表 2.7.4.8-付録-53　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Standing Systolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	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 (n=215)
Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-53　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Systolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Week 6 - 1D						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 6						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-53　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-53　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Week 6 - 1D						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 6						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
Week 6 - 1D：ABPM 機器の装着 Visit
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-54　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-54　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Week 6 - 1D						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 6						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-54　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-54　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Week 6 - 1D						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 6						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
Week 6 - 1D：ABPM 機器の装着 Visit
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-55　バイタルサイン（平均血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Arterial Pressure (mmHg)

Study Visit	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 (n=215)
Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week [redacted]						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-55　バイタルサイン（平均血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Arterial Pressure (mmHg)

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Week 6 - 1D						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 6						
Observed						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline						
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
Week 6 - 1D：ABPM 機器の装着 Visit
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-56　バイタルサイン（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（中断期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Standing Pulse Rate (beats/min)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期の最後の利用可能な測定値とした
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-57　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（中断期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Standing Systolic Blood Pressure (mmHg)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-57　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Diastolic Blood Pressure (mmHg)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期の最後の利用可能な測定値とした
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-58　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（中断期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.8-付録-58　バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期の最後の利用可能な測定値とした
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-59　バイタルサイン（平均血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（中断期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Arterial Pressure (mmHg)

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 8							
Observed							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline							
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ベースライン値は二重盲検期の最後の利用可能な測定値とした
総括報告書 Table 14.3.4.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-60 バイタルサイン（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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Standing Pulse Rate (beats/min)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-60　バイタルサイン（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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Pulse Rate (beats/min)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
総括報告書　補遺 Table 14.3.4.2.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-61 バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Standing Systolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-61 バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Systolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-61 バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Diastolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-61　バイタルサイン（立位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Standing Diastolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
総括報告書　補遺 Table 14.3.4.2.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-62 バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-62 バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Systolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-62 バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-62 バイタルサイン（座位血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Sitting Diastolic Blood Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
総括報告書 補遺 Table 14.3.4.2.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-63 バイタルサイン（平均血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Vital Signs Parameter
Mean Arterial Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　バイタルサイン（平均血圧）の要約統計量及びベースラインからの変化量（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Vital Signs Parameter
Mean Arterial Pressure (mmHg)

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week [redacted]			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Week 52			
Observed			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]
Change from Baseline			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean (SD)	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]

ベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした
総括報告書　補遺 Table 14.3.4.2.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-64　心電図判定結果（AR14.001 試験）

Overall Assessment of 12-Lead ECG

		TAK-491				
Study Visit	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=215)
Screening(Visit 1)						
Normal	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, Not Clinically Significant	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, Clinically Significant	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)

Overall Assessment of 12-Lead ECG

			TAK-491				
Study Visit	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Visit 9							
Normal	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, Not Clinically Significant	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, Clinically Significant	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)

総括報告書 Table 14.3.4.3.2.1、Table 14.3.4.3.2.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-65　心電図判定結果（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Overall Assessment of 12-Lead ECG

Study Visit	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
Visit 9			
Normal	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, NCS	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, CS	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Visit 16			
Normal	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, NCS	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)
Abnormal, CS	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)	[redacted] ([redacted]%)

%は、各 Visit で利用可能なデータがある患者の総数に対する各カテゴリの患者の割合
総括報告書　補遺 Table 14.3.4.3.2.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.8-付録-66　背景項目別（性別）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

性別：男性

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] (28.6)	[redacted] (37.5)	[redacted] (37.5)	[redacted] (27.6)	[redacted] (34.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
耳および迷路障害	[redacted] (3.6)	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
回転性めまい	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
中耳の炎症	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (3.6)	[redacted] (4.2)	[redacted] (7.5)	[redacted] (6.9)	[redacted] (6.5)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
腹痛	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
小腸炎	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
胃炎	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
歯痛	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] (3.4)	[redacted] (1.1)
発熱	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
肝胆道系障害	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (17.9)	[redacted] (20.8)	[redacted] (10.0)	[redacted] (10.3)	[redacted] (12.9)
上気道感染	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.2)
上咽頭炎	[redacted] (10.7)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (6.9)	[redacted] (4.3)
胃腸炎	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (3.2)
気管支炎	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.2)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
結膜炎	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (15.0)	[redacted] (6.9)	[redacted] (8.6)
血中クレアチニン増加	0	0	[redacted] (2.5)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (2.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)

表 2.7.4.8-付録-66　背景項目別（性別）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：男性

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] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	[redacted] (3.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
高トリグリセリド血症	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (3.2)
背部痛	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (2.2)
筋肉痛	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
神経系障害	[redacted] (3.6)	[redacted] (4.2)	[redacted] (7.5)	[redacted] (3.4)	[redacted] (5.4)
頭痛	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.2)
浮動性めまい	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (2.5)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.2)
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-66　背景項目別（性別）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (36.0)	[redacted] (42.9)	[redacted] (31.3)	[redacted] (20.0)	[redacted] (31.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
甲状腺腫	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
胃腸障害	[redacted] (8.0)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (4.3)
嘔吐	[redacted] (4.0)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
下痢	[redacted] (4.0)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (4.0)	[redacted] (25.0)	[redacted] (31.3)	[redacted] (8.0)	[redacted] (20.3)
上気道感染	0	[redacted] (10.7)	[redacted] (6.3)	[redacted] (8.0)	[redacted] (8.7)
上咽頭炎	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
胃腸炎	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
下気道感染	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
肺炎	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
尿路感染	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
ウイルス感染	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-66　背景項目別（性別）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (4.0)	[redacted] (7.1)	0	0	[redacted] (2.9)
高トリグリセリド血症	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
脂質異常症	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.9)
背部痛	0	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.9)
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (16.0)	[redacted] (10.7)	[redacted] (18.8)	[redacted] (8.0)	[redacted] (11.6)
頭痛	[redacted] (8.0)	[redacted] (7.1)	[redacted] (6.3)	[redacted] (8.0)	[redacted] (7.2)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.6)	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (2.9)
傾眠	0	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.9)
失神寸前の状態	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
失神	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
意識消失	[redacted] (4.0)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	[redacted] (4.0)	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.9)
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
鼻出血	[redacted] (4.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
発疹	0	0	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.4)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
低血圧	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
高血圧	[redacted] (4.0)	0	0	0	0

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-67　背景項目別（性別）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

性別：男性

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] (14.5)	0	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (6.7)	[redacted] (7.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (2.4)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (2.4)
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.2)	0	0	[redacted] (12.5)	0	[redacted] (4.8)
上気道感染	0	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (2.4)
肺炎	0	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (2.4)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.2)	0	0	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (2.4)
心雑音	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (6.5)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (6.5)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-67　背景項目別（性別）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (9.8)	[redacted] (20.0)	[redacted] (33.3)	[redacted] (30.0)	[redacted] (10.0)	[redacted] (25.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
耳痛	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
胃腸障害	[redacted] (4.9)	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
腹痛	[redacted] (4.9)	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] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
疲労	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.4)	[redacted] (20.0)	[redacted] (20.0)	0	0	[redacted] (8.6)
上気道感染	0	0	[redacted] (13.3)	0	0	[redacted] (5.7)
肺炎	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (10.0)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (10.0)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (4.9)	0	[redacted] (13.3)	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (8.6)
頭痛	[redacted] (4.9)	0	[redacted] (13.3)	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (8.6)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (4.9)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-68　背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

性別：男性

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] (30.1)	[redacted] (78.9)	[redacted] (38.4)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
好酸球増加症	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (10.8)	[redacted] (21.1)	[redacted] (12.5)
下痢	[redacted] (2.2)	[redacted] (5.3)	[redacted] (2.7)
腹痛	[redacted] (4.3)	[redacted] (5.3)	[redacted] (4.5)
悪心	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.7)
嘔吐	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.7)
上腹部痛	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
歯痛	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
便秘	0	0	0
食中毒	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
胃炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
嚥下痛	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
発熱	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
疲労	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (15.1)	[redacted] (63.2)	[redacted] (23.2)
上気道感染	[redacted] (3.2)	[redacted] (21.1)	[redacted] (6.3)
上咽頭炎	[redacted] (1.1)	[redacted] (15.8)	[redacted] (3.6)
咽頭炎	[redacted] (4.3)	0	[redacted] (3.6)
胃腸炎	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
ウイルス感染	[redacted] (5.4)	0	[redacted] (4.5)
インフルエンザ	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
結膜炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
副鼻腔炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
扁桃炎	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (10.5)	[redacted] (1.8)
膀胱炎	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
肺炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
鼻炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
尿路感染	0	[redacted] (10.5)	[redacted] (1.8)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)

表 2.7.4.8-付録-68　背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：男性

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])
虫垂炎	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
菌血症	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
気管支炎	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
歯瘭	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
ヘルパンギーナ	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
喉頭炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
外耳炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
気道感染	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
ウイルス性気道感染	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.2)	[redacted] (15.8)	[redacted] (5.4)
挫傷	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
足骨折	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
関節脱臼	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
腓骨骨折	0	0	0
靱帯損傷	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
靱帯捻挫	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
臨床検査	[redacted] (3.2)	[redacted] (21.1)	[redacted] (6.3)
血圧上昇	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
心雑音	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
体重増加	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
代謝および栄養障害	[redacted] (2.2)	[redacted] (5.3)	[redacted] (2.7)
高カリウム血症	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
肥満	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.2)	[redacted] (21.1)	[redacted] (5.4)
筋肉痛	0	[redacted] (10.5)	[redacted] (1.8)
関節痛	0	[redacted] (10.5)	[redacted] (1.8)

表 2.7.4.8-付録-68 背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：男性

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])
背部痛	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
椎間板突出	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (8.6)	[redacted] (10.5)	[redacted] (8.9)
頭痛	[redacted] (6.5)	[redacted] (10.5)	[redacted] (7.1)
浮動性めまい	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (6.5)	[redacted] (26.3)	[redacted] (9.8)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.2)	[redacted] (10.5)	[redacted] (3.6)
鼻出血	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
咳嗽	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.7)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
気管支反応性亢進	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (2.2)	[redacted] (21.1)	[redacted] (5.4)
湿疹	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
発疹	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
爪床の炎症	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
血管障害	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
高血圧	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
低血圧	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)

表 2.7.4.8-付録-68　背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (36.5)	[redacted] (86.4)	[redacted] (49.4)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
リンパ節症	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
心臓障害	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
動悸	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
内分泌障害	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
甲状腺嚢腫	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
眼障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
失明	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
霧視	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
胃腸障害	[redacted] (11.1)	[redacted] (22.7)	[redacted] (14.1)
下痢	[redacted] (4.8)	[redacted] (9.1)	[redacted] (5.9)
腹痛	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.4)
悪心	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.5)	[redacted] (3.5)
嘔吐	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.4)
上腹部痛	[redacted] (1.6)	[redacted] (9.1)	[redacted] (3.5)
歯痛	0	0	0
便秘	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
食中毒	0	0	0
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.6)	[redacted] (9.1)	[redacted] (3.5)
発熱	[redacted] (1.6)	[redacted] (9.1)	[redacted] (3.5)
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
免疫系障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.5)	[redacted] (3.5)
過敏症	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
季節性アレルギー	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
移植拒絶反応	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
感染症および寄生虫症	[redacted] (15.9)	[redacted] (63.6)	[redacted] (28.2)
上気道感染	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
上咽頭炎	[redacted] (3.2)	[redacted] (9.1)	[redacted] (4.7)
咽頭炎	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.5)	[redacted] (3.5)
胃腸炎	[redacted] (1.6)	[redacted] (9.1)	[redacted] (3.5)
ウイルス感染	0	0	0
インフルエンザ	0	[redacted] (13.6)	[redacted] (3.5)
結膜炎	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
副鼻腔炎	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
扁桃炎	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
膀胱炎	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
肺炎	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
鼻炎	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
尿路感染	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)

表 2.7.4.8-付録-68　背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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])
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	0	0	0
歯瘻	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
水痘	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
外陰腟真菌感染	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.2)	[redacted] (18.2)	[redacted] (7.1)
挫傷	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
足骨折	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
腓骨骨折	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
靱帯損傷	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	[redacted] (4.8)	[redacted] (9.1)	[redacted] (5.9)
血圧上昇	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
高カリウム血症	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
インスリン抵抗性	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (4.5)	[redacted] (3.5)
筋肉痛	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
関節痛	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-68　背景項目別（性別）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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])
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
筋炎	0	0	0
頚部痛	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
神経系障害	[redacted] (9.5)	[redacted] (22.7)	[redacted] (12.9)
頭痛	[redacted] (7.9)	[redacted] (18.2)	[redacted] (10.6)
浮動性めまい	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
感覚鈍麻	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
片頭痛	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
失神	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
自然流産	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
精神障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
不安	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
うつ病	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
神経過敏	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
生殖系および乳房障害	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (3.5)
月経困難症	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
腟分泌物	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (18.2)	[redacted] (7.1)
口腔咽頭痛	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.5)	[redacted] (2.4)
鼻出血	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
咳嗽	0	0	0
アレルギー性鼻炎	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.2)
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
湿疹	0	0	0
発疹	0	0	0
ざ瘡	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
高血圧	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
低血圧	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-69 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（二重盲検期）（AR14.001 試験）

性別：男性

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (2.5)	[redacted] (6.9)	[redacted] (6.5)
耳および迷路障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
回転性めまい	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
胃腸障害	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
腹痛	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
臨床検査	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
背部痛	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
神経系障害	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
浮動性めまい	0	[redacted] (4.2)	0	0	[redacted] (1.1)
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (1.1)
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-69　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（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (3.6)	[redacted] (12.5)	0	[redacted] (4.3)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	[redacted] (3.6)	[redacted] (12.5)	0	[redacted] (4.3)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
頭痛	0	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (1.4)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
傾眠	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)
低血圧	0	0	[redacted] (6.3)	0	[redacted] (1.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-70 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（中断期）（AR14.001 試験）

性別：男性

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] (3.2)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	-	0	0	0	0	0
好酸球増加症	-	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
疲労	-	0	0	0	0	0
臨床検査	-	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (1.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-70　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（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (2.4)	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (5.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
疲労	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (2.9)
臨床検査	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (2.4)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-71 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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

性別：男性

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] (4.3)	[redacted] (5.3)	[redacted] (4.5)
胃腸障害	[redacted] (1.1)	[redacted] (5.3)	[redacted] (1.8)
腹痛	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
胃炎	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
臨床検査	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
血圧上昇	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
血中クレアチニン増加	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
高カリウム血症	[redacted] (1.1)	0	[redacted] (0.9)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
低血圧	0	[redacted] (5.3)	[redacted] (0.9)
高血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-71　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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

性別：女性

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] (22.7)	[redacted] (5.9)
胃腸障害	0	0	0
腹痛	0	0	0
胃炎	0	0	0
臨床検査	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
血圧上昇	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
高カリウム血症	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
神経系障害	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
浮動性めまい	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
血管障害	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.4)
低血圧	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)
高血圧	0	[redacted] (4.5)	[redacted] (1.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-72　背景項目別（体重）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

体重：＜50 kg

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] (28.6)	[redacted] (25.0)	[redacted] (46.7)	[redacted] (23.1)	[redacted] (32.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (7.1)	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.7)	[redacted] (15.4)	[redacted] (10.0)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
腹痛	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.5)
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
発熱	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (14.3)	[redacted] (8.3)	[redacted] (26.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (15.0)
上気道感染	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (5.0)
上咽頭炎	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.0)
胃腸炎	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
肺炎	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
尿路感染	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (7.7)	[redacted] (10.0)
血中クレアチニン増加	0	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-72　背景項目別（体重）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：＜50 kg

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.5)
背部痛	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.5)
神経系障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (13.3)	0	[redacted] (7.5)
頭痛	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
浮動性めまい	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (5.0)
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
咳嗽	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.5)
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.5)
血管障害	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
低血圧	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
高血圧	[redacted] (7.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-72　背景項目別（体重）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

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] (33.3)	[redacted] (45.0)	[redacted] (31.7)	[redacted] (24.4)	[redacted] (33.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
耳および迷路障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
中耳の炎症	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
甲状腺腫	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (2.5)	[redacted] (4.9)	[redacted] (4.9)	[redacted] (4.1)
嘔吐	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
下痢	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
小腸炎	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
唾液腺痛	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
歯痛	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
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (10.3)	[redacted] (27.5)	[redacted] (12.2)	[redacted] (9.8)	[redacted] (16.4)
上気道感染	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (4.9)
上咽頭炎	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)
胃腸炎	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (4.9)	0	[redacted] (3.3)
気管支炎	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.6)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
結膜炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.5)	[redacted] (7.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (4.1)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)

表 2.7.4.8-付録-72　背景項目別（体重）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
血圧上昇	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
肝酵素上昇	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)
高トリグリセリド血症	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.6)
脂質異常症	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.3)
背部痛	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (12.8)	[redacted] (7.5)	[redacted] (9.8)	[redacted] (7.3)	[redacted] (8.2)
頭痛	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.0)	[redacted] (4.9)	[redacted] (7.3)	[redacted] (5.7)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.5)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)
傾眠	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.6)
失神寸前の状態	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
失神	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
意識消失	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.6)
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
鼻出血	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
発疹	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-73　背景項目別（体重）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

体重：＜50 kg

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] (14.3)	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (22.2)	0	[redacted] (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (7.1)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	[redacted] (7.1)	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.6)	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (11.1)	0	[redacted] (11.1)
上気道感染	0	0	[redacted] (20.0)	0	0	[redacted] (5.6)
肺炎	[redacted] (3.6)	0	0	[redacted] (11.1)	0	[redacted] (5.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (10.7)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (10.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (11.1)	0	[redacted] (5.6)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (11.1)	0	[redacted] (5.6)
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-73　背景項目別（体重）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

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] (12.0)	[redacted] (11.8)	[redacted] (19.0)	[redacted] (17.6)	[redacted] (9.5)	[redacted] (15.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
耳痛	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (11.8)	0	[redacted] (3.4)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
腹痛	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	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.7)	[redacted] (11.8)	[redacted] (9.5)	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (5.1)
上気道感染	0	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (3.4)
肺炎	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (5.9)	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (5.9)	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (1.7)
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (9.5)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.1)
頭痛	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (9.5)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.1)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.7)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-74 背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

体重：＜50 kg

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] (25.6)	[redacted] (91.7)	[redacted] (41.2)
血液およびリンパ系障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	0
失明	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
霧視	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
胃腸障害	[redacted] (12.8)	[redacted] (33.3)	[redacted] (17.6)
下痢	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.9)
腹痛	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (5.9)
悪心	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (5.9)
嘔吐	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (3.9)
上腹部痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
歯痛	0	0	0
便秘	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
食中毒	0	0	0
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
発熱	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (10.3)	[redacted] (58.3)	[redacted] (21.6)
上気道感染	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.9)
上咽頭炎	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.9)
咽頭炎	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (3.9)
ウイルス感染	0	0	0
インフルエンザ	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
結膜炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
副鼻腔炎	0	0	0
扁桃炎	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0
膀胱炎	0	0	0
ウイルス性消化管感染	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
肺炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-74　背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：＜50 kg

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])
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	0	0	0
歯瘻	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (3.9)
挫傷	0	0	0
足骨折	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
関節脱臼	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.9)
血圧上昇	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
体重増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
高カリウム血症	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.9)
筋肉痛	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (3.9)
関節痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-74 背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：＜50 kg

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])
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	0	0	0
頚部痛	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
神経系障害	[redacted] (12.8)	[redacted] (16.7)	[redacted] (13.7)
頭痛	[redacted] (12.8)	[redacted] (16.7)	[redacted] (13.7)
浮動性めまい	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
自然流産	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (16.7)	[redacted] (7.8)
口腔咽頭痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
鼻出血	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
咳嗽	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (3.9)
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (3.9)
湿疹	0	0	0
発疹	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (3.9)
高血圧	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (3.9)
低血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-74　背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

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] (35.0)	[redacted] (79.3)	[redacted] (43.8)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
好酸球増加症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
心臓障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
動悸	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
内分泌障害	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
眼障害	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.1)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.1)
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (10.3)	[redacted] (17.2)	[redacted] (11.6)
下痢	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.4)
腹痛	[redacted] (2.6)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.7)
悪心	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
嘔吐	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.1)
上腹部痛	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
歯痛	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
便秘	0	0	0
食中毒	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
嚥下痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.7)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.7)
発熱	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
疲労	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
非心臓性胸痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
免疫系障害	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
過敏症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
感染症および寄生虫症	[redacted] (17.1)	[redacted] (65.5)	[redacted] (26.7)
上気道感染	[redacted] (1.7)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.1)
上咽頭炎	[redacted] (1.7)	[redacted] (10.3)	[redacted] (3.4)
咽頭炎	[redacted] (5.1)	[redacted] (3.4)	[redacted] (4.8)
胃腸炎	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.1)
ウイルス感染	[redacted] (4.3)	0	[redacted] (3.4)
インフルエンザ	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.1)
結膜炎	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
副鼻腔炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.1)
扁桃炎	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.1)
膀胱炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
ウイルス性消化管感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
肺炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
鼻炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
尿路感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-74　背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

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])
虫垂炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
菌血症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
気管支炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
歯瘭	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
喉頭炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
外耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
急性中耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹膜炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
気道感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
気管気管支炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.4)	[redacted] (20.7)	[redacted] (6.8)
挫傷	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.1)
足骨折	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
関節脱臼	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
腓骨骨折	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
靱帯損傷	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
靱帯捻挫	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
皮膚擦過傷	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
軟部組織損傷	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (4.3)	[redacted] (13.8)	[redacted] (6.2)
血圧上昇	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
関節鏡検査	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
代謝および栄養障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.7)
高カリウム血症	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
脂質代謝障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
肥満	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (10.3)	[redacted] (4.1)
筋肉痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
関節痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-74　背景項目別（体重）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

体重：≥ 50 kg

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])
背部痛	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
椎間板突出	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
筋炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (7.7)	[redacted] (17.2)	[redacted] (9.6)
頭痛	[redacted] (5.1)	[redacted] (13.8)	[redacted] (6.8)
浮動性めまい	[redacted] (1.7)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.7)
感覚鈍麻	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
片頭痛	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
失神	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
不安	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
うつ病	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
神経過敏	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
生殖系および乳房障害	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.1)
月経困難症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
腟分泌物	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (24.1)	[redacted] (8.9)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.6)	[redacted] (6.9)	[redacted] (3.4)
鼻出血	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.1)
咳嗽	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
気管支反応性亢進	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
呼吸困難	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (0.9)	[redacted] (13.8)	[redacted] (3.4)
湿疹	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
発疹	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ざ瘡	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
高血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
低血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-75　背景項目別（体重）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）

体重：＜50 kg

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] (8.3)	[redacted] (13.3)	[redacted] (15.4)	[redacted] (12.5)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
腹痛	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
臨床検査	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (5.0)
浮動性めまい	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (5.0)
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
咳嗽	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
血管障害	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)
低血圧	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.5)

表 2.7.4.8-付録-75　背景項目別（体重）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）

体重：≥ 50 kg

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] (7.5)	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (3.3)
耳および迷路障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
背部痛	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
神経系障害	0	[redacted] (2.5)	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (1.6)
浮動性めまい	0	0	0	0	0
頭痛	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-76 背景項目別（体重）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）

体重：＜50 kg

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] (3.6)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	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
疲労	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (3.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-76　背景項目別（体重）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）（続き）

体重：≥ 50 kg

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] (2.7)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (3.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.7)
臨床検査	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (4.8)	0	0	[redacted] (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-77 背景項目別（体重）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）

体重：＜50 kg

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] (25.0)	[redacted] (7.8)
胃腸障害	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
腹痛	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
胃炎	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血圧上昇	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	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
高カリウム血症	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (3.9)
低血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
高血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-77　背景項目別（体重）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）

体重：≥ 50 kg

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] (10.3)	[redacted] (4.1)
胃腸障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹痛	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.1)
血圧上昇	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
代謝および栄養障害	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
高カリウム血症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
神経系障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
低血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
高血圧	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-78　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

Tanner Stage：3 未満

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] (42.9)	[redacted] (30.8)	[redacted] (50.0)	[redacted] (18.2)	[redacted] (34.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (7.1)	[redacted] (15.4)	[redacted] (7.1)	[redacted] (9.1)	[redacted] (10.5)
嘔吐	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
口の錯感覚	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
発熱	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (21.4)	[redacted] (15.4)	[redacted] (28.6)	[redacted] (9.1)	[redacted] (18.4)
上気道感染	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (5.3)
上咽頭炎	[redacted] (7.1)	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
胃腸炎	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (5.3)
気管支炎	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
肺炎	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
尿路感染	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)

表 2.7.4.8-付録-78　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 未満

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
高トリグリセリド血症	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (5.3)
背部痛	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
筋肉痛	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
神経系障害	0	[redacted] (15.4)	[redacted] (21.4)	0	[redacted] (13.2)
頭痛	0	0	[redacted] (14.3)	0	[redacted] (5.3)
浮動性めまい	0	[redacted] (15.4)	0	0	[redacted] (5.3)
傾眠	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
咳嗽	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (7.1)	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (7.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-78　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 以上

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] (28.2)	[redacted] (43.6)	[redacted] (31.0)	[redacted] (25.6)	[redacted] (33.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
耳および迷路障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
甲状腺腫	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (7.0)	[redacted] (4.0)
嘔吐	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (4.7)	[redacted] (1.6)
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
下痢	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
小腸炎	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
歯痛	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
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (7.7)	[redacted] (25.6)	[redacted] (11.9)	[redacted] (9.3)	[redacted] (15.3)
上気道感染	0	[redacted] (10.3)	0	[redacted] (4.7)	[redacted] (4.8)
上咽頭炎	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (7.1)	[redacted] (2.3)	[redacted] (3.2)
胃腸炎	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (1.6)
気管支炎	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
結膜炎	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.6)	[redacted] (11.9)	[redacted] (4.7)	[redacted] (6.5)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (1.6)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)

表 2.7.4.8-付録-78　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Tanner Stage：3 以上

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])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
血圧上昇	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
肝酵素上昇	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (1.6)
高トリグリセリド血症	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
脂質異常症	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)
背部痛	0	[redacted] (5.1)	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (12.8)	[redacted] (5.1)	[redacted] (7.1)	[redacted] (7.0)	[redacted] (6.5)
頭痛	[redacted] (7.7)	[redacted] (5.1)	[redacted] (2.4)	[redacted] (7.0)	[redacted] (4.8)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)
傾眠	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
失神寸前の状態	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
失神	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
意識消失	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (1.6)
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
鼻出血	[redacted] (2.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (1.6)
発疹	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
皮膚剥脱	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
血管障害	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
低血圧	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
高血圧	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-79　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

Tanner Stage：3 未満

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] (11.5)	0	[redacted] (33.3)	0	0	[redacted] (11.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (16.7)	0	0	[redacted] (5.6)
上気道感染	0	0	[redacted] (16.7)	0	0	[redacted] (5.6)
肺炎	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (16.7)	0	0	[redacted] (5.6)
頭痛	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (16.7)	0	0	[redacted] (5.6)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-79　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

Tanner Stage：3 以上

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] (13.0)	[redacted] (12.5)	[redacted] (15.0)	[redacted] (26.3)	[redacted] (10.0)	[redacted] (16.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
耳痛	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
胃腸障害	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (10.5)	0	[redacted] (3.4)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
腹痛	[redacted] (2.6)	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] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.6)	[redacted] (12.5)	[redacted] (10.0)	[redacted] (10.5)	0	[redacted] (6.8)
上気道感染	0	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (3.4)
肺炎	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (6.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (6.3)	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (1.7)
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (5.2)	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (3.4)
頭痛	[redacted] (5.2)	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (3.4)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.6)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
発疹	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

Tanner Stage：3 未満

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] (21.1)	[redacted] (83.3)	[redacted] (36.0)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
リンパ節症	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (10.5)	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.0)
下痢	[redacted] (5.3)	[redacted] (8.3)	[redacted] (6.0)
腹痛	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (4.0)
悪心	0	0	0
嘔吐	0	0	0
上腹部痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
歯痛	0	0	0
便秘	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
食中毒	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
胃炎	0	0	0
嚥下痛	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
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (13.2)	[redacted] (66.7)	[redacted] (26.0)
上気道感染	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (6.0)
上咽頭炎	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
咽頭炎	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
胃腸炎	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
ウイルス感染	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
インフルエンザ	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
結膜炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
副鼻腔炎	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
扁桃炎	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0
膀胱炎	0	0	0
ウイルス性消化管感染	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
肺炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (4.0)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 未満

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])
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
気管支炎	0	0	0
歯瘻	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (5.3)	[redacted] (25.0)	[redacted] (10.0)
挫傷	0	0	0
足骨折	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
関節脱臼	0	0	0
腓骨骨折	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
靭帯損傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
軟部組織損傷	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
歯牙破折	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
上肢骨折	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
臨床検査	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (6.0)
血圧上昇	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
体重増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (16.7)	[redacted] (6.0)
高カリウム血症	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
肥満	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
筋肉痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 未満

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])
関節痛	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
背部痛	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	0	0	0
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (7.9)	[redacted] (8.3)	[redacted] (8.0)
頭痛	[redacted] (7.9)	[redacted] (8.3)	[redacted] (8.0)
浮動性めまい	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.3)	[redacted] (16.7)	[redacted] (8.0)
口腔咽頭痛	0	0	0
鼻出血	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (4.0)
咳嗽	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (4.0)
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
湿疹	0	0	0
発疹	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
高血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
低血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 以上

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] (36.4)	[redacted] (82.8)	[redacted] (45.6)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
好酸球増加症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
動悸	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
内分泌障害	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
眼障害	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.0)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
失明	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
霧視	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
胃腸障害	[redacted] (11.0)	[redacted] (20.7)	[redacted] (12.9)
下痢	[redacted] (2.5)	[redacted] (6.9)	[redacted] (3.4)
腹痛	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.4)
悪心	[redacted] (4.2)	[redacted] (3.4)	[redacted] (4.1)
嘔吐	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (3.4)
上腹部痛	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.0)
歯痛	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
便秘	0	0	0
食中毒	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
嚥下痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.7)	[redacted] (10.3)	[redacted] (3.4)
発熱	[redacted] (1.7)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.7)
疲労	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
非心臓性胸痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
免疫系障害	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
過敏症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
感染症および寄生虫症	[redacted] (16.1)	[redacted] (62.1)	[redacted] (25.2)
上気道感染	[redacted] (1.7)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.1)
上咽頭炎	[redacted] (1.7)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.1)
咽頭炎	[redacted] (4.2)	[redacted] (3.4)	[redacted] (4.1)
胃腸炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.7)
ウイルス感染	[redacted] (3.4)	0	[redacted] (2.7)
インフルエンザ	[redacted] (0.8)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.0)
結膜炎	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
副鼻腔炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
扁桃炎	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.0)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.0)
膀胱炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
ウイルス性消化管感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
肺炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
鼻炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
尿路感染	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

Tanner Stage：3 以上

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])
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
虫垂炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
菌血症	0	0	0
気管支炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
歯瘭	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
喉頭炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
外耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
急性中耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹膜炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
気道感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
気管気管支炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
水痘	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (2.5)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.8)
挫傷	[redacted] (0.8)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.0)
足骨折	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
腓骨骨折	0	0	0
靭帯損傷	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
靭帯捻挫	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	[redacted] (4.2)	[redacted] (13.8)	[redacted] (6.1)
血圧上昇	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
関節鏡検査	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.7)	0	[redacted] (1.4)
高カリウム血症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-80　背景項目別（Tanner Stage）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

Tanner Stage：3 以上

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])
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.5)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.8)
筋肉痛	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
関節痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
背部痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
椎間板突出	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
筋炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
頚部痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
神経系障害	[redacted] (9.3)	[redacted] (20.7)	[redacted] (11.6)
頭痛	[redacted] (6.8)	[redacted] (17.2)	[redacted] (8.8)
浮動性めまい	[redacted] (1.7)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.7)
感覚鈍麻	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
片頭痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
失神	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
自然流産	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
精神障害	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
不安	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
うつ病	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
神経過敏	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
生殖系および乳房障害	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (2.0)
月経困難症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
腟分泌物	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.1)	[redacted] (24.1)	[redacted] (8.8)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.5)	[redacted] (10.3)	[redacted] (4.1)
鼻出血	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
咳嗽	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
気管支反応性亢進	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
呼吸困難	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (0.8)	[redacted] (13.8)	[redacted] (3.4)
湿疹	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
発疹	0	0	0
ざ瘡	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
高血圧	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
低血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-81　背景項目別（Tanner Stage）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）

Tanner Stage：3 未満

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] (14.3)	[redacted] (9.1)	[redacted] (10.5)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
腹痛	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (5.3)
浮動性めまい	0	[redacted] (7.7)	0	0	[redacted] (2.6)
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (9.1)	[redacted] (2.6)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
咳嗽	0	0	[redacted] (7.1)	0	[redacted] (2.6)
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-81　背景項目別（Tanner Stage）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）

Tanner Stage：3 以上

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] (2.4)	[redacted] (2.3)	[redacted] (4.0)
耳および迷路障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
背部痛	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
神経系障害	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (1.6)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
頭痛	0	[redacted] (2.6)	0	0	[redacted] (0.8)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)
低血圧	0	0	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (0.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-82 背景項目別（Tanner Stage）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）

Tanner Stage：3 未満

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] (3.8)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	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
疲労	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-82　背景項目別（Tanner Stage）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）（続き）

Tanner Stage：3 以上

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] (2.6)	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (3.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.3)	0	[redacted] (1.7)
臨床検査	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-83　背景項目別（Tanner Stage）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）

Tanner Stage：3 未満

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] (5.3)	[redacted] (16.7)	[redacted] (8.0)
胃腸障害	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
腹痛	[redacted] (2.6)	0	[redacted] (2.0)
胃炎	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血圧上昇	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	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
高カリウム血症	[redacted] (2.6)	[redacted] (8.3)	[redacted] (4.0)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
低血圧	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.0)
高血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-83　背景項目別（Tanner Stage）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）

Tanner Stage：3 以上

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] (1.7)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.1)
胃腸障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹痛	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (1.7)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.0)
血圧上昇	[redacted] (0.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.4)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
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	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.4)
低血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
高血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-84　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (31.0)	[redacted] (42.5)	[redacted] (30.2)	[redacted] (26.2)	[redacted] (32.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
耳および迷路障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
中耳の炎症	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
甲状腺腫	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.0)	[redacted] (4.7)	[redacted] (7.1)	[redacted] (5.6)
嘔吐	[redacted] (2.4)	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
腹痛	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
下痢	[redacted] (2.4)	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
小腸炎	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
胃炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
口の錯感覚	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (7.1)	[redacted] (22.5)	[redacted] (16.3)	[redacted] (9.5)	[redacted] (16.0)
上気道感染	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (2.3)	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.6)
上咽頭炎	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (4.7)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)
胃腸炎	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (2.4)
気管支炎	0	[redacted] (5.0)	0	0	[redacted] (1.6)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
下気道感染	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
肺炎	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
尿路感染	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
ウイルス感染	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)

表 2.7.4.8-付録-84 背景項目別（高血圧の種類）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	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] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
肝酵素上昇	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)
高トリグリセリド血症	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.6)
脂質異常症	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (7.5)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (4.0)
背部痛	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (3.2)
筋肉痛	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
神経系障害	[redacted] (11.9)	[redacted] (10.0)	[redacted] (14.0)	[redacted] (7.1)	[redacted] (10.4)
頭痛	[redacted] (7.1)	[redacted] (5.0)	[redacted] (7.0)	[redacted] (7.1)	[redacted] (6.4)
浮動性めまい	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (4.7)	[redacted] (2.4)	[redacted] (4.0)
傾眠	0	0	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (1.6)
失神寸前の状態	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
失神	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
意識消失	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.5)	[redacted] (2.3)	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.4)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
鼻出血	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
発疹	0	0	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.8)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
低血圧	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
高血圧	[redacted] (2.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-84　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	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] (36.4)	[redacted] (33.3)	[redacted] (53.8)	[redacted] (16.7)	[redacted] (35.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (9.1)	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (8.3)	[redacted] (5.4)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	[redacted] (9.1)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.7)
歯痛	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] (8.3)	[redacted] (2.7)
発熱	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (27.3)	[redacted] (25.0)	[redacted] (15.4)	[redacted] (8.3)	[redacted] (16.2)
上気道感染	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.7)
上咽頭炎	[redacted] (9.1)	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (8.3)	[redacted] (5.4)
胃腸炎	0	0	[redacted] (7.7)	0	[redacted] (2.7)
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
結膜炎	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.7)
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
咽頭炎	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.7)
咽頭扁桃炎	[redacted] (9.1)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	[redacted] (9.1)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (38.5)	[redacted] (8.3)	[redacted] (16.2)
血中クレアチニン増加	0	0	[redacted] (7.7)	[redacted] (8.3)	[redacted] (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (15.4)	0	[redacted] (5.4)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (15.4)	0	[redacted] (5.4)

表 2.7.4.8-付録-84　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	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])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.7)
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	[redacted] (8.3)	0	0	[redacted] (2.7)
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-85　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (11.3)	[redacted] (11.8)	[redacted] (15.8)	[redacted] (10.0)	[redacted] (5.0)	[redacted] (10.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
耳痛	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
腹痛	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	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.8)	[redacted] (11.8)	[redacted] (10.5)	0	0	[redacted] (3.4)
上気道感染	0	0	[redacted] (5.3)	0	0	[redacted] (1.7)
肺炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (5.3)	0	0	[redacted] (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (5.9)	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (5.9)	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (1.7)
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (5.3)	0	0	[redacted] (1.7)
頭痛	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (5.3)	0	0	[redacted] (1.7)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.8)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-85　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（中断期）（AR14.001 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	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] (17.4)	0	[redacted] (28.6)	[redacted] (50.0)	[redacted] (20.0)	[redacted] (33.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (8.7)	0	0	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (5.6)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (5.6)
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	[redacted] (8.7)	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	[redacted] (14.3)	[redacted] (33.3)	0	[redacted] (16.7)
上気道感染	0	0	[redacted] (14.3)	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (11.1)
肺炎	0	0	0	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (5.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (8.7)	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (13.0)	0	[redacted] (14.3)	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (11.1)
頭痛	[redacted] (13.0)	0	[redacted] (14.3)	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (11.1)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (5.6)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (16.7)	0	[redacted] (5.6)
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (31.2)	[redacted] (84.0)	[redacted] (40.0)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
好酸球増加症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
リンパ節炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
リンパ節症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
心臓障害	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
動悸	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
内分泌障害	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
眼障害	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.0)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.0)
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (7.2)	[redacted] (28.0)	[redacted] (10.7)
下痢	[redacted] (2.4)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.7)
腹痛	[redacted] (2.4)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.7)
悪心	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
嘔吐	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.3)
上腹部痛	[redacted] (0.8)	[redacted] (8.0)	[redacted] (2.0)
歯痛	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
便秘	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
食中毒	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
嚥下痛	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
発熱	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
免疫系障害	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
過敏症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
季節性アレルギー	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (16.8)	[redacted] (76.0)	[redacted] (26.7)
上気道感染	[redacted] (2.4)	[redacted] (16.0)	[redacted] (4.7)
上咽頭炎	[redacted] (2.4)	[redacted] (12.0)	[redacted] (4.0)
咽頭炎	[redacted] (4.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (4.7)
胃腸炎	[redacted] (1.6)	[redacted] (12.0)	[redacted] (3.3)
ウイルス感染	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (3.3)
インフルエンザ	[redacted] (0.8)	[redacted] (12.0)	[redacted] (2.7)
結膜炎	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
副鼻腔炎	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
扁桃炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (12.0)	[redacted] (2.0)
膀胱炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
肺炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
鼻炎	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
尿路感染	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
虫垂炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
菌血症	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
気管支炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
歯瘭	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
喉頭炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
外耳炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
急性中耳炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
腹膜炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
気道感染	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (2.4)	[redacted] (24.0)	[redacted] (6.0)
挫傷	[redacted] (0.8)	[redacted] (8.0)	[redacted] (2.0)
足骨折	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
関節脱臼	0	0	0
腓骨骨折	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
靭帯損傷	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
靭帯捻挫	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
皮膚擦過傷	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
軟部組織損傷	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (4.0)	[redacted] (16.0)	[redacted] (6.0)
血圧上昇	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
関節鏡検査	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
体重増加	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
代謝および栄養障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (4.0)	[redacted] (2.0)
高カリウム血症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
脂質代謝障害	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
肥満	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (12.0)	[redacted] (4.0)
筋肉痛	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
関節痛	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
背部痛	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
椎間板突出	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
筋炎	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (9.6)	[redacted] (20.0)	[redacted] (11.3)
頭痛	[redacted] (7.2)	[redacted] (16.0)	[redacted] (8.7)
浮動性めまい	[redacted] (1.6)	[redacted] (8.0)	[redacted] (2.7)
感覚鈍麻	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
片頭痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
失神	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
不安	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
うつ病	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
神経過敏	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
生殖系および乳房障害	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.3)
月経困難症	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.6)	[redacted] (28.0)	[redacted] (9.3)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.4)	[redacted] (8.0)	[redacted] (3.3)
鼻出血	[redacted] (0.8)	[redacted] (12.0)	[redacted] (2.7)
咳嗽	[redacted] (1.6)	0	[redacted] (1.3)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.6)	[redacted] (12.0)	[redacted] (3.3)
湿疹	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
発疹	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
ざ瘡	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
高血圧	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
低血圧	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	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] (38.7)	[redacted] (81.3)	[redacted] (53.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0
失明	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
霧視	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
胃腸障害	[redacted] (25.8)	[redacted] (12.5)	[redacted] (21.3)
下痢	[redacted] (6.5)	[redacted] (12.5)	[redacted] (8.5)
腹痛	[redacted] (9.7)	0	[redacted] (6.4)
悪心	[redacted] (9.7)	0	[redacted] (6.4)
嘔吐	[redacted] (9.7)	0	[redacted] (6.4)
上腹部痛	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
歯痛	0	0	0
便秘	0	0	0
食中毒	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (4.3)
発熱	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
疲労	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
感染症および寄生虫症	[redacted] (9.7)	[redacted] (43.8)	[redacted] (21.3)
上気道感染	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (4.3)
上咽頭炎	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (4.3)
咽頭炎	0	0	0
胃腸炎	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0
結膜炎	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
副鼻腔炎	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
扁桃炎	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
ウイルス性上気道感染	0	0	0
膀胱炎	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0
肺炎	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
鼻炎	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	0	0	0
歯瘭	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (6.5)	[redacted] (6.3)	[redacted] (6.4)
挫傷	0	0	0
足骨折	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (6.5)	0	[redacted] (4.3)
腓骨骨折	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.2)	[redacted] (12.5)	[redacted] (6.4)
血圧上昇	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
高カリウム血症	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-86　背景項目別（高血圧の種類）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (12.5)	[redacted] (6.4)
筋肉痛	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (4.3)
関節痛	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	0	0	0
頚部痛	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
神経系障害	[redacted] (6.5)	[redacted] (12.5)	[redacted] (8.5)
頭痛	[redacted] (6.5)	[redacted] (12.5)	[redacted] (8.5)
浮動性めまい	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
自然流産	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (12.5)	[redacted] (6.4)
口腔咽頭痛	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
鼻出血	0	0	0
咳嗽	[redacted] (3.2)	0	[redacted] (2.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (12.5)	[redacted] (4.3)
湿疹	0	0	0
発疹	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
血管障害	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
高血圧	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
低血圧	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-87　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（二重盲検期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (10.0)	[redacted] (7.0)	0	[redacted] (5.6)
耳および迷路障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
回転性めまい	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
胃腸障害	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
腹痛	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
背部痛	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
神経系障害	0	[redacted] (5.0)	[redacted] (4.7)	0	4 (3.2)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.5)	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (1.6)
頭痛	0	[redacted] (2.5)	0	0	[redacted] (0.8)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
傾眠	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
血管障害	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)
低血圧	0	0	[redacted] (2.3)	0	[redacted] (0.8)

表 2.7.4.8-付録-87 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（二重盲検期）（AR14.001 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	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	0	0	[redacted] (16.7)	[redacted] (5.4)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (8.3)	[redacted] (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-88　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（中断期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (2.5)	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	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	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
疲労	0	0	0	[redacted] (5.0)	0	[redacted] (1.7)
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (1.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-88　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（中断期）（AR14.001 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	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] (4.3)	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (4.3)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-89　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
（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

高血圧の種類：本態性高血圧症

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] (1.6)	[redacted] (12.0)	[redacted] (3.3)
胃腸障害	[redacted] (0.8)	[redacted] (4.0)	[redacted] (1.3)
腹痛	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
胃炎	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
血圧上昇	0	0	0
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.8)	0	[redacted] (0.7)
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	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
浮動性めまい	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
低血圧	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (1.3)
高血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-89　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（長期非盲検期）（AR14.001 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	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] (6.5)	[redacted] (18.8)	[redacted] (10.6)
胃腸障害	0	0	0
腹痛	0	0	0
胃炎	0	0	0
臨床検査	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
血圧上昇	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
高カリウム血症	[redacted] (3.2)	[redacted] (6.3)	[redacted] (4.3)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)
低血圧	0	0	0
高血圧	0	[redacted] (6.3)	[redacted] (2.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (66.7)	[redacted] (100.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (66.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
嘔吐	0	0	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	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
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	[redacted] (33.3)	[redacted] (100.0)	0	[redacted] (33.3)
上気道感染	0	[redacted] (33.3)	0	0	[redacted] (16.7)
上咽頭炎	0	0	[redacted] (100.0)	0	[redacted] (16.7)
胃腸炎	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	[redacted] (33.3)	[redacted] (100.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (50.0)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (33.3)	[redacted] (100.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (50.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (33.3)	0	0	[redacted] (16.7)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	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] (27.3)	[redacted] (33.3)	[redacted] (42.9)	[redacted] (28.6)	[redacted] (36.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
回転性めまい	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (9.1)	0	[redacted] (9.5)	0	[redacted] (4.0)
嘔吐	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	[redacted] (9.1)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
歯痛	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
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (18.2)	[redacted] (26.7)	[redacted] (14.3)	[redacted] (21.4)	[redacted] (20.0)
上気道感染	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (7.1)	[redacted] (4.0)
上咽頭炎	[redacted] (9.1)	0	[redacted] (4.8)	[redacted] (7.1)	[redacted] (4.0)
胃腸炎	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (4.0)
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	[redacted] (7.1)	[redacted] (2.0)
結膜炎	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	[redacted] (9.1)	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (9.5)	0	[redacted] (4.0)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 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	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])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	[redacted] (7.1)	[redacted] (2.0)
高トリグリセリド血症	0	0	0	[redacted] (7.1)	[redacted] (2.0)
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	[redacted] (9.5)	0	[redacted] (4.0)
頭痛	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
咳嗽	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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] (33.3)	[redacted] (41.2)	[redacted] (29.4)	[redacted] (21.1)	[redacted] (30.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
好酸球増加症	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
好中球減少症	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
耳および迷路障害	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
甲状腺腫	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
胃腸障害	[redacted] (4.8)	[redacted] (5.9)	[redacted] (2.9)	[redacted] (7.9)	[redacted] (5.7)
嘔吐	[redacted] (2.4)	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
下痢	[redacted] (2.4)	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
小腸炎	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
胃炎	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
口の錯感覚	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
発熱	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
肝胆道系障害	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
脂肪肝	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (9.5)	[redacted] (20.6)	[redacted] (14.7)	[redacted] (5.3)	[redacted] (13.2)
上気道感染	0	[redacted] (8.8)	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (4.7)
上咽頭炎	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (1.9)
胃腸炎	0	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (1.9)
気管支炎	0	[redacted] (5.9)	0	0	[redacted] (1.9)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
下気道感染	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
肺炎	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
尿路感染	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (8.8)	[redacted] (2.6)	[redacted] (3.8)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (1.9)

表 2.7.4.8-付録-90　背景項目別（腎機能）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (5.9)	0	0	[redacted] (1.9)
高トリグリセリド血症	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
脂質異常症	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (8.8)	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (4.7)
背部痛	0	[redacted] (5.9)	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (3.8)
筋肉痛	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
神経系障害	[redacted] (11.9)	[redacted] (11.8)	[redacted] (11.8)	[redacted] (7.9)	[redacted] (10.4)
頭痛	[redacted] (7.1)	[redacted] (5.9)	[redacted] (5.9)	[redacted] (7.9)	[redacted] (6.6)
浮動性めまい	0	[redacted] (5.9)	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (3.8)
傾眠	0	0	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (1.9)
失神寸前の状態	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
失神	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
意識消失	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
精神障害	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (2.4)	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (1.9)
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
アレルギー性鼻炎	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
鼻出血	[redacted] (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (1.9)
発疹	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
皮膚剥脱	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
血管障害	[redacted] (2.4)	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
低血圧	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
高血圧	[redacted] (2.4)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-91　背景項目別（腎機能）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

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=0)	TAK-491 全体 (n=[redacted])
全体	0	0	0	[redacted] (100.0)	0	[redacted] (50.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	[redacted] (100.0)	0	[redacted] (50.0)
上気道感染	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	[redacted] (100.0)	0	[redacted] (50.0)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-91　背景項目別（腎機能）有害事象（中断期）（AR14.001 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	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] (13.8)	0	[redacted] (42.9)	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (4.2)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (4.2)
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.4)	0	[redacted] (28.6)	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (12.5)
上気道感染	0	0	[redacted] (28.6)	[redacted] (10.0)	0	[redacted] (12.5)
肺炎	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (3.4)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (6.9)	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
頭痛	[redacted] (6.9)	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.4)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	[redacted] (3.4)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-91　背景項目別（腎機能）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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] (12.9)	[redacted] (10.5)	[redacted] (11.1)	[redacted] (20.0)	[redacted] (11.1)	[redacted] (13.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
耳痛	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
胃腸障害	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
腹痛	[redacted] (2.9)	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] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
疲労	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
感染症および寄生虫症	[redacted] (2.9)	[redacted] (10.5)	[redacted] (5.6)	0	0	[redacted] (2.0)
上気道感染	0	0	0	0	0	0
肺炎	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (5.6)	0	0	[redacted] (2.0)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (5.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (5.3)	0	0	0	0
胃腸炎	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.9)	0	0	0	[redacted] (5.6)	[redacted] (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (5.6)	[redacted] (2.0)
心雑音	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.4)	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
背部痛	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.6)	0	[redacted] (5.6)	[redacted] (3.9)
頭痛	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.6)	0	[redacted] (5.6)	[redacted] (3.9)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
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] (1.4)	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.4)	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
発疹	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
血管障害	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

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] (75.0)	[redacted] (100.0)	[redacted] (83.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (50.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (50.0)
下痢	[redacted] (25.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (33.3)
腹痛	0	0	0
悪心	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
嘔吐	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
上腹部痛	0	0	0
歯痛	0	0	0
便秘	0	0	0
食中毒	0	0	0
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
発熱	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
感染症および寄生虫症	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
上気道感染	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
上咽頭炎	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
咽頭炎	0	0	0
胃腸炎	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0
結膜炎	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0
扁桃炎	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0
膀胱炎	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0
肺炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
尿路感染	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	0	0	0
歯瘻	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
挫傷	0	0	0
足骨折	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
腓骨骨折	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血圧上昇	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	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
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
筋肉痛	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
関節痛	0	0	0
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	0	0	0
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
頭痛	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
浮動性めまい	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	[redacted] (25.0)	0	[redacted] (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (25.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (33.3)
口腔咽頭痛	[redacted] (25.0)	[redacted] (50.0)	[redacted] (33.3)
鼻出血	0	0	0
咳嗽	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0
湿疹	0	0	0
発疹	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	0	0
高血圧	0	0	0
低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	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] (43.5)	[redacted] (90.0)	[redacted] (51.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (15.2)	[redacted] (10.0)	[redacted] (14.3)
下痢	[redacted] (2.2)	[redacted] (10.0)	[redacted] (3.6)
腹痛	[redacted] (6.5)	0	[redacted] (5.4)
悪心	[redacted] (4.3)	0	[redacted] (3.6)
嘔吐	[redacted] (4.3)	0	[redacted] (3.6)
上腹部痛	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
歯痛	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
便秘	0	0	0
食中毒	0	0	0
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
発熱	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
過敏症	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (19.6)	[redacted] (70.0)	[redacted] (28.6)
上気道感染	[redacted] (4.3)	[redacted] (10.0)	[redacted] (5.4)
上咽頭炎	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (3.6)
咽頭炎	[redacted] (6.5)	0	[redacted] (5.4)
胃腸炎	0	0	0
ウイルス感染	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
インフルエンザ	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
結膜炎	[redacted] (4.3)	0	[redacted] (3.6)
咽頭扁桃炎	0	0	0
副鼻腔炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
扁桃炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (20.0)	[redacted] (3.6)
膀胱炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
ウイルス性消化管感染	0	0	0
肺炎	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
鼻炎	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
尿路感染	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
歯瘭	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
ヘルパンギーナ	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (4.3)	[redacted] (20.0)	[redacted] (7.1)
挫傷	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
足骨折	0	0	0
関節脱臼	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
腓骨骨折	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.2)	[redacted] (30.0)	[redacted] (7.1)
血圧上昇	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
代謝および栄養障害	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
高カリウム血症	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 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	TAK-491 単独 (n=[redacted])	TAK-491 と他の降圧薬の併用 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
筋肉痛	0	0	0
関節痛	0	0	0
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
頚部痛	0	0	0
神経系障害	[redacted] (13.0)	[redacted] (20.0)	[redacted] (14.3)
頭痛	[redacted] (8.7)	[redacted] (20.0)	[redacted] (10.7)
浮動性めまい	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (4.3)	[redacted] (10.0)	[redacted] (5.4)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
鼻出血	0	0	0
咳嗽	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (4.3)	[redacted] (10.0)	[redacted] (5.4)
湿疹	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
発疹	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
血管障害	0	0	0
高血圧	0	0	0
低血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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] (26.4)	[redacted] (79.3)	[redacted] (37.8)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.2)
好酸球増加症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
リンパ節炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
リンパ節症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
心臓障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
動悸	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
内分泌障害	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
眼障害	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.2)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
失明	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
霧視	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
胃腸障害	[redacted] (7.5)	[redacted] (24.1)	[redacted] (11.1)
下痢	[redacted] (2.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.0)
腹痛	[redacted] (2.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.0)
悪心	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (2.2)
嘔吐	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
上腹部痛	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
歯痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
便秘	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
食中毒	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
嚥下痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.2)
発熱	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
疲労	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
非心臓性胸痛	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
免疫系障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (14.2)	[redacted] (62.1)	[redacted] (24.4)
上気道感染	[redacted] (0.9)	[redacted] (13.8)	[redacted] (3.7)
上咽頭炎	[redacted] (2.8)	[redacted] (6.9)	[redacted] (3.7)
咽頭炎	[redacted] (2.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.0)
胃腸炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (10.3)	[redacted] (3.7)
ウイルス感染	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (3.0)
インフルエンザ	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
結膜炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.2)
副鼻腔炎	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
扁桃炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
膀胱炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
肺炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
鼻炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
尿路感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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])
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
虫垂炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
菌血症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
気管支炎	0	0	0
歯瘭	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
外耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
急性中耳炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹膜炎	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
気道感染	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (1.9)	[redacted] (17.2)	[redacted] (5.2)
挫傷	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
足骨折	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
関節脱臼	0	0	0
腓骨骨折	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
靭帯損傷	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
靭帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
軟部組織損傷	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (4.7)	[redacted] (10.3)	[redacted] (5.9)
血圧上昇	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
関節鏡検査	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
体重増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (2.8)	[redacted] (3.4)	[redacted] (3.0)
高カリウム血症	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
脂質代謝障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
肥満	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)

表 2.7.4.8-付録-92　背景項目別（腎機能）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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])
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.8)	[redacted] (13.8)	[redacted] (5.2)
筋肉痛	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
関節痛	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
背部痛	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
椎間板突出	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
筋炎	0	0	0
頚部痛	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
神経系障害	[redacted] (6.6)	[redacted] (17.2)	[redacted] (8.9)
頭痛	[redacted] (5.7)	[redacted] (13.8)	[redacted] (7.4)
浮動性めまい	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
感覚鈍麻	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
片頭痛	0	0	0
失神	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
自然流産	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
精神障害	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
不安	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
うつ病	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
神経過敏	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
生殖系および乳房障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
月経困難症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (4.7)	[redacted] (24.1)	[redacted] (8.9)
口腔咽頭痛	[redacted] (0.9)	[redacted] (6.9)	[redacted] (2.2)
鼻出血	[redacted] (0.9)	[redacted] (10.3)	[redacted] (3.0)
咳嗽	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.5)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.9)	[redacted] (3.4)	[redacted] (1.5)
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	[redacted] (13.8)	[redacted] (3.0)
湿疹	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
発疹	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
ざ瘡	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
爪床の炎症	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.2)
高血圧	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.2)
低血圧	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-93 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（二重盲検期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	0	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	[redacted] (50.0)	[redacted] (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-93　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（二重盲検期）（AR14.001 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	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (6.7)	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (4.0)
耳および迷路障害	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
回転性めまい	0	[redacted] (6.7)	0	0	[redacted] (2.0)
胃腸障害	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
腹痛	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
咳嗽	0	0	[redacted] (4.8)	0	[redacted] (2.0)
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-93　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（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	[redacted] (8.8)	[redacted] (5.9)	[redacted] (2.6)	[redacted] (5.7)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
背部痛	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
神経系障害	0	[redacted] (5.9)	[redacted] (5.9)	0	[redacted] (3.8)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.9)	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (1.9)
頭痛	0	[redacted] (2.9)	0	0	[redacted] (0.9)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
傾眠	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
腎機能障害	0	0	0	[redacted] (2.6)	[redacted] (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)
低血圧	0	0	[redacted] (2.9)	0	[redacted] (0.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-94　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（中断期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

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])
発現症例なし						

表 2.7.4.8-付録-94 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（中断期）（AR14.001 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	プラセボ (n=[redacted])	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	中用量 (n=[redacted])	高用量 (n=[redacted])	全体 (n=[redacted])
全体	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (14.3)	0	0	[redacted] (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-94　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（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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] (4.3)	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	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	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
疲労	0	0	0	[redacted] (6.7)	0	[redacted] (2.0)
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.4)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (2.9)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (2.9)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-95　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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

腎機能（eGFR）：30～59.9 mL/min/1.73m^2

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])
発現症例なし			

表 2.7.4.8-付録-95　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（長期非盲検期）（AR14.001 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	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] (4.3)	[redacted] (20.0)	[redacted] (7.1)
胃腸障害	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
腹痛	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
胃炎	0	0	0
臨床検査	[redacted] (2.2)	[redacted] (10.0)	[redacted] (3.6)
血圧上昇	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
血中クレアチニン増加	[redacted] (2.2)	0	[redacted] (1.8)
代謝および栄養障害	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
高カリウム血症	0	[redacted] (10.0)	[redacted] (1.8)
神経系障害	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	0	0
低血圧	0	0	0
高血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-95　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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

腎機能（eGFR）：≥90 mL/min/1.73m^2

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] (1.9)	[redacted] (13.8)	[redacted] (4.4)
胃腸障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
腹痛	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
臨床検査	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
血圧上昇	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0
代謝および栄養障害	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
高カリウム血症	[redacted] (0.9)	0	[redacted] (0.7)
神経系障害	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)
血管障害	0	[redacted] (10.3)	[redacted] (2.2)
低血圧	0	[redacted] (6.9)	[redacted] (1.5)
高血圧	0	[redacted] (3.4)	[redacted] (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-96　背景項目別（肝機能障害）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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	[redacted] (20.0)	[redacted] (100.0)	[redacted] (28.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	0	0
歯痛	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
発熱	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	[redacted] (20.0)	0	[redacted] (14.3)
上気道感染	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	[redacted] (20.0)	0	[redacted] (14.3)
胃腸炎	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	[redacted] (100.0)	[redacted] (14.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	[redacted] (100.0)	[redacted] (14.3)

表 2.7.4.8-付録-96 背景項目別（肝機能障害）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：有

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
血圧上昇	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-96　背景項目別（肝機能障害）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (41.2)	[redacted] (37.3)	[redacted] (22.6)	[redacted] (33.5)
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] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
回転性めまい	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
中耳の炎症	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
内分泌障害	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
甲状腺腫	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
胃腸障害	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.9)	[redacted] (5.9)	[redacted] (7.5)	[redacted] (5.8)
嘔吐	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.3)
腹痛	0	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
胃炎	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
口の錯感覚	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
唾液腺痛	0	0	[redacted] (2.0)	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] (23.5)	[redacted] (15.7)	[redacted] (9.4)	[redacted] (16.1)
上気道感染	0	[redacted] (9.8)	[redacted] (2.0)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.2)
上咽頭炎	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (3.9)	[redacted] (3.8)	[redacted] (2.6)
胃腸炎	0	[redacted] (3.9)	[redacted] (3.9)	0	[redacted] (2.6)
気管支炎	0	[redacted] (3.9)	0	0	[redacted] (1.3)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.3)
結膜炎	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
皮膚糸状菌症	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
下気道感染	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
急性中耳炎	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
咽頭炎	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
咽頭扁桃炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
肺炎	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
尿路感染	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
ウイルス感染	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	[redacted] (11.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (5.2)
血中クレアチニン増加	0	[redacted] (2.0)	[redacted] (2.0)	[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] (3.9)	0	[redacted] (1.3)
血中ブドウ糖減少	0	0	[redacted] (3.9)	0	[redacted] (1.3)

表 2.7.4.8-付録-96　背景項目別（肝機能障害）有害事象（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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])
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
糸球体濾過率減少	0	[redacted] (2.0)	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] (3.9)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
高トリグリセリド血症	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.3)
脂質異常症	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	[redacted] (5.9)	[redacted] (2.0)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.2)
背部痛	0	[redacted] (3.9)	[redacted] (2.0)	[redacted] (1.9)	[redacted] (2.6)
筋肉痛	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	[redacted] (9.4)	[redacted] (7.8)	[redacted] (11.8)	[redacted] (5.7)	[redacted] (8.4)
頭痛	[redacted] (5.7)	[redacted] (3.9)	[redacted] (5.9)	[redacted] (5.7)	[redacted] (5.2)
浮動性めまい	0	[redacted] (3.9)	[redacted] (3.9)	[redacted] (1.9)	[redacted] (3.2)
傾眠	0	0	[redacted] (2.0)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.3)
失神寸前の状態	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
自閉症スペクトラム障害	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	[redacted] (2.0)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	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] (2.0)	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.3)
発疹	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
皮膚剥脱	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
血管障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	0	0	[redacted] (2.0)	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 1.3.2.1.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-97　背景項目別（肝機能障害）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
耳痛	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
胃腸障害	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
腹痛	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
疲労	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (50.0)	0	[redacted] (25.0)
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-97　背景項目別（肝機能障害）有害事象（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (13.0)	[redacted] (8.7)	[redacted] (20.0)	[redacted] (16.7)	[redacted] (8.3)	[redacted] (15.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
排便回数増加	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
嘔吐	0	0	0	0	0	0
腹痛	[redacted] (2.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
疲労	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
感染症および寄生虫症	[redacted] (3.0)	[redacted] (8.7)	[redacted] (12.0)	[redacted] (8.3)	0	[redacted] (6.8)
上気道感染	0	0	[redacted] (8.0)	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (4.1)
肺炎	[redacted] (1.0)	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
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] (2.0)	0	[redacted] (4.0)	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (1.4)
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	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	[redacted] (6.0)	0	[redacted] (8.0)	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (4.1)
頭痛	[redacted] (6.0)	0	[redacted] (8.0)	0	[redacted] (4.2)	[redacted] (4.1)
浮動性めまい	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (3.0)	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] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
そう痒症	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
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 1.3.2.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-98　背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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] (66.7)	[redacted] (75.0)	[redacted] (71.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0
リンパ節症	0	0	0
心臓障害	0	0	0
動悸	0	0	0
内分泌障害	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0
眼障害	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0
失明	0	0	0
霧視	0	0	0
胃腸障害	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
下痢	0	0	0
腹痛	0	0	0
悪心	0	0	0
嘔吐	0	0	0
上腹部痛	0	0	0
歯痛	0	0	0
便秘	0	0	0
食中毒	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
嚥下痛	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
疲労	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
免疫系障害	0	0	0
過敏症	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0
移植拒絶反応	0	0	0
感染症および寄生虫症	[redacted] (66.7)	[redacted] (75.0)	[redacted] (71.4)
上気道感染	0	0	0
上咽頭炎	[redacted] (33.3)	[redacted] (25.0)	[redacted] (28.6)
咽頭炎	[redacted] (33.3)	0	[redacted] (14.3)
胃腸炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
ウイルス感染	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0
結膜炎	[redacted] (33.3)	0	[redacted] (14.3)
咽頭扁桃炎	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0
扁桃炎	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
膀胱炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
ウイルス性消化管感染	0	0	0
肺炎	0	0	0
鼻炎	0	0	0
尿路感染	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)

表 2.7.4.8-付録-98　背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

肝機能障害（合併症）：有

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])
虫垂炎	0	0	0
菌血症	0	0	0
気管支炎	0	0	0
歯瘻	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
ヘルパンギーナ	0	0	0
喉頭炎	0	0	0
外耳炎	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0
腹膜炎	0	0	0
気道感染	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0
水痘	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
挫傷	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
足骨折	0	0	0
関節脱臼	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0
靭帯損傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0
歯牙破折	0	0	0
上肢骨折	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血圧上昇	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
関節鏡検査	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0
心雑音	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0
体重増加	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
インスリン抵抗性	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0
肥満	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0
筋肉痛	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-98 背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

肝機能障害（合併症）：有

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])
関節痛	0	0	0
背部痛	0	0	0
椎間板突出	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0
筋炎	0	0	0
頚部痛	0	0	0
神経系障害	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
頭痛	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
浮動性めまい	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0
片頭痛	0	0	0
失神	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0
自然流産	0	0	0
精神障害	0	0	0
不安	0	0	0
うつ病	0	0	0
神経過敏	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0
月経困難症	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0
腟分泌物	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0
鼻出血	0	0	0
咳嗽	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0
呼吸困難	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0
湿疹	0	0	0
発疹	0	0	0
ざ瘡	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
高血圧	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
低血圧	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)

表 2.7.4.8-付録-98　背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (32.0)	[redacted] (83.8)	[redacted] (42.1)
血液およびリンパ系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
好酸球増加症	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
リンパ節炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
リンパ節症	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
心臓障害	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
動悸	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
内分泌障害	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
甲状腺嚢腫	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
眼障害	[redacted] (2.0)	[redacted] (2.7)	[redacted] (2.1)
アレルギー性結膜炎	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (1.6)
失明	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
霧視	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
胃腸障害	[redacted] (11.1)	[redacted] (21.6)	[redacted] (13.2)
下痢	[redacted] (3.3)	[redacted] (8.1)	[redacted] (4.2)
腹痛	[redacted] (3.9)	[redacted] (2.7)	[redacted] (3.7)
悪心	[redacted] (3.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (3.2)
嘔吐	[redacted] (3.3)	0	[redacted] (2.6)
上腹部痛	[redacted] (1.3)	[redacted] (5.4)	[redacted] (2.1)
歯痛	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
便秘	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
食中毒	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
胃炎	0	0	0
嚥下痛	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted] (1.3)	[redacted] (8.1)	[redacted] (2.6)
発熱	[redacted] (1.3)	[redacted] (5.4)	[redacted] (2.1)
疲労	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
非心臓性胸痛	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
免疫系障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
過敏症	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
季節性アレルギー	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
移植拒絶反応	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
感染症および寄生虫症	[redacted] (14.4)	[redacted] (62.2)	[redacted] (23.7)
上気道感染	[redacted] (2.0)	[redacted] (16.2)	[redacted] (4.7)
上咽頭炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (10.8)	[redacted] (3.2)
咽頭炎	[redacted] (3.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (3.2)
胃腸炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (5.4)	[redacted] (2.1)
ウイルス感染	[redacted] (3.3)	0	[redacted] (2.6)
インフルエンザ	[redacted] (0.7)	[redacted] (8.1)	[redacted] (2.1)
結膜炎	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
咽頭扁桃炎	0	[redacted] (8.1)	[redacted] (1.6)
副鼻腔炎	[redacted] (0.7)	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.6)
扁桃炎	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
ウイルス性上気道感染	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
膀胱炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
ウイルス性消化管感染	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
肺炎	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
鼻炎	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
尿路感染	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)

表 2.7.4.8-付録-98　背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）
（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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])
ウイルス性咽頭炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
虫垂炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
菌血症	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
気管支炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
歯瘭	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ヘルパンギーナ	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
喉頭炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
外耳炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
急性中耳炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
腹膜炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
気道感染	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
気管気管支炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
水痘	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
外陰膣真菌感染	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted] (3.3)	[redacted] (16.2)	[redacted] (5.8)
挫傷	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
足骨折	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
関節脱臼	[redacted] (1.3)	0	[redacted] (1.1)
腓骨骨折	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
靭帯損傷	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
靭帯捻挫	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
皮膚擦過傷	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
軟部組織損傷	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
歯牙破折	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
上肢骨折	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (3.9)	[redacted] (16.2)	[redacted] (6.3)
血圧上昇	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
関節鏡検査	0	[redacted] (2.7)	[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] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
心雑音	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
心電図ＱＴ延長	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
体重増加	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (2.0)	[redacted] (5.4)	[redacted] (2.6)
高カリウム血症	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
インスリン抵抗性	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
脂質代謝障害	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
肥満	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)

表 2.7.4.8-付録-98　背景項目別（肝機能障害）有害事象（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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])
筋骨格系および結合組織障害	[redacted] (2.6)	[redacted] (13.5)	[redacted] (4.7)
筋肉痛	0	[redacted] (8.1)	[redacted] (1.6)
関節痛	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
背部痛	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
椎間板突出	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
筋骨格系胸痛	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
筋炎	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
頚部痛	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
神経系障害	[redacted] (9.2)	[redacted] (16.2)	[redacted] (10.5)
頭痛	[redacted] (7.2)	[redacted] (13.5)	[redacted] (8.4)
浮動性めまい	[redacted] (1.3)	[redacted] (5.4)	[redacted] (2.1)
感覚鈍麻	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
片頭痛	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
失神	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
自然流産	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
精神障害	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
不安	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
うつ病	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
神経過敏	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
生殖系および乳房障害	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (1.6)
月経困難症	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
多嚢胞性卵巣	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
腟分泌物	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (5.2)	[redacted] (24.3)	[redacted] (8.9)
口腔咽頭痛	[redacted] (2.0)	[redacted] (8.1)	[redacted] (3.2)
鼻出血	[redacted] (0.7)	[redacted] (8.1)	[redacted] (2.1)
咳嗽	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (1.6)
アレルギー性鼻炎	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
気管支反応性亢進	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
呼吸困難	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
皮膚および皮下組織障害	[redacted] (1.3)	[redacted] (13.5)	[redacted] (3.7)
湿疹	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
発疹	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
ざ瘡	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
爪床の炎症	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
アレルギー性そう痒症	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
高血圧	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
低血圧	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-99 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（二重盲検期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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])
発現症例なし					

表 2.7.4.8-付録-99　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（二重盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (7.8)	[redacted] (5.9)	[redacted] (3.8)	[redacted] (5.8)
耳および迷路障害	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
回転性めまい	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
胃腸障害	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
腹痛	0	0	[redacted] (2.0)	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] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
背部痛	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	0	[redacted] (3.9)	[redacted] (3.9)	0	[redacted] (2.6)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.0)	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (1.3)
頭痛	0	[redacted] (2.0)	0	0	[redacted] (0.6)
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
傾眠	0	0	[redacted] (2.0)	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	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
咳嗽	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
血管障害	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)
低血圧	0	0	[redacted] (2.0)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.1.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-100 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（中断期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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])
発現症例なし						

表 2.7.4.8-付録-100　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（中断期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (3.0)	0	[redacted] (4.0)	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (2.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
好酸球増加症	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
疲労	0	0	0	[redacted] (4.2)	0	[redacted] (1.4)
臨床検査	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	[redacted] (4.0)	0	0	[redacted] (1.4)
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] (2.0)	0	0	0	0	0
頭痛	[redacted] (2.0)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.2.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-101 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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）

肝機能障害（合併症）：有

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] (25.0)	[redacted] (14.3)
胃腸障害	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
腹痛	0	0	0
胃炎	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
臨床検査	0	0	0
血圧上昇	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	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0
血管障害	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
低血圧	0	[redacted] (25.0)	[redacted] (14.3)
高血圧	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-101　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（長期非盲検期）（AR14.001 試験）（続き）

肝機能障害（合併症）：無

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] (13.5)	[redacted] (4.7)
胃腸障害	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
腹痛	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
胃炎	0	0	0
臨床検査	[redacted] (1.3)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.6)
血圧上昇	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
血中クレアチニン増加	[redacted] (0.7)	0	[redacted] (0.5)
代謝および栄養障害	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
高カリウム血症	[redacted] (0.7)	[redacted] (2.7)	[redacted] (1.1)
神経系障害	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
浮動性めまい	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
血管障害	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (1.1)
低血圧	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)
高血圧	0	[redacted] (2.7)	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.3.2.3.4（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-102　有害事象（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	31 (37.8)	45 (50.6)	47 (56.6)	40 (47.1)	43 (52.4)	48 (57.1)	31 (37.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
動悸	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
心房細動	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
頻脈	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
耳不快感	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
聴力低下	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
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
眼障害	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
結膜出血	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
アレルギー性眼瞼炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼瞼浮腫	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
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)
下痢	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	0
胃炎	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
消化不良	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
嘔吐	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
腹部不快感	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
腹痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
歯痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
裂肛	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
口角口唇炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
齲歯	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
舌炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)

表 2.7.4.8-付録-102　有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

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)
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
倦怠感	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
疲労	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	0	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)
肝機能異常	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
アルコール性肝疾患	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
アルコール性肝炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
季節性アレルギー	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
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)
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)
胃腸炎	0	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
咽頭炎	1 (1.2)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
膀胱炎	2 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
気管支炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
歯肉炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
爪囲炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
扁桃炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
毛包炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
性器膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
単純ヘルペス	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
大腸感染	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
肺炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	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
転倒	1 (1.2)	2 (2.2)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0
事故	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-102　有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

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)
上顎炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
交通事故	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
スポーツ損傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
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)
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)
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
尿中血陽性	0	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
血中尿素増加	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
血中尿酸増加	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
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)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
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)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
単球数増加	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
血中リン増加	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
血小板数増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
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)
痛風	0	0	2 (2.4)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
糖尿病	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高脂血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
２型糖尿病	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-102　有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

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)
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)
背部痛	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
関節痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
筋骨格痛	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
変形性脊椎症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
顎関節症候群	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
直腸癌	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
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)
頭痛	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
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
緊張性頭痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
坐骨神経痛	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
自律神経ニューロパチー	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
頚髄神経根障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
頻尿	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
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)
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)
喘息	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
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
湿疹	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0

表 2.7.4.8-付録-102　有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

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)
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
発疹	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
紅斑	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
潮紅	0	0	0	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 1.1.2.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-103　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（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	8 (9.8)	13 (14.6)	13 (15.7)	14 (16.5)	11 (13.4)	16 (19.0)	9 (11.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
動悸	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
耳不快感	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
胃炎	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
便秘	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
舌炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
顔面痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
異常感	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
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)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
臨床検査	4 (4.9)	9 (10.1)	6 (7.2)	6 (7.1)	3 (3.7)	8 (9.5)	5 (6.1)
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
血中尿酸増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	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)
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
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)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
血中リン増加	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-103　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）
（続き）

器官別大分類 基本語	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)
好酸球数増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
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
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
単球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
糖尿病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
神経系障害	2 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
体位性めまい	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
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
頚髄神経根障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
視野欠損	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
喘息	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
湿疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
潮紅	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0

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

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	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	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
血液およびリンパ系障害	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	全体	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
動悸	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	全体	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
プリンツメタル狭心症	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	 10 mg (n=83)	 20 mg (n=85)	 40 mg (n=82)	 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)
回転性めまい	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	全体	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
	軽度	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
胃腸障害	全体	4 (4.9)	4 (4.5)	7 (8.4)	3 (3.5)	8 (9.8)	8 (9.5)	4 (4.9)
	軽度	4 (4.9)	4 (4.5)	6 (7.2)	3 (3.5)	7 (8.5)	8 (9.5)	3 (3.7)
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
下痢	全体	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	全体	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
	軽度	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	全体	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
便秘	全体	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
胃ポリープ	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
痔核	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
悪心	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	3 (3.4)	0	5 (5.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	軽度	0	3 (3.4)	0	5 (5.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	全体	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
疲労	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
異常感	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	全体	0	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	全体	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アルコール性肝疾患	全体	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アルコール性肝炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
免疫系障害	全体	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	全体	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	15 (18.3)	20 (22.5)	22 (26.5)	16 (18.8)	19 (23.2)	19 (22.6)	16 (19.5)
	軽度	13 (15.9)	18 (20.2)	18 (21.7)	16 (18.8)	18 (22.0)	15 (17.9)	11 (13.4)
	中等度	2 (2.4)	2 (2.2)	4 (4.8)	0	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (6.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	全体	10 (12.2)	16 (18.0)	12 (14.5)	12 (14.1)	13 (15.9)	13 (15.5)	10 (12.2)
	軽度	9 (11.0)	15 (16.9)	10 (12.0)	12 (14.1)	13 (15.9)	12 (14.3)	8 (9.8)
	中等度	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	全体	0	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	全体	1 (1.2)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	全体	2 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
	軽度	2 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
気管支炎	全体	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
感染性腸炎	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
性器膿瘍	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ型肝炎	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
大腸感染	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	6 (7.3)	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	5 (6.1)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
転倒	全体	1 (1.2)	2 (2.2)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
事故	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
上顎炎	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
スポーツ損傷	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
創傷	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	5 (6.1)	12 (13.5)	8 (9.6)	11 (12.9)	8 (9.8)	11 (13.1)	8 (9.8)
	軽度	5 (6.1)	12 (13.5)	8 (9.6)	10 (11.8)	7 (8.5)	11 (13.1)	8 (9.8)
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	1 (1.2)	3 (3.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.9)
	軽度	1 (1.2)	3 (3.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.9)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	1 (1.2)	4 (4.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	4 (4.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	全体	0	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	全体	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	軽度	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	全体	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	全体	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	全体	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
単球数増加	全体	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	全体	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	全体	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血圧低下	全体	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	全体	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (4.8)	4 (4.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
	中等度	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
痛風	全体	0	0	2 (2.4)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	全体	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	全体	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
２型糖尿病	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (2.4)	3 (3.4)	1 (1.2)	6 (7.1)	2 (2.4)	7 (8.3)	3 (3.7)
	軽度	2 (2.4)	3 (3.4)	1 (1.2)	4 (4.7)	2 (2.4)	6 (7.1)	2 (2.4)
	中等度	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	全体	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
変形性関節症	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
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）	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	5 (6.1)	6 (6.7)	6 (7.2)	5 (5.9)	3 (3.7)	2 (2.4)	4 (4.9)
	軽度	5 (6.1)	6 (6.7)	6 (7.2)	4 (4.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (4.9)
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
	軽度	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	全体	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
坐骨神経痛	全体	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
自律神経ニューロパチー	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
腎機能障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	4 (4.9)	1 (1.1)	5 (6.0)	5 (5.9)	6 (7.3)	6 (7.1)	2 (2.4)
	軽度	3 (3.7)	1 (1.1)	2 (2.4)	5 (5.9)	5 (6.1)	6 (7.1)	2 (2.4)
	中等度	1 (1.2)	0	3 (3.6)	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	全体	3 (3.7)	1 (1.1)	4 (4.8)	2 (2.4)	5 (6.1)	5 (6.0)	1 (1.2)
	軽度	3 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	4 (4.9)	5 (6.0)	1 (1.2)
	中等度	0	0	3 (3.6)	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
喘息	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
咳嗽	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (7.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	2 (2.4)	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (6.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	全体	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
接触皮膚炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
発疹	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-104　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
低血圧	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.2.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	程度	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	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
血液およびリンパ系障害	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	全体	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	全体	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
動悸	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	 10 mg (n=83)	 20 mg (n=85)	 40 mg (n=82)	 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)
耳不快感	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	1 (1.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
便秘	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
下痢	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
出血性胃潰瘍	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	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	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
異常感	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
末梢性浮腫	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	全体	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	全体	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
C型肝炎	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	4 (4.9)	9 (10.1)	6 (7.2)	6 (7.1)	3 (3.7)	8 (9.5)	5 (6.1)
	軽度	4 (4.9)	9 (10.1)	6 (7.2)	5 (5.9)	2 (2.4)	8 (9.5)	5 (6.1)
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	1 (1.2)	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
	軽度	1 (1.2)	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	 10 mg (n=83)	 20 mg (n=85)	 40 mg (n=82)	 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)
血中尿素増加	全体	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	軽度	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	全体	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	全体	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	全体	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0
	軽度	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血中クレアチニン増加	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	全体	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	全体	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	全体	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	プラセボ (n=82)	TAK-536 5 mg (n=89)	 10 mg (n=83)	 20 mg (n=85)	 40 mg (n=82)	 80 mg (n=84)	C.C. (n=82)
ヘモグロビン増加	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
単球数増加	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	全体	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
高尿酸血症	全体	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	2 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
	軽度	2 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	全体	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	軽度	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	軽度	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
頚髄神経根障害	全体	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
喘息	全体	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-105　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/CCT-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	全体	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	軽度	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	全体	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
発疹	全体	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
	軽度	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	全体	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	全体	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	軽度	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.2.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-106　有害事象（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	182 (58.1)	162 (52.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
貧血	1 (0.3)	0
心臓障害	1 (0.3)	2 (0.6)
動悸	1 (0.3)	1 (0.3)
心室性期外収縮	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (0.6)	4 (1.3)
耳鳴	1 (0.3)	1 (0.3)
回転性めまい	0	2 (0.6)
耳不快感	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0
眼障害	2 (0.6)	4 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	3 (1.0)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.3)
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0
胃腸障害	25 (8.0)	23 (7.4)
齲歯	4 (1.3)	5 (1.6)
下痢	4 (1.3)	2 (0.6)
腹部不快感	3 (1.0)	2 (0.6)
胃炎	3 (1.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	3 (1.0)	1 (0.3)
口内炎	2 (0.6)	2 (0.6)
便秘	2 (0.6)	1 (0.3)
腸炎	3 (1.0)	0
胃潰瘍	0	3 (1.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
腹部膨満	1 (0.3)	0
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
口唇炎	0	1 (0.3)
消化不良	0	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.3)
悪心	0	1 (0.3)
歯痛	0	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.9)	3 (1.0)
胸部不快感	2 (0.6)	0
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.6)	0
顔面浮腫	0	1 (0.3)
熱感	1 (0.3)	0
腫瘤	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	4 (1.3)	7 (2.3)
肝機能異常	2 (0.6)	2 (0.6)
脂肪肝	2 (0.6)	2 (0.6)
アルコール性肝疾患	0	3 (1.0)
免疫系障害	8 (2.6)	5 (1.6)
季節性アレルギー	8 (2.6)	5 (1.6)

表 2.7.4.8-付録-106 有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
感染症および寄生虫症	85 (27.2)	74 (23.9)
上咽頭炎	59 (18.8)	50 (16.2)
咽頭炎	10 (3.2)	7 (2.3)
胃腸炎	9 (2.9)	7 (2.3)
膀胱炎	4 (1.3)	3 (1.0)
インフルエンザ	2 (0.6)	3 (1.0)
気管支炎	2 (0.6)	2 (0.6)
気管気管支炎	1 (0.3)	2 (0.6)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
結膜炎	1 (0.3)	0
憩室炎	1 (0.3)	0
毛包炎	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.3)
感染	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
外耳炎	0	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)	0
歯周炎	1 (0.3)	0
歯髄炎	1 (0.3)	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0
手白癬	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.5)	20 (6.5)
挫傷	1 (0.3)	4 (1.3)
転倒	1 (0.3)	4 (1.3)
靱帯捻挫	2 (0.6)	1 (0.3)
交通事故	1 (0.3)	2 (0.6)
事故	2 (0.6)	0
節足動物刺傷	0	2 (0.6)
熱傷	0	2 (0.6)
動物咬傷	0	1 (0.3)
剥離骨折	1 (0.3)	0
第２度熱傷	1 (0.3)	0
足骨折	1 (0.3)	0
熱中症	1 (0.3)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.3)	0
関節脱臼	0	1 (0.3)
筋断裂	0	1 (0.3)
歯牙破折	0	1 (0.3)
歯牙損傷	0	1 (0.3)
創傷	0	1 (0.3)
臨床検査	29 (9.3)	21 (6.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (2.9)	10 (3.2)
血中トリグリセリド増加	7 (2.2)	3 (1.0)
血中尿酸増加	7 (2.2)	0
尿中血陽性	1 (0.3)	3 (1.0)
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)

表 2.7.4.8-付録-106　有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0
呼吸音異常	1 (0.3)	0
好酸球数増加	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	9 (2.9)	5 (1.6)
高尿酸血症	2 (0.6)	2 (0.6)
脂質異常症	1 (0.3)	2 (0.6)
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
高脂血症	2 (0.6)	0
食欲減退	1 (0.3)	0
痛風	1 (0.3)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (6.4)	19 (6.1)
背部痛	7 (2.2)	6 (1.9)
筋肉痛	2 (0.6)	6 (1.9)
関節痛	5 (1.6)	1 (0.3)
関節周囲炎	2 (0.6)	1 (0.3)
関節炎	2 (0.6)	0
椎間板突出	0	2 (0.6)
筋骨格硬直	0	2 (0.6)
変形性関節症	1 (0.3)	1 (0.3)
椎間板障害	0	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1 (0.3)
基底細胞癌	0	1 (0.3)
女性乳癌	1 (0.3)	0
神経系障害	16 (5.1)	13 (4.2)
浮動性めまい	5 (1.6)	7 (2.3)
頭痛	5 (1.6)	3 (1.0)
体位性めまい	6 (1.9)	1 (0.3)
頚腕症候群	2 (0.6)	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
神経痛	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0
失神	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)	1 (0.3)
不眠症	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	4 (1.3)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0
頻尿	1 (0.3)	0
尿管結石症	1 (0.3)	0

表 2.7.4.8-付録-106　有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0
不正子宮出血	2 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (7.3)	19 (6.1)
上気道の炎症	16 (5.1)	13 (4.2)
アレルギー性鼻炎	4 (1.3)	4 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
喘息	1 (0.3)	0
咳嗽	0	1 (0.3)
鼻出血	0	1 (0.3)
血管運動性鼻炎	1 (0.3)	0
喘鳴	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	14 (4.5)	18 (5.8)
湿疹	5 (1.6)	5 (1.6)
接触皮膚炎	1 (0.3)	4 (1.3)
そう痒症	1 (0.3)	3 (1.0)
脂漏性皮膚炎	0	4 (1.3)
蕁麻疹	3 (1.0)	0
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.3)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0
皮膚びらん	0	1 (0.3)
製品の問題	1 (0.3)	0
医療機器破損	1 (0.3)	0

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

表 2.7.4.8-付録-107　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（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	23 (7.3)	6 (1.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
貧血	1 (0.3)	0
心臓障害	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	2 (0.6)
腹部不快感	0	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)	0
胃潰瘍	0	1 (0.3)
臨床検査	9 (2.9)	2 (0.6)
血中尿酸増加	5 (1.6)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)	0
尿中血陽性	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	2 (0.6)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	0
高脂血症	1 (0.3)	0
高尿酸血症	0	1 (0.3)
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)
頭痛	2 (0.6)	0
傾眠	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	3 (1.0)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0
頻尿	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
不正子宮出血	1 (0.3)	0

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

表 2.7.4.8-付録-108　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	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)
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
貧血	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
心臓障害	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
動悸	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
心室性期外収縮	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
耳および迷路障害	全体	2 (0.6)	4 (1.3)
	軽度	2 (0.6)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
耳鳴	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
回転性めまい	全体	0	2 (0.6)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
耳不快感	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭位性回転性めまい	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害	全体	2 (0.6)	4 (1.3)
	軽度	2 (0.6)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
アレルギー性結膜炎	全体	1 (0.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
閉塞隅角緑内障	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
眼瞼そう痒症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害	全体	25 (8.0)	23 (7.4)
	軽度	23 (7.3)	22 (7.1)
	中等度	2 (0.6)	1 (0.3)
	高度	0	0
齲歯	全体	4 (1.3)	5 (1.6)
	軽度	3 (1.0)	5 (1.6)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
下痢	全体	4 (1.3)	2 (0.6)
	軽度	4 (1.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部不快感	全体	3 (1.0)	2 (0.6)
	軽度	3 (1.0)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃炎	全体	3 (1.0)	1 (0.3)
	軽度	3 (1.0)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃食道逆流性疾患	全体	3 (1.0)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
口内炎	全体	2 (0.6)	2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
便秘	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腸炎	全体	3 (1.0)	0
	軽度	3 (1.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
胃潰瘍	全体	0	3 (1.0)
	軽度	0	2 (0.6)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
アフタ性潰瘍	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部膨満	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
下腹部痛	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
上腹部痛	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口唇炎	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
消化不良	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
舌炎	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
悪心	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯痛	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
嘔吐	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	9 (2.9)	3 (1.0)
	軽度	9 (2.9)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
胸部不快感	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胸痛	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
疲労	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
倦怠感	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
顔面浮腫	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱感	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腫瘤	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
末梢性浮腫	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害	全体	4 (1.3)	7 (2.3)
	軽度	4 (1.3)	7 (2.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝機能異常	全体	2 (0.6)	2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂肪肝	全体	2 (0.6)	2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アルコール性肝疾患	全体	0	3 (1.0)
	軽度	0	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
免疫系障害	全体	8 (2.6)	5 (1.6)
	軽度	8 (2.6)	5 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
季節性アレルギー	全体	8 (2.6)	5 (1.6)
	軽度	8 (2.6)	5 (1.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染症および寄生虫症	全体	85 (27.2)	74 (23.9)
	軽度	82 (26.2)	69 (22.3)
	中等度	3 (1.0)	5 (1.6)
	高度	0	0
上咽頭炎	全体	59 (18.8)	50 (16.2)
	軽度	59 (18.8)	50 (16.2)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽頭炎	全体	10 (3.2)	7 (2.3)
	軽度	10 (3.2)	6 (1.9)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
胃腸炎	全体	9 (2.9)	7 (2.3)
	軽度	8 (2.6)	4 (1.3)
	中等度	1 (0.3)	3 (1.0)
	高度	0	0
膀胱炎	全体	4 (1.3)	3 (1.0)
	軽度	4 (1.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ	全体	2 (0.6)	3 (1.0)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	0	2 (0.6)
	高度	0	0
気管支炎	全体	2 (0.6)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
気管気管支炎	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス性結膜炎	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
麦粒腫	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
急性副鼻腔炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
憩室炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
毛包炎	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯肉炎	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
帯状疱疹	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔ヘルペス	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
外耳炎	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪囲炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯周炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯髄炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎盂腎炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
手白癬	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	11 (3.5)	20 (6.5)
	軽度	9 (2.9)	17 (5.5)
	中等度	2 (0.6)	3 (1.0)
	高度	0	0
挫傷	全体	1 (0.3)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
転倒	全体	1 (0.3)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.3)	3 (1.0)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
靭帯捻挫	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
交通事故	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
事故	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
節足動物刺傷	全体	0	2 (0.6)
	軽度	0	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱傷	全体	0	2 (0.6)
	軽度	0	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
動物咬傷	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
剥離骨折	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
第２度熱傷	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
足骨折	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
熱中症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
瘢痕ヘルニア	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節脱臼	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
筋断裂	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯牙破折	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯牙損傷	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
創傷	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査	全体	29 (9.3)	21 (6.8)
	軽度	29 (9.3)	20 (6.5)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	9 (2.9)	10 (3.2)
	軽度	9 (2.9)	10 (3.2)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	7 (2.2)	3 (1.0)
	軽度	7 (2.2)	2 (0.6)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
血中尿酸増加	全体	7 (2.2)	0
	軽度	7 (2.2)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
尿中血陽性	全体	1 (0.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ビリルビン増加	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム増加	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチニン増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ブドウ糖増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中尿素増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸音異常	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
好酸球数増加	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中蛋白陽性	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白血球数増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害	全体	9 (2.9)	5 (1.6)
	軽度	8 (2.6)	5 (1.6)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
高尿酸血症	全体	2 (0.6)	2 (0.6)
	軽度	2 (0.6)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂質異常症	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
糖尿病	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高脂血症	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
食欲減退	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
痛風	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
高トリグリセリド血症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害	全体	20 (6.4)	19 (6.1)
	軽度	17 (5.4)	17 (5.5)
	中等度	3 (1.0)	1 (0.3)
	高度	0	1 (0.3)
背部痛	全体	7 (2.2)	6 (1.9)
	軽度	7 (2.2)	5 (1.6)
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
筋肉痛	全体	2 (0.6)	6 (1.9)
	軽度	2 (0.6)	6 (1.9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節痛	全体	5 (1.6)	1 (0.3)
	軽度	4 (1.3)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
関節周囲炎	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
関節炎	全体	2 (0.6)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
椎間板突出	全体	0	2 (0.6)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	全体	0	2 (0.6)
	軽度	0	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性関節症	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
椎間板障害	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格痛	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	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）	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.3)	1 (0.3)
基底細胞癌	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (0.3)
女性乳癌	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	1 (0.3)	0
神経系障害	全体	16 (5.1)	13 (4.2)
	軽度	15 (4.8)	12 (3.9)
	中等度	1 (0.3)	1 (0.3)
	高度	0	0
浮動性めまい	全体	5 (1.6)	7 (2.3)
	軽度	4 (1.3)	7 (2.3)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
頭痛	全体	5 (1.6)	3 (1.0)
	軽度	5 (1.6)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
体位性めまい	全体	6 (1.9)	1 (0.3)
	軽度	6 (1.9)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頚腕症候群	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
知覚過敏	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
感覚鈍麻	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経痛	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傾眠	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
失神	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
緊張性頭痛	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神障害	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
不眠症	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3)
	高度	0	0
睡眠障害	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
早朝覚醒型不眠症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
腎および尿路障害	全体	4 (1.3)	0
	軽度	4 (1.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎機能障害	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻尿	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿管結石症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害	全体	2 (0.6)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
不正子宮出血	全体	2 (0.6)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	23 (7.3)	19 (6.1)
	軽度	22 (7.0)	19 (6.1)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
上気道の炎症	全体	16 (5.1)	13 (4.2)
	軽度	16 (5.1)	13 (4.2)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎	全体	4 (1.3)	4 (1.3)
	軽度	4 (1.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔咽頭痛	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
喘息	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
咳嗽	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108 程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
鼻出血	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管運動性鼻炎	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
喘鳴	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害	全体	14 (4.5)	18 (5.8)
	軽度	13 (4.2)	18 (5.8)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
湿疹	全体	5 (1.6)	5 (1.6)
	軽度	4 (1.3)	5 (1.6)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
接触皮膚炎	全体	1 (0.3)	4 (1.3)
	軽度	1 (0.3)	4 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
そう痒症	全体	1 (0.3)	3 (1.0)
	軽度	1 (0.3)	3 (1.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂漏性皮膚炎	全体	0	4 (1.3)
	軽度	0	4 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
蕁麻疹	全体	3 (1.0)	0
	軽度	3 (1.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚炎	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発疹	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚嚢腫	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-108　程度別の有害事象（TAK-536/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
皮脂欠乏性湿疹	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
紅斑	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚びらん	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
製品の問題	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
医療機器破損	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.3.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-109　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/CCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
全体	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
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
貧血	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
心臓障害	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
動悸	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃腸障害	全体	1 (0.3)	2 (0.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部不快感	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
下痢	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃潰瘍	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査	全体	9 (2.9)	2 (0.6)
	軽度	9 (2.9)	2 (0.6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中尿酸増加	全体	5 (1.6)	0
	軽度	5 (1.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	1 (0.3)	1 (0.3)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-109　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/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
血中ビリルビン増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチニン増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム増加	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中尿素増加	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中血陽性	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害	全体	2 (0.6)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
食欲減退	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高脂血症	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
高尿酸血症	全体	0	1 (0.3)
	軽度	0	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害	全体	7 (2.2)	2 (0.6)
	軽度	6 (1.9)	2 (0.6)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
体位性めまい	全体	5 (1.6)	1 (0.3)
	軽度	5 (1.6)	1 (0.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
浮動性めまい	全体	3 (1.0)	1 (0.3)
	軽度	2 (0.6)	1 (0.3)
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0

表 2.7.4.8-付録-109　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/CCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
頭痛	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傾眠	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害	全体	3 (1.0)	0
	軽度	3 (1.0)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎機能障害	全体	2 (0.6)	0
	軽度	2 (0.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻尿	全体	1 (0.3)	0
	軽度	1 (0.3)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0
不正子宮出血	全体	1 (0.3)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (0.3)	0
	高度	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.3.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-110　有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
全体	10 (52.6)	16 (72.7)	26 (63.4)
心臓障害	2 (10.5)	0	2 (4.9)
心不全	1 (5.3)	0	1 (2.4)
上室性頻脈	1 (5.3)	0	1 (2.4)
耳および迷路障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
耳痛	1 (5.3)	0	1 (2.4)
胃腸障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.4)
下痢	1 (5.3)	0	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.5)	1 (2.4)
浮腫	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝胆道系障害	0	2 (9.1)	2 (4.9)
アルコール性肝疾患	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝機能異常	0	1 (4.5)	1 (2.4)
免疫系障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
季節性アレルギー	0	1 (4.5)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	6 (27.3)	8 (19.5)
上咽頭炎	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)
歯髄炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.1)	2 (4.9)
硬膜下血腫	0	1 (4.5)	1 (2.4)
歯牙破折	0	1 (4.5)	1 (2.4)
臨床検査	5 (26.3)	4 (18.2)	9 (22.0)
血中カリウム増加	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
血中尿素増加	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)	0	1 (2.4)
血中ブドウ糖増加	1 (5.3)	0	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
高カリウム血症	1 (5.3)	0	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (13.6)	3 (7.3)
背部痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
筋肉痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
頚部痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
神経系障害	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
浮動性めまい	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
頭痛	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
腎機能障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.4.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-111　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
全体	3 (15.8)	4 (18.2)	7 (17.1)
肝胆道系障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝機能異常	0	1 (4.5)	1 (2.4)
臨床検査	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
血中カリウム増加	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
高カリウム血症	1 (5.3)	0	1 (2.4)
神経系障害	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
頭痛	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
浮動性めまい	0	1 (4.5)	1 (2.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.4.4 から引用（5.3.5.3-1）

表 2.7.4.8-付録-112　程度別の有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	程度	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
全体	全体	10 (52.6)	16 (72.7)	26 (63.4)
	軽度	8 (42.1)	13 (59.1)	21 (51.2)
	中等度	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
	高度	0	2 (9.1)	2 (4.9)
心臓障害	全体	2 (10.5)	0	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0
心不全	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0
上室性頻脈	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳および迷路障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳痛	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
便秘	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	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	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	高度	0	0	0
浮腫	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	高度	0	0	0
肝胆道系障害	全体	0	2 (9.1)	2 (4.9)
	軽度	0	2 (9.1)	2 (4.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-112 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
アルコール性肝疾患	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝機能異常	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
季節性アレルギー	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	全体	2 (10.5)	6 (27.3)	8 (19.5)
	軽度	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)
	中等度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	高度	0	0	0
上咽頭炎	全体	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)
	軽度	2 (10.5)	4 (18.2)	6 (14.6)
	中等度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	高度	0	0	0
歯髄炎	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	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	0	2 (9.1)	2 (4.9)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
硬膜下血腫	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
歯牙破折	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	5 (26.3)	4 (18.2)	9 (22.0)
	軽度	4 (21.1)	2 (9.1)	6 (14.6)
	中等度	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
血中カリウム増加	全体	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
	軽度	3 (15.8)	0	3 (7.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)

表 2.7.4.8-付録-112 程度別の有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	高度	0	0	0
血中尿素増加	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	0	0	0
	中等度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	高度	0	0	0
血中ブドウ糖増加	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	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	0	3 (13.6)	3 (7.3)
	軽度	0	3 (13.6)	3 (7.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
背部痛	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋肉痛	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頚部痛	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
	軽度	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-112　程度別の有害事象（TAK-536/OCT-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
浮動性めまい	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎機能障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.4.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-113　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-002 試験）

器官別大分類 基本語	程度	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
全体	全体	3 (15.8)	4 (18.2)	7 (17.1)
	軽度	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝胆道系障害	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝機能異常	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
臨床検査	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
血中カリウム増加	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高カリウム血症	全体	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	軽度	1 (5.3)	0	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経系障害	全体	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
	軽度	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	全体	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	軽度	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	全体	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	軽度	0	1 (4.5)	1 (2.4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.4.6（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（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)	合計 (n=1272)
全体	51 (35.9)	109 (38.5)	101 (35.9)	117 (41.2)	107 (37.9)	485 (38.1)
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)
好塩基球増加症	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
貧血	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
血小板増加症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
好酸球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
心臓障害	3 (2.1)	8 (2.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	23 (1.8)
動悸	2 (1.4)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	8 (0.6)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
左室肥大	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
洞性徐脈	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
頻脈	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
狭心症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
拡張機能障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
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)
乗物酔い	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
耳鳴	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
耳垢栓塞	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
眼障害	0	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.1)	1 (0.4)	10 (0.8)
白内障	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
結膜出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
結膜充血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
眼痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
流涙増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
網膜動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
霧視	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
視力障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胃腸障害	6 (4.2)	23 (8.1)	19 (6.8)	12 (4.2)	16 (5.7)	76 (6.0)
下痢	0	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	24 (1.9)
消化不良	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	10 (0.8)
悪心	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	9 (0.7)
腹痛	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
便秘	1 (0.7)	4 (1.4)	0	0	0	5 (0.4)
腹部不快感	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
胃炎	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
歯痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
嘔吐	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
齲歯	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
憩室	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
痔核	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
鼠径ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
上腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肛門直腸障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
嚥下障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
鼓腸	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
食中毒	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
胃腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
嚥下痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
舌潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
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)
疲労	1 (0.7)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	16 (1.3)
末梢性浮腫	2 (1.4)	0	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	14 (1.1)
胸痛	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.4)
発熱	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
適用部位内出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
無力症	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
ポリープ	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
適用部位紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
適用部位疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
適用部位丘疹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
適用部位発疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
適用部位反応	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
悪寒	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
顔面痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
疼痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
圧痛	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
慢性胆嚢炎	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)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
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)
尿路感染	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)	4 (1.4)	26 (2.0)
上咽頭炎	0	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)	18 (1.4)
上気道感染	4 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	13 (1.0)
副鼻腔炎	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	10 (0.8)
気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (0.6)
インフルエンザ	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.6)

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
胃腸炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
下気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	4 (0.3)
咽頭炎	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.3)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
膀胱炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
気管炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
細菌尿	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
デング熱	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
赤痢	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
耳感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
歯周炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
鼻炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
歯感染	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
腸チフス熱	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
尿路性敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
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)
挫傷	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
靭帯捻挫	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
肉離れ	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
転倒	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
足骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
熱疲労	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
切開部位痛	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
関節脱臼	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
関節損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
サンバーン	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
熱傷	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
臨床検査	3 (2.1)	17 (6.0)	16 (5.7)	25 (8.8)	19 (6.7)	80 (6.3)
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)

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.4)	11 (0.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	11 (0.9)
尿中白血球陽性	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.6)
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)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.4)
尿中結晶陽性	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
血中インスリン減少	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
尿中血陽性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	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	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
尿検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
体重増加	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
白血球数増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
細菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
血中カルシウム増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
単球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
好中球数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脂質増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
単球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血小板数減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-114 有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
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)
脂質異常症	3 (2.1)	10 (3.5)	11 (3.9)	16 (5.6)	10 (3.5)	50 (3.9)
高コレステロール血症	2 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	12 (0.9)
高トリグリセリド血症	0	0	4 (1.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	11 (0.9)
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
高血糖	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
高脂血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
食欲亢進	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
２型糖尿病	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
心血管代謝症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
痛風	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
低血糖	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
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)
背部痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.8)	16 (1.3)
関節痛	2 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	13 (1.0)
四肢痛	2 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	5 (0.4)
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	4 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
頚部痛	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.2)
関節腫脹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
外骨腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
側腹部痛	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
筋拘縮	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
筋緊張	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
変形性関節症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	13 (9.2)	25 (8.8)	15 (5.3)	25 (8.8)	21 (7.4)	99 (7.8)
頭痛	10 (7.0)	13 (4.6)	9 (3.2)	16 (5.6)	9 (3.2)	57 (4.5)
浮動性めまい	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)	36 (2.8)
錯感覚	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
灼熱感	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
手根管症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
群発頭痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
味覚不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
てんかん	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
傾眠	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
精神障害	3 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	19 (1.5)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	9 (0.7)
不安	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (0.4)
易刺激性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
不安障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
無感情	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
神経過敏	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
ストレス	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
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)
血尿	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (0.6)
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
頻尿	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
排尿困難	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
白血球尿	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
ミクロアルブミン尿	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
尿臭異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
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)
勃起不全	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
乳房痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
乳房腫脹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
月経前症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
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)
咳嗽	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	7 (0.6)
口腔咽頭痛	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
呼吸困難	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
鼻閉	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
喘鳴	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
アレルギー性呼吸器症状	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
喘息	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
鼻出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
しゃっくり	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
鼻の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
副鼻腔不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
咽頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
鼻漏	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-114　有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	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)
喘息発作重積	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
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)
紅斑	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (0.6)
発疹	0	5 (1.8)	0	0	2 (0.7)	7 (0.6)
斑状出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	4 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
点状出血	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
脱毛症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
接触皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
皮膚刺激	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
血管障害	5 (3.5)	3 (1.1)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	14 (1.1)
低血圧	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.4)
潮紅	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
高血圧	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
ほてり	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
虚血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
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 1.1.5.1（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-115　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（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	合計
		20 mg	40 mg	80 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)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
好塩基球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
血小板増加症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
貧血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
心臓障害	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
動悸	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
耳鳴	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
網膜動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
視力障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.7)	7 (2.5)	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.1)	23 (1.8)
下痢	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	11 (0.9)
悪心	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
便秘	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.2)
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
消化不良	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
腹痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
嘔吐	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	18 (1.4)
疲労	0	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	11 (0.9)
末梢性浮腫	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
無力症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
上咽頭炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
臨床検査	0	8 (2.8)	8 (2.8)	8 (2.8)	5 (1.8)	29 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
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)
尿中結晶陽性	0	1 (0.4)	1 (0.4)	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)

表 2.7.4.8-付録-115 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）
（続き）

器官別大分類 基本語	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)
体重増加	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
尿中白血球陽性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
好中球数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血中インスリン減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
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)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
単球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
単球数増加	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)
白血球数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (2.5)	3 (1.1)	18 (1.4)
脂質異常症	0	2 (0.7)	1 (0.4)	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)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (0.4)
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
関節痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-115　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）
（続き）

器官別大分類 基本語	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)
神経系障害	3 (2.1)	8 (2.8)	8 (2.8)	11 (3.9)	10 (3.5)	40 (3.1)
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)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
精神障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.3)
不眠症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
易刺激性	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
無感情	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (0.6)
頻尿	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
血尿	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
勃起不全	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (1.8)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
口腔咽頭痛	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
咳嗽	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
喘鳴	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
発疹	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
多汗症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
低血圧	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
潮紅	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
高血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

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

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	程度	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	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)
血液およびリンパ系障害	全体	0	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	10 (0.8)
	軽度	0	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	9 (0.7)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
好塩基球増加症	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
貧血	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
リンパ球増加症	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心臓障害	全体	3 (2.1)	8 (2.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	23 (1.8)
	軽度	1 (0.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	16 (1.3)
	中等度	2 (1.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	5 (0.4)
	高度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
動悸	全体	2 (1.4)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	8 (0.6)
	軽度	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
左脚ブロック	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
左室肥大	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	全体	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
頻脈	全体	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
狭心症	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
上室性不整脈	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心房細動	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
拡張機能障害	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
期外収縮	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
上室性期外収縮	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	2 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (0.6)
	軽度	2 (1.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	5 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
耳鳴	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
眼障害	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.1)	1 (0.4)	10 (0.8)
	軽度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)	8 (0.6)
	中等度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
白内障	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
結膜出血	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
結膜充血	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
眼痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
流涙増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
網膜動脈攣縮	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
霧視	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
視力障害	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	6 (4.2)	23 (8.1)	19 (6.8)	12 (4.2)	16 (5.7)	76 (6.0)
	軽度	5 (3.5)	15 (5.3)	14 (5.0)	9 (3.2)	8 (2.8)	51 (4.0)
	中等度	1 (0.7)	6 (2.1)	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (2.5)	21 (1.7)
	高度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.3)
下痢	全体	0	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	24 (1.9)
	軽度	0	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	16 (1.3)
	中等度	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (0.6)
	高度	0	0	0	0	0	0
消化不良	全体	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	10 (0.8)
	軽度	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
悪心	全体	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	9 (0.7)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	5 (0.4)
	中等度	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
腹痛	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
便秘	全体	1 (0.7)	4 (1.4)	0	0	0	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	4 (0.3)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	全体	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胃炎	全体	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
歯痛	全体	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
嘔吐	全体	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
齲歯	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
憩室	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
痔核	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
鼡径ヘルニア	全体	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
腹部膨満	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
下腹部痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
肛門直腸障害	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
鼓腸	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
食中毒	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
胃腸出血	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
嚥下痛	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	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	7 (4.9)	12 (4.2)	12 (4.3)	14 (4.9)	17 (6.0)	62 (4.9)
	軽度	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (2.8)	14 (4.9)	13 (4.6)	43 (3.4)
	中等度	3 (2.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	0	3 (1.1)	15 (1.2)
	高度	2 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	4 (0.3)
疲労	全体	1 (0.7)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	16 (1.3)
	軽度	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.6)
	中等度	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	6 (0.5)
	高度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
末梢性浮腫	全体	2 (1.4)	0	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	14 (1.1)
	軽度	1 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.8)	3 (1.1)	11 (0.9)
	中等度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
胸痛	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (0.6)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	高度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
インフルエンザ様疾患	全体	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.4)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
発熱	全体	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
適用部位内出血	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
無力症	全体	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
浮腫	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ポリープ	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
適用部位紅斑	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
適用部位疼痛	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
適用部位丘疹	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
適用部位発疹	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
適用部位反応	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
顔面痛	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
疼痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
圧痛	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
季節性アレルギー	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	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	15 (10.6)	26 (9.2)	23 (8.2)	27 (9.5)	26 (9.2)	117 (9.2)
	軽度	9 (6.3)	17 (6.0)	15 (5.3)	14 (4.9)	16 (5.7)	71 (5.6)
	中等度	5 (3.5)	6 (2.1)	8 (2.8)	13 (4.6)	10 (3.5)	42 (3.3)
	高度	1 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	4 (0.3)
尿路感染	全体	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)	4 (1.4)	26 (2.0)
	軽度	1 (0.7)	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	17 (1.3)
	中等度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.4)	9 (0.7)
	高度	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	全体	0	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)	18 (1.4)
	軽度	0	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	14 (1.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
上気道感染	全体	4 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	13 (1.0)
	軽度	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	9 (0.7)
	中等度	2 (1.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	全体	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	10 (0.8)
	軽度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
	高度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
気管支炎	全体	1 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (0.6)
	軽度	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
インフルエンザ	全体	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
	軽度	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
下気道感染	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
咽頭炎	全体	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	全体	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
結膜炎	全体	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
膀胱炎	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
気管炎	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
細菌尿	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
デング熱	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
憩室炎	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
赤痢	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
耳感染	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
真菌感染	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	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	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
迷路炎	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
伝染性軟属腫	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
歯周炎	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
肺炎	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
鼻炎	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
歯感染	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
腸チフス熱	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (1.4)	5 (1.8)	9 (3.2)	1 (0.4)	5 (1.8)	22 (1.7)
	軽度	2 (1.4)	3 (1.1)	6 (2.1)	0	2 (0.7)	13 (1.0)
	中等度	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (0.6)
	高度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
挫傷	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
肉離れ	全体	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
転倒	全体	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
足骨折	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
熱疲労	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
切開部位痛	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
関節損傷	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
サンバーン	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
熱傷	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	3 (2.1)	17 (6.0)	16 (5.7)	25 (8.8)	19 (6.7)	80 (6.3)
	軽度	3 (2.1)	15 (5.3)	14 (5.0)	20 (7.0)	13 (4.6)	65 (5.1)
	中等度	0	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	13 (1.0)
	高度	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	全体	0	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.4)	6 (2.1)	16 (1.3)
	軽度	0	4 (1.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	13 (1.0)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	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	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.4)	11 (0.9)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
Ｃ－反応性蛋白増加	全体	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	11 (0.9)
	軽度	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	10 (0.8)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.6)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.6)
	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	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.5)
	軽度	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.4)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血中クレアチニン増加	全体	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中インスリン減少	全体	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	全体	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
体重増加	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
白血球数増加	全体	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	全体	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	全体	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	全体	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
単球数増加	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
好中球数増加	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
好塩基球数増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血中尿素増加	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
脂質増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
単球数減少	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
代謝および栄養障害	全体	8 (5.6)	19 (6.7)	20 (7.1)	28 (9.9)	17 (6.0)	92 (7.2)
	軽度	6 (4.2)	16 (5.7)	14 (5.0)	22 (7.7)	14 (5.0)	72 (5.7)
	中等度	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	16 (1.3)
	高度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
脂質異常症	全体	3 (2.1)	10 (3.5)	11 (3.9)	16 (5.6)	10 (3.5)	50 (3.9)
	軽度	2 (1.4)	9 (3.2)	7 (2.5)	14 (4.9)	8 (2.8)	40 (3.1)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	9 (0.7)
	高度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
高コレステロール血症	全体	2 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	12 (0.9)
	軽度	1 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	11 (0.9)
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	全体	0	0	4 (1.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	11 (0.9)
	軽度	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	8 (0.6)
	中等度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
高カリウム血症	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
	軽度	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
糖尿病	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
高血糖	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
高脂血症	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
高尿酸血症	全体	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
心血管代謝症候群	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
食欲減退	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
痛風	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
低血糖	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	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	5 (3.5)	10 (3.5)	9 (3.2)	12 (4.2)	18 (6.4)	54 (4.2)
	軽度	3 (2.1)	6 (2.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	12 (4.3)	31 (2.4)
	中等度	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.8)	6 (2.1)	5 (1.8)	21 (1.7)
	高度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
背部痛	全体	0	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.8)	16 (1.3)
	軽度	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	7 (2.5)	11 (0.9)
	中等度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	高度	0	0	0	0	0	0
関節痛	全体	2 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	13 (1.0)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	9 (0.7)
	高度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
四肢痛	全体	2 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (0.6)
	軽度	2 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	4 (0.3)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	全体	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
頚部痛	全体	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
外骨腫	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
側腹部痛	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋緊張	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	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	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
肩回旋筋腱板症候群	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	13 (9.2)	25 (8.8)	15 (5.3)	25 (8.8)	21 (7.4)	99 (7.8)
	軽度	5 (3.5)	18 (6.4)	9 (3.2)	13 (4.6)	14 (5.0)	59 (4.6)
	中等度	6 (4.2)	7 (2.5)	6 (2.1)	11 (3.9)	7 (2.5)	37 (2.9)
	高度	2 (1.4)	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
頭痛	全体	10 (7.0)	13 (4.6)	9 (3.2)	16 (5.6)	9 (3.2)	57 (4.5)
	軽度	3 (2.1)	9 (3.2)	5 (1.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	31 (2.4)
	中等度	5 (3.5)	4 (1.4)	4 (1.4)	7 (2.5)	3 (1.1)	23 (1.8)
	高度	2 (1.4)	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
浮動性めまい	全体	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)	36 (2.8)
	軽度	3 (2.1)	6 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (2.8)	25 (2.0)
	中等度	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	2 (0.7)	11 (0.9)
	高度	0	0	0	0	0	0
錯感覚	全体	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
体位性めまい	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
灼熱感	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
群発頭痛	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
味覚不全	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
てんかん	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
感覚鈍麻	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
傾眠	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
精神障害	全体	3 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	19 (1.5)
	軽度	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	9 (0.7)
	中等度	1 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)	10 (0.8)
	高度	0	0	0	0	0	0
不眠症	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	9 (0.7)
	軽度	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
不安	全体	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
易刺激性	全体	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
不安障害	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
無感情	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
神経過敏	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ストレス	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	全体	3 (2.1)	6 (2.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	2 (0.7)	24 (1.9)
	軽度	3 (2.1)	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (2.1)	1 (0.4)	16 (1.3)
	中等度	0	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (0.6)
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血尿	全体	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (0.6)
	軽度	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	5 (0.4)
	中等度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
蛋白尿	全体	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
頻尿	全体	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
排尿困難	全体	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
白血球尿	全体	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
尿臭異常	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
勃起不全	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
乳房痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
月経前症候群	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	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	1 (0.7)	10 (3.5)	4 (1.4)	7 (2.5)	7 (2.5)	29 (2.3)
	軽度	0	5 (1.8)	4 (1.4)	7 (2.5)	4 (1.4)	20 (1.6)
	中等度	1 (0.7)	4 (1.4)	0	0	2 (0.7)	7 (0.6)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
咳嗽	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	7 (0.6)
	軽度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (0.5)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	中等度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
鼻閉	全体	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
喘鳴	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
アレルギー性呼吸器症状	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
喘息	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
鼻出血	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
鼻漏	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
副鼻腔うっ血	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
喘息発作重積	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
咽喉刺激感	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	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	2 (1.4)	12 (4.2)	8 (2.8)	5 (1.8)	7 (2.5)	34 (2.7)
	軽度	2 (1.4)	11 (3.9)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	30 (2.4)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
紅斑	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (0.6)
	軽度	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	7 (0.6)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
発疹	全体	0	5 (1.8)	0	0	2 (0.7)	7 (0.6)
	軽度	0	5 (1.8)	0	0	2 (0.7)	7 (0.6)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
斑状出血	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
そう痒症	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
多汗症	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
点状出血	全体	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
脱毛症	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
接触皮膚炎	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	5 (3.5)	3 (1.1)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	14 (1.1)
	軽度	3 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (0.5)
	中等度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (0.5)
	高度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
低血圧	全体	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
潮紅	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高血圧	全体	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-116　程度別の有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
血腫	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ほてり	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
虚血	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
ショック	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.5.5（5.3.5.3-1）から引用

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）

器官別大分類 基本語	程度	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	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)
血液およびリンパ系障害	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
好塩基球増加症	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
貧血	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
心臓障害	全体	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	中等度	2 (1.4)	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	高度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
動悸	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心房細動	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
左脚ブロック	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
期外収縮	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
耳鳴	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
回転性めまい	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
眼障害	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
網膜動脈攣縮	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
視力障害	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	1 (0.7)	7 (2.5)	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.1)	23 (1.8)
	軽度	1 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	2 (0.7)	5 (1.8)	17 (1.3)
	中等度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.5)
	高度	0	0	0	0	0	0
下痢	全体	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	11 (0.9)
	軽度	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (0.6)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
悪心	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
便秘	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
消化不良	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
腹痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
嘔吐	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	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	1 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	18 (1.4)
	軽度	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.1)	11 (0.9)
	中等度	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	7 (0.6)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
疲労	全体	0	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	11 (0.9)
	軽度	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (0.5)
	中等度	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	5 (0.4)
	高度	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	全体	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
無力症	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
浮腫	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	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	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
ウイルス性胃腸炎	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
迷路炎	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
臨床検査	全体	0	8 (2.8)	8 (2.8)	8 (2.8)	5 (1.8)	29 (2.3)
	軽度	0	8 (2.8)	6 (2.1)	6 (2.1)	5 (1.8)	25 (2.0)
	中等度	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	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	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	中等度	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
	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	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
体重増加	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	全体	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	全体	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
好塩基球数増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中インスリン減少	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
ヘマトクリット減少	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
単球数減少	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
単球数増加	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	全体	1 (0.7)	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (2.5)	3 (1.1)	18 (1.4)
	軽度	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.1)	13 (1.0)
	中等度	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	4 (0.3)
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
脂質異常症	全体	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	5 (0.4)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
高トリグリセリド血症	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
食欲減退	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
糖尿病	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
高カルシウム血症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (0.4)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
関節痛	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
四肢痛	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
神経系障害	全体	3 (2.1)	8 (2.8)	8 (2.8)	11 (3.9)	10 (3.5)	40 (3.1)
	軽度	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	6 (2.1)	6 (2.1)	26 (2.0)
	中等度	0	0	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	12 (0.9)
	高度	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.2)
浮動性めまい	全体	1 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	20 (1.6)
	軽度	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	14 (1.1)
	中等度	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (0.5)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
頭痛	全体	2 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	7 (2.5)	2 (0.7)	19 (1.5)
	軽度	0	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	10 (0.8)
	中等度	0	0	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
	高度	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.2)
体位性めまい	全体	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
精神障害	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.3)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
不眠症	全体	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
易刺激性	全体	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
無感情	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
腎および尿路障害	全体	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (0.6)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
頻尿	全体	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	全体	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
	中等度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
血尿	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
勃起不全	全体	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	3 (0.2)
	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	0	5 (1.8)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (0.6)
	軽度	0	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
	中等度	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
呼吸困難	全体	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
	軽度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	全体	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
咳嗽	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	全体	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
喘鳴	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	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	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
	軽度	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	1 (0.4)	6 (0.5)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
発疹	全体	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	軽度	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
多汗症	全体	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
そう痒症	全体	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
血管障害	全体	1 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.4)	1 (0.4)	7 (0.6)
	軽度	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
	中等度	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
	高度	0	0	0	0	0	0
低血圧	全体	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.3)
	軽度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
潮紅	全体	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.8-付録-117　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（01-05-TL-491-008 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	程度	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)
高血圧	全体	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	軽度	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	全体	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
	高度	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 1.1.5.6（5.3.5.3-1）から引用

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.4 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

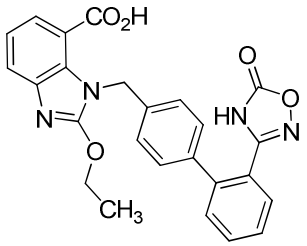
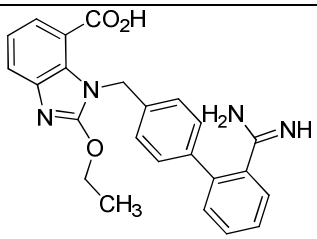
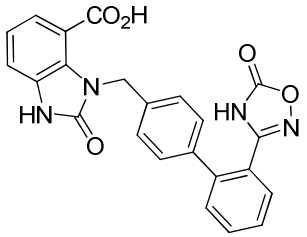
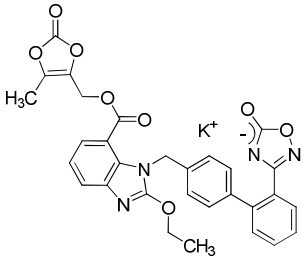
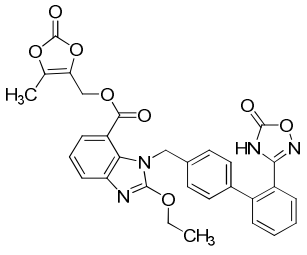
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験／国内（Azilsartan-1005 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験／国内（TAK-536/CPH-101 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験／国内（Azilsartan-1004 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 小児高血圧症患者を対象とした薬物動態試験／国内（TAK-536/CPH-103 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 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） ... 2.7.6.5-1
2.7.6.6 第 2 相用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 第 3 相検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験／海外（AR14.001 試験） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 第 3 相検証試験／海外（01-05-TL-491-008） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 腎障害を伴う高血圧患者を対象とした一般臨床試験／国内（TAK-536/OCT-002 試験） 2.7.6.11-1

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-536	アジルサルタン：JAN		原薬
TAK-536 M-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
TAK-491F （TAK-491 フリー体）	アジルサルタン　メドキソミル：r-INN		

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）
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder（注意欠陥多動性障害）
Ae_t	amount of drug excreted in urine from time 0 to time t（0 から t 時間までの尿中排泄量）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
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）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
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_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 から t 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）
$AUMC_\infty$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの一次モーメント時間曲線下面積）
$AUMC_{last}$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration (C_{last})（0 時間から最終定量可能時間までの一次モーメント時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
BUN	blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
C.C.	Candesartan Cilexetil（カンデサルタン　シレキセチル）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine kinase（クレアチンキナーゼ）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CRP	C-reactive protein（C 反応性蛋白）
C_{ss}	plasma concentration at steady state（定常状態の血中濃度）
CT	computed tomography（コンピューター断層撮影）
CV	coefficient of variance（変動係数）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
f_e	fraction of unchanged drug excreted in urine（累積尿中排泄率）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
HbA1c	hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
hCG	human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
IEC	independent ethics committee（独立倫理委員会）
IRB	institutional review board（治験審査委員会）
IVRS	interactive voice response system（音声自動応答システム）
IWRS	interactive web response system（双方向ウェブ応答システム）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
LOCF	last observation carried forward
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）
MMRM	Mixed model for repeated measures（経時測定データに対する混合効果モデル）
MRI	magnetic resonance imaging（核磁気共鳴画像法）
MRT	mean residence time（平均滞留時間）
$MRT_{\infty,ev}$	mean residence time after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration.（0 時間から無限大時間までの平均滞留時間）
$MRT_{last,ev}$	mean residence time after extravascular administration from time 0 to time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの平均滞留時間）
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1（プラスミノーゲン活性化抑制因子 1）
Q1	lower quartile（第 1 四分位数）
Q3	upper quartile（第 3 四分位数）
RAS	renin-angiotensin-system（レニンーアンジオテンシン系）
SD	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血中濃度到達時間）
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha（腫瘍壊死因子 α）
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）
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
λ_z	terminal disposition phase rate constant（見かけの終末消失相の消失速度定数）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

5

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

6

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

2.7.6.1 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）

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-536 小児用製剤（顆粒剤）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する。 〔副目的〕 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-536 小児用製剤（顆粒剤）を単回経口投与したときの安全性に及ぼす食事の影響を検討する。
試験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー
試験の種類	第 1 相、食事の影響試験
対象	1. 対象：日本人の健康成人男性 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、治験実施計画書の要件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 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男性 (4) 同意取得時に 20 歳以上 35 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 50.0 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) スクリーニング時、第 1 期の治験薬投与前日（Day -1）又は第 1 期の治験薬投与前の診察・身体所見で立ちくらみ、顔面蒼白、冷や汗等の症状が認められ、低血圧症が疑われる者 (2) 第 1 期治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に治験薬の投与を受けた者 (3) 過去に治験で、又は治療行為として TAK-536 又は TAK-491 の投与を受けたことがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、心血管、肺、肝、腎、代謝、消化器若しくは内分泌疾患又はその他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) TAK-536 又は ARB に対して過敏症を有する者 (6) スクリーニング時に薬物濫用（不法な薬物使用と定義）の尿検査結果が陽性である者 (7) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用と定義）若しくはアルコール濫用の既往がある者、又は治験期間中にアルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者 (8) 併用禁止である薬剤、栄養補助食品又は食品を摂取した者 (9) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍、びらん性食道炎、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ又は外科的介入の既往歴がある〕を現在認める又は最近（6 ヵ月以内）認めた者 (10) 癌の既往がある者。ただし、基底細胞癌は、第 1 期治験薬投与日（Day 1）から数えて 5 年以上寛解状態にある場合を除く。 (11) スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体／抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><td>項　　目</td><td>内　　容</td></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(12) 末梢静脈からの採血が困難な者
(13) 第 1 期治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は治験薬投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取された者
(14) 第 1 期治験薬投与開始前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取された者
(15) 第 1 期治験薬投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取された者
(16) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者
(17) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者、又は、ALT や AST の検査値（両方又はいずれか）が正常値上限の 1.5 倍を超える者
(18) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断する者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>12 例（1 群 6 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>適格性が確認された被験者 12 例を下記いずれかの群に無作為化し、第 1 期及び第 2 期に TAK-536 小児用製剤を各期単回投与した。
被験者には、朝食絶食下〔治験薬投与日（Day 1）の前夜より 10 時間以上絶食〕又は朝食後（食事開始 30 分後）に治験薬を水 200 mL とともに、経口投与した。
<table>
<tr><td rowspan="2">群</td><td rowspan="2">投与量</td><td colspan="2">投与条件</td><td rowspan="2">被験者数</td></tr>
<tr><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>A</td><td>TAK-536 顆粒剤 10 mg：1 包</td><td>絶食下</td><td>食後</td><td>6</td></tr>
<tr><td>B</td><td>TAK-536 顆粒剤 10 mg：1 包</td><td>食後</td><td>絶食下</td><td>6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び
その評価基準</td><td>主要評価項目
薬物動態：
TAK-536 未変化体の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$、MRT、λ_z、CL/F、V_z/F）
副次評価項目
安全性：
有害事象、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数及び体温）、体重、安静時 12 誘導心電図及び臨床検査</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態：
「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態が評価可能な被験者として定義した。
「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。
(1)　血漿中薬物濃度
各評価時点の TAK-536 未変化体の血漿中濃度について、要約統計量を投与条件〔朝食絶食下投与、朝食後投与（以下同様）〕別に算出するとともに、両投与条件を同一のグラフ上に表示した推移図を作成した。
また、各薬物動態学的パラメータについて、要約統計量を投与条件別に算出した。
(2)　食事の影響の検討
薬物動態学的パラメータのうち t_{max} 以外の各パラメータを自然対数変換した値を応答、投与条件、群、時期を因子としたクロスオーバー分散分析に基づく、投与条件間の調整済み平均値の差（朝食後投与－朝食絶食下投与）とその両側 90%信頼区間を算出した。さらに、t_{max} の未変換の値について、同様の解析を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性： 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象、重篤な有害事象の頻度集計を、器官別大分類及び基本語ごとに投与条件別に行った。なお、有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・時間的な相関関係（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、当該被験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合 関連なし ・当該被験薬と時間的な相関関係がない、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場合 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2) 臨床検査値、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン 計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに投与条件別に算出した。また、検査値の個別推移図を投与条件別に作成した。臨床検査値、心電図所見について、投与前後のシフトテーブルを投与条件別に作成した。
施設数	1 施設（日本）
試験期間	2018 年 2 月 14 日～2018 年 3 月 [redacted] 日

2.7.6.1.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール（第 1 期及び第 2 期共通）

時期	スクリーニング		治験薬投与期 [1)]（第 1 期及び第 2 期共通）				
Day	Day -28～Day -2（スクリーニング）	Day -1（入院）	Day 1	Day 2	Day 3（退院）	中止時	Day 6[2)]（事後検査）
入院		X	X	X	X		
同意取得	X						
選択基準／除外基準 [3)]	X		X				
人口統計学的データ・既往歴	X						
前治療歴	X						
診察 [4)]	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [5)]	X		X	X	X	X	X
体重・BMI・身長 [6)]	X		X		X		X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [7)]	X		X		X	X	X
臨床検査 [8)]	X		X	X	X	X	X
尿中薬物検査・アルコール検査	X						
免疫学的検査	X						
治験薬投与			X				
薬物動態検討用採血 [9)]			X	X	X	X[10)]	
有害事象の評価 [11)]	X	X	X	X	X	X	X

1) 第 1 期治験薬投与から第 2 期治験薬投与までの休薬期間は 6 日間以上とした。
2) 第 1 期の事後検査（Day 6）と第 2 期投与前日（Day -1）の検査を同日に実施する場合は、第 2 期投与前日（Day -1）の検査を第 1 期の事後検査（Day 6）で代用することを可とした。
3) 選択基準／除外基準の確認は、スクリーニング時及び第 1 期治験薬投与開始前に実施した。第 2 期治験薬投与日（Day 1）では実施しなかった。
4) 診察は、スクリーニング時、治験薬投与前日、治験薬投与前、治験薬投与 4、24、48 時間後及び Day 6 に実施した。
5) 座位血圧（5 分間以上安静時）、座位脈拍数及び体温（腋下）を、スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 4、24、48 時間後及び Day 6 に測定した。
6) 体重は、スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 48 時間後及び Day 6 に測定した。身長は、スクリーニング時にのみ測定し、BMI を算出した。
7) スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 48 時間後及び Day 6 に測定した。
8) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査。採血はスクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 24、48 時間後及び Day 6 の 8 時間以上絶食後に実施した。
9) 薬物動態検討用採血は、治験薬投与前（起床時から治験薬投与直前）、治験薬投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、16、24 及び 48 時間後に実施した。
10) 治験薬投与 48 時間後以内に中止した場合のみ実施した。
11) 有害事象の収集は、同意取得より開始し、第 2 期の事後検査まで継続して行った。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

同意を取得した被験者は 27 例で、12 例が無作為化された（群ごとに 6 例）。投与群 A は 6 例全例が治験薬を投与され、試験を完了した。投与群 B は 6 例のうち 5 例が治験薬を投与され、試験を完了した。1 例は第 1 期の治験薬を投与された後、第 2 期の治験薬投与前に有害事象のため試験を中止した。

「薬物動態データの解析対象集団」には、試験を完了した 11 例を採用した。「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 12 例全例を採用した。

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

投与群 A 及び B でそれぞれ、年齢（平均値）は 22.7 及び 24.3 歳、体重（平均値）は 66.88 及び 64.02 kg、BMI（平均値）は 21.72 及び 21.23 kg/m^2 であり、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-3　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）

項目	A	B	全体
年齢（歳）	22.7 (2.73)	24.3 (5.57)	23.5 (4.27)
体重（kg）	66.88 (5.712)	64.02 (11.129)	65.45 (8.566)
身長（cm）	175.7 (7.31)	173.2 (5.71)	174.4 (6.39)
BMI（kg/m^2）	21.72 (2.036)	21.23 (2.392)	21.47 (2.133)

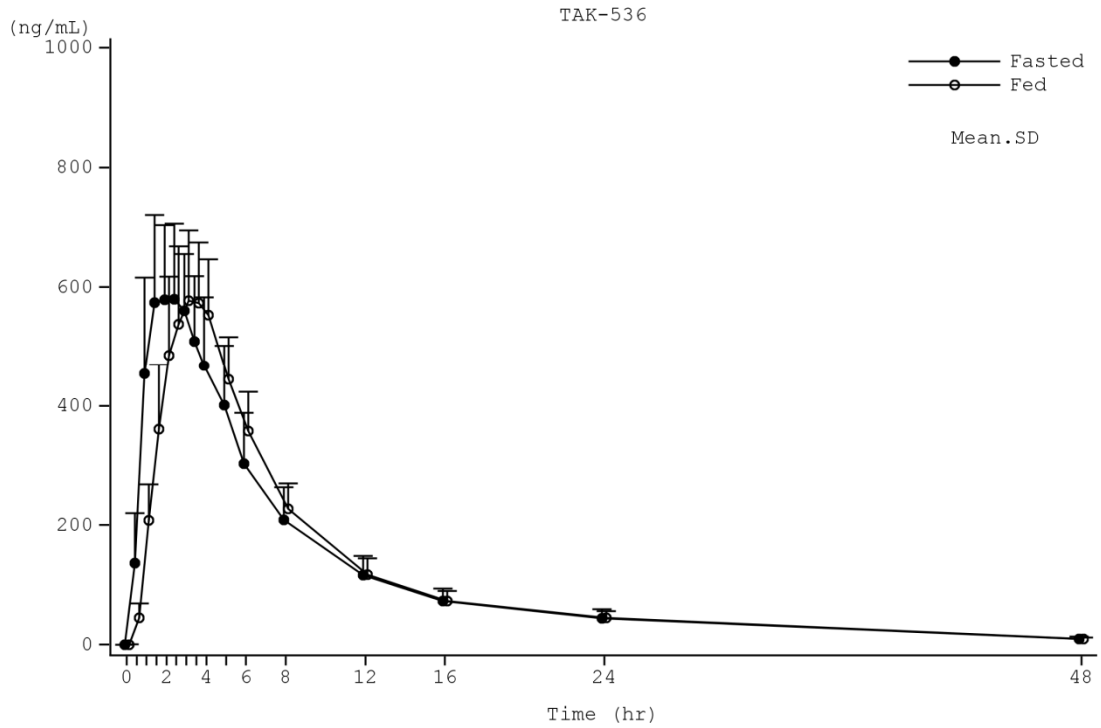
平均値（標準偏差）
総括報告書 Section 15.1 Table 1.2.1.1（5.3.1.1-1）から引用

2.7.6.1.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-536 の薬物動態

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 TAK-536 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-4 に示した。

TAK-536 の C_{max}（平均値）は絶食下投与及び食後投与でそれぞれ 652.6 及び 609.4 ng/mL であり、t_{max}（中央値）は 2.000 及び 3.000 時間であった。AUC_{last}（平均値）はそれぞれ 5275.3 及び 5220.7 h*ng/mL であり、AUC_{∞}（平均値）は 5440.1 及び 5377.8 h*ng/mL であった。C_{max} に達したあと、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 11.11 及び 10.96 時間であった。



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 2.7.6.1-1　TAK 536 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-4　TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	絶食下投与 (n=11)		食後投与 (n=11)	
	平均値（標準偏差）	CV	平均値（標準偏差）	CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	5275.3 (1044.49)	19.8	5220.7 (881.13)	16.9
$MRT_{last,ev}$ (h)	9.419 (1.0233)	10.9	9.836 (0.61518)	6.3
C_{max} (ng/mL)	652.6 (78.03)	12.0	609.4 (103.92)	17.1
t_{max} (h) 1)	2.000 (1.00 - 4.00)	–	3.000 (2.00 - 4.00)	–
AUC_{∞} (h*ng/mL)	5440.1 (1109.74)	20.4	5377.8 (918.96)	17.1
λ_z (1/h)	0.06285 (0.0048845)	7.8	0.06355 (0.0047738)	7.5
$t_{1/2z}$ (h)	11.11 (0.90050)	8.1	10.96 (0.85065)	7.8
CL/F (L/h)	1.912 (0.40241)	21.0	1.909 (0.31980)	16.8
V_z/F (L)	30.35 (5.5177)	18.2	30.14 (5.2637)	17.5
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	11.02 (1.3931)	12.6	11.40 (0.90089)	7.9

1) t_{max} は中央値（最小値－最大値）
総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.1.2（5.3.1.1-1）から引用

（2）食事の影響

TAK-536 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、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（食後投与－絶食下投与）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-5 に示した。

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)]、[ln(0.942), ln(1.056)]であり、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

表 2.7.6.1-5　TAK-536 を絶食下及び食後投与時の生物学的同等性評価（薬物動態データの解析対象集団）

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

2.7.6.1.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

食後投与の 1 例で好酸球数増加がみられたが、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

死亡、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みられなかった。

（2）臨床検査値

血液学的検査値に関連した有害事象として好酸球数増加が 1 例にみられたが、程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値について、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。

（3）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察の項目

バイタルサイン、体重及び心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化又は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

TAK-536 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、自然対数変換した値の絶食下及び食後投与時の調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲内〔ln(0.80)～ln(1.25)〕であり、小児用製剤（顆粒剤）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はなかった。

TAK-536 小児用製剤（顆粒剤）を絶食下及び食後に経口単回投与したときの安全性に問題はみられなかった。

2.7.6.2 TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験／国内（TAK-536/CPH-101 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 日本人健康成人男性を対象に、剤型の異なる 2 種類の TAK-536 小児用製剤を単回経口投与したときと TAK-536 市販製剤を単回経口投与したときの生物学的同等性を検討する。 〔副目的〕 日本人健康成人男性を対象に、剤型の異なる 2 種類の TAK-536 小児用製剤を単回経口投与したときの安全性を検討する。
試験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー
試験の種類	第 1 相、生物学的同等性試験
対象	1. 対象：日本人の健康成人男性 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 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 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男性 (4) 同意取得時に 20 歳以上 35 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 50.0 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) スクリーニング時及び第 1 期治験薬投与前日並びに第 1 期治験薬投与前までの診察・身体所見で立ちくらみ、顔面蒼白、冷や汗等の症状が認められ、低血圧症が疑われる者 (2) 第 1 期治験薬投与前 16 週（112 日）以内に治験薬の投与を受けた者 (3) 過去に治験又は治療行為として TAK-536 又は TAK-491 の投与を受けたことがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器又は内分泌疾患その他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) TAK-536 又は ARB に対して過敏症を有する者 (6) スクリーニング時に薬物濫用の尿検査結果が陽性である者 (7) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者、若しくは治験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者 (8) 併用禁止薬、ビタミン剤又は併用禁止薬及び食品の表に記載される食品が必要な者 (9) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ又は外科的介入（胆嚢摘出等）〕を現在認める又は最近（6 ヵ月以内）認めた者 (10) 癌の既往がある者 (11) スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体・抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者 (12) 末梢静脈からの採血が困難な者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(13) 第 1 期治験薬投与前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は第 1 期治験薬投与前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取した者
(14) 第 1 期治験薬投与前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取した者
(15) 第 1 期治験薬投与前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取した者
(16) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者
(17) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者：正常上限の 1.5 倍を超える ALT 又は AST
(18) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>52 例〔各製剤 26 例（各投与群 13 例）〕</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者 52 例を下記いずれかの群に無作為化し、第 1 期及び第 2 期に市販製剤又は小児用製剤（ドライシロップ剤又は顆粒剤のいずれか）を各期単回投与した。被験者には朝食絶食下（治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食）で治験薬を水 200 mL とともに、経口投与した。
(1) TAK-536 市販製剤
TAK-536 10 mg 錠 1 錠
(2) TAK-536 小児用製剤
ドライシロップ剤：TAK-536 ドライシロップ剤 1 包（TAK-536 として 10 mg 含有）
顆粒剤：TAK-536 顆粒剤 1 包（TAK-536 として 10 mg 含有）
<table>
<tr><th rowspan="2">製剤</th><th rowspan="2">群</th><th colspan="2">投与量</th><th rowspan="2">被験者数</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ドライシロップ剤</td><td>a</td><td>TAK-536 ドライシロップ剤（10 mg/包）：1 包</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>13</td></tr>
<tr><td>b</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>TAK-536 ドライシロップ剤（10 mg/包）：1 包</td><td>13</td></tr>
<tr><td rowspan="2">顆粒剤</td><td>a</td><td>TAK-536 顆粒剤（10 mg/包）：1 包</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>13</td></tr>
<tr><td>b</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>TAK-536 顆粒剤（10 mg/包）：1 包</td><td>13</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>主要評価項目
薬物動態：
TAK-536 未変化体の AUC_{48} 及び C_{max}
副次評価項目
安全性：
有害事象、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数及び体温）、体重、安静時 12 誘導心電図及び臨床検査</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態：
「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態が評価可能な被験者と定義した。
「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。
(1) 血漿中薬物濃度
投与 48 時間後までの TAK-536 未変化体の血漿中薬物濃度推移より、下記の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。薬物動態学的パラメータの推定では、原則として治験実施計画書規定の採血時間を用いた。
パラメータ：AUC_t、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_∞、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、$AUMC_\infty$、$MRT_{\infty,ev}$
治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-536 未変化体の血漿中薬物濃度の要約統計量を投与製剤（TAK-536 市販製剤、TAK-536 小児用製剤）ごとに算出するとともに、両投与製剤を同一グラフ上に表示した推移図を作成した。また、薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_\infty$は除く）の要約統計量を投与製剤ごとに算出した。さらに、TAK-536 未変化体の AUC_{48} 及び C_{max} について、投与製剤間比の要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(2) 生物学的同等性の検討 TAK-536 未変化体の AUC_{48} 及び C_{max} について、自然対数変換した後、自然対数変換した値を従属変数、投与製剤、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与製剤差及び時期差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出し、生物学的同等性を検討した。さらに、必要に応じて AUC_{∞}、t_{max}、$MRT_{\infty,ev}$、λ_z について、必要に応じ自然対数変換した値を従属変数、投与製剤、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与製剤差及び時期差について検討した。生物学的同等性の判定は生物学的同等性試験ガイドラインに基づくものとした。 安全性： 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬が投与されたすべての被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 すべての有害事象、因果関係別、程度別、因果関係が否定できない有害事象、因果関係が否定できない有害事象の程度別の頻度集計を、器官別大分類かつ基本語ごとに投与製剤別に行った。すべての有害事象について、器官別大分類別の頻度集計、及び基本語別の頻度集計を投与製剤別に行った。重篤な有害事象が発現した場合には、その発現率を算出した。なお、有害事象は、MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・ 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、現病歴、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場合 関連なし ・ 当該被験薬、対照薬と時間的な相関関係がない、又は原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2) バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数、体温）、体重、安静時 12 誘導心電図及び臨床検査 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与製剤別に算出した。計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与製剤別に作成した。
施設数	1 施設（日本）
試験期間	2015 年 3 月 [redacted] 日～2015 年 5 月 [redacted] 日

2.7.6.2.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（第 1 期及び第 2 期共通）

	スクリーニング [4]	投与前日		1 日目									
標準時刻	-	15:00	19:00	7:00	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00
経過時間	-	-18	-14	-2	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
入・退院（来院）	来院	入院											
同意取得	X												
選択基準／除外基準	X				X								
現病歴	X												
人口統計学的データ・既往歴・前治療薬	X												
治験薬投与					X								
食事 [1]			X										X
診察	X	X		X					X				X
体重・身長 [2]	X			X									
体温	X	X		X									
座位血圧・座位脈拍数	X	X		X					X				X
安静時 12 誘導心電図	X			X									
臨床検査 [3]	X[5]			X									
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pretreatment event／有害事象調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中薬物濃度				X		X	X	X	X	X	X	X	X

	1 日目					2 日目					3 日目	6 日目	中止時
標準時刻	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:30	13:00	19:00	9:00	9:00	-
経過時間	5	6	8	10	12	16	24	24.5	28	34	48	120	-
入・退院（来院）											退院	来院 [7]	
治験薬投与													
食事 [1]				X				X	X	X	(X)[6]		
診察		X	X		X		X				X	X	X
体重・身長 [2]											X	X	X
体温											X	X	X
座位血圧・座位脈拍数		X					X				X	X	X
安静時 12 誘導心電図							X				X	X	X
臨床検査 [3]											X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pretreatment event／有害事象調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中薬物濃度	X	X	X		X	X	X				X		X[8]

1) すべての診察・検査終了後（治験薬投与日は投与から 4 時間経過後）に摂取した。
2) 体重は空腹時（直前の食事から 3 時間以上あける）に実施した。身長は、スクリーニング時のみ測定し、BMI を算出した。
3) 8 時間以上の絶食後に実施した。
4) 第 1 期のみ実施した。
5) 免疫学的検査、薬物濫用検査を含む。
6) 投与 3 日目の朝食摂取は必須とはしなかった。
7) 第 1 期治験薬投与から第 2 期治験薬投与までの休薬期間は 6 日間以上とした。また、第 1 期 6 日目の検査と第 2 期投与前日の検査を同日に実施する場合は、第 2 期投与前日の検査を第 1 期 6 日目の検査で代用することを可とした。
8) 投与 48 時間後までに中止した場合のみ実施した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

同意を取得した被験者は 81 例で、52 例が無作為化された（製剤ごとに 26 例、群ごとに 13 例）。52 例全例が治験薬を投与され、試験を完了した。

「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 52 例全例を採用した。

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した。

年齢（平均値）は 25.3～27.4 歳、体重（平均値）は 62.37～64.40 kg 及び BMI（平均値）は 20.94～21.68 kg/m^2 であり、いずれの項目においても投与製剤間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-3　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）

項目	ドライシロップ剤		顆粒剤	
	a	b	a	b
年齢（歳）	25.3 (2.21)	25.9 (4.11)	26.6 (4.07)	27.4 (5.71)
体重（kg）	62.37 (7.172)	63.52 (6.179)	62.54 (7.348)	64.40 (7.007)
身長（cm）	169.8 (5.64)	171.1 (4.25)	170.4 (4.33)	175.4 (5.39)
BMI（kg/m^2）	21.61 (1.668)	21.68 (1.819)	21.48 (1.903)	20.94 (2.209)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Section 15.1.2 Table 1.2.1.2.A、1.2.1.2.B（5.3.1.2-1）から引用

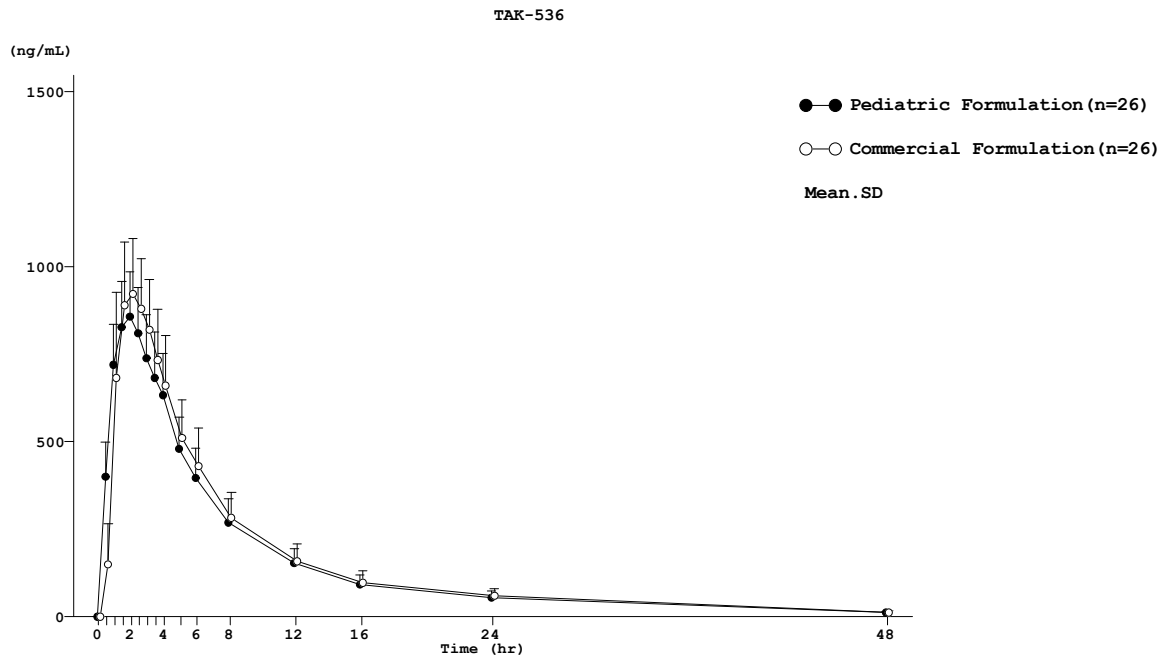
2.7.6.2.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-536 の薬物動態

1）ドライシロップ剤

TAK-536 のドライシロップ剤又は市販製剤を経口単回投与したときの TAK-536 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。

TAK-536 の AUC_{48}（平均値）はドライシロップ剤及び市販製剤でそれぞれ 7065.6 及び 7341.2 h*ng/mL であり、C_{max}（平均値）はそれぞれ 886.1 及び 976.7 ng/mL であった。TAK-536 の t_{max}（中央値）はいずれの製剤でも 2.00 時間であった。C_{max} に達したあと、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 10.50 及び 10.47 時間であった。



Pediatric Formulation：小児用製剤（ドライシロップ剤）、Commercial Formulation：市販製剤
総括報告書 Section 15.1.2 Figure 2.1.1.1.3.A（5.3.1.2-1）から引用

図 2.7.6.2-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（ドライシロップ剤）（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.2-4　TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（ドライシロップ剤）（薬物動態データの解析対象集団）

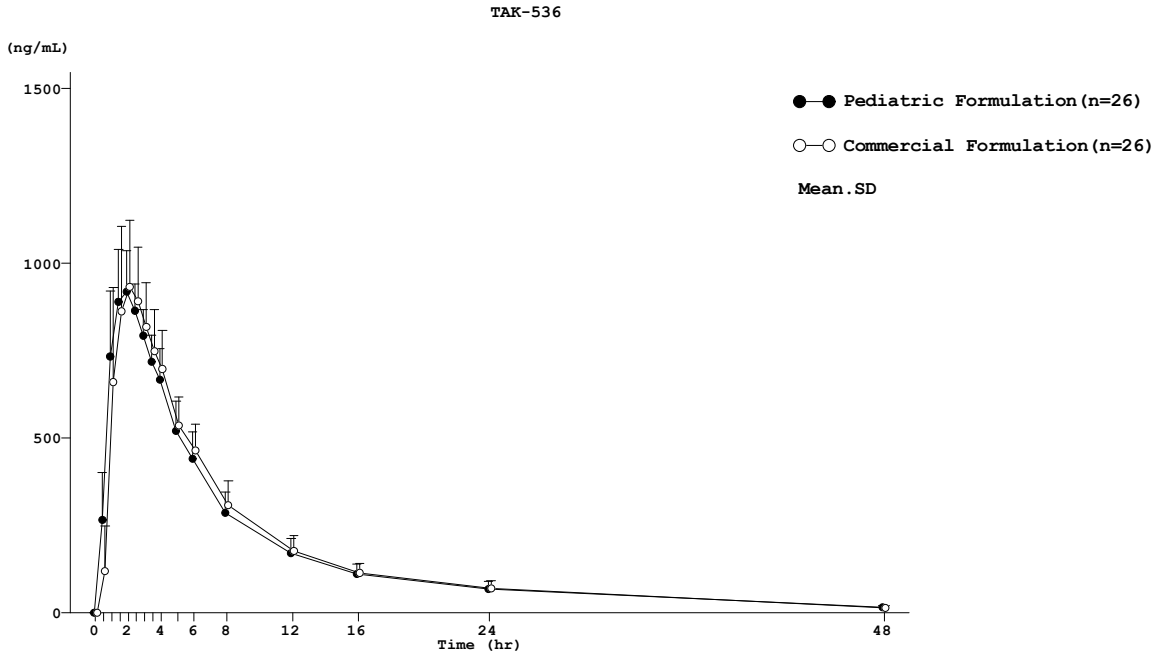
パラメータ（単位）	ドライシロップ剤 (n=26)	市販製剤 (n=26)
AUC_{48} (h*ng/mL)	7065.6 (1317.91)	7341.2 (1493.71)
AUC_{last} (h*ng/mL)	7065.6 (1317.91)	7341.2 (1493.71)
$MRT_{last,ev}$ (h)	8.894 (0.92333)	9.020 (1.0120)
C_{max} (ng/mL)	886.1 (133.76)	976.7 (140.97)
t_{max} (h)	2.00 (1.5 - 2.5)	2.00 (1.0 - 3.5)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	7242.0 (1376.92)	7527.3 (1572.17)
λ_z (1/h)	0.06642 (0.0054644)	0.06658 (0.0053133)
$t_{1/2z}$ (h)	10.50 (0.89025)	10.47 (0.89958)
CL/F (L/h)	1.436 (0.31802)	1.380 (0.26165)
V_z/F (L)	21.66 (4.5296)	20.76 (3.8363)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	10.19 (1.3272)	10.32 (1.4146)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
総括報告書 Section 15.1.2 Table 2.1.1.2.1.A（5.3.1.2-1）から引用

2）顆粒剤

TAK-536 の顆粒剤又は市販製剤を経口単回投与したときの TAK-536 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-5 に示した。

TAK-536 の AUC_{48}（平均値）は顆粒剤及び市販製剤でそれぞれ 7749.8 及び 7893.2 h*ng/mL であり、C_{max}（平均値）はそれぞれ 943.2 及び 973.7 ng/mL であった。TAK-536 の t_{max}（中央値）はいずれの製剤でも 2.00 時間であった。C_{max} に達したあと、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 10.85 及び 10.44 時間であった。



Pediatric Formulation：小児用製剤（顆粒剤）、Commercial Formulation：市販製剤
総括報告書 Section 15.1.2 Figure 2.1.1.1.3.B（5.3.1.2-1）から引用

図 2.7.6.2-2　TAK-536 の血漿中濃度推移（顆粒剤）（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.2-5　TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（顆粒剤）（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	顆粒剤 (n=26)	市販製剤 (n=26)
AUC_{48} (h*ng/mL)	7749.8 (1188.80)	7893.2 (1336.61)
AUC_{last} (h*ng/mL)	7749.8 (1188.80)	7893.2 (1336.61)
$MRT_{last,ev}$ (h)	9.502 (1.2042)	9.661 (1.1599)
C_{max} (ng/mL)	943.2 (106.76)	973.7 (178.75)
t_{max} (h)	2.00 (1.5 - 3.0)	2.00 (1.5 - 4.0)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	7992.3 (1284.72)	8118.3 (1403.52)
λ_z (1/h)	0.06456 (0.0069294)	0.06692 (0.0062064)
$t_{1/2z}$ (h)	10.85 (1.1284)	10.44 (0.97915)
CL/F (L/h)	1.283 (0.20826)	1.270 (0.23073)
V_z/F (L)	19.87 (2.3162)	18.96 (2.8219)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	11.08 (1.7841)	11.11 (1.7151)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
総括報告書 Section 15.1.2 Table 2.1.1.2.1.B（5.3.1.2-1）から引用

（2）生物学的同等性の評価

1）ドライシロップ剤

TAK-536 の AUC_{48} 及び C_{max} について、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（ドライシロップ剤－市販製剤）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2-6 に示した。

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、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

表 2.7.6.2-6　TAK-536 の生物学的同等性評価（ドライシロップ剤）（薬物動態データの解析対象集団）

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（ドライシロップ剤－市販製剤）		
	ドライシロップ剤	市販製剤	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

2）顆粒剤

TAK-536 の AUC_{48} 及び C_{max} について、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（顆粒剤－市販製剤）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2-7 に示した。

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、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

表 2.7.6.2-7　TAK-536 の生物学的同等性評価（顆粒剤）（薬物動態データの解析対象集団）

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（顆粒剤－市販製剤）		
	顆粒剤	市販製剤	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

2.7.6.2.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

試験期間中にみられたすべての有害事象を表 2.7.6.2-8 に示した。

ドライシロップ剤では、ドライシロップ剤投与期で 19.2%（5/26 例）、市販製剤投与期で 19.2%（5/26 例）に有害事象がみられた。ドライシロップ剤投与期で治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛（各 1 例）であった。市販製剤投与期で治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血圧低下（各 1 例）であった。

顆粒剤では、顆粒剤投与期には有害事象がみられず、市販製剤投与期で 11.5%（3/26 例）に有害事象がみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

すべての有害事象は軽度であり、いずれも転帰は回復であった。死亡、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みられなかった。

表 2.7.6.2-8　有害事象の発現頻度

有害事象	ドライシロップ剤		顆粒剤	
器官別大分類 基本語	小児用製剤 (n=26)	市販製剤 (n=26)	小児用製剤 (n=26)	市販製剤 (n=26)
有害事象発現例数	5 (19.2)	5 (19.2)	–	3 (11.5)
臨床検査	4 (15.4)	5 (19.2)	–	2 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	2 (7.7)	–	–
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)	–	–
尿中蛋白陽性	2 (7.7)	–	–	–
血圧低下	–	1 (3.8)	–	–
血中トリグリセリド増加	1 (3.8)	–	–	1 (3.8)
尿中血陽性	–	1 (3.8)	–	–
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	–	–	–	1 (3.8)
神経系障害	1 (3.8)	–	–	1 (3.8)
頭痛	1 (3.8)	–	–	1 (3.8)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Section 15.1.2 Table 3.1.2.1.A、3.1.2.1.B（5.3.1.2-1）から引用

（2）臨床検査値

血液学的検査、血液性化学検査及び尿検査の臨床検査値について、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。

（3）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察の項目

バイタルサイン、体重及び心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化又は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

TAK-536 の AUC_{48} 及び C_{max} について、自然対数変換した値の小児用製剤（ドライシロップ剤又は顆粒剤）と市販製剤との調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲内〔ln(0.80)～ln(1.25)〕であり、小児用製剤（ドライシロップ剤及び顆粒剤）は市販製剤と生物学的に同等と考えられた。

日本人健康成人男性に TAK-536 小児用製剤（ドライシロップ剤又は顆粒剤）を経口単回投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤と類似していた。

2.7.6.3 TAK-536 小児用製剤の生物学的同等性試験／国内（Azilsartan-1004 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-536 の小児用製剤（顆粒剤）を単回経口投与したときと TAK-536 の市販製剤を単回経口投与したときの生物学的同等性を検討する。 〔副目的〕 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-536 の小児用製剤（顆粒剤）を単回経口投与したときの安全性を検討する。
試験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー
試験の種類	第 1 相、生物学的同等性試験
対象	1. 対象：日本人の健康成人男性 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、治験実施計画書の要件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 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男性 (4) 同意取得時に 20 歳以上 35 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 50.0 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) スクリーニング時、第 1 期治験薬投与前日（Day -1）又は第 1 期治験薬投与前の診察・身体所見で立ちくらみ、顔面蒼白、冷や汗等の症状が認められ、低血圧症が疑われる者 (2) 第 1 期治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に治験薬の投与を受けた者 (3) 過去に治験で、又は治療行為として TAK-536 又は TAK-491 の投与を受けたことがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、心血管、肺、肝、腎、代謝、消化器若しくは内分泌疾患又はその他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) TAK-536 又は ARB に対して既知の過敏症を有する者 (6) スクリーニング時に薬物濫用（不法な薬物の使用と定義）の尿検査結果が陽性である者 (7) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用と定義）又はアルコール濫用の既往がある者、若しくは治験期間中にアルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者 (8) 併用禁止である薬剤、サプリメント、栄養補助食品又は食品を摂取した者 (9) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍、びらん性食道炎、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ又は外科的介入の既往歴がある〕を現在認める又は最近（6 ヵ月以内）認めた者 (10) 癌の既往がある者。ただし、基底細胞癌は第 1 期治験薬投与日（Day 1）から数えて 5 年以上寛解状態にある場合は除く。 (11) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体／抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(12) 末梢静脈からの採血が困難な者
(13) 第 1 期治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は治験薬投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取された者
(14) 第 1 期治験薬投与開始前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取された者
(15) 第 1 期治験薬投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取された者
(16) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者
(17) スクリーニング時又は第 1 期治験薬投与前に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者、又は、ALT や AST の検査値（両方又はいずれか）が正常値上限の 1.5 倍を超える者
(18) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断する者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>14 例（1 群 7 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>適格性が確認された被験者 14 例を下記いずれかの群に無作為化し、第 1 期及び第 2 期に市販製剤又は小児用製剤を各期単回投与した。
被験者には朝食絶食下〔治験薬投与日（Day 1）の前夜より 10 時間以上絶食〕で治験薬を水 200 mL とともに、経口投与した。
(1) TAK-536 市販製剤（錠剤）
TAK-536 10 mg 錠 1 錠
(2) TAK-536 小児用製剤（顆粒剤）
TAK-536 顆粒剤 1 包（TAK-536 として 10 mg 含有）
<table>
<tr><th rowspan="2">群</th><th colspan="2">投与量</th><th rowspan="2">被験者数</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>a</td><td>TAK-536 顆粒剤（10 mg/包）：1 包</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>7</td></tr>
<tr><td>b</td><td>TAK-536 10 mg 錠：1 錠</td><td>TAK-536 顆粒剤（10 mg/包）：1 包</td><td>7</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び
その評価基準</td><td>主要評価項目
薬物動態：
TAK-536 未変化体の AUC_{48} 及び C_{max}
副次評価項目
薬物動態：
TAK-536 未変化体の AUC_{∞}、t_{max}、MRT 及び λ_z
安全性：
有害事象、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数及び体温）、体重、安静時 12 誘導心電図及び臨床検査</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態：
「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態が評価可能な被験者として定義した。
「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。
(1) 血漿中薬物濃度
各評価時点の TAK-536 未変化体の血漿中濃度について、要約統計量を投与製剤（TAK-536 市販製剤、TAK-536 小児用製剤）別に算出するとともに、推移図を作成した。また、薬物動態学的パラメータのうち $AUMC_{last}$ 及び $AUMC_{\infty}$ を除くパラメータについて、要約統計量を算出した。薬物動態学的パラメータのうち AUC_{48} 及び C_{max} の投与製剤間比（TAK-536 小児用製剤／TAK-536 市販製剤）について、要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(2) 生物学的同等性の検討 TAK-536 未変化体の AUC_{48} 及び C_{max} を自然対数変換した値を応答、投与製剤、群、時期を因子としたクロスオーバー分散分析に基づく、投与製剤間の調整済み平均値の差（TAK-536 小児用製剤－TAK-536 市販製剤）とその両側 90%信頼区間を算出した。さらに、AUC_{last}、AUC_{∞}、$MRT_{\infty,ev}$ 及び λ_z を自然対数変換した値及び t_{max} の未変換の値について、同様の解析を行った。生物学的同等性の判定は生物学的同等性試験ガイドラインに基づくものとした。 安全性： 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象、重篤な有害事象の頻度集計を、器官別大分類及び基本語ごとに投与製剤別に行った。なお、有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、現病歴、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）による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合 関連なし ・当該被験薬（対照薬）と時間的な相関関係がない、又は原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2) 臨床検査値、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数及び体温）、体重 計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに投与製剤別に算出した。また、検査値の個別推移図を投与製剤別に作成した。計数値について、投与前後のシフトテーブルを投与製剤別に作成した。
施設数	1 施設（日本）
試験期間	2017 年 2 月 10 日～2017 年 3 月 [redacted] 日

2.7.6.3.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（第 1 期及び第 2 期共通）

時期	スクリーニング		治験薬投与期 [1)]				
Day	Day -28 ～Day -2（スクリーニング）	Day -1（入院）	Day 1	Day 2	Day 3（退院）	中止時来院	Day 6[2)]（事後検査）
入院		X	X	X	X		
同意取得	X						
選択基準／除外基準 [3)]	X		X				
人口統計学的データ・既往歴	X						
前治療薬	X						
診察 [4)]	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [5)]	X		X	X	X	X	X
体重・BMI・身長 [6)]	X		X		X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
安静時 12 誘導心電図 [7)]	X		X		X	X	X
臨床検査 [8)]	X		X	X	X	X	X
免疫学的検査・尿中薬物検査	X						
治験薬投与			X				
薬物動態検討用採血 [9)]			X	X	X	X[10)]	
有害事象の評価 [11)]	X	X	X	X	X	X	X

1) 第 1 期治験薬投与から第 2 期治験薬投与までの休薬期間は 6 日間以上とした。
2) 第 1 期の事後検査（Day 6）と第 2 期投与前日（Day -1）の検査を同日に実施する場合は、第 2 期投与前日（Day -1）の検査を第 1 期の事後検査（Day 6）で代用することを可とした。
3) 選択基準／除外基準の確認は、スクリーニング時及び第 1 期治験薬投与開始前に実施した。第 2 期治験薬投与日（Day 1）では実施しなかった。
4) 診察は、スクリーニング時、治験薬投与前日、治験薬投与前、治験薬投与 4、24、48 時間後及び Day 6 に実施した。
5) 座位血圧（5 分間以上安静時）、座位脈拍数及び体温（腋下）を、スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 4、24、48 時間後及び Day 6 に測定した。
6) 体重は、スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 48 時間後及び Day 6 に測定した。身長は、スクリーニング時にのみ測定し、BMI を算出した。
7) スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 48 時間後及び Day 6 に測定した。
8) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を、スクリーニング時、治験薬投与前、治験薬投与 24、48 時間後及び Day 6 に実施した。
9) 薬物動態検討用採血は、治験薬投与前（起床時から治験薬投与直前）、治験薬投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、16、24 及び 48 時間後に実施した。
10) 治験薬投与 48 時間後以内に中止した場合のみ実施した。
11) 有害事象の収集は、同意取得より開始し、第 2 期の事後検査まで継続して行った。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

同意を取得した被験者は 36 例で、14 例が無作為化された（群ごとに 7 例）。14 例全例が治験薬を投与され、試験を完了した。

「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 14 例全例を採用した。

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。

投与群 a 及び b でそれぞれ、年齢（平均値）は 21.3 及び 21.3 歳、体重（平均値）は 59.97 及び 60.49 kg、BMI（平均値）は 21.33 及び 20.61 kg/m^2 であり、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3-3　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）

項目	a	b	全体
年齢（歳）	21.3 (0.95)	21.3 (1.38)	21.3 (1.14)
体重（kg）	59.97 (5.586)	60.49 (6.838)	60.23 (6.005)
身長（cm）	167.7 (3.64)	171.3 (4.42)	169.5 (4.31)
BMI（kg/m^2）	21.33 (2.072)	20.61 (2.143)	20.97 (2.060)

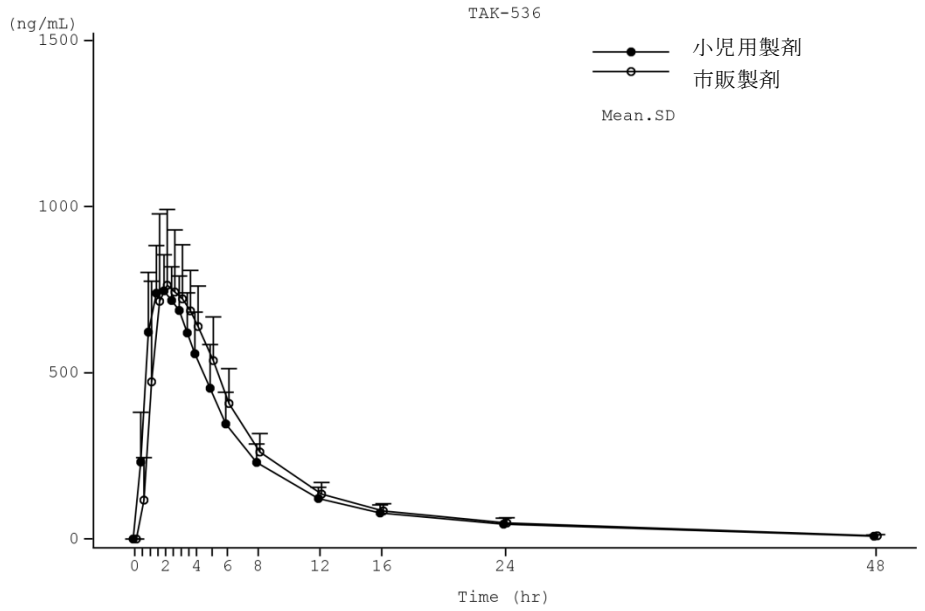
平均値（標準偏差）
総括報告書 Section 15.1 Table 1.2.1.1（5.3.1.2-2）から引用

2.7.6.3.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-536 の薬物動態

TAK-536 の小児用製剤又は市販製剤を経口投与したときの TAK-536 の平均薬物血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-4 に示した。

TAK-536 の AUC_{48}（平均値）は小児用製剤及び市販製剤でそれぞれ 6053.7 及び 6479.6 h*ng/mL であり、C_{max}（平均値）はそれぞれ 803.3 及び 878.1 ng/mL であった。TAK-536 の t_{max}（中央値）は 1.50 及び 2.00 時間であった。C_{max} に達したあと、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 10.14 及び 10.21 時間であった。血漿中濃度推移は、TAK-536 の小児用製剤投与時と市販製剤投与時で類似していた。



総括報告書 Section 15.1 Figure 2.1.1.1.2（5.3.1.2-2）から引用

図 2.7.6.3-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.3-4　TAK-536 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	小児用製剤 （n=14）	市販製剤 （n=14）
AUC_{48} (h*ng/mL)	6053.7 (1119.60)	6479.6 (1008.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6053.7 (1119.60)	6479.6 (1008.00)
$MRT_{last,ev}$ (h)	8.649 (1.0848)	8.932 (0.93874)
C_{max} (ng/mL)	803.3 (113.63)	878.1 (117.88)
t_{max} (h)	1.50 (1.0 - 3.5)	2.00 (1.5 - 4.0)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6187.4 (1167.72)	6627.4 (1061.66)
λ_z (1/h)	0.06866 (0.0046324)	0.06862 (0.0077457)
$t_{1/2z}$ (h)	10.14 (0.70255)	10.21 (1.0738)
CL/F (L/h)	1.669 (0.31948)	1.543 (0.22956)
V_z/F (L)	24.4 (4.86)	22.6 (3.67)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	9.781 (1.4010)	10.11 (1.1873)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.1.2.1（5.3.1.2-2）から引用

（2）生物学的同等性の評価

TAK-536 の AUC_{48} 及び C_{max} について、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（小児用製剤－市販製剤）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.3-5 に示した。

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、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

表 2.7.6.3-5　TAK-536 の小児用製剤と市販製剤の生物学的同等性評価（薬物動態データの解析対象集団）

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（小児用製剤－市販製剤）		
	小児用製剤	市販製剤	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

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

試験期間中に有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値について、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。

（3）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察の項目

バイタルサイン、体重及び心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化又は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.3.3 結論

TAK-536 の AUC_{48} 及び C_{max} について、自然対数変換した値の小児用製剤（顆粒剤）と市販製剤（錠剤）との調整済み平均値の差の両側 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲内〔ln(0.80)～ln(1.25)〕であり、小児用製剤（顆粒剤）は市販製剤と生物学的に同等と考えられた。

日本人健康成人男性に TAK-536 小児用製剤（顆粒剤）を経口単回投与したときの忍容性は良好であり、市販製剤（錠剤）と比較して安全性の問題はみられなかった。

2.7.6.4 小児高血圧症患者を対象とした薬物動態試験／国内（TAK-536/CPH-103 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象として、TAK-536 を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第 3 相、薬物動態試験
対象	1. 対象：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 2. 選択基準 以下のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 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 (2) 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。なお、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。 (3) 高血圧と診断された者（降圧未治療の場合は、「表 a 小児の性別・年齢別血圧基準値」を参考に診断する。高血圧性臓器障害を合併しない本態性高血圧では座位拡張期又は収縮期血圧が 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の場合は 90 パーセンタイル以上とする）

表 a　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

	(4) 性別不問、同意取得時に 6 歳以上 16 歳未満である者 (5) 観察期間中の体重が 20 kg 以上である者 (6) 治験薬として提供する錠剤が服薬可能である者 (7) 腎移植を受けている場合は以下の条件に合致する者 観察期開始時に移植から 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≥30 mL/min/1.73 m^2）しており、移植腎動脈狭窄がないという根拠資料（ドップラーエコー又は CT、MRI 等）がある者。また、免疫抑制療法を受けている場合は、治験薬投与前 30 日以上用量が安定している者 (8) 避妊治療を受けていない男性パートナーをもつ、妊娠の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、観察期の妊娠検査が陰性である者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 観察期開始前 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） (2) 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「表 a 小児の性別・年齢別血圧基準値」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 以上高い者を目安とする） (3) 悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者 (4) 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 (5) 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 (6) 大動脈狭窄、大動脈弁膜症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 (7) 観察期開始前 6 ヵ月以内に大量出血を伴う外科手術等を実施した者 (8) 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、治験責任医師又は治験分担医師によって本治験への参加が不適当と判断された者 (9) コントロール不良の糖尿病（観察期間中の HbA1c>9.0%）である者 (10) 観察期間中の 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 (11) 観察期間中に基準値上限を超える高カリウム血症が認められる者 (12) 観察期開始時に 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 (13) ARB に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者 (14) 併用禁止薬による治療が必要な者 (15) 末梢静脈からの採血が困難な者 (16) 治験薬投与前日より 30 日以内で臨床的に問題となる急性疾患を発症した者 (17) 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
計画被験者数	評価可能例数　6 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	適格性が確認された被験者 6 例に TAK-536 5 mg 又は 10 mg を単回経口投与した。 被験者には朝食後、十分な水とともに治験薬を経口投与した。 投与量は投与前日の体重をもとに選択した。 体重 50 kg 未満：TAK-536 5 mg 錠 1 錠 体重 50 kg 以上：TAK-536 10 mg 錠 1 錠
評価項目及び その評価基準	薬物動態： TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中及び尿中薬物濃度 安全性： 有害事象、体重、臨床検査、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数、体温）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態： 「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、薬物動態が評価可能な被験者として定義した。 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 血漿中薬物濃度 投与 24 時間後までの TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中薬物濃度推移より下記の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。薬物動態学的パラメータの推定では、実際の採血時間を用いた。 パラメータ：AUC_{24}、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F（TAK-536 のみ）、$AUMC_{\infty}$、$MRT_{\infty,ev}$ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中薬物濃度の要約統計量を投与群別に算出するとともに、推移図を投与群ごとに作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_{\infty}$は除く）の要約統計量を投与群別に算出した。 (2) 尿中排泄率 TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）の採尿間隔ごとの尿中薬物濃度及び尿量に基づき、各採尿間隔までの累積尿中排泄率〔投与量に対する割合（TAK-536 換算値）〕を TAK-536、その代謝物（M-I 及び M-II）及び TAK-536＋M-I＋M-II の 4 通りで被験者ごとに求めた。 各採尿間隔までの累積尿中排泄率〔投与量に対する割合（TAK-536 換算値）〕について要約統計量を投与群別に算出し、累積尿中排泄率の推移図を投与群ごとに作成した。 安全性： 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別、重篤な有害事象の頻度集計を、器官別大分類及び基本語ごとに投与群別に行った。なお、有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・時間的な相関関係（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が考えられる場合 関連なし ・当該被験薬、対照薬と時間的な相関関係がない、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場合 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2) 臨床検査値、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン（座位血圧、座位脈拍数及び体温）、体重 計量値について、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を投与群別に算出した。 計数値及び基準値等に基づく判定結果について、検査項目ごとに治験薬投与前後のクロス表（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群別に作成した。
施設数	3 施設（日本）
試験期間	2015 年 8 月 [redacted] 日～2015 年 8 月 [redacted] 日

2.7.6.4.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール（服薬 9:00 の場合）

	観察期 [6]		治療期										事後調査	事後調査
時期	スクリーニング	投与前日	1 日目									2 日目／中止時	6 日目	15 日目
標準時刻	-	-	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	21:00	9:00	-	-
経過時間	-	-	-1	0	1	2	3	4	6	8	12	24	-	-
入・退院（来院）	来院	入院	———	———	———	———	———	———	———	———	——→	退院	来院／電話	来院／電話
同意／アセント取得	X[7]													
治験薬投与				X										
人口統計学的データ・既往歴、合併症	X													
前治療薬、併用薬 [1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [2]		X												
診察	X	X	X				X			X		X		
座位血圧・座位脈拍数、体温	X	X	X				X			X		X		
体重・身長 [3]	X	X												
安静時 12 誘導心電図	X						X			X		X		
臨床検査 [4]		X[8]										X		
Pretreatment event／有害事象評価 [1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中薬物濃度 [5]			X		X	X	X	X	X	X		X		
尿中薬物濃度 [9]				X	X									

1) 6 日目及び 15 日目に、治験終了後の有害事象及び併用薬の調査のために、来院又は電話による事後調査を行った。
2) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。
3) 身長はスクリーニング時のみ実施した。
4) 臨床検査は、原則として治験実施医療機関にて実施した。HbA1c（糖尿病患者のみ）は投与前日又は投与 1 日目の検査でのみ実施した。
5) 血液採取とバイタルサイン測定が重なる場合には、血液採取を規定時間になるよう優先し、バイタルサインは原則血液採取前 15 分以内に測定した。
6) 観察期検査を投与 28 日前～1 日前までに実施した。スクリーニング実施後、同日に投与前日の入院に移行することも可能とした。その場合は、投与前日に実施する診察、座位血圧・座位脈拍数、体温及び体重は不要とした。
7) 同意取得は、観察期開始前に実施した。
8) 投与前 7 日以内に実施した臨床検査結果がある場合は、投与前のデータとして用いることを可とした。1 日目の投与前に実施した場合は、検査結果確認後に治験薬を投与した。
9) 治験薬投与前のスポット尿、投与 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間の蓄尿。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

同意を取得した被験者は 6 例で、6 例全例が治験薬を投与された。

体重が 50 kg 未満であった 3 例が TAK-536 5mg 錠 1 錠を、50 kg 以上であった 3 例が 10 mg 錠 1 錠を投与され、全例が試験を完了した。

「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 6 例全例を採用した。

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 に示した。

TAK-536 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ、年齢（平均値）は 9.0 及び 13.7 歳並びに体重（平均値）はそれぞれ 27.53 及び 65.90 kg であった。

高血圧症の種類は、TAK 536 10 mg 群の 1 例が本態性高血圧症であり、その他の 5 例は二次性高血圧症であった。

表 2.7.6.4-3　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）

項目		TAK-536		全体 (n=6)
		5 mg (n=3)	10 mg (n=3)	
年齢（歳）		9.0 (0.00)	13.7 (0.58)	11.3 (2.58)
性別	男性	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
	女性	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
体重（kg）		27.53 (5.537)	65.90 (2.955)	46.72 (21.386)
体重区分	<50 kg	3 (100.0)	0	3 (50.0)
	≥50 kg	0	3 (100.0)	3 (50.0)
身長（cm）		131.0 (10.54)	163.3 (7.37)	147.2 (19.49)
BMI（kg/m^2）		15.93 (0.651)	24.77 (2.108)	20.35 (5.035)
高血圧症の罹病期間（年）		0.77 (0.907)	4.17 (2.994)	2.47 (2.717)
高血圧症の種類	本態性高血圧症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
	二次性高血圧症	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)

平均値（標準偏差）、性別、体重区分及び高血圧症の種類は例数（%）
総括報告書 Section 15.1 Table 1.2.1.1（5.3.3.2-1）から引用

2.7.6.4.2.2 薬物動態の解析

（1）血漿中薬物動態

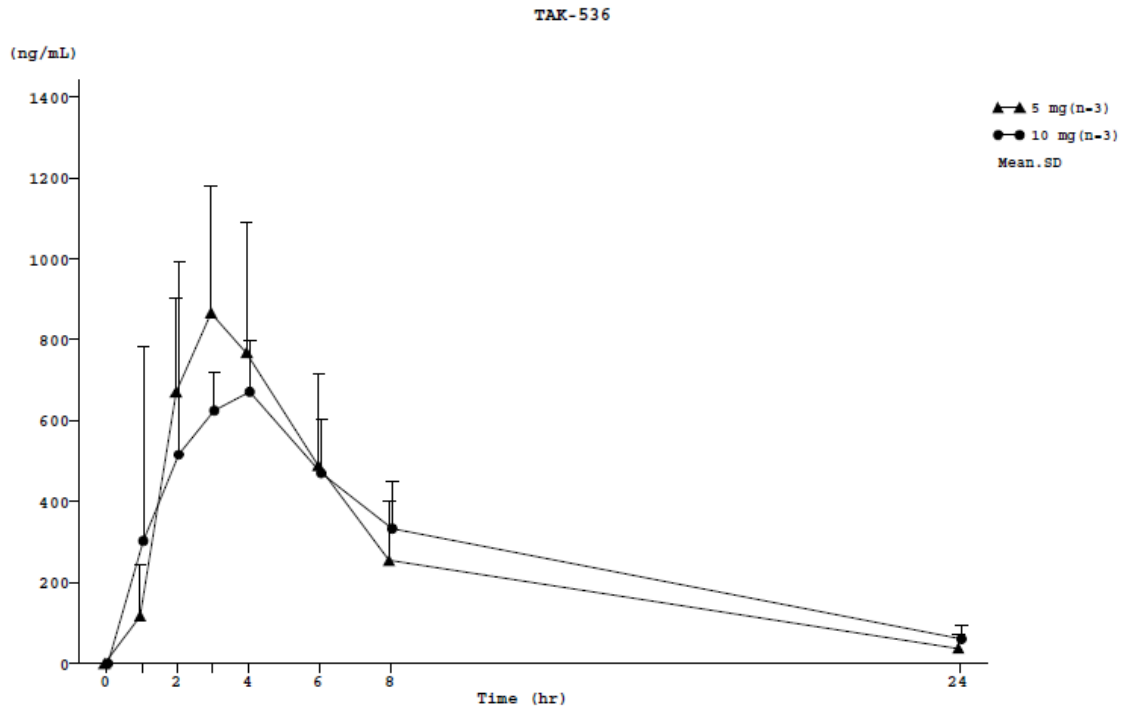
TAK-536 及びその代謝物（M-I 及び M-II）の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1～図 2.7.6.4-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-4 に示した。

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。t_{max}（中央値）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}（平均値）はそれぞれ 888.3 及び 831.3 ng/mL であった。C_{max} に達した後、TAK-536 の血漿中濃度は減少し、$t_{1/2z}$（平均値）は、それぞれ 4.727 及び 6.147 時間であった。AUC_{24}（平均値）は 6350.3 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。

M-I は、投与後 1 時間ですべての被験者の血漿中に検出された。t_{max}（中央値）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}（平均値）はそれぞれ 191.3 及び 141.3 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）は、それぞれ 5.437 及び 5.870 時間であった。AUC_{24}（平均値）は、1592.7 及び 1420.5 h*ng/mL であった。

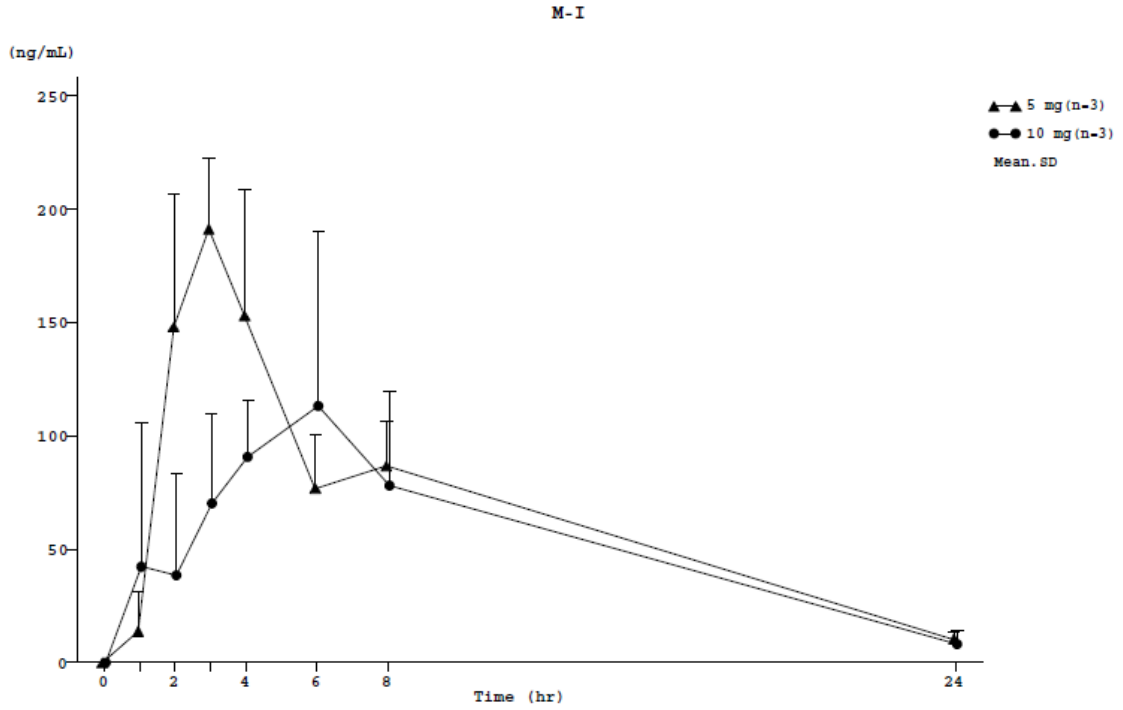
M-II は、投与後 1 時間（5 例）及び 2 時間（10 mg 群 1 例）で血漿中に検出された。t_{max}（中央値）は、5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 5.90 及び 8.00 時間であり、C_{max}（平均値）はそれぞれ 227.7 及び 179.3 ng/mL であった。$t_{1/2z}$ は 5 mg 群の 1 例のみで算出でき、5.51 時間であった。AUC_{24}（平均値）は、5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 1986.5 及び 3526.0 h*ng/mL であった。

M-I 及び M-II の AUC（平均値）及び C_{max}（平均値）は、TAK-536 と比較して低かった。



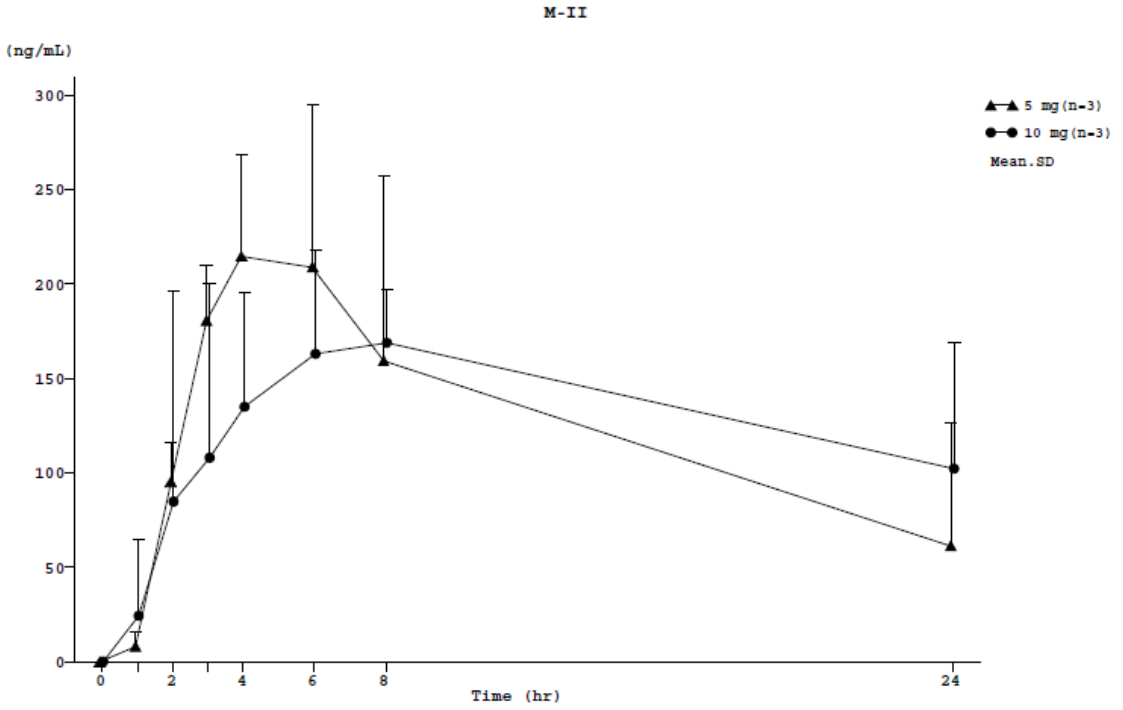
総括報告書 Section 15.1 Figure 2.1.1.2（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6.4-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



総括報告書 Section 15.1 Figure 2.1.1.2（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6.4-2　M-I の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



総括報告書 Section 15.1 Figure 2.1.1.2（5.3.3.2-1）から引用

図 2.7.6.4-3　M-II の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.4-4　TAK-536、M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	TAK-536		M-I		M-II	
	5 mg (n=3)	10 mg (n=3)	5 mg (n=3)	10 mg (n=3)	5 mg (n=3)	10 mg (n=3)
AUC_{24} (h*ng/mL)	6350.3 (2963.53)	6871.7 (893.93)	1592.7 (379.29)	1420.5 [1] (707.81)	1986.5 [1] (412.24)	3526.0 [2] (–)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6349.7 (2962.39)	6871.7 (897.38)	1592.3 (379.16)	1281.3 (556.35)	2939.0 (1675.33)	3075.3 (738.90)
C_{max} (ng/mL)	888.3 (291.11)	831.3 (180.79)	191.3 (31.39)	141.3 (36.50)	227.7 (64.38)	179.3 (41.50)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6635.7 (3279.58)	7433.3 (1227.49)	1674.7 (403.91)	971.0 [2] (–)	1798.0 [2] (–)	_ [3]
t_{max} (h)	3.00 (2.1 - 3.0)	4.00 (2.1 - 4.0)	3.00 (2.9 - 3.0)	6.00 (1.0 - 6.0)	5.90 (4.0 - 6.0)	8.00 (6.0 - 24.1)
$MRT_{last,ev}$ (h)	6.077 (0.63571)	6.943 (1.4093)	6.860 (0.069282)	7.140 (0.78019)	8.760 (1.7172)	11.29 (2.6367)
λ_z (1/h)	0.1507 (0.030353)	0.1133 (0.012503)	0.1283 (0.010599)	0.1180 [2] (–)	0.1260 [2] (–)	_ [3]
$t_{1/2z}$ (h)	4.727 (1.0083)	6.147 (0.67575)	5.437 (0.45938)	5.870 [2] (–)	5.510 [2] (–)	_ [3]
CL/F (L/h)	0.8680 (0.35161)	1.367 (0.20984)	–	–	–	–
V_z/F (L)	5.583 (1.3342)	12.00 (0.75498)	–	–	–	–
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	6.957 (1.2819)	8.790 (2.1937)	8.070 (0.19079)	7.710 [2] (–)	8.620 [2] (–)	_ [3]

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値－最大値）
1)　n=2
2)　n=1
3)　n=0
総括報告書 Section 15.1 Table 2.1.2.1.1、2.1.2.1.2、2.1.2.2.1、2.1.2.2.2、2.1.2.3.1、2.1.2.3.2（5.3.3.2-1）から引用

（2）尿中排泄率

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 2.7.6.4-5 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（投与量に対する割合［TAK-536 換算値］）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（投与量に対する割合［TAK-536 換算値］）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 2.7.6.4-5　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（薬物動態データの解析対象集団）

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

2.7.6.4.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

有害事象は 5 mg 群の 1 例でみられた胃腸炎のみであり、程度は軽度であった。治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

死亡、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みられなかった。

（2）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値について、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。

（3）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察の項目

バイタルサイン、体重及び心電図について、臨床的に問題となるベースラインからの変化又は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.4.3 結論

TAK-536 の t_{max}（中央値）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}（平均値）はそれぞれ 888.3 及び 831.3 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 4.727 及び 6.147 時間であり、AUC_{∞}（平均値）はそれぞれ 6635.7 及び 7433.3 h*ng/mL であった。M-I 及び M-II の AUC（平均値）及び C_{max}（平均値）は、TAK-536 と比較して低かった。

6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者に TAK-536 5 mg 錠又は 10 mg 錠を経口単回投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.5 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）

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	小児高血圧症患者及び健康成人を対象として、TAK-491 を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第 1 相、単回投与試験
対象	1. 対象：1 歳以上 17 歳未満の小児高血圧症患者及び性別を一致させた 18 歳以上 45 歳以下の健康成人 2. 選択基準 以下のすべてを満たす者を対象とした。 小児被験者： (1) スクリーニング時の年齢が 1 歳以上 17 歳未満の男女 (2) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者（又は両親／代諾者が治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者） (3) アセント文書／同意・説明文書（年齢に応じたものがある場合）及び治験責任医師による口頭での説明を理解する能力がある者（認知能力上可能な場合で、治験責任医師及び両親／代諾者がその能力があると判断した場合）で、参加への承諾を口頭又は書面で行う意思のある者 (4) 子供の代理で署名する場合、被験者の両親／代諾者は、1）同意・説明文書の情報を理解し、治験責任医師との質疑応答を経て、2）治験手順の開始前に、同意・説明文書に子供の代理として署名と日付を記入しなければならない (5) 安全性の観点から、被験者の両親／代諾者は、書面による説明が十分理解でき、有害事象又は重篤な有害事象の発現の際には治験責任医師に報告する必要があることを理解していなければならない (6) 高血圧症と診断された者（収縮期血圧及び／又は拡張期血圧が性別・年齢・身長に基づく 95 パーセンタイル以上）。過去の診断でもよい。本治験で診断することも可とする。 (7) コホート 1 及び 2 では、スクリーニング時の体重が 20 kg（44 ポンド）以上 100 kg（220 ポンド）以下である者 (8) コホート 3 では、スクリーニング時の体重が 8.0 kg（17.6 ポンド）以上である者 (9) 6 歳以上の場合、直径 6.0 mm、厚さ 3.5 mm の錠剤を飲み込むことのできる者 (10) スクリーニング時に、B 型肝炎、C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルスの感染歴のない者 (11) コホート 3 では、腎移植患者であっても、その他の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、Check-in（Day -1）時に移植から 6 ヵ月を経過しており、移植腎の機能が少なくとも 6 ヵ月間安定し（推定糸球体濾過量 30 mL/分/1.73 m^2 以上）、Check-in（Day -1）の少なくとも 30 日前から免疫抑制療法などの薬剤に変更がなく、移植腎の動脈狭窄や貧血を示すエビデンスのない場合は登録可能とする (12) 30 日間体重が一定かその年齢で想定される体重増加の範囲内の者で、使用中の利尿薬の投与量に変更のなかった者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	健康成人被験者： (13) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女 (14) 英語の理解が十分で、同意・説明文書の情報を理解でき、治験責任医師との質疑応答を経た者 (15) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があり、治験手順の開始前に同意・説明文書に署名する意思のある者 (16) スクリーニング時の体重が 50 kg（110 ポンド）以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下である者 (17) スクリーニング時及び Check-in（Day -1）時に、健康状態（既往歴、臨床検査結果、心電図、診察）が良好であると医師が判断した者 (18) スクリーニング時に、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体の検査結果が陰性で、ヒト免疫不全ウイルスの感染歴のない者 (19) スクリーニング時及び Check-in（Day -1）時の所定の物質の乱用（アルコールを含む）についての尿検査の結果が陰性の者 (20) スクリーニング時及び Check-in（Day -1）時に拡張期血圧が 60 mmHg 以上 90 mmHg 以下、収縮期血圧が 100 mmHg 以上 140 mmHg 以下である者 すべての被験者： (21) 妊娠の可能性があり性交渉のあるすべての女性（小児被験者については、年齢 12 歳以上の女性及び治験責任医師に生殖能力があるとみなされた 12 歳未満の女性）及び性交渉のある男性の場合、スクリーニングから治験薬最終投与の 30 日後まで、日常的に適切な避妊を行うことに同意する者。18 歳を超える男性の場合、治験薬最終投与の 30 日後まで精子提供しないことに同意する者。 注：妊娠する可能性のない女性とは、初経前の女性、外科的避妊手術〔子宮摘出、両側卵巣摘出及び卵管結紮（施術後 2 年以上経過）〕を受けた女性又は閉経後の女性（最終月経から 1 年以上経過）と規定する (22) 12 歳以上のすべての女性及び 12 歳未満の女性のうち治験責任医師が生殖能を有するとみなした被験者の場合、スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性かつ Check-in（Day -1）時の尿中妊娠検査で陰性である者 (23) スクリーニング時及び Check-in（Day -1）時の臨床検査〔空腹時の臨床生化学検査、血液学的検査及び尿検査の全項目（スクリーニング時のみ）を含む〕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 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 小児被験者： (1) 2 種類を超える降圧薬を使用中の者 (2) Check-in（Day -1）時の診察室トラフ時座位血圧が、年齢・性別・身長に基づく 99 パーセンタイルより収縮期血圧で 15 mmHg、拡張期血圧で 10 mmHg を超えて高い者 (3) 両腎又は単腎に影響を与える腎血管疾患、重度のネフローゼ症候群があり寛解していない者又は透析治療を受けている者 (4) コホート 1 及び 2 では、腎移植歴のある者 (5) スクリーニング時又は Check-in（Day -1）時のクレアチニンクリアランス値（Schwartz 法）が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	すべての被験者： (6) 過去に TAK-491 又は TAK-536 の投与を受けたことがある者 (7) ARB 又は投与予定の TAK-491 製剤の賦形剤に対する過敏症又はアレルギーを有する者 (8) 重度の心血管疾患、精神疾患又は腸管吸収を妨げるおそれのある何らかの症状の既往又は症状がある者 (9) 大動脈弁膜症、心筋症又は未修正大動脈縮窄による、血行動態に影響を与える左室流出路狭窄を有する者 (10) 悪性高血圧又は進行性高血圧と診断されている者 (11) 重度の肝機能障害のある者 (12) スクリーニング時又は Check-in（Day -1）時の血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の者 (13) HbA1c 値が 8.5%を超える者 (14) スクリーニング時又は Check-in（Day -1）時に ALT 値又は AST 値が基準値上限の 2 倍を超える者、総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える者、活動性肝疾患又は黄疸を有する者 (15) スクリーニング時又は Check-in（Day -1）時に、正常基準範囲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障害を有する者 (16) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内に妊娠を予定する女性又はその期間中に卵子提供を予定する女性 (17) 別の治験に参加中の者又は Check-in（Day -1）前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (18) 治験実施医療機関の従業員、その家族若しくは本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、又は強制の下に同意するおそれがある者 (19) Check-in（Day -1）前 1 年以内に、薬物乱用（不法な薬物使用と定義される）又はアルコール依存症（1 日あたり 4 種類を超えるアルコール飲料の摂取と定義される）の既往がある者 (20) Check-in（Day -1）前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術、合併症のない虫垂切除術を除く）、胸部手術又は末梢血管以外の血管手術の既往がある者 (21) 癌（基底細胞癌及びステージ I の皮膚の扁平上皮癌を除く）の既往があり、Check-in（Day -1）時点で寛解から 5 年未満の者 (22) Check-in（Day -1）前 12 ヵ月以内に細胞傷害性薬剤を使用した者 (23) 12 誘導心電図で臨床的に問題となる異常の既往がある者、又は治験責任医師又は治験依頼者／その指名する者が臨床的に問題となる異常を有すると判断する者 (24) 治験実施計画書の併用禁止薬の項に記載した薬剤、サプリメント又は食品を所定の期間中に使用する者 (25) 末梢静脈からの採血が困難な者 (26) Check-in（Day -1）前 30 日以内に、臨床的に問題となる急性疾患を発症したと治験責任医師が判断した者 (27) 本治験に不適当なその他の症状又は治療歴を有すると治験責任医師が判断した者
計画被験者数	32 例 コホート 1：12 歳以上 17 歳未満の小児高血圧症患者（青年高血圧患者）8 例及び性別を一致させた健康成人 8 例 コホート 2：6 歳以上 12 歳未満の小児高血圧症患者 8 例 コホート 3：1 歳以上 6 歳未満の小児高血圧症患者 8 例

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に、治験薬を経口単回投与した。
1) コホート 1 及び 2
4 時間以上の絶食下で体重をもとに以下の投与量で経口投与した。
小児及び青年高血圧症患者
<table>
<tr><th>体重（kg）</th><th>投与量（mg）</th><th>投与製剤</th></tr>
<tr><td>20 以上 40 未満</td><td>20</td><td>TAK-491 20 mg 錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>40 以上 80 未満</td><td>40</td><td>TAK-491 40 mg 錠 1 錠又は 20 mg 錠 2 錠</td></tr>
<tr><td>80 以上 100 未満</td><td>60</td><td>TAK-491 20 mg 錠 1 錠及び 40 mg 錠 1 錠又は 20 mg 錠 3 錠</td></tr>
</table>
健康成人
TAK-491 40 mg 錠 2 錠、20 mg 錠 4 錠又は 20 mg 錠 2 錠及び 40 mg 錠 1 錠
2) コホート 3
3 時間以上の絶食下で体重 1 kg 当たり 0.66 mg に相当する TAK-491 の顆粒剤を経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び
その評価基準</td><td>薬物動態：
· TAK-536 及び M-II（TAK-536 の代謝物）の血漿中薬物動態学的パラメータ：AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$及び CL/F〔TAK-536 のみ（TAK-491 から TAK-536 へ完全変換されたと仮定）〕
· TAK-536 及び M-II の尿中薬物動態学的パラメータ：Ae_{24}、f_e及び CL_R（コホート 1 及び 2）
安全性：
有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び診察所見</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態：
「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、少なくとも 1 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者と定義した。
「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。
(1) 血漿中薬物濃度
各コホートの小児被験者及び一致させた健康成人被験者を対象に、選択した時点における TAK-491 フリー体の血漿中濃度及び各採血時点における TAK-536 及び M-II の血漿中濃度の要約統計量（例、被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）をコホートごとに算出した。平均値の線形及び片対数プロット並びに TAK-536 及び M-II の個別の血漿中濃度－時間曲線を作成した。被験者ごとの血漿中濃度データの一覧表を作成した。
(2) 血漿中薬物動態学的パラメータ
TAK-536 及び M-II の血漿中薬物動態学的パラメータは、評価可能なすべての被験者の濃度－時間プロファイルから推定した。薬物動態学的パラメータの推定では、治験実施計画書で規定した採血時間ではなく、実際の採血時間を用いた。
パラメータ：TAK-536 及び M-II の AUC_{24}、AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F（TAK-536 のみ）及び V_z/F（TAK-536 のみ）
各コホートの小児被験者及び一致させた健康成人被験者を対象に、TAK-536 及び M-II の血漿薬物動態パラメータ、投与量及び体重で補正した AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} 並びに体重で補正した CL/F 及び V_z/F の要約統計量（例、被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）を算出した。AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} 並びに投与量及び体重で補正した AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値を算出した。
(3) 尿中薬物動態学的パラメータ
TAK-536 及び M-II の尿中濃度データをもとに、薬物動態学的パラメータを推定した。
パラメータ：Ae_{24}、f_e、CL_R
各コホートの小児被験者及び一致させた健康成人被験者を対象に、TAK-536 及び M-II の尿中薬物動態学的パラメータ及び体重で補正した CL_R の要約統計量（例、被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性： 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与したすべての被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図結果、診察所見などすべての安全性評価を一覧表に示した。適切な場合には要約統計量を算出した。治験薬の投与日時を一覧表に示した。 (1) 有害事象 有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与後 14 日以内（ただし、重篤な有害事象の場合には最終投与後 30 日以内）に発現した有害事象と定義した。有害事象は、治験薬の初回投与日に継続中の有害事象（治験開始時に継続中の既往歴又は Pretreatment event）として報告され、投与開始後に程度が悪化した有害事象を含む。 有害事象は、MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。有害事象の発現件数及び発現頻度を器官別大分類別及び基本語別に集計した。同一被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。 各コホートの小児被験者及び一致させた健康成人被験者を対象に、コホートごとに以下の集計を行った。 有害事象の概要、器官別大分類及び基本語別、基本語別、治験薬との因果関係別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類及び基本語別、有害事象の程度別、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象並びに死亡を一覧表に示した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・時間的な相関関係（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、当該被験薬による可能性が考えられる場合 関連なし ・当該被験薬と時間的な相関関係がない、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場合 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2) 臨床検査値 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、基準値範囲外の検査値を集計した。すべての臨床検査値を一覧表に示した。 (3) バイタルサイン及び 12 誘導心電図 あらかじめ治験依頼者が定めた基準に従って、異常高値又は低値を集計した。各コホートの小児被験者及び一致させた健康成人被験者を対象に、事前定義した時点におけるバイタルサイン及び心電図測定値の要約統計量（例、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値）を算出した。すべてのバイタルサイン及び心電図データを一覧表に示した。 (4) その他の評価項目 診察所見、既往歴、前治療薬及び併用薬を一覧表に示した。
施設数	9 施設（海外）
試験期間	2010 年 5 月 [redacted] 日～2013 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.5.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

	スクリーニング	Check- in	投与日	終了／早期中止	事後検査	事後検査
Day	-28～-2	-1	1	2	6 (±1 日)	15 (±1 日)
経過時間			0	24		
同意／アセント取得	X					
選択／除外基準	X	X				
被験者登録			X			
既往歴／被験者背景／現病歴	X					
診察所見	X	X		X		
バイタルサイン [1)]	X	X	X	X		
体重、身長／BMI[2)]	X	X				
12 誘導心電図 [3)]	X		X	X		
臨床検査 [4)]	X	X		X		
尿中薬物／アルコール検査 [5)]	X	X				
血清妊娠検査 [6)]	X					
尿中妊娠検査 [7)]		X				
B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルス検査 [8)]	X					
薬物動態検討用採血 [9)]			X	X		
薬物動態検討用採尿 [10)]			X	X		
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X[11)]	X[11)]
Pretreatment event／有害事象調査	X	X	X	X	X[11)]	X[11)]
治験薬投与			X			
入院		X[12)]	X[13)]			

1) バイタルサインの測定（体温、座位血圧、脈拍、呼吸数）は、スクリーニング時、Check-in（Day -1）、投与前 1 時間以内（投与前）、投与 3 時間後及び 12 時間後（1 日目）、投与 24 時間後（2 日目）に行った。
2) スクリーニング時に全被験者の身長を測定した。BMI（コホート 1 の成人被験者のみ）はスクリーニング時にのみ算出した。体重はスクリーニング時及び Check-in（Day -1）に測定した。
3) 12 誘導心電図は、スクリーニング時、投与前 1 時間以内（投与前）、投与 3 時間後及び 12 時間後（1 日目）、投与 24 時間後（2 日目）に実施した。
4) 臨床検査は、スクリーニング時、Check-in（Day -1）及び 2 日目に実施する。臨床検査では血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（スクリーニング時のみ）を実施した。
5) 薬物／アルコールの尿検査はコホート 1 の成人被験者のみを対象に実施した。十代の被験者に対する薬物／アルコール検査の実施については治験責任医師の判断に委ねた。
6) 血清妊娠検査（12 歳以上のすべての女性及び 12 歳未満で治験責任医師が妊娠可能とみなした女児を対象）はスクリーニング時に実施した。
7) 尿中妊娠検査（12 歳以上のすべての女性及び 12 歳未満で治験責任医師が妊娠可能とみなした女児を対象）は Check-in（Day -1）に実施した。
8) 肝機能検査はコホート 1 の健康成人被験者のみにおいて実施した。小児被験者については、肝疾患の既往がなければ条件を満たしたものとした。
9) コホート 1 及び 2 は、薬物動態検討用の血液検体を投与前（15 分前）及び投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間後に採取した。コホート 3 については、投与前（15 分前）及び投与 0.25、1、6、12、24 時間後に採取した。他の治験手順と重なる場合には、その前に薬物動態検討用の血液検体を採取した。
10) 薬物動態検討用の尿検体はコホート 1 及び 2 のみ採取した。可能な限り以下の時点で採取した。
投与前（投与 12～0 時間前時点で 1 回）、投与 0～4、4～8、8～12、12～24 時間後
11) 投与 6 日目（±1 日）及び投与 15 日目（±1 日）に、治験終了後の有害事象及び併用薬の調査のために、電話による事後検査を行った。
12) 被験者は、治験実施計画書を遵守し投与 1 日目に再来院して治験を継続することを条件として、Day -1 の終了時に 1 泊入院するか又は帰宅するかを選択することができることとした。
13) 被験者は、投与 12 時間後の評価の終了後、1 泊入院するか又は帰宅するか（治験責任医師の判断に基づき、治験実施計画書を遵守し投与 2 日目に再来院して治験を継続する能力と意思がある場合）を選択することができることとした。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

59 例がスクリーニングされ、29 例が本試験に登録された。コホート 1 は 18 例（12 歳以上 17 歳未満の青年高血圧症患者 9 例及び健康成人 9 例）、コホート 2 は 8 例（6 歳以上 12 歳未満の小児高血圧症患者）及びコホート 3 は 3 例（1 歳以上 6 歳未満の小児高血圧症患者）であり、全例が試験を完了した。

コホート 1 では青年高血圧症患者 1 例が薬物動態検討のための投与後の検体を 9 時点のうち 2 時点しか採取できなかったため、被験者補充が行われた。

「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 29 例全例を採用した。

（2）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」における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した。

全体で、性別は男性が 62.1%、人種は白人が 72.4%であった。

表 2.7.6.5-3　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）

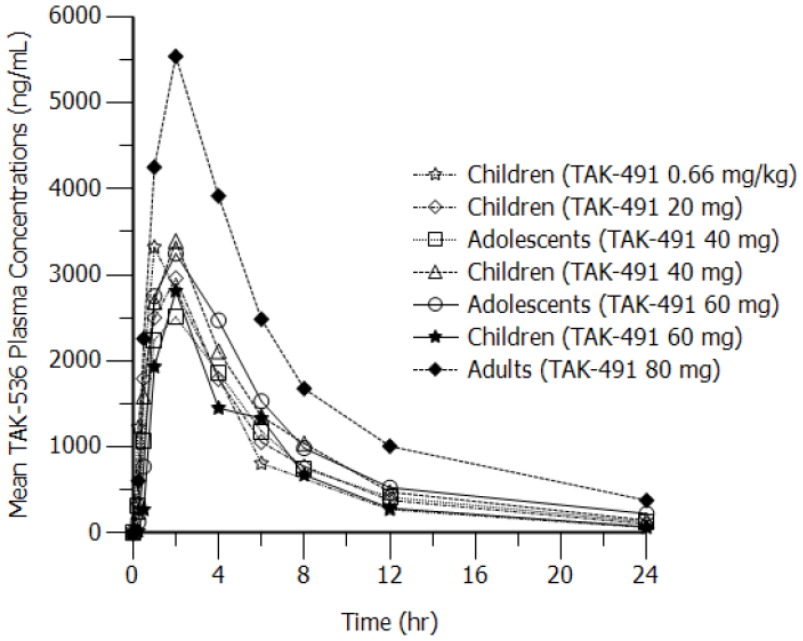
項目		コホート 1		コホート 2	コホート 3	全体
		健康成人	青年 12 歳以上 17 歳未満	小児 6 歳以上 12 歳未満	小児 1 歳以上 6 歳未満	
		(n=9)	(n=9)	(n=8)	(n=3)	(n=29)
性別	男性	7 (77.8)	7 (77.8)	3 (37.5)	1 (33.3)	18 (62.1)
	女性	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (62.5)	2 (66.7)	11 (37.9)
年齢（歳）		28.3 (7.78)	14.2 (1.64)	9.1 (2.10)	4.7 (0.58)	16.2 (9.81)
人種	アジア人	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (66.7)	7 (24.1)
	白人	8 (88.9)	7 (77.8)	5 (62.5)	1 (33.3)	21 (72.4)
体重（kg）		74.64 (11.207)	71.71 (15.512)	48.50 (22.523)	18.30 (4.026)	60.69 (23.859)
身長（cm）		172.6 (9.70)	163.1 (11.72)	138.6 (12.74)	107.7 (11.06)	153.6 (23.45)
BMI（kg/m^2）		25.06 (3.345)	27.22 (6.611)	24.29 (8.327)	15.67 (0.551)	24.54 (6.625)

平均値（標準偏差）、性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 15.1.6（5.3.3.2-2）から引用

2.7.6.5.2.2 薬物動態の解析

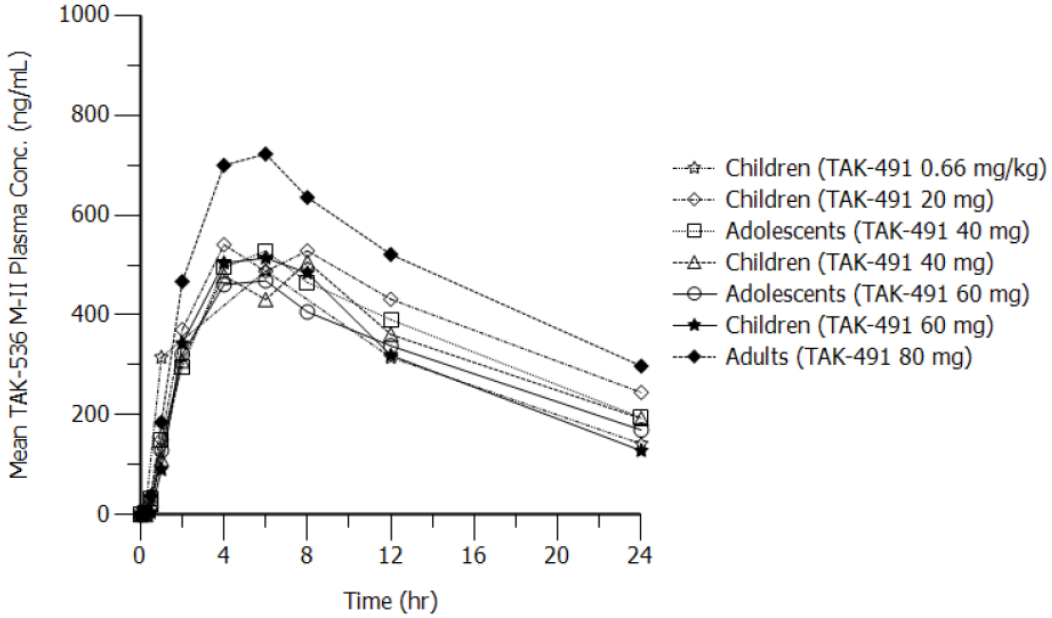
（1）TAK-536 及び M-II の血漿中薬物動態

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 及び M-II の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示した。



Children：小児高血圧症患者、Adolescents：青年高血圧症患者、Adult：健康成人
総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.6.5-1　TAK-536 の血漿中濃度推移（平均値）



Children：小児高血圧症患者、Adolescents：青年高血圧症患者、Adult：健康成人
総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.6.5-2　M-II の血漿中濃度推移（平均値）

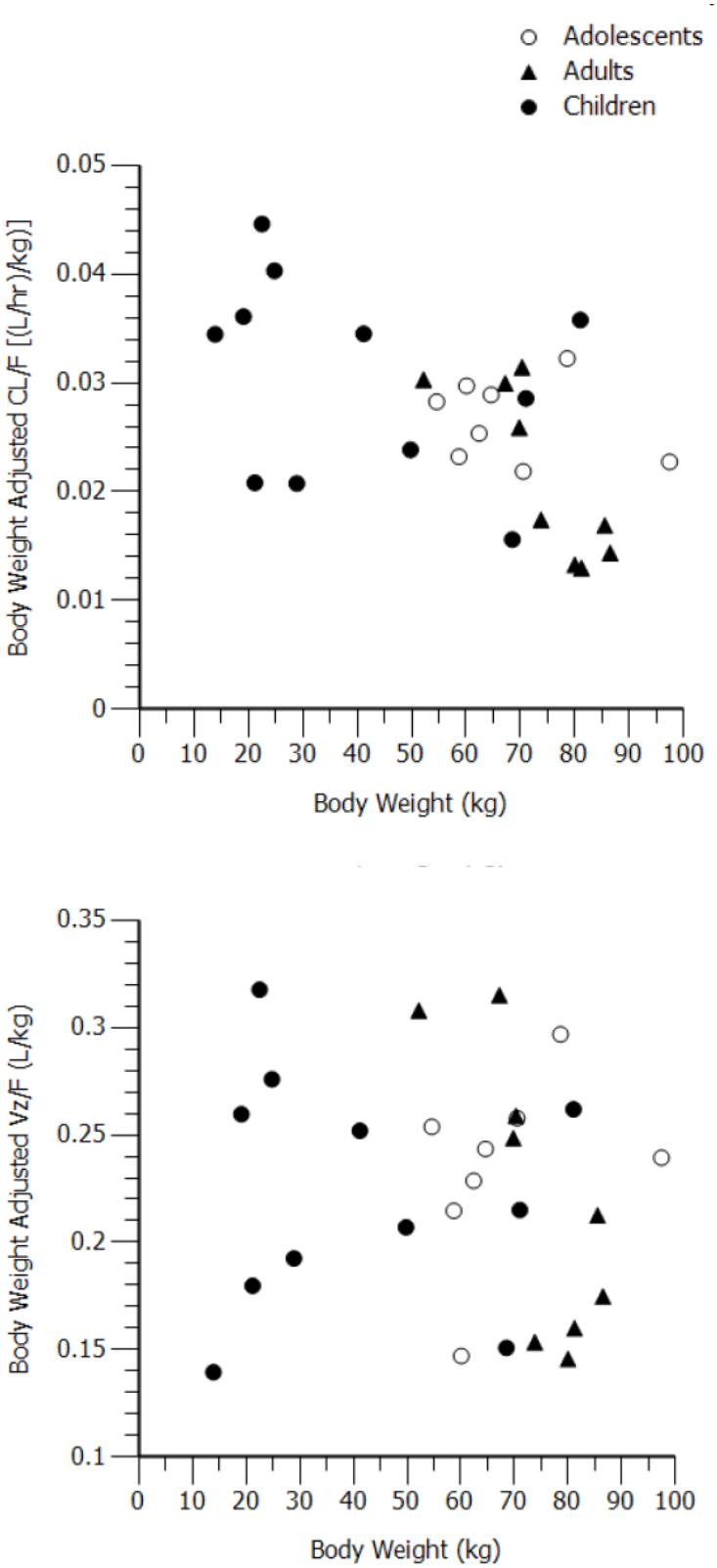
（2）TAK-536 及び M-II の薬物動態学的パラメータ

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体重及び年齢に対する体重で補正した TAK-536 の CL/F 及び V_z/F を図 2.7.6.5-3 及び図 2.7.6.5-4 に示した。

体重で補正した TAK-536 の CL/F を体重に対してプロットした散布図からは、体重が低い被験者ほど体重で補正した CL/F が高くなる傾向がみられた。

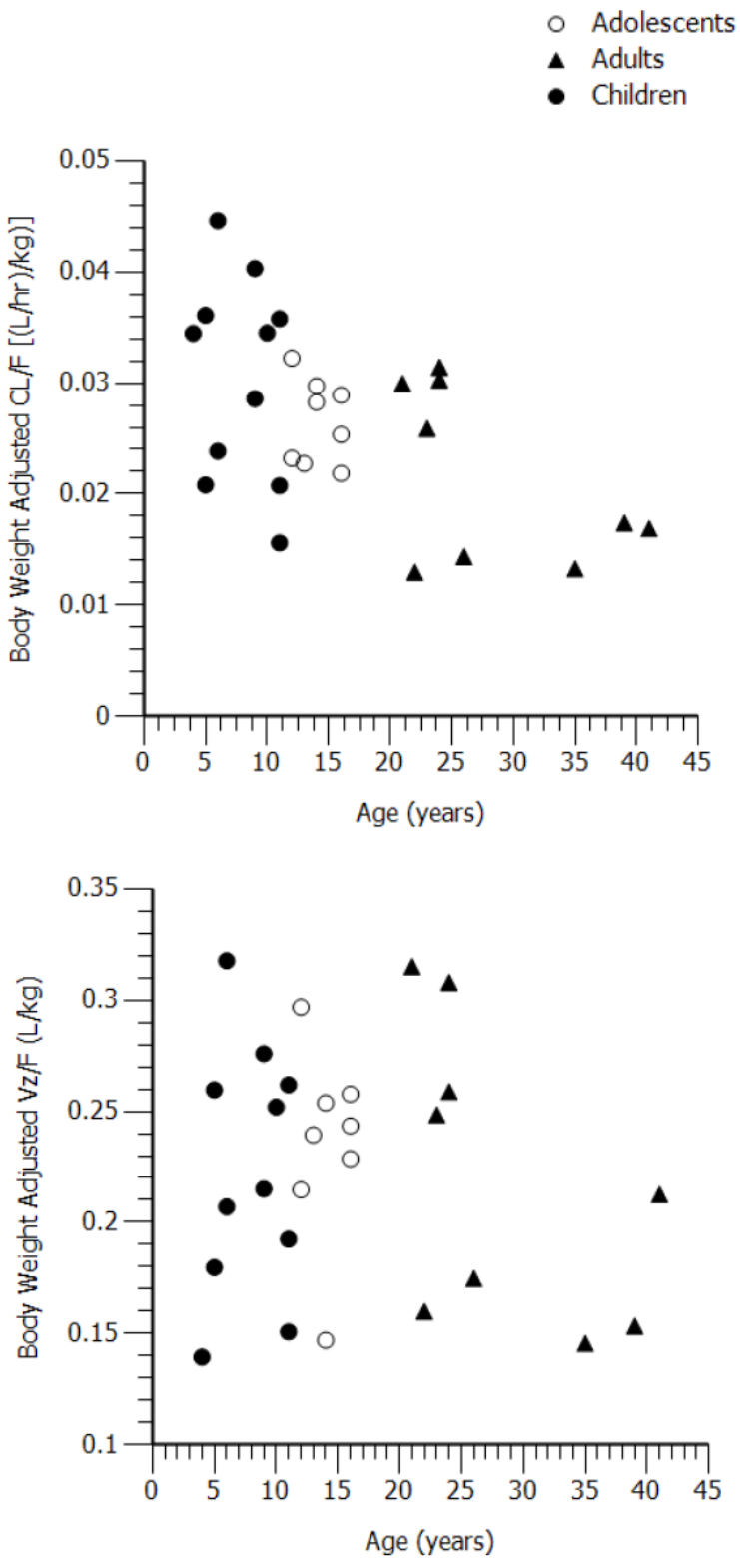
体重で補正した TAK-536 の CL/F を年齢に対してプロットした散布図からは、年齢の低い被験者ほど体重で補正した CL/F が高くなる傾向がみられた。

体重で補正した TAK-536 の V_z/F を体重又は年齢に対してプロットした散布図からは、一定の傾向はみられなかった。



Children：小児高血圧症患者、Adolescents：青年高血圧症患者、Adult：健康成人
総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.6.5-3　体重に対する体重で補正した TAK-536 の CL/F 及び V_z/F



Children：小児高血圧症患者、Adolescents：青年高血圧症患者、Adult：健康成人
総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.6.5-4　年齢に対する体重で補正した TAK-536 の CL/F 及び V_z/F

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血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-4 に、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 2.7.6.5-5 に示した。

TAK-536 の t_{max}（中央値）は、顆粒剤を投与した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。M-II の t_{max}（中央値）は、顆粒剤を投与した小児高血圧症患者、錠剤を投与した小児、青年高血圧症患者及び健康成人いずれにおいても 4～6 時間であった。

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_{∞}（平均値）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。TAK-536 の C_{max} 及び AUC の個体間変動（変動係数）は、TAK-491 40 mg を投与した小児高血圧症患者の C_{max} の 35%が最大であり、TAK-536 の薬物動態学的パラメータの個体間変動は概ね小さかった。

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 M-II の C_{max} 及び AUC_{∞}（平均値）は、健康成人と同程度であった。TAK-536 の C_{max} 及び AUC の個体間変動（変動係数）は、TAK-491 0.66 mg/kg を投与した小児高血圧症患者の AUC_{∞}の 49%が最大であった。

小児及び青年高血圧症患者の TAK-536 及び M-II の $t_{1/2z}$（平均値）は、健康成人と比較して概ね短かった。

表 2.7.6.5-4　TAK-536 及び M-II の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

	n	体重(kg)	投与量／体重(mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
TAK-536									
小児 TAK-491 0.66 mg/kg	3	18.1 (13.9, 21.2)	0.63 (0.61, 0.66)	1.00 (1.00, 1.00)	3320 (20)	17771 (30)	4.59 (35)	0.54 (25)	3.57 (43)
小児 TAK-491 20 mg	3	25.4 (22.5, 28.9)	0.80 (0.69, 0.89)	2.00 (1.98, 2.00)	2960 (12)	19543 (32)	5.37 (17)	0.87 (27)	6.52 (13)
小児 TAK-491 40 mg	4	57.6 (41.2, 71.0)	0.73 (0.56, 0.97)	2.00 (1.05, 6.00)	3858 (35)	23792 (26)	5.75 (13)	1.43 (30)	11.5 (21)
小児 TAK-491 60 mg	1	81.0 (-)	0.74 (-)	2.00 (-)	2810 (-)	16563 (-)	5.07 (-)	2.90 (-)	21.21 (-)
青年 TAK-491 40 mg	6	63.2 (54.6, 78.6)	0.64 (0.51, 0.73)	2.00 (1.00, 2.00)	2512 (28)	18686 (20)	5.75 (20)	1.78 (23)	14.77 (33)
青年 TAK-491 60 mg	2	84.0 (70.5, 97.4)	0.73 (0.62, 0.85)	2.01 (2.00, 2.02)	3245 (3)	26411 (25)	7.73 (8)	1.88 (25)	20.74 (18)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	74.1 (52.2, 86.5)	1.10 (0.92, 1.53)	2.00 (2.00, 4.00)	5699 (24)	44820 (26)	7.35 (15)	1.52 (27)	15.78 (21)
M-II									
小児 TAK-491 0.66 mg/kg	3	18.1 (13.9, 21.2)	0.63 (0.61, 0.66)	6.00 (6.00, 6.00)	488 (43)	9477 (49)	10.35 (27)	(-)	(-)
小児 TAK-491 20 mg	3	25.4 (22.5, 28.9)	0.80 (0.69, 0.89)	4.00 (4.00, 8.00)	561 (7)	14230 (24)	13.97 (21)	(-)	(-)
小児 TAK-491 40 mg	4	57.6 (41.2, 71.0)	0.73 (0.56, 0.97)	4.03 (4.00, 8.00)	561 (38)	11387 (48)	11.56 (29)	(-)	(-)
小児 TAK-491 60 mg	1	81.0 (-)	0.74 (-)	6.00 (-)	514 (-)	8961 (-)	8.50 (-)	(-)	(-)
青年 TAK-491 40 mg	6	63.2 (54.6, 78.6)	0.64 (0.51, 0.73)	6.00 (4.00, 6.10)	535 (37)	12532(31)	14.00 (17)	(-)	(-)
青年 TAK-491 60 mg	2	84.0 (70.5, 97.4)	0.73 (0.62, 0.85)	5.00 (4.00, 6.00)	480 (15)	10596 (11)	12.78 (23)	(-)	(-)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	74.1 (52.2, 86.5)	1.10 (0.92, 1.53)	6.00 (4.00, 8.00)	736 (33)	19188 (35)	16.60 (41)	(-)	(-)

平均値（%CV）、体重及び投与量／体重は平均値（最小値, 最大値）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
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
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.2-2）から引用

表 2.7.6.5-5　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（薬物動態データの解析対象集団）

	n	投与量及び体重で補正		体重で補正	
		C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	AUC_∞ [(h*ng/mL)/(mg/kg)]	CL/F [(L/h)/kg]	V_z/F (L/kg)
TAK-536					
小児 TAK-491 0.66 mg/kg	3	5240 (21)	28180 (33)	0.0305 (28)	0.193 (32)
小児 TAK-491 20 mg	3	3797 (25)	25445 (45)	0.0352 (36)	0.262 (24)
小児 TAK-491 40 mg	4	5404 (41)	34001 (36)	0.0256 (31)	0.206 (20)
小児 TAK-491 60 mg	1	3794 (-)	22360 (-)	0.0358 (-)	0.262 (-)
青年 TAK-491 40 mg	6	3867 (19)	28952 (12)	0.0280 (12)	0.231 (22)
青年 TAK-491 60 mg	2	4523 (19)	35891 (3)	0.0223 (3)	0.249 (5)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	5251 (26)	42276 (36)	0.0214 (37)	0.220 (30)
M-II					
小児 TAK-491 0.66 mg/kg	3	762 (39)	14793 (45)	(-)	(-)
小児 TAK-491 20 mg	3	711 (10)	18313 (32)	(-)	(-)
小児 TAK-491 40 mg	4	829 (54)	17387 (65)	(-)	(-)
小児 TAK-491 60 mg	1	694 (-)	12097 (-)	(-)	(-)
青年 TAK-491 40 mg	6	837 (35)	19540 (28)	(-)	(-)
青年 TAK-491 60 mg	2	683 (37)	14640 (12)	(-)	(-)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	653 (17)	17640 (39)	(-)	(-)

平均値（%CV）
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
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.2-2）から引用

（3）TAK-536 及び M-II の尿中薬物動態

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 及び M-II の尿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-6 に示した。

小児及び青年高血圧患者の TAK-536 の f_e（平均値）及び体重で補正した CL_R（平均値）はそれぞれ 8%～11%及び 0.026～0.0035 (L/h)/kg であり、健康成人と比較して低かった。

小児及び青年高血圧患者の M-II の f_e（平均値）及び体重で補正した CL_R（平均値）はそれぞれ 7%～10%及び 0.0044～0.0074 (L/h)/kg であり、健康成人と比較して低かった。

TAK-536 及び M-II の Ae_{24}（平均値）は、小児及び青年高血圧患者と健康成人に対する投与量の違いを反映していた。

TAK-536 及び M-II の尿中薬物動態学的パラメータは血漿中薬物動態学的パラメータと比較して、個体間変動が大きかった。

表 2.7.6.5-6　TAK-536 及び M-II の尿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

	n	f_e (%) [1)]	体重で補正した CL_R [(L/h)/kg]	Ae_{24} (mg) [1)]
TAK-536				
小児 TAK-491 20 mg	3	7.94 (46)	0.00259 (4)	1.27 (46)
小児 TAK-491 40 mg	4	11.36 (58)	0.00284 (56)	3.63 (58)
小児 TAK-491 60 mg	1	9.57 (-)	0.00353 (-)	4.59 (-)
青年 TAK-491 40 mg	6	9.04 (32)	0.00264 (33)	2.89 (32)
青年 TAK-491 60 mg	3	9.50 (23)	0.00264 (0) [2)]	4.56 (23)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	16.65 (44)	0.00394 (61)	10.65 (44)
M-II				
小児 TAK-491 20 mg	3	9.89 (19)	0.00633 (5)	1.48 (19)
小児 TAK-491 40 mg	4	9.22 (43)	0.00662 (41)	2.77 (43)
小児 TAK-491 60 mg	1	9.85 (-)	0.00741 (-)	4.43 (-)
青年 TAK-491 40 mg	6	9.11 (56)	0.00544 (47)	2.73 (56)
青年 TAK-491 60 mg	3	6.52 (20)	0.00438 (0) [2)]	2.93 (20)
健康成人 TAK-491 80 mg	9	11.01 (78)	0.00798 (72)	6.60 (78)

平均値（%CV）
1) f_e（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（Ae_{24}）の割合とした。算出には TAK-491 に対する分子量比を用いた。
2) n=2
総括報告書 Table 11.d（5.3.3.2-2）から引用

2.7.6.5.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.5-7 に示した。

全体では、34.5%（10/29 例）に有害事象がみられた。コホート別では、コホート 1 の健康成人及び青年高血圧症患者でそれぞれ 22.2%（2/9 例）及び 55.6%（5/9 例）、コホート 2 の小児高血圧症患者で 37.5%（3/8 例）並びにコホート 3 の小児高血圧症患者で 0%（0/3 例）であった。コホート 1 の青年高血圧症患者の発現頻度は、健康成人及びコホート 2 の小児高血圧症患者に比較して高かったが、被験者数が少ないため解釈には限界があった。

全体で最もよくみられた有害事象は頭痛及び腹部不快感であった。頭痛はコホート 1 の青年高血圧症患者 2 例及びコホート 2 の小児高血圧症患者 1 例に、腹部不快感はコホート 1 の青年高血圧症患者 2 例にみられた。

程度別では、中等度の片頭痛がコホート 1 の青年高血圧症患者 1 例にみられたが、未治療で回復した。その他の有害事象の程度は軽度であり、高度の有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 の青年高血圧症患者にみられた頭痛及び片頭痛各 1 例であったが、いずれも転帰は回復であった。

死亡、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みられなかった。

表 2.7.6.5-7　すべての有害事象

器官別大分類 基本語	コホート 1 健康成人 (n=9)	コホート 1 青年 12 歳以上 17 歳未満 (n=9)	コホート 2 小児 6 歳以上 12 歳未満 (n=8)	コホート 3 小児 1 歳以上 6 歳未満 (n=3)	全体 (n=29)
発現例数（%）	2 (22.2)	5 (55.6)	3 (37.5)	0	10 (34.5)
心臓障害	1 (11.1)	0	0	0	1 (3.4)
洞性徐脈	1 (11.1)	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	0	2 (22.2)	0	0	2 (6.9)
腹部不快感	0	2 (22.2)	0	0	2 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
注入部位疼痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	2 (6.9)
咬傷感染	1 (11.1)	0	0	0	1 (3.4)
副鼻腔炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
関節痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
神経系障害	0	4 (44.4)	1 (12.5)	0	5 (17.2)
頭痛	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	3 (10.3)
浮動性めまい	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.4)
片頭痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.4)
血管障害	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.4)
血腫	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.2-2）から引用

（2）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値について、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。

臨床検査値に関連する有害事象はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察の項目

1）バイタルサイン

治験薬投与前から治験終了時までの血圧（平均値）は、すべてのコホートにおいてわずかに低下した。収縮期血圧は、コホート 1～3 の小児及び青年高血圧症患者で約 3 ～5 mmHg 低下し、コホート 1 の健康成人で 114.3 mmHg から 100.6 mmHg に低下した。拡張期血圧は、コホート 1～3 の小児及び青年高血圧症患者で約 1～7 mmHg 低下し、コホート 1 の健康成人で 68.1 mmHg から 64.6 mmHg に低下した。過度の収縮期血圧の低下が、投与後 24 時間にコホート 1 の健康成人 1 例（76 mmHg）に、投与後 3 時間及び 10 時間にコホート 3 の小児高血圧症患者 1 例（それぞれ 74 及び 75 mmHg）にみられたが、これらの事象は回復し、有害事象として低血圧は報告されなかった。

治験終了時に、あらかじめ定めた基準値を上回る又は下回る値が 5 例にみられ、回復がみられなかったが、バイタルサインに関連する有害事象として報告されなかった。

バイタイルサインに関連する有害事象はみられなかった。

2）心電図

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。投与後 3～24 時間に RR 間隔の短縮がみられたコホート 2 の小児高血圧症患者 1 例を除き、ほぼすべての心電図の異常は治験終了時には回復した。

心電図異常に関連する有害事象は、洞性徐脈がコホート 1 の健康成人 1 例にみられたが、程度は軽度であり、転帰は回復であった。

心電図異常に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

3）診察所見

臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

- 小児高血圧症患者の投与量及び体重で補正した TAK-536 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、健康成人と比較して約 15%～30%低く、TAK-536 の薬物動態と体重の間には、体重が低い被験者ほど体重で補正した CL/F が高くなる傾向がみられた。
- 小児高血圧症患者における投与量及び体重で補正した M-II の曝露量は、健康成人と同程度であった。
- 小児高血圧症患者及び健康成人に TAK-491 を単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.6 第 2 相用量設定試験／国内（TAK-536/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 TAK-536 の有効性及び安全性の用量反応関係をプラセボを対照に検討する。 〔副目的〕 TAK-536 の有効性及び安全性をカンデサルタン　シレキセチルを参照して検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較
試験の種類	第 2 相、用量設定試験
対象	1. 対象：I 度・II 度本態性高血圧症患者 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) I 度・II 度本態性高血圧症の者 (2) 対照観察期終了の 2 時点（-2 週及び 0 週）における座位拡張期及び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 (3) 性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (4) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (5) 治験への参加に先立って、文書による同意が得られた者 (6) 妊娠する可能性のある女性（閉経前、不妊でない）の場合、対照観察期から治験期間中適切な避妊の実施に同意した者 (7) 対照観察期間中の診療区分：外来 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 二次性高血圧、重症（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 (2) 下記のような循環器関連疾患・症状を有する者 i) 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、薬物加療を要する以下の疾患：狭心症、うっ血性心不全、不整脈 ii) 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） iii) 血管病：間欠性跛行などの症状を伴う閉塞性動脈硬化症 iv) 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） (3) 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た者 (4) 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 (5) 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 (6) 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 (7) 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） (8) 悪性腫瘍を有する者 (9) インスリンで治療中の糖尿病患者 (10) 対照観察期間中の治験薬の服薬率が 80%未満である者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(11) 過去に治験で TAK-536 の投与を受けたことがある者
(12) 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
(13) 薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者
(14) 対照観察期開始前 2 年以内に薬物濫用（違法薬物の使用）又はアルコール依存症の既往がある者
(15) 除外対象の治療*が必要な者
*：併用禁止薬
i) すべての降圧薬・抗狭心症薬
ii) 催眠鎮静薬・抗不安薬、テオフィリン、パパベリン、抗うつ薬
ただし、催眠鎮静薬・抗不安薬は、睡眠導入のために対照観察期開始前から頓用している場合は、併用を可能とした。
iii) 非ステロイド性消炎鎮痛薬
ただし、1 週間程度の短期間での併用は可能としたが、血圧測定日における起床時から血圧測定時までの使用は禁止した。また、抗血小板療法としてのアスピリンの少量投与は併用を可能とした。
iv) 甘草を含む製剤及び糖質コルチコイド製剤
v) エストロゲン製剤
vi) 抗不整脈薬
ただし、塩酸リドカイン製剤については、その使用が麻酔目的で、かつ血圧測定日における起床時から血圧測定時までの使用以外の単回使用は可能とした。
vii) インスリン製剤
viii) ジギタリス製剤
ix) カリウム補給薬
(16) 妊婦又は授乳婦である女性
(17) 過去 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</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>無作為化例数　518 例（各投与群 74 例）
主要評価項目の評価可能例数　462 例（各投与群 66 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>(1) 対照観察期
TAK-536 のプラセボ 8 錠とカンデサルタン　シレキセチルのプラセボ 1 錠の計 9 錠を、1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 4 週間経口投与した。
(2) 治療期
TAK-536 5、10、20、40 及び 80 mg 又は TAK-536 のプラセボのいずれかとカンデサルタン　シレキセチル又はカンデサルタン　シレキセチルのプラセボを 1 日 1 回、1 回当たり計 9 錠を朝食前又は朝食後に 12 週間経口投与した。
カンデサルタン群では、初めの 4 週間はカンデサルタン　シレキセチルとして 8 mg を、続く 8 週間は 12 mg を経口投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2">群</th><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="3">TAK-536</th><th colspan="3">C.C.</th></tr>
<tr><th>プラセボ錠</th><th>5 mg 錠</th><th>10 mg 錠</th><th>プラセボ錠</th><th>8 mg 錠</th><th>12 mg 錠</th></tr>
<tr><td>A</td><td>プラセボ群</td><td>8 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>B</td><td>TAK-536 5 mg 群</td><td>7 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>C</td><td>TAK-536 10 mg 群</td><td>7 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>D</td><td>TAK-536 20 mg 群</td><td>6 錠</td><td>0 錠</td><td>2 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>E</td><td>TAK-536 40 mg 群</td><td>4 錠</td><td>0 錠</td><td>4 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>F</td><td>TAK-536 80 mg 群</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>8 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2">G</td><td>C.C.群(0～4 週)</td><td>8 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>C.C.群(4～12 週)</td><td>8 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td></tr>
</table>
C.C.：カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間 （続き）	来院時を除く通常の服薬は朝食前・朝食後を問わず午前 9 時までとした。また、被験者ごとに毎日ほぼ一定時刻（服薬時刻のズレ幅を±3 時間までとした）に服薬するよう指導した。投与条件（朝食前・朝食後）は、治験期間を通じて変更しないように指導した。 血圧測定日の朝は治験薬を服薬せずに来院させ、対照観察期開始時（-4 週）以降の来院時は所定の検査が終了してから治験薬を服薬させた。ただし、同意取得日に対照観察期を開始する場合で、当日の朝に降圧薬を服薬して来院している場合には、翌日から治験薬を服薬させた。
評価項目及び その評価基準	1. 有効性 主要評価項目 トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） 副次評価項目 (1) トラフ時座位収縮期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） (2) 各測定時点のトラフ時座位収縮期及び拡張期血圧 (3) 有効症例の割合 (4) 血圧正常化症例の割合 2. 安全性 有害事象、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、安静時 12 誘導心電図所見 3. その他の評価項目 腹囲、グルコース（空腹時）、インスリン（空腹時）、総コレステロール（空腹時）、中性脂肪（空腹時）、HDL-C（空腹時）、LDL-C（空腹時）、HbA1C、TNF-α、高感度 CRP、アディポネクチン、レプチン、PAI-1、血漿中薬物濃度（TAK-536、M-I 及び M-II）
解析方法	1. 有効性 「最大の解析対象集団」は、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した。 主要評価項目の解析： (1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象とし、「治療期終了時点における対照観察期終了時点からのトラフ時座位拡張期血圧の変化量」について、投与群ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値及び最小値；以下同様）と平均値の両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を適用した。 また、一元配置分散分析モデルを用いて、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 の各投与群 − プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、TAK-536 の各投与群とプラセボ群の対比較を 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。なお、この手順に従えば、前ステップの検定結果が有意でない場合は、それ以降の検定は実施しないことになるが、その場合でも参考までにそれ以降の検定を実施し、その検定結果を表示した。 (2) 副解析 1) 一元配置分散分析モデルを用いて、TAK-536 の各投与群とカンデサルタン　シレキセチル投与群の平均値の投与群間差（TAK-536 の各投与群 − カンデサルタン シレキセチル投与群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 2) 感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、(1)主解析及び(2)副解析 1)と同様の解析を実施し、症例及び症例データの取扱い方法の違いによる結果の安定性を検討した。 (3) 共変量による調整 「最大の解析対象集団」を対象とし、対照観察期終了時点のトラフ時座位拡張期血圧及び治験薬割付表の開封前の盲検下レヴューにおいて主要評価項目との要因反応関係が示唆される背景項目を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルを適用し、背景項目が主要評価項目に与える影響について検討するとともに、背景項目の影響を考慮したうえで TAK-536 の薬剤（用量）効果の検討を行った。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	副次評価項目の解析： 副次評価項目(1)、(2)について、主要評価項目の(1)主解析と(2)副解析 1)と同様の解析を行った。副次評価項目(3)、(4)について、投与群ごとに頻度集計を行った。 2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、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した。 有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に、各投与群での頻度集計を行った。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 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。 ・偶然の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ったもの、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 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 バイタルサイン、体重、安静時 12 誘導心電図及び臨床検査の計量値について、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。臨床検査及び安静時 12 誘導心電図の検査項目ごとに、治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群別に作成した。
施設数	38 施設（日本）
試験期間	2007 年 7 月 [redacted] 日～2008 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.6.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

項目	対照観察期			治療期					
Week	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12[1)]
Day	-28	-14	1[2)]	15	29	43	57	71	85
同意取得	X[3)]								
選択・除外基準	X	X	X						
背景・既往歴・前治療薬	X								
合併症	X								
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長[4)]・体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X
腹囲			X						X[5)]
バイタルサイン									
座位血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臥位・立位血圧			X						X[5)]
妊娠検査[6)]	X		X						X[5)]
血漿中レニン活性			X						
臨床検査	X[7)]		X[8)]		X[8)]				X[8)]
インスリン、HDL-C、LDL-C			X[8)]						X[5) 8)]
HbA1C、TNF-α、高感度 CRP、アディポネクチン、レプチン、PAI-1			X						X[5)]
血漿中薬物濃度					X				X[5)]
胸部 X 線	X								
12 誘導心電図			X						X[5)]
眼底検査[9)]	X								
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象[10)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 早期に中止した場合は、最終 visit と同様の検査・観察・評価を実施した。
2) 治療期開始日を Day 1 とした。
3) 対照観察期開始前に実施した。
4) 身長は -4 週のみ測定した。
5) 対照観察期間中に中止した被験者については実施不要とした。
6) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。
7) 可能な場合、空腹時（10 時間以上の絶食下）にて測定した。
8) 空腹時（10 時間以上の絶食下）にて測定した。
9) 対照観察期開始 24 週間以内に実施していない場合に実施した。
10) Pretreatment event の評価も含む。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

被験者 926 例が本試験に登録され、588 例がプラセボ群、TAK-536 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、80 mg 群、カンデサルタン　シレキセチル（以下、C.C.）群に無作為化され、二重盲検下で治験薬が投与された。各投与群の無作為化例数は、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。

治療期用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。中止例は、プラセボ群で 16 例（19.3%）、TAK-536 群で 35 例（8.3%）及び C.C.群で 9 例（11.0%）であった。主な中止理由は、プラセボ群では「自発的な中止」（5 例）と「有効性の欠如」（6 例）、TAK-536 群では「有害事象[1]」（13 例）と「有効性の欠如」（9 例）及び C.C.群では「有効性の欠如」（5 例）であった。

「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治療期用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）を採用した。

「治験実施計画書に適合した対象集団」には、「最大の解析対象集団」のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者 524 例（プラセボ群 64 例、TAK-536 5 mg 群 84 例、10 mg 群 70 例、20 mg 群 79 例、40 mg 群 78 例、80 mg 群 75 例、C.C.群 74 例）を採用した。

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（無作為化例）

	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

[1] 対照観察期に発現した有害事象も含む

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 に示した。

各投与群で、性別は男性 63.4～73.5%、女性 26.5～36.6%、年齢（平均値：以下同様）は 55.9～59.1 歳、体重は 66.30～70.35 kg、BMI は 25.02～26.36 kg/m^2、高血圧罹病期間は 6.46～8.56 年であった。降圧薬の前治療有の被験者の割合は 56.1～71.4%であった。血漿中レニン活性は 0.694～1.006 ng/mL/hr、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 69.46～74.98 mL/min/1.73 m^2 であった。

いずれの項目においても投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6-4　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）

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)[1)]	TAK-536 80 mg (n=84)[2)]	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)
高血圧罹病期間（年）		6.71 (5.687)	7.14 (7.363)	8.56 (8.652)	7.73 (6.595)	7.95 (7.968)	8.43 (8.705)	6.46 (5.698)
降圧薬の前治療有		47 (57.3)	55 (61.8)	51 (61.4)	55 (64.7)	50 (61.0)	60 (71.4)	46 (56.1)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（0 週）		0.741 (0.5544)	0.797 (0.6065)	0.805 (1.2307)	0.816 (0.6104)	1.006 (1.0820)	0.694 (0.4573)	0.996 (1.2039)
血漿中レニン活性区分（ng/mL/hr）（0 週）	≤ 0.49	27 (32.9)	26 (29.2)	34 (41.0)	24 (28.2)	27 (32.9)	31 (37.3)	35 (42.7)
	0.50～2.29	54 (65.9)	61 (68.5)	48 (57.8)	58 (68.2)	48 (58.5)	50 (60.2)	37 (45.1)
	≥ 2.30	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (3.5)	7 (8.5)	2 (2.4)	10 (12.2)
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）		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）（0 週）		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[3)]（mL/min/1.73 m^2）		74.08 (13.390)	71.12 (13.653)	73.04 (15.553)	73.24 (14.153)	73.56 (15.121)	74.98 (14.454)	69.46 (14.583)
eGFR 区分[3)]（mL/min/1.73 m^2）	≤ 14.9	0	0	0	0	0	0	0
	15.0～29.9	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
	30.0～59.9	11 (13.4)	19 (21.3)	12 (14.5)	12 (14.1)	17 (20.7)	11 (13.3)	24 (29.3)
	60.0～89.9	62 (75.6)	64 (71.9)	61 (73.5)	59 (69.4)	53 (64.6)	60 (72.3)	49 (59.8)
	≥ 90 0	9 (11.0)	6 (6.7)	10 (12.0)	13 (15.3)	12 (14.6)	12 (14.5)	9 (11.0)

平均値（標準偏差）、性別、降圧薬の前治療有、血漿中レニン活性区分及び eGFR 区分は例数（%）

[1)] 高血圧罹病期間は n=81

[2)] 高血圧罹病期間、血漿中レニン活性及び eGFR は n=83

[3)] eGFR（改訂 Modification of diet in renal disease 簡易式）は、以下のとおり定義した。

男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.741 × 175 × Cr$^{-1.154}$ × Age$^{-0.203}$

女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.741 × 175 × Cr$^{-1.154}$ × Age$^{-0.203}$ × 0.742

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

2.7.6.6.2.2 有効性の評価

（1）主要評価項目

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

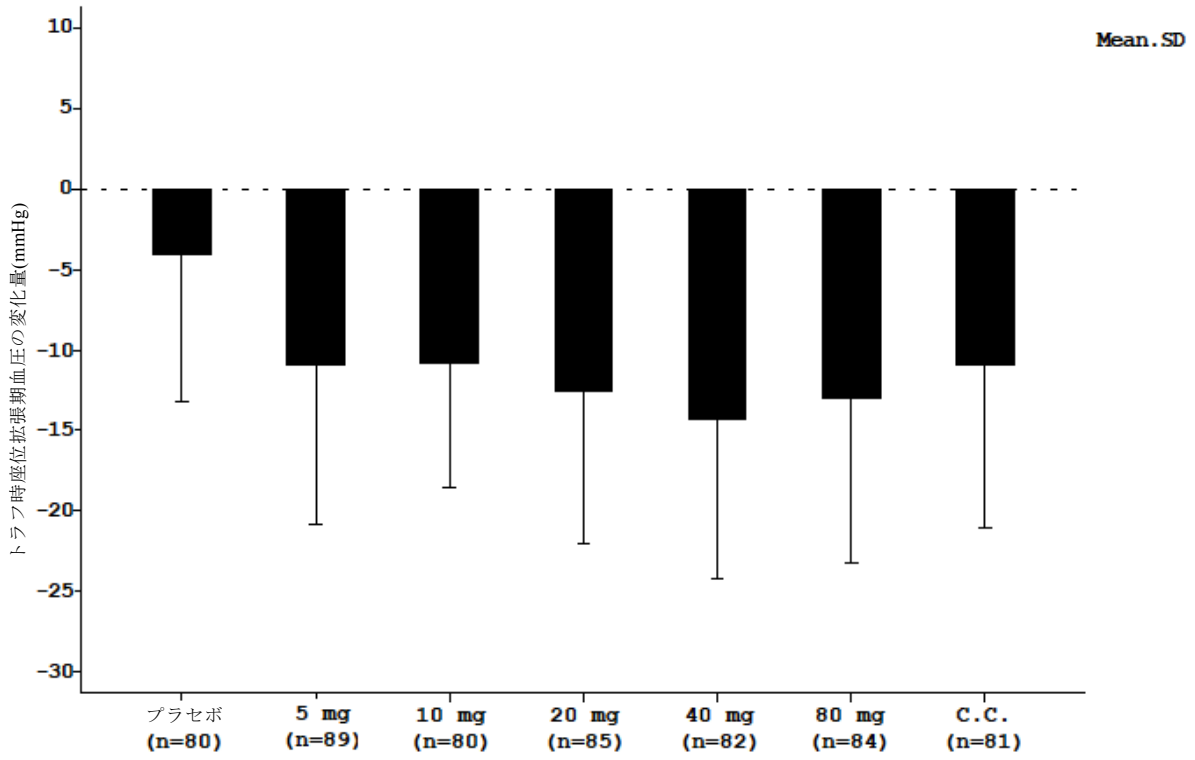
「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

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対照観察期終了時からの変化量（平均値）を図 2.7.6.6-1 に、TAK-536 群及び C.C.群とプラセボ群、並びに 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）を表 2.7.6.6-5 に示した。

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 群及び 80 mg 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）及び-8.9 mmHg（[-11.80, -5.91] 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、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-6.8 mmHg（[-9.76, -3.82] mmHg）であり、有意な差がみられた（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、拡張期血圧の下降量は 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 15.2.4.1.1.1.2_1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.6.6-1　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）（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.6-5　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（最大の解析対象集団）

評価時点	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
対照観察期終了時の血圧							
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（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（vs C.C.）	< 0.0001	0.9981	0.9467	0.2857	0.0239	0.1680	

単位：mmHg
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）「治験実施計画書に適合した対象集団」による検討

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、上記 1）と同様の解析を行ったところ、「最大の解析対象集団」を対象とした解析結果と同様であり、結果の安定性が確認された。

（2）副次評価項目

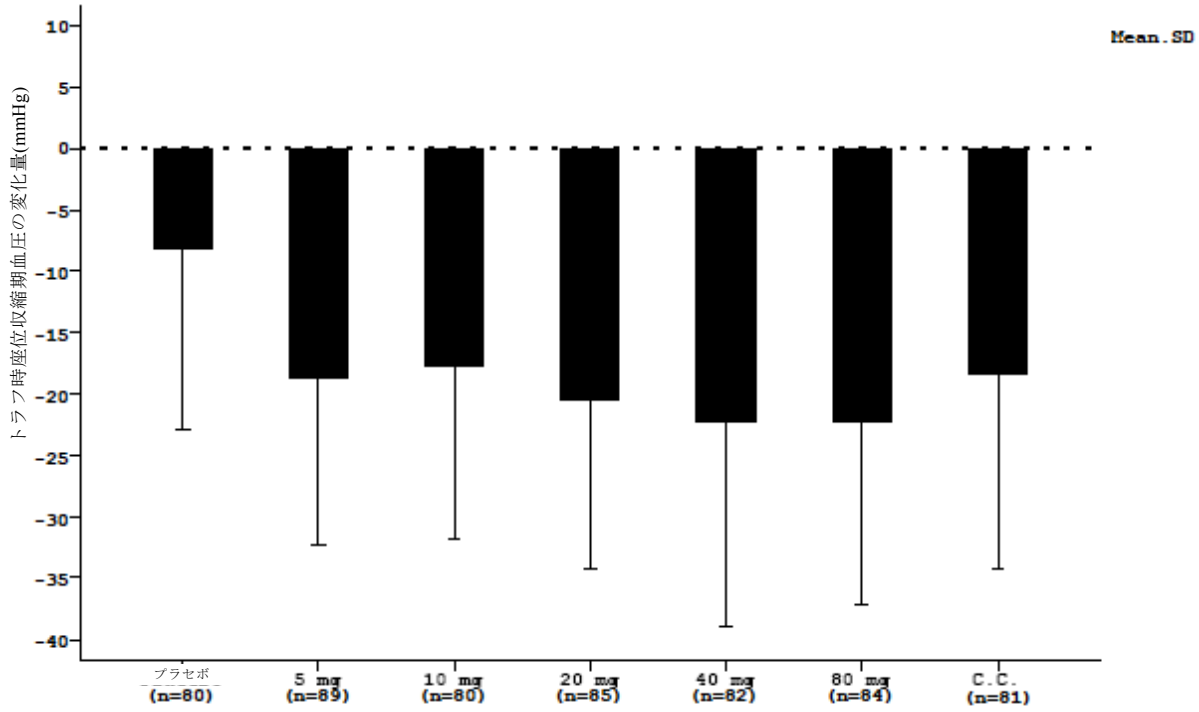
1）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）

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対照観察期終了時からの変化量（平均値）を図 2.7.6.6-2 に、TAK-536 群及び C.C.群とプラセボ群、並びに 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）を表 2.7.6.6-6 に示した。

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、収縮期血圧の下降量は 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 2.7.6.6-2　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）（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.6-6　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（最大の解析対象集団）

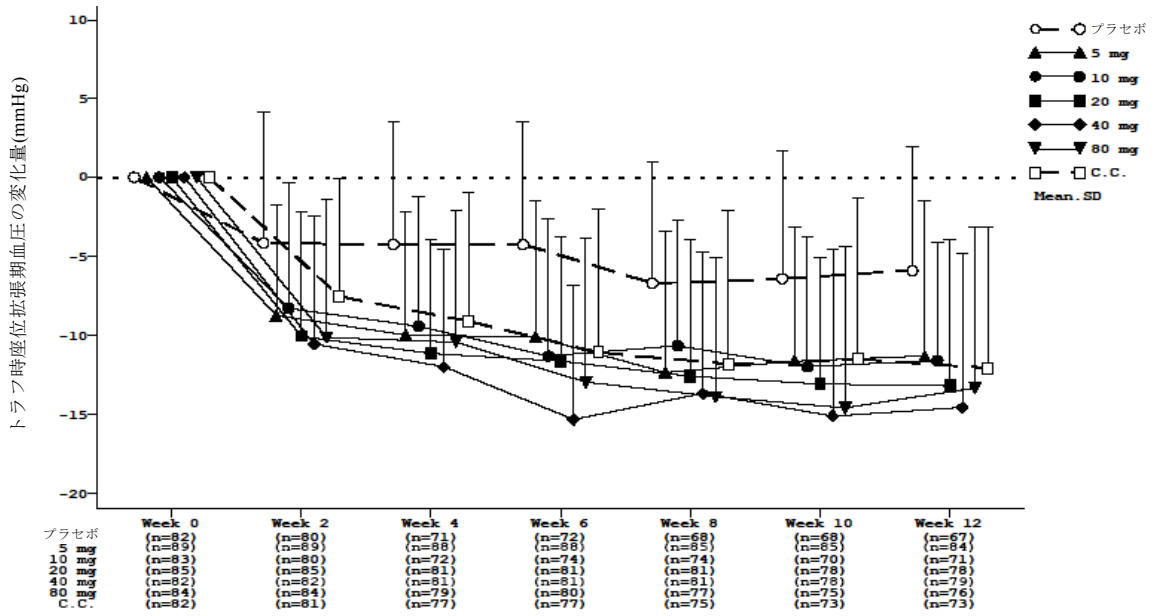
評価時点	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
対照観察期終了時の血圧							
n	82	89	83	85	82	84	82
平均値	160.0	159.6	158.5	159.2	159.2	160.1	159.6
標準偏差	7.66	6.99	6.96	6.71	7.04	7.68	7.68
治療期終了時（12 週、LOCF）の変化量							
n	80	89	80	85	82	84	81
平均値	-8.2	-18.7	-17.6	-20.5	-22.2	-22.2	-18.3
標準偏差	14.63	13.65	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（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（vs C.C.）	< 0.0001	0.8450	0.7785	0.3308	0.0945	0.0929	

単位：mmHg
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

2）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

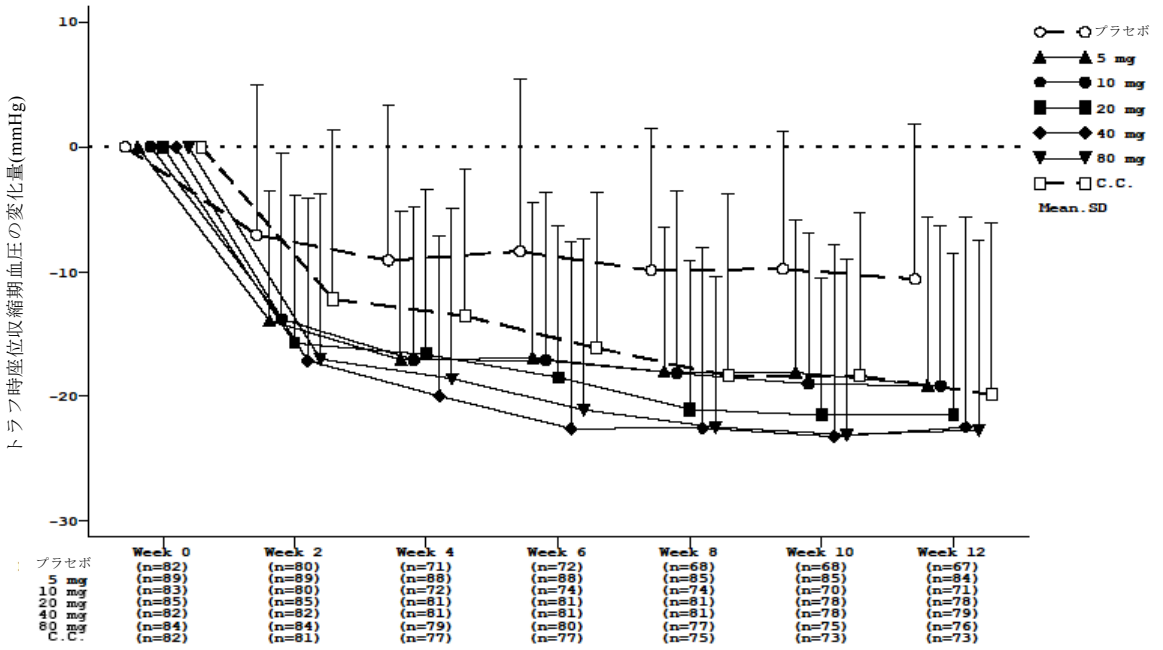
トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期各評価時点－対照観察期終了時；以下同様）の推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-7 に、トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-8 に示した。

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。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 群では、C.C.群に比べていずれの評価時点でも下降量は大きかった。



総括報告書（改訂版 1）Figure 15.2.4.1.2.2.4_1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.6.6-3　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）
（最大の解析対象集団）



総括報告書（改訂版 1）Figure 15.2.4.1.2.3.4_1（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.6.6-4　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）
（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.6-7　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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 2.7.6.6-8　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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

3）有効症例の割合

有効症例は以下のいずれかの条件を満たす症例と定義した。

・トラフ時座位収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下かつトラフ時座位拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下

・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 85 mmHg 未満

治療期終了時（12 週、LOCF）における有効症例の割合を表 2.7.6.6-9 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 2.7.6.6-9　治療期終了時における有効症例の割合（最大の解析対象集団）

	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

4）血圧正常化症例の割合

血圧正常化症例は、以下のいずれの条件も満たす症例と定義した。

・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

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 2.7.6.6-10 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 2.7.6.6-10　治療期終了時における血圧正常化症例の割合（最大の解析対象集団）

	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

（3）部分集団の検討

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について、座位拡張期血圧（0 週）、座位収縮期血圧（0 週）、年齢、性別、体重（-4 週）、eGFR（0 週）及び血漿中レニン活性（0 週）の各部分集団での解析結果を表 2.7.6.6-11 に示した。

トラフ時座位拡張期血圧の変化量は、いずれの層でも TAK-536 群はプラセボ群と比較して大きく下降した。各層における用量反応関係は、全体の結果と若干異なる層がみられるものの、概ね 40 mg 群で最大の下降量がみられた。

層間での下降量は、性別では男性に比べて女性で、体重は軽い層（≤59.9 kg）で、血漿中レニン活性は高い層（≥0.5 ng/mL/hr）で大きい傾向がみられた。その他の項目では層間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6-11 部分集団ごとのトラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）

部分集団	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）							
≤99	n=36	n=35	n=42	n=33	n=40	n=38	n=36
	-4.7 (9.30)	-11.1 (9.85)	-11.1 (7.42)	-13.1 (9.58)	-15.7 (9.56)	-11.9 (11.33)	-11.4 (8.56)
100～104	n=23	n=29	n=20	n=24	n=23	n=24	n=25
	-5.0 (6.69)	-11.1 (10.63)	-9.7 (6.39)	-10.9 (10.58)	-14.0 (10.01)	-14.9 (9.66)	-12.2 (11.20)
≥105	n=21	n=25	n=18	n=28	n=19	n=22	n=20
	-2.2 (11.06)	-10.4 (9.71)	-11.4 (9.97)	-13.2 (8.90)	-11.8 (10.56)	-12.8 (9.40)	-8.5 (11.38)
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）							
≤159	n=42	n=49	n=50	n=45	n=48	n=45	n=43
	-5.1 (9.18)	-10.0 (9.74)	-10.8 (7.26)	-14.3 (10.28)	-15.5 (10.31)	-13.8 (12.09)	-11.5 (10.61)
160～169	n=25	n=31	n=21	n=35	n=26	n=28	n=28
	-3.0 (9.91)	-13.2 (9.99)	-9.2 (8.01)	-10.9 (8.72)	-12.3 (8.59)	-14.1 (7.69)	-9.5 (10.29)
≥170	n=13	n=9	n=9	n=5	n=8	n=11	n=10
	-3.2 (7.48)	-8.0 (10.65)	-14.6 (9.42)	-7.4 (5.68)	-13.5 (11.60)	-6.8 (6.10)	-12.4 (7.59)
年齢（歳）							
≤64	n=57	n=74	n=57	n=65	n=57	n=65	n=60
	-3.6 (8.74)	-11.2 (10.00)	-10.2 (8.35)	-13.1 (10.19)	-14.5 (10.87)	-12.7 (10.93)	-9.9 (10.56)
≥65	n=23	n=15	n=23	n=20	n=25	n=19	n=21
	-5.4 (10.07)	-9.7 (10.05)	-12.4 (5.93)	-10.5 (7.24)	-13.9 (7.47)	-13.8 (8.25)	-13.9 (8.29)
≤74	n=78	n=89	n=77	n=85	n=78	n=82	n=78
	-4.0 (9.16)	-10.9 (9.97)	-10.8 (7.90)	-12.5 (9.60)	-14.3 (10.00)	-12.9 (10.46)	-10.6 (10.20)
≥75	n=2	n=0	n=3	n=0	n=4	n=2	n=3
	-8.0 (8.49)	—	-10.7 (2.52)	—	-15.3 (9.36)	-14.5 (3.54)	-18.7 (2.08)
性別							
男性	n=54	n=64	n=58	n=59	n=52	n=57	n=51
	-3.0 (9.85)	-10.5 (9.70)	-9.8 (7.44)	-11.8 (8.86)	-12.4 (10.79)	-12.8 (11.52)	-9.5 (10.08)
女性	n=26	n=25	n=22	n=26	n=30	n=27	n=30
	-6.5 (6.95)	-12.0 (10.74)	-13.4 (8.17)	-14.0 (11.13)	-17.6 (7.21)	-13.4 (7.45)	-13.2 (9.95)
体重（kg）							
≤59.9	n=17	n=20	n=22	n=24	n=22	n=18	n=27
	-8.0 (7.87)	-15.0 (11.33)	-12.5 (8.64)	-13.2 (11.56)	-16.7 (8.72)	-14.1 (8.31)	-14.3 (8.95)
60.0～69.9	n=24	n=35	n=26	n=22	n=31	n=28	n=24
	-4.3 (8.18)	-11.3 (8.24)	-10.5 (6.45)	-13.8 (9.85)	-13.8 (9.68)	-12.2 (11.34)	-11.8 (9.15)
70.0～79.9	n=26	n=20	n=22	n=26	n=11	n=26	n=17
	-3.8 (9.42)	-10.4 (8.87)	-11.1 (7.76)	-11.0 (7.51)	-10.8 (8.33)	-15.0 (9.67)	-10.1 (10.84)
≥80.0	n=13	n=14	n=10	n=13	n=18	n=12	n=13
	0.7 (10.24)	-4.9 (11.30)	-7.4 (8.85)	-12.1 (9.60)	-14.3 (12.35)	-8.7 (11.80)	-3.4 (10.19)
eGFR[1)]（mL/min/1.73 m^2）							
≤59.9	n=11	n=19	n=12	n=13	n=17	n=11	n=23
	-1.4 (9.50)	-12.1 (11.42)	-9.8 (6.86)	-14.5 (8.86)	-7.9 (8.13)	-15.5 (6.65)	-7.9 (11.42)
60.0～89.9	n=60	n=64	n=59	n=59	n=53	n=60	n=49
	-4.6 (9.45)	-11.0 (9.77)	-11.3 (8.07)	-11.5 (9.91)	-15.8 (9.70)	-11.4 (10.36)	-12.4 (9.63)
≥90.0	n=9	n=6	n=9	n=13	n=12	n=12	n=9
	-4.3 (6.14)	-6.0 (6.45)	-9.0 (7.11)	-14.9 (8.72)	-16.8 (10.10)	-17.5 (11.36)	-10.6 (8.44)

表 2.7.6.6-11　部分集団ごとのトラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）（続き）

部分集団	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（0 週）							
≤0.49	n=27	n=26	n=33	n=24	n=27	n=31	n=35
	-4.5 (7.37)	-8.8 (9.81)	-10.6 (8.25)	-9.1 (9.17)	-10.4 (8.45)	-10.3 (11.34)	-10.6 (9.48)
≥0.50	n=53	n=63	n=47	n=61	n=55	n=52	n=46
	-3.9 (9.95)	-11.8 (9.98)	-11.0 (7.48)	-13.8 (9.51)	-16.2 (10.10)	-14.3 (9.39)	-11.2 (10.69)

平均値（標準偏差）、単位：mmHg

[1)] eGFR（改訂 Modification of diet in renal disease 簡易式）は、以下のとおり定義した。

男性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 0.741 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203}$

女性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 0.741 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742$

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.2.8.1.1.1、15.2.4.2.8.1.1.2、15.2.4.2.8.1.1.3、15.2.4.2.8.1.1.4、15.2.4.2.8.1.1.5、15.2.4.2.8.1.1.7、15.2.4.2.8.1.1.8、15.2.4.2.8.1.1.9（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について、座位拡張期血圧（0 週）、座位収縮期血圧（0 週）、年齢、性別、体重（-4 週）、eGFR（0 週）及び血漿中レニン活性（0 週）の各部分集団での解析結果を表 2.7.6.6-12 に示した。

トラフ時座位収縮期血圧の変化量は、いずれの層でも TAK-536 群はプラセボ群と比較して大きく下降した。各層における用量反応関係は、全体の結果と若干異なる層がみられるものの、概ね 40 mg 群で最大の下降量がみられた。

層間での下降量は、性別では男性に比べて女性で、体重は軽い層（≤59.9 kg）で、血漿中レニン活性は高い層（≥0.5 ng/mL/hr）で大きい傾向がみられた。その他の項目では層間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6-12　部分集団ごとのトラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）

部分集団	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）							
≤99	n=36	n=35	n=42	n=33	n=40	n=38	n=36
	-6.6 (13.55)	-18.2 (14.50)	-20.1 (15.43)	-23.3 (14.50)	-27.6 (13.54)	-21.4 (15.93)	-19.0 (13.21)
100～104	n=23	n=29	n=20	n=24	n=23	n=24	n=25
	-14.8 (11.73)	-19.4 (14.36)	-15.2 (13.08)	-19.8 (13.27)	-19.8 (18.30)	-23.3 (14.33)	-21.6 (17.30)
≥105	n=21	n=25	n=18	n=28	n=19	n=22	n=20
	-3.8 (17.26)	-18.7 (11.97)	-14.5 (11.75)	-17.8 (12.98)	-13.7 (17.93)	-22.3 (14.53)	-12.9 (17.78)
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）							
≤159	n=42	n=49	n=50	n=45	n=48	n=45	n=43
	-6.8 (14.67)	-16.1 (13.60)	-15.2 (12.87)	-22.2 (13.63)	-21.2 (16.80)	-20.9 (16.23)	-19.3 (14.27)
160～169	n=25	n=31	n=21	n=35	n=26	n=28	n=28
	-8.5 (13.60)	-23.1 (13.17)	-17.9 (13.16)	-19.3 (13.35)	-23.0 (15.05)	-24.8 (13.24)	-13.2 (15.50)
≥170	n=13	n=9	n=9	n=5	n=8	n=11	n=10
	-12.4 (16.66)	-18.2 (13.09)	-30.4 (17.92)	-14.4 (17.33)	-25.3 (23.52)	-20.9 (14.14)	-28.0 (19.45)

表 2.7.6.6-12　部分集団ごとのトラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）（続き）

部分集団	プラセボ	TAK-536					C.C.
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
年齢（歳）							
≤64	n=57	n=74	n=57	n=65	n=57	n=65	n=60
	-8.4 (13.95)	-19.0 (13.42)	-18.2 (14.46)	-20.8 (13.70)	-23.6 (16.92)	-22.6 (15.77)	-18.2 (15.22)
≥65	n=23	n=15	n=23	n=20	n=25	n=19	n=21
	-7.9 (16.54)	-17.5 (15.14)	-16.2 (13.72)	-19.5 (14.06)	-19.0 (16.53)	-20.6 (12.09)	-18.7 (18.01)
≤74	n=78	n=89	n=77	n=85	n=78	n=82	n=78
	-8.2 (14.78)	-18.7 (13.65)	-17.7 (14.18)	-20.5 (13.71)	-22.5 (17.13)	-22.2 (15.12)	-18.0 (16.01)
≥75	n=2	n=0	n=3	n=0	n=4	n=2	n=3
	-9.5 (9.19)	—	-15.0 (17.58)	—	-15.8 (7.68)	-19.5 (7.78)	-26.0 (10.82)
性別							
男性	n=54	n=64	n=58	n=59	n=52	n=57	n=51
	-8.2 (14.51)	-18.6 (13.80)	-16.3 (13.28)	-20.00 (12.39)	-19.2 (16.82)	-21.5 (15.36)	-16.1 (16.17)
女性	n=26	n=25	n=22	n=26	n=30	n=27	n=30
	-8.3 (15.17)	-19.0 (13.53)	-21.1 (16.19)	-21.7 (16.55)	-27.4 (15.76)	-23.6 (14.30)	-21.9 (14.93)
体重（kg）							
≤59.9	n=17	n=20	n=22	n=24	n=22	n=18	n=27
	-7.3 (13.94)	-22.0 (13.99)	-18.5 (16.34)	-20.2 (18.06)	-25.7 (13.95)	-25.1 (15.85)	-24.3 (15.20)
60.0～69.9	n=24	n=35	n=26	n=22	n=31	n=28	n=24
	-9.9 (12.32)	-22.0 (10.94)	-18.9 (8.83)	-19.2 (12.90)	-23.3 (17.06)	-20.5 (15.64)	-19.2 (13.33)
70.0～79.9	n=26	n=20	n=22	n=26	n=11	n=26	n=17
	-6.8 (16.80)	-15.4 (14.32)	-16.7 (18.04)	-21.5 (11.05)	-16.2 (16.95)	-23.9 (14.94)	-15.6 (17.94)
≥80.0	n=13	n=14	n=10	n=13	n=18	n=12	n=13
	-9.3 (16.09)	-10.7 (15.17)	-14.4 (12.21)	-21.5 (11.82)	-19.7 (19.44)	-18.0 (12.20)	-7.7 (14.04)
eGFR[1)]（mL/min/1.73 m^2）							
≤59.9	n=11	n=19	n=12	n=13	n=17	n=11	n=23
	-4.5 (19.93)	-18.6 (15.16)	-14.0 (16.03)	-18.8 (13.90)	-13.0 (17.31)	-29.8 (12.11)	-11.3 (15.98)
60.0～89.9	n=60	n=64	n=59	n=59	n=53	n=60	n=49
	-9.0 (13.93)	-19.2 (13.72)	-18.5 (11.86)	-21.0 (14.19)	-23.1 (16.12)	-19.7 (15.18)	-22.3 (14.66)
≥90.0	n=9	n=6	n=9	n=13	n=12	n=12	n=9
	-7.8 (12.74)	-14.2 (7.19)	-16.7 (24.31)	-20.0 (12.05)	-31.0 (14.19)	-25.4 (12.79)	-13.9 (16.34)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（0 週）							
≤0.49	n=27	n=26	n=33	n=24	n=27	n=31	n=35
	-9.3 (14.86)	-15.6 (12.44)	-17.3 (16.53)	-14.9 (15.53)	-14.3 (17.66)	-18.5 (18.93)	-18.5 (15.14)
≥0.50	n=53	n=63	n=47	n=61	n=55	n=52	n=46
	-7.7 (14.63)	-20.0 (14.01)	-17.9 (12.48)	-22.8 (12.37)	-26.1 (15.09)	-23.9 (11.42)	-18.1 (16.58)

平均値（標準偏差）

[1)] eGFR（改訂 Modification of diet in renal disease 簡易式）は、以下のとおり定義した。

男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.741 × 175 × $Cr^{-1.154}$ × $Age^{-0.203}$

女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.741 × 175 × $Cr^{-1.154}$ × $Age^{-0.203}$ × 0.742

総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.4.2.8.2.1.1、15.2.4.2.8.2.1.2、15.2.4.2.8.2.1.3、15.2.4.2.8.2.1.4、15.2.4.2.8.2.1.5、15.2.4.2.8.2.1.7、15.2.4.2.8.2.1.8、15.2.4.2.8.2.1.9（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.6.2.3 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「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 2.7.6.6-13 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 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 2.7.6.6-13　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（安全性データの解析対象集団）

	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 (0.0)	6 (7.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.6)	2 (2.4)	19 (3.2)
15～28 日	4 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (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	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）有害事象

1）有害事象の発現頻度

治療期全体で、587 例中 285 例（48.6%）に 1 件以上の有害事象がみられた。投与群別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 37.8%（31/82 例）、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）及び C.C.群で 37.8%（31/82 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して TAK-536 群でやや高かったが、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。

2）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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、587 例中 84 例（14.3%）にみられた。投与群別の発現頻度は、プラセボ群で 9.8%（8/82 例）、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）及び C.C.群で 11.0%（9/82 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、プラセボ群と比較して TAK-536 群でやや高かったが、投与量に応じて増加することはなかった。また、TAK-536 群の発現頻度は C.C.群と比較してやや高かった。

3）有害事象の程度別発現頻度

高度の有害事象は、TAK-536 5 mg 群に転倒・転落 1 例、10 mg 群に交通事故 1 例がみられた。高度の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも低かった。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）、C.C.群で 7.3%（6/82 例）、プラセボ群で 3.7%（3/82 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて程度が悪化する傾向もみられなかった。また、TAK-536 群での発現頻度は C.C.群と同程度であった。

4）有害事象の発現時期別発現頻度

有害事象の発現時期別発現頻度を表 2.7.6.6-14 に示した。

投与期間を 1～14 日、15～28 日、29～56 日、57～84 日及び 85 日以降でみると、TAK-536 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、80 mg 及び C.C.群において、有害事象の発現頻度が最も高かった時期は、いずれの投与群においても投与 29～56 日であった。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 2.7.6.6-14　有害事象の発現時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）

投与期間（日）	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)
1～14	8 (9.8) 8	8 (9.0) 10	14 (16.9) 15	10 (11.8) 11	8 (9.8) 10	8 (9.5) 8	8 (9.8) 10
15～28	7 (8.5) 7	7 (7.9) 10	11 (13.3) 12	11 (12.9) 11	11 (13.4) 12	5 (6.0) 5	8 (9.8) 8
29～56	16 (19.5) 17	22 (24.7) 25	16 (19.3) 22	18 (21.2) 20	28 (34.1) 31	26 (31.0) 31	11 (13.4) 12
57～84	10 (12.2) 12	11 (12.4) 13	16 (19.3) 18	14 (16.5) 18	16 (19.5) 18	14 (16.7) 16	10 (12.2) 15
≥85	4 (4.9) 7	6 (6.7) 8	8 (9.6) 8	7 (8.2) 10	3 (3.7) 5	7 (8.3) 8	4 (4.9) 4
全体	31 (37.8) 51	45 (50.6) 66	47 (56.6) 75	40 (47.1) 70	43 (52.4) 76	48 (57.1) 68	31 (37.8) 49

例数（%）、下段：発現件数
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

5）比較的よくみられる有害事象

TAK-536 投与のいずれかの群で発現頻度が 3%（3 例）以上であった有害事象を表 2.7.6.6-15 に示した。

発現頻度が 3%以上であった有害事象は、TAK-536 5 mg 群では鼻咽頭炎 18.0%（16/89 例）、血中トリグリセリド増加 4.5%（4/89 例）、頭痛 3.4%（3/89 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.4%（3/89 例）、10 mg 群では鼻咽頭炎 14.5%（12/83 例）、上気道の炎症 4.8%（4/83 例）、咽頭炎 3.6%（3/83 例）、湿疹 3.6%（3/83 例）及び尿中血陽性 3.6%（3/83 例）、

20 mg 群では鼻咽頭炎 14.1%（12/85 例）、40 mg 群では鼻咽頭炎 15.9%（13/82 例）、上気道の炎症 6.1%（5/82 例）、下痢 4.9%（4/82 例）及び転倒・転落 3.7%（3/82 例）、80 mg 群では鼻咽頭炎 15.5%（13/84 例）及び上気道の炎症 6.0%（5/84 例）であった。TAK-536 の投与量に応じて発現頻度が増加した有害事象はみられなかった。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。

なお、プラセボ群で発現頻度が 3%以上であった有害事象は鼻咽頭炎 12.2%（10/82 例）、頭痛 3.7%（3/82 例）及び上気道の炎症 3.7%（3/82 例）、C.C.群では鼻咽頭炎 12.2%（10/82 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.9%（4/82 例）であった。

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 2.7.6.6-15　有害事象の発現頻度（TAK-536 のいずれかの群で 3%以上）

基本語	プラセボ (n=82)	TAK-536					C.C. (n=82)
		5 mg (n=89)	10 mg (n=83)	20 mg (n=85)	40 mg (n=82)	80 mg (n=84)	
鼻咽頭炎	10 (12.2)	16 (18.0)	12 (14.5)	12 (14.1)	13 (15.9)	13 (15.5)	10 (12.2)
咽頭炎	1 (1.2)	0	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0
頭痛	3 (3.7)	3 (3.4)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
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)
下痢	0	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	0
湿疹	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	0	0	0
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)
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
尿中血陽性	0	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
転倒・転落	1 (1.2)	2 (2.2)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 12.c（5.3.5.1-1）から引用

6）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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.6-16 に示した。

各投与群で 2 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は、TAK-536 5 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.2%（2/89 例）、血中尿素増加 2.2%（2/89 例）及び血中リン増加 2.2%（2/89 例）、10 mg 群では尿中血陽性 3.6%（3/83 例）、20 mg 群では浮動性めまい 2.4%（2/85 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.4%（2/85 例）、80 mg 群では血中尿素増加 2.4%（2/84 例）及び血中カリウム増加 2.4%（2/84 例）、プラセボ群では頭痛 2.4%（2/82 例）及び血中乳酸脱水素酵素増加 2.4%（2/82 例）、C.C.群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.4%（2/82 例）であった。なお、TAK-536 40 mg 群では 2 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はみられなかった。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 2.7.6.6-16　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 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)
発現例数（%）	8 (9.8)	13 (14.6)	13 (15.7)	14 (16.5)	11 (13.4)	16 (19.0)	9 (11.0)
発現件数	12	15	16	18	14	17	12
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
C 型肝炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
糖尿病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
神経系障害	2 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
体位性めまい	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
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
視野欠損	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
頚髄神経根炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
耳不快感	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
動悸	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
潮紅	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
喘息	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
胃炎	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
便秘	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
舌炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
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)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
湿疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
筋痙縮	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

表 2.7.6.6-16　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

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)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
顔面痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
異常感	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (4.9)	9 (10.1)	6 (7.2)	6 (7.1)	3 (3.7)	8 (9.5)	5 (6.1)
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
血中尿酸増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	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)
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
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)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)
血圧低下	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血中リン増加	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
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
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
単球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.3.1.5（5.3.5.1-1）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

試験期間中に死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.6-17 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）及び C.C.群で 1.2%（1/82 例）であり、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 TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群、TAK-536 の投与群間で同程度であった。

TAK-536 群では転倒・転落（5 mg 群）、交通事故（10 mg 群）、直腸癌（20 mg 群）、出血性胃潰瘍（40 mg 群）及び胸痛（80 mg 群）が各 1 例に、C.C.群では気管支炎が 1 例にみら

れ、このうち出血性胃潰瘍及び胸痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.6.6-17　重篤な有害事象の発現症例一覧

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・4[redacted]歳	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	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	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	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	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	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

3）その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.6-18 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）及び C.C.群で 1.2%（1/82 例）であった。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、特発性血小板減少性紫斑病（5 mg 群）、体位性めまい（10 mg 群）、低血圧（10 mg 群）、浮動性めまい（10 mg 群、20 mg 群）、耳不快感（10 mg 群）、異常感（20 mg 群）、血圧低下（20 mg 群）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（40 mg 群）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（40 mg 群）、出血性胃潰瘍（40 mg 群）、発疹（80 mg 群）、胸痛（80 mg 群）及び肝機能異常（80 mg 群）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（1 例）を除き、いずれの有害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 2.7.6.6-18　治験薬の投与中止に至った有害事象

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）臨床検査値

1）血液学的検査

血液学的検査値の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、投与群間で大きな違いはみられなかった。

血液学的検査に関連する有害事象として、単球数増加（TAK-536 20 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）、好酸球数増加（TAK-536 40 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、ヘモグロビン増加（TAK-536 20 mg 群 1 例）及び血小板数増加（TAK-536 10 mg 群 1 例）がみられた。これらの有害事象の程度は、いずれも軽度であり、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く、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。

2）血液生化学検査

血液生化学検査値の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、投与群間で大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群で大きな違いはなく、TAK-536 投与量に応じて増加することもなかった。

〔腎機能関連検査項目（尿素窒素、クレアチニン）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中尿素増加（TAK-536 5 mg 群 2 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例）及び血中クレアチニン増加（TAK-536 5 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）がみられたが、いずれも程度は軽度であった。TAK-536 40 mg 群の血中クレアチニン増加 1 例以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの有害事象も投与中に回復又は軽快した。

〔肝機能関連検査項目（アルブミン、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、γ-GTP）〕

これらの項目に関連する有害事象として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（TAK-536 5 mg 群 1 例、20 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例、C.C.群 1 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（TAK-536 10 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（TAK-536 40 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）がみられた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（TAK-536 10 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（TAK-536 40 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）であった。TAK-536 40 mg 群の 1 例にみられたアラニン・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は、程度が中等度と判断され、治験薬の投与中止に至ったが、いずれも無治療で回復した。その他の有害事象はいずれも軽度で、回復又は軽快した。

〔電解質検査項目（Na、K、Cl、Ca、P）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中カリウム増加（TAK-536 20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例）及び血中リン増加（TAK-536 5 mg 群 2 例）がみられたが、いずれも軽度で無治療で回復した。TAK-536 40 mg 群 1 例の血中カリウム増加以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

〔代謝関連検査項目〕

a. 糖（グルコース）

グルコースに関連する有害事象として、血中ブドウ糖増加（TAK-536 80 mg 群 2 例）がみられたが、いずれも程度は軽度で、無治療で回復した。1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

b. 脂質（総コレステロール、中性脂肪）

これらの項目に関連する有害事象として血中トリグリセリド増加(TAK-536 5 mg 群 4 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）がみられた。いずれも程度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。TAK-536 5 mg 群の 1 例以外は治験薬との因果関係が否定された。

c. 尿酸

尿酸が対照観察期終了時に基準値内にあり、治療期 12 週に基準値上限（7.0 mg/dL）を超えて変動した被験者がプラセボ群で 2.9%（2/68 例）であったのに対し、TAK-536 群では 5 mg 群で 8.2%（7/85 例）、10 mg 群で 5.6%（4/72 例）、20 mg 群で 10.3%（8/78 例）、40 mg 群で 5.0%（4/80 例）、80 mg 群で 11.8%（9/76 例）、C.C.群で 4.0%（3/75 例）であり、TAK-536 群でやや多かった。

尿酸に関連する有害事象として、血中尿酸増加（TAK-536 20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例、C.C.群 1 例）、高尿酸血症（TAK-536 10 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）、痛風（TAK-536 10 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）がみられた。痛風（TAK-536 10 mg 群 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。痛風（TAK-536 10 mg 群 1 例及び 80 mg 群 1 例）には治療薬が用いられ、それぞれ軽快及び回復した。その他は無治療で回復又は軽快した。このうち、血中尿酸増加（TAK-536 20 mg 群 1 例）、高尿酸血症（TAK-536 10 mg 群 1 例）、痛風（TAK-536 10 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）は治験薬との因果関係が否定された。

尿酸が投与後に基準値上限を逸脱した被験者が、プラセボ群及び C.C.群と比較して TAK-536 群でやや多かったが、尿酸に関連する有害事象の発現頻度は TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。また、発現した事象もほとんどが軽度で無治療にて回復又は軽快しており、懸念すべき事象はなかった。

〔その他の検査項目（総蛋白、CK、LDH）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（TAK-536 5 mg 群 3 例、10 mg 群 2 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例、C.C.群 4 例）、血中乳酸脱水素酵素増加（TAK-536 80 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）がみられたが、いずれも軽度で回復した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加（TAK-536 5 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例、40 mg 群 2 例、C.C.群 2 例）以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3）尿検査

尿検査の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、投与群間で大きな違いはみられなかった。

尿検査に関連する有害事象として、尿中血陽性（TAK-536 5 mg 群 1 例、10 mg 群 3 例、20 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例、C.C.群 1 例）、尿蛋白陽性（TAK-536 20 mg 群 1 例）及び尿中ケトン体陽性（TAK-536 10 mg 群 1 例）がみられた。これらの有害事象の発現頻度は、TAK-536 群とプラセボ群及び C.C.群で大きな違いはなく、TAK-536 の投与量に応じて増加することもなかった。

（5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

1）心電図

心電図について、対照観察期終了時（0 週）の所見が「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 週に「異常かつ臨床的に問題あり」へ変動した被験者がわずかにみられたが、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。

心電図所見に関連する有害事象として、心電図 ST-T 部分異常（TAK-536 20 mg 群 1 例）がみられたが、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、臨床的に大きな問題となるものはなかった。

2）バイタルサイン（座位血圧を除く）

臥位及び立位血圧は、TAK-536 群及び C.C.群で対照観察期終了時から低下した。脈拍数の治験薬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、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。

バイタルサインに関連する有害事象として、TAK-536 5 mg 群及び 20 mg 群に血圧低下が各 1 例みられた。いずれも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。TAK-536 20 mg 群の 1 例は中等度と判断され、治験薬の投与中止に至った。その他の有害事象の程度は軽度で、重篤な有害事象はみられなかった。

3）体重

体重の治験薬投与前後差の程度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、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。

体重に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.6.3 薬物動態

本試験では治療期 4 週及び 12 週の治験薬投与前に各被験者から採血し、TAK-536 が投与された被験者のうち、420 例の被験者の 816 検体から TAK-536、M-I 及び M-II の血漿中濃度を測定した。M-I 及び M-II の AT_1 受容体阻害作用はいずれも TAK-536 の約 1/1000 と非常に弱いことから、TAK-536 の血漿中濃度のみを母集団薬物動態解析に用いた。420 例中 9 例の

14 検体（1.7%）では TAK-536 の血漿中濃度が定量下限未満であったため解析には用いなかった。

投与量ごとの TAK-536 の血漿中濃度を表 2.7.6.6-19 に示した。

薬物濃度データの収集方法が、マルチプルトラフスクリーンであったため、クリアランスモデル〔Css=Rate/(CL/F)〕を用いた。Rate は投与速度〔（投与量/日）/24 hr〕、CL/F は TAK-536 の経口クリアランス、Css は定常状態の血漿中濃度を示すが本解析ではトラフ時の血漿中濃度とした。

基本モデルを基に、年齢、性別、体重、BMI、除脂肪量、クレアチニン、eGFR、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、前治療の有無及び前治療（ARB、カルシウム拮抗薬）の有無を検討した結果、TAK-536 のクリアランスは、年齢、AST 及びクレアチニンの影響を受けることが示され、以下の式を最終モデルとして選択した。

CL/F=4.7×[1+(-0.0164)×(年齢-60)]×[1+(-0.0135)×(AST 値-20)]×[1+(-0.578)×(クレアチニン値-0.77)]

母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値を表 2.7.6.6-20 に示した。

表 2.7.6.6-19　投与量ごとの TAK-536 の血漿中濃度

測定時点	投与量（mg）	n	TAK-536（ng/mL）
治療期 4 週	5	88	61.8 (49.48)
	10	72	102.4 (67.34)
	20	81	208.7 (178.80)
	40	81	387.9 (284.56)
	80	79	779.3 (508.19)
治療期 12 週	5	84	59.7 (48.99)
	10	69	129.1 (128.95)
	20	78	257.7 (217.74)
	40	79	454.7 (443.75)
	80	76	706.7 (401.18)

平均値（標準偏差）
総括報告書（改訂版 1）Table 15.4.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.6-20　母集団薬物動態解析最終モデルによるパラメータ推定値

パラメータ	点推定値（標準誤差）
CL/F（L/hr）	4.70 (2.68)
CL/F に対する年齢の影響	-0.0164 (15.1)
CL/F に対する AST の影響	-0.0135 (16.4)
CL/F に対するクレアチニンの影響	-0.578 (30.8)
CL/F の被験者間変動	0.205 (12.0)
被験者内変動	0.131 (15.5)

総括報告書（改訂版 1）Table 15.5.2.3（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.6.4 結論

・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（治療期終了時－対照観察期終了時）は、いずれの TAK-536 群においてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

- 治療期終了時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）は、いずれの TAK-536 群においてもプラセボ群と比較して有意に低下した。
- TAK-536 5～40 mg の用量の範囲では、投与量に応じたトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下がみられた。TAK-536 40 mg と 80 mg では、降圧効果は同程度であると考えられた。
- TAK-536 20 mg 以上の投与群では、トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降量は C.C. 群よりも大きかった。
- TAK-536 5～80 mg の 1 日 1 回 12 週間投与において、有害事象の発現頻度は、投与量に応じて増加することはなく、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.7 第 3 相検証試験／国内（TAK-536/CCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 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について、カンデサルタン　シレキセチルを対照に検討する。 〔副目的〕 I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象として、TAK-536 の血圧日内変動への影響を検討する。
試験デザイン	多施設共同、層別無作為割付、二重盲検、実薬対照、群間比較
試験の種類	第 3 相、検証試験
対象	1. 対象：I 度・II 度本態性高血圧症患者 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) I 度・II 度本態性高血圧症の者 (2) 対照観察期の 2 時点（-2 週及び 0 週）における座位収縮期及び拡張期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位収縮期血圧：150 mmHg 以上 180 mmHg 未満 座位拡張期血圧：95 mmHg 以上 110 mmHg 未満 (3) 性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (4) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (5) 治験への参加に先立って、文書による同意が得られた者 (6) 妊娠する可能性のある女性（閉経前、不妊でない）の場合、対照観察期から治験期間中適切な避妊の実施に同意した者 (7) 対照観察期間中の診療区分：外来 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 二次性高血圧症、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 (2) 下記のような循環器関連疾患・症状を有する者 i) 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、薬物加療を要する以下の疾患：狭心症、うっ血性心不全、不整脈 ii) 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） iii)血管病：間欠性跛行などの症状を伴う閉塞性動脈硬化症 iv)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） (3) 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 (4) 夜間就労者等昼夜の生活が逆転している者 (5) 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 (6) 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 (7) 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） (8) 悪性腫瘍を有する者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(9)　対照観察期間中の治験薬の服薬率が 80%未満である者 (10) 過去に治験で TAK-536 の投与を受けたことがある者 (11) カンデサルタン　シレキセチル（ブロプレス®錠）及び類薬（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 (12) 対照観察期開始前 2 年以内に薬物濫用（違法薬物の使用）又はアルコール依存症の既往がある者 (13) 除外対象の治療*が必要な者 *：併用禁止薬 i) すべての降圧薬・抗狭心症薬 ii) 催眠鎮静薬・抗不安薬、テオフィリン類、パパベリン、抗うつ薬 ただし、催眠鎮静薬・抗不安薬は、単回のみの使用及び睡眠導入のために対照観察期開始前から頓用している場合は、治験期間中も頓用に限り、併用を可能とした。 iii)非ステロイド性消炎鎮痛薬 ただし、1 週間以内の短期間での併用は可能としたが、血圧測定日における起床時から血圧測定時までの使用、及び ABPM 実施中の使用は禁止した。また、抗血小板療法としてのアスピリンの少量投与は併用を可能とした。 iv) 甘草を含む製剤及び糖質コルチコイド製剤 v) エストロゲン製剤 vi) 抗不整脈薬 ただし、塩酸リドカイン製剤については、その使用が麻酔目的で、かつ血圧測定日における起床から血圧測定時まで、及び ABPM 実施中の使用以外の単回使用は可能とした。 vii)　ジギタリス製剤 viii) カリウム補給薬 (14) 妊婦又は授乳婦である女性 (15) 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
計画被験者数	無作為化例数　630 例（各投与群 315 例） 主要評価項目の評価可能例数　610 例（各投与群 305 例）

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>(1) 対照観察期
TAK-536 プラセボ及びカンデサルタン　シレキセチルのプラセボを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 4 週間経口投与した。
(2) 治療期
TAK-536 20、40 mg 又は TAK-536 のプラセボのいずれか若しくはカンデサルタン　シレキセチル 8、12 mg 又はカンデサルタン　シレキセチルのプラセボを 1 日 1 回、1 回当たり計 3 錠を朝食前又は朝食後に 16 週間経口投与した。
なお、TAK-536 群では、初めの 8 週間は TAK-536 20 mg を、続く 8 週間は 40 mg を投与した。カンデサルタン　シレキセチル投与群では、初めの 8 週間はカンデサルタン シレキセチルとして 8 mg を、続く 8 週間は 12 mg を投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">TAK-536</th><th colspan="3">C.C.</th></tr>
<tr><th>プラセボ錠 (20 mg)</th><th>プラセボ錠 (40 mg)</th><th>20 mg 錠</th><th>40 mg 錠</th><th>プラセボ錠</th><th>8 mg 錠</th><th>12 mg 錠</th></tr>
<tr><td colspan="8">【対照観察期-4 週～0 週】</td></tr>
<tr><td>TAK-536 群</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>C.C.群</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td colspan="8">【治療期 0 週～8 週】</td></tr>
<tr><td>TAK-536 群</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>C.C.群</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td colspan="8">【治療期 8 週～16 週】</td></tr>
<tr><td>TAK-536 群</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>C.C.群</td><td>1 錠</td><td>1 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>0 錠</td><td>1 錠</td></tr>
</table>
C.C.：カンデサルタン　シレキセチル

来院時及び ABPM の測定日を除く通常の服薬は朝食前・朝食後を問わず午前 9 時までとした。また、被験者ごとに毎日ほぼ一定時刻（服薬時刻のズレ幅を±3 時間までとした）に服薬するよう指導した。投与条件（朝食前・朝食後）は、治験期間を通じて変更しないように指導した。
血圧測定日の朝は治験薬を服薬せずに来院させ、対照観察期開始（-4 週）時以降の来院時は所定の検査が終了してから治験薬を服薬させた。対照観察期終了時及び治療期 14 週は、ABPM を開始し 1 時間以上経過した後かつ午前中に治験薬を服薬させ、翌日は ABPM 終了後に治験薬を服薬させた。</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 有効性
主要評価項目
トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）
副次評価項目
(1) トラフ時座位拡張期血圧
　治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量
(2) トラフ時座位収縮期血圧
　i) 治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量
　ii) 治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量
(3) 各評価時点のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧
(4) 有効症例の割合
(5) 血圧正常化症例の割合
(6) ABPM による下記の評価
　1) 拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の 24 時間推移
　2) 拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の平均変化量（24 時間、昼間、夜間）
　3) 拡張期及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比
　4) 拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index
2. 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン（座位脈拍数）、体重、安静時 12 誘導心電図所見</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 有効性 「最大の解析対象集団」は、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した。 主要評価項目の解析： (1) 主解析「最大の解析対象集団」を対象として以下の集計解析を行った。 主要評価項目である「トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）」について、投与群別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値；以下同様）及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を適用した。なお、治療期に採用された最終のデータを治療期終了時として取り扱った。 トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）を従属変数、-2 週の血漿レニン活性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両側 95%信頼区間、調整済み平均値の投与群間差（TAK-536 投与群－カンデサルタン　シレキセチル投与群）の点推定値と両側 95%信頼区間を算出した。 TAK-536 と対照薬（カンデサルタン　シレキセチル）の臨床的位置付けの確認において、以下のとおり解釈した。その際、臨床的に意味のある最小の差（Δ）を 1.6 mmHg と設定した。 · 推定された調整済み平均値の投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界がΔ（1.6 mmHg）を下回った場合、TAK-536 はカンデサルタン　シレキセチル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両側 95%信頼区間の上側限界が 0 を下回った場合、TAK-536 はカンデサルタン　シレキセチル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両側 95%信頼区間の上側限界が-Δ（-1.6 mmHg）を下回った場合、TAK-536 はカンデサルタン　シレキセチルに対して優越性があると解釈した。 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。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	(2) 副解析 感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として主解析と同様の解析を実施し、症例及び症例データの取扱い方法の違いによる結果の安定性を検討した。 (3) 共変量による調整 「最大の解析対象集団」を対象として、トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）を従属変数、対照観察期終了時点のトラフ時座位拡張期血圧及び治験薬割付表開封前の盲検下レヴューにおいて主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆された背景項目を共変量、-2 週の血漿レニン活性及び投与群を独立変数とした共分散分析モデルを適用し、背景項目が主要評価項目に与える影響について検討するとともに、背景項目の影響を考慮したうえで TAK-536 の薬剤効果の検討を行った。 副次評価項目の解析： 「最大の解析対象集団」を対象として以下の集計解析を行った。 トラフ時座位拡張期血圧（治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量）について、主要評価項目の主解析と同様に二元配置分散分析モデルによる解析を行った。臨床的に意味のある最小の差（Δ=1.6 mmHg）と推定された調整済み平均値の投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界により主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。治療期 8 週時点の値が欠測の場合は、治療期用治験薬投与後で治療期 8 週時点より前の最終の値を本解析に含めた。 トラフ時座位収縮期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量及び治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量）については、トラフ時座位拡張期血圧と同様の解析を行った。 治療期における各評価時点のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の対照観察期終了時点からの変化量は、治療期終了時及び治療期 8 週時におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧と同様の解析を行った。また、「最大の解析対象集団のうち治療期用治験薬を増量した被験者」を対象として、治療期用治験薬増量時点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治療期用治験薬増量時点からの変化量について、要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を投与群別に算出し、1 標本 t 検定を適用した。 有効症例の割合、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った。評価時点ごとに、-2 週の血漿レニン活性を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間の比較を行った。 下記の ABPM の評価項目について集計解析を行った。 1) 拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の 24 時間推移 2) 拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の平均値（24 時間、昼間、夜間） 3) 拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の平均値（24 時間、昼間、夜間）の対照観察期終了時点からの変化量 4) 拡張期及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比 5) 拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index 6) 拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index の対照観察期終了時点からの変化量 トラフ／ピーク比は拡張期血圧、収縮期血圧のそれぞれについて以下のとおり算出した。投与群ごとの拡張期及び収縮期血圧の 24 時間推移における各評価時点の平均値に基づき、服薬 24 時間後付近（次回服薬直前）の下降量（対照観察期終了時点－治療期終了時点）の最小値をトラフ値、服薬後の下降量の最大値をピーク値とし、トラフ／ピーク比=トラフ値／ピーク値とした。 Hyperbaric Index は 24 時間血圧のうち基準値を超えた部分の面積で表され､拡張期血圧、収縮期血圧のそれぞれについて以下のとおり算出した。基準値を昼間（覚醒時）では 135/85 mmHg（収縮期血圧／拡張期血圧）、夜間（睡眠時）では 120/70 mmHg とし、被験者ごとに台形法により各区間の基準値を上回る面積を算出し、各区間の面積の和を Hyperbaric Index（mmHg·hr）とした。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、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した。 有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に、各投与群の頻度集計を行った。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり 当該被験薬、対照薬が関与したと疑われた場合 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 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 臨床検査、バイタルサイン（座位脈拍数）、体重、安静時 12 誘導心電図は、検査項目ごとにベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。また、臨床検査及び安静時 12 誘導心電図の検査項目ごとに、治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群別に作成した。
施設数	33 施設（日本）
試験期間	2009 年 5 月 [redacted] 日～2010 年 6 月 [redacted] 日

2.7.6.7.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール

項目	対照観察期			治療期							
Week	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16[1)]
Day	-29	-15[2)]	-1[3)]	15	29	43	57	71	85	99	113
同意取得	X[4)]										
選択・除外基準	X	X	X								
背景・既往歴	X										
前治療薬	X										
合併症	X										
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重・身長[5)]	X		X								X
バイタルサイン 座位血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ABPM			X[6)]							X	
血漿中レニン活性		X									
臨床検査	X[7)]		X[8)]	X[8)]			X[8)]				X[8)]
妊娠検査（hCG）[9)]	X		X								X[10)]
遺伝子解析用検体[11)]			X								
安静時 12 誘導心電図			X								X[10)]
眼底検査[12)]		X									
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象[13)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 早期に中止した場合は、最終 Visit と同様の検査・観察・評価を可能な限り実施した。なお、有効性評価項目は投与中止後 3 日以内、安全性評価項目は投与中止後 14 日以内に実施した。
2) 対照観察期への組み入れ前に血圧に影響を及ぼす薬剤を服薬していた被験者については、-2 週時の検査をこれらの薬剤の最終服薬日から 14 日後以降に実施した。
3) 治療期用治験薬の投与開始日を Day1 とした。
4) 対照観察期開始前
5) 身長は-4 週時のみ測定した。
6) ABPM 測定終了後に治療期用治験薬の投与を開始した。
7) 可能な場合、空腹時（10 時間以上の絶食下）にて測定した。
8) 空腹時（10 時間以上の絶食下）にて測定した。
9) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。
10) 対照観察期間中に中止した被験者については実施不要とした。
11) 同意・説明文書で遺伝子解析に対して同意を得た被験者のみ実施した。
12) 対照観察期開始 24 週間以内に実施していない場合に実施した。
13) Pretreatment event の評価も含む。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示した。

被験者 1022 例が本試験に登録され、636 例が TAK-536 群又はカンデサルタン　シレキセチル（以下、C.C.）群に、血漿中レニン活性を層別因子として無作為に割り付けされた。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。重大な 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、二重盲検下で治療期用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。主な中止理由は、TAK-536 群では「有効性の欠如」（8 例）及び「有害事象[1]」（5 例）であり、C.C.群では「有効性の欠如」（5 例）及び「有害事象」（4 例）であった。

「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治療期用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）を採用した。

「治験実施計画書に適合した対象集団」には、「最大の解析対象集団」のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者 579 例（TAK-536 群 288 例、C.C.群 291 例）を採用した。

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（無作為化例）

	TAK-536 (n=319)	C.C. (n=317)	合計 (n=636)
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

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-4 に示した。

治療期用治験薬が投与された被験者は、TAK-536 群及び C.C.群で、それぞれ性別は男性 58.8%及び 63.4%、女性 41.2%及び 36.6%、年齢（平均値）は 57.0 及び 56.9 歳、体重（平均値）は 67.68 及び 68.62 kg、BMI（平均値）は 25.59 及び 25.47 kg/m^2、高血圧罹病期間（平均

[1] 対照観察期に発現した有害事象も含む

値）は 8.67 及び 7.88 年であった。降圧薬の前治療有の被験者の割合は 77.0%及び 74.4%であった。血漿中レニン活性（平均値）は 0.61 及び 0.60 ng/mL/hr、座位収縮期血圧（平均値）は 160.0 及び 159.6 mmHg、座位拡張期血圧（平均値）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 2.7.6.7-4　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）

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)
高血圧罹病期間（年）		8.67 (7.793)	7.88 (7.604)
降圧薬の前治療有		241 (77.0)	230 (74.4)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（-2 週）		0.61 (0.529)	0.60 (0.598)
血漿中レニン活性区分（ng/mL/hr）（-2 週）	≤0.4	146 (46.6)	145 (46.9)
	≥0.5	167 (53.4)	164 (53.1)
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）		160.0 (7.70)	159.6 (7.27)
座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）		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（mL/min/1.73 m^2）	≤29.9	0	0
	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、降圧薬の前治療、血漿中レニン活性区分及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-2、15.2.2.1-3、15.2.2.1-5（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.7.2.2 有効性の評価

（1）主要評価項目

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

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対照観察期終了時からの変化量（平均値）、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）を表 2.7.6.7-5 に示した。

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 の上限値が「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 2.7.6.7-5　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（最大の解析対象集団）

評価時点	拡張期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時の血圧		
n	313	309
平均値	100.3	100.4
標準偏差	4.26	4.11
治療期終了時（16 週、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		
治療期終了時（16 週、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	

-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）「治験実施計画書に適合した対象集団」による検討

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、上記 1)と同様の解析を行ったところ、「最大の解析対象集団」を対象とした解析結果と同様であり、結果の安定性が確認された。

（2）副次評価項目

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期 8 週時）

治療期 8 週時（増量前、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧の対照観察期終了時からの変化量（平均値）、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）を表 2.7.6.7-6 に示した。

治療期 8 週時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量は、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 の上限値が「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 2.7.6.7-6　治療期 8 週時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

評価時点	拡張期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時の血圧		
n	313	309
平均値	100.3	100.4
標準偏差	4.26	4.11
治療期 8 週時（増量前、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		
治療期 8 週時（増量前、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	

-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

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（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の対照観察期終了時からの変化量（平均値）、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）を表 2.7.6.7-7 に示した。

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 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 2.7.6.7-7　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（最大の解析対象集団）

評価時点	収縮期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時の血圧		
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		
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	

-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

3）トラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期 8 週時）

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対照観察期終了時からの変化量（平均値）、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）を表 2.7.6.7-8 に示した。

治療期 8 週時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量は、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 2.7.6.7-8　治療期 8 週時におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

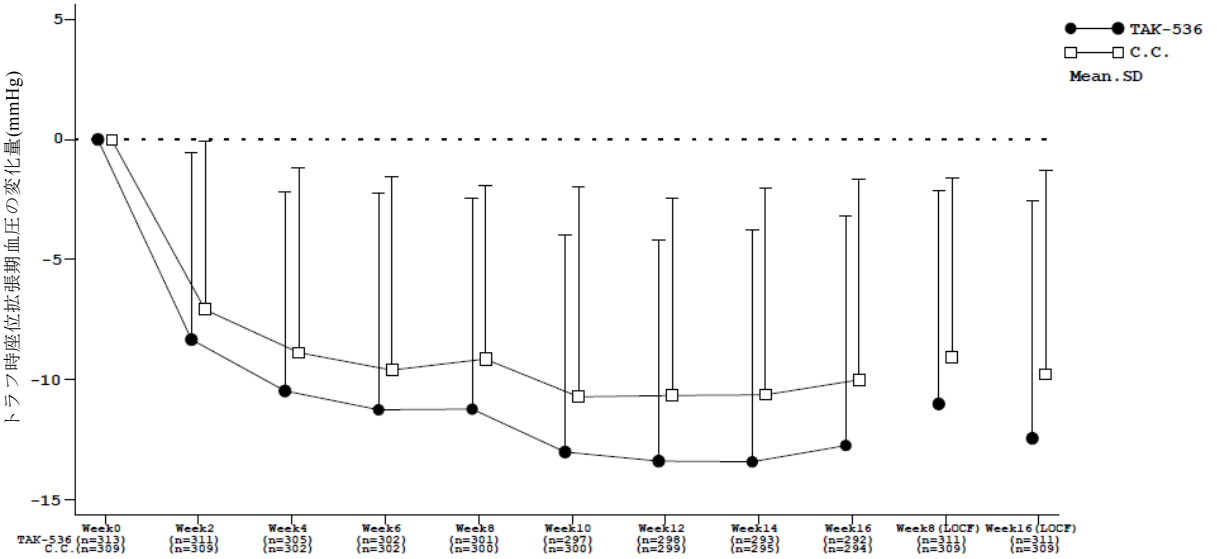
評価時点	収縮期血圧（mmHg）	
	TAK-536	C.C.
対照観察期終了時の血圧		
n	313	309
平均値	160.0	159.6
標準偏差	7.70	7.27
治療期 8 週時（増量前、LOCF）の変化量		
n	311	309
平均値	-19.9	-17.3
標準偏差	14.30	11.75
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001
2way-ANOVA		
治療期 8 週時（増量前、LOCF）の変化量		
調整済み平均値	-19.7	-17.1
標準誤差	0.72	0.73
調整済み平均値の差の点推定値	-2.6	
（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）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

-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

4）トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量の推移

トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期各評価時点－対照観察期終了時；以下同様）の推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-9 に、トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）図 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-11 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（治験薬増量後の各評価時点－治験薬増量時）の推移（平均値・標準偏差）を、それぞれ表 2.7.6.7-10 及び表 2.7.6.7-12 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。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）。



総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.3.1.2.2_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-1　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）
（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.7-9　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

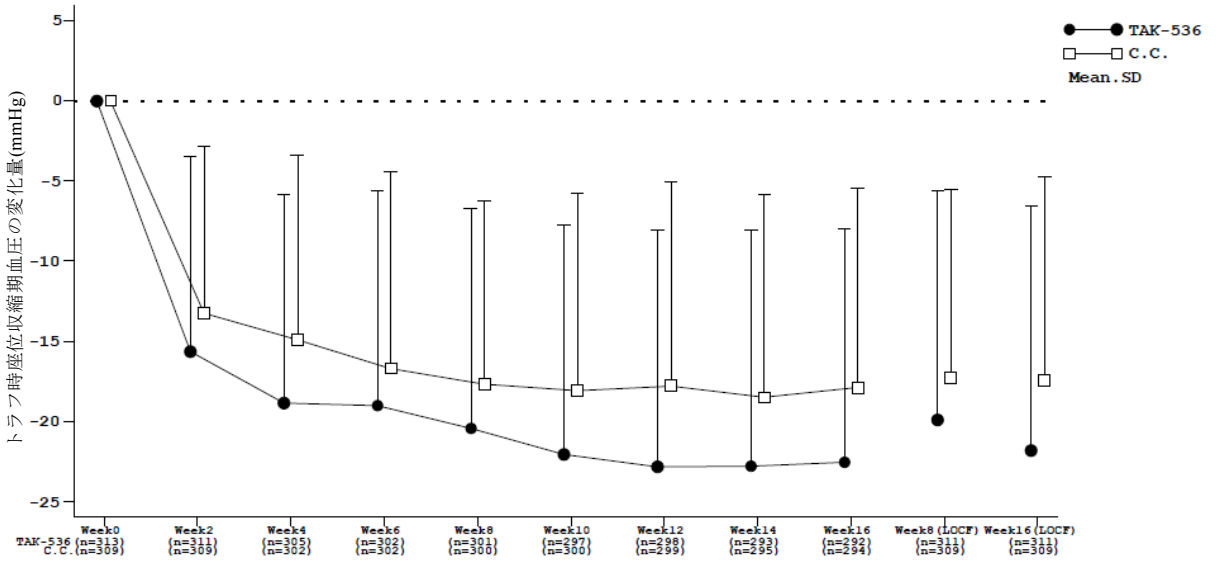
評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（TAK-536–C.C.）（両側 95%信頼区間）	p 値
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
治療期 2 週	311	-8.3 (7.77)	309	-7.1 (7.03)	-1.2 (-2.38, -0.09)	0.0352
治療期 4 週	305	-10.5 (8.32)	302	-8.9 (7.72)	-1.6 (-2.85, -0.31)	0.0148
治療期 6 週	302	-11.3 (9.03)	302	-9.6 (8.06)	-1.7 (-3.01, -0.31)	0.0163
治療期 8 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 2.7.6.7-10　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
（最大の解析対象集団）

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



総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.3.2.2.2_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-2　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）
（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.7-11　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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 2.7.6.7-12　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（最大の解析対象集団）

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

5）有効症例の割合

有効症例は以下のいずれかの条件を満たす症例と定義した。

・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

各評価時点における有効症例の割合を表 2.7.6.7-13 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 週時（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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 2.7.6.7-13　各評価時点における有効症例の割合（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536			C.C.			p 値
	n	有効	非有効	n	有効	非有効	
治療期 2 週	311	78 (25.1)	233 (74.9)	309	50 (16.2)	259 (83.8)	0.0057
治療期 4 週	305	117 (38.4)	188 (61.6)	302	81 (26.8)	221 (73.2)	0.0024
治療期 6 週	302	125 (41.4)	177 (58.6)	302	92 (30.5)	210 (69.5)	0.0049
治療期 8 週	301	135 (44.9)	166 (55.1)	300	90 (30.0)	210 (70.0)	0.0001
治療期 10 週	297	145 (48.8)	152 (51.2)	300	108 (36.0)	192 (64.0)	0.0016
治療期 12 週	298	152 (51.0)	146 (49.0)	299	103 (34.4)	196 (65.6)	<0.0001
治療期 14 週	293	149 (50.9)	144 (49.1)	295	111 (37.6)	184 (62.4)	0.0010
治療期 16 週	292	155 (53.1)	137 (46.9)	294	104 (35.4)	190 (64.6)	<0.0001
治療期 8 週（LOCF）	311	137 (44.1)	174 (55.9)	309	91 (29.4)	218 (70.6)	0.0001
治療期 16 週（LOCF）	311	161 (51.8)	150 (48.2)	309	106 (34.3)	203 (65.7)	<0.0001

例数（%）

-2 週の血漿レニン活性区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による投与群間比較

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

6）血圧正常化症例の割合

血圧正常化症例は、以下のいずれの条件も満たす症例と定義した。

・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

各評価時点における血圧正常化症例の割合を表 2.7.6.7-14 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 週時（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 週時）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=0.0041 及び p=0.0409、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 2.7.6.7-14　各評価時点における血圧正常化症例の割合（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536			C.C.			p 値
	n	正常化	非正常化	n	正常化	非正常化	
治療期 2 週	311	29 (9.3)	282 (90.7)	309	13 (4.2)	296 (95.8)	0.0112
治療期 4 週	305	36 (11.8)	269 (88.2)	302	18 (6.0)	284 (94.0)	0.0117
治療期 6 週	302	46 (15.2)	256 (84.8)	302	29 (9.6)	273 (90.4)	0.0358
治療期 8 週	301	55 (18.3)	246 (81.7)	300	30 (10.0)	270 (90.0)	0.0034
治療期 10 週	297	63 (21.2)	234 (78.8)	300	39 (13.0)	261 (87.0)	0.0079
治療期 12 週	298	68 (22.8)	230 (77.2)	299	39 (13.0)	260 (87.0)	0.0015
治療期 14 週	293	67 (22.9)	226 (77.1)	295	39 (13.2)	256 (86.8)	0.0020
治療期 16 週	292	55 (18.8)	237 (81.2)	294	40 (13.6)	254 (86.4)	0.0766
治療期 8 週（LOCF）	311	56 (18.0)	255 (82.0)	309	31 (10.0)	278 (90.0)	0.0041
治療期 16 週（LOCF）	311	60 (19.3)	251 (80.7)	309	41 (13.3)	268 (86.7)	0.0409

例数（%）
-2 週の血漿レニン活性区分を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による投与群間比較
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

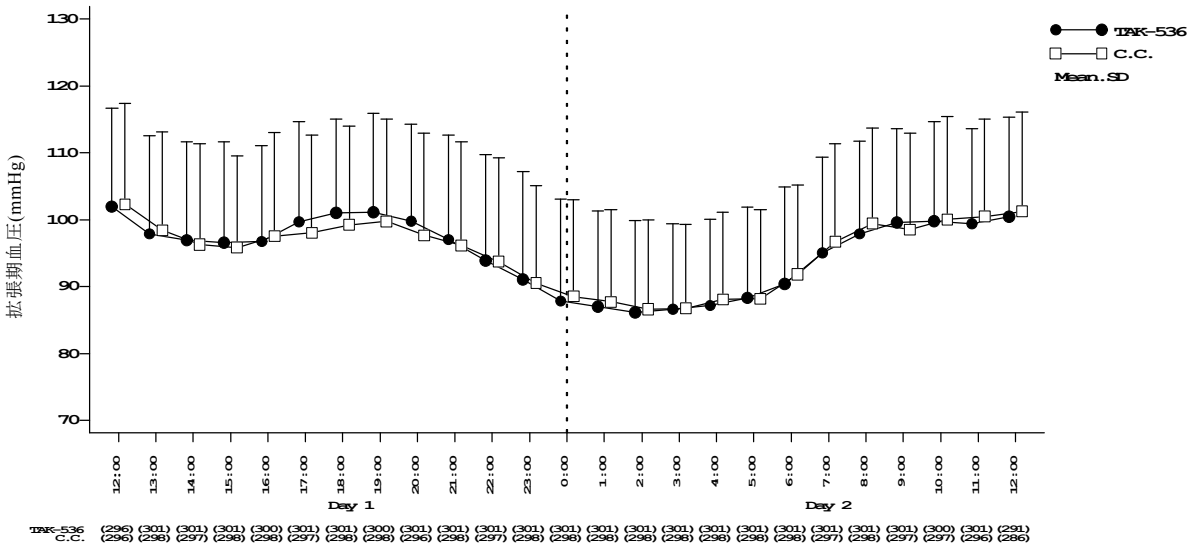
7）ABPM に関する評価項目

① 拡張期、収縮期血圧及び脈拍数の 24 時間推移

対照観察期終了時及び治療期 14 週における拡張期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に、収縮期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6 に示した。

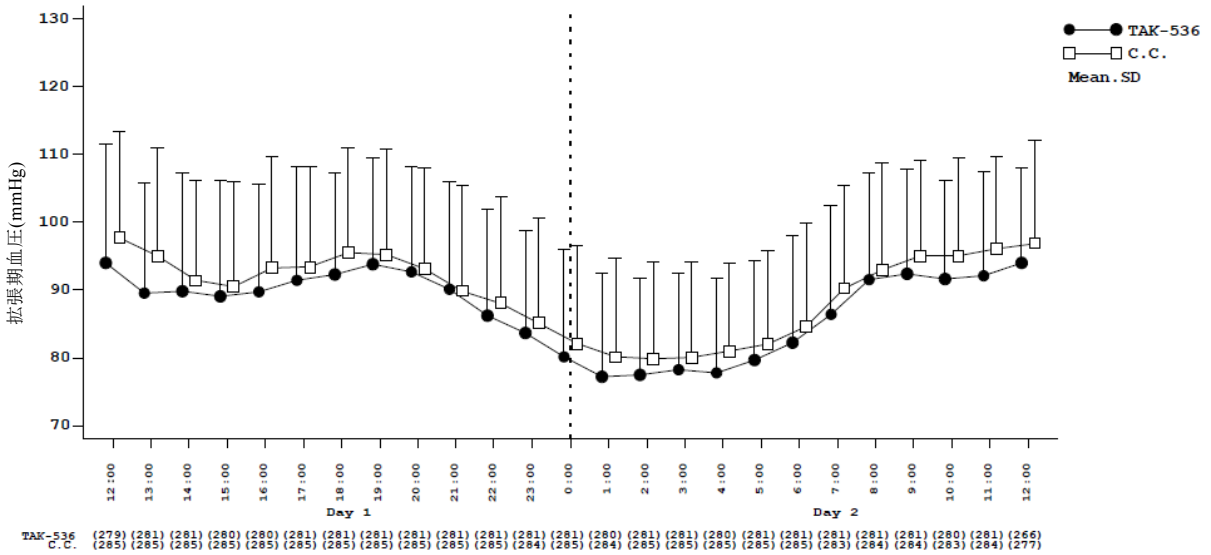
対照観察期終了時での拡張期及び収縮期血圧の 24 時間推移は、TAK-536 群及び C.C.群で同様であった。また、TAK-536 群及び C.C.群は治療期 14 週では対照観察期終了時と比較して有意に下降した。治療期 14 週では、拡張期血圧の 1 時点（Day 2 8:00）を除き、対照観察期終了時からの下降量は TAK-536 群で C.C.群よりも大きかった。

対照観察期終了時での脈拍数の 24 時間推移は、TAK-536 群及び C.C.群で同様であった。治療期 14 週では、対照観察期終了時と比較して C.C.群では数時点でわずかに高値で推移したが、TAK-536 群では概ね同様に推移した。



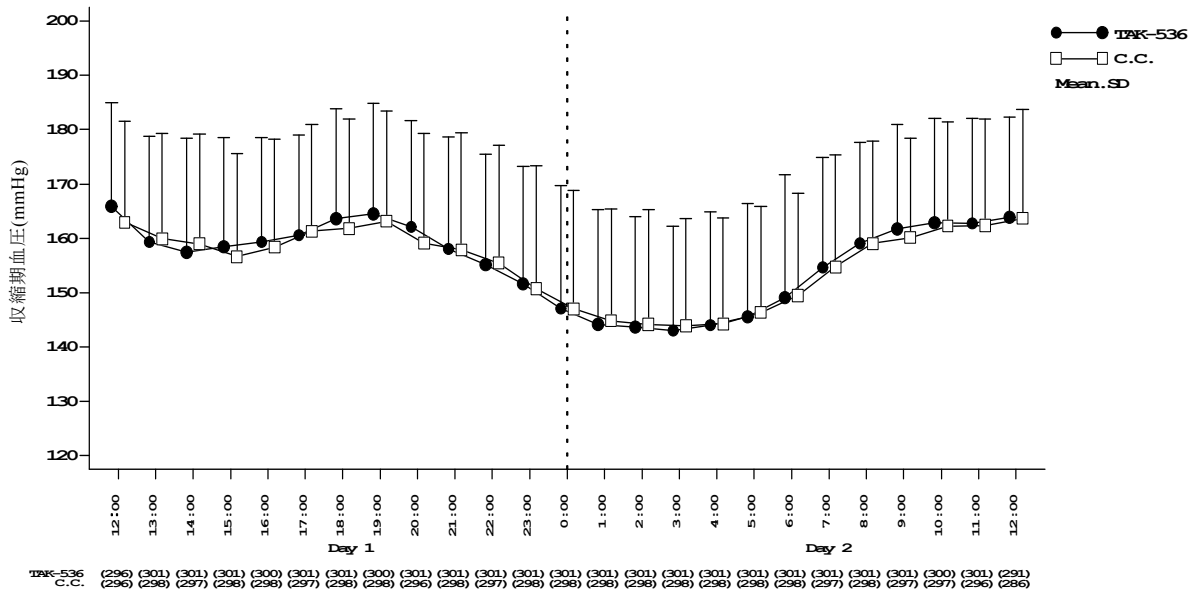
総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.7.1.1.1.2.1_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-3　対照観察期終了時における拡張期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）：ABPM（最大の解析対象集団）



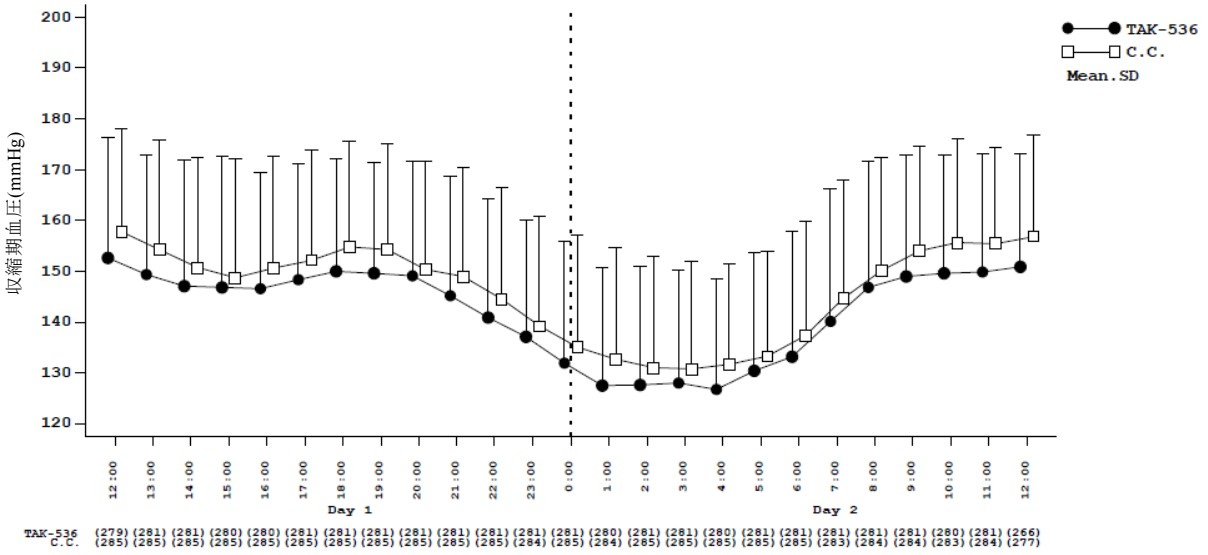
総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.7.1.1.1.2.2_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-4　治療期 14 週における拡張期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）：ABPM（最大の解析対象集団）



総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.7.1.2.1.2.1_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-5　対照観察期終了時における収縮期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）：ABPM（最大の解析対象集団）



総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.7.1.2.1.2.2_1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.7-6　治療期 14 週における収縮期血圧の 24 時間推移（平均値・標準偏差）：ABPM（最大の解析対象集団）

② 拡張期、収縮期血圧及び脈拍数の平均値（24 時間、昼間、夜間）

治療期 14 週における拡張期及び収縮期血圧の 24 時間、昼間（覚醒時）及び夜間（睡眠時）の平均値の変化量（治療期 14 週時－対照観察期終了時）について、各投与群の平均値・標準偏差、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）をそれぞれ表 2.7.6.7-15 及び表 2.7.6.7-16 示した。また、脈拍数の変化量について、各投与群の平均値・標準偏差、投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）を表 2.7.6.7-17 に示した。

拡張期血圧の 24 時間平均値、昼間平均値、夜間平均値の変化量（治療期 14 週時－対照観察期終了時；以下同様）は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-7.6 及び-5.5 mmHg、-7.3 及び-4.7 mmHg、-8.3 及び-7.1 mmHg であり、いずれの投与群でも治療期 14 週時では対照観察期終了時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、24 時間平均値で-2.1 mmHg（[-3.29, -0.89] mmHg）、昼間平均値で-2.5 mmHg（[-3.83, -1.22] mmHg）、夜間平均値で-1.5 mmHg（[-2.92, -0.10] mmHg）であり、TAK-536 20～40 mg では C.C.8～12 mg と比較していずれも有意に下降した（それぞれ p=0.0007、p=0.0002、p=0.0364、共分散分析）。

収縮期血圧の 24 時間平均値、昼間平均値、夜間平均値の変化量は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-13.0 及び-9.4 mmHg、-12.1 及び-7.6 mmHg、-15.3 及び-12.6 mmHg であり、いずれの投与群でも治療期 14 週時では対照観察期終了時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、24 時間平均値で-3.7 mmHg（[-5.70, -1.62] mmHg）、昼間平均値で-4.4 mmHg（[-6.63, -2.20] mmHg）、夜間平均値で-2.9 mmHg（[-5.22, -0.61] mmHg）であり、TAK-536 20～40 mg では C.C.8～12 mg と比較していずれも有意に下降した（それぞれ p=0.0005、p=0.0001、p=0.0133、共分散分析）。

脈拍数の 24 時間平均値、昼間平均値、夜間平均値の変化量は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ 0.2 及び 1.1 回／分、0.1 及び 1.2 回／分、0.1 及び 1.0 回／分であり、C.C.群では対照観察期終了時と比較してわずかに増加したのに対し、TAK-536 群で変化はみられなかった。

表 2.7.6.7-15　拡張期血圧の 24 時間、昼間及び夜間平均値：ABPM（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	p 値（ANCOVA）（TAK-536 vs. C.C.）
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
24 時間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	94.6 (9.79)	298	94.6 (9.53)		
治療期 14 週	281	86.7 (10.68)	285	89.1 (9.30)		
変化量	273	-7.6 (8.66)	275	-5.5 (7.05)	-2.1 (-3.29, -0.89)	0.0007
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		
昼間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	98.5 (10.20)	298	98.1 (9.80)		
治療期 14 週	281	90.9 (11.14)	285	93.3 (9.68)		
変化量	273	-7.3 (9.44)	275	-4.7 (7.88)	-2.5 (-3.83, -1.22)	0.0002
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		
夜間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	86.5 (11.21)	298	87.1 (10.52)		
治療期 14 週	281	77.9 (11.66)	285	80.2 (10.74)		
変化量	273	-8.3 (9.86)	275	-7.1 (8.43)	-1.5 (-2.92, -0.10)	0.0364
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		

-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時の値を共変量とした共分散分析モデル

総括報告書 Table 15.2.4.1.2.7.2.1.1.1、15.2.4.1.2.7.2.1.1.2、15.2.4.1.2.7.2.1.1.3、15.2.4.1.2.7.2.1.2.1、15.2.4.1.2.7.2.1.2.2、15.2.4.1.2.7.2.1.2.3、15.2.4.1.2.7.2.1.3.1、15.2.4.1.2.7.2.1.3.2、15.2.4.1.2.7.2.1.3.3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.7-16　収縮期血圧の 24 時間、昼間及び夜間平均値：ABPM（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	p 値（ANCOVA）（TAK-536 vs. C.C.）
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
24 時間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	155.2 (13.97)	298	154.9 (13.64)		
治療期 14 週	281	141.5 (17.73)	285	145.3 (14.51)		
変化量	273	-13.0 (14.30)	275	-9.4 (11.46)	-3.7 (-5.70, -1.62)	0.0005
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		
昼間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	160.7 (14.05)	298	159.9 (13.91)		
治療期 14 週	281	147.8 (18.34)	285	152.2 (15.01)		
変化量	273	-12.1 (15.52)	275	-7.6 (12.68)	-4.4 (-6.63, -2.20)	0.0001
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		
夜間平均値（mmHg）						
対照観察期終了時	301	143.6 (17.65)	298	143.9 (16.51)		
治療期 14 週	281	127.7 (19.35)	285	131.2 (16.82)		
変化量	273	-15.3 (16.25)	275	-12.6 (13.52)	-2.9 (-5.22, -0.61)	0.0133
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		

-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時の値を共変量とした共分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.7.2.2.1.1、15.2.4.1.2.7.2.2.1.2、15.2.4.1.2.7.2.2.1.3、15.2.4.1.2.7.2.2.2.1、15.2.4.1.2.7.2.2.2.2、15.2.4.1.2.7.2.2.2.3、15.2.4.1.2.7.2.2.3.1、15.2.4.1.2.7.2.2.3.2、15.2.4.1.2.7.2.2.3.3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.7-17　脈拍数の 24 時間、昼間及び夜間平均値：ABPM（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	p 値（ANCOVA）（TAK-536 vs. C.C.）
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
24 時間平均値（回／分）						
対照観察期終了時	301	70.6 (8.45)	298	70.3 (8.10)		
治療期 14 週	281	70.7 (8.14)	285	71.5 (8.43)		
変化量	273	0.2 (5.00)	275	1.1 (5.74)	-0.8 (-1.69, 0.02)	0.0544
p 値（1 標本 t 検定）		0.6204		0.0025		
昼間平均値（回／分）						
対照観察期終了時	301	74.6 (9.07)	298	74.3 (8.72)		
治療期 14 週	281	74.7 (8.58)	285	75.6 (9.41)		
変化量	273	0.1 (5.66)	275	1.2 (6.58)	-1.0 (-1.97, -0.03)	0.0430
p 値（1 標本 t 検定）		0.7813		0.0033		
夜間平均値（回／分）						
対照観察期終了時	301	62.3 (8.27)	298	61.9 (8.05)		
治療期 14 週	281	62.3 (8.30)	285	63.3 (8.45)		
変化量	273	0.1 (5.33)	275	1.0 (5.85)	-0.8 (-1.67, 0.11)	0.0842
p 値（1 標本 t 検定）		0.6747		0.0074		

-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時の値を共変量とした共分散分析モデル
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.7.2.3.1.1、15.2.4.1.2.7.2.3.1.2、15.2.4.1.2.7.2.3.1.3、15.2.4.1.2.7.2.3.2.1、15.2.4.1.2.7.2.3.2.2、15.2.4.1.2.7.2.3.2.3、15.2.4.1.2.7.2.3.3.1、15.2.4.1.2.7.2.3.3.2、15.2.4.1.2.7.2.3.3.3（5.3.5.1-2）から引用

③ 拡張期及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比

拡張期及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比を表 2.7.6.7-18 に示した。

拡張期血圧のトラフ／ピーク比は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ 0.62 及び 0.55、収縮期血圧のトラフ／ピーク比は、それぞれ 0.69 及び 0.47 であった。TAK-536 群のトラフ／ピ

ーク比は、いずれも「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日医薬審発第 0128001 号）で示されている 0.5 を上回っており、C.C.群と比較して大きかった。

表 2.7.6.7-18　拡張期血圧及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比：ABPM（最大の解析対象集団）

	トラフ／ピーク比	
	TAK-536	C.C.
拡張期血圧	0.62	0.55
収縮期血圧	0.69	0.47

総括報告書 Table 15.2.4.1.2.7.3.1、15.2.4.1.2.7.3.2（5.3.5.1-2）から引用

④ 拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index

治療期 14 週における拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index の平均値の変化量（治療期 14 週時－対照観察期終了時；以下同様）について、各投与群の平均値・標準偏差、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）を表 2.7.6.7-19 に示した。

拡張期血圧の Hyperbaric Index の変化量は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-128.79 及び -99.67 mmHg·hr であり、いずれの投与群でも対照観察期終了時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-29.7 mmHg·hr（[-50.23, -9.08] mmHg·hr）であり、TAK-536 20～40 mg は C.C.8～12 mg と比較して有意に下降した（p=0.0048、共分散分析）。

収縮期血圧の Hyperbaric index の変化量は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ-217.43 及び -169.98 mmHg·hr であり、いずれの投与群でも対照観察期終了時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-48.1 mmHg·hr（[-83.62, -12.60] mmHg·hr）であり、TAK-536 20～40 mg は C.C.8～12 mg と比較して有意に下降した（p=0.0080、共分散分析）。

表 2.7.6.7-19　拡張期及び収縮期血圧の Hyperbaric Index：ABPM（最大の解析対象集団）

評価時点	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）（TAK-536–C.C.）	p 値（ANCOVA）（TAK-536 vs. C.C.）
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）		
拡張期血圧						
対照観察期終了時	301	379.02 (192.367)	298	376.84 (188.751)		
治療期 14 週	281	243.25 (177.716)	285	277.30 (164.869)		
変化量	273	-128.79(155.613)	275	-99.67(137.296)	-29.7 (-50.23, -9.08)	0.0048
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		
収縮期血圧						
対照観察期終了時	301	616.05 (296.110)	298	608.44 (281.398)		
治療期 14 週	281	381.42 (304.110)	285	434.70 (258.703)		
変化量	273	-217.43(256.612)	275	-169.98(227.096)	-48.1 (-83.62, -12.60)	0.0080
p 値（1 標本 t 検定）		<0.0001		<0.0001		

-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時の値を共変量とした共分散分析モデル
単位：mmHg･hr
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.7.4.1.1、15.2.4.1.2.7.4.1.2、15.2.4.1.2.7.4.1.3、15.2.4.1.2.7.4.2.1、15.2.4.1.2.7.4.2.2、15.2.4.1.2.7.4.2.3（5.3.5.1-2）から引用

（3）部分集団の検討

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について、座位拡張期血圧（0 週）、年齢、性別、体重（-4 週）、血漿中レニン活性（-2 週）及び BMI（-4 週）の各部分集団での解析結果を表 2.7.6.7-20 に示した。

トラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、いずれの層でも C.C.群と比較して TAK-536 群で大きかった。TAK-536 群における層間での下降量は、性別は男性と比較して女性で、体重は軽い層（≤49.9 kg）で、BMI は小さい層（≤24.9 kg/m^2）で、血漿中レニン活性は高い層（≥0.5 ng/mL/hr）で大きい傾向がみられた。その他の項目では層間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.7-20　部分集団ごとのトラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）

部分集団	TAK-536	C.C.
座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）		
≤99	n=167	n=157
	-12.3 (9.12)	-10.9 (8.26)
100～104	n=75	n=85
	-11.1 (9.61)	-7.8 (8.09)
≥105	n=69	n=67
	-14.3 (11.63)	-9.6 (9.18)
年齢（歳）		
≤64	n=234	n=231
	-12.0 (10.21)	-9.4 (8.41)
≥65	n=77	n=78
	-13.7 (8.70)	-10.9 (8.71)
≤74	n=308	n=301
	-12.4 (9.86)	-9.8 (8.49)
≥75	n=3	n=8
	-17.7 (11.59)	-8.0 (9.20)
性別		
男性	n=183	n=196
	-10.9 (9.55)	-8.9 (8.12)
女性	n=128	n=113
	-14.7 (9.93)	-11.3 (8.96)
体重（kg）		
≤49.9	n=19	n=15
	-18.1 (8.98)	-14.5 (9.31)
50.0～59.9	n=64	n=75
	-14.9 (9.49)	-10.9 (8.25)
60.0～69.9	n=96	n=102
	-11.9 (10.20)	-9.6 (8.64)
70.0～79.9	n=90	n=62
	-11.0 (9.68)	-10.0 (8.50)
≥80.0	n=42	n=55
	-10.5 (9.25)	-7.1 (7.70)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（-2 週）		
≤0.4	n=145	n=145
	-10.1 (8.65)	-8.5 (8.14)
≥0.5	n=166	n=164
	-14.5 (10.44)	-10.9 (8.67)
BMI(kg/m^2)		
≤24.9	n=158	n=159
	-14.2 (9.82)	-10.2 (8.59)
≥25.0	n=153	n=150
	-10.6 (9.62)	-9.3 (8.40)

平均値（標準偏差）、単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.4.2.8.1（5.3.5.1-2）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（16 週、LOCF）におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量について、座位収縮期血圧（0 週）、年齢、性別、体重（-4 週）、血漿中レニン活性（-2 週）及び BMI（-4 週）の各部分集団での解析結果を表 2.7.6.7-21 に示した。

トラフ時座位収縮期血圧の変化量（平均値）は、いずれの層でも C.C.群と比較して TAK-536 群で大きかった。TAK-536 群における層間での下降量は、性別は男性と比較して女性で、体

重は軽い層（≤49.9 kg）で、BMI は小さい層（≤24.9 kg/m^2）で、血漿中レニン活性は高い層（≥0.5 ng/mL/hr）で大きい傾向がみられた。その他の項目では層間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.7-21　部分集団ごとのトラフ時座位収縮期血圧の変化量（治療期終了時）（最大の解析対象集団）

部分集団	TAK-536	C.C.
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）		
≤159	n=174	n=174
	-21.0 (14.24)	-16.3 (11.87)
160～169	n=93	n=95
	-24.1 (15.42)	-19.6 (12.90)
≥170	n=44	n=40
	-20.5 (18.64)	-17.2 (15.14)
年齢（歳）		
≤64	n=234	n=231
	-21.9 (15.26)	-17.5 (12.69)
≥65	n=77	n=78
	-21.6 (15.54)	-17.4 (12.79)
≤74	n=308	n=301
	-21.8 (15.34)	-17.6 (12.63)
≥75	n=3	n=8
	-25.3 (11.59)	-13.8 (15.39)
性別		
男性	n=183	n=196
	-19.7 (15.52)	-16.6 (12.33)
女性	n=128	n=113
	-24.9 (14.50)	-18.9 (13.23)
体重（kg）		
≤49.9	n=19	n=15
	-31.7 (13.64)	-22.8 (16.78)
50.0～59.9	n=64	n=75
	-24.0 (15.55)	-20.0 (12.71)
60.0～69.9	n=96	n=102
	-21.4 (16.84)	-16.5 (12.36)
70.0～79.9	n=90	n=62
	-20.5 (14.16)	-17.5 (13.10)
≥80.0	n=42	n=55
	-17.8 (12.28)	-14.2 (10.76)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（-2 週）		
≤0.4	n=145	n=145
	-17.6 (14.74)	-14.9 (11.52)
≥0.5	n=166	n=164
	-25.5 (14.86)	-19.7 (13.29)
BMI（kg/m^2）		
≤24.9	n=158	n=159
	-24.6 (16.09)	-18.5 (13.07)
≥25.0	n=153	n=150
	-19.0 (13.92)	-16.4 (12.23)

平均値（標準偏差）、単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.4.2.8.2（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.7.2.3 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「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 2.7.6.7-22 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 日及び 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 2.7.6.7-22　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（安全性データの解析対象集団）

	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	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 2.7.6.7-23 に示した。

治験実施計画書に規定されたとおり治験薬を増量（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 2.7.6.7-23　治験薬増量の有無（安全性データの解析対象集団）

	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）有害事象

1）有害事象の発現頻度

治療期全体で、622 例中 344 例（55.3%）に 1 件以上の有害事象がみられた。投与群別の有害事象の発現頻度は、TAK-536 群で 58.1%（182/313 例）及び C.C.群で 52.4%（162/309 例）であった。治験薬を増量した被験者の治験薬増量前後での TAK-536 群及び C.C.群の有害事象の発現頻度は、それぞれ増量前では 39.7%（119/300 例）及び 31.9%（96/301 例）、増量後では 33.7%（101/300 例）及び 34.9%（105/301 例）であった。有害事象の発現頻度は、いずれ

の時点においても TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはなく、TAK-536 増量により増加することもなかった。

2）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

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）にみられ、TAK-536 群で高かった。治験薬を増量した被験者の治験薬増量前後での TAK-536 群及び C.C.群の発現頻度は、それぞれ増量前では 4.3%（13/300 例）及び 2.0%（6/301 例）、増量後では 2.7%（8/300 例）及び 0%（0/301 例）であり、発現頻度はいずれの時点においても、TAK-536 群は C.C.群と比較して高かったが、TAK-536 の増量により発現頻度が高くなることはなかった。

3）有害事象の程度別発現頻度

程度別の有害事象の発現頻度は、TAK-536 群及び C.C.群で、それぞれ軽度が 53.4%及び 46.9%、中等度が 4.5%及び 4.9%、高度が 0.3%及び 0.6%であり、ほとんどの有害事象が軽度であった。TAK-536 群は C.C.群と比較して軽度の有害事象の発現頻度が高かったが、中等度以上の有害事象の発現頻度は同程度であった。高度の有害事象は TAK-536 群の女性乳癌 1 例、C.C.群の椎間板突出 1 例及び基底細胞癌 1 例にみられ、いずれも重篤な有害事象として報告された。

4）有害事象の発現時期別発現頻度

有害事象の発現時期別発現頻度を表 2.7.6.7-24 に示した。

発現時期別での有害事象の発現頻度は、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%、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。また、投与 1～28 日では TAK-536 群は C.C.群と比較して有害事象の発現頻度が高かったが、その他の時期では同程度であった。

表 2.7.6.7-24　有害事象の発現時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）

投与期間（日）	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
1～28	82 (26.2) 100	51 (16.5) 57
29～56	63 (20.1) 75	65 (21.0) 75
57～84	56 (17.9) 61	53 (17.2) 62
85～111	47 (15.0) 58	47 (15.2) 53
≥112	15 (4.8) 15	17 (5.5) 17
全体	182 (58.1) 309	162 (52.4) 264

例数（%）、下段：発現件数
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

5）比較的よくみられる有害事象

TAK-536 群で発現頻度が 1%（3 例）以上であった有害事象を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.7-25 に示した。

TAK-536 群で発現頻度が 3%（10 例）以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 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。これらの有害事象は C.C.群でもみられ、発現頻度は TAK-536 群と C.C.群で同程度であった。

TAK-536 群で C.C.群と比較して 3%以上多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎（18.8%）であった。鼻咽頭炎以外に、TAK-536 群で C.C.群と比較して 1%（3 例）以上多くみられた有害事象は、上気道の炎症（5.1%）、咽頭炎（3.2%）、季節性アレルギー（2.6%）、血中トリグリセリド増加（2.2%）、血中尿酸増加（2.2%）、体位性めまい（1.9%）、関節痛（1.6%）、腸炎（1.0%）、蕁麻疹（1.0%）であった。いずれも発現頻度は C.C.群と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7-25　有害事象の発現頻度（TAK-536 群で 1%以上）

器官別大分類 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
発現例数（%）	182 (58.1)	162 (52.4)
発現件数	309	264
胃腸障害	26 (8.3)	24 (7.8)
齲歯	4 (1.3)	5 (1.6)
下痢	4 (1.3)	2 (0.6)
腹部不快感	3 (1.0)	2 (0.6)
胃炎	3 (1.0)	1 (0.3)
逆流性食道炎	3 (1.0)	1 (0.3)
腸炎	3 (1.0)	0
免疫系障害	8 (2.6)	5 (1.6)
季節性アレルギー	8 (2.6)	5 (1.6)
感染症および寄生虫症	85 (27.2)	73 (23.6)
鼻咽頭炎	59 (18.8)	50 (16.2)
咽頭炎	10 (3.2)	7 (2.3)
胃腸炎	9 (2.9)	7 (2.3)
気管支炎	3 (1.0)	4 (1.3)
膀胱炎	4 (1.3)	3 (1.0)
臨床検査	29 (9.3)	21 (6.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (2.9)	10 (3.2)
血中トリグリセリド増加	7 (2.2)	3 (1.0)
血中尿酸増加	7 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (6.4)	19 (6.1)
背部痛	7 (2.2)	6 (1.9)
関節痛	5 (1.6)	1 (0.3)
神経系障害	16 (5.1)	13 (4.2)
浮動性めまい	5 (1.6)	7 (2.3)
頭痛	5 (1.6)	3 (1.0)
体位性めまい	6 (1.9)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (7.3)	19 (6.1)
上気道の炎症	16 (5.1)	13 (4.2)
アレルギー性鼻炎	4 (1.3)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (4.5)	18 (5.8)
湿疹	5 (1.6)	5 (1.6)
蕁麻疹	3 (1.0)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.3.1.1（5.3.5.1-2）から引用

6）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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-26 に示した。

TAK-536 群で発現頻度が 1%（3 例）以上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、血中尿酸増加 1.6%（5/313 例）、体位性めまい 1.6%（5/313 例）及び浮動性めまい 1.0%（3/313 例）であり、いずれも頻度は低かった。なお、C.C.群では発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.7-26　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 基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
発現例数（%）	23 (7.3)	6 (1.9)
発現件数	31	7
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
貧血	1 (0.3)	0
心臓障害	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	2 (0.6)
腹部不快感	0	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)	0
胃潰瘍	0	1 (0.3)
臨床検査	9 (2.9)	2 (0.6)
血中尿酸増加	5 (1.6)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)	0
尿中血陽性	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	2 (0.6)	1 (0.3)
高尿酸血症	0	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	0
高脂血症	1 (0.3)	0
神経系障害	7 (2.2)	2 (0.6)
浮動性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)
体位性めまい	5 (1.6)	1 (0.3)
頭痛	2 (0.6)	0
傾眠	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	3 (1.0)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0
頻尿	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
不正子宮出血	1 (0.3)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.3.1.4（5.3.5.1-2）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

治療期において、死亡例はみられなかった。

なお、対照観察期において心不全で死亡した被験者が 1 例みられた。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.7-27 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）であり、TAK-536 群と C.C.群で同程度であった。

TAK-536 群では女性乳癌 1 例、C.C.群では椎間板突出 1 例及び基底細胞癌 1 例がみられたが、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係が否定された。女性乳癌を除き、いずれ

も転帰は回復であった。女性乳癌の 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 2.7.6.7-27　重篤な有害事象の発現症例一覧

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・5[redacted]歳	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	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	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]
総括報告書 Table 12.e（5.3.5.1-2）から引用

3）その他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-28 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 群と C.C.群で同程度であった。

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 群では傾眠、頭痛、浮動性めまい及び頻尿が 1 例、体位性めまいが 1 例、浮動性めまい及び食欲減退が 1 例にみられ、C.C.群ではみられなかった。

TAK-536 群で重篤な有害事象として報告された女性乳癌（1 例）を除き、いずれの有害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 2.7.6.7-28　治験薬の投与中止に至った有害事象

投与群	被験者番号/性別・年齢	有害事象名［基本語］	発現 1) 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 3)	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 3)	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 3)	17 日	8 mg	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
1) 発現時期：治療期開始時を 1 日とした。
2) 回復後治験薬の投与を再開
3) 重篤な有害事象として報告された事象
総括報告書 Table 12.f（5.3.5.1-2）から引用

② 低血圧関連事象

TAK-536 は、本試験において C.C.を上回る降圧効果を示したことから、特に低血圧に関連する有害事象に注目して検討した。低血圧関連事象は、有害事象のうち、MedDRA の基本語が「血圧低下」、「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」及び「頭位性回転性めまい」であるものを定義した。

本試験でみられた低血圧関連事象を表 2.7.6.7-29 に示した。

低血圧関連事象の発現頻度は、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ 3.5%（11/313 例）及び 3.2%（10/309 例）であり、TAK-536 群と C.C.群に差はみられなかった。また、これらの有害事象は TAK-536 群及び C.C.群ともに投与から比較的初期の時点でみられており、治験薬増量後に発現頻度が増加することはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象は、体位性めまい（TAK-536 群 5 例、C.C.群 1 例）及び浮動性めまい（TAK-536 群 3 例、C.C.群 1 例）であった。低血圧関連事象の程度は、浮動性めまい（TAK-536 群 1 例）、回転性めまい（C.C.群 1 例）及び失神（C.C.群 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。低血圧に関連する重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.7-29　低血圧関連事象

基本語	TAK-536 (n=313)	C.C. (n=309)
発現例数（%）	11 (3.5)	10 (3.2)
発現件数	13	11
浮動性めまい	5 (1.6)	7 (2.3)
体位性めまい	6 (1.9)	1 (0.3)
回転性めまい	0	2 (0.6)
失神	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 12.g（5.3.5.1-2）から引用

（4）臨床検査値

1）血液学的検査

血液学的検査値の治験薬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 C.C.群に大きな違いはみられなかった。

血液学的検査に関連する有害事象は、TAK-536 群で白血球数増加 1 例、C.C.群で好酸球数増加 1 例がみられたのみであり、いずれも程度は軽度で、治験薬との因果関係も否定された。

2）血液生化学検査

血液生化学検査値の治験薬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 C.C.群に大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現頻度は、TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはみられなかった。

〔腎機能関連検査項目（尿素窒素、クレアチニン）〕

これらの項目のうち、尿素窒素が対照観察期終了時に基準値内にあり、その後基準値上限（20 mg/dL）を超えて変動した被験者が、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ、治療期 8 週では 5.0%（15/303 例）及び 2.3%（7/302 例）、治療期 16 週では 5.1%（15/295 例）及び 3.0%（9/296 例）にみられ、いずれの時点においても TAK-536 群でやや多かった。クレアチニンが対照観察期終了時に基準値内にあり、その後基準値上限を超えて変動した被験者は少なく、治療期 8 週及び治療期 16 週ともに、TAK-536 群と C.C.群に大きな違いはみられなかった。

これらの項目に関連する有害事象として、血中尿素増加（TAK-536 群 1 例）及び血中クレアチニン増加（TAK-536 群 1 例）がみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、程度は軽度で無治療で回復し、臨床的に問題となるものはみられなかった。

尿素窒素が投与後に基準値上限を逸脱した被験者が、C.C.群と比較して TAK-536 群でわずかに多かったが、クレアチニンの投与前後での変動及び腎機能関連検査項目に関連する有害事象の発現頻度は TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはみられなかった。また、発現した事象も軽度で無治療にて回復しており、懸念すべき事象はみられなかった。

〔肝機能関連検査項目（アルブミン、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、γ-GTP）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中ビリルビン増加（TAK-536 群 1 例、C.C.群 2 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（TAK-536 群 1 例、C.C.群 2 例）がみられたが、いずれも程度は軽度で、無治療で回復又は軽快した。TAK-536 群の血中ビリルビン増加 1 例以外は治験薬との因果関係は否定された。

〔電解質検査項目（Na、K、Cl、Ca、P）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中カリウム増加（TAK-536 群 1 例、C.C.群 1 例）がみられたが、いずれも程度は軽度で、無治療で回復した。TAK-536 群の 1 例は治験薬との因果関係が否定された。

〔代謝関連検査項目〕

a. 糖（グルコース）

グルコースに関連する有害事象として、血中ブドウ糖増加（TAK-536 群 1 例）がみられたが、程度は軽度で無治療で回復し、治験薬との因果関係は否定された。

b. 脂質（総コレステロール、中性脂肪）

これらの項目に関連する有害事象として、血中トリグリセリド増加（TAK-536 群 7 例、C.C.群 3 例）がみられた。このうち、C.C.群の 1 例が中等度であったが、無治療にて回復した。その他は軽度であった。TAK-536 群の 1 例及び C.C.群の 1 例が、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも転帰は回復又は軽快であった。

c. 尿酸

尿酸が対照観察期終了時に基準値内にあり、その後基準値上限（7.0 mg/dL）を超えて変動した被験者が、TAK-536 群及び C.C.群でそれぞれ、治療期 8 週では 7.9%（24/303 例）及び 4.3%（13/302 例）、治療期 16 週では 8.8%（26/295 例）及び 3.7%（11/296 例）にみられ、いずれの時点においても TAK-536 群でやや多かった。

尿酸に関連する有害事象として、血中尿酸増加（TAK-536 群 7 例）、高尿酸血症（TAK-536 群 2 例、C.C.群 2 例）、痛風（TAK-536 群 1 例）がみられた。このうち、TAK-536 群の血中尿酸増加 5 例、C.C.群の高尿酸血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。痛風（TAK-536 群 1 例）は程度が中等度と判断されたが、その他はいずれも軽度であった。TAK-536 群の高尿酸血症 1 例には従来より治療薬が併用投与されており、転帰は回復であった。TAK-536 群の痛風 1 例には追加の治療薬（鎮痛薬）が投与され、転帰は回復であった。その他の有害事象は、無治療にて回復又は軽快した。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。尿酸が投与後に基準値上限を逸脱した被験者が、C.C.群と比較して TAK-536 群でやや多かったが、尿酸に関連する有害事象の発現頻度は TAK-536 群と C.C.群で大きな違いはみられなかった。また、発現した事象もほとんどが軽度で無治療にて回復しており、懸念すべき事象はみられなかった。

〔その他の検査項目（総蛋白、クレアチンキナーゼ、乳酸脱水素酵素）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（TAK-536 群 9 例、C.C.群 10 例）がみられたが、いずれも軽度で回復又は軽快した。治験薬との因果関係は否定された。

3）尿検査

尿検査の治験薬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 C.C.群に大きな違いはみられなかった。

尿検査に関連する有害事象として、尿中血陽性（TAK-536 群 1 例、C.C.群 3 例）及び尿中蛋白陽性（C.C.群 1 例）がみられた。このうち、尿中血陽性（TAK-536 群 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、程度は軽度であり、転帰は回復であった。

（5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

1）心電図

心電図について、対照観察期終了時（0 週）の所見が「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 週に「異常かつ臨床的に問題あり」へ変動した被験者は、TAK-536 群ではみられなかったが、C.C.群で 1 例みられ、心室性期外収縮が有害事象として報告された。当該有害事象は、程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重篤な有害事象又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。

2）バイタルサイン（座位血圧を除く）

座位脈拍数の治験薬投与前後差はわずかであり、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、TAK-536 群と C.C.群に大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。

3）体重

体重の治験薬投与前後差の程度は臨床的に問題となる大きさではなく、TAK-536 群と C.C.群に大きな違いはみられなかった。

体重に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 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、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、TAK-536 20～40 mg 投与において C.C.8～12 mg 投与に対する統計学的有意性が検証された。
- 治療期 8 週時におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量について、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、TAK-536 20 mg 投与では C.C.8 mg 投与に対する統計学的有意性がみられた。
- 治療期終了時におけるトラフ時座位収縮期血圧は、TAK-536 20～40 mg 投与では C.C.8～12 mg 投与と比較して有意に下降した。

・治療期 8 週時におけるトラフ時座位収縮期血圧は、TAK-536 20 mg 投与では C.C.8 mg 投与と比較して有意に下降した。
・拡張期及び収縮期血圧の 24 時間平均値、昼間平均値及び夜間平均値は、いずれも TAK-536 20～40 mg 1 日 1 回投与において C.C.8～12 mg 1 日 1 回投与と比較して有意に下降した。
・拡張期及び収縮期血圧のトラフ／ピーク比は、TAK-536 群でそれぞれ 0.62 及び 0.69 であり、いずれも 0.5 を上回った。また、TAK-536 20～40 mg 投与では C.C.8～12 mg 投与と比較して大きかった。
・TAK-536 20～40 mg の 1 日 1 回 16 週間投与において、有害事象の発現頻度及び内容は C.C.8～12 mg と同様であり、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.8 小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 中断期における TAK-491 の降圧効果を、プラセボを対照に検討する。 〔副目的〕 · 二重盲検期における TAK-491 の降圧効果を、ロサルタンを対照に検討する。 · 二重盲検期における TAK-491 の安全性及び忍容性を、プラセボ及びロサルタンを対照に検討する。 · 長期非盲検期における TAK-491 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同 二重盲検期：無作為化、二重盲検、実薬対照、群間比較 中断期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、群間比較 長期非盲検期：非盲検
試験の種類	第 3 相、長期投与試験
対象	1. 対象：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 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) [redacted] (2) [redacted] (3) [redacted] (4) 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 95 パーセンタイル以上、又は慢性腎疾患、糖尿病、心不全若しくは高血圧性臓器障害を合併す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 さらに、以下の基準を満たす必要がある。 1) 降圧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 (5) 性別不問、ベースライン時に 6 歳以上 18 歳未満であり、体重が 25 kg 以上である者 (6) [redacted] (7) 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

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(8) [redacted] (9) [redacted] (10) [redacted] (11) [redacted] 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 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 (2) 悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者 (3) 2 種類を超える降圧薬を使用中の者 (4) 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 (5) 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 (6) [redacted] (7) [redacted] (8) [redacted] (9) [redacted] (10) 重症腎機能障害（eGFR<30mL/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<2.5g/dl のいずれかに該当する者 (11) 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治験担当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 (12) 大動脈縮窄、大動脈弁疾患等に起因する血行動態に影響を与える左室流出路の閉塞、治験期間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 (13) [redacted] (14) スクリーニング時／Visit 1 にコントロール不良の糖尿病（HbA1c>8.5%）である者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(15) [redacted] (16) スクリーニング時／Visit 1 に、中央測定機関の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 (17) [redacted] (18) [redacted] (19) [redacted] (20) [redacted]
計画被験者数	計 208 例（TAK-491 群 156 例、ロサルタン群 52 例）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>
1) [redacted]期（[redacted]週間、最大[redacted]週間）
適格が確認された被験者に、TAK-491 及びロサルタンのプラセボを経口投与した。
2) 二重盲検期（6 週間）
適格性が確認された被験者を TAK-491 低用量、中用量、高用量群又はロサルタン群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者には治験薬を食前食後問わず、1 日 1 回毎日定刻に経口投与した。なお、TAK-491 各投与群では、TAK-491 10 mg から投与を開始した。中用量及び高用量群では[redacted]週目に強制的に増量し、続く[redacted]週間は中用量群では 20 mg を、高用量群では体重に応じて 40 又は 80 mg を投与した。ロサルタン群では、体重に応じてロサルタン 25 又は 50 mg から開始し、[redacted]週目に強制的に増量し、続く[redacted]週間は 50 又は 100 mg を投与した。
3) 中断期（2 週間）
適格性が確認された被験者を二重盲検期から継続して TAK-491 又はロサルタンを投与する実薬群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。
4) 長期非盲検期（44 週間）
すべての被験者に TAK-491 を投与した。TAK-491 10 mg から投与を開始し、最大用量（体重 50 kg 未満：40 mg、体重 50 kg 以上：80 mg）まで段階的に増量することを可能とし、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。[redacted]週間の[redacted]期間を設定した。
<table>
<tr><th rowspan="2">群</th><th rowspan="2">体重 1)</th><th colspan="2">二重盲検期</th><th>中断期</th></tr>
<tr><th>0～[redacted]週</th><th>[redacted]～6 週</th><th>6～8 週</th></tr>
<tr><td rowspan="2">TAK-491
低用量</td><td>25 以上 50 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TAK-491
中用量</td><td>25 以上 50 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TAK-491
高用量</td><td>25 以上 50 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>10 mg</td><td>80 mg</td><td>80 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ロサルタン</td><td>25 以上 50 kg 未満</td><td>25 mg</td><td>50 mg</td><td>50 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td><td>100 mg 又はプラセボ</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th rowspan="2">体重 1)</th><th colspan="2">長期非盲検期</th></tr>
<tr><th>8～[redacted]週</th><th>[redacted]～52 週</th></tr>
<tr><td>25 以上 50 kg 未満</td><td>10 mg</td><td>10、20 又は 40 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>10 mg</td><td>10、20、40 又は 80 mg</td></tr>
</table>
1)二重盲検期及び中断期は、ベースライン時の体重に基づき分類した。長期非盲検期は来院時に測定した体重に基づき分類した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	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 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量 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 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量 · 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ベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量 · 8 週（中断期終了時）における降圧目標*（座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧のいずれか、又は両方）を達成した被験者の割合 *降圧目標：年齢・性別・身長別の 90 パーセンタイル未満 安全性評価項目 有害事象、診察所見、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体計測値（身長、体重及び BMI Z スコア） その他の評価項目 · 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二重盲検期の各評価時点（6 週を除く）におけるベースラインから変化量 · 診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の長期非盲検期の各評価時点（52 週を含む）におけるベースラインからの変化量 · 下記の降圧目標（座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧のいずれか、又は両方）を達成した被験者の割合 すべての被験者： · 6 週（二重盲検期終了時）及び 52 週（長期非盲検期終了時）に 90 パーセンタイル未満 慢性腎臓病患者： · 6 週（二重盲検期終了時）、8 週（中断期終了時）及び 52 週（長期非盲検期終了時）に 90 パーセンタイル未満 · 6 週（二重盲検期終了時）、8 週（中断期終了時）及び 52 週（長期非盲検期終了時）に 50 パーセンタイル未満 探索的評価項目 · ABPM による 24 時間、12 時間、昼間、夜間及びトラフ時の拡張期及び収縮期血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）及び 52 週（長期非盲検期終了時）までの変化量 · 診察室座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量における TAK-491 の用量反応性

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	二重盲検期の「最大の解析対象集団」は無作為化された被験者のうち二重盲検期用治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者、中断期の「最大の解析対象集団」は無作為化された被験者のうち中断期用治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者、長期非盲検期の「最大の解析対象集団」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した。 「治験実施計画書に適合した集団」は「最大の解析対象集団」のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者を除外した被験者と定義した。 「最大の解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した集団」を対象として解析した。 主要評価項目の解析 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 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量は、治療、年齢、人種及び体重を固定効果、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する共分散分析（ANCOVA）モデルを適用して評価した。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。TAK-491 全体とプラセボの比較は、ANCOVA CONTRAST ステートメントを用いた。各投与群における TAK-491 とプラセボの比較も同様とした。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）。 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 副次評価項目の解析 診察室トラフ時座位収縮期血圧及び平均血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量は、主要評価項目と同様の ANCOVA モデルに基づき解析した。副次評価項目の有効性の解析では、逐次検定は行わなかった。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。 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ベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量は、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。 座位収縮期血圧及び平均血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量及びその他の評価項目である二重盲検期のその他の評価時点までの変化量についても同様の解析を行った。 8 週（中断期終了時）における降圧目標に達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%信頼区間を算出した。同様のロジスティック回帰分析を用いて、その他の評価項目である 6 週（二重盲検期終了時）時点で降圧目標に達した被験者の割合を解析した。副次評価項目及びその他の評価項目として評価した降圧目標（年齢・性別・身長に基づくパーセンタイル値）は以下の通りとした。 · 座位拡張期血圧が 90 パーセンタイル値未満 · 座位収縮期血圧が 90 パーセンタイル値未満 · 座位拡張期血圧が 90 パーセンタイル値未満かつ座位収縮期血圧が 90 パーセンタイル値未満

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性評価項目の解析 「安全性データの解析対象集団」は、プラセボ以外の治験薬を少なくとも 1 回以上投与したすべての被験者と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 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、必要に応じて併合集計した。二重盲検期及び中断期はすべての被験者、TAK-491 全体及び投与群ごとに要約し、長期非盲検期はすべての被験者及び他の降圧薬の使用状況（TAK-491 単独／TAK-491 と他の降圧薬の併用）ごとに要約した。二重盲検期の解析のベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした。中断期の解析のベースライン値は二重盲検期における最後の測定値とした。長期非盲検期の解析のベースライン値は二重盲検期における治験薬初回投与前の最後の測定値とした。 (1)　有害事象 治験薬の初回投与から最終投与後 14 日以内（ただし、重篤な有害事象の場合には最終投与後 30 日以内）に発現した事象を有害事象と定義した。二重盲検期及び中断期の有害事象は MedDRA Ver.[redacted]、長期非盲検期の有害事象は MedDRA Ver. [redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 明らかに関連あり 明白な相関関係を示す根拠がある場合 多分関連あり 時間的に明白な相関関係があり、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 関連は不明だがその他の要因による説明ができない場合 多分関連なし 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 明らかに関連がない場合 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」又は欠測の場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2)　臨床検査値 各測定時点における被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を絶対値及びベースラインからの変化量で示した。顕著な異常値について一覧表を作成し、各検査パラメータで顕著な異常値を示した患者の例数及び割合を集計した。 (3)　その他の評価項目 例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、特定の分類に該当する被験者の例数及び割合などの要約統計量を算出した。
施設数	67 施設（海外）
試験期間	201[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2019 年 11 月 [redacted] 日

2.7.6.8.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

				無作為化				無作為化									
スクリーニング		[redacted]期 5)		二重盲検期				中断期		長期非盲検期							
Day/Week25)	D-[redacted]	D-[redacted]	D-1	D1	W[redacted]	W[redacted]	W6-1D	W6	W8 1)	W[redacted] 2,3)	W[redacted]	W[redacted]	W[redacted]	W[redacted]	W52-1D	W52 4)	W[redacted]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
同意取得	X																
選択／除外基準	X	X	X_1 6,7)	X_0 6,7)													
無作為化				X				X									
被験者背景／既往歴	X																
合併症	X																
前治療薬	X																
併用薬	X	X	X_1	X	X	X	X_1	X	X	X	X	X	X	X	X_1	X	X
バイタルサイン 8,9)	X	X	X_1	X	X	X	X_1	X	X	X	X	X	X	X	X_1	X	X
体重、身長	X		X_1	X_0					X	X	X	X	X	X		X	
診察	X								X							X	
Tanner 分類の記録 10)	X																
Pretreatment event／有害事象 11,12)	X	X	X_1	X	X	X	X_1	X	X	X	X	X	X	X	X_1	X	X
臨床検査 13)	X			X		$X^{14)}$		X	X		X		X			X	
HbA1c15)	X								X		X		X			X	
薬物動態検討用採血 16)				X		X		X									
妊娠検査 17,18)	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X
妊娠回避カウンセリング 17)	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X			
尿中薬物／アルコール検査 19)	X								X								
ABPM 機器の装着			X_1				X_1 20)								X_1 20)		
ABPM 機器の取り外し				X_1				X_1								X_1	
12 誘導心電図	X								X							X	
IVRS/IWRS への連絡	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	
降圧治療の中止又は漸減		$X^{21)}$															
[redacted]期用治験薬処方		X	X_1	$X^{22)}$													
二重盲検期用治験薬処方				X	X	X	X_1	X									
長期非盲検期用治験薬処方									X	X	X	X	X	X	X_1		
治験薬漸増／追加の必要性評価										X	X	X	X	X			
実施医療機関での投与		X	X_1	X	X	X	X_1	X	X	X	X	X	X	X	X_1		
治験薬管理記録及び服薬遵守状況の評価 23)			X_1	X	X	X	X_1	X	X	X	X	X	X	X	X_1	X	
家庭用血圧計の貸与 24)									X								
血圧手帳の発行／確認／回収									X	X	X	X	X	X		X	

X=すべての被験者、X_1=ABPM 測定を行った被験者、X_0=ABPM 測定を行わなかった被験者。ABPM 測定を行った被験者のみ Visit D-1、W6-1D 及び W52-1D に来院した。

1) 二重盲検期又は中断期に中止した被験者に、8 週目の手順を実施した。
2) 治験担当医師の判断で、[redacted] 週目の前に規定外の来院を追加可能とした。
3) 投与 [redacted] 週時点で血圧のコントロールが良好で治療を変更しない被験者は、その後の来院を [redacted] 週間隔とした。治療の変更が必要な場合、治療内容が安定するまでは治療の変更から [redacted]～[redacted] 週の間に規定外の来院を設定し、バイタルサインを評価した。必要に応じ、腎機能検査項目の測定及び／又はより早期の来院を実施した。他の理由での治験担当医師による来院要請を可能としたが、予定しない来院時に治療の変更があった場合には、投与量の漸増／漸減を IVRS/IWRS に登録することとした。

4) 長期非盲検期に中止した被験者に、投与 52 週目の手順を実施した。
5) [redacted]期の来院日は、ウォッシュアウト期間の延長が必要とならない限り、プラセボを [redacted] 日間投与できるように設定した。
6) 選択基準 4 及び除外基準 6 を確認した。
7) 座位拡張期血圧が選択基準 4 の規定値を下回っている場合、[redacted]期を [redacted] 週間単位で [redacted] 回まで延長可能とした（治療中の被験者のみ）。[redacted]期は最長で [redacted] 週間とした。延長中はプラセボを再処方し投与を継続した。
8) 座位血圧、立位血圧及び脈拍。3 回血圧測定を行い、収縮期血圧の差が [redacted]mmHg、拡張期血圧の差が [redacted]mmHg を超えた場合、再度座位血圧を 3 回測定した。各来院における診察室血圧が、年齢・性別・身長別の血圧基準値の 99 パーセンタイルを収縮期血圧で [redacted]mmHg、拡張期血圧で [redacted]mmHg を超えて上回った場合、[redacted] 時間以内に再測定し、血圧が高いままであった被験者は治験を中止した。
9) 長期非盲検期に血圧が降圧目標（すなわち、座位拡張期血圧及び／又は座位収縮期血圧が年齢・性別・身長に基づく 90 パーセンタイル値未満）を上回った場合、推奨治療アルゴリズムに従って、治験薬の投与量を漸増するか、その他の降圧剤を追加した。慢性腎疾患の被験者は、治験担当医師の判断でより低い降圧目標とすることを可とした。
10) 過去 6 ヵ月以内に評価した既往歴の記録がある場合は、その使用を可とした。
11) Pretreatment event の自発報告は、同意取得から治験薬初回投与まで収集した。
12) 有害事象及び重篤な有害事象の自発報告は、治験薬初回投与日から最終投与日のそれぞれ 14 日後及び 30 日後まで収集した。
13) 血液学的検査、尿検査及び血液生化学検査（HgA1c を除く）。空腹時でなくても可とした。
14) 腎機能検査値のみ。治験担当医師からの要請があった場合、治験薬の投与量漸増後の規定外の来院時に腎機能検査値を測定することを可とした。
15) 糖尿病を有する被験者のみ
16) 薬物動態検討用検体を Day 1 (Visit 4)の治験薬投与 1～2 時間後に 1 回採取した。[redacted] 週（Visit 6）はトラフ時（前回の投与から 24～36 時間後）に 1 回及び投与 3～5 時間後に 1 回採取した。6 週（Visit 8）はトラフ時に 1 回採取した。
17) 12 歳以上の女性及び治験担当医師に生殖能力があるとみなされた 12 歳未満の女性のみ
18) スクリーニング時の血清妊娠検査と尿中妊娠検査及びその他の来院時の尿中妊娠検査
19) 12 歳以上の被験者のみ対象とした。ただし、12 歳未満の被験者のうち、治験担当医師が必要とみなした被験者も対象とした。本治験を継続するには結果が陰性であることを必須とした。
20) ベースラインの ABPM 値が品質基準を満たした被験者にのみ、6 週及び任意で 52 週に ABPM 測定を実施した。ABPM 測定を実施する被験者は、機器の装着から約 24 時間後に再来院し、機器を取り外した。
21) 選択／除外基準を確認した後、治療中の被験者には、降圧薬の使用を中止するよう指導した。β 遮断薬は[redacted]期 1 週に漸減し中止した。
22) [redacted]期を延長した被験者にのみプラセボを処方した。
23) 来院ごとに治験薬を治験実施医療機関に返却するよう被験者に指導し、服薬遵守状況を確認した。
24) 家庭血圧の測定値が治験担当医師の指定した許容範囲を超えた場合、治験実施医療機関に連絡し再来院するよう被験者に指導した。
25) 無作為化後、治験薬初回投与日を Day 1 とした。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

二重盲検期、中断期及び長期非盲検期の被験者の内訳を表 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-5 に示した。

被験者 [redacted] 例が[redacted]期に組み入れられ、215 例が二重盲検期に移行した。このうち [redacted] 例が二重盲検期の来院を完了し、[redacted] 例が試験を中止した。中止理由は「同意撤回」（[redacted] 例）、「有害事象」（[redacted] 例）、「治験実施計画書からの逸脱（選択除外基準違反）」（[redacted] 例）、「追跡不能」（[redacted] 例）及び「その他」（[redacted] 例）であった。

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た。試験を中止した [redacted] 例の中止理由は「同意撤回」であった。

中断期の来院を完了した [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。中止理由は「同意撤回」（[redacted] 例）、「追跡不能」（[redacted] 例）、実施医療機関の治験中止（[redacted] 例）、妊娠（[redacted] 例）及び「その他」（[redacted] 例）であった。

二重盲検期の「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には二重盲検期に移行した 215 例を採用した。「治験実施計画書に適合した対象集団」には、「最大の解析対象集団」のうち、重大な治験実施計画書違反が判明した被験者を除いた [redacted] 例を採用した。

中断期の「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には中断期に移行した [redacted] 例を採用した。「治験実施計画書に適合した対象集団」には、「最大の解析対象集団」のうち、重大な治験実施計画書違反が判明した被験者を除いた [redacted] 例を採用した。

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

表 2.7.6.8-3　二重盲検期の被験者の内訳（無作為化集団）

	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])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与完了	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与中止	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与中止理由						
有害事象	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted]) 1)
治験実施計画書からの逸脱	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])
追跡不能	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])
同意撤回	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted]) 1)
その他	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院完了	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院未完了	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院中止理由						
有害事象	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted]) 1)
治験実施計画書からの逸脱	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
追跡不能	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])
同意撤回	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted]) 1)
その他	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 2.7.6.8-4　中断期の被験者の内訳（無作為化集団）

	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] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与完了	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与中止	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与中止理由							
同意撤回	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
その他	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院完了	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院未完了	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
来院中止理由							
同意撤回	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

例数（%）

総括報告書 Table 14.1.3b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-5　長期非盲検期の被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）

	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] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
投与完了	[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] ([redacted])
治験中止	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
妊娠	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
その他	[redacted] ([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			
追跡不能	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
同意撤回	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
治験中止	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
妊娠	[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted] ([redacted])
その他	[redacted] ([redacted])	[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

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

二重盲検期、中断期及び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をそれぞれ表 2.7.6.8-6、表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示した。

二重盲検期では、全体で男性が [redacted]%、女性が [redacted]%、年齢（平均値）は [redacted] 歳であった。人種は、白人が [redacted]%、黒人／アフリカ系アメリカ人が [redacted]%であり、アメリカインディアン／アラスカ先住民が [redacted]%、複数人種が [redacted]%であった。座位収縮期血圧（平均値）は、TAK-491 全体及びロサルタン群でそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であり、座位拡張期血圧（平均値）はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

中断期では、全体で男性が [redacted]%、女性が [redacted]%であり、年齢（平均値）は [redacted] 歳であった。人種は、白人が [redacted]%、黒人／アフリカ系アメリカ人が [redacted]%であり、アメリカインディアン／アラスカ先住民が [redacted]%、複数人種が [redacted]%であった。座位収縮期血圧（平均値）は、TAK-491 全体、ロサルタン群及びプラセボ群でそれぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted] mmHg であり、座位拡張期血圧（平均値）はそれぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

長期非盲検期では、全体で男性が [redacted]%、女性が [redacted]%であり、年齢（平均値）は [redacted] 歳であった。人種は、白人が [redacted]%、黒人／アフリカ系アメリカ人が [redacted]%であり、アメリカインディアン／アラスカ先住民が [redacted]%、複数人種が [redacted]%であった。座位収縮期血圧（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 であり、座位拡張期血圧（平均値）はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mmHg であった。

表 2.7.6.8-6　二重盲検期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化集団）

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]
性別 女性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
人種						
アメリカインディアン／アラスカ先住民	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黒人／アフリカ系アメリカ人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
複数人種	[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]
体重 ≥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、人種、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 2.7.6.8-7　中断期の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化集団）

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]
人種							
アメリカインディアン／アラスカ先住民	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黒人／アフリカ系アメリカ人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
複数人種	[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（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、人種、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 2.7.6.8-8　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
（安全性データの解析対象集団）

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])
人種				
アメリカインディアン／アラスカ先住民		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
黒人／アフリカ系アメリカ人		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
白人		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
複数人種		[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		[redacted]	[redacted]	[redacted]
（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]
	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、人種、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

2.7.6.8.2.2 有効性の評価

（1）主要評価項目

「最大の解析対象集団」のうち、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、群間比較を行った。

診察室トラフ時座位拡張期血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-9 及び表 2.7.6.8-10 に示した。

8 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量の 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（それぞれ p=[redacted] 及び p[redacted]）。

「治験実施計画書に適合した集団」の観測値による解析も同様の結果であった。

表 2.7.6.8-9　診察室トラフ時座位拡張期血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（TAK-491 全体 vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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])
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-10　診察室トラフ時座位拡張期血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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]
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted])		[redacted] ([redacted])		[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

（2）副次評価項目

1）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 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量

「最大の解析対象集団」を対象として解析した。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、群間比較を行った。

① 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 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-11 及び表 2.7.6.8-12 に示した。

8 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量の 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]）。

「治験実施計画書に適合した集団」の観測値による解析も同様の結果であった。

表 2.7.6.8-11　診察室トラフ時座位収縮期血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（TAK-491 全体 vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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])
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
総括報告書 Table 14.2.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-12　診察室トラフ時座位収縮期血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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]
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted])		[redacted] ([redacted])		[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
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

平均血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-13 及び表 2.7.6.8-14 に示した。

8 週における平均血圧の変化量の 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 2.7.6.8-13　平均血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（TAK-491 全体 vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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])
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted] ([redacted])
p 値（vs プラセボ）		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
総括報告書 Table 14.2.1.3.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-14　平均血圧の 6 週（二重盲検期終了時）から 8 週（中断期終了時）までの変化量（各投与群における TAK-491vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

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]
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（標準誤差）（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
p 値（vs プラセボ）		[redacted]		[redacted]		[redacted]
調整済み平均値の差の 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。
総括報告書 Table 14.2.1.3.1（5.3.5.1-3）から引用

2）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ベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量

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 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-15 に示した。

6 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量の 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]）。

TAK-491 高用量群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 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 2.7.6.8-15　診察室トラフ時座位拡張期血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量（観測値）（最大の解析対象集団）

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（標準誤差）（vs ロサルタン）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差の 95%信頼区間（vs ロサルタン）		[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[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

診察室トラフ時座位収縮期血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-16 に示した。

6 週における診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量の 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]）。

表 2.7.6.8-16　診察室トラフ時座位収縮期血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量（観測値）（最大の解析対象集団）

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（標準誤差）（vs ロサルタン）		[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差の 95%信頼区間（vs ロサルタン）		[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	[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

平均血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量を表 2.7.6.8-17 に示した。

6 週における平均血圧の変化量の TAK-491 高用量群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 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 2.7.6.8-17　平均血圧のベースラインから 6 週（二重盲検期終了時）までの変化量（観測値）（最大の解析対象集団）

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（標準誤差）（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p 値（vs ロサルタン）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
調整済み平均値の差の 95%信頼区間（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

3）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

8 週（中断期終了時）における降圧目標（座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧のいずれか、又は両方）を達成した被験者の割合を表 2.7.6.8-18 及び表 2.7.6.8-19 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]）。

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]）。

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]）

表 2.7.6.8-18　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）（最大の解析対象集団）

	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 2.7.6.8-19　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）（最大の解析対象集団）

	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])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[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])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[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])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])
未達成	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[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

（3）その他の評価項目

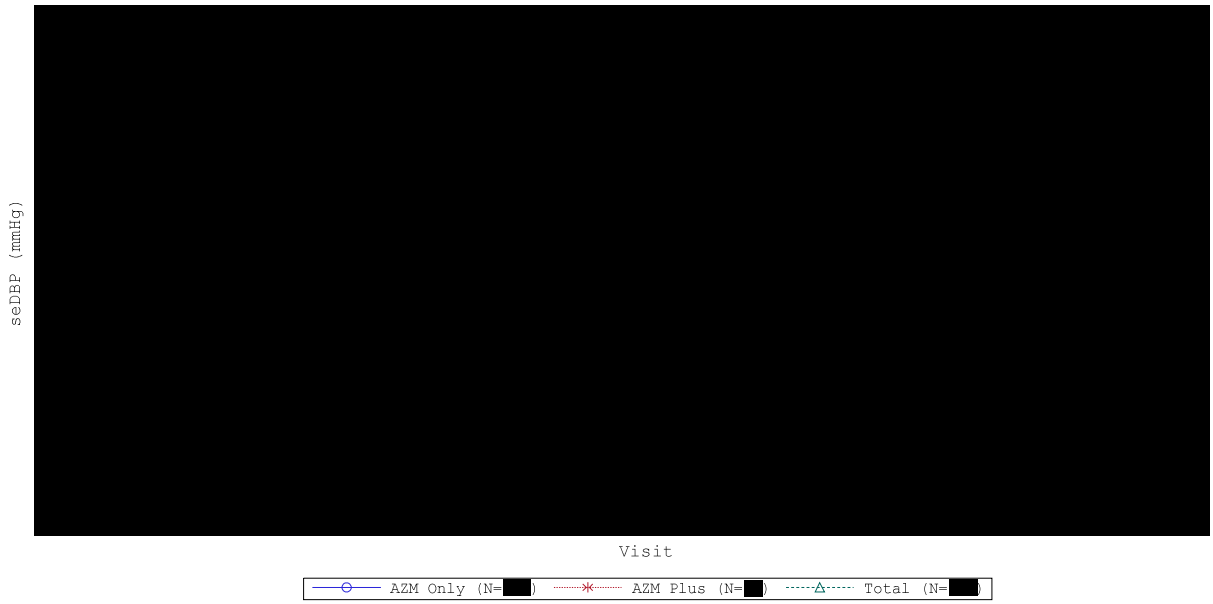
1）診察室トラフ時座位拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧の各評価時点におけるベースラインからの変化量

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 2.7.6.8-1 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

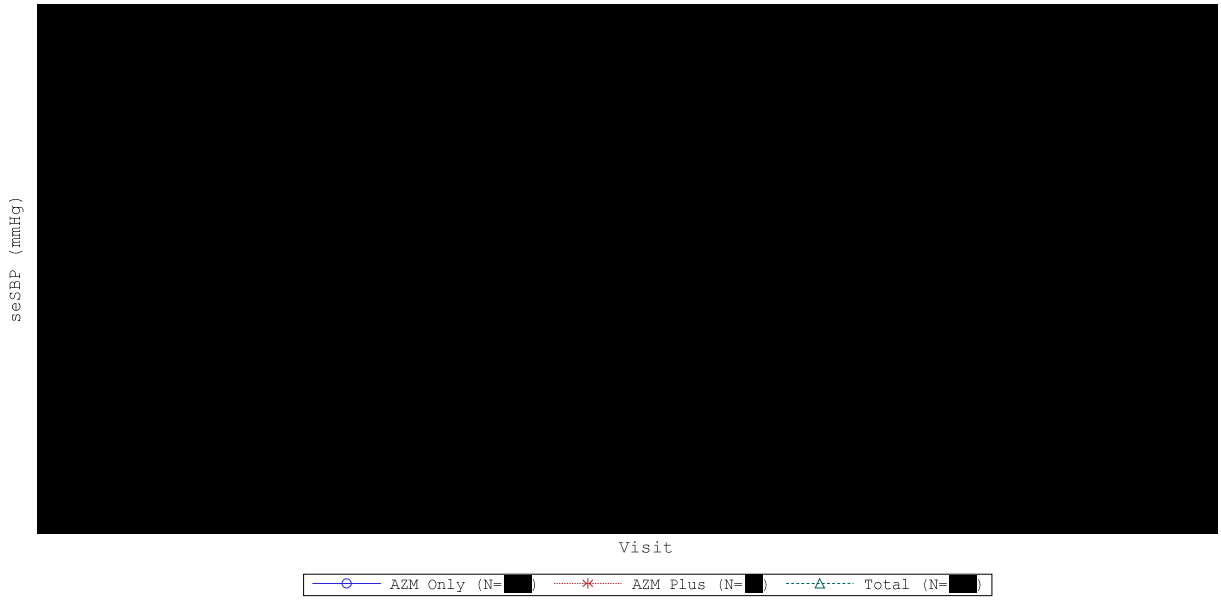
図 2.7.6.8-1　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）
（最大の解析対象集団）

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 2.7.6.8-2 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

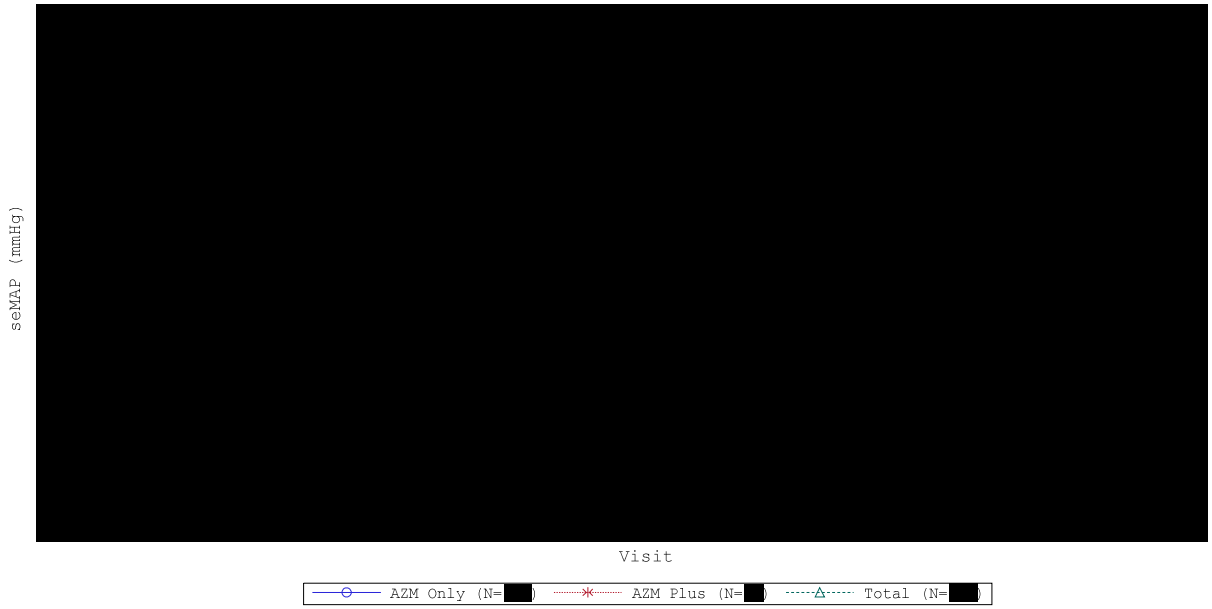
図 2.7.6.8-2　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）
（最大の解析対象集団）

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 2.7.6.8-3 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 2.7.6.8-3　平均血圧の変化量の推移（平均値・標準誤差）
（最大の解析対象集団）

2）52 週における降圧目標を達成した被験者の割合

降圧目標を達成した被験者の割合を表 2.7.6.8-20 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 %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 %および %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 %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 %及び %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 %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 %及び %であった。

表 2.7.6.8-20　52 週における降圧目標を達成した被験者の割合（安全性データの解析対象集団）

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

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

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」における投与群別の治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.6.8-21、表 2.7.6.8-22 及び表 2.7.6.8-23 に示した。

二重盲検期における治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-491 全体及びロサルタン群でそれぞれ [redacted] 日及び [redacted] 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。

中断期における治験薬の投与日数（平均値）は、TAK-491 全体、ロサルタン群及びプラセボ群でそれぞれ [redacted] 日、[redacted] 日及び [redacted] 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。

長期非盲検期における治験薬の投与日数（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] 日及び [redacted] 日であった。TAK-491 10 mg で投与を継続した被験者は [redacted] 例（[redacted]%）で、20、40 及び 80 mg に増量された被験者は、それぞれ [redacted] 例（[redacted]%）、[redacted] 例（[redacted]%）及び [redacted] 例（[redacted]%）であった。

表 2.7.6.8-21　二重盲検期の投与群別の曝露状況（投与日数）
（安全性データの解析対象集団）

	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)
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]

総括報告書 Table 14.1.12a（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-22　中断期の投与群別の曝露状況（投与日数）
（安全性データの解析対象集団）

	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 (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]

総括報告書 Table 14.1.12b（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-23　長期非盲検期の投与群別の曝露状況（投与日数）
（安全性データの解析対象集団）

	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

（2）有害事象

1）有害事象の発現頻度

二重盲検期、中断期及び長期非盲検期の有害事象をそれぞれ表 2.7.6.8-24、表 2.7.6.8-25 及び表 2.7.6.8-26 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 32.1%（[redacted]/[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。

中断期の有害事象の発現頻度は、TAK-491 全体で 15.6%（[redacted]/[redacted] 例）、ロサルタン群で 8.7%（[redacted]/[redacted] 例）及びプラセボ群で 12.6%（[redacted]/[redacted] 例）であった。TAK-491 全体の発現頻度は、ロサルタン群及びプラセボ群と比較してやや高かったが、器官別大分類及び基本語別の発現頻度に投与群及び投与量に応じた傾向はみられなかった。

長期非盲検期の有害事象の発現頻度は、TAK-491 単独で 32.7%（[redacted]/[redacted] 例）、TAK-491 と他の降圧薬の併用で 82.9%([redacted]/[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。

表 2.7.6.8-24　二重盲検期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ロサルタン (n=[redacted])	TAK-491 低用量 (n=[redacted])	 中用量 (n=[redacted])	 高用量 (n=[redacted])	 全体 (n=[redacted])
発現例数（%）	[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)
中耳の炎症	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
回転性めまい	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
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)
下痢	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
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)
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)
上咽頭炎	[redacted] (5.7)	0	[redacted] (5.4)	[redacted] (3.7)	[redacted] (3.1)
上気道感染	0	[redacted] (9.6)	[redacted] (1.8)	[redacted] (3.7)	[redacted] (4.9)
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)
咽頭扁桃炎	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
鼻炎	0	0	0	[redacted] (3.7)	[redacted] (1.2)
尿路感染	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
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)
ウイルス性胃腸炎	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
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)
肺炎	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
ウイルス感染	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)

表 2.7.6.8-24　二重盲検期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（続き）

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])
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)
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)
失神寸前の状態	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
傾眠	0	0	[redacted] (1.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.2)
意識消失	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
失神	0	0	0	[redacted] (1.9)	[redacted] (0.6)
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)
鼻出血	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
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)
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)
高血圧	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
低血圧	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-25　中断期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[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)
腹痛	[redacted] (1.9)	0	0	0	0	0
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)
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)
胃腸炎	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
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
副鼻腔炎	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
尿路感染	0	[redacted] (4.3)	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)
血中ブドウ糖減少	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
心雑音	[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)
背部痛	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.3)
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
鼻出血	[redacted] (1.0)	0	0	0	0	0
気道うっ血	[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]
総括報告書 Table 14.3.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-26　長期非盲検期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[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)
菌血症	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)

表 2.7.6.8-26　長期非盲検期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（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])
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)
外陰腟真菌感染	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)
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)

表 2.7.6.8-26　長期非盲検期のすべての有害事象（安全性データの解析対象集団）（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])
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]
総括報告書　補遺 Table 14.3.1.3.1（5.3.5.1-3）から引用

2）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

二重盲検期、中断期及び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を表 2.7.6.8-27、表 2.7.6.8-28 及び表 2.7.6.8-29 に示した。

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]/[redacted] 例）であり、ロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体では浮動性めまい [redacted] 例並びに頭痛、失神寸前の状態、傾眠、回転性めまい、腹痛、血中クレアチニン増加、背部痛、咳嗽、低血圧及び腎機能障害各 [redacted] 例であった。

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]/[redacted] 例）及びプラセボ群で 2.9%（[redacted]/[redacted] 例）であり、ロサルタン群ではみられなかった。TAK-491 全体では疲労、好酸球増加症及びアラニントランスフェラーゼ増加各 [redacted] 例、プラセボ群では頭痛 [redacted] 例及び背部痛 [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、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。TAK-491 単独では腹痛、血圧上昇、血中クレアチニン増加及び高カリウム血症各[redacted]例、TAK-491 と他の降圧薬の併用では低血圧[redacted]例並びに胃炎、血圧上昇、高カリウム血症、浮動性めまい及び高血圧各[redacted]例であった。

表 2.7.6.8-27　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
（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	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)
頭痛	0	[redacted] (1.9)	0	0	[redacted] (0.6)
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)
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]
総括報告書 Table 14.3.1.1.6（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-28　中断期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[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]
総括報告書 Table 14.3.1.2.6（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-29　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
（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[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)
高血圧	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
低血圧	0	[redacted] (4.9)	[redacted] (1.0)

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書　補遺 Table 14.3.1.3.6（5.3.5.1-3）から引用

3）有害事象の程度別発現頻度

二重盲検期の有害事象の程度はほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は TAK-491 全体及びロサルタン群でそれぞれ 8.0%及び 7.5%にみられた。高度の有害事象は TAK-491 全体

の浮動性めまい、失神寸前の状態及び低血圧各[redacted]例及びロサルタン群の意識消失[redacted]例であった。

中断期の有害事象の程度はほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は TAK-491 全体で 5.2%及びプラセボ群で 1.9%にみられ、ロサルタン群ではみられなかった。高度の有害事象は TAK-491 全体の頭痛[redacted]例であり、ロサルタン群及びプラセボ群にはみられなかった。

長期非盲検期の有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は TAK-491 単独で 7.7%及び TAK-491 と他の降圧薬の併用で 29.3%にみられた。高度の有害事象は TAK-491 単独の嘔吐、移植拒絶反応、虫垂炎、腹膜炎各[redacted]例及び TAK-491 と他の降圧薬の併用の肺炎、尿路感染、神経過敏各[redacted]例にみられた。

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

試験期間中に死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

二重盲検期の重篤な有害事象及び重篤な有害事象の発現症例一覧、中断期の重篤な有害事象及び重篤な有害事象の発現症例一覧並びに長期非盲検期の重篤な有害事象及び重篤な有害事象の発現症例一覧を、表 2.7.6.8-30 及び表 2.7.6.8-31、表 2.7.6.8-32 及び表 2.7.6.8-33 並びに表 2.7.6.8-34 及び表 2.7.6.8-35 に示した。

全体として重篤な有害事象の発現頻度は低く、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.8-30　二重盲検期の重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[redacted] (3.8)	[redacted] (1.9)	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (1.2)
感染症および寄生虫症	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
肺炎	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
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)
血管障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (1.9)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Table 14.3.1.1.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-31　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）

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	二重盲検期	頭痛	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
白人	TAK-491 中用量			(8)	(8)					
女性・[redacted]歳	中断期	二重盲検期	上気道感染	20[redacted]/2/28	20[redacted]/3/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
50 kg 未満	TAK-491 中用量			(26)	(46)					
	長期非盲検期	二重盲検期	肺炎	20[redacted]/3/4	20[redacted]/3/19	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
	TAK-491 単独			(31)	(46)					
	（20[redacted]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）									

合併症／既往歴	併用薬 [3]
胃食道逆流性疾患 ダニアレルギー 肥満	Nurofen [ibuprofen]

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（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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【肺炎】 ［関連性］ 肺炎による入院が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	【肺炎】 報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【肺炎】	
20[redacted]/2/28	軽度の上気道感染の有害事象が発現し、プロピオン酸を単回経口投与。
*同年/3/4	咳嗽及び 39 ℃ の発熱がみられ、中等度の肺炎（入院を伴う肺炎）と報告され入院。sulfonamide/trimethoprim (Bactrim) 480 mg を 12 時間ごとに経口投与開始。
*同年/3/9	胸部 X 線で肺炎が確認された。
*同年/3/10	sulfonamide/trimethoprim (Bactrim) の投与を終了。ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide 10 滴の 8 時間ごとの吸入及び clarithromycin (Klabax) 250 mg の 12 時間ごとの経口投与、clemastine 1 mg の 12 時間ごとの経口投与、budesonide (Pulmicort) 250 µg の 12 時間ごとの吸入及び sodium chloride 0.9%の静脈内投与（頻度不明）を開始。
*同年/3/13	ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide 及び clarithromycin (Klabax)の投与を終了。 amoxicillin/clavulanate potassium 1000 mg の 8 時間ごとの静脈内投与を開始。
*同年/3/16	Clemastine、budesonide (Pulmicort)、sodium chloride の投与を終了し、amoxicillin/clavulanate potassium を 685m g の 12 時間ごとの経口投与に変更。TAK-491 の投与量は変更せず。退院。
*同年/3/18	amoxicillin/clavulanate potassium の投与を終了。
*同年/3/19	肺炎及び上気道感染回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-31　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 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]/[redacted]/[redacted]―20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	二重盲検期	高血圧	20[redacted]/10/11 (15)	20[redacted]/10/18 (22)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3]
―	―

MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【高血圧】 ［関連性］ 高血圧が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連はなしとした。	【高血圧】 報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過

【高血圧】

20[redacted]/10/11　座位血圧が 125/103 mmHg、脈拍数が 75 bpm（12:06）であった。2 分ごとの座位血圧の測定結果は、141/108 mmHg (12:08)、132/102 mmHg (12:10)であった。2 分間の立位後(12:12)の脈拍数及び血圧は、85 bpm 及び 150/100 mmHg であった。拡張期血圧が上限（99 パーセンタイル+10 mmHg)を超えたため、amlodipine を投与。その後の血圧は 130/104 mmHg であった（時間不明）。中等度の高血圧のために入院。captopril（投与量不明）の 1 日 1 回経口投与。amlodipine 5 mg 及びロサルタン（投与量不明）の 24 時間ごとの経口投与を開始。

*同年/10/12　Enalapril 及び furosemide の 24 時間ごとの経口投与を開始。

*同年/10/18　ロサルタン及び furosemide の投与により血圧コントロールが得られた。amlodipine、ロサルタン、Enalapril 及び furosemide の投与を終了。高血圧の有害事象が回復し、退院。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-31　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	二重盲検期	意識消失	20[redacted]/3/11 (30)	20[redacted]/3/11 (30)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

合併症／既往歴	併用薬 3)
―	―

MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【意識消失】 ［関連性］ 意識消失が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は多分関連なしとした。	【意識消失】 報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過

【意識消失】

20[redacted]/3/11	高度の意識消失を発現。午後 12 時頃に自宅へ帰り、白目の状態で口から泡を吹き、ソファで短時間意識を失った。原因は不明。その後の検査で異常はなかった（詳細不明）。本事象は臨床的に重要と考えられた。 意識消失に対する治療は行われなかったが、ロサルタンの投与を中止した。同日、意識消失は回復。
*同年/3/26	CT の結果、脳に異常はみられなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-31　二重盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	二重盲検期	自閉症スペクトラム障害	20[redacted]/7/3 (19)	20[redacted]/7/14 (30)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復（後遺症あり）

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
季節性アレルギー 中心性肥満 頭痛 喘息 注意欠陥多動性障害 不安	Paracetamol, Ventolin [salbutamol], Cilift

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（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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【自閉症スペクトラム障害】 ［関連性］ 自閉症スペクトラム障害が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	【自閉症スペクトラム障害】 報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【自閉症スペクトラム障害】	
20[redacted]/7/3	ADHD、気分障害及び強迫観念の症状により精神科を受診。中等度の自閉症スペクトラム障害と診断され、入院。
*同年/7/4	methylphenidate（Concerta）108 mg、fluoxetine 20 mg 及び haloperidol 1 mg の 1 日 1 回経口投与を開始。
*同年/7/14	後遺症が残ったものの回復したため、退院。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-32　中断期の重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
感染症および寄生虫症	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)
上気道感染	0	0	[redacted] (3.8)	0	0	[redacted] (1.3)

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Table 14.3.1.2.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-33　中断期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）

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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	中断期	上気道感染	20[redacted]/2/26 (60)	20[redacted]/3/12 (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]/[redacted]/[redacted] (119)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (125)	明らかに関 連あり	中等度	非重篤	増量	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3]
慢性腎臓病 慢性糸球体腎炎	Other Urologicals

合併症／既往歴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、16.2.7（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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【上気道感染】 ［関連性］ 上気道感染が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	【上気道感染】 報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【上気道感染】	
20[redacted]/2/26	体温上昇、鼻呼吸困難、食欲不振及び全身の脱力感がみられた。身体所見では中等度の状態であった。皮膚及び粘膜に問題はなく、咽頭及び扁桃腺は充血して肥大化していたが、鼻呼吸は困難ではなく末梢リンパ節は正常であった。その他に問題となる所見はみられなかった。中等度の上気道感染により入院。
*同年/2/27	ceftazidime 1 g の 12 時間ごとの静脈内投与、benzydamine 0.17mL の 12 時間ごとの経口投与を開始。
*同年/2/28	腹部超音波検査の結果は正常であった。標準食事療法及び経口補水を行った。
*同年/3/1	ceftazidime の投与終了。
*同年/3/4	benzydamin の投与終了。
*同年/3/12	上気道感染が回復し、退院。地域の小児科の腎臓専門医及び心臓専門医の受診が勧められた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-34　長期非盲検期の重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[redacted] (4.5)	[redacted] (4.9)	[redacted] (4.6)
胃腸障害	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
嘔吐	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
免疫系障害	[redacted] (0.6)	0	[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] (1.9)	[redacted] (4.9)	[redacted] (2.5)
腹膜炎	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
肺炎	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
ウイルス性気道感染	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
上気道感染	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
尿路感染	0	[redacted] (2.4)	[redacted] (0.5)
臨床検査	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)
血圧上昇	[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)
自然流産	[redacted] (0.6)	0	[redacted] (0.5)

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書　補遺 Table 14.3.1.3.3（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）

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 未満	二重盲検期 TAK-491 高用量	中断期	頭痛	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (51)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (51)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	中断期 プラセボ	中断期	腹痛	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (54)	20[redacted]/[redacted]/[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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	長期非盲検期	自然流産	20[redacted]/11/28 (92)	20[redacted]/12/11 (105)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
慢性腎臓病 先天性嚢胞性腎疾患	―

合併症／既往歴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。
3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
自然流産が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過

【自然流産】

20[redacted]/10/11	最終月経開始。
*同年/11/21	妊娠検査（血清及び尿）は陽性であり、hCG は 7319 mIU/mL であった。妊娠のため試験中止。
*同年/11/28	中等度の自然流産の有害事象発現。
*同年/11/29	医療機関を受診し、膣出血と吐気を伴う中等度の正中部の骨盤痛がみられた。内診では、膣分泌物とともにピンク色の膣粘膜がみられた。膀胱瘤及び直腸瘤は認められなかった。妊娠検査（尿）は陽性であり、hCG は 477.8 mIU/mL であった。被験者は臨床的に安定しており、薬剤治療は実施されなかった。
*同年/12/11	骨盤内超音波検査及び子宮内膜エコーの結果は正常であり、骨盤液やリンパ節腫脹は認められなかった。自然流産は回復と判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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	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 男性・1[redacted]歳 50 kg 以上	ロサルタン 中断期 プラセボ	二重盲検期	下痢	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (28)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (30)	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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	長期非盲検期	ウイルス感染	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (123)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (125)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変 更せず	回復
		長期非盲検期	虫垂炎	20[redacted]/12/12 (303)	20[redacted]/1/2 (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]/12/12 (303)	20[redacted]/1/2 (324)	関連なし	高度	重篤	投与量変 更せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
—	Talliton, Lopedium, Antiseptics

合併症／既往歴及び二重盲検期の有害事象：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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
腹膜炎が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【腹膜炎】	
20[redacted]/12/12	腹痛を訴え医療機関を受診。腹部 CT 検査で虫垂炎と判明。虫垂炎及び腹膜炎の程度はいずれも高度であった。腹膜炎のため入院となり、白血球数 26.5 g/L、CPR 199 mg/dL であった。metamizole sodium（Algopyrin）1g（1 日 3 回）静脈内投与。ranitidine（Zantac）50 mg（1 日 2 回静脈内投与）、metronidazole 500 mg、gentamicin 80 mg、及び cefuroxime 750 mg（いずれも 1 日 3 回静脈内投与）の投与開始。虫垂切除術を受けた（手術日不明）。
*同年/12/15	ranitidine（Zantac）の投与終了。
*同年/12/18	metronidazole の投与終了。
*同年/12/19	白血球数 12.12 g/L、CPR 32.2 mg/dL。gentamicin の投与終了。
*同年/12/20	cefuroxime（静脈内投与）の投与終了。cefuroxime 500 mg（1 日 2 回経口投与）の投与開始。
*同年/12/21	退院。
*翌年/1/2	腹膜炎と虫垂炎は回復した。cefuroxime の投与終了。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 白人 男性・[redacted]歳 50 kg 未満	二重盲検期 TAK-491 高用量 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]）	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
		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	尿路感染	20[redacted]/1/19 (268)	20[redacted]/1/30 (279)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 3)
慢性腎臓病 膀胱尿管逆流	Omnitrope, Cebion [ascorbic Acid]

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4 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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
尿路感染は治験薬と因果関係はなく治験手順とも関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過

【尿路感染】

20[redacted]/1/19	発熱と排尿障害で入院し、高度の尿路感染と診断された。血中クレアチニン 1.97 mg/dL、CRP 160 mg/L、ヘモグロビン 10.80 g/dL、白血球数（血液）18.40 × 10^3/μL、白血球数（尿）18～20、尿蛋白は 25 mg/dL。amoxicillin sodium/potassium clavulanate（Taromentin）を経口投与（投与量不明）。ceftazidime（Fortum）の 1 日 2 回静脈内投与を開始。治療後、状態が改善。
*同年/1/30	ceftazidime（Fortum）の投与終了。尿路感染は回復し、退院。trimethoprim 投与開始。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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 ロサルタン	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 女性・1[redacted]歳 50 kg 以上	中断期 プラセボ	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
	長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]－20[redacted]）	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
		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
		長期非盲検期	血圧上昇	20[redacted]/3/31 (361)	20[redacted]/4/1 (362)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3]
肥満 高血圧性血管障害	Ramipril, Algopyrin [metamizole Sodium], Apranax [naproxen], Cefuroxime

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
血圧上昇が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【血圧上昇】	
20[redacted]/3/31	顔面紅潮、頭痛、めまい、腕のしびれのため医療機関を受診。血圧は 150/80 mmHg であり、中等度の血圧上昇により入院。captopril（Tensiomin）12.5 mg 経口投与を開始。治験薬の投与中止。
*同年/4/1	captopril（Tensiomin）の投与終了。血圧は 155/89 mmHg であり、回復と判断された。
*同年/4/2	血圧は 141/88 mmHg であり、その後、133/83 mmHg であった。
*同年/4/3	血圧は 138/84 mmHg であり、退院。
*同年/4/4	フォローアップのため来院し、血圧は 132/75 mmHg であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 白人 男性・1[redacted]歳 50 kg 以上	二重盲検期 ロサルタン 中断期 プラセボ 長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	長期非盲検期	筋炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (126)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (134)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		長期非盲検期	上気道感染	20[redacted]/11/9 (130)	20[redacted]/11/13 (134)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3]
喘息 肥満	―

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
上気道感染が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【上気道感染】	
20[redacted]/11/9	中等度の上気道感染発現。
*同年/11/10	入院。咳と熱の症状が 2 日間継続と訴えあり。ALT 139 U/L、AST 294 U/L、CK 19355 U/L（治験担当医師は ALT 及び AST 上昇は感染によるものであり、CK 上昇は運動によるものと報告）。入院のストレスにより血圧上昇がみられた。血圧（16:00）179/104 mmHg。amoxicillin trihydrate/potassium clavulanate 625 mg の 1 日 3 回経口投与を開始。metamizole 500 mg、paracetamol（Benuron）500 mg、captopril（Tensiomin）25 mg の経口投与を開始（必要に応じて服用）。
*同年/11/11	血圧は、181/106 mmHg（8:00）、197/105 mmHg（12:00）であった。metamizole、paracetamol（Benuron）の投与終了。
*同年/11/13	ALT 102 U/L、AST 59 U/L、CK 1769U/L。上気道感染は回復し、退院。captopril (Tensiomin)の投与終了。
*同年/11/18	amoxicillin trihydrate/potassium clavulanate の投与終了。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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 ロサルタン	長期非盲検期	ウイルス感染	20[redacted]/10/6 (142)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (186)	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 ロサルタン	長期非盲検期	鼻出血	20[redacted]/11/17 (184)	20[redacted]/11/17 (184)	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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	長期非盲検期	ウイルス性気 道感染	20[redacted]/11/20 (187)	20[redacted]/11/23 (190)	関連なし	中等度	重篤	投与量変 更せず	回復
		長期非盲検期	下痢	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (243)	20[redacted]/[redacted]/[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	嘔吐	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (243)	20[redacted]/[redacted]/[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]/[redacted]/[redacted] (311)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (318)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変 更せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3]
扁桃摘出	—

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
ウイルス気道感染が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【ウイルス性気道感染】	
20[redacted]/10/6	軽度のウイルス感染発現。TAK-491 20 mg の投与開始。
*同年/11/17	鼻の外傷のため、軽度の鼻出血があったが、同日に回復した。
*同年/11/20	頭痛、発熱、高血圧、嘔吐のため入院。中等度のウイルス性気道感染と判断された。diclofenac 50 mg（経口）及び metamizole sodium 1500 mg（静脈内）の投与。paracetamol 500 mg（経口）の投与開始。
*同年/11/21	metamizole sodium 1000 mg（静脈内）及び 500mg（経口）を投与。azithromycin,500 mg（経口）の投与開始。paracetamol の投与終了。
*同年/11/22	azithromycin の投与終了。
*同年/11/23	ウイルス性気道感染は回復し、退院。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 白人 男性・1[redacted]歳 50 kg 以上	二重盲検期 TAK-491 低用量	二重盲検期	結膜炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (41)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (44)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
	中断期 プラセボ	長期非盲検期	気管支反応性亢進	20[redacted]/1/22 (147)	20[redacted]/1/27 (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]/[redacted]/[redacted]－20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	長期非盲検期	肺炎	20[redacted]/1/22 (147)	20[redacted]/1/28 (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]/[redacted]/[redacted] (373)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
慢性腎臓病 肺動脈弁狭窄 血液透析 肺動脈弁置換 腎移植 皮膚線条 骨粗鬆症	Coumadin, Cellcept [mycophenolate Mofetil], Prednol [methylprednisolone], Prograf, Calcium W/Vitamin D [calcium;colecalciferol], Refresh Tears

合併症／既往歴及び二重盲検期の有害事象：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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
肺炎が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【肺炎】	
20[redacted]/1/22	咳のため医療機関を受診。診察と胸部 X 線の結果、高度の肺炎及び中等度の気管支反応性亢進と判断された。肺炎のため入院。ampicillin/sulbactam 1 g（1 日 3 回静脈内）の投与開始。
*同年/1/26	prednisolone 50 mg（経口）、salbutamol（4 時間ごとに吸入）の投与開始。
*同年/1/27	ampicillin/sulbactam の投与終了。気管支反応性亢進が回復し、退院
*同年/1/28	肺炎が回復。prednisolone、salbutamol の投与終了。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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 低用量	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 女性・1[redacted]歳 50 kg 以上	中断期 TAK-491 低用量	長期非盲検期	移植拒絶反応	20[redacted]/12/22 (180)	20[redacted]/6/13 (353)	関連なし	高度	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	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
		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

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
慢性腎臓病 全身性エリテマトーデス 貧血 腎移植 肥満	Bactrim, Omeprazole, Prednisone, Sirolimus, Erythropoietin, Ferrous Sulphate [ferrous Sulfate], Ferric Hydroxide, Desogestrel, Tacrolimus

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
移植拒絶反応が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【移植拒絶反応】	
20[redacted]/11/14	Epstein-Barr ウイルス検査の結果は 17.806 UI/mL で陽性であった。
*同年/12/4	Epstein-Barr ウイルス検査の結果は 7.945 UI/mL であった。
*同年/12/22	高度の移植拒絶反応発現。クレアチニンレベルが変動したため、腎生検が行われ、抗体関連拒絶反応と診断された（免疫複合体の沈着なし、C4d 陽性、傍尿細管毛細血管及び糸球体炎の所見）。prednisone（投与量不明、経口）の投与開始。
*翌年/1/5	入院。immunoglobulin 1 g/kg/日（静脈内）の投与開始。dimenhydrinate（Dramin）10 mL（静脈内）、rituximab 375 mg/m^2（静脈内）（必要時）、hydrocortisone 200 mg（静脈内）を投与。
*翌年/1/6	immunoglobulin 投与終了。diphenhydramine 50 mg、ondansetron 8 mg の静脈内投与（必要時）。metamizole（Dipirone）1000 mg（必要時）、tacrolimus（投与量不明）の静脈内投与開始。
*翌年/1/7	退院。metamizole（Dipirone）の投与終了。
*翌年/4/17	albendazole（投与量不明）の経口投与開始。
*翌年/4/19	albendazole の投与終了。
*翌年/4/26	loperamide hydrochloride（Imosec）（投与量不明）の経口投与開始。
*翌年/5/2	loperamide hydrochloride（Imosec）の投与終了
*翌年/6/13	移植拒絶反応は回復。metronidazole（投与量不明）の経口投与開始。
*翌年/7/2	metronidazole の投与終了。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　長期非盲検期の重篤な有害事象の発現症例一覧（安全性データの解析対象集団）（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] 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 プラセボ 長期非盲検期 TAK-491 単独 （20[redacted]－20[redacted]）	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
		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
		長期非盲検期	嘔吐	20[redacted]/1/24 (273)	20[redacted]/1/27 (276)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復

合併症／既往歴	併用薬 [3)]
尿路感染 薬物過敏症 鼻炎 アデノイドロ蓋扁桃摘出 嚢胞切除 緊張性膀胱 卵巣嚢胞	Paracetamol, Toragesic

合併症／既往歴：MedDRA/J Ver. [redacted]、有害事象：MedDRA/J Ver. [redacted]

総括報告書 Listing 16.2.4、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。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
嘔吐が治験薬と因果関係がある合理的な可能性はなく、治験薬との因果関係は関連なしとした。	報告者の見解通り、治験薬との関連は否定できると考える。

重篤な有害事象に関する経過	
【嘔吐】	
20[redacted]/1/24	高度の嘔吐（4 回のうち 2 回は血液が混じっていた）のため入院。内視鏡検査でマロリーワイスの裂傷が認められた。腹部 CT、超音波検査及び肝臓と腎臓の検査結果は正常であった。
*同年/1/26	白血球数 3200/mm^3 であった。
*同年/1/27	嘔吐は回復し、退院。
20[redacted]	pantoprazole 40 mg（1 日 1 回経口）、bromopride 10 mg（1 日 3 回経口）の投与開始。
20[redacted]	bromopride 10 mg の投与終了。
20[redacted]	pantoprazole 40 mg の投与終了。

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）その他の重要な有害事象

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及び発現症例一覧を表 2.7.6.8-36 及び表 2.7.6.8-37 に示した。中断期及び長期非盲検期の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は、TAK-491 全体の [redacted] 例及びロサルタン群の [redacted] 例であった。ロサルタン群の意識消失及び高血圧各 [redacted] 例は重篤と判断されたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。TAK-491 全体の失神寸前の状態 [redacted] 例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.8-36　二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象
（安全性データの解析対象集団）

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])
発現例数（%）	[redacted] (3.8)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
神経系障害	[redacted] (1.9)	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
意識消失	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	[redacted] (1.8)	0	[redacted] (0.6)
血管障害	[redacted] (1.9)	0	0	0	0
高血圧	[redacted] (1.9)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Table 14.3.1.1.4.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.8-37　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症例一覧
（安全性データの解析対象集団）

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
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
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

MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書 Listing 16.2.7.1（5.3.5.1-3）から引用

（4）臨床検査値

1）血液学的検査

血液学的検査の平均値について、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

血液生化学検査の平均値について、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。

〔クレアチニン上昇〕

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、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、中断期ではみられなかった。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。

〔肝酵素異常〕

肝酵素異常の発現頻度は、いずれの期においても低かった。

3）尿検査

尿検査の変動に傾向はみられず、投与群間で大きな違いはみられなかった。

（5）安全性に関するその他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）心電図

スクリーニング時に TAK-491 全体で 2 例及びロサルタン群で 1 例に臨床的に問題となる異常がみられたが、投与後に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

3）身体所見

二重盲検期及び中断期では、身体所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった。長期非盲検期では、臨床的に問題となる変化がみられたが、その発現頻度は低かった。

2.7.6.8.3 結論

- プラセボ及びロサルタンと比較して、TAK-491 を投与した際の安全性に問題はみられず忍容性は良好であった。
- 6 週間の TAK-491 の投与により、血圧は顕著に下降し安定した血圧コントロールが得られ、その後 TAK-491 の投与を中断しプラセボを 2 週間投与した結果、血圧コントロールが失われた。
- 6 週時点における座位拡張期血圧のベースラインからの変化量は、TAK-491 投与ではロサルタン投与に比較して大きかった。
- 長期非盲検期における TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用、いずれにおいても血圧は下降し、多くの被験者が拡張期血圧の降圧目標（年齢・性別・身長に基づく 90 パーセンタイル未満）を達成した。
- 二重盲検期及び中断期において TAK-491 を投与した際にみられた有害事象は、TAK-491 でこれまでに確認されている有害事象と同様であった。
- 長期非盲検期において体重に応じて TAK-491 を投与したとき、安全性に大きな問題はみられず忍容性は良好であった。

2.7.6.9 第 3 相検証試験／海外（01-05-TL-491-008）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 TAK-491 を 6 週間投与したときの降圧効果を主要評価項目である ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値の変化量を用いて、プラセボ及びオルメサルタンメドキソミル（オルメサルタン）を対照に検討する。 〔副目的〕 · TAK-491 を 6 週間投与したときの降圧効果を、重要な副次評価項目の診察室トラフ時座位収縮期血圧及びその他の副次評価項目の ABPM 及び診察室測定による収縮期及び拡張期血圧を用いて、プラセボ及びオルメサルタンを対照として検討する。 · TAK-491 の安全性及び忍容性を、プラセボ及びオルメサルタンを対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、群間比較
試験の種類	第 3 相、検証試験
対象	1. 対象：本態性高血圧症患者 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 本態性高血圧症の者〔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〕 (2) 性別不問、18 歳以上の者 (3) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (4) 治験手順の開始前に、同意・説明文書に被験者又は被験者の代諾者による署名ができる者 (5) 妊娠の可能性があり（不妊手術を受けていない女性及び閉経前の女性）、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 (6) 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の全項目）の結果が基準範囲内である者又は治験責任医師が本治験への参加に臨床的に大きな問題はないとみなした者 (7) スクリーニング期の Day -21 の来院時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 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 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 (2) 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（事前に規定した ABPM 品質管理基準に適合しない）者 (3) 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 (4) ARB に対する過敏症がある者 (5) 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 (6) 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など）を有する者 (7) 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

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(8) 二次性高血圧（腎血管疾患、褐色細胞腫、クッシング症候群など）を有する者
(9) 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）
(10) 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
(11) 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
(12) 過去 2 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用と定義される）又はアルコール依存症（1 日あたり 2 種類を超えるアルコール飲料を定期的又は日常的に摂取と定義される）の既往を有する者
(13) 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
(14) 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
(15) 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
(16) スクリーニング時に中央測定機関の正常基準値に基づき定義された高カリウム血症を有する者
(17) 上腕周囲径が 24 cm 未満又は 42 cm 超である者
(18) 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
(19) 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
(20) 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
(21) 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
(22) スクリーニング来院時に他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
(23) 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（配偶者、親、子、兄弟姉妹）である者
(24) スクリーニング時（又は無作為化時）に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
(25) 過去の TAK-491 試験で無作為化を受けたことがある者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>1260 例（プラセボ群：140 例、TAK-491 群及びオルメサルタン群：各投与群 280 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>(1) プラセボ導入期（単盲検）
適格性が確認された被験者に TAK-491 20、40、80 mg のプラセボ各 1 錠及びオルメサルタン 40 mg のプラセボ 1 カプセルの計 3 錠 1 カプセルを 2 週間 1 日 1 回経口投与した。被験者には朝食前又は朝食後の服用が望ましいと指導した。
(2) 二重盲検期
適格性が確認された被験者を TAK-491 20、40、80 mg 群、オルメサルタン 40 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2:2:2:2:1 の比で無作為化し、以下の投与量で 6 週間経口投与した。被験者には朝食前又は朝食後の服用が望ましいと指導した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>TAK-491</th><th>オルメサルタン</th></tr>
<tr><td>A　プラセボ</td><td>20 mg、40 mg 及び 80 mg のプラセボ各 1 錠</td><td>40 mg のプラセボ 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>B　TAK-491 20 mg</td><td>20 mg 錠 1 錠
40 mg 及び 80 mg のプラセボ各 1 錠</td><td>40 mg のプラセボ 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>C　TAK-491 40 mg</td><td>40 mg 錠 1 錠
20 mg 及び 80 mg のプラセボ各 1 錠</td><td>40 mg のプラセボ 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>D　TAK-491 80 mg</td><td>80 mg 錠 1 錠
20 mg 及び 40 mg のプラセボ各 1 錠</td><td>40 mg のプラセボ 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>E　オルメサルタン 40 mg</td><td>20 mg、40 mg 及び 80 mg のプラセボ各 1 錠</td><td>40 mg 1 カプセル</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	1. 有効性 主要評価項目： 6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量 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ベースラインからの変化量 その他の副次評価項目： (1) 6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量 (2) 6 週における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 (3) 6 週における ABPM による収縮期血圧及び拡張期血圧〔昼間平均値（午前 6 時～午後 10 時）、夜間平均値（深夜 0 時～午前 6 時）、投与 0～12 時間後平均値及びトラフ時（投与 22～24 時間後）平均値〕のベースラインからの変化量 (4) 下記の効果判定基準を達成した被験者の割合 1) 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 2) 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 3) 1)及び 2) 2. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見
解析方法	1. 有効性 「最大の解析対象集団」は二重盲検期用治験薬を少なくとも 1 回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した。 「治験実施計画書に適合した集団」は「最大の解析対象集団」のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者を除外した被験者と定義した。 「最大の解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した集団」を対象として解析した。 主要評価項目の解析： 主要評価項目である ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値（6 週におけるベースラインからの平均変化量）は、治療を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを適用して評価した。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、結果は 95%信頼区間及び 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）の両側 95%信頼区間の上限が 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。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	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 重要な副次評価項目の解析： 重要な副次評価項目である診察室トラフ時座位収縮期血圧の解析では、主要評価項目と同様の統計学的モデル及び検定手順並びに同一の非劣性マージン（1.5 mmHg）を用いた。 その他の副次評価項目の解析 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析と同様の ANCOVA モデルを用いて下記の解析を実施した。 拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量、診察室拡張期血圧のベースラインからの変化量、ABPM による収縮期血圧及び拡張期血圧〔昼間平均値（午前 6 時～午後 10 時）、夜間平均値（深夜 0 時～午前 6 時）、投与 0～12 時間後平均値及びトラフ時（投与 22～24 時間後）平均値〕 主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の ABPM パラメータ及び拡張期血圧について、年齢、性別、人種、ベースラインの収縮期血圧の 24 時間平均値、BMI 及び推算糸球体濾過量によって分類した層別解析を実施した。 ピーク効果及びトラフ／ピーク比を算出し、要約した。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%信頼区間を推定した。同様のロジスティックモデルを用いて、診察室拡張期血圧の効果判定基準の達成状況を解析した。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。 診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧及び効果判定基準は、LOCF 法に基づき解析した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は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と定義した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象について、器官別大分類及び基本語別に頻度集計を行った。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 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ったもの、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 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2) 臨床検査値 規定された時点別（各来院時など）に、各臨床検査項目について、例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値の投与群別の絶対値並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群ごとに示した。 各臨床検査項目で顕著な異常が認められた被験者の例数及び割合を投与群ごとに要約した。 ベースライン時及び規定された時点において、中央検査機関で定めた基準範囲に基づき、低値、正常値又は高値を示した投与群別の被験者数のシフトテーブルを作成した。組合せごとに被験者の例数及び割合を示した。 治験薬の最終投与 7 日後を超えた臨床検査データは集計表から除外したが、一覧表には含めた。 すべての臨床検査データを一覧表に示した。 (3) その他の評価項目 各投与群のバイタルサイン（脈拍数）及び体重の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値並びに特定カテゴリーの被験者数及び割合）を算出した。 12 誘導心電図測定値の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値並びに特定カテゴリーの被験者数及び割合）を投与群ごとに算出した。心拍数で補正した QT 間隔を算出した。結果の評価（正常及び異常）を要約したシフトテーブルを作成した。
施設数	140 施設（海外）
試験期間	2007 年 6 月 [redacted] 日～2008 年 10 月 [redacted] 日

2.7.6.9.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

	スクリーニング／プラセボ導入期				二重盲検期					追跡調査
Day	Day -21／-28[14)]	Day -14[15)]	Day -7[15)]	Day -1[15)]	Day 1 [1)]	Week 2	Week 4	Week 6／中止 [2) 10)]	終了／ABPM 取り外し [9)]	
VISIT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N/A
同意取得	X									
人口統計学的特性／既往歴	X				X[3)]					
選択／除外基準	X	X	X	X	X					
診察	X				X			X		
バイタルサイン [4)]	X	X	X	X	X	X	X	X		
体重、身長及び BMI[5)]	X				X	X	X	X		
12 誘導心電図	X							X		
臨床検査 [6)]	X				X	X		X		
クレアチニンクリアランス [17)]	X				X			X		
HbA1c	X									
高感度 CRP、脂質パネル、アディポネクチン、PAI-1、インスリン、空腹時血糖、HOMA-IR					X			X		
血清妊娠検査（hCG） [7)]	X		X		X	X		X		
前治療薬	X									
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
合併症	X									
実施医療機関での投与/ABPM 開始 [8)]				X	X[18)]			X		
ABPM 機器の取り外し [9)]					X				X	
プラセボ導入用治験薬処方		X								
盲検期用治験薬処方					X		X			
服薬遵守状況の評価			X	X	X	X	X	X	X	
IVRS への連絡 [16)]	X	X			X		X		X	
Pretreatment event／有害事象の評価 [11)12)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[13)]

HOMA-IR=インスリン抵抗性の恒常性評価モデル、N/A=該当せず、PAI-1=プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1型

1) 無作為化
2) 中止した被験者を対象に最終来院の手順を実施した。
3) 既往歴の最新情報を入手した。
4) 座位血圧及び脈拍数を含むバイタルサインを測定した。
5) 身長はスクリーニング時にのみ測定した。BMI は解析時に算出した。
6) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査
7) 妊娠可能な女性を対象とした。
8) 被験者に対して、Day -1 及び Week 6／中止の来院日の朝は治験薬を服用しないように指示した。実施医療機関において午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した（Day -1 は単盲検、Week 6／中止は二重盲検）。実施医療機関での投与直後に、ABPM 機器による 24 時間の測定を開始した。
9) 被検者は、ABPM 測定開始から約 24 時間（+1 日）後に実施医療機関に再来院した。被験者に対して、Day 1 及び終了／ABPM 取り外し来院の当日朝は治験薬を服用しないように指示した。ABPM 機器を取り外し、24 時間測定の質を確認した。ABPM 測定が不成功に終わった場合、被験者が十分な治験薬を保有する限り、再測定を 1 回実施することを義務付

けた（単盲検導入期は 5 日以内、二重盲検期は 4 日以内）。被験者は、ABPM の再測定まで治験薬（来院に応じて単盲検又は二重盲検）の投与を継続した。ABPM 再測定の当日は、ABPM の開始直前に実施医療機関で治験薬の投与を受けた。被験者は翌日に改めて来院し、ABPM の取り外し及び来院手順を実施した。

10) ABPM 再測定が必要な場合、ABPM の手順を実施するために来院の許容範囲をさらに 4 日延長可能とした。
11) 有害事象及び重篤な有害事象の自発報告は、治験薬の初回投与時からそれぞれ最終投与 14 日後又は 30 日後まで収集した。
12) Pretreatment event（該当する場合）は同意文書の署名後に収集した。有害事象（該当する場合）は単盲検プラセボの初回投与後から治験薬の最終投与の 7 日後まで収集した。
13) 治験薬の最終投与の約 1 週間後に、有害事象の追跡調査を行うための電話連絡を実施した。
14) 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。
15) 被験者に対して、無作為化前 10 日間以上のプラセボ導入期に参加することを義務付けた。
16) 被験者がスクリーニング不適格、導入期脱落、完了又は中止となった場合には、IVRS に連絡することとした。
17) クレアチニンクリアランスは中央検査機関において算出した。
18) ABPM 機器を取り外し、実施医療機関で治験薬を投与した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した。

被験者 2328 例が単盲検期に組み入れられ、1275 例が無作為化された。このうち 1272 例に治験薬が投与され、1179 例が試験を完了した。

中止例は、プラセボ群で 12 例（8.5%）、TAK-491 20 mg 群で 24 例（8.5%）、40 mg 群で 22 例（7.8%）、80 mg 群で 24 例（8.4%）及びオルメサルタン 40 mg 群で 14 例（5.0%）であった。各 TAK-491 群の中止した被験者の割合は、プラセボ群と同程度であり、用量依存性はみられなかった。全体の主な中止理由は、「有害事象」2.3%（29/1275 例）、「同意撤回」1.5%（19/1275 例）及び「有効性の欠如」1.4%（18/1275 例）であった。

「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、無作為化後二重盲検期用治験薬投与前に中止した 3 例（TAK-491 40 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例）を除いた 1272 例を採用した。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団」のうち治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者を除外した 1136 例とした。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳（無作為化集団）

	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

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

「無作為化集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-4 に示した。いずれの項目においても投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.9-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化集団）

項目		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) [2]	(n=283) [3]	(n=285) [4]	(n=282)	(n=1275) [5]
性別	男性	76 (53.5)	133 (47.0)	142 (50.2)	149 (52.3)	140 (49.6)	640 (50.2)
	女性	66 (46.5)	150 (53.0)	141 (49.8)	136 (47.7)	142 (50.4)	635 (49.8)
年齢（歳）		59.4 (10.53)	57.1 (11.02)	57.4 (9.62)	58.1 (11.56)	58.9 (11.57)	58.0 (10.94)
人種 [1]	アメリカ／アラスカ先住民	29 (20.4)	51 (18.0)	49 (17.3)	52 (18.2)	50 (17.7)	231 (18.1)
	アジア人	3 (2.1)	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	4 (1.4)	25 (2.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	16 (11.3)	32 (11.3)	31 (11.0)	31 (10.9)	31 (11.0)	141 (11.1)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	0	0	0	0	0
	白人	103 (72.5)	202 (71.4)	205 (72.4)	209 (73.3)	209 (74.1)	928 (72.8)
	複数人種	9 (6.3)	10 (3.5)	9 (3.2)	10 (3.5)	11 (3.9)	49 (3.8)
	不明	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
体重（kg）		83.4 (18.95)	84.2 (21.53)	84.6 (20.37)	83.5 (19.61)	82.9 (19.63)	83.7 (20.13)
身長（cm）		166.1 (11.01)	165.7 (11.76)	166.1 (11.63)	166.3 (11.08)	166.1 (11.31)	166.0 (11.38)
BMI（kg/m^2）		30.0 (4.93)	30.4 (5.67)	30.6 (5.94)	30.0 (5.48)	29.8 (5.25)	30.2 (5.52)

平均値（標準偏差）、性別、人種は例数（%）

1) 被験者は複数の人種カテゴリーを選択可能であった。複数の人種カテゴリーを選択した被験者は、表示された各カテゴリーに含まれるとともに、複数人種カテゴリーにも含まれるため、人種カテゴリー別の被験者数全体は、投与群の被験者数全体を上回ることがある。

2) 身長及び BMI は n=282

3) 体重は n=281、身長は n=282、BMI は n=280

4) 体重及び身長は n=283、BMI は n=282

5) 体重及び身長は n=1271、BMI は n=1268

総括報告書（改訂版 1）Table 15.1.7（5.3.5.1-4）から引用

2.7.6.9.2.2 有効性の評価

（1）主要評価項目

「最大の解析対象集団」を対象として解析した。

6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-5 に示した。

6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量は、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-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〔両側 95%信頼区間（以下、95%CI）〕は、TAK-491 20 mg、40 mg 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と比較して統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。

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、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）。

「治験実施計画書に適合した集団」による解析及び多重代入法を用いた解析も同様の結果であった。

表 2.7.6.9-5　6 週における ABPM による収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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)
ベースラインからの変化量					
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（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（vs オルメサルタン）		0.687	0.352	0.038	

単位：mmHg
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）重要な副次評価項目

6 週（LOCF）における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を表 2.7.6.9-6 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ベースラインからの変化量（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 0.59 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 2.7.6.9-6　6 週（LOCF）における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（最大の解析対象集団）

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)
ベースラインからの変化量					
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（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（vs オルメサルタン）		0.662	0.768	0.043[1)]	

単位：mmHg
1）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）その他の副次評価項目

1）6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量

6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-7 に示した。

6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量は、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と比較して統計学的に有意な差がみられた（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 2.7.6.9-7　6 週における ABPM による拡張期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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)
ベースラインからの変化量					
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

2）6 週（LOCF）における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

6 週（LOCF）における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を表 2.7.6.9-8 に示した。

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-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 投与群においてもプラセボと比較して統計学的に有意な差がみられた（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 2.7.6.9-8　6 週（LOCF）における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（最大の解析対象集団）

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)
ベースラインからの変化量					
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

3）その他の ABPM による収縮期血圧の評価項目

6 週における ABPM による収縮期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-9 に、プラセボ補正した収縮期血圧のトラフ／ピーク比を表 2.7.6.9-10 に示した。

6 週における ABPM による収縮期血圧の昼間平均値、夜間平均値、投与 0～12 時間後平均値及びトラフ時平均値のベースラインからの変化量は、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられた（p<0.001）。

オルメサルタン 40 mg 群との比較では、TAK-491 80 mg 群の昼間平均値の変化量及びトラフ時平均値の変化量の差（95%CI）が、それぞれ-2.22 mmHg（[-4.28, -0.16] mmHg）及び-2.33 mmHg（[-4.70, -0.04] mmHg）であり、オルメサルタン 40 mg 群と比較して TAK-491 80 mg 群は大きく下降した。

TAK-491 群のプラセボ補正した収縮期血圧のトラフ／ピーク比は、投与 24 時間後及び投与 12 時間後でそれぞれ 0.9 超及び 0.8 超で大きな違いはみられず、投与後に血圧が同様に下降し、維持されていることが示された。TAK-491 群に用量依存性は認められず、オルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いもみられなかった。

表 2.7.6.9-9　6 週における ABPM による収縮期血圧のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

	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)
昼間平均値（午前 6 時～午後 10 時）の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-1.54 (1.064)	-12.57 (0.751)	-13.75 (0.746)	-14.96 (0.747)	-12.73 (0.737)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-11.03 (-13.59, -8.48)	-12.20 (-14.75, -9.65)	-13.41 (-15.97, -10.86)	-11.19 (-13.73, -8.65)
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）		0.16 (-1.90, 2.22)	-1.01 (-3.07, 1.04)	-2.22 (-4.28, -0.16)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.879	0.334	0.034	
夜間平均値（深夜 0 時～午前 6 時）の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-0.97 (1.105)	-11.10 (0.781)	-12.39 (0.775)	-13.35 (0.777)	-12.13 (0.766)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-10.13 (-12.79, -7.48)	-11.43 (-14.07, -8.78)	-12.38 (-15.03, -9.73)	-11.17 (-13.80, -8.53)
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）		1.03 (-1.12, 3.18)	-0.26 (-2.40, 1.88)	-1.21 (-3.35, 0.93)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.346	0.811	0.267	
投与 0～12 時間後平均値の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-1.37 (1.126)	-12.72 (0.795)	-14.05 (0.790)	-15.18 (0.791)	-13.07 (0.780)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-11.35 (-14.05, -8.64)	-12.68 (-15.38, -9.98)	-13.81 (-16.51, -11.11)	-11.70 (-14.39, -9.01)
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）		0.35 (-1.83, 2.54)	-0.98 (-3.16, 1.20)	-2.10 (-4.28, 0.08)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.750	0.378	0.059	
トラフ時（投与 22～24 時間後）平均値の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	242	250
調整済み平均値（標準誤差）	-1.21 (1.224)	-12.15 (0.864)	-12.39 (0.858)	-13.42 (0.862)	-11.10 (0.848)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-10.94 (-13.88, -8.00)	-11.18 (-14.11, -8.24)	-12.21 (-15.15, -9.28)	-9.88 (-12.81, -6.96)
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）		-1.05 (-3.43, 1.33)	-1.29 (-3.66, 1.08)	-2.33 (-4.70, 0.04)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.385	0.285	0.054	

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

表 2.7.6.9-10　プラセボ補正した収縮期血圧のトラフ／ピーク比（最大の解析対象集団）

	TAK-491			オルメサルタン
	20 mg (n=283)	40 mg (n=281)	80 mg (n=284)	40 mg (n=282)
投与 24 時間後 [1)]	1.034	0.959	0.952	0.915
投与 12 時間後 [2)]	0.896	0.833	0.879	0.830

1) ピーク効果間隔は、各被験者について、投与後 24 時間において収縮期血圧のベースラインからの最大低下が認められた 2 時間間隔として判定した。
2) ピーク効果間隔は、各被験者について、投与後 12 時間において収縮期血圧のベースラインからの最大低下が認められた 2 時間間隔として判定した。
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.1.4.1（5.3.5.1-4）から引用

4）その他の ABPM による拡張期血圧の評価項目

6 週における ABPM による拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-11 に、プラセボ補正した拡張期血圧のトラフ／ピーク比を表 2.7.6.9-12 に示した。

6 週における ABPM による拡張期血圧の昼間平均値、夜間平均値、投与 0～12 時間後平均値及びトラフ時平均値のベースラインからの変化量は、いずれの TAK-491 群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられた（$p<0.001$）。

オルメサルタン 40 mg 群との比較では、昼間平均値、夜間平均値、投与 0～12 時間後平均値及びトラフ時平均値のベースラインからの差において、オルメサルタン 40 mg 群と比較して TAK-491 80 mg 群は大きく下降した。

TAK-491 群のプラセボ補正した拡張期血圧のトラフ／ピーク比は、投与 24 時間後及び投与 12 時間後でそれぞれ 0.9 超及び 0.77 超であり大きな違いはみられず、投与後に血圧が同様に下降し、維持されていることが示された。TAK-491 群に用量依存性は認められず、オルメサルタン 40 mg 群と比較して大きな違いもみられなかった。

表 2.7.6.9-11　6 週における ABPM による拡張期血圧のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

	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)
昼間平均値（午前 6 時～午後 10 時）の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-0.59 (0.695)	-7.71 (0.490)	-8.43 (0.487)	-8.87 (0.488)	-7.82 (0.481)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-7.12 (-8.79, -5.45)	-7.84 (-9.51, -6.18)	-8.28 (-9.94, -6.61)	-7.23 (-8.89, -5.57)
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）		0.11 (-1.24, 1.45)	-0.62 (-1.96, 0.73)	-1.05 (-2.39, 0.30)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.877	0.369	0.126	
夜間平均値（深夜 0 時～午前 6 時）の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-0.96 (0.755)	-6.98 (0.533)	-7.90 (0.530)	-7.79 (0.531)	-7.62 (0.523)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-6.03 (-7.84, -4.21)	-6.94 (-8.75, -5.13)	-6.84 (-8.65, -5.03)	-6.66 (-8.47, -4.86)
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）		0.64 (-0.83, 2.10)	-0.27 (-1.74, 1.19)	-0.17 (-1.63, 1.29)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.394	0.712	0.818	
投与 0～12 時間後平均値の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	243	250
調整済み平均値（標準誤差）	-0.47 (0.736)	-7.72 (0.519)	-8.63 (0.516)	-8.88 (0.517)	-7.86 (0.510)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-7.25 (-9.02, -5.48)	-8.16 (-9.92, -6.40)	-8.41 (-10.17, -6.65)	-7.39 (-9.15, -5.64)
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）		0.14 (-1.29, 1.57)	-0.77 (-2.19, 0.65)	-1.02 (-2.44, 0.41)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.845	0.290	0.161	
トラフ時（投与 22～24 時間後）平均値の変化量（mmHg）					
n	120	241	244	242	250
調整済み平均値（標準誤差）	-1.12 (0.870)	-7.96 (0.614)	-7.93 (0.610)	-8.68 (0.612)	-7.56 (0.603)
調整済み平均値の差（95%信頼区間）（vs プラセボ）		-6.84 (-8.93, -4.75)	-6.80 (-8.89, -4.72)	-7.55 (-9.64, -5.47)	-6.44 (-8.52, -4.36)
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）		-0.40 (-2.09, 1.29)	-0.36 (-2.05, 1.32)	-1.11 (-2.80, 0.57)	
p 値（vs オルメサルタン）		0.642	0.672	0.196	

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

表 2.7.6.9-12　プラセボ補正した拡張期血圧のトラフ／ピーク比（最大の解析対象集団）

	TAK-491			オルメサルタン
	20 mg (n=283)	40 mg (n=281)	80 mg (n=284)	40 mg (n=282)
投与 24 時間後 [1)]	1.018	0.899	0.976	0.935
投与 12 時間後 [2)]	0.916	0.776	0.908	0.894

1) ピーク効果間隔は、各被験者について、投与後 24 時間において収縮期血圧のベースラインからの最大低下が認められた 2 時間間隔として判定した。
2) ピーク効果間隔は、各被験者について、投与後 12 時間において収縮期血圧のベースラインからの最大低下が認められた 2 時間間隔として判定した。
総括報告書（改訂版 1）Table 15.2.2.4.1（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は以下のいずれかの条件を満たす被験者と定義した。

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
iii)　i)及び ii)

効果判定基準を達成した被験者の割合を表 2.7.6.9-13 に示した。効果判定基準を達成した被験者の割合は、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。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 2.7.6.9-13　効果判定基準を達成した被験者の割合（最大の解析対象集団）

	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	
収縮期血圧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

2.7.6.9.2.3 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「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 2.7.6.9-14 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 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 2.7.6.9-14　投与群ごとの曝露状況（投与日数）（安全性データの解析対象集団）

	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）有害事象

1）有害事象の発現頻度

すべての有害事象を表 2.7.6.9-15 に示した。

投与群別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 35.9%（51/142 例）、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）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こともなかった。

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象

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)
発現例数（%）	51 (35.9)	109 (38.5)	101 (35.9)	117 (41.2)	107 (37.9)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
好塩基球増加症	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)
貧血	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
血小板血症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
好酸球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	3 (2.1)	8 (2.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.1)
動悸	2 (1.4)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	1 (0.4)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
左室肥大	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
洞性徐脈	0	0	0	2 (0.7)	0
頻脈	0	0	2 (0.7)	0	0
狭心症	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.4)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0	0	0
拡張機能障害	0	0	0	0	1 (0.4)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
乗物酔い	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
耳垢栓塞	1 (0.7)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0
眼障害	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (2.1)	0
結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
白内障	0	0	0	1 (0.4)	0
結膜出血	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜充血	0	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	0	0	1 (0.4)	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.4)	0
網膜動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.4)	0
視力障害	0	0	0	1 (0.4)	0
硝子体出血	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	6 (4.2)	24 (8.5)	19 (6.8)	12 (4.2)	16 (5.7)
下痢	0	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)
消化不良	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)
悪心	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
腹痛	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
便秘	1 (0.7)	4 (1.4)	0	0	0
腹部不快感	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
胃炎	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0
歯痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
嘔吐	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
齲歯	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
憩室	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔核	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.4)
下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門直腸障害	0	0	0	0	1 (0.4)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (0.4)	0
嚥下障害	0	1 (0.4)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.4)	0
食中毒	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (0.4)
歯周炎	0	1 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	7 (4.9)	12 (4.2)	12 (4.3)	16 (5.6)	18 (6.4)
疲労	1 (0.7)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)
末梢性浮腫	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)
胸痛	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)
易刺激性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
発熱	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
適用部位血腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
無力症	0	0	0	2 (0.7)	0
浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ポリープ	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
適用部位紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0
適用部位疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位丘疹	0	0	0	0	1 (0.4)
適用部位発疹	0	0	0	1 (0.4)	0
適用部位反応	0	0	0	1 (0.4)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)
悪寒	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面痛	1 (0.7)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0
疼痛	0	1 (0.4)	0	0	0
圧痛	0	0	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.4)
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	14 (9.9)	25 (8.8)	22 (7.8)	27 (9.5)	26 (9.2)
尿路感染	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)	4 (1.4)
鼻咽頭炎	0	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)
上気道感染	4 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)
気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
インフルエンザ	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
下気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)
咽頭炎	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膀胱炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
気管炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
急性扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0
細菌尿	0	0	1 (0.4)	0	0
デング熱	0	0	0	1 (0.4)	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.4)
赤痢	0	0	0	1 (0.4)	0
耳感染	1 (0.7)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4)	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.4)	0	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0
歯感染	0	0	1 (0.4)	0	0
腸チフス熱	1 (0.7)	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
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)
挫傷	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
関節捻挫	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
転倒・転落	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	2 (0.7)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
背部損傷	0	0	0	0	1 (0.4)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.4)
足骨折	0	1 (0.4)	0	0	0
熱疲労	0	1 (0.4)	0	0	0
切開部位痛	0	0	1 (0.4)	0	0
関節脱臼	1 (0.7)	0	0	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.4)	0	0
サンバーン	0	0	1 (0.4)	0	0
熱傷	0	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	3 (2.1)	17 (6.0)	16 (5.7)	25 (8.8)	19 (6.7)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
尿中白血球陽性	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
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)
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)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
尿中結晶陽性	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
血中インスリン減少	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
尿中血陽性	0	0	0	2 (0.7)	1 (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)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
体重増加	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
尿中細菌検出	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)
血中カルシウム増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
血中尿酸増加	0	0	0	2 (0.7)	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
単球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
好中球数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	0
心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	1 (0.4)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (0.4)	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.4)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.4)	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.4)	0	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0
単球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	8 (5.6)	19 (6.7)	20 (7.1)	28 (9.9)	17 (6.0)
脂質異常症	3 (2.1)	10 (3.5)	11 (3.9)	16 (5.6)	10 (3.5)
高コレステロール血症	2 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	0	4 (1.4)	5 (1.8)	2 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高血糖	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
高脂血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲亢進	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
２型糖尿病	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	0
痛風	0	0	0	0	1 (0.4)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	0
低血糖症	0	0	0	1 (0.4)	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝症候群	0	1 (0.4)	0	0	0
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)
背部痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.8)
関節痛	2 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)
四肢痛	2 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)
筋骨格痛	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚部痛	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)
関節腫脹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外骨腫	0	0	0	1 (0.4)	0
側腹部痛	0	0	1 (0.4)	0	0
筋拘縮	0	0	0	1 (0.4)	0
筋緊張	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.4)	0
骨関節炎	0	0	1 (0.4)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (0.4)	0
重感	0	0	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
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
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	13 (9.2)	25 (8.8)	15 (5.3)	26 (9.2)	21 (7.4)
頭痛	10 (7.0)	13 (4.6)	9 (3.2)	16 (5.6)	9 (3.2)
浮動性めまい	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)
錯感覚	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
灼熱感	0	1 (0.4)	0	0	0
手根管症候群	0	1 (0.4)	0	0	0
群発頭痛	0	0	0	0	1 (0.4)
味覚異常	0	0	1 (0.4)	0	0
てんかん	0	1 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.4)	0
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.4)	0
精神障害	3 (2.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
不安	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不安障害	0	0	0	1 (0.4)	0
無感情	0	0	0	0	1 (0.4)
神経過敏	0	1 (0.4)	0	0	0
ストレス	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (2.1)	6 (2.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	2 (0.7)
血尿	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
頻尿	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
排尿困難	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
白血球尿	0	0	0	2 (0.7)	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	0
尿臭異常	0	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
勃起不全	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
乳房痛	0	0	0	1 (0.4)	0
乳房腫脹	0	0	0	0	1 (0.4)
月経前症候群	0	0	0	0	1 (0.4)
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)
咳嗽	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
口腔咽頭痛	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
呼吸困難	1 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻閉	0	2 (0.7)	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アレルギー性呼吸器症状	0	1 (0.4)	0	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻出血	0	0	0	1 (0.4)	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (0.4)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.9-15　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
鼻の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (0.4)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (0.4)	0
喘息発作重積	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	12 (4.2)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)
紅斑	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
発疹	0	5 (1.8)	0	0	2 (0.7)
斑状出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
点状出血	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
脱毛症	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)
皮膚刺激	0	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	5 (3.5)	3 (1.1)	0	4 (1.4)	2 (0.7)
低血圧	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)
潮紅	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)
血腫	1 (0.7)	0	0	0	0
ほてり	1 (0.7)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0
虚血	1 (0.7)	0	0	0	0
ショック	0	1 (0.4)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.1.2（5.3.5.1-4）から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.9-16 に示した。

投与群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、プラセボ群で 7.0%（10/142 例）、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）及びオルメサルタン 40 mg 群で 9.9%（28/282 例）であり、TAK-491 群の有害事象の発現頻度は、プラセボ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こともなかった。

表 2.7.6.9-16　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 基本語	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)
発現例数（%）	10 (7.0)	36 (12.7)	31 (11.0)	31 (10.9)	28 (9.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
好塩基球増加症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血小板血症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
貧血	0	0	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
動悸	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
耳鳴	0	0	0	1 (0.4)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0
眼障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
網膜動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	0	0
視力障害	0	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	1 (0.7)	7 (2.5)	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.1)
下痢	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
悪心	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
便秘	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
消化不良	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腹痛	0	0	0	1 (0.4)	0
嘔吐	0	0	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)	5 (1.8)	5 (1.8)
疲労	0	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)
末梢性浮腫	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
易刺激性	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
無力症	0	0	0	1 (0.4)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (0.4)	0
臨床検査	0	8 (2.8)	8 (2.8)	8 (2.8)	5 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)
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)
尿中結晶陽性	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
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
体重増加	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.7)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 2.7.6.9-16　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0
血中インスリン減少	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.4)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0
単球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0
単球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.4)	0
白血球数増加	0	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (2.5)	3 (1.1)
脂質異常症	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
高カリウム血症	1 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	0
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	1 (0.4)	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節痛	0	1 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	3 (2.1)	8 (2.8)	8 (2.8)	11 (3.9)	10 (3.5)
浮動性めまい	1 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (2.1)	7 (2.5)
頭痛	2 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	7 (2.5)	2 (0.7)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
不眠症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
無感情	0	0	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
頻尿	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
蛋白尿	1 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0
血尿	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
勃起不全	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0

表 2.7.6.9-16　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (1.8)	0	1 (0.4)	2 (0.7)
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	2 (0.7)	0	0	0
咳嗽	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.4)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
発疹	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
多汗症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
低血圧	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
潮紅	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4)	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.1.7（5.3.5.1-4）から引用

3）比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.9-17 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上にみられた有害事象は、頭痛及び脂質異常症であった。頭痛の発現頻度は、プラセボ群（7.0%）と比較して TAK-491 群及びオルメサルタン群（3.2%～5.6%）で低かったが、脂質異常症の発現頻度は、プラセボ群（2.1%）と比較して TAK-491 群及びオルメサルタン群（3.5%～5.6%）で高かった。全体で次に多くみられた有害事象は浮動性めまいであり、投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった（2.1%～3.5%）。

表 2.7.6.9-17　有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 2%以上）

基本語	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)
頭痛	10 (7.0)	13 (4.6)	9 (3.2)	16 (5.6)	9 (3.2)
脂質異常症	3 (2.1)	10 (3.5)	11 (3.9)	16 (5.6)	10 (3.5)
浮動性めまい	4 (2.8)	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	10 (3.5)
尿路感染	1 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.8)	8 (2.8)	4 (1.4)
下痢	0	7 (2.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)
鼻咽頭炎	0	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)
背部痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.8)
疲労	1 (0.7)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)
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)
上気道感染	4 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 12.d（5.3.5.1-4）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

死亡例は、TAK-491 20 mg 群の 1 例（胃腸出血及びショック）でみられ、治験薬との因果関係はいずれの事象でも否定された。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.9-18 及び表 2.7.6.9-19 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 2.1%（3/142 例）、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）及びオルメサルタン 40 mg 群で 0.7%（2/282 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。死亡の胃腸出血及びショック以外の重篤な有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

表 2.7.6.9-18　重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	プラセボ	TAK-491			オルメサルタン	全体
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg	
	(n=142)	(n=283)	(n=281)	(n=284)	(n=282)	(n=1272)
発現例数	3 (2.1)	8 (2.8)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	14 (1.1)
心臓障害	1 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.2)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
胃腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.2)
蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
下気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
神経障害	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
てんかん	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
喘息発作重積	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
虚血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)
ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.1.11（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6.9-19　重篤な有害事象の発現症例一覧

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発現した事象
総括報告書（改訂版 1）Table 15.3.2.2（5.3.5.1-4）から引用

3）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.9-20 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、プラセボ群で 4.2%（6/142 例）、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%（6/282 例）及びオルメサルタン 40 mg 群で 1.4%（4/282 例）であった。

表 2.7.6.9-20　治験薬投与中止に至った有害事象

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	紅潮	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

表 2.7.6.9-20　治験薬投与中止に至った有害事象（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 20 mg（続き）	[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
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

（4）臨床検査値

臨床検査値（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。

（5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン（体重及び脈拍）及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

2.7.6.9.3 結論

TAK-491 は本態性高血圧症患者に対して強力な降圧効果を示し、良好な安全性プロファイルを持つことが示された。

- TAK-491 20、40 及び 80 mg の投与により、ABPM 及び診察室トラフ時測定の収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボと比較して統計学的に有意に下降した。
- 主要評価項目の収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量について、TAK-491 80 mg 群とオルメサルタン 40 mg 群の投与群間差（95%CI）は-2.06 mmHg（[-4.00, -0.12] mmHg）であり、TAK-491 80 mg はオルメサルタン 40 mg に対して優越性が認められた。
- 重要な副次評価項目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について、TAK-491 80 mg 群とオルメサルタン 40 mg 群の投与群間差（95%CI）は-2.71 mmHg（[-5.34, -0.09] mmHg）であり、TAK-491 80 mg はオルメサルタン 40 mg に対して非劣性が示された。
- 主要評価項目の収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量について、TAK-491 40 mg はオルメサルタン 40 mg に対して非劣性が認められた。
- TAK-491 20～80 mg の投与量の範囲では、用量依存的な降圧効果が示され、80 mg と 40 mg の収縮期血圧の 24 時間平均値及び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差は、それぞれ-1.14 mmHg 及び-3.11 mmHg であった。
- TAK-491 の安全性及び忍容性プロファイルは、プラセボ及びオルメサルタンと同様であった。

2.7.6.10 小児高血圧症患者を対象とした第 3 相長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	〔主目的〕 6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧患者を対象に TAK-536 投与時の安全性を検討する。 〔副目的〕 6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧患者を対象に TAK-536 投与時の有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第 3 相、長期投与試験
対象	1. 対象：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 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 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 (2) 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。なお、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。 (3) 日本人で高血圧と診断された者。高血圧性臓器障害を合併しない本態性高血圧では、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 2.7.6.10-5）」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する二次性高血圧の場合は、上記基準値の 90 パーセンタイル以上とする。 さらに、以下の基準を満たす必要がある。 1）観察期開始時に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）に上記診察室座位拡張期又は収縮期血圧の基準を満たす者 2）観察期開始時に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、上記診察室座位拡張期又は収縮期血圧の基準を満たす者。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 (4) 性別不問、同意取得時に 6 歳以上 16 歳未満である者 (5) スクリーニング時の体重が 20 kg 以上である者 (6) 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 (7) 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≥30 mL/min/1.73 m^2）しており、移植腎動脈狭窄がないという根拠資料（ドップラーエコー又は CT、MRI 等）がある者。また、免疫抑制療法を受けている場合は、スクリーニング時の 30 日以上前から用量が変更されていない者 (8) 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 (9) 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

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 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） (2) 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） (3) 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 2.7.6.10-5）」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） (4) 悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者 (5) 観察期間中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 (6) 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 (7) 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 (8) 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 (9) 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、治験責任医師又は治験分担医師によって本治験への参加が不適当と判断された者 (10) スクリーニング時にコントロール不良の糖尿病（HbA1c>9.0%）である者 (11) スクリーニング時に 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 (12) スクリーニング時に基準値上限を超える高カリウム血症が認められる者 (13) スクリーニング時に 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 (14) ARB に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者 (15) 併用禁止薬による治療が必要な者 (16) 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
計画被験者数	治療期移行例として [redacted] 例

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間	1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与した。 1)　観察期 適格性が確認された被験者に、体重が 50 kg 未満の場合は TAK-536 2.5 mg 顆粒（観察期プラセボ）、体重が 50 kg 以上の場合は TAK-536 5 mg 錠（観察期プラセボ）を 2 週間（許容範囲 1～4 週間）投与した。観察期開始時まで RAS 阻害薬（ACE 阻害薬、ARB 及び直接的レニン阻害薬）を使用していた者は、観察期開始時から使用を中止した。観察期開始時に降圧薬を完全に中止することが困難であれば、プラセボ投与と並行して漸減することも可能としたが、最低でも治療期第 1 期開始 1 週前までには中止した。β 遮断薬は、離脱症候群が生じる恐れがあるため、原則、漸減してから中止することとした。 2)　治療期第 1 期（0～12 週） 観察期で選択したプラセボと同用量の実薬を開始用量とし、体重が 50 kg 未満の場合は TAK-536 2.5 mg 顆粒、5 mg 錠、10 mg 錠又は 20 mg 錠のいずれかを、体重が 50 kg 以上の場合は 5 mg 錠、10 mg 錠、20 mg 錠又は 40 mg 錠のいずれかを投与した。降圧目標*に達しておらず、忍容性に問題がないと判断された場合は、段階的に増量した。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うが、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被験者に対しては、6 週に規定外の来院を設定し増量できることとした。増量により忍容性に問題がみられた場合は減量することができることとした。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者で、治験薬に加えて更に降圧治療が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者は、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。 3)　治療期第 2 期（12～52 週） 治療期第 1 期終了時での治療を引き続き行うが、降圧目標*に達しておらず、忍容性に問題がないと判断された場合は、最大用量（体重 50 kg 未満：20 mg、体重 50 kg 以上：40 mg）まで段階的に増量することを可能とした。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とした。増量により忍容性に問題がみられ、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。 *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 2.7.6.10-5）」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
評価項目及び その評価基準	主要評価項目 1. 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） 副次評価項目 1. 有効性 (1)　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧 (2)　降圧目標*を達成した被験者の割合 *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 2.7.6.10-5）」の 95 パーセンタイル未満、二次性高血圧では上記基準値の 90 パーセンタイル未満 2. 薬物動態 TAK-536（未変化体）及びその代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中薬物濃度

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	主要評価項目の解析： 1. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は、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した。 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 1)　有害事象 治療期用治験薬投与開始後に発現した有害事象について解析した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象、重篤な有害事象及びすべての有害事象の発現時期別 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（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）による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 当該被験薬（対照薬）と時間的な相関関係がない。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 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 2)　身体計測値（体重、身長、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） 計量値について、検査値及び観察期終了時（0 週）からの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。また、検査値の個別推移図を作成した。計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。 副次評価項目の解析： 「最大の解析対象集団」は、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した。 「最大の解析対象集団」を対象として解析した。 1. 有効性 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び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、以下同様）及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。 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及び収縮期血圧それぞれの観察期終了時（0 週）からの変化量について、要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を適用した。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. 薬物動態 「最大の解析対象集団」のうち TAK-536 の血漿中薬物濃度が適切に測定された症例を対象として解析した。 治療期の各評価時点における TAK-536、M-I 及び M-II の血漿中薬物濃度について、要約統計量を算出した。
施設数	17 施設（日本）
試験期間	2016 年 8 月 18 日～2019 年 6 月 4 日

2.7.6.10.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール

時期		スクリーニング期		治療期第 1 期					
項目		スクリーニング [6]	単盲検 [8]	用量漸増第 1 期					
週／日	（週）	-	-2	0	2	4	(6)[9]	8	12
	（日）	-28	-14	1	15	29	43	57	85
VISIT 番号		1	2	3	4	5	6	7	8
同意取得		X							
選択基準／除外基準		X	X	X					
人口統計学的データ、既往歴、前治療薬		X							
合併症		X							
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X
診察		X	X	X	X	X	X	X	X
診察室座位血圧・脈拍数		X	X	X	X	X	X	X	X
診察室立位血圧・脈拍数				X					X
体重・身長		X	X	X					X
有害事象等の評価		X[7]	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [1]		X		X	X	X	X[10]	X	X
HbA1c[2]		X							X
血漿中薬物濃度 [3]					X	X		X	X
妊娠検査（hCG）[4]		X		X					X
安静時 12 誘導心電図		X							X
家庭血圧 [5]			X						
治験薬の処方			X	X	X	X	X	X	X
服薬状況				X	X	X	X	X	X

治療期用治験薬の投与開始日を 1 日と起算した

1) 空腹時でなくてもよいこととした。また、治験薬増量時には、治験責任医師が必要と判断した場合、院内検査によって腎関連項目を測定し忍容性の確認を実施した。
2) 糖尿病患者のみ実施した。
3) 治療期 12 週までの各来院では、各来院の治験薬投与前に臨床検査の採血と同時に 1 回採血を行った。また、測定可能な被験者については、治験薬投与 1～3 時間後にも 1 回（計 2 回）採血を行った。治療期 16 週来院では治験薬投与 2 時間後（許容範囲 1～3 時間後）に採血を行った。
4) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。
5) 治療期第 1 期開始時では来院日の前後 1 週間、治療期第 1 期 2 週から治療期第 1 期 8 週では各評価時点（来院した場合、治療期第 1 期 6 週を含む）の来院翌日から 1 週間、治療期第 1 期 12 週では来院日の前日から前 1 週間、可能な限り 1 日 2 回（連続）、服薬直前に家庭血圧を測定するよう指導し、家庭血圧の測定値が規定した基準を上回った場合には治験実施医療機関に連絡するように被験者及び両親／法的保護者を指導した。
6) スクリーニングと単盲検開始を同日に実施することも可能とした。その場合、共通する検査を重複して実施する必要はないこととした。
7) 同意取得から VISIT1 までの間に発現した事象を聴取した。
8) 最短 1 週間で血圧が組入れ基準を満たした場合は治療期に移行可能とした。降圧薬による前治療を受けていた被験者のみ、血圧が組入れ基準を満たさない場合は単盲検下での期間の延長を可能とし、単盲検下での期間を最大 4 週間とした。
9) 4～8 週の来院間において、より早期に更に血圧を下げる必要があると判断された被験者に対しては、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、6 週に追加の規定外来院を設定し、治験薬を増量することを可能とした。
10) 治験薬増量のための予定外来院として 6 週を設定した場合の臨床検査は、臨床検査測定機関において腎関連項目（BUN、クロライド、クレアチニン、eGFR、カリウム及びナトリウム）のみ実施した。また、治験責任医師が必要と判断した場合は、院内検査として腎関連項目を測定することとした。

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール（続き）

時期		治療期第 2 期						後観察期
項目		用量漸増第 2 期						後観察期
週／日	（週）	16	20	24	32	40	52 又は中止時 [12)]	54[12)]
	（日）	113	141	169	225	281	365	379
VISIT 番号		9	10	11	12	13	14	15
同意取得								
選択基準／除外基準								
人口統計学的データ、既往歴、前治療薬								
合併症								
併用薬		X	X	X	X	X	X	X
診察		X	X	X	X	X	X	X
診察室座位血圧・脈拍数		X[11)]	X	X	X	X	X	X
診察室立位血圧・脈拍数				X			X	
体重・身長				X		X	X	
有害事象等の評価		X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [1)]		X		X		X	X	
HbA1c[2)]				X			X	
血漿中薬物濃度 [3)]		X[11)]						
妊娠検査（hCG）[4)]				X			X	
安静時 12 誘導心電図				X			X	
治験薬の処方		X	X	X	X	X		
服薬状況		X	X	X	X	X	X	

治療期用治験薬の投与開始日を 1 日と起算した

1) 空腹時でなくてもよいこととした。また、治験薬増量前には、治験責任医師が必要と判断した場合、院内検査によって腎関連項目を測定し忍容性の確認を実施した。

2) 糖尿病患者のみ実施した。

3) 治療期 12 週までの各来院では、各来院の治験薬投与前に臨床検査の採血と同時に 1 回採血を行った。また、測定可能な被験者については、治験薬投与 2 時間後（許容範囲 1～3 時間後）にも 1 回（計 2 回）採血を行った。治療期 16 週来院では治験薬投与 2 時間後（許容範囲 1～3 時間後）に採血を行った。

4) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。

11) 16 週に限り、治験薬投与 2 時間後（許容範囲 1～3 時間後）に臨床検査及び血漿中薬物濃度測定のための採血を実施し、バイタルサインは治験薬投与後の測定とした。

12) 治療期開始後に早期に中止した場合、診察室座位血圧は投与中止後 3 日以内、その他の検査・観察・評価項目は投与中止後 14 日以内に可能な限り実施した（最終投与日の翌日を 1 日と起算した）。なお、早期中止例については後観察期の実施は不要とした。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示した。

同意を取得した被験者は 35 例で、このうち 27 例（体重 50 kg 未満が 22 例、50 kg 以上が 5 例）が治療期に移行した。

体重 50 kg 未満の 22 例のうち 19 例（86.4%）が治療期を完了し、3 例（13.6%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は「有害事象」（1 例）、「代諾者による中止」（2 例）であった。19 例（86.4%）が後観察期を完了した。

体重 50 kg 以上の 5 例のうち 4 例（80.0%）が治療期を完了し、1 例（20.0%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は、「被験者の自発的な中止」（1 例）であった。4 例（80.0%）が後観察期を完了した。

「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治療期用治験薬を投与された 27 例が採用された。

表 2.7.6.10-3　被験者の内訳（治療期移行例）

	<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）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-4 に示した。

性別、BMI、高血圧罹病期間、高血圧症の種類、eGFR では体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上で若干の差がみられたが、他の項目については大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-4　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）

項目		<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
年齢（歳）		9.0 (2.54)	12.8 (2.49)	9.7 (2.91)
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）		128.4 (10.92)	160.4 (16.30)	134.3 (17.26)
体重（kg）		31.94 (8.306)	63.78 (10.139)	37.83(15.180)
BMI（kg/m^2）		19.29 (4.216)	24.86 (2.726)	20.32 (4.513)
高血圧罹病期間（年）		2.30 (2.152)	1.66 (2.418)	2.18 (2.168)
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)
薬剤誘発性	有	3 (14.3)	0	3 (12.5)
	無	18 (85.7)	3 (100.0)	21 (87.5)
疾患起因性	有	20 (95.2)	3 (100.0)	23 (95.8)
	無	1 (4.8)	0	1 (4.2)
腎移植の手術歴	有	4 (18.2)	0	4 (14.8)
	無	18 (81.8)	5 (100.0)	23 (85.2)
観察期開始前の降圧薬使用	有	6 (27.3)	1 (20.0)	7 (25.9)
	無	16 (72.7)	4 (80.0)	20 (74.1)
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)
診察室座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）		123.2 (12.55)	136.6 (8.32)	125.7 (12.89)
診察室座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）		72.1 (14.01)	71.6 (11.87)	72.0 (13.43)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)		99.571 (30.9858)	131.438 (26.1758)	105.472 (32.2493)

例数（%）、年齢、身長、体重、BMI、高血圧罹病期間、診察室座位収縮期血圧、診察室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

2.7.6.10.2.2 有効性の評価

（1）投与量

本試験では、体重 50 kg 未満の場合は TAK-536 2.5 mg、体重が 50 kg 以上の場合は TAK-536 5 mg を開始用量とし、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 2.7.6.10-5）」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）に達しない場合は、忍容性を確認しながら段階的（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（50 kg 未満：20 mg、50 kg 以上：40 mg）まで増量することとした。また、増量により忍容性に問題が認められた場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬を減量できることとした。

表 2.7.6.10-5　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）、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 から引用
90th、95th、99th はそれぞれ 90、95、99 パーセンタイルを表す。

12 週及び治療期終了時の投与量を表 2.7.6.10-6 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 2.7.6.10-6　12 週及び治療期終了時の投与量（安全性データの解析対象集団）

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）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ベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-7 に示した。

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、いずれの時点でも統計学的に有意に下降した（いずれも p<0.05）。2 週、治療期第 1 期終了時及び治療期第 2 期終了時の変化量は、それぞれ-7.9、-13.9 及び-10.9 mmHg であった。

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、54 週を除きいずれの時点でも統計学的に有意に下降した（いずれも p<0.05）。2 週、治療期第 1 期終了時及び治療期第 2 期終了時の変化量は、それぞれ-7.7、-12.4 及び-10.0 mmHg であった。

表 2.7.6.10-7　診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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	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	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	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	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

各評価時点における体重別の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 2.7.6.10-8 及び表 2.7.6.10-9 に示した。

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。拡張期血圧の下降はその後も持続し、治療期第 1 期終了時の変化量はそれぞれ-14.8 及び-10.0 mmHg、治療期第 2 期終了時の変化量はそれぞれ-10.3 及び-13.6 mmHg であった。

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。収縮期血圧の下降はその後も持続し、治療期

第 1 期終了時の変化量はそれぞれ-13.5 及び-7.6 mmHg、治療期第 2 期終了時の変化量は-8.8 及び-15.4 mmHg であった。

表 2.7.6.10-8　体重別の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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	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	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 2.7.6.10-9　体重別の診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

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	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	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 2.7.6.10-10 に示した。

降圧目標を達成した被験者の割合は、体重 50 kg 未満、50 kg 以上及び全体で、2 週ではそれぞれ 45.5%（10/22 例）、40.0%（2/5 例）及び 44.4%（12/27 例）、治療期第 1 期終了時ではそれぞれ 68.2%（15/22 例）、40.0%（2/5 例）及び 63.0%（17/27 例）、治療期第 2 期終了時では 36.4%（8/22 例）、60.0%（3/5 例）及び 40.7%（11/27 例）であった。

表 2.7.6.10-10　降圧目標を達成した被験者の割合（最大の解析対象集団）

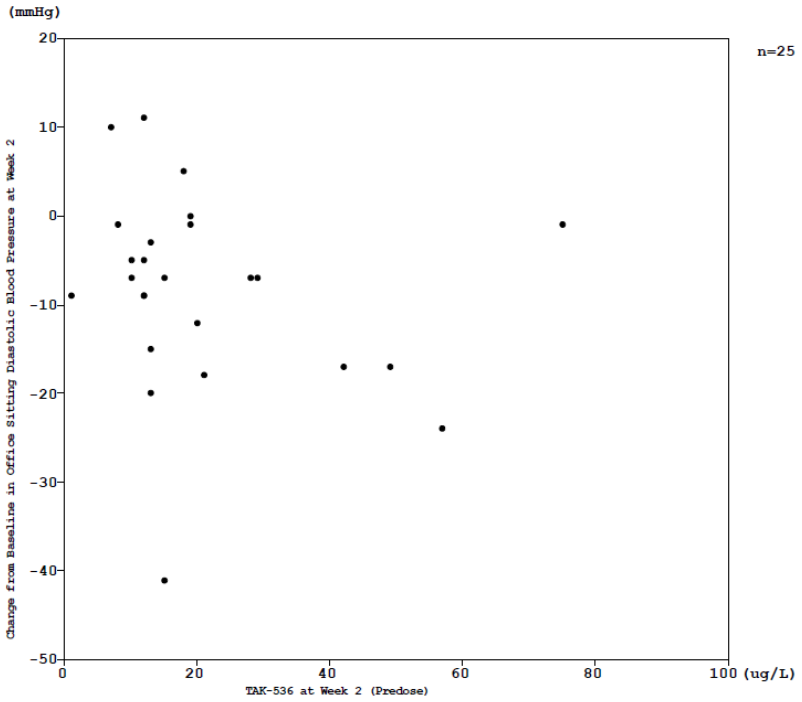
評価時点	<50 kg			≥50 kg			全体		
	n	達成	未達成	n	達成	未達成	n	達成	未達成
0 週	22	0	22 (100.0)	5	0	5 (100.0)	27	0	27 (100.0)
2 週	22	10 (45.5)	12 (54.5)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	27	12 (44.4)	15 (55.6)
4 週	22	10 (45.5)	12 (54.5)	5	1 (20.0)	4 (80.0)	27	11 (40.7)	16 (59.3)
8 週	22	11 (50.0)	11 (50.0)	5	3 (60.0)	2 (40.0)	27	14 (51.9)	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	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	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

2.7.6.10.2.3 薬物動態の解析

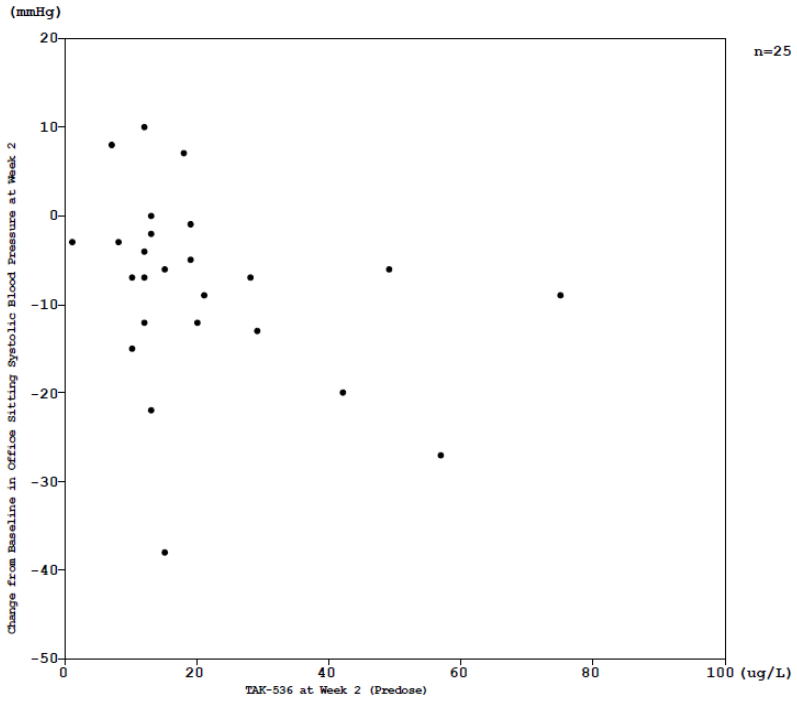
2 週における TAK-536 の血漿中薬物濃度と診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの変化量との関係を、それぞれ図 2.7.6.10-1 及び図 2.7.6.10-2 に示した。

例数が少ないため結果の解釈に限界はあるが、TAK-536 の血漿中薬物濃度が高いほど座位拡張期及び収縮期血圧が下降する傾向がみられた。



総括報告書 Figure 15.2.2.1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

図 2.7.6.10-1　TAK-536 の血漿中薬物濃度と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（2 週）



総括報告書 Figure 15.2.2.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

図 2.7.6.10-2　TAK-536 の血漿中薬物濃度と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（2 週）

2.7.6.10.2.4 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」における治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.6.10-11 に示した。

表 2.7.6.10-11　曝露状況（投与日数）（安全性データの解析対象集団）

	<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

（2）有害事象

すべて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それぞれ表 2.7.6.10-12 及び表 2.7.6.10-13 に示した。

有害事象の発現頻度は体重 50 kg 未満、50 kg 以上及び全体で、それぞれ 86.4%、100%及び 88.9%であった。

最もよくみられた有害事象は上咽頭炎であった。上咽頭炎の発現頻度は、体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ 40.9%及び 40.0%であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、高度の有害事象は体重 50 kg 未満の腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害各 1 例（同一症例）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、体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ 40.9%及び 60.0%であった。有害事象の程度はほとんどが軽度であった。高度の有害事象は体重 50 kg 未満の急性腎障害 1 例であった。

表 2.7.6.10-12　すべての有害事象

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
発現例数（%）	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)
眼乾燥	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)

表 2.7.6.10-12　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
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)
靱帯捻挫	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)
人による咬傷	1 (4.5)	0	1 (3.7)
靱帯損傷	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)

表 2.7.6.10-12　すべての有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
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]
総括報告書 Table 15.3.3.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.10-13　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 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
発現例数（%）	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]
総括報告書 Table 15.3.3.4（5.3.5.2-1）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

試験期間中に死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象及び重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.10-14 及び表 2.7.6.10-15 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、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。

重篤な有害事象のうち、腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害各 1 例は同一の被験者でみられた。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。

水痘の治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.10-14　重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
発現例数（%）	2 (9.1)	0	2 (7.4)
免疫系障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎移植拒絶反応	1 (4.5)	0	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	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	1 (4.5)	0	1 (3.7)
移植腎の合併症	1 (4.5)	0	1 (3.7)
腎および尿路障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)
急性腎障害	1 (4.5)	0	1 (3.7)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.3.8（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.10-15　重篤な有害事象の発現症例一覧

投与群	被験者番号 性別・年齢	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	2.5 mg（20[redacted]－20[redacted]） 5 mg（20[redacted]－20[redacted]）	水痘	20[redacted]/9/1 (215)	20[redacted]/9/20 (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

既往歴	合併症	前治療薬 [2)]	併用薬 [3)]
腎移植	慢性腎臓病 上気道感染 皮膚乾燥 中耳障害	Ambroxol hydrochloride Tipepidine hibenzate Cyproheptadine hydrochloride Carbocisteine Dexchlorpheniramine maleate Cefcapene pivoxil hydrochloride	Heparinoid, Methylprednisolone, Mycophenolate mofetil, Tacrolimus, Ambroxol hydrochloride, Tipepidine hibenzate, Dexchlorpheniramine maleate, Levocetirizine dihydrochloride, Montelukast sodium, Tulobuterol, Antibiotics-resistant lactic acid bacteriae, Carbocisteine, Sodium picosulfate, Bifidobacterium nos, Domperidone

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療期用治験薬投与開始日を 1 とした日数。

2) 前治療薬は観察期開始前 4 週間以内に投与終了した薬剤。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
20[redacted] 年 9 月 1 日から水痘発症し、9 月 3 日より発熱出現。9 月 4 日症状持続するため精査加療目的で入院となり、水痘の薬物治療を実施した。 9 月 7 日抗ウイルス薬で水痘は痂疲化したため退院となった。 10 月 30 日　9 月 20 日に症状消失したため完治と考え、有害事象の追跡を終了とした。免疫抑制剤との因果関係は否定できないが、治験薬との因果関係はないと考える。 重篤判定日：*同年 9 月 4 日	報告者の見解どおり本治験薬との関連はないと考える。他要因として、併用薬の免疫抑制剤が考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/9/1	頭部、体幹に発疹出現、次第に範囲拡大したため近医受診し水痘と診断。 バラシクロビル、レスタミンコーワクリームを処方され帰宅、様子観察。
*同年/9/3	39.6°C の発熱と数回の嘔吐出現。 週末の間自宅で安静にして様子観察していたが 39.0°C を超える発熱が続き、嘔吐もみられた。
*同年/9/4	37.7°C まで解熱はみられたが、元気がなく食欲もないため当院受診。加療目的にて入院。 CRP 5.9、水痘に対するアシクロビル、セファゾン、フェノール亜鉛華リニメントを投与。
*同年/9/7	CRP 1.1 へ低下し、すべての水疱が痂疲化したため、退院。
*同年/9/13	掻痒感の残存を認めた。
*同年/10/30	*同年/9/20 に掻痒感が消失したことを確認。

総括報告書 Table 15.3.1a（5.3.5.2-1）から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.10-15　重篤な有害事象の発現症例一覧（続き）

投与群	被験者番号 性別・年齢	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	2.5 mg（20[redacted]/4/18－20[redacted]） 5 mg（20[redacted]/4/26－20[redacted]） 10 mg（20[redacted]/5/23－20[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]/7/14 (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]/1/27 (285)	20[redacted]/2/3 (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

既往歴	合併症	前治療薬 [2)]	併用薬 [3)]
腎移植	アレルギー性鼻炎 肥満 歯肉腫脹 慢性腎臓病 頭痛 腎性貧血	Candesartan cilexetil Amlodipine besilate	Sulfamethoxazole;Trimethoprim, Cilnidipine, Methylprednisolone, Montelukast sodium, Mycophenolate mofetil, Olopatadine hydrochloride, Tacrolimus, Teprenone, Methylprednisolone sodium succinate, Sodium chloride, Glucose, Gusperimus hydrochloride, Glucose;Potassium chloride;Sodium chloride;Sodium lactate, Paracetamol, Ambroxol hydrochloride, Carbocisteine, Ceftriaxone sodium, Cefaclor, Darbepoetin alfa, Cefazolin sodium, Sodium bicarbonate, Ferrous sodium citrate, Bacillus mesentericus;Clostridium butyricum;Enterococcus faecalis, Domperidone, Hydroxyzine hydrochloride

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療期用治験薬投与開始日を 1 とした日数。

2) 前治療薬は観察期開始前 4 週間以内に投与終了した薬剤。

3) 重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤。

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【腎移植拒絶反応】 ［関連性］ 有害事象が治験薬によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 有害事象が治験薬以外によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 有害事象が治験手順によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 治験薬は免疫抑制治療とは独立しており、拒絶反応疑いとの因果関係はないと考える。生検の結果をうけて、事象名を腎移植後拒絶反応とし、診断がついたことで、他の要因はなしとした。また、因果関係を再考し、血清クレアチニン値上昇は拒絶反応に伴うものと判断され治験薬との因果関係は因果関係なしとした。 重症度：高度 重篤判定日：20[redacted] 年 5 月 29 日 手順との因果関係：関連なし	【腎移植拒絶反応】 本治験薬投与後の事象発現であるが、腎移植後のため、併用薬や移植腎拒絶反応の可能性も考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

【腎移植拒絶反応】

20[redacted]/[redacted]/[redacted]	慢性腎不全で他院にて経過観察されていたが、20[redacted] 年 [redacted] 月突然血圧が上昇し降圧薬開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日転居に伴い当院腎臓小児科紹介受診。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析カテーテル挿入。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日献腎移植。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 TAK-536 治験の同意取得。
20[redacted]/5/23	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日治験手順に従いカンデサルタン錠 2 mg、アムロジピン OD 錠 2.5 mg を中止とし TAK-536 プラセボを開始。血清クレアチニン 1.01 mg/dL。 *同年 4 月 18 日 TAK-536 2.5 mg 開始。血清クレアチニン 1.01 mg/dL。 *同年 4 月 26 日増量判定に基づき TAK-536 5 mg に増量。 *同年 5 月 23 日増量判定に基づき TAK-536 10 mg に増量。血清クレアチニン 1.32 mg/dL となりメドロール 2 mg/日隔日から 4 mg/日に増量。
*同年/5/29	血清クレアチニン 1.26 mg/dL。尿中リンパ球出現。腎移植後拒絶反応の疑いで入院加療。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500 mg/日）を開始。
*同年/5/30	移植腎生検施行。4 回穿刺、血腫形成なし。
*同年/5/31	ステロイドパルス療法終了。
*同年/6/3	血清クレアチニン 1.17 mg/dL。血清クレアチニンの改善が認められるまで入院の予定であったが、ステロイドパルス療法終了、生検後の合併症もないため、家族、本人の希望もあり、外来にて生検の結果確認後、治療方針決定となり退院。
*同年/6/6	血清クレアチニン 1.36 mg/dL。メドロール 20 mg/日に増量。
*同年/6/14	腎生検は被膜下の瘢痕と髄放射線障害があり、拒絶反応か否かの鑑別が困難であり、ボーダーライン（急性 T 細胞性関連型拒絶）との結果であった。ステロイドパルス療法 2 日間、その後免疫抑制剤（DSG）を 5～10 日間実施のため入院。
*同年/6/15	*同年 6 月 14 日、15 日ステロイドパルス療法実施（メチルプレドニゾロン 500 mg/日）。この期間のメチルプレドニゾロンの内服は休薬。
*同年/6/21	*同年 6 月 16 日よりメチルプレドニゾロン 4 mg/日の内服再開。 *同年 6 月 16 日～20 日免疫抑制剤（DSG 100 mg/日）点滴投与。 *同年 6 月 20 日血液検査で血清クレアチニン 1.41 mg/dL であり、尿素窒素 54.3 mg/dL と上昇。ステロイドパルスの影響が考えられ、翌 21 日までソルデム 500 mL/日点滴投与。
*同年/6/22	血清クレアチニン 1.35 mg/dL、尿素窒素 45.1 mg/dL。外来にて経過観察となり、退院。
*翌年/5/22	*翌年 5 月 8 日血清クレアチニン 1.71 mg/dL でありメドロール 4 mg/日から 2 mg/日隔日に減量した。 *翌年 5 月 22 日血清クレアチニン 1.63 mg/dL。メドロール減量後も血清クレアチニン値は安定しており、本事象に関しては軽快と判断し、これ以上の追跡は不要と判断。

総括報告書 Table 15.3.1a（5.3.5.2-1）から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【移植腎の合併症】 ［関連性］ 有害事象が治験薬によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 有害事象が治験薬以外によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：はい 原疾患・合併症→疾患名：腎移植 有害事象が治験手順によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 移植腎膀胱尿管接合部の外科的な要因に起因する事象のため内科的要素の関与は否定できる。 重症度：高度 重篤判定日：20[redacted] 年 7 月 14 日	【移植腎の合併症】 当該事象は、移植腎膀胱尿管接合部の外科的要因に起因するとの報告者の見解どおり本治験薬との関連はないと考える。

重篤な有害事象に関する経過

【移植腎の合併症】

20[redacted]/[redacted]/[redacted]	慢性腎不全で他院にて経過観察されていたが、20[redacted] 年 [redacted] 月突然血圧が上昇し降圧薬開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日転居に伴い当院腎臓小児科紹介受診。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析カテーテル挿入。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日献腎移植。20[redacted] 年 [redacted] 月拒絶反応認めるも以降安定。降圧剤 3 剤使用も血圧が高めで経過しており、治験紹介となり 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 TAK-536 治験の同意取得。
20[redacted]/6/15	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日治験手順に従いカンデサルタン錠 2 mg、アムロジピン OD 錠 2.5 mg を中止とし TAK-536 プラセボを開始。 *同年 4 月 18 日血圧 162/104 mmHg、TAK-536 2.5 mg から開始。 *同年 4 月 26 日血圧 129/75 mmHg で 5 mg に増量。 *同年 5 月 23 日血圧 125/62 mmHg で 10 mg に増量。 *同年 5 月 29 日～6 月 3 日まで腎移植後拒絶反応疑いで入院加療。腎生検、ステロイドパルス療法（3 日間）実施。腎生検は被膜下の瘢痕と髄放射線障害があり、拒絶反応か否かの鑑別が困難であり、ボーダーライン（急性 T 細胞性関連型拒絶）との結果。 *同年 6 月 14 日～6 月 22 日まで腎移植後拒絶反応の治療のために再度入院。ステロイドパルス療法 2 日間その後免疫抑制剤（DSG）を 5 日間実施。 *同年 6 月 15 日血圧 132/59 mmHg で増量判定に基づき TAK-536 20 mg に増量。
*同年/7/14	腎生検の結果より、移植腎尿管逆流が疑われ排尿時膀胱尿道造影検査を施行。排尿時に移植腎の腎杯まで逆流（＋）、尿管拡張（＋）であり、移植腎膀胱尿管逆流 Grade III < IV の診断。予防的抗菌薬投与目的にて入院加療となる。
*同年/7/17	セフトリアキソン Na 静注用 1 g を 2 回／日、3 日間投与し、退院となる。退院後はセファクロルカプセル 250 mg1 日 1 回 1 カプセル内服。
*同年/7/18	外来受診し、退院後感染兆候がないことを確認。
*同年/10/5	移植腎膀胱尿管逆流に対するデフラックス手術目的で当科に入院となる。翌 10 月 6 日手術予定。
*同年/10/6	デフラックス注入術施行。移植腎尿管口の 3 カ所に 0.6 mL ずつデフラックス注入。尿管口周囲に盛り上がりを形成。
*同年/10/7	腹部超音波検査で、明らかな尿管拡張なし。
*同年/10/11	経過良好にて退院。
*翌年/7/24	本事象は、既に軽快であり自他覚所見なく、状態が安定しているため、これ以上の追跡は不要と判断。

総括報告書 Table 15.3.1a（5.3.5.2-1）から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
【急性腎障害】 ［関連性］ 有害事象が治験薬によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：はい 有害事象が治験薬以外によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：はい その他：下痢、脱水 有害事象が治験手順によるものと評価し得る合理的な可能性がありますか？：いいえ 有害事象の内容について考えられる他要因の有無：あり（下痢と脱水） 血清クレアチニン値上昇原因として、拒絶反応はやや否定的であり、胃腸炎の進行によって生じた脱水に伴う腎機能低下に関与が疑われる薬剤として当該薬剤が強く病因として疑われるため、因果関係は否定できない。 誤記のため、第 3 報にて重篤な有害事象に使用していた薬剤（オロバタジン塩酸塩）の用法・用量を 1 日 1 回 2.5 mg/日から 1 日 2 回 5 mg/日に変更した。 重症度：高度 重篤判定日：20[redacted] 年 1 月 27 日 手順との因果関係：なし	【急性腎障害】 本治験薬投与後の事象発現であるため因果関係は否定できないが、患者の基礎疾患、併用薬剤等の影響も考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

【急性腎障害】

20[redacted]/[redacted]/[redacted]	慢性腎不全で他院にて経過観察されていたが、20[redacted] 年 [redacted] 月突然血圧が上昇し降圧薬開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日転居に伴い当院腎臓小児科紹介受診。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析カテーテル挿入。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日腹膜透析開始。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日献腎移植。20[redacted] 年 [redacted] 月拒絶反応認めるも以降安定。降圧剤 3 剤使用も血圧が高めで経過しており、治験紹介となり 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 TAK-536 治験の同意取得。
20[redacted]/6/15	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日治験手順に従いカンデサルタン錠 2 mg、アムロジピン OD 錠 2.5 mg を中止とし TAK-536 プラセボを開始。 *同年 4 月 18 日血圧 162/104 mmHg、TAK-536 2.5 mg から開始。 *同年 4 月 26 日血圧 129/75 mmHg で 5 mg に増量。 *同年 5 月 23 日血圧 125/62 mmHg で 10 mg に増量。 *同年 5 月 29 日～6 月 3 日まで腎移植後拒絶反応疑いで入院加療。腎生検、ステロイドパルス療法（3 日間）実施。腎生検は被膜下の瘢痕と髄放射線障害があり、拒絶反応か否かの鑑別が困難であり、ボーダーライン（急性 T 細胞性関連型拒絶）との結果。 *同年 6 月 14 日～6 月 22 日まで腎移植後拒絶反応の治療のために再度入院。ステロイドパルス療法 2 日間その後免疫抑制剤（DSG）を 5 日間実施。 *同年 6 月 15 日血圧 132/59 mmHg で増量判定に基づき TAK-536 20 mg に増量。 *同年 7 月 14 日腎生検の結果より、移植腎尿管逆流が疑われ排尿時膀胱尿道造影検査を施行。移植腎膀胱尿管逆流 Grade III < IV の診断で、 *同年 7 月 17 日まで予防的抗菌薬投与目的にて入院。 *同年 10 月 5 日から *同年 10 月 11 日まで入院し、移植腎膀胱尿管逆流に対するデフラックス注入術施行。
*翌年/1/26	夜間から嘔吐あり、救急外来受診し、血清クレアチニン 1.72 mg/dL、K 5.7 mEq/L、尿素窒素 43.2 mg/dL、尿酸 7.1 mg/dL。輸液後帰宅。
*翌年/1/27	状態確認のために来院。救急外来受診以降も嘔吐、下痢を認めていた。血清クレアチニン 3.25 mg/dL、K 6.0 mEq/L、尿素窒素 80.0 mg/dL、尿酸 12.6 mg/dL であり、急性腎障害のため入院。治験薬、タクロリムス水和物は *翌年 1 月 27 日より休薬。メチルプレドニゾロンの内服も休薬。
*翌年/1/29	*翌年 1 月 27 日～29 日までパルスステロイド療法実施（メチルプレドニゾロン 500 mg/日）。 *翌年 1 月 28 日タクロリムス水和物 3 mg/日で再開。重炭酸塩 12.7 mmol/L のため炭酸水素ナトリウム 2 g/日に増量。
*翌年/1/31	メチルプレドニゾロンの内服再開。
*翌年/2/1	夜間血圧 157/99 mmHg でアムロジピンベシル酸塩内服開始。
*翌年/2/2	血液検査施行し血清クレアチニン 1.66 mg/dL、K 5.1 mEq/L、尿素窒素 31.6 mg/dL、尿酸 5.7 mg/dL。夕方よりタクロリムス水和物 6 mg/日分 2 に増量。
*翌年/2/3	経過良好にて退院。

総括報告書 Table 15.3.1a（5.3.5.2-1）から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）その他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、体重 50 kg 未満の 1 例（4.5%）であり、50 kg 以上ではみられなかった。血中クレアチニン増加の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。

表 2.7.6.10-16　治験薬の投与中止に至った有害事象

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	転帰
[redacted] 女性・1[redacted]歳	血中クレアチニン増加	関連あり	軽度	未回復

MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.2a（5.3.5.2-1）から引用

② 特に注目すべき有害事象

低血圧関連の有害事象及び腎機能障害関連の有害事象を表 2.7.6.10-17 及び表 2.7.6.10-18 に示した。

低血圧関連の有害事象は、体重 50 kg 未満では 22.7%（5/22 例）（浮動性めまい 3 例並びに低血圧及び起立性低血圧各 1 例）、50 kg 以上では 40.0%（2/5 例）にみられた（体位性めまい及び失神各 1 例）。

腎機能障害関連の有害事象は、体重 50 kg 未満では 9.1%（2/22 例）（腎機能障害及び急性腎障害各 1 例）、50 kg 以上では 20.0%（1/5 例）にみられた（腎機能障害 1 例）。

表 2.7.6.10-17　低血圧関連の有害事象

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
発現例数（%）	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]
総括報告書 Table 15.3.1.2.10（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.10-18　腎機能障害関連の有害事象

器官別大分類 基本語	<50 kg (n=22)	≥50 kg (n=5)	全体 (n=27)
発現例数（%）	2 (9.1)	1 (20.0)	3 (11.1)
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]
総括報告書 Table 15.3.1.2.11（5.3.5.2-1）から引用

（4）臨床検査値

1）血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査及び血液生化学検査の平均値について、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。

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（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。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（20.0%）にみられた。

2）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。

（5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

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及び心電図については、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。

2.7.6.10.3 結論

- 有効性について、TAK-536 の投与により、治療期第 1 期終了時で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低下がみられ、それらは治療期第 2 期終了時まで継続した。
- 薬物動態について、2 週において TAK-536 の血漿中薬物濃度が高いほど座位拡張期及び収縮期血圧が下降する傾向がみられた。
- 安全性について、6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧患者に対して、TAK-536 を 52 週間投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.11 腎障害を伴う高血圧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）

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	腎障害を伴う高血圧症患者を対象に TAK-536 投与時の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第 3 相、一般臨床試験
対象	1. 対象：腎障害を伴う高血圧症患者 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たす者を対象とした。 (1)　対照観察期検査時（-2 週時）の eGFR 注）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 注） 男性：eGFR（mL/min/1.73 m^2）= $194Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 女性：eGFR（mL/min/1.73 m^2）= $194Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ (2)　降圧薬を投与していない、又は利尿薬（K 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 (3)　性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 (4)　治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (5)　治験への参加に先立って、文書による同意が得られた者 (6)　妊娠する可能性のある女性（閉経前、不妊でない）の場合、対照観察期から治験期間中適切な避妊の実施に同意した者 (7)　診療区分：外来 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1)　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 (2)　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

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(3) 下記のような循環器関連疾患・症状を有する者 i) 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、薬物加療を要する以下の疾患：狭心症、うっ血性心不全、不整脈 ii) 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） iii) 血管病：間欠性跛行などの症状を伴う閉塞性動脈硬化症 iv) 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）腎血管性高血圧症、腎動脈狭窄のある者 (4) 腎血管性高血圧症、腎動脈狭窄のある者 (5) 透析を行っている者又は透析が予定されている者 (6) 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 (7) 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） (8) 悪性腫瘍を有するもの (9) 対照観察期間中の治験薬の服薬率が 80%未満である者 (10) 過去に治験で TAK-536 の投与を受けたことがある者 (11) 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 (12) 対照観察期開始前 2 年以内に薬物濫用（違法薬物の使用）又はアルコール依存症の既往がある者 (13) 除外対象の治療*が必要な者 *：併用禁止薬 i) すべての降圧薬・抗狭心症薬 ただし、腎障害の基礎治療のために対照観察期開始前から使用している利尿薬（K 保持性利尿薬を除く）は、対照観察期開始直前の用法・用量を変更せずに併用することを可能とした。 また、対照観察期開始前 12 週以前から一定の用法・用量で尿蛋白減少のために用いられているジピリダモール、塩酸ジラゼプは、治験期間中も継続して用法・用量を変更せずに併用することは可能とした。 ii) 催眠鎮静薬・抗不安薬、テオフィリン類、パパベリン、抗うつ薬 ただし、催眠鎮静薬・抗不安薬は、単回のみの使用及び睡眠導入のために対照観察期開始前から頓用している場合は、頓用での併用を可能とした。 iii) 非ステロイド性消炎鎮痛薬 ただし、1 週間以内の短期間での併用は可能としたが、血圧測定日における起床時から血圧測定時までの使用は禁止した。また、抗血小板療法としてのアスピリンの少量投与は併用を可能とした。 iv) 甘草を含む製剤及び糖質コルチコイド製剤 v) エストロゲン製剤 vi) 抗不整脈薬 ただし、塩酸リドカイン製剤については、その使用が麻酔目的で、かつ血圧測定日における起床から血圧測定時までの使用以外の単回使用は可能とした。 vii) ジギタリス製剤 viii) カリウム補給薬 (14) 妊婦又は授乳婦である女性 (15) 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
計画被験者数	治療期移行例として 40 例 eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満：20 例 eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満：20 例 （評価可能例数としてはそれぞれ 15 例）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間	(1)　対照観察期 TAK-536 プラセボ錠を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 2 週間経口投与した。 (2)　治療期 TAK-536 10 mg 錠、20 mg 錠又は 40 mg 錠のいずれかを 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に 10 週間経口投与した。TAK-536 10 mg 錠より投与を開始し、降圧目標（座位収縮期血圧／座位拡張期血圧：130/80 mmHg 未満）に満たない場合は、忍容性を確認しながら 2 週ごとに段階的に TAK-536 を増量した（増量は治療期 2 週及び 4 週のみ）。なお、増量により忍容性に問題が認められた場合は減量できることとした。 対照観察期開始前に利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）が投与されていた場合は、治療期移行後も対照観察期直前の用法・用量を変更せず継続して投与した。 来院時を除く通常の服薬は朝食前・朝食後を問わず午前 9 時までとした。また、被験者ごとに毎日ほぼ一定時刻（服薬時刻のズレ幅を±3 時間までとした）に服薬するよう指導した。投与条件（朝食前・朝食後）は、治験期間を通じて変更しないように指導した。 血圧測定日及び血漿薬物濃度測定日の朝は治験薬を服薬せずに来院させ、対照観察期開始（-2 週）時以降の来院時は所定の検査が終了してから治験薬を服薬させた。
評価項目及び その評価基準	1. 有効性 主要評価項目 トラフ時座位拡張期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） 副次評価項目 (1)　トラフ時座位収縮期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） (2)　各評価時点のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧 (3)　有効症例の割合 (4)　血圧正常化症例の割合 2. 安全性 有害事象、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、安静時 12 誘導心電図所見 3. 薬物動態 TAK-536、M-I 及び M-II の血漿中薬物動態 4. その他の評価項目 尿中微量アルブミン（クレアチニン補正）、血中 β2 ミクログロブリン及び eGFR

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	「最大の解析対象集団」は、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した。 1. 有効性 主要評価項目の解析： 「最大の解析対象集団」を対象とし、主要評価項目である「治療期終了時点における対照観察期終了時点からのトラフ時座位拡張期血圧の変化量」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；以下同様）と平均値の両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を適用した。 副次評価項目の解析： トラフ時座位収縮期血圧（治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）並びに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両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を適用した。 有効症例の割合、血圧正常化症例の割合について、頻度集計を行った。 2. 安全性 「最大の解析対象集団」を対象として解析した。 有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類かつ基本語別に、頻度集計を行った。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり 当該被験薬、対照薬が関与したと疑われた場合 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 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 臨床検査、バイタルサイン、体重、安静時 12 誘導心電図は、検査項目ごとに、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、検査項目ごとに、治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を作成した。 3. 薬物動態 「最大の解析対象集団」のうち TAK536 が適切に測定された症例を対象として、eGFR 及び投与量別に評価時点ごとに TAK-536、M-I 及び M-II の血漿中濃度の要約統計量を算出した。
施設数	18 施設（日本）
試験期間	2009 年 7 月 [redacted] 日～2010 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.11.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール

項目	対照観察期	治療期						
Week	-2	0	1	2	4	6	8	10[1)]
Day	-14	1[2)]	8	15	29	43	57	71
同意取得	X[3)]							
選択・除外基準	X	X						
背景・既往歴・前治療薬	X							
合併症	X							
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
体重・身長[4)]	X	X		X	X	X	X	X
バイタルサイン								
座位血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X
臥位・立位血圧		X						X[5)]
妊娠検査[6)]	X	X						X[5)]
血漿中レニン活性		X						
臨床検査	X	X	X[7)]	X[8)]	X[8)]	(X)[9)]		X
尿中微量アルブミン、血中 β2 ミクログロブリン		X						X
血漿中薬物濃度				X	X	X	X	X[5)]
遺伝子解析用検体[10)]		X						
12 誘導心電図		X						X[5)]
眼底検査[11)]	X							
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象[12)]	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 早期に中止した場合は、最終 Visit と同様の検査・観察・評価を可能な限り実施した。有効性評価項目は投与中止後 3 日以内、安全性評価項目は投与中止後 14 日以内に実施した（最終投与日を「0 日」とした）。
2) 治療期用治験薬投与開始日を Day1 とした。
3) 対照観察期開始前
4) 身長は-2 週のみ測定した。
5) 対照観察期間中に中止した被験者については実施不要とした。
6) 妊娠する可能性のある女性の場合のみ実施した。
7) 尿素窒素、クレアチニン、K のみ（空腹時以外での実施も可）
8) 治験薬を増量する場合には、尿素窒素、クレアチニン、K の院内測定値による忍容性の確認も実施した。
9) 4 週時に治験薬を増量した症例のみ実施した（空腹時以外での実施も可）。
10) 同意・説明文書で遺伝子解析について同意を得た被験者のみを対象とした。
11) 対照観察期開始前 24 週間以内に実施していない場合に実施した。
12) Pretreatment event の評価も含む。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示した。

同意を取得した被験者は 101 例で、41 例が治療期に移行した。腎障害程度別の被験者数は、重度腎障害患者（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）が 19 例、中等度腎障害患者（eGFR≥30 mL/min/1.73 m^2）が 22 例であった。治療期用治験薬が投与された 41 例のうち、37 例が試験を完了し、4 例（重度腎障害患者 3 例、中等度腎障害患者 1 例）が試験を中止し

た。中止理由は、重度腎障害患者では「有害事象」（1 例）、「有効性の欠如」（1 例）及び「その他」（1 例）であり、中等度腎障害患者では「有害事象」（1 例）であった。

「最大の解析対象集団」には、治療期用治験薬が投与された 41 例全例を採用した。

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（治療期用治験薬が投与された被験者）

	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
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 (33.3)	1 (100.0)	2 (50.0)
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 (33.3)	0	1 (25.0)
その他	1 (33.3)	0	1 (25.0)

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

（2）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」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11-4 に示した。

全体で、性別は男性が 82.9%、女性が 17.1%、年齢（平均値）は 63.0 歳、体重（平均値）は 66.01 kg、BMI（平均値）は 24.10 kg/m^2、高血圧罹病期間（平均値）は 15.14 年、腎障害罹病期間（平均値）は 9.08 年であった。降圧薬の前治療有の被験者の割合は 95.1%、治験中の利尿薬の併用有の被験者の割合は 29.3%、座位収縮期血圧（平均値）は 163.5 mmHg、座位拡張期血圧（平均値）は 100.6 mmHg、血漿中レニン活性（平均値）は 1.08 ng/mL/hr、eGFR（平均値）は 33.02 mL/min/1.73 m^2 であった。

重度及び中等度腎障害患者で、性別はそれぞれ男性 68.4%及び 95.5%、女性 31.6%及び 4.5%、年齢（平均値）は 62.4 及び 63.5 歳、体重（平均値）は 58.54 及び 72.46 kg、BMI（平均値）は 22.32 及び 25.63 kg/m^2、高血圧罹病期間（平均値）は 13.34 及び 16.69 年、腎障害罹病期間（平均値）は 9.21 及び 8.95 年であった。降圧薬の前治療有の被験者の割合は 94.7%及び 95.5%、治験中の利尿薬の併用有の被験者の割合は 26.3%及び 31.8%、座位収縮期血圧（平均値）は 163.6 及び 163.4 mmHg、座位拡張期血圧（平均値）は 100.5 及び 100.6 mmHg、血漿中レニン活性は 1.20 及び 0.98 ng/mL/hr、eGFR（平均値）は 19.90 及び 44.35 mL/min/1.73 m^2 であった。重度腎障害患者のうち、重篤な腎機能障害者（eGFR≤14.9 mL/min/1.73 m^2）は 4 例であった。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。血漿中レニン活性は、中等度腎障害患者で低かった。その他の項目は、重度及び中等度腎障害患者で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.11-4　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）

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)
年齢区分	≤64 歳	9 (47.4)	12 (54.5)	21 (51.2)
	≥65 歳	10 (52.6)	10 (45.5)	20 (48.8)
	≤74 歳	18 (94.7)	18 (81.8)	36 (87.8)
	≥75 歳	1 (5.3)	4 (18.2)	5 (12.2)
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)
高血圧罹病期間（年）		13.34 (11.038)	16.69 (13.757)	15.14 (12.531)
腎障害罹病期間（年）		9.21 (11.967)	8.95 (6.807)	9.08 (9.540)
降圧薬の前治療	有	18 (94.7)	21 (95.5)	39 (95.1)
	無	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
治験中の利尿薬の併用	有	5 (26.3)	7 (31.8)	12 (29.3)
	無	14 (73.7)	15 (68.2)	29 (70.7)
座位収縮期血圧（mmHg）（0 週）		163.6 (10.23)	163.4 (8.90)	163.5 (9.42)
座位拡張期血圧（mmHg）（0 週）		100.5 (4.40)	100.6 (4.62)	100.6 (4.47)
血漿中レニン活性（ng/mL/hr）（0 週）		1.20 (1.754)	0.98 (1.057)	1.08 (1.408)
血漿中レニン活性区分（ng/mL/hr）（0 週）	≤0.4	8 (42.1)	7 (31.8)	15 (36.6)
	≥0.5	11 (57.9)	15 (68.2)	26 (63.4)
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（-2 週）		19.90 (6.826)	44.35 (8.850)	33.02 (14.642)
eGFR 区分（$mL/min/1.73\ m^2$）（-2 週）	≤14.9	4 (21.1)	0	4 (9.8)
	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）、年齢区分、性別、降圧薬の前治療、治験中の利尿薬の併用、血漿中レニン活性区分及び eGFR 区分は例数（%）
総括報告書 Table 15.2.2.1-1、15.2.2.1-2、15.2.2.1-3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.11.2.2 有効性の評価

（1）投与パターン

本試験では、対象患者が腎障害を伴うことから、TAK-536 10 mg から投与を開始し、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。また、増量により忍容性に問題が認められた場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬を減量できることとした。

治療期における TAK-536 の投与パターンと最終用量を表 2.7.6.11-5 に示した。

重度及び中等度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 TAK-536 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、除外基準に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。

表 2.7.6.11-5　TAK-536 の投与パターンと最終用量（最大の解析対象集団）

	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)
最終用量	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）主要評価項目

1）トラフ時座位拡張期血圧の変化量（治療期終了時）

「最大の解析対象集団」を対象に解析した。

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対照観察期終了時からの変化量（平均値）を表 2.7.6.11-6 に示した。

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 2.7.6.11-6　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（最大の解析対象集団）

評価時点	拡張期血圧(mmHg)		
	eGFR<30	eGFR≥30	全体
対照観察期終了時の血圧			
例数	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			
例数	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）副次評価項目

1）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対照観察期終了時からの変化量（平均値）を表 2.7.6.11-7 に示した。

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 2.7.6.11-7　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（最大の解析対象集団）

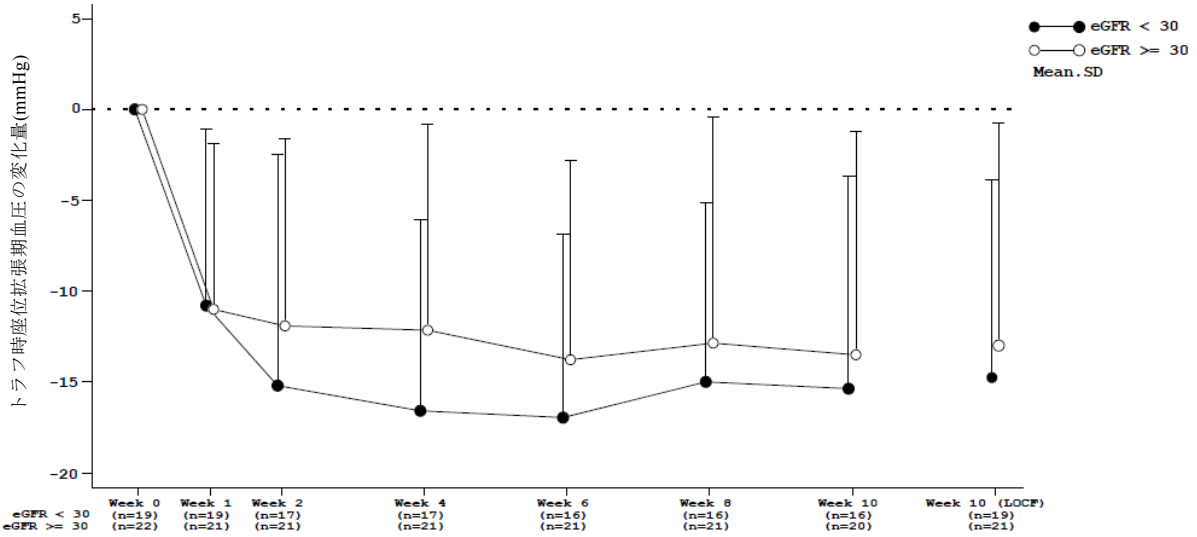
評価時点	収縮期血圧(mmHg)		
	eGFR<30	eGFR≥30	全体
対照観察期終了時の血圧			
例数	19	22	41
平均値（標準偏差）	163.6 (10.23)	163.4 (8.90)	163.5 (9.42)
治療期終了時（10 週、LOCF）の変化量			
例数	19	21	40
平均値（標準偏差）	-20.3 (16.40)	-24.2 (16.93)	-22.4 (16.58)
（両側 95%信頼区間）	(-28.22, -12.41)	(-31.90, -16.48)	(-27.65, -17.05)
p 値（1 標本 t 検定）	<0.0001	<0.0001	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

2）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血圧の変化量（治療期各評価時点－対照観察期終了時；以下同様）の推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.11-1 及び表 2.7.6.11-8 に、トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-9 に示した。

重度及び中等度腎障害患者ともに、トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のいずれも投与 1 週から下降し、投与 10 週まで降圧効果は概ね持続した。



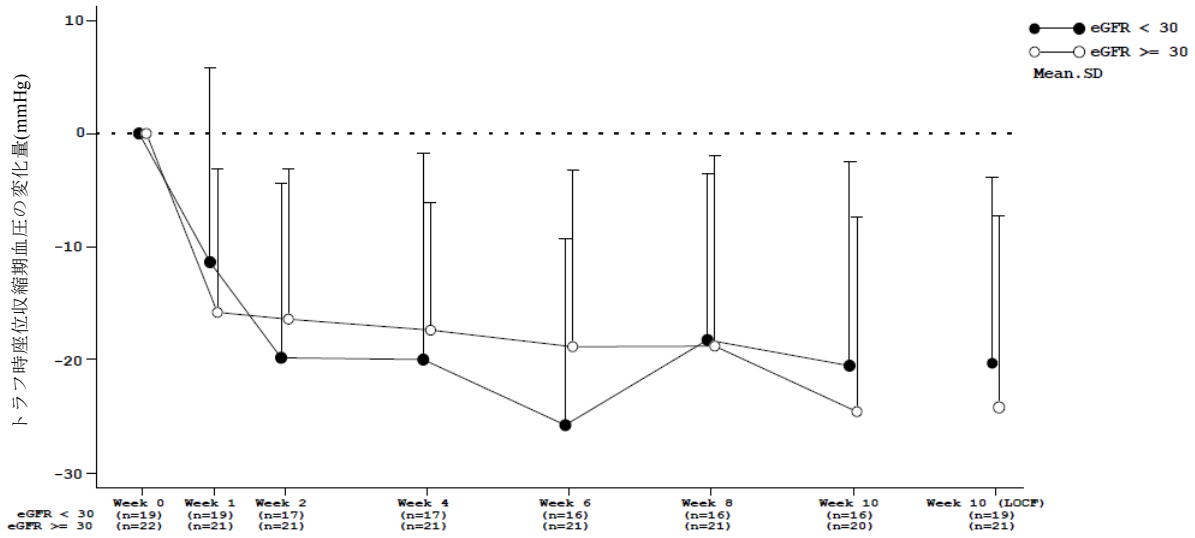
総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.2.1.2.2.2_1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.6.11-1　トラフ時座位拡張期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）
（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.11-8　各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

評価時点	eGFR<30		eGFR≥30	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
治療期 1 週	19	-10.8 (9.76)	21	-11.0 (9.13)
治療期 2 週	17	-15.2 (12.67)	21	-11.9 (10.32)
治療期 4 週	17	-16.6 (10.54)	21	-12.1 (11.32)
治療期 6 週	16	-16.9 (10.08)	21	-13.8 (10.93)
治療期 8 週	16	-15.0 (9.90)	21	-12.9 (12.42)
治療期 10 週	16	-15.4 (11.74)	20	-13.5 (12.33)
治療期 10 週（LOCF）	19	-14.7 (10.84)	21	-13.0 (12.23)

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.2.1.2.1（5.3.5.2-2）から引用



総括報告書 Figure 15.2.4.1.2.2.2.2.2_1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.6.11-2　トラフ時座位収縮期血圧の変化量の推移（平均値・標準偏差）（最大の解析対象集団）

表 2.7.6.11-9　各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量（最大の解析対象集団）

評価時点	eGFR<30		eGFR≥30	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
治療期 1 週	19	-11.4 (17.20)	21	-15.8 (12.66)
治療期 2 週	17	-19.8 (15.42)	21	-16.4 (13.30)
治療期 4 週	17	-20.0 (18.21)	21	-17.4 (11.28)
治療期 6 週	16	-25.8 (16.47)	21	-18.8 (15.57)
治療期 8 週	16	-18.3 (14.72)	21	-18.8 (16.77)
治療期 10 週	16	-20.5 (17.95)	20	-24.6 (17.26)
治療期 10 週（LOCF）	19	-20.3 (16.40)	21	-24.2 (16.93)

単位：mmHg
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.2.2.2.1（5.3.5.2-2）から引用

3）有効症例の割合

有効症例は以下のいずれかの条件を満たす症例と定義した。

・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

各評価時点における有効症例の割合を表 2.7.6.11-10 に示した。

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。

表 2.7.6.11-10　各評価時点における有効症例の割合（最大の解析対象集団）

評価時点	eGFR<30			eGFR≥30		
	n	有効	非有効	n	有効	非有効
治療期 1 週	19	3 (15.8)	16 (84.2)	21	6 (28.6)	15 (71.4)
治療期 2 週	17	9 (52.9)	8 (47.1)	21	5 (23.8)	16 (76.2)
治療期 4 週	17	7 (41.2)	10 (58.8)	21	6 (28.6)	15 (71.4)
治療期 6 週	16	10 (62.5)	6 (37.5)	21	9 (42.9)	12 (57.1)
治療期 8 週	16	7 (43.8)	9 (56.3)	21	10 (47.6)	11 (52.4)
治療期 10 週	16	9 (56.3)	7 (43.8)	20	11 (55.0)	9 (45.0)
治療期 10 週（LOCF）	19	10 (52.6)	9 (47.4)	21	11 (52.4)	10 (47.6)

例数（%）
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.3（5.3.5.2-2）から引用

4）血圧正常化症例の割合

血圧正常化症例は、以下のいずれの条件も満たす症例と定義した。

・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

各評価時点における血圧正常化症例の割合を表 2.7.6.11-11 に示した。

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。

表 2.7.6.11-11　各評価時点における血圧正常化症例の割合（最大の解析対象集団）

評価時点	eGFR<30			eGFR≥30		
	n	正常化	非正常化	n	正常化	非正常化
治療期 1 週	19	3 (15.8)	16 (84.2)	21	3 (14.3)	18 (85.7)
治療期 2 週	17	4 (23.5)	13 (76.5)	21	4 (19.0)	17 (81.0)
治療期 4 週	17	4 (23.5)	13 (76.5)	21	2 (9.5)	19 (90.5)
治療期 6 週	16	7 (43.8)	9 (56.3)	21	3 (14.3)	18 (85.7)
治療期 8 週	16	2 (12.5)	14 (87.5)	21	6 (28.6)	15 (71.4)
治療期 10 週	16	5 (31.3)	11 (68.8)	20	7 (35.0)	13 (65.0)
治療期 10 週（LOCF）	19	5 (26.3)	14 (73.7)	21	7 (33.3)	14 (66.7)

例数（%）
総括報告書 Table 15.2.4.1.2.4（5.3.5.2-2）から引用

（4）その他の評価項目

1）尿中アルブミン（クレアチニン比）

TAK-536 の腎保護作用について探索的に検討するため、腎保護作用のサロゲートマーカーである尿中アルブミン（クレアチニン比）について検討した。治療期終了時（10 週、LOCF）における尿中アルブミン（クレアチニン比）の変化量及び変化率を表 2.7.6.11-12 に示した。

対照観察期終了時（0 週）の尿中アルブミン（中央値）は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 853.00 及び 86.05 mg/gCr であった。

治療期終了時（10 週、LOCF）における尿中アルブミンの変化率〔中央値（Q1～Q3）〕は、重度及び中等度腎障害患者でそれぞれ-35.995（-39.770～-9.380）%及び-18.180（-57.700～10.000）%であり、いずれも対照観察期終了時と比較して低下した。

表 2.7.6.11-12　治療期終了時における尿中アルブミン（クレアチニン比）の変化量及び変化率

評価時点	尿中アルブミン（クレアチニン比）（mg/gCr）		
	eGFR<30	eGFR≥30	全体
対照観察期終了時			
例数	19	22	41
中央値	853.00	86.05	377.00
（Q1～Q3）	(377.00～2200.00)	(14.90～621.00)	(62.70～2020.00)
治療期終了時（10 週、LOCF）の変化量			
例数	18	21	39
中央値	-123.00	-54.60	-67.70
（Q1～Q3）	(-456.00～-20.60)	(-180.00～1.20)	(-289.00～0.30)
治療期終了時（10 週、LOCF）の変化率（%）			
例数	18	21	39
中央値	-35.995	-18.180	-22.580
（Q1～Q3）	(-39.770～-9.380)	(-57.700～10.000)	(-53.700～4.390)

総括報告書 Table 15.2.4.1.3.1.1-1、15.2.4.1.3.2.1-1、15.2.4.1.3.3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.11.2.3 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

「最大の解析対象集団」における腎障害の程度別の治験薬の曝露状況（投与日数）を表 2.7.6.11-13 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 2.7.6.11-13　曝露状況（投与日数）（最大の解析対象集団）

	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）有害事象

治療期にみられたすべての有害事象の発現例数及び発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.11-14 に示した。

全体では、41 例中 26 例（63.4%）に有害事象がみられた。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、鼻咽頭炎 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いずれも 4.9%（2/41 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 7 例にみられ、重度腎障害患者で 3 例（15.8%）及び中等度腎障害患者で 4 例（18.2%）と発現頻度は同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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）、頭痛 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）、高カリウム血症 1 例（重度腎障害患者）及び浮動性めまい 1 例（中等度腎障害患者）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程度は、血中カリウム増加の 1 例が高度で、その他はいずれも軽度であった。

高度の有害事象は、硬膜下血腫（中等度腎障害患者 1 例）及び血中カリウム増加（中等度腎障害患者 1 例）であり、中等度の有害事象は、浮腫（中等度腎障害患者 1 例）、鼻咽頭炎（中等度腎障害患者 1 例）、心不全（重度腎障害患者 1 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（中等度腎障害患者 1 例）及び血中クレアチニン増加（重度腎障害患者 1 例）であり、その他の有害事象は軽度であった。

有害事象の発現頻度が最も高かった時期（投与 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43～56 日、57～70 日、71 日以降）は、腎障害の程度によらず、投与 15～28 日であった。有害事象の発現頻度は腎障害の程度によらず、時期に伴って増加するものではなかった。

表 2.7.6.11-14　すべての有害事象

器官別大分類 基本語	eGFR<30 (n=19)	eGFR≥30 (n=22)	全体 (n=41)
発現例数（%）	10 (52.6)	16 (72.7)	26 (63.4)
発現件数	18	24	42
心臓障害	2 (10.5)	0	2 (4.9)
心不全	1 (5.3)	0	1 (2.4)
上室性頻脈	1 (5.3)	0	1 (2.4)
耳および迷路障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
耳痛	1 (5.3)	0	1 (2.4)
胃腸障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.4)
下痢	1 (5.3)	0	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.5)	1 (2.4)
浮腫	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝胆道系障害	0	2 (9.1)	2 (4.9)
アルコール性肝疾患	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肝機能異常	0	1 (4.5)	1 (2.4)
免疫系障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
季節性アレルギー	0	1 (4.5)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	6 (27.3)	8 (19.5)
鼻咽頭炎	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)
歯髄炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.1)	2 (4.9)
硬膜下血腫	0	1 (4.5)	1 (2.4)
歯牙破折	0	1 (4.5)	1 (2.4)
臨床検査	5 (26.3)	4 (18.2)	9 (22.0)
血中カリウム増加	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
血中尿素増加	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)	0	1 (2.4)
血中ブドウ糖増加	1 (5.3)	0	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
高カリウム血症	1 (5.3)	0	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (13.6)	3 (7.3)
背部痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
筋肉痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
頚部痛	0	1 (4.5)	1 (2.4)
神経系障害	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
浮動性めまい	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
頭痛	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
腎機能障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.[redacted]
総括報告書 Table 15.3.2.1.1.2、15.3.2.1.2.1（5.3.5.2-2）から引用

治療期にみられたすべての重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.11-15 に示した。

重篤な有害事象は心不全（重度腎障害患者 1 例）及び硬膜下血腫（中等度腎障害患者 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止に至った。転帰は、硬膜下血腫 1 例は「回復したが後遺症あり」であったが、心不全 1 例は回復であった。

死亡例はみられなかった。

表 2.7.6.11-15　重篤な有害事象の発現症例一覧

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
eGFR≥30	[redacted]/男性・6[redacted]歳	硬膜下血腫	8 日	10 mg	関連なし	高度	投与中止	回復したが後遺症あり
eGFR<30	[redacted]/男性・6[redacted]歳	心不全	5 日	10 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 Table 12.e（5.3.5.2-2）から引用

（3）臨床検査値

1）血液学的検査

血液学的検査値の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、重度及び中等度腎障害患者で大きな違いはみられなかった。血液学的検査に関連する有害事象もみられなかった。

2）血液生化学検査

血液生化学検査値の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、重度及び中等度腎障害患者で大きな違いはみられなかった。

〔腎機能関連検査項目（尿素窒素、クレアチニン）〕

これらの項目に関連する有害事象として血中尿素増加（重度腎障害患者 1 例、中等度腎障害患者 1 例）、血中クレアチニン増加（重度腎障害患者 1 例）がみられた。血中クレアチニン増加（重度腎障害患者 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。血中尿素増加の 1 例（重度腎障害患者）は回復したが、他の 1 例（中等度腎障害患者）と血中クレアチニン増加の 1 例（重度腎障害患者 1 例）は未回復であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

〔肝機能関連検査項目（アルブミン、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、γ-GTP）〕

これらの項目に関連する有害事象はみられなかった。

〔電解質検査項目（Na、K、Cl、Ca、P）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中カリウム増加（重度腎障害患者 3 例、中等度腎障害患者 1 例）がみられた。このうち中等度腎障害患者 1 例が高度であったが、その他はいずれも軽度であった。血中カリウム増加の程度が高度と判断された中等度腎障害患者（被験者識別コード：[redacted]）は、投与前から血清カリウム値が 5.2 mEq/L と基準値を逸脱していた。治験薬投与後に血清カリウム値が 6.2 mEq/L（院内検査）となり、高度な有害事象と判断された。処置として TAK-536 40 mg から 20 mg に減量され、ポリスチレンスルホン酸カルシウム投与により投与前値付近にまで軽快した。その他は、重度腎障害患者の血中カリウム増加 1 例で治療薬が投与され回復したが、その他は無治療で回復した。いずれの有害事

象も転帰は回復又は軽快であった。重度腎障害患者 1 例及び中等度腎障害患者 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

〔代謝関連検査項目（グルコース、総コレステロール、中性脂肪、尿酸）〕

グルコースに関連する有害事象として、血中ブドウ糖増加（重度腎障害患者 1 例）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た。

脂質に関連する有害事象として、血中トリグリセリド増加（中等度腎障害患者 1 例）がみられたが、程度は軽度で回復し、治験薬との因果関係は否定された。

尿酸に関連した有害事象はみられなかった。

〔その他の検査項目（総蛋白、CK、LDH）〕

これらの項目に関連する有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重度腎障害患者 1 例、中等度腎障害患者 1 例）がみられた。程度は、重度腎障害患者 1 例は軽度で、中等度腎障害患者 1 例は中等度であった。重度腎障害患者の 1 例は回復したが、中等度腎障害患者の 1 例は未回復であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3）尿検査

尿検査の治験薬投与前後の変動は臨床的に問題となる大きさではなく、腎障害の程度別でも大きな違いはみられなかった。尿検査に関連する有害事象もみられなかった。

（4）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

1）12 誘導心電図

心電図について、対照観察期終了時（0 週）の所見が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」から治療期 10 週に「異常かつ臨床的に問題あり」へ変動した被験者はみられなかった。

心電図所見に関連する有害事象として、心不全 1 例及び上室性頻脈 1 例が重度腎障害患者にみられた。程度は、心不全が中等度、上室性頻脈が軽度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2）バイタルサイン（座位血圧を除く）

臥位及び立位血圧は、対照観察期終了時から低下した。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、重度及び中等度腎障害患者で大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。

3）体重

体重の治験薬投与前後差の程度は臨床的に問題となる大きさではなく重度及び中等度腎障害患者で大きな違いはみられなかった。

体重に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.11.2.4 薬物動態

最大の解析対象集団のうち、TAK-536 の血漿中濃度が適切に測定された 39 例を集計対象とした。

腎機能（eGFR）別の TAK-536 及び M-II の血漿中濃度推移を表 2.7.6.11-16 及び表 2.7.6.11-17 に示した。

TAK-536 の平均血漿中濃度は、治療期 2 週（TAK-536 10 mg 投与時）では、重度腎障害患者で 271.1 ng/mL、中等度腎障害患者で 163.6 ng/mL、治療期 10 週（TAK-536 40 mg 投与時）では、重度腎障害患者で 1330.2 ng/mL、中等度腎障害患者で 598.3 ng/mL であり、中等度腎障害患者と比較して重度腎障害患者でいずれも高かった。M-II の平均血漿中濃度は、治療期 2 週（TAK-536 10 mg 投与時）では、重度腎障害患者で 805.7 ng/mL、中等度腎障害患者で 376.0 ng/mL、治療期 10 週（TAK-536 40 mg 投与時）では、重度腎障害患者で 3301.7 ng/mL、中等度腎障害患者で 1390.4 ng/mL であり、中等度腎障害患者と比較して重度腎障害患者でいずれも高かった。

TAK-536 40 mg 投与時の治療期 6 週（40 mg 投与から 2 週後）、8 週及び 10 週の TAK-536 の平均血漿中濃度は、重度腎障害患者でそれぞれ 1478.8、1271.4 及び 1330.2 ng/mL、中等度腎障害患者でそれぞれ 620.1、666.3 及び 598.3 ng/mL であった。M-II の平均血漿中濃度は、重度腎障害患者でそれぞれ 3400.2、3083.1 及び 3301.7 ng/mL、中等度腎障害患者でそれぞれ 1275.4、1322.4 及び 1390.4 ng/mL であった。

TAK-536 及び M-II の血漿中濃度は、腎障害の程度にかかわらず、いずれも治療期 6 週（40 mg 投与から 2 週後）から治療期 10 週（40 mg 投与から 6 週後）で一定であり、40 mg 投与から 2 週以内に定常状態に到達した。

表 2.7.6.11-16　腎機能別の TAK-536 の血漿中濃度（「最大の解析対象集団」のうち TAK-536 の血漿中濃度が適切に測定された被験者）

測定時点	腎機能	TAK-536 投与量	n	TAK-536 血漿中濃度（ng/mL）				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期 2 週	eGFR<30	10 mg	18	271.1	180.49	55	219.0	742
		20 mg	0	—	—	—	—	—
		40 mg	0	—	—	—	—	—
	eGFR≥30	10 mg	21	163.6	73.54	55	151.0	279
		20 mg	0	—	—	—	—	—
		40 mg	0	—	—	—	—	—
治療期 4 週	eGFR<30	10 mg	4	259.5	183.92	55	242.0	499
		20 mg	13	560.4	402.12	159	378.0	1558
		40 mg	0	—	—	—	—	—
	eGFR≥30	10 mg	2	148.5	99.70	78	148.5	219
		20 mg	18	300.8	128.49	107	273.5	509
		40 mg	1	518.0	—	518	518.0	518
治療期 6 週	eGFR<30	10 mg	3	288.0	106.90	190	272.0	402
		20 mg	2	188.5	118.09	105	188.5	272
		40 mg	11	1478.8	1194.37	357	852.0	4095
	eGFR≥30	10 mg	1	178.0	—	178	178.0	178
		20 mg	1	132.0	—	132	132.0	132
		40 mg	19	620.1	305.59	141	544.0	1268
治療期 8 週	eGFR<30	10 mg	3	271.3	92.50	205	232.0	377
		20 mg	2	179.0	138.59	81	179.0	277
		40 mg	11	1271.4	890.90	401	828.0	3280
	eGFR≥30	10 mg	1	218.0	—	218	218.0	218
		20 mg	1	160.0	—	160	160.0	160
		40 mg	19	666.3	493.12	196	562.0	2475
治療期 10 週	eGFR<30	10 mg	3	306.0	139.43	225	226.0	467
		20 mg	2	209.0	168.29	90	209.0	328
		40 mg	11	1330.2	1002.29	468	965.0	3811
	eGFR≥30	10 mg	1	231.0	—	231	231.0	231
		20 mg	3	268.7	186.62	154	168.0	484
		40 mg	16	598.3	268.59	115	554.5	1073

総括報告書 Table 15.4.1.1-1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.6.11-17　腎機能別の M-II の血漿中濃度（「最大の解析対象集団」のうち TAK-536 の血漿中濃度が適切に測定された被験者）

測定時点	腎機能	TAK-536 投与量	n	M-II 血漿中濃度（ng/mL）				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期 2 週	eGFR<30	10 mg	18	805.7	303.41	280	772.0	1683
		20 mg	0	—	—	—	—	—
		40 mg	0	—	—	—	—	—
	eGFR≥30	10 mg	21	376.0	331.33	124	258.0	1691
		20 mg	0	—	—	—	—	—
		40 mg	0	—	—	—	—	—
治療期 4 週	eGFR<30	10 mg	4	854.3	701.20	223	678.5	1837
		20 mg	13	1523.3	474.37	1093	1447.0	2851
		40 mg	0	—	—	—	—	—
	eGFR≥30	10 mg	2	359.0	123.04	272	359.0	446
		20 mg	18	744.9	569.10	241	525.5	2581
		40 mg	1	614.0	—	614	614.0	614
治療期 6 週	eGFR<30	10 mg	3	1102.3	624.81	672	816.0	1819
		20 mg	2	774.0	442.65	461	774.0	1087
		40 mg	11	3400.2	1017.62	1906	3483.0	5117
	eGFR≥30	10 mg	1	427.0	—	427	427.0	427
		20 mg	1	554.0	—	554	554.0	554
		40 mg	19	1275.4	953.70	494	1003.0	4620
治療期 8 週	eGFR<30	10 mg	3	956.3	722.58	380	722.0	1767
		20 mg	2	781.0	524.67	410	781.0	1152
		40 mg	11	3083.1	1070.63	1883	2920.0	5028
	eGFR≥30	10 mg	1	515.0	—	515	515.0	515
		20 mg	1	534.0	—	534	534.0	534
		40 mg	19	1322.4	1175.97	378	994.0	5777
治療期 10 週	eGFR<30	10 mg	3	981.7	689.19	357	867.0	1721
		20 mg	2	944.0	793.37	383	944.0	1505
		40 mg	11	3301.7	1166.72	2084	2996.0	5391
	eGFR≥30	10 mg	1	535.0	—	535	535.0	535
		20 mg	3	755.7	503.85	351	596.0	1320
		40 mg	16	1390.4	1226.52	404	961.5	5358

総括報告書 Table 15.4.1.1-3（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.11.3 結論

- 腎障害を伴う高血圧症患者を対象に TAK-536 を 10 mg から任意漸増法で投与したとき、TAK-536 の最終用量が、最高用量の 40 mg であった被験者の割合は 68.3%、20 mg 以上であった被験者の割合は 80%以上であった。
- 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、いずれも有意に下降した。また、下降量は腎障害の程度にかかわらず同程度であった。
- 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、いずれも有意に下降した。また、下降量は腎障害の程度にかかわらず同程度であった。
- 有効症例の割合及び血圧正常化症例の割合は、重度及び中等度腎障害患者で、腎障害の程度による大きな違いはなかった。
- 有害事象の発現頻度は、腎障害の程度に応じて増加する傾向はみられなかった。

- 腎障害を伴う高血圧症患者に対して、TAK-536 10～40 mg を 1 日 1 回 10 週間投与したときの安全性及び忍容性は、腎障害の程度にかかわらず良好であった。
- TAK-536 及び M-II の血漿中濃度は、中等度腎障害患者と比較して重度腎障害患者で高かった。
- TAK-536 及び M-II の血漿中濃度は、腎障害の程度にかかわらず、いずれも治療期 6 週（40 mg 投与から 2 週後）から治療期 10 週（40 mg 投与から 6 週後）で一定であり、40 mg 投与から 2 週以内に定常状態に到達した。