第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	30 March 2016

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

2.5 臨床に関する概括評価 1
目　次 2
略号一覧表 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1 対象疾患の病態及び治療法 6
1.1.1 高血圧症と循環器疾患との関連 6
1.1.2 高血圧症治療の現状と問題点 6
1.2 本配合剤の臨床的意義 7
1.3 本配合剤におけるテルミサルタンの含有量について 10
1.3.1 ミカムロ配合錠 AP からの切替え 12
1.3.2 ミコンビ配合錠 AP からの切り替え 12
1.3.3 ミカムロ配合錠 BP からの切替え 12
1.3.4 ミコンビ配合錠 BP からの切替え 12
1.4 臨床開発計画 13
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.1 生物学的同等性 16
2.2 食事の影響 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
4. 有効性の概括評価 19
4.1 有効性評価項目及び解析対象集団・解析方法について 19
4.1.1 有効性評価項目 19
4.1.2 解析対象集団・解析方法 19
4.2 試験対象集団 20
4.3 T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない患者に対する有効性 20
4.3.1 二重盲検期 20
4.3.1.1 トラフ時座位拡張期血圧 20
4.3.1.2 トラフ時座位収縮期血圧 21
4.3.1.3 トラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合 22
4.3.1.4 24 時間 ABPM 24
4.4 サブグループでの降圧効果の検討 27
4.5 効果の持続性 27
5. 安全性の概括評価 31
5.1 安全性評価の方法 31
5.1.1 患者集団の特徴及び曝露の程度 31

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.2 比較的よくみられる有害事象 32
5.3 死亡，その他の重篤な有害事象 36
5.4 治験中止に至った有害事象 37
5.5 特に注目すべき有害事象 37
5.5.1 低血圧関連事象 37
5.5.2 心臓障害関連事象 38
5.5.3 尿酸増加関連事象 38
5.5.4 糖代謝関連事象 39
5.5.5 脂質異常関連事象 40
5.5.6 腎障害関連事象 40
5.5.7 肝障害関連事象 41
5.6 臨床検査 41
5.7 バイタルサイン 42
5.8 サブグループ 42
5.9 有害事象の予防，軽減，管理方法 43
5.9.1 過量投与 43
5.9.2 依存性及び薬物乱用 43
5.9.3 反跳現象 43
5.9.4 自動車運転及び機械操作に対する影響 43
5.10 市販後使用経験 44
6. ベネフィットとリスクに関する結論 45
6.1 本配合剤のベネフィット 45
6.1.1 ミカムロ配合錠 BP，ミコンビ配合錠 BP よりも強い降圧効果が得られる 45
6.1.2 降圧効果が長期間持続する 45
6.1.3 24 時間持続する降圧効果を示す 45
6.1.4 ガイドラインで推奨される組み合わせにより，アドヒアランスの向上が期待できる 45
6.2 本配合剤のリスク 46
7. 参考文献 47

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

A5 mg	amlodipine 5 mg	アムロジピン 5 mg
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
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
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体ブロッカー
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 curve	曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BP	blood pressure	血圧
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量（率）
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FASEX	full analysis set in the extension period	継続期の最大の解析対象集団
FAS-NCF	full analysis set-non-completers considered failure	
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
JSH	Japanese Society of Hypertension	高血圧治療ガイドライン
LOCF	last observation carried forward	
MMRM	mixed-effects model repeated measure	混合効果モデル反復測定
MOA	mechanism of action	作用機序
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SE	standard error	標準誤差
TPR	total peripheral resistance	全末梢血管抵抗

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬剤又は投与群を示す際，薬剤名の間の「/」は配合を，「+」は併用を示す。「+ Ext」は「継続期移行」を示す。

T80/A5/H12.5 mg	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤（本配合剤）
T80/A5 mg	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤（ミカムロ配合錠 BP に相当）
T80/H12.5 mg	テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤（ミコンビ配合錠 BP に相当）
T80/A5 + H12.5 mg 群	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg配合剤 + ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 単剤投与群
T80/H12.5 + A5 mg 群	テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤 + アムロジピン 5 mg 単剤投与群
T80/A5 mg 群	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤投与群
T80/H12.5 mg 群	テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与群
T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群	T80/H12.5 + A5 mg 群から継続期に移行した患者の投与群
T80/H12.5 mg + Ext 群	T80/H12.5 mg 群から継続期に移行した患者の投与群

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 製品開発の根拠

1.1 対象疾患の病態及び治療法

1.1.1 高血圧症と循環器疾患との関連

血圧があるレベルを超えた場合を病的な状態として高血圧と呼んでおり，高血圧治療ガイドライン 2014（以下，JSH2014）では，その基準を「収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上」としている。これを基準にすると，本邦の高血圧症患者は約 4300 万人と推定され［CTD 5.4-07_R14-5395］，極めて高頻度な疾患である。

高血圧症治療の対象は収縮期血圧 140 かつ／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のすべての高血圧症患者であり，高血圧症患者は血圧値と血圧以外の危険因子，高血圧性臓器障害の有無によって低リスク，中等リスク，高リスクの 3 つのグループに分けられる。高血圧症治療は，生活習慣の修正（第 1 段階）と降圧薬治療（第 2 段階）により行われ，降圧薬治療の開始時期は個々の患者のリスクレベルに応じて決定される［CTD 5.4-07_R14-5395］。

本邦の主要なコホート研究の統合プロジェクト EPOCH-JAPAN では，本邦における高血圧症に起因する死亡者数は年間約 10 万人と推定され，喫煙に次いで多く，全心血管病死亡の 50%，脳卒中死亡の 52%，冠動脈疾患死亡の 59%が至適血圧を超える血圧高値に起因すると報告している［CTD 5.4-07_R14-5395］。

また，21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21（第 2 次）［CTD 5.4-08_R15-2702］では，国民の収縮期血圧平均値が 4 mmHg 低下すると，脳卒中死亡率は男性で 8.9%低下，女性で 5.8%低下（男女計で年間約 1 万人減少）し，冠動脈疾患死亡率は，男性で 5.4%低下，女性で 7.2%低下（男女計で年間約 5 千人減少）すると推計している。

このように，高血圧症は，循環器疾患の危険因子であり，日本人の循環器疾患の発症や死亡に対して大きな人口寄与危険割合を示す。他の危険因子と比べるとその影響は大きく，高血圧症の対策と予防は本邦での医療上の重要な課題となっている。

1.1.2 高血圧症治療の現状と問題点

高血圧症治療の目的は，高血圧の持続によってもたらされる心血管病の発症・進展・再発を抑制し，死亡を減少させることである［CTD 5.4-07_R14-5395］。

JSH2014 では，厳格な降圧目標の達成を強調しているが，本邦における血圧管理状況は必ずしも十分でない。

本邦において血圧管理の実態を調査した J-HOME study では，調査対象患者 3400 名の 12.3%が降圧薬 3 剤の併用療法により治療されており［CTD 5.4-10_R09-2422］，全調査対象患者の約 60%が家庭血圧及び診察室，外来血圧のコントロールが不良であった。また，通院中の高血圧症患者 715 名の調査では，調査対象患者の 18.9%が降圧薬 2 剤を併用しているものの，降圧目標を達成できておらず，24.3%が 3 剤の降圧薬を併用していた［CTD 5.4-09_R15-2701］。

降圧薬の併用療法について，JSH2014 では，2 剤の併用としてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下，ARB）と Ca 拮抗薬又は利尿薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下，ACE 阻害薬）と Ca 拮抗薬又は利尿薬，あるいは Ca 拮抗薬と利尿薬を推奨している。また，2 剤で十分な

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

降圧が得られない場合，ARB あるいは ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨している［CTD 5.4-07_R14-5395］。

併用療法が推奨されている一方で，服薬錠数が増えることで患者のアドヒアランスが低下し，血圧コントロール不良とともに心血管病の発生が増加することが報告されており，この点が現在の高血圧症治療の問題点となっている［CTD 5.4-11_R15-2659］［CTD 5.4-13_R15-2657］［CTD 5.4-14_R15-2700］［CTD 5.4-15_R15-2655］［CTD 5.4-16_P15-05140］［CTD 5.4-12_R10-4806］。

また，近年では診察室血圧に比較して，診察室血圧以外の血圧のほうがより正確に心血管疾患のリスクとなることが明確に示されている。JSH2014 では，多数の測定値が得られる血圧計で 24 時間高頻度に測定した血圧値の平均値のほうが，診察室血圧よりも，高血圧性臓器障害の程度とより関連していること，及び治療による臓器障害の抑制・改善とも密接に相関していることを報告している。

以上，アドヒアランスの改善による確実な降圧効果と夜間及び早朝血圧も含めた 24 時間にわたる血圧管理が可能となるような効果の持続性に優れた薬剤が期待される。

1.2 本配合剤の臨床的意義

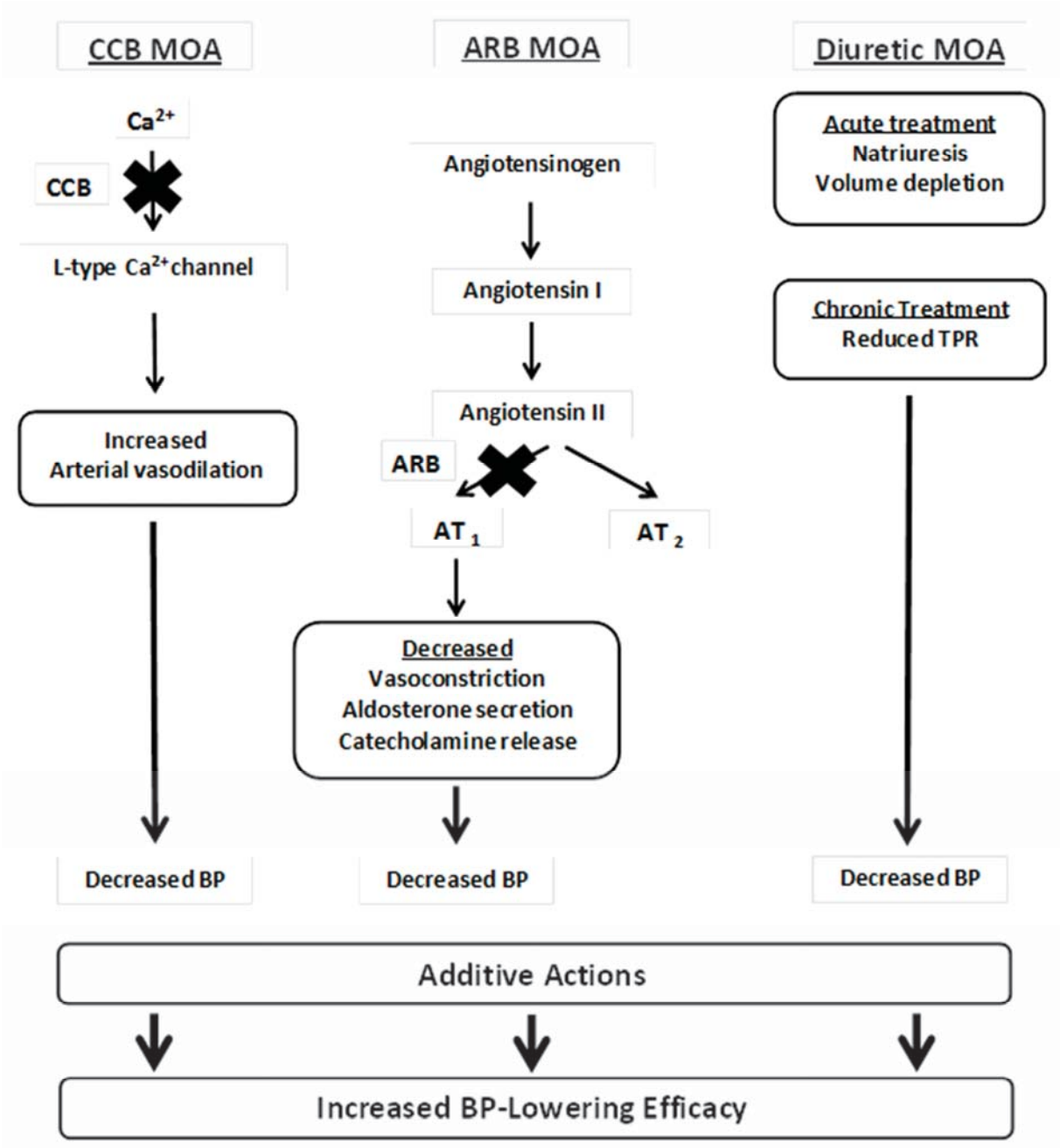
本配合剤は ARB であるテルミサルタン，Ca 拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩（以下，アムロジピン）及びサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下，HCTZ）を有効成分として含有する新規の降圧配合剤であり，相加的な作用により降圧作用を増強する。

テルミサルタンは，ベーリンガーインゲルハイム社で開発された ARB であり，主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1（AT1）受容体に特異的に結合し，アンジオテンシン II による強力な血管収縮作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。国内においては 2002 年 10 月に「ミカルディスカプセル」の販売名で製造販売承認され，同年 12 月から市販された。その後，用量調節の簡便性及びアドヒアランスの向上を目的として錠剤が開発され，2004 年 8 月に承認，2005 年 1 月から製造販売されている。

アムロジピンは，細胞外 Ca イオンの流入に関わる膜電位依存型 L 型 Ca チャネルを阻害することにより，血管平滑筋を弛緩し，末梢血管抵抗を減じて降圧作用を発揮する。

HCTZ は，遠位尿細管での Na 再吸収を抑制することにより，循環血液量を減少させ，長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧作用を発揮する。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



BP, blood pressure; MOA, mechanism of action; TPR, total peripheral resistance［CTD 5.4-18_R15-2656］

図 1.2: 1 ARB, Ca 拮抗薬，利尿薬 3 剤併用時の相補的メカニズム

JSH2014 では，異なるクラスの降圧薬の併用は降圧効果が大きく，降圧目標を達成するためには，多くの場合 2，3 剤の併用が必要になること，2 剤で十分な効果が得られない場合， ARB あるいは ACE 阻害薬，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨している。

[redacted]による処方箋データベース（[redacted]）では，ARB，Ca 拮抗薬，利尿薬を含む治療を受ける高血圧症患者の中でこれら 3 剤を併用してい

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

る患者は 9.3%であり，ARB，Ca 拮抗薬，利尿薬を含む併用療法は，汎用されている治療選択肢の 1 つと考えられる。

アムロジピンは Ca 拮抗薬の中でも最も多く使用されている薬剤であり，その配合用量は国内で汎用されている 5 mg とした。また，利尿薬の中でも HCTZ は降圧薬として広く使用されており，HCTZ の配合用量は通常用量である 25 mg の 1/2 量となる 12.5 mg とした。実際，アムロジピンあるいは HCTZ を配合成分としている配合剤は高血圧症治療薬の中でも多く，弊社においては，既にテルミサルタンとの 2 成分の配合剤であるミカムロ配合錠，ミコンビ配合錠で配合成分として使用している。

テルミサルタンは中心用量の 40 mg でなく，80 mg を選択した（選択理由の詳細については，1.3 に記載）。

上記処方箋データベースでは，テルミサルタン，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 剤併用療法を受けている高血圧症患者のうち，テルミサルタンとアムロジピンを併用している患者が 52%，テルミサルタンと HCTZ を併用している患者が 47%であり，それぞれ最も汎用されている組み合わせであった。このように，テルミサルタン，アムロジピン，HCTZ を併用される割合は高血圧症治療薬の中で高かったことから，ミカムロ配合錠に効果不十分な患者における HCTZ あるいはミコンビ配合錠に効果不十分な患者におけるアムロジピンの併用療法は医療上必要性が高いと考えられた。

利尿薬は体液量依存型の食塩感受性高血圧の病態に適しているが，代謝面への悪影響が懸念される。しかしながら，ARB との併用は，相加的な降圧効果の増強が得られるだけでなく，利尿薬のデメリットであるレニン - アンジオテンシン（RA）系の亢進，低カリウム血症，インスリン抵抗性の悪化などを抑えることが期待できる組み合わせである。

また，Ca 拮抗薬は強力な血管拡張作用により，長時間にわたる確実な降圧が期待できるが，その結果，RA 系が亢進することが懸念される。ARB との併用により，相加的な降圧効果の増強だけでなく，RA 系の賦活化を抑制することが期待される。さらに，ARB との併用により，Ca 拮抗薬の副作用である浮腫を軽減することも報告されている［CTD 5.4-09_R15-2701］。

このように，利尿薬あるいは Ca 拮抗薬に ARB を併用することで，これら薬効に基づく副作用を軽減することが期待できる薬剤の併用であり，その薬理学的な面から適切な組み合わせと考えられる。

さらに，合剤により処方を単純化することは，患者のアドヒアランスを向上し，血圧コントロールの改善につながると考えられており，本配合剤はこれらに適合する薬剤である。ガイドラインで推奨される組み合わせとそれを配合剤とすることによりアドヒアランスが向上し，降圧目標の達成率の上昇とそれに伴う心血管病リスクの減少が期待される。

海外においては，2009 年にバルサルタン，アムロジピン，HCTZ の配合剤が，2010 年にはオルメサルタン，アムロジピン，HCTZ の配合剤が承認され，ARB，Ca 拮抗薬，HCTZ の組み合わせによる有用性が認められている。一方，本邦において承認されている ARB，Ca 拮抗薬，HCTZ の配合剤はなく，強力かつ確実に治療効果が期待でき，服用が簡便な本配合剤が日本の高血圧症患者に新たな治療選択肢を提供できる可能性は高い。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.3 本配合剤におけるテルミサルタンの含有量について

テルミサルタンの承認用法・用量は，「通常，成人にはテルミサルタンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし，1 日 20 mg から投与を開始し漸次増量する。なお，年齢・症状により適宜増減するが，1 日最大投与量は 80 mg までとする。」とされており，医療現場における中心用量は 40 mg である。しかしながら，本配合剤におけるテルミサルタンの含有量については[redacted]による処方箋データベース（[redacted]，表 1.3.3: 1）による処方実態，テルミサルタンと併用する場合に考慮すべき併用群の特徴，本剤の臨床的位置づけ並びに JSH2014 の内容を踏まえ 80 mg を選択した。

JSH2014 では，ARB の使用が積極的に進められる病態として，左室肥大，心不全，心筋梗塞後，CKD，脳血管障害慢性期，糖尿病/メタボリックシンドロームをあげている。とくに，CKD や糖尿病合併高血圧症患者は高リスク群であり，降圧目標血圧を 130/80 mmHg 未満としている。このような積極的適用のある患者で降圧効果が不十分な場合は，降圧薬の増量も選択肢の一つとされている［CTD 5.4-32_P12-11976］。

高血圧症治療の目的は心血管系の合併症の発症・進展の抑制にあることから，24 時間にわたる厳格な降圧効果は重要である。

腎機能低下患者を対象とした MDRD（Modification of Diet in renal Disease）研究では，血圧を低くコントロールすることが，脳血管疾患及び心疾患の発症リスクを減少させること，さらには，このような血圧コントロールが，腎機能障害の進展を抑制して，末期腎不全の発症抑制につながることを報告している［CTD 5.4-31_R15-5302］［CTD 5.4-33_R15-5338］。さらに，沖縄におけるコホート研究では，収縮期血圧 10mmHg 上昇あたり，将来の末期腎障害リスクが 30%前後上昇することが明らかになっている［CTD 5.4-07_R14-5395］。

Ca 拮抗薬を基礎降圧薬として降圧療法を行った HOT 研究では，糖尿病を合併する症例で解析した場合，拡張期血圧 80mmHg 以下の最も低い降圧目標群で，拡張期血圧 85mmHg 以下あるいは 90mmHg 以下のより高い降圧目標群より心血管イベントのリスクを有意に減少させることが明らかにされた［CTD 5.4-35_R98-2219］。血圧を平均 154/87mmHg より 144/82mmHg へとより低く下げたほうが，大血管障害と細小血管障害のリスクを著明に減少させるという UKPDS38 の成績［CTD 5.4-36_R03-0585］や，正常血圧の糖尿病患者に対しても降圧療法が有用であることを認めた臨床成績からも，糖尿病を合併した高血圧症に対し，目標血圧値を低く設定することがより大きな治療効果をもたらすと考えられる［CTD 5.4-37_P93-1009］。

しかしながら，2009 年に実施された本邦での高血圧症の治療実態調査 J-GAP2（Japan Guideline Assessment Panel-2）によると，降圧治療中である患者の 50%で診察室血圧が降圧目標に達しておらず，特に糖尿病・腎障害合併患者ではその割合が約 70～75%にも達することが報告されている［CTD 5.4-34_R13-1508］。さらに，高血圧症治療率の増加に伴い，年代別の血圧値の推移は特に収縮期血圧で低下を認めているものの，降圧薬服用者のうち収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満にコントロールできている患者の割合は，男性で約 30%，女性で約 40%にとどまっていることが報告されている［CTD 5.4-07_ R14-5395］。これらのことから，降圧治療に

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

おいては目標血圧値への到達および維持管理が困難であることがうかがえる。そのため，これらの患者では，より強い降圧効果をもつ薬剤が期待されている。

テルミサルタンの長期投与時における脳・心血管イベントの発現状況，血圧コントロール状況，副作用状況などを調査した製造販売後特定使用成績調査 J-TARGET において，テルミサルタンの投与量が 1 日 40 mg から 80 mg に増量した患者集団を抽出したところ，80 mg への増量が必要であった患者群では，糖尿病や腎疾患を合併している患者が非増量群に比べ有意に多かった［CTD 5.4-38_P15-10781］。

テルミサルタン 80mg はこれまでに，心血管疾患，糖尿病を有する高リスク患者を対象とした ONTARGET 試験において，心血管死，非致死的心筋梗塞（MI），非致死的脳卒中，うっ血性心不全による入院の複合イベントの抑制に対してラミプリルと同等の効果があることが明らかにされ[CTD 5.4-39_P08-04476]，高血圧症および正常血圧の微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病に伴う早期腎症患者を対象とした INNOVATION 試験では，早期腎症から顕性腎症への進展を抑制することが示されている[CTD 5.4-40_P07-04652]。また，高血圧症を合併した顕性腎症を有する 2 型糖尿病患者を対象とした AMADEO 試験では，ロサルタンに比し，尿蛋白減少効果が大きいことが報告されている［CTD 5.4-41_P08-09456］。このように，テルミサルタン 80mg はイベント発症の高リスク患者に対して，国内外のエビデンスが蓄積されている。

以上を踏まえ，3 剤配合剤の開発にあたっては，テルミサルタン 80 mg を含む配合剤の汎用性がテルミサルタン 40 mg を含む配合剤よりも高いと考え，通常用量ではないテルミサルタン 80mg を含む 3 剤配合剤のみの開発を行った。

1.3.1 ミカムロ配合錠，ミコンビ配合錠の使用実態

[redacted]による処方箋データベース（[redacted]）によると，ミカムロ配合錠 AP の処方枚数は 8202，ミコンビ配合錠 AP の処方枚数は 1464（合計 9666），ミカムロ配合錠 BP の処方枚数は 1098，ミコンビ配合錠 BP の処方枚数は 485（合計 1583）であり，2 剤配合剤の多くは，テルミサルタン 40 mg を含む 2 成分の併用療法である。

1.3.2 ミカムロ配合錠，ミコンビ配合錠からの切替え

医療現場におけるテルミサルタン，Ca 拮抗薬，利尿薬 3 成分の組み合わせの主な投与対象としては，①中心用量であるテルミサルタン 40 mg を含むミカムロ配合錠 AP，②中心用量であるテルミサルタン 40 mg を含むミコンビ配合錠 AP，③テルミサルタン 80 mg を含むミカムロ配合錠 BP，④テルミサルタン 80 mg を含むミコンビ配合錠 BP を服用中の患者からの切替えが考えられる。一般的に，降圧効果が不十分であれば，降圧薬の量を増量するか，若しくは他の種類の降圧薬が投与される。したがって，切替えにあたっては，配合成分の増量あるいは Ca 拮抗薬又は利尿薬の追加が主な治療となる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.3.2.1 ミカムロ配合錠 AP からの切替え

ミカムロ配合錠 AP を服用している場合で血圧コントロールが不十分な場合の主な治療選択肢としては，①Ca 拮抗薬の増量，②ミカムロ配合錠 BP へ変更，③利尿薬の追加である。

上記の処方箋データによると，①の処方枚数は 840，②は 1098，③856 であり，ミカムロ配合錠 AP で降圧効果が不十分な患者に対しては，ミカムロ配合錠 BP への切替えが最も多かった。これは，降圧効果の強さを考え，利尿薬の追加よりもテルミサルタンの増量が支持されていると推察される。Ca 拮抗薬の増量については，Ca 拮抗薬は 10 mg の使用で末梢性浮腫が発現しやすくなることが報告（ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.2］）されており，Ca 拮抗薬を増量するよりも，ミカムロ配合錠 BP に切り替えるほうが有用性に優れると考えられる。

1.3.2.2 ミコンビ配合錠 AP からの切り替え

ミコンビ配合錠 AP を服用している場合で血圧コントロールが不十分な場合の主な治療選択肢としては，①Ca 拮抗薬の追加，②ミコンビ配合錠 BP へ変更である。上記処方箋データでは，①の処方枚数は 1289，②は 485 であり，より強力な増強効果を期待して Ca 拮抗薬の追加が多かった。なお，利尿薬の増量では，降圧効果に差がなく，また副作用の発現頻度が増加することが知られているため［CTD 5.4-29_R15-2977］［CTD 5.4-27_R05-2223］，主な治療の選択肢とされていない。

1.3.2.3 ミカムロ配合錠 BP からの切替え

ミカムロ配合錠 BP を服用している場合で，血圧コントロールが不十分な場合の主な治療選択肢としては，①Ca 拮抗薬の増量，②利尿薬の追加である。上記処方箋データでは，①は 386，②は 252 であり，Ca 拮抗薬の増量が多いが，同剤の増量は，上述のとおり副作用の発現に注意する必要がある。

1.3.2.4 ミコンビ配合錠 BP からの切替え

ミコンビ配合錠 BP を服用している場合で，血圧コントロールが不十分な場合の主な治療選択肢としては，Ca 拮抗薬の追加が主な治療と考えられる。上述のとおり，利尿薬の増量は，主な治療の選択肢とされていない。

1.3.3 T80/H12.5/A5 と T40/H12.5/A5 の使用実態

上記処方箋データでは，T40/H12.5/A5 の処方枚数は 353，T80/H12.5/A5 の処方枚数は 485 とテルミサルタン 80 mg を含む 3 剤併用療法が多かった。このことは，テルミサルタン 80 mg を含む 3 成分の組み合わせが，テルミサルタン 40 mg を含む 3 成分の組み合わせ同様，医療現場で汎用されていると推察され，その一つの要因として，ミカムロ配合錠 AP あるいはミコンビ配合錠 AP で降圧効果が不十分で，糖尿病や CKD 等の合併症を有する患者は HCTZ あるいはアム

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ロジピンを追加するよりも，テルミサルタンを 80 mg へ増量している症例が多いのではないかと推測された。

現在，日本において承認されている 2 成分配合錠を適用したテルミサルタンによる高血圧症治療を考えた場合，一般的に，降圧効果が不十分であれば，増量するかもしくは他の降圧薬を併用するため［CTD 5.4-07_ R14-5395］，テルミサルタン単剤で降圧効果が不十分な際は，ミカムロ配合錠 AP やミコンビ配合錠 AP の投与が考慮される。さらに，ミカムロ配合錠 AP やミコンビ配合錠 AP で血圧コントロールが不十分な場合には，合併症等を考慮し，また，アドヒアランスの向上や確実な降圧効果を期待して，テルミサルタン 80mg を含有するミカムロ配合錠 BP やミコンビ配合錠BP が投与されているものと考えられる。ミカムロ配合錠BP やミコンビ配合錠BP によっても，糖尿病や CKD などの生活習慣病の合併の有無に関わらず降圧効果が不十分な患者は存在し，これらの患者に対しては HCTZ やアムロジピンを追加し，3 成分の併用療法に移行していると推察された。

以上を踏まえ，テルミサルタン 80 mg を含む 3 成分配合剤は，現在の治療選択肢に加えて，血圧管理の困難な高血圧症患者に対して，より強力かつ 24 時間持続する降圧効果を期待できる製剤として有用であると考えた。

弊社では，ミカムロ配合錠 AP あるいはミコンビ配合錠 AP で降圧効果が不十分な場合の治療選択肢としては，ミカムロ配合錠 BP あるいはミコンビ配合錠 BP が使用されると考えており，HCTZ12.5 mg あるいは A5 mg を追加する T40/H12.5/A5 mg の併用治療は選択肢として考えていない。

表 1.3.3: 1　　処方箋データベースにおける薬剤処方数（[redacted]）

	処方数	主な治療	処方数
ミカムロ配合錠 AP	8202	Ca 拮抗薬増量	840
		ミカムロ配合錠 BP	1098
		利尿薬追加	856
ミコンビ配合錠 AP	1464	Ca 拮抗薬追加	1289
		ミコンビ配合錠 BP	485
ミカムロ配合錠 BP	1098	Ca 拮抗薬増量	386
		利尿薬追加	252
ミコンビ配合錠 BP	485	Ca 拮抗薬追加	1737

1.4　　臨床開発計画

[redacted]について，医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，相談番号＃[redacted]，［CTD 1.13.2.1_医薬品[redacted]相談］）を実施した。本面談での助言を踏まえ，申請データパッケージは国内で実施する 5 試験とした（表 1.4: 1）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本配合剤の有効性及び安全性を評価した臨床試験は，「降圧薬の臨床評価の原則について」（平成 14 年 1 月 28 日付　医薬審発第 0128001 号）に準拠して実施した［CTD 5.4-06_R15-2829］。具体的には，ミカムロ配合剤 BP（以下，T80/A5 mg）投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者に対して，T80/A5 mg+ヒドロクロロチアジド 12.5 mg（以下，H12.5 mg）投与による降圧効果が T80/A5 mg 投与と比較して優越性を検証する試験を実施した（1348.1 試験）。また，ミコンビ配合剤 BP（以下，T80/H12.5 mg）投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者に対して，T80/H12.5 mg + アムロジピン 5 mg（以下，A5 mg）投与による降圧効果が T80/H12.5 mg 投与と比較して優越性を検証する試験，並びに T80/H12.5 mg + A5 mg をさらに 52 週間投与したときの安全性を確認する長期投与試験を実施した（1348.2 試験）。[redacted]を予定していたが，上記相談において機構より「[redacted]。」との助言を受けたことから[redacted]した。

次に，健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験を実施した。具体的には，テルミサルタン 80 mg + アムロジピン 5 mg + ヒドロクロロチアジド 12.5 mg（以下，T80/A5/H12.5 mg）配合剤と T80/A5 mg配合剤及びH12.5 mgの併用投与が生物学的に同等であることを確認する試験を実施した（1348.3 試験）。また，T80/A5/H12.5 mg 配合剤と T80/H12.5 mg 配合剤及び A5 mg の併用投与が生物学的に同等であることを確認する試験を実施した（1348.4 試験）。機構から上記相談において，「[redacted]」と助言されたことから，[redacted]を検討することとした。

更に，機構より，「[redacted]。」と助言を受けたことから[redacted]を実施した（1348.5 試験）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 臨床データパッケージ

実施地域（施設数）	試験番号	試験の概略	試験デザイン	資料番号
国内（30 施設）	1348.1	T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証試験	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（8 週間投与）	5.3.5.1-01
国内（17 施設）	1348.2	T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証及び長期試験	二重盲検期： 第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（8 週間投与） 継続期： オープンラベル試験（52 週間投与）	5.3.5.1-02
国内（1 施設）	1348.3	T80/A5/H12.5 mg 配合剤と T80/A5 mg 配合剤及び H12.5 mg の併用投与との生物学的同等性試験	オープンラベル，クロスオーバー	5.3.1.2-01
国内（1 施設）	1348.4	T80/A5/H12.5 mg 配合剤と T80/H12.5 mg 配合剤及び A5 mg の併用投与との生物学的同等性試験	オープンラベル 生物学的同等性試験：クロスオーバー 食事の影響：投与順序固定	5.3.1.2-02
国内（1 施設）	1348.5	T80/A5/H12.5 mg 配合剤，T80/A5 mg 配合剤，T80/H12.5 mg 配合剤を反復投与時の薬物間相互作用試験	オープンラベル，クロスオーバー	5.3.3.4-01

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本配合剤は，有効成分としてテルミサルタン 80 mg，アムロジピン 5 mg，HCTZ 12.5 mg を配合した製剤である。

国内で実施した 2 つの第 III 相試験では，市販予定製剤ではなく，テルミサルタン 80 mg，アムロジピン 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg 併用投与としてそれぞれ，ミカムロ配合錠 BP とニュートライド錠 12.5 mg（T80/A5 + H12.5 mg）との併用及びミコンビ配合錠 BP とノルバスク錠 5 mg（ノルバスク錠 2.5 mg を 2 錠充填したカプセル剤）との併用（T80/H12.5 + A5 mg）を用いた。そのため，治験使用製剤と市販予定製剤との生物学的同等性を示すため，本配合剤と T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤との間の生物学的同等性試験（1348.3 試験），本配合剤と T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤との間の生物学的同等性試験（1348.4 試験）を実施した。また，市販予定製剤の食事の影響についても検討した。

2.1 生物学的同等性

日本人健康成人男性 72 名を対象に 2 群 4 期クロスオーバー法により，本配合剤を単回投与あるいは T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤を単回投与した。テルミサルタンの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 98.9～105.1，97.0～111.0 であり，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（医食審査発第 1124004 号 2006 年 11 月 24 日）における生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。また，アムロジピンの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 98.1～100.9，98.5～101.7 であり，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。さらに，HCTZ の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 102.5～106.1，106.9～113.5 であり，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。これらの結果から，本配合剤と T80/A5 mg + H12.5 mg は生物学的に同等であると判断した［CTD 2.7.1.2.1］。

日本人健康成人男性 72 名を対象に 2 群 4 期クロスオーバー法により，本配合剤を単回投与あるいは T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を単回投与した。テルミサルタンの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 96.1～102.4，88.9～103.2 であり，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。また，アムロジピンの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 99.8～103.0，99.7～103.1 であり，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。さらに，HCTZ の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 98.3～102.4，98.5～105.2 であり，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。これらの結果から，本配合剤と T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤は生物学的に同等であると判断した［CTD 2.7.1.2.2.1］。

2.2 食事の影響

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため，日本人健康成人男性 36 名を対象とし，1 期 add-on オープンデザ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

インにより本配合剤の空腹時と食後投与時のテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} を比較した。

その結果，食事により，テルミサルタンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ がそれぞれ約 70%及び約 40%，並びに HCTZ の C_{max} が約 20%低下することが示唆された。一方で，HCTZ の $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びにアムロジピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ には食事の影響は認められなかった［CTD 2.7.1.2.2.2］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 臨床薬理に関する概括評価

本配合剤ではヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用投与時の薬物相互作用は評価していない。

テルミサルタンとアムロジピン，テルミサルタンと HCTZ ，アムロジピンと HCTZ の間での薬物間相互作用の可能性を *in vitro* 試験の結果に基づいて考察した結果，その可能性は低いと考えられた［CTD 2.4］。また，臨床試験においても，各単剤間で薬物間相互作用が起こる可能性は低いことが示されている（ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.3］，ミカムロ配合錠 AP・BP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.2］・［CTD 1.13.1.4］，［CTD 5.4-01_P13-04222］）。

さらに，日本人健康成人男性 36 名を対象とし，T80/A5/H12.5 mg 配合剤，T80/H12.5 mg 配合剤及び T80/A5 mg 配合剤を反復投与時の薬物動態を 6 群 3 期 3 投与クロスオーバー法を用いて比較検討した（1348.5 試験）。テルミサルタン，アムロジピン，HCTZ の $AUC_{\tau,ss}$，$C_{max,ss}$，及び HCTZ の $Ae_{0\text{-}24,ss}$ の製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はテルミサルタンの $C_{max,ss}$ を除いて，生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった［CTD 2.7.2.2.1］。テルミサルタンの $C_{max,ss}$ が判定基準値の上限を超えたものの，個体内変動が非常に大きいこと，また個体間での変動に一定の傾向が認められなかったことから，T80/A5/H12.5 mg 配合剤，T80/H12.5 mg 配合剤及び T80/A5 mg 配合剤との間で，テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ において問題となる薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

以上，各単剤間で薬物間相互作用が起こる可能性は低く，それは 3 剤併用時でも同様であったことから，本配合剤投与時の各有効成分の薬物動態は，各単剤投与時，T80/A5 mg 配合剤，及び T80/H12.5 mg 配合剤投与時と同様であると考えられた。したがって，本配合剤の患者及び特別な患者集団における薬物動態並びに他剤併用時の薬物相互作用については，テルミサルタン，アムロジピン，HCTZ の各単剤，並びにミカムロ配合錠及びミコンビ配合錠の既存の成績に基づいて考察することで問題ないと考えた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 有効性の概括評価

本配合剤の有効性は，「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日医薬審発第 0128001 号）[CTD 5.4-06_R15-2829] に準拠し，観察期に T80/A5 mg 配合剤（1348.1 試験）又は T80/H12.5 mg 配合剤（1348.2 試験）を投与し，十分な降圧効果が得られなかった本態性高血圧症患者を 8 週間の二重盲検期に移行させた国内第 III 相臨床試験 2 試験で評価した。1348.2 試験では，ICH E1 ガイドラインに沿って，T80/A5/H12.5 mg 配合剤に曝露される日本人患者に関する十分な安全性と有効性データを得るために，8 週間の二重盲検期後に 52 週間の継続期を設定した。（表 4: 1 参照）。

表 4: 1 T80/A5/H12.5 mg 配合剤の有効性評価の対象とした臨床試験の一覧

実施地域（施設数）	試験番号	試験の概略	試験デザイン	上段：割付け例数 下段：Full analysis set	資料番号
国内（30 施設）	1348.1	T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証試験	第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（8 週間投与）	309 名 307 名	5.3.5.1-01
国内（17 施設）	1348.2	T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証及び長期試験	二重盲検期： 第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（8 週間投与） 継続期： オープンラベル試験（52 週間投与）	二重盲検期： 132 名 131 名 継続期： 126 名 [a] 126 名 [b]	5.3.5.1-02

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg, T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
a 二重盲検期を完了し，継続期に移行した患者数
b 長期投与の有効性解析対象集団は Full analysis set in the extension period（FASEX）

4.1 有効性評価項目及び解析対象集団・解析方法について

4.1.1 有効性評価項目

主要評価項目は，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧の二重盲検期開始前（以下，ベースライン）からの下降度（mmHg）とした。

重要な副次評価項目としては，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度（mmHg），その他の副次評価項目としては，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつ収縮期血圧で 140 mmHg 未満に達した患者の割合とした。また，1348.2 試験の継続期では，継続期 52 週の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下降度（mmHg）をその他の副次評価項目とした。

4.1.2 解析対象集団・解析方法

有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団（以下，FAS）とした。主要解析では，薬剤と施設を固定効果とし，ベースラインのトラフ時座位 DBP を共変量として，共分散分析モデルをあてはめた。このモデルのもと，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースライ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ンからの下降度について比較検定を行った。なお，主要解析の結果の頑健性を検討するため，治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いて二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を主要解析と同じ方法で解析した。また，二重盲検期投与 4 週後及び 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度について，FAS で混合効果モデル反復測定（MMRM）解析を実施した。1348.2 試験では，Full analysis set in the extension period（FASEX）を長期投与の有効性評価における解析対象集団として用いた。解析方法の詳細は［CTD 2.7.3.1.2.2］に示した。

4.2 試験対象集団

人口統計学的及びその他の基準値の特性を各試験の投与群間で比較した結果，大きな違いはなかった［CTD 2.7.3.3.1.3］。

有効性の評価対象とした 2 試験に組み入れられた患者の平均年齢は，各試験，各投与群で 54.4～55.9 歳で，全体として 27～83 歳の患者が組み入れられており，日本人の高血圧有病率が 50 歳代以上で高く，50～70 歳代の高血圧有病者推計数症が多いこと［CTD 5.4-07_R14-5395］をよく反映するものと考えられた。また，性別では男性の割合が高く（各試験，各投与群の 76.6～85.0%），過去に実施したミカムロ配合錠，ミコンビ配合錠と同様の傾向であった。高血圧発症の危険因子とされる肥満（BMI 25 kg/m^2 以上）の患者は，いずれの投与群でも半数を超え，腹部肥満の割合も 67.2～82.1%と高かった。高血圧症の罹病期間が 1 年未満の患者の割合は 3.1～14.9%と低く，1 年超 5 年以内が 23.8～28.1%，5 年超 10 年以内が 26.9～32.8%，10 年超が 26.9～42.5%であった。また，JSH 2014 による高血圧症重度分類による患者の内訳は，I 度 56.7～73.8%，II 度 23.4～37.3%，III 度 1.3～6.0%であり［CTD 2.7.3.3.1.3］，市販後に使用が予想される患者集団を反映していると考えられた。

4.3 T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない患者に対する有効性

4.3.1 二重盲検期

4.3.1.1 トラフ時座位拡張期血圧

主要評価項目である二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を表 4.3.1.1: 1 に示す。

1348.1 試験の T80/A5 + H12.5 mg 群では，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の T80/A5 mg 群との差（T80/A5+H12.5 mg 群 − T80/A5 mg 群）は -3.9 mmHg（95% CI：-5.3～-2.4 mmHg）であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）。

1348.2 試験の T80/H12.5 + A5 mg 群では，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の T80/H12.5 mg 群との差（T80/H12.5+A5 mg 群 − T80/H12.5 mg 群）は -7.5 mmHg（95% CI：-9.7～-5.3 mmHg）であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

したがって，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧の降圧効果について，T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤投与の T80/A5 mg 配合剤投与に対する優越性とともに，T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与の T80/H12.5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された［CTD 2.7.3.3.2.1］。

表 4.3.1.1: 1　二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）

Visit	1348.1		1348.2	
Description		Reference		Reference
Statistic	T80/A5 + H12.5	T80/A5	T80/H12.5 + A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set	147	160	67	64
Number of analysed patients	147	160	67	64
Baseline trough seated DBP mean (SE) [mmHg]	96.6 (0.5)	95.7 (0.4)	97.5 (0.8)	96.7 (0.7)
Week 8				
Values at visit [mmHg]				
Mean (SE)	88.0 (0.7)	91.3 (0.6)	88.7 (0.9)	95.4 (1.1)
Adjusted[1] mean (SE)	87.7 (0.5)	91.6 (0.5)	88.3 (0.8)	95.8 (0.8)
Change from baseline [mmHg]				
Mean (SE)	-8.6 (0.6)	-4.4 (0.5)	-8.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
Adjusted[1] mean (SE)	-8.4 (0.5)	-4.5 (0.5)	-8.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
Comparison vs Reference [mmHg]				
Adjusted[1] mean (SE)	-3.9 (0.7)		-7.5 (1.1)	
95.0% confidence interval	(-5.3, -2.4)		(-9.7, -5.3)	
p-value	<0.0001		<0.0001	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤，A5：アムロジピン 5 mg
FAS：full analysis set，LOCF：last observation carried forward，DBP：拡張期血圧，SE：標準誤差
1　共分散分析（ANCOVA）：解析モデルには，ベースライン拡張期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果として含めた。
引用元：CTD 2.7.6.3.1_表 3.1: 7，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 11.1.1.1: 1 より作成

4.3.1.2　トラフ時座位収縮期血圧

重要な副次評価項目である二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度を表 4.3.1.2: 1 に示す。

1348.1 試験の T80/A5 + H12.5 mg 群では，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の T80/A5 mg 群との差（T80/A5 + H12.5 mg 群 − T80/A5 mg 群）は -5.3 mmHg（95% CI：-7.6～-3.1 mmHg）であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）。

1348.2 試験の T80/H12.5 + A5 mg 群では，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）T80/H12.5 mg 群との差（T80/H12.5 + A5 mg 群 − T80/H12.5 mg 群）は -8.6 mmHg（95% CI：-12.7～-4.5 mmHg）であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

したがって，投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧の降圧効果について，T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤投与の T80/A5 mg 配合剤投与に対する優越性とともに，T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与の T80/H12.5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された［CTD 2.7.3.3.2.2］。

表 4.3.1.2: 1　二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）

Visit	1348.1		1348.2	
Description		Reference		Reference
Statistic	T80/A5 + H12.5	T80/A5	T80/H12.5 + A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set	147	160	67	64
Number of analysed patients	147	160	67	64
Baseline trough seated SBP mean (SE) [mmHg]	142.4 (1.1)	142.3 (1.0)	145.4 (1.7)	141.5 (1.3)
Week 8				
Values at visit [mmHg]				
Mean (SE)	130.0 (1.1)	135.4 (1.1)	134.3 (1.7)	139.9 (1.9)
Adjusted[1] mean (SE)	130.1 (0.8)	135.4 (0.8)	132.9 (1.4)	141.5 (1.5)
Change from baseline [mmHg]				
Mean (SE)	-12.4 (0.9)	-6.8 (0.8)	-11.1 (1.4)	-1.6 (1.6)
Adjusted[1] mean (SE)	-12.3 (0.8)	-6.9 (0.8)	-10.6 (1.4)	-2.1 (1.5)
Comparison vs Reference [mmHg]				
Adjusted[1] mean (SE)	-5.3 (1.1)		-8.6 (2.1)	
95.0% confidence interval	(-7.6, -3.1)		(-12.7, -4.5)	
p-value	<0.0001		<0.0001	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤，A5：アムロジピン 5 mg
FAS：full analysis set，LOCF：last observation carried forward，SBP：収縮期血圧，SE：標準誤差
1　共分散分析（ANCOVA）：解析モデルには，ベースライン収縮期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果として含めた。
引用元：CTD 2.7.6.3.1_表 3.1: 8，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_ Table 11.1.2.1: 1 より作成

4.3.1.3　トラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合

その他の副次評価項目である二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧で 140 mmHg 未満に達した患者の割合を表 4.3.1.3: 1 に示す。

1348.1 試験の FAS のうち，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/A5 + H12.5 mg 群で 51.7%（76/147 名），T80/A5 mg 群で 36.9%（59/160 名）であった。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達するオッズは，T80/A5 mg 群よりも T80/A5 + H12.5 mg 群で 2.1 倍（95% CI : 1.2～3.4）高いと推定された。

1348.2 試験の FAS のうち，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5 + A5 mg 群で

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

44.8%（30/67 名），T80/H12.5 mg 群で 21.9%（14/64 名）であった。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達するオッズは，T80/H12.5 mg 群よりも T80/H12.5 + A5 mg 群で 3.1 倍（95% CI：1.4～7.1）高いと推定された［CTD 2.7.3.3.2.3］。

表 4.3.1.3: 1　二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合（1348.1 試験, 1348.2 試験，FAS-NCF）

	1348.1		1348.2	
		Reference		Reference
	T80/A5 + H12.5	T80/A5	T80/H12.5 + A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set	147	160	67	64
Number of analysed patients	147	160	67	64
Number (%) satisfying trough seated DBP <90 mmHg and trough seated SBP <140 mmHg	76 (51.7)	59 (36.9)	30 (44.8)	14 (21.9)
95.0% confidence interval[1]	(43.3, 60.0)	(29.4, 44.9)	(32.6, 57.4)	(12.5, 34.0)
Comparison vs Reference				
Odds Ratio[2]	2.1		3.1	
95.0% confidence interval[2]	(1.2, 3.4)		(1.4, 7.1)	
p-value	0.0051		0.0052	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤，A5：アムロジピン 5 mg
FAS：full analysis set，NCF：non-completers considered failure，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧
1　Clopper and Pearson の方法による正確な 95%信頼区間
2　薬剤及び施設を含むロジスティック回帰分析による群間比較
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_ Table 15.2.2.3.1: 2，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_ 15.2.2.3.1: 2 より作成

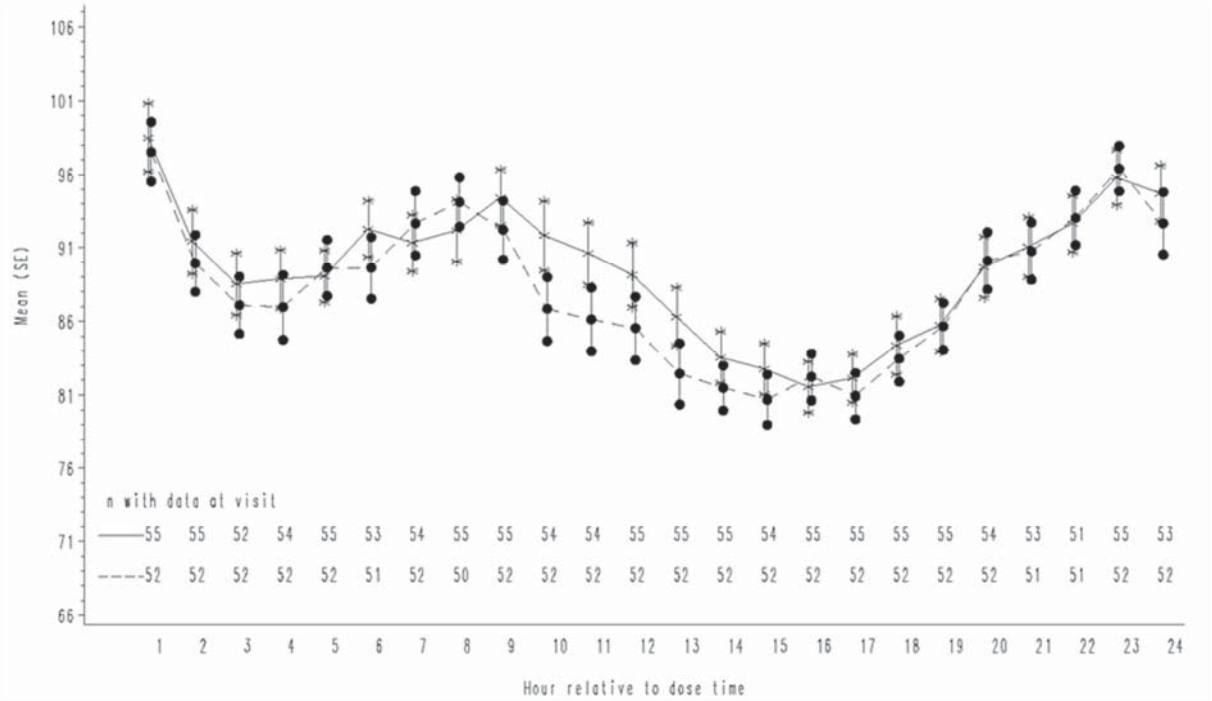
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1.4 24 時間 ABPM

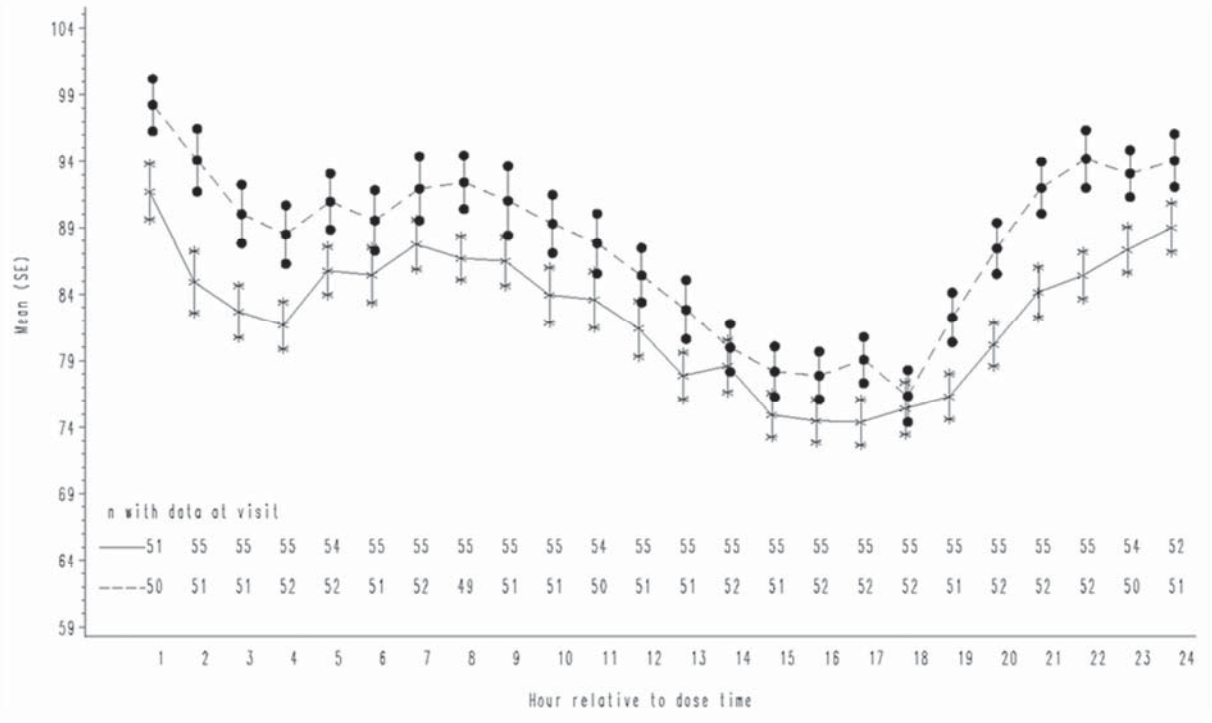
1348.2 試験で設定したその他の評価項目である，二重盲検期投与 8 週後の自由行動下血圧測定（以下，ABPM）での拡張期及び収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの下降度を，ABPM set （二重盲検期にランダム化割付けされ，二重盲検期用治験薬を少なくとも 1 回服薬した患者のうち，ベースライン及びベースライン以降の二重盲検期に有効な ABPM モニター（治験実施計画書の定義に基づく）が測定され，かつ，ABPM set からの除外対象となる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった患者の集団）を対象として主要解析と同じ方法（ANCOVA）で解析した。拡張期血圧について，二重盲検期投与 8 週後の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの調整平均変化量（OC）は，T80/H12.5 + A5 mg 群では-7.0 mmHg，T80/H12.5 mg 群では-0.7 mmHg であり，調整平均変化量の投与群間の差は-6.2 mmHg（95% CI：-8.6～-3.8 mmHg）であった。収縮期血圧について，二重盲検期投与 8 週後の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの調整平均変化量（OC）は，T80/H12.5 + A5 mg 群では-9.9 mmHg，T80/H12.5 mg 群では-1.3 mmHg であり，調整平均変化量の投与群間の差は-8.6 mmHg（95% CI：-13.0～-4.1 mmHg）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

＜ベースライン＞



＜二重盲検期投与 8 週後＞

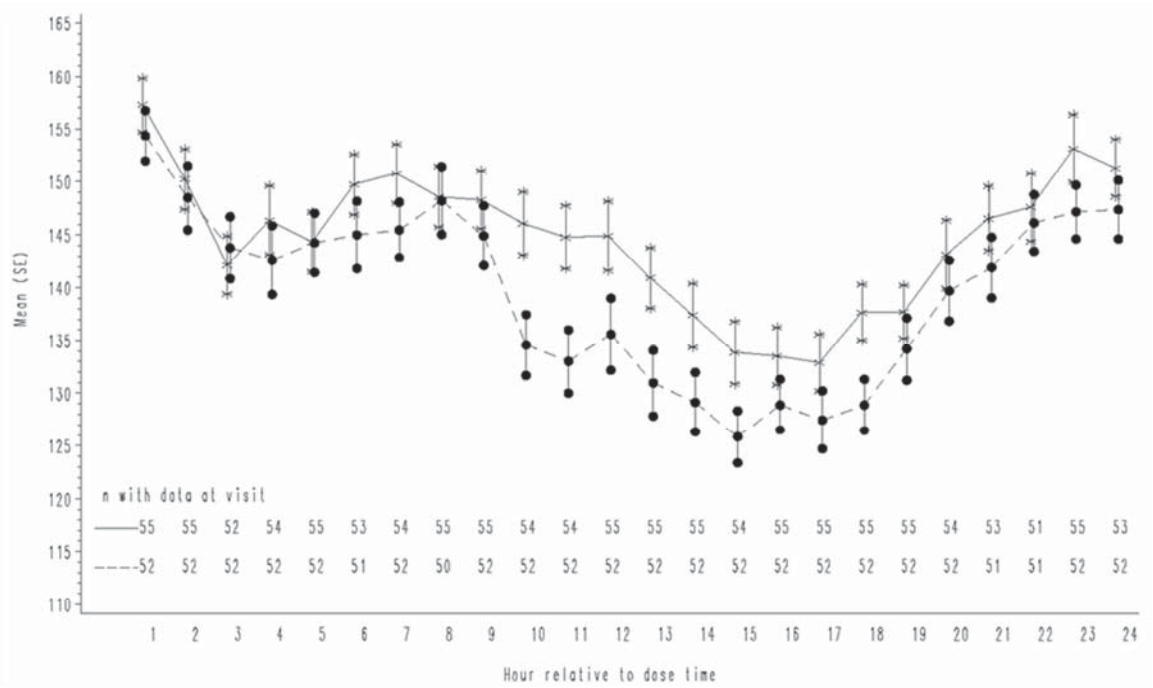


実線：T80/H12.5 + A5（N=55），点線：T80/H12.5（N=52）
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，A5：アムロジピン 5 mg
OC：observed case，SE：標準誤差
引用元：CTD 2.7.6.3.2_図 3.2: 3 再掲

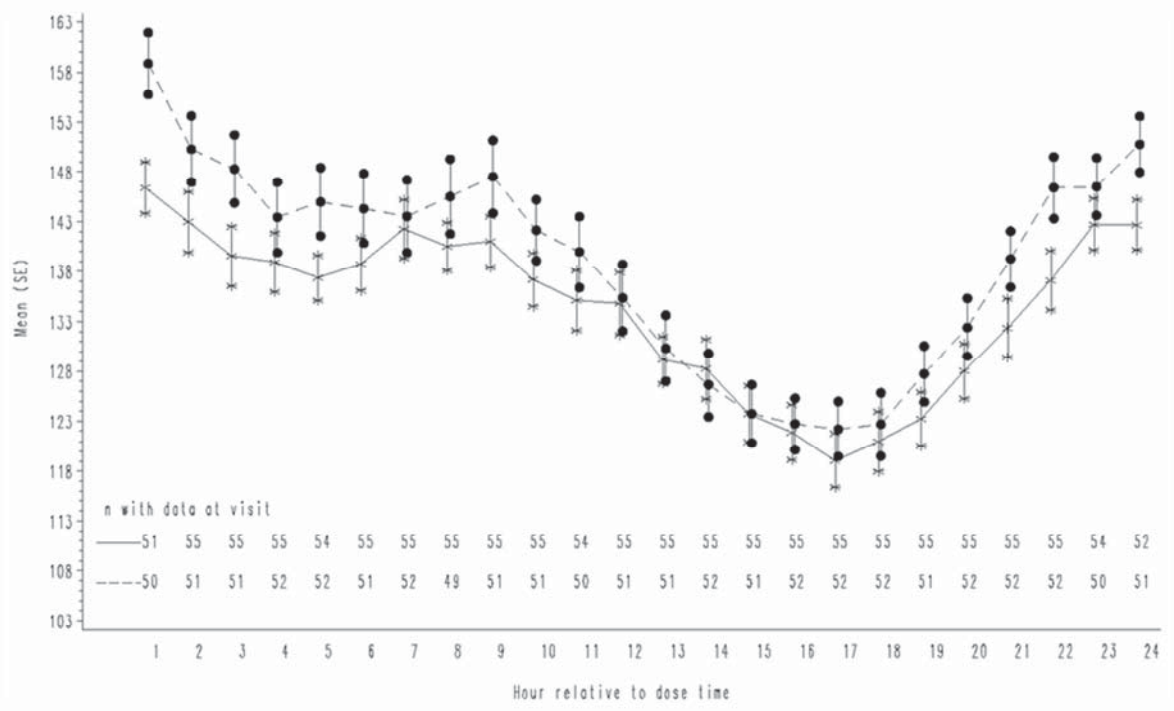
図 4.3.1.4: 1　ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での ABPM による拡張期血圧（mmHg）の 1 時間ごとの平均値の推移（ABPM set-OC）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

＜ベースライン＞



＜二重盲検期投与 8 週後＞



実線：T80/H12.5 + A5（N=55），点線：T80/H12.5（N=52）
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，A5：アムロジピン 5 mg
OC：observed case，SE：標準誤差
引用元：CTD 2.7.6.3.2_図 3.2: 4 再掲

図 4.3.1.4: 2　ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での ABPM による収縮期血圧（mmHg）の 1 時間ごとの平均値の推移（ABPM set-OC）サブグループでの降圧効果の検討

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.4 サブグループでの降圧効果の検討

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下降度についてサブグループ解析を行った。サブグループとしては，年齢，性別，BMI，高血圧症重度分類，高血圧症罹病期間及び前治療の降圧薬の種類による解析を実施した［CTD 2.7.3.3.3.1_Table 3.3.1:1］［CTD 2.7.3.3.3.2_Table 3.3.2:1］。

1348.1 試験では，二重盲検期投与 8 週後の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下降度は，すべてのサブグループで一貫して T80/A5 mg 群よりも T80/A5 + H12.5 mg 群で大きかった。T80/A5 mg 群と比較したときの T80/A5 + H12.5 mg 群の降圧効果はサブグループ間で大きな違いはなく，いずれのサブグループ解析でも，サブグループのカテゴリと薬剤の交互作用は認められなかった。

1348.2 試験では，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度は，ほぼすべてのサブグループで一貫して T80/H12.5 mg 群よりも T80/H12.5 + A5 mg 群で大きかった。T80/H12.5 mg 群と比較したときの T80/H12.5 + A5 mg 群の降圧効果はサブグループ間で大きな違いはなかった。高血圧症重度分類及び高血圧症罹病期間のカテゴリと薬剤の交互作用の p 値は小さかった。高血圧症重度分類のサブグループでは，質的な交互作用が認められなかった。高血圧症罹病期間では「1 年超 5 年以内」のカテゴリに分類された患者では，下降度が T80/H12.5 + A5 mg 群よりも T80/H12.5 mg 群で大きかったが，このカテゴリの 2 投与群間の下降度の差は小さく，このカテゴリの患者数が少ないことを考慮すると，2 投与群の降圧効果が逆転したことについての解釈は注意が必要である［CTD 2.7.3.3.2］。

以上の結果より，いずれの試験においても各サブグループの降圧効果に対する影響は認められなかった。

4.5 効果の持続性

1348.2 試験の二重盲検期 + 継続期の各評価時点でのトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧値並びにベースラインからの変化量について，FASEX を対象とした，MMRM 解析の結果を表 4.5: 1 に，1348.2 試験の FASEX を対象とした二重盲検期 + 継続期の各評価時点でのトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合を表 4.5: 2 に示した。

ベースライン時の座位拡張期血圧の平均値は，T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群で 97.7 mmHg，T80/H12.5 mg + Ext 群で 96.8 mmHg であった。トラフ時座位拡張期血圧の調整平均値は，T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群ともに継続期 28 週（ベースラインからの投与 36 週後）で最も低く，それぞれ 82.6 mmHg 及び 82.4 mmHg であったが，その後も大きく変化することはなく，継続期 52 週（ベースラインからの投与 60 週後）でそれぞれ 86.2 mmHg 及び 86.6 mmHg であった。

ベースライン時の座位収縮期血圧の平均値は，T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群で 145.5 mmHg，T80/H12.5 mg + Ext 群で 141.3 mmHg であった。トラフ時座位収縮期血圧の調整平均値は，

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群では継続期 32 及び 36 週（ベースラインからの投与 40 及び 44 週後），T80/H12.5 mg + Ext 群では継続期 28 週（ベースラインからの投与 36 週後）で最も低く，それぞれ 124.9 mmHg 及び 123.4 mmHg であったが，その後も大きく変化することはなく，継続期 52 週（ベースラインからの投与 60 週後）でそれぞれ 129.7 mmHg 及び 127.4 mmHg であった。

継続期 52 週（ベースラインからの投与 60 週後）のトラフ時座位拡張期血圧／収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（OC）は，T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群では -10.9/-13.6 mmHg，T80/H12.5 mg + Ext 群では -10.5/-15.9 mmHg であり，全体として，継続期 52 週の間，トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧に対する降圧効果は維持された。

座位拡張期血圧及び座位収縮期血圧の平均値が，投与開始後 36 週付近から，血圧のベースライン時からの変化量が小さくなる傾向がみられたことに関しては，血圧の季節変動が関与していると考えられる。本試験における被験者へのランダム化割付及び投薬開始は，[redacted] 年 9 月中旬から 11 月中旬の 2 カ月間に行われ，投与開始 36 週後の測定は，どの被験者においても 5 月下旬から 7 月下旬に行われており，外気温が高く，血圧が低下しやすい状態にあったと考えられる。一方，投与終了時点（投与開始 60 週後）の測定は外気温が低下する 11 月中旬から 1 月中旬の冬場にかけて実施されており，投与開始 36 週後と比較すると，季節の変化から血圧が低下しにくい状態にあったと考えられる。季節変化が血圧に影響することは一般に知られており，被験者の投薬開始が，時期的に集中したことによって，血圧の低下幅に変動がみられたと推察される。

継続期 4 週（ベースラインからの投与 12 週後）でのトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群 52.3%，T80/H12.5 mg + Ext 群 50.8%と同程度であった。トラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群ともに継続期 28 週（ベースラインからの投与 36 週後）で最も高く，それぞれ 75.4%及び 78.7%であったが，その後も大きく減少することはなく，継続期 52 週（ベースラインからの投与 60 週後）でそれぞれ 63.1%及び 54.1%であった。全体として，継続期 52 週の間，トラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は維持された。

T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群では，T80/H12.5 mg 配合剤から T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤への切替えの時期が T80/H12.5 mg + Ext 群と比較して 8 週間早いが，継続期 4 週（ベースラインからの投与 12 週後）以降のトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の経時推移は両投与群で同様の値を示し，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与により安定した降圧効果を示した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.5: 1 二重盲検期 + 継続期の各評価時点でのトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧値並びにそのベースラインからの調整平均変化量（1348.2 試験，FASEX-OC）

	T80/H12.5 + A5 + Ext				T80/H12.5 + Ext			
		Values at visit		Change from baseline		Values at visit		Change from baseline
Visit	N[1]	Mean (SE)	Adjusted[2] mean (SE)	Adjusted[2] mean (SE)	N[1]	Mean (SE)	Adjusted[2] mean (SE)	Adjusted[2] mean (SE)
DBP								
Baseline	65	97.7 (0.8)	NA	NA	61	96.8 (0.7)	NA	NA
Week 4	65	89.2 (1.1)	88.8 (0.9)	-8.4 (0.9)	61	94.6 (1.0)	94.9 (1.0)	-2.3 (1.0)
Week 8	65	88.8 (0.9)	88.3 (0.8)	-8.8 (0.8)	61	95.5 (1.1)	95.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
Week 12	65	88.1 (1.1)	87.6 (0.8)	-9.5 (0.8)	61	89.1 (0.9)	89.4 (0.9)	-7.8 (0.9)
Week 16	64	87.1 (1.1)	86.8 (1.0)	-10.3 (1.0)	60	87.4 (1.1)	87.6 (1.0)	-9.5 (1.0)
Week 20	64	85.7 (1.1)	85.5 (0.9)	-11.7 (0.9)	60	84.7 (1.0)	84.9 (0.9)	-12.3 (0.9)
Week 24	64	84.9 (1.3)	84.6 (0.9)	-12.6 (0.9)	60	85.1 (0.9)	85.4 (1.0)	-11.8 (1.0)
Week 28	64	84.9 (1.1)	84.6 (0.9)	-12.5 (0.9)	59	84.7 (1.0)	84.8 (0.9)	-12.3 (0.9)
Week 32	64	83.9 (1.2)	83.6 (1.0)	-13.5 (1.0)	59	83.2 (1.1)	83.2 (1.1)	-13.9 (1.1)
Week 36	63	83.0 (1.1)	82.6 (0.9)	-14.6 (0.9)	59	82.1 (1.0)	82.4 (0.9)	-14.8 (0.9)
Week 40	63	83.4 (1.1)	83.0 (0.9)	-14.1 (0.9)	59	83.6 (1.0)	83.7 (0.9)	-13.4 (0.9)
Week 44	63	83.6 (1.1)	83.3 (0.9)	-13.8 (0.9)	59	84.2 (1.0)	84.3 (0.9)	-12.8 (0.9)
Week 48	63	83.9 (1.1)	83.7 (1.0)	-13.5 (1.0)	58	84.8 (1.1)	84.9 (1.0)	-12.3 (1.0)
Week 52	62	84.4 (1.2)	84.3 (0.9)	-12.8 (0.9)	58	84.3 (1.0)	84.6 (0.9)	-12.6 (0.9)
Week 56	61	86.0 (1.1)	86.0 (0.9)	-11.2 (0.9)	58	85.8 (0.9)	86.0 (0.9)	-11.1 (0.9)
Week 60	61	86.3 (1.1)	86.2 (1.0)	-10.9 (1.0)	58	86.5 (1.0)	86.6 (1.0)	-10.5 (1.0)
SBP								
Baseline	65	145.5 (1.7)	NA	NA	61	141.3 (1.3)	NA	NA
Week 4	65	134.1 (1.8)	132.6 (1.4)	-10.7 (1.4)	61	140.6 (1.8)	142.0 (1.4)	-1.4 (1.4)
Week 8	65	134.3 (1.8)	132.8 (1.4)	-10.5 (1.4)	61	139.6 (1.8)	141.1 (1.4)	-2.3 (1.4)
Week 12	65	133.5 (1.5)	132.4 (1.1)	-11.0 (1.1)	61	131.1 (1.3)	132.2 (1.2)	-11.1 (1.2)
Week 16	64	131.9 (1.9)	130.7 (1.3)	-12.6 (1.3)	60	130.1 (1.4)	131.3 (1.4)	-12.0 (1.4)
Week 20	64	132.0 (1.7)	130.9 (1.2)	-12.4 (1.2)	60	126.6 (1.4)	127.8 (1.2)	-15.5 (1.2)
Week 24	64	129.9 (2.0)	128.8 (1.3)	-14.5 (1.3)	60	126.2 (1.2)	127.4 (1.3)	-15.9 (1.3)
Week 28	64	130.1 (1.7)	128.9 (1.2)	-14.4 (1.2)	59	125.7 (1.4)	126.8 (1.2)	-16.5 (1.2)
Week 32	64	127.6 (1.6)	126.8 (1.3)	-16.5 (1.3)	59	124.2 (1.3)	125.0 (1.3)	-18.3 (1.3)
Week 36	63	127.4 (1.6)	126.2 (1.2)	-17.2 (1.2)	59	122.4 (1.4)	123.4 (1.3)	-19.9 (1.3)
Week 40	63	125.9 (1.7)	124.9 (1.4)	-18.4 (1.4)	59	124.7 (1.5)	125.5 (1.4)	-17.8 (1.4)
Week 44	63	125.8 (1.6)	124.9 (1.4)	-18.4 (1.4)	59	124.8 (1.4)	125.4 (1.4)	-17.9 (1.4)
Week 48	63	127.3 (1.9)	126.5 (1.5)	-16.9 (1.5)	58	123.9 (1.3)	124.7 (1.5)	-18.7 (1.5)
Week 52	62	126.9 (1.6)	126.4 (1.2)	-17.0 (1.2)	58	124.1 (1.4)	125.2 (1.3)	-18.2 (1.3)
Week 56	61	129.3 (1.5)	129.0 (1.2)	-14.3 (1.2)	58	125.5 (1.2)	126.2 (1.2)	-17.2 (1.2)
Week 60	61	130.0 (1.6)	129.7 (1.3)	-13.6 (1.3)	58	126.8 (1.3)	127.4 (1.4)	-15.9 (1.4)

T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤，A5：アムロジピン 5 mg，Ext : extension
FASEX：full analysis set in the extension period，OC：observed case，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，
SE：標準誤差，NA：該当せず

1 Number of analysed patients

2 反復測定混合モデル（MMRM）解析：解析モデルには，薬剤，時点，薬剤と時点の交互作用，時点とベースライン値の交互作用を固定効果，ベースライン値を共変量として含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.2.2.3.2: 1, Table 15.2.2.3.3: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.5: 2 二重盲検期 + 継続期の各評価時点でトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合（1348.2 試験，FASEX-NCF）

Visit	T80/H12.5 + A5 + Ext	T80/H12.5 + Ext
Number of patients in analysis set	65	61
Number of analysed patients	65 (100.0)	61 (100.0)
Trough seated DBP < 90 mmHg and trough seated SBP < 140 mmHg at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
Number (%) satisfying trough seated DBP <90 mmHg and trough seated SBP <140 mmHg		
Week 4	25 (38.5)	13 (21.3)
Week 8	30 (46.2)	13 (21.3)
Week 12	34 (52.3)	31 (50.8)
Week 16	32 (49.2)	34 (55.7)
Week 20	38 (58.5)	45 (73.8)
Week 24	41 (63.1)	42 (68.9)
Week 28	39 (60.0)	39 (63.9)
Week 32	45 (69.2)	46 (75.4)
Week 36	49 (75.4)	48 (78.7)
Week 40	47 (72.3)	45 (73.8)
Week 44	45 (69.2)	45 (73.8)
Week 48	47 (72.3)	42 (68.9)
Week 52	46 (70.8)	42 (68.9)
Week 56	37 (56.9)	38 (62.3)
Week 60	41 (63.1)	33 (54.1)

T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤，A5：アムロジピン 5 mg，Ext：extension
FASEX：full analysis set in the extension period，NCF：non-completers considered failure，DBP：拡張期血圧，
SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.2.2.3.1: 4 より作成

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の方法

本配合剤の安全性は, 本態性高血圧症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 2 試験で評価した。

1348.1 試験では，T80/A5 mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない患者に対して，T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤あるいは T80/A5 mg 配合剤を投与し, 安全性を評価した。1348.2 試験では，T80/H12.5 mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない患者に対して，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤あるいは T80/H12.5 mg 配合剤を投与し，安全性を評価した。また，1348.2 試験の二重盲検期後の継続期では，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤を 52 週間投与し，長期安全性を検討した。

二重盲検期及び二重盲検期後の継続期で治験薬投与期間中に発現した有害事象，体位変化による血圧・脈拍数の変動（立位血圧・脈拍数と臥位血圧・脈拍数との差），座位脈拍数，臨床検査値から本配合剤の安全性を評価した。

二重盲検期では，ランダム化割付けされ，二重盲検期用治験薬のいずれかを少なくとも 1 回服薬した患者の集団，二重盲検期＋継続期では，二重盲検期又は継続期に，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤を少なくとも 1 回服薬した患者の集団を安全性データの解析に用いる解析対象集団として定義した。なお，2 つの試験は対象集団及び試験デザインが類似していることから，二重盲検期の有害事象の解析はデータを併合して評価し，T80/A5 mg 配合剤 ＋ H12.5 mg 単剤及び T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤の両投与群を「T80/H12.5/A5 mg 群」として扱った。長期安全性については，二重盲検期に T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤の投与を開始し二重盲検期後も T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤を継続投与した群と二重盲検期後の継続期に T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤の投与を開始した群を併合して評価した。

5.1.1 患者集団の特徴及び曝露の程度

二重盲検期では合計 441 名が安全性の解析対象となった。曝露日数の中央値は T80/H12.5/A5 mg 群 56.0 日，T80/H12.5 mg 群 57.0 日，T80/A5 mg 群 56.0 日であった。曝露日数の平均値も 3 投与群でほぼ同じ（T80/H12.5/A5 mg 群 56.5 日，T80/H12.5 mg 群 57.4 日，T80/A5 mg 群 57.4 日）であり，ほとんどの患者が規定の 8 週間の投与を完了した［CTD 2.7.4.1.2.1］。

長期安全性では，129 名が解析対象となった。T80/H12.5/A5 mg＋Ext 群（T80/H12.5＋A5 mg 群から継続期に移行した患者で 60 週間の投与期間）では，曝露日数の中央値は 421.5 日，平均値 ± 標準偏差（SD）は 395.7 ± 94.0 日，T80/H12.5 mg＋Ext 群（T80/H12.5 mg 群から継続期に移行した患者で 52 週間の投与期間）では，曝露日数の中央値は 363.0 日，平均値 ± SD は 352.8 ± 55.5 日であり，ほとんどの患者が規定の 60 週あるいは 52 週の投与を完了した［CTD 2.7.4.1.2.1］。

二重盲検期の患者 441 名では，男性が 81.9%で，65 歳以上が 68 名（15.4%），75 歳以上が 9 名（2.0%）であった。本態性高血圧症の罹病期間は 1 年未満の患者が 17.7%と少なく，ほとんどの患者で 1 年を超えており，1 年超 5 年以内が 26.1%，5 年超 10 年以内が 29.7%，10 年超が 36.3%であった。すべての患者が，選択基準に合致して同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬を服用していた。服用していた降圧剤の種類は，患者の大多数（83.4%）が 2 種類で，3 種類を服用していた

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 16.3%，1 種類を服用していた患者は 1 名のみ（0.2%；カルシウム拮抗薬 2 剤）であった。血圧分類は，70.3%が I 度，26.3%が II 度，3.2%が III 度，0.2%が不明であった。ベースライン時に最も多く認められた合併症は高脂血症であり，患者の約半数（49.7%）が合併していた。その他に多く認められた合併症は，高尿酸血症 33.1%，肝機能障害 30.6%，糖尿病 20.0%であった［CTD 2.7.4.1.3_Table 1.3:1］。T80/H12.5/A5 mg 群で BMI が 25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満及び腹部肥満の患者の割合が高かったものの，その他については投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検期＋継続期では 129 名のうち 79.1%が男性で，65 歳以上が 23 名（17.8%），75 歳以上が 2 名（1.6%）であった。本態性高血圧症の罹病期間は，1 年未満の患者が 14.7%と少なく，ほとんどの患者で 1 年を超えており，1 年超 5 年以内が 25.6%，5 年超 10 年以内が 31.8%，10 年超が 27.9%であった。血圧分類は，I 度が 64.3%，II 度が 30.2%，III 度が 5.4%であった。合併症は高脂血症が 44.2%, 肝障害が 34.1%, 高尿酸血症が 32.6%, 糖尿病が 18.6%であった［CTD 2.7.4.1.3_Table 1.3:3］。

市販後に本配合剤が使用される主な患者は，T80/A5 mg 配合剤あるいは T80/H12.5 mg 配合剤により十分な降圧効果が得られない患者と推測され，2 試験の対象患者と一致している。なお，安全性を考慮し，肝機能については ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上，直接ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上，胆汁の分泌が極めて悪い患者，胆道閉塞症，胆汁うっ滞のある患者，腎機能については，血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上，無尿又は血液透析中の患者を試験から除外した。

5.2 比較的よくみられる有害事象

二重盲検期では，T80/H12.5/A5 mg，T80/H12.5 mg あるいは T80/A5 mg のいずれかの群で発現割合が 2%以上，二重盲検期 ＋ 継続期では全体で 2%以上に発現した有害事象及び副作用を比較的よくみられる有害事象とした。

二重盲検期での比較的よくみられる有害事象及び副作用を表 5.2: 1 表 5.2: 2 に示す。

T80/H12.5/A5 mg 群 217 名で発現割合が高かったのは血中尿酸増加 9.2%（20 名），鼻咽頭炎 6.9%（15 名）及び高尿酸血症 3.7%（8 名）で，血中尿酸増加及び高尿酸血症が T80/H12.5 mg 群あるいは T80/A5 mg 群より高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群の比較的よくみられる有害事象はすべて軽度であり，血中尿酸増加及び高尿酸血症を発現した全例を除き，治験薬との因果関係は否定された［CTD 2.7.4.2.1.1.3_Table 2.1.1.3:1］［CTD 2.7.4.2.1.1.4_Table 2.1.1.4:1］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2: 1 二重盲検期に発現した有害事象—いずれかの投与群で 2%以上に発現した基本語（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5		T80/H12.5		T80/A5		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	217	(100.0)	64	(100.0)	160	(100.0)	441	(100.0)
Total with adverse events	79	(36.4)	19	(29.7)	45	(28.1)	143	(32.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	25	(11.5)	10	(15.6)	13	(8.1)	48	(10.9)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	15	(6.9)	6	(9.4)	9	(5.6)	30	(6.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	12	(5.5)	1	(1.6)	2	(1.3)	15	(3.4)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	2	(0.9)	3	(4.7)	6	(3.8)	11	(2.5)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
Investigations (臨床検査)	27	(12.4)	1	(1.6)	21	(13.1)	49	(11.1)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	20	(9.2)	1	(1.6)	5	(3.1)	26	(5.9)
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	3	(1.4)	0	(0.0)	7	(4.4)	10	(2.3)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(2.5)	5	(1.1)

T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
各投与群の合計患者数を分母として%を算出した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.1.1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2: 2 二重盲検期に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5/A5 N	(%)	T80/H12.5 N	(%)	T80/A5 N	(%)	Total N	(%)
Number of patients	217	(100.0)	64	(100.0)	160	(100.0)	441	(100.0)
Total with related adverse events	36	(16.6)	1	(1.6)	6	(3.8)	43	(9.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	10	(4.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	11	(2.5)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dizziness postural (体位性めまい)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Loss of consciousness (意識消失)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.5)
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Atrial fibrillation (心房細動)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tachycardia (頻脈)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders (血管障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypotension (低血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Purpura (紫斑)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	21	(9.7)	1	(1.6)	4	(2.5)	26	(5.9)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	20	(9.2)	1	(1.6)	3	(1.9)	24	(5.4)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood urea increased (血中尿素増加)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)

T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
各投与群の合計患者数を分母として%を算出した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.3.1.1

二重盲検期 + 継続期の比較的よくみられる有害事象を表 5.2: 3 に示す。全体で発現割合が高かったのは，鼻咽頭炎 31.8%（41/129 名），上気道の炎症 5.4%（7/129 名），気道感染 4.7%（6/129 名）及び咽頭炎 3.9%（5/129 名）で，投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく増加する事象はなかった［CTD 2.7.4.2.1.1.2 項］。比較的よくみられた有害事象は，中等度の上気道感染を発現した 1 名以外はすべて軽度であり［CTD 2.7.4.2.1.1.4_Table 2.1.1.4:3］，また浮動性めまいを発現した 1 名以外は，治験薬との因果関係が否定された［CTD 2.7.4.2.1.1.3_Table 2.1.1.3:2］。

二重盲検期＋継続期に発現した副作用（表 5.2: 4）では，全体でもいずれかの投与群でも基本語別の発現割合が 2%を超えた事象はなく，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2: 3 二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象—全体で 2%以上 に発現した基本語（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5 + Ext		T80/H12.5 + Ext		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	68	(100.0)	61	(100.0)	129	(100.0)
Total with adverse events	52	(76.5)	39	(63.9)	91	(70.5)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	38	(55.9)	29	(47.5)	67	(51.9)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	25	(36.8)	16	(26.2)	41	(31.8)
Respiratory tract infection (気道感染)	4	(5.9)	2	(3.3)	6	(4.7)
Pharyngitis (咽頭炎)	2	(2.9)	3	(4.9)	5	(3.9)
Gastroenteritis (胃腸炎)	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
Pneumonia (肺炎)	1	(1.5)	2	(3.3)	3	(2.3)
Bronchitis (気管支炎)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Influenza (インフルエンザ)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Nervous system disorders (神経系障害)	6	(8.8)	5	(8.2)	11	(8.5)
Dizziness (浮動性めまい)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Headache (頭痛)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	13	(19.1)	5	(8.2)	18	(14.0)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	6	(8.8)	1	(1.6)	7	(5.4)
Cough (咳嗽)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	11	(16.2)	14	(23.0)	25	(19.4)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	2	(2.9)	3	(4.9)	5	(3.9)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
Constipation (便秘)	3	(4.4)	2	(3.3)	5	(3.9)
Diarrhoea (下痢)	1	(1.5)	2	(3.3)	3	(2.3)
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	2	(2.9)	2	(3.3)	4	(3.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	4	(5.9)	6	(9.8)	10	(7.8)
Eczema (湿疹)	2	(2.9)	3	(4.9)	5	(3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	8	(11.8)	9	(14.8)	17	(13.2)
Back pain (背部痛)	1	(1.5)	3	(4.9)	4	(3.1)
Muscle spasms (筋痙縮)	0	(0.0)	3	(4.9)	3	(2.3)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	3	(4.4)	4	(6.6)	7	(5.4)
Chest pain (胸痛)	1	(1.5)	2	(3.3)	3	(2.3)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	11	(16.2)	2	(3.3)	13	(10.1)
Fall (転倒)	4	(5.9)	0	(0.0)	4	(3.1)

T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，Ext：extension
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
各投与群の合計患者数を分母として%を算出した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.4.1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2: 4　二重盲検期 + 継続期に発現した治験薬と因果関係がある有害事象（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5/A5 + Ext N	(%)	T80/H12.5 + Ext N	(%)	Total N	(%)
Number of patients	68	(100.0)	61	(100.0)	129	(100.0)
Total with related adverse events	4	(5.9)	1	(1.6)	5	(3.9)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Dizziness (浮動性めまい)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Loss of consciousness (意識消失)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Vascular disorders (血管障害)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hypotension (低血圧)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)

T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，Ext：extension
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
各投与群の合計患者数を分母として%を算出した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.3.4.1

T80/H12.5/A5 mg 群で比較的よくみられた有害事象及び副作用は，いずれもミカムロ配合錠やミコンビ配合錠で既に知られているものであり，テルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジド併用による新たな事象はなかった。

5.3　死亡，その他の重篤な有害事象

試験期間を通して，死亡例の報告はなかった［CTD 2.7.4.2.1.2 項］。

二重盲検期に重篤な有害事象を発現した患者はいなかったが，二重盲検期 + 継続期に重篤な有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で 2/68 名（2.9%）及び T80/H12.5 mg + Ext 群で 2/61 名（3.3%）の合計 4/129 名（3.1%）であった。

T80/H12.5/A5 mg + Ext 群では，1 名に深部静脈血栓症及び肺塞栓症，もう 1 名に血胸，肋骨骨折，及び脊椎骨折が発現し，T80/H12.5 mg + Ext 群では，1 名にラクナ梗塞，もう 1 名に大腸ポリープが発現した。T80/H12.5 + A5 mg + Ext 群に発現した 5 件の重篤な有害事象のうち，重症度が中等度の深部静脈血栓症を除く 4 件はいずれも，重症度は高度で，治験中止に至った有害事象であった。T80/H12.5 mg + Ext 群に発現した 2 件の重篤な有害事象のうち，ラクナ梗塞は軽度，大腸ポリープは中等度の有害事象であり，各事象を発現した患者はいずれも治験中止には至らなかった。二重盲検期 + 継続期に発現した合計 7 件の重篤な有害事象のすべてに何らかの治療が行われ，回復が確認されるか，十分に調査されるまで追跡された。追跡調査打切り時に未回復であった事象は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1 名の肋骨骨折及び脊椎骨折並びに T80/H12.5 mg + Ext 群の 1 名のラクナ梗塞であった。合計 7 件の重篤な有害事象はすべて，治験薬との因果関係なしと治験責任（分担）医師により判断された［CTD 2.7.4.2.1.3 項］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.4 治験中止に至った有害事象

二重盲検期に有害事象により治験中止に至った患者は, T80/H12.5/A5 mg 群で 2/217 名（0.9%）, T80/H12.5 mg 群で 2/64 名（3.1%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）の合計 5/441 名（1.1%）であった。T80/H12.5/A5 mg 群では，1 名が心房細動及び頻脈により，もう 1 名は低血圧により治験中止に至った。T80/H12.5 mg 群では，1 名が高血圧により，もう 1 名は頚動脈狭窄，網膜動脈閉塞及びラクナ梗塞により治験中止に至った。T80/A5 mg 群では 1 名が心室性期外収縮により治験中止に至った。治験中止に至った副作用は, T80/H12.5/A5 mg 群（1348.1 試験の T80/A5 + H12.5 mg 群）の 1 名では心房細動及び頻脈，もう 1 名では低血圧であり，T80/A5 mg 群の 1 名では心室性期外収縮であった。いずれも重症度は軽度であった。

二重盲検期 + 継続期に有害事象により治験中止に至った患者は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で 3/68 名（4.4%）であった。T80/H12.5 mg + Ext 群の 61 名では，有害事象により治験中止に至った患者はいなかった。T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1 名は肺塞栓症により，1 名は血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折により，1 名は血圧上昇により治験中止に至った。これらの有害事象うち，血圧上昇は非重篤であり，肺塞栓症，血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折は重篤であった。副作用により治験中止に至った患者はいなかった［CTD 2.7.4.2.1.5 項］。

5.5 特に注目すべき有害事象

本配合剤はテルミサルタンとアムロジピン，HCTZ を含む配合剤であり，降圧作用の増強による有害事象が懸念されることから，低血圧に関連する有害事象に注目した。また，本配合剤には HCTZ が配合されており，尿酸増加の発現が懸念されることから，尿酸増加に関連する有害事象を集計した。他の有害事象（心臓障害，糖代謝，脂質異常，腎障害，肝障害）については，降圧薬の臨床評価に関する原則に則り集計した。

5.5.1 低血圧関連事象

二重盲検期に低血圧関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 4/217 名（1.8%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）の合計 5/441 名（1.1%）であり，T80/H12.5 mg 群での低血圧関連有害事象の発現はなかった。T80/H12.5/A5 mg 群では，体位性めまい，意識消失，低血圧及び起立性低血圧が, 各 1/217 名（0.5%）に発現した。T80/A5 mg 群では, 浮動性めまいが 1/160 名（0.6%）に発現した。浮動性めまいは治験薬との因果関係なしと判断され，体位性めまい，意識消失，低血圧及び起立性低血圧は治験薬との因果関係ありと判断された 。

T80/H12.5/A5 mg 群で低血圧関連有害事象を発現した 5 名のうち，65 歳以上であったのは，低血圧を発現した 1 名，意識消失を発現した 1 名の合計 2 名であった。意識消失を発現した 1 名はベースラインで起立性低血圧を有していた。低血圧は治験中止に至った有害事象であった。いずれの有害事象も重症度は軽度であり，浮動性めまいを除き治療なしで回復した。

二重盲検期 + 継続期に低血圧関連有害事象を発現した患者は 6/129 名（4.7%）であった。最も多く報告された事象は，浮動性めまいであり，3/129 名（2.3%）に発現した。その他，意識消失，回転性めまい，低血圧，及び起立性低血圧が各 1/129 名（0.8%）に発現し，低血圧と起立性低血

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

圧は同一患者に発現した。各 1/129 名（0.8%）に発現した浮動性めまい，意識消失，低血圧，及び起立性低血圧（低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）は，治験薬との因果関係ありと判断された。いずれも重症度は軽度であり，治験中止に至った患者はいなかった。T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1 名に発現した意識消失は，二重盲検期に T80/H12.5/A5 mg 群の 1 名に発現した事象であり，その他の低血圧関連事象は継続期移行後に発現した事象であった。1 名に発現した回転性めまいに対して治療が行われたのを除いて，治療を要した患者はなく，いずれの事象も回復した。投与期間が長くなるにつれて発現頻度又は重症度が増すものはなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.1 項］。

以上のように，低血圧に関連する有害事象は T80/H12.5/A5 mg 群にやや多くみられたものの，いずれも軽度で，多くは処置なく回復していた。また，二重盲検期 + 継続期では重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなることはなく，いずれも治療を要せず回復した。降圧薬治療により過降圧が起こるおそれがある 65 歳以上でもその割合が高くなることはなかった。しかし，本申請データでの 65 歳以上の症例数は限られているため，今後更なるデータの蓄積が必要である。

5.5.2 心臓障害関連事象

二重盲検期に心臓障害関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 1/217 名（0.5%）及び T80/A5 mg 群で 2/160 名（1.3%）の合計 3/441 名（0.7%）であり，T80/H12.5 mg 群での心臓障害関連有害事象の発現はなかった。T80/H12.5/A5 mg 群では，心房細動及び頻脈が，1/217 名（0.5%）の同一患者に発現した。T80/A5 mg 群では，動悸及び心室性期外収縮が，各 1/160 名（0.6%）の別の患者に発現した。動悸は治験薬との因果関係なしと判断され，心房細動，頻脈及び心室性期外収縮は治験薬との因果関係ありと判断された。心房細動及び頻脈（同一患者に発現）並びに心室性期外収縮は治験中止に至った有害事象であった。心房細動及び頻脈（同一患者に発現）は，重症度はいずれも軽度で，いずれに対しても治療が行われ，頻脈の転帰は回復，心房細動は十分に調査されるまで追跡された。心室性期外収縮は，重症度は軽度で，治療なしで回復した。動悸は，重症度は中等度で，治療が行われ，転帰は回復であった。

二重盲検期 + 継続期に心臓障害関連有害事象を発現した患者は，3/129 名（2.3%）であった。各 1/129 名（0.8%）に，動悸，上室性期外収縮及び狭心症が発現し，2 名以上に発現した心臓障害関連有害事象はなかった。すべての事象が治験薬との因果関係なしと判断された。いずれの事象も重症度は軽度であり，治療を要さなかった。上室性期外収縮及び狭心症の転帰は回復，動悸は十分に調査されるまで追跡された。治験中止に至った患者はいなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.2 項］。

以上のように，T80/A5/H12.5 mg 群で発現した心臓関連有害事象は，T80/A5 mg 群，T80/H12.5 mg 群同様少なく，二重盲検期 + 継続期では重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなることはなかった。

5.5.3 尿酸増加関連事象

二重盲検期に尿酸増加関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 28/217 名（12.9%），T80/H12.5 mg 群で 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群で 6/160 名（3.8%）の合計 35/441 名（7.9%）であった。報告された尿酸増加関連有害事象は 2 事象で，血中尿酸増加が 26/441 名（5.9%）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

［T80/H12.5/A5 mg 群で 20/217 名（9.2%），T80/H12.5 mg 群で 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群で 5/160 名（3.1%）］及び高尿酸血症が 9/441 名（2.0%）［T80/H12.5/A5 mg 群で 8/217 名（3.7%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）］に発現した。ほとんどが，治験薬との因果関係ありと判断され，尿酸増加関連副作用を発現した患者は合計 33/441 名（7.5%）であった。T80/H12.5/A5 mg 群では，発現した尿酸増加関連有害事象のすべてが治験薬との因果関係ありと判断された。尿酸増加関連副作用の事象別の発現割合は，T80/H12.5/A5 mg 群では血中尿酸増加 20/217 名（9.2%）及び高尿酸血症 8/217 名（3.7%）であり，T80/H12.5 mg 群［それぞれ 1/64 名（1.6%）及び 0/64 名（0.0%）］及び T80/A5 mg 群［それぞれ 3/160 名（1.9%）及び 1/160 名（0.6%）］よりも高かった。尿酸増加関連事象はいずれも重症度は軽度であり，T80/A5 mg 群の 1 名で血中尿酸増加に対して治療が行われたのを除いて，治療を要した患者はなく，高尿酸血症はすべて回復し，血中尿酸増加は，T80/H12.5/A5 mg 群の 2 名及び T80/A5 mg 群の 1 名（いずれも十分に調査されるまで追跡された）を除いて，回復が確認された。尿酸増加関連事象により治験中止に至った患者はいなかった。

二重盲検期 + 継続期に尿酸増加関連有害事象を発現した患者は，4/129 名（3.1%）であった。高尿酸血症及び痛風が各 2/129 名（1.6%）に発現した。高尿酸血症は，発現した 2 名とも，治験薬との因果関係ありと判断され，痛風は，発現した 2 名とも，治験薬との因果関係なしと判断された。いずれの事象も重症度は軽度であり，治療が行われた。高尿酸血症及び痛風ともに，各 1 名では転帰は回復，各 1 名では十分に調査されるまで追跡された。治験中止に至った患者はいなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.3 項］。

以上のように，尿酸増加に関連する有害事象は T80/H12.5/A5 mg 群に多くみられたが，いずれも軽度であり，その約半数が高尿酸血症の既往を有していた。二重盲検期 + 継続期では重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなることはなく，いずれも処置なく回復した。

5.5.4 糖代謝関連事象

二重盲検期に糖代謝関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 1/217 名（0.5%）及び T80/A5 mg 群で 2/160 名（1.3%）の合計 3/441 名（0.7%）であり，T80/H12.5 mg 群での糖代謝関連有害事象の発現はなかった。報告された糖代謝関連有害事象は 2 事象で，尿中ブドウ糖陽性が 2/441 名（0.5%）［T80/A5 mg 群で 2/160 名（1.3%）］及び 2 型糖尿病が 1/441 名（0.2%）［T80/H12.5/A5 mg 群で 1/217 名（0.5%）］に発現した。治験薬との因果関係ありと判断された事象は，尿中ブドウ糖陽性 1/441 名（0.2%）［T80/A5 mg 群 1/160 名（0.6%）］のみであった。いずれの事象も重症度は軽度であり，尿中ブドウ糖陽性を発現した 2 名は治療を要さず回復し，2 型糖尿病を発現した 1 名では治療が行われ，十分に調査されるまで追跡された。治験中止に至った患者はいなかった。

二重盲検期 + 継続期に糖代謝関連有害事象を発現した患者は，3/129 名（2.3%）であった。各 1/129 名（0.8%）に，耐糖能障害，2 型糖尿病及び糖尿病網膜症が発現し，2 名以上に発現した糖代謝関連有害事象はなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重症度はいず

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れも軽度であり，耐糖能障害及び糖尿病網膜症は治療を要さず，2 型糖尿病に対しては治療が行われ，いずれも十分に調査されるまで追跡された。治験中止に至った患者はいなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.4 項］。

以上のように，T80/A5/H12.5 mg 群で発現した糖代謝関連有害事象は，T80/A5 mg 群，T80/H12.5 mg 群同様少なく，二重盲検期 + 継続期では重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなることはなかった。

5.5.5 脂質異常関連事象

二重盲検期に脂質異常関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 7/217 名（3.2%），T80/H12.5 mg 群で 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群で 8/160 名（5.0%）の合計 16/441 名（3.6%）であった。最も多く報告された事象は，血中トリグリセリド増加であり，T80/H12.5/A5 mg 群で 3/217 名（1.4%）及び T80/A5 mg 群で 7/160 名（4.4%）の合計 10/441 名（2.3%）に発現し，T80/H12.5 mg 群での報告はなかった。次いで，脂質異常症が T80/H12.5/A5 mg 群で 3/217 名（1.4%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）の合計 4/441 名（0.9%）に発現し，高脂血症及び血中コレステロール増加は各 1 名［それぞれ T80/H12.5 mg 群で 1/64 名（1.6%）及び T80/H12.5/A5 mg 群で 1/217 名（0.5%）］に発現した。脂質異常症は 2/441 名（0.5%）で治験薬との因果関係ありと判断され，この 2 名はいずれも T80/H12.5/A5 mg 群（2/217 名，0.9%）であった。いずれの事象も重症度は軽度であり，治療を要さず，T80/H12.5 mg 群の 1 名に発現した高脂血症及び T80/A5 mg 群の 2 名に発現した血中トリグリセリド増加（いずれも十分に調査されるまで追跡された）を除いて，回復が確認された。治験中止に至った患者はいなかった。

二重盲検期 + 継続期に脂質異常関連有害事象を発現した患者は，1/129 名（0.8%）のみであった。報告された事象は高脂血症であった。治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度は軽度であり，治療を要さず，十分に調査されるまで追跡された。治験中止はなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.5 項］。

以上のように，T80/A5/H12.5 mg 群で発現した脂質異常関連事象は，T80/A5 mg 群と同様に少なく，二重盲検期 + 継続期では重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなることはなかった。

5.5.6 腎障害関連事象

二重盲検期に腎障害関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 2/217 名（0.9%）及び T80/A5 mg 群で 2/160 名（1.3%）の合計 4/441 名（0.9%）であり，T80/H12.5 mg 群では腎障害関連有害事象の発現はなかった。最も多く報告された事象は，血中クレアチニン増加であり，T80/H12.5/A5 mg 群で 2/217 名（0.9%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）の合計 3/441 名（0.7%）に発現した。次いで，血中尿素増加が 2/441 名（0.5% ; T80/H12.5/A5 mg 群の 2/217 名［0.9%］で，2 名とも血中クレアチニン増加を発現した患者と同一患者）に発現し，蛋白尿が 1/441 名（0.2% : T80/A5 mg 群の 1/160 名［0.6%］）に発現した。T80/A5 mg 群の各 1 名に発現した血中クレアチニン増加及び蛋白尿は，治験薬との因果関係なしと判断された。T80/H12.5/A5 mg 群の 2 名に発現し

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

た血中クレアチニン増加及び血中尿素増加は，いずれの患者でも両事象ともに治験薬との因果関係ありと判断された。いずれの事象も重症度は軽度であり，治療を要さず，T80/A5 mg 群の 1 名に発現した蛋白尿（十分に調査されるまで追跡された）を除いて，回復が確認された。治験中止に至った患者はいなかった。

二重盲検期 + 継続期では，腎障害関連事象の発現はなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.6 項］。

以上のように，T80/A5/H12.5 mg 群で発現した腎障害関連事象は，T80/A5 mg 群と同様に少なかった。

5.5.7 肝障害関連事象

二重盲検期に肝障害関連有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群で 3/217 名（1.4%），T80/H12.5 mg 群で 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群で 3/160 名（1.9%）の合計 7/441 名（1.6%）であった。最も多く報告された事象は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であり，3 投与群に各 1 名の合計 3/441 名（0.7%）に発現した。次いで，肝機能異常が合計 2/441 名（0.5%）（T80/H12.5/A5 mg 群及び T80/A5 mg 群の各 1 名）に発現し，アルコール性肝疾患，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各 1/441 名（0.2%）（アルコール性肝疾患は T80/H12.5/A5 mg 群の 1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は T80/A5 mg 群の同一患者 1 名）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断された。重症度は，T80/H12.5 mg 群の 1 名に発現した γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が中等度であったのを除いて，いずれも軽度であった。いずれも治療を要さず，T80/A5 mg 群の 1 名に発現した γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（十分に調査されるまで追跡された）のを除いて，回復が確認された。治験中止に至った患者はいなかった。

二重盲検期 + 継続期に肝障害関連有害事象を発現した患者は，1/129 名（0.8%）のみであった。報告された事象はアルコール性肝炎であり，治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度は軽度であり，治療を要さず，十分に調査されるまで追跡された。治験中止はなかった［CTD 2.7.4.2.1.6.7 項］。

以上のように，T80/A5/H12.5 mg 群で発現した肝障害関連事象は，T80/A5 mg 群及び T80/H12.5 mg 群と同様に少なかった。

5.6 臨床検査

二重盲検期に T80/H12.5/A5 mg 群で発現割合が高かった有害事象の血中尿酸増加について，そのベースラインからの平均変化量を［CTD 2.7.4.3.1_Table 3.1:1］に示した。

1348.1 試験では，尿酸のベースラインからの平均変化量（T80/H12.5/A5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群）は大きく，108 µmol/L vs. 22 µmol/L であった。

1348.2 試験の二重盲検期及び二重盲検期 + 継続期では，尿酸のベースラインからの平均変化量は，二重盲検期（T80/H12.5/A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群）では，-73 µmol/L vs. -23 µmol/L，二重

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

盲検期 + 継続期（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 vs. T80/H12.5 mg + Ext 群）では，-64 µmol/L vs. -59 µmol/L であった。二重盲検期及び二重盲検期 + 継続期ともに，いずれの投与群でも減少した。

1348.1 試験及び 1348.2 試験ともに，二重盲検期のいずれの投与群でも尿酸の変化が大きかったが，T80/H12.5/A5 mg 群の尿酸値は，1348.1 試験と 1348.2 試験で反対方向の変化を示した。

尿酸の平均値の観察期の治験薬投与開始前（以下，シュードベースライン）からの推移をみると，シュードベースライン，ベースライン，投与期間の最終測定値（Last value on treatment）の順に，1348.1 試験の二重盲検期には，T80/H12.5/A5 mg 群で 400，380，488 µmol/L，T80/A5 mg 群で 367，363，385 µmol/L と推移したのに対し，1348.2 試験の二重盲検期には，T80/H12.5/A5 mg 群で 451，509，436 µmol/L，T80/H12.5 mg 群で 413，479，455 µmol/L と推移した。これらの 3 評価時点のうちベースラインの平均値は，1348.1 試験の両投与群で最も低値であったのに対し，1348.2 試験の両投与群では最も高値を示した。シュードベースラインからベースラインの尿酸の平均値の変化には，観察期用治験薬の違いが影響したものと考えられた。HCTZ の副作用の 1 つとして高尿酸血症が知られているが，1348.1 試験では観察期に両投与群に T80/A5 mg を投与したのに対して，1348.2 試験では観察期に両投与群に T80/H12.5 mg を投与したために，HCTZ の投与に伴って観察期の間に尿酸値が上昇した可能性があると考えられた。1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の尿酸の平均値は，二重盲検期 + 継続期の投与期間の最終測定値（Last value on treatment）ではそれぞれ 445 µmol/L 及び 422 µmol/L であり，ベースライン（それぞれ 509 µmol/L 及び 481 µmol/L）よりも低下したが，シュードベースライン（それぞれ 451 µmol/L 及び 419 µmol/L）とほぼ同程度であった。したがって，HCTZ の投与に伴っていったん上昇した尿酸値は，二重盲検期 + 継続期の間にシュードベースラインの値へと回復したと考えられた［CTD 2.7.4.3.1 項］。

5.7 バイタルサイン

体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動には，ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず，治験薬投与に関連した起立性の血圧低下の傾向又は起立性の脈拍数増加の傾向は認められなかった。体重についても，ベースラインからほとんど変化せず，治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった［CTD 2.7.4.4 項］。

5.8 サブグループ

年齢，性別，BMI，高血圧症重度分類，eGFR，ベースラインでの肝障害，心臓障害，糖尿病，高尿酸血症及び高脂血症の合併別の有害事象の発現状況を検討した。

検討した背景因子のうち，性別及びベースラインでの高尿酸血症の合併を除き，本配合剤投与時の安全性に対する明らかな影響は認められなかった［CTD 2.7.4.2.1.1.6 項］。

二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 群では，性別において，血中尿酸値の上昇の発現割合が男性で高かった。また，ベースラインでの高尿酸血症の合併において，高尿酸血症の発現割合が高尿酸血症合併有の患者で高かった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1348.1 試験の二重盲検期には，女性の患者と比較して男性の患者で血中尿酸増加が有害事象及び副作用として発現した割合が高く，ベースラインで高尿酸血症を合併していなかった患者と比較して合併していた患者で高尿酸血症が有害事象及び副作用として発現した割合が高い傾向が認められた。一方で，1348.2 試験では，二重盲検期に高尿酸血症を発現した患者はおらず，継続期に高尿酸血症を発現した患者も 2/129 名（1.6% ; T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の各 1 名）のみと少なかった。いずれも男性であり，うち 1 名で高尿酸血症をベースラインで合併していた。

5.9 有害事象の予防，軽減，管理方法

安全性の評価対象とした 2 試験の併合成績から，本配合剤群で認められた有害事象及び副作用は，ミカムロ配合錠及びミコンビ配合錠で認められた有害事象及び副作用の範囲内であり，本配合剤とミカムロ配合錠あるいはミコンビ配合錠との安全性プロファイルに差はないと考えられた。また，本配合剤を長期投与することにより有害事象及び副作用発現割合が上昇することはなく，長期投与に起因すると思われる特異的な副作用もなかった。

以上より，テルミサルタンとアムロジピン，HCTZ の 3 剤を配合剤とすることで相乗的に発現する有害事象はなく，本配合剤は高血圧治療の新たな選択肢として，現在のミカムロ配合錠及びミコンビ配合錠と同様の注意喚起のもとで安全に使用できるものと考えられる。

5.9.1 過量投与

本配合剤の臨床試験では過量投与された患者はいなかった。しかしながら，テルミサルタン及びその配合剤の使用上の注意の過量投与の項に記載されているように，本配合剤でも同様の注意喚起が必要であると考えられる。

5.9.2 依存性及び薬物乱用

本配合剤の臨床試験で依存性や薬物乱用の報告はない。また，テルミサルタン及びその配合剤の添付文書でも，依存性や薬物乱用に関する報告や注意事項は記載されていない。

5.9.3 反跳現象

本配合剤の臨床試験では反跳現象についての評価は行っていないが，投薬終了後にこれらが疑われる有害事象は発現しておらず，テルミサルタン及びその配合剤の添付文書でもこれらに関連する報告や注意事項は記載されていない。

5.9.4 自動車運転及び機械操作に対する影響

本配合剤の臨床試験で，自動車運転及び機械操作に対する影響や精神機能の障害を示唆する事象はみられなかった。しかしながら，テルミサルタン及びその配合剤の添付文書の重要な基本的注意の項に記載されているように，本配合剤においても同様の注意喚起が必要であると考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.10 市販後使用経験

本配合剤は国内外での市販後データはない。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 本配合剤のベネフィット

6.1.1 ミカムロ配合錠 BP，ミコンビ配合錠 BP よりも強い降圧効果が得られる

本配合剤は ARB であるテルミサルタン，Ca 拮抗薬であるアムロジピン，利尿薬である HCTZ を配合成分とする配合剤であり，3 剤の配合により，収縮期及び拡張期血圧に対して強い降圧効果を示した。

1348.1 試験では，T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に T80/A5 mg配合剤 ＋H12.5 mg単剤を投与することでT80/A5 mg投与と比較して強い降圧効果が確認された。

1348.2 試験では，T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与することで T80/H12.5 mg 投与と比較して強い降圧効果が確認された。

したがって，本配合剤はミカムロ配合錠 BP 又はその配合成分の併用あるいはミコンビ配合錠 BP 又はその配合成分の併用で効果不十分な本態性高血圧患者に対し，強力な降圧効果が示唆された。

6.1.2 降圧効果が長期間持続する

1348.2 試験では，本配合剤を 52～60 週間投与した結果，安定した降圧効果が認められた。したがって，本配合剤を投与することで，長期間にわたり良好な血圧コントロールが可能である。

6.1.3 24 時間持続する降圧効果を示す

1348.2 試験では，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与することで T80/H12.5 mg 投与と比較して 24 時間にわたる良好な降圧効果が確認された。したがって，本配合剤を投与することで，早朝及び夜間血圧を含めた 24 時間にわたる良好な血圧コントロールが可能である。

6.1.4 ガイドラインで推奨される組み合わせにより，アドヒアランスの向上が期待できる

JSH2014 では，2 剤で十分な効果が得られない場合，ACE 阻害薬あるいは ARB，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨していること，また配合剤により処方を単純化することで患者のアドヒアランスを向上し，血圧コントロールの改善につながるとしている。

本配合剤は，ガイドラインで推奨される組み合わせである ARB，Ca 拮抗薬及び利尿薬の 3 種類の薬剤を 1 つの配合剤とすることによりアドヒアランスを向上させ，降圧目標の達成率の増加とそれに伴う心血管病リスクを減少させることが期待される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6.2 本配合剤のリスク

本配合剤で認められた副作用は，いずれもテルミサルタン，アムロジピン，HCTZ 単剤あるいはテルミサルタンとの配合剤で認められているものであり，安全性について臨床的に大きな問題はないと考えられる。しかしながら，本配合剤は 3 種類の降圧薬を配合した製剤であるため，急激な血圧低下並びに降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることが懸念される。したがって，本配合剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと，また，血液透析中の患者，利尿降圧剤投与中の患者，厳重な減塩療法中の患者及び高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要である。また，本配合剤の配合成分である HCTZ は高尿酸血症を発現させるおそれがあり，1348.1 試験においても，高尿酸血症や尿酸値上昇が認められている。したがって，本配合剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施すること，また，血清尿酸値の上昇が観察された場合は，その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うことの注意が必要である。血圧低下については，「効能・効果に関連する使用上の注意」の項及び「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」の項において，また，高尿酸血症については，「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」の項において注意を喚起することとした。

以上，本配合剤が本態性高血圧症患者に対して提供できるベネフィットは想定されるリスクを上回ると考えられ，臨床的な有用性が期待される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 参考文献

P07-04652 Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S, INNOVATION Study Group Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 30 (6), 1577 - 1578 (2007) (CTD 5.4-40)

P08-04476 ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 358 (15), 1547 - 1559 (2008) (CTD 5.4-39)

P08-09456 Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S, AMADEO Study Investigators Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 74 (3), 364 - 369 (2008) (CTD 5.4-41)

P12-11976 Kojima M, Ohashi M, Dohi Y, Kimura G Titration of telmisartan, but not addition of amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic. J Hypertens 31 (1), 186 - 191 (2012) (CTD 5.4-32)

P13-04222 Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviele G-J, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide in patients with hypertension. J Clin Pharmacol. 2011;51(6):933-942.（CTD 5.4-01）

P15-05140 Ram CV. Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. Manag Care. 2013;22(12):45-55. (CTD 5.4-16)

P15-10781 草川浩一，秋元孝文など. 高血圧患者に対するテルミサルタンの 40mg/日から 80mg/日への増量による降圧効果の検討. 血圧. 2012; 19(12): 79-87 (CTD 5.4-38)

P93-1009 Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long term stabilizing effect of angiotensin con verting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med. 1993; 118: 577 81.［II］ (CTD 5.4-37)

R03-0585 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 38. BMJ. 1998; 317: 703 13.［II］ (CTD 5.4-36)

R05-2223 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326: 1427-1431. (CTD 5.4-27)

R09-2422 Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. Hypertens Res. 2004;27(10):755-63. (CTD 5.4-10)

R10-4806 Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. J Manag Care Pharm. 2006;12(3):239-45. (CTD 5.4-12)

R13-1508 寺本民生，藤田敏郎. わが国における生活習慣病とその薬物療法の現状と課題－Japan Guideline assessment Panal-2 (J-GAP2)－. Prog Med.2010;30(5):1437-49 (CTD 5.4-34)

R14-5395 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2014. (CTD 5.4-07)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R15-2655 Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. Intern Med. 2009;266(2):207 - 18. (CTD 5.4-15)

R15-2656 Neutel JM1, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. Cardiovasc Ther. 2013;31(5):251-8. (CTD 5.4-18)

R15-2657 Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. J Gen Intern Med. 2010; 25(6):495-503 (CTD 5.4-13).

R15-2659 Fung V1, Huang J, Brand R, Newhouse JP, Hsu J. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. Clin Ther. 2007;29(5):972-84. (CTD 5.4-11)

R15-2700 Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med Care. 2010;48(5):418-25. (CTD5.4-14)

R15-2701 日本医師会. 高血圧診療のすべて (CTD 5.4-09)

R15-2702 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会. 健康日本 21（第 2 次）の推進に関する参考資料; 平成 24 年 7 月. (CTD 5.4-08)

R15-2829 降圧薬の臨床評価に関する原則について. 医薬審発第 0128001 号（平成 14 年 1 月 28 日）. (CTD5.4-06)

R15-2977 平田恭信. ARB +利尿薬の特徴と種類による使い分け. MEDICINAL 2012; 2: 47-52. (CTD 5.4-29)

R15-5302 RUILOPE LM, SALVETTI A, JAMERSON K, HANSSON L, WARNOLD H, et al. Renal Function and Intensive Lowering of Blood Pressure in Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. Jam Soc Nephrol. 2001; 12(2):218-25 (CTD 5.4-31)

R15-5324 日本高血圧学会. 高血圧専門医ガイドブック改訂第 2 版 (CTD 5.4-30)

R15-5338 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The Effect of a Lower Target Blood Pressure on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med.2005;142(5):342-51 (CTD 5.4-33)

R98-2219 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment(HOT)randomised trial. Lancet. 1998; 351: 1755 62.［II］ (CTD 5.4-35)