	10 mg	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	20 mg	0	3 (60.0)	3 (11.1)
	40 mg	0	0	0
8 週	n	22	5	27
	2.5 mg	12 (54.5)	0	12 (44.4)
	5 mg	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	10 mg	3 (13.6)	2 (40.0)	5 (18.5)
	20 mg	0	2 (40.0)	2 (7.4)
	40 mg	0	0	0
12 週	n	21	5	26
	2.5 mg	7 (33.3)	0	7 (26.9)
	5 mg	10 (47.6)	1 (20.0)	11 (42.3)
	10 mg	2 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)
	20 mg	2 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)
	40 mg	0	0	0
16 週	n	21	5	26
	2.5 mg	7 (33.3)	0	7 (26.9)
	5 mg	10 (47.6)	1 (20.0)	11 (42.3)
	10 mg	2 (9.5)	1 (20.0)	3 (11.5)
	20 mg	2 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)
	40 mg	0	1 (20.0)	1 (3.8)
20 週	n	20	5	25
	2.5 mg	6 (30.0)	0	6 (24.0)
	5 mg	11 (55.0)	1 (20.0)	12 (48.0)
	10 mg	1 (5.0)	1 (20.0)	2 (8.0)
	20 mg	2 (10.0)	1 (20.0)	3 (12.0)
	40 mg	0	2 (40.0)	2 (8.0)
24 週	n	20	4	24
	2.5 mg	6 (30.0)	0	6 (25.0)
	5 mg	10 (50.0)	1 (25.0)	11 (45.8)
	10 mg	2 (10.0)	0	2 (8.3)
	20 mg	2 (10.0)	2 (50.0)	4 (16.7)
	40 mg	0	1 (25.5)	1 (4.2)
32 週	n	20	4	24
	2.5 mg	5 (25.5)	0	5 (20.8)
	5 mg	9 (45.0)	1 (25.0)	10 (41.7)
	10 mg	3 (15.0)	0	3 (12.5)
	20 mg	3 (15.0)	1 (25.5)	4 (16.7)
	40 mg	0	2 (50.0)	2 (8.3)

表 2.7.3.2-1　各時点の投与量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

時点	投与量	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
40 週	n	19	4	23
	2.5 mg	4 (21.1)	0	4 (17.4)
	5 mg	9 (47.4)	1 (25.0)	10 (43.5)
	10 mg	3 (15.8)	0	3 (13.0)
	20 mg	3 (15.8)	0	3 (13.0)
	40 mg	0	3 (75.0)	3 (13.0)
治療期終了時	n	22	5	27
	2.5 mg	6 (27.3)	0	6 (22.2)
	5 mg	10 (45.5)	1 (20.0)	11 (40.7)
	10 mg	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	20 mg	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	40 mg	0	3 (60.0)	3 (11.1)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.5.2（5.3.5.2-1）から引用

（2）診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

1）診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

各評価時点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を表 2.7.3.2-2 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-2　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量
（TAK-536/OCT-101 試験）

評価時点	n	平均値（標準偏差）	両側 95%信頼区間	p 値
拡張期血圧のベースラインからの変化量				
2 週	27	-7.9 (10.88)	(-12.23, -3.62)	0.0008
4 週	27	-11.4 (13.30)	(-16.67, -6.15)	0.0001
8 週	27	-11.7 (12.51)	(-16.69, -6.79)	<0.0001
12 週	24	-13.2 (12.71)	(-18.53, -7.80)	<0.0001
治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）	27	-13.9 (13.24)	(-19.13, -8.65)	<0.0001
16 週（投与後測定）	26	-14.0 (12.82)	(-19.22, -8.86)	<0.0001
20 週	26	-13.5 (13.01)	(-18.79, -8.28)	<0.0001
24 週	25	-13.4 (14.68)	(-19.46, -7.34)	0.0001
32 週	24	-12.1 (15.31)	(-18.59, -5.66)	0.0008
40 週	24	-11.3 (15.56)	(-17.90, -4.76)	0.0016
52 週	23	-11.5 (13.82)	(-17.45, -5.50)	0.0006
54 週（後観察期）	19	-6.9 (9.82)	(-11.68, -2.22)	0.0064
治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）	27	-10.9 (13.23)	(-16.12, -5.66)	0.0002
収縮期血圧のベースラインからの変化量				
2 週	27	-7.7 (10.44)	(-11.83, -3.58)	0.0007
4 週	27	-11.1 (12.25)	(-15.99, -6.30)	<0.0001
8 週	27	-10.6 (10.22)	(-14.67, -6.58)	<0.0001
12 週	24	-11.9 (10.30)	(-16.22, -7.53)	<0.0001
治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）	27	-12.4 (10.33)	(-16.49, -8.32)	<0.0001
16 週（投与後測定）	26	-14.0 (11.72)	(-18.69, -9.23)	<0.0001
20 週	26	-11.2 (11.32)	(-15.80, -6.66)	<0.0001
24 週	25	-12.2 (13.41)	(-17.74, -6.66)	0.0001
32 週	24	-13.8 (15.34)	(-20.31, -7.36)	0.0002
40 週	24	-11.5 (14.06)	(-17.44, -5.56)	0.0006
52 週	23	-10.4 (12.06)	(-15.65, -5.22)	0.0004
54 週（後観察期）	19	-5.4 (12.36)	(-11.38, 0.54)	0.0720
治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）	27	-10.0 (11.47)	(-14.54, -5.46)	0.0001

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.1.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

2）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

体重別の各評価時点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を、それぞれ表 2.7.3.2-3 及び表 2.7.3.2-4 に示した。

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。

表 2.7.3.2-3　体重別の診察室トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

評価時点	<50 kg		≥50 kg	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
2 週	22	-7.5 (11.81)	5	-9.8 (5.63)
4 週	22	-11.5 (14.11)	5	-11.2 (10.21)
8 週	22	-11.8 (13.06)	5	-11.6 (11.01)
12 週	19	-14.0 (13.30)	5	-10.0 (10.77)
治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）	22	-14.8 (13.80)	5	-10.0 (10.77)
16 週（投与後測定）	21	-13.4 (13.79)	5	-16.6 (8.08)
20 週	21	-13.5 (13.87)	5	-13.8 (9.78)
24 週	20	-14.1 (16.04)	5	-10.8 (7.79)
32 週	20	-11.4 (15.51)	4	-15.8 (15.90)
40 週	20	-11.2 (16.47)	4	-12.0 (11.69)
52 週	19	-10.7 (14.50)	4	-15.3 (10.81)
54 週（後観察期）	17	-6.1 (9.97)	2	-14.0 (5.66)
治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）	22	-10.3 (13.97)	5	-13.6 (10.06)

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.1.1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.2-4　体重別の診察室トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

評価時点	<50 kg		≥50 kg	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
2 週	22	-7.8 (11.34)	5	-7.4 (5.68)
4 週	22	-10.7 (12.64)	5	-13.2 (11.43)
8 週	22	-10.1 (10.41)	5	-13.0 (10.12)
12 週	19	-13.0 (10.30)	5	-7.6 (10.21)
治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）	22	-13.5 (10.27)	5	-7.6 (10.21)
16 週（投与後測定）	21	-13.1 (12.61)	5	-17.6 (6.58)
20 週	21	-10.0 (11.23)	5	-16.6 (11.22)
24 週	20	-12.9 (13.95)	5	-9.4 (11.97)
32 週	20	-13.6 (16.29)	4	-15.3 (10.90)
40 週	20	-10.3 (14.32)	4	-17.5 (12.61)
52 週	19	-8.9 (12.29)	4	-17.5 (8.89)
54 週（後観察期）	17	-4.4 (12.65)	2	-14.5 (2.12)
治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）	22	-8.8 (11.79)	5	-15.4 (9.02)

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.1.1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

（3）降圧目標を達成した被験者の割合

診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧が降圧目標を達成した被験者の割合を表 2.7.3.2-5 に示した。

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（12 週、LOCF）で 63.0%（17/27 例）、治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）で 40.7%（11/27 例）であった。

表 2.7.3.2-5　降圧目標を達成した被験者の割合（TAK-536/OCT-101 試験）

評価時点	<50 kg			≥50 kg			全体		
	n	達成	未達成	n	達成	未達成	n	達成	未達成
0 週	22	0	22 (100.0)	5	0	5 (100.0)	27	0	27 (100.0)
2 週	22	10 (45.5)	12 (54.5)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	27	12 (44.4)	15 (55.6)
4 週	22	10 (45.5)	12 (54.5)	5	1 (20.0)	4 (80.0)	27	11 (40.7)	16 (59.3)
8 週	22	11 (50.0)	11 (50.0)	5	3 (60.0)	2 (40.0)	27	14 (51.9)	13 (48.1)
12 週	19	14 (73.7)	5 (26.3)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	24	16 (66.7)	8 (33.3)
治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）	22	15 (68.2)	7 (31.8)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	27	17 (63.0)	10 (37.0)
16 週（投与後測定）	21	14 (66.7)	7 (33.3)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	26	16 (61.5)	10 (38.5)
20 週	21	12 (57.1)	9 (42.9)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	26	14 (53.8)	12 (46.2)
24 週	20	10 (50.0)	10 (50.0)	5	1 (20.0)	4 (80.0)	25	11 (44.0)	14 (56.0)
32 週	20	10 (50.0)	10 (50.0)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	24	13 (54.2)	11 (45.8)
40 週	20	9 (45.0)	11 (55.0)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	24	12 (50.0)	12 (50.0)
52 週	19	7 (36.8)	12 (63.2)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	23	10 (43.5)	13 (56.5)
54 週（後観察期）	17	7 (41.2)	10 (58.8)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	19	8 (42.1)	11 (57.9)
治療期第 2 期終了時（52 週、LOCF）	22	8 (36.4)	14 (63.6)	5	3 (60.0)	2 (40.0)	27	11 (40.7)	16 (59.3)

例数（%）
総括報告書 Table 15.2.1.1.3（5.3.5.2-1）から引用

2.7.3.2.2 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とした。二重盲検期の「最大の解析対象集団」は、計 215 例（ロサルタン群 [redacted] 例、TAK-491 低用量群 [redacted] 例、中用量群 [redacted] 例、高用量群 [redacted] 例及び TAK-491 全体 [redacted] 例）を採用した。中断期の「最大の解析対象集団」は、計 [redacted] 例（プラセボ [redacted] 例、ロサルタン [redacted] 例、TAK-491 低用量 [redacted] 例、中用量 [redacted] 例、高用量 [redacted] 例、TAK-491 全体 [redacted] 例）を採用した。長期非盲検期の「最大の解析対象集団」は、計 [redacted] 例（TAK-491 単独 [redacted] 例、TAK-491 と他の降圧薬の併用 [redacted] 例）を採用した。

（1）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（中断期）

中断期の「最大の解析対象集団」から二重盲検期にロサルタンを投与された被験者を除外した被験者を対象として解析した。欠測値は多重代入法を適用して補完した。

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を表 2.7.3.2-6 及び表 2.7.3.2-7 に示した。

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%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）。

「治験実施計画書に適合した集団」を対象とした観測値による解析も同様の結果であった。

表 2.7.3.2-6　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（TAK-491 全体 vs プラセボ）（AR14.001 試験）

評価時点	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週 n 平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]
8 週 n 平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量 n 平均値（標準偏差） 欠測（%）	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値） n 調整済み平均値（標準誤差） 調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間） （vs プラセボ） p 値（vs プラセボ）2)	[redacted]	[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
2) ANCOVA
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.2-7　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験）

評価時点	低用量		中用量		高用量	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])
6 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値）						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		([redacted], [redacted])		([redacted], [redacted])		([redacted], [redacted])
p 値（vs プラセボ） 2)		[redacted]		[redacted]		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
2) ANCOVA
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

（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）

中断期の「最大の解析対象集団」から二重盲検期にロサルタンを投与された被験者を除外した被験者を対象として解析した。

1）診察室トラフ時収縮期血圧の変化量（中断期）

中断期における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量を表 2.7.3.2-8 及び表 2.7.3.2-9 に示した。

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]）。

表 2.7.3.2-8　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（TAK-491 全体 vs プラセボ）（AR14.001 試験）

評価時点	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値）		
n	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted], [redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.2-9　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験）

評価時点	低用量		中用量		高用量	
	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])
6 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値）						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted], [redacted])		[redacted] ([redacted], [redacted])		[redacted] ([redacted], [redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用

2）平均血圧の変化量（中断期）

中断期における平均血圧の変化量を表 2.7.3.2-10 及び表 2.7.3.2-11 に示した。

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]）。

表 2.7.3.2-10　中断期における平均血圧の変化量（TAK-491 全体 vs プラセボ）
（AR14.001 試験）

評価時点	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量		
n	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値）		
n	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted], [redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.1.3.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.2-11　中断期における平均血圧の変化量（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験）

評価時点	低用量		中用量		高用量	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])
6 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量（補完データでの推定値）						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.1.3.1（5.3.5.1-3）から引用

（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）

二重盲検期の「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

1）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（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を表 2.7.3.2-12 に示した。

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]）。

表 2.7.3.2-12　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（AR14.001 試験）

評価時点	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
ベースライン					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
ベースラインから 6 週までの変化量					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs ロサルタン）		[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

単位：mmHg
総括報告書 Table 14.2.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（二重盲検期）

二重盲検期における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量を表 2.7.3.2-13 に示した。

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]）。

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）であった。

表 2.7.3.2-13　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
（AR14.001 試験）

評価時点	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
ベースライン					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
ベースラインから 6 週までの変化量					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs ロサルタン）		[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted], [redacted])
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

単位：mmHg
総括報告書 Table 14.2.2.2.1（5.3.5.1-3）から引用

3）平均血圧の変化量（二重盲検期）

二重盲検期における平均血圧の変化量を表 2.7.3.2-14 に示した。

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]）。

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]）。

表 2.7.3.2-14　二重盲検期における平均血圧の変化量（AR14.001 試験）

評価時点	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
ベースライン					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ベースラインから 6 週までの変化量					
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

単位：mmHg
総括報告書 Table 14.2.2.3.1（5.3.5.1-3）から引用

（4）降圧目標を達成した被験者の割合（8 週）

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を表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16 に示した。

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]）。

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]）。

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]）。

表 2.7.3.2-15　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（TAK-491 全体 vs プラセボ群）（AR14.001 試験）

	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
座位拡張期血圧		
n	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted] - [redacted])
座位収縮期血圧		
n	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted] - [redacted])
座位拡張期及び収縮期血圧		
n	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted] - [redacted])

例数（%）
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.2.4.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.2-16　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（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（AR14.001 試験）

	低用量		中用量		高用量	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 (n=[redacted])
座位拡張期血圧						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
未達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])
座位収縮期血圧						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
未達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])
座位拡張期及び収縮期血圧						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
未達成	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
オッズ比（95%信頼区間）（vs プラセボ）		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])		([redacted] - [redacted])

例数（%）
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
総括報告書 Table 14.2.2.4.1（5.3.5.1-3）から引用

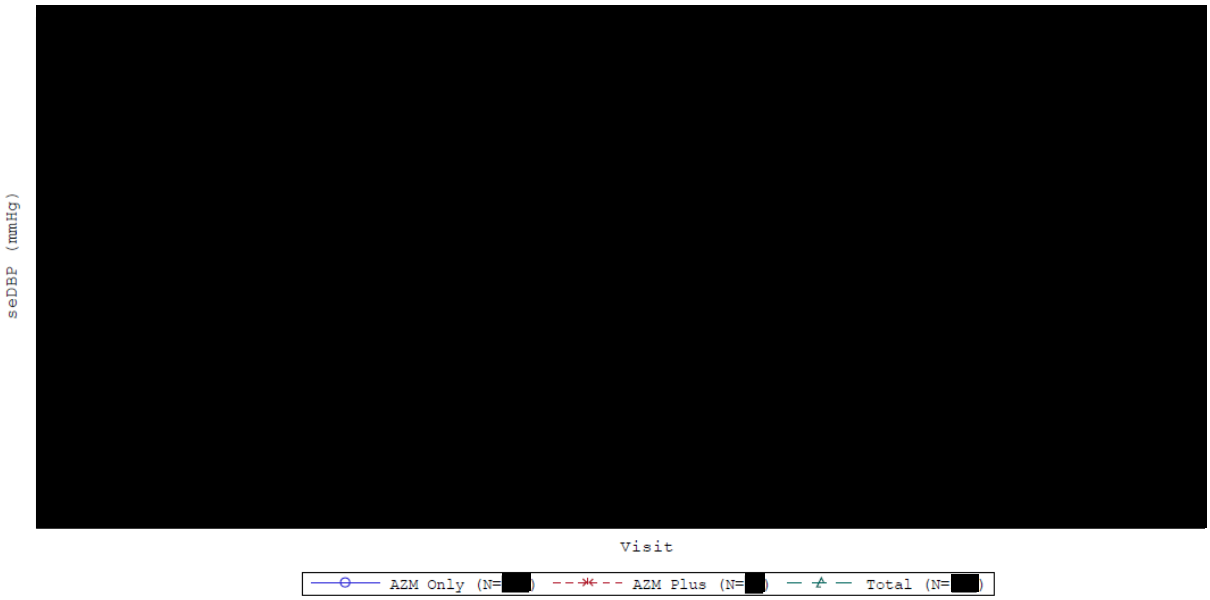
（5）診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の各評価時点におけるベースラインからの変化量

1）診察室トラフ時座位拡張期血圧

診察室トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの変化量の推移（平均値・標準誤差）を図 2.7.3.2-1 に示した。

診察室トラフ時座位拡張期血圧は、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。



総括報告書　補遺 Figure 14.2.2.7.2（5.3.5.1-3）から引用

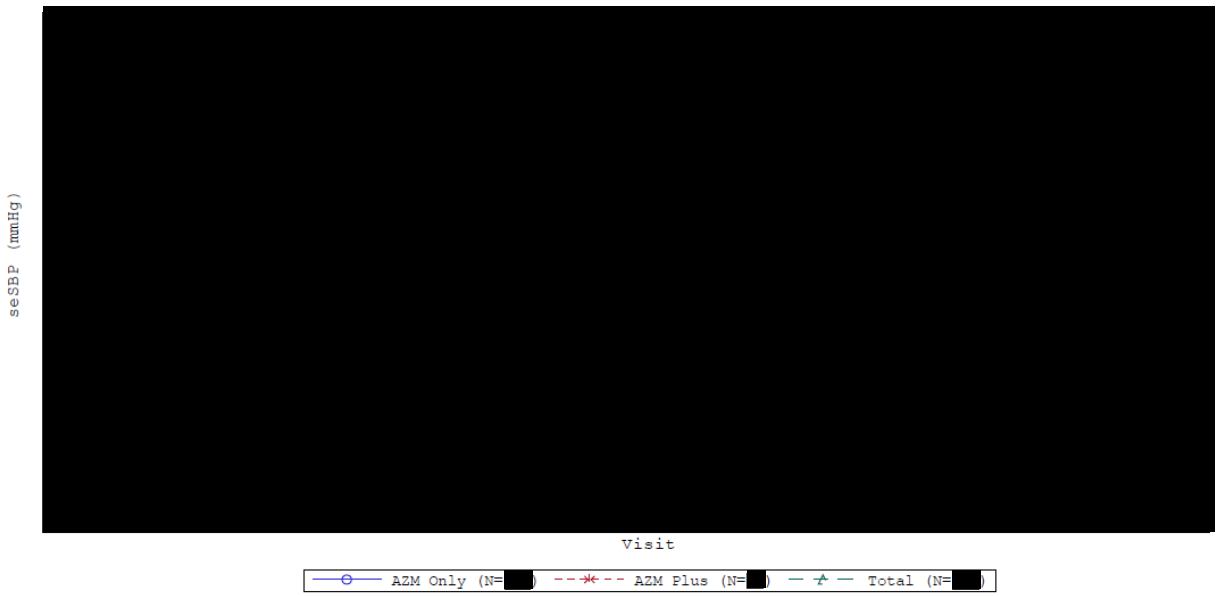
図 2.7.3.2-1　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）
（AR14.001 試験）

2）診察室トラフ時座位収縮期血圧

診察室トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの変化量の推移（平均値・標準誤差）を図 2.7.3.2-2 に示した。

診察室トラフ時座位収縮期血圧は、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。



総括報告書　補遺 Figure 14.2.2.7.4（5.3.5.1-3）から引用

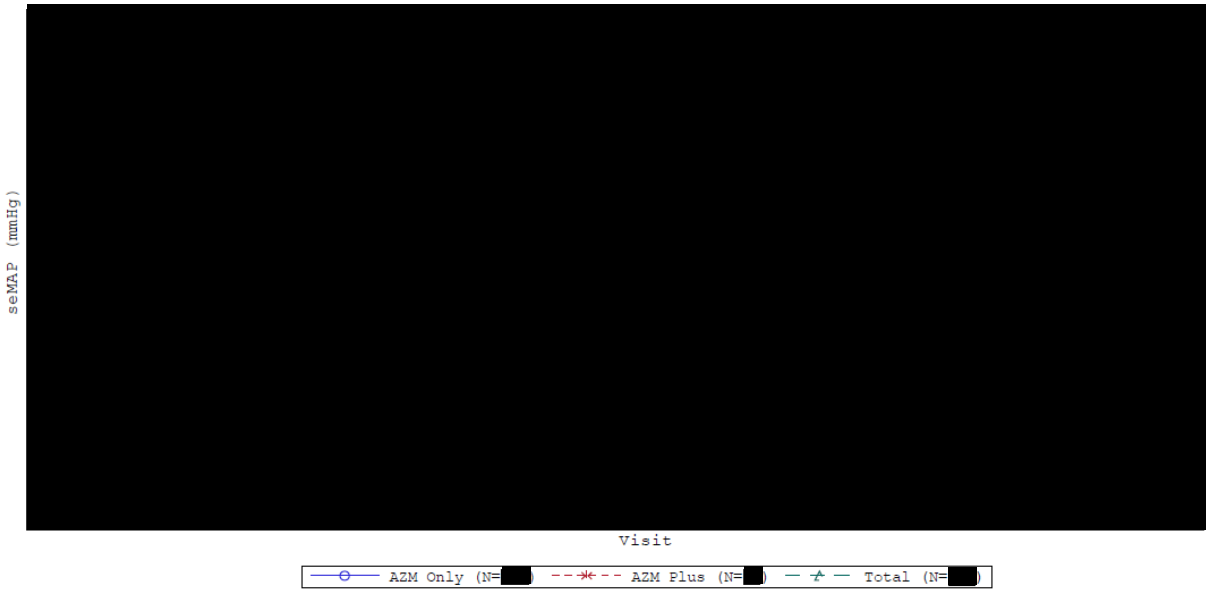
図 2.7.3.2-2　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）
（AR14.001 試験）

3）平均血圧

平均血圧のベースラインからの変化量の推移（平均値・標準誤差）を図 2.7.3.2-3 に示した。

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。



総括報告書　補遺 Figure 14.2.2.7.3（5.3.5.1-3）から引用

図 2.7.3.2-3　平均血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）（AR14.001 試験）

（6）降圧目標を達成した被験者の割合（52 週）

52 週における降圧目標を達成した被験者の割合を表 2.7.3.2-17 に示した。

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。

表 2.7.3.2-17　52 週における降圧目標を達成した被験者の割合（AR14.001 試験）

	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
座位拡張期血圧			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位収縮期血圧			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位拡張期及び収縮期血圧			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

例数（%）
総括報告書　補遺 Table 14.2.3.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.2.3 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 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）を採用した。

（1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

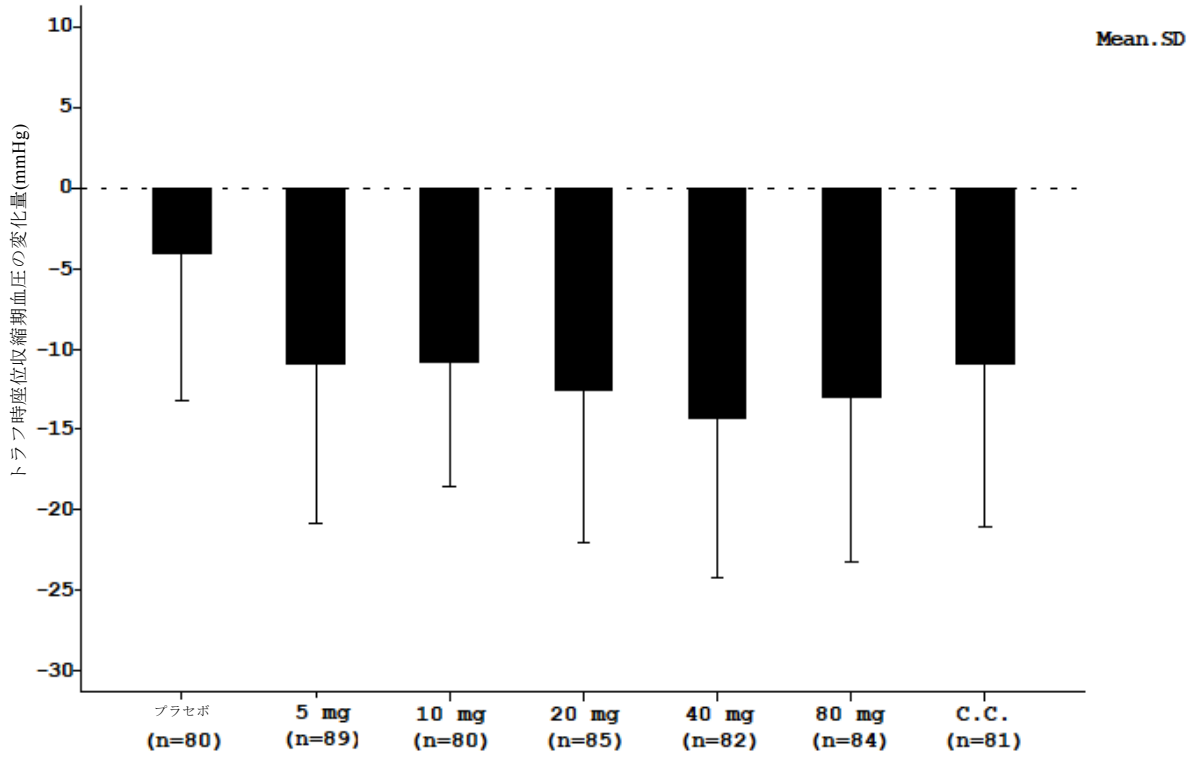
治療期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量を図 2.7.3.2-4 に、TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群との投与群間差を表 2.7.3.2-18 に示した。

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）。



総括報告書（改訂版 1）Figure 15.2.4.1.2.1.2_1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-4　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（平均値・標準偏差）（TAK-536/CCT-001 試験）

表 2.7.3.2-18　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
（TAK-536/CCT-001 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
対照観察期終了時							
n	82	89	83	85	82	84	82
平均値	100.8	101.1	100.2	101.5	100.4	101.0	101.0
標準偏差	4.21	4.23	4.07	4.72	4.14	4.41	4.40
治療期終了時（12 週、LOCF）の変化量							
n	80	89	80	85	82	84	81
平均値	-4.1	-10.9	-10.8	-12.5	-14.3	-13.0	-10.9
標準偏差	9.12	9.97	7.76	9.60	9.92	10.35	10.13
ANOVA							
治療期終了時（12 週、LOCF）の変化量							
n	80	89	80	85	82	84	81
調整済み平均値	-4.1	-10.9	-10.8	-12.5	-14.3	-13.0	-10.9
標準誤差	1.07	1.02	1.07	1.04	1.06	1.05	1.07
調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）	—	-6.8 (-9.69, -3.88)	-6.7 (-9.67, -3.71)	-8.4 (-11.32,-5.44)	-10.2 (-13.15,-7.23)	-8.9 (-11.80,-5.91)	-6.8 (-9.76, -3.82)
p 値 [1]（vs プラセボ）		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（vs C.C.）	6.8 (3.82, 9.76)	0.0 (-2.89, 2.90)	0.1 (-2.87, 3.07)	-1.6 (-4.52, 1.33)	-3.4 (-6.36, -0.45)	-2.1 (-5.00, 0.87)	—
p 値 [1]（vs C.C.）	< 0.0001	0.9981	0.9467	0.2857	0.0239	0.1680	

単位：mmHg
1) 対比検定
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.1.1.1、15.2.4.1.1.1.3、15.2.4.1.1.2.1、15.2.4.1.2.2.1（5.3.5.1-1）から引用

（2）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）

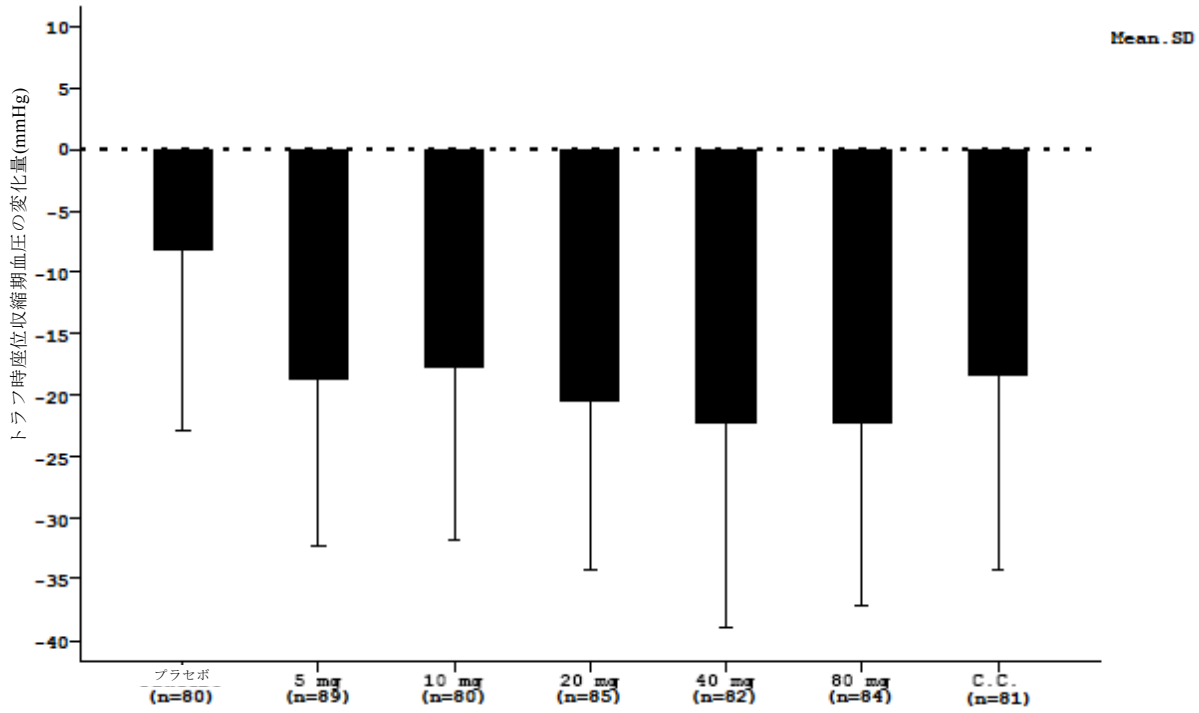
治療期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量を図 2.7.3.2-5 に、TAK-536 群と C.C.群及びプラセボ群との投与群間差を表 2.7.3.2-19 に示した。

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）。



総括報告書（改訂版 1）Figure 15.2.4.1.2.1.2_1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.3.2-5　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（平均値・標準偏差）（TAK-536/CCT-001 試験）

表 2.7.3.2-19　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
（TAK-536/CCT-001 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
対照観察期終了時							
n	82	89	83	85	82	84	82
平均値	160.0	159.6	158.5	159.2	159.2	160.1	159.6
標準偏差	7.66	6.99	6.96	6.71	7.04	7.68	7.68
治療期終了時（12 週、LOCF）の変化量							
n	80	89	80	85	82	84	81
平均値	-8.2	-18.7	-17.6	-20.5	-22.2	-22.2	-18.3
標準偏差	14.63	13.65	14.20	13.71	16.83	14.97	15.88
ANOVA							
治療期終了時（12 週、LOCF）の変化量							
n	80	89	80	85	82	84	81
調整済み平均値	-8.2	-18.7	-17.6	-20.5	-22.2	-22.2	-18.3
標準誤差	1.66	1.57	1.66	1.61	1.64	1.62	1.65
調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）	—	-10.5 (-15.00,-6.01)	-9.4 (-14.01,-4.79)	-12.3 (-16.85,-7.76)	-14.0 (-18.54,-9.37)	-14.0 (-18.51,-9.39)	-10.1 (-14.66,-5.46)
p 値 [1]（vs プラセボ）		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（vs C.C.）	10.1 (5.46, 14.66)	-0.4 (-4.93, 4.04)	0.7 (-3.94, 5.26)	-2.2 (-6.78, 2.29)	-3.9 (-8.47, 0.67)	-3.9 (-8.44, 0.65)	—
p 値 [1]（vs C.C.）	< 0.0001	0.8450	0.7785	0.3308	0.0945	0.0929	

単位：mmHg
1) 対比検定
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2.1.1、15.2.4.1.2.1.3.1、15.2.4.1.2.1.3.2、15.2.4.1.2.3.1（5.3.5.1-1）から引用

（3）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

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の推移をそれぞれ表 2.7.3.2-20 及び表 2.7.3.2-21 に示した。

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。

表 2.7.3.2-20　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-001 試験）

評価時点	投与群	要約統計量		
		n	平均値（mmHg）	標準偏差（mmHg）
治療期 2 週	プラセボ	80	-4.2	8.26
	TAK-536 5 mg	89	-8.8	7.06
	TAK-536 10 mg	80	-8.3	7.97
	TAK-536 20 mg	85	-10.1	7.87
	TAK-536 40 mg	82	-10.5	8.09
	TAK-536 80 mg	84	-10.1	8.81
	C.C.	81	-7.5	7.48
治療期 4 週	プラセボ	71	-4.3	7.78
	TAK-536 5 mg	88	-10.0	7.85
	TAK-536 10 mg	72	-9.4	8.23
	TAK-536 20 mg	81	-11.1	7.19
	TAK-536 40 mg	81	-12.0	7.46
	TAK-536 80 mg	79	-10.4	8.31
	C.C.	77	-9.1	8.12
治療期 6 週	プラセボ	72	-4.2	7.77
	TAK-536 5 mg	88	-10.1	8.61
	TAK-536 10 mg	74	-11.3	8.69
	TAK-536 20 mg	81	-11.7	7.84
	TAK-536 40 mg	81	-15.3	8.54
	TAK-536 80 mg	80	-13.0	9.12
	C.C.	77	-11.1	9.04
治療期 8 週	プラセボ	68	-6.7	7.61
	TAK-536 5 mg	85	-12.4	8.92
	TAK-536 10 mg	74	-10.7	8.02
	TAK-536 20 mg	81	-12.6	8.69
	TAK-536 40 mg	81	-13.7	9.02
	TAK-536 80 mg	77	-13.9	8.86
	C.C.	75	-11.8	9.71
治療期 10 週	プラセボ	68	-6.4	8.13
	TAK-536 5 mg	85	-11.6	8.47
	TAK-536 10 mg	70	-12.0	8.25
	TAK-536 20 mg	78	-13.1	7.97
	TAK-536 40 mg	78	-15.1	10.55
	TAK-536 80 mg	75	-14.6	10.23
	C.C.	73	-11.5	10.25
治療期 12 週	プラセボ	67	-5.9	7.87
	TAK-536 5 mg	84	-11.3	9.83
	TAK-536 10 mg	71	-11.6	7.44
	TAK-536 20 mg	78	-13.2	9.29
	TAK-536 40 mg	79	-14.6	9.80
	TAK-536 80 mg	76	-13.3	10.19
	C.C.	73	-12.1	8.92

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2.2.3（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.3.2-21　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-001 試験）

評価時点	投与群	要約統計量		
		n	平均値（mmHg）	標準偏差（mmHg）
治療期 2 週	プラセボ	80	-7.0	12.01
	TAK-536 5 mg	89	-13.9	10.42
	TAK-536 10 mg	80	-13.8	13.28
	TAK-536 20 mg	85	-15.7	11.86
	TAK-536 40 mg	82	-17.1	13.03
	TAK-536 80 mg	84	-17.0	13.26
	C.C.	81	-12.2	13.61
治療期 4 週	プラセボ	71	-9.1	12.51
	TAK-536 5 mg	88	-17.1	11.90
	TAK-536 10 mg	72	-17.1	12.30
	TAK-536 20 mg	81	-16.6	13.29
	TAK-536 40 mg	81	-20.0	12.79
	TAK-536 80 mg	79	-18.6	13.63
	C.C.	77	-13.6	11.79
治療期 6 週	プラセボ	72	-8.4	13.78
	TAK-536 5 mg	88	-16.9	12.48
	TAK-536 10 mg	74	-17.1	13.44
	TAK-536 20 mg	81	-18.5	12.16
	TAK-536 40 mg	81	-22.6	15.00
	TAK-536 80 mg	80	-21.1	13.70
	C.C.	77	-16.1	12.54
治療期 8 週	プラセボ	68	-9.9	11.43
	TAK-536 5 mg	85	-18.0	11.60
	TAK-536 10 mg	74	-18.1	14.67
	TAK-536 20 mg	81	-21.0	11.96
	TAK-536 40 mg	81	-22.5	14.49
	TAK-536 80 mg	77	-22.5	12.14
	C.C.	75	-18.4	14.65
治療期 10 週	プラセボ	68	-9.8	11.04
	TAK-536 5 mg	85	-18.1	12.28
	TAK-536 10 mg	70	-19.0	12.16
	TAK-536 20 mg	78	-21.5	10.99
	TAK-536 40 mg	78	-23.2	15.40
	TAK-536 80 mg	75	-23.1	14.12
	C.C.	73	-18.3	13.02
治療期 12 週	プラセボ	67	-10.6	12.41
	TAK-536 5 mg	84	-19.1	13.58
	TAK-536 10 mg	71	-19.2	12.93
	TAK-536 20 mg	78	-21.5	12.93
	TAK-536 40 mg	79	-22.5	16.94
	TAK-536 80 mg	76	-22.7	15.24
	C.C.	73	-19.9	13.84

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2.3.3（5.3.5.1-1）から引用

（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を表 2.7.3.2-22 に示した。

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。

表 2.7.3.2-22　治療期終了時における有効症例の割合（TAK-536/CCT-001 試験）

	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=80)	(n=89)	(n=80)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=81)
有効症例	7 (8.8)	37 (41.6)	31 (38.8)	40 (47.1)	45 (54.9)	44 (52.4)	36 (44.4)

例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2.4（5.3.5.1-1）から引用

（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を表 2.7.3.2-23 に示した。

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と比較して高かった。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。

表 2.7.3.2-23　治療期終了時における血圧正常化症例の割合（TAK-536/CCT-001 試験）

	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=80)	(n=89)	(n=80)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=81)
血圧正常化症例	1 (1.3)	16 (18.0)	11 (13.8)	18 (21.2)	20 (24.4)	22 (26.2)	19 (23.5)

例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2.5（5.3.5.1-1）から引用

2.7.3.2.4 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 622 例（TAK-536 群 313 例及び C.C.群 309 例）を採用した。

（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（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量及び TAK-536 群と C.C.群との投与群間差を表 2.7.3.2-24 に示した。

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。

表 2.7.3.2-24　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
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	拡張期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時		
n	313	309
平均値	100.3	100.4
標準偏差	4.26	4.11
治療期終了時（LOCF）の変化量		
n	311	309
平均値	-12.4	-9.8
標準偏差	9.87	8.50
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001
2way-ANOVA[1)]		
治療期終了時（LOCF）の変化量		
調整済み平均値	-12.3	-9.7
標準誤差	0.51	0.52
調整済み平均値の差の点推定値	-2.6	
（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	(-4.08, -1.22)	―
p 値（vs C.C.）	0.0003	

1) -2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.1.1.1、15.2.4.1.1.1.2、15.2.4.1.2.3.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（2）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期 8 週）

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及び TAK-536 群と C.C.群との投与群間差を表 2.7.3.2-25 に示した。

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。

表 2.7.3.2-25　治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	拡張期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時		
n	313	309
平均値	100.3	100.4
標準偏差	4.26	4.11
治療期 8 週時（LOCF）の変化量		
n	311	309
平均値	-11.0	-9.0
標準偏差	8.87	7.43
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001
2way-ANOVA[1)]		
治療期 8 週時（LOCF）の変化量		
調整済み平均値	-10.9	-8.9
標準誤差	0.45	0.45
調整済み平均値の差の点推定値	-2.0	
（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	(-3.21, -0.69)	―
p 値（vs C.C.）	0.0024	

1) -2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.1.1、15.2.4.1.2.1.2、15.2.4.1.2.3.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（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（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量及び TAK-536 群と C.C.群との投与群間差を表 2.7.3.2-26 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-26　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
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	収縮期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時		
n	313	309
平均値	160.0	159.6
標準偏差	7.70	7.27
治療期終了時（16 週、LOCF）の変化量		
n	311	309
平均値	-21.8	-17.5
標準偏差	15.30	12.69
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001
2way-ANOVA[1)]		
治療期終了時（16 週、LOCF）の変化量		
調整済み平均値	-21.6	-17.3
標準誤差	0.78	0.78
調整済み平均値の差の点推定値	-4.4	
（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	(-6.53, -2.20)	－
p 値（vs C.C.）	<0.0001	

1) -2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.2.1.1、15.2.4.1.2.2.1.2、15.2.4.1.2.3.2.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（4）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期 8 週）

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及び TAK-536 群と C.C.群との投与群間差を表 2.7.3.2-27 に示した。

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 と比較して有意に下降した（p=0.0109、二元配置分散分析）。

表 2.7.3.2-27　治療期 8 週（増量前）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	収縮期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時		
n	313	309
平均値	160.0	159.6
標準偏差	7.70	7.27
治療期 8 週時（増量前、LOCF）の変化量		
n	311	309
平均値	-19.9	-17.3
標準偏差	14.30	11.75
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001
2way-ANOVA[1)]		
治療期 8 週時（増量前、LOCF）の変化量		
調整済み平均値	-19.7	-17.1
標準誤差	0.72	0.73
調整済み平均値の差の点推定値	-2.6	
（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	(-4.62, -0.60)	―
p 値（vs C.C.）	0.0109	

1) -2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.2.2.1、15.2.4.1.2.2.2.2、15.2.4.1.2.3.2.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（5）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

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の推移を表 2.7.3.2-28 及び表 2.7.3.2-30 に示した。また、治験薬増量時点（治療期 8 週）を起点とした増量後の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をそれぞれ表 2.7.3.2-29 及び表 2.7.3.2-31 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-28　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（TAK-536–C.C.）（両側 95%信頼区間）	p 値
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
治療期 2 週	311	-8.3 (7.77)	309	-7.1 (7.03)	-1.2 (-2.38, -0.09)	0.0352
治療期 4 週	305	-10.5 (8.32)	302	-8.9 (7.72)	-1.6 (-2.85, -0.31)	0.0148
治療期 6 週	302	-11.3 (9.03)	302	-9.6 (8.06)	-1.7 (-3.01, -0.31)	0.0163
治療期 8 週	301	-11.2 (8.75)	300	-9.1 (7.22)	-2.1 (-3.33, -0.81)	0.0013
治療期 10 週	297	-13.0 (9.06)	300	-10.7 (8.73)	-2.3 (-3.70, -0.87)	0.0016
治療期 12 週	298	-13.4 (9.20)	299	-10.7 (8.18)	-2.7 (-4.11, -1.38)	<0.0001
治療期 14 週	293	-13.4 (9.63)	295	-10.6 (8.60)	-2.8 (-4.24, -1.35)	0.0002
治療期 16 週	292	-12.8 (9.59)	294	-10.0 (8.35)	-2.8 (-4.20, -1.32)	0.0002

血圧変化量の単位：mmHg
-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.3.1.2.1、15.2.4.1.2.3.1.2.3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.3.2-29　治験薬増量後の各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	TAK-536			C.C.		
	n	平均値（標準偏差）	p 値	n	平均値（標準偏差）	p 値
治療期 10 週	294	-1.9 (7.16)	<0.0001	299	-1.6 (7.07)	0.0001
治療期 12 週	295	-2.0 (7.38)	<0.0001	295	-1.4 (6.93)	0.0006
治療期 14 週	286	-2.1 (7.85)	<0.0001	287	-1.5 (7.74)	0.0013
治療期 16 週	281	-1.4 (7.27)	0.0012	288	-0.7 (7.54)	0.1135
治療期 16 週（LOCF）	300	-1.5 (7.36)	0.0005	301	-0.8 (7.50)	0.0781

血圧変化量の単位：mmHg
各評価時点の治験薬増量時からの変化量に対する 1 標本 t 検定
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.4.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.3.2-30　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（TAK-536–C.C.）（両側 95%信頼区間）	p 値
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
治療期 2 週	311	-15.7 (12.17)	309	-13.3 (10.41)	-2.4 (-4.14, -0.61)	0.0085
治療期 4 週	305	-18.9 (12.98)	302	-14.9 (11.49)	-3.9 (-5.83, -1.96)	<0.0001
治療期 6 週	302	-19.0 (13.43)	302	-16.7 (12.28)	-2.3 (-4.33, -0.30)	0.0243
治療期 8 週	301	-20.5 (13.73)	300	-17.7 (11.44)	-2.8 (-4.74, -0.79)	0.0061
治療期 10 週	297	-22.1 (14.34)	300	-18.1 (12.31)	-4.0 (-6.09, -1.85)	0.0003
治療期 12 週	298	-22.8 (14.74)	299	-17.8 (12.69)	-5.1 (-7.21, -2.93)	<0.0001
治療期 14 週	293	-22.8 (14.74)	295	-18.5 (12.67)	-4.3 (-6.48, -2.10)	0.0001
治療期 16 週	292	-22.5 (14.53)	294	-17.9 (12.43)	-4.7 (-6.85, -2.55)	<0.0001

血圧変化量の単位：mmHg
-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.3.2.2.1、15.2.4.1.2.3.2.2.3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.3.2-31　治験薬増量後の各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量
（TAK-536/CCT-005 試験）

評価時点	TAK-536			C.C.		
	n	平均値（標準偏差）	p 値	n	平均値（標準偏差）	p 値
治療期 10 週	294	-1.5 (11.05)	0.0187	299	-0.4 (9.90)	0.5133
治療期 12 週	295	-2.2 (11.22)	0.0007	295	0.1 (10.98)	0.8653
治療期 14 週	286	-2.4 (11.75)	0.0006	287	-1.0 (11.62)	0.1288
治療期 16 週	281	-1.9 (10.86)	0.0034	288	-0.2 (11.11)	0.7748
治療期 16 週（LOCF）	300	-2.0 (10.90)	0.0017	301	-0.2 (10.99)	0.7894

血圧変化量の単位：mmHg
各評価時点の治験薬増量時からの変化量に対する 1 標本 t 検定
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.4.2.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（6）有効症例の割合

治療期 8 週（増量前、LOCF）及び治療期終了時（16 週、LOCF）における有効症例の割合を表 2.7.3.2-32 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-32　治療期 8 週（増量前）及び治療期終了時における有効症例の割合
（TAK-536/CCT-005 試験）

	評価時点	TAK-536 (n=311)	C.C. (n=309)	p 値 [1)] (TAK-536 vs C.C.)
有効症例	治療期 8 週（LOCF）	137 (44.1)	91 (29.4)	0.0001
	治療期 16 週（LOCF）	161 (51.8)	106 (34.3)	<0.0001

例数（%）
1)　-2 週の血漿中レニン活性区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.5.1、15.2.4.1.2.5.3（5.3.5.1-2）から引用

（7）血圧正常化症例の割合

治療期 8 週（増量前、LOCF）及び治療期終了時（16 週、LOCF）における血圧正常化症例の割合を表 2.7.3.2-33 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-33　治療期 8 週（増量前）及び治療期終了時における血圧正常化症例の割合（TAK-536/CCT-005 試験）

	評価時点	TAK-536 (n=311)	C.C. (n=309)	p 値 [1)] (TAK-536 vs C.C.)
血圧正常化症例	治療期 8 週（LOCF）	56 (18.0)	31 (10.0)	0.0041
	治療期 16 週（LOCF）	60 (19.3)	41 (13.3)	0.0409

例数（%）
1) -2 週の血漿中レニン活性区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.6.1、15.2.4.1.2.6.3（5.3.5.1-2）から引用

2.7.3.2.5 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、重度腎障害患者（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）19 例、中等度腎障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）22 例の計 41 例を採用した。

（1）投与パターン

治療期終了時（10 週、LOCF）までの腎障害の程度別の投与パターンを表 2.7.3.2-34 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-34　腎障害の程度別の投与パターン（TAK-536/OCT-002 試験）

	TAK-536 投与量	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
TAK-536 の投与量	10 mg で変更なし	5 (26.3)	2 (9.1)	7 (17.1)
	10 mg→20 mg	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
	10 mg→20 mg→40 mg	11 (57.9)	17 (77.3)	28 (68.3)
	10 mg→20 mg→40 mg→20 mg	0	2 (9.1)	2 (4.9)
治療期終了時又は中止時の投与量	10 mg	5 (26.3)	2 (9.1)	7 (17.1)
	20 mg	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)
	40 mg	11 (57.9)	17 (77.3)	28 (68.3)

例数（%）
総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.5.2-2）から引用

（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を表 2.7.3.2-35 に示した。

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。

表 2.7.3.2-35　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
（TAK-536/OCT-002 試験、全体及び eGFR 別）

評価時点	拡張期血圧（mmHg）		
	eGFR<30	eGFR≥30	全体
対照観察期終了時			
n	19	22	41
平均値（標準偏差）	100.5 (4.40)	100.6 (4.62)	100.6 (4.47)
治療期終了時（10 週、LOCF）の変化量			
n	19	21	40
平均値（標準偏差）	-14.7 (10.84)	-13.0 (12.23)	-13.8 (11.48)
（両側 95%信頼区間）	(-19.96, -9.51)	(-18.57, -7.43)	(-17.50, -10.15)
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001	<0.0001

総括報告書 Table 15.2.2.1-3、15.2.4.1.1（5.3.5.2-2）から引用

（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を表 2.7.3.2-36 に示した。

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。

表 2.7.3.2-36　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
（TAK-536/OCT-002 試験、全体及び eGFR 別）

評価時点	収縮期血圧(mmHg)		
	eGFR<30	eGFR≥30	全体
対照観察期終了時			
n	19	22	41
平均値（標準偏差）	163.6 (10.23)	163.4 (8.90)	163.5 (9.42)
治療期終了時（10 週、LOCF）の変化量			
n	19	21	40
平均値（標準偏差）	-20.3 (16.40)	-24.2 (16.93)	-22.4 (16.58)
（両側 95%信頼区間）	(-28.22, -12.41)	(-31.90, -16.48)	(-27.65, -17.05)
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001	<0.0001

総括報告書 Table 15.2.2.1-3、15.2.4.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（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。

2.7.3.2.6 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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、計 1272 例（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）を採用した。

（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を表 2.7.3.2-37 に示した。

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）。

表 2.7.3.2-37　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
（01-05-TL-491-008 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)
ベースライン					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	146.29 (0.926)	145.41 (0.653)	145.99 (0.649)	146.15 (0.651)	146.47 (0.641)
6 週の変化量					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-1.40 (1.004)	-12.15 (0.709)	-13.48 (0.704)	-14.62 (0.706)	-12.56 (0.696)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-10.75 (-13.17, -8.34)	-12.08 (-14.48, -9.67)	-13.21 (-15.62, -10.81)	-11.15 (-13.55, -8.76)
p 値 [1]（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs オルメサルタン）		0.40 (-1.55, 2.35)	-0.92 (-2.87, 1.02)	-2.06 (-4.00, -0.12)	
p 値 [1]（vs オルメサルタン）		0.687	0.352	0.038	

単位：mmHg
1) ANCOVA
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.1.1.2（5.3.5.1-4）から引用

（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を表 2.7.3.2-38 に示した。

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。

表 2.7.3.2-38　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
（01-05-TL-491-008 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)
ベースライン					
n	140	274	276	279	280
調整済み平均値（標準誤差）	158.74 (0.997)	158.48 (0.712)	158.50 (0.710)	159.35 (0.706)	159.16 (0.705)
6 週（LOCF）の変化量					
n	140	274	276	279	280
調整済み平均値（標準誤差）	-2.06 (1.337)	-14.28 (0.956)	-14.47 (0.952)	-17.58 (0.947)	-14.87 (0.945)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-12.23 (-15.45, -9.00)	-12.42 (-15.64, -9.20)	-15.53 (-18.74, -12.31)	-12.81 (-16.02, -9.60)
p 値 [1]（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs オルメサルタン）		0.59 (-2.05, 3.22)	0.40 (-2.24, 3.03)	-2.71 (-5.34, -0.09)	
p 値 [1]（vs オルメサルタン）		0.662	0.768	0.043[2]	

単位：mmHg
1）ANCOVA
2）前のステップ（ステップ 5）で検定が終了したため、優越性が示されなかった。なお、診察室トラフ時座位収縮期血圧における各ステップの検定は、主要評価項目との検定の多重性を考慮していない。
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.3.1.2（5.3.5.1-4）から引用

（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を表 2.7.3.2-39 に示した。

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。

表 2.7.3.2-39　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
（01-05-TL-491-008 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)
ベースライン					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	86.91 (0.841)	87.72 (0.593)	87.76 (0.590)	87.45 (0.591)	87.43 (0.583)
6 週の変化量					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-0.69 (0.649)	-7.47 (0.458)	-8.38 (0.455)	-8.61 (0.456)	-7.74 (0.449)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-6.78 (-8.34, -5.22)	-7.68 (-9.24, -6.13)	-7.92 (-9.47, -6.36)	-7.04 (-8.59, -5.50)
p 値（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs オルメサルタン）		0.27 (-0.99, 1.52)	-0.64 (-1.89, 0.62)	-0.87 (-2.13, 0.38)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.679	0.319	0.172	

単位：mmHg
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.2.1.2（5.3.5.1-4）から引用

（4）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（6 週）

6 週（LOCF）における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量を表 2.7.3.2-40 に示した。

6 週（LOCF）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。

表 2.7.3.2-40　6 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量
（01-05-TL-491-008 試験）

評価時点	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)
ベースライン					
n	140	274	276	279	280
調整済み平均値（標準誤差）	91.09 (0.895)	92.54 (0.639)	92.08 (0.637)	92.11 (0.634)	91.41 (0.633)
6 週（LOCF）の変化量					
n	140	274	276	279	280
調整済み平均値（標準誤差）	0.21 (0.749)	-6.82 (0.535)	-6.86 (0.533)	-8.42 (0.530)	-6.91 (0.529)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-7.02 (-8.83, -5.22)	-7.07 (-8.87, -5.27)	-8.62 (-10.42, -6.82)	-7.11 (-8.91, -5.31)
p 値（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs オルメサルタン）		0.09 (-1.39, 1.56)	0.04 (-1.43, 1.52)	-1.51 (-2.98, -0.04)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.908	0.956	0.044	

単位：mmHg
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.1.2（5.3.5.1-4）から引用

（5）効果判定基準を達成した被験者の割合

効果判定基準を達成した被験者の割合を表 2.7.3.2-41 に示した。

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。

表 2.7.3.2-41　効果判定基準を達成した被験者の割合（01-05-TL-491-008 試験）

	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)
n	140	274	276	279	280
収縮期血圧による効果判定基準達成した被験者、例数（%）	24 (17.1)	131 (47.8)	139 (50.4)	158 (56.6)	149 (53.2)
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs プラセボ）		4.48 (1.146) (2.71, 7.39)	4.97 (1.271) (3.01, 8.20)	6.53 (1.672) (3.95, 10.79)	5.65 (1.446) (3.43, 9.33)
p 値（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs オルメサルタン）		0.79 (0.136) (0.57, 1.11)	0.88 (0.150) (0.63, 1.23)	1.15 (0.198) (0.83, 1.62)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.173	0.449	0.402	
拡張期血圧による効果判定基準達成した被験者、例数（%）	67 (47.9)	185 (67.5)	196 (71.0)	205 (73.5)	207 (73.9)
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs プラセボ）		2.86 (0.656) (1.82, 4.48)	3.39 (0.789) (2.15, 5.35)	3.81 (0.889) (2.41, 6.02)	3.74 (0.875) (2.36, 5.92)
p 値（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs オルメサルタン）		0.76 (0.152) (0.52, 1.13)	0.91 (0.184) (0.61, 1.35)	1.02 (0.207) (0.68, 1.52)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.177	0.628	0.928	
収縮期及び拡張期血圧による効果判定基準達成した被験者、例数（%）	20 (14.3)	117 (42.7)	125 (45.3)	145 (52.0)	133 (47.5)
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs プラセボ）		4.53 (1.231) (2.66, 7.72)	5.04 (1.368) (2.96, 8.58)	6.75 (1.830) (3.96, 11.48)	5.60 (1.519) (3.29, 9.53)
p 値（vs プラセボ）		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
オッズ比（標準誤差） （95%信頼区間） （vs オルメサルタン）		0.81 (0.139) (0.58, 1.13)	0.90 (0.155) (0.64, 1.26)	1.20 (0.206) (0.86, 1.68)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.217	0.537	0.276	

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.5.1.1、15.2.5.2.1、15.2.5.3.1（5.3.5.1-4）から引用

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性評価に用いた試験の「選択基準・除外基準」、「被験者の内訳」及び「人口統計学的及び他の基準値の特性」について検討した。

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較

（1）小児高血圧症患者を対象とした試験

小児高血圧症患者の有効性を評価した試験の選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

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。

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（小児高血圧症の有効性を評価した試験）

試験対象	本態性又は二次性高血圧症	
試験番号	TAK-536/OCT-101	AR14.001
選択基準	診察室座位拡張期又は収縮期血圧が「小児の性別・年齢別血圧基準値（表 2.7.3.1-3）」の以下の基準を満たす本態性又は二次性高血圧症患者 高血圧性臓器障害を合併しない場合は 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する場合は 90 パーセンタイル以上 さらに、以下の基準を満たす 1）降圧薬による治療を実施している場合：過去に高血圧と診断されており、かつ観察期終了時（0 週）に診察室座位拡張期又は収縮期血圧が上記基準を満たす者 2）降圧薬による治療を実施していない場合：スクリーニングと観察期終了時（0 週）を含む異なる 3 時点で、診察室座位拡張期又は収縮期血圧が上記基準を満たす者。また、高血圧性臓器障害を合併していない本態性高血圧の場合は、スクリーニング開始前 1 年以内に、食事や運動による非薬物療法を 3 ヵ月以上実施したうえで高血圧が持続している者	診察室座位拡張期血圧が「年齢・性別・身長別の血圧基準値」の以下の基準を満たす本態性又は二次性高血圧症患者 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する場合は 90 パーセンタイル以上 さらに以下の基準を満たす 1）降圧薬による治療を実施している場合：過去に高血圧と診断された文書があり、かつウォッシュアウト後の Day -1（ABPM を測定していない被験者は Day 1）の診察室座位拡張期血圧が上記基準を満たす者 2）降圧薬による治療を実施していない場合：Day -1（ABPM を測定していない被験者は Day 1）を含む無作為化前の異なる 3 時点の座位拡張期血圧が上記基準を満たす者
	性別不問	
	同意取得時に 6 歳以上 16 歳未満	ベースライン時に 6 歳以上 18 歳未満
	スクリーニング時の体重が 20 kg 以上	ベースライン時の体重が 25 kg 以上
	両親／法的保護者が治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	
	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者の代理として両親／法的保護者による署名及び日付記入ができる者（可能な限り、被験者本人からも文書によるアセントを取得する）	[redacted]

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（小児高血圧症の有効性を評価した試験）（続き）

試験対象	本態性又は二次性高血圧症	
試験番号	TAK-536/OCT-101	AR14.001
選択基準（続き）	治験薬として提供する錠剤又は顆粒剤が服薬可能である者	[redacted]
	腎移植を受けている場合は以下の条件に合致する者 スクリーニング時に移植から 6 ヵ月以上経っており、移植片機能が最低 6 ヵ月以上安定（かつ eGFR≥30mL/min/1.73 m^2）している、スクリーニング前に 30 日以上安定した免疫抑制療法を受けている、移植腎動脈狭窄がないという根拠資料がある者	
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験終了後 1 ヵ月以内は、日常的に適切な避妊の実施に同意し、スクリーニング時の妊娠検査が陰性である者	[redacted]
	RAS 阻害薬による降圧治療を受けている場合は、治験責任医師又は治験分担医師により、治療期開始前に RAS 阻害薬を 2 週間（許容範囲 1～4 週間）、安全に中止できると判断された者	[redacted]
	－	スクリーニング前に投薬以外の生活様式を変更した場合、実行中の生活様式を続けることに同意した者 注：減量プログラムに参加している場合、スクリーニング／Visit 1 の 30 日以上前に体重維持段階を開始している必要がある
	－	[redacted]
除外基準	コントロール不良の高血圧と判断された者（診察室座位血圧が「小児の性別・年齢別血圧基準値（表 2.7.3.1-3）」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 以上高い者を目安とする）	スクリーニング時／Visit 1 に測定された 3 連続の診察室座位血圧の平均値（算術平均）が「年齢・性別・身長別の血圧基準値」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
	悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者	
	－	スクリーニング／Visit 1 前 30 日以内に減量プログラムの積極的減量段階に参加した者
	観察期間中（[redacted]期）の治験薬の服薬コンプライアンスが不良（服薬率が 70%未満又は 130%を超える）である者	
	重篤な心血管系疾患、肝胆道系疾患、胃腸疾患、内分泌系疾患（甲状腺機能亢進症、クッシング症候群等）、血液学的疾患、免疫学的疾患、泌尿・生殖器疾患又は精神疾患、がん及び治験参加中の被験者の健康状態の妨げとなる疾患又は治験責任医師若しくは治験分担医師により治験の信頼性を脅かす可能性があると判断される疾患の既往又は臨床症状がある者	
	大動脈狭窄、大動脈弁疾患等に起因する血行動態に影響を与える左心室流出路の閉塞、治験中に血圧に影響を及ぼす施術（動脈形成異常の修復等）をする予定がある者	
	併用禁止薬による治療が必要な者	[redacted]
	－	2 種類を超える降圧薬を使用中の者
	－	被験者又は両親／法的保護者が降圧前治療の中止を希望しない者

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（小児高血圧症の有効性を評価した試験）（続き）

試験対象	本態性又は二次性高血圧症	
試験番号	TAK-536/OCT-101	AR14.001
除外基準（続き）	重症腎機能障害（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）、透析治療中、両側の腎臓又は単腎に影響する腎血管性疾患、回復がみられない重症ネフローゼ症候群、血清アルブミン<2.5 g/dL のいずれかに該当する者	
	スクリーニング前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者又は現在、他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中である者（介入又は侵襲的治療がない観察試験に参加した被験者は該当しない） 過去に治療行為としてアジルサルタンの投与を受けたことがある者（TAK-536 の薬物動態単回投与試験への参加は該当しない）	[redacted]
	妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内に妊娠を希望する女性	[redacted]
	12 誘導心電図の臨床的に問題となる異常が過去又は現在みられ、本治験への参加が不適当と判断された者	
	コントロール不良の糖尿病（HbA1c>9.0%）である者	コントロール不良の糖尿病（HbA1c>8.5%）である者
	ALT、AST のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上、重症肝機能障害、活動性肝疾患（病因は問わない）、黄疸のいずれかに該当する者	
	基準値上限を超える高カリウム血症が認められる者	正常基準値に基づき定義された高カリウム血症又はこれに関連する電解質異常が認められる者
	ARB に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者	[redacted]
	B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス感染歴がある者	
	－	[redacted]
	－	[redacted]

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HbA1c：ヘモグロビン A1c、IEC：独立倫理委員会、IRB：治験審査委員会

（2）成人高血圧症患者を対象とした試験

成人高血圧症患者の有効性を評価した試験の選択・除外基準を表 2.7.3.3-2 に示した。

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）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。

表 2.7.3.3-2　選択・除外基準（成人高血圧症の有効性を評価した試験）

試験対象	I 度・II 度本態性高血圧症患者		腎障害を伴う高血圧症患者	本態性高血圧症患者
試験番号	TAK-536/CCT-001	TAK-536/CCT-005	TAK-536/OCT-002	01-05-TL-491-008
選択基準	対照観察期最後の 2 時点（-2 週及び 0 週）における座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：95 mmHg 以上 110 mmHg 未満 座位収縮期血圧：150 mmHg 以上 180 mmHg 未満		降圧薬を投与していない、又は利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）を投与した対照観察期開始時（-2 週）及び対照観察期終了時（0 週）の座位拡張期及び座位収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 〔対照観察期開始時（-2 週）〕 座位拡張期血圧：90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、座位収縮期血圧：140 mmHg 以上 180 mmHg 未満 〔対照観察期終了時（0 週）〕 座位拡張期血圧：95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、座位収縮期血圧：150 mmHg 以上 180 mmHg 未満	収縮期血圧が下記の基準をいずれも満たす者 Day -1 の診察室トラフ時座位収縮期血圧：150 mmHg 以上 180 mmHg 以下 Day 1 の収縮期血圧の 24 時間平均値：130 mmHg 以上 170 mmHg 以下
	―	―	対照観察期検査時（-2 週時）の eGFR が下記のいずれかに分類される腎障害を伴う高血圧症患者 eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満 eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満	―
	性別不問			
	同意取得時の年齢が 20 歳以上の者			18 歳以上の者
	治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者			
	治験への参加に先立って、文書により同意が得られる者			
	妊娠する可能性のある女性の場合、対照観察期から治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意する者			妊娠の可能性があり性交渉のある女性の場合、スクリーニングから治験期間を通じて妊娠しないこと及び適切な避妊法を使用することに同意する者
	対照観察期間中の診療区分：外来			―
	―	―	―	スクリーニング期の Day -21 に現在の降圧薬を中止する意思がある者。スクリーニング前にアムロジピン投与を受けていた場合、スクリーニング期の Day -28 にアムロジピンを中止する意思がある者

表 2.7.3.3-2　選択・除外基準（成人高血圧症の有効性を評価した試験）（続き）

試験対象	I 度・II 度本態性高血圧症患者		腎障害を伴う高血圧症患者	本態性高血圧症患者
試験番号	TAK-536/CCT-001	TAK-536/CCT-005	TAK-536/OCT-002	01-05-TL-491-008
選択基準(続き)	－	－	－	臨床検査の結果が基準範囲内である者又は治験責任医師が臨床的に大きな問題はないとみなした者
除外基準	二次性高血圧、III 度高血圧（座位収縮期血圧 180 mmHg 以上又は座位拡張期血圧 110 mmHg 以上）若しくは悪性高血圧症の者		腎実質性高血圧症以外の二次性高血圧、III 度高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）又は悪性高血圧症の者	Day -1 の診察室トラフ時座位拡張期血圧が 114 mmHg を超える者 二次性高血圧（腎血管疾患、褐色細胞腫、クッシング症候群等）を有する者
	次のような循環器関連疾患・症状を有する者：①心疾患：心筋梗塞（対照観察期開始前 24 週以内に発症）、冠動脈血行再建術（対照観察期開始前 24 週以内に施行）、弁狭窄、心房細動、薬物加療を要する狭心症・うっ血性心不全・不整脈、②脳血管障害：脳梗塞・脳出血（対照観察期開始前 24 週以内に発症）、一過性脳虚血発作（対照観察期開始前 24 週以内に発作）、③血管病：間欠性跛行等の症状を伴う閉塞性動脈硬化症、④進行した高血圧性網膜症：出血又は滲出・乳頭浮腫（対照観察期開始前 24 週以内の所見）			次のような循環器関連疾患・症状を有する者 ①心筋梗塞、心不全、不安定狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション、高血圧性脳症、脳血管発作又は一過性脳虚血発作の既往のある者②臨床的に問題となる心伝導障害（第三度房室ブロック、左脚ブロック、洞不全症候群、心房細動又は心房粗動等）を有する者③大動脈弁膜症による臨床的に問題となる左室流出路狭窄を有する者
	対照観察期開始前 27 日以内に 3 種類以上の降圧薬の併用投与を受けている者	－	－	－
	対照観察期開始 4 週後（0 週）の座位拡張期血圧が対照観察期開始 2 週後（-2 週）の座位拡張期血圧に比べ 8 mmHg 以上低下した者		－	－
	臨床的に明らかな肝障害（例えば、対照観察期間中の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上）を有する者			スクリーニング時に、ALT 値が基準値上限の 2.5 倍を超える者、活動性肝疾患又は黄疸を有する者
	臨床的に明らかな腎障害（例えば、対照観察期間中の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上）を有する者			スクリーニング時に重度の腎機能障害又は腎疾患（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する者 片側又は両側腎動脈狭窄が認められた者又は疑われる者
	高カリウム血症である者（対照観察期間中の臨床検査値で 5.5 mEq/L 以上）		血清カリウム 5.5 mEq/L 以上の者（対照観察期間中の臨床検査値）	スクリーニング時に正常基準範囲を基に規定した高カリウム血症を有する者

表 2.7.3.3-2　選択・除外基準（成人高血圧症の有効性を評価した試験）（続き）

試験対象	I 度・II 度本態性高血圧症患者		腎障害を伴う高血圧症患者	本態性高血圧症患者
試験番号	TAK-536/CCT-001	TAK-536/CCT-005	TAK-536/OCT-002	01-05-TL-491-008
除外基準(続き)	悪性腫瘍を有する者			がん（基底細胞癌又はステージ I の皮膚の扁平上皮癌を除く）の既往があり、治験薬初回投与時に寛解から 5 年間未満の者
	インスリンで治療中の糖尿病患者	－	－	スクリーニング時に 1 型糖尿病又はコントロール不良の 2 型糖尿病（HbA1c 値が 8.0%を超える）を有する者
	対照観察期間中の治験薬の服薬率が 80%未満である者			プラセボ導入期に治験薬の服薬不遵守が認められた者（服薬率が 70%未満又は 130%超）
	過去に治験で TAK-536 の投与を受けたことがある者			過去の TAK-491 試験で無作為化を受けたことがある者
	カンデサルタン　シレキセチル（ブロプレス錠）及び類薬に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者		類薬（ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬）に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者	ARB に対して過敏症がある者
	薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者	－	－	－
	過去 2 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者			
	除外対象の治療が必要な者			併用禁止薬を使用している者又は併用禁止薬の使用が予想される者
	妊婦又は授乳婦である女性			妊娠している、治験期間中に妊娠を予定している又は授乳中である女性
	対照観察期開始前 3 ヵ月以内に別の治験・製造販売後臨床試験に参加したことがある者			スクリーニング来院時に別の臨床試験に参加している者又はスクリーニング前 30 日以内に臨床試験に参加していた者
	－	夜間就労者等昼夜の生活が逆転している者	－	夜間勤務（午後 11 時から午前 7 時までの深夜勤務と定義される）に従事している者
	－	－	－	ベースラインの 24 時間 ABPM の測定結果の品質が基準を満たさない者
	－	－	－	上腕周囲径が 24 cm 未満又は 42 cm 超である者

表 2.7.3.3-2　選択・除外基準（成人高血圧症の有効性を評価した試験）（続き）

試験対象	I 度・II 度本態性高血圧症患者		腎障害を伴う高血圧症患者	本態性高血圧症患者
試験番号	TAK-536/CCT-001	TAK-536/CCT-005	TAK-536/OCT-002	01-05-TL-491-008
除外基準(続き)	－	－	－	治験実施計画書及び規定された来院予定を遵守する意思又は能力がない者
	－	－	－	治験実施医療機関の従業員又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員の近親者である者
	－	－	－	その他の重篤な疾患又は症状を有し、これにより被験者の安全性を損なう、生存期間に影響を及ぼす又は治験実施計画書に基づく被験者の適切な管理若しくは経過観察を困難にすると考えられる者
			－	英語又はその他の言語に翻訳された承認済みの同意説明文書について、口頭及び書面で理解できない者
	－	－	膠原病（全身性エリテマトーデス等）に関連する腎障害を有する患者、又は急速進行性糸球体腎炎の患者	－
	－	－	腎血管性高血圧症、腎動脈狭窄のある者	－
	－	－	透析を行っている者又は透析が予定されている者	－

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HbA1c：ヘモグロビン A1c

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

（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）

TAK-536/OCT-101 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

27 例（体重 50 kg 未満が 22 例、50 kg 以上が 5 例）が治療期に移行し、治療期用治験薬を投与された。

27 例のうち 23 例（85.2%）が治療期を完了し、4 例（14.8%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は「代諾者による中止」（2 例）、「有害事象」（1 例）及び「被験者の自発的な中止」（1 例）であった。23 例（85.2%）が後観察期を完了した。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（TAK-536/OCT-101 試験）

	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
完了	19 (86.4)	4 (80.0)	23 (85.2)
中止	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
中止理由			
死亡	0	0	0
有害事象	1 (33.3)	0	1 (25.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
被験者の自発的な中止	0	1 (100.0)	1 (25.0)
代諾者による中止	2 (66.7)	0	2 (50.0)
治験全体の中止	0	0	0
妊娠	0	0	0
有効性の欠如	0	0	0
その他	0	0	0
後観察期完了	19 (86.4)	4 (80.0)	23 (85.2)
後観察期中止	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.5.2-1）から引用

2）長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

AR14.001 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-4～表 2.7.3.3-6 に示した。

215 例が二重盲検期に無作為化され、各投与群の被験者はそれぞれロサルタン群 [redacted] 例、TAK-491 低用量群 [redacted] 例、中用量群 [redacted] 例及び高用量群 [redacted] 例であった。二重盲検期用治験薬を投与された 215 例のうち、[redacted] 例（[redacted]%）が二重盲検期の来院を完了し、[redacted] 例（[redacted]%）が試験を中止した。来院完了例の割合は、ロサルタン群が [redacted]%、TAK-491 群が [redacted]%～[redacted]%であり、投与群間で大きな違いはなかった。主な来院中止理由は「同意撤回」であった。「同意撤回」の頻度は、ロサルタン群が [redacted]%、TAK-491 群が [redacted]%～[redacted]%であり、投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検期を完了した [redacted] 例全例が中断期に移行し、[redacted] 例が中断期の来院を完了し、[redacted] 例（[redacted]%）が試験を中止した。来院完了例の割合は、プラセボ [redacted]%、ロサルタン [redacted]%、TAK-491 全体 [redacted]%であり、投与群間で大きな違いはなかった。TAK-491 全体での来院中止例 [redacted] 例の中止理由は「同意撤回」であった。

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、[redacted] 例が長期非盲検期の来院を完了し、[redacted] 例が試験を中止した。来院完了例の割合は、TAK-491 単独 [redacted]%、TAK-491

と他の降圧薬の併用 [redacted]%で、TAK-491 単独でやや低かった。TAK-491 単独の主な来院中止理由は「同意撤回」であり、その頻度は [redacted]%であった。TAK-491 と他の降圧薬の併用に来院中止例はなかった。

表 2.7.3.3-4　二重盲検期の被験者の内訳（AR14.001 試験）

	ロサルタン	TAK-491				全体
		低用量	中用量	高用量	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=215)
二重盲検期に移行	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止理由						
有害事象	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted] 1)
治験実施計画書からの逸脱	[redacted]					[redacted]
追跡不能	[redacted]					[redacted]
同意撤回	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 1)
その他	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院未完了	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院中止理由						
有害事象	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted] 1)
治験実施計画書からの逸脱	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
追跡不能	[redacted]					[redacted]
同意撤回	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 1)
その他	[redacted]					[redacted]

例数（%）

1) ロサルタン群の [redacted] 例は、データ固定後に中止理由が有害事象であることが判明したが、同意撤回にカテゴリーされている。

総括報告書 Table 14.1.3a（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-5　中断期の被験者の内訳（AR14.001 試験）

	プラセボ	ロサルタン	TAK-491				全体
			低用量	中用量	高用量	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
中断期に移行	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止理由							
同意撤回	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院未完了				[redacted]		[redacted]	[redacted]
来院中止理由							
同意撤回				[redacted]		[redacted]	[redacted]

例数（%）

総括報告書 Table 14.1.3b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-6　長期非盲検期の被験者の内訳（AR14.001 試験）

	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
長期非盲検期に移行	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与中止理由			
同意撤回	[redacted]	[redacted]	[redacted]
治験中止	[redacted]	[redacted]	[redacted]
妊娠	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院未完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]
来院中止理由			
追跡不能	[redacted]	[redacted]	[redacted]
同意撤回	[redacted]	[redacted]	[redacted]
治験中止	[redacted]	[redacted]	[redacted]
妊娠	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他	[redacted]	[redacted]	[redacted]

例数（%）
総括報告書　補遺 Table 14.1.3c（5.3.5.1-3）から引用

上記 2 試験において、TAK-536 群及び TAK-491 群の主な中止理由は「代諾者による中止」及び「同意撤回」であったが、その割合はいずれの試験においても低かった。

（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）

TAK-536/CCT-001 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-7 に示した。

588 例が各投与群に無作為に割り付けされ、各投与群の被験者はそれぞれ、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。完了例の割合は、プラセボ群が 80.7%、TAK-536 群が 85.5%～96.3%、C.C.群が 89.0%であり、投与群間で大きな違いはなかった。主な中止理由は、「有効性の欠如」、「有害事象」及び「自発的な中止」であった。「有効性の欠如」の頻度はプラセボ群が 7.2%、TAK-536 群が 1.1%～3.6%、C.C.群が 6.1%、「有害事象」の頻度は、TAK-536 群が 2.2%～4.8%、C.C.群が 1.2%であり、プラセボ群ではみられなかった。「自発的な中止」の頻度は、プラセボ群が 6.0%、TAK-536 群が 0%～3.6%であり、C.C.群ではみられなかった。中止理由は投与群間で大きな違いはなかった。なお、プラセボ群の 1 例は、重複登録が疑われたため、「最大の解析対象集団」から除外した。

表 2.7.3.3-7　被験者の内訳（TAK-536/CCT-001 試験）

	プラセボ (n=83)	TAK-536 5 mg (n=89)	TAK-536 10 mg (n=83)	TAK-536 20 mg (n=85)	TAK-536 40 mg (n=82)	TAK-536 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)	全体 (n=588)
完了	67 (80.7)	84 (94.4)	71 (85.5)	78 (91.8)	79 (96.3)	76 (90.5)	73 (89.0)	528 (89.8)
中止	16 (19.3)	5 (5.6)	12 (14.5)	7 (8.2)	3 (3.7)	8 (9.5)	9 (11.0)	60 (10.2)
中止理由								
有害事象	0	2 (2.2)	4 (4.8)	3 (3.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	14 (2.4)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (1.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	6 (1.0)
追跡不能	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
自発的な中止	5 (6.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (3.6)	0	12 (2.0)
治験全体の中止	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0
有効性の欠如	6 (7.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	5 (6.1)	20 (3.4)
その他	3 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	7 (1.2)

例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.1.4.1（5.3.5.1-1）から引用

2）検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

TAK-536/CCT-005 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-8 に示した。

636 例が各投与群に血漿中レニン活性を層別因子として層別無作為割り付けされ、各投与群の無作為化例数は TAK-536 群 319 例及び C.C.群 317 例であった。

無作為化された 636 例のうち、587 例（92.3%）が試験を完了し、49 例（7.7%）が試験を中止した。完了例の割合は、TAK-536 群が 91.8%及び C.C.群が 92.7%であり、投与群間で同程度であった。主な中止理由は、「有効性の欠如」及び「有害事象」であった。「有効性の欠如」の頻度は TAK-536 群が 2.5%及び C.C.群が 1.6%、「有害事象」の頻度は TAK-536 群が 1.6%及び C.C.群が 1.3%であり、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-8　被験者の内訳（TAK-536/CCT-005 試験）

	TAK-536	C.C.	全体
無作為化	319 (100.0)	317 (100.0)	636 (100.0)
完了	293 (91.8)	294 (92.7)	587 (92.3)
中止	26 (8.2)	23 (7.3)	49 (7.7)
中止理由			
有害事象	5 (1.6)	4 (1.3)	9 (1.4)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (0.3)	0	1 (0.2)
追跡不能	0	0	0
自発的な中止	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
治験全体の中止	0	0	0
妊娠	0	0	0
有効性の欠如	8 (2.5)	5 (1.6)	13 (2.0)
その他	10 (3.1)	12 (3.8)	22 (3.5)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.4.1（5.3.5.1-2）から引用

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）

TAK-536/OCT-002 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-9 に示した。

41 例が治療期に移行し治療期用治験薬が投与された。各投与群の被験者数は重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 19 例及び 22 例であった。完了例の割合は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 84.2%及び 95.5%であった。中止理由の内訳は、重度腎障害患者では「有害事象」、「有効性の欠如」及び「その他」が各 1 例（5.3%）、中等度腎障害患者では「有害事象」1 例（4.5%）であった。

表 2.7.3.3-9　被験者の内訳（TAK-536/OCT-002 試験）

	eGFR<30	eGFR≥30	全体
治療期移行	19 (100.0)	22 (100.0)	41 (100.0)
完了	16 (84.2)	21 (95.5)	37 (90.2)
中止	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
中止理由			
有害事象	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0
追跡不能	0	0	0
自発的な中止	0	0	0
治験全体の中止	0	0	0
妊娠	0	0	0
有効性の欠如	1 (5.3)	0	1 (2.4)
その他	1 (5.3)	0	1 (2.4)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.4.1（5.3.5.2-2）から引用

4）検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

01-05-TL-491-008 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-10 に示した。

1275 例が無作為に割り付けされ、各投与群の被験者数はそれぞれプラセボ群 142 例、TAK-491 20 mg 群 283 例、40 mg 群 283 例、80 mg 群 285 例及びオルメサルタン 40 mg 群 282 例であった。

完了例の割合は、プラセボ群 91.5%、TAK-491 20 mg 群 91.5%、40 mg 群 92.2%、80 mg 群 91.6%及びオルメサルタン 40 mg 群 95.0%であり、投与群間で大きな違いはなかった。主な中止理由は「有害事象」であった。「有害事象」の頻度は、プラセボ群 3.5%、TAK-491 群 1.1%～3.9%及びオルメサルタン 40 mg 群 1.4%であり、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-10　被験者の内訳（01-05-TL-491-008 試験）

	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=283)	TAK-491 80 mg (n=285)	オルメサルタン 40 mg (n=282)	全体 (n=1275)
無作為化後未投与	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
完了	130 (91.5)	259 (91.5)	261 (92.2)	261 (91.6)	268 (95.0)	1179 (92.5)
中止	12 (8.5)	24 (8.5)	22 (7.8)	24 (8.4)	14 (5.0)	96 (7.5)
中止理由						
有害事象	5 (3.5)	11 (3.9)	3 (1.1)	6 (2.1)	4 (1.4)	29 (2.3)
治験実施計画書からの重大な逸脱	3 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	7 (0.5)
追跡不能	0	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
同意撤回	0	4 (1.4)	8 (2.8)	6 (2.1)	1 (0.4)	19 (1.5)
有効性の欠如	3 (2.1)	1 (0.4)	5 (1.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	18 (1.4)
その他	1 (0.7)	6 (2.1)	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	15 (1.2)

例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.4（5.3.5.1-4）から引用

上記 4 試験において、TAK-536 群又は TAK-491 群で共通してみられた主な中止理由は「有害事象」であったが、その割合はいずれの試験においても低かった。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

（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）

TAK-536/OCT-101 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）を表 2.7.3.3-11 に示した。

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。

表 2.7.3.3-11　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-101 試験）

項目		<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.0 (2.54)	12.8 (2.49)	9.7 (2.91)
	中央値	9.0	13.0	9.0
	（最小値-最大値）	(6-15)	(9-15)	(6-15)
性別	男性	13 (59.1)	4 (80.0)	17 (63.0)
	女性	9 (40.9)	1 (20.0)	10 (37.0)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	128.4 (10.92)	160.4 (16.30)	134.3 (17.26)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	31.94 (8.306)	63.78 (10.139)	37.83(15.180)
	中央値	32.35	63.80	34.60
	（最小値-最大値）	(18.8-44.0)	(54.6-79.5)	(18.8-79.5)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	19.29 (4.216)	24.86 (2.726)	20.32 (4.513)
高血圧症の種類				
本態性高血圧症		1 (4.5)	2 (40.0)	3 (11.1)
二次性高血圧症		21 (95.5)	3 (60.0)	24 (88.9)
観察期開始前の RAS 阻害薬使用	有	5 (22.7)	1 (20.0)	6 (22.2)
	無	17 (77.3)	4 (80.0)	21 (77.8)
治療期第 1 期開始時の降圧薬使用	有	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	無	20 (90.9)	4 (80.0)	24 (88.9)
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値（標準偏差）	123.2 (12.55)	136.6 (8.32)	125.7 (12.89)
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値（標準偏差）	72.1 (14.01)	71.6 (11.87)	72.0 (13.43)
eGFR（$mL/min/1.73m^2$）	平均値	99.571	131.438	105.472
	（標準偏差）	(30.9858)	(26.1758)	(32.2493)
	中央値	99.225	131.540	106.180
	（最小値-最大値）	(43.40-146.97)	(101.25-161.31)	(43.40-161.31)
eGFR 区分（$mL/min/1.73m^2$）	≤29	0	0	0
	30～59	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	60～89	8 (36.4)	0	8 (29.6)
	≥90	12 (54.5)	5 (100.0)	17 (63.0)

例数（%）、年齢、身長、体重、BMI、座位収縮期血圧、座位拡張期血圧及び eGFR は平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

2）長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

AR14.001 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-12～表 2.7.3.3-14 に示した。

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。

表 2.7.3.3-12　二重盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目		ロサルタン	TAK-491				全体
			低用量	中用量	高用量	全体	
		(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=215)
年齢（歳）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	男性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	女性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長（cm）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重（kg）							
平均値（標準偏差）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値（最小値-最大値）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重	<50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	≥50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI（kg/m^2）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
高血圧症の種類							
本態性高血圧症		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
二次性高血圧症		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位収縮期血圧（mmHg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位拡張期血圧（mmHg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR 区分（$mL/min/1.73m^2$）							
	<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30～59	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	60～89	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	≥90	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.6a（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-13　中断期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目	プラセボ	ロサルタン	TAK-491				全体
			低用量	中用量	高用量	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
年齢（歳）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別　男性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
女性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長（cm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重（kg）							
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
（最小値-最大値）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重　<50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI（kg/m^2）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
高血圧症の種類							
本態性高血圧症	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
二次性高血圧症	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位収縮期血圧（mmHg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位拡張期血圧（mmHg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR 区分（mL/min/1.73m^2）							
<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30～59	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
60～89	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥90	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.6b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-14　長期非盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目		TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
年齢（歳）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	男性	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	女性	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長（cm）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重（kg）				
平均値（標準偏差）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値（最小値-最大値）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重	<50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	≥50 kg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI（kg/m^2）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
高血圧症の種類				
本態性高血圧症		[redacted]	[redacted]	[redacted]
二次性高血圧症		[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位収縮期血圧（mmHg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
座位拡張期血圧（mmHg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR 区分（mL/min/1.73m^2）				
	<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30～59	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	60～89	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	≥90	[redacted]	[redacted]	[redacted]

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書　補遺 Table 14.1.6c（5.3.5.1-3）から引用

（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）

TAK-536/CCT-001 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.3.3-15 に示した。

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。

表 2.7.3.3-15　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-001 試験）

項目		プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	TAK-536 10 mg (n=83)	TAK-536 20 mg (n=85)	TAK-536 40 mg (n=82)	TAK-536 80 mg (n=84)[1)]	C.C. (n=82)
年齢（歳）		56.7 (10.89)	56.1 (9.23)	57.0 (10.28)	55.9 (9.72)	59.1 (10.02)	55.9 (11.24)	57.0 (10.16)
性別	男性	56 (68.3)	64 (71.9)	61 (73.5)	59 (69.4)	52 (63.4)	57 (67.9)	52 (63.4)
	女性	26 (31.7)	25 (28.1)	22 (26.5)	26 (30.6)	30 (36.6)	27 (32.1)	30 (36.6)
体重（kg）		70.35 (14.435)	68.36 (14.033)	67.80 (13.167)	68.86 (12.702)	67.58 (13.624)	68.57 (13.128)	66.30 (13.882)
BMI（kg/m^2）		26.36 (4.318)	25.23 (4.042)	25.02 (3.602)	25.72 (3.739)	25.59 (3.578)	25.69 (4.047)	25.09 (4.457)
座位収縮期血圧（mmHg）		160.0 (7.66)	159.6 (6.99)	158.5 (6.96)	159.2 (6.71)	159.2 (7.04)	160.1 (7.68)	159.6 (7.68)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.8 (4.21)	101.1 (4.23)	100.2 (4.07)	101.5 (4.72)	100.4 (4.14)	101.0 (4.41)	101.0 (4.40)
eGFR[2)]（$mL/min/1.73\ m^2$）		77.59 (13.796)	74.74 (14.119)	76.51 (15.582)	76.79 (14.359)	76.59 (15.033)	78.68 (15.331)	72.82 (14.783)
eGFR 区分[2)]（$mL/min/1.73\ m^2$）	≤29.9	0	0	0	0	0	0	0
	30.0～59.9	9 (11.0)	15 (16.9)	10 (12.0)	9 (10.6)	14 (17.1)	9 (10.8)	16 (19.5)
	60.0～89.9	57 (69.5)	61 (68.5)	59 (71.1)	59 (69.4)	53 (64.6)	60 (72.3)	53 (64.6)
	≥ 90 0	16 (19.5)	13 (14.6)	14 (16.9)	17 (20.0)	15 (18.3)	14 (16.9)	13 (15.9)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）

1)　eGFR は n=83

2)　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 2.7.3.3-7）。

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-2、15.2.2.1-3、15.2.2.1-4、15.2.2.1-5（5.3.5.1-1）から引用

2）検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

TAK-536/CCT-005 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.3.3-16 に示した。

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。

表 2.7.3.3-16　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-005 試験）

項目		TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
年齢（歳）		57.0 (9.69)	56.9 (10.00)
性別	男性	184 (58.8)	196 (63.4)
	女性	129 (41.2)	113 (36.6)
体重（kg）		67.68 (12.179)	68.62 (14.167)
BMI（kg/m^2）		25.59 (4.085)	25.47 (3.875)
座位収縮期血圧（mmHg）		160.0 (7.70)	159.6 (7.27)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.3 (4.26)	100.4 (4.11)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）		76.97 (14.161)	76.82 (14.594)
eGFR 区分	≤29.9	0	0
（mL/min/1.73 m^2）	30.0～59.9	31 (9.9)	32 (10.4)
	60.0～89.9	226 (72.2)	222 (71.8)
	≥90.0	56 (17.9)	55 (17.8)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-3、15.2.2.1-5（5.3.5.1-2）から引用

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）

TAK-536/OCT-002 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.3.3-17 に示した。

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。

表 2.7.3.3-17　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-002 試験）

項目		eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
年齢（歳）		62.4 (7.65)	63.5 (11.96)	63.0 (10.09)
性別	男性	13 (68.4)	21 (95.5)	34 (82.9)
	女性	6 (31.6)	1 (4.5)	7 (17.1)
体重（kg）		58.54 (10.181)	72.46 (12.083)	66.01 (13.141)
BMI（kg/m^2）		22.32 (2.905)	25.63 (3.365)	24.10 (3.539)
座位収縮期血圧（mmHg）		163.6 (10.23)	163.4 (8.90)	163.5 (9.42)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.5 (4.40)	100.6 (4.62)	100.6 (4.47)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）		19.90 (6.826)	44.35 (8.850)	33.02 (14.642)
eGFR 区分	≤14.9	4 (21.1)	0	4 (9.8)
（mL/min/1.73 m^2）	15.0～29.9	15 (78.9)	0	15 (36.6)
	30.0～44.9	0	11 (50.0)	11 (26.8)
	≥45.0	0	11 (50.0)	11 (26.8)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-3（5.3.5.2-2）から引用

4）検証試験／海外（01-05-TL-491-008 試験）

01-05-TL-491-008 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化集団）を表 2.7.3.3-18 に示した。

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。

表 2.7.3.3-18　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（01-05-TL-491-008 試験）

項目		プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283) [1)]	TAK-491 40 mg (n=283) [2)]	TAK-491 80 mg (n=285) [3)]	オルメサルタン 40 mg (n=282)
年齢（歳）		59.4 (10.53)	57.1 (11.02)	57.4 (9.62)	58.1 (11.56)	58.9 (11.57)
性別	男性	76 (53.5)	133 (47.0)	142 (50.2)	149 (52.3)	140 (49.6)
	女性	66 (46.5)	150 (53.0)	141 (49.8)	136 (47.7)	142 (50.4)
体重（kg）		83.4 (18.95)	84.2 (21.53)	84.6 (20.37)	83.5 (19.61)	82.9 (19.63)
身長（cm）		166.1 (11.01)	165.7 (11.76)	166.1 (11.63)	166.3 (11.08)	166.1 (11.31)
BMI（kg/m^2）		30.0 (4.93)	30.4 (5.67)	30.6 (5.94)	30.0 (5.48)	29.8 (5.25)
座位収縮期血圧（mmHg）		158.65 (11.403)	158.70 (11.589)	158.50 (12.246)	159.42 (12.024)	159.20 (12.093)
座位拡張期血圧（mmHg）		91.27 (10.416)	92.43 (10.418)	92.18 (11.228)	92.13 (10.290)	91.44 (10.723)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
1)　身長及び BMI は n=282
2)　体重、座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧は n=281、身長は n=282、BMI は n=280
3)　体重及び身長は n=283、BMI は n=282、座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧は n=284
総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.7、15.1.8.2（5.3.5.1-4）から引用

（3）試験間の比較

1）小児高血圧症患者を対象とした試験

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 2.7.3.3-19 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 2.7.3.3-19　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）

項目		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

2）成人高血圧症患者を対象とした試験

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 2.7.3.3-20 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（表 2.7.3.3-18）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 2.7.3.3-20　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）

項目	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）。

2.7.3.3.1.4 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。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 ■～■ 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]の「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）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

小児高血圧症患者の有効性を評価した試験（TAK-536/OCT-101 試験、AR14.001 試験）及び成人の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、01-05-TL-491-008 試験）では、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る。そのため、試験間の比較には限界があることから、以下では主に試験別に診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧に関する成績を示し、可能な範囲でこれらの成績を比較した。

2.7.3.3.2.1 診察室トラフ時座位拡張期血圧

（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）

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（52 週）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。

（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（ベースラインから 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、TAK-491 低用量、中用量、高用量群及びロサルタン群で、それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] mmHg であり、用量依存的に下降した。

中断期（6 週から 8 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。

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 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た。

52 週までの各評価時点における診察室トラフ時座位拡張期血圧は 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。

（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）

診察室トラフ時座位拡張期血圧は、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。

診察室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、治療期 2 週が-4.2、-8.8、-8.3、-10.1、-10.5、-10.1 及び-7.5 mmHg、治療期終了時（12 週、LOCF）が-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。いずれの TAK-536 群においてもプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、下降量は 5 mg 群及び 10 mg 群では C.C.群と同程度、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では C.C.群より大きかった。

（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）

診察室トラフ時座位拡張期血圧は、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。

診察室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、治療期 2 週が-8.3 及び-7.1 mmHg、治療期 8 週（増量前、LOCF）が-11.0 及び-9.0 mmHg、治療期 12 週が-13.4 及び-10.7 mmHg、治療期終了時（16 週、LOCF）が-12.4 及び-9.8 mmHg であった。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-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。

（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）

治療期終了時（10 週、LOCF）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、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。下降量は腎障害の程度別で大きな違いはなかった。

（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）

6 週（LOCF）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 群及び 80 mg 群で、それぞれ 0.21、-6.82、-6.86 及び -8.42 mmHg であり、TAK-491 20～80 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 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。

（7）試験間の比較

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 mmHg、50 kg 以上：5～40 mmHg）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。

2.7.3.3.2.2 診察室トラフ時座位収縮期血圧

（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）

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（52 週）まで継続し、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。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。

（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（ベースラインから 6 週）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 低用量、中用量、高用量群及びロサルタン群で、それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] mmHg であり、概ね用量依存的に下降した。

中断期（6 週から 8 週）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。

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] mmHg）であり、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。

52 週までの各評価時点における診察室トラフ時座位収縮期血圧は 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。

（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）

診察室トラフ時座位収縮期血圧は、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。

診察室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、治療期 2 週が-7.0、-13.9、-13.8、-15.7、-17.1、-17.0 及び-12.2 mmHg、治療期終了時（12 週、LOCF）が-8.2、-18.7、-17.6、-20.5、-22.2、-22.2 及び-18.3 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。いずれの TAK-536 群においてもプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、下降量は 5 mg 群及び 10 mg 群では C.C.群と同程度、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では C.C.群より大きかった。

（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）

診察室トラフ時座位収縮期血圧は、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 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。

診察室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、治療期 2 週が-15.7 及び-13.3 mmHg、治療期 8 週（増量前、LOCF）が-19.9 及び-17.3 mmHg、治療期 12 週が-22.8 及び-17.8 mmHg、治療期終了時（16 週、LOCF）が-21.8 及び-17.5 mmHg であった。

（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）

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。下降量は腎障害の程度別で大きな違いはなかった。

（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）

6 週（LOCF）における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 群及び 80 mg 群で、それぞれ-2.06、-14.28、-14.47 及び-17.58 mmHg であり、TAK-491 20～80 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 80 mg でみられた。いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群に比較して統計学的に有意な差が認められた。

（7）試験間の比較

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。

2.7.3.3.2.3 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 2.7.3.3-1）。

なお、有効性の検討は、試験ごとに治験薬（TAK-536 又は 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。

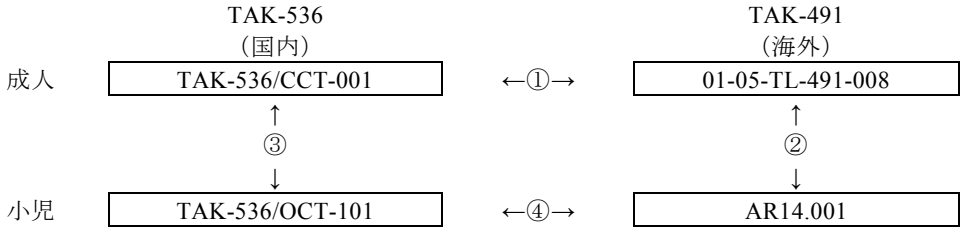


図 2.7.3.3-1　海外臨床試験データの日本人小児患者への外挿の妥当性の検討

（1）内因性民族的要因

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、身長、体重、BMI、高血圧症の種類及び座位収縮期及び拡張期血圧に違いがみられた（2.7.3.3.1.3）。

年齢は、選択基準で設定された年齢の上限及びそれに伴う年齢の分布の違いが影響したと考えられた。また、身長、体重及び BMI は、対象患者の年齢の上限及びそれに伴う分布の違いが影響したと考えられた。さらに、座位収縮期及び拡張期血圧は、性別、年齢及び身長により血圧基準値が異なることから、血圧基準値に関係するこれらの背景項目の違いが影響したと考えられた。

高血圧症の種類は、国内では小児患者の多くが腎疾患等に伴う二次性高血圧症であるのに対して（2.7.3.3.1.3）、米国では近年、小児及び青年期における BMI の増加に伴い、本態性高血圧症が増えてきているとの報告があること[4]、また、米国以外の AR14.001 試験が実施されたメキシコ、ブラジルなどのラテンアメリカ、南アフリカでも小児及び青年期における BMI が増加しているとの報告があることから[5]、これらが影響した可能性が考えられた。

背景項目に違いが見られた年齢及び高血圧症の種類が、TAK-536 の有効性及び安全性に及ぼす影響を部分集団解析により検討した（2.7.3.3.3 及び 2.7.4.5.2）。なお、身長、体重、BMI の違いは、選択基準の年齢の上限及びそれに伴う年齢の分布の違いに起因すると考えられたため、年齢に含めて検討した。また、高血圧基準値が年齢によって異なることからも、座位収縮期及び拡張期血圧の違いについても年齢の分布の違いに起因すると考えられたため、年齢に含めて検討した。

年齢について、TAK-536/OCT-101 試験では、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、年齢別で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3.1）。AR14.001 試験では、年齢による層別解析は実施していないが、Tanner stage による層別解析を実施しており、この解析により年齢の違いが有効性に及ぼす影響の有無を検討した。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は、Tanner stage 別で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3.2）。

高血圧症の種類について、TAK-536/OCT-101 試験では、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、「本態性高血圧症」及び「二次性高血圧症」のいずれの層でも大きく下降した。層間の比較では、「本態性高血圧症」の層と比較して「二次性高血圧症」の層で大きい傾向がみられたが、「本態性高血圧症」の層の例数が 3 例と少なく解釈に限界があった（2.7.3.3.3.1）。AR14.001 試験では、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は、高血圧の種類別で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3.2）。

また、安全性について、いずれの試験においても年齢、Tanner stage 及び高血圧症の種類による大きな違いはみられなかった（2.7.4.5.2）。

以上より、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）外因性民族的要因

高血圧治療ガイドライン 2019（以下、JSH2019）[6]では、小児・青年期における本態性高血圧症は、血圧上昇が緩徐である軽症例が多いので、まず、非薬物療法（食事・運動療法）を行い、非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合や、症候性高血圧、二次性高血圧、標的臓器障害の合併及び慢性腎疾患（CKD）や糖尿病を合併する場合は薬物療法の適応とされている。降圧薬は単剤で少量より開始し、血圧及び副作用を確認しながら漸増することとされている。JSH2019 では小児患者に投与される降圧薬として、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬阻害薬、ARB 及びカルシウム拮抗薬が示されている。

米国小児高血圧ガイドライン 2017[2]では、まず、非薬物療法（食事・運動療法）を行い、非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性高血圧、二次性高血圧及び CKD や糖尿病を合併する高血圧の場合に、薬物療法を開始することが推奨されている。また、降圧薬は少量より開始し、血圧を確認しながら 2～4 週間ごとに副作用が認められるまで漸増できるとされている。小児に用いられる降圧薬として、ACE 阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬及びチアジド系利尿薬が示されている。

欧州高血圧学会のガイドライン 2016[7]では、非薬物療法（食事・運動・行動療法）を行い、非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性高血圧、二次性高血圧、標的臓器障害、糖尿病等を合併する場合は薬物療法の適応とされている。降圧薬は単剤で最小推奨用量から投与を開始し、降圧目標に達する又は最大推奨用量に達するまで安全性を確認しながら増量することとされている。小児に用いられる降圧薬として、ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬及び利尿薬が示されている。

なお、TAK-536/OCT-101 試験の実施時には、高血圧治療ガイドライン 2014 が用いられていたが、小児患者における治療方針は JSH2019 と同様であった。また、AR14.001 試験の実施時には、米国小児高血圧ガイドライン 2014 及び欧州高血圧学会ガイドライン 2009 が用いられていたが、小児患者における治療方針は一部、薬物療法の対象患者や降圧薬の用法に関する記載に若干の違いはあるものの、それぞれ米国小児高血圧ガイドライン 2017 及び欧州高血圧学会ガイドライン 2016 と同様であった。

以上より、国内外の小児高血圧症に、有効性及び安全性に大きく影響する外因性民族的要因の差異はないと考えられた。

（3）薬物動態

図 2.7.3.3-1 の①～④について、それぞれ薬物動態を比較検討した。

その結果、成人に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときにバイオアベイラビリティに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）。また、小児又は成人に TAK-491 を反復経口投与したときの TAK-536 の曝露量は、体重 50 kg 超の小児では成人と同程度であり、体重 50 kg 以下の小児では成人の 2 倍を

若干下回る程度と考えられた（2.7.2.3.3.2）。小児又は成人に TAK-536 を投与したときの曝露量（体重 50 kg 未満の小児では、50 kg 以上の小児及び成人の半量を投与）は同程度又は小児でやや下回る程度であり、小児の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、既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）。さらに、小児に TAK-536 又は TAK-491 を反復投与したときの 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）。

以上のことから、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、並びに体重が小さい小児又は成人に 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。

（4）有効性

TAK-536 又は TAK-491 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）を検討した。①～③での降圧効果は、各試験の主要評価項目の評価時点〔TAK-536/CCT-001 試験：治療期終了時（12 週、LOCF）、01-05-TL-491-008 試験：6 週（LOCF）、AR14.001 試験：中断期〕及び副次評価項目として有効性を評価した TAK-536/OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）における座位拡張期及び収縮期血圧の変化量に基づき比較検討した。また、④では、小児患者に TAK-536 又は TAK-491 を投与したときのベースラインからの血圧の変化量を比較検討するために、TAK-536/OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）及び AR14.001 試験の二重盲検期における座位拡張期及び収縮期血圧の変化量に基づき比較検討した。

① 成人における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の曝露―反応関係

成人における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の曝露―反応関係（拡張期及び収縮期血圧）を、それぞれ図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示した。

縦軸には、TAK-536/CCT-001 試験の治療期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量のプラセボとの投与群間差（調整済み平均値）の点推定値、01-05-TL-491-008 試験の 6 週（LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量のプラセボとの調整済み平均値の差を示した。横軸には、各試験の各投与量での曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。なお、これらの試験では曝露量（AUC 及び C_{max}）推定のための薬物動態測定を行わなかったことから、TAK-536/CPH-002 試験[1]又は外国人健康成人に TAK-491 を反復経口投与した複数の試験の併合解析[2]の結果を代表値として、各試験の各投与量の曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。また、曝露量のデータがない用量（TAK-536 5、10 mg 及び TAK-491

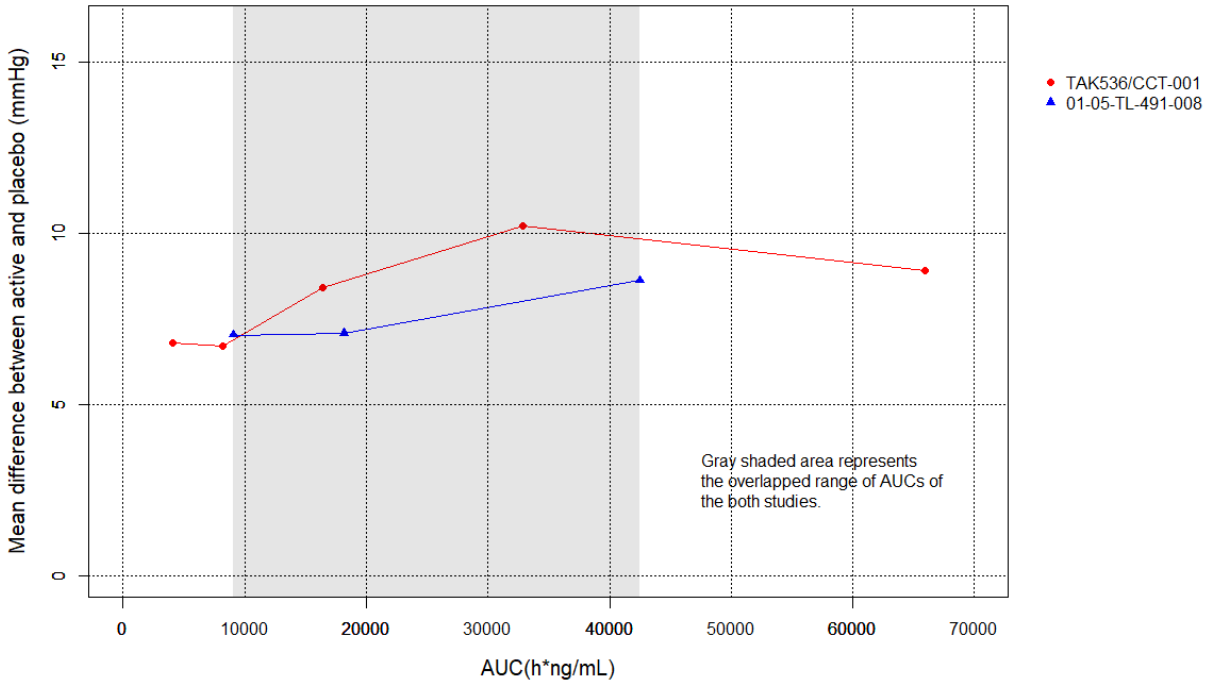
[1] 日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験

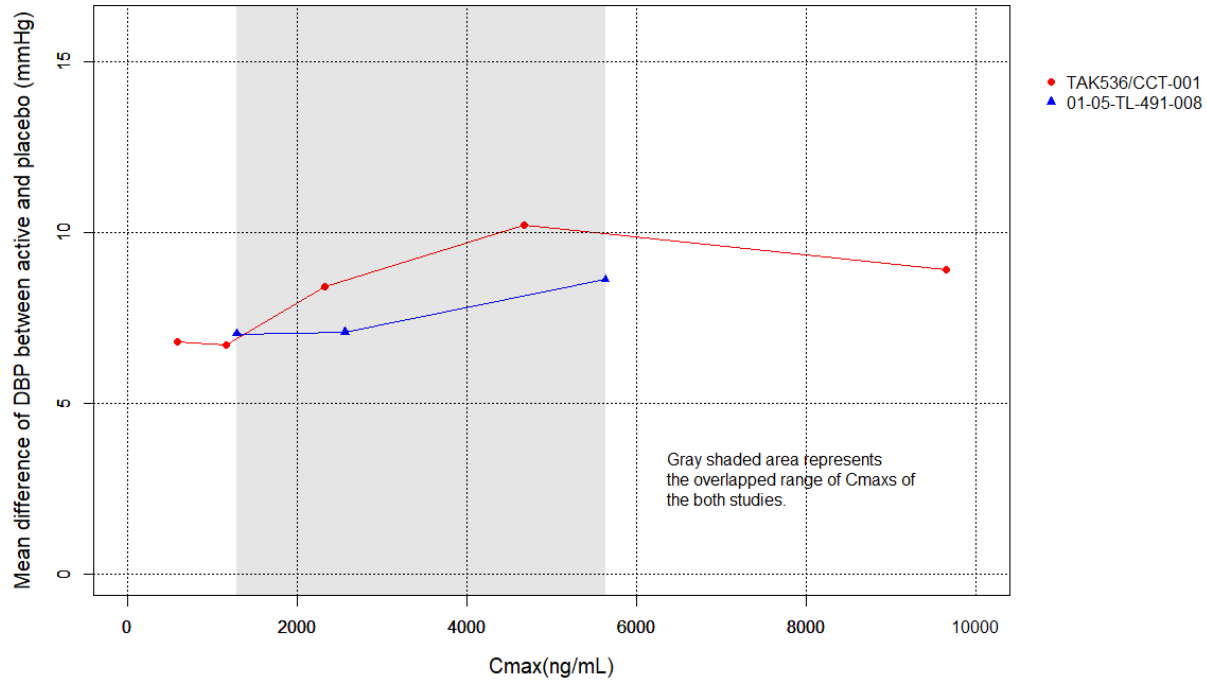
[2] TAK-491_101試験、TAK-491_102試験、TAK-491_104及びTAK-491_110試験。TAK-491 40 mgはTAK-491_101試験及びTAK-491_102試験の統合データ、80 mgはTAK-491_101試験、TAK-491_104及びTAK-491_110試験の統合データ

20 mg）については、データのある用量の曝露量から、線形動態を仮定して算出した。さらに、両試験の TAK-536 の曝露量が重なった部分を網掛けで示した。

その結果、両試験の曝露量が重なった範囲で、TAK-536 及び TAK-491 のいずれにおいても AUC 及び C_{max} の増加に伴うトラフ時座位拡張期又は収縮期血圧の変化量のプラセボとの差の増加がみられた。また、各試験の各投与量では、プラセボ群と比較して有意な差が認められた。

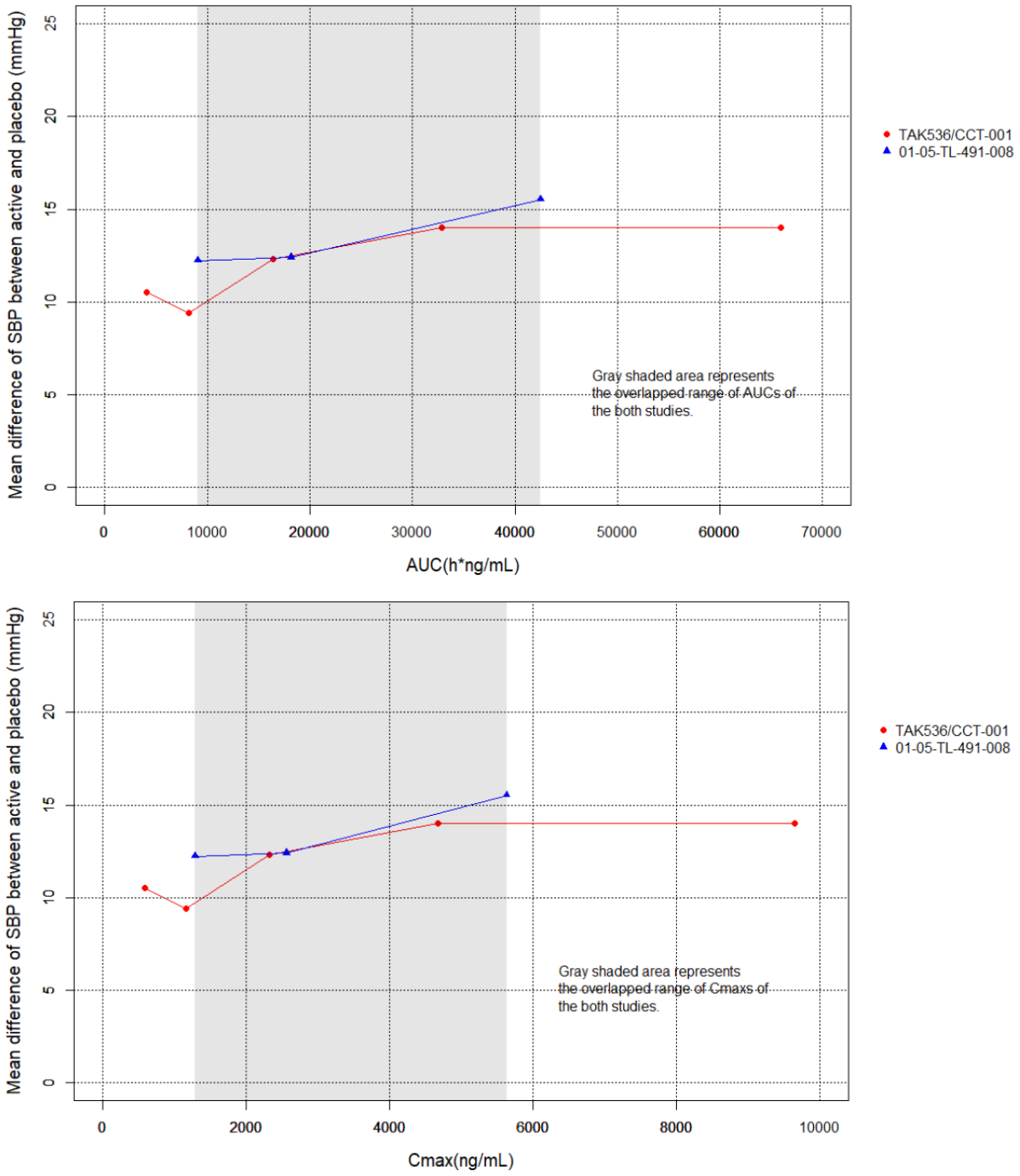
以上のことから、成人患者に TAK-536（国内）又は TAK-491（海外）を投与したときの治療反応性は、類似すると考えられた。





投与量は、それぞれ左から TAK-536/CCT-001 試験は TAK-536 5、10、20、40、80 mg、01-05-TL-491-008 試験は TAK-491 20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.1.5、1.1.6（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-2　成人における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）



投与量は、それぞれ左から TAK-536/CCT-001 試験は TAK-536 5、10、20、40、80 mg、01-05-TL-491-008 試験は TAK-491 20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.1.7、1.1.8（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-3　成人における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）

② 小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露—反応関係

海外の小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露－反応関係（拡張期及び収縮期血圧）を、それぞれ図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示した。

縦軸には、AR14.001 試験の中断期及び 01-05-TL-491-008 試験の 6 週（LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量のプラセボとの調整済み平均値の差を示した。横

軸には、各試験の各投与量での曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。なお、これらの試験では曝露量（AUC 及び C_{max}）を推定するための薬物動態測定を行わなかったことから、小児の薬物動態母集団解析又は外国人健康成人に TAK-491 を反復経口投与した複数の試験の併合解析[3]の結果を代表値として、各試験の各投与量の曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。また、曝露量のデータがない用量（成人：TAK491 20 mg）については、データのある用量の曝露量から、線形動態を仮定して算出した。さらに、両試験の TAK-536 の曝露量が重なった部分を網掛けで示した。

その結果、両試験の曝露量が重なった範囲で、小児及び成人のいずれにおいても、AUC 及び C_{max} の増加に伴うトラフ時座位拡張期又は収縮期血圧の変化量のプラセボとの差の増加がみられた。また、AR14.001 試験のトラフ時座位拡張期血圧の TAK-491 低用量及びトラフ時座位収縮期血圧の TAK-491 中用量を除いたすべての投与量で、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。

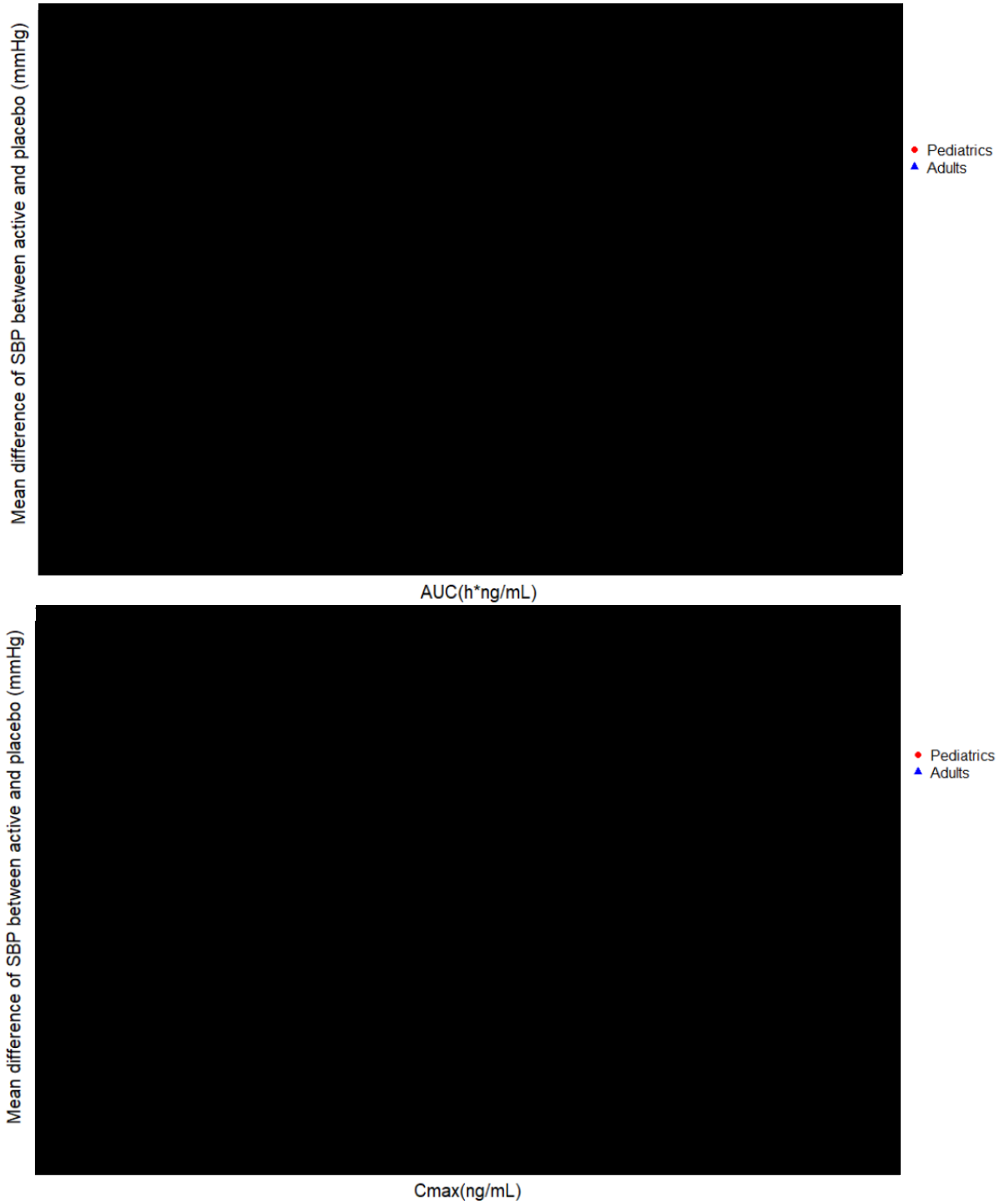
以上のことから、小児及び成人患者に TAK-491（海外）を投与したときの治療反応性は、類似すると考えられた。

[3] TAK-491_101試験、TAK-491_102試験、TAK-491_104及びTAK-491_110試験。TAK-491 40 mgはTAK-491_101試験及びTAK-491_102試験の統合データ、80 mgはTAK-491_101試験、TAK-491_104及びTAK-491_110試験の統合データ



投与量は、それぞれ左から小児は TAK-491 10、20、40、80 mg、成人は TAK-491 20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.2.5、1.2.6（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-4　小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露（AUC 又は C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）



投与量は、それぞれ左から小児は TAK-491 10、20、40、80 mg、成人は TAK-491 20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.2.7、1.2.8（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-5　小児及び成人における TAK-491（海外）の曝露（AUC 又は C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）

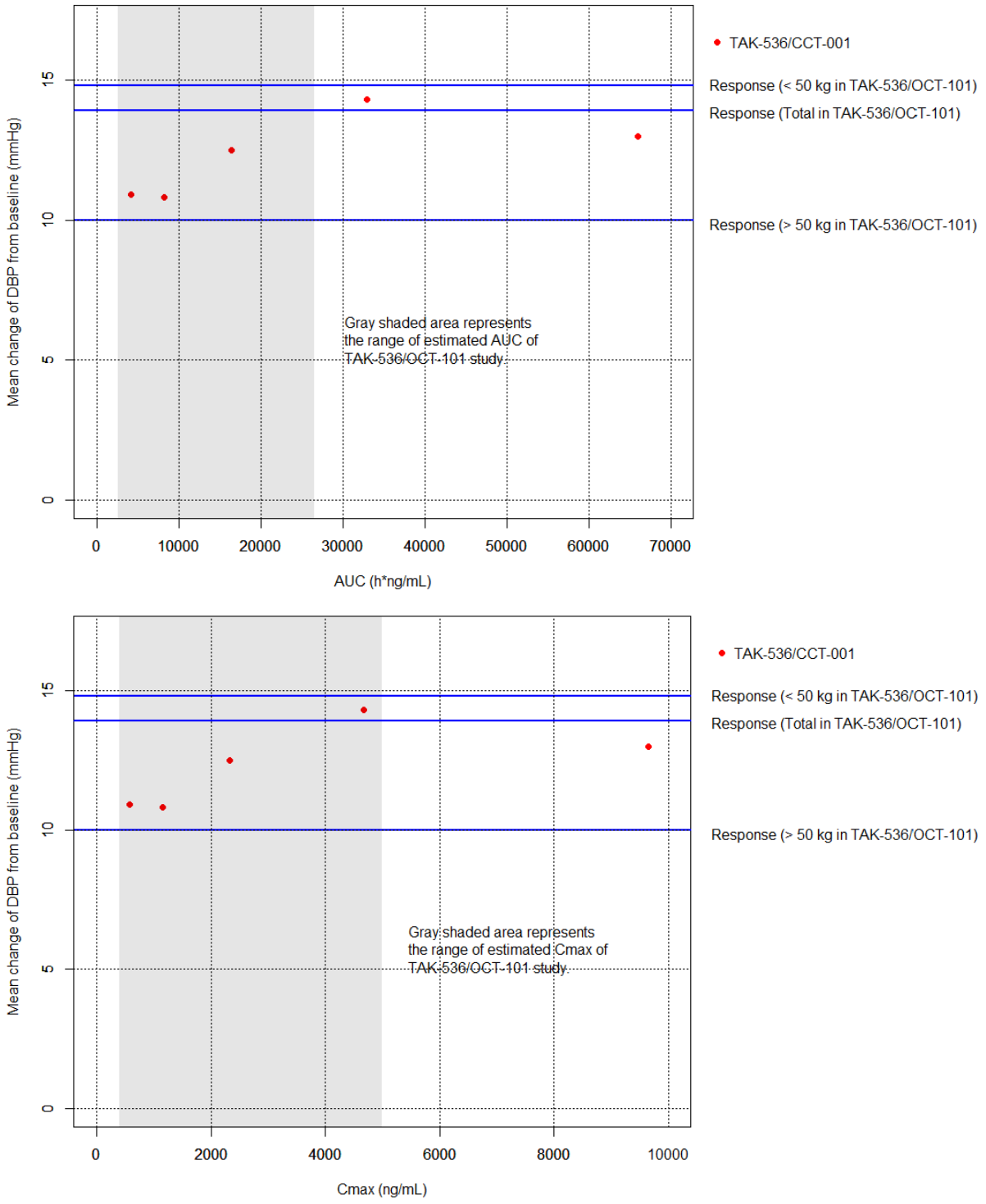
③ 小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露—反応関係

国内の小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露－反応関係（拡張期及び収縮期血圧）を、それぞれ図 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-7 に示した。

縦軸には、TAK-536/OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）及び TAK-536/CCT-001 試験の治療期終了時（12 週、LOCF）における、トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（平均値）を示した。TAK-536/OCT-101 試験については、TAK-536 が任意漸増法で投与されていたことから、試験全体、体重 50 kg 未満の被験者、50 kg 以上の被験者のそれぞれの変化量を直線で示した。横軸には、各試験の各投与量での曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。なお、これらの試験では曝露量（AUC 又は C_{max}）推定のための薬物動態測定を行わなかったことから、小児の薬物動態母集団解析又は TAK-536/CPH-002 試験の結果を代表値として、各投与量の曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。また、曝露量のデータがない用量（成人：TAK-536 5、10 mg）については、データのある用量の曝露量から線形動態を仮定して算出した。さらに、両試験の TAK-536 の曝露量（AUC 又は C_{max}）が重なった部分を網掛けで示した。

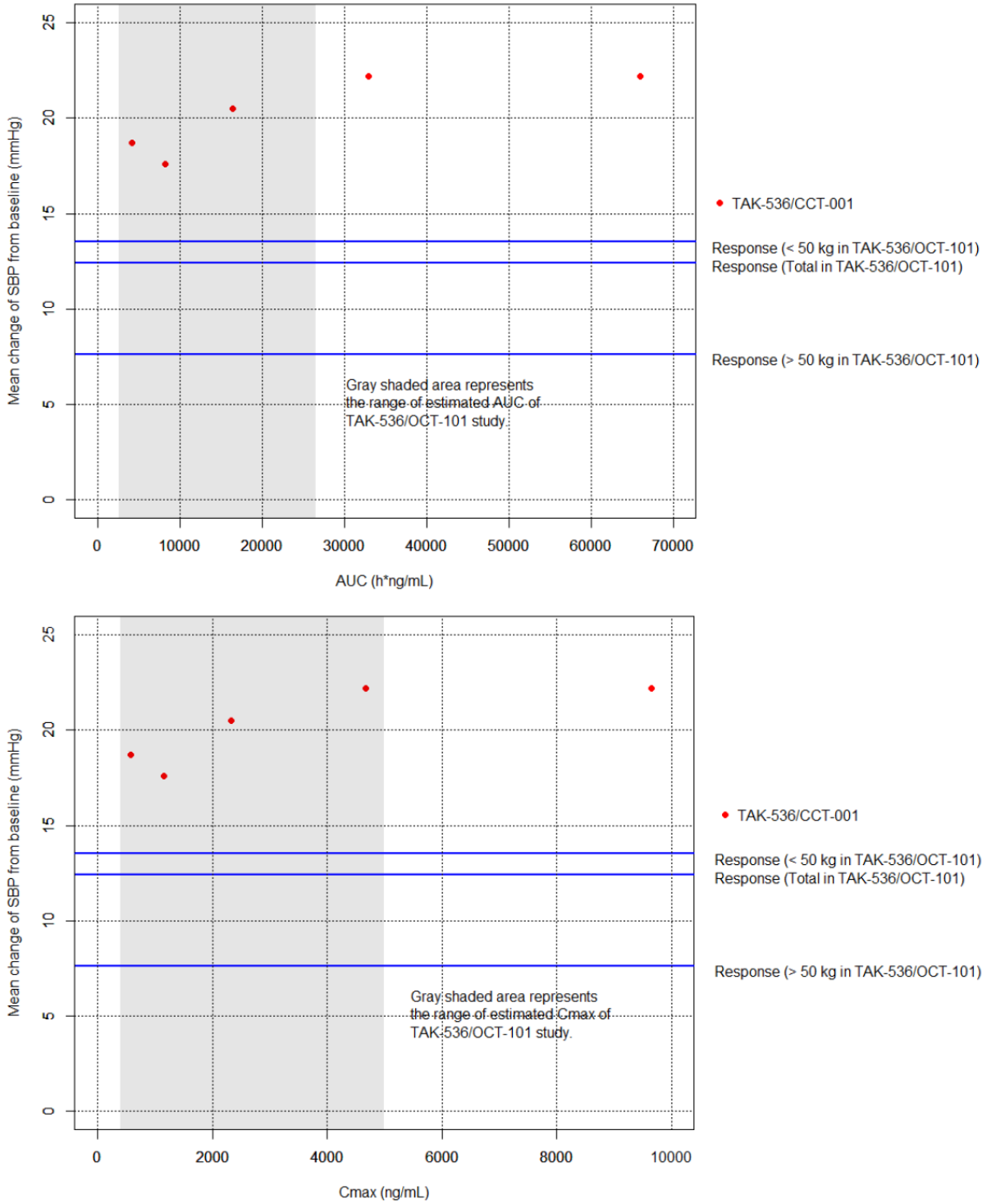
その結果、両試験の曝露量が重なった範囲で、トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降量は、小児及び成人で同程度であった。また、トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降量は、成人で 17.6～20.5 mmHg、小児で 7.6～13.5 mmHg であり、成人と比較して小児で小さかった。収縮期血圧のベースラインの値が成人で 159.5 mmHg、小児で 125.7 mmHg であったことから、小児と比較して成人で下降量が大きくなった可能性もあるが、降圧目標に達した被験者の割合は小児で 63.0%、成人で 54.9%（TAK-536 40 mg 群）であり、大きな違いはなかった。

以上のことから、国内の小児及び成人患者に TAK-536（国内）を投与したときの治療反応性に、大きな違いはないと考えられた。



投与量は、左から TAK-536 5、10、20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.4.1、1.4.2（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-6　小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露（AUC 及び C_{max}）—反応関係（拡張期血圧）



投与量は、左から TAK-536 5、10、20、40、80 mg を示す。
CTD 用解析 Fig 1.4.3、1.4.4（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-7　小児及び成人における TAK-536（国内）の曝露（AUC 及び C_{max}）ー反応関係（収縮期血圧）

④ 小児における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の曝露―反応関係

小児における TAK-536（国内）及び TAK-491（海外）の曝露―反応関係（拡張期及び収縮期血圧）を、それぞれ図 2.7.3.3-8 及び図 2.7.3.3-9 に示した。

縦軸には、TAK-536/OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時（12 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（平均値）及び AR14.001 試験の二重盲検期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（調整済み平均値）をそれぞれ示した。TAK-536/OCT-101 試験については、TAK-536 が任意漸増法で投与されていたことから、試験全体、体重 50 kg 未満の被験者、50 kg 以上の被験者のそれぞれの変化量（平均値）を直線で示した。横軸には、薬物動態母集団解析から推定した各試験の各投与量における曝露量（AUC 又は C_{max}）を示した。さらに、両試験の TAK-536 の曝露量が重なった部分を網掛けで示した。

その結果、両試験の曝露量が重なった範囲で、トラフ時座位拡張期又は収縮期血圧のベースラインからの下降量は、TAK-536 と TAK-491 で同程度であった。

以上のことから、小児患者に TAK-536（国内）又は TAK-491（海外）を投与したときの治療反応性は、類似すると考えられた。



投与量は、左から TAK-536 10、20、40（体重 50 kg 未満）又は 80 mg（体重 50 kg 以上）を示す。
CTD 用解析 Fig 1.3.1、1.3.2（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-8　小児における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（拡張期血圧）



投与量は、左から TAK-536 10、20、40（体重 50 kg 未満）又は 80 mg（体重 50 kg 以上）を示す。
CTD 用解析 Fig 1.3.3、1.3.4（5.3.5.3-3）から引用

図 2.7.3.3-9　小児における TAK-536（国内）と TAK-491（海外）の曝露（AUC 及び C_{max}）－反応関係（収縮期血圧）

（5）安全性

図 2.7.3.3-1 の①～④について、それぞれ安全性を比較検討した結果、いずれの試験でも小児又は成人に 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。

以上のことから、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（2.7.4.2.1.7）。

（6）外挿の妥当性に関する結論

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。

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。

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。

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。

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。

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。

2.7.3.3.3 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。年齢については、AR14.001 試験では Tanner stage を用いて検討した。

2.7.3.3.3.1 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 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）により層別した結果を表 2.7.3.3-21 に示した。

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。

表 2.7.3.3-21　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の部分集団解析結果（治療期第 1 期終了時）

部分集団		n	拡張期血圧	収縮期血圧
			平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）
性別	男性	17	-14.5 (14.70)	-11.6 (10.83)
	女性	10	-12.9 (10.99)	-13.7 (9.84)
年齢（歳）	6~10	19	-13.2 (13.85)	-12.1 (10.10)
	11～15	8	-15.6 (12.37)	-13.1 (11.53)
高血圧症の種類	本態性高血圧症	3	-5.3 (2.08)	-6.7 (2.08)
	二次性高血圧症	24	-15.0 (13.68)	-13.1 (10.74)
観察期開始前の RAS 阻害薬使用	有	6	-11.7 (17.42)	-10.5 (8.71)
	無	21	-14.5 (12.25)	-13.0 (10.88)
治療期第 1 期開始時の降圧薬使用	有	3	-17.3 (19.86)	-13.0 (12.12)
	無	24	-13.5 (12.73)	-12.3 (10.38)
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）	30～59	2	-28.5 (16.26)	-23.0 (5.66)
	60～89	8	-18.9 (13.41)	-15.5 (11.41)
	≥90	17	-9.8 (11.53)	-9.7 (9.37)

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.1.3.1.1、15.2.1.3.1.2（5.3.5.2-1）、CTD 用解析 Table 2.1.1.1、2.1.1.2（5.3.5.3-1）から引用
から引用

2.7.3.3.3.2 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」について部分集団解析を行った。

（1）診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量

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、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）により層別した結果を表 2.7.3.3-22～表 2.7.3.3-27 に示した。

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。

表 2.7.3.3-22　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の部分集団解析結果（性別）（AR14.001 試験）

評価時点	男性		女性	
	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]*
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]*

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-23　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の部分集団解析結果（Tanner stage）（AR14.001 試験）

評価時点	3 未満		3 以上	
	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ [1)] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]*		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.1.4（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-24　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の部分集団解析結果（高血圧症の種類）（AR14.001 試験）

評価時点	本態性高血圧症		二次性高血圧症	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]*
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]*

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.1.7（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-25　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の部分集団解析結果（体重）（AR14.001 試験）

評価時点	<50 kg		≥50 kg	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]*		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.1.8（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-26　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の部分集団解析結果（慢性腎疾患）（AR14.001 試験）

評価時点	慢性腎疾患有		慢性腎疾患無	
	プラセボ [1] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ [1] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted] ([redacted])*	[redacted] ([redacted])*	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted], [redacted])*		[redacted] ([redacted], [redacted])

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.1.9（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-27　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の部分集団解析結果（腎移植歴）（AR14.001 試験）

評価時点	腎移植歴有		腎移植歴無	
	プラセボ [1] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ [1] (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	-*	-*	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		-*		[redacted] ([redacted], [redacted])

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* データが十分でなかった為、推定値は算出しなかった。
総括報告書 Table 14.2.1.1.10（5.3.5.1-3）から引用

（2）診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量

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）により層別した結果を表 2.7.3.3-28～表 2.7.3.3-33 に示した。

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。

表 2.7.3.3-28　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の部分集団解析結果（性別）（AR14.001 試験）

評価時点	男性		女性	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]*
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]*

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.2.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-29　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の部分集団解析結果（Tanner stage）（AR14.001 試験）

評価時点	3 未満		3 以上	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]*		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.2.4（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-30　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の部分集団解析結果（高血圧症の種類）（AR14.001 試験）

評価時点	本態性高血圧症		二次性高血圧症	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]*
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]*

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) プラセボは二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.2.7（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-31　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の部分集団解析結果（体重）（AR14.001 試験）

評価時点	<50 kg		≥50 kg	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]*		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.2.8（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-32　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の部分集団解析結果（慢性腎疾患）（AR14.001 試験）

評価時点	慢性腎疾患有		慢性腎疾患無	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週からの 8 週までの変化量				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値				
調整済み平均値（標準誤差）	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		[redacted]*		[redacted]

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* 観測データ（欠測データがなかった為、代入法は適応されなかった）
総括報告書 Table 14.2.1.2.9（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.3-33　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の部分集団解析結果（腎移植歴）（AR14.001 試験）

評価時点	腎移植歴有		腎移植歴無	
	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])	プラセボ 1) (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
6 週 n 平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 週 n 平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 週から 8 週までの変化量 n 平均値（標準偏差） 欠測（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
補完データでの推定値 調整済み平均値（標準誤差） 調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）	-* 	-* -*	[redacted] 	[redacted] ([redacted])

単位：mmHg
二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外した。
1) 二重盲検期に TAK-491 を投与され、中断期にプラセボに切り替えた被験者。
* データが十分でなかった為、推定値は算出しなかった。
総括報告書 Table 14.2.1.2.10（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 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。

2.7.3.4.2 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（2.7.3.2.1）。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（2.7.3.2.2）。

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（2.7.4.2.1）。

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。

2.7.3.4.3 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、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（2.7.3.2.1）。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（2.7.4.2.1）。

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（2.7.3.2.2）。また、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（2.7.4.2.1）。

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と考えられた。

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（2.7.3.2.1）。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（2.7.4.2.1）。

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。

2.7.3.5 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 試験及び AR14.001 試験における治験薬投与日数を表 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-2 に示した。AR14.001 試験は、6 週間の二重盲検期及び 2 週間の中断期を完了し、長期非盲検期に移行した被験者の長期非盲検期における治験薬投与日数を示した。

TAK-536/OCT-001 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。

表 2.7.3.5-1　治験薬投与日数（TAK-536/OCT-101 試験）

	体重 50 kg 未満 (n=22)	体重 50 kg 以上 (n=5)	全体 (n=27)
投与期間（日）			
平均値	336.9	323.6	334.4
標準偏差	75.43	92.79	77.13
投与期間区分			
1～84 日	1 (4.5)	0	1 (3.7)
85～168 日	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
169～252 日	0	0	0
253～336 日	1 (4.5)	0	1 (3.7)
337～420 日	19 (86.4)	4 (80.0)	23 (85.2)
421 日以上	0	0	0

投与期間区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.1.5.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.5-2　長期非盲検期における治験薬投与日数（AR14.001 試験）

	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
投与日数（日）			
平均値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
標準偏差	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]

総括報告書　補遺 Table 14.1.12c（5.3.5.1-3）から引用

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（2.7.3.2.1）。

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。

2.7.3.6 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.

[4] Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Nursing Practice: Focus on Children and Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2007;116(3):344-57.

[5] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity From 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128·9 Million Children, Adolescents, and Adults. Lancet. 2017;390:2627-42.

[6] 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］．2019 年 4 月 25 日．（添付なし）

[7] Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. J Hypertens [cited 2020 Jul 21]. 2016;34(1). Available from: https://hypertasi.gr/UsersFiles/Documents/guidelines/2016_European_Society_of_Hypertension_guidelines.97970.pdf（添付なし）

目次

略号一覧表 9
2.7.4 臨床的安全性 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.2 有害事象 32
2.7.4.2.1 有害事象の解析 33
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 98
2.7.4.3 臨床検査値の評価 98
2.7.4.4 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 101
2.7.4.4.1 バイタルサイン 101
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 102
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 102
2.7.4.5.1 特別な患者集団における安全性 102
2.7.4.5.2 内因性要因 104
2.7.4.5.3 外因性要因 117
2.7.4.5.4 薬物相互作用 118
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 118
2.7.4.5.6 過量投与 118
2.7.4.5.7 薬物乱用 119
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 119
2.7.4.5.9 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 119
2.7.4.6 市販後データ 119
2.7.4.7 参考文献 120
2.7.4.8 付録 120

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（評価資料） 12
表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（参考資料） 13
表 2.7.4.1-3 安全性解析対象集団の定義 16
表 2.7.4.1-4 Medically Significant AE List 17
表 2.7.4.1-5 ARB で懸念される有害事象の定義 18
表 2.7.4.1-6 有害事象の収集期間 18
表 2.7.4.1-7 有害事象の程度の判定基準 19
表 2.7.4.1-8 有害事象の治験薬との因果関係の判定基準 19

表 2.7.4.1-9　安全性の評価項目 20
表 2.7.4.1-10　曝露状況（投与日数）（TAK-536/OCT-101 試験） 20
表 2.7.4.1-11　12 週及び治療期終了時の投与量（TAK-536/OCT-101 試験） 21
表 2.7.4.1-12　二重盲検期の投与群ごとの曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験） 22
表 2.7.4.1-13　中断期の投与群別の曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験） 22
表 2.7.4.1-14　長期非盲検期の投与群別の曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験） 23
表 2.7.4.1-15　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（TAK-536/CCT-001 試験） 23
表 2.7.4.1-16　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（TAK-536/CCT-005 試験） 24
表 2.7.4.1-17　治験薬増量の有無（TAK-536/CCT-005 試験） 24
表 2.7.4.1-18　曝露状況（投与日数）（TAK-536/OCT-002 試験） 25
表 2.7.4.1-19　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（01-05-TL-491-008 試験） 26
表 2.7.4.1-20　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-101 試験） 26
表 2.7.4.1-21　二重盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験） 27
表 2.7.4.1-22　中断期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験） 28
表 2.7.4.1-23　長期非盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性(AR14.001 試験） 29
表 2.7.4.1-24　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-001 試験） 30
表 2.7.4.1-25　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-005 試験） 31
表 2.7.4.1-26　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-002 試験） 32
表 2.7.4.1-27　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（01-05-TL-491-008 試験） 32
表 2.7.4.2-1　比較的よくみられる有害事象（全体で 5%以上）　（TAK-536/OCT-101 試験） 34
表 2.7.4.2-2　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （全体で 5%以上）（TAK-536/OCT-101 試験） 34
表 2.7.4.2-3　二重盲検期で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）（AR14.001 試験） 35
表 2.7.4.2-4　中断期で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）（AR14.001 試験） 36
表 2.7.4.2-5　長期非盲検期で比較的よくみられる有害事象(全体で 1%以上)（AR14.001 試験） 37
表 2.7.4.2-6　長期非盲検期で比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全体で 1%以上）（AR14.001 試験） 38
表 2.7.4.2-7　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）（TAK-536/CCT-001 試験） 39
表 2.7.4.2-8　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （いずれかの群で 2%以上）（TAK-536/CCT-001 試験） 39
表 2.7.4.2-9　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）（TAK-536/CCT-005 試験） 40

表 2.7.4.2-10　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象　（いずれかの群で 1%以上）（TAK-536/CCT-005 試験） 40
表 2.7.4.2-11　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2%以上）（01-05-TL-491-008 試験） 41
表 2.7.4.2-12　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象　（いずれかの群で 1%以上）（01-05-TL-491-008 試験） 42
表 2.7.4.2-13　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験） 42
表 2.7.4.2-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験） 42
表 2.7.4.2-15　二重盲検期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験） 43
表 2.7.4.2-16　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程度別発現頻度（AR14.001 試験） 43
表 2.7.4.2-17　中断期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験） 44
表 2.7.4.2-18　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程度別発現頻度（AR14.001 試験） 44
表 2.7.4.2-19　長期非盲検期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験） 44
表 2.7.4.2-20　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程度別発現頻度（AR14.001 試験） 45
表 2.7.4.2-21　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 45
表 2.7.4.2-22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 45
表 2.7.4.2-23　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-005） 46
表 2.7.4.2-24　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-005） 46
表 2.7.4.2-25　有害事象の程度別発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 47
表 2.7.4.2-26　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 47
表 2.7.4.2-27　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験） 48
表 2.7.4.2-28　有害事象の発現時期別発現頻度（AR14.001 試験） 49
表 2.7.4.2-29　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 49
表 2.7.4.2-30　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験） 50
表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/OCT-101 試験） 51
表 2.7.4.2-32　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験） 54
表 2.7.4.2-33　中断期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験） 55
表 2.7.4.2-34　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験） 56
表 2.7.4.2-35　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/CCT-001 試験） 59
表 2.7.4.2-36　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/CCT-005 試験） 60
表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象の発現症例一覧（01-05-TL-491-008 試験） 61
表 2.7.4.2-38　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/OCT-101 試験） 62
表 2.7.4.2-39　二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象（AR14.001 試験） 62

表 2.7.4.2-40　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）..... 64
表 2.7.4.2-41　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）..... 65
表 2.7.4.2-42　治験薬投与中止に至った有害事象（01-05-TL-491-008 試験）..... 66
表 2.7.4.2-43　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）..... 68
表 2.7.4.2-44　二重盲検期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 69
表 2.7.4.2-45　中断期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 69
表 2.7.4.2-46　長期非盲検期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 70
表 2.7.4.2-47　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）..... 71
表 2.7.4.2-48　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）..... 72
表 2.7.4.2-49　器官別大分類別有害事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）..... 73
表 2.7.4.2-50　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）..... 74
表 2.7.4.2-51　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（TAK-536/OCT-101 試験）..... 74
表 2.7.4.2-52　二重盲検期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 75
表 2.7.4.2-53　二重盲検期の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（AR14.001 試験）..... 75
表 2.7.4.2-54　中断期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 76
表 2.7.4.2-55　長期非盲検期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 77
表 2.7.4.2-56　長期非盲検期の治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象（AR14.001 試験）..... 77
表 2.7.4.2-57　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）..... 78
表 2.7.4.2-58　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（TAK-536/CCT-001 試験）..... 78
表 2.7.4.2-59　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）..... 79
表 2.7.4.2-60　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（TAK-536/CCT-005 試験）..... 79
表 2.7.4.2-61　低血圧関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）..... 80
表 2.7.4.2-62　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（01-05-TL-491-008 試験）..... 80
表 2.7.4.2-63　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）..... 81
表 2.7.4.2-64　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（TAK-536/OCT-101 試験）..... 81
表 2.7.4.2-65　二重盲検期の腎機能関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 82
表 2.7.4.2-66　二重盲検期の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（AR14.001 試験）..... 82
表 2.7.4.2-67　長期非盲検期の腎機能関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）..... 83
表 2.7.4.2-68　長期非盲検期の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（AR14.001 試験）..... 83
表 2.7.4.2-69　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）..... 84

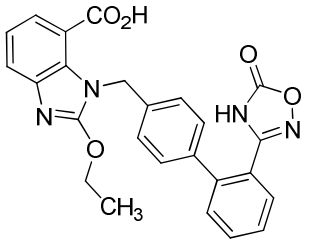
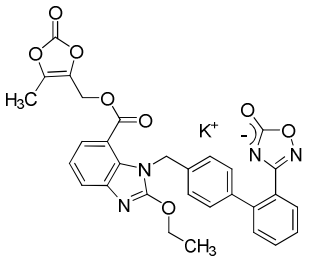
表 2.7.4.2-70　治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 84
表 2.7.4.2-71　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験） 85
表 2.7.4.2-72　治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験） 85
表 2.7.4.2-73　腎機能関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 86
表 2.7.4.2-74　治験薬との因果関係が否定できない腎機能関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 86
表 2.7.4.2-75　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験） 86
表 2.7.4.2-76　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（TAK-536/OCT-101 試験） 87
表 2.7.4.2-77　長期非盲検期の高カリウム関連事象の発現頻度（AR14.001 試験） 87
表 2.7.4.2-78　長期非盲検期の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（AR14.001 試験） 87
表 2.7.4.2-79　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 88
表 2.7.4.2-80　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（TAK-536/CCT-001 試験） 88
表 2.7.4.2-81　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験） 89
表 2.7.4.2-82　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（TAK-536/CCT-005 試験） 89
表 2.7.4.2-83　高カリウム関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 90
表 2.7.4.2-84　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（01-05-TL-491-008 試験） 90
表 2.7.4.2-85　二重盲検期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験） 91
表 2.7.4.2-86　中断期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験） 91
表 2.7.4.2-87　中断期の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（AR14.001 試験） 92
表 2.7.4.2-88　長期非盲検期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験） 92
表 2.7.4.2-89　肝機能障害の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験） 93
表 2.7.4.2-90　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（TAK-536/CCT-001 試験） 93
表 2.7.4.2-91　肝機能障害の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験） 94
表 2.7.4.2-92　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（TAK-536/CCT-005 試験） 94
表 2.7.4.2-93　肝機能障害の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験） 95
表 2.7.4.2-94　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（01-05-TL-491-008 試験） 95
表 2.7.4.5-1　有害事象の発現頻度に対する性別の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 104
表 2.7.4.5-2　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験） 105
表 2.7.4.5-3　中断期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験） 105

表 2.7.4.5-4　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験） 105
表 2.7.4.5-5　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に対する性別の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 105
表 2.7.4.5-6　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に対する性別の影響（AR14.001 試験） 105
表 2.7.4.5-7　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に対する性別の影響（AR14.001 試験） 106
表 2.7.4.5-8　長期非盲検期の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験） 106
表 2.7.4.5-9　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験） 107
表 2.7.4.5-10　中断期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験） 107
表 2.7.4.5-11　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験） 107
表 2.7.4.5-12　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に対する体重の影響（AR14.001 試験） 107
表 2.7.4.5-13　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に対する体重の影響（AR14.001 試験） 107
表 2.7.4.5-14　長期非盲検期の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験） 108
表 2.7.4.5-15　有害事象の発現頻度に対する年齢の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 108
表 2.7.4.5-16　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 109
表 2.7.4.5-17　中断期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 109
表 2.7.4.5-18　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 109
表 2.7.4.5-19　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に対する年齢の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 109
表 2.7.4.5-20　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 109
表 2.7.4.5-21　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 110
表 2.7.4.5-22　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験） 110
表 2.7.4.5-23　有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 111
表 2.7.4.5-24　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 111
表 2.7.4.5-25　中断期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 111

表 2.7.4.5-26　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 111
表 2.7.4.5-27　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に対する eGFR の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 112
表 2.7.4.5-28　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 112
表 2.7.4.5-29　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 112
表 2.7.4.5-30　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験） 112
表 2.7.4.5-31　有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（TAK-536/OCT-101） 113
表 2.7.4.5-32　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 114
表 2.7.4.5-33　中断期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 114
表 2.7.4.5-34　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 114
表 2.7.4.5-35　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に対する 高血圧の種類の影響（TAK-536/OCT-101） 114
表 2.7.4.5-36　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に対する 高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 114
表 2.7.4.5-37　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に対する 高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 115
表 2.7.4.5-38　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に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験） 115
表 2.7.4.5-39　有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 116
表 2.7.4.5-40　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 116
表 2.7.4.5-41　中断期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 116
表 2.7.4.5-42　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 116
表 2.7.4.5-43　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に対する 肝機能障害（合併症）の影響（TAK-536/OCT-101 試験） 117
表 2.7.4.5-44　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に対する 肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 117
表 2.7.4.5-45　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に対する 肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 117

表 2.7.4.5-46　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に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験） 117

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-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
AE	adverse event（有害事象）
ARB	angiotensin II receptor blocker（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）
BMI	body mass index（体格指数）
BUN	blood urea nitrogen（血清尿素窒素）
C.C.	Candesartan Cilexetil（カンデサルタン　シレキセチル）
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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
RAS	renin-angiotensin-system（レニンーアンジオテンシン系）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAK-536 の安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1（評価資料）及び表 2.7.4.1-2（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 2.7.4.1-1　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）			

12

表 2.7.4.1-2　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

13

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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）の治験デザインの概要を以下に示した。

なお、各試験のデザインの詳細は、2.7.6 及び第 5 部の各試験の総括報告書に示した。

（1）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 TAK-536 2.5 mg 顆粒、体重が 50 kg 以上の場合は TAK536 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。観察期開始時までレニンーアンジオテンシン系（RAS）阻害薬を使用していた被験者は、観察期開始時から使用を中止した。観察期開始時まで RAS 阻害薬以外の降圧薬を使用していた被験者で、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、治療期第 1 期において 1 剤のみ観察期開始時と同一の用法・用量で継続して併用することを可能とした。TAK-536 の増量により忍容性に問題が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験薬を減量することを可能とした。

治療期第 2 期では治療期第 1 期の治療を引き続き行い、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら最大用量まで段階的に増量することとした。最大用量を投与したにもかかわらず降圧目標に達しない場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で RAS 阻害薬以外の降圧薬の追加又は用量変更を可能とした。増量により忍容性に問題が認められ、降圧薬の減量又は一時的な投与中断を要する場合は、TAK-536 以外の降圧薬（併用投与している場合）の減量又は投与中断から開始し、その次に TAK-536 の減量又は投与中断を検討することとした。

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、観察期（プラセボ投与）を 2 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。

（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。

二重盲検期の投与群は、TAK-491 低用量群（10 mg を投与）、TAK-491 中用量群（10 mg から開始し、[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 又は 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及びプラセボ群とし、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。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 週間及び[redacted]期間を [redacted] 週間とした。

（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 と同じアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）であるカンデサルタン　シレキセチル（C.C.）を参照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。

（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、強制漸増法により、治療期 8 週に 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、治療期は、TAK-536 20 mg と 40 mg 又は C.C. 8 mg と 12 mg をそれぞれ 8 週間とし、計 16 週間とした。

（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、対象患者が腎障害を伴うことから、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。TAK-536 の増量により忍容性に問題が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で TAK-536 を減量することを可能とした。

* 腎障害の程度

・重度腎障害患者：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満

・中等度腎障害患者：eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満

（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について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 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群、比較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た。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。

2.7.4.1.1.2 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 2.7.4.1-3 に示した。

安全性の解析対象集団は、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 2.7.4.1-3　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）有害事象の定義

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。

2）重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は、以下のとおり定義した。

重篤な有害事象とは、治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下に示したものとした。

① 死に至るもの
② 生命を脅かすもの
・「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
③ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
④ 永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの
⑤ 先天異常をきたすもの
⑥ その他の医学的に重大な状態
・上記①～⑤のような結果に至らぬように処置や治療を必要とする場合
・即座に生命を脅かすこと、又は死や入院には至ることがなくとも、被験者を危険にさらす場合
・Medically Significant AE List（表 2.7.4.1-4）に記載されている事象

表 2.7.4.1-4　Medically Significant AE List

用語	
急性呼吸不全／急性呼吸窮迫症候群（ARDS: acute respiratory distress syndrome）	急性肝不全
トルサード　ド　ポアン／心室細動／心室性頻脈 [1)]	アナフィラキシーショック
悪性高血圧	急性腎不全
痙攣性発作（痙攣、てんかんを含む [2)]）	肺高血圧症
無顆粒球症	肺線維症（間質性肺炎を含む [2)]）
再生不良性貧血	エンドトキシンショック又はその疑い [3)]
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）	薬剤を介した感染症の伝播又は伝播の疑い [4)]
肝壊死	悪性症候群 [1)]／悪性高熱 [1)]
	自然流産 [1)]／死産及び胎児死 [1)]

1) TAK-536/CCT-001 試験、01-05-TL-491-008 試験では規定なし
2) 01-05-TL-491-008 試験、OCT-101 試験、AR14.001 試験では規定なし
3) TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験では「エンドトキシンショック」
4) TAK-536/CCT-005 試験、TAK-536/OCT-002 試験では「薬剤を介した感染症の伝播」

3）特に注目すべき有害事象

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 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5　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）

4）有害事象の収集期間

有害事象の収集期間を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-6　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

5）有害事象の読み替え

本項に記載している有害事象は、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。

6）有害事象の解析方法

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。

7）有害事象の判定方法

有害事象の程度の判定基準及び治験薬との因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示した。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。

表 2.7.4.1-7　有害事象の程度の判定基準

試験	程度区分	判定基準
TAK-536/OCT-101 試験 TAK-536/CCT-001 試験 TAK-536/CCT-005 試験 TAK-536/OCT-002 試験	軽度	一過性で容易に耐えられるもの
	中等度	通常の活動に不快感及び支障をきたす程度のもの
	高度	通常の活動を不可能にする程度のもの
AR14.001 試験 01-05-TL-491-008 試験	軽度	一過性で容易に耐えられるもの
	中等度	通常の活動に不快感及び支障をきたす程度のもの
	高度	通常の活動を不可能にする程度のもの

表 2.7.4.1-8　有害事象の治験薬との因果関係の判定基準

試験	因果関係区分	判定基準
TAK-536/OCT-101 試験 TAK-536/CCT-005 試験 TAK-536/OCT-002 試験	関連あり	当該被験薬、対照薬が関与したと疑われる場合 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬、対照薬による可能性も考えられる有害事象
	関連なし	当該被験薬、対照薬の関与が考えにくい場合 当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象
TAK-536/CCT-001 試験 01-05-TL-491-008 試験	明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合 再投与により同様の所見を認める場合 薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合
	多分関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合
	関連あるかもしれない	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合 *：例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの
	関連なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合 原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると考えられる場合
AR14.001 試験	明らかに関連あり	明らかに当該被験薬・対象薬が関与している場合 当該被験薬・対照薬との間に明らかな因果関係があることを示す明確な根拠がある場合
	多分関連あり	当該被験薬・対照薬が関与していると考えられる場合 時間的な相関関係があり、かつその他の要因（合併症、病態の進行又は発現、併用薬の反応）による説明ができないと判断された場合
	関連あるかもしれない	当該被験薬・対照薬が関与している可能性がある場合 当該被験薬・対照薬との関連は不明であるが、他要因が考えられない場合
	多分関連なし	当該被験薬・対照薬が関与していないと考えられる場合 慢性疾患、病態の進行又は発現、併用薬の反応による説明がより妥当であり、治験薬との関連が考えにくい場合
	関連なし	明らかに当該被験薬・対照薬が関与していない場合

（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 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　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

2.7.4.1.2 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。

2.7.4.1.2.1 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。

治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.4.1-10 に示した。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。

表 2.7.4.1-10　曝露状況（投与日数）（TAK-536/OCT-101 試験）

	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
投与日数（日）			
平均値	336.9	323.6	334.4
標準偏差	75.43	92.79	77.13
最小値	77	158	77
中央値	364.0	364.0	364.0
最大値	371	371	371
投与日数区分			
1～84 日	1 (4.5)	0	1 (3.7)
85～168 日	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
169～252 日	0	0	0
253～336 日	1 (4.5)	0	1 (3.7)
337～420 日	19 (86.4)	4 (80.0)	23 (85.2)
421 日以上	0	0	0

投与日数区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.1.5.1（5.3.5.2-1）から引用

12 週及び治療期終了時の投与量を表 2.7.4.1-11 に示した。

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。

表 2.7.4.1-11　12 週及び治療期終了時の投与量（TAK-536/OCT-101 試験）

時点	投与量	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
12 週	n	21	5	26
	2.5 mg	7 (33.3)	0	7 (26.9)
	5 mg	10 (47.6)	1 (20.0)	11 (42.3)
	10 mg	2 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)
	20 mg	2 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)
	40 mg	0	0	0
治療期終了時	N	22	5	27
	2.5 mg	6 (27.3)	0	6 (22.2)
	5 mg	10 (45.5)	1 (20.0)	11 (40.7)
	10 mg	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	20 mg	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	40 mg	0	3 (60.0)	3 (11.1)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.5.2（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.1.2.2 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、中断期及び長期非盲検期の投与群ごとの曝露状況（投与日数）をそれぞれ表 2.7.4.1-12、表 2.7.4.1-13 及び表 2.7.4.1-14 に示した。

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 141 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。

表 2.7.4.1-12　二重盲検期の投与群ごとの曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験）

	ロサルタン [1]	TAK-491				全体
		低用量 [2]	中用量 [3]	高用量 [4]	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=215)
投与日数（日）						
平均値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
標準偏差	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) ロサルタン：体重 50 kg 未満（0～[redacted] 週 25 mg、[redacted]～6 週 50 mg）、体重 50 kg 以上（0～[redacted] 週 50 mg、[redacted]～6 週 100 mg）
2) 低用量：体重 50 kg 未満（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 10 mg）、体重 50 kg 以上（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 10 mg）
3) 中用量：体重 50 kg 未満（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 20 mg）、体重 50 kg 以上（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 20 mg）
4) 高用量：体重 50 kg 未満（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 40 mg）、体重 50 kg 以上（0～[redacted] 週 10 mg、[redacted]～6 週 80 mg）
総括報告書 Table 14.1.12a（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.1-13　中断期の投与群別の曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験）

	プラセボ	ロサルタン [1]	TAK-491				全体
			低用量 [2]	中用量 [3]	高用量 [4]	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
投与日数（日）							
平均値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
標準偏差	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) ロサルタン：体重 50 kg 未満（6～8 週 50 mg）、体重 50 kg 以上（0～6 週 100 mg）
2) 低用量：体重 50 kg 未満（6～8 週 10 mg）、体重 50 kg 以上（6～8 週 10 mg）
3) 中用量：体重 50 kg 未満（6～8 週 20 mg）、体重 50 kg 以上（6～8 週 20 mg）
4) 高用量：体重 50 kg 未満（6～8 週 40 mg）、体重 50 kg 以上（6～8 週 80 mg）
総括報告書 Table 14.1.12b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.1-14　長期非盲検期の投与群別の曝露状況（投与日数）（AR14.001 試験）

	TAK-491[1)]単独 (n=[redacted])	TAK-491[1)] と他の降圧薬の併用[2)] (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
投与日数（日）			
平均値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
標準偏差	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) 体重 50 kg 未満（8～[redacted]週 10 mg、[redacted]～52 週 10、20 又は 40 mg）、体重 50 kg 以上（8～[redacted]週 10 mg、[redacted]～52 週 10、20、40 又は 80 mg）
2) 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た
総括報告書　補遺 Table 14.1.12c（5.3.5.1-3）から引用

2.7.4.1.2.3 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。

投与群ごとの治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.4.1-15 に示した。

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。

表 2.7.4.1-15　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（TAK-536/CCT-001 試験）

	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	TAK-536 10 mg (n=83)	TAK-536 20 mg (n=85)	TAK-536 40 mg (n=82)	TAK-536 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)	全体 (n=587)
投与日数（日）								
平均値	73.5	82.3	75.9	79.9	82.8	79.4	78.6	79.0
標準偏差	24.39	8.69	22.21	14.71	7.28	16.63	16.76	16.98
最小値	4	35	7	14	36	5	8	4
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最大値	91	91	91	91	91	91	91	91
投与日数区分								
1～14 日	6 (7.3)	0	6 (7.2)	2 (2.4)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	19 (3.2)
15～28 日	4 (4.9)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	0	0	3 (3.7)	12 (2.0)
29～56 日	4 (4.9)	3 (3.4)	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (6.0)	2 (2.4)	21 (3.6)
57～84 日	52 (63.4)	67 (75.3)	53 (63.9)	67 (78.8)	71 (86.6)	60 (71.4)	62 (75.6)	432 (73.6)
85 日以上	16 (19.5)	19 (21.3)	19 (22.9)	11 (12.9)	9 (11.0)	16 (19.0)	13 (15.9)	103 (17.5)

投与日数区分は例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.4.1.2.4 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、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（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。

投与群ごとの治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.4.1-16 に示した。

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。

表 2.7.4.1-16　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（TAK-536/CCT-005 試験）

	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)	全体 (n=622)
投与日数（日）			
平均値	107.2	108.5	107.9
標準偏差	19.00	15.42	17.32
最小値	3	13	3
中央値	111.0	111.0	111.0
最大値	119	118	119
投与日数区分			
1～28 日	9 (2.9)	7 (2.3)	16 (2.6)
29～56 日	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.8)
57～84 日	5 (1.6)	4 (1.3)	9 (1.4)
85～111 日	208 (66.5)	207 (67.0)	415 (66.7)
112 日以上	87 (27.8)	90 (29.1)	177 (28.5)

投与日数区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.1-2）から引用

治験薬増量の有無を表 2.7.4.1-17 に示した。

治験薬を増量（治療期 8 週時、TAK-536 20 mg→40 mg 又は C.C.8 mg→12 mg）した被験者は TAK-536 群で 95.8%（300/313 例）及び C.C.群で 97.4%（301/309 例）であり、TAK-536 群及び C.C.群で同程度であった。

表 2.7.4.1-17　治験薬増量の有無（TAK-536/CCT-005 試験）

	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)	合計 (n=622)
増量有	300 (95.8)	301 (97.4)	601 (96.6)
増量無	13 (4.2)	8 (2.6)	21 (3.4)

例数（%）
総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.1.2.5 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、中等度腎障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）22 例が治療期に移行し、治験薬が投与された。重度及び中等度腎障害患者のそれぞれ、16 例（84.2%）及び 21 例（95.5%）が試験を完了し、3 例（15.8%）及び 1 例（4.5%）が試験を中止した。

重度腎障害患者 19 例及び中等度腎障害患者 22 例の全例を「最大の解析対象集団」に採用した。

腎障害の程度別の治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.4.1-18 に示した。

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。

表 2.7.4.1-18　曝露状況（投与日数）（TAK-536/OCT-002 試験）

	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
投与日数（日）			
平均値	61.8	66.2	64.2
標準偏差	21.63	13.68	17.70
最小値	7	7	7
中央値	70.0	70.0	70.0
最大値	76	77	77
投与日数区分			
1～14 日	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
15～28 日	1 (5.3)	0	1 (2.4)
29～42 日	0	0	0
43～56 日	0	0	0
57～70 日	12 (63.2)	18 (81.8)	30 (73.2)
71 日以上	4 (21.1)	3 (13.6)	7 (17.1)

投与日数区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.3.1.1（5.3.5.2-2）から引用

2.7.4.1.2.6 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。

「安全性データの解析対象集団」における投与群ごとの治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.4.1-19 に示した。

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。

表 2.7.4.1-19　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（01-05-TL-491-008 試験）

	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=281)	TAK-491 80 mg (n=284)	オルメサルタン 40 mg (n=282)
投与日数（日）					
平均値	41.8	41.2	41.5	41.5	41.9
標準偏差	6.28	7.45	6.44	7.03	5.38
最小値	2	1	1	1	8
中央値	43.0	43.0	43.0	43.0	43.0
最大値	50	57	56	52	55

総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.14（5.3.5.1-4）から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 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）

TAK-536/OCT-101 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）を表 2.7.4.1-20 に示した。

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、体格指数（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。

表 2.7.4.1-20　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-101 試験）

項目		<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.0 (2.54)	12.8 (2.49)	9.7 (2.91)
	中央値	9.0	13.0	9.0
	（最小値-最大値）	(6-15)	(9-15)	(6-15)
性別	男性	13 (59.1)	4 (80.0)	17 (63.0)
	女性	9 (40.9)	1 (20.0)	10 (37.0)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	128.4 (10.92)	160.4 (16.30)	134.3 (17.26)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	31.94 (8.306)	63.78 (10.139)	37.83(15.180)
	中央値	32.35	63.80	34.60
	（最小値-最大値）	(18.8-44.0)	(54.6-79.5)	(18.8-79.5)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	19.29 (4.216)	24.86 (2.726)	20.32 (4.513)
高血圧症の種類				
本態性高血圧症		1 (4.5)	2 (40.0)	3 (11.1)
二次性高血圧症		21 (95.5)	3 (60.0)	24 (88.9)
観察期開始前の RAS 阻害薬使用	有	5 (22.7)	1 (20.0)	6 (22.2)
	無	17 (77.3)	4 (80.0)	21 (77.8)
治療期第 1 期開始時の降圧薬使用	有	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	無	20 (90.9)	4 (80.0)	24 (88.9)
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値（標準偏差）	123.2 (12.55)	136.6 (8.32)	125.7 (12.89)
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値（標準偏差）	72.1 (14.01)	71.6 (11.87)	72.0 (13.43)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	平均値	99.571	131.438	105.472
	（標準偏差）	(30.9858)	(26.1758)	(32.2493)
	中央値	99.225	131.540	106.180
	（最小値-最大値）	(43.40-146.97)	(101.25-161.31)	(43.40-161.31)
eGFR 区分（mL/min/1.73m^2）	≤29	0	0	0
	30～59	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	60～89	8 (36.4)	0	8 (29.6)
	≥90	12 (54.5)	5 (100.0)	17 (63.0)

例数（%）、年齢、身長、体重、BMI、座位収縮期血圧、座位拡張期血圧及び eGFR は平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.1.3.2 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）

AR14.001 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-21、表 2.7.4.1-22 及び表 2.7.4.1-23 に示した。

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。

表 2.7.4.1-21　二重盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目		ロサルタン	TAK-491				全体
			低用量	中用量	高用量	全体	
		(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=215)
年齢（歳）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
性別	男性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	女性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
身長（cm）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
体重（kg）							
平均値（標準偏差）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
中央値（最小値-最大値）		[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])
体重	<50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	≥50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
BMI（kg/m^2）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
高血圧症の種類							
本態性高血圧症		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
二次性高血圧症		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位収縮期血圧（mmHg）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位拡張期血圧（mmHg）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）							
	<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30～59	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	60～89	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	≥90	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.6a（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.1-22　中断期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目	プラセボ	ロサルタン	TAK-491				全体
			低用量	中用量	高用量	全体	
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
年齢（歳）	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
性別　男性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
女性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
身長（cm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])
体重（kg）							
平均値（標準偏差）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])
中央値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
（最小値-最大値）	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])	([redacted]-[redacted])
体重　<50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
≥50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
BMI（kg/m^2）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])
高血圧症の種類							
本態性高血圧症	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
二次性高血圧症	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位収縮期血圧	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
（mmHg）	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])	([redacted])
座位拡張期血圧	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
（mmHg）							
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）							
<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30～59	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
60～89	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
≥90	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.6b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.1-23　長期非盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AR14.001 試験）

項目		TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
年齢（歳）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
性別	男性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	女性	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
身長（cm）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
体重（kg）				
平均値（標準偏差）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
中央値（最小値-最大値）		[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] ([redacted]-[redacted])
体重	<50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	≥50 kg	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
BMI（kg/m^2）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
高血圧症の種類				
本態性高血圧症		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
二次性高血圧症		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位収縮期血圧（mmHg）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
座位拡張期血圧（mmHg）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）				
	<30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30～59	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	60～89	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
	≥90	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

平均値（標準偏差）、性別、体重（<50 kg、≥50 kg）、高血圧症の種類及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書　補遺 Table 14.1.6c（5.3.5.1-3）から引用

2.7.4.1.3.3 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）

TAK-536/CCT-001 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.4.1-24 に示した。

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。

表 2.7.4.1-24　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-001 試験）

項目		プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	TAK-536 10 mg (n=83)	TAK-536 20 mg (n=85)	TAK-536 40 mg (n=82)	TAK-536 80 mg (n=84)[1)]	C.C. (n=82)
年齢（歳）		56.7 (10.89)	56.1 (9.23)	57.0 (10.28)	55.9 (9.72)	59.1 (10.02)	55.9 (11.24)	57.0 (10.16)
性別	男性	56 (68.3)	64 (71.9)	61 (73.5)	59 (69.4)	52 (63.4)	57 (67.9)	52 (63.4)
	女性	26 (31.7)	25 (28.1)	22 (26.5)	26 (30.6)	30 (36.6)	27 (32.1)	30 (36.6)
体重（kg）		70.35 (14.435)	68.36 (14.033)	67.80 (13.167)	68.86 (12.702)	67.58 (13.624)	68.57 (13.128)	66.30 (13.882)
BMI（kg/m^2）		26.36 (4.318)	25.23 (4.042)	25.02 (3.602)	25.72 (3.739)	25.59 (3.578)	25.69 (4.047)	25.09 (4.457)
座位収縮期血圧（mmHg）		160.0 (7.66)	159.6 (6.99)	158.5 (6.96)	159.2 (6.71)	159.2 (7.04)	160.1 (7.68)	159.6 (7.68)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.8 (4.21)	101.1 (4.23)	100.2 (4.07)	101.5 (4.72)	100.4 (4.14)	101.0 (4.41)	101.0 (4.40)
eGFR[2)]（$mL/min/1.73\ m^2$）		77.59 (13.796)	74.74 (14.119)	76.51 (15.582)	76.79 (14.359)	76.59 (15.033)	78.68 (15.331)	72.82 (14.783)
eGFR 区分[2)]（$mL/min/1.73\ m^2$）	≤29.9	0	0	0	0	0	0	0
	30.0～59.9	9 (11.0)	15 (16.9)	10 (12.0)	9 (10.6)	14 (17.1)	9 (10.8)	16 (19.5)
	60.0～89.9	57 (69.5)	61 (68.5)	59 (71.1)	59 (69.4)	53 (64.6)	60 (72.3)	53 (64.6)
	≥ 90 0	16 (19.5)	13 (14.6)	14 (16.9)	17 (20.0)	15 (18.3)	14 (16.9)	13 (15.9)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）
1) eGFR は n=83
2) 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 2.7.3.3-7）。
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-2、15.2.2.1-3、15.2.2.1-4、15.2.2.1-5（5.3.5.1-1）から引用

2.7.4.1.3.4 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）

TAK-536/CCT-005 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.4.1-25 に示した。

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。

表 2.7.4.1-25　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/CCT-005 試験）

項目		TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
年齢（歳）		57.0 (9.69)	56.9 (10.00)
性別	男性	184 (58.8)	196 (63.4)
	女性	129 (41.2)	113 (36.6)
体重（kg）		67.68 (12.179)	68.62 (14.167)
BMI（kg/m^2）		25.59 (4.085)	25.47 (3.875)
座位収縮期血圧（mmHg）		160.0 (7.70)	159.6 (7.27)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.3 (4.26)	100.4 (4.11)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）		76.97 (14.161)	76.82 (14.594)
eGFR 区分	≤29.9	0	0
（mL/min/1.73 m^2）	30.0～59.9	31 (9.9)	32 (10.4)
	60.0～89.9	226 (72.2)	222 (71.8)
	≥90.0	56 (17.9)	55 (17.8)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-3、15.2.2.1-5（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.1.3.5 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）

TAK-536/OCT-002 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）を表 2.7.4.1-26 に示した。

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。

表 2.7.4.1-26　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TAK-536/OCT-002 試験）

項目		eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
年齢（歳）		62.4 (7.65)	63.5 (11.96)	63.0 (10.09)
性別	男性	13 (68.4)	21 (95.5)	34 (82.9)
	女性	6 (31.6)	1 (4.5)	7 (17.1)
体重（kg）		58.54 (10.181)	72.46 (12.083)	66.01 (13.141)
BMI（kg/m^2）		22.32 (2.905)	25.63 (3.365)	24.10 (3.539)
座位収縮期血圧（mmHg）		163.6 (10.23)	163.4 (8.90)	163.5 (9.42)
座位拡張期血圧（mmHg）		100.5 (4.40)	100.6 (4.62)	100.6 (4.47)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）		19.90 (6.826)	44.35 (8.850)	33.02 (14.642)
eGFR 区分	≤14.9	4 (21.1)	0	4 (9.8)
（mL/min/1.73 m^2）	15.0～29.9	15 (78.9)	0	15 (36.6)
	30.0～44.9	0	11 (50.0)	11 (26.8)
	≥45.0	0	11 (50.0)	11 (26.8)

平均値（標準偏差）、性別及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.4.1.3.6 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）

01-05-TL-491-008 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化集団）を表 2.7.4.1-27 に示した。

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、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。

表 2.7.4.1-27　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（01-05-TL-491-008 試験）

	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg
		20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=142)	(n=283) [1)]	(n=283) [2)]	(n=285) [3)]	(n=282)
年齢（歳）	59.4 (10.53)	57.1 (11.02)	57.4 (9.62)	58.1 (11.56)	58.9 (11.57)
性別　男性	76 (53.5)	133 (47.0)	142 (50.2)	149 (52.3)	140 (49.6)
女性	66 (46.5)	150 (53.0)	141 (49.8)	136 (47.7)	142 (50.4)
体重（kg）	83.4 (18.95)	84.2 (21.53)	84.6 (20.37)	83.5 (19.61)	82.9 (19.63)
身長（cm）	166.1 (11.01)	165.7 (11.76)	166.1 (11.63)	166.3 (11.08)	166.1 (11.31)
BMI（kg/m^2）	30.0 (4.93)	30.4 (5.67)	30.6 (5.94)	30.0 (5.48)	29.8 (5.25)
座位収縮期血圧（mmHg）	158.65 (11.403)	158.70 (11.589)	158.50 (12.246)	159.42 (12.024)	159.20 (12.093)
座位拡張期血圧（mmHg）	91.27 (10.416)	92.43 (10.418)	92.18 (11.228)	92.13 (10.290)	91.44 (10.723)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
1) 身長及び BMI は n=282
2) 体重、座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧は n=281、身長は n=282、BMI は n=280
3) 体重及び身長は n=283、BMI は n=282、座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧は n=284
総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.7（5.3.5.1-4）から引用

2.7.4.2 有害事象

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 試験及び 01-05-TL-491-008 試験）について、有害事象を評価した。

腎障害を伴う成人高血圧症患者を対象とした TAK-536/OCT-002 試験は、特別な患者集団及び状況下における安全性（2.7.4.5.1.1）に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（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）

全体で 5%（2 例）以上にみられ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を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-1 及び表 2.7.4.8-付録-2 に示した。

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。

表 2.7.4.2-1　比較的よくみられる有害事象（全体で 5%以上）
（TAK-536/OCT-101 試験）

基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
上咽頭炎	9 (40.9)	2 (40.0)	11 (40.7)
便秘	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
胃腸炎	4 (18.2)	0	4 (14.8)
インフルエンザ	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
腹痛	3 (13.6)	0	3 (11.1)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	3 (11.1)
鼻出血	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
頭痛	3 (13.6)	0	3 (11.1)
中耳炎	3 (13.6)	0	3 (11.1)
発熱	3 (13.6)	0	3 (11.1)
喘息	2 (9.1)	0	2 (7.4)
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	0	2 (7.4)
挫傷	2 (9.1)	0	2 (7.4)
咳嗽	2 (9.1)	0	2 (7.4)
アトピー性皮膚炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
靭帯捻挫	2 (9.1)	0	2 (7.4)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
副鼻腔炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
口内炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
上気道感染	2 (9.1)	0	2 (7.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.1.1、Table 1.4.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-2　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（全体で 5%以上）（TAK-536/OCT-101 試験）

基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	9 (40.9)	3 (60.0)	12 (44.4)
浮動性めまい	2 (9.1)	0	2 (7.4)
頭痛	2 (9.1)	0	2 (7.4)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.1.4、Table 1.4.1.2（5.3.5.3-1）から引用

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

二重盲検期でいずれかの群で 3%（[redacted] 例）以上にみられた有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。いずれかの群で 3%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なかった。二重盲検期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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-27 及び表 2.7.4.8-付録-28 に示した。

二重盲検期の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 33.3%（[redacted]/[redacted] 例）及びロサルタン群で 32.1%（[redacted]/[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]/[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。

表 2.7.4.2-3　二重盲検期で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で3%以上）（AR14.001試験）

基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.1)	[redacted] (40.4)	[redacted] (35.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (33.3)
頭痛	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (5.6)	[redacted] (4.9)
上気道感染	0	[redacted] (9.6)	[redacted] (1.8)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.9)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
上咽頭炎	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (3.1)
背部痛	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
胃腸炎	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
気管支炎	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.2)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
嘔吐	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
下痢	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD用解析 Table 1.1.6.1.1、Table 1.4.5.1.1（5.3.5.3-1）から引用

② 中断期

中断期でいずれかの群で5%以上にみられた有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。いずれかの群で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なかった。中断期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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-29 及び表 2.7.4.8-付録-30 に示した。

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。

表 2.7.4.2-4　中断期で比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）
（AR14.001 試験）

基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (12.6)	[redacted] (8.7)	[redacted] (19.2)	[redacted] (19.2)	[redacted] (8.0)	[redacted] (15.6)
頭痛	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
上気道感染	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (3.9)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.1、Table 1.4.5.2.1（5.3.5.3-1）から引用

③ 長期非盲検期

長期非盲検期で全体で 1%（[redacted] 例）以上にみられ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を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。長期非盲検期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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-31 及び表 2.7.4.8-付録-32 に示した。

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。

表 2.7.4.2-5　長期非盲検期で比較的よくみられる有害事象（全体で 1%以上）
（AR14.001 試験）

基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.7)	[redacted] (82.9)	[redacted] (43.1)
頭痛	[redacted] (7.1)	[redacted] (14.6)	[redacted] (8.6)
上気道感染	[redacted] (1.9)	[redacted] (14.6)	[redacted] (4.6)
下痢	[redacted] (3.2)	[redacted] (7.3)	[redacted] (4.1)
上咽頭炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.1)
腹痛	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
咽頭炎	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
悪心	[redacted] (3.2)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.0)
口腔咽頭痛	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (3.0)
胃腸炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
ウイルス感染	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
嘔吐	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
上腹部痛	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
浮動性めまい	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
鼻出血	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
インフルエンザ	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
発熱	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
血圧上昇	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
結膜炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
挫傷	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
咳嗽	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
高カリウム血症	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
高血圧	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
筋肉痛	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
副鼻腔炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
扁桃炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
関節痛	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
背部痛	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
膀胱炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
湿疹	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
足骨折	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
関節脱臼	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
肺炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
発疹	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
鼻炎	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
歯痛	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
尿路感染	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.1、Table 1.4.5.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-6　長期非盲検期で比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全体で 1%以上）（AR14.001 試験）

基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (2.6)	[redacted] (14.6)	[redacted] (5.1)
血圧上昇	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
高カリウム血症	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.4、Table 1.4.5.3.2（5.3.5.3-1）から引用

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）

いずれかの群で 3%（3 例）以上にみられた有害事象及び 2%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を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した。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器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-102 及び表 2.7.4.8-付録-103 に示した。

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。

表 2.7.4.2-7　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）（TAK-536/CCT-001 試験）

基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	31 (37.8)	45 (50.6)	47 (56.6)	40 (47.1)	43 (52.4)	48 (57.1)	31 (37.8)
上咽頭炎	10 (12.2)	16 (18.0)	12 (14.5)	12 (14.1)	13 (15.9)	13 (15.5)	10 (12.2)
上気道の炎症	3 (3.7)	1 (1.1)	4 (4.8)	2 (2.4)	5 (6.1)	5 (6.0)	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	3 (3.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.9)
頭痛	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2)	4 (4.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
下痢	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	0
尿中血陽性	0	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
転倒	1 (1.2)	2 (2.2)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0
咽頭炎	1 (1.2)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
湿疹	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.2.1、Table 1.4.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-8　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 2%以上）（TAK-536/CCT-001 試験）

基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	8 (9.8)	13 (14.6)	13 (15.7)	14 (16.5)	11 (13.4)	16 (19.0)	9 (11.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
血中尿素増加	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
頭痛	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
浮動性めまい	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
尿中血陽性	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0
血中リン増加	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.2.4、Table 1.4.2.2（5.3.5.3-1）から引用

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）

いずれかの群で 3%（10 例）以上にみられた有害事象及び 1%（3 例）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を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示した。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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-106 及び表 2.7.4.8-付録-107 に示した。

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。

表 2.7.4.2-9　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）
（TAK-536/CCT-005 試験）

基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	182 (58.1)	162 (52.4)
上咽頭炎	59 (18.8)	50 (16.2)
上気道の炎症	16 (5.1)	13 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (2.9)	10 (3.2)
咽頭炎	10 (3.2)	7 (2.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.3.1、Table 1.4.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-10　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（いずれかの群で 1%以上）（TAK-536/CCT-005 試験）

基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	23 (7.3)	6 (1.9)
体位性めまい	5 (1.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	5 (1.6)	0
浮動性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.3.4、Table 1.4.3.2（5.3.5.3-1）から引用

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）

いずれかの群で 2%以上であった有害事象及び 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を表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示した。

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を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-114 及び表 2.7.4.8-付録-115 に示した。

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。

表 2.7.4.2-11　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2%以上）
（01-05-TL-491-008 試験）

基本語	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=281)	TAK-491 80 mg (n=284)	オルメサルタン 40 mg (n=282)	合計 (n=1272)
全体	51 (35.9)	109 (38.5)	101 (35.9)	117 (41.2)	107 (37.9)	485 (38.1)
頭痛	10 (7.0)	13 (4.6)	9 (3.2)	16 (5.6)	9 (3.2)	57 (4.5)
脂質異常症	3 (2.1)	10 (3.5)	11 (3.9)	16 (5.6)	10 (3.5)	50 (3.9)
浮動性めまい	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)	36 (2.8)
尿路感染	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)	4 (1.4)	26 (2.0)
下痢	0	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	24 (1.9)
上咽頭炎	0	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)	18 (1.4)
背部痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.8)	16 (1.3)
疲労	1 (0.7)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	16 (1.3)
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	0	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.4)	6 (2.1)	16 (1.3)
上気道感染	4 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	13 (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.5.1、Table 1.4.4.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-12　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 1%以上）（01-05-TL-491-008 試験）

基本語	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=281)	TAK-491 80 mg (n=284)	オルメサルタン 40 mg (n=282)	合計 (n=1272)
全体	10 (7.0)	36 (12.7)	31 (11.0)	31 (10.9)	28 (9.9)	136 (10.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	20 (1.6)
頭痛	2 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	7 (2.5)	2 (0.7)	19 (1.5)
下痢	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	11 (0.9)
疲労	0	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	11 (0.9)
低血圧	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.5.4、Table 1.4.4.2（5.3.5.3-1）から引用

（2）有害事象の程度別発現頻度

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）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-3 及び表 2.7.4.8-付録-4 に示した。

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。

表 2.7.4.2-13　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
軽度	17 (77.3)	4 (80.0)	21 (77.8)
中等度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.1.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	9 (40.9)	3 (60.0)	12 (44.4)
軽度	8 (36.4)	3 (60.0)	11 (40.7)
中等度	0	0	0
高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.1.6（5.3.5.3-1）から引用

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及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-33 及び表 2.7.4.8-付録-34 に示した。

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。

表 2.7.4.2-15　二重盲検期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.1)	[redacted] (40.4)	[redacted] (35.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (33.3)
軽度	[redacted] (22.6)	[redacted] (32.7)	[redacted] (25.0)	[redacted] (16.7)	[redacted] (24.7)
中等度	[redacted] (7.5)	[redacted] (7.7)	[redacted] (8.9)	[redacted] (7.4)	[redacted] (8.0)
高度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-16　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程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
軽度	0	[redacted] (5.8)	[redacted] (3.6)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.3)
中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.6（5.3.5.3-1）から引用

② 中断期

中断期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程度別発現頻度を表 2.7.4.2-17 及び表 2.7.4.2-18 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-35 及び表 2.7.4.8-付録-36 に示した。

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。

表 2.7.4.2-17　中断期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (12.6)	[redacted] (8.7)	[redacted] (19.2)	[redacted] (19.2)	[redacted] (8.0)	[redacted] (15.6)
軽度	[redacted] (10.7)	[redacted] (8.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (19.2)	0	[redacted] (9.1)
中等度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (5.2)
高度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-18　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程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (2.6)
軽度	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
高度	0	0	0	0	0	0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.6（5.3.5.3-1）から引用

③ 長期非盲検期

長期非盲検期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程度別発現頻度を表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-37 及び表 2.7.4.8-付録-38 に示した。

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。

表 2.7.4.2-19　長期非盲検期の有害事象の程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.7)	[redacted] (82.9)	[redacted] (43.1)
軽度	[redacted] (23.1)	[redacted] (46.3)	[redacted] (27.9)
中等度	[redacted] (7.7)	[redacted] (29.3)	[redacted] (12.2)
高度	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (3.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-20　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程度別発現頻度（AR14.001 試験）

程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (2.6)	[redacted] (14.6)	[redacted] (5.1)
軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
中等度	[redacted] (1.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (3.6)
高度	0	0	0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.6（5.3.5.3-1）から引用

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）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-21 及び表 2.7.4.2-22 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別・及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-104 及び表 2.7.4.8-付録-105 に示した。

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。

表 2.7.4.2-21　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

程度	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	31 (37.8)	45 (50.6)	47 (56.6)	40 (47.1)	43 (52.4)	48 (57.1)	31 (37.8)
軽度	28 (34.1)	41 (46.1)	37 (44.6)	34 (40.0)	37 (45.1)	39 (46.4)	25 (30.5)
中等度	3 (3.7)	3 (3.4)	9 (10.8)	6 (7.1)	6 (7.3)	9 (10.7)	6 (7.3)
高度	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.2.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

程度	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	8 (9.8)	13 (14.6)	13 (15.7)	14 (16.5)	11 (13.4)	16 (19.0)	9 (11.0)
軽度	7 (8.5)	12 (13.5)	12 (14.5)	11 (12.9)	9 (11.0)	14 (16.7)	9 (11.0)
中等度	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	0
高度	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.2.6（5.3.5.3-1）から引用

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）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-23 及び表 2.7.4.2-24 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-108 及び表 2.7.4.8-付録-109 に示した。

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。

表 2.7.4.2-23　有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-005）

程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	182 (58.1)	162 (52.4)
軽度	167 (53.4)	145 (46.9)
中等度	14 (4.5)	15 (4.9)
高度	1 (0.3)	2 (0.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.3.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-24　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（TAK-536/CCT-005）

程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	23 (7.3)	6 (1.9)
軽度	21 (6.7)	6 (1.9)
中等度	2 (0.6)	0
高度	0	0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.3.6（5.3.5.3-1）から引用

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）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示した。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程度別発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-116 及び表 2.7.4.8-付録-117 に示した。

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。

表 2.7.4.2-25　有害事象の程度別発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

程度	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン	合計
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg	
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	51 (35.9)	109 (38.5)	101 (35.9)	117 (41.2)	107 (37.9)	485 (38.1)
軽度	30 (21.1)	68 (24.0)	61 (21.7)	70 (24.6)	58 (20.6)	287 (22.6)
中等度	16 (11.3)	32 (11.3)	36 (12.8)	45 (15.8)	43 (15.2)	172 (13.5)
高度	5 (3.5)	9 (3.2)	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (2.1)	26 (2.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.5.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-26　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

程度	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン	合計
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg	
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	10 (7.0)	36 (12.7)	31 (11.0)	31 (10.9)	28 (9.9)	136 (10.7)
軽度	5 (3.5)	24 (8.5)	21 (7.5)	16 (5.6)	20 (7.1)	86 (6.8)
中等度	3 (2.1)	9 (3.2)	10 (3.6)	15 (5.3)	8 (2.8)	45 (3.5)
高度	2 (1.4)	3 (1.1)	0	0	0	5 (0.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.5.6（5.3.5.3-1）から引用

（3）有害事象の発現時期別発現頻度

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）

有害事象の発現時期別発現頻度を表 2.7.4.2-27 に、発現時期別の有害事象を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-5 及び表 2.7.4.8-付録-6 に示した。

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。

表 2.7.4.2-27　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

投与期間	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
1～14 日	n=22 5 (22.7)	n=5 1 (20.0)	n=27 6 (22.2)
15～28 日	n=22 7 (31.8)	n=5 0	n=27 7 (25.9)
29～42 日	n=22 5 (22.7)	n=5 2 (40.0)	n=27 7 (25.9)
43～56 日	n=22 2 (9.1)	n=5 1 (20.0)	n=27 3 (11.1)
57～70 日	n=22 6 (27.3)	n=5 1 (20.0)	n=27 7 (25.9)
71～84 日	n=22 6 (27.3)	n=5 0	n=27 6 (22.2)
85 日以上	n=21 15 (71.4)	n=5 4 (80.0)	n=26 19 (73.1)
1～84 日	n=22 17 (77.3)	n=5 4 (80.0)	n=27 21 (77.8)
85～168 日	n=21 14 (66.7)	n=5 3 (60.0)	n=26 17 (65.4)
169～252 日	n=20 12 (60.0)	n=4 0	n=24 12 (50.0)
253～336 日	n=20 10 (50.0)	n=4 2 (50.0)	n=24 12 (50.0)
337～420 日	n=19 9 (47.4)	n=4 0	n=23 9 (39.1)
421 日以上	n=0 0	n=0 0	n=0 0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.1.9.1.1、Table 1.1.1.9.1.2、Table 1.1.1.9.2.1 及び Table 1.1.1.9.2.2（5.3.5.3-1）から引用

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）

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を表 2.7.4.2-28 に、発現時期別の有害事象を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-39 に示した。

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。

表 2.7.4.2-28　有害事象の発現時期別発現頻度（AR14.001 試験）

投与期間	TAK-491 が少なくとも 1 回以上投与 (n=[redacted])
全体	[redacted] (53.1)
1～84 日	n=[redacted] [redacted] (41.6)
85～168 日	n=[redacted] [redacted] (24.0)
169～252 日	n=[redacted] [redacted] (21.5)
253～336 日	n=[redacted] [redacted] (15.1)
337～420 日	n=[redacted] [redacted] (12.9)
421 日以上	n=[redacted] 0

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.1.6.4.9（5.3.5.3-1）から引用

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）

有害事象の発現時期別発現頻度を表 2.7.4.2-29 に示した。

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。

表 2.7.4.2-29　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

投与期間	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	TAK-536 10 mg (n=83)	TAK-536 20 mg (n=85)	TAK-536 40 mg (n=82)	TAK-536 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)
全体	31 (37.8)	45 (50.6)	47 (56.6)	40 (47.1)	43 (52.4)	48 (57.1)	31 (37.8)
1～14 日	8 (9.8)	8 (9.0)	14 (16.9)	10 (11.8)	8 (9.8)	8 (9.5)	8 (9.8)
15～28 日	7 (8.5)	7 (7.9)	11 (13.3)	11 (12.9)	11 (13.4)	5 (6.0)	8 (9.8)
29～56 日	16 (19.5)	22 (24.7)	16 (19.3)	18 (21.2)	28 (34.1)	26 (31.0)	11 (13.4)
57～84 日	10 (12.2)	11 (12.4)	16 (19.3)	14 (16.5)	16 (19.5)	14 (16.7)	10 (12.2)
85 日以上	4 (4.9)	6 (6.7)	8 (9.6)	7 (8.2)	3 (3.7)	7 (8.3)	4 (4.9)

例数（%）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.3.1.1、15.3.3.1.4（5.3.5.1-1）から引用

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）

有害事象の発現時期別発現頻度を表 2.7.4.2-30 に示した。

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。

表 2.7.4.2-30　有害事象の発現時期別発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

投与期間	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	182 (58.1)	162 (52.4)
1～28 日	82 (26.2)	51 (16.5)
29～56 日	63 (20.1)	65 (21.0)
57～84 日	56 (17.9)	53 (17.2)
85～111 日	47 (15.0)	47 (15.2)
112 日以上	15 (　4.8)	17 (　5.5)

例数（%）
総括報告書 Table 15.3.3.1.1、15.3.3.1.3（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（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症例一覧を表 2.7.4.2-31 に示した。

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。

表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/OCT-101 試験）

投与群	被験者番号 性別・年齢 人種	投与量 （投与開始日―投与終了日）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[1)]	終了日 （終了時期）[1)]	治験薬との 因果関係	程度	重篤／非 重篤	処置	転帰
TAK-536 <50 kg	[redacted] 女性・[redacted]歳 日本人	2.5 mg（20[redacted]－20[redacted]） 5 mg（20[redacted]－20[redacted]）	水痘	20[redacted] (215)	20[redacted] (234)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			発熱	20[redacted] (82)	20[redacted] (82)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	20[redacted] (115)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
			腹痛	20[redacted] (170)	20[redacted] (173)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			中耳炎	20[redacted] (260)	20[redacted] (264)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			上気道感染	20[redacted] (239)	20[redacted] (242)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			上気道感染	20[redacted] (282)	20[redacted] (301)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			中耳炎	20[redacted] (302)	20[redacted] (308)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			アデノウイルス感染	20[redacted] (305)	20[redacted] (315)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			シラミ寄生	20[redacted] (305)	20[redacted] (314)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			中耳炎	20[redacted] (323)	20[redacted] (326)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			上気道感染	20[redacted] (331)	20[redacted] (336)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			中耳炎	20[redacted] (362)	20[redacted] (365)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

投与群	被験者番号 性別・年齢 人種	投与量 （投与開始日―投与終了日）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[1)]	終了日 （終了時期）[1)]	治験薬との 因果関係	程度	重篤／非 重篤	処置	転帰
TAK-536 <50 kg	[redacted] 男性・[redacted]歳 日本人	2.5 mg（20[redacted]－20[redacted]） 5 mg（20[redacted]－20[redacted]） 10 mg（20[redacted]－20[redacted]） 20 mg（20[redacted]－20[redacted]） 2.5 mg（20[redacted]－20[redacted]） 5 mg（20[redacted]－20[redacted]）	腎移植拒絶反応	20[redacted] (36)	継続中	関連なし	高度	重篤	増量	未回復
			移植腎の合併症	20[redacted] (88)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	軽快
			急性腎障害	20[redacted] (285)	20[redacted] (292)	関連あり	高度	重篤	休薬	回復
			高カリウム血症	20[redacted] (64)	20[redacted] (302)	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			気管支炎	20[redacted] (81)	20[redacted] (107)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			白血球数増加	20[redacted] (44)	20[redacted] (64)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			腎性貧血	20[redacted] (128)	20[redacted] (374)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			代謝性アシドーシス	20[redacted] (165)	20[redacted] (386)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	20[redacted] (264)	20[redacted] (289)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			小腸炎	20[redacted] (274)	20[redacted] (289)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			口内炎	20[redacted] (299)	20[redacted] (305)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			気管支炎	20[redacted] (324)	20[redacted] (371)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			血管穿刺部位内出血	20[redacted] (302)	20[redacted] (322)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			口内炎	20[redacted] (333)	20[redacted] (341)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			下痢	20[redacted] (367)	20[redacted] (370)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			血中クレアチニン増加	20[redacted] (371)	20[redacted] (374)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Listing 16.2.4、16.2.5、16.2.7（5.3.5.2-1）から引用
1) 有害事象発現時期及び終了時期は治験薬投与開始日を 1 とした日数

52

（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、中断期及び長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.4.2-32、表 2.7.4.2-33 及び表 2.7.4.2-34 に示した。

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。

表 2.7.4.2-32　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験）

被験者番号 人種 性別・年齢 体重 [1]	投与群 （投与開始日―投与終了日）	期	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期） [2]	終了日 （終了時期） [2]	治験薬との 因果関係	程度	重篤／非 重篤	処置	転帰
[redacted] 白人 女性・[redacted]歳 50 kg 未満	二重盲検期 TAK-491 中用量 中断期 TAK-491 中用量 長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]－20[redacted]）	二重盲検期	頭痛	20[redacted] (8)	20[redacted] (8)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		二重盲検期	上気道感染	20[redacted] (26)	20[redacted] (46)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		二重盲検期	肺炎	20[redacted] (31)	20[redacted] (46)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
[redacted] 白人 男性・1[redacted]歳 50 kg 以上	二重盲検期 TAK-491 低用量 中断期 プラセボ 長期非盲検期 TAK-491 と他の降圧薬の併用 （20[redacted]－20[redacted]）	二重盲検期	自閉症スペクトラム障害	20[redacted] (19)	20[redacted] (30)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復（後遺症あり）
[redacted] 白人 女性・1[redacted]歳 50 kg 未満	二重盲検期 ロサルタン 中断期 － 長期非盲検期 － （20[redacted]－20[redacted]）	二重盲検期	高血圧	20[redacted] (15)	20[redacted] (22)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted] 黒人／アフリカ系アメリカ人 女性・1[redacted]歳 50 kg 以上	二重盲検期 ロサルタン 中断期 － 長期非盲検期 － （20[redacted]－20[redacted]）	二重盲検期	意識消失	20[redacted] (30)	20[redacted] (30)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.1、16.2.4、16.2.7、総括報告書　補遺 Listing 16.2.1（5.3.5.1-3）から引用

1) 二重盲検期開始時

2) 有害事象発現時期及び終了時期は二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 とした日数

54

表 2.7.4.2-33　中断期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験）

被験者番号 人種 性別・年齢 体重 [1)]	投与群 （投与開始日―投与終了日）	期	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期） [2)]	終了日 （終了時期） [2)]	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] 白人 女性・1[redacted]歳 50 kg 以上	二重盲検期 TAK-491 低用量 中断期 TAK-491 低用量 長期非盲検期 TAK-491 と他の降圧薬の併用 （20[redacted]－20[redacted]）	中断期	上気道感染	20[redacted] (60)	20[redacted] (74)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	血圧上昇	20[redacted] (119)	20[redacted] (125)	明らかに関連あり	中等度	非重篤	増量	回復

中断期の有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]、長期非盲検期の有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、16.2.7、総括報告書　補遺 Listing 16.2.1、16.2.7（5.3.5.1-3）から引用

1) 二重盲検期開始時

2) 有害事象発現時期及び終了時期は二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 とした日数

55

表 2.7.4.2-34　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験）

被験者番号 人種 性別・年齢 体重 [1)]	投与群 （投与開始日―投与終了日）	期	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[2)]	終了日 （終了時期）[2)]	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	二重盲検期	長期非盲検期	片頭痛	20[redacted] (97)	20[redacted] (99)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
黒人／アフリカ系	ロサルタン									
アメリカ人	中断期	長期非盲検期	片頭痛	20[redacted] (117)	20[redacted] (119)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
女性・1[redacted]歳	プラセボ									
50 kg 以上	長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	嘔吐	20[redacted] (273)	20[redacted] (276)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
[redacted]	二重盲検期	長期非盲検期	下痢	20[redacted] (166)	20[redacted] (169)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人	TAK-491 低用量									
女性・1[redacted]歳	中断期	長期非盲検期	移植拒絶反応	20[redacted] (180)	20[redacted] (353)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 以上	TAK-491 低用量									
	長期非盲検期 TAK-491 単独	長期非盲検期	関節脱臼	20[redacted] (-)	20[redacted] (-)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	（20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	悪心	20[redacted] (290)	20[redacted] (297)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	下痢	20[redacted] (290)	20[redacted] (300)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	頭痛	20[redacted] (296)	20[redacted] (296)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	膣分泌物	20[redacted] (351)	20[redacted] (372)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
[redacted]	二重盲検期	二重盲検期	脂肪肝	20[redacted] (-)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
白人	ロサルタン									
男性・1[redacted]歳	中断期	二重盲検期	下痢	20[redacted] (28)	20[redacted] (30)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 以上	プラセボ									
	長期非盲検期 TAK-491 単独	長期非盲検期	ウイルス感染	20[redacted] (123)	20[redacted] (125)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	（20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	虫垂炎	20[redacted] (303)	20[redacted] (324)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	腹膜炎	20[redacted] (303)	20[redacted] (324)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復

56

表 2.7.4.2-34　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験）（続き）

被験者番号 人種 性別・年齢 体重 [1)]	投与群 （投与開始日―投与終了日）	期	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[2)]	終了日 （終了時期）[2)]	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	二重盲検期	長期非盲検期	ウイルス感染	20[redacted] (142)	20[redacted] (186)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人	ロサルタン									
男性・1[redacted]歳	中断期	長期非盲検期	鼻出血	20[redacted] (184)	20[redacted] (184)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 以上	ロサルタン									
	長期非盲検期	長期非盲検期	ウイルス性気道感染	20[redacted] (187)	20[redacted] (190)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
	TAK-491 単独	長期非盲検期	下痢	20[redacted] (243)	20[redacted] (245)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	（20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	嘔吐	20[redacted] (243)	20[redacted] (245)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	アレルギー性結膜炎	20[redacted] (311)	20[redacted] (318)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
[redacted]	二重盲検期	長期非盲検期	筋炎	20[redacted] (126)	20[redacted] (134)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人	ロサルタン									
男性・1[redacted]歳	中断期	長期非盲検期	上気道感染	20[redacted] (130)	20[redacted] (134)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 以上	プラセボ									
	長期非盲検期									
	TAK-491 単独									
	（20[redacted]－20[redacted]）									
[redacted]	二重盲検期	長期非盲検期	筋骨格系胸痛	20[redacted] (76)	20[redacted] (77)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人	ロサルタン									
女性・1[redacted]歳	中断期	長期非盲検期	月経困難症	20[redacted] (126)	20[redacted] (127)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 以上	プラセボ									
	長期非盲検期	長期非盲検期	頭痛	20[redacted] (186)	20[redacted] (186)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	TAK-491 単独	長期非盲検期	肺炎	20[redacted] (240)	20[redacted] (246)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	（20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	血圧上昇	20[redacted] (361)	20[redacted] (362)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復

57

表 2.7.4.2-34　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（AR14.001 試験）（続き）

被験者番号 人種 性別・年齢 体重 [1)]	投与群 （投与開始日―投与終了日）	期	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[2)]	終了日 （終了時期）[2)]	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	二重盲検期 TAK-491 高用量	中断期	頭痛	20[redacted] (51)	20[redacted] (51)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人 女性・1[redacted]歳 50 kg 未満	中断期 プラセボ	中断期	腹痛	20[redacted] (54)	20[redacted] (54)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	自然流産	20[redacted] (92)	20[redacted] (105)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
[redacted]	二重盲検期 TAK-491 低用量	二重盲検期	結膜炎	20[redacted] (41)	20[redacted] (44)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人 男性・1[redacted]歳 50 kg 以上	中断期 プラセボ	長期非盲検期	気管支反応性亢進	20[redacted] (147)	20[redacted] (152)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
	長期非盲検期 TAK-491 と他の降圧薬の併用 （20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	肺炎	20[redacted] (147)	20[redacted] (153)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	上気道感染	20[redacted] (373)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
[redacted]	二重盲検期 TAK-491 高用量	長期非盲検期	上気道感染	20[redacted] (135)	20[redacted] (140)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人 男性・[redacted]歳 50 kg 未満	中断期 プラセボ	長期非盲検期	上咽頭炎	20[redacted] (249)	20[redacted] (251)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	長期非盲検期 TAK-491 と他の降圧薬の併用 （20[redacted]－20[redacted]）	長期非盲検期	尿路感染	20[redacted] (268)	20[redacted] (279)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復

二重盲検期及び中断期の有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]、長期非盲検期の有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Listing 16.2.4、16.2.7、総括報告書　補遺 Listing 16.2.1、16.2.4、16.2.7（5.3.5.1-3）から引用
1) 二重盲検期開始時
2) 有害事象発現時期及び終了時期は二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 とした日数

58

（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症例一覧を表 2.7.4.2-35 に示した。

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。

表 2.7.4.2-35　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/CCT-001 試験）

投与群	被験者番号/性別・年齢・人種	有害事象名［基本語］	発現時期	発現時投与量	治験薬との因果関係	程度	処置	転帰
TAK-536 5 mg	[redacted]/男・4[redacted]歳 日本人	転倒・転落	79 日	5 mg	関連なし	高度	投与中止	軽快
TAK-536 10 mg	[redacted]/男性・6[redacted]歳 日本人	交通事故	7 日	10 mg	関連なし	高度	投与中止	軽快
TAK-536 20 mg	[redacted]/男性・6[redacted]歳 日本人	直腸癌	56 日	20 mg	関連なし	中等度	投与量変更せず	軽快
TAK-536 40 mg	[redacted]/男性・7[redacted]歳 日本人	出血性胃潰瘍	35 日	40 mg	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
TAK-536 80 mg	[redacted]/男性・7[redacted]歳 日本人	胸痛	56 日	80 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
C.C.	[redacted]/男性・6[redacted]歳 日本人	気管支炎	50 日	12 mg	関連なし	中等度	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
発現時期：治療期開始時を 1 日とした
総括報告書（改訂版 1）Table 12.e、Listing 16.2.4.2、16.2.7（5.3.5.1-1）から引用

（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症例一覧を表 2.7.4.2-36 に示した。

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。

表 2.7.4.2-36　重篤な有害事象の発現症例一覧（TAK-536/CCT-005 試験）

投与群	被験者番号/性別・年齢人種	有害事象名［基本語］	発現時期	発現時投与量	治験薬との因果関係	程度	処置	転帰
TAK-536	[redacted]/女性・5[redacted]歳日本人	女性乳癌	83 日	40 mg	関連なし	高度	投与中止	不明
C.C.	[redacted]/男性・4[redacted]歳日本人	椎間板突出	86 日	12 mg	関連なし	高度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・6[redacted]歳日本人	基底細胞癌	17 日	8 mg	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
発現時期：治療期開始時を 1 日とした
総括報告書 Table 12.e（5.3.5.1-2）から引用

（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症例一覧を表 2.7.4.2-37 に示した。

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鼡径ヘルニア各 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。

表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象の発現症例一覧（01-05-TL-491-008 試験）

投与群	被験者番号 性別・年齢	有害事象名 ［基本語］	発現 時期 1)	程度	処置	転帰	治験薬との 因果関係
プラセボ	[redacted] 男性・5[redacted]歳	胸痛	47 日	高度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・4[redacted]歳	虚血	15 日	高度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・7[redacted]歳	冠動脈疾患	16 日	中等度	投与中止	回復	多分関連あり
TAK-491 20 mg	[redacted] 女性・5[redacted]歳	肺炎	29 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		喘息発作重積	29 日	高度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	胃腸出血	32 日	高度	投与中止	死亡	関連なし
		ショック	32 日	高度	投与中止	死亡	関連なし
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	心房細動	22 日	高度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 女性・7[redacted]歳	下気道感染	33 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		骨髄異形成症候群	33 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・6[redacted]歳	心筋梗塞	53 日	中等度	該当なし	回復 2)	関連なし
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	てんかん	12 日	軽度	投与量変更せず	回復	関連なし
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	虚血性脳卒中	57 日	軽度	該当なし	回復（後遺症あり）2)	関連なし
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	蜂巣炎	11 日	高度	投与中止	回復	関連なし
TAK-491 80 mg	[redacted] 女性・7[redacted]歳	一過性脳虚血発作	5 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
オルメサルタン 40 mg	[redacted] 男性・6[redacted]歳	慢性胆嚢炎	16 日	中等度	投与量変更せず	回復	関連なし
	[redacted] 男性・6[redacted]歳	単径ヘルニア	42 日	高度	投与量変更せず	回復	関連なし

MedDRA/J Ver.[redacted]
1) 発現時期は二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 とした
2) 二重盲検治療終了後にみられた事象
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.2.2（5.3.5.1-4）から引用

2.7.4.2.1.4 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を表 2.7.4.2-38 に示した。

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。

表 2.7.4.2-38　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

被験者番号 性別・年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日 （投与期間）[1]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （発現時期）[2]	終了日 （終了時期）[2]	治験薬との 因果関係	程度	処置	転帰
[redacted] 女性・1[redacted]歳	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted] (77)	血中クレアチニン増加	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (60)	継続中	関連あり	軽度	投与中止	未回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
1) 治験薬投与期間は治験薬投与開始日を 1 とした日数
2) 有害事象発現時期及び終了時期は治験薬投与開始日を 1 とした日数
総括報告書 Table 15.3.2a（5.3.5.2-1）から引用

（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）

二重盲検期で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-39 に示した。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。

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]/[redacted] 例）及びロサルタン群で 3.8%（[redacted]/[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]/[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。

表 2.7.4.2-39　二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象（AR14.001 試験）

投与群	被験者番号 性別・年齢	有害事象名 ［基本語］	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	転帰
TAK-491 中用量	[redacted] 女性・1[redacted]歳	失神寸前の状態	関連あるかもしれない	高度	非重篤	回復
ロサルタン	[redacted] 女性・1[redacted]歳	意識消失	多分関連なし	高度	重篤	回復
ロサルタン	[redacted] 女性・1[redacted]歳	高血圧	関連なし	中等度	重篤	回復

MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Listing 16.2.7.1（5.3.5.1-3）から引用

（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を表 2.7.4.2-40 に示した。

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。

表 2.7.4.2-40　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）

投与群	被験者番号/性別・年齢	有害事象名［基本語］	発現時期	発現時投与量	治験薬との因果関係	程度	処置	転帰
TAK-536 5 mg	[redacted]/男性・4[redacted]歳	転倒・転落 1)	79 日	5 mg	関連なし	高度	投与中止	軽快
	[redacted]/男性・4[redacted]歳	特発性血小板減少性紫斑病	29 日	5 mg	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	未回復
TAK-536 10 mg	[redacted]/男性・6[redacted]歳	交通事故 1)	7 日	10 mg	関連なし	高度	投与中止	軽快
	[redacted]/男性・7[redacted]歳	体位性めまい	14 日	10 mg	多分関連あり	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・6[redacted]歳	低血圧	4 日	10 mg	多分関連あり	中等度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・7[redacted]歳	浮動性めまい	5 日	10 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
		耳不快感	5 日	10 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
		異常感	-7 日 2)	プラセボ 2)	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
TAK-536 20 mg	[redacted]/男性・6[redacted]歳	浮動性めまい	12 日	20 mg	多分関連あり	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・7[redacted]歳	血圧低下	12 日	20 mg	多分関連あり	中等度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・6[redacted]歳	糖尿病	28 日	20 mg	関連なし	軽度	投与中止	未回復
	[redacted]/男性・5[redacted]歳	異常感	3 日	20 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止/投与再開	回復
TAK-536 40 mg	[redacted]/男性・4[redacted]歳	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35 日	40 mg	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 日	40 mg	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・7[redacted]歳	出血性胃潰瘍 1)	35 日	40 mg	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
TAK-536 80 mg	[redacted]/女性・6[redacted]歳	発疹	5 日	80 mg	多分関連あり	中等度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・7[redacted]歳	胸痛 1)	56 日	80 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・4[redacted]歳	肝機能異常	29 日	80 mg	関連あるかもしれない	軽度	投与中止/投与再開	回復
C.C.	[redacted]/男性・6[redacted]歳	気管支炎 1)	50 日	12 mg	関連なし	中等度	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
発現時期：治療期開始時を 1 日とした
1) 重篤な有害事象として報告された事象
2) 発現時期は対照観察期（プラセボ）であったが、治療期移行後も継続しており、治験薬投与中止に至ったことから掲載
総括報告書（改訂版 1）Table12.f、Listing 16.2.4.2、16.2.7（5.3.5.1-1）から引用

（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を表 2.7.4.2-41 に示した。

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。

表 2.7.4.2-41　治験薬の投与中止に至った有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）

投与群	被験者番号/性別・年齢	有害事象名［基本語］	発現時期	発現時投与量	治験薬との因果関係	程度	処置	転帰
TAK-536	[redacted]/女性・6[redacted]歳	傾眠	3 日	20 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
		頭痛	3 日	20 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
		浮動性めまい	3 日	20 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
		頻尿	3 日	20 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/女性・5[redacted]歳	腎盂腎炎	71 日	40 mg	関連なし	中等度	投与中止/投与再開 2)	回復
	[redacted]/女性・6[redacted]歳	体位性めまい	93 日	40 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/女性・5[redacted]歳	浮動性めまい	52 日	20 mg	関連あり	中等度	投与中止	回復
		食欲減退	19 日	20 mg	関連あり	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/女性・5[redacted]歳	女性乳癌 1)	83 日	40 mg	関連なし	高度	投与中止	不明
C.C.	[redacted]/男性・4[redacted]歳	感染	52 日	12 mg	関連なし	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・4[redacted]歳	椎間板突出 1)	86 日	12 mg	関連なし	高度	投与中止	回復
	[redacted]/女性・5[redacted]歳	胃炎	17 日	8 mg	関連なし	軽度	投与中止	回復
	[redacted]/男性・6[redacted]歳	基底細胞癌 1)	17 日	8 mg	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
発現時期：治療期開始時を 1 日とした
1) 重篤な有害事象として報告された事象
2) 回復後治験薬の投与を再開
総括報告書 Table 12.f（5.3.5.1-2）から引用

（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を表 2.7.4.2-42 に示した。

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。

表 2.7.4.2-42 治験薬投与中止に至った有害事象（01-05-TL-491-008 試験）

投与群	被験者番号 性別・年齢	有害事象名 ［基本語］	発現 時期 [1)]	程度	処置	転帰	治験薬との 因果関係
プラセボ	[redacted] 男性・6[redacted]歳	高カリウム血症	1 日	軽度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	胸痛	47 日	高度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 女性・5[redacted]歳	高血圧	23 日	軽度	投与中止	回復	明らかに関連あり
	[redacted] 女性・4[redacted]歳	動悸	12 日	中等度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		浮動性めまい	2 日	軽度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 男性・4[redacted]歳	虚血	15 日	高度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・7[redacted]歳	冠動脈疾患	16 日	中等度	投与中止	回復	多分関連あり
TAK-491 20 mg	[redacted] 女性・5[redacted]歳	肺炎	29 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		喘息発作重積	29 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		尿路感染	28 日	中等度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	潮紅	18 日	軽度	投与中止	未回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 女性・2[redacted]歳	動悸	8 日	高度	投与中止	回復	多分関連あり
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	胃腸出血	32 日	高度	投与中止	死亡	関連なし
		ショック	32 日	高度	投与中止	死亡	関連なし
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	心房細動	22 日	高度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	胃食道逆流性疾患	8 日	軽度	投与中止	未回復	関連なし
	[redacted] 男性・3[redacted]歳	下痢	7 日	軽度	投与中止	回復	多分関連あり
		筋痙縮	7 日	軽度	投与中止	回復	多分関連あり
		頭痛	7 日	軽度	投与中止	回復	多分関連あり
		発疹	7 日	軽度	投与中止	回復	多分関連あり
	[redacted] 男性・6[redacted]歳	疲労	6 日	中等度	投与中止	回復	多分関連あり
		頭痛	6 日	軽度	投与中止	未回復	多分関連あり
		頻尿	6 日	中等度	投与中止	未回復	多分関連あり
	[redacted] 女性・7[redacted]歳	下気道感染	33 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		骨髄異形成症候群	33 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	蜂巣炎	11 日	高度	投与中止	回復	関連なし
		熱疲労	16 日	中等度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 女性・4[redacted]歳	狭心症	42 日	軽度	投与中止	回復	関連なし

表 2.7.4.2-42　治験薬投与中止に至った有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

投与群	被験者番号 性別・年齢	有害事象名 ［基本語］	発現 時期 1)	程度	処置	転帰	治験薬との 因果関係
TAK-491 40 mg	[redacted] 男性・4[redacted]歳	頭痛	36 日	中等度	投与中止	不明	関連あるかもしれない
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	肝酵素上昇	15 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 女性・4[redacted]歳	好塩基球増加症	37 日	軽度	投与中止	未回復	関連あるかもしれない
TAK-491 80 mg	[redacted] 女性・7[redacted]歳	一過性脳虚血発作	5 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 男性・3[redacted]歳	無力症	38 日	軽度	投与中止	回復	明らかに関連あり
		浮動性めまい	33 日	中等度	投与中止	回復	明らかに関連あり
	[redacted] 男性・5[redacted]歳	浮動性めまい	19 日	軽度	投与中止	回復	明らかに関連あり
		低血圧	19 日	中等度	投与中止	回復	多分関連あり
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	トランスアミナーゼ上昇	15 日	中等度	投与中止	未回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 女性・4[redacted]歳	デング熱	37 日	中等度	投与中止	軽快	関連なし
	[redacted] 女性・7[redacted]歳	頭痛	25 日	軽度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		高血圧クリーゼ	25 日	中等度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
オルメサルタン 40 mg	[redacted] 男性・6[redacted]歳	浮動性めまい	22 日	中等度	投与中止	回復	多分関連あり
	[redacted] 女性・5[redacted]歳	高血圧	28 日	軽度	投与中止	回復	関連なし
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	下痢	1 日	軽度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	[redacted] 女性・6[redacted]歳	低血圧	2 日	中等度	投与中止	回復	明らかに関連あり

MedDRA/J Ver.[redacted]
1) 発現時期は二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 とした
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.2.1（5.3.5.1-4）から引用

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-43 に示した。

全体で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」（70.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33.3%）、「胃腸障害」（29.6%）、「神経系障害」（29.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（29.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」（18.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（14.8%）、「腎および尿路障害」（14.8%）、「血液およびリンパ系障害」（11.1%）及び「臨床検査」（11.1%）であった。

表 2.7.4.2-43　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	3 (60.0)	19 (70.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	1 (20.0)	9 (33.3)
胃腸障害	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
神経系障害	6 (27.3)	2 (40.0)	8 (29.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	0	6 (22.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	0	5 (18.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
腎および尿路障害	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0	3 (11.1)
臨床検査	3 (13.6)	0	3 (11.1)
免疫系障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
血管障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
眼障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.1.2（5.3.5.3-1）から引用

（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、中断期及び長期非盲検期の器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-44、表 2.7.4.2-45、表 2.7.4.2-46 に示した。

二重盲検期における発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、TAK-491 全体で「感染症および寄生虫症」（16.1%）であり、ロサルタン群では「感染症および寄生虫症」（11.3%）であった。TAK-491 投与群別では、低用量群で「感染症および寄生虫症」（23.1%）、中用量群で「感染症および寄生虫症」（16.1%）、「神経系障害」（10.7%）及び「臨床検査」（10.7%）であり、高用量群ではみられなかった。器官別大分類別有害事象の内容及び発現頻度は TAK-491 群とロサルタン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。

中断期における発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、TAK-491 全体、プラセボ群及び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「感染症および寄生虫症」（11.5%）であり、中用量群及び高用量群ではみられなかった。器官別大分類別有害事象の内容及び発現頻度は TAK-491 群とロサルタン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。

長期非盲検期において発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、TAK-491 全体で「感染症および寄生虫症」（25.4%）、「胃腸障害」（13.2%）及び「神経系障害」（10.7%）であった。

表 2.7.4.2-44　二重盲検期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
全体	[redacted] (32.1)	[redacted] (40.4)	[redacted] (35.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (33.3)
感染症および寄生虫症	[redacted] (11.3)	[redacted] (23.1)	[redacted] (16.1)	[redacted] (9.3)	[redacted] (16.0)
神経系障害	[redacted] (9.4)	[redacted] (7.7)	[redacted] (10.7)	[redacted] (5.6)	[redacted] (8.0)
胃腸障害	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (7.4)	[redacted] (5.6)
臨床検査	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (10.7)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (5.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
耳および迷路障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
内分泌障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
精神障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
血管障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
肝胆道系障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.2（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-45　中断期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
全体	[redacted] (12.6)	[redacted] (8.7)	[redacted] (19.2)	[redacted] (19.2)	[redacted] (8.0)	[redacted] (15.6)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.9)	[redacted] (8.7)	[redacted] (11.5)	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (6.5)
神経系障害	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
胃腸障害	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.6)
臨床検査	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.9)	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.2（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-46　長期非盲検期の器官別大分類別有害事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.7)	[redacted] (82.9)	[redacted] (43.1)
感染症および寄生虫症	[redacted] (15.4)	[redacted] (63.4)	[redacted] (25.4)
胃腸障害	[redacted] (10.9)	[redacted] (22.0)	[redacted] (13.2)
神経系障害	[redacted] (9.0)	[redacted] (17.1)	[redacted] (10.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (22.0)	[redacted] (8.6)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.2)	[redacted] (17.1)	[redacted] (6.1)
臨床検査	[redacted] (3.8)	[redacted] (14.6)	[redacted] (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.6)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.5)
眼障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.0)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
免疫系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
生殖系および乳房障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
血管障害	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
精神障害	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
心臓障害	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
内分泌障害	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.2（5.3.5.3-1）から引用

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-47 に示した。

TAK-536 のいずれかの群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であり、TAK-536 の投与群間で大きな違いはなかった。また、器官別大分類別有害事象の内容及び発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-47　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	31 (37.8)	45 (50.6)	47 (56.6)	40 (47.1)	43 (52.4)	48 (57.1)	31 (37.8)
感染症および寄生虫症	15 (18.3)	20 (22.5)	22 (26.5)	16 (18.8)	19 (23.2)	19 (22.6)	16 (19.5)
臨床検査	5 (6.1)	12 (13.5)	8 (9.6)	11 (12.9)	8 (9.8)	11 (13.1)	8 (9.8)
胃腸障害	4 (4.9)	4 (4.5)	7 (8.4)	3 (3.5)	8 (9.8)	8 (9.5)	4 (4.9)
神経系障害	5 (6.1)	6 (6.7)	6 (7.2)	5 (5.9)	3 (3.7)	2 (2.4)	4 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.9)	1 (1.1)	5 (6.0)	5 (5.9)	6 (7.3)	6 (7.1)	2 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	3 (3.4)	1 (1.2)	6 (7.1)	2 (2.4)	7 (8.3)	3 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (4.8)	4 (4.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (7.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	2 (2.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	6 (7.3)	1 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (3.4)	0	5 (5.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
心臓障害	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
眼障害	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
免疫系障害	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.2.2（5.3.5.3-1）から引用

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-48 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、TAK-536 群及び C.C.群で「感染症および寄生虫症」であった。また、器官別大分類別有害事象の内容及び発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-48　器官別大分類別有害事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	182 (58.1)	162 (52.4)
感染症および寄生虫症	85 (27.2)	74 (23.9)
臨床検査	29 (9.3)	21 (6.8)
胃腸障害	25 (8.0)	23 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (7.3)	19 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (6.4)	19 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	14 (4.5)	18 (5.8)
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.5)	20 (6.5)
神経系障害	16 (5.1)	13 (4.2)
代謝および栄養障害	9 (2.9)	5 (1.6)
免疫系障害	8 (2.6)	5 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.9)	3 (1.0)
肝胆道系障害	4 (1.3)	7 (2.3)
耳および迷路障害	2 (0.6)	4 (1.3)
眼障害	2 (0.6)	4 (1.3)
腎および尿路障害	4 (1.3)	0
心臓障害	1 (0.3)	2 (0.6)
精神障害	2 (0.6)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
製品の問題	1 (0.3)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.3.2（5.3.5.3-1）から引用

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-49 に示した。

TAK-491 のいずれかの群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-49　器官別大分類別有害事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	合計
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	51 (35.9)	109 (38.5)	101 (35.9)	117 (41.2)	107 (37.9)	485 (38.1)
感染症および寄生虫症	15 (10.6)	26 (9.2)	23 (8.2)	27 (9.5)	26 (9.2)	117 (9.2)
神経系障害	13 (9.2)	25 (8.8)	15 (5.3)	25 (8.8)	21 (7.4)	99 (7.8)
代謝および栄養障害	8 (5.6)	19 (6.7)	20 (7.1)	28 (9.9)	17 (6.0)	92 (7.2)
臨床検査	3 (2.1)	17 (6.0)	16 (5.7)	25 (8.8)	19 (6.7)	80 (6.3)
胃腸障害	6 (4.2)	23 (8.1)	19 (6.8)	12 (4.2)	16 (5.7)	76 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.9)	12 (4.2)	12 (4.3)	14 (4.9)	17 (6.0)	62 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.5)	10 (3.5)	9 (3.2)	12 (4.2)	18 (6.4)	54 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	12 (4.2)	8 (2.8)	5 (1.8)	7 (2.5)	34 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	10 (3.5)	4 (1.4)	7 (2.5)	7 (2.5)	29 (2.3)
腎および尿路障害	3 (2.1)	6 (2.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	2 (0.7)	24 (1.9)
心臓障害	3 (2.1)	8 (2.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	23 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	5 (1.8)	9 (3.2)	1 (0.4)	5 (1.8)	22 (1.7)
精神障害	3 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	19 (1.5)
血管障害	5 (3.5)	3 (1.1)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	14 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	10 (0.8)
眼障害	0	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.1)	1 (0.4)	10 (0.8)
耳および迷路障害	2 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.1.5.2（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.2.1.6 ARB で懸念される有害事象の解析

（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）

低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-50 及び表 2.7.4.2-51 に示した。

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。

表 2.7.4.2-50　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	5 (22.7)	2 (40.0)	7 (25.9)
神経系障害	3 (13.6)	2 (40.0)	5 (18.5)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	3 (11.1)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.7)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.7)
血管障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)
起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-51　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
（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	4 (18.2)	2 (40.0)	6 (22.2)
神経系障害	2 (9.1)	2 (40.0)	4 (14.8)
浮動性めまい	2 (9.1)	0	2 (7.4)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.7)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.7)
血管障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)
起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.1.3（5.3.5.3-1）から引用

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

二重盲検期の低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-52 及び表 2.7.4.2-53 に示した。

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。

表 2.7.4.2-52　二重盲検期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
全体	[redacted](3.8)	[redacted](5.8)	[redacted](3.6)	[redacted](3.7)	[redacted](4.3)
耳および迷路障害	0	[redacted](1.9)	0	0	[redacted](0.6)
回転性めまい	0	[redacted](1.9)	0	0	[redacted](0.6)
神経系障害	[redacted](3.8)	[redacted](3.8)	[redacted](3.6)	[redacted](3.7)	[redacted](3.7)
浮動性めまい	0	[redacted](3.8)	[redacted](3.6)	[redacted](1.9)	[redacted](3.1)
失神寸前の状態	[redacted](1.9)	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)
失神	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)
意識消失	[redacted](1.9)	0	0	0	0
血管障害	0	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)
低血圧	0	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.6.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-53　二重盲検期の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（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])	(n=[redacted])
全体	0	[redacted](3.8)	[redacted](1.8)	0	[redacted](1.9)
耳および迷路障害	0	[redacted](1.9)	0	0	[redacted](0.6)
回転性めまい	0	[redacted](1.9)	0	0	[redacted](0.6)
神経系障害	0	[redacted](1.9)	[redacted](1.8)	0	[redacted](1.2)
浮動性めまい	0	[redacted](1.9)	[redacted](1.8)	0	[redacted](1.2)
失神寸前の状態	0	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)
血管障害	0	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)
低血圧	0	0	[redacted](1.8)	0	[redacted](0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.6.1.3（5.3.5.3-1）から引用

② 中断期

中断期の低血圧関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-54 に示した。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。

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。

表 2.7.4.2-54　中断期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
神経系障害	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.6.2.1（5.3.5.3-1）から引用

③ 長期非盲検期

長期非盲検期の低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-55 及び表 2.7.4.2-56 に示した。

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。

表 2.7.4.2-55　長期非盲検期の低血圧関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (9.8)	[redacted] (3.0)
神経系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
浮動性めまい	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
失神	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.6.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-56　長期非盲検期の治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
神経系障害	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.6.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-57 及び表 2.7.4.2-58 に示した。

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。

表 2.7.4.2-57　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	1 (1.2)	4 (4.5)	3 (3.6)	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.7)
耳および迷路障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
頭位性回転性めまい	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
血圧低下	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (2.4)	3 (3.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
体位性めまい	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
浮動性めまい	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-58　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
（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	0	2 (2.2)	3 (3.6)	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
臨床検査	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
血圧低下	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
神経系障害	0	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
体位性めまい	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
浮動性めまい	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.2.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-59 及び表 2.7.4.2-60 に示した。

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。

表 2.7.4.2-59　低血圧関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	11 (3.5)	10 (3.2)
耳および迷路障害	1 (0.3)	2 (0.6)
回転性めまい	0	2 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0
神経系障害	10 (3.2)	8 (2.6)
浮動性めまい	5 (1.6)	7 (2.3)
体位性めまい	6 (1.9)	1 (0.3)
失神	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-60　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
（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	7 (2.2)	2 (0.6)
神経系障害	7 (2.2)	2 (0.6)
体位性めまい	5 (1.6)	1 (0.3)
浮動性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

低血圧関連事象及び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を表 2.7.4.2-61 及び表 2.7.4.2-62 に示した。

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。

表 2.7.4.2-61　低血圧関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	4 (2.8)	11 (3.9)	8 (2.8)	10 (3.5)	11 (3.9)	44 (3.5)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	4 (2.8)	9 (3.2)	7 (2.5)	8 (2.8)	10 (3.5)	38 (3.0)
浮動性めまい	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)	36 (2.8)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
血管障害	0	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.5)
低血圧	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.4)
ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.5.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-62　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
（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.8)	8 (2.8)	8 (2.8)	26 (2.0)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	6 (2.1)	7 (2.5)	22 (1.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	20 (1.6)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
血管障害	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
低血圧	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.1.5.3（5.3.5.3-1）から引用

（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）

腎機能関連事象及び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を表 2.7.4.2-63 及び表 2.7.4.2-64 に示した。

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。

表 2.7.4.2-63　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	4 (18.2)	1 (20.0)	5 (18.5)
臨床検査	3 (13.6)	0	3 (11.1)
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	0	2 (7.4)
尿中蛋白陽性	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎および尿路障害	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
急性腎障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-64　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（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
臨床検査	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血中クレアチニン増加	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎および尿路障害	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
急性腎障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.1.3（5.3.5.3-1）から引用

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

二重盲検期の腎機能関連事象及び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を表 2.7.4.2-65 及び表 2.7.4.2-66 に示した。

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。

表 2.7.4.2-65　二重盲検期の腎機能関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted](1.9)	[redacted](1.8)	[redacted](3.7)	[redacted](2.5)
臨床検査	0	[redacted](1.9)	[redacted](1.8)	[redacted](1.9)	[redacted](1.9)
血中クレアチニン増加	0	[redacted](1.9)	[redacted](1.8)	[redacted](1.9)	[redacted](1.9)
糸球体濾過率減少	0	[redacted](1.9)	0	0	[redacted](0.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.6.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-66　二重盲検期の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（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	0	0	[redacted](3.7)	[redacted](1.2)
臨床検査	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted](1.9)	[redacted](0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.6.1.3（5.3.5.3-1）から引用

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

長期非盲検期の腎機能関連事象及び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を表 2.7.4.2-67 及び表 2.7.4.2-68 に示した。

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。

表 2.7.4.2-67　長期非盲検期の腎機能関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.6.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-68　長期非盲検期の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（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.6.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

腎機能関連事象及び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を表 2.7.4.2-69 及び表 2.7.4.2-70 に示した。

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 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。

表 2.7.4.2-69　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	0	3 (3.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
臨床検査	0	3 (3.4)	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
血中尿素増加	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-70　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
（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	0	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
臨床検査	0	3 (3.4)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
血中尿素増加	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.2.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

腎機能関連事象及び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を表 2.7.4.2-71 及び表 2.7.4.2-72 に示した。

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 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。

表 2.7.4.2-71　腎機能関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	4 (1.3)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-72　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
（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	4 (1.3)	0
臨床検査	2 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	2 (0.6)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

腎機能関連事象及び治験薬との因果関係が否定できない腎機能障害関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-73 及び表 2.7.4.2-74 に示した。

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。

表 2.7.4.2-73　腎機能関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=281)	TAK-491 80 mg (n=284)	オルメサルタン 40 mg (n=282)	全体 (n=1272)
全体	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	2 (0.7)	12 (0.9)
臨床検査	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.5.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-74　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
（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=142)	TAK-491 20 mg (n=283)	TAK-491 40 mg (n=281)	TAK-491 80 mg (n=284)	オルメサルタン 40 mg (n=282)	全体 (n=1272)
全体	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	5 (0.4)
臨床検査	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.2.5.3（5.3.5.3-1）から引用

（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及び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を表 2.7.4.2-75 及び表 2.7.4.2-76 に示した。

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。

表 2.7.4.2-75　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-76　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（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

長期非盲検期でみられた高カリウム関連事象及び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を表 2.7.4.2-77 及び表 2.7.4.2-78 に示した。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。

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。

表 2.7.4.2-77　長期非盲検期の高カリウム関連事象の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
高カリウム血症	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.6.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-78　長期非盲検期の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（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
代謝および栄養障害	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
高カリウム血症	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.6.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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及び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を表 2.7.4.2-79 及び表 2.7.4.2-80 に示した。

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。

表 2.7.4.2-79　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
臨床検査	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-80　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（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
臨床検査	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.2.3（5.3.5.3-1）から引用

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及び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を表 2.7.4.2-81 及び表 2.7.4.2-82 に示した。

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。

表 2.7.4.2-81　高カリウム関連事象の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-82　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（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	0	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.3)
血中カリウム増加	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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及び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を表 2.7.4.2-83 及び表 2.7.4.2-84 に示した。

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。

表 2.7.4.2-83　高カリウム関連事象の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	7 (0.6)
臨床検査	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.5.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-84　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
（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
臨床検査	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	5 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	5 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.3.5.3（5.3.5.3-1）から引用

（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を表 2.7.4.2-85 に示した。治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害はみられなかった。

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。

表 2.7.4.2-85　二重盲検期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
肝胆道系障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
肝酵素上昇	[redacted] (1.9)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.6.1.1（5.3.5.3-1）から引用

② 中断期

中断期の肝機能障害及び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を表 2.7.4.2-86 及び表 2.7.4.2-87 に示した。

肝機能障害の発現頻度は、TAK-491 全体で 1.3%（[redacted]/[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]/[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。

表 2.7.4.2-86　中断期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
臨床検査	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.6.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-87　中断期の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（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
臨床検査	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.6.2.3（5.3.5.3-1）から引用

③ 長期非盲検期

長期非盲検期の肝機能障害の発現頻度を表 2.7.4.2-88 に示した。長期非盲検期では治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害はみられなかった。

肝機能障害の発現頻度は、全体で 1.0%（[redacted]/[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]/[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。

表 2.7.4.2-88　長期非盲検期の肝機能障害の発現頻度（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
臨床検査	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.6.3.1（5.3.5.3-1）から引用

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）

肝機能障害及び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を表 2.7.4.2-89 及び表 2.7.4.2-90 に示した。

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。

表 2.7.4.2-89　肝機能障害の発現頻度（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	3 (3.6)	3 (3.7)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
臨床検査	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-90　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（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
	(n=82)	(n=89)	(n=83)	(n=85)	(n=82)	(n=84)	(n=82)
全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
臨床検査	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.2.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

肝機能障害及び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を表 2.7.4.2-91 及び表 2.7.4.2-92 に示した。

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。

表 2.7.4.2-91　肝機能障害の発現頻度（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	6 (1.9)	8 (2.6)
肝胆道系障害	4 (1.3)	4 (1.3)
肝機能異常	2 (0.6)	2 (0.6)
脂肪肝	2 (0.6)	2 (0.6)
臨床検査	2 (0.6)	4 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-92　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
（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	1 (0.3)	0
臨床検査	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.3.3（5.3.5.3-1）から引用

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）

肝機能障害及び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を表 2.7.4.2-93 及び表 2.7.4.2-94 に示した。

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。

表 2.7.4.2-93　肝機能障害の発現頻度（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	12 (0.9)
臨床検査	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	12 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.5.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.2-94　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
（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン 40 mg	全体
		20 mg	40 mg	80 mg		
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
全体	0	3 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
臨床検査	0	3 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
CTD 用解析 Table 1.2.4.5.3（5.3.5.3-1）から引用

（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。

2.7.4.2.1.7 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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別報告は2.7.6及び第5部の各試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（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）

血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-7 及び表 2.7.4.8-付録-8 に示した。また、尿検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-9 及び表 2.7.4.8-付録-10 に示した。

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

二重盲検期の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-40 及び表 2.7.4.8-付録-41 に示した。また、尿検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-42 及び表 2.7.4.8-付録-43 に示した。

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

中断期の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-44 及び表 2.7.4.8-付録-45 に示した。中断期の尿検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-46 及び表 2.7.4.8-付録-47 に示した。

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

長期非盲検期の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-48 及び表 2.7.4.8-付録-49 に示した。長期非盲検期の尿検査のベースラインからの変化量及びシフト表を表 2.7.4.8-付録-50 及び表 2.7.4.8-付録-51 に示した。

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。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 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）

診察室座位脈拍数、診察室立位脈拍数、診察室立位血圧、家庭座位血圧及び体重のベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-付録-11、表 2.7.4.8-付録-12、表 2.7.4.8-付録-13、表 2.7.4.8-付録-14 及び表 2.7.4.8-付録-15 に示した。

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）

1）二重盲検期

二重盲検期の立位脈拍数、立位血圧、座位血圧及び平均血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-付録-52、表 2.7.4.8-付録-53、表 2.7.4.8-付録-54 及び表 2.7.4.8-付録-55 に示した。

バイタルサインについて、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）中断期

中断期の立位脈拍数、立位血圧、座位血圧及び平均血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.4.8-付録-56、表 2.7.4.8-付録-57、表 2.7.4.8-付録-58 及び表 2.7.4.8-付録-59 に示した。

バイタルサインについて、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。

3）長期非盲検期

長期非盲検期の立位脈拍数、立位血圧、座位血圧及び平均血圧のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-60、表 2.7.4.8-付録-61、表 2.7.4.8-付録-62 及び表 2.7.4.8-付録-63 に示した。

バイタルサインについて、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。

（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。

2.7.4.4.2 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）

心電図判定結果のシフト表を表 2.7.4.8-付録-16 に示した。

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

スクリーニング時及び中断期終了時の心電図判定結果を表 2.7.4.8-付録-64 に示した。

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

長期非盲検期終了時の心電図判定結果を表 2.7.4.8-付録-65 に示した。

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 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は 2.7.4.5.2.4 に記載したが、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。

2.7.4.5.1.1 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）

TAK-536/OCT-002 試験における有害事象の発現頻度、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、程度別の有害事象の発現頻度、程度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を、それぞれ表 2.7.4.8-付録-110、表 2.7.4.8-付録-111、表 2.7.4.8-付録-112 及び表 2.7.4.8-付録-113 に示した。

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。

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.2.1 性別

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における性別（男性、女性）で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を表 2.7.4.5-1～表 2.7.4.5-8 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-17、表 2.7.4.8-付録-18、表 2.7.4.8-付録-66、表 2.7.4.8-付録-67、表 2.7.4.8-付録-68、表 2.7.4.8-付録-69、表 2.7.4.8-付録-70 及び表 2.7.4.8-付録-71 に示した。

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。

表 2.7.4.5-1　有害事象の発現頻度に対する性別の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

性別	<50 kg	≥50 kg	全体
男性	(n=13) 11 (84.6)	(n=4) 4 (100.0)	(n=17) 15 (88.2)
女性	(n=9) 8 (88.9)	(n=1) 1 (100.0)	(n=10) 9 (90.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-2　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
男性	(n=[redacted]) [redacted] (28.6)	(n=[redacted]) [redacted] (37.5)	(n=[redacted]) [redacted] (37.5)	(n=[redacted]) [redacted] (27.6)	(n=[redacted]) [redacted] (34.4)
女性	(n=[redacted]) [redacted] (36.0)	(n=[redacted]) [redacted] (42.9)	(n=[redacted]) [redacted] (31.3)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (31.9)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-3　中断期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
男性	(n=[redacted]) [redacted] (14.5)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (12.5)	(n=[redacted]) [redacted] (6.7)	(n=[redacted]) [redacted] (7.1)
女性	(n=[redacted]) [redacted] (9.8)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) [redacted] (30.0)	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) [redacted] (25.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-4　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
男性	(n=[redacted]) [redacted] (30.1)	(n=[redacted]) [redacted] (78.9)	(n=[redacted]) [redacted] (38.4)
女性	(n=[redacted]) [redacted] (36.5)	(n=[redacted]) [redacted] (86.4)	(n=[redacted]) [redacted] (49.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-5　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に対する性別の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

性別	<50 kg	≥50 kg	全体
男性	(n=13) 4 (30.8)	(n=4) 2 (50.0)	(n=17) 6 (35.3)
女性	(n=9) 5 (55.6)	(n=1) 1 (100.0)	(n=10) 6 (60.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-6　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に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
男性	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (12.5)	(n=[redacted]) [redacted] (2.5)	(n=[redacted]) [redacted] (6.9)	(n=[redacted]) [redacted] (6.5)
女性	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (3.6)	(n=[redacted]) [redacted] (12.5)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (4.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-7　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に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
男性	(n=[redacted]) [redacted] (3.2)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
女性	(n=[redacted]) [redacted] (2.4)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (6.7)	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (5.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-8　長期非盲検期の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に対する性別の影響（AR14.001 試験）

性別	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
男性	(n=[redacted]) [redacted] (4.3)	(n=[redacted]) [redacted] (5.3)	(n=[redacted]) [redacted] (4.5)
女性	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (22.7)	(n=[redacted]) [redacted] (5.9)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.2.2 体重

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における体重別（体重 50 kg 未満と 50 kg 以上）で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を表 2.7.4.5-9～表 2.7.4.5-14 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-1、表 2.7.4.8-付録-2、表 2.7.4.8-付録-72、表 2.7.4.8-付録-73、表 2.7.4.8-付録-74、表 2.7.4.8-付録-75、表 2.7.4.8-付録-76 及び表 2.7.4.8-付録-77 に示した。

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（2.7.4.2.1.1）。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。

表 2.7.4.5-9　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
<50	(n=[redacted]) [redacted] (28.6)	(n=[redacted]) [redacted] (25.0)	(n=[redacted]) [redacted] (46.7)	(n=[redacted]) [redacted] (23.1)	(n=[redacted]) [redacted] (32.5)
≥50	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) [redacted] (45.0)	(n=[redacted]) [redacted] (31.7)	(n=[redacted]) [redacted] (24.4)	(n=[redacted]) [redacted] (33.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-10　中断期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
<50	(n=[redacted]) [redacted] (14.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (22.2)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)
≥50	(n=[redacted]) [redacted] (12.0)	(n=[redacted]) [redacted] (11.8)	(n=[redacted]) [redacted] (19.0)	(n=[redacted]) [redacted] (17.6)	(n=[redacted]) [redacted] (9.5)	(n=[redacted]) [redacted] (15.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-11　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
<50	(n=[redacted]) [redacted] (25.6)	(n=[redacted]) [redacted] (91.7)	(n=[redacted]) [redacted] (41.2)
≥50	(n=[redacted]) [redacted] (35.0)	(n=[redacted]) [redacted] (79.3)	(n=[redacted]) [redacted] (43.8)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-12　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に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
<50	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (8.3)	(n=[redacted]) [redacted] (13.3)	(n=[redacted]) [redacted] (15.4)	(n=[redacted]) [redacted] (12.5)
≥50	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (7.5)	(n=[redacted]) [redacted] (2.4)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (3.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-13　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に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
<50	(n=[redacted]) [redacted] (3.6)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
≥50	(n=[redacted]) [redacted] (2.7)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (4.8)	(n=[redacted]) [redacted] (5.9)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (3.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-14　長期非盲検期の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度に対する体重の影響（AR14.001 試験）

体重（kg）	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
<50	(n=[redacted]) [redacted] (2.6)	(n=[redacted]) [redacted] (25.0)	(n=[redacted]) [redacted] (7.8)
≥50	(n=[redacted]) [redacted] (2.6)	(n=[redacted]) [redacted] (10.3)	(n=[redacted]) [redacted] (4.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.2.3 年齢又は Tanner Stage

TAK-536/OCT-101 試験における年齢別及び AR14.001 試験における Tanner Stage 別で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を表 2.7.4.5-15～表 2.7.4.5-22 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-19、表 2.7.4.8-付録-20、表 2.7.4.8-付録-78、表 2.7.4.8-付録-79、表 2.7.4.8-付録-80、表 2.7.4.8-付録-81、表 2.7.4.8-付録-82 及び表 2.7.4.8-付録-83 に示した。

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。

表 2.7.4.5-15　有害事象の発現頻度に対する年齢の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

年齢	<50 kg	≥50 kg	全体
6 歳以上 10 歳以下	(n=18) 15 (83.3)	(n=1) 1 (100.0)	(n=19) 16 (84.2)
11 歳以上 15 歳以下	(n=4) 4 (100.0)	(n=4) 4 (100.0)	(n=8) 8 (100.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-16　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
3 未満	(n=[redacted]) [redacted] (42.9)	(n=[redacted]) [redacted] (30.8)	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)	(n=[redacted]) [redacted] (18.2)	(n=[redacted]) [redacted] (34.2)
3 以上	(n=[redacted]) [redacted] (28.2)	(n=[redacted]) [redacted] (43.6)	(n=[redacted]) [redacted] (31.0)	(n=[redacted]) [redacted] (25.6)	(n=[redacted]) [redacted] (33.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-17　中断期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
3 未満	(n=[redacted]) [redacted] (11.5)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (11.1)
3 以上	(n=[redacted]) [redacted] (13.0)	(n=[redacted]) [redacted] (12.5)	(n=[redacted]) [redacted] (15.0)	(n=[redacted]) [redacted] (26.3)	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) [redacted] (16.9)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-18　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
3 未満	(n=[redacted]) [redacted] (21.1)	(n=[redacted]) [redacted] (83.3)	(n=[redacted]) [redacted] (36.0)
3 以上	(n=[redacted]) [redacted] (36.4)	(n=[redacted]) [redacted] (82.8)	(n=[redacted]) [redacted] (45.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-19　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に対する年齢の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

年齢	<50 kg	≥50 kg	全体
6 歳以上 10 歳以下	(n=18) 6 (33.3)	(n=1) 1 (100.0)	(n=19) 7 (36.8)
11 歳以上 15 歳以下	(n=4) 3 (75.0)	(n=4) 2 (50.0)	(n=8) 5 (62.5)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-20　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
3 未満	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (7.7)	(n=[redacted]) [redacted] (14.3)	(n=[redacted]) [redacted] (9.1)	(n=[redacted]) [redacted] (10.5)
3 以上	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (7.7)	(n=[redacted]) [redacted] (2.4)	(n=[redacted]) [redacted] (2.3)	(n=[redacted]) [redacted] (4.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-21　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
3 未満	(n=[redacted]) [redacted] (3.8)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
3 以上	(n=[redacted]) [redacted] (2.6)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (5.0)	(n=[redacted]) [redacted] (5.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (3.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-22　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に対する Tanner Stage の影響（AR14.001 試験）

Tanner Stage	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
3 未満	(n=[redacted]) [redacted] (5.3)	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)	(n=[redacted]) [redacted] (8.0)
3 以上	(n=[redacted]) [redacted] (1.7)	(n=[redacted]) [redacted] (13.8)	(n=[redacted]) [redacted] (4.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.2.4 腎機能（eGFR）

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における eGFR（30.0 以上 59.9 mL/min/1.73 m^2 以下、60.0 以上 89.9 mL/min/1.73 m^2 以下、90.0mL/min/1.73 m^2 以上）別で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を表 2.7.4.5-23～表 2.7.4.5-30 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-23、表 2.7.4.8-付録-24、表 2.7.4.8-付録-90、表 2.7.4.8-付録-91、表 2.7.4.8-付録-92、表 2.7.4.8-付録-93、表 2.7.4.8-付録-94 及び表 2.7.4.8-付録-95 に示した。

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、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。

表 2.7.4.5-23　有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	<50 kg	≥50 kg	全体
30.0～59.9	(n=2) 2 (100.0)	(n=0) 0	(n=2) 2 (100.0)
60.0～89.9	(n=8) 7 (87.5)	(n=0) 0	(n=8) 7 (87.5)
≥ 90.0	(n=12) 10 (83.3)	(n=5) 5 (100.0)	(n=17) 15 (88.2)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-24　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (66.7)	(n=[redacted]) [redacted] (100.0)	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)	(n=[redacted]) [redacted] (66.7)
60.0～89.9	(n=[redacted]) [redacted] (27.3)	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) [redacted] (42.9)	(n=[redacted]) [redacted] (28.6)	(n=[redacted]) [redacted] (36.0)
≥ 90.0	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) [redacted] (41.2)	(n=[redacted]) [redacted] (29.4)	(n=[redacted]) [redacted] (21.1)	(n=[redacted]) [redacted] (30.2)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-25　中断期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (100.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)
60.0～89.9	(n=[redacted]) [redacted] (13.8)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (42.9)	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)
≥ 90.0	(n=[redacted]) [redacted] (12.9)	(n=[redacted]) [redacted] (10.5)	(n=[redacted]) [redacted] (11.1)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (11.1)	(n=[redacted]) [redacted] (13.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-26　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) [redacted] (75.0)	(n=[redacted]) [redacted] (100.0)	(n=[redacted]) [redacted] (83.3)
60.0～89.9	(n=[redacted]) [redacted] (43.5)	(n=[redacted]) [redacted] (90.0)	(n=[redacted]) [redacted] (51.8)
≥ 90.0	(n=[redacted]) [redacted] (26.4)	(n=[redacted]) [redacted] (79.3)	(n=[redacted]) [redacted] (37.8)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-27　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に対する eGFR の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	<50 kg	≥50 kg	全体
30.0～59.9	(n=2) 2 (100.0)	(n=0) 0	(n=2) 2 (100.0)
60.0～89.9	(n=8) 3 (37.5)	(n=0) 0	(n=8) 3 (37.5)
≥ 90.0	(n=12) 4 (33.3)	(n=5) 3 (60.0)	(n=17) 7 (41.2)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-28　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)
60.0～89.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (6.7)	(n=[redacted]) [redacted] (4.8)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (4.0)
≥ 90.0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (8.8)	(n=[redacted]) [redacted] (5.9)	(n=[redacted]) [redacted] (2.6)	(n=[redacted]) [redacted] (5.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-29　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
60.0～89.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (14.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (4.2)
≥ 90.0	(n=[redacted]) [redacted] (4.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (6.7)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (2.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-30　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に対する eGFR の影響（AR14.001 試験）

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
30.0～59.9	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
60.0～89.9	(n=[redacted]) [redacted] (4.3)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (7.1)
≥ 90.0	(n=[redacted]) [redacted] (1.9)	(n=[redacted]) [redacted] (13.8)	(n=[redacted]) [redacted] (4.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.2.5 高血圧症の種類

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における高血圧症の種類（本態性高血圧症、二次性高血圧症）別で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を表 2.7.4.5-31～表 2.7.4.5-38 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-21、表 2.7.4.8-付録-22、表 2.7.4.8-付録-84、表 2.7.4.8-付録-85、表 2.7.4.8-付録-86、表 2.7.4.8-付録-87、表 2.7.4.8-付録-88 及び表 2.7.4.8-付録-89 に示した。

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。

表 2.7.4.5-31　有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（TAK-536/OCT-101）

高血圧症の種類	<50 kg	≥50 kg	全体
本態性高血圧症	(n=1) 1　(100.0)	(n=2) 2　(100.0)	(n=3) 3　(100.0)
二次性高血圧症	(n=21) 18　(85.7)	(n=3) 3　(100.0)	(n=24) 21　(87.5)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-32　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (31.0)	(n=[redacted]) [redacted] (42.5)	(n=[redacted]) [redacted] (30.2)	(n=[redacted]) [redacted] (26.2)	(n=[redacted]) [redacted] (32.8)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (36.4)	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)	(n=[redacted]) [redacted] (53.8)	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)	(n=[redacted]) [redacted] (35.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-33　中断期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (11.3)	(n=[redacted]) [redacted] (11.8)	(n=[redacted]) [redacted] (15.8)	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) [redacted] (5.0)	(n=[redacted]) [redacted] (10.2)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (17.4)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (28.6)	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (33.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-34　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (31.2)	(n=[redacted]) [redacted] (84.0)	(n=[redacted]) [redacted] (40.0)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) [redacted] (38.7)	(n=[redacted]) [redacted] (81.3)	(n=[redacted]) [redacted] (53.2)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-35　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に対する高血圧の種類の影響（TAK-536/OCT-101）

高血圧症の種類	<50 kg	≥50 kg	全体
本態性高血圧症	(n=1) 1 (100.0)	(n=2) 1 (50.0)	(n=3) 2 (66.7)
二次性高血圧症	(n=21) 8 (38.1)	(n=3) 2 (66.7)	(n=24) 10 (41.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-36　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に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (10.0)	(n=[redacted]) [redacted] (7.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (5.6)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)	(n=[redacted]) [redacted] (5.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-37　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に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) (2.5)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) (5.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) (1.7)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) (4.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) (14.3)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) (5.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-38　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に対する高血圧症の種類の影響（AR14.001 試験）

高血圧症の種類	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
本態性高血圧症	(n=[redacted]) (1.6)	(n=[redacted]) (12.0)	(n=[redacted]) (3.3)
二次性高血圧症	(n=[redacted]) (6.5)	(n=[redacted]) (18.8)	(n=[redacted]) (10.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.2.6 肝機能障害の合併症

TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験における肝機能障害の合併症の有無別で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を表 2.7.4.5-39～表 2.7.4.5-46 に示した。器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-25、表 2.7.4.8-付録-26、表 2.7.4.8-付録-96、表 2.7.4.8-付録-97、表 2.7.4.8-付録-98、表 2.7.4.8-付録-99、表 2.7.4.8-付録-100 及び表 2.7.4.8-付録-101 に示した。

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。

表 2.7.4.5-39　有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響
（TAK-536/OCT-101 試験）

肝機能障害の合併症	<50 kg	≥50 kg	全体
有	(n=1) 1 (100.0)	(n=0) 0	(n=1) 1 (100.0)
無	(n=21) 18 (85.7)	(n=5) 5 (100.0)	(n=26) 23 (88.5)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-40　二重盲検期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響
（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
有	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (100.0)	(n=[redacted]) [redacted] (28.6)
無	(n=[redacted]) [redacted] (32.1)	(n=[redacted]) [redacted] (41.2)	(n=[redacted]) [redacted] (37.3)	(n=[redacted]) [redacted] (22.6)	(n=[redacted]) [redacted] (33.5)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-41　中断期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響
（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
有	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (50.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (25.0)
無	(n=[redacted]) [redacted] (13.0)	(n=[redacted]) [redacted] (8.7)	(n=[redacted]) [redacted] (20.0)	(n=[redacted]) [redacted] (16.7)	(n=[redacted]) [redacted] (8.3)	(n=[redacted]) [redacted] (15.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-42　長期非盲検期の有害事象の発現頻度に対する肝機能障害（合併症）の影響
（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
有	(n=[redacted]) [redacted] (66.7)	(n=[redacted]) [redacted] (75.0)	(n=[redacted]) [redacted] (71.4)
無	(n=[redacted]) [redacted] (32.0)	(n=[redacted]) [redacted] (83.8)	(n=[redacted]) [redacted] (42.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-43　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に対する肝機能障害（合併症）の影響（TAK-536/OCT-101 試験）

肝機能障害の合併症	<50 kg	≥50 kg	全体
有	(n=1) 1 (100.0)	(n=0) 0	(n=1) 1 (100.0)
無	(n=21) 8 (38.1)	(n=5) 3 (60.0)	(n=26) 11 (42.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-44　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に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	ロサルタン	TAK-491			
		低用量	中用量	高用量	全体
有	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
無	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (7.8)	(n=[redacted]) [redacted] (5.9)	(n=[redacted]) [redacted] (3.8)	(n=[redacted]) [redacted] (5.8)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-45　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に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	プラセボ	ロサルタン	TAK-491			
			低用量	中用量	高用量	全体
有	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) 0
無	(n=[redacted]) [redacted] (3.0)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (4.0)	(n=[redacted]) [redacted] (4.2)	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (2.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.5-46　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に対する肝機能障害（合併症）の影響（AR14.001 試験）

肝機能障害の合併症	TAK-491 単独	TAK-491 と他の降圧薬の併用	全体
有	(n=[redacted]) 0	(n=[redacted]) [redacted] (25.0)	(n=[redacted]) [redacted] (14.3)
無	(n=[redacted]) [redacted] (2.6)	(n=[redacted]) [redacted] (13.5)	(n=[redacted]) [redacted] (4.7)

例数（%）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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 やアンジオテンシン変換酵素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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.5.9 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。

2.7.4.6 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。

2.7.4.7 参考文献

該当なし

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-付録-1　有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0	3 (11.1)
貧血	1 (4.5)	0	1 (3.7)
白血球減少症	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎性貧血	1 (4.5)	0	1 (3.7)
眼障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
ドライアイ	1 (4.5)	0	1 (3.7)
胃腸障害	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
便秘	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
腹痛	3 (13.6)	0	3 (11.1)
口内炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
下痢	1 (4.5)	0	1 (3.7)
小腸炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
痔核	1 (4.5)	0	1 (3.7)
嘔吐	1 (4.5)	0	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	0	6 (22.2)
発熱	3 (13.6)	0	3 (11.1)
胸痛	1 (4.5)	0	1 (3.7)
倦怠感	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血管穿刺部位内出血	1 (4.5)	0	1 (3.7)
免疫系障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
腎移植拒絶反応	1 (4.5)	0	1 (3.7)
季節性アレルギー	1 (4.5)	0	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	3 (60.0)	19 (70.4)
上咽頭炎	9 (40.9)	2 (40.0)	11 (40.7)
胃腸炎	4 (18.2)	0	4 (14.8)
インフルエンザ	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
中耳炎	3 (13.6)	0	3 (11.1)
副鼻腔炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
上気道感染	2 (9.1)	0	2 (7.4)
アデノイド咽頭炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
アデノウイルス感染	1 (4.5)	0	1 (3.7)
気管支炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
結膜炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
コクサッキーウイルス感染	1 (4.5)	0	1 (3.7)
麦粒腫	1 (4.5)	0	1 (3.7)
シラミ寄生	1 (4.5)	0	1 (3.7)
ムンプス	1 (4.5)	0	1 (3.7)
耳下腺炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
咽頭炎	0	1 (20.0)	1 (3.7)
鼻炎	0	1 (20.0)	1 (3.7)
レンサ球菌感染	1 (4.5)	0	1 (3.7)
手白癬	1 (4.5)	0	1 (3.7)
尿路感染	1 (4.5)	0	1 (3.7)
水痘	1 (4.5)	0	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	0	5 (18.5)
挫傷	2 (9.1)	0	2 (7.4)
靭帯捻挫	2 (9.1)	0	2 (7.4)
移植腎の合併症	1 (4.5)	0	1 (3.7)
耳部損傷	1 (4.5)	0	1 (3.7)
熱射病	1 (4.5)	0	1 (3.7)

表 2.7.4.8-付録-1　有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
人による咬傷	1 (4.5)	0	1 (3.7)
靭帯損傷	1 (4.5)	0	1 (3.7)
臨床検査	3 (13.6)	0	3 (11.1)
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	0	2 (7.4)
尿中蛋白陽性	1 (4.5)	0	1 (3.7)
白血球数増加	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝性アシドーシス	1 (4.5)	0	1 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
関節痛	1 (4.5)	0	1 (3.7)
筋痙縮	0	1 (20.0)	1 (3.7)
筋骨格痛	1 (4.5)	0	1 (3.7)
筋肉痛	1 (4.5)	0	1 (3.7)
神経系障害	6 (27.3)	2 (40.0)	8 (29.6)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	3 (11.1)
頭痛	3 (13.6)	0	3 (11.1)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.7)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.7)
腎および尿路障害	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
急性腎障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
排尿困難	1 (4.5)	0	1 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	1 (20.0)	9 (33.3)
鼻出血	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
喘息	2 (9.1)	0	2 (7.4)
咳嗽	2 (9.1)	0	2 (7.4)
鼻閉	1 (4.5)	0	1 (3.7)
鼻閉塞	1 (4.5)	0	1 (3.7)
口腔咽頭痛	1 (4.5)	0	1 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
アトピー性皮膚炎	2 (9.1)	0	2 (7.4)
ざ瘡	1 (4.5)	0	1 (3.7)
湿疹	1 (4.5)	0	1 (3.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.5)	0	1 (3.7)
白斑	1 (4.5)	0	1 (3.7)
皮膚びらん	0	1 (20.0)	1 (3.7)
日光皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (3.7)
蕁麻疹	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血管障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)
起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	9 (40.9)	3 (60.0)	12 (44.4)
臨床検査	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血中クレアチニン増加	1 (4.5)	0	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (3.7)
神経系障害	4 (18.2)	2 (40.0)	6 (22.2)
浮動性めまい	2 (9.1)	0	2 (7.4)
頭痛	2 (9.1)	0	2 (7.4)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.7)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.7)
腎および尿路障害	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
腎機能障害	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
急性腎障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血管障害	2 (9.1)	0	2 (7.4)
低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)
起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-3　程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	全体	19 (86.4)	5 (100.0)	24 (88.9)
	軽度	17 (77.3)	4 (80.0)	21 (77.8)
	中等度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血液およびリンパ系障害	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	高度	0	0	0
貧血	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球減少症	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎性貧血	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	高度	0	0	0
眼障害	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ドライアイ	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	軽度	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
便秘	全体	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	軽度	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口内炎	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
小腸炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
痔核	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	6 (27.3)	0	6 (22.2)
	軽度	6 (27.3)	0	6 (22.2)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発熱	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胸痛	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
倦怠感	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血管穿刺部位内出血	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎移植拒絶反応	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
季節性アレルギー	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	16 (72.7)	3 (60.0)	19 (70.4)
	軽度	15 (68.2)	2 (40.0)	17 (63.0)
	中等度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	高度	0	0	0
上咽頭炎	全体	9 (40.9)	2 (40.0)	11 (40.7)
	軽度	9 (40.9)	2 (40.0)	11 (40.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸炎	全体	4 (18.2)	0	4 (14.8)
	軽度	4 (18.2)	0	4 (14.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
インフルエンザ	全体	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	高度	0	0	0
中耳炎	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上気道感染	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アデノイド咽頭炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アデノウイルス感染	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
気管支炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
結膜炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
麦粒腫	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
シラミ寄生	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ムンプス	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳下腺炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
咽頭炎	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻炎	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
レンサ球菌感染	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
手白癬	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿路感染	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
水痘	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	5 (22.7)	0	5 (18.5)
	軽度	4 (18.2)	0	4 (14.8)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
挫傷	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
靭帯捻挫	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
移植腎の合併症	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
耳部損傷	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
熱射病	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
人による咬傷	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
靭帯損傷	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	高度	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	高度	0	0	0
尿中蛋白陽性	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白血球数増加	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝性アシドーシス	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	軽度	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋痙縮	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格痛	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋肉痛	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
神経系障害	全体	6 (27.3)	2 (40.0)	8 (29.6)
	軽度	6 (27.3)	2 (40.0)	8 (29.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	軽度	3 (13.6)	0	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
体位性めまい	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
失神	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	全体	3 (13.6)	1 (20.0)	4 (14.8)
	軽度	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎機能障害	全体	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	軽度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
急性腎障害	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
排尿困難	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (36.4)	1 (20.0)	9 (33.3)
	軽度	8 (36.4)	1 (20.0)	9 (33.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻出血	全体	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	軽度	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
喘息	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咳嗽	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3　程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
鼻閉	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
鼻閉塞	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	軽度	7 (31.8)	1 (20.0)	8 (29.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アトピー性皮膚炎	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ざ瘡	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
湿疹	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白斑	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚びらん	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
日光皮膚炎	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
蕁麻疹	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血管障害	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-3　程度別の有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
低血圧	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
起立性低血圧	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.1.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-4　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
全体	全体	9 (40.9)	3 (60.0)	12 (44.4)
	軽度	8 (36.4)	3 (60.0)	11 (40.7)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
臨床検査	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	4 (18.2)	2 (40.0)	6 (22.2)
	軽度	4 (18.2)	2 (40.0)	6 (22.2)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
体位性めまい	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
失神	全体	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	軽度	0	1 (20.0)	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	全体	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
	軽度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎機能障害	全体	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	軽度	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-4　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
急性腎障害	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
血管障害	全体	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	軽度	2 (9.1)	0	2 (7.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
低血圧	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
起立性低血圧	全体	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	軽度	1 (4.5)	0	1 (3.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.1.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=21)
全体	19 (86.4)	5 (22.7)	7 (31.8)	5 (22.7)	2 (9.1)	6 (27.3)	6 (27.3)	15 (71.4)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	2 (9.5)
貧血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
白血球減少症	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
腎性貧血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
眼障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
ドライアイ	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
胃腸障害	7 (31.8)	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	4 (19.0)
便秘	3 (13.6)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	2 (9.5)
腹痛	3 (13.6)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	2 (9.5)
口内炎	2 (9.1)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)
下痢	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
小腸炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
痔核	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	4 (19.0)
発熱	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.8)
胸痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
倦怠感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
血管穿刺部位内出血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
免疫系障害	2 (9.1)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)
腎移植拒絶反応	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	1 (4.5)	3 (13.6)	0	0	1 (4.5)	2 (9.1)	15 (71.4)
上咽頭炎	9 (40.9)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	9 (42.9)
胃腸炎	4 (18.2)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (14.3)
インフルエンザ	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	2 (9.5)
中耳炎	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	3 (14.3)

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=21)
副鼻腔炎	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)
上気道感染	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)
アデノイド咽頭炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
アデノウイルス感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
気管支炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.8)
結膜炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
コクサッキーウイルス感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
麦粒腫	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
シラミ寄生	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
ムンプス	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
耳下腺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
手白癬	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0
尿路感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
水痘	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	5 (23.8)
挫傷	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)
靭帯捻挫	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)
移植腎の合併症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
耳部損傷	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
熱射病	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0
人による咬傷	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
靭帯損傷	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
臨床検査	3 (13.6)	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.5)
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)
尿中蛋白陽性	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
白血球数増加	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=21)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)
高カリウム血症	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0
代謝性アシドーシス	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	2 (9.5)
関節痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
筋肉痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
神経系障害	6 (27.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0	2 (9.5)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)
頭痛	3 (13.6)	2 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (13.6)	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)
腎機能障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
急性腎障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
排尿困難	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (14.3)
鼻出血	2 (9.1)	0	0	0	0	2 (9.1)	0	1 (4.8)
喘息	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.8)
咳嗽	2 (9.1)	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
鼻閉	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
口腔咽頭痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.5)	6 (28.6)
アトピー性皮膚炎	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)
ざ瘡	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.8)
湿疹	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=22)	(n=21)
白斑	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
蕁麻疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
血管障害	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (4.8)
低血圧	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)
起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	≥50 kg (n=5)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
全体	5 (100.0)	1 (20.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	4 (80.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0
腎性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
便秘	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (40.0)
上咽頭炎	2 (40.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	≥50 kg (n=5)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0	0	0	0	0	0
ムンプス	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
鼻炎	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0
手白癬	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0
移植腎の合併症	0	0	0	0	0	0	0	0
耳部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0
熱射病	0	0	0	0	0	0	0	0
人による咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	≥50 kg (n=5)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (40.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
失神	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
腎機能障害	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	≥50 kg (n=5)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
白斑	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=26)
全体	24 (88.9)	6 (22.2)	7 (25.9)	7 (25.9)	3 (11.1)	7 (25.9)	6 (22.2)	19 (73.1)
血液およびリンパ系障害	3 (11.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	2 (7.7)
貧血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
白血球減少症	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
腎性貧血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
眼障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
ドライアイ	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
胃腸障害	8 (29.6)	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	4 (15.4)
便秘	4 (14.8)	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	2 (7.7)
腹痛	3 (11.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	2 (7.7)
口内炎	2 (7.4)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.8)
下痢	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
小腸炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
痔核	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (22.2)	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	4 (15.4)
発熱	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)
胸痛	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
倦怠感	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
血管穿刺部位内出血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
免疫系障害	2 (7.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.8)
腎移植拒絶反応	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	19 (70.4)	1 (3.7)	3 (11.1)	1 (3.7)	0	1 (3.7)	2 (7.4)	17 (65.4)
上咽頭炎	11 (40.7)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	10 (38.5)
胃腸炎	4 (14.8)	1 (3.7)	0	0	0	0	0	3 (11.5)
インフルエンザ	4 (14.8)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	3 (11.5)
中耳炎	3 (11.1)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	3 (11.5)

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27) 全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=26)
副鼻腔炎	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
上気道感染	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
アデノイド咽頭炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
アデノウイルス感染	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
気管支炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)
結膜炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
コクサッキーウイルス感染	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
麦粒腫	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
シラミ寄生	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
ムンプス	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
耳下腺炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
咽頭炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
鼻炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
レンサ球菌感染	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
手白癬	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0
尿路感染	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
水痘	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (18.5)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	5 (19.2)
挫傷	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
靭帯捻挫	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
移植腎の合併症	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
耳部損傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
熱射病	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0
人による咬傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
靭帯損傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
臨床検査	3 (11.1)	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	2 (7.7)
血中クレアチニン増加	2 (7.4)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)
尿中蛋白陽性	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
白血球数増加	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=26)
代謝および栄養障害	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0
代謝性アシドーシス	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.8)	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	3 (11.5)
関節痛	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
筋痙縮	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.8)
筋骨格痛	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
筋肉痛	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
神経系障害	8 (29.6)	2 (7.4)	1 (3.7)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	3 (11.5)
浮動性めまい	3 (11.1)	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)
頭痛	3 (11.1)	2 (7.4)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
体位性めまい	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
失神	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (14.8)	0	0	0	0	0	0	4 (15.4)
腎機能障害	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
急性腎障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
排尿困難	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (33.3)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (11.5)
鼻出血	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0	0	2 (7.4)	0	1 (3.8)
喘息	2 (7.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.8)
咳嗽	2 (7.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0
鼻閉	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
口腔咽頭痛	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (29.6)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	6 (23.1)
アトピー性皮膚炎	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
ざ瘡	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)
湿疹	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)

表 2.7.4.8-付録-5　発現時期別の有害事象（14 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27)							
	全体	1<= - <=14 日	15<= - <=28 日	29<= - <=42 日	43<= - <=56 日	57<= - <=70 日	71<= - <=84 日	85 日<= - <=Max
	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=27)	(n=26)
白斑	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
皮膚びらん	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
日光皮膚炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
血管障害	2 (7.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.8)
低血圧	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
起立性低血圧	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.1.1.9.1.1、Table 1.1.1.9.1.2（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22) 全体 (n=22)	1<= - <=84 日 (n=22)	85<= - <=168 日 (n=21)	169<= - <=252 日 (n=20)	253<= - <=336 日 (n=20)	337<= - <=420 日 (n=19)	421 日<= - <=Max (n=0)
全体	19 (86.4)	17 (77.3)	14 (66.7)	12 (60.0)	10 (50.0)	9 (47.4)	0
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	0	0
貧血	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
白血球減少症	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
腎性貧血	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
眼障害	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
ドライアイ	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
胃腸障害	7 (31.8)	3 (13.6)	2 (9.5)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	0
便秘	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	0
腹痛	3 (13.6)	1 (4.5)	0	2 (10.0)	0	0	0
口内炎	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0
下痢	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.3)	0
小腸炎	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
痔核	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (27.3)	2 (9.1)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	0
発熱	3 (13.6)	2 (9.1)	0	0	0	1 (5.3)	0
胸痛	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
倦怠感	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
免疫系障害	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.3)	0
腎移植拒絶反応	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	7 (31.8)	8 (38.1)	7 (35.0)	10 (50.0)	5 (26.3)	0
上咽頭炎	9 (40.9)	1 (4.5)	4 (19.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	1 (5.3)	0
胃腸炎	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	2 (10.0)	1 (5.3)	0
インフルエンザ	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
中耳炎	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (9.5)	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22) 全体 (n=22)	1<= - <=84 日 (n=22)	85<= - <=168 日 (n=21)	169<= - <=252 日 (n=20)	253<= - <=336 日 (n=20)	337<= - <=420 日 (n=19)	421 日<= - <=Max (n=0)
副鼻腔炎	2 (9.1)	0	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	0
上気道感染	2 (9.1)	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
気管支炎	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0
結膜炎	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
シラミ寄生	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
ムンプス	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
耳下腺炎	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
手白癬	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
水痘	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0
挫傷	2 (9.1)	0	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	0
靭帯捻挫	2 (9.1)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
移植腎の合併症	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
耳部損傷	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
熱射病	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
人による咬傷	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
靭帯損傷	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
臨床検査	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.8)	0	0	1 (5.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.3)	0
尿中蛋白陽性	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

	<50 kg (n=22)						
器官別大分類	全体	1<= - <=84 日	85<= - <=168 日	169<= - <=252 日	253<= - <=336 日	337<= - <=420 日	421 日<= - <=Max
基本語	(n=22)	(n=22)	(n=21)	(n=20)	(n=20)	(n=19)	(n=0)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	0
関節痛	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
神経系障害	6 (27.3)	4 (18.2)	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0
浮動性めまい	3 (13.6)	2 (9.1)	0	1 (5.0)	0	0	0
頭痛	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.8)	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (13.6)	0	2 (9.5)	0	1 (5.0)	0	0
腎機能障害	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (4.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	0
排尿困難	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	6 (27.3)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	0
鼻出血	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0
喘息	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0
咳嗽	2 (9.1)	2 (9.1)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.3)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	2 (9.1)	3 (14.3)	3 (15.0)	0	1 (5.3)	0
アトピー性皮膚炎	2 (9.1)	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0
ざ瘡	1 (4.5)	1 (4.5)	0	1 (5.0)	0	0	0
湿疹	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

	<50 kg (n=22)						
器官別大分類	全体	1<= - <=84 日	85<= - <=168 日	169<= - <=252 日	253<= - <=336 日	337<= - <=420 日	421 日<= - <=Max
基本語	(n=22)	(n=22)	(n=21)	(n=20)	(n=20)	(n=19)	(n=0)
白斑	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.3)	0
血管障害	2 (9.1)	1 (4.5)	0	1 (5.0)	0	0	0
低血圧	1 (4.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
起立性低血圧	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

	≥50 kg (n=5)						
器官別大分類	全体	1<= - <=84 日	85<= - <=168 日	169<= - <=252 日	253<= - <=336 日	337<= - <=420 日	421 日<= - <=Max
基本語	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=0)
全体	5 (100.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	0	2 (50.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0
腎性貧血	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
便秘	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	0
上咽頭炎	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	1 (25.0)	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	≥50 kg (n=5)						
	全体 (n=5)	1<= - <=84 日 (n=5)	85<= - <=168 日 (n=5)	169<= - <=252 日 (n=4)	253<= - <=336 日 (n=4)	337<= - <=420 日 (n=4)	421 日<= - <=Max (n=0)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0	0	0	0	0
ムンプス	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0
鼻炎	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0
手白癬	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0
水痘	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0
移植腎の合併症	0	0	0	0	0	0	0
耳部損傷	0	0	0	0	0	0	0
熱射病	0	0	0	0	0	0	0
人による咬傷	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

	≥50 kg (n=5)						
器官別大分類	全体	1<= - <=84 日	85<= - <=168 日	169<= - <=252 日	253<= - <=336 日	337<= - <=420 日	421 日<= - <=Max
基本語	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=0)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0
失神	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0
腎機能障害	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

	≥50 kg (n=5)						
器官別大分類	全体	1<= - <=84 日	85<= - <=168 日	169<= - <=252 日	253<= - <=336 日	337<= - <=420 日	421 日<= - <=Max
基本語	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=0)
白斑	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27) 全体 (n=27)	1<= - <=84 日 (n=27)	85<= - <=168 日 (n=26)	169<= - <=252 日 (n=24)	253<= - <=336 日 (n=24)	337<= - <=420 日 (n=23)	421 日<= - <=Max (n=0)
全体	24 (88.9)	21 (77.8)	17 (65.4)	12 (50.0)	12 (50.0)	9 (39.1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	0	0	0	0
貧血	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
白血球減少症	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
腎性貧血	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
眼障害	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
ドライアイ	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
胃腸障害	8 (29.6)	4 (14.8)	2 (7.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.3)	0
便秘	4 (14.8)	2 (7.4)	1 (3.8)	0	1 (4.2)	0	0
腹痛	3 (11.1)	1 (3.7)	0	2 (8.3)	0	0	0
口内炎	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
下痢	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
小腸炎	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
痔核	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (22.2)	2 (7.4)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.3)	0
発熱	3 (11.1)	2 (7.4)	0	0	0	1 (4.3)	0
胸痛	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
倦怠感	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
免疫系障害	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.3)	0
腎移植拒絶反応	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
感染症および寄生虫症	19 (70.4)	8 (29.6)	10 (38.5)	7 (29.2)	11 (45.8)	5 (21.7)	0
上咽頭炎	11 (40.7)	2 (7.4)	4 (15.4)	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.3)	0
胃腸炎	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	0	2 (8.3)	1 (4.3)	0
インフルエンザ	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0
中耳炎	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27) 全体 (n=27)	1<= - <=84 日 (n=27)	85<= - <=168 日 (n=26)	169<= - <=252 日 (n=24)	253<= - <=336 日 (n=24)	337<= - <=420 日 (n=23)	421 日<= - <=Max (n=0)
副鼻腔炎	2 (7.4)	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.3)	0
上気道感染	2 (7.4)	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
気管支炎	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
結膜炎	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
シラミ寄生	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
ムンプス	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
耳下腺炎	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
鼻炎	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
手白癬	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
水痘	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (18.5)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
挫傷	2 (7.4)	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)	0	0
靭帯捻挫	2 (7.4)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
移植腎の合併症	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
耳部損傷	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
熱射病	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
人による咬傷	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
靭帯損傷	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
臨床検査	3 (11.1)	2 (7.4)	1 (3.8)	0	0	1 (4.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.3)	0
尿中蛋白陽性	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27) 全体 (n=27)	1<= - <=84 日 (n=27)	85<= - <=168 日 (n=26)	169<= - <=252 日 (n=24)	253<= - <=336 日 (n=24)	337<= - <=420 日 (n=23)	421 日<= - <=Max (n=0)
代謝および栄養障害	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.8)	2 (7.4)	2 (7.7)	0	1 (4.2)	0	0
関節痛	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
筋痙縮	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
神経系障害	8 (29.6)	5 (18.5)	2 (7.7)	1 (4.2)	0	0	0
浮動性めまい	3 (11.1)	2 (7.4)	0	1 (4.2)	0	0	0
頭痛	3 (11.1)	2 (7.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
体位性めまい	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
失神	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (14.8)	0	2 (7.7)	0	2 (8.3)	0	0
腎機能障害	2 (7.4)	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)	0	0
急性腎障害	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
排尿困難	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (33.3)	7 (25.9)	1 (3.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.3)	0
鼻出血	3 (11.1)	3 (11.1)	1 (3.8)	1 (4.2)	0	0	0
喘息	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
咳嗽	2 (7.4)	2 (7.4)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (29.6)	3 (11.1)	3 (11.5)	3 (12.5)	0	1 (4.3)	0
アトピー性皮膚炎	2 (7.4)	0	1 (3.8)	1 (4.2)	0	0	0
ざ瘡	1 (3.7)	1 (3.7)	0	1 (4.2)	0	0	0
湿疹	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-6　発現時期別の有害事象（84 日間隔）（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (n=27) 全体 (n=27)	1<= - <=84 日 (n=27)	85<= - <=168 日 (n=26)	169<= - <=252 日 (n=24)	253<= - <=336 日 (n=24)	337<= - <=420 日 (n=23)	421 日<= - <=Max (n=0)
白斑	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
血管障害	2 (7.4)	1 (3.7)	0	1 (4.2)	0	0	0
低血圧	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)	0	0	0
起立性低血圧	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	0

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.1.1.9.2.1、Table 1.1.1.9.2.2（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

血液学的検査
臨床検査項目：赤血球数 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	474 .6		521 .8		483 .3	
SD	48 .27		30 .58		48 .74	
最小値	376		470		376	
Q1	445 .0		518 .0		447 .0	
中央値	467 .0		538 .0		472 .0	
Q3	493 .0		540 .0		518 .0	
最大値	603		543		603	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	467 .2	-7 .4	501 .4	-20 .4	473 .6	-9 .8
SD	41 .53	23 .18	11 .04	25 .42	39 .93	23 .66
最小値	407	-67	490	-47	407	-67
Q1	427 .0	-16 .0	496 .0	-36 .0	448 .0	-25 .0
中央値	458 .5	-4 .0	498 .0	-20 .0	466 .0	-10 .0
Q3	497 .0	11 .0	504 .0	-19 .0	504 .0	11 .0
最大値	552	31	519	20	552	31
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	453 .6	-21 .0	502 .0	-19 .8	462 .6	-20 .7
SD	37 .61	28 .75	14 .87	18 .91	39 .28	26 .89
最小値	382	-88	478	-39	382	-88
Q1	430 .0	-33 .0	499 .0	-34 .0	438 .0	-34 .0
中央値	452 .5	-22 .0	507 .0	-23 .0	456 .0	-23 .0
Q3	467 .0	-5 .0	509 .0	-11 .0	507 .0	-5 .0
最大値	522	29	517	8	522	29

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：赤血球数 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	441 .3	-33 .3	470 .8	-51 .0	446 .8	-36 .6
SD	37 .19	33 .54	10 .66	29 .28	35 .65	33 .02
最小値	369	-143	460	-83	369	-143
Q1	421 .0	-46 .0	466 .0	-65 .0	421 .0	-52 .0
中央値	434 .5	-29 .0	467 .0	-52 .0	448 .0	-33 .0
Q3	459 .0	-16 .0	473 .0	-51 .0	467 .0	-16 .0
最大値	533	5	488	-4	533	5
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	447 .3	-34 .0	466 .2	-55 .6	451 .2	-38 .5
SD	44 .94	38 .87	35 .02	29 .57	43 .08	37 .61
最小値	370	-144	423	-108	370	-144
Q1	421 .0	-51 .0	435 .0	-47 .0	422 .0	-51 .0
中央値	445 .0	-24 .0	480 .0	-46 .0	447 .0	-33 .5
Q3	482 .0	-10 .0	492 .0	-39 .0	487 .0	-13 .0
最大値	523	18	501	-38	523	18
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	445 .5	-30 .9	463 .2	-58 .6	448 .9	-36 .2
SD	47 .18	39 .41	35 .39	32 .42	45 .08	39 .18
最小値	348	-115	426	-114	348	-115
Q1	412 .0	-54 .0	429 .0	-58 .0	424 .0	-58 .0
中央値	449 .0	-28 .0	472 .0	-46 .0	450 .0	-36 .0
Q3	467 .0	-2 .0	480 .0	-44 .0	480 .0	-6 .0
最大値	549	56	509	-31	549	56

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：赤血球数 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	446 .8	-29 .2	477 .0	-44 .8	452 .8	-32 .3
SD	38 .56	35 .56	15 .48	23 .17	37 .00	33 .63
最小値	381	-128	455	-76	381	-128
Q1	414 .5	-57 .0	467 .0	-54 .0	435 .0	-56 .0
中央値	446 .5	-20 .0	484 .0	-48 .0	455 .0	-21 .0
Q3	473 .0	-4 .5	487 .0	-31 .0	484 .0	-9 .0
最大値	514	17	492	-15	514	17
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	451 .2	-24 .9	462 .5	-72 .3	453 .0	-32 .8
SD	34 .69	41 .51	34 .78	38 .34	34 .22	44 .05
最小値	403	-144	415	-128	403	-144
Q1	429 .0	-45 .0	439 .5	-96 .5	429 .0	-55 .0
中央値	447 .5	-21 .5	468 .5	-59 .5	448 .5	-26 .0
Q3	463 .0	-5 .0	485 .5	-48 .0	470 .0	-8 .5
最大値	528	60	498	-42	528	60
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	446 .1	-30 .3	473 .3	-61 .5	451 .0	-36 .0
SD	38 .83	40 .47	36 .31	38 .07	39 .03	41 .05
最小値	382	-102	426	-117	382	-117
Q1	417 .0	-63 .0	445 .0	-85 .5	420 .0	-63 .0
中央値	445 .0	-32 .5	480 .5	-48 .5	447 .0	-38 .0
Q3	462 .0	3 .0	501 .5	-37 .5	495 .0	-4 .0
最大値	517	44	506	-32	517	44

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：白血球数 (/μL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	7613 .6		7440 .0		7581 .5	
SD	1924 .35		1803 .61		1869 .81	
最小値	4600		5300		4600	
Q1	6500 .0		5800 .0		6100 .0	
中央値	7450 .0		8200 .0		7500 .0	
Q3	8100 .0		8400 .0		8400 .0	
最大値	12600		9500		12600	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	6963 .6	-650 .0	7060 .0	-380 .0	6981 .5	-600 .0
SD	1249 .21	1534 .29	2551 .08	1333 .04	1504 .36	1478 .56
最小値	4700	-3800	4700	-2200	4700	-3800
Q1	6300 .0	-1700 .0	5000 .0	-1100 .0	6000 .0	-1700 .0
中央値	6800 .0	-650 .0	6000 .0	-300 .0	6700 .0	-500 .0
Q3	7700 .0	500 .0	9600 .0	500 .0	7700 .0	500 .0
最大値	10000	2200	10000	1200	10000	2200
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	7004 .5	-609 .1	7060 .0	-380 .0	7014 .8	-566 .7
SD	2595 .14	1410 .47	2148 .95	641 .87	2480 .03	1295 .55
最小値	2800	-4400	4800	-1000	2800	-4400
Q1	5800 .0	-1300 .0	5200 .0	-800 .0	5800 .0	-1000 .0
中央値	6350 .0	-800 .0	7400 .0	-600 .0	6400 .0	-800 .0
Q3	8400 .0	0 .0	7800 .0	-100 .0	8400 .0	0 .0
最大値	13800	3000	10100	600	13800	3000

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：白血球数 (/μL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	7500 .0	-113 .6	6840 .0	-600 .0	7377 .8	-203 .7
SD	2146 .54	2163 .18	2420 .33	886 .00	2165 .88	1984 .26
最小値	4400	-3400	4100	-1700	4100	-3400
Q1	6200 .0	-1200 .0	4700 .0	-1200 .0	6200 .0	-1200 .0
中央値	6900 .0	-250 .0	7000 .0	-600 .0	7000 .0	-300 .0
Q3	8400 .0	700 .0	8900 .0	0 .0	8600 .0	700 .0
最大値	13900	7400	9500	500	13900	7400
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	7294 .7	-489 .5	7160 .0	-280 .0	7266 .7	-445 .8
SD	1574 .97	1149 .83	2955 .16	1371 .86	1860 .96	1170 .28
最小値	5200	-2500	4200	-1100	4200	-2500
Q1	6100 .0	-1100 .0	4800 .0	-1100 .0	6050 .0	-1100 .0
中央値	7000 .0	-600 .0	7100 .0	-1000 .0	7050 .0	-600 .0
Q3	8300 .0	200 .0	8100 .0	-300 .0	8200 .0	150 .0
最大値	10100	2100	11600	2100	11600	2100
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	6795 .2	-909 .5	7760 .0	320 .0	6980 .8	-673 .1
SD	1608 .25	1270 .00	2362 .84	1171 .32	1764 .32	1324 .40
最小値	4100	-4000	5300	-400	4100	-4000
Q1	5600 .0	-1400 .0	5600 .0	-200 .0	5600 .0	-1300 .0
中央値	6500 .0	-800 .0	7800 .0	-200 .0	6700 .0	-550 .0
Q3	7400 .0	100 .0	9300 .0	0 .0	7800 .0	100 .0
最大値	10600	1300	10800	2400	10800	2400

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：白血球数 (/μL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	7180 .0	-540 .0	7380 .0	-60 .0	7220 .0	-444 .0
SD	1506 .34	1526 .74	2302 .61	779 .74	1639 .11	1408 .92
最小値	5100	-4000	4900	-1000	4900	-4000
Q1	6000 .0	-1650 .0	5600 .0	-400 .0	6000 .0	-1400 .0
中央値	7100 .0	-400 .0	7200 .0	-200 .0	7200 .0	-300 .0
Q3	7900 .0	550 .0	8600 .0	200 .0	8000 .0	500 .0
最大値	10300	1700	10600	1100	10600	1700
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	7065 .0	-655 .0	7425 .0	225 .0	7125 .0	-508 .3
SD	1581 .56	2017 .68	3097 .71	1545 .69	1826 .67	1945 .99
最小値	4500	-4700	5200	-1100	4500	-4700
Q1	5750 .0	-1900 .0	5350 .0	-850 .0	5550 .0	-1800 .0
中央値	6850 .0	-1150 .0	6300 .0	-200 .0	6850 .0	-900 .0
Q3	8450 .0	1350 .0	9500 .0	1300 .0	8450 .0	1350 .0
最大値	9400	3200	11900	2400	11900	3200
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	6977 .8	-650 .0	7025 .0	-175 .0	6986 .4	-563 .6
SD	1851 .09	1342 .63	2410 .22	899 .54	1898 .44	1268 .87
最小値	5000	-2700	5100	-1100	5000	-2700
Q1	5700 .0	-1600 .0	5300 .0	-900 .0	5600 .0	-1500 .0
中央値	6400 .0	-850 .0	6300 .0	-250 .0	6400 .0	-750 .0
Q3	7700 .0	300 .0	8750 .0	550 .0	7700 .0	300 .0
最大値	12500	1700	10400	900	12500	1700

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好中球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	55 .81		58 .22		56 .26	
SD	13 .378		9 .167		12 .586	
最小値	32 .6		49 .6		32 .6	
Q1	45 .70		52 .40		46 .20	
中央値	54 .60		54 .20		54 .20	
Q3	66 .00		62 .90		66 .00	
最大値	83 .5		72 .0		83 .5	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	51 .20	-4 .60	56 .62	-1 .60	52 .21	-4 .05
SD	9 .269	7 .781	10 .315	5 .655	9 .505	7 .432
最小値	28 .8	-21 .3	47 .3	-5 .9	28 .8	-21 .3
Q1	45 .00	-9 .10	48 .30	-5 .20	45 .10	-7 .90
中央値	52 .35	-4 .45	56 .80	-5 .10	52 .80	-5 .10
Q3	58 .00	0 .00	57 .70	1 .00	58 .00	1 .00
最大値	67 .0	9 .3	73 .0	7 .2	73 .0	9 .3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	54 .14	-1 .67	56 .58	-1 .64	54 .59	-1 .66
SD	10 .849	8 .933	10 .108	4 .386	10 .570	8 .210
最小値	37 .9	-23 .7	46 .0	-6 .4	37 .9	-23 .7
Q1	46 .90	-7 .30	52 .80	-5 .50	46 .90	-6 .40
中央値	53 .85	-1 .00	53 .60	-1 .40	53 .60	-1 .40
Q3	59 .00	5 .00	57 .40	1 .10	59 .00	4 .90
最大値	76 .0	9 .8	73 .1	4 .0	76 .0	9 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好中球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	55 .48	-0 .33	54 .10	-4 .12	55 .22	-1 .03
SD	14 .552	16 .067	13 .296	7 .750	14 .090	14 .832
最小値	32 .2	-19 .2	41 .6	-12 .6	32 .2	-19 .2
Q1	46 .00	-10 .70	42 .20	-10 .20	42 .20	-10 .70
中央値	52 .75	-5 .55	55 .10	-5 .30	54 .00	-5 .30
Q3	60 .80	6 .00	57 .60	2 .00	60 .80	5 .50
最大値	91 .5	45 .8	74 .0	5 .5	91 .5	45 .8
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	52 .74	-1 .76	55 .92	-2 .30	53 .40	-1 .87
SD	10 .997	12 .622	12 .000	6 .383	11 .020	11 .481
最小値	38 .1	-18 .9	44 .9	-8 .5	38 .1	-18 .9
Q1	44 .10	-9 .10	49 .70	-7 .50	44 .65	-8 .00
中央値	53 .50	-2 .90	54 .40	-4 .50	53 .55	-3 .15
Q3	60 .00	1 .80	54 .40	4 .20	58 .40	2 .20
最大値	80 .6	29 .6	76 .2	4 .8	80 .6	29 .6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	51 .61	-3 .43	57 .76	-0 .46	52 .79	-2 .86
SD	11 .507	8 .220	14 .250	7 .656	12 .022	8 .053
最小値	28 .6	-17 .5	48 .6	-10 .1	28 .6	-17 .5
Q1	47 .40	-9 .70	49 .90	-3 .80	48 .40	-9 .70
中央値	51 .10	-2 .30	52 .80	0 .30	51 .10	-2 .15
Q3	61 .40	2 .10	54 .60	0 .40	61 .40	2 .10
最大値	69 .0	11 .9	82 .9	10 .9	82 .9	11 .9

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好中球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	52 .31	-1 .75	58 .82	0 .60	53 .61	-1 .28
SD	8 .576	10 .243	12 .417	9 .859	9 .539	10 .009
最小値	40 .8	-18 .9	48 .0	-13 .8	40 .8	-18 .9
Q1	46 .15	-8 .55	49 .10	-4 .40	47 .30	-7 .50
中央値	49 .80	-0 .85	54 .10	4 .50	51 .40	-0 .40
Q3	56 .80	5 .60	65 .80	5 .10	57 .60	5 .20
最大値	70 .7	19 .0	77 .1	11 .6	77 .1	19 .0
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	52 .93	-1 .13	55 .00	0 .23	53 .28	-0 .90
SD	8 .392	11 .181	3 .556	6 .746	7 .775	10 .463
最小値	34 .9	-19 .7	50 .1	-7 .0	34 .9	-19 .7
Q1	47 .20	-9 .05	52 .75	-4 .65	49 .40	-7 .15
中央値	53 .25	-3 .85	55 .65	-0 .55	54 .35	-2 .50
Q3	58 .25	7 .30	57 .25	5 .10	58 .25	7 .30
最大値	69 .7	20 .1	58 .6	9 .0	69 .7	20 .1
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	51 .84	-3 .59	54 .05	-0 .73	52 .25	-3 .07
SD	11 .803	10 .185	6 .750	9 .750	10 .956	9 .942
最小値	39 .6	-18 .2	45 .2	-10 .5	39 .6	-18 .2
Q1	42 .40	-11 .80	48 .80	-8 .85	42 .50	-11 .50
中央値	49 .70	-5 .55	55 .60	-1 .30	51 .05	-5 .55
Q3	56 .00	4 .60	59 .30	7 .40	58 .30	4 .60
最大値	80 .5	14 .8	59 .8	10 .2	80 .5	14 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好塩基球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	0 .38		0 .26		0 .36	
SD	0 .376		0 .261		0 .357	
最小値	0 .0		0 .0		0 .0	
Q1	0 .10		0 .20		0 .10	
中央値	0 .30		0 .20		0 .30	
Q3	0 .50		0 .20		0 .50	
最大値	1 .4		0 .7		1 .4	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .27	-0 .11	0 .26	0 .00	0 .27	-0 .09
SD	0 .249	0 .374	0 .270	0 .071	0 .248	0 .340
最小値	0 .0	-1 .0	0 .0	-0 .1	0 .0	-1 .0
Q1	0 .10	-0 .20	0 .10	0 .00	0 .10	-0 .10
中央値	0 .25	-0 .05	0 .20	0 .00	0 .20	0 .00
Q3	0 .40	0 .10	0 .30	0 .00	0 .40	0 .10
最大値	1 .0	0 .6	0 .7	0 .1	1 .0	0 .6
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .37	-0 .01	0 .26	0 .00	0 .35	-0 .01
SD	0 .438	0 .479	0 .167	0 .283	0 .401	0 .445
最小値	0 .0	-1 .0	0 .0	-0 .4	0 .0	-1 .0
Q1	0 .00	-0 .30	0 .20	-0 .20	0 .00	-0 .30
中央値	0 .30	0 .00	0 .30	0 .20	0 .30	0 .00
Q3	0 .50	0 .20	0 .40	0 .20	0 .40	0 .20
最大値	1 .9	1 .3	0 .4	0 .2	1 .9	1 .3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好塩基球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .42	0 .04	0 .32	0 .06	0 .40	0 .04
SD	0 .542	0 .630	0 .249	0 .055	0 .498	0 .567
最小値	0 .0	-0 .7	0 .0	0 .0	0 .0	-0 .7
Q1	0 .10	-0 .30	0 .30	0 .00	0 .10	-0 .30
中央値	0 .30	0 .00	0 .30	0 .10	0 .30	0 .00
Q3	0 .50	0 .20	0 .30	0 .10	0 .50	0 .10
最大値	2 .5	2 .5	0 .7	0 .1	2 .5	2 .5
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	0 .39	0 .00	0 .32	0 .06	0 .38	0 .01
SD	0 .448	0 .435	0 .228	0 .055	0 .409	0 .386
最小値	0 .0	-0 .8	0 .1	0 .0	0 .0	-0 .8
Q1	0 .10	-0 .30	0 .20	0 .00	0 .15	-0 .15
中央値	0 .30	-0 .10	0 .30	0 .10	0 .30	0 .05
Q3	0 .60	0 .30	0 .30	0 .10	0 .55	0 .15
最大値	2 .0	1 .0	0 .7	0 .1	2 .0	1 .0
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	0 .39	0 .00	0 .46	0 .20	0 .40	0 .04
SD	0 .308	0 .359	0 .207	0 .224	0 .289	0 .343
最小値	0 .0	-1 .1	0 .2	-0 .1	0 .0	-1 .1
Q1	0 .20	-0 .20	0 .30	0 .10	0 .20	-0 .10
中央値	0 .30	0 .00	0 .50	0 .20	0 .35	0 .10
Q3	0 .50	0 .30	0 .60	0 .30	0 .50	0 .30
最大値	1 .0	0 .4	0 .7	0 .5	1 .0	0 .5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好塩基球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	0 .31	-0 .10	0 .34	0 .08	0 .31	-0 .06
SD	0 .193	0 .400	0 .371	0 .502	0 .230	0 .417
最小値	0 .0	-1 .0	0 .1	-0 .6	0 .0	-1 .0
Q1	0 .20	-0 .25	0 .20	0 .00	0 .20	-0 .10
中央値	0 .30	0 .00	0 .20	0 .00	0 .30	0 .00
Q3	0 .40	0 .15	0 .20	0 .20	0 .40	0 .20
最大値	0 .8	0 .4	1 .0	0 .8	1 .0	0 .8
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	0 .23	-0 .18	0 .38	0 .05	0 .25	-0 .14
SD	0 .239	0 .496	0 .222	0 .265	0 .238	0 .469
最小値	0 .0	-1 .1	0 .1	-0 .2	0 .0	-1 .1
Q1	0 .00	-0 .40	0 .20	-0 .15	0 .00	-0 .35
中央値	0 .25	-0 .05	0 .40	0 .00	0 .30	-0 .05
Q3	0 .30	0 .15	0 .55	0 .25	0 .35	0 .15
最大値	1 .0	1 .0	0 .6	0 .4	1 .0	1 .0
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	0 .46	0 .03	0 .40	0 .08	0 .45	0 .04
SD	0 .509	0 .598	0 .271	0 .050	0 .470	0 .539
最小値	0 .0	-1 .0	0 .2	0 .0	0 .0	-1 .0
Q1	0 .20	-0 .30	0 .25	0 .05	0 .20	-0 .20
中央値	0 .30	-0 .05	0 .30	0 .10	0 .30	0 .00
Q3	0 .70	0 .20	0 .55	0 .10	0 .70	0 .20
最大値	2 .1	1 .5	0 .8	0 .1	2 .1	1 .5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好酸球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	4 .13		3 .70		4 .05	
SD	3 .709		3 .314		3 .582	
最小値	0 .0		0 .0		0 .0	
Q1	1 .10		1 .10		1 .10	
中央値	3 .25		3 .70		3 .70	
Q3	6 .80		5 .50		6 .80	
最大値	14 .9		8 .2		14 .9	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .32	0 .20	4 .28	0 .58	4 .31	0 .27
SD	3 .160	1 .982	2 .567	1 .087	3 .013	1 .838
最小値	0 .0	-3 .4	1 .3	-0 .8	0 .0	-3 .4
Q1	1 .90	-0 .90	2 .00	0 .20	1 .90	-0 .80
中央値	2 .90	0 .40	5 .00	0 .20	3 .00	0 .40
Q3	6 .80	1 .30	5 .70	1 .30	6 .80	1 .30
最大値	11 .5	5 .3	7 .4	2 .0	11 .5	5 .3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	3 .23	-0 .90	4 .42	0 .72	3 .45	-0 .60
SD	2 .027	3 .019	3 .116	0 .798	2 .244	2 .805
最小値	0 .2	-11 .7	1 .4	-0 .4	0 .2	-11 .7
Q1	1 .60	-2 .40	1 .60	0 .30	1 .60	-1 .00
中央値	2 .85	0 .10	5 .00	0 .80	3 .20	0 .20
Q3	4 .80	0 .90	5 .10	1 .30	5 .00	1 .00
最大値	8 .0	2 .6	9 .0	1 .6	9 .0	2 .6

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好酸球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	3 .79	-0 .34	4 .66	0 .96	3 .95	-0 .10
SD	2 .738	2 .025	3 .380	0 .702	2 .817	1 .912
最小値	0 .0	-5 .9	1 .0	-0 .1	0 .0	-5 .9
Q1	1 .50	-1 .50	1 .90	0 .80	1 .50	-1 .00
中央値	2 .95	-0 .05	5 .40	1 .00	3 .00	0 .10
Q3	6 .10	1 .10	5 .50	1 .30	6 .10	1 .10
最大値	9 .0	3 .0	9 .5	1 .8	9 .5	3 .0
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	4 .55	0 .15	3 .62	-0 .08	4 .35	0 .10
SD	3 .964	2 .359	3 .306	1 .375	3 .788	2 .166
最小値	0 .1	-3 .9	0 .9	-2 .4	0 .1	-3 .9
Q1	2 .00	-2 .00	1 .00	-0 .20	1 .65	-1 .80
中央値	3 .00	0 .00	3 .10	0 .40	3 .05	0 .20
Q3	6 .30	1 .40	4 .10	0 .80	6 .15	1 .15
最大値	14 .8	5 .0	9 .0	1 .0	14 .8	5 .0
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	4 .18	-0 .03	4 .12	0 .42	4 .17	0 .06
SD	3 .977	2 .294	2 .889	1 .178	3 .740	2 .113
最小値	0 .2	-4 .5	0 .7	-1 .0	0 .2	-4 .5
Q1	1 .70	-1 .60	1 .40	-0 .10	1 .40	-1 .40
中央値	3 .30	0 .40	5 .40	0 .30	3 .40	0 .35
Q3	5 .40	1 .10	5 .90	0 .70	5 .60	1 .10
最大値	17 .3	5 .0	7 .2	2 .2	17 .3	5 .0

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好酸球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	4 .59	0 .21	3 .52	-0 .18	4 .38	0 .13
SD	3 .451	2 .798	3 .535	4 .094	3 .420	3 .002
最小値	0 .5	-3 .4	0 .6	-5 .2	0 .5	-5 .2
Q1	1 .75	-2 .15	1 .20	-2 .20	1 .50	-2 .20
中央値	3 .90	0 .05	3 .00	-0 .50	3 .30	-0 .10
Q3	6 .60	1 .45	3 .30	1 .20	6 .20	1 .20
最大値	12 .0	8 .0	9 .5	5 .8	12 .0	8 .0
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	4 .26	-0 .13	4 .38	-0 .25	4 .28	-0 .15
SD	2 .901	2 .438	3 .138	1 .638	2 .870	2 .294
最小値	0 .4	-4 .0	1 .2	-2 .6	0 .4	-4 .0
Q1	1 .95	-2 .10	2 .05	-1 .25	1 .95	-2 .10
中央値	3 .85	0 .10	3 .90	0 .20	3 .85	0 .20
Q3	6 .20	2 .00	6 .70	0 .75	6 .20	1 .75
最大値	11 .0	5 .0	8 .5	1 .2	11 .0	5 .0
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	5 .03	0 .49	3 .45	-1 .18	4 .74	0 .19
SD	3 .907	2 .202	2 .347	1 .173	3 .679	2 .135
最小値	0 .5	-3 .4	0 .7	-2 .5	0 .5	-3 .4
Q1	2 .10	-0 .90	1 .85	-2 .15	2 .10	-1 .00
中央値	3 .15	0 .35	3 .35	-1 .10	3 .15	0 .15
Q3	8 .00	1 .90	5 .05	-0 .20	7 .80	1 .10
最大値	13 .1	5 .2	6 .4	0 .0	13 .1	5 .2

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：リンパ球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	34 .04		30 .28		33 .34	
SD	11 .665		7 .752		11 .017	
最小値	13 .7		21 .0		13 .7	
Q1	26 .00		25 .70		25 .70	
中央値	29 .50		28 .30		29 .10	
Q3	40 .30		36 .80		39 .60	
最大値	58 .8		39 .6		58 .8	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	38 .01	3 .98	32 .16	1 .88	36 .93	3 .59
SD	7 .997	7 .446	7 .655	5 .898	8 .126	7 .129
最小値	28 .0	-11 .8	21 .0	-7 .7	21 .0	-11 .8
Q1	33 .10	0 .30	31 .30	0 .00	31 .30	0 .00
中央値	36 .05	4 .25	31 .90	5 .60	35 .70	5 .30
Q3	41 .20	9 .60	34 .20	5 .60	41 .20	8 .70
最大値	54 .9	18 .8	42 .4	5 .9	54 .9	18 .8
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	35 .54	1 .50	31 .92	1 .64	34 .87	1 .53
SD	10 .561	8 .888	7 .254	4 .859	10 .012	8 .212
最小値	14 .8	-11 .0	20 .2	-5 .0	14 .8	-11 .0
Q1	30 .00	-6 .20	30 .10	-0 .80	30 .00	-5 .00
中央値	34 .40	1 .00	34 .60	1 .90	34 .60	1 .10
Q3	41 .00	6 .00	36 .00	4 .40	40 .70	6 .00
最大値	56 .3	23 .0	38 .7	7 .7	56 .3	23 .0

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：リンパ球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	34 .80	0 .76	33 .84	3 .56	34 .62	1 .28
SD	12 .945	13 .371	10 .962	7 .759	12 .409	12 .446
最小値	6 .5	-33 .1	18 .0	-5 .6	6 .5	-33 .1
Q1	27 .30	-4 .10	30 .00	-3 .00	27 .30	-4 .10
中央値	34 .35	2 .40	34 .00	4 .30	34 .00	2 .50
Q3	43 .00	9 .70	40 .10	10 .30	43 .00	10 .00
最大値	58 .8	20 .0	47 .1	11 .8	58 .8	20 .0
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	36 .75	1 .56	32 .82	2 .54	35 .93	1 .76
SD	10 .884	12 .028	8 .408	5 .940	10 .376	10 .933
最小値	14 .8	-29 .8	18 .1	-2 .9	14 .8	-29 .8
Q1	31 .00	0 .30	33 .60	-2 .80	32 .30	-0 .75
中央値	35 .40	4 .60	36 .80	0 .80	36 .10	4 .50
Q3	43 .00	6 .20	37 .60	7 .90	41 .10	6 .75
最大値	57 .4	17 .8	38 .0	9 .7	57 .4	17 .8
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	37 .82	3 .22	31 .46	1 .18	36 .60	2 .83
SD	11 .339	7 .713	9 .842	7 .049	11 .176	7 .498
最小値	21 .0	-8 .5	14 .1	-6 .9	14 .1	-8 .5
Q1	29 .60	-1 .70	34 .10	-2 .70	29 .60	-2 .00
中央値	36 .00	1 .90	34 .30	-1 .70	35 .90	1 .75
Q3	42 .90	7 .70	36 .90	8 .60	41 .40	8 .60
最大値	63 .3	19 .7	37 .9	8 .6	63 .3	19 .7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：リンパ球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	36 .57	1 .16	30 .56	0 .28	35 .37	0 .98
SD	7 .860	10 .257	9 .851	10 .056	8 .433	10 .013
最小値	20 .9	-20 .0	16 .4	-11 .9	16 .4	-20 .0
Q1	32 .60	-4 .65	24 .90	-4 .60	32 .30	-4 .60
中央値	36 .25	2 .05	34 .10	-3 .20	36 .00	1 .50
Q3	42 .35	6 .95	36 .40	8 .40	41 .20	7 .20
最大値	51 .8	18 .6	41 .0	12 .7	51 .8	18 .6
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	36 .58	1 .17	33 .45	0 .85	36 .06	1 .11
SD	8 .386	11 .442	1 .012	6 .231	7 .723	10 .641
最小値	20 .9	-20 .0	32 .3	-6 .5	20 .9	-20 .0
Q1	30 .55	-4 .95	32 .70	-4 .30	31 .50	-4 .65
中央値	36 .75	4 .65	33 .40	1 .65	34 .20	4 .65
Q3	43 .10	8 .10	34 .20	6 .00	42 .70	6 .90
最大値	48 .6	19 .3	34 .7	6 .6	48 .6	19 .3
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	37 .33	3 .36	34 .83	2 .23	36 .88	3 .15
SD	11 .349	10 .238	3 .090	9 .096	10 .326	9 .842
最小値	13 .0	-15 .0	32 .5	-7 .1	13 .0	-15 .0
Q1	29 .20	-5 .20	32 .65	-5 .55	32 .50	-5 .20
中央値	40 .80	4 .75	33 .80	2 .55	38 .60	4 .75
Q3	46 .00	12 .80	37 .00	10 .00	43 .80	10 .90
最大値	51 .0	20 .8	39 .2	10 .9	51 .0	20 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：単球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	5 .65		7 .54		6 .00	
SD	2 .146		2 .101		2 .228	
最小値	2 .0		5 .1		2 .0	
Q1	4 .00		7 .00		4 .00	
中央値	6 .10		7 .20		6 .60	
Q3	6 .90		7 .50		7 .10	
最大値	9 .9		10 .9		10 .9	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	6 .19	0 .54	6 .68	-0 .86	6 .28	0 .28
SD	2 .022	1 .907	2 .588	1 .412	2 .091	1 .884
最小値	2 .9	-2 .6	4 .0	-3 .0	2 .9	-3 .0
Q1	5 .00	-0 .80	5 .40	-1 .60	5 .00	-0 .90
中央値	6 .05	0 .45	5 .90	-0 .10	6 .00	0 .30
Q3	7 .50	1 .50	7 .30	0 .10	7 .50	1 .20
最大値	9 .6	5 .5	10 .8	0 .3	10 .8	5 .5
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	6 .72	1 .07	6 .82	-0 .72	6 .74	0 .74
SD	2 .218	2 .111	1 .482	1 .341	2 .076	2 .093
最小値	3 .0	-1 .8	4 .9	-2 .1	3 .0	-2 .1
Q1	5 .00	-0 .30	6 .30	-1 .90	5 .00	-0 .50
中央値	6 .90	0 .65	6 .80	-0 .40	6 .80	0 .10
Q3	8 .00	2 .10	7 .10	-0 .40	8 .00	2 .00
最大値	11 .0	6 .2	9 .0	1 .2	11 .0	6 .2

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：単球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	5 .52	-0 .12	7 .08	-0 .46	5 .81	-0 .19
SD	1 .800	2 .625	1 .329	1 .659	1 .808	2 .451
最小値	2 .0	-7 .9	5 .2	-3 .0	2 .0	-7 .9
Q1	4 .30	-0 .80	6 .60	-0 .90	4 .50	-0 .90
中央値	5 .35	0 .00	7 .00	0 .00	6 .00	0 .00
Q3	6 .90	1 .00	7 .90	0 .10	7 .00	1 .00
最大値	8 .7	6 .2	8 .7	1 .5	8 .7	6 .2
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	5 .57	0 .05	7 .32	-0 .22	5 .93	-0 .01
SD	1 .977	1 .434	2 .539	2 .731	2 .170	1 .709
最小値	2 .5	-2 .9	4 .6	-3 .0	2 .5	-3 .0
Q1	3 .90	-1 .00	5 .40	-2 .40	4 .30	-1 .10
中央値	5 .70	0 .20	7 .60	0 .10	5 .80	0 .15
Q3	7 .40	1 .40	7 .90	0 .30	7 .75	1 .25
最大値	9 .0	2 .4	11 .1	3 .9	11 .1	3 .9
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	6 .00	0 .24	6 .20	-1 .34	6 .04	-0 .07
SD	2 .999	3 .113	2 .592	3 .148	2 .877	3 .121
最小値	0 .3	-5 .7	2 .1	-4 .9	0 .3	-5 .7
Q1	4 .30	-1 .00	6 .30	-4 .10	4 .30	-2 .10
中央値	6 .00	0 .50	6 .50	-1 .20	6 .15	0 .40
Q3	6 .80	1 .10	6 .80	1 .40	6 .80	1 .40
最大値	12 .9	9 .6	9 .3	2 .1	12 .9	9 .6

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：単球 (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	6 .23	0 .49	6 .76	-0 .78	6 .33	0 .23
SD	2 .099	1 .919	1 .313	2 .163	1 .955	1 .990
最小値	3 .0	-2 .7	5 .1	-3 .9	3 .0	-3 .9
Q1	4 .95	-0 .75	6 .00	-1 .90	5 .10	-1 .00
中央値	6 .05	0 .20	7 .00	-0 .40	6 .40	0 .20
Q3	7 .45	0 .95	7 .10	0 .90	7 .30	0 .90
最大値	11 .6	5 .1	8 .6	1 .4	11 .6	5 .1
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	6 .00	0 .26	6 .80	-0 .88	6 .13	0 .07
SD	2 .312	1 .756	1 .488	1 .801	2 .190	1 .777
最小値	2 .0	-2 .7	4 .8	-3 .3	2 .0	-3 .3
Q1	4 .35	-0 .20	5 .70	-2 .10	4 .65	-0 .60
中央値	6 .35	0 .00	7 .10	-0 .60	6 .50	0 .00
Q3	7 .40	0 .60	7 .90	0 .35	7 .70	0 .60
最大値	9 .9	6 .1	8 .2	1 .0	9 .9	6 .1
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	5 .34	-0 .29	7 .28	-0 .40	5 .69	-0 .31
SD	2 .136	1 .944	2 .136	1 .402	2 .220	1 .828
最小値	2 .0	-4 .0	4 .4	-2 .0	2 .0	-4 .0
Q1	3 .80	-1 .40	5 .65	-1 .35	4 .00	-1 .40
中央値	5 .40	-0 .40	7 .90	-0 .50	5 .50	-0 .40
Q3	6 .20	0 .50	8 .90	0 .55	6 .90	0 .50
最大値	10 .7	5 .4	8 .9	1 .4	10 .7	5 .4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘモグロビン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	12 .89		14 .78		13 .24	
SD	1 .308		1 .221		1 .473	
最小値	9 .0		13 .3		9 .0	
Q1	12 .30		13 .60		12 .30	
中央値	13 .20		15 .60		13 .30	
Q3	13 .60		15 .60		13 .80	
最大値	15 .8		15 .8		15 .8	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	12 .75	-0 .14	14 .26	-0 .52	13 .03	-0 .21
SD	1 .032	0 .644	1 .045	0 .646	1 .177	0 .649
最小値	9 .9	-1 .8	12 .6	-1 .0	9 .9	-1 .8
Q1	12 .00	-0 .40	13 .90	-0 .90	12 .30	-0 .60
中央値	12 .85	-0 .10	14 .70	-0 .70	13 .10	-0 .30
Q3	13 .50	0 .30	14 .90	-0 .60	13 .80	0 .30
最大値	14 .3	0 .9	15 .2	0 .6	15 .2	0 .9
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	12 .42	-0 .47	14 .08	-0 .70	12 .73	-0 .51
SD	1 .045	0 .695	1 .112	0 .574	1 .226	0 .670
最小値	9 .7	-2 .2	12 .6	-1 .5	9 .7	-2 .2
Q1	11 .90	-0 .70	13 .30	-1 .00	11 .90	-1 .00
中央値	12 .55	-0 .40	14 .30	-0 .60	12 .70	-0 .50
Q3	13 .00	0 .00	15 .00	-0 .40	13 .60	0 .00
最大値	14 .2	0 .7	15 .2	0 .0	15 .2	0 .7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘモグロビン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	12 .08	-0 .81	13 .46	-1 .32	12 .34	-0 .90
SD	1 .006	0 .908	1 .011	0 .804	1 .128	0 .898
最小値	9 .3	-3 .5	11 .8	-2 .1	9 .3	-3 .5
Q1	11 .60	-1 .20	13 .30	-1 .80	11 .80	-1 .40
中央値	12 .30	-0 .65	13 .70	-1 .40	12 .30	-0 .80
Q3	12 .60	-0 .40	14 .20	-1 .30	13 .30	-0 .40
最大値	13 .6	0 .5	14 .3	0 .0	14 .3	0 .5
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	12 .28	-0 .77	13 .42	-1 .36	12 .52	-0 .90
SD	0 .804	1 .072	1 .547	0 .498	1 .069	1 .001
最小値	10 .9	-3 .7	11 .4	-2 .2	10 .9	-3 .7
Q1	11 .80	-1 .10	12 .10	-1 .40	11 .80	-1 .15
中央値	12 .10	-0 .50	14 .40	-1 .20	12 .30	-0 .70
Q3	13 .10	-0 .10	14 .60	-1 .00	13 .15	-0 .20
最大値	13 .7	0 .6	14 .6	-1 .0	14 .6	0 .6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	12 .19	-0 .67	13 .34	-1 .44	12 .41	-0 .82
SD	1 .139	0 .941	1 .410	0 .647	1 .254	0 .933
最小値	8 .7	-2 .9	11 .3	-2 .3	8 .7	-2 .9
Q1	11 .70	-1 .20	12 .50	-1 .90	11 .70	-1 .30
中央値	12 .60	-0 .50	13 .90	-1 .30	12 .60	-0 .85
Q3	13 .00	-0 .20	14 .30	-0 .90	13 .00	-0 .30
最大値	13 .6	1 .3	14 .7	-0 .8	14 .7	1 .3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘモグロビン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	12 .21	-0 .65	13 .80	-0 .98	12 .52	-0 .72
SD	1 .092	1 .029	0 .982	0 .567	1 .237	0 .954
最小値	9 .4	-3 .5	12 .3	-1 .4	9 .4	-3 .5
Q1	11 .60	-1 .40	13 .30	-1 .30	11 .70	-1 .40
中央値	12 .50	-0 .45	14 .40	-1 .20	12 .70	-0 .50
Q3	12 .90	0 .10	14 .40	-1 .00	13 .20	0 .00
最大値	13 .9	0 .7	14 .6	0 .0	14 .6	0 .7
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	12 .46	-0 .40	13 .40	-1 .75	12 .62	-0 .62
SD	0 .851	1 .178	1 .764	0 .911	1 .064	1 .233
最小値	11 .0	-3 .8	10 .9	-2 .7	10 .9	-3 .8
Q1	11 .95	-0 .70	12 .25	-2 .45	11 .95	-1 .30
中央値	12 .50	-0 .20	13 .85	-1 .85	12 .65	-0 .45
Q3	12 .85	0 .20	14 .55	-1 .05	13 .35	0 .05
最大値	14 .1	2 .1	15 .0	-0 .6	15 .0	2 .1
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	12 .43	-0 .53	13 .70	-1 .45	12 .66	-0 .70
SD	0 .890	1 .165	1 .766	0 .755	1 .156	1 .145
最小値	10 .9	-2 .6	11 .1	-2 .5	10 .9	-2 .6
Q1	11 .80	-1 .40	12 .60	-2 .00	11 .80	-1 .50
中央値	12 .30	-0 .55	14 .40	-1 .20	12 .35	-0 .80
Q3	13 .20	0 .20	14 .80	-0 .90	13 .40	0 .10
最大値	14 .2	2 .0	14 .9	-0 .9	14 .9	2 .0

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘマトクリット (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	38 .28		43 .34		39 .22	
SD	3 .777		3 .623		4 .189	
最小値	27 .3		39 .1		27 .3	
Q1	36 .70		39 .90		36 .70	
中央値	38 .45		45 .00		39 .20	
Q3	39 .70		45 .40		41 .60	
最大値	47 .2		47 .3		47 .3	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	37 .63	-0 .65	41 .50	-1 .84	38 .35	-0 .87
SD	2 .926	1 .860	3 .063	2 .021	3 .271	1 .909
最小値	29 .4	-5 .2	36 .5	-3 .4	29 .4	-5 .2
Q1	36 .00	-1 .40	40 .70	-3 .20	36 .10	-2 .30
中央値	37 .95	-0 .40	43 .10	-2 .30	38 .70	-0 .80
Q3	39 .10	0 .80	43 .10	-1 .90	40 .70	0 .80
最大値	42 .0	2 .1	44 .1	1 .6	44 .1	2 .1
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	36 .74	-1 .55	41 .66	-1 .68	37 .65	-1 .57
SD	3 .000	2 .314	2 .994	1 .580	3 .528	2 .171
最小値	29 .6	-7 .5	37 .7	-3 .4	29 .6	-7 .5
Q1	34 .80	-2 .00	40 .00	-2 .20	35 .00	-2 .20
中央値	36 .20	-1 .70	41 .60	-2 .00	37 .70	-1 .70
Q3	38 .20	-0 .30	43 .70	-1 .70	40 .00	-0 .30
最大値	43 .3	2 .3	45 .3	0 .9	45 .3	2 .3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘマトクリット (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	35 .86	-2 .42	39 .54	-3 .80	36 .54	-2 .68
SD	2 .802	2 .568	3 .160	2 .443	3 .163	2 .558
最小値	27 .4	-11 .0	34 .4	-5 .5	27 .4	-11 .0
Q1	34 .70	-3 .30	39 .60	-5 .00	34 .70	-4 .30
中央値	36 .20	-2 .05	40 .00	-4 .70	36 .90	-2 .30
Q3	37 .60	-1 .60	40 .70	-4 .30	38 .30	-1 .60
最大値	40 .7	1 .0	43 .0	0 .5	43 .0	1 .0
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	36 .37	-2 .47	39 .42	-3 .92	37 .01	-2 .78
SD	2 .292	3 .156	4 .544	1 .522	3 .050	2 .925
最小値	32 .1	-11 .1	33 .3	-6 .6	32 .1	-11 .1
Q1	34 .90	-3 .30	36 .10	-3 .70	34 .95	-3 .50
中央値	36 .20	-1 .30	41 .30	-3 .20	36 .35	-2 .25
Q3	38 .30	-0 .70	42 .20	-3 .10	38 .50	-0 .80
最大値	41 .0	1 .4	44 .2	-3 .0	44 .2	1 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	36 .20	-2 .02	39 .36	-3 .98	36 .80	-2 .40
SD	3 .291	2 .810	4 .617	1 .918	3 .700	2 .744
最小値	25 .6	-9 .0	33 .0	-6 .9	25 .6	-9 .0
Q1	34 .90	-3 .80	36 .80	-4 .40	34 .90	-4 .10
中央値	37 .50	-1 .50	40 .60	-4 .10	37 .65	-2 .15
Q3	38 .50	-0 .10	41 .30	-2 .30	38 .80	-0 .70
最大値	39 .6	3 .7	45 .1	-2 .2	45 .1	3 .7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘマトクリット (%)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	36 .51	-1 .77	40 .36	-2 .98	37 .28	-2 .01
SD	3 .060	2 .994	2 .817	1 .814	3 .349	2 .809
最小値	28 .8	-10 .8	36 .0	-4 .2	28 .8	-10 .8
Q1	34 .45	-3 .95	39 .30	-3 .90	35 .40	-3 .90
中央値	37 .15	-0 .80	41 .20	-3 .80	37 .40	-1 .00
Q3	37 .90	0 .25	42 .20	-3 .20	39 .30	0 .20
最大値	42 .4	1 .5	43 .1	0 .2	43 .1	1 .5
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	37 .17	-1 .11	39 .35	-5 .05	37 .53	-1 .76
SD	2 .582	3 .447	5 .467	2 .319	3 .178	3 .574
最小値	33 .2	-11 .4	31 .5	-8 .4	31 .5	-11 .4
Q1	35 .55	-1 .70	36 .15	-6 .50	35 .55	-4 .00
中央値	37 .00	-0 .90	40 .85	-4 .35	37 .00	-1 .00
Q3	38 .15	0 .40	42 .55	-3 .60	39 .85	0 .10
最大値	42 .8	5 .9	44 .2	-3 .1	44 .2	5 .9
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	37 .03	-1 .50	40 .13	-4 .28	37 .60	-2 .00
SD	2 .504	3 .513	5 .359	2 .498	3 .266	3 .476
最小値	32 .5	-7 .8	32 .2	-7 .7	32 .2	-7 .8
Q1	35 .30	-4 .20	36 .85	-5 .80	35 .30	-4 .20
中央値	36 .95	-2 .20	42 .40	-3 .85	37 .40	-2 .20
Q3	39 .40	0 .70	43 .40	-2 .75	39 .60	0 .40
最大値	41 .9	6 .4	43 .5	-1 .7	43 .5	6 .4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：血小板 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	31 .18		27 .54		30 .50	
SD	6 .992		7 .496		7 .085	
最小値	19 .4		18 .7		18 .7	
Q1	24 .80		22 .90		24 .50	
中央値	30 .35		25 .50		30 .00	
Q3	36 .20		34 .80		35 .80	
最大値	46 .3		35 .8		46 .3	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	32 .02	0 .85	27 .10	-0 .44	31 .11	0 .61
SD	7 .965	3 .976	5 .357	2 .222	7 .710	3 .713
最小値	21 .0	-9 .2	21 .0	-2 .9	21 .0	-9 .2
Q1	26 .10	-1 .00	24 .20	-2 .20	24 .20	-1 .70
中央値	30 .65	0 .85	24 .80	-0 .70	30 .40	0 .50
Q3	35 .40	3 .60	32 .60	1 .30	33 .70	2 .50
最大値	48 .7	10 .6	32 .9	2 .3	48 .7	10 .6
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	30 .00	-1 .18	28 .08	0 .54	29 .64	-0 .86
SD	7 .159	3 .443	6 .948	1 .270	7 .028	3 .207
最小値	16 .9	-8 .2	20 .9	-0 .9	16 .9	-8 .2
Q1	25 .80	-2 .80	22 .00	-0 .10	23 .60	-2 .00
中央値	29 .55	-0 .25	27 .00	0 .00	28 .80	-0 .10
Q3	36 .00	0 .70	34 .70	1 .50	35 .80	1 .30
最大値	44 .7	4 .0	35 .8	2 .2	44 .7	4 .0

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：血小板 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	31 .08	-0 .10	27 .94	0 .40	30 .50	0 .00
SD	6 .364	4 .072	6 .721	4 .210	6 .419	4 .020
最小値	19 .7	-8 .1	20 .0	-3 .4	19 .7	-8 .1
Q1	28 .60	-2 .90	21 .20	-1 .70	24 .80	-2 .90
中央値	30 .20	-0 .15	32 .40	-1 .50	30 .70	-0 .30
Q3	36 .20	2 .60	32 .80	1 .30	34 .50	2 .60
最大値	43 .9	8 .8	33 .3	7 .3	43 .9	8 .8
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	31 .80	0 .05	26 .94	-0 .60	30 .79	-0 .09
SD	6 .515	3 .830	5 .802	2 .048	6 .568	3 .505
最小値	21 .0	-7 .6	20 .7	-3 .7	20 .7	-7 .6
Q1	27 .60	-3 .40	22 .70	-0 .90	24 .35	-2 .55
中央値	31 .80	0 .60	25 .30	-0 .20	31 .55	0 .00
Q3	35 .70	3 .50	32 .10	-0 .20	35 .10	2 .45
最大値	44 .8	7 .1	33 .9	2 .0	44 .8	7 .1
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	31 .00	-0 .58	27 .88	0 .34	30 .40	-0 .40
SD	6 .654	4 .310	8 .068	1 .097	6 .886	3 .897
最小値	19 .7	-5 .8	19 .1	-1 .2	19 .1	-5 .8
Q1	26 .20	-4 .00	23 .20	0 .30	25 .20	-3 .50
中央値	30 .20	-0 .20	24 .30	0 .30	30 .15	0 .30
Q3	35 .60	1 .70	35 .10	0 .40	35 .60	1 .70
最大値	44 .6	12 .5	37 .7	1 .9	44 .6	12 .5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：血小板 ($\times 10^{10}$ /L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	32 .01	0 .03	27 .28	-0 .26	31 .06	-0 .03
SD	7 .794	3 .560	8 .102	2 .286	7 .922	3 .304
最小値	20 .4	-7 .8	19 .4	-2 .7	19 .4	-7 .8
Q1	26 .50	-2 .45	22 .40	-1 .90	24 .00	-2 .30
中央値	32 .85	-0 .20	22 .80	-0 .50	32 .50	-0 .50
Q3	38 .25	2 .05	33 .90	0 .70	37 .90	2 .00
最大値	51 .2	7 .3	37 .9	3 .1	51 .2	7 .3
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	32 .18	0 .21	26 .83	1 .35	31 .29	0 .40
SD	7 .651	5 .409	6 .323	0 .904	7 .598	4 .946
最小値	20 .3	-13 .5	21 .4	0 .8	20 .3	-13 .5
Q1	28 .10	-2 .55	22 .55	0 .85	26 .20	-1 .50
中央値	31 .35	-0 .05	25 .05	0 .95	30 .60	0 .85
Q3	35 .95	2 .15	31 .10	1 .85	35 .85	2 .15
最大値	54 .9	11 .4	35 .8	2 .7	54 .9	11 .4
Week 52						
n	18	18	4	4	22	22
平均値	31 .85	0 .18	26 .15	0 .68	30 .81	0 .27
SD	6 .734	3 .372	4 .811	2 .532	6 .714	3 .187
最小値	21 .2	-7 .0	20 .1	-3 .0	20 .1	-7 .0
Q1	27 .50	-2 .00	22 .90	-0 .80	25 .70	-2 .00
中央値	31 .70	0 .30	26 .35	1 .45	31 .40	1 .00
Q3	36 .20	3 .00	29 .40	2 .15	34 .20	2 .80
最大値	46 .4	4 .8	31 .8	2 .8	46 .4	4 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	16 .6		20 .8		17 .4	
SD	6 .66		14 .04		8 .30	
最小値	5		10		5	
Q1	13 .0		12 .0		12 .0	
中央値	15 .0		14 .0		15 .0	
Q3	19 .0		24 .0		19 .0	
最大値	33		44		44	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	15 .7	-0 .9	24 .8	4 .0	17 .4	0 .0
SD	5 .28	4 .88	22 .26	8 .46	10 .57	5 .83
最小値	6	-21	10	-1	6	-21
Q1	13 .0	-2 .0	12 .0	0 .0	12 .0	-1 .0
中央値	14 .0	0 .5	13 .0	0 .0	14 .0	0 .0
Q3	19 .0	2 .0	26 .0	2 .0	20 .0	2 .0
最大値	27	2	63	19	63	19
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	15 .6	-1 .0	22 .4	1 .6	16 .9	-0 .5
SD	5 .71	5 .76	13 .96	2 .19	7 .97	5 .34
最小値	6	-20	10	0	6	-20
Q1	12 .0	-3 .0	12 .0	0 .0	12 .0	-3 .0
中央値	13 .5	-1 .0	18 .0	0 .0	14 .0	0 .0
Q3	18 .0	1 .0	28 .0	4 .0	21 .0	1 .0
最大値	28	10	44	4	44	10

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	15 .4	-1 .2	22 .8	2 .0	16 .8	-0 .6
SD	5 .26	5 .40	17 .96	4 .18	8 .98	5 .28
最小値	7	-22	10	-2	7	-22
Q1	12 .0	-1 .0	10 .0	0 .0	12 .0	-1 .0
中央値	14 .0	0 .0	16 .0	1 .0	14 .0	0 .0
Q3	17 .0	1 .0	25 .0	2 .0	18 .0	1 .0
最大値	29	7	53	9	53	9
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	15 .7	-1 .1	20 .2	-0 .6	16 .6	-1 .0
SD	5 .44	6 .21	11 .56	4 .83	7 .06	5 .86
最小値	7	-22	9	-7	7	-22
Q1	11 .0	-2 .0	10 .0	-3 .0	11 .0	-2 .5
中央値	14 .0	0 .0	20 .0	0 .0	15 .0	0 .0
Q3	19 .0	2 .0	25 .0	1 .0	20 .5	2 .0
最大値	30	9	37	6	37	9
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	14 .4	-2 .5	26 .8	6 .0	16 .8	-0 .8
SD	4 .43	5 .61	19 .33	5 .70	10 .01	6 .48
最小値	7	-22	12	0	7	-22
Q1	11 .0	-4 .0	12 .0	2 .0	12 .0	-3 .0
中央値	14 .0	-1 .0	18 .0	4 .0	14 .0	-0 .5
Q3	16 .0	0 .0	35 .0	11 .0	18 .0	2 .0
最大値	26	5	57	13	57	13

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	14.7	-1.9	23.2	2.4	16.4	-1.0
SD	5.25	5.33	14.58	4.04	8.33	5.32
最小値	6	-22	10	-2	6	-22
Q1	11.0	-2.0	11.0	0.0	11.0	-2.0
中央値	13.5	-1.0	19.0	1.0	14.0	0.0
Q3	17.5	1.0	32.0	5.0	19.0	1.0
最大値	30	3	44	8	44	8
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	14.9	-1.7	20.3	-3.3	15.8	-2.0
SD	5.11	5.36	8.34	10.18	5.91	6.13
最小値	7	-20	10	-18	7	-20
Q1	12.0	-4.0	13.5	-10.0	12.0	-4.0
中央値	14.0	0.0	21.5	0.5	14.5	0.0
Q3	17.0	2.0	27.0	3.5	17.5	2.0
最大値	32	4	28	4	32	4
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	14.8	-0.8	23.3	-0.3	16.3	-0.7
SD	5.64	3.55	9.84	6.55	7.06	4.03
最小値	4	-8	12	-8	4	-8
Q1	11.0	-4.0	17.0	-4.5	12.0	-4.0
中央値	14.0	0.0	22.5	-0.5	16.0	0.0
Q3	19.0	1.0	29.5	4.0	19.0	1.0
最大値	30	5	36	8	36	8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルブミン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	4 .50		4 .80		4 .56	
SD	0 .333		0 .292		0 .341	
最小値	3 .6		4 .4		3 .6	
Q1	4 .30		4 .60		4 .40	
中央値	4 .50		4 .90		4 .60	
Q3	4 .70		5 .00		4 .80	
最大値	5 .1		5 .1		5 .1	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .49	-0 .02	4 .68	-0 .12	4 .52	-0 .04
SD	0 .321	0 .268	0 .295	0 .327	0 .320	0 .276
最小値	3 .3	-0 .5	4 .4	-0 .6	3 .3	-0 .6
Q1	4 .40	-0 .20	4 .40	-0 .20	4 .40	-0 .20
中央値	4 .60	0 .05	4 .70	-0 .10	4 .60	0 .00
Q3	4 .60	0 .20	4 .80	0 .00	4 .60	0 .20
最大値	4 .9	0 .4	5 .1	0 .3	5 .1	0 .4
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .41	-0 .09	4 .72	-0 .08	4 .47	-0 .09
SD	0 .351	0 .278	0 .335	0 .130	0 .362	0 .255
最小値	3 .2	-0 .6	4 .4	-0 .2	3 .2	-0 .6
Q1	4 .30	-0 .30	4 .40	-0 .20	4 .30	-0 .30
中央値	4 .40	-0 .10	4 .80	-0 .10	4 .40	-0 .10
Q3	4 .70	0 .10	4 .80	0 .00	4 .70	0 .10
最大値	4 .9	0 .4	5 .2	0 .1	5 .2	0 .4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルブミン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .47	-0 .03	4 .74	-0 .06	4 .52	-0 .04
SD	0 .327	0 .285	0 .288	0 .114	0 .332	0 .260
最小値	3 .4	-0 .8	4 .4	-0 .2	3 .4	-0 .8
Q1	4 .40	-0 .20	4 .50	-0 .10	4 .40	-0 .20
中央値	4 .50	0 .00	4 .80	-0 .10	4 .50	0 .00
Q3	4 .70	0 .20	4 .90	0 .00	4 .80	0 .10
最大値	4 .9	0 .5	5 .1	0 .1	5 .1	0 .5
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	4 .55	0 .03	4 .74	-0 .06	4 .59	0 .01
SD	0 .276	0 .328	0 .351	0 .207	0 .295	0 .305
最小値	3 .7	-0 .8	4 .4	-0 .3	3 .7	-0 .8
Q1	4 .40	-0 .20	4 .50	-0 .20	4 .45	-0 .20
中央値	4 .60	0 .10	4 .70	-0 .10	4 .60	0 .10
Q3	4 .80	0 .30	4 .80	0 .10	4 .80	0 .25
最大値	4 .9	0 .4	5 .3	0 .2	5 .3	0 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	4 .54	0 .04	4 .58	-0 .22	4 .55	-0 .01
SD	0 .266	0 .252	0 .303	0 .327	0 .267	0 .280
最小値	3 .7	-0 .5	4 .1	-0 .5	3 .7	-0 .5
Q1	4 .40	-0 .10	4 .50	-0 .50	4 .40	-0 .20
中央値	4 .50	0 .10	4 .70	-0 .20	4 .50	0 .10
Q3	4 .70	0 .20	4 .70	-0 .20	4 .70	0 .20
最大値	5 .0	0 .4	4 .9	0 .3	5 .0	0 .4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルブミン (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	4 .47	-0 .04	4 .74	-0 .06	4 .52	-0 .04
SD	0 .350	0 .376	0 .251	0 .230	0 .346	0 .348
最小値	3 .6	-1 .4	4 .4	-0 .3	3 .6	-1 .4
Q1	4 .30	-0 .10	4 .70	-0 .20	4 .40	-0 .10
中央値	4 .50	0 .00	4 .70	-0 .10	4 .60	0 .00
Q3	4 .70	0 .10	4 .80	0 .00	4 .70	0 .10
最大値	4 .9	0 .5	5 .1	0 .3	5 .1	0 .5
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	4 .55	0 .04	4 .83	-0 .08	4 .59	0 .02
SD	0 .325	0 .312	0 .330	0 .126	0 .336	0 .290
最小値	3 .8	-0 .8	4 .4	-0 .2	3 .8	-0 .8
Q1	4 .35	-0 .10	4 .60	-0 .15	4 .40	-0 .10
中央値	4 .70	0 .05	4 .85	-0 .10	4 .70	0 .00
Q3	4 .80	0 .25	5 .05	0 .00	4 .80	0 .20
最大値	4 .9	0 .5	5 .2	0 .1	5 .2	0 .5
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	4 .57	0 .08	4 .83	-0 .08	4 .62	0 .05
SD	0 .349	0 .295	0 .299	0 .171	0 .349	0 .281
最小値	3 .6	-0 .5	4 .5	-0 .3	3 .6	-0 .5
Q1	4 .40	-0 .10	4 .60	-0 .20	4 .40	-0 .10
中央値	4 .60	0 .10	4 .80	-0 .05	4 .60	0 .10
Q3	4 .80	0 .30	5 .05	0 .05	4 .80	0 .20
最大値	5 .1	0 .6	5 .2	0 .1	5 .2	0 .6

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アルカリフォスファターゼ（ALP） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	749 .5		627 .4		726 .9	
SD	240 .08		377 .22		266 .05	
最小値	239		354		239	
Q1	612 .0		397 .0		474 .0	
中央値	756 .0		458 .0		732 .0	
Q3	969 .0		659 .0		969 .0	
最大値	1280		1269		1280	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	768 .9	19 .4	642 .8	15 .4	745 .5	18 .6
SD	272 .96	76 .24	365 .39	33 .30	288 .46	69 .77
最小値	235	-92	375	-29	235	-92
Q1	665 .0	-36 .0	416 .0	3 .0	518 .0	-29 .0
中央値	752 .5	9 .0	521 .0	19 .0	741 .0	19 .0
Q3	934 .0	47 .0	630 .0	21 .0	934 .0	47 .0
最大値	1463	183	1272	63	1463	183
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	739 .0	-10 .5	662 .0	34 .6	724 .7	-2 .1
SD	250 .50	94 .48	326 .64	87 .80	260 .82	93 .35
最小値	281	-227	389	-74	281	-227
Q1	590 .0	-61 .0	405 .0	8 .0	484 .0	-61 .0
中央値	708 .0	-12 .5	628 .0	34 .0	693 .0	8 .0
Q3	880 .0	42 .0	693 .0	35 .0	880 .0	42 .0
最大値	1290	213	1195	170	1290	213

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アルカリフォスファターゼ（ALP） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	721 .8	-27 .7	667 .6	40 .2	711 .8	-15 .1
SD	241 .51	99 .20	360 .70	108 .46	259 .97	102 .37
最小値	288	-173	338	-64	288	-173
Q1	514 .0	-90 .0	364 .0	-33 .0	490 .0	-73 .0
中央値	750 .0	-42 .5	601 .0	-16 .0	742 .0	-33 .0
Q3	843 .0	14 .0	830 .0	143 .0	843 .0	45 .0
最大値	1240	162	1205	171	1240	171
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	743 .3	-34 .2	600 .6	-26 .8	713 .5	-32 .7
SD	233 .43	125 .38	271 .08	118 .07	242 .75	121 .39
最小値	266	-362	355	-230	266	-362
Q1	607 .0	-78 .0	416 .0	-2 .0	517 .0	-71 .0
中央値	750 .0	-5 .0	536 .0	1 .0	738 .0	-3 .5
Q3	884 .0	55 .0	657 .0	19 .0	857 .0	52 .0
最大値	1235	185	1039	78	1235	185
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	747 .5	-26 .3	544 .4	-83 .0	708 .4	-37 .2
SD	211 .42	111 .76	248 .24	135 .90	228 .65	116 .04
最小値	446	-233	332	-319	332	-319
Q1	626 .0	-105 .0	369 .0	-69 .0	481 .0	-105 .0
中央値	740 .0	-28 .0	481 .0	-28 .0	730 .0	-28 .0
Q3	888 .0	4 .0	590 .0	-22 .0	888 .0	4 .0
最大値	1175	246	950	23	1175	246

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アルカリフォスファターゼ（ALP） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	755 .7	-16 .1	575 .8	-51 .6	719 .7	-23 .2
SD	230 .94	137 .09	274 .89	205 .01	245 .37	148 .64
最小値	334	-303	318	-377	318	-377
Q1	616 .5	-143 .5	348 .0	-49 .0	584 .0	-140 .0
中央値	735 .0	34 .5	474 .0	-36 .0	726 .0	16 .0
Q3	835 .5	71 .5	847 .0	16 .0	847 .0	55 .0
最大値	1307	257	892	188	1307	257
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	765 .2	-6 .6	432 .5	-34 .5	709 .7	-11 .3
SD	235 .96	146 .38	208 .58	78 .64	260 .20	136 .46
最小値	333	-239	298	-84	298	-239
Q1	637 .5	-102 .5	305 .5	-82 .0	527 .5	-82 .0
中央値	730 .5	-19 .5	345 .5	-68 .0	728 .0	-30 .5
Q3	906 .5	64 .5	559 .5	13 .0	877 .0	64 .5
最大値	1283	346	741	82	1283	346
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	752 .9	-25 .6	408 .8	-58 .3	693 .0	-31 .3
SD	265 .84	185 .50	185 .04	62 .71	283 .33	169 .85
最小値	287	-303	303	-116	287	-303
Q1	556 .0	-130 .0	304 .0	-105 .0	451 .0	-116 .0
中央値	706 .0	-55 .0	323 .5	-71 .5	685 .0	-55 .0
Q3	1052 .0	79 .0	513 .5	-11 .5	879 .0	47 .0
最大値	1206	546	685	26	1206	546

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	25.1		22.4		24.6	
SD	4.88		9.61		5.88	
最小値	17		16		16	
Q1	21.0		16.0		20.0	
中央値	25.0		19.0		24.0	
Q3	27.0		22.0		27.0	
最大値	36		39		39	
Week 2						
n	22	22	4	4	26	26
平均値	24.7	-0.4	27.8	3.8	25.2	0.3
SD	4.48	2.70	18.39	8.18	7.66	4.06
最小値	18	-9	15	-1	15	-9
Q1	21.0	-2.0	17.0	-0.5	20.0	-1.0
中央値	25.0	-0.5	20.5	0.0	24.0	0.0
Q3	28.0	1.0	38.5	8.0	28.0	1.0
最大値	34	4	55	16	55	16
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	24.4	-0.7	24.6	2.2	24.4	-0.2
SD	4.60	3.43	9.56	1.92	5.58	3.37
最小値	15	-9	17	0	15	-9
Q1	21.0	-2.0	19.0	1.0	19.0	-2.0
中央値	25.0	-0.5	22.0	2.0	24.0	0.0
Q3	28.0	1.0	24.0	3.0	28.0	2.0
最大値	32	6	41	5	41	6

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	23 .5	-1 .6	24 .8	2 .4	23 .7	-0 .9
SD	5 .04	3 .32	11 .34	2 .88	6 .37	3 .56
最小値	13	-10	16	0	13	-10
Q1	21 .0	-2 .0	17 .0	0 .0	17 .0	-2 .0
中央値	24 .0	-1 .0	22 .0	1 .0	24 .0	0 .0
Q3	27 .0	1 .0	25 .0	5 .0	27 .0	1 .0
最大値	32	3	44	6	44	6
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	24 .7	-0 .5	22 .6	0 .2	24 .3	-0 .4
SD	5 .03	3 .73	8 .76	4 .09	5 .83	3 .73
最小値	16	-12	17	-5	16	-12
Q1	21 .0	-2 .0	17 .0	-2 .0	19 .5	-2 .0
中央値	25 .0	0 .0	17 .0	1 .0	24 .5	0 .0
Q3	28 .0	2 .0	25 .0	1 .0	28 .0	1 .5
最大値	33	6	37	6	37	6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	4	4	25	25
平均値	23 .7	-1 .8	25 .8	1 .8	24 .0	-1 .2
SD	4 .33	3 .02	9 .60	2 .36	5 .27	3 .16
最小値	16	-11	16	0	16	-11
Q1	22 .0	-3 .0	20 .0	0 .0	22 .0	-2 .0
中央値	24 .0	-2 .0	24 .0	1 .0	24 .0	-1 .0
Q3	27 .0	0 .0	31 .5	3 .5	27 .0	0 .0
最大値	31	5	39	5	39	5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	23 .8	-1 .3	23 .8	1 .4	23 .8	-0 .8
SD	4 .66	2 .70	10 .69	1 .95	6 .02	2 .76
最小値	16	-10	16	0	16	-10
Q1	19 .5	-2 .0	16 .0	0 .0	19 .0	-2 .0
中央値	24 .0	-1 .5	22 .0	0 .0	23 .0	-1 .0
Q3	28 .0	0 .5	23 .0	3 .0	27 .0	1 .0
最大値	31	3	42	4	42	4
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	23 .8	-1 .3	21 .3	-2 .8	23 .3	-1 .5
SD	4 .35	3 .23	4 .27	7 .27	4 .35	3 .98
最小値	16	-10	16	-13	16	-13
Q1	20 .0	-3 .5	18 .0	-7 .5	20 .0	-3 .5
中央値	23 .5	-1 .0	21 .5	-1 .0	23 .0	-1 .0
Q3	26 .5	1 .0	24 .5	2 .0	26 .0	1 .0
最大値	31	4	26	4	31	4
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	22 .9	-1 .5	23 .0	-1 .0	23 .0	-1 .4
SD	3 .73	1 .95	7 .44	4 .69	4 .35	2 .48
最小値	17	-5	16	-6	16	-6
Q1	19 .0	-3 .0	17 .5	-4 .5	19 .0	-3 .0
中央値	24 .0	-2 .0	21 .5	-1 .5	24 .0	-2 .0
Q3	25 .0	0 .0	28 .5	2 .5	25 .0	0 .0
最大値	28	2	33	5	33	5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総ビリルビン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	0 .43		0 .54		0 .45	
SD	0 .161		0 .182		0 .167	
最小値	0 .2		0 .3		0 .2	
Q1	0 .30		0 .50		0 .30	
中央値	0 .40		0 .50		0 .40	
Q3	0 .60		0 .60		0 .60	
最大値	0 .7		0 .8		0 .8	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .44	0 .01	0 .40	-0 .14	0 .43	-0 .02
SD	0 .173	0 .163	0 .071	0 .167	0 .159	0 .171
最小値	0 .1	-0 .4	0 .3	-0 .4	0 .1	-0 .4
Q1	0 .30	-0 .10	0 .40	-0 .20	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .40	-0 .10	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .40	0 .00	0 .50	0 .10
最大値	0 .9	0 .3	0 .5	0 .0	0 .9	0 .3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .40	-0 .02	0 .44	-0 .10	0 .41	-0 .04
SD	0 .140	0 .169	0 .207	0 .100	0 .150	0 .160
最小値	0 .2	-0 .3	0 .3	-0 .2	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	-0 .20	0 .30	-0 .20	0 .30	-0 .20
中央値	0 .40	0 .00	0 .40	-0 .10	0 .40	0 .00
Q3	0 .40	0 .10	0 .40	0 .00	0 .40	0 .10
最大値	0 .7	0 .3	0 .8	0 .0	0 .8	0 .3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総ビリルビン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .41	-0 .01	0 .48	-0 .06	0 .43	-0 .02
SD	0 .136	0 .132	0 .110	0 .089	0 .132	0 .125
最小値	0 .2	-0 .3	0 .3	-0 .2	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	-0 .10	0 .50	-0 .10	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .50	0 .00	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .50	0 .00	0 .50	0 .10
最大値	0 .8	0 .2	0 .6	0 .0	0 .8	0 .2
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	0 .41	-0 .03	0 .66	0 .12	0 .46	0 .00
SD	0 .168	0 .152	0 .270	0 .217	0 .215	0 .173
最小値	0 .2	-0 .3	0 .2	-0 .1	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	-0 .10	0 .70	-0 .10	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .70	0 .20	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .80	0 .20	0 .65	0 .10
最大値	0 .8	0 .2	0 .9	0 .4	0 .9	0 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	0 .40	-0 .01	0 .48	-0 .06	0 .42	-0 .02
SD	0 .148	0 .131	0 .130	0 .152	0 .146	0 .134
最小値	0 .2	-0 .3	0 .3	-0 .3	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	-0 .10	0 .40	-0 .10	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .50	0 .00	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .60	0 .00	0 .50	0 .10
最大値	0 .8	0 .2	0 .6	0 .1	0 .8	0 .2

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総ビリルビン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	0 .43	0 .01	0 .48	-0 .06	0 .44	-0 .01
SD	0 .133	0 .115	0 .228	0 .152	0 .152	0 .122
最小値	0 .2	-0 .2	0 .2	-0 .2	0 .2	-0 .2
Q1	0 .30	0 .00	0 .40	-0 .10	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .40	-0 .10	0 .40	0 .00
Q3	0 .55	0 .10	0 .60	-0 .10	0 .60	0 .10
最大値	0 .6	0 .2	0 .8	0 .2	0 .8	0 .2
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	0 .43	0 .01	0 .45	-0 .10	0 .43	-0 .01
SD	0 .133	0 .157	0 .252	0 .082	0 .152	0 .151
最小値	0 .3	-0 .3	0 .2	-0 .2	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	-0 .10	0 .30	-0 .15	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .05	0 .40	-0 .10	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .60	-0 .05	0 .50	0 .10
最大値	0 .7	0 .2	0 .8	0 .0	0 .8	0 .2
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	0 .42	-0 .01	0 .48	-0 .08	0 .43	-0 .02
SD	0 .126	0 .118	0 .206	0 .050	0 .139	0 .111
最小値	0 .2	-0 .3	0 .2	-0 .1	0 .2	-0 .3
Q1	0 .30	0 .00	0 .35	-0 .10	0 .30	-0 .10
中央値	0 .40	0 .00	0 .50	-0 .10	0 .40	0 .00
Q3	0 .50	0 .10	0 .60	-0 .05	0 .50	0 .10
最大値	0 .6	0 .1	0 .7	0 .0	0 .7	0 .1

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：血中尿素窒素（BUN） (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	14.5		11.0		13.9	
SD	5.39		3.39		5.21	
最小値	8		7		7	
Q1	11.0		9.0		10.0	
中央値	13.5		10.0		13.0	
Q3	17.0		14.0		16.0	
最大値	29		15		29	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	16.0	1.5	11.2	0.2	15.1	1.3
SD	5.47	2.72	2.59	1.64	5.38	2.58
最小値	8	-4	9	-1	8	-4
Q1	12.0	0.0	9.0	-1.0	11.0	-1.0
中央値	15.0	2.0	10.0	0.0	14.0	2.0
Q3	19.0	3.0	14.0	0.0	19.0	3.0
最大値	31	7	14	3	31	7
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	16.6	2.1	13.2	2.2	16.0	2.1
SD	7.59	3.88	3.49	2.59	7.09	3.63
最小値	6	-4	10	-2	6	-4
Q1	12.0	-1.0	11.0	2.0	12.0	-1.0
中央値	15.0	2.0	13.0	3.0	14.0	2.0
Q3	20.0	4.0	13.0	3.0	19.0	4.0
最大値	40	13	19	5	40	13

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：血中尿素窒素（BUN） (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	17.4	2.8	13.4	2.4	16.6	2.7
SD	9.48	5.57	4.04	0.89	8.81	5.02
最小値	9	-2	9	1	9	-2
Q1	12.0	0.0	10.0	2.0	11.0	0.0
中央値	14.0	1.0	13.0	3.0	14.0	1.0
Q3	19.0	3.0	17.0	3.0	18.0	3.0
最大値	51	24	18	3	51	24
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	17.7	3.7	13.6	2.6	16.8	3.5
SD	7.14	4.42	5.32	2.07	6.91	4.03
最小値	7	-4	8	1	7	-4
Q1	13.0	1.0	10.0	1.0	12.0	1.0
中央値	17.0	3.0	12.0	2.0	15.5	2.5
Q3	22.0	8.0	17.0	3.0	20.5	6.5
最大値	37	11	21	6	37	11
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	16.2	1.8	12.6	1.6	15.5	1.7
SD	8.32	5.23	3.21	2.88	7.69	4.82
最小値	7	-5	9	-1	7	-5
Q1	12.0	-1.0	10.0	0.0	11.0	-1.0
中央値	14.0	1.0	13.0	0.0	13.5	0.5
Q3	17.0	5.0	14.0	3.0	17.0	5.0
最大値	45	18	17	6	45	18

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：血中尿素窒素（BUN） (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	16 .9	2 .3	14 .8	3 .8	16 .5	2 .6
SD	8 .33	4 .62	5 .45	2 .59	7 .79	4 .29
最小値	8	-5	10	1	8	-5
Q1	12 .0	0 .5	10 .0	3 .0	12 .0	1 .0
中央値	14 .5	1 .0	13 .0	3 .0	14 .0	1 .0
Q3	19 .0	3 .0	19 .0	4 .0	19 .0	3 .0
最大値	45	18	22	8	45	18
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	17 .2	2 .6	19 .8	8 .3	17 .6	3 .5
SD	7 .22	3 .97	9 .14	7 .14	7 .41	4 .93
最小値	8	-3	11	1	8	-3
Q1	12 .5	-1 .0	13 .0	3 .5	12 .5	-0 .5
中央値	15 .5	2 .0	18 .0	7 .0	15 .5	2 .5
Q3	19 .5	5 .5	26 .5	13 .0	20 .5	6 .0
最大値	38	11	32	18	38	18
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	17 .6	3 .1	15 .4	3 .9	17 .2	3 .2
SD	8 .58	4 .67	4 .74	2 .17	8 .00	4 .31
最小値	8	-3	11	1	8	-3
Q1	12 .0	-0 .5	11 .3	2 .7	12 .0	0 .0
中央値	15 .0	2 .0	15 .4	4 .9	15 .0	2 .0
Q3	21 .0	5 .0	19 .4	5 .0	20 .0	5 .0
最大値	41	14	20	5	41	14

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カルシウム (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	9 .33		9 .64		9 .39	
SD	0 .337		0 .207		0 .337	
最小値	8 .8		9 .4		8 .8	
Q1	9 .10		9 .50		9 .20	
中央値	9 .30		9 .60		9 .40	
Q3	9 .50		9 .80		9 .60	
最大値	10 .1		9 .9		10 .1	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	9 .40	0 .06	9 .44	-0 .20	9 .40	0 .01
SD	0 .196	0 .343	0 .167	0 .224	0 .189	0 .337
最小値	9 .0	-0 .7	9 .3	-0 .5	9 .0	-0 .7
Q1	9 .30	-0 .20	9 .30	-0 .30	9 .30	-0 .20
中央値	9 .40	0 .10	9 .40	-0 .20	9 .40	0 .10
Q3	9 .50	0 .30	9 .50	-0 .10	9 .50	0 .20
最大値	9 .8	0 .6	9 .7	0 .1	9 .8	0 .6
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	9 .22	-0 .11	9 .40	-0 .24	9 .26	-0 .13
SD	0 .301	0 .315	0 .332	0 .207	0 .308	0 .299
最小値	8 .8	-0 .9	9 .1	-0 .5	8 .8	-0 .9
Q1	9 .00	-0 .20	9 .10	-0 .40	9 .00	-0 .40
中央値	9 .15	-0 .10	9 .30	-0 .20	9 .20	-0 .10
Q3	9 .40	0 .10	9 .70	-0 .10	9 .50	0 .10
最大値	9 .8	0 .3	9 .8	0 .0	9 .8	0 .3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カルシウム (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	9 .29	-0 .04	9 .30	-0 .34	9 .29	-0 .10
SD	0 .258	0 .314	0 .324	0 .167	0 .264	0 .313
最小値	8 .6	-0 .7	9 .0	-0 .5	8 .6	-0 .7
Q1	9 .10	-0 .20	9 .10	-0 .50	9 .10	-0 .30
中央値	9 .30	0 .00	9 .10	-0 .30	9 .30	-0 .10
Q3	9 .40	0 .20	9 .60	-0 .30	9 .40	0 .20
最大値	9 .9	0 .4	9 .7	-0 .1	9 .9	0 .4
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	9 .30	-0 .03	9 .26	-0 .38	9 .29	-0 .10
SD	0 .256	0 .333	0 .261	0 .217	0 .252	0 .341
最小値	8 .8	-0 .8	9 .0	-0 .7	8 .8	-0 .8
Q1	9 .20	-0 .20	9 .20	-0 .40	9 .20	-0 .35
中央値	9 .30	0 .00	9 .20	-0 .40	9 .25	-0 .10
Q3	9 .40	0 .20	9 .20	-0 .30	9 .40	0 .10
最大値	10 .0	0 .5	9 .7	-0 .1	10 .0	0 .5
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	9 .30	-0 .04	9 .24	-0 .40	9 .28	-0 .11
SD	0 .277	0 .302	0 .055	0 .245	0 .249	0 .322
最小値	8 .8	-0 .5	9 .2	-0 .7	8 .8	-0 .7
Q1	9 .10	-0 .30	9 .20	-0 .60	9 .20	-0 .30
中央値	9 .30	-0 .10	9 .20	-0 .30	9 .30	-0 .15
Q3	9 .50	0 .20	9 .30	-0 .30	9 .40	0 .20
最大値	9 .8	0 .5	9 .3	-0 .1	9 .8	0 .5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カルシウム (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	9 .23	-0 .11	9 .34	-0 .30	9 .25	-0 .14
SD	0 .153	0 .325	0 .114	0 .100	0 .150	0 .303
最小値	8 .9	-0 .9	9 .2	-0 .4	8 .9	-0 .9
Q1	9 .10	-0 .30	9 .30	-0 .40	9 .20	-0 .30
中央値	9 .20	-0 .15	9 .30	-0 .30	9 .30	-0 .20
Q3	9 .35	0 .10	9 .40	-0 .20	9 .40	0 .10
最大値	9 .5	0 .4	9 .5	-0 .2	9 .5	0 .4
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	9 .24	-0 .10	9 .40	-0 .30	9 .26	-0 .13
SD	0 .289	0 .358	0 .216	0 .082	0 .281	0 .336
最小値	8 .6	-0 .7	9 .1	-0 .4	8 .6	-0 .7
Q1	9 .00	-0 .40	9 .25	-0 .35	9 .05	-0 .40
中央値	9 .30	-0 .15	9 .45	-0 .30	9 .35	-0 .20
Q3	9 .45	0 .20	9 .55	-0 .25	9 .50	0 .15
最大値	9 .7	0 .5	9 .6	-0 .2	9 .7	0 .5
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	9 .35	0 .03	9 .60	-0 .10	9 .40	0 .00
SD	0 .326	0 .398	0 .356	0 .316	0 .336	0 .382
最小値	8 .8	-0 .6	9 .2	-0 .4	8 .8	-0 .6
Q1	9 .20	-0 .30	9 .30	-0 .35	9 .20	-0 .30
中央値	9 .40	0 .10	9 .65	-0 .15	9 .40	0 .00
Q3	9 .60	0 .30	9 .90	0 .15	9 .70	0 .30
最大値	10 .0	0 .8	9 .9	0 .3	10 .0	0 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クロライド (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	103 .2		101 .8		102 .9	
SD	1 .53		1 .48		1 .59	
最小値	99		100		99	
Q1	102 .0		101 .0		102 .0	
中央値	103 .0		102 .0		103 .0	
Q3	104 .0		102 .0		104 .0	
最大値	106		104		106	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	102 .5	-0 .6	101 .6	-0 .2	102 .4	-0 .6
SD	1 .90	2 .32	1 .14	1 .30	1 .80	2 .15
最小値	98	-5	100	-1	98	-5
Q1	101 .0	-3 .0	101 .0	-1 .0	101 .0	-2 .0
中央値	102 .0	-0 .5	102 .0	-1 .0	102 .0	-1 .0
Q3	104 .0	1 .0	102 .0	0 .0	103 .0	1 .0
最大値	106	4	103	2	106	4
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	103 .3	0 .1	101 .8	0 .0	103 .0	0 .1
SD	1 .78	1 .90	1 .92	3 .08	1 .86	2 .09
最小値	100	-3	100	-3	100	-3
Q1	102 .0	-1 .0	101 .0	-2 .0	102 .0	-2 .0
中央値	103 .0	0 .0	101 .0	0 .0	103 .0	0 .0
Q3	104 .0	1 .0	102 .0	0 .0	104 .0	1 .0
最大値	107	4	105	5	107	5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クロライド (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	103 .2	0 .0	103 .2	1 .4	103 .2	0 .3
SD	1 .63	1 .89	2 .95	3 .91	1 .87	2 .35
最小値	100	-4	100	-2	100	-4
Q1	102 .0	-1 .0	102 .0	-1 .0	102 .0	-1 .0
中央値	103 .0	0 .0	103 .0	1 .0	103 .0	0 .0
Q3	105 .0	2 .0	103 .0	1 .0	105 .0	2 .0
最大値	106	3	108	8	108	8
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	103 .2	-0 .1	102 .6	0 .8	103 .0	0 .1
SD	1 .74	2 .31	0 .89	1 .92	1 .60	2 .22
最小値	100	-3	102	-1	100	-3
Q1	102 .0	-2 .0	102 .0	0 .0	102 .0	-1 .5
中央値	103 .0	-1 .0	102 .0	0 .0	103 .0	-0 .5
Q3	104 .0	2 .0	103 .0	1 .0	104 .0	2 .0
最大値	107	6	104	4	107	6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	103 .1	0 .0	102 .6	0 .8	103 .0	0 .1
SD	2 .66	3 .11	0 .89	2 .17	2 .42	2 .93
最小値	99	-4	102	-2	99	-4
Q1	102 .0	-3 .0	102 .0	0 .0	102 .0	-2 .0
中央値	102 .0	0 .0	102 .0	1 .0	102 .0	0 .0
Q3	105 .0	1 .0	103 .0	1 .0	104 .0	1 .0
最大値	110	7	104	4	110	7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クロライド (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	103 .5	0 .3	102 .4	0 .6	103 .3	0 .3
SD	1 .93	2 .61	2 .30	3 .58	2 .01	2 .75
最小値	101	-3	100	-4	100	-4
Q1	102 .0	-2 .0	101 .0	0 .0	102 .0	-2 .0
中央値	103 .0	0 .0	102 .0	0 .0	103 .0	0 .0
Q3	104 .5	2 .0	103 .0	1 .0	104 .0	2 .0
最大値	109	6	106	6	109	6
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	103 .5	0 .3	102 .3	1 .0	103 .3	0 .4
SD	1 .40	2 .05	2 .63	3 .37	1 .65	2 .24
最小値	101	-3	100	-1	100	-3
Q1	103 .0	-1 .5	100 .5	-1 .0	102 .0	-1 .0
中央値	103 .0	1 .0	101 .5	-0 .5	103 .0	0 .5
Q3	105 .0	1 .5	104 .0	3 .0	105 .0	1 .5
最大値	106	4	106	6	106	6
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	103 .1	-0 .1	102 .0	0 .8	102 .9	0 .1
SD	2 .00	2 .57	1 .41	2 .06	1 .93	2 .47
最小値	99	-5	100	-2	99	-5
Q1	102 .0	-2 .0	101 .0	-0 .5	102 .0	-2 .0
中央値	103 .0	0 .0	102 .5	1 .0	103 .0	0 .0
Q3	105 .0	2 .0	103 .0	2 .0	105 .0	2 .0
最大値	106	6	103	3	106	6

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	0 .512		0 .560		0 .521	
SD	0 .2119		0 .2076		0 .2080	
最小値	0 .29		0 .32		0 .29	
Q1	0 .370		0 .350		0 .350	
中央値	0 .455		0 .670		0 .460	
Q3	0 .560		0 .710		0 .690	
最大値	1 .06		0 .75		1 .06	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .518	0 .006	0 .548	-0 .012	0 .524	0 .003
SD	0 .2267	0 .0857	0 .1777	0 .0522	0 .2156	0 .0800
最小値	0 .30	-0 .19	0 .33	-0 .09	0 .30	-0 .19
Q1	0 .350	-0 .030	0 .380	-0 .040	0 .350	-0 .030
中央値	0 .445	0 .000	0 .660	0 .010	0 .450	0 .000
Q3	0 .660	0 .040	0 .670	0 .030	0 .670	0 .040
最大値	1 .08	0 .27	0 .70	0 .03	1 .08	0 .27
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .539	0 .027	0 .598	0 .038	0 .550	0 .029
SD	0 .2672	0 .0853	0 .2137	0 .0698	0 .2554	0 .0815
最小値	0 .28	-0 .07	0 .33	-0 .06	0 .28	-0 .07
Q1	0 .350	-0 .040	0 .410	0 .010	0 .350	-0 .040
中央値	0 .445	0 .010	0 .690	0 .050	0 .450	0 .010
Q3	0 .550	0 .060	0 .760	0 .060	0 .690	0 .060
最大値	1 .27	0 .28	0 .80	0 .13	1 .27	0 .28

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .530	0 .019	0 .546	-0 .014	0 .533	0 .013
SD	0 .2847	0 .1000	0 .1609	0 .0650	0 .2636	0 .0943
最小値	0 .27	-0 .17	0 .36	-0 .11	0 .27	-0 .17
Q1	0 .330	-0 .040	0 .390	-0 .050	0 .350	-0 .040
中央値	0 .430	0 .010	0 .600	0 .010	0 .440	0 .010
Q3	0 .590	0 .050	0 .680	0 .040	0 .680	0 .050
最大値	1 .29	0 .30	0 .70	0 .04	1 .29	0 .30
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	0 .481	0 .016	0 .570	0 .010	0 .500	0 .015
SD	0 .1830	0 .0882	0 .1685	0 .0704	0 .1803	0 .0834
最小値	0 .28	-0 .15	0 .36	-0 .08	0 .28	-0 .15
Q1	0 .380	-0 .030	0 .420	-0 .050	0 .385	-0 .035
中央値	0 .420	0 .010	0 .660	0 .040	0 .435	0 .010
Q3	0 .550	0 .050	0 .670	0 .070	0 .620	0 .055
最大値	1 .04	0 .29	0 .74	0 .07	1 .04	0 .29
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	0 .500	0 .014	0 .552	-0 .008	0 .510	0 .010
SD	0 .2354	0 .0877	0 .2004	0 .0460	0 .2263	0 .0811
最小値	0 .27	-0 .13	0 .31	-0 .05	0 .27	-0 .13
Q1	0 .370	-0 .030	0 .360	-0 .050	0 .360	-0 .040
中央値	0 .430	0 .000	0 .660	-0 .010	0 .435	0 .000
Q3	0 .520	0 .040	0 .700	0 .010	0 .660	0 .040
最大値	1 .30	0 .31	0 .73	0 .06	1 .30	0 .31

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	0 .542	0 .051	0 .604	0 .044	0 .554	0 .049
SD	0 .3010	0 .1567	0 .1924	0 .0619	0 .2803	0 .1417
最小値	0 .31	-0 .13	0 .36	-0 .03	0 .31	-0 .13
Q1	0 .375	-0 .040	0 .440	0 .000	0 .380	-0 .030
中央値	0 .420	0 .010	0 .680	0 .040	0 .430	0 .010
Q3	0 .580	0 .110	0 .750	0 .090	0 .620	0 .100
最大値	1 .59	0 .60	0 .79	0 .12	1 .59	0 .60
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	0 .541	0 .050	0 .733	0 .120	0 .573	0 .062
SD	0 .2786	0 .1468	0 .0932	0 .1208	0 .2656	0 .1429
最小値	0 .33	-0 .18	0 .61	0 .02	0 .33	-0 .18
Q1	0 .385	-0 .015	0 .665	0 .035	0 .390	-0 .005
中央値	0 .465	0 .030	0 .745	0 .085	0 .495	0 .045
Q3	0 .585	0 .070	0 .800	0 .205	0 .665	0 .085
最大値	1 .58	0 .59	0 .83	0 .29	1 .58	0 .59
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	0 .629	0 .127	0 .698	0 .085	0 .641	0 .120
SD	0 .4219	0 .2718	0 .1879	0 .0100	0 .3887	0 .2465
最小値	0 .30	-0 .11	0 .42	0 .08	0 .30	-0 .11
Q1	0 .400	0 .010	0 .585	0 .080	0 .420	0 .020
中央値	0 .510	0 .050	0 .770	0 .080	0 .530	0 .070
Q3	0 .660	0 .140	0 .810	0 .090	0 .760	0 .110
最大値	2 .15	1 .16	0 .83	0 .10	2 .15	1 .16

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチンキナーゼ (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	137 .6		289 .4		165 .7	
SD	102 .88		468 .63		214 .35	
最小値	46		60		46	
Q1	83 .0		65 .0		75 .0	
中央値	117 .5		86 .0		109 .0	
Q3	149 .0		109 .0		149 .0	
最大値	510		1127		1127	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	117 .4	-20 .3	496 .0	206 .6	187 .5	21 .7
SD	67 .08	76 .10	923 .16	454 .91	396 .50	211 .14
最小値	39	-349	55	-14	39	-349
Q1	89 .0	-26 .0	75 .0	-5 .0	75 .0	-22 .0
中央値	100 .5	-3 .5	95 .0	10 .0	99 .0	0 .0
Q3	131 .0	10 .0	108 .0	22 .0	131 .0	12 .0
最大値	366	33	2147	1020	2147	1020
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	106 .8	-30 .9	350 .0	60 .6	151 .8	-13 .9
SD	39 .75	92 .61	550 .39	81 .94	239 .06	96 .29
最小値	49	-413	80	20	49	-413
Q1	82 .0	-31 .0	94 .0	20 .0	82 .0	-31 .0
中央値	102 .5	-5 .5	113 .0	27 .0	104 .0	1 .0
Q3	128 .0	16 .0	129 .0	29 .0	129 .0	23 .0
最大値	210	37	1334	207	1334	207

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチンキナーゼ (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	120 .9	-16 .8	354 .2	64 .8	164 .1	-1 .7
SD	58 .16	97 .55	494 .35	53 .94	221 .04	95 .80
最小値	20	-429	76	16	20	-429
Q1	81 .0	-25 .0	83 .0	18 .0	81 .0	-8 .0
中央値	115 .0	-2 .0	135 .0	49 .0	115 .0	8 .0
Q3	124 .0	33 .0	247 .0	103 .0	157 .0	37 .0
最大値	256	55	1230	138	1230	138
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	127 .7	-20 .3	277 .6	-11 .8	158 .9	-18 .5
SD	65 .25	99 .61	369 .30	102 .61	175 .83	98 .02
最小値	54	-381	67	-192	54	-381
Q1	91 .0	-28 .0	94 .0	2 .0	92 .5	-24 .5
中央値	117 .0	-8 .0	128 .0	34 .0	119 .0	-5 .0
Q3	137 .0	22 .0	164 .0	42 .0	139 .0	28 .5
最大値	298	112	935	55	935	112
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	111 .5	-28 .8	290 .0	0 .6	145 .8	-23 .1
SD	45 .69	92 .29	402 .99	73 .92	181 .11	88 .47
最小値	44	-390	70	-121	44	-390
Q1	87 .0	-27 .0	84 .0	10 .0	84 .0	-27 .0
中央値	101 .0	-6 .0	100 .0	14 .0	100 .5	-2 .5
Q3	143 .0	14 .0	190 .0	19 .0	161 .0	17 .0
最大値	198	50	1006	81	1006	81

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチンキナーゼ (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	125 .0	-17 .9	338 .6	49 .2	167 .7	-4 .5
SD	59 .89	96 .33	528 .18	62 .00	238 .63	93 .48
最小値	46	-415	57	-3	46	-415
Q1	86 .5	-15 .5	75 .0	10 .0	81 .0	-12 .0
中央値	115 .0	1 .5	133 .0	38 .0	117 .0	4 .0
Q3	145 .0	20 .5	147 .0	47 .0	147 .0	23 .0
最大値	325	47	1281	154	1281	154
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	122 .8	-20 .1	232 .0	-114 .8	141 .0	-35 .8
SD	46 .38	96 .59	193 .21	332 .34	91 .51	153 .02
最小値	51	-399	87	-612	51	-612
Q1	93 .0	-21 .0	112 .0	-295 .0	93 .5	-21 .0
中央値	113 .5	2 .5	163 .0	36 .5	119 .5	7 .0
Q3	159 .0	17 .0	352 .0	65 .5	162 .5	21 .0
最大値	223	67	515	80	515	80
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	124 .8	-19 .1	349 .5	2 .8	163 .9	-15 .3
SD	57 .15	110 .29	371 .75	160 .46	170 .58	116 .34
最小値	34	-409	83	-228	34	-409
Q1	90 .0	-23 .0	131 .5	-105 .0	90 .0	-23 .0
中央値	116 .0	5 .0	208 .0	56 .0	123 .0	8 .0
Q3	135 .0	24 .0	567 .5	110 .5	180 .0	33 .0
最大値	295	151	899	127	899	151

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：シスタチン C (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	0 .887		0 .722		0 .857	
SD	0 .2788		0 .1305		0 .2639	
最小値	0 .54		0 .60		0 .54	
Q1	0 .700		0 .660		0 .680	
中央値	0 .775		0 .680		0 .750	
Q3	1 .080		0 .730		0 .990	
最大値	1 .72		0 .94		1 .72	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .900	0 .013	0 .722	0 .000	0 .867	0 .010
SD	0 .3020	0 .0675	0 .1232	0 .0200	0 .2845	0 .0614
最小値	0 .63	-0 .10	0 .59	-0 .02	0 .59	-0 .10
Q1	0 .660	-0 .040	0 .670	-0 .010	0 .660	-0 .020
中央値	0 .790	0 .005	0 .690	-0 .010	0 .780	0 .000
Q3	1 .010	0 .060	0 .740	0 .010	0 .950	0 .060
最大値	1 .82	0 .18	0 .92	0 .03	1 .82	0 .18
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .931	0 .044	0 .698	-0 .024	0 .888	0 .031
SD	0 .3470	0 .1111	0 .0942	0 .0378	0 .3274	0 .1045
最小値	0 .58	-0 .13	0 .62	-0 .08	0 .58	-0 .13
Q1	0 .720	-0 .020	0 .650	-0 .040	0 .670	-0 .040
中央値	0 .835	0 .030	0 .670	-0 .010	0 .810	0 .020
Q3	1 .040	0 .070	0 .690	-0 .010	1 .020	0 .050
最大値	2 .15	0 .43	0 .86	0 .02	2 .15	0 .43

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：シスタチン C (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	0 .946	0 .059	0 .716	-0 .006	0 .903	0 .047
SD	0 .4060	0 .1630	0 .1076	0 .0568	0 .3784	0 .1504
最小値	0 .60	-0 .10	0 .61	-0 .08	0 .60	-0 .10
Q1	0 .680	-0 .020	0 .610	-0 .050	0 .660	-0 .040
中央値	0 .795	0 .020	0 .730	0 .010	0 .790	0 .020
Q3	1 .060	0 .080	0 .770	0 .040	1 .010	0 .060
最大値	2 .40	0 .68	0 .86	0 .05	2 .40	0 .68
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	0 .863	0 .034	0 .732	0 .010	0 .835	0 .029
SD	0 .2584	0 .0970	0 .0942	0 .0652	0 .2382	0 .0906
最小値	0 .57	-0 .12	0 .64	-0 .09	0 .57	-0 .12
Q1	0 .650	-0 .030	0 .640	-0 .020	0 .650	-0 .025
中央値	0 .780	0 .030	0 .730	0 .040	0 .775	0 .035
Q3	1 .080	0 .080	0 .800	0 .050	0 .900	0 .070
最大値	1 .40	0 .31	0 .85	0 .07	1 .40	0 .31
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	0 .927	0 .055	0 .736	0 .014	0 .890	0 .047
SD	0 .3666	0 .1411	0 .1045	0 .0783	0 .3393	0 .1311
最小値	0 .59	-0 .12	0 .62	-0 .09	0 .59	-0 .12
Q1	0 .730	-0 .050	0 .630	-0 .040	0 .720	-0 .050
中央値	0 .840	0 .030	0 .780	0 .030	0 .790	0 .030
Q3	1 .010	0 .090	0 .800	0 .070	0 .940	0 .090
最大値	2 .19	0 .47	0 .85	0 .10	2 .19	0 .47

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：シスタチン C (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	0 .955	0 .082	0 .742	0 .020	0 .912	0 .070
SD	0 .4749	0 .2257	0 .1089	0 .0464	0 .4337	0 .2033
最小値	0 .56	-0 .11	0 .64	-0 .03	0 .56	-0 .11
Q1	0 .695	-0 .015	0 .650	-0 .020	0 .680	-0 .020
中央値	0 .765	0 .015	0 .750	0 .020	0 .750	0 .020
Q3	1 .100	0 .075	0 .760	0 .050	0 .910	0 .060
最大値	2 .65	0 .93	0 .91	0 .08	2 .65	0 .93
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	0 .943	0 .070	0 .860	0 .123	0 .929	0 .078
SD	0 .4983	0 .2637	0 .2270	0 .2500	0 .4613	0 .2569
最小値	0 .62	-0 .13	0 .64	-0 .07	0 .62	-0 .13
Q1	0 .660	-0 .060	0 .700	-0 .020	0 .660	-0 .060
中央値	0 .755	0 .000	0 .815	0 .035	0 .765	0 .010
Q3	1 .065	0 .080	1 .020	0 .265	1 .065	0 .080
最大値	2 .82	1 .10	1 .17	0 .49	2 .82	1 .10
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	0 .994	0 .115	0 .773	0 .035	0 .956	0 .101
SD	0 .5839	0 .3495	0 .1147	0 .0451	0 .5368	0 .3181
最小値	0 .62	-0 .09	0 .64	-0 .02	0 .62	-0 .09
Q1	0 .690	-0 .070	0 .700	0 .005	0 .690	-0 .060
中央値	0 .810	0 .040	0 .765	0 .035	0 .810	0 .040
Q3	1 .060	0 .130	0 .845	0 .065	0 .990	0 .100
最大値	3 .22	1 .50	0 .92	0 .09	3 .22	1 .50

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：eGFR (mL/min/1.73m^2)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	99 .571		131 .438		105 .472	
SD	30 .9858		26 .1758		32 .2493	
最小値	43 .40		101 .25		43 .40	
Q1	79 .440		109 .900		85 .080	
中央値	99 .225		131 .540		106 .180	
Q3	120 .410		153 .190		131 .540	
最大値	146 .97		161 .31		161 .31	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	99 .885	0 .314	131 .220	-0 .218	105 .687	0 .215
SD	33 .4074	18 .7026	16 .4652	10 .9008	33 .1210	17 .3449
最小値	41 .32	-48 .06	116 .29	-12 .50	41 .32	-48 .06
Q1	73 .380	-8 .260	116 .330	-5 .510	85 .080	-8 .260
中央値	99 .385	0 .190	126 .030	-4 .550	106 .350	0 .000
Q3	127 .980	9 .870	148 .640	6 .390	132 .890	9 .870
最大値	162 .50	45 .15	148 .81	15 .08	162 .50	45 .15
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	98 .378	-1 .193	122 .122	-9 .316	102 .775	-2 .697
SD	33 .0414	13 .3303	20 .6798	13 .7952	32 .1857	13 .5330
最小値	35 .58	-24 .79	102 .87	-23 .75	35 .58	-24 .79
Q1	85 .950	-12 .150	107 .790	-21 .400	90 .310	-13 .500
中央値	97 .410	-0 .945	111 .400	-7 .030	101 .120	-3 .140
Q3	125 .390	8 .760	139 .910	-4 .550	131 .660	8 .760
最大値	165 .56	26 .09	148 .64	10 .15	165 .56	26 .09

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：eGFR (mL/min/1.73m^2)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	102 .451	2 .880	130 .116	-1 .322	107 .574	2 .102
SD	37 .4210	15 .9182	12 .9969	15 .7769	35 .7344	15 .6755
最小値	35 .07	-25 .53	109 .85	-16 .69	35 .07	-25 .53
Q1	78 .260	-6 .370	129 .510	-16 .240	83 .470	-9 .580
中央値	101 .715	-1 .200	129 .650	-1 .890	108 .650	-1 .610
Q3	127 .770	16 .890	136 .500	8 .600	136 .500	16 .890
最大値	167 .49	40 .03	145 .07	19 .61	167 .49	40 .03
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	104 .594	0 .161	125 .706	-5 .732	108 .993	-1 .067
SD	30 .3507	14 .6429	10 .8888	16 .5251	28 .6049	14 .8751
最小値	57 .21	-23 .97	114 .63	-24 .66	57 .21	-24 .66
Q1	90 .590	-12 .890	119 .370	-15 .010	91 .850	-13 .950
中央値	99 .960	0 .110	119 .700	-12 .170	112 .880	-0 .035
Q3	121 .680	8 .280	136 .650	9 .800	127 .475	8 .705
最大値	161 .66	33 .94	138 .18	13 .38	161 .66	33 .94
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	104 .617	2 .371	133 .550	2 .112	110 .181	2 .321
SD	33 .2897	13 .0128	24 .0034	8 .3824	33 .3764	12 .1128
最小値	35 .17	-12 .02	109 .85	-10 .57	35 .17	-12 .02
Q1	85 .080	-8 .510	118 .010	-2 .380	92 .250	-8 .510
中央値	106 .780	0 .000	120 .970	6 .800	109 .710	0 .000
Q3	121 .680	8 .280	158 .930	8 .110	126 .370	8 .280
最大値	171 .58	32 .11	159 .99	8 .60	171 .58	32 .11

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：eGFR (mL/min/1.73m^2)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	99 .914	-1 .539	120 .624	-10 .814	104 .056	-3 .394
SD	31 .8251	17 .3453	15 .1670	14 .6808	30 .1936	16 .9835
最小値	29 .57	-37 .16	102 .72	-29 .08	29 .57	-37 .16
Q1	77 .915	-14 .380	112 .000	-19 .540	97 .720	-15 .240
中央値	100 .970	-1 .245	116 .270	-13 .290	102 .720	-1 .850
Q3	118 .240	12 .270	132 .230	1 .470	118 .880	7 .410
最大値	151 .42	29 .86	139 .90	6 .37	151 .42	29 .86
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	99 .489	-1 .964	101 .460	-22 .510	99 .817	-5 .388
SD	30 .3761	18 .2071	15 .5170	30 .4579	28 .1816	21 .3548
最小値	30 .33	-36 .42	85 .88	-67 .31	30 .33	-67 .31
Q1	82 .230	-12 .385	90 .830	-40 .715	87 .915	-14 .300
中央値	99 .660	0 .285	98 .675	-11 .525	99 .660	-2 .500
Q3	116 .610	9 .355	112 .090	-4 .305	116 .610	7 .050
最大値	148 .95	48 .34	122 .61	0 .32	148 .95	48 .34
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	94 .072	-5 .622	110 .535	-13 .435	96 .935	-6 .980
SD	33 .6984	16 .3410	14 .1918	9 .4063	31 .5798	15 .4826
最小値	23 .52	-35 .11	95 .78	-26 .56	23 .52	-35 .11
Q1	73 .050	-15 .460	98 .845	-20 .140	76 .450	-15 .460
中央値	91 .700	-3 .740	109 .865	-10 .855	98 .400	-5 .470
Q3	120 .600	2 .870	122 .225	-6 .730	120 .600	0 .190
最大値	165 .50	29 .12	126 .63	-5 .47	165 .50	29 .12

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	13 .5		20 .4		14 .7	
SD	4 .17		7 .30		5 .46	
最小値	8		12		8	
Q1	11 .0		17 .0		11 .0	
中央値	12 .0		18 .0		13 .0	
Q3	15 .0		24 .0		17 .0	
最大値	25		31		31	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	13 .1	-0 .3	19 .4	-1 .0	14 .3	-0 .4
SD	4 .14	2 .10	6 .23	2 .65	5 .10	2 .17
最小値	7	-4	10	-5	7	-5
Q1	11 .0	-1 .0	18 .0	-2 .0	11 .0	-2 .0
中央値	12 .0	0 .0	19 .0	0 .0	12 .0	0 .0
Q3	14 .0	1 .0	24 .0	0 .0	18 .0	1 .0
最大値	22	3	26	2	26	3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	13 .5	0 .0	18 .8	-1 .6	14 .5	-0 .3
SD	4 .37	2 .19	7 .66	4 .22	5 .37	2 .65
最小値	9	-5	7	-5	7	-5
Q1	10 .0	-1 .0	18 .0	-5 .0	10 .0	-2 .0
中央値	12 .5	0 .5	19 .0	-3 .0	13 .0	0 .0
Q3	15 .0	1 .0	22 .0	0 .0	18 .0	1 .0
最大値	27	4	28	5	28	5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	13 .3	-0 .2	19 .8	-0 .6	14 .5	-0 .3
SD	4 .01	2 .34	7 .26	2 .79	5 .27	2 .38
最小値	8	-6	9	-4	8	-6
Q1	10 .0	-1 .0	18 .0	-3 .0	10 .0	-1 .0
中央値	13 .0	0 .0	19 .0	0 .0	13 .0	0 .0
Q3	15 .0	1 .0	26 .0	2 .0	17 .0	2 .0
最大値	26	3	27	2	27	3
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	13 .1	-0 .6	19 .0	-1 .4	14 .3	-0 .8
SD	4 .07	1 .89	7 .11	4 .56	5 .26	2 .55
最小値	8	-5	8	-5	8	-5
Q1	10 .0	-1 .0	18 .0	-4 .0	10 .0	-2 .5
中央値	13 .0	0 .0	19 .0	-4 .0	13 .0	-0 .5
Q3	16 .0	1 .0	23 .0	0 .0	17 .0	0 .5
最大値	25	3	27	6	27	6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	12 .1	-1 .4	22 .0	1 .6	14 .0	-0 .8
SD	3 .61	2 .87	8 .80	2 .79	6 .21	3 .06
最小値	7	-11	9	-3	7	-11
Q1	10 .0	-2 .0	20 .0	1 .0	10 .0	-2 .0
中央値	11 .0	-1 .0	21 .0	3 .0	11 .5	-1 .0
Q3	14 .0	0 .0	28 .0	3 .0	17 .0	1 .0
最大値	22	2	32	4	32	4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査

臨床検査項目：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT） (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	13 .1	-0 .7	20 .0	-0 .4	14 .5	-0 .6
SD	6 .01	3 .54	7 .28	2 .30	6 .73	3 .29
最小値	7	-7	9	-3	7	-7
Q1	10 .0	-2 .0	19 .0	-2 .0	10 .0	-2 .0
中央値	12 .0	-1 .0	20 .0	-1 .0	13 .0	-1 .0
Q3	14 .0	0 .5	23 .0	2 .0	18 .0	1 .0
最大値	35	10	29	2	35	10
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	12 .8	-1 .0	20 .5	-0 .5	14 .1	-0 .9
SD	4 .86	3 .61	8 .66	3 .11	6 .16	3 .47
最小値	8	-9	9	-3	8	-9
Q1	10 .0	-2 .5	15 .0	-2 .5	10 .0	-2 .5
中央値	11 .5	-1 .0	21 .5	-1 .5	12 .0	-1 .0
Q3	14 .5	0 .5	26 .0	1 .5	15 .5	0 .5
最大値	30	6	30	4	30	6
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	13 .7	0 .1	19 .5	-1 .5	14 .7	-0 .2
SD	4 .64	2 .70	6 .03	3 .70	5 .25	2 .86
最小値	8	-6	11	-6	8	-6
Q1	11 .0	-1 .0	15 .5	-4 .0	11 .0	-2 .0
中央値	13 .0	0 .0	21 .0	-1 .5	14 .0	0 .0
Q3	15 .0	2 .0	23 .5	1 .0	16 .0	2 .0
最大値	30	5	25	3	30	5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：グルコース (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	101 .0		96 .4		100 .1	
SD	13 .64		10 .14		13 .02	
最小値	86		81		81	
Q1	90 .0		92 .0		90 .0	
中央値	99 .0		99 .0		99 .0	
Q3	107 .0		105 .0		106 .0	
最大値	143		105		143	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	97 .5	-3 .5	104 .2	7 .8	98 .7	-1 .4
SD	15 .43	22 .67	11 .50	12 .07	14 .82	21 .39
最小値	72	-64	94	-11	72	-64
Q1	89 .0	-22 .0	96 .0	4 .0	91 .0	-11 .0
中央値	98 .5	3 .5	100 .0	10 .0	99 .0	5 .0
Q3	109 .0	12 .0	109 .0	17 .0	109 .0	12 .0
最大値	123	27	122	19	123	27
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	97 .6	-3 .4	103 .0	6 .6	98 .6	-1 .5
SD	8 .76	17 .15	6 .86	9 .02	8 .59	16 .30
最小値	84	-58	98	-7	84	-58
Q1	90 .0	-10 .0	98 .0	5 .0	92 .0	-7 .0
中央値	97 .0	-2 .0	98 .0	6 .0	98 .0	1 .0
Q3	103 .0	4 .0	110 .0	12 .0	105 .0	6 .0
最大値	116	24	111	17	116	24

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：グルコース (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	96 .8	-4 .2	99 .2	2 .8	97 .2	-2 .9
SD	14 .34	21 .07	16 .25	15 .02	14 .41	20 .02
最小値	67	-76	89	-12	67	-76
Q1	89 .0	-12 .0	91 .0	-8 .0	89 .0	-12 .0
中央値	94 .5	1 .0	93 .0	-3 .0	94 .0	1 .0
Q3	103 .0	8 .0	95 .0	14 .0	103 .0	9 .0
最大値	139	28	128	23	139	28
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	97 .6	-2 .4	103 .8	7 .4	98 .9	-0 .3
SD	9 .48	15 .74	25 .65	25 .36	13 .83	17 .95
最小値	86	-54	86	-19	86	-54
Q1	90 .0	-8 .0	87 .0	-12 .0	89 .5	-9 .0
中央値	96 .0	0 .0	95 .0	3 .0	95 .5	0 .0
Q3	104 .0	5 .0	103 .0	22 .0	103 .5	7 .5
最大値	123	20	148	43	148	43
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	100 .2	-0 .2	98 .0	1 .6	99 .8	0 .1
SD	13 .86	22 .55	5 .10	8 .62	12 .60	20 .47
最小値	72	-71	91	-8	72	-71
Q1	95 .0	-6 .0	96 .0	-2 .0	95 .0	-6 .0
中央値	98 .0	-1 .0	97 .0	-1 .0	97 .5	-1 .0
Q3	105 .0	11 .0	103 .0	4 .0	104 .0	11 .0
最大値	128	42	103	15	128	42

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：グルコース (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	100 .7	0 .2	99 .0	2 .6	100 .4	0 .7
SD	11 .12	21 .17	4 .58	11 .26	10 .09	19 .42
最小値	79	-64	92	-13	79	-64
Q1	94 .0	-8 .5	98 .0	-3 .0	95 .0	-8 .0
中央値	102 .0	0 .0	99 .0	5 .0	100 .0	0 .0
Q3	106 .5	14 .0	102 .0	7 .0	106 .0	12 .0
最大値	127	31	104	17	127	31
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	99 .2	-1 .4	103 .8	9 .5	99 .9	0 .5
SD	13 .89	23 .01	16 .15	7 .05	14 .02	21 .47
最小値	65	-62	87	5	65	-62
Q1	93 .5	-15 .5	92 .0	5 .5	93 .5	-10 .5
中央値	99 .0	0 .0	101 .5	6 .5	99 .0	5 .5
Q3	106 .5	15 .5	115 .5	13 .5	106 .5	15 .5
最大値	126	30	125	20	126	30
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	97 .3	-4 .0	99 .5	5 .3	97 .7	-2 .4
SD	10 .56	19 .55	23 .01	14 .06	12 .81	18 .78
最小値	80	-63	76	-5	76	-63
Q1	90 .0	-12 .0	84 .5	-3 .0	90 .0	-10 .0
中央値	97 .0	-1 .0	95 .5	0 .0	97 .0	-1 .0
Q3	106 .0	8 .0	114 .5	13 .5	106 .0	8 .0
最大値	124	20	131	26	131	26

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総コレステロール (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	176 .2		182 .2		177 .3	
SD	37 .06		53 .87		39 .52	
最小値	118		131		118	
Q1	149 .0		138 .0		144 .0	
中央値	169 .0		172 .0		170 .0	
Q3	198 .0		209 .0		201 .0	
最大値	255		261		261	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	178 .3	2 .1	177 .4	-4 .8	178 .1	0 .9
SD	32 .20	20 .35	40 .43	19 .79	33 .00	20 .06
最小値	118	-34	122	-32	118	-34
Q1	156 .0	-13 .0	159 .0	-10 .0	156 .0	-13 .0
中央値	182 .0	-3 .0	178 .0	-9 .0	181 .0	-3 .0
Q3	196 .0	10 .0	199 .0	6 .0	199 .0	10 .0
最大値	242	43	229	21	242	43
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	179 .9	3 .7	171 .4	-10 .8	178 .3	1 .0
SD	32 .36	16 .27	52 .49	6 .57	35 .79	15 .92
最小値	135	-20	119	-19	119	-20
Q1	155 .0	-9 .0	129 .0	-13 .0	146 .0	-12 .0
中央値	178 .5	3 .5	159 .0	-12 .0	177 .0	-1 .0
Q3	198 .0	17 .0	208 .0	-9 .0	202 .0	12 .0
最大値	243	41	242	-1	243	41

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総コレステロール (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	179 .7	3 .5	165 .8	-16 .4	177 .1	-0 .1
SD	35 .32	22 .09	46 .36	15 .66	37 .00	22 .23
最小値	121	-62	105	-32	105	-62
Q1	159 .0	-6 .0	146 .0	-26 .0	146 .0	-11 .0
中央値	175 .5	3 .0	161 .0	-21 .0	175 .0	1 .0
Q3	204 .0	15 .0	188 .0	-11 .0	204 .0	12 .0
最大値	260	57	229	8	260	57
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	170 .3	-8 .4	179 .6	-2 .6	172 .2	-7 .2
SD	42 .28	19 .94	49 .85	18 .45	42 .97	19 .39
最小値	102	-49	128	-24	102	-49
Q1	139 .0	-22 .0	149 .0	-17 .0	144 .0	-19 .5
中央値	164 .0	-6 .0	155 .0	-3 .0	163 .5	-5 .5
Q3	186 .0	10 .0	229 .0	11 .0	191 .0	10 .5
最大値	268	18	237	20	268	20
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	173 .0	-4 .2	174 .2	-8 .0	173 .2	-5 .0
SD	37 .27	19 .23	53 .63	22 .53	39 .65	19 .48
最小値	100	-33	110	-29	100	-33
Q1	150 .0	-18 .0	143 .0	-22 .0	149 .0	-21 .0
中央値	170 .0	-3 .0	160 .0	-21 .0	170 .0	-5 .5
Q3	197 .0	12 .0	219 .0	10 .0	208 .0	12 .0
最大値	242	27	239	22	242	27

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総コレステロール (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	177 .1	-1 .2	175 .2	-7 .0	176 .7	-2 .4
SD	32 .65	19 .13	55 .76	14 .04	36 .91	18 .12
最小値	124	-48	112	-19	112	-48
Q1	154 .5	-14 .0	142 .0	-16 .0	153 .0	-14 .0
中央値	170 .5	-4 .0	156 .0	-16 .0	170 .0	-7 .0
Q3	198 .0	14 .0	221 .0	4 .0	200 .0	11 .0
最大値	248	29	245	12	248	29
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	177 .8	-0 .5	186 .3	1 .5	179 .2	-0 .2
SD	36 .99	21 .46	69 .31	17 .69	42 .04	20 .54
最小値	116	-46	114	-17	114	-46
Q1	145 .0	-10 .5	127 .5	-11 .0	141 .0	-10 .5
中央値	178 .5	-3 .5	187 .5	-1 .0	178 .5	-3 .5
Q3	196 .5	5 .0	245 .0	14 .0	202 .5	5 .0
最大値	262	47	256	25	262	47
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	174 .9	-2 .4	184 .8	0 .0	176 .6	-2 .0
SD	39 .42	18 .80	64 .37	40 .31	43 .02	22 .62
最小値	120	-39	120	-46	120	-46
Q1	148 .0	-23 .0	132 .0	-28 .5	144 .0	-23 .0
中央値	158 .0	2 .0	179 .5	-2 .5	158 .0	2 .0
Q3	205 .0	14 .0	237 .5	28 .5	212 .0	14 .0
最大値	262	23	260	51	262	51

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：トリグリセライド (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	119 .0		183 .4		130 .9	
SD	79 .60		165 .01		99 .79	
最小値	47		73		47	
Q1	59 .0		80 .0		61 .0	
中央値	98 .0		122 .0		106 .0	
Q3	157 .0		172 .0		162 .0	
最大値	333		470		470	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	101 .5	-17 .5	158 .6	-24 .8	112 .0	-18 .9
SD	49 .23	58 .90	142 .04	36 .27	74 .66	54 .89
最小値	38	-191	34	-77	34	-191
Q1	63 .0	-24 .0	84 .0	-39 .0	63 .0	-26 .0
中央値	91 .5	-20 .0	96 .0	-26 .0	94 .0	-20 .0
Q3	137 .0	6 .0	186 .0	4 .0	142 .0	6 .0
最大値	215	90	393	14	393	90
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	122 .1	3 .2	126 .4	-57 .0	122 .9	-8 .0
SD	81 .51	73 .42	78 .00	136 .81	79 .40	88 .32
最小値	23	-97	55	-293	23	-293
Q1	66 .0	-33 .0	63 .0	-25 .0	63 .0	-33 .0
中央値	108 .5	-2 .5	101 .0	-21 .0	102 .0	-10 .0
Q3	144 .0	16 .0	177 .0	-10 .0	167 .0	16 .0
最大値	369	222	236	64	369	222

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：トリグリセライド (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	87 .8	-31 .2	197 .2	13 .8	108 .0	-22 .9
SD	36 .17	65 .65	237 .12	78 .93	107 .62	68 .97
最小値	34	-195	15	-58	15	-195
Q1	65 .0	-54 .0	68 .0	-39 .0	65 .0	-54 .0
中央値	86 .0	-14 .0	133 .0	-12 .0	87 .0	-12 .0
Q3	108 .0	13 .0	161 .0	39 .0	131 .0	16 .0
最大値	166	60	609	139	609	139
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	110 .2	10 .7	175 .0	-8 .4	123 .7	6 .7
SD	65 .78	67 .80	187 .53	27 .06	101 .12	61 .54
最小値	35	-121	43	-39	35	-121
Q1	62 .0	-30 .0	76 .0	-30 .0	67 .0	-30 .0
中央値	89 .0	10 .0	83 .0	-4 .0	86 .5	2 .5
Q3	124 .0	49 .0	174 .0	2 .0	139 .0	42 .5
最大値	256	135	499	29	499	135
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	112 .0	3 .2	145 .2	-38 .2	118 .3	-4 .8
SD	63 .07	68 .43	124 .20	66 .43	76 .35	68 .77
最小値	32	-157	23	-138	23	-157
Q1	63 .0	-21 .0	76 .0	-50 .0	63 .0	-45 .0
中央値	98 .0	2 .0	88 .0	-46 .0	93 .0	-0 .5
Q3	159 .0	37 .0	207 .0	8 .0	162 .0	35 .0
最大値	292	123	332	35	332	123

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：トリグリセライド (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	111 .1	10 .9	233 .4	50 .0	135 .5	18 .7
SD	60 .20	52 .95	282 .89	120 .43	136 .75	69 .95
最小値	43	-57	25	-48	25	-57
Q1	71 .0	-19 .0	60 .0	-20 .0	61 .0	-20 .0
中央値	99 .0	-3 .5	179 .0	7 .0	100 .0	-1 .0
Q3	124 .5	39 .0	179 .0	57 .0	146 .0	39 .0
最大値	264	158	724	254	724	254
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	100 .2	-0 .1	162 .3	-36 .5	110 .5	-6 .1
SD	39 .79	43 .79	164 .95	33 .04	73 .59	43 .81
最小値	34	-100	60	-66	34	-100
Q1	67 .5	-27 .0	67 .5	-64 .0	67 .5	-33 .0
中央値	105 .0	0 .5	90 .5	-41 .0	105 .0	-0 .5
Q3	132 .0	22 .0	257 .0	-9 .0	132 .0	19 .0
最大値	168	100	408	2	408	100
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	97 .8	-1 .3	180 .5	-18 .3	112 .2	-4 .3
SD	46 .40	60 .03	161 .16	58 .41	79 .57	58 .79
最小値	27	-105	47	-83	27	-105
Q1	59 .0	-47 .0	52 .5	-58 .0	58 .0	-47 .0
中央値	92 .0	-13 .0	144 .0	-24 .0	92 .0	-15 .0
Q3	136 .0	15 .0	308 .5	21 .5	140 .0	15 .0
最大値	191	135	387	58	387	135

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：リン酸塩 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	4 .33		3 .90		4 .25	
SD	0 .576		0 .794		0 .627	
最小値	3 .1		3 .0		3 .0	
Q1	3 .90		3 .10		3 .90	
中央値	4 .35		4 .20		4 .30	
Q3	4 .70		4 .60		4 .70	
最大値	5 .5		4 .6		5 .5	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .55	0 .22	3 .80	-0 .10	4 .41	0 .16
SD	0 .518	0 .472	0 .731	0 .367	0 .621	0 .465
最小値	3 .5	-0 .4	2 .7	-0 .4	2 .7	-0 .4
Q1	4 .30	-0 .30	3 .60	-0 .30	4 .10	-0 .30
中央値	4 .50	0 .25	3 .80	-0 .30	4 .40	0 .10
Q3	4 .90	0 .50	4 .30	0 .00	4 .70	0 .50
最大値	5 .5	1 .1	4 .6	0 .5	5 .5	1 .1
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .56	0 .23	3 .86	-0 .04	4 .43	0 .18
SD	0 .511	0 .366	0 .666	0 .688	0 .596	0 .439
最小値	2 .9	-0 .3	3 .0	-0 .8	2 .9	-0 .8
Q1	4 .30	-0 .10	3 .40	-0 .50	4 .20	-0 .10
中央値	4 .60	0 .30	4 .10	0 .00	4 .50	0 .20
Q3	4 .90	0 .40	4 .10	0 .10	4 .90	0 .40
最大値	5 .3	1 .1	4 .7	1 .0	5 .3	1 .1

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：リン酸塩 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .55	0 .22	3 .86	-0 .04	4 .42	0 .17
SD	0 .533	0 .553	0 .568	0 .313	0 .595	0 .522
最小値	3 .7	-0 .7	3 .2	-0 .5	3 .2	-0 .7
Q1	4 .10	-0 .20	3 .30	-0 .20	4 .10	-0 .20
中央値	4 .30	0 .20	4 .10	0 .10	4 .30	0 .10
Q3	4 .90	0 .60	4 .30	0 .10	4 .80	0 .50
最大値	5 .5	1 .5	4 .4	0 .3	5 .5	1 .5
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	4 .46	0 .09	3 .82	-0 .08	4 .33	0 .05
SD	0 .593	0 .285	0 .709	0 .356	0 .658	0 .301
最小値	2 .6	-0 .5	3 .2	-0 .6	2 .6	-0 .6
Q1	4 .10	-0 .10	3 .20	-0 .30	4 .00	-0 .10
中央値	4 .60	0 .10	3 .60	0 .10	4 .50	0 .10
Q3	4 .80	0 .20	4 .30	0 .20	4 .75	0 .20
最大値	5 .4	0 .7	4 .8	0 .2	5 .4	0 .7
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	4 .56	0 .18	3 .88	-0 .02	4 .43	0 .14
SD	0 .482	0 .594	0 .363	0 .466	0 .531	0 .569
最小値	3 .8	-0 .5	3 .5	-0 .6	3 .5	-0 .6
Q1	4 .30	-0 .30	3 .50	-0 .30	4 .10	-0 .30
中央値	4 .50	0 .00	4 .00	-0 .10	4 .40	0 .00
Q3	4 .60	0 .50	4 .10	0 .40	4 .60	0 .50
最大値	5 .8	1 .8	4 .3	0 .5	5 .8	1 .8

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：リン酸塩 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	4 .58	0 .23	4 .06	0 .16	4 .47	0 .21
SD	0 .584	0 .670	0 .573	0 .270	0 .607	0 .607
最小値	3 .4	-0 .9	3 .3	-0 .2	3 .3	-0 .9
Q1	4 .20	-0 .25	3 .60	0 .00	4 .20	-0 .10
中央値	4 .45	0 .20	4 .40	0 .20	4 .40	0 .20
Q3	4 .90	0 .60	4 .40	0 .30	4 .80	0 .50
最大値	6 .0	1 .5	4 .6	0 .5	6 .0	1 .5
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	4 .34	-0 .02	3 .73	0 .00	4 .23	-0 .01
SD	0 .530	0 .451	0 .660	0 .432	0 .586	0 .439
最小値	3 .5	-0 .8	2 .8	-0 .4	2 .8	-0 .8
Q1	4 .00	-0 .40	3 .25	-0 .30	3 .85	-0 .40
中央値	4 .40	0 .00	3 .95	-0 .10	4 .25	0 .00
Q3	4 .55	0 .30	4 .20	0 .30	4 .40	0 .30
最大値	5 .3	0 .9	4 .2	0 .6	5 .3	0 .9
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	4 .66	0 .33	3 .53	-0 .20	4 .46	0 .23
SD	0 .705	0 .605	0 .568	0 .503	0 .802	0 .613
最小値	3 .6	-0 .7	2 .7	-0 .7	2 .7	-0 .7
Q1	4 .30	-0 .10	3 .15	-0 .50	3 .80	-0 .20
中央値	4 .70	0 .30	3 .75	-0 .30	4 .50	0 .20
Q3	5 .20	0 .60	3 .90	0 .10	4 .90	0 .50
最大値	5 .9	1 .9	3 .9	0 .5	5 .9	1 .9

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	4 .07		4 .32		4 .11	
SD	0 .278		0 .179		0 .278	
最小値	3 .5		4 .1		3 .5	
Q1	3 .90		4 .20		3 .90	
中央値	4 .00		4 .30		4 .10	
Q3	4 .20		4 .50		4 .20	
最大値	4 .8		4 .5		4 .8	
Week 2						
n	22	22	4	4	26	26
平均値	4 .07	0 .00	4 .30	-0 .05	4 .10	-0 .01
SD	0 .244	0 .312	0 .271	0 .129	0 .257	0 .290
最小値	3 .5	-0 .8	3 .9	-0 .2	3 .5	-0 .8
Q1	3 .90	-0 .20	4 .15	-0 .15	3 .90	-0 .20
中央値	4 .00	0 .00	4 .40	-0 .05	4 .00	0 .00
Q3	4 .20	0 .20	4 .45	0 .05	4 .30	0 .20
最大値	4 .6	0 .8	4 .5	0 .1	4 .6	0 .8
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .18	0 .11	4 .30	-0 .02	4 .20	0 .09
SD	0 .292	0 .355	0 .187	0 .319	0 .277	0 .347
最小値	3 .5	-0 .5	4 .1	-0 .4	3 .5	-0 .5
Q1	4 .00	0 .00	4 .20	-0 .20	4 .00	-0 .10
中央値	4 .25	0 .10	4 .30	-0 .10	4 .30	0 .10
Q3	4 .40	0 .30	4 .30	0 .20	4 .40	0 .30
最大値	4 .7	1 .1	4 .6	0 .4	4 .7	1 .1

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	4 .13	0 .06	4 .28	-0 .04	4 .16	0 .04
SD	0 .205	0 .351	0 .228	0 .288	0 .214	0 .338
最小値	3 .8	-0 .6	4 .0	-0 .4	3 .8	-0 .6
Q1	4 .00	-0 .10	4 .10	-0 .20	4 .00	-0 .20
中央値	4 .10	0 .00	4 .30	-0 .10	4 .10	0 .00
Q3	4 .20	0 .20	4 .50	0 .20	4 .30	0 .20
最大値	4 .6	1 .1	4 .5	0 .3	4 .6	1 .1
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	4 .19	0 .09	4 .42	0 .10	4 .24	0 .09
SD	0 .339	0 .292	0 .319	0 .339	0 .341	0 .295
最小値	3 .7	-0 .4	4 .0	-0 .3	3 .7	-0 .4
Q1	4 .00	-0 .10	4 .20	-0 .10	4 .05	-0 .10
中央値	4 .20	0 .10	4 .50	0 .10	4 .20	0 .10
Q3	4 .30	0 .40	4 .60	0 .20	4 .50	0 .30
最大値	5 .0	0 .6	4 .8	0 .6	5 .0	0 .6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	4	4	25	25
平均値	4 .19	0 .10	4 .33	-0 .03	4 .21	0 .08
SD	0 .375	0 .455	0 .050	0 .171	0 .346	0 .423
最小値	3 .5	-0 .4	4 .3	-0 .2	3 .5	-0 .4
Q1	4 .10	-0 .20	4 .30	-0 .15	4 .10	-0 .20
中央値	4 .20	0 .00	4 .30	-0 .05	4 .20	0 .00
Q3	4 .30	0 .20	4 .35	0 .10	4 .30	0 .20
最大値	5 .2	1 .7	4 .4	0 .2	5 .2	1 .7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	4 .21	0 .13	4 .40	0 .08	4 .24	0 .12
SD	0 .267	0 .374	0 .071	0 .217	0 .252	0 .345
最小値	3 .8	-0 .5	4 .3	-0 .2	3 .8	-0 .5
Q1	4 .00	-0 .10	4 .40	-0 .10	4 .00	-0 .10
中央値	4 .15	0 .10	4 .40	0 .20	4 .30	0 .10
Q3	4 .40	0 .35	4 .40	0 .20	4 .40	0 .30
最大値	4 .7	1 .2	4 .5	0 .3	4 .7	1 .2
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	4 .21	0 .13	4 .33	0 .00	4 .23	0 .11
SD	0 .365	0 .469	0 .222	0 .356	0 .344	0 .448
最小値	3 .7	-0 .5	4 .0	-0 .5	3 .7	-0 .5
Q1	4 .00	-0 .15	4 .20	-0 .25	4 .00	-0 .15
中央値	4 .15	0 .10	4 .40	0 .10	4 .20	0 .10
Q3	4 .30	0 .30	4 .45	0 .25	4 .40	0 .30
最大値	5 .2	1 .7	4 .5	0 .3	5 .2	1 .7
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	4 .19	0 .13	4 .28	-0 .05	4 .21	0 .10
SD	0 .326	0 .290	0 .386	0 .443	0 .329	0 .317
最小値	3 .6	-0 .4	3 .9	-0 .4	3 .6	-0 .4
Q1	3 .90	-0 .10	4 .00	-0 .30	3 .90	-0 .20
中央値	4 .20	0 .20	4 .20	-0 .20	4 .20	0 .10
Q3	4 .50	0 .30	4 .55	0 .20	4 .50	0 .30
最大値	4 .8	0 .9	4 .8	0 .6	4 .8	0 .9

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：ナトリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	140 .1		140 .6		140 .2	
SD	1 .25		1 .14		1 .22	
最小値	138		139		138	
Q1	139 .0		140 .0		139 .0	
中央値	140 .0		141 .0		140 .0	
Q3	141 .0		141 .0		141 .0	
最大値	142		142		142	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	139 .7	-0 .4	139 .4	-1 .2	139 .7	-0 .6
SD	1 .70	1 .74	0 .55	1 .10	1 .54	1 .65
最小値	136	-3	139	-3	136	-3
Q1	139 .0	-2 .0	139 .0	-1 .0	139 .0	-2 .0
中央値	139 .5	-1 .0	139 .0	-1 .0	139 .0	-1 .0
Q3	141 .0	1 .0	140 .0	-1 .0	141 .0	1 .0
最大値	143	3	140	0	143	3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	139 .5	-0 .6	139 .4	-1 .2	139 .5	-0 .7
SD	2 .35	2 .56	0 .55	1 .10	2 .12	2 .35
最小値	136	-5	139	-3	136	-5
Q1	138 .0	-2 .0	139 .0	-1 .0	138 .0	-2 .0
中央値	139 .5	-1 .0	139 .0	-1 .0	139 .0	-1 .0
Q3	141 .0	1 .0	140 .0	-1 .0	141 .0	1 .0
最大値	144	4	140	0	144	4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：ナトリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	139 .8	-0 .3	141 .0	0 .4	140 .0	-0 .2
SD	1 .74	1 .64	1 .41	2 .07	1 .72	1 .71
最小値	136	-3	140	-2	136	-3
Q1	139 .0	-1 .0	140 .0	-1 .0	139 .0	-1 .0
中央値	140 .0	-0 .5	140 .0	0 .0	140 .0	0 .0
Q3	141 .0	1 .0	142 .0	2 .0	141 .0	1 .0
最大値	142	3	143	3	143	3
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	139 .6	-0 .7	140 .0	-0 .6	139 .7	-0 .7
SD	2 .12	2 .26	1 .41	1 .95	1 .97	2 .16
最小値	137	-5	138	-3	137	-5
Q1	139 .0	-2 .0	139 .0	-2 .0	139 .0	-2 .0
中央値	139 .0	-1 .0	141 .0	0 .0	139 .0	-1 .0
Q3	140 .0	1 .0	141 .0	0 .0	140 .5	0 .5
最大値	147	6	141	2	147	6
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	139 .3	-0 .9	141 .0	0 .4	139 .6	-0 .7
SD	1 .68	2 .28	1 .00	1 .82	1 .70	2 .23
最小値	135	-7	140	-2	135	-7
Q1	138 .0	-2 .0	140 .0	0 .0	138 .0	-2 .0
中央値	140 .0	-1 .0	141 .0	0 .0	140 .0	-1 .0
Q3	140 .0	0 .0	142 .0	1 .0	141 .0	1 .0
最大値	142	4	142	3	142	4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：ナトリウム (mEq/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	140 .0	-0 .3	140 .2	-0 .4	140 .0	-0 .3
SD	2 .28	2 .45	1 .64	2 .30	2 .14	2 .38
最小値	136	-6	138	-3	136	-6
Q1	139 .0	-2 .0	139 .0	-2 .0	139 .0	-2 .0
中央値	139 .5	-1 .0	141 .0	0 .0	140 .0	-1 .0
Q3	141 .0	1 .0	141 .0	0 .0	141 .0	1 .0
最大値	147	6	142	3	147	6
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	140 .3	0 .0	140 .0	-0 .3	140 .2	0 .0
SD	1 .83	1 .89	1 .83	2 .36	1 .79	1 .92
最小値	136	-3	138	-2	136	-3
Q1	140 .0	-2 .0	138 .5	-2 .0	139 .5	-2 .0
中央値	140 .0	0 .0	140 .0	-1 .0	140 .0	0 .0
Q3	141 .0	2 .0	141 .5	1 .5	141 .0	2 .0
最大値	143	3	142	3	143	3
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	140 .2	0 .0	139 .5	-0 .8	140 .0	-0 .1
SD	1 .71	2 .03	1 .29	1 .26	1 .64	1 .91
最小値	138	-4	138	-2	138	-4
Q1	139 .0	-1 .0	138 .5	-1 .5	139 .0	-1 .0
中央値	140 .0	0 .0	139 .5	-1 .0	140 .0	0 .0
Q3	141 .0	2 .0	140 .5	0 .0	141 .0	1 .0
最大値	144	3	141	1	144	3

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総蛋白 (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	7 .05		7 .52		7 .14	
SD	0 .425		0 .335		0 .444	
最小値	6 .4		7 .1		6 .4	
Q1	6 .70		7 .30		6 .80	
中央値	7 .00		7 .50		7 .10	
Q3	7 .30		7 .80		7 .50	
最大値	8 .1		7 .9		8 .1	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	7 .04	-0 .02	7 .26	-0 .26	7 .08	-0 .06
SD	0 .392	0 .367	0 .365	0 .288	0 .391	0 .362
最小値	6 .1	-0 .9	6 .9	-0 .7	6 .1	-0 .9
Q1	6 .80	-0 .10	7 .00	-0 .30	6 .80	-0 .30
中央値	7 .05	0 .00	7 .10	-0 .20	7 .10	0 .00
Q3	7 .20	0 .20	7 .60	-0 .20	7 .20	0 .10
最大値	7 .8	0 .5	7 .7	0 .1	7 .8	0 .5
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	6 .95	-0 .11	7 .34	-0 .18	7 .02	-0 .12
SD	0 .365	0 .396	0 .439	0 .192	0 .402	0 .365
最小値	6 .2	-1 .0	6 .7	-0 .4	6 .2	-1 .0
Q1	6 .80	-0 .30	7 .10	-0 .30	6 .80	-0 .30
中央値	7 .05	-0 .10	7 .50	-0 .20	7 .10	-0 .10
Q3	7 .20	0 .20	7 .60	-0 .10	7 .30	0 .20
最大値	7 .5	0 .4	7 .8	0 .1	7 .8	0 .4

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総蛋白 (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	6 .99	-0 .06	7 .32	-0 .20	7 .05	-0 .09
SD	0 .443	0 .408	0 .444	0 .235	0 .454	0 .382
最小値	6 .2	-1 .1	6 .7	-0 .4	6 .2	-1 .1
Q1	6 .70	-0 .20	7 .00	-0 .30	6 .70	-0 .30
中央値	7 .00	-0 .05	7 .60	-0 .30	7 .00	-0 .10
Q3	7 .20	0 .20	7 .60	-0 .20	7 .60	0 .20
最大値	7 .8	0 .8	7 .7	0 .2	7 .8	0 .8
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	7 .09	0 .05	7 .34	-0 .18	7 .14	0 .00
SD	0 .420	0 .369	0 .397	0 .259	0 .420	0 .357
最小値	6 .3	-0 .6	7 .0	-0 .6	6 .3	-0 .6
Q1	6 .80	-0 .30	7 .10	-0 .20	6 .80	-0 .25
中央値	7 .00	0 .30	7 .20	-0 .10	7 .10	0 .10
Q3	7 .40	0 .30	7 .40	-0 .10	7 .40	0 .30
最大値	8 .0	0 .4	8 .0	0 .1	8 .0	0 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	7 .04	-0 .01	7 .26	-0 .26	7 .08	-0 .06
SD	0 .516	0 .402	0 .416	0 .321	0 .499	0 .395
最小値	6 .2	-1 .1	6 .6	-0 .6	6 .2	-1 .1
Q1	6 .80	-0 .10	7 .20	-0 .50	6 .80	-0 .30
中央値	7 .00	0 .10	7 .30	-0 .30	7 .15	0 .10
Q3	7 .30	0 .20	7 .50	-0 .10	7 .50	0 .20
最大値	8 .0	0 .5	7 .7	0 .2	8 .0	0 .5

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総蛋白 (g/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	6 .99	-0 .04	7 .42	-0 .10	7 .07	-0 .05
SD	0 .425	0 .388	0 .415	0 .283	0 .450	0 .365
最小値	6 .1	-0 .8	6 .9	-0 .3	6 .1	-0 .8
Q1	6 .75	-0 .30	7 .10	-0 .20	6 .90	-0 .30
中央値	7 .00	0 .00	7 .50	-0 .20	7 .00	-0 .10
Q3	7 .30	0 .30	7 .70	-0 .20	7 .30	0 .30
最大値	7 .7	0 .6	7 .9	0 .4	7 .9	0 .6
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	7 .00	-0 .02	7 .43	-0 .10	7 .07	-0 .03
SD	0 .424	0 .414	0 .486	0 .141	0 .453	0 .381
最小値	5 .9	-1 .0	6 .8	-0 .3	5 .9	-1 .0
Q1	6 .80	-0 .30	7 .05	-0 .20	6 .85	-0 .30
中央値	7 .10	0 .05	7 .50	-0 .05	7 .10	0 .00
Q3	7 .25	0 .30	7 .80	0 .00	7 .30	0 .20
最大値	7 .8	0 .6	7 .9	0 .0	7 .9	0 .6
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	7 .12	0 .11	7 .35	-0 .18	7 .16	0 .06
SD	0 .472	0 .392	0 .332	0 .126	0 .453	0 .374
最小値	6 .4	-0 .7	6 .9	-0 .3	6 .4	-0 .7
Q1	6 .70	-0 .10	7 .10	-0 .25	6 .90	-0 .20
中央値	7 .20	0 .20	7 .45	-0 .20	7 .30	0 .10
Q3	7 .50	0 .40	7 .60	-0 .10	7 .50	0 .30
最大値	8 .0	0 .7	7 .6	0 .0	8 .0	0 .7

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：LDH (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	233 .0		190 .6		225 .1	
SD	32 .78		25 .47		35 .35	
最小値	149		158		149	
Q1	216 .0		178 .0		206 .0	
中央値	233 .0		186 .0		229 .0	
Q3	246 .0		208 .0		244 .0	
最大値	308		223		308	
Week 2						
n	22	22	4	4	26	26
平均値	218 .0	-15 .0	189 .3	-2 .5	213 .5	-13 .1
SD	25 .42	22 .51	43 .39	22 .40	29 .67	22 .52
最小値	156	-48	151	-24	151	-48
Q1	200 .0	-33 .0	152 .5	-16 .0	199 .0	-33 .0
中央値	215 .0	-11 .0	184 .5	-7 .5	215 .0	-8 .0
Q3	236 .0	3 .0	226 .0	11 .0	236 .0	3 .0
最大値	261	17	237	29	261	29
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	214 .2	-18 .8	201 .6	11 .0	211 .9	-13 .3
SD	26 .95	22 .22	23 .54	14 .07	26 .40	23 .83
最小値	156	-53	168	-4	156	-53
Q1	191 .0	-36 .0	187 .0	1 .0	187 .0	-30 .0
中央値	215 .5	-20 .5	210 .0	10 .0	213 .0	-13 .0
Q3	239 .0	-6 .0	219 .0	16 .0	234 .0	5 .0
最大値	256	29	224	32	256	32

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：LDH (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	213 .0	-20 .0	192 .4	1 .8	209 .2	-16 .0
SD	26 .86	17 .95	28 .55	11 .97	27 .83	18 .89
最小値	145	-54	148	-12	145	-54
Q1	204 .0	-34 .0	185 .0	-10 .0	196 .0	-33 .0
中央値	213 .5	-23 .0	196 .0	7 .0	211 .0	-13 .0
Q3	227 .0	-5 .0	211 .0	10 .0	227 .0	-2 .0
最大値	259	13	222	14	259	14
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	219 .9	-15 .3	182 .8	-7 .8	212 .2	-13 .8
SD	31 .79	30 .45	24 .05	12 .38	33 .59	27 .61
最小値	143	-71	143	-25	143	-71
Q1	204 .0	-40 .0	183 .0	-15 .0	199 .5	-30 .0
中央値	223 .0	-10 .0	185 .0	-3 .0	210 .0	-8 .0
Q3	235 .0	6 .0	198 .0	-3 .0	229 .0	2 .0
最大値	300	50	205	7	300	50
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	4	4	25	25
平均値	214 .3	-22 .7	190 .0	-1 .8	210 .4	-19 .3
SD	27 .38	30 .78	24 .83	17 .31	28 .01	29 .81
最小値	135	-104	153	-21	135	-104
Q1	203 .0	-40 .0	176 .0	-13 .0	203 .0	-38 .0
中央値	212 .0	-21 .0	200 .5	-3 .5	206 .0	-18 .0
Q3	231 .0	-4 .0	204 .0	9 .5	231 .0	-2 .0
最大値	272	36	206	21	272	36

表 2.7.4.8-付録-7　血液学的検査及び血液生化学検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：LDH (U/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	218 .7	-16 .4	175 .6	-15 .0	210 .0	-16 .1
SD	26 .39	23 .00	26 .74	13 .04	31 .29	21 .15
最小値	156	-49	130	-29	130	-49
Q1	204 .0	-36 .5	178 .0	-28 .0	195 .0	-32 .0
中央値	214 .5	-18 .5	180 .0	-12 .0	209 .0	-14 .0
Q3	235 .5	-2 .0	194 .0	-6 .0	233 .0	-5 .0
最大値	269	22	196	0	269	22
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	212 .1	-23 .0	179 .0	-19 .8	206 .5	-22 .5
SD	29 .85	27 .58	12 .94	19 .52	30 .27	26 .07
最小値	154	-81	165	-43	154	-81
Q1	199 .0	-41 .0	170 .0	-35 .0	186 .0	-41 .0
中央値	209 .5	-24 .0	177 .5	-19 .0	206 .0	-24 .0
Q3	226 .0	-7 .0	188 .0	-4 .5	224 .5	-7 .0
最大値	278	28	196	2	278	28
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	215 .4	-19 .2	189 .8	-9 .0	211 .0	-17 .4
SD	27 .78	31 .95	11 .93	17 .36	27 .39	29 .86
最小値	146	-103	173	-29	146	-103
Q1	200 .0	-30 .0	182 .0	-21 .0	196 .0	-29 .0
中央値	222 .0	-16 .0	192 .5	-10 .0	205 .0	-13 .0
Q3	233 .0	4 .0	197 .5	3 .0	233 .0	4 .0
最大値	253	28	201	13	253	28

総括報告書 Table 15.3.2.1.1.1.1、Table 15.3.2.1.1.1.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）

血液学的検査
臨床検査項目：赤血球数

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	18	-	18	-	4	1	5	-	22	1	23
High	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	3	3
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 4												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	-	16	2	18	-	4	1	5	-	20	3	23
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 8												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	-	16	2	18	-	4	1	5	-	20	3	23
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 12												
Low	-	4	-	4	-	-	-	-	-	4	-	4
Normal	-	12	2	14	-	4	1	5	-	16	3	19
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	-	16	3	19	-	4	1	5	-	20	4	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	5	-	6	-	-	-	-	1	5	-	6
Normal	-	11	3	14	-	4	1	5	-	15	4	19
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	1	17	3	21	-	4	1	5	1	21	4	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：赤血球数

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	-	14	3	17	-	4	1	5	-	18	4	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	16	3	20	-	4	1	5	1	20	4	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	15	2	18	-	3	1	4	1	18	3	22
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	16	3	20	-	3	1	4	1	19	4	24
Week 52												
Low	-	3	-	3	-	-	-	-	-	3	-	3
Normal	1	11	3	15	-	3	1	4	1	14	4	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	14	3	18	-	3	1	4	1	17	4	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：白血球数

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
Week 4												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	1	2
全体	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	2
全体	-	20	1	21	-	5	-	5	-	25	1	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：白血球数

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	-	19	1	20	-	5	-	5	-	24	1	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	-	17	1	18	-	4	-	4	-	21	1	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好中球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	17	3	20	-	4	-	4	-	21	3	24
High	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	2
全体	-	18	4	22	-	5	-	5	-	23	4	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	3	21	-	4	-	4	-	22	3	25
High	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	2
全体	-	18	4	22	-	5	-	5	-	23	4	27
Week 8												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	16	2	18	-	4	-	4	-	20	2	22
High	-	1	2	3	-	1	-	1	-	2	2	4
全体	-	18	4	22	-	5	-	5	-	23	4	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	2	17	-	4	-	4	-	19	2	21
High	-	1	1	2	-	1	-	1	-	2	1	3
全体	-	16	3	19	-	5	-	5	-	21	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	15	3	18	-	4	-	4	-	19	3	22
High	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	2
全体	-	17	4	21	-	5	-	5	-	22	4	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好中球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	3	20	-	4	-	4	-	21	3	24
High	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
全体	-	17	3	20	-	5	-	5	-	22	3	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	3	20	-	4	-	4	-	21	3	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	17	3	20	-	4	-	4	-	21	3	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	14	2	16	-	4	-	4	-	18	2	20
High	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	1	2
全体	-	15	3	18	-	4	-	4	-	19	3	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好塩基球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	2	21	-	5	-	5	-	24	2	26
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	2	21	-	5	-	5	-	24	2	26
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	2	18	-	5	-	5	-	21	2	23
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	17	2	19	-	5	-	5	-	22	2	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	2	21	-	5	-	5	-	24	2	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	2	21	-	5	-	5	-	24	2	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好塩基球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	2	20	-	5	-	5	-	23	2	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	2	20	-	5	-	5	-	23	2	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	2	20	-	4	-	4	-	22	2	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	2	20	-	4	-	4	-	22	2	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	2	17	-	4	-	4	-	19	2	21
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	16	2	18	-	4	-	4	-	20	2	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好酸球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	10	2	12	-	2	-	2	-	12	2	14
High	-	1	9	10	-	-	3	3	-	1	12	13
全体	-	11	11	22	-	2	3	5	-	13	14	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	9	2	11	-	2	-	2	-	11	2	13
High	-	2	9	11	-	-	3	3	-	2	12	14
全体	-	11	11	22	-	2	3	5	-	13	14	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	11	1	12	-	2	-	2	-	13	1	14
High	-	-	10	10	-	-	3	3	-	-	13	13
全体	-	11	11	22	-	2	3	5	-	13	14	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	8	2	10	-	2	-	2	-	10	2	12
High	-	1	8	9	-	-	3	3	-	1	11	12
全体	-	9	10	19	-	2	3	5	-	11	13	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	8	2	10	-	2	-	2	-	10	2	12
High	-	2	9	11	-	-	3	3	-	2	12	14
全体	-	10	11	21	-	2	3	5	-	12	14	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：好酸球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	8	1	9	-	2	1	3	-	10	2	12
High	-	1	10	11	-	-	2	2	-	1	12	13
全体	-	9	11	20	-	2	3	5	-	11	14	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	7	2	9	-	1	1	2	-	8	3	11
High	-	2	9	11	-	-	2	2	-	2	11	13
全体	-	9	11	20	-	1	3	4	-	10	14	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	8	1	9	-	1	1	2	-	9	2	11
High	-	-	9	9	-	-	2	2	-	-	11	11
全体	-	8	10	18	-	1	3	4	-	9	13	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：リンパ球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	1
Normal	5	13	1	19	-	4	-	4	5	17	1	23
High	-	1	2	3	-	-	-	-	-	1	2	3
全体	5	14	3	22	1	4	-	5	6	18	3	27
Week 4												
Low	2	1	-	3	1	-	-	1	3	1	-	4
Normal	3	11	1	15	-	4	-	4	3	15	1	19
High	-	2	2	4	-	-	-	-	-	2	2	4
全体	5	14	3	22	1	4	-	5	6	18	3	27
Week 8												
Low	3	3	-	6	1	-	-	1	4	3	-	7
Normal	2	9	1	12	-	3	-	3	2	12	1	15
High	-	2	2	4	-	1	-	1	-	3	2	5
全体	5	14	3	22	1	4	-	5	6	18	3	27
Week 12												
Low	2	1	-	3	1	-	-	1	3	1	-	4
Normal	1	12	1	14	-	4	-	4	1	16	1	18
High	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	2	2
全体	3	13	3	19	1	4	-	5	4	17	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	2	1	-	3	1	-	-	1	3	1	-	4
Normal	2	12	-	14	-	4	-	4	2	16	-	18
High	-	1	3	4	-	-	-	-	-	1	3	4
全体	4	14	3	21	1	4	-	5	5	18	3	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：リンパ球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	1	-	2	1	1	-	2	2	2	-	4
Normal	2	13	2	17	-	3	-	3	2	16	2	20
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	3	14	3	20	1	4	-	5	4	18	3	25
Week 40												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	2	11	3	16	-	4	-	4	2	15	3	20
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	3	14	3	20	-	4	-	4	3	18	3	24
Week 52												
Low	2	2	-	4	-	-	-	-	2	2	-	4
Normal	1	8	2	11	-	4	-	4	1	12	2	15
High	-	3	-	3	-	-	-	-	-	3	-	3
全体	3	13	2	18	-	4	-	4	3	17	2	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：単球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	5	4	10	-	1	2	3	1	6	6	13
High	1	3	7	11	-	-	2	2	1	3	9	13
全体	2	9	11	22	-	1	4	5	2	10	15	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	5	3	9	-	-	1	1	1	5	4	10
High	1	4	8	13	-	1	3	4	1	5	11	17
全体	2	9	11	22	-	1	4	5	2	10	15	27
Week 8												
Low	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	1	2
Normal	1	6	5	12	-	1	-	1	1	7	5	13
High	1	2	5	8	-	-	4	4	1	2	9	12
全体	2	9	11	22	-	1	4	5	2	10	15	27
Week 12												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	2	6	4	12	-	1	1	2	2	7	5	14
High	-	1	5	6	-	-	3	3	-	1	8	9
全体	2	8	9	19	-	1	4	5	2	9	13	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	2	-	2	-	-	1	1	-	2	1	3
Normal	1	5	4	10	-	-	-	-	1	5	4	10
High	1	1	7	9	-	1	3	4	1	2	10	13
全体	2	8	11	21	-	1	4	5	2	9	15	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：単球

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	7	2	10	-	1	1	2	1	8	3	12
High	1	1	8	10	-	-	3	3	1	1	11	13
全体	2	8	10	20	-	1	4	5	2	9	14	25
Week 40												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	5	2	7	-	1	-	1	-	6	2	8
High	1	2	8	11	-	-	3	3	1	2	11	14
全体	2	8	10	20	-	1	3	4	2	9	13	24
Week 52												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	6	5	11	-	1	-	1	-	7	5	12
High	1	-	4	5	-	-	3	3	1	-	7	8
全体	2	7	9	18	-	1	3	4	2	8	12	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘモグロビン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	2	1	-	3	-	-	-	-	2	1	-	3
Normal	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 4												
Low	2	1	-	3	-	-	-	-	2	1	-	3
Normal	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 8												
Low	2	3	-	5	-	1	-	1	2	4	-	6
Normal	-	16	1	17	-	4	-	4	-	20	1	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 12												
Low	-	5	-	5	-	1	-	1	-	6	-	6
Normal	1	12	1	14	-	4	-	4	1	16	1	18
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	17	1	19	-	5	-	5	1	22	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	5	-	6	-	1	-	1	1	6	-	7
Normal	1	13	1	15	-	4	-	4	1	17	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	18	1	21	-	5	-	5	2	23	1	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘモグロビン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	2	4	-	6	-	-	-	-	2	4	-	6
Normal	-	13	1	14	-	5	-	5	-	18	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	17	1	20	-	5	-	5	2	22	1	25
Week 40												
Low	2	2	-	4	-	1	-	1	2	3	-	5
Normal	-	15	1	16	-	3	-	3	-	18	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	17	1	20	-	4	-	4	2	21	1	24
Week 52												
Low	1	3	-	4	-	1	-	1	1	4	-	5
Normal	-	13	1	14	-	3	-	3	-	16	1	17
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	16	1	18	-	4	-	4	1	20	1	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘマトクリット

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	2	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	2
Normal	-	19	1	20	-	5	-	5	-	24	1	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 4												
Low	1	5	-	6	-	-	-	-	1	5	-	6
Normal	1	13	1	15	-	5	-	5	1	18	1	20
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 8												
Low	2	4	-	6	-	1	-	1	2	5	-	7
Normal	-	15	1	16	-	4	-	4	-	19	1	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	19	1	22	-	5	-	5	2	24	1	27
Week 12												
Low	1	3	-	4	-	1	-	1	1	4	-	5
Normal	-	14	1	15	-	4	-	4	-	18	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	17	1	19	-	5	-	5	1	22	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	2	4	-	6	-	1	-	1	2	5	-	7
Normal	-	14	1	15	-	4	-	4	-	18	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	18	1	21	-	5	-	5	2	23	1	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：ヘマトクリット

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	2	4	-	6	-	-	-	-	2	4	-	6
Normal	-	13	1	14	-	5	-	5	-	18	1	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	17	1	20	-	5	-	5	2	22	1	25
Week 40												
Low	2	1	-	3	-	1	-	1	2	2	-	4
Normal	-	16	1	17	-	3	-	3	-	19	1	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	17	1	20	-	4	-	4	2	21	1	24
Week 52												
Low	1	2	-	3	-	1	-	1	1	3	-	4
Normal	1	13	1	15	-	3	-	3	1	16	1	18
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	15	1	18	-	4	-	4	2	19	1	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：血小板

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液学的検査
臨床検査項目：血小板

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	-	18	-	5	-	5	-	23	-	23
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	19	2	21	-	4	-	4	-	23	2	25
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 4												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	19	2	21	-	4	-	4	-	23	2	25
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 8												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	19	2	21	-	4	-	4	-	23	2	25
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 12												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	16	1	17	-	4	-	4	-	20	1	21
High	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	2
全体	1	16	2	19	-	4	1	5	1	20	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	18	2	20	-	3	-	3	-	21	2	23
High	-	-	-	-	-	1	1	2	-	1	1	2
全体	1	18	2	21	-	4	1	5	1	22	3	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	17	1	18	-	3	-	3	-	20	1	21
High	-	-	1	1	-	1	1	2	-	1	2	3
全体	1	17	2	20	-	4	1	5	1	21	3	25
Week 40												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	17	1	18	-	3	1	4	-	20	2	22
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	17	2	20	-	3	1	4	1	20	3	24
Week 52												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	17	-	17	-	3	1	4	-	20	1	21
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	17	1	19	-	3	1	4	1	20	2	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルブミン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	12	6	18	-	2	1	3	-	14	7	21
High	-	2	1	3	-	-	2	2	-	2	3	5
全体	1	14	7	22	-	2	3	5	1	16	10	27
Week 4												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	11	5	16	-	2	-	2	-	13	5	18
High	-	3	2	5	-	-	3	3	-	3	5	8
全体	1	14	7	22	-	2	3	5	1	16	10	27
Week 8												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	11	3	14	-	2	-	2	-	13	3	16
High	-	3	4	7	-	-	3	3	-	3	7	10
全体	1	14	7	22	-	2	3	5	1	16	10	27
Week 12												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	8	4	12	-	2	-	2	-	10	4	14
High	-	3	3	6	-	-	3	3	-	3	6	9
全体	1	11	7	19	-	2	3	5	1	13	10	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	11	3	14	-	2	2	4	-	13	5	18
High	-	2	4	6	-	-	1	1	-	2	5	7
全体	1	13	7	21	-	2	3	5	1	15	10	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルブミン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	-	1	2	-	-	-	-	1	-	1	2
Normal	-	10	1	11	-	2	-	2	-	12	1	13
High	-	2	5	7	-	-	3	3	-	2	8	10
全体	1	12	7	20	-	2	3	5	1	14	10	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	7	2	10	-	1	-	1	1	8	2	11
High	-	5	5	10	-	-	3	3	-	5	8	13
全体	1	12	7	20	-	1	3	4	1	13	10	24
Week 52												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	9	2	11	-	1	-	1	-	10	2	12
High	-	3	4	7	-	-	3	3	-	3	7	10
全体	1	12	6	19	-	1	3	4	1	13	9	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルカリフォスファターゼ（ALP）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 4												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 8												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 12												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	17	-	18	-	5	-	5	1	22	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	-	5	-	5	1	23	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	-	21	-	5	-	5	1	25	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アルカリフォスファターゼ（ALP）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	19	-	20	-	5	-	5	1	24	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	-	5	-	5	1	24	-	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	18	-	19	-	4	-	4	1	22	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	-	4	-	4	1	23	-	24
Week 52												
Low	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
Normal	1	17	-	18	-	3	-	3	1	20	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	-	4	-	4	1	22	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	2	2	-	4	-	-	-	-	2	2	-	4
Normal	-	16	1	17	-	3	-	3	-	19	1	20
High	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	1	2
全体	2	19	1	22	-	3	1	4	2	22	2	26
Week 4												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	1	17	1	19	-	4	-	4	1	21	1	23
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	2	19	1	22	-	4	1	5	2	23	2	27
Week 8												
Low	2	3	-	5	-	-	-	-	2	3	-	5
Normal	-	16	1	17	-	4	-	4	-	20	1	21
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	2	19	1	22	-	4	1	5	2	23	2	27
Week 12												
Low	2	1	-	3	-	1	-	1	2	2	-	4
Normal	-	14	1	15	-	3	-	3	-	17	1	18
High	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	1	2
全体	2	16	1	19	-	4	1	5	2	20	2	24
Week 16 (Postdose)												
Low	2	1	-	3	-	-	-	-	2	1	-	3
Normal	-	17	1	18	-	3	-	3	-	20	1	21
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	2	18	1	21	-	3	1	4	2	21	2	25

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	2	1	-	3	-	-	-	-	2	1	-	3
Normal	-	16	1	17	-	4	-	4	-	20	1	21
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	2	17	1	20	-	4	1	5	2	21	2	25
Week 40												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	1	17	1	19	-	3	1	4	1	20	2	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	2	17	1	20	-	3	1	4	2	20	2	24
Week 52												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	1	16	-	17	-	3	-	3	1	19	-	20
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	2	17	-	19	-	3	1	4	2	20	1	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総ビリルビン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 4												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 8												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	1	19	-	20	-	5	-	5	1	24	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	-	5	-	5	1	26	-	27
Week 12												
Low	-	4	-	4	-	1	-	1	-	5	-	5
Normal	-	15	-	15	-	4	-	4	-	19	-	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	-	21	-	5	-	5	1	25	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総ビリルビン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	1	-	2	-	1	-	1	1	2	-	3
Normal	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	-	5	-	5	1	24	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	1	19	-	20	-	3	-	3	1	22	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	-	4	-	4	1	23	-	24
Week 52												
Low	1	1	-	2	-	1	-	1	1	2	-	3
Normal	-	17	-	17	-	3	-	3	-	20	-	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	-	4	-	4	1	22	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：血中尿素窒素（BUN）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	5	-	5	-	22	-	22
High	-	3	2	5	-	-	-	-	-	3	2	5
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 4												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	15	-	15	-	5	-	5	-	20	-	20
High	-	4	2	6	-	-	-	-	-	4	2	6
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	5	-	5	-	22	-	22
High	-	3	2	5	-	-	-	-	-	3	2	5
全体	-	20	2	22	-	5	-	5	-	25	2	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	12	-	12	-	4	-	4	-	16	-	16
High	-	6	1	7	-	1	-	1	-	7	1	8
全体	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	-	16	-	5	-	5	-	21	-	21
High	-	3	2	5	-	-	-	-	-	3	2	5
全体	-	19	2	21	-	5	-	5	-	24	2	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：血中尿素窒素（BUN）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	-	16	-	4	-	4	-	20	-	20
High	-	2	2	4	-	1	-	1	-	3	2	5
全体	-	18	2	20	-	5	-	5	-	23	2	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	-	15	-	2	-	2	-	17	-	17
High	-	3	2	5	-	2	-	2	-	5	2	7
全体	-	18	2	20	-	4	-	4	-	22	2	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	-	13	-	3	-	3	-	16	-	16
High	-	4	2	6	-	1	-	1	-	5	2	7
全体	-	17	2	19	-	4	-	4	-	21	2	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カルシウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カルシウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クロライド

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	5	-	5	1	1	-	2	1	6	-	7
Normal	1	16	-	17	1	2	-	3	2	18	-	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 4												
Low	-	1	-	1	1	2	-	3	1	3	-	4
Normal	1	20	-	21	1	1	-	2	2	21	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 8												
Low	-	3	-	3	1	-	-	1	1	3	-	4
Normal	1	18	-	19	1	3	-	4	2	21	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 12												
Low	-	3	-	3	-	-	-	-	-	3	-	3
Normal	1	15	-	16	2	3	-	5	3	18	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	2	3	-	5	3	21	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	4	-	4	-	-	-	-	-	4	-	4
Normal	1	15	-	16	2	3	-	5	3	18	-	21
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	1	20	-	21	2	3	-	5	3	23	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クロライド

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	2	-	2	1	1	-	2	1	3	-	4
Normal	1	17	-	18	1	2	-	3	2	19	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	2	3	-	5	3	22	-	25
Week 40												
Low	-	2	-	2	1	1	-	2	1	3	-	4
Normal	1	17	-	18	1	1	-	2	2	18	-	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	2	2	-	4	3	21	-	24
Week 52												
Low	-	4	-	4	-	1	-	1	-	5	-	5
Normal	1	14	-	15	2	1	-	3	3	15	-	18
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	2	2	-	4	3	20	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチニン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	1	-	2	2	-	-	2	3	1	-	4
Normal	-	12	2	14	-	3	-	3	-	15	2	17
High	-	1	5	6	-	-	-	-	-	1	5	6
全体	1	14	7	22	2	3	-	5	3	17	7	27
Week 4												
Low	1	-	-	1	1	-	-	1	2	-	-	2
Normal	-	14	1	15	1	3	-	4	1	17	1	19
High	-	-	6	6	-	-	-	-	-	-	6	6
全体	1	14	7	22	2	3	-	5	3	17	7	27
Week 8												
Low	1	2	-	3	1	-	-	1	2	2	-	4
Normal	-	11	2	13	1	3	-	4	1	14	2	17
High	-	1	5	6	-	-	-	-	-	1	5	6
全体	1	14	7	22	2	3	-	5	3	17	7	27
Week 12												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	-	9	2	11	2	3	-	5	2	12	2	16
High	-	2	3	5	-	-	-	-	-	2	3	5
全体	1	13	5	19	2	3	-	5	3	16	5	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	3	-	4	2	-	-	2	3	3	-	6
Normal	-	10	2	12	-	3	-	3	-	13	2	15
High	-	1	4	5	-	-	-	-	-	1	4	5
全体	1	14	6	21	2	3	-	5	3	17	6	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチニン

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	1	10	2	13	2	3	-	5	3	13	2	18
High	-	1	4	5	-	-	-	-	-	1	4	5
全体	1	13	6	20	2	3	-	5	3	16	6	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	11	2	14	-	3	-	3	1	14	2	17
High	-	1	4	5	1	-	-	1	1	1	4	6
全体	1	13	6	20	1	3	-	4	2	16	6	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	10	2	13	1	3	-	4	2	13	2	17
High	-	2	4	6	-	-	-	-	-	2	4	6
全体	1	12	6	19	1	3	-	4	2	15	6	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチンキナーゼ

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
High	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	2
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	19	2	22	-	4	-	4	1	23	2	26
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 8												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
High	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	2
全体	1	19	2	22	-	4	1	5	1	23	3	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	2	17	-	4	-	4	-	19	2	21
High	-	2	-	2	-	-	1	1	-	2	1	3
全体	-	17	2	19	-	4	1	5	-	21	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	18	2	20	-	4	-	4	-	22	2	24
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	18	2	21	-	4	1	5	1	22	3	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：クレアチンキナーゼ

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	17	1	18	-	4	-	4	-	21	1	22
High	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	2
全体	1	17	2	20	-	4	1	5	1	21	3	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	17	2	20	-	3	-	3	1	20	2	23
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	1	17	2	20	-	3	1	4	1	20	3	24
Week 52												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	15	2	17	-	3	-	3	-	18	2	20
High	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	1	2
全体	1	16	2	19	-	3	1	4	1	19	3	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：シスタチン C

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	2	12	1	15	-	5	-	5	2	17	1	20
High	-	-	6	6	-	-	-	-	-	-	6	6
全体	2	13	7	22	-	5	-	5	2	18	7	27
Week 4												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	2	12	-	14	-	5	-	5	2	17	-	19
High	-	-	7	7	-	-	-	-	-	-	7	7
全体	2	13	7	22	-	5	-	5	2	18	7	27
Week 8												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	1	11	1	13	-	5	-	5	1	16	1	18
High	-	1	6	7	-	-	-	-	-	1	6	7
全体	2	13	7	22	-	5	-	5	2	18	7	27
Week 12												
Low	1	2	-	3	-	-	-	-	1	2	-	3
Normal	1	9	1	11	-	5	-	5	1	14	1	16
High	-	1	4	5	-	-	-	-	-	1	4	5
全体	2	12	5	19	-	5	-	5	2	17	5	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	2	10	1	13	-	5	-	5	2	15	1	18
High	-	1	5	6	-	-	-	-	-	1	5	6
全体	2	13	6	21	-	5	-	5	2	18	6	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：シスタチン C

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	1	10	1	12	-	5	-	5	1	15	1	17
High	-	1	5	6	-	-	-	-	-	1	5	6
全体	2	12	6	20	-	5	-	5	2	17	6	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	2	11	1	14	-	3	-	3	2	14	1	17
High	-	1	5	6	-	1	-	1	-	2	5	7
全体	2	12	6	20	-	4	-	4	2	16	6	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	2	10	1	13	-	4	-	4	2	14	1	17
High	-	1	5	6	-	-	-	-	-	1	5	6
全体	2	11	6	19	-	4	-	4	2	15	6	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：eGFR

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：eGFR

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	21	-	21	-	4	1	5	-	25	1	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	4	1	5	-	26	1	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	22	-	22	-	3	1	4	-	25	1	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	4	1	5	-	26	1	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	4	1	5	-	26	1	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	4	1	5	-	26	1	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	19	-	19	-	3	1	4	-	22	1	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	1	5	-	23	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	-	21	-	21	-	4	1	5	-	25	1	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1
全体	-	20	-	20	-	4	1	5	-	24	1	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	3	1	4	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	3	1	4	-	23	1	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	3	1	4	-	22	1	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	3	1	4	-	22	1	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：グルコース

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	4	17	-	4	-	4	-	17	4	21
High	-	4	1	5	-	1	-	1	-	5	1	6
全体	-	17	5	22	-	5	-	5	-	22	5	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	4	20	-	3	-	3	-	19	4	23
High	-	1	1	2	-	2	-	2	-	3	1	4
全体	-	17	5	22	-	5	-	5	-	22	5	27
Week 8												
Low	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Normal	-	15	3	18	-	4	-	4	-	19	3	22
High	-	2	1	3	-	1	-	1	-	3	1	4
全体	-	17	5	22	-	5	-	5	-	22	5	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	2	17	-	4	-	4	-	19	2	21
High	-	1	1	2	-	1	-	1	-	2	1	3
全体	-	16	3	19	-	5	-	5	-	21	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	4	17	-	5	-	5	-	18	4	22
High	-	4	-	4	-	-	-	-	-	4	-	4
全体	-	17	4	21	-	5	-	5	-	22	4	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：グルコース

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	14	4	18	-	5	-	5	-	19	4	23
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	16	4	20	-	5	-	5	-	21	4	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	11	4	15	-	3	-	3	-	14	4	18
High	-	4	-	4	-	1	-	1	-	5	-	5
全体	-	16	4	20	-	4	-	4	-	20	4	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	4	17	-	3	-	3	-	16	4	20
High	-	2	-	2	-	1	-	1	-	3	-	3
全体	-	15	4	19	-	4	-	4	-	19	4	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総コレステロール

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	1	-	-	1	-	1	-	1	1	1	-	2
Normal	-	18	1	19	-	3	1	4	-	21	2	23
High	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	2	2
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	1	18	1	20	-	3	-	3	1	21	1	23
High	-	-	2	2	-	-	1	1	-	-	3	3
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 8												
Low	1	-	-	1	-	1	-	1	1	1	-	2
Normal	-	18	2	20	-	3	1	4	-	21	3	24
High	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
全体	1	18	3	22	-	4	1	5	1	22	4	27
Week 12												
Low	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
Normal	-	13	1	14	-	4	-	4	-	17	1	18
High	-	1	2	3	-	-	1	1	-	1	3	4
全体	1	15	3	19	-	4	1	5	1	19	4	24
Week 16 (Postdose)												
Low	1	1	-	2	-	1	-	1	1	2	-	3
Normal	-	16	1	17	-	3	-	3	-	19	1	20
High	-	-	2	2	-	-	1	1	-	-	3	3
全体	1	17	3	21	-	4	1	5	1	21	4	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総コレステロール

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
Normal	1	15	2	18	-	3	-	3	1	18	2	21
High	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	2
全体	1	16	3	20	-	4	1	5	1	20	4	25
Week 40												
Low	1	-	-	1	-	1	-	1	1	1	-	2
Normal	-	16	1	17	-	1	-	1	-	17	1	18
High	-	-	2	2	-	1	1	2	-	1	3	4
全体	1	16	3	20	-	3	1	4	1	19	4	24
Week 52												
Low	1	-	-	1	-	1	-	1	1	1	-	2
Normal	-	15	1	16	-	1	1	2	-	16	2	18
High	-	-	2	2	-	1	-	1	-	1	2	3
全体	1	15	3	19	-	3	1	4	1	18	4	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：トリグリセライド

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
Normal	-	9	4	13	-	2	-	2	-	11	4	15
High	-	2	6	8	-	-	2	2	-	2	8	10
全体	-	12	10	22	-	3	2	5	-	15	12	27
Week 4												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	8	2	10	-	3	-	3	-	11	2	13
High	-	3	8	11	-	-	2	2	-	3	10	13
全体	-	12	10	22	-	3	2	5	-	15	12	27
Week 8												
Low	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	2
Normal	-	11	6	17	-	1	1	2	-	12	7	19
High	-	1	3	4	-	1	1	2	-	2	4	6
全体	-	12	10	22	-	3	2	5	-	15	12	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	11	3	14	-	3	-	3	-	14	3	17
High	-	1	4	5	-	-	2	2	-	1	6	7
全体	-	12	7	19	-	3	2	5	-	15	9	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
Normal	-	7	4	11	-	2	-	2	-	9	4	13
High	-	4	5	9	-	-	2	2	-	4	7	11
全体	-	12	9	21	-	3	2	5	-	15	11	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：トリグリセライド

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	10	3	13	-	1	-	1	-	11	3	14
High	-	2	5	7	-	1	2	3	-	3	7	10
全体	-	12	8	20	-	3	2	5	-	15	10	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	11	2	13	-	2	1	3	-	13	3	16
High	-	1	6	7	-	-	1	1	-	1	7	8
全体	-	12	8	20	-	2	2	4	-	14	10	24
Week 52												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	6	3	9	-	2	-	2	-	8	3	11
High	-	4	4	8	-	-	2	2	-	4	6	10
全体	-	12	7	19	-	2	2	4	-	14	9	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：リン酸塩

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	1	-	-	1	1	1	-	2
Normal	1	20	-	21	1	3	-	4	2	23	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 4												
Low	1	-	-	1	1	1	-	2	2	1	-	3
Normal	-	21	-	21	1	2	-	3	1	23	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 8												
Low	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
Normal	-	21	-	21	2	3	-	5	2	24	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	21	-	22	2	3	-	5	3	24	-	27
Week 12												
Low	1	-	-	1	-	1	-	1	1	1	-	2
Normal	-	18	-	18	2	2	-	4	2	20	-	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	-	19	2	3	-	5	3	21	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	20	-	21	2	3	-	5	3	23	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	-	21	2	3	-	5	3	23	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：リン酸塩

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	18	-	19	2	3	-	5	3	21	-	24
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	1	19	-	20	2	3	-	5	3	22	-	25
Week 40												
Low	-	2	-	2	1	-	-	1	1	2	-	3
Normal	1	17	-	18	1	2	-	3	2	19	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	19	-	20	2	2	-	4	3	21	-	24
Week 52												
Low	-	1	-	1	1	-	-	1	1	1	-	2
Normal	1	16	-	17	1	2	-	3	2	18	-	20
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	1	18	-	19	2	2	-	4	3	20	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カリウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	19	1	21	-	4	-	4	1	23	1	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	1	22	-	4	-	4	1	24	1	26
Week 4												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	1	19	1	21	-	5	-	5	1	24	1	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	1	22	-	5	-	5	1	25	1	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	20	1	22	-	5	-	5	1	25	1	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	20	1	22	-	5	-	5	1	25	1	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	1	18	-	4	-	4	-	21	1	22
High	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
全体	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	17	1	18	-	4	-	4	-	21	1	22
High	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	2
全体	1	19	1	21	-	4	-	4	1	23	1	25

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：カリウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	18	1	20	-	5	-	5	1	23	1	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	1	18	1	20	-	5	-	5	1	23	1	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	1	19	-	4	-	4	-	22	1	23
High	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
全体	1	18	1	20	-	4	-	4	1	22	1	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	16	1	18	-	3	-	3	1	19	1	21
High	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	2
全体	1	17	1	19	-	4	-	4	1	21	1	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：ナトリウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	-	18	-	5	-	5	-	23	-	23
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：ナトリウム

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	18	-	18	-	5	-	5	-	23	-	23
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
Normal	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総蛋白

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	19	1	20	-	3	2	5	-	22	3	25
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	21	1	22	-	3	2	5	-	24	3	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	1	22	-	3	2	5	-	24	3	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	1	22	-	3	2	5	-	24	3	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	1	21	-	3	2	5	-	23	3	26
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	21	1	22	-	3	2	5	-	24	3	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	1	18	-	3	1	4	-	20	2	22
High	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	1	2
全体	-	18	1	19	-	3	2	5	-	21	3	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	18	-	18	-	3	2	5	-	21	2	23
High	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	1	2
全体	-	20	1	21	-	3	2	5	-	23	3	26

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：総蛋白

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	18	1	19	-	2	2	4	-	20	3	23
High	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
全体	-	19	1	20	-	3	2	5	-	22	3	25
Week 40												
Low	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Normal	-	17	1	18	-	2	1	3	-	19	2	21
High	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	1	2
全体	-	19	1	20	-	2	2	4	-	21	3	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	1	18	-	2	2	4	-	19	3	22
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	18	1	19	-	2	2	4	-	20	3	23

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：LDH

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	1	22	-	4	-	4	-	25	1	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	1	22	-	4	-	4	-	25	1	26
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	1	22	-	5	-	5	-	26	1	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	18	1	19	-	4	-	4	-	22	1	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	1	19	-	5	-	5	-	23	1	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	1	21	-	4	-	4	-	24	1	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	1	21	-	4	-	4	-	24	1	25

表 2.7.4.8-付録-8　血液学的検査及び血液生化学検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

血液生化学検査
臨床検査項目：LDH

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	1	20	-	5	-	5	-	24	1	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	1	20	-	4	-	4	-	23	1	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	1	19	-	4	-	4	-	22	1	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	1	19	-	4	-	4	-	22	1	23

例数
総括報告書 Table 15.3.2.1.1.3.1、Table 15.3.2.1.1.3.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

尿検査
臨床検査項目：比重

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	1 .0179		1 .0168		1 .0177	
SD	0 .00688		0 .00676		0 .00674	
最小値	1 .005		1 .007		1 .005	
Q1	1 .0120		1 .0160		1 .0120	
中央値	1 .0190		1 .0170		1 .0180	
Q3	1 .0220		1 .0180		1 .0220	
最大値	1 .030		1 .026		1 .030	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	1 .0195	0 .0017	1 .0162	-0 .0006	1 .0189	0 .0013
SD	0 .00722	0 .00649	0 .00876	0 .00541	0 .00746	0 .00627
最小値	1 .010	-0 .013	1 .006	-0 .008	1 .006	-0 .013
Q1	1 .0140	-0 .0020	1 .0100	-0 .0020	1 .0140	-0 .0020
中央値	1 .0180	0 .0010	1 .0150	-0 .0010	1 .0170	0 .0010
Q3	1 .0260	0 .0080	1 .0230	0 .0010	1 .0260	0 .0070
最大値	1 .036	0 .011	1 .027	0 .007	1 .036	0 .011
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	1 .0189	0 .0010	1 .0176	0 .0008	1 .0187	0 .0010
SD	0 .00708	0 .00502	0 .00932	0 .00277	0 .00736	0 .00464
最小値	1 .009	-0 .007	1 .003	-0 .004	1 .003	-0 .007
Q1	1 .0140	-0 .0030	1 .0180	0 .0010	1 .0140	-0 .0030
中央値	1 .0170	0 .0015	1 .0190	0 .0020	1 .0180	0 .0020
Q3	1 .0240	0 .0050	1 .0190	0 .0020	1 .0240	0 .0040
最大値	1 .034	0 .009	1 .029	0 .003	1 .034	0 .009

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：比重

来院	<50 kg (n=22) 来院時の測定値	<50 kg (n=22) ベースラインからの変化量	≥50 kg (n=5) 来院時の測定値	≥50 kg (n=5) ベースラインからの変化量	全体 (n=27) 来院時の測定値	全体 (n=27) ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	1 .0185	0 .0006	1 .0154	-0 .0014	1 .0179	0 .0003
SD	0 .00701	0 .00499	0 .00899	0 .00493	0 .00732	0 .00495
最小値	1 .005	-0 .006	1 .002	-0 .005	1 .002	-0 .006
Q1	1 .0130	-0 .0030	1 .0120	-0 .0050	1 .0120	-0 .0040
中央値	1 .0180	-0 .0010	1 .0160	-0 .0020	1 .0180	-0 .0020
Q3	1 .0240	0 .0040	1 .0230	-0 .0020	1 .0240	0 .0040
最大値	1 .031	0 .011	1 .024	0 .007	1 .031	0 .011
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	1 .0188	0 .0004	1 .0200	0 .0032	1 .0190	0 .0010
SD	0 .00718	0 .00540	0 .01058	0 .00736	0 .00775	0 .00579
最小値	1 .007	-0 .009	1 .003	-0 .004	1 .003	-0 .009
Q1	1 .0130	-0 .0040	1 .0170	-0 .0010	1 .0135	-0 .0035
中央値	1 .0190	0 .0020	1 .0250	-0 .0010	1 .0190	0 .0005
Q3	1 .0250	0 .0050	1 .0250	0 .0090	1 .0250	0 .0050
最大値	1 .031	0 .009	1 .030	0 .013	1 .031	0 .013
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	1 .0175	-0 .0007	1 .0124	-0 .0044	1 .0165	-0 .0014
SD	0 .00605	0 .00571	0 .00850	0 .00488	0 .00671	0 .00567
最小値	1 .009	-0 .011	1 .002	-0 .010	1 .002	-0 .011
Q1	1 .0140	-0 .0040	1 .0080	-0 .0070	1 .0110	-0 .0050
中央値	1 .0170	-0 .0020	1 .0100	-0 .0050	1 .0165	-0 .0020
Q3	1 .0220	0 .0030	1 .0190	-0 .0030	1 .0220	0 .0030
最大値	1 .029	0 .014	1 .023	0 .003	1 .029	0 .014

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：比重

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	1 .0186	0 .0007	1 .0218	0 .0050	1 .0192	0 .0015
SD	0 .00558	0 .00452	0 .00898	0 .00970	0 .00631	0 .00592
最小値	1 .009	-0 .012	1 .012	-0 .005	1 .009	-0 .012
Q1	1 .0135	-0 .0020	1 .0150	-0 .0030	1 .0140	-0 .0020
中央値	1 .0185	0 .0005	1 .0200	0 .0030	1 .0190	0 .0010
Q3	1 .0235	0 .0045	1 .0290	0 .0130	1 .0240	0 .0050
最大値	1 .029	0 .007	1 .033	0 .017	1 .033	0 .017
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	1 .0177	-0 .0003	1 .0178	0 .0013	1 .0177	0 .0000
SD	0 .00643	0 .00693	0 .01500	0 .01318	0 .00797	0 .00791
最小値	1 .005	-0 .017	1 .002	-0 .006	1 .002	-0 .017
Q1	1 .0140	-0 .0030	1 .0065	-0 .0055	1 .0120	-0 .0050
中央値	1 .0185	0 .0000	1 .0160	-0 .0050	1 .0185	0 .0000
Q3	1 .0220	0 .0035	1 .0290	0 .0080	1 .0220	0 .0035
最大値	1 .029	0 .015	1 .037	0 .021	1 .037	0 .021
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	1 .0173	-0 .0001	1 .0180	0 .0015	1 .0174	0 .0002
SD	0 .00721	0 .00639	0 .00883	0 .00252	0 .00730	0 .00588
最小値	1 .007	-0 .017	1 .006	-0 .001	1 .006	-0 .017
Q1	1 .0120	-0 .0040	1 .0120	0 .0000	1 .0120	-0 .0020
中央値	1 .0160	-0 .0010	1 .0195	0 .0010	1 .0160	0 .0000
Q3	1 .0210	0 .0040	1 .0240	0 .0030	1 .0210	0 .0040
最大値	1 .035	0 .014	1 .027	0 .005	1 .035	0 .014

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：蛋白 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	42 .6		17 .6		38 .0	
SD	90 .14		31 .05		82 .52	
最小値	0		0		0	
Q1	4 .0		4 .0		4 .0	
中央値	5 .5		5 .0		5 .0	
Q3	26 .0		6 .0		26 .0	
最大値	389		73		389	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	31 .0	-11 .6	8 .8	-8 .8	26 .9	-11 .1
SD	84 .56	38 .18	14 .10	17 .01	76 .71	34 .98
最小値	0	-141	2	-39	0	-141
Q1	3 .0	-3 .0	2 .0	-3 .0	3 .0	-3 .0
中央値	6 .0	-1 .0	3 .0	-3 .0	5 .0	-1 .0
Q3	28 .0	3 .0	3 .0	-1 .0	28 .0	2 .0
最大値	404	17	34	2	404	17
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	25 .0	-17 .6	6 .2	-11 .4	21 .5	-16 .5
SD	58 .16	39 .31	7 .01	24 .54	52 .87	36 .70
最小値	0	-136	0	-55	0	-136
Q1	4 .0	-5 .0	2 .0	-5 .0	3 .0	-5 .0
中央値	6 .0	-2 .0	5 .0	-1 .0	6 .0	-2 .0
Q3	21 .0	1 .0	6 .0	2 .0	18 .0	2 .0
最大値	274	4	18	2	274	4

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：蛋白 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	28 .7	-13 .9	5 .8	-11 .8	24 .5	-13 .5
SD	67 .52	33 .08	4 .32	27 .80	61 .38	31 .68
最小値	0	-125	0	-61	0	-125
Q1	3 .0	-4 .0	5 .0	-4 .0	3 .0	-4 .0
中央値	5 .5	-2 .0	5 .0	-1 .0	5 .0	-2 .0
Q3	17 .0	0 .0	7 .0	0 .0	12 .0	0 .0
最大値	296	9	12	7	296	9
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	15 .2	-28 .6	5 .2	-12 .4	13 .1	-25 .2
SD	35 .82	66 .48	3 .96	27 .35	32 .00	60 .28
最小値	0	-228	2	-61	0	-228
Q1	3 .0	-9 .0	3 .0	-3 .0	3 .0	-7 .5
中央値	5 .0	-1 .0	4 .0	-2 .0	4 .5	-1 .0
Q3	16 .0	0 .0	5 .0	-1 .0	12 .5	0 .0
最大値	161	11	12	5	161	11
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	13 .7	-30 .8	1 .4	-16 .2	11 .3	-28 .0
SD	27 .63	68 .05	1 .34	30 .15	25 .21	62 .33
最小値	2	-257	0	-70	0	-257
Q1	4 .0	-19 .0	0 .0	-6 .0	2 .0	-19 .0
中央値	7 .0	-2 .0	2 .0	-3 .0	5 .5	-2 .0
Q3	9 .0	2 .0	2 .0	-2 .0	8 .0	2 .0
最大値	132	4	3	0	132	4

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：蛋白 (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	21 .1	-23 .2	6 .0	-11 .6	18 .0	-20 .9
SD	45 .30	53 .36	2 .74	30 .60	40 .78	49 .32
最小値	0	-185	3	-66	0	-185
Q1	3 .5	-10 .0	4 .0	-3 .0	4 .0	-8 .0
中央値	5 .5	-3 .0	6 .0	1 .0	6 .0	-3 .0
Q3	19 .5	0 .0	7 .0	4 .0	13 .0	1 .0
最大値	204	29	10	6	204	29
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	11 .1	-33 .2	5 .8	-14 .8	10 .2	-30 .1
SD	20 .88	75 .28	8 .50	26 .90	19 .33	69 .47
最小値	0	-293	0	-55	0	-293
Q1	2 .0	-19 .0	0 .0	-29 .5	2 .0	-19 .0
中央値	5 .0	-2 .5	2 .5	-2 .0	5 .0	-2 .5
Q3	9 .5	0 .5	11 .5	0 .0	9 .5	0 .0
最大値	96	9	18	0	96	9
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	19 .3	-27 .1	8 .5	-12 .0	17 .4	-24 .5
SD	43 .52	58 .63	12 .77	38 .01	39 .87	55 .17
最小値	0	-195	0	-66	0	-195
Q1	3 .0	-12 .0	0 .0	-35 .5	3 .0	-12 .0
中央値	4 .0	-2 .0	3 .5	-2 .5	4 .0	-2 .0
Q3	16 .0	0 .0	17 .0	11 .5	16 .0	0 .0
最大値	194	4	27	23	194	23

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	75 .735		90 .512		78 .472	
SD	32 .5459		26 .6128		31 .6023	
最小値	22 .18		45 .84		22 .18	
Q1	56 .190		87 .580		56 .190	
中央値	80 .210		100 .070		82 .380	
Q3	102 .560		106 .920		105 .720	
最大値	126 .45		112 .15		126 .45	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	93 .204	17 .469	88 .824	-1 .688	92 .393	13 .921
SD	56 .5811	46 .8215	48 .9735	28 .4699	54 .3852	44 .1913
最小値	23 .32	-53 .50	29 .34	-44 .67	23 .32	-53 .50
Q1	57 .370	-6 .160	42 .910	-16 .500	56 .730	-11 .710
中央値	80 .980	8 .610	111 .330	11 .260	86 .840	8 .760
Q3	121 .770	35 .330	128 .670	19 .720	123 .480	34 .430
最大値	285 .17	179 .45	131 .87	21 .75	285 .17	179 .45
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	83 .375	7 .640	92 .702	2 .190	85 .102	6 .630
SD	40 .7300	34 .1830	44 .0855	20 .1558	40 .6515	31 .7951
最小値	21 .92	-65 .47	19 .75	-26 .09	19 .75	-65 .47
Q1	45 .830	-21 .090	84 .820	-2 .760	45 .830	-21 .090
中央値	74 .820	11 .455	109 .540	2 .620	83 .180	7 .130
Q3	114 .590	25 .020	119 .280	7 .130	119 .280	25 .020
最大値	155 .58	68 .32	130 .12	30 .05	155 .58	68 .32

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	84 .773	9 .037	86 .808	-3 .704	85 .150	6 .678
SD	44 .1251	38 .1436	52 .4446	27 .6231	44 .6810	36 .3038
最小値	18 .51	-50 .25	8 .84	-37 .00	8 .84	-50 .25
Q1	58 .750	-19 .170	66 .560	-21 .020	58 .750	-21 .020
中央値	85 .595	-1 .285	90 .290	-9 .780	90 .290	-1 .620
Q3	108 .190	42 .860	131 .590	24 .610	110 .030	38 .720
最大値	185 .02	81 .18	136 .76	24 .67	185 .02	81 .18
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	81 .913	4 .659	122 .762	32 .250	90 .423	10 .407
SD	44 .5303	31 .6918	106 .6801	94 .6822	61 .7924	49 .7607
最小値	19 .12	-53 .58	12 .76	-33 .08	12 .76	-53 .58
Q1	52 .460	-24 .810	79 .130	-9 .740	53 .335	-21 .195
中央値	66 .670	5 .930	102 .410	-8 .450	76 .860	5 .370
Q3	107 .060	23 .750	120 .400	13 .480	110 .335	23 .740
最大値	193 .54	78 .52	299 .11	199 .04	299 .11	199 .04
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	80 .695	4 .417	56 .546	-33 .966	76 .051	-2 .964
SD	39 .3953	41 .9198	45 .0648	31 .6525	40 .7521	42 .4748
最小値	27 .87	-79 .22	11 .05	-62 .67	11 .05	-79 .22
Q1	49 .000	-17 .280	24 .910	-47 .420	47 .230	-37 .870
中央値	72 .910	0 .030	52 .650	-44 .710	68 .425	-0 .440
Q3	101 .680	26 .470	67 .440	-34 .790	101 .680	19 .760
最大値	170 .51	104 .52	126 .68	19 .76	170 .51	104 .52

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：クレアチニン (mg/dL)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	92 .806	17 .842	136 .828	46 .316	101 .610	23 .536
SD	38 .6332	38 .5538	82 .2064	82 .8058	51 .2922	49 .5446
最小値	19 .35	-46 .47	58 .10	-29 .48	19 .35	-46 .47
Q1	76 .750	-15 .035	71 .690	-28 .380	73 .520	-17 .920
中央値	86 .745	18 .990	139 .990	27 .840	87 .830	21 .850
Q3	124 .695	43 .350	149 .380	103 .540	130 .030	44 .640
最大値	173 .28	88 .00	264 .98	158 .06	264 .98	158 .06
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	76 .727	1 .763	128 .238	36 .993	85 .312	7 .634
SD	38 .1662	43 .3262	130 .3081	114 .5688	61 .6659	58 .6742
最小値	20 .35	-95 .82	17 .72	-40 .40	17 .72	-95 .82
Q1	45 .540	-19 .305	38 .695	-34 .260	45 .540	-25 .740
中央値	73 .680	-3 .985	91 .305	-8 .665	73 .680	-3 .985
Q3	95 .280	27 .770	217 .780	108 .245	98 .680	27 .770
最大値	169 .36	87 .38	312 .62	205 .70	312 .62	205 .70
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	84 .611	10 .809	119 .580	28 .335	90 .693	13 .857
SD	54 .0307	46 .8172	57 .9966	32 .3612	55 .0533	44 .5227
最小値	24 .09	-82 .38	44 .94	-0 .90	24 .09	-82 .38
Q1	44 .620	-17 .840	84 .000	7 .955	44 .940	-16 .120
中央値	70 .790	1 .910	123 .395	19 .900	73 .920	2 .020
Q3	93 .240	37 .050	155 .160	48 .715	123 .060	37 .050
最大値	220 .74	117 .22	186 .59	74 .44	220 .74	117 .22

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	190 .50		106 .72		174 .98	
SD	357 .375		220 .941		334 .314	
最小値	1 .9		1 .2		1 .2	
Q1	6 .10		6 .10		6 .10	
中央値	14 .20		6 .60		12 .80	
Q3	151 .70		17 .90		151 .70	
最大値	1253 .1		501 .8		1253 .1	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	122 .18	-68 .31	42 .12	-64 .60	107 .36	-67 .63
SD	266 .739	210 .164	87 .537	133 .421	244 .234	195 .999
最小値	1 .5	-918 .9	1 .1	-303 .2	1 .1	-918 .9
Q1	4 .80	-21 .30	1 .10	-9 .20	4 .60	-21 .30
中央値	21 .75	-1 .75	1 .10	-5 .50	19 .30	-4 .60
Q3	147 .60	3 .70	8 .70	-5 .00	147 .60	3 .30
最大値	1231 .8	79 .9	198 .6	-0 .1	1231 .8	79 .9
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	106 .66	-83 .83	24 .26	-82 .46	91 .40	-83 .58
SD	214 .449	202 .204	36 .459	186 .467	195 .992	195 .891
最小値	1 .1	-875 .1	1 .5	-415 .2	1 .1	-875 .1
Q1	4 .20	-30 .70	2 .70	-15 .20	3 .30	-30 .70
中央値	17 .95	-6 .85	3 .30	-3 .30	16 .70	-4 .30
Q3	111 .10	1 .20	27 .20	0 .30	86 .60	1 .20
最大値	877 .5	21 .0	86 .6	21 .1	877 .5	21 .1

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	87 .64	-102 .85	8 .56	-98 .16	73 .00	-101 .99
SD	199 .120	214 .599	7 .323	215 .006	181 .693	210 .504
最小値	1 .2	-829 .2	0 .6	-482 .6	0 .6	-829 .2
Q1	3 .20	-42 .20	2 .80	-7 .80	3 .10	-42 .20
中央値	12 .95	-9 .10	10 .10	-5 .50	10 .10	-7 .80
Q3	112 .90	-1 .70	10 .10	-3 .80	54 .80	-1 .70
最大値	921 .2	48 .7	19 .2	8 .9	921 .2	48 .7
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	56 .68	-129 .39	5 .90	-100 .82	46 .10	-123 .44
SD	120 .270	295 .710	6 .050	215 .264	108 .492	276 .828
最小値	1 .1	-1021 .6	0 .5	-485 .7	0 .5	-1021 .6
Q1	3 .40	-44 .60	3 .10	-14 .30	3 .35	-39 .00
中央値	9 .50	-3 .30	3 .60	-5 .60	9 .15	-3 .80
Q3	87 .70	1 .20	6 .20	-3 .50	34 .30	0 .95
最大値	529 .7	33 .4	16 .1	5 .0	529 .7	33 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	49 .07	-149 .76	2 .16	-104 .56	40 .05	-141 .07
SD	94 .415	295 .948	2 .452	218 .661	86 .532	279 .371
最小値	0 .8	-1033 .5	0 .5	-495 .6	0 .5	-1033 .5
Q1	6 .00	-123 .80	0 .60	-15 .10	2 .80	-123 .80
中央値	14 .30	-4 .60	0 .70	-6 .00	10 .35	-5 .80
Q3	45 .00	0 .10	2 .80	-5 .60	27 .90	-0 .50
最大値	429 .2	19 .7	6 .2	-0 .5	429 .2	19 .7

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン (mg/L)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	90 .01	-102 .81	13 .14	-93 .58	74 .64	-100 .96
SD	187 .008	228 .030	20 .061	225 .372	169 .523	222 .810
最小値	0 .9	-808 .0	0 .6	-495 .0	0 .6	-808 .0
Q1	5 .15	-62 .35	1 .90	-10 .10	5 .10	-54 .80
中央値	15 .90	-4 .65	6 .80	-4 .70	10 .90	-4 .70
Q3	85 .00	-0 .65	7 .80	-0 .60	48 .60	-0 .60
最大値	807 .5	170 .0	48 .6	42 .5	807 .5	170 .0
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	41 .17	-151 .65	4 .78	-126 .98	35 .10	-147 .53
SD	77 .317	310 .670	5 .597	241 .600	71 .654	295 .690
最小値	0 .8	-1018 .0	0 .6	-489 .3	0 .6	-1018 .0
Q1	3 .20	-123 .90	0 .65	-250 .95	2 .90	-123 .90
中央値	12 .85	-4 .70	3 .00	-9 .00	9 .10	-5 .05
Q3	36 .70	-0 .75	8 .90	-3 .00	22 .65	-1 .20
最大値	330 .3	53 .8	12 .5	-0 .6	330 .3	53 .8
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	62 .92	-139 .71	48 .35	-83 .40	60 .38	-129 .91
SD	124 .942	290 .386	89 .068	287 .449	117 .839	284 .141
最小値	0 .9	-1053 .3	1 .6	-494 .5	0 .9	-1053 .3
Q1	3 .50	-62 .20	2 .10	-255 .40	2 .60	-62 .20
中央値	9 .20	-5 .70	4 .95	-7 .45	7 .30	-5 .70
Q3	81 .30	-0 .50	94 .60	88 .60	81 .30	0 .00
最大値	532 .5	5 .1	181 .9	175 .8	532 .5	175 .8

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：尿蛋白／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	21		5		26	
平均値	1207 .6		182 .4		1010 .4	
SD	3797 .43		262 .37		3423 .03	
最小値	19		47		19	
Q1	52 .0		58 .0		52 .0	
中央値	96 .0		69 .0		88 .5	
Q3	281 .0		87 .0		281 .0	
最大値	17538		651		17538	
Week 2						
n	21	20	5	5	26	25
平均値	742 .3	-486 .8	92 .8	-89 .6	617 .4	-407 .3
SD	2701 .79	1196 .13	99 .23	171 .10	2430 .93	1078 .81
最小値	16	-5023	16	-393	16	-5023
Q1	46 .0	-78 .5	18 .0	-40 .0	35 .0	-40 .0
中央値	87 .0	-24 .5	70 .0	-31 .0	78 .5	-25 .0
Q3	305 .0	-4 .5	102 .0	1 .0	258 .0	-3 .0
最大値	12515	25	258	15	12515	25
Week 4						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	826 .8	-438 .2	132 .3	-84 .0	711 .0	-379 .1
SD	2764 .06	1170 .09	127 .75	300 .45	2526 .53	1077 .48
最小値	32	-5038	15	-500	15	-5038
Q1	46 .5	-130 .5	37 .0	-271 .5	46 .5	-130 .5
中央値	106 .5	-23 .0	105 .0	-26 .5	106 .5	-24 .5
Q3	339 .5	3 .0	227 .5	103 .5	319 .5	3 .0
最大値	12500	138	304	217	12500	217

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：尿蛋白／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	21	21	4	4	25	25
平均値	831 .5	-376 .1	69 .8	-136 .5	709 .6	-337 .8
SD	3015 .49	876 .80	21 .88	284 .58	2767 .48	811 .67
最小値	21	-3595	38	-563	21	-3595
Q1	51 .0	-150 .0	56 .5	-286 .0	51 .0	-150 .0
中央値	99 .0	-26 .0	76 .5	-1 .5	82 .0	-22 .0
Q3	257 .0	-12 .0	83 .0	13 .0	132 .0	2 .0
最大値	13943	77	88	20	13943	77
Week 12						
n	17	17	5	5	22	22
平均値	592 .2	-765 .2	72 .4	-110 .0	474 .1	-616 .3
SD	2018 .87	2231 .12	61 .14	241 .04	1776 .46	1970 .47
最小値	21	-9117	17	-534	17	-9117
Q1	44 .0	-89 .0	33 .0	-41 .0	38 .0	-89 .0
中央値	74 .0	-31 .0	38 .0	-31 .0	70 .5	-31 .0
Q3	167 .0	-3 .0	117 .0	-14 .0	157 .0	-3 .0
最大値	8421	66	157	70	8421	70
Week 16 (Postdose)						
n	21	20	3	3	24	23
平均値	334 .6	-915 .6	80 .3	-181 .3	302 .8	-819 .8
SD	1013 .51	2866 .34	88 .30	373 .90	949 .36	2678 .10
最小値	21	-12802	16	-607	16	-12802
Q1	49 .0	-223 .0	16 .0	-607 .0	42 .5	-258 .0
中央値	80 .0	-22 .5	44 .0	-31 .0	75 .0	-25 .0
Q3	176 .0	11 .5	181 .0	94 .0	178 .5	16 .0
最大値	4736	239	181	94	4736	239

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：尿蛋白／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	17	16	5	5	22	21
平均値	738 .2	-760 .4	49 .6	-132 .8	581 .7	-611 .0
SD	2528 .84	1786 .38	16 .26	261 .86	2227 .04	1575 .47
最小値	23	-6995	23	-601	23	-6995
Q1	48 .0	-834 .0	50 .0	-24 .0	48 .0	-160 .0
中央値	69 .0	-57 .5	52 .0	-20 .0	58 .5	-30 .0
Q3	225 .0	-5 .0	56 .0	-17 .0	177 .0	-12 .0
最大値	10543	285	67	-2	10543	285
Week 40						
n	17	16	2	2	19	18
平均値	374 .5	-1143 .1	81 .0	-268 .0	343 .6	-1045 .8
SD	1122 .01	3182 .87	91 .92	335 .17	1062 .10	3004 .25
最小値	22	-12821	16	-505	16	-12821
Q1	41 .0	-874 .0	16 .0	-505 .0	40 .0	-505 .0
中央値	81 .0	-41 .5	81 .0	-268 .0	81 .0	-41 .5
Q3	177 .0	-2 .0	146 .0	-31 .0	177 .0	-9 .0
最大値	4717	47	146	-31	4717	47
Week 52						
n	18	17	2	2	20	19
平均値	565 .9	-859 .7	319 .5	-49 .5	541 .3	-774 .4
SD	1873 .17	2306 .14	398 .10	796 .91	1775 .81	2197 .25
最小値	22	-9485	38	-613	22	-9485
Q1	43 .0	-179 .0	38 .0	-613 .0	40 .5	-613 .0
中央値	90 .0	-28 .0	319 .5	-49 .5	90 .0	-28 .0
Q3	172 .0	0 .0	601 .0	514 .0	177 .5	1 .0
最大値	8053	40	601	514	8053	514

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	445 .43		97 .22		380 .95	
SD	1220 .944		195 .845		1108 .572	
最小値	3 .6		1 .2		1 .2	
Q1	8 .00		7 .50		7 .50	
中央値	38 .15		13 .30		16 .70	
Q3	177 .90		16 .70		177 .90	
最大値	5649 .7		447 .4		5649 .7	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	242 .30	-203 .14	32 .94	-64 .28	203 .53	-177 .42
SD	804 .068	474 .632	65 .808	130 .043	727 .824	433 .101
最小値	3 .7	-1833 .7	1 .0	-296 .8	1 .0	-1833 .7
Q1	7 .10	-29 .30	2 .60	-9 .90	5 .40	-29 .30
中央値	21 .80	-4 .90	3 .70	-9 .60	12 .10	-5 .50
Q3	139 .70	0 .90	6 .80	-4 .90	139 .70	-0 .20
最大値	3816 .0	11 .3	150 .6	-0 .2	3816 .0	11 .3
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	282 .14	-163 .29	43 .58	-53 .64	237 .96	-142 .99
SD	858 .967	433 .197	60 .743	188 .268	778 .088	398 .633
最小値	3 .0	-1646 .5	1 .2	-374 .8	1 .2	-1646 .5
Q1	3 .90	-40 .70	2 .50	-14 .20	3 .80	-40 .70
中央値	25 .75	-9 .20	3 .90	-3 .60	25 .00	-7 .80
Q3	93 .50	0 .00	72 .60	0 .00	93 .50	0 .00
最大値	4003 .2	149 .8	137 .7	124 .4	4003 .2	149 .8

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	244 .67	-200 .76	8 .78	-88 .44	200 .99	-179 .96
SD	916 .997	409 .709	3 .846	192 .978	829 .396	378 .532
最小値	2 .9	-1310 .6	4 .2	-433 .4	2 .9	-1310 .6
Q1	4 .60	-102 .80	6 .80	-9 .00	4 .60	-102 .80
中央値	18 .70	-13 .30	7 .70	-6 .50	14 .00	-9 .00
Q3	75 .10	-1 .20	11 .20	-3 .30	70 .00	-1 .20
最大値	4339 .1	50 .0	14 .0	10 .0	4339 .1	50 .0
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	182 .38	-262 .06	5 .72	-91 .50	145 .58	-226 .53
SD	628 .616	709 .873	5 .629	190 .259	560 .919	636 .925
最小値	1 .7	-2879 .3	2 .1	-431 .7	1 .7	-2879 .3
Q1	4 .80	-47 .60	3 .00	-13 .70	4 .15	-37 .95
中央値	24 .90	-8 .50	3 .90	-9 .40	12 .65	-8 .95
Q3	84 .00	1 .50	3 .90	-3 .60	40 .95	0 .60
最大値	2770 .4	51 .4	15 .7	0 .9	2770 .4	51 .4
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	117 .09	-348 .40	3 .92	-93 .30	95 .32	-299 .35
SD	331 .566	935 .338	3 .176	192 .879	300 .032	846 .375
最小値	1 .6	-4109 .7	1 .3	-438 .2	1 .3	-4109 .7
Q1	5 .40	-106 .70	2 .20	-14 .50	3 .50	-106 .70
中央値	12 .10	-9 .30	2 .40	-8 .80	9 .25	-9 .05
Q3	75 .90	3 .30	4 .50	-5 .10	71 .20	0 .10
最大値	1540 .0	125 .3	9 .2	0 .1	1540 .0	125 .3

表 2.7.4.8-付録-9　尿検査の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：アルブミン／クレアチニン比 (mg/g クレアチニン)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	251 .73	-221 .49	8 .88	-88 .34	203 .16	-194 .86
SD	924 .997	461 .815	13 .285	198 .345	828 .990	422 .319
最小値	2 .6	-1476 .6	0 .8	-442 .5	0 .8	-1476 .6
Q1	5 .70	-81 .05	2 .90	-13 .80	3 .90	-41 .00
中央値	22 .10	-16 .85	3 .30	-4 .20	17 .90	-11 .80
Q3	73 .10	-0 .75	4 .90	-0 .40	32 .50	-0 .60
最大値	4173 .1	166 .8	32 .5	19 .2	4173 .1	166 .8
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	113 .27	-359 .95	4 .23	-115 .43	95 .09	-319 .20
SD	358 .765	934 .718	4 .184	214 .603	328 .714	858 .151
最小値	1 .7	-4026 .6	1 .0	-437 .2	1 .0	-4026 .6
Q1	4 .60	-107 .80	1 .35	-226 .10	3 .80	-107 .80
中央値	15 .30	-8 .60	2 .85	-12 .15	9 .50	-9 .25
Q3	44 .10	-1 .50	7 .10	-4 .75	28 .25	-1 .50
最大値	1623 .1	31 .3	10 .2	-0 .2	1623 .1	31 .3
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	158 .41	-339 .36	103 .03	-16 .63	148 .77	-283 .23
SD	501 .485	832 .456	201 .186	341 .124	460 .155	773 .627
最小値	2 .2	-3439 .2	1 .3	-443 .5	1 .3	-3439 .2
Q1	4 .20	-133 .70	1 .70	-229 .45	4 .10	-133 .70
中央値	14 .10	-10 .30	3 .00	-7 .25	5 .90	-10 .30
Q3	78 .70	-1 .70	204 .35	196 .20	78 .70	-1 .20
最大値	2210 .5	11 .5	404 .8	391 .5	2210 .5	391 .5

総括報告書 Table 15.3.2.1.2.1.1、Table 15.3.2.1.2.1.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）

尿検査
臨床検査項目：比重

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
High	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	21	-	21	-	4	-	4	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：比重

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
Normal	-	20	-	20	-	2	-	2	-	22	-	22
High	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21
High	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：グルコース

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：グルコース

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：pH

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：pH

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	5	-	5	-	25	-	25
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：蛋白

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	14	-	14	-	4	-	4	-	18	-	18
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	14	-	14	-	4	-	4	-	18	-	18
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	12	-	12	-	4	-	4	-	16	-	16
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	12	-	12	-	4	-	4	-	16	-	16
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	13	-	13	-	4	-	4	-	17	-	17

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：蛋白

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	12	-	12	-	4	-	4	-	16	-	16
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	12	-	12	-	4	-	4	-	16	-	16
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	11	-	11	-	3	-	3	-	14	-	14
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	11	-	11	-	3	-	3	-	14	-	14
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	12	-	12	-	2	-	2	-	14	-	14
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	12	-	12	-	2	-	2	-	14	-	14

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：潜血

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	-	18	-	4	-	4	-	22	-	22
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	18	-	18	-	3	-	3	-	21	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	18	-	18	-	3	-	3	-	21	-	21
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	-	15	-	4	-	4	-	19	-	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	15	-	15	-	4	-	4	-	19	-	19
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	17	-	17	-	4	-	4	-	21	-	21

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：潜血

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	-	16	-	4	-	4	-	20	-	20
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	16	-	16	-	4	-	4	-	20	-	20
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	16	-	16	-	3	-	3	-	19	-	19
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	16	-	16	-	3	-	3	-	19	-	19
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	15	-	15	-	3	-	3	-	18	-	18
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	15	-	15	-	3	-	3	-	18	-	18

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：ケトン体

	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
来院	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 2												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 4												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	22	-	22	-	5	-	5	-	27	-	27
Week 8												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
Week 12												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	5	-	5	-	24	-	24
Week 16 (Postdose)												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	21	-	21	-	5	-	5	-	26	-	26

表 2.7.4.8-付録-10　尿検査のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

尿検査
臨床検査項目：ケトン体

来院	Week 0											
	<50 kg (n=22)				≥50 kg (n=5)				全体 (n=27)			
	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体	Low	Normal	High	全体
Week 24												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
Week 40												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	20	-	20	-	4	-	4	-	24	-	24
Week 52												
Low	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23
High	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	-	19	-	19	-	4	-	4	-	23	-	23

例数
総括報告書 Table 15.3.2.1.2.4.1、Table 15.3.2.1.2.4.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-11　バイタルサイン（診察室座位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

バイタルサイン
診察室座位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	93 .3		84 .2		91 .6	
SD	11 .23		17 .50		12 .72	
最小値	72		62		62	
Q1	85 .0		78 .0		81 .0	
中央値	92 .5		80 .0		92 .0	
Q3	104 .0		92 .0		104 .0	
最大値	115		109		115	
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	95 .8	2 .5	83 .8	-0 .4	93 .6	2 .0
SD	14 .11	9 .19	18 .47	5 .41	15 .36	8 .61
最小値	71	-17	65	-8	65	-17
Q1	84 .0	-3 .0	74 .0	-4 .0	83 .0	-3 .0
中央値	95 .5	1 .5	82 .0	2 .0	92 .0	2 .0
Q3	104 .0	8 .0	84 .0	3 .0	104 .0	7 .0
最大値	131	25	114	5	131	25
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	97 .6	4 .4	81 .2	-3 .0	94 .6	3 .0
SD	12 .96	10 .03	20 .46	8 .80	15 .57	10 .08
最小値	73	-11	63	-16	63	-16
Q1	87 .0	-6 .0	71 .0	-7 .0	82 .0	-6 .0
中央値	98 .0	4 .5	76 .0	0 .0	95 .0	4 .0
Q3	109 .0	9 .0	80 .0	1 .0	109 .0	7 .0
最大値	124	24	116	7	124	24

表 2.7.4.8-付録-11　バイタルサイン（診察室座位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室座位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	94 .5	1 .2	81 .4	-2 .8	92 .1	0 .5
SD	14 .83	13 .44	19 .46	7 .79	16 .21	12 .56
最小値	76	-19	64	-14	64	-19
Q1	83 .0	-10 .0	65 .0	-8 .0	82 .0	-10 .0
中央値	88 .5	-0 .5	82 .0	2 .0	87 .0	1 .0
Q3	104 .0	8 .0	84 .0	3 .0	104 .0	6 .0
最大値	123	33	112	3	123	33
Week 12						
n	19	19	5	5	24	24
平均値	91 .7	-0 .5	77 .6	-6 .6	88 .8	-1 .8
SD	9 .22	7 .73	22 .20	10 .36	13 .66	8 .48
最小値	72	-11	62	-16	62	-16
Q1	83 .0	-8 .0	65 .0	-15 .0	82 .0	-9 .0
中央値	93 .0	0 .0	65 .0	-11 .0	91 .5	0 .0
Q3	99 .0	7 .0	81 .0	3 .0	98 .0	4 .5
最大値	107	15	115	6	115	15
Week 16 (Postdose)						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	88 .4	-4 .1	81 .2	-3 .0	87 .0	-3 .9
SD	10 .18	10 .22	17 .37	10 .30	11 .82	10 .03
最小値	73	-23	66	-14	66	-23
Q1	81 .0	-9 .0	73 .0	-12 .0	78 .0	-12 .0
中央値	89 .0	-4 .0	78 .0	-2 .0	87 .0	-3 .5
Q3	96 .0	1 .0	78 .0	2 .0	96 .0	2 .0
最大値	106	14	111	11	111	14

表 2.7.4.8-付録-11　バイタルサイン（診察室座位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室座位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 20						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	92 .4	-0 .1	77 .6	-6 .6	89 .6	-1 .3
SD	12 .71	8 .44	22 .76	9 .21	15 .73	8 .80
最小値	72	-20	57	-17	57	-20
Q1	82 .0	-5 .0	65 .0	-13 .0	76 .0	-5 .0
中央値	94 .0	0 .0	75 .0	-5 .0	90 .5	-0 .5
Q3	102 .0	5 .0	75 .0	-5 .0	102 .0	5 .0
最大値	115	14	116	7	116	14
Week 24						
n	20	20	5	5	25	25
平均値	90 .6	-2 .3	80 .2	-4 .0	88 .5	-2 .6
SD	14 .95	13 .78	22 .80	11 .18	16 .78	13 .10
最小値	70	-27	58	-20	58	-27
Q1	80 .0	-11 .0	63 .0	-11 .0	80 .0	-11 .0
中央値	88 .5	-2 .0	81 .0	1 .0	86 .0	-1 .0
Q3	97 .5	4 .5	83 .0	3 .0	97 .0	4 .0
最大値	132	34	116	7	132	34
Week 32						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	91 .2	-1 .7	80 .8	-4 .5	89 .5	-2 .2
SD	13 .60	12 .44	21 .11	10 .60	15 .06	11 .99
最小値	72	-21	64	-14	64	-21
Q1	81 .0	-12 .0	66 .5	-13 .5	77 .0	-13 .0
中央値	90 .0	-3 .0	74 .0	-5 .5	89 .0	-3 .0
Q3	100 .0	5 .0	95 .0	4 .5	100 .0	5 .0
最大値	126	28	111	7	126	28

表 2.7.4.8-付録-11　バイタルサイン（診察室座位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室座位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	91 .5	-1 .5	75 .5	-9 .8	88 .8	-2 .8
SD	13 .72	12 .14	20 .09	15 .65	15 .65	12 .79
最小値	66	-25	61	-27	61	-27
Q1	83 .5	-8 .0	63 .0	-22 .0	80 .0	-8 .5
中央値	88 .5	-3 .5	68 .0	-10 .5	87 .0	-4 .5
Q3	101 .0	9 .5	88 .0	2 .5	101 .0	9 .0
最大値	120	22	105	9	120	22
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	88 .4	-4 .2	78 .3	-7 .0	86 .7	-4 .7
SD	12 .23	8 .75	22 .08	15 .17	14 .29	9 .75
最小値	68	-18	63	-24	63	-24
Q1	80 .0	-10 .0	65 .5	-19 .5	78 .0	-12 .0
中央値	84 .0	-7 .0	69 .5	-6 .5	84 .0	-7 .0
Q3	100 .0	-1 .0	91 .0	5 .5	100 .0	2 .0
最大値	112	15	111	9	112	15
Week 54 (Follow-up Period)						
n	17	17	2	2	19	19
平均値	90 .9	-2 .1	84 .5	-1 .0	90 .3	-1 .9
SD	12 .74	11 .17	28 .99	4 .24	13 .97	10 .58
最小値	69	-23	64	-4	64	-23
Q1	81 .0	-11 .0	64 .0	-4 .0	81 .0	-11 .0
中央値	87 .0	0 .0	84 .5	-1 .0	87 .0	0 .0
Q3	101 .0	6 .0	105 .0	2 .0	105 .0	6 .0
最大値	110	16	105	2	110	16

総括報告書 Table 15.3.2.2.1.1.1、Table 15.3.2.2.1.1.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-12　バイタルサイン（診察室立位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

バイタルサイン
診察室立位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	99 .5		86 .8		97 .1	
SD	12 .78		18 .34		14 .45	
最小値	80		65		65	
Q1	88 .0		77 .0		83 .0	
中央値	101 .0		81 .0		100 .0	
Q3	109 .0		101 .0		109 .0	
最大値	118		110		118	
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	93 .4	-5 .1	83 .8	-3 .0	91 .6	-4 .7
SD	9 .49	14 .13	20 .96	9 .67	12 .54	13 .24
最小値	80	-38	69	-11	69	-38
Q1	87 .0	-12 .0	70 .0	-11 .0	87 .0	-11 .0
中央値	90 .0	-5 .0	72 .0	-8 .0	90 .0	-5 .5
Q3	95 .0	5 .0	90 .0	7 .0	95 .0	6 .0
最大値	115	22	118	8	118	22
Week 24						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	97 .6	-1 .0	84 .0	-2 .8	95 .0	-1 .3
SD	13 .76	10 .82	20 .33	10 .89	15 .73	10 .64
最小値	80	-19	66	-18	66	-19
Q1	89 .0	-13 .0	71 .0	-10 .0	83 .0	-13 .0
中央値	91 .0	1 .0	82 .0	1 .0	90 .0	1 .0
Q3	103 .0	8 .0	83 .0	5 .0	103 .0	8 .0
最大値	130	15	118	8	130	15

表 2.7.4.8-付録-12　バイタルサイン（診察室立位脈拍数）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室立位脈拍数 (beats/min)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 52						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	93 .5	-5 .6	89 .8	0 .5	92 .8	-4 .5
SD	12 .46	9 .42	21 .84	12 .15	13 .87	9 .90
最小値	69	-26	71	-10	69	-26
Q1	86 .0	-14 .5	74 .0	-10 .0	84 .0	-12 .0
中央値	89 .5	-3 .0	84 .0	0 .0	89 .5	-3 .0
Q3	101 .0	3 .0	105 .5	11 .0	101 .0	3 .0
最大値	115	6	120	12	120	12

総括報告書 Table 15.3.2.2.1.2.1、Table 15.3.2.2.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-13　バイタルサイン（診察室立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

バイタルサイン
診察室立位収縮期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	128 .7		134 .2		129 .7	
SD	14 .03		7 .33		13 .12	
最小値	104		126		104	
Q1	117 .0		129 .0		118 .0	
中央値	128 .5		133 .0		129 .0	
Q3	137 .0		139 .0		137 .0	
最大値	162		144		162	
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	111 .1	-17 .2	125 .8	-8 .4	113 .9	-15 .5
SD	10 .41	12 .46	5 .17	6 .19	11 .22	11 .95
最小値	93	-44	117	-18	93	-44
Q1	105 .0	-25 .0	126 .0	-9 .0	106 .0	-25 .0
中央値	109 .0	-13 .0	127 .0	-9 .0	112 .0	-12 .5
Q3	116 .0	-9 .0	129 .0	-4 .0	123 .0	-9 .0
最大値	134	8	130	-2	134	8
Week 24						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	114 .6	-13 .7	132 .4	-1 .8	118 .0	-11 .4
SD	12 .12	16 .43	14 .29	19 .58	14 .20	17 .33
最小値	97	-49	118	-26	97	-49
Q1	106 .0	-24 .0	121 .0	-18 .0	108 .0	-24 .0
中央値	113 .0	-12 .0	128 .0	2 .0	116 .0	-10 .0
Q3	118 .0	-2 .0	146 .0	16 .0	128 .0	0 .0
最大値	137	22	149	17	149	22

表 2.7.4.8-付録-13　バイタルサイン（診察室立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室立位収縮期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 52						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	115 .9	-13 .1	121 .3	-11 .8	116 .8	-12 .8
SD	8 .89	14 .21	2 .63	7 .27	8 .39	13 .19
最小値	95	-42	119	-21	95	-42
Q1	110 .5	-25 .0	119 .0	-17 .5	112 .0	-23 .0
中央値	115 .0	-10 .0	121 .0	-10 .5	116 .5	-10 .0
Q3	121 .5	-3 .0	123 .5	-6 .0	123 .0	-4 .5
最大値	133	6	124	-5	133	6

表 2.7.4.8-付録-13　バイタルサイン（診察室立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室立位拡張期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	79 .4		72 .6		78 .1	
SD	17 .43		13 .83		16 .79	
最小値	49		56		49	
Q1	65 .0		59 .0		65 .0	
中央値	76 .5		82 .0		77 .0	
Q3	93 .0		83 .0		91 .0	
最大値	119		83		119	
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	59 .3	-19 .5	63 .2	-9 .4	60 .1	-17 .6
SD	8 .84	19 .11	7 .79	14 .15	8 .64	18 .46
最小値	41	-68	55	-28	41	-68
Q1	54 .0	-26 .0	55 .0	-16 .0	55 .0	-26 .0
中央値	60 .0	-13 .0	66 .0	-11 .0	60 .0	-13 .0
Q3	67 .0	-8 .0	68 .0	-1 .0	67 .0	-7 .0
最大値	76	13	72	9	76	13
Week 24						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	64 .1	-14 .8	66 .6	-6 .0	64 .6	-13 .1
SD	12 .59	19 .42	12 .50	14 .76	12 .36	18 .68
最小値	47	-53	48	-22	47	-53
Q1	54 .0	-20 .0	60 .0	-12 .0	54 .0	-20 .0
中央値	61 .0	-11 .0	71 .0	-8 .0	61 .5	-10 .0
Q3	70 .0	-5 .0	77 .0	-6 .0	74 .0	-5 .0
最大値	95	25	77	18	95	25

表 2.7.4.8-付録-13　バイタルサイン（診察室立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
診察室立位拡張期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 52						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	64 .2	-14 .5	62 .5	-14 .3	63 .9	-14 .5
SD	8 .62	20 .23	13 .23	15 .76	9 .20	19 .24
最小値	53	-56	46	-36	46	-56
Q1	58 .0	-24 .0	52 .5	-25 .5	58 .0	-24 .0
中央値	65 .0	-12 .5	63 .5	-10 .5	65 .0	-12 .5
Q3	69 .0	-5 .5	72 .5	-3 .0	69 .0	-5 .5
最大値	87	26	77	0	87	26

総括報告書 Table 15.3.2.2.1.2.1、Table 15.3.2.2.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-14　バイタルサイン（家庭座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

バイタルサイン
家庭座位収縮期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0 (Predose)						
n	22		5		27	
平均値	121 .9		131 .4		123 .6	
SD	11 .20		9 .81		11 .42	
最小値	109		123		109	
Q1	115 .0		125 .0		115 .0	
中央値	118 .5		126 .0		122 .0	
Q3	127 .0		137 .0		130 .0	
最大値	152		146		152	
Week 0 (Postdose)						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	116 .9	-5 .0	124 .0	-7 .4	118 .2	-5 .4
SD	7 .41	8 .46	8 .54	3 .91	7 .97	7 .82
最小値	103	-36	113	-11	103	-36
Q1	113 .0	-6 .0	119 .0	-10 .0	113 .0	-9 .0
中央値	116 .0	-3 .5	124 .0	-8 .0	117 .0	-4 .0
Q3	121 .0	-1 .0	129 .0	-7 .0	123 .0	-1 .0
最大値	133	5	135	-1	135	5
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	114 .4	-7 .5	124 .8	-6 .6	116 .3	-7 .3
SD	8 .61	7 .59	3 .42	8 .59	8 .87	7 .62
最小値	100	-25	120	-18	100	-25
Q1	108 .0	-10 .0	123 .0	-12 .0	110 .0	-12 .0
中央値	113 .0	-8 .0	125 .0	-6 .0	118 .0	-8 .0
Q3	121 .0	-2 .0	128 .0	0 .0	123 .0	-1 .0
最大値	131	9	128	3	131	9

表 2.7.4.8-付録-14　バイタルサイン（家庭座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
家庭座位収縮期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	113 .6	-8 .3	121 .0	-10 .4	115 .0	-8 .7
SD	8 .75	8 .92	4 .00	6 .95	8 .54	8 .51
最小値	99	-24	115	-20	99	-24
Q1	107 .0	-13 .0	120 .0	-15 .0	107 .0	-14 .0
中央値	111 .5	-8 .0	122 .0	-8 .0	115 .0	-8 .0
Q3	119 .0	-4 .0	122 .0	-6 .0	122 .0	-4 .0
最大値	129	13	126	-3	129	13
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	111 .6	-10 .3	124 .4	-7 .0	114 .0	-9 .7
SD	8 .12	9 .81	5 .18	9 .08	9 .12	9 .60
最小値	98	-34	120	-23	98	-34
Q1	106 .0	-15 .0	121 .0	-5 .0	107 .0	-15 .0
中央値	111 .5	-8 .5	123 .0	-4 .0	114 .0	-7 .0
Q3	118 .0	-6 .0	125 .0	-2 .0	121 .0	-3 .0
最大値	126	8	133	-1	133	8
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	111 .9	-10 .2	123 .6	-7 .8	114 .1	-9 .8
SD	7 .91	10 .98	5 .22	9 .65	8 .76	10 .60
最小値	97	-32	117	-24	97	-32
Q1	108 .0	-14 .0	122 .0	-8 .0	109 .0	-14 .0
中央値	112 .0	-8 .0	122 .0	-6 .0	114 .5	-8 .0
Q3	118 .0	-4 .0	126 .0	-1 .0	121 .0	-3 .0
最大値	125	11	131	0	131	11

表 2.7.4.8-付録-14　バイタルサイン（家庭座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
家庭座位拡張期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0 (Predose)						
n	22		5		27	
平均値	72 .5		69 .6		72 .0	
SD	11 .39		10 .16		11 .04	
最小値	60		59		59	
Q1	65 .0		62 .0		65 .0	
中央値	69 .5		70 .0		70 .0	
Q3	76 .0		72 .0		76 .0	
最大値	109		85		109	
Week 0 (Postdose)						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	67 .8	-4 .7	64 .8	-4 .8	67 .2	-4 .7
SD	7 .84	7 .51	9 .36	6 .14	8 .03	7 .17
最小値	54	-28	53	-13	53	-28
Q1	63 .0	-7 .0	59 .0	-6 .0	62 .0	-7 .0
中央値	67 .5	-4 .0	64 .0	-6 .0	67 .0	-4 .0
Q3	70 .0	0 .0	72 .0	-3 .0	71 .0	0 .0
最大値	92	7	76	4	92	7
Week 2						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	66 .0	-6 .5	64 .2	-5 .4	65 .7	-6 .3
SD	6 .55	10 .19	8 .04	7 .99	6 .72	9 .69
最小値	56	-30	55	-18	55	-30
Q1	60 .0	-10 .0	59 .0	-6 .0	60 .0	-10 .0
中央値	65 .5	-5 .0	64 .0	-4 .0	65 .0	-5 .0
Q3	71 .0	-3 .0	67 .0	-3 .0	71 .0	-3 .0
最大値	79	9	76	4	79	9

表 2.7.4.8-付録-14　バイタルサイン（家庭座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

バイタルサイン
家庭座位拡張期血圧 (mmHg)

	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
来院	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 4						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	63 .2	-9 .3	59 .2	-10 .4	62 .5	-9 .5
SD	6 .27	10 .95	7 .36	9 .15	6 .53	10 .48
最小値	52	-36	52	-24	52	-36
Q1	59 .0	-13 .0	55 .0	-15 .0	58 .0	-13 .0
中央値	61 .0	-7 .5	57 .0	-7 .0	61 .0	-7 .0
Q3	70 .0	-1 .0	61 .0	-5 .0	70 .0	-1 .0
最大値	73	4	71	-1	73	4
Week 8						
n	22	22	5	5	27	27
平均値	61 .1	-11 .4	60 .4	-9 .2	61 .0	-11 .0
SD	6 .71	10 .07	4 .83	8 .41	6 .32	9 .67
最小値	50	-34	54	-24	50	-34
Q1	57 .0	-17 .0	58 .0	-8 .0	57 .0	-17 .0
中央値	59 .5	-10 .0	61 .0	-5 .0	60 .0	-10 .0
Q3	65 .0	-4 .0	62 .0	-5 .0	65 .0	-4 .0
最大値	75	6	67	-4	75	6
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	60 .9	-11 .2	60 .4	-9 .2	60 .8	-10 .8
SD	5 .42	12 .95	5 .22	11 .34	5 .29	12 .46
最小値	49	-49	54	-28	49	-49
Q1	58 .0	-15 .0	57 .0	-10 .0	58 .0	-15 .0
中央値	61 .0	-8 .0	60 .0	-5 .0	60 .5	-8 .0
Q3	63 .0	-3 .0	64 .0	-5 .0	64 .0	-3 .0
最大値	74	5	67	2	74	5

総括報告書 Table 15.3.2.2.1.3.1、Table 15.3.2.2.1.3.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-15　体重の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）

体重 (kg)

来院	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 0						
n	22		5		27	
平均値	31 .94		63 .78		37 .83	
SD	8 .306		10 .139		15 .180	
最小値	18 .8		54 .6		18 .8	
Q1	24 .50		55 .10		27 .10	
中央値	32 .35		63 .80		34 .60	
Q3	40 .00		65 .90		43 .20	
最大値	44 .0		79 .5		79 .5	
Week 12						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	32 .71	1 .11	64 .28	0 .50	38 .78	1 .00
SD	8 .690	1 .116	9 .110	2 .267	15 .320	1 .371
最小値	20 .0	-0 .4	55 .3	-2 .1	20 .0	-2 .1
Q1	24 .10	0 .30	58 .00	-1 .50	28 .30	0 .10
中央値	32 .90	1 .20	61 .70	0 .70	35 .75	1 .00
Q3	41 .70	1 .60	68 .40	2 .50	44 .00	1 .80
最大値	44 .5	3 .9	78 .0	2 .9	78 .0	3 .9
Week 24						
n	21	21	5	5	26	26
平均値	33 .50	1 .91	66 .38	2 .60	39 .83	2 .04
SD	8 .878	1 .518	9 .353	2 .737	15 .863	1 .766
最小値	21 .2	-0 .2	56 .9	-0 .7	21 .2	-0 .7
Q1	25 .00	0 .50	62 .00	1 .90	28 .50	0 .50
中央値	34 .90	1 .70	63 .10	2 .30	35 .90	2 .10
Q3	42 .60	2 .70	68 .50	2 .60	45 .30	2 .70
最大値	45 .5	4 .5	81 .4	6 .9	81 .4	6 .9

表 2.7.4.8-付録-15　体重の要約統計量及びベースラインからの変化量（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

体重 (kg)

来院	<50 kg (n=22)		≥50 kg (n=5)		全体 (n=27)	
	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量	来院時の測定値	ベースラインからの変化量
Week 40						
n	20	20	4	4	24	24
平均値	34 .50	2 .91	69 .35	3 .28	40 .30	2 .97
SD	9 .302	1 .828	8 .100	4 .858	16 .003	2 .420
最小値	21 .6	-0 .3	62 .2	-1 .6	21 .6	-1 .6
Q1	25 .15	1 .80	62 .80	-0 .85	28 .40	1 .35
中央値	34 .15	2 .70	67 .90	3 .20	36 .35	2 .70
Q3	44 .55	4 .40	75 .90	7 .40	46 .10	4 .75
最大値	47 .6	6 .0	79 .4	8 .3	79 .4	8 .3
Week 52						
n	19	19	4	4	23	23
平均値	35 .72	3 .57	69 .85	3 .78	41 .66	3 .60
SD	9 .508	2 .409	9 .386	6 .663	16 .153	3 .287
最小値	22 .4	-2 .5	59 .7	-4 .1	22 .4	-4 .1
Q1	27 .50	1 .90	62 .10	-1 .75	29 .30	1 .60
中央値	35 .60	3 .40	69 .80	4 .90	38 .40	3 .40
Q3	45 .20	5 .40	77 .60	9 .30	48 .10	5 .60
最大値	49 .6	7 .3	80 .1	9 .4	80 .1	9 .4

総括報告書 Table 15.3.2.2.1.4.1、Table 15.3.2.2.1.4.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-16　心電図判定結果のシフト表（TAK-536/OCT-101 試験）

心電図判定

来院	Week 0 <50 kg (n=22) 正常範囲内	<50 kg 異常だが臨床的に問題なし	<50 kg 異常で臨床的に問題あり	<50 kg 全体	≥50 kg (n=5) 正常範囲内	≥50 kg 異常だが臨床的に問題なし	≥50 kg 異常で臨床的に問題あり	≥50 kg 全体	全体 (n=27) 正常範囲内	全体 異常だが臨床的に問題なし	全体 異常で臨床的に問題あり	全体 全体
Week 12												
正常範囲内	14	2	-	16	4	-	-	4	18	2	-	20
異常だが臨床的に問題なし	-	5	-	5	-	1	-	1	-	6	-	6
異常で臨床的に問題あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	14	7	-	21	4	1	-	5	18	8	-	26
Week 24												
正常範囲内	13	4	-	17	3	-	-	3	16	4	-	20
異常だが臨床的に問題なし	1	3	-	4	1	1	-	2	2	4	-	6
異常で臨床的に問題あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	14	7	-	21	4	1	-	5	18	8	-	26
Week 52												
正常範囲内	12	3	-	15	4	-	-	4	16	3	-	19
異常だが臨床的に問題なし	1	4	-	5	-	-	-	-	1	4	-	5
異常で臨床的に問題あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全体	13	7	-	20	4	-	-	4	17	7	-	24

例数

総括報告書 Table 15.3.2.3.1.3.1、Table 15.3.2.3.1.3.2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-17　背景項目別（性別）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

性別：男性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=13)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=17)
全体	11 (84.6)	4 (100.0)	15 (88.2)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
貧血	0	0	0
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	1 (7.7)	0	1 (5.9)
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	4 (30.8)	1 (25.0)	5 (29.4)
便秘	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
腹痛	1 (7.7)	0	1 (5.9)
口内炎	2 (15.4)	0	2 (11.8)
下痢	1 (7.7)	0	1 (5.9)
小腸炎	1 (7.7)	0	1 (5.9)
痔核	0	0	0
嘔吐	1 (7.7)	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	0	2 (11.8)
発熱	1 (7.7)	0	1 (5.9)
胸痛	0	0	0
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (7.7)	0	1 (5.9)
免疫系障害	2 (15.4)	0	2 (11.8)
腎移植拒絶反応	1 (7.7)	0	1 (5.9)
季節性アレルギー	1 (7.7)	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	9 (69.2)	2 (50.0)	11 (64.7)
上咽頭炎	5 (38.5)	2 (50.0)	7 (41.2)
胃腸炎	3 (23.1)	0	3 (17.6)
インフルエンザ	2 (15.4)	0	2 (11.8)
中耳炎	0	0	0
副鼻腔炎	2 (15.4)	0	2 (11.8)
上気道感染	1 (7.7)	0	1 (5.9)
アデノイド咽頭炎	1 (7.7)	0	1 (5.9)
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	1 (7.7)	0	1 (5.9)
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	1 (7.7)	0	1 (5.9)
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	1 (7.7)	0	1 (5.9)
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	1 (25.0)	1 (5.9)
レンサ球菌感染	1 (7.7)	0	1 (5.9)
手白癬	1 (7.7)	0	1 (5.9)
尿路感染	0	0	0
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (30.8)	0	4 (23.5)
挫傷	1 (7.7)	0	1 (5.9)
靭帯捻挫	1 (7.7)	0	1 (5.9)
移植腎の合併症	1 (7.7)	0	1 (5.9)
耳部損傷	0	0	0
熱射病	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-17　背景項目別（性別）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

性別：男性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=13)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=17)
人による咬傷	1 (7.7)	0	1 (5.9)
靱帯損傷	1 (7.7)	0	1 (5.9)
臨床検査	1 (7.7)	0	1 (5.9)
血中クレアチニン増加	1 (7.7)	0	1 (5.9)
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	1 (7.7)	0	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
高カリウム血症	1 (7.7)	0	1 (5.9)
代謝性アシドーシス	1 (7.7)	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
関節痛	1 (7.7)	0	1 (5.9)
筋痙縮	0	1 (25.0)	1 (5.9)
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	3 (23.1)	1 (25.0)	4 (23.5)
浮動性めまい	2 (15.4)	0	2 (11.8)
頭痛	1 (7.7)	0	1 (5.9)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	1 (25.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
腎機能障害	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
急性腎障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	0	4 (23.5)
鼻出血	1 (7.7)	0	1 (5.9)
喘息	1 (7.7)	0	1 (5.9)
咳嗽	2 (15.4)	0	2 (11.8)
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
湿疹	1 (7.7)	0	1 (5.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (7.7)	0	1 (5.9)
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (25.0)	1 (5.9)
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-17　背景項目別（性別）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

性別：女性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=9)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=10)
全体	8 (88.9)	1 (100.0)	9 (90.0)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2)	0	2 (20.0)
貧血	1 (11.1)	0	1 (10.0)
白血球減少症	1 (11.1)	0	1 (10.0)
腎性貧血	0	0	0
眼障害	1 (11.1)	0	1 (10.0)
ドライアイ	1 (11.1)	0	1 (10.0)
胃腸障害	3 (33.3)	0	3 (30.0)
便秘	2 (22.2)	0	2 (20.0)
腹痛	2 (22.2)	0	2 (20.0)
口内炎	0	0	0
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	1 (11.1)	0	1 (10.0)
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (44.4)	0	4 (40.0)
発熱	2 (22.2)	0	2 (20.0)
胸痛	1 (11.1)	0	1 (10.0)
倦怠感	1 (11.1)	0	1 (10.0)
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (77.8)	1 (100.0)	8 (80.0)
上咽頭炎	4 (44.4)	0	4 (40.0)
胃腸炎	1 (11.1)	0	1 (10.0)
インフルエンザ	1 (11.1)	1 (100.0)	2 (20.0)
中耳炎	3 (33.3)	0	3 (30.0)
副鼻腔炎	0	0	0
上気道感染	1 (11.1)	0	1 (10.0)
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (11.1)	0	1 (10.0)
気管支炎	0	0	0
結膜炎	1 (11.1)	0	1 (10.0)
コクサッキーウイルス感染	1 (11.1)	0	1 (10.0)
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	1 (11.1)	0	1 (10.0)
ムンプス	1 (11.1)	0	1 (10.0)
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	1 (100.0)	1 (10.0)
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	1 (11.1)	0	1 (10.0)
水痘	1 (11.1)	0	1 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	0	1 (10.0)
挫傷	1 (11.1)	0	1 (10.0)
靱帯捻挫	1 (11.1)	0	1 (10.0)
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	1 (11.1)	0	1 (10.0)
熱射病	1 (11.1)	0	1 (10.0)

表 2.7.4.8-付録-17　背景項目別（性別）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

性別：女性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=9)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=10)
人による咬傷	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
臨床検査	2 (22.2)	0	2 (20.0)
血中クレアチニン増加	1 (11.1)	0	1 (10.0)
尿中蛋白陽性	1 (11.1)	0	1 (10.0)
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	0	2 (20.0)
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	1 (11.1)	0	1 (10.0)
筋肉痛	1 (11.1)	0	1 (10.0)
神経系障害	3 (33.3)	1 (100.0)	4 (40.0)
浮動性めまい	1 (11.1)	0	1 (10.0)
頭痛	2 (22.2)	0	2 (20.0)
体位性めまい	0	1 (100.0)	1 (10.0)
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (11.1)	0	1 (10.0)
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	1 (11.1)	0	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4)	1 (100.0)	5 (50.0)
鼻出血	1 (11.1)	1 (100.0)	2 (20.0)
喘息	1 (11.1)	0	1 (10.0)
咳嗽	0	0	0
鼻閉	1 (11.1)	0	1 (10.0)
鼻閉塞	1 (11.1)	0	1 (10.0)
口腔咽頭痛	1 (11.1)	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	0	5 (50.0)
アトピー性皮膚炎	2 (22.2)	0	2 (20.0)
ざ瘡	1 (11.1)	0	1 (10.0)
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	1 (11.1)	0	1 (10.0)
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	1 (11.1)	0	1 (10.0)
蕁麻疹	1 (11.1)	0	1 (10.0)
血管障害	2 (22.2)	0	2 (20.0)
低血圧	1 (11.1)	0	1 (10.0)
起立性低血圧	1 (11.1)	0	1 (10.0)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-18　背景項目別（性別）治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（TAK-536/OCT-101 試験）

性別：男性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=13)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=17)
全体	4 (30.8)	2 (50.0)	6 (35.3)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
高カリウム血症	1 (7.7)	0	1 (5.9)
神経系障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
浮動性めまい	2 (15.4)	0	2 (11.8)
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	0	0
失神	0	1 (25.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
腎機能障害	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
急性腎障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-18 背景項目別（性別）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

性別：女性

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=9)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=10)
全体	5 (55.6)	1 (100.0)	6 (60.0)
臨床検査	1 (11.1)	0	1 (10.0)
血中クレアチニン増加	1 (11.1)	0	1 (10.0)
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	2 (22.2)	1 (100.0)	3 (30.0)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	2 (22.2)	0	2 (20.0)
体位性めまい	0	1 (100.0)	1 (10.0)
失神	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
血管障害	2 (22.2)	0	2 (20.0)
低血圧	1 (11.1)	0	1 (10.0)
起立性低血圧	1 (11.1)	0	1 (10.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-19　背景項目別（年齢）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

年齢：6 歳以上 10 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=18)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=19)
全体	15 (83.3)	1 (100.0)	16 (84.2)
血液およびリンパ系障害	2 (11.1)	0	2 (10.5)
貧血	0	0	0
白血球減少症	1 (5.6)	0	1 (5.3)
腎性貧血	1 (5.6)	0	1 (5.3)
眼障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
ドライアイ	1 (5.6)	0	1 (5.3)
胃腸障害	7 (38.9)	0	7 (36.8)
便秘	3 (16.7)	0	3 (15.8)
腹痛	3 (16.7)	0	3 (15.8)
口内炎	2 (11.1)	0	2 (10.5)
下痢	1 (5.6)	0	1 (5.3)
小腸炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)
痔核	1 (5.6)	0	1 (5.3)
嘔吐	1 (5.6)	0	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (33.3)	0	6 (31.6)
発熱	3 (16.7)	0	3 (15.8)
胸痛	1 (5.6)	0	1 (5.3)
倦怠感	1 (5.6)	0	1 (5.3)
血管穿刺部位内出血	1 (5.6)	0	1 (5.3)
免疫系障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
腎移植拒絶反応	1 (5.6)	0	1 (5.3)
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	13 (72.2)	0	13 (68.4)
上咽頭炎	8 (44.4)	0	8 (42.1)
胃腸炎	3 (16.7)	0	3 (15.8)
インフルエンザ	2 (11.1)	0	2 (10.5)
中耳炎	2 (11.1)	0	2 (10.5)
副鼻腔炎	0	0	0
上気道感染	1 (5.6)	0	1 (5.3)
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (5.6)	0	1 (5.3)
気管支炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)
コクサッキーウイルス感染	1 (5.6)	0	1 (5.3)
麦粒腫	1 (5.6)	0	1 (5.3)
シラミ寄生	1 (5.6)	0	1 (5.3)
ムンプス	1 (5.6)	0	1 (5.3)
耳下腺炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (5.6)	0	1 (5.3)
手白癬	1 (5.6)	0	1 (5.3)
尿路感染	1 (5.6)	0	1 (5.3)
水痘	1 (5.6)	0	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (16.7)	0	3 (15.8)
挫傷	1 (5.6)	0	1 (5.3)
靭帯捻挫	1 (5.6)	0	1 (5.3)
移植腎の合併症	1 (5.6)	0	1 (5.3)
耳部損傷	1 (5.6)	0	1 (5.3)

表 2.7.4.8-付録-19　背景項目別（年齢）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

年齢：6 歳以上 10 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=18)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=19)
熱射病	1 (5.6)	0	1 (5.3)
人による咬傷	0	0	0
靭帯損傷	1 (5.6)	0	1 (5.3)
臨床検査	2 (11.1)	0	2 (10.5)
血中クレアチニン増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)
尿中蛋白陽性	1 (5.6)	0	1 (5.3)
白血球数増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
高カリウム血症	1 (5.6)	0	1 (5.3)
代謝性アシドーシス	1 (5.6)	0	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1)	0	2 (10.5)
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	1 (5.6)	0	1 (5.3)
筋肉痛	1 (5.6)	0	1 (5.3)
神経系障害	5 (27.8)	0	5 (26.3)
浮動性めまい	3 (16.7)	0	3 (15.8)
頭痛	2 (11.1)	0	2 (10.5)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	2 (11.1)	1 (100.0)	3 (15.8)
腎機能障害	0	1 (100.0)	1 (5.3)
急性腎障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
排尿困難	1 (5.6)	0	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (33.3)	0	6 (31.6)
鼻出血	1 (5.6)	0	1 (5.3)
喘息	1 (5.6)	0	1 (5.3)
咳嗽	2 (11.1)	0	2 (10.5)
鼻閉	1 (5.6)	0	1 (5.3)
鼻閉塞	1 (5.6)	0	1 (5.3)
口腔咽頭痛	1 (5.6)	0	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (33.3)	0	6 (31.6)
アトピー性皮膚炎	2 (11.1)	0	2 (10.5)
ざ瘡	0	0	0
湿疹	1 (5.6)	0	1 (5.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.6)	0	1 (5.3)
白斑	1 (5.6)	0	1 (5.3)
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
低血圧	1 (5.6)	0	1 (5.3)
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-19　背景項目別（年齢）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

年齢：11 歳以上 15 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=4)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=8)
全体	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
貧血	1 (25.0)	0	1 (12.5)
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	0	0	0
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	0	1 (25.0)	1 (12.5)
便秘	0	1 (25.0)	1 (12.5)
腹痛	0	0	0
口内炎	0	0	0
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	0	0	0
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0
発熱	0	0	0
胸痛	0	0	0
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	1 (25.0)	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
上咽頭炎	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
胃腸炎	1 (25.0)	0	1 (12.5)
インフルエンザ	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
中耳炎	1 (25.0)	0	1 (12.5)
副鼻腔炎	2 (50.0)	0	2 (25.0)
上気道感染	1 (25.0)	0	1 (12.5)
アデノイド咽頭炎	1 (25.0)	0	1 (12.5)
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	0	0	0
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	1 (25.0)	1 (12.5)
鼻炎	0	1 (25.0)	1 (12.5)
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	0	0	0
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (50.0)	0	2 (25.0)
挫傷	1 (25.0)	0	1 (12.5)
靱帯捻挫	1 (25.0)	0	1 (12.5)
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-19　背景項目別（年齢）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

年齢：11 歳以上 15 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=4)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=8)
熱射病	0	0	0
人による咬傷	1 (25.0)	0	1 (12.5)
靭帯損傷	0	0	0
臨床検査	1 (25.0)	0	1 (12.5)
血中クレアチニン増加	1 (25.0)	0	1 (12.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
関節痛	1 (25.0)	0	1 (12.5)
筋痙縮	0	1 (25.0)	1 (12.5)
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	1 (25.0)	0	1 (12.5)
体位性めまい	0	1 (25.0)	1 (12.5)
失神	0	1 (25.0)	1 (12.5)
腎および尿路障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
腎機能障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)
鼻出血	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
喘息	1 (25.0)	0	1 (12.5)
咳嗽	0	0	0
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
ざ瘡	1 (25.0)	0	1 (12.5)
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (25.0)	1 (12.5)
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	1 (25.0)	0	1 (12.5)
血管障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	1 (25.0)	0	1 (12.5)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-20　背景項目別（年齢）治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（TAK-536/OCT-101 試験）

年齢：6 歳以上 10 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=18)	≥50 kg (n=1)	全体 (n=19)
全体	6 (33.3)	1 (100.0)	7 (36.8)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
高カリウム血症	1 (5.6)	0	1 (5.3)
神経系障害	4 (22.2)	0	4 (21.1)
浮動性めまい	2 (11.1)	0	2 (10.5)
頭痛	2 (11.1)	0	2 (10.5)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.6)	1 (100.0)	2 (10.5)
腎機能障害	0	1 (100.0)	1 (5.3)
急性腎障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
血管障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)
低血圧	1 (5.6)	0	1 (5.3)
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-20　背景項目別（年齢）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

年齢：11 歳以上 15 歳以下

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=4)	≥50 kg (n=4)	全体 (n=8)
全体	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (62.5)
臨床検査	1 (25.0)	0	1 (12.5)
血中クレアチニン増加	1 (25.0)	0	1 (12.5)
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	0	2 (50.0)	2 (25.0)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	1 (25.0)	1 (12.5)
失神	0	1 (25.0)	1 (12.5)
腎および尿路障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
腎機能障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
急性腎障害	0	0	0
血管障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	1 (25.0)	0	1 (12.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-21　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=2)	全体 (n=3)
全体	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
貧血	0	0	0
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	0	0	0
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	1 (100.0)	0	1 (33.3)
便秘	0	0	0
腹痛	1 (100.0)	0	1 (33.3)
口内炎	0	0	0
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	0	0	0
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0
発熱	0	0	0
胸痛	0	0	0
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
上咽頭炎	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
胃腸炎	1 (100.0)	0	1 (33.3)
インフルエンザ	0	1 (50.0)	1 (33.3)
中耳炎	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0
上気道感染	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	0	0	0
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	1 (50.0)	1 (33.3)
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	0	0	0
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0
挫傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	0	0	0
熱射病	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-21　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

高血圧の種類：本態性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=2)	全体 (n=3)
人による咬傷	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	1 (33.3)
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	1 (50.0)	1 (33.3)
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
浮動性めまい	1 (100.0)	0	1 (33.3)
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	1 (50.0)	1 (33.3)
失神	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (50.0)	1 (33.3)
鼻出血	0	1 (50.0)	1 (33.3)
喘息	0	0	0
咳嗽	0	0	0
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-21 背景項目別（高血圧の種類）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

高血圧の種類：二次性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=3)	全体 (n=24)
全体	18 (85.7)	3 (100.0)	21 (87.5)
血液およびリンパ系障害	3 (14.3)	0	3 (12.5)
貧血	1 (4.8)	0	1 (4.2)
白血球減少症	1 (4.8)	0	1 (4.2)
腎性貧血	1 (4.8)	0	1 (4.2)
眼障害	1 (4.8)	0	1 (4.2)
ドライアイ	1 (4.8)	0	1 (4.2)
胃腸障害	6 (28.6)	1 (33.3)	7 (29.2)
便秘	3 (14.3)	1 (33.3)	4 (16.7)
腹痛	2 (9.5)	0	2 (8.3)
口内炎	2 (9.5)	0	2 (8.3)
下痢	1 (4.8)	0	1 (4.2)
小腸炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
痔核	1 (4.8)	0	1 (4.2)
嘔吐	1 (4.8)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (28.6)	0	6 (25.0)
発熱	3 (14.3)	0	3 (12.5)
胸痛	1 (4.8)	0	1 (4.2)
倦怠感	1 (4.8)	0	1 (4.2)
血管穿刺部位内出血	1 (4.8)	0	1 (4.2)
免疫系障害	2 (9.5)	0	2 (8.3)
腎移植拒絶反応	1 (4.8)	0	1 (4.2)
季節性アレルギー	1 (4.8)	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	15 (71.4)	1 (33.3)	16 (66.7)
上咽頭炎	8 (38.1)	1 (33.3)	9 (37.5)
胃腸炎	3 (14.3)	0	3 (12.5)
インフルエンザ	3 (14.3)	0	3 (12.5)
中耳炎	3 (14.3)	0	3 (12.5)
副鼻腔炎	2 (9.5)	0	2 (8.3)
上気道感染	2 (9.5)	0	2 (8.3)
アデノイド咽頭炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
アデノウイルス感染	1 (4.8)	0	1 (4.2)
気管支炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
結膜炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
コクサッキーウイルス感染	1 (4.8)	0	1 (4.2)
麦粒腫	1 (4.8)	0	1 (4.2)
シラミ寄生	1 (4.8)	0	1 (4.2)
ムンプス	1 (4.8)	0	1 (4.2)
耳下腺炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	1 (33.3)	1 (4.2)
レンサ球菌感染	1 (4.8)	0	1 (4.2)
手白癬	1 (4.8)	0	1 (4.2)
尿路感染	1 (4.8)	0	1 (4.2)
水痘	1 (4.8)	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8)	0	5 (20.8)
挫傷	2 (9.5)	0	2 (8.3)
靱帯捻挫	2 (9.5)	0	2 (8.3)
移植腎の合併症	1 (4.8)	0	1 (4.2)
耳部損傷	1 (4.8)	0	1 (4.2)
熱射病	1 (4.8)	0	1 (4.2)

表 2.7.4.8-付録-21　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

高血圧の種類：二次性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=3)	全体 (n=24)
人による咬傷	1 (4.8)	0	1 (4.2)
靱帯損傷	1 (4.8)	0	1 (4.2)
臨床検査	3 (14.3)	0	3 (12.5)
血中クレアチニン増加	2 (9.5)	0	2 (8.3)
尿中蛋白陽性	1 (4.8)	0	1 (4.2)
白血球数増加	1 (4.8)	0	1 (4.2)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (4.2)
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (4.2)
代謝性アシドーシス	1 (4.8)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	0	3 (12.5)
関節痛	1 (4.8)	0	1 (4.2)
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.8)	0	1 (4.2)
筋肉痛	1 (4.8)	0	1 (4.2)
神経系障害	5 (23.8)	1 (33.3)	6 (25.0)
浮動性めまい	2 (9.5)	0	2 (8.3)
頭痛	3 (14.3)	0	3 (12.5)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	1 (33.3)	1 (4.2)
腎および尿路障害	3 (14.3)	1 (33.3)	4 (16.7)
腎機能障害	1 (4.8)	1 (33.3)	2 (8.3)
急性腎障害	1 (4.8)	0	1 (4.2)
排尿困難	1 (4.8)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (38.1)	0	8 (33.3)
鼻出血	2 (9.5)	0	2 (8.3)
喘息	2 (9.5)	0	2 (8.3)
咳嗽	2 (9.5)	0	2 (8.3)
鼻閉	1 (4.8)	0	1 (4.2)
鼻閉塞	1 (4.8)	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (33.3)	1 (33.3)	8 (33.3)
アトピー性皮膚炎	2 (9.5)	0	2 (8.3)
ざ瘡	1 (4.8)	0	1 (4.2)
湿疹	1 (4.8)	0	1 (4.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8)	0	1 (4.2)
白斑	1 (4.8)	0	1 (4.2)
皮膚びらん	0	1 (33.3)	1 (4.2)
日光皮膚炎	1 (4.8)	0	1 (4.2)
蕁麻疹	1 (4.8)	0	1 (4.2)
血管障害	2 (9.5)	0	2 (8.3)
低血圧	1 (4.8)	0	1 (4.2)
起立性低血圧	1 (4.8)	0	1 (4.2)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-22 背景項目別（高血圧の種類）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=2)	全体 (n=3)
全体	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
浮動性めまい	1 (100.0)	0	1 (33.3)
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	1 (50.0)	1 (33.3)
失神	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-22　背景項目別（高血圧の種類）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

高血圧の種類：二次性高血圧症

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=3)	全体 (n=24)
全体	8 (38.1)	2 (66.7)	10 (41.7)
臨床検査	1 (4.8)	0	1 (4.2)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	1 (4.2)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (4.2)
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (4.2)
神経系障害	3 (14.3)	1 (33.3)	4 (16.7)
浮動性めまい	1 (4.8)	0	1 (4.2)
頭痛	2 (9.5)	0	2 (8.3)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	1 (33.3)	1 (4.2)
腎および尿路障害	2 (9.5)	1 (33.3)	3 (12.5)
腎機能障害	1 (4.8)	1 (33.3)	2 (8.3)
急性腎障害	1 (4.8)	0	1 (4.2)
血管障害	2 (9.5)	0	2 (8.3)
低血圧	1 (4.8)	0	1 (4.2)
起立性低血圧	1 (4.8)	0	1 (4.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-23 背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=2)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=2)
全体	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
貧血	0	0	0
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	1 (50.0)	0	1 (50.0)
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
便秘	1 (50.0)	0	1 (50.0)
腹痛	0	0	0
口内炎	1 (50.0)	0	1 (50.0)
下痢	1 (50.0)	0	1 (50.0)
小腸炎	1 (50.0)	0	1 (50.0)
痔核	0	0	0
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0)	0	1 (50.0)
発熱	0	0	0
胸痛	0	0	0
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (50.0)	0	1 (50.0)
免疫系障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
腎移植拒絶反応	1 (50.0)	0	1 (50.0)
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
上咽頭炎	0	0	0
胃腸炎	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0
中耳炎	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0
上気道感染	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	1 (50.0)	0	1 (50.0)
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	0	0	0
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
挫傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
移植腎の合併症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
耳部損傷	0	0	0
熱射病	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-23 背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=2)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=2)
人による咬傷	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
臨床検査	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血中クレアチニン増加	2 (100.0)	0	2 (100.0)
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	1 (50.0)	0	1 (50.0)
代謝および栄養障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
高カリウム血症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
代謝性アシドーシス	1 (50.0)	0	1 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0
鼻出血	0	0	0
喘息	0	0	0
咳嗽	0	0	0
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-23　背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：60～89.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=8)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=8)
全体	7 (87.5)	0	7 (87.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
貧血	0	0	0
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	0	0	0
眼障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
ドライアイ	1 (12.5)	0	1 (12.5)
胃腸障害	4 (50.0)	0	4 (50.0)
便秘	1 (12.5)	0	1 (12.5)
腹痛	2 (25.0)	0	2 (25.0)
口内炎	1 (12.5)	0	1 (12.5)
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	0	0	0
嘔吐	1 (12.5)	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	0	2 (25.0)
発熱	1 (12.5)	0	1 (12.5)
胸痛	0	0	0
倦怠感	1 (12.5)	0	1 (12.5)
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	1 (12.5)	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	6 (75.0)	0	6 (75.0)
上咽頭炎	3 (37.5)	0	3 (37.5)
胃腸炎	1 (12.5)	0	1 (12.5)
インフルエンザ	1 (12.5)	0	1 (12.5)
中耳炎	1 (12.5)	0	1 (12.5)
副鼻腔炎	1 (12.5)	0	1 (12.5)
上気道感染	2 (25.0)	0	2 (25.0)
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (12.5)	0	1 (12.5)
気管支炎	0	0	0
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	1 (12.5)	0	1 (12.5)
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	1 (12.5)	0	1 (12.5)
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	0	0	0
水痘	1 (12.5)	0	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0)	0	2 (25.0)
挫傷	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	0	0	0
熱射病	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-23 背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：60～89.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=8)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=8)
人による咬傷	1 (12.5)	0	1 (12.5)
靱帯損傷	1 (12.5)	0	1 (12.5)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
浮動性めまい	1 (12.5)	0	1 (12.5)
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
腎機能障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50.0)	0	4 (50.0)
鼻出血	1 (12.5)	0	1 (12.5)
喘息	0	0	0
咳嗽	2 (25.0)	0	2 (25.0)
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	0	3 (37.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
湿疹	1 (12.5)	0	1 (12.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (12.5)	0	1 (12.5)
白斑	1 (12.5)	0	1 (12.5)
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
低血圧	1 (12.5)	0	1 (12.5)
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-23 背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90.0 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=12)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=17)
全体	10 (83.3)	5 (100.0)	15 (88.2)
血液およびリンパ系障害	2 (16.7)	0	2 (11.8)
貧血	1 (8.3)	0	1 (5.9)
白血球減少症	1 (8.3)	0	1 (5.9)
腎性貧血	0	0	0
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	2 (16.7)	1 (20.0)	3 (17.6)
便秘	1 (8.3)	1 (20.0)	2 (11.8)
腹痛	1 (8.3)	0	1 (5.9)
口内炎	0	0	0
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	1 (8.3)	0	1 (5.9)
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0)	0	3 (17.6)
発熱	2 (16.7)	0	2 (11.8)
胸痛	1 (8.3)	0	1 (5.9)
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (75.0)	3 (60.0)	12 (70.6)
上咽頭炎	6 (50.0)	2 (40.0)	8 (47.1)
胃腸炎	3 (25.0)	0	3 (17.6)
インフルエンザ	2 (16.7)	1 (20.0)	3 (17.6)
中耳炎	2 (16.7)	0	2 (11.8)
副鼻腔炎	1 (8.3)	0	1 (5.9)
上気道感染	0	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (8.3)	0	1 (5.9)
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	0	0	0
結膜炎	1 (8.3)	0	1 (5.9)
コクサッキーウイルス感染	1 (8.3)	0	1 (5.9)
麦粒腫	1 (8.3)	0	1 (5.9)
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	1 (8.3)	0	1 (5.9)
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	1 (20.0)	1 (5.9)
鼻炎	0	1 (20.0)	1 (5.9)
レンサ球菌感染	1 (8.3)	0	1 (5.9)
手白癬	1 (8.3)	0	1 (5.9)
尿路感染	1 (8.3)	0	1 (5.9)
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (16.7)	0	2 (11.8)
挫傷	2 (16.7)	0	2 (11.8)
靱帯捻挫	2 (16.7)	0	2 (11.8)
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	1 (8.3)	0	1 (5.9)
熱射病	1 (8.3)	0	1 (5.9)

表 2.7.4.8-付録-23　背景項目別（腎機能）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90.0 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=12)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=17)
人による咬傷	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
臨床検査	1 (8.3)	0	1 (5.9)
血中クレアチニン増加	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (8.3)	0	1 (5.9)
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	1 (20.0)	3 (17.6)
関節痛	1 (8.3)	0	1 (5.9)
筋痙縮	0	1 (20.0)	1 (5.9)
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	1 (8.3)	0	1 (5.9)
神経系障害	5 (41.7)	2 (40.0)	7 (41.2)
浮動性めまい	2 (16.7)	0	2 (11.8)
頭痛	3 (25.0)	0	3 (17.6)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (5.9)
失神	0	1 (20.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害	1 (8.3)	1 (20.0)	2 (11.8)
腎機能障害	0	1 (20.0)	1 (5.9)
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	1 (8.3)	0	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	1 (20.0)	5 (29.4)
鼻出血	1 (8.3)	1 (20.0)	2 (11.8)
喘息	2 (16.7)	0	2 (11.8)
咳嗽	0	0	0
鼻閉	1 (8.3)	0	1 (5.9)
鼻閉塞	1 (8.3)	0	1 (5.9)
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (33.3)	1 (20.0)	5 (29.4)
アトピー性皮膚炎	2 (16.7)	0	2 (11.8)
ざ瘡	1 (8.3)	0	1 (5.9)
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (20.0)	1 (5.9)
日光皮膚炎	1 (8.3)	0	1 (5.9)
蕁麻疹	1 (8.3)	0	1 (5.9)
血管障害	1 (8.3)	0	1 (5.9)
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	1 (8.3)	0	1 (5.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-24　背景項目別（腎機能）治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（TAK-536/OCT-101 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=2)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=2)
全体	2 (100.0)	0	2 (100.0)
臨床検査	1 (50.0)	0	1 (50.0)
血中クレアチニン増加	1 (50.0)	0	1 (50.0)
代謝および栄養障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
高カリウム血症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-24　背景項目別（腎機能）治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：60～89.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=8)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=8)
全体	3 (37.5)	0	3 (37.5)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
浮動性めまい	1 (12.5)	0	1 (12.5)
頭痛	0	0	0
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
腎機能障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
急性腎障害	0	0	0
血管障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
低血圧	1 (12.5)	0	1 (12.5)
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-24 背景項目別（腎機能）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90.0 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=12)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=17)
全体	4 (33.3)	3 (60.0)	7 (41.2)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	3 (25.0)	2 (40.0)	5 (29.4)
浮動性めまい	1 (8.3)	0	1 (5.9)
頭痛	2 (16.7)	0	2 (11.8)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (5.9)
失神	0	1 (20.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害	0	1 (20.0)	1 (5.9)
腎機能障害	0	1 (20.0)	1 (5.9)
急性腎障害	0	0	0
血管障害	1 (8.3)	0	1 (5.9)
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	1 (8.3)	0	1 (5.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-25 背景項目別（肝機能障害）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

肝機能障害（合併症）：有

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=1)
全体	1 (100.0)	0	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
貧血	0	0	0
白血球減少症	0	0	0
腎性貧血	0	0	0
眼障害	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
胃腸障害	0	0	0
便秘	0	0	0
腹痛	0	0	0
口内炎	0	0	0
下痢	0	0	0
小腸炎	0	0	0
痔核	0	0	0
嘔吐	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0
発熱	0	0	0
胸痛	0	0	0
倦怠感	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
腎移植拒絶反応	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	0	1 (100.0)
上咽頭炎	1 (100.0)	0	1 (100.0)
胃腸炎	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0
中耳炎	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0
上気道感染	0	0	0
アデノイド咽頭炎	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0
気管支炎	0	0	0
結膜炎	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	0	0	0
麦粒腫	0	0	0
シラミ寄生	0	0	0
ムンプス	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0
咽頭炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0
手白癬	0	0	0
尿路感染	0	0	0
水痘	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0
挫傷	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0
移植腎の合併症	0	0	0
耳部損傷	0	0	0
熱射病	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-25 背景項目別（肝機能障害）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：有

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=1)
人による咬傷	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0
白血球数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0
関節痛	0	0	0
筋痙縮	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	0	0	0
神経系障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	1 (100.0)	0	1 (100.0)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
排尿困難	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
鼻出血	0	0	0
喘息	1 (100.0)	0	1 (100.0)
咳嗽	0	0	0
鼻閉	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
アトピー性皮膚炎	1 (100.0)	0	1 (100.0)
ざ瘡	0	0	0
湿疹	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0
白斑	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-25 背景項目別（肝機能障害）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=26)
全体	18 (85.7)	5 (100.0)	23 (88.5)
血液およびリンパ系障害	3 (14.3)	0	3 (11.5)
貧血	1 (4.8)	0	1 (3.8)
白血球減少症	1 (4.8)	0	1 (3.8)
腎性貧血	1 (4.8)	0	1 (3.8)
眼障害	1 (4.8)	0	1 (3.8)
ドライアイ	1 (4.8)	0	1 (3.8)
胃腸障害	7 (33.3)	1 (20.0)	8 (30.8)
便秘	3 (14.3)	1 (20.0)	4 (15.4)
腹痛	3 (14.3)	0	3 (11.5)
口内炎	2 (9.5)	0	2 (7.7)
下痢	1 (4.8)	0	1 (3.8)
小腸炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
痔核	1 (4.8)	0	1 (3.8)
嘔吐	1 (4.8)	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (28.6)	0	6 (23.1)
発熱	3 (14.3)	0	3 (11.5)
胸痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
倦怠感	1 (4.8)	0	1 (3.8)
血管穿刺部位内出血	1 (4.8)	0	1 (3.8)
免疫系障害	2 (9.5)	0	2 (7.7)
腎移植拒絶反応	1 (4.8)	0	1 (3.8)
季節性アレルギー	1 (4.8)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	15 (71.4)	3 (60.0)	18 (69.2)
上咽頭炎	8 (38.1)	2 (40.0)	10 (38.5)
胃腸炎	4 (19.0)	0	4 (15.4)
インフルエンザ	3 (14.3)	1 (20.0)	4 (15.4)
中耳炎	3 (14.3)	0	3 (11.5)
副鼻腔炎	2 (9.5)	0	2 (7.7)
上気道感染	2 (9.5)	0	2 (7.7)
アデノイド咽頭炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
アデノウイルス感染	1 (4.8)	0	1 (3.8)
気管支炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
結膜炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
コクサッキーウイルス感染	1 (4.8)	0	1 (3.8)
麦粒腫	1 (4.8)	0	1 (3.8)
シラミ寄生	1 (4.8)	0	1 (3.8)
ムンプス	1 (4.8)	0	1 (3.8)
耳下腺炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
咽頭炎	0	1 (20.0)	1 (3.8)
鼻炎	0	1 (20.0)	1 (3.8)
レンサ球菌感染	1 (4.8)	0	1 (3.8)
手白癬	1 (4.8)	0	1 (3.8)
尿路感染	1 (4.8)	0	1 (3.8)
水痘	1 (4.8)	0	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8)	0	5 (19.2)
挫傷	2 (9.5)	0	2 (7.7)
靱帯捻挫	2 (9.5)	0	2 (7.7)
移植腎の合併症	1 (4.8)	0	1 (3.8)
耳部損傷	1 (4.8)	0	1 (3.8)
熱射病	1 (4.8)	0	1 (3.8)

表 2.7.4.8-付録-25　背景項目別（肝機能障害）有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=26)
人による咬傷	1 (4.8)	0	1 (3.8)
靱帯損傷	1 (4.8)	0	1 (3.8)
臨床検査	3 (14.3)	0	3 (11.5)
血中クレアチニン増加	2 (9.5)	0	2 (7.7)
尿中蛋白陽性	1 (4.8)	0	1 (3.8)
白血球数増加	1 (4.8)	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (3.8)
代謝性アシドーシス	1 (4.8)	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	1 (20.0)	4 (15.4)
関節痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
筋痙縮	0	1 (20.0)	1 (3.8)
筋骨格痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
筋肉痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
神経系障害	5 (23.8)	2 (40.0)	7 (26.9)
浮動性めまい	3 (14.3)	0	3 (11.5)
頭痛	2 (9.5)	0	2 (7.7)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.8)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.8)
腎および尿路障害	3 (14.3)	1 (20.0)	4 (15.4)
腎機能障害	1 (4.8)	1 (20.0)	2 (7.7)
急性腎障害	1 (4.8)	0	1 (3.8)
排尿困難	1 (4.8)	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (33.3)	1 (20.0)	8 (30.8)
鼻出血	2 (9.5)	1 (20.0)	3 (11.5)
喘息	1 (4.8)	0	1 (3.8)
咳嗽	2 (9.5)	0	2 (7.7)
鼻閉	1 (4.8)	0	1 (3.8)
鼻閉塞	1 (4.8)	0	1 (3.8)
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (28.6)	1 (20.0)	7 (26.9)
アトピー性皮膚炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
ざ瘡	1 (4.8)	0	1 (3.8)
湿疹	1 (4.8)	0	1 (3.8)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8)	0	1 (3.8)
白斑	1 (4.8)	0	1 (3.8)
皮膚びらん	0	1 (20.0)	1 (3.8)
日光皮膚炎	1 (4.8)	0	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (4.8)	0	1 (3.8)
血管障害	2 (9.5)	0	2 (7.7)
低血圧	1 (4.8)	0	1 (3.8)
起立性低血圧	1 (4.8)	0	1 (3.8)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-26 背景項目別（肝機能障害）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）

肝機能障害（合併症）：有

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=1)	≥50 kg (n=0)	全体 (n=1)
全体	1 (100.0)	0	1 (100.0)
臨床検査	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0
神経系障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	1 (100.0)	0	1 (100.0)
体位性めまい	0	0	0
失神	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0
腎機能障害	0	0	0
急性腎障害	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-26 背景項目別（肝機能障害）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-101 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=21)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=26)
全体	8 (38.1)	3 (60.0)	11 (42.3)
臨床検査	1 (4.8)	0	1 (3.8)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (3.8)
神経系障害	3 (14.3)	2 (40.0)	5 (19.2)
浮動性めまい	2 (9.5)	0	2 (7.7)
頭痛	1 (4.8)	0	1 (3.8)
体位性めまい	0	1 (20.0)	1 (3.8)
失神	0	1 (20.0)	1 (3.8)
腎および尿路障害	2 (9.5)	1 (20.0)	3 (11.5)
腎機能障害	1 (4.8)	1 (20.0)	2 (7.7)
急性腎障害	1 (4.8)	0	1 (3.8)
血管障害	2 (9.5)	0	2 (7.7)
低血圧	1 (4.8)	0	1 (3.8)
起立性低血圧	1 (4.8)	0	1 (3.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-27　有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.1)	[redacted] (40.4)	[redacted] (35.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (33.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
耳および迷路障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
回転性めまい	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
中耳の炎症	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
甲状腺腫	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
胃腸障害	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (7.4)	[redacted] (5.6)
嘔吐	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
腹痛	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
下痢	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
小腸炎	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
胃炎	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
口の錯感覚	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
唾液腺痛	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
歯痛	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
発熱	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
肝胆道系障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (11.3)	[redacted] (23.1)	[redacted] (16.1)	[redacted] (9.3)	[redacted] (16.0)
上気道感染	0	[redacted] (9.6)	[redacted] (1.8)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.9)
上咽頭炎	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (3.1)
胃腸炎	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
気管支炎	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.2)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
結膜炎	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
下気道感染	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
咽頭炎	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
咽頭扁桃炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
肺炎	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
尿路感染	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
ウイルス感染	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (10.7)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)

表 2.7.4.8-付録-27　有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
血圧上昇	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
肝酵素上昇	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
高トリグリセリド血症	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
脂質異常症	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (5.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
背部痛	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
筋肉痛	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	[redacted] (9.4)	[redacted] (7.7)	[redacted] (10.7)	[redacted] (5.6)	[redacted] (8.0)
頭痛	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (5.6)	[redacted] (4.9)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
傾眠	0	0	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
失神寸前の状態	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
失神	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
意識消失	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
咳嗽	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
鼻出血	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
発疹	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
皮膚剥脱	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
血管障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
高血圧	[redacted] (1.9)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-28　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
耳および迷路障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
回転性めまい	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
胃腸障害	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
腹痛	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
臨床検査	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
背部痛	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
浮動性めまい	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (1.2)
頭痛	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
傾眠	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
咳嗽	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
血管障害	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-29　有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (12.6)	[redacted] (8.7)	[redacted] (19.2)	[redacted] (19.2)	[redacted] (8.0)	[redacted] (15.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
耳痛	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
胃腸障害	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.6)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
腹痛	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
疲労	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.9)	[redacted] (8.7)	[redacted] (11.5)	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (6.5)
上気道感染	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (3.9)
肺炎	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
心雑音	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
背部痛	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
頭痛	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.9)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
発疹	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-30　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (2.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
疲労	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
臨床検査	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-31　有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (32.7)	[redacted] (82.9)	[redacted] (43.1)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
好酸球増加症	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
リンパ節炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
リンパ節症	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
心臓障害	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
動悸	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
内分泌障害	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
眼障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.0)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
失明	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
霧視	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
胃腸障害	[redacted] (10.9)	[redacted] (22.0)	[redacted] (13.2)
下痢	[redacted] (3.2)	[redacted] (7.3)	[redacted] (4.1)
腹痛	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
悪心	[redacted] (3.2)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.0)
嘔吐	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
上腹部痛	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
歯痛	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
便秘	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
食中毒	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
胃炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
嚥下痛	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
発熱	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
疲労	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
非心臓性胸痛	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
免疫系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
過敏症	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
季節性アレルギー	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
移植拒絶反応	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
感染症および寄生虫症	[redacted] (15.4)	[redacted] (63.4)	[redacted] (25.4)
上気道感染	[redacted] (1.9)	[redacted] (14.6)	[redacted] (4.6)
上咽頭炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.1)
咽頭炎	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
胃腸炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
ウイルス感染	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
インフルエンザ	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
結膜炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
副鼻腔炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
扁桃炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
膀胱炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
肺炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
鼻炎	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
尿路感染	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
虫垂炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

表 2.7.4.8-付録-31　有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
菌血症	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
気管支炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
歯瘭	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
喉頭炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
外耳炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
急性中耳炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
腹膜炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
気道感染	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
気管気管支炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
水痘	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
外陰膣真菌感染	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.2)	[redacted] (17.1)	[redacted] (6.1)
挫傷	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
足骨折	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
関節脱臼	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
腓骨骨折	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
靭帯損傷	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
靭帯捻挫	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
皮膚擦過傷	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
軟部組織損傷	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
歯牙破折	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
上肢骨折	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (3.8)	[redacted] (14.6)	[redacted] (6.1)
血圧上昇	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
関節鏡検査	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
心雑音	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
体重増加	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.5)
高カリウム血症	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
脂質代謝障害	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
肥満	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.6)
筋肉痛	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
関節痛	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
背部痛	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
椎間板突出	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)

表 2.7.4.8-付録-31　有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
筋炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
頚部痛	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
神経系障害	[redacted] (9.0)	[redacted] (17.1)	[redacted] (10.7)
頭痛	[redacted] (7.1)	[redacted] (14.6)	[redacted] (8.6)
浮動性めまい	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
感覚鈍麻	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
片頭痛	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
失神	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
自然流産	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
精神障害	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
不安	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
うつ病	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
神経過敏	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
生殖系および乳房障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
月経困難症	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
腟分泌物	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (22.0)	[redacted] (8.6)
口腔咽頭痛	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (3.0)
鼻出血	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
咳嗽	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
気管支反応性亢進	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
呼吸困難	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (3.6)
湿疹	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
発疹	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
ざ瘡	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
爪床の炎症	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
高血圧	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-32　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	[redacted] (2.6)	[redacted] (14.6)	[redacted] (5.1)
胃腸障害	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
腹痛	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
胃炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
血圧上昇	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
高カリウム血症	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
神経系障害	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
高血圧	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	全体	[redacted] (32.1)	[redacted] (40.4)	[redacted] (35.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (33.3)
	軽度	[redacted] (22.6)	[redacted] (32.7)	[redacted] (25.0)	[redacted] (16.7)	[redacted] (24.7)
	中等度	[redacted] (7.5)	[redacted] (7.7)	[redacted] (8.9)	[redacted] (7.4)	[redacted] (8.0)
	高度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
血液およびリンパ系障害	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
好酸球増加症	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
好中球減少症	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
回転性めまい	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
中耳の炎症	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
内分泌障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
甲状腺腫	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (7.4)	[redacted] (5.6)
	軽度	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (7.4)	[redacted] (5.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
嘔吐	全体	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腹痛	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
上腹部痛	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=54)	TAK-491 全体 (n=[redacted])
下痢	全体	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
小腸炎	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃炎	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口の錯感覚	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
唾液腺痛	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
歯痛	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
発熱	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
脂肪肝	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	[redacted] (11.3)	[redacted] (23.1)	[redacted] (16.1)	[redacted] (9.3)	[redacted] (16.0)
	軽度	[redacted] (7.5)	[redacted] (21.2)	[redacted] (12.5)	[redacted] (7.4)	[redacted] (13.6)
	中等度	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.6)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
	高度	0	0	0	0	0
上気道感染	全体	0	[redacted] (9.6)	[redacted] (1.8)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.9)
	軽度	0	[redacted] (9.6)	[redacted] (1.8)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.9)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
上咽頭炎	全体	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (3.1)
	軽度	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (3.1)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃腸炎	全体	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
	軽度	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
気管支炎	全体	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.2)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
鼻炎	全体	0	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
結膜炎	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
下気道感染	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
急性中耳炎	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
咽頭炎	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肺炎	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
尿路感染	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
ウイルス感染	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
ウイルス性胃腸炎	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (10.7)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.1)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.3)
	中等度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
	高度	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	全体	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
	軽度	0	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血圧上昇	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
脂質異常症	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	[redacted] (5.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
	軽度	0	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
背部痛	全体	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
	軽度	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	中等度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	[redacted] (9.4)	[redacted] (7.7)	[redacted] (10.7)	[redacted] (5.6)	[redacted] (8.0)
	軽度	[redacted] (7.5)	[redacted] (3.8)	[redacted] (8.9)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
	中等度	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	高度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
頭痛	全体	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.4)	[redacted] (5.6)	[redacted] (4.9)
	軽度	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (5.6)	[redacted] (3.7)
	中等度	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.2)
	高度	0	0	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.1)
	軽度	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.5)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
傾眠	全体	0	0	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
失神	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
意識消失	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
精神障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
腎および尿路障害	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎機能障害	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
咳嗽	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
鼻出血	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
発疹	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血管障害	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

表 2.7.4.8-付録-33　程度別の有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
高血圧	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-34　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）
（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	全体	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (5.6)
	軽度	0	[redacted] (5.8)	[redacted] (3.6)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.3)
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
耳および迷路障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
回転性めまい	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腹痛	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
背部痛	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (2.5)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (1.2)
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
浮動性めまい	全体	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (1.2)
	軽度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
頭痛	全体	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
	高度	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-34　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
失神寸前の状態	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
傾眠	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
腎機能障害	全体	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
咳嗽	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
血管障害	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	全体	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
	軽度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.1.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-35　程度別の有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	全体	[redacted] (12.6)	[redacted] (8.7)	[redacted] (19.2)	[redacted] (19.2)	[redacted] (8.0)	[redacted] (15.6)
	軽度	[redacted] (10.7)	[redacted] (8.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (19.2)	0	[redacted] (9.1)
	中等度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (5.2)
	高度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
血液およびリンパ系障害	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
耳痛	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.6)
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.6)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
嘔吐	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
腹痛	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
疲労	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	[redacted] (2.9)	[redacted] (8.7)	[redacted] (11.5)	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (6.5)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (8.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (5.2)
	中等度	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-35　程度別の有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
上気道感染	全体	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (3.9)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (2.6)
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
肺炎	全体	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	全体	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
	軽度	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿路感染	全体	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
	軽度	0	[redacted] (4.3)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.6)
	軽度	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	[redacted] (1.0)	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	0	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-35　程度別の有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
心雑音	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
背部痛	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
	軽度	[redacted] (5.8)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.6)
	高度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
頭痛	全体	[redacted] (5.8)	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.9)
	軽度	[redacted] (5.8)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.6)
	高度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
浮動性めまい	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	[redacted] (2.9)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
鼻出血	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-35　程度別の有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
そう痒症	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
発疹	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高血圧	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-36　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（中断期）（AR14.001試験）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	TAK-491 中用量 (n=[redacted])	TAK-491 高用量 (n=[redacted])	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	全体	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (2.6)
	軽度	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
疲労	全体	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	軽度	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
背部痛	全体	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	軽度	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.2.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	全体	[redacted] (32.7)	[redacted] (82.9)	[redacted] (43.1)
	軽度	[redacted] (23.1)	[redacted] (46.3)	[redacted] (27.9)
	中等度	[redacted] (7.7)	[redacted] (29.3)	[redacted] (12.2)
	高度	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (3.0)
血液およびリンパ系障害	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
好酸球増加症	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リンパ節炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
リンパ節症	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
心臓障害	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
動悸	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
内分泌障害	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
甲状腺嚢腫	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼障害	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.0)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
アレルギー性結膜炎	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
失明	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
霧視	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	[redacted] (10.9)	[redacted] (22.0)	[redacted] (13.2)
	軽度	[redacted] (10.3)	[redacted] (22.0)	[redacted] (12.7)
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
下痢	全体	[redacted] (3.2)	[redacted] (7.3)	[redacted] (4.1)
	軽度	[redacted] (3.2)	[redacted] (7.3)	[redacted] (4.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛	全体	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
	軽度	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
悪心	全体	[redacted] (3.2)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.0)
	軽度	[redacted] (3.2)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	全体	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
	軽度	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
上腹部痛	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯痛	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
便秘	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
食中毒	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嚥下痛	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発熱	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
疲労	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
非心臓性胸痛	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
過敏症	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
季節性アレルギー	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
移植拒絶反応	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
感染症および寄生虫症	全体	[redacted] (15.4)	[redacted] (63.4)	[redacted] (25.4)
	軽度	[redacted] (11.5)	[redacted] (53.7)	[redacted] (20.3)
	中等度	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.9)	[redacted] (3.6)
	高度	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
上気道感染	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (14.6)	[redacted] (4.6)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (14.6)	[redacted] (4.1)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
上咽頭炎	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.1)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咽頭炎	全体	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.6)
	軽度	[redacted] (3.2)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.0)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
胃腸炎	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
ウイルス感染	全体	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.5)
	軽度	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
インフルエンザ	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
	軽度	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
結膜炎	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咽頭扁桃炎	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
扁桃炎	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性上気道感染	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
膀胱炎	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性消化管感染	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肺炎	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
鼻炎	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
尿路感染	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
ウイルス性咽頭炎	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
虫垂炎	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
菌血症	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
気管支炎	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯瘻	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヘルパンギーナ	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
喉頭炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外耳炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
急性中耳炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹膜炎	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
気道感染	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性気道感染	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
気管気管支炎	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
水痘	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外陰腟真菌感染	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	[redacted] (3.2)	[redacted] (17.1)	[redacted] (6.1)
	軽度	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.9)	[redacted] (3.6)
	中等度	0	[redacted] (12.2)	[redacted] (2.5)
	高度	0	0	0
挫傷	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
足骨折	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節脱臼	全体	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腓骨骨折	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
靭帯損傷	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
靭帯捻挫	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
皮膚擦過傷	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
軟部組織損傷	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
歯牙破折	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
上肢骨折	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	[redacted] (3.8)	[redacted] (14.6)	[redacted] (6.1)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	中等度	[redacted] (2.6)	[redacted] (9.8)	[redacted] (4.1)
	高度	0	0	0
血圧上昇	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	高度	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節鏡検査	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
心雑音	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
心電図ＱＴ延長	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
体重増加	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.5)
	軽度	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.0)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
インスリン抵抗性	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂質代謝障害	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
肥満	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	[redacted] (2.6)	[redacted] (12.2)	[redacted] (4.6)
	軽度	[redacted] (2.6)	[redacted] (9.8)	[redacted] (4.1)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
筋肉痛	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
関節痛	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
背部痛	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
椎間板突出	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系胸痛	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋炎	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頚部痛	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	[redacted] (9.0)	[redacted] (17.1)	[redacted] (10.7)
	軽度	[redacted] (8.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (9.1)
	中等度	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
	高度	0	0	0
頭痛	全体	[redacted] (7.1)	[redacted] (14.6)	[redacted] (8.6)
	軽度	[redacted] (7.1)	[redacted] (14.6)	[redacted] (8.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	高度	0	0	0
感覚鈍麻	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
片頭痛	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
失神	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
自然流産	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
精神障害	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
不安	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
うつ病	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経過敏	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
生殖系および乳房障害	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
月経困難症	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
多嚢胞性卵巣	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腟分泌物	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	[redacted] (5.1)	[redacted] (22.0)	[redacted] (8.6)
	軽度	[redacted] (3.8)	[redacted] (17.1)	[redacted] (6.6)
	中等度	[redacted] (1.3)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.0)
	高度	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	[redacted] (1.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (3.0)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
鼻出血	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.5)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
咳嗽	全体	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
	軽度	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.0)
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
アレルギー性鼻炎	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
気管支反応性亢進	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
呼吸困難	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (3.6)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.5)
	中等度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	高度	0	0	0
湿疹	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発疹	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ざ瘡	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アトピー性皮膚炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
爪床の炎症	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
アレルギー性そう痒症	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
血管障害	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-37　程度別の有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
高血圧	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
低血圧	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-38　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（長期非盲検期）
（AR14.001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	全体	[redacted] (2.6)	[redacted] (14.6)	[redacted] (5.1)
	軽度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	中等度	[redacted] (1.3)	[redacted] (12.2)	[redacted] (3.6)
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腹痛	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.5)
	高度	0	0	0
血圧上昇	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	高度	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	軽度	[redacted] (0.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0
血管障害	全体	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (7.3)	[redacted] (1.5)
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-38　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
低血圧	全体	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)
	高度	0	0	0
高血圧	全体	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.3.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
全体	[redacted] (53.1)	[redacted] (41.6)	[redacted] (24.0)	[redacted] (21.5)	[redacted] (15.1)	[redacted] (12.9)	0
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.4)	0	0	[redacted] (1.1)	0	0
好酸球増加症	[redacted] (1.0)	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
リンパ節炎	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
リンパ節症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
好中球減少症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
動悸	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
耳および迷路障害	[redacted] (1.0)	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
耳痛	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
回転性めまい	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
内分泌障害	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
甲状腺腫	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
眼障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.4)	0	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0
失明	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
霧視	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (15.8)	[redacted] (7.2)	[redacted] (2.6)	[redacted] (5.2)	[redacted] (4.3)	[redacted] (3.6)	0
腹痛	[redacted] (4.3)	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.0)	[redacted] (1.6)	[redacted] (0.5)	0	0
下痢	[redacted] (4.3)	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.6)	[redacted] (1.1)	[redacted] (1.4)	0
嘔吐	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.6)	[redacted] (0.5)	0	0
悪心	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (2.2)	[redacted] (0.7)	0
上腹部痛	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0
歯痛	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
胃炎	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
便秘	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
小腸炎	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
食中毒	(0.5)	0	0	(0.5)	0	0	0
排便回数増加	(0.5)	(0.5)	0	0	0	0	0
嚥下痛	(0.5)	0	0	0	0	(0.7)	0
口の錯感覚	(0.5)	(0.5)	0	0	0	0	0
唾液腺痛	(0.5)	(0.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	(3.3)	(2.9)	0	(1.0)	0	0	0
発熱	(2.4)	(1.4)	0	(1.0)	0	0	0
疲労	(1.0)	(1.0)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	(0.5)	(0.5)	0	(0.5)	0	0	0
免疫系障害	(1.4)	0	(1.0)	(0.5)	0	0	0
過敏症	(0.5)	0	(0.5)	0	0	0	0
季節性アレルギー	(0.5)	0	(0.5)	0	0	0	0
移植拒絶反応	(0.5)	0	0	(0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	(33.5)	(19.6)	(10.2)	(12.6)	(7.5)	(5.7)	0
上気道感染	(8.6)	(5.7)	(1.0)	(1.6)	(1.6)	(1.4)	0
上咽頭炎	(5.7)	(2.4)	(1.0)	(3.1)	(1.6)	0	0
胃腸炎	(4.3)	(2.4)	(0.5)	(1.0)	0	(0.7)	0
咽頭炎	(3.8)	(1.0)	(1.0)	(0.5)	(1.6)	(0.7)	0
ウイルス感染	(2.9)	(1.4)	(0.5)	(0.5)	0	(0.7)	0
肺炎	(2.4)	(1.4)	(0.5)	(0.5)	0	0	0
結膜炎	(1.9)	(0.5)	(0.5)	(1.0)	0	0	0
インフルエンザ	(1.9)	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.5)	(0.7)	0
鼻炎	(1.9)	(1.0)	(0.5)	0	0	(0.7)	0
副鼻腔炎	(1.9)	(1.0)	(1.0)	(0.5)	0	(0.7)	0
尿路感染	(1.9)	(1.4)	(0.5)	0	(0.5)	0	0
気管支炎	(1.4)	(1.0)	(0.5)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	(1.4)	(1.0)	0	(1.0)	0	0	0
扁桃炎	(1.4)	(0.5)	(0.5)	(0.5)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	(1.4)	(0.5)	0	(1.0)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
膀胱炎	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0
ウイルス性消化管感染	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0
急性中耳炎	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (1.0)	0	0	0	0
虫垂炎	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
菌血症	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
歯瘭	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
皮膚糸状菌症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
喉頭炎	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
下気道感染	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
外耳炎	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
腹膜炎	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
気道感染	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
気管気管支炎	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
水痘	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
外陰腟真菌感染	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (5.7)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.5)	[redacted] (3.7)	[redacted] (2.2)	0	0
挫傷	[redacted] (1.4)	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.1)	0	0
足骨折	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0
腓骨骨折	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
靭帯損傷	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
靭帯捻挫	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
皮膚擦過傷	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
軟部組織損傷	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
歯牙破折	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
上肢骨折	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
臨床検査	[redacted] (10.5)	[redacted] (6.2)	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.5)	[redacted] (2.2)	[redacted] (0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.0)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
血圧上昇	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (0.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
関節鏡検査	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
心雑音	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
体重増加	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (1.1)	0	0
高カリウム血症	[redacted] (1.4)	0	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (0.5)	0	0
高トリグリセリド血症	[redacted] (1.0)	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
脂質異常症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
インスリン抵抗性	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
脂質代謝障害	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
肥満	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (5.7)	[redacted] (4.8)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0
筋肉痛	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.7)	0
背部痛	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
関節痛	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0
椎間板突出	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
筋炎	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
頚部痛	[redacted] (0.5)	0	0	0	[redacted] (0.5)	0	0
神経系障害	[redacted] (17.2)	[redacted] (12.0)	[redacted] (3.6)	[redacted] (1.6)	[redacted] (2.7)	[redacted] (3.6)	0
頭痛	[redacted] (13.9)	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.0)	[redacted] (1.6)	[redacted] (2.7)	[redacted] (2.9)	0
浮動性めまい	[redacted] (4.8)	[redacted] (3.3)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	0	0
傾眠	[redacted] (1.0)	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
片頭痛	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
失神	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
自然流産	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
精神障害	[redacted] (1.4)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.7)	0
不安	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
うつ病	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
神経過敏	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
腎および尿路障害	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
腎機能障害	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	[redacted] (0.7)	0
月経困難症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
腟分泌物	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (10.0)	[redacted] (4.8)	[redacted] (1.5)	[redacted] (2.6)	[redacted] (1.6)	[redacted] (1.4)	0
口腔咽頭痛	[redacted] (3.3)	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0

表 2.7.4.8-付録-39　発現時期別の有害事象（AR14.001 試験）（TAK-491 を少なくとも 1 回投与された被験者）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-491 (n=[redacted]) 全体 (n=[redacted])	1<= - <=84 日 (n=[redacted])	85<= - <=168 日 (n=[redacted])	169<= - <=252 日 (n=[redacted])	253<= - <=336 日 (n=[redacted])	337<= - <=420 日 (n=[redacted])	421 日<= - <= Max (n=[redacted])
咳嗽	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.0)	0	[redacted] (1.6)	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0
気管支反応性亢進	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸困難	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
気道うっ血	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (4.3)	[redacted] (2.9)	[redacted] (1.5)	0	0	[redacted] (1.4)	0
発疹	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.4)	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
湿疹	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
ざ瘡	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	[redacted] (0.7)	0
アトピー性皮膚炎	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
爪床の炎症	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
そう痒症	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0	0	0
皮膚剥脱	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.0)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.7)	0
高血圧	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.7)	0
低血圧	[redacted] (1.4)	[redacted] (0.5)	[redacted] (0.5)	0	[redacted] (0.5)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.6.4.9（5.3.5.3-1）から引用