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：	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
文書作成日：	24 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

目　次 2
略号一覧表 3
1.　背景及び概観 4
1.1　本剤の製剤開発過程 5
1.2　生物薬剤学の検討におけるガイドライン 7
1.3　測定法の開発 8
1.3.1　テルミサルタン 8
1.3.2　アムロジピン 8
1.3.3　HCTZ 9
1.3.3.1　血漿中 9
1.3.3.2　尿中 10
2.　個々の試験結果の要約 11
2.1　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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与との生物学的同等性試験［CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3］ 11
2.2　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 配合剤と，テルミサルタン80 mg／ヒドロクロロチアジド12.5 mg配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与との生物学的同等性試験及びテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤に対する食事の影響試験［CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4］ 16
2.2.1　生物学的同等性 16
2.2.2　食事の影響 20
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 24
4.　付録 25

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

略号一覧表

ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC_{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable data point	投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
EDTA	ethylendiaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
gCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
hr	hour	時間
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
mg	milligram	ミリグラム
μL	microliter	マイクロリットル
MRT_{po}	mean residence time of the analyte in the body after oral administration	経口投与後の身体内の平均滞留時間
N	number of subjects	被験者数
ng	nanogram	ナノグラム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
R	reference	対照
$RC_{max,T/R}$	ratio of the C_{max} value of the test treatment to the C_{max} value of the reference treatment	C_{max} の標準製剤に対する試験製剤の比
$t_{1/2}$	terminal half-life of the analyte in plasma	終末相での消失半減期
T80/A5 mg	telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg FDC	テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤
T80/A5/H12.5 mg	telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg/HCTZ 12.5 mg FDC	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
T80/H12.5 mg	telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg FDC	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
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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

1. 背景及び概観

本剤は，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジド（以下，HCTZ）を含む配合剤であり，各有効成分は海外及び国内にて広く使用されている。

国内で実施した 2 つの第 III 相試験［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2］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（T80/A5/H12.5 mg）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 との併用（T80/A5 mg+H12.5 mg）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。以下，アムロジピン 5 mg DB cap）との併用（T80/H12.5 mg+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，本剤と T80/A5 mg+H12.5 mg との間の生物学的同等性試験［CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3］，本剤と T80/H12.5 mg+A5 mg との間の生物学的同等性試験［CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4］を実施した。また，市販予定製剤の食事の影響についても，試験 1348.4 にて検討した。試験 1348.2 では，盲検性確保のため，ノルバスク錠 2.5 mg 2 錠又はプラセボ 2 錠をカプセルに充填して用いた。そのため，治験使用製剤（アムロジピン 5 mg DB cap）と市販製剤（ノルバスク錠 2.5 mg 2 錠）との間での同等性を確認することを目的として，アムロジピン 5 mg DB cap とノルバスク錠 2.5 mg 2 錠の溶出試験を実施した。

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

1.1 本剤の製剤開発過程

有効成分としてテルミサルタン 80 mg，アムロジピン 5 mg，及び HCTZ 12.5 mg を含有する直径 11 mm の円形錠（フィルムコート錠）を開発した。本剤の核錠は，[redacted]である。他剤との識別性を高めるために，非機能性で溶出性に影響しない淡橙色のフィルムコーティングを施している。本配合剤には添加剤として D-マンニトール，結晶セルロース，トウモロコシデンプン，メグルミン，ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール，軽質無水ケイ酸，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン，三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄が含まれる。

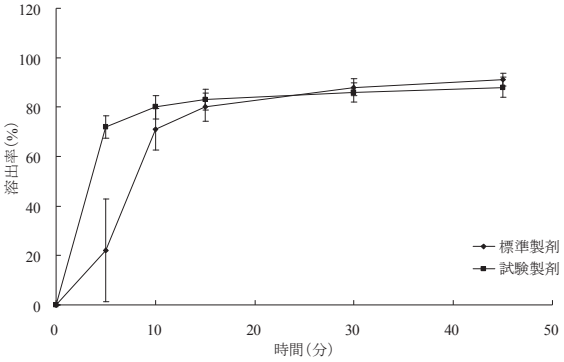
本剤は，市販品のミカムロ配合錠（テルミサルタンとアムロジピンの配合錠）及びミコンビ配合錠（テルミサルタンと HCTZ の配合錠）の製剤開発で培った技術，知識，及び経験に基づくアプローチに加え，クオリティ・バイ・デザイン（Quality by Design）の手法を活用して製剤開発を行った（詳細については［CTD 2.3_P.2 項］を参照）。

本剤の製剤設計は，市販品のミカムロ配合錠又はミコンビ配合錠の処方をベースにして行った。本剤のテルミサルタン層は，ミカムロ配合錠と同じ処方であり，同じ製造方法（流動層造粒法）である。一方，本品のアムロジピン/HCTZ 層は，市販品のミカムロ配合錠又はミコンビ配合錠と基本的に同じ処方であるが，崩壊性，安定性及び製造性の観点から D-マンニトール，結晶セルロース及びトウモロコシデンプンを賦形剤として用いた。特に造粒のし易さや打錠時の軋み等の製造性を改善するために各添加剤の影響を評価し，最適な処方を選択した（詳細については［CTD 2.3_P.3 項］を参照）。

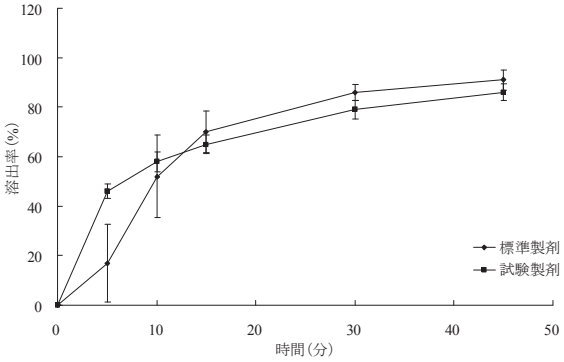
ノルバスク錠 2.5 mg 2 錠とアムロジピン 5 mg DB cap の溶出挙動を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 4「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 0229 第 10 号，平成 24 年 2 月 29 日）に従って調査し，両製剤の溶出挙動が同等であることを確認した［CTD 3.2.P.2-05］。図 1.1: 1 に両製剤の溶出プロファイルを示す。

本剤とミカムロ配合錠 BP とニュートライド錠 12.5 mg との間は，上記ガイドラインに従うと E 水準の処方変更にあたるので，本剤と T80/A5 mg+H12.5 mg と間の生物学的同等性はヒト試験にて確認した（2.1 項）。また，本剤とミコンビ錠 BP とアムロジピン 5 mg DB cap との間も，E 水準の処方変更にあたるので，本剤と T80/H12.5 mg+A5 mg の生物学的同等性はヒト試験で確認した（2.2 項）。参考までに，各製剤の溶出プロファイルを［CTD 3.2.P.2-06，CTD 3.2.P.2-07，CTD 3.2.P.2-08］に示した。

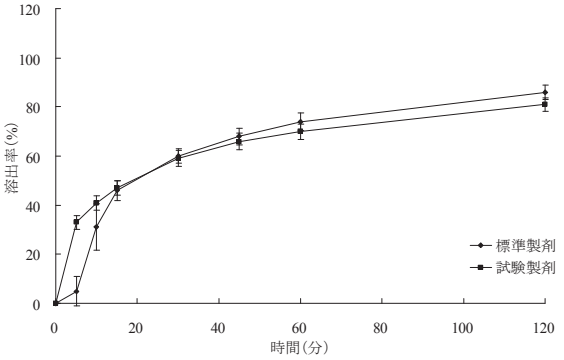
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



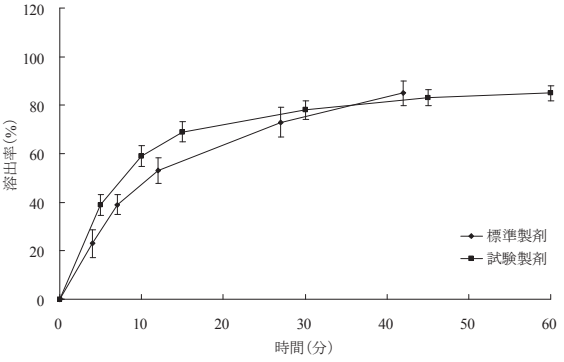
pH 1.2（毎分 50 回転）



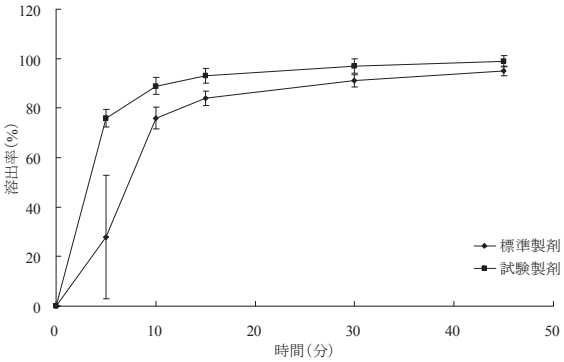
pH 5.0（毎分 50 回転）



pH 6.8（毎分 50 回転）



水（毎分 50 回転）
標準製剤のラグ時間の補正あり



pH 6.8（毎分 100 回転）

図 1.1: 1　　アムロジピンの平均溶出曲線（パドル法）
標準製剤：アムロジピン 5 mg DB cap
試験製剤：ノルバスク錠 2.5 mg×2 錠

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

1.2 生物薬剤学の検討におけるガイドライン

国内で実施した生物学的同等性試験（試験 1348.3 及び試験 1348.4）は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号，平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に準拠して実施した。

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

1.3 測定法の開発

テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の血漿中濃度の測定は国内の臨床試験［CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3，CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4，CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］にて実施した。また，HCTZ の尿中濃度の測定は試験 1348.5 で実施した。

ヒト血漿（EDTA 添加）及びヒト尿中の特異的かつ高感度な濃度測定法は，[redacted]（[redacted]，Germany）にて，LC-MS/MS 法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）を開発しバリデーションを行った。臨床試験の試料も同施設にて測定した。

真度及び精度は，それぞれ≤15%（LLOQ では≤20%）の許容基準内で，現行のバイオアナリシスのガイドラインに合致した［CTD 5.4-02_R01-0476, CTD 5.4-03_R07-2481, CTD 5.4-04_R12-0309］。

各薬物の測定法の詳細については以下に記載する。

1.3.1 テルミサルタン

血漿試料（50 µL）に内標準物質であるテルミサルタンの安定同位体（Telmisartan-$^{13}C_6$）を添加し，ヒト血漿中テルミサルタン濃度を定量した。バリデートされた定量範囲は 0.500～1000 ng/mL であった。除蛋白により前処理し，クロマトグラフィーには，イソクラテック条件下で分析用逆相カラムを使用した。テルミサルタン及び内標準物質を，タンデム質量分析計を用い，それぞれ最適なイオン，フラグメントをモニターする正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化による多重反応モニタリングによって，検出・定量した。分析バリデーションと安定性については，［CTD 5.3.1.4-01_n00240239-01，CTD 5.3.1.4-02_n00240407-01］に詳述した。

表 1.3.1: 1 テルミサルタンのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

濃度	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	500 ng/mL	800 ng/mL
	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
真度 (dev)	5.8%	2.6%	-0.8%	-2.9%
精度 (CV)	9.2%	5.9%	2.1%	2.5%
N	18	18	18	18

dev：deviation from nominal，CV：coefficient of variation
引用元：CTD 5.3.1.4-01_n00240239-01

ヒト血漿中テルミサルタン（アムロジピン及び HCTZ 共存化／非共存化）は，室温で少なくとも 24 時間，凍結融解 3 回，-20°C 若しくは-75°C の凍結保存で少なくとも 169 日間安定であることが確認されている［CTD 5.3.1.4-01_n00240239-01，CTD 5.3.1.4-02_n00240407-01］。

1.3.2 アムロジピン

血漿試料（250 µL）に内標準物質であるアムロジピンの安定同位体（Amlodipine-D_4）を添加し，液-液抽出により試料の前処理を行った後に，ヒト血漿中アムロジピン濃度を定量した。バリデートされた定量範囲は 0.0500～10.0 ng/mL であった。クロマトグラフィーには，イソクラテック条件下で分析用逆相カラムを使用した。アムロジピン及び内標準物質を，タンデム質量分析計を用い，それぞれ最適なイオン，フラグメントをモニターする正イオンモードのエレクトロスプレー

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

イオン化による多重反応モニタリングによって，検出・定量した。分析バリデーションと安定性については，［CTD 5.3.1.4-03_n00240228-01，CTD 5.3.1.4-04_n-00240847-01］に詳述した。

表 1.3.2: 1　　アムロジピンのヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

濃度	0.0500 ng/mL	0.150 ng/mL	4.00 ng/mL	8.00 ng/mL
	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
真度（dev）	-1.3%	-2.0%	-0.8%	-1.8%
精度（CV）	11.7%	4.7%	4.3%	3.9%
N	18	18	18	18

dev：deviation from nominal，CV：coefficient of variation
引用元：CTD 5.3.1.4-03_n00240228-01

ヒト血漿中アムロジピン（テルミサルタン及び HCTZ 共存化／非共存化）は，室温で少なくとも 24 時間，凍結融解 3 回，-20°C の凍結保存で少なくとも 194 日間安定であることが確認されている［CTD 5.3.1.4-03_n00240228-01，CTD 5.3.1.4-04_n00240847-01］。

1.3.3　HCTZ

1.3.3.1　血漿中

血漿試料（50 µL）に内標準物質である HCTZ の安定同位体（HCTZ-$^{13}C_6$）を添加し，液-液抽出により試料の前処理を行った後に，ヒト血漿中 HCTZ 濃度を定量した。定量範囲は 1.00～150 ng/mL であった。クロマトグラフィーには，イソクラテック条件下で分析用逆相カラムを使用した。HCTZ 及び内標準物質を，タンデム質量分析計を用い，それぞれ最適なイオン，フラグメントをモニターする負イオンモードのエレクトロスプレーイオン化による多重反応モニタリングによって，検出・定量した。分析バリデーションと安定性については，［CTD 5.3.1.4-05_n00240756-01，CTD 5.3.1.4-06_n00240757-01］に詳述した。

表 1.3.3.1: 1　　HCTZ のヒト血漿中濃度測定法のバリデーションデータ

濃度	1.00 ng/mL	3.00 ng/mL	75.0 ng/mL	120 ng/mL
	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
真度（dev）	4.7%	5.3%	1.7%	3.2%
精度（CV）	4.8%	8.3%	3.7%	2.8%
N	18	18	18	18

dev：deviation from nominal，CV：coefficient of variation
引用元：CTD 5.3.1.4-05_n00240756-01

ヒト血漿中 HCTZ（テルミサルタン及びアムロジピン共存化／非共存化）は，室温で 24 時間，凍結融解 3 回，-20°C 若しくは-75°C の凍結保存で 149 日間安定であることが確認されている［CTD 5.3.1.4-05_n00240756-01］。

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

1.3.3.2 尿中

尿試料（50 µL）に内標準物質である HCTZ の安定同位体（HCTZ-$^{13}C_6$）を添加し，液-液抽出により試料の前処理を行った後に，ヒト尿中 HCTZ 濃度を定量した。バリデートされた定量範囲は 10.0～10000 ng/mL であった。クロマトグラフィーには，イソクラテック条件下で分析用逆相カラムを使用した。HCTZ 及び内標準物質を，タンデム質量分析計を用い，それぞれ最適なイオン，フラグメントをモニターする負イオンモードのエレクトロスプレーイオン化による多重反応モニタリングによって，検出・定量した。分析バリデーションと安定性については［CTD 5.3.1.4-07_n00240717-01，CTD 5.3.1.4-08_n00240718-01］に詳述した。

表 1.3.3.2: 1 HCTZ のヒト尿中濃度測定法のバリデーションデータ

濃度	10.0 ng/mL	30.0 ng/mL	5000 ng/mL	7500 ng/mL
	LLOQ 試料	低濃度 QC 試料	中濃度 QC 試料	高濃度 QC 試料
真度 (dev)	-2.7%	0.4%	4.5%	6.6%
精度 (CV)	7.5%	3.8%	2.4%	1.5%
N	18	18	18	18

dev：deviation from nominal，CV：coefficient of variation
引用元：CTD 5.3.1.4-07_n00240717-01

ヒト尿中 HCTZ は，室温及び冷蔵保存（約 5°C）で少なくとも 24 時間，凍結融解 3 回，-20°C 若しくは-75°C の凍結保存で 158 日間安定であることが確認されている［CTD 5.3.1.4-07_n00240717-01，CTD 5.3.1.4-08_n00240718-01］。

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

2. 個々の試験結果の要約

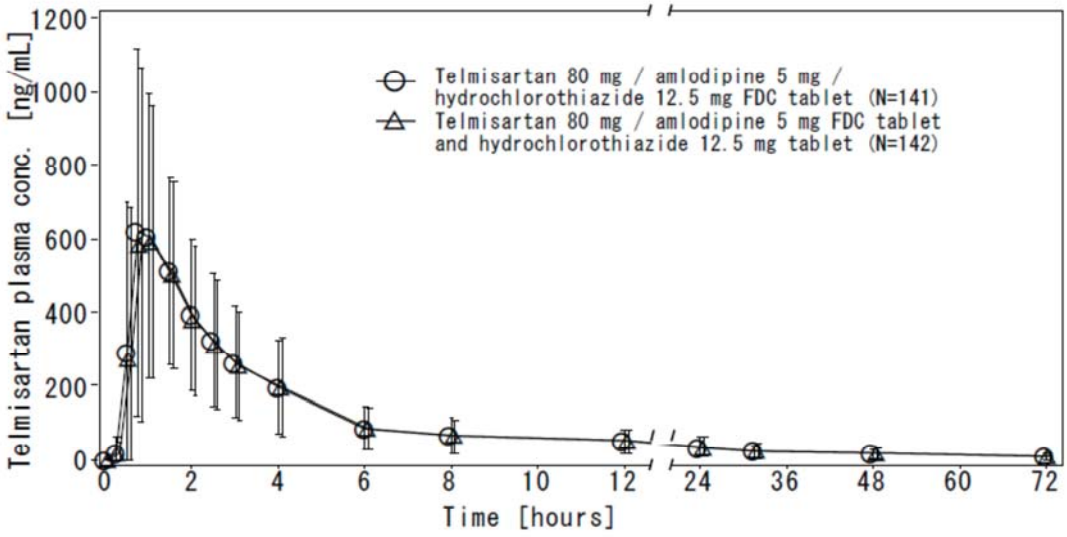
2.1 テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与との生物学的同等性試験 [CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3]

日本人健康成人男性 72 名を対象に，本剤と T80/A5 mg+H12.5 mg 併用投与との間の生物学的同等性を確認するために，2 群 4 期クロスオーバーデザインにより実施した。本配合剤又は T80/A5 mg+H12.5 mg 併用により空腹時単回経口投与した際のテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の血漿中濃度の推移を図 2.1: 1，図 2.1: 2，及び図 2.1: 3 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の解析結果を表 2.1: 1 に示した。なお，試験に参加した 72 名のうち，1 名（被験者番号 314）は，第 2 期以降は自己都合により脱落したため，すべての解析対象から除外した。また，以下の 2 名の被験者については，一部の解析から除外した。

– 被験者番号 334：第 1 期において，治験薬投与後約 10 時間にて嘔吐した。治験実施計画書の規定で，当該化合物の t_{max} の中央値の 2 倍以内の投与後時間で嘔吐した場合は，解析対象から除外することにしており，アムロジピンについてはすべての解析から除外することとしたが，テルミサルタン及び HCTZ についてはすべての解析に含めることとした。
– 被験者番号 363：第 3 期の投与後 48 時間までの薬物動態用採血を実施した後，自己都合により脱落した。そのため，テルミサルタン及びアムロジピンでは C_{max}，t_{max}，及び $RC_{max,T/R}$ のみを評価することとしたものの，HCTZ ではすべての血漿中濃度推移が得られていることから，すべての薬物動態パラメータを評価した。

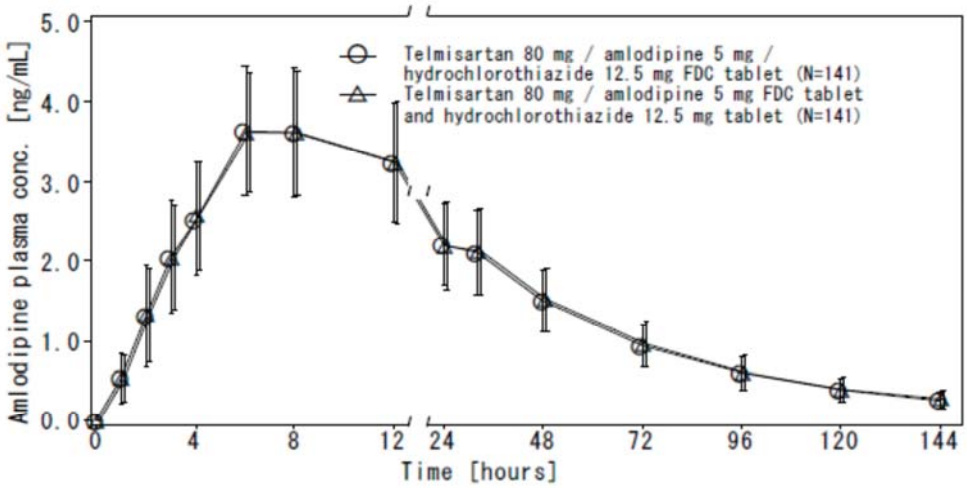
テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の両製剤間の調整幾何平均値の比は，いずれも 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.1: 1）。また，被験者番号 334 のデータを除外した場合（表 2.1: 2）においても，同様にテルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の両製剤間の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった。

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



引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Figure 11.2.2.1: 1

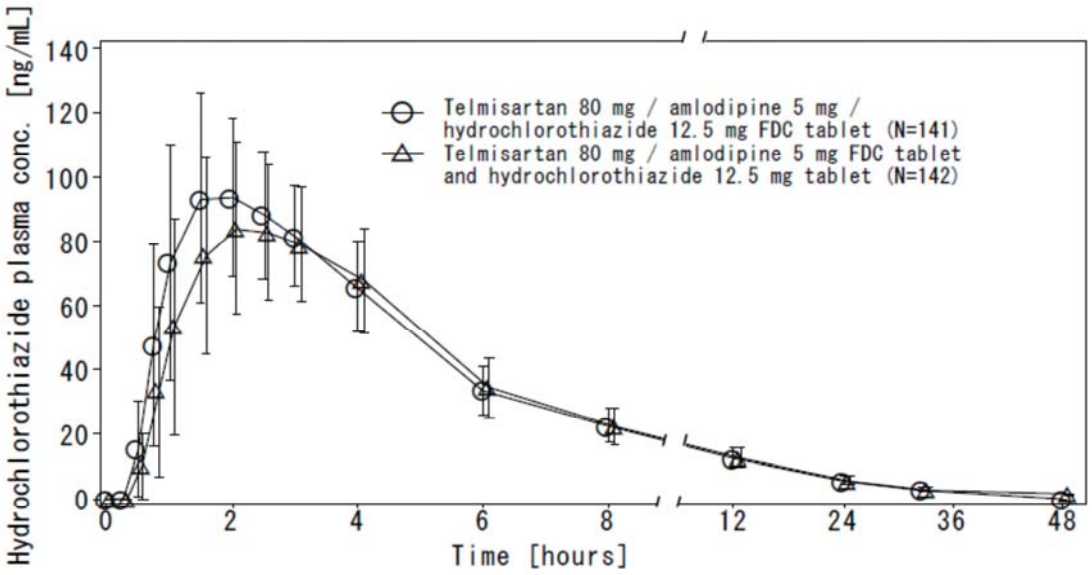
図 2.1: 1　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与後のテルミサルタンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3）



引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Figure 11.2.2.1: 2

図 2.1: 2　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与後のアムロジピンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3）

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



引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Figure 11.2.2.1: 3

図 2.1: 3　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与後の HCTZ の血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3）

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

表 2.1: 1 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与後の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3）

	配合剤投与 調整幾何平均値 (N=141)	併用投与 調整幾何平均値 (N=142)	比(%) （配合剤/併用）	比の両側 90%CI (%)	配合剤投与 個体内変動 (gCV%)	併用投与 個体内変動 (gCV%)
テルミサルタン						
C_{max} (ng/mL)	720	694	103.8	97.0～111.0	30.5	31.7
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	2850	2790[1)]	102.0	98.9～105.1	14.8	15.4
アムロジピン						
C_{max} (ng/mL)	3.69	3.68[1)]	100.1	98.5～101.7	8.39	7.44
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	171	172[2)]	99.5	98.1～100.9	7.77	6.72
HCTZ						
C_{max} (ng/mL)	104	94.7	110.2	106.9～113.5	13.7	16.9
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	638	611	104.3	102.5～106.1	8.87	8.56

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
1）N=141，2）N=140
引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Tables 15.5.1.1: 1~2，Tables 15.5.1.2: 1～2，Tables15.5.1.3: 1～2

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

表 2.1: 2 **日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用投与後の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3）-被験者番号 334 のデータを除外-**

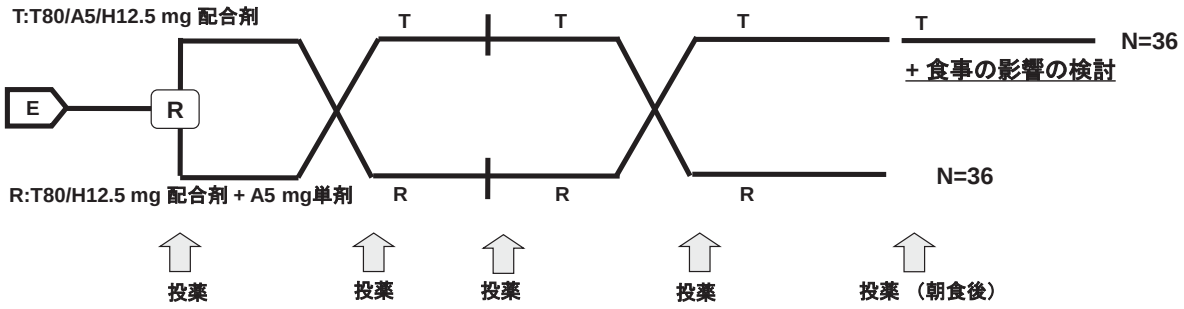
	配合剤投与 調整幾何平均値 （N=139）	併用投与 調整幾何平均値 （N=140）	比（%） （配合剤/併用）	比の両側 90%CI （%）	配合剤投与 個体内変動 （gCV%）	併用投与 個体内変動 （gCV%）
テルミサルタン						
C_{max} (ng/mL)	714	687	103.9	97.1～111.2	30.3	31.8
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng•hr/mL)	2850	2790[1)]	102.0	98.9～105.1	14.9	15.4
アムロジピン						
C_{max} (ng/mL)	3.68	3.68	99.9	98.3～101.6	8.41	7.43
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng•hr/mL)	171	172[1)]	99.4	98.0～100.9	7.74	6.73
HCTZ						
C_{max} (ng/mL)	104	94.3	110.6	107.3～114.0	13.6	16.6
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng•hr/mL)	638	611	104.3	102.5～106.2	8.93	8.61

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
1) N=139
引用元：5.3.5.3-03_薬物動態追加解析結果（1348.3）

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

2.2 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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与との生物学的同等性試験及びテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤に対する食事の影響試験［CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4］

本試験では，図 2.2: 1 に示したデザインを用いて，①本剤と T80/H12.5 mg+A5 mg 併用投与との間の生物学的同等性，②本剤の食事の影響について検討した。①については，日本人健康成人男性 72 名を対象に，2 群 4 期クロスオーバーデザイン，②については，第 4 期に本剤を投与される被験者群 36 例に対して，本剤の食後投与期をさらに追加する 1 期 add-on デザインで実施した。



N：number of subjects, T：test, R：reference
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 9.1: 1

図2. 2:1： 文字化けしていたため新薬承認情報公開時に差し替えた

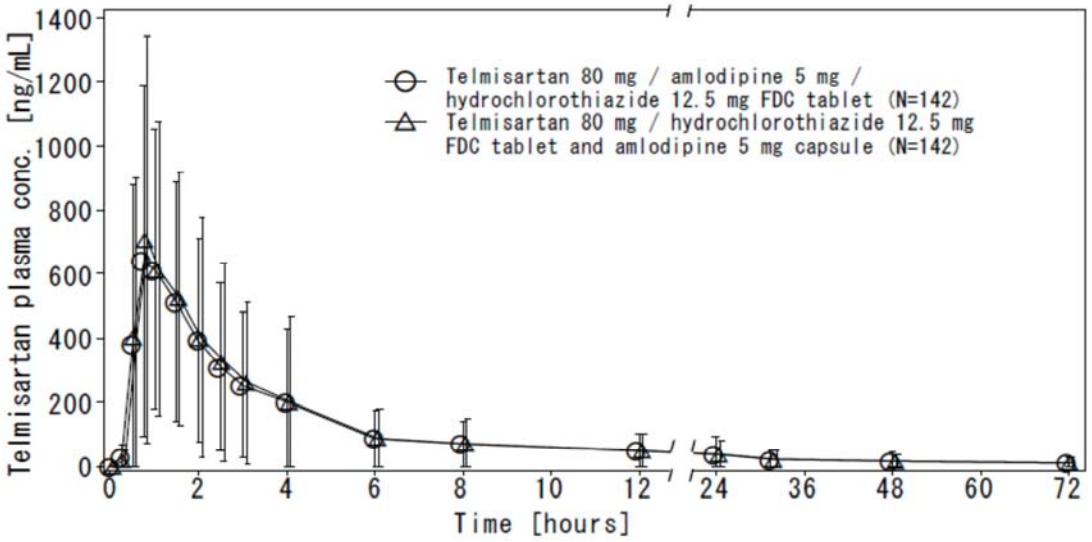
図 2.2: 1 治験デザイン

2.2.1 生物学的同等性

本剤又は T80/H12.5+A5 mg 併用により，空腹時単回経口投与した際のテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の血漿中濃度の推移を図 2.2.1: 1, 図 2.2.1: 2, 及び図 2.2.1: 3 に, C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の解析結果を表 2.2.2: 1 に示した。なお, 試験に参加した 72 名のうち，1 名（被験者番号 412）は，第 2 期以降は自己都合により脱落したため，すべての解析対象から除外した。

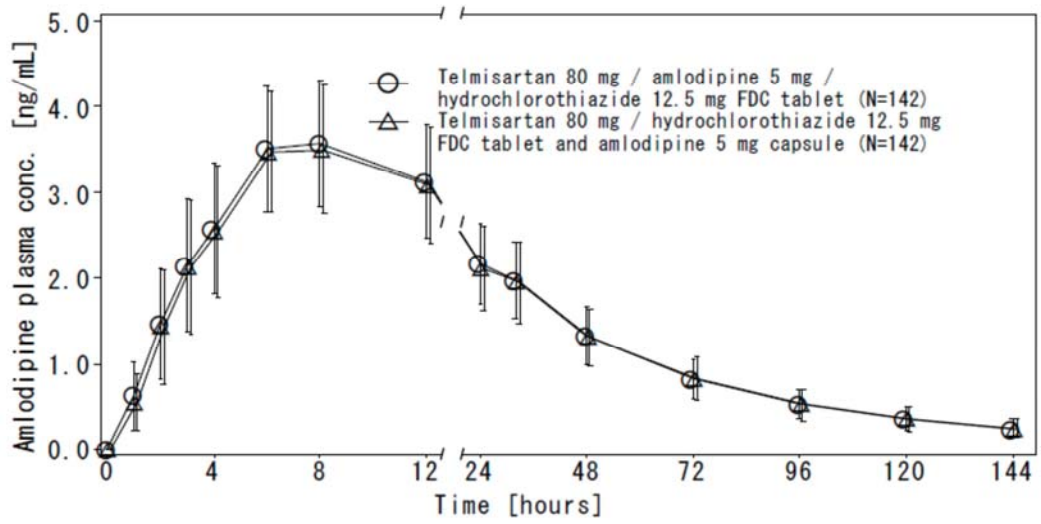
テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の両製剤間の調整幾何平均値の比は，いずれも 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.2.1: 1）。

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



引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.1.1: 1

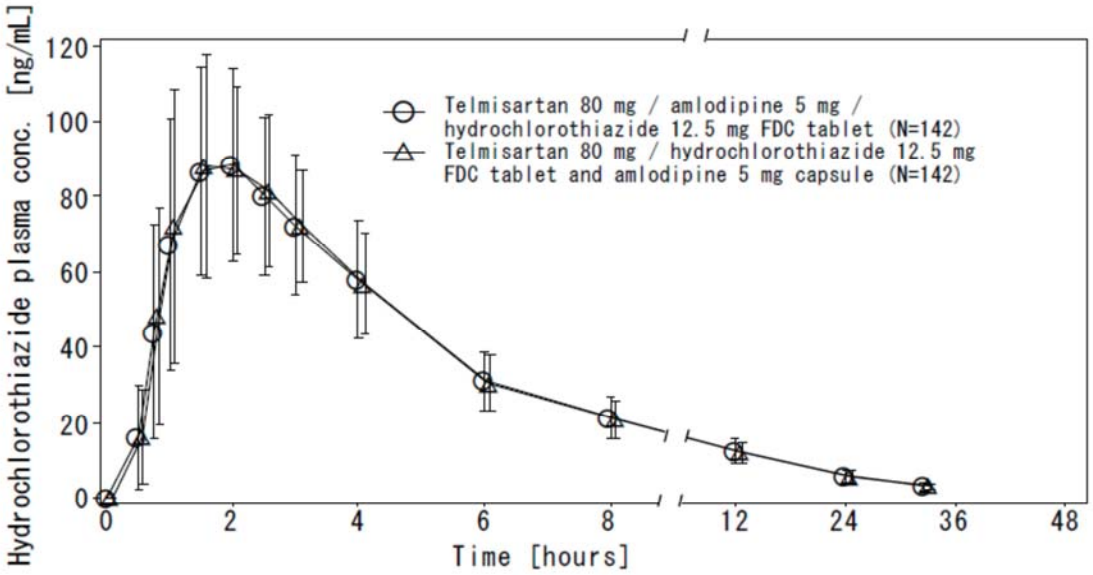
図 2.2.1: 1　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与後のテルミサルタンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）



引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.1.1: 2

図 2.2.1: 2　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与後のアムロジピンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

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



引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.1.1: 3

図 2.2.1: 3　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与後の HCTZ の血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

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

表 2.2.1: 1 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与後と，テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg 併用投与後の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

	配合剤投与 調整幾何平均値 (N=142)	併用投与 調整幾何平均値 (N=142)	比(%) （配合剤/併用）	比の両側 90%CI (%)	配合剤投与 個体内変動 (gCV%)	併用投与 個体内変動 (gCV%)
テルミサルタン						
C_{max} (ng/mL)	696	727	95.8	88.9～103.2	41.1	37.6
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	2580	2600	99.2	96.1～102.4	16.0	15.9
アムロジピン						
C_{max} (ng/mL)	3.62	3.57	101.4	99.7～103.1	9.0	8.3
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	159	157	101.4	99.8～103.0	8.2	7.7
HCTZ						
C_{max} (ng/mL)	98.4	96.7	101.8	98.5～105.2	16.6	17.2
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng･hr/mL)	600	598	100.3	98.3～102.4	10.9	9.7

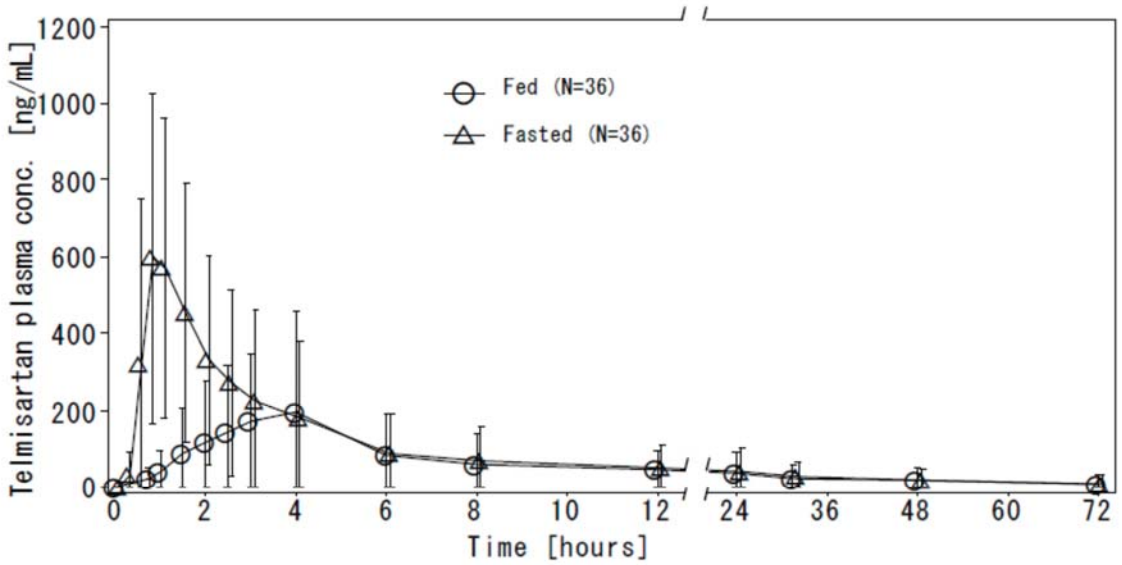
N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Tables 15.5.1.1.1～2，Tables 15.5.1.1.2: 1～2，Tables 15.5.1.1.3: 1～2

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

2.2.2 食事の影響

本剤を空腹時及び食後に単回投与した際のテルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の血漿中濃度の推移を図 2.2.2: 1，図 2.2.2: 2，及び図 2.2.2: 3 に，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の解析結果を表 2.2.2: 1 に示した。

テルミサルタンについては，食事による t_{max} の遅延がみとめられた（表 4: 3）。空腹時と比較して食後投与では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ はそれぞれ 69.8%及び 36.3%低下した（表 2.2.2: 1）。この結果は，ミカムロ配合錠 BP（T80/A5 mg）を用いた食事の影響試験（ミカムロ配合錠 BP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.4］）及びミコンビ配合錠 BP（T80/H12.5 mg）を用いた食事の影響試験（ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.3］）でみとめられた結果と同様であった。

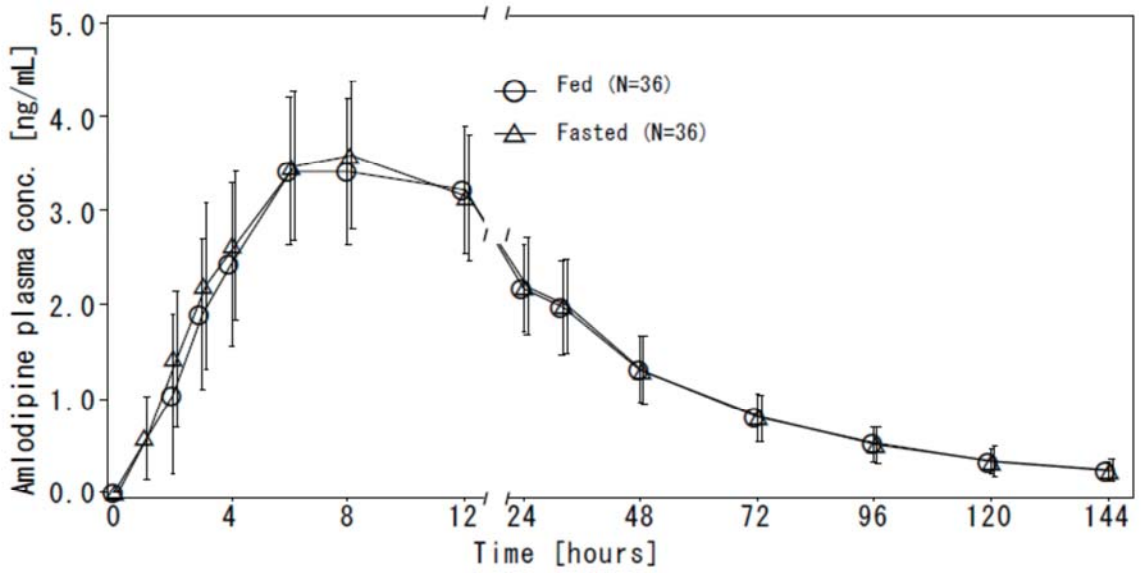


引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.2.1 : 1

図 2.2.2: 1 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤を空腹時及び食後に単回投与後のテルミサルタンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

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

アムロジピンについては，血漿中濃度推移は空腹時投与と食後投与時との間で類似しており（図 2.2.2: 2），t_{max} の中央値も空腹時と類似していた（表 4: 3）。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.2.2: 1）。この結果は，ミカムロ配合錠 BP を用いた食事の影響試験（ミカムロ配合錠 BP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.4］）でみとめられた結果と同様であった。

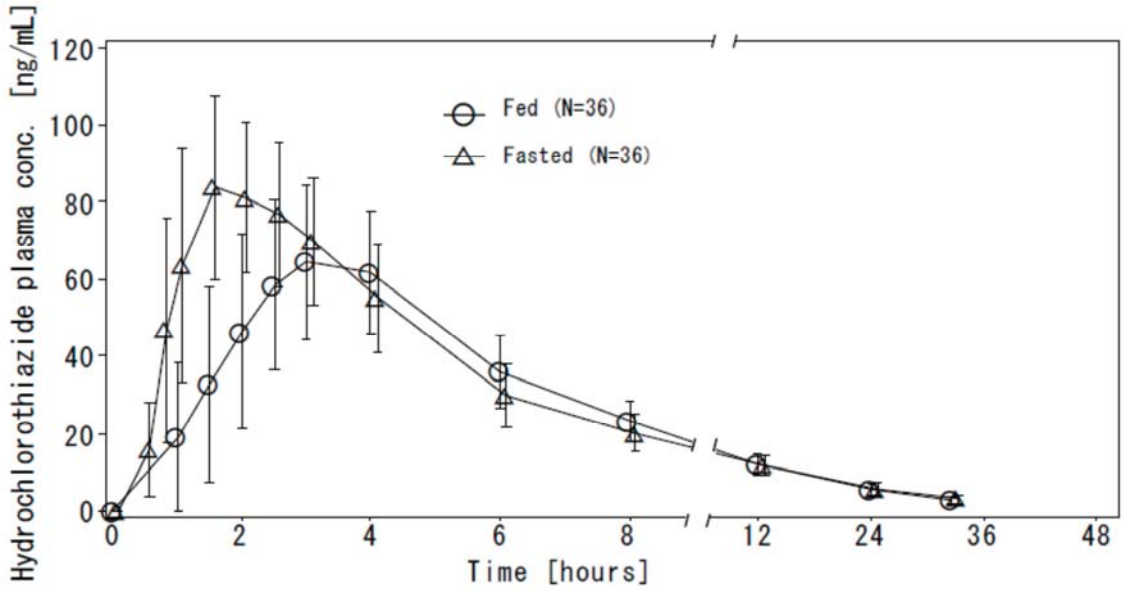


引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.2.1: 2

図 2.2.2: 2　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤を空腹時及び食後に単回投与後のアムロジピンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

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

HCTZ については，食事による t_{max} の遅延がみとめられた（表 4: 3）。空腹時と比較して食後投与では，C_{max} は，食後投与により 20.3%低下し，調整幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限値は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲を下回った（表 2.2.2: 1）。一方，$AUC_{0\text{-}tz}$ は，食後投与による低下は 10.3%程度であり，調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.2.2: 1）。この結果は，ミコンビ配合錠 BP を用いた食事の影響試験（ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.3］）でみとめられた結果と同様であった。



引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Figure 11.2.2.2.1: 3

図 2.2.2: 3　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤を空腹時及び食後に単回投与後の HCTZ の血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

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

表 2.2.2: 1 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤を空腹時及び食後に単回投与後の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4）

	食後投与 調整幾何平均値 (N=36)	空腹時投与 調整幾何平均値 (N=36)	比(%) （食後/空腹時）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
テルミサルタン					
C_{max} (ng/mL)	182	605	30.2	25.0～36.4	49.9
AUC_{0-tz} (ng･hr/mL)	1500	2350	63.7	59.0～68.7	19.4
アムロジピン					
C_{max} (ng/mL)	3.54	3.60	98.2	94.6～102.0	9.4
AUC_{0-tz} (ng･hr/mL)	156	157	99.7	97.1～102.5	6.8
HCTZ					
C_{max} (ng/mL)	75.4	94.6	79.7	75.0～84.7	15.4
AUC_{0-tz} (ng･hr/mL)	515	575	89.7	85.8～93.7	11.1

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び AUC_{0-tz} に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Tables 15.5.1.2.1: 1～2，Tables 15.5.1.2.2: 1～2，Tables 15.5.1.2.3: 1～2

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤とT80/A5 mg+H12.5 mg併用投与との間の生物学的同等性試験[CTD 5.3.1.2-01_試験1348.3]，本剤とT80/H12.5 mg+A5 mg併用投与との間の生物学的同等性試験［CTD 5.3.1.2-02_試験1348.4］において，治験使用製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であることが示された。

また，本剤投与時の各有効成分の食事の影響は，ミカムロ配合錠 BP 若しくはミコンビ配合錠 BP 投与時と同様の結果であり，本剤でもミカムロ配合錠 BP 及びミコンビ配合錠 BP と同様に食事に関する制限を設ける必要はないと考えられた。

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

4. 付録

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

表 4: 1 試験 1348.3 の概要と結果の要約

試験番号（国）CTD	試験の目的	試験のデザイン	対象被験者 被験者数 平均年齢（範囲）	用法・用量 剤形［バッチ番号］	薬物濃度測定対象物質	配合剤投与時/併用投与時	PK パラメータ 幾何平均値（gCV%）[1]						調整幾何平均値の比（%）（両側 90%CI）
							C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-tz}（ng•hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng•hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	MRT_{po}（hr）	
1348.3（日本）5.3.1.2-01	国内配合剤と国内製剤併用投与の生物学的同等性	オープンラベル，ランダム化，2 群 4 期クロスオーバー	健康成人男性 72 名 26.7（20-35）歳	テルミサルタン 80 mg アムロジピン 5 mg HCTZ 12.5 mg，単回，T80/A5/H12.5 mg［14001］ T80/A5 mg［13006］ H12.5 mg［13007］	テルミサルタン	配合剤投与時	718（56.4）	0.750（0.500-3.00）	2850（52.0）	3090（54.5）	22.6（34.6）	19.9（40.9）	C_{max}：103.8（97.0～111.0） AUC_{0-tz}：102.0（98.9～105.1）
						併用投与時	694（55.2）	1.00（0.500-4.00）	2790（54.9）	3120（58.8）	24.0（40.8）	21.7（47.2）	
					アムロジピン	配合剤投与時	3.69（22.0）	6.00（4.00-12.0）	171（24.3）	184（25.2）	38.0（14.0）	55.3（12.8）	C_{max}：100.1（98.5～101.7） AUC_{0-tz}：99.5（98.1～100.9）
						併用投与時	3.68（20.7）	6.00（4.00-12.0）	172（25.0）	185（26.0）	38.2（14.8）	55.6（13.7）	
					HCTZ	配合剤投与時	104（23.0）	1.50（1.00-4.00）	638（19.3）	661（18.7）	9.94（14.8）	10.1（12.9）	C_{max}：110.2（106.9～113.5） AUC_{0-tz}：104.3（102.5～106.1）
						併用投与時	94.7（23.4）	2.00（0.750-6.00）	611（19.6）	634（18.9）	10.1（12.9）	10.6（13.2）	

T80/A5/H12.5 mg：本剤，T80/A5 mg：ミカムロ配合錠 BP，H12.5 mg：HCTZ 12.5 mg 錠
1）t_{max} は中央値（最小値-最大値）

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

表 4: 2 試験 1348.4（生物学的同等性）の概要と結果の要約

試験番号（国）CTD	試験の目的	試験のデザイン	対象被験者 被験者数 平均年齢（範囲）	用法・用量 剤形［バッチ番号］	薬物濃度測定対象物質	配合剤投与時/併用投与時	PK パラメータ 幾何平均値（gCV%）[1]						調整幾何平均値の比（%）（両側 90%CI）
							C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-tz}（ng•hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng•hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	MRT_{po}（hr）	
1348.4（日本）5.3.1.2-02	国内配合剤と国内製剤併用投与の生物学的同等性	オープンラベル，ランダム化，2 群 4 期クロスオーバー	健康成人男性 72 名 26.6（21-35）歳	テルミサルタン 80 mg アムロジピン 5 mg HCTZ 12.5 mg，単回，T80/A5/H12.5 mg［14002］T80/H12.5 mg［13008］A5 mg［13009］	テルミサルタン	配合剤投与時	697（75.5）	0.750（0.500-4.00）	2580（76.8）	2750（79.2）	19.9（34.0）	18.2（38.7）	C_{max}：95.8（88.9～103.2）AUC_{0-tz}：99.2（96.1～102.4）
						併用投与時	726（74.9）	0.750（0.500-4.00）	2600（76.1）	2730（73.7）	19.2（31.7）	17.3（36.7）	
					アムロジピン	配合剤投与時	3.62（20.2）	8.00（3.00-12.0）	159（23.4）	172（25.4）	38.1（17.6）	53.3（15.9）	C_{max}：101.4（99.7～103.1）AUC_{0-tz}：101.4（99.8～103.0）
						併用投与時	3.57（19.9）	8.00（3.00-12.0）	157（24.0）	170（26.0）	38.5（17.8）	53.8（16.3）	
					HCTZ	配合剤投与時	98.5（25.1）	1.50（1.00-4.00）	600（21.0）	626（20.2）	10.1（15.1）	10.7（14.4）	C_{max}：101.8（98.5～105.2）AUC_{0-tz}：100.3（98.3～102.4）
						併用投与時	96.6（25.8）	1.50（0.750-4.00）	598（19.1）	624（18.2）	10.2（14.4）	10.7（13.5）	

T80/A5/H12.5 mg：本剤，T80/H12.5 mg：ミコンビ配合錠 BP，A5 mg：アムロジピン 2.5 mg 錠*2
1）t_{max} は中央値（最小値-最大値）

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

表 4: 3 試験 1348.4（食事の影響）の概要と結果の要約

試験番号（国）CTD	試験の目的	試験のデザイン	対象被験者 被験者数 平均年齢（範囲）	用法・用量 剤形［バッチ番号］	薬物濃度測定対象物質	投与条件	PK パラメータ 幾何平均値（gCV%）[1]						調整幾何平均値の比（%）（両側 90%CI）
							C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-tz}（ng•hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng•hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	MRT_{po}（hr）	
1348.4（日本）5.3.1.2-02	国内配合剤の食事の影響	オープンラベル, ランダム化, add-on デザイン	健康成人男性 36 名 26.6（21-35）歳	テルミサルタン 80 mg アムロジピン 5 mg HCTZ 12.5 mg, 単回, T80/A5/H12.5 mg［14002］	テルミサルタン	食後投与	182（75.9）	3.00（1.50 -4.00）	1500（98.3）	1670（108）	19.6（41.2）	24.9（37.9）	C_{max}：30.2（25.0～36.4） AUC_{0-tz}：63.7（59.0～68.7）
						空腹時投与	605（84.4）	0.750（0.500 -2.00）	2350（93.6）	2530（98.3）	20.7（40.8）	19.7（41.8）	
					アムロジピン	食後投与	3.54（20.6）	6.01（6.00 -12.0）	156（23.9）	168（26.0）	37.2（15.0）	52.5（14.4）	C_{max}：98.2（94.6～102.0） AUC_{0-tz}：99.7（97.1～102.5）
						空腹時投与	3.60（22.4）	8.00（4.00 -12.0）	157（26.1）	169（28.6）	38.1（18.1）	52.5（16.3）	
					HCTZ	食後投与	75.4（16.5）	3.00（1.50 -4.00）	515（18.9）	542（18.3）	9.70（15.4）	11.7（14.7）	C_{max}：79.7（75.0～84.7） AUC_{0-tz}：89.7（85.8～93.7）
						空腹時投与	94.6（20.1）	1.50（1.00 -3.00）	575（19.2）	603（18.3）	10.3（14.3）	10.8（14.7）	

T80/A5/H12.5 mg：本剤

1）t_{max} は中央値（最小値-最大値）

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：	2.7.2 臨床薬理試験
文書作成日：	22 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

目　次 2
略号一覧表 3
1. 背景及び概観 4
2. 個々の試験結果の要約 5
2.1 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 配合剤と，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，又はテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の反復経口投与による定常状態での薬物動態の比較検討試験［CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］ 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
4. 特別な試験 13
5. 付録 14

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

略号一覧表

$Ae_{t1\text{-}t2,ss}$	amount of analyte that is excreted in urine at steady state from the time point t1 to time point t2	定常状態における t1～t2 時間の累積尿中排泄量
ANOVA	analysis of variance	分散分析
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve at steady state over the time dosing interval τ	定常状態における投与間隔 τ での血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration of the analyte at steady-state	定常状態での最高血漿中濃度
gCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
hr	hour	時間
mg	milligram	ミリグラム
N	number of subjects	被験者数
NA	not applicable	該当せず
ng	nanogram	ナノグラム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2,ss}$	terminal half-life of the analyte in plasma at steady-state	定常状態での終末相での半減期
T80/A5 mg	telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg FDC	テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤
T80/A5/H12.5 mg	telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg/HCTZ 12.5 mg FDC	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
T80/H12.5 mg	telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg FDC	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
$t_{max,ss}$	time from dosing to maximum concentration at steady-state	定常状態での最高血漿中濃度到達時間

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

1. 背景及び概観

本剤は，テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ を含む配合剤であり，各有効成分は海外及び国内にて広く使用されている。

臨床試験の結果から，テルミサルタンとアムロジピン，テルミサルタンと HCTZ，並びにアムロジピンと HCTZ の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が（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]），3 種類の有効成分すべてを同時に投与して検討した薬物間相互作用試験はない。また，本剤はミカムロ配合錠 BP（T80/A5 mg），若しくはミコンビ配合錠 BP（T80/H12.5 mg）からの切替えを想定していることから，本剤投与時とミカムロ配合錠 BP，若しくはミコンビ配合錠 BP との間で各有効成分の相対バイオアベイラビリティを評価する薬物間相互作用試験［CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］を実施した。

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1 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 配合剤と，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，又はテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の反復経口投与による定常状態での薬物動態の比較検討試験［CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］

日本人健康成人男性 36 名を対象に，6 群 3 期 3 投与クロスオーバーデザインにより実施した。各投与期において，本剤，T80/A5 mg，若しくは T80/H12.5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し，テルミサルタン，アムロジピン，及び HCTZ の薬物動態を各製剤間で比較した。なお，試験に参加した 36 名のうち，2 名は，第 3 期直前（両被験者ともに T80/A5 mg 投与期に該当）に有害事象（被験者番号 506：手の骨折，520：発熱）によって脱落したため，T80/A5 mg 投与期は 34 名，他の投与期は 36 名で評価した。

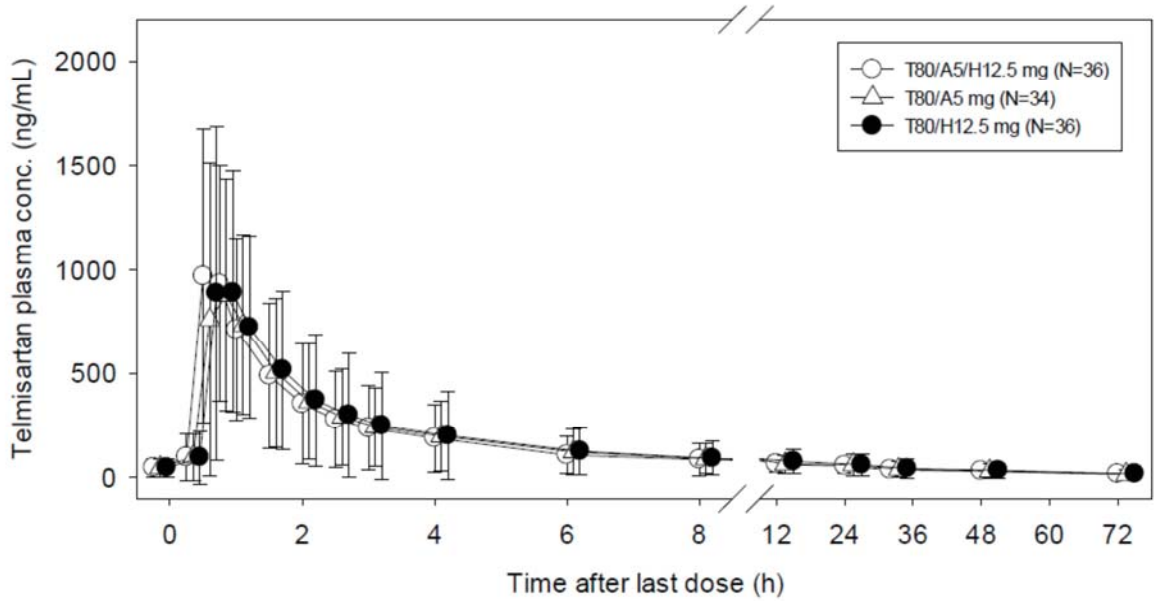
- テルミサルタン

本剤，T80/A5 mg，若しくは T80/H12.5 mg 投与後のテルミサルタンの血漿中濃度推移を図 2.1: 1 に，$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の解析結果を表 2.1: 1 に示した。

テルミサルタンの血漿中濃度推移は，T80/A5/H12.5 mg 投与後と，T80/A5 mg 若しくは T80/H12.5 mg 投与後との間で類似しており（図 2.1: 1），いずれも 0.5-0.75 時間で $C_{max,ss}$ に達し，23.6～27.1 時間の $t_{1/2,ss}$ で消失した（表 5: 1）。

テルミサルタンの $AUC_{\tau,ss}$ の，T80/A5 mg 若しくは T80/H12.5 mg 投与後に対する T80/A5/H12.5 mg 投与後の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.1: 1）。一方，$C_{max,ss}$ の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準の上限値（125%）を超えた（vs T80/A5 mg：134.3%，vs T80/H12.5 mg：126.2%）（表 2.1: 1）。$C_{max,ss}$ は生物学的同等性の基準を満たさなかったものの，個体内変動が非常に大きいこと（vs T80/A5 mg：39.5%，vs T80/H12.5 mg：39.6%），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（vs T80/H12.5 mg：36 例中 18 例は増加，18 例は減少，vs T80/A5 mg：34 例中 22 例は増加，12 例で減少）を考慮すると，T80/A5/H12.5 mg 投与と T80/A5 mg，若しくは T80/H12.5 mg 投与との間で，テルミサルタンの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。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Figure 11.2.2.1: 1

図 2.1: 1　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，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，又はテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のテルミサルタンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

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

表 2.1: 1 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，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，又はテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のテルミサルタンの薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=36)	T80/A5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	970	845	114.9	98.2～134.3	39.5
$AUC_{\tau,ss}$ (ng･hr/mL)	2510	2460	102.0	96.9～107.4	12.5
	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=36)	T80/H12.5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=36)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	970	895	108.4	93.1～126.2	39.6
$AUC_{\tau,ss}$ (ng･hr/mL)	2510	2580	97.5	90.4～105.2	19.1

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Tables 15.5.1.1: 1～4

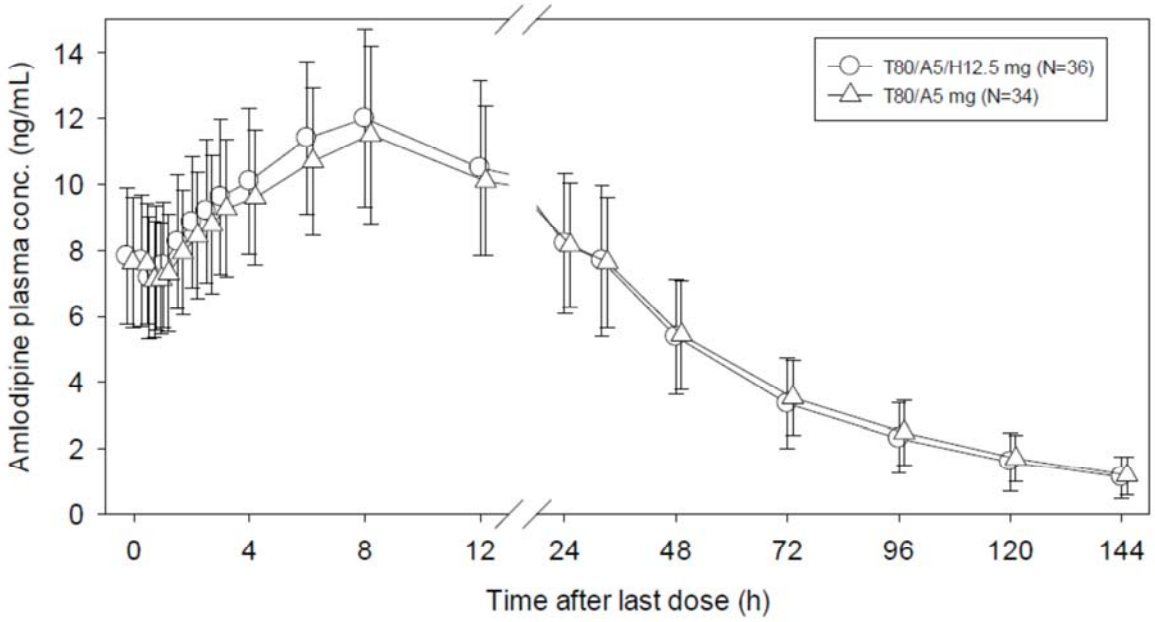
- アムロジピン

本剤，若しくは T80/A5 mg 投与時のアムロジピンの血漿中濃度推移を図 2.1: 2 に，$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の解析結果を表 2.1: 2 に示した。

アムロジピンの血漿中濃度推移は，T80/A5/H12.5 mg 投与後と T80/A5 mg 投与後との間で類似しており（図 2.1: 2），いずれも 8.00 時間で $C_{max,ss}$ に達し，42.5～43.0 時間の $t_{1/2,ss}$ で消失した（表 5: 1）。

アムロジピンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の，T80/A5 mg 投与後に対する T80/A5/H12.5 mg 投与後の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.1: 1）。このことから，T80/A5/H12.5 mg 投与と T80/A5 mg 投与との間で，アムロジピンの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。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Figure 11.2.2.1: 3

図 2.1: 2　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のアムロジピンの血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

表 2.1: 2　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のアムロジピンの薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=36)	T80/A5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	11.8	11.4	104.0	101.0～107.0	6.9
$AUC_{\tau,ss}$ (ng･hr/mL)	230	225	102.5	100.2～104.9	5.6

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Tables 15.5.1.2: 1～2

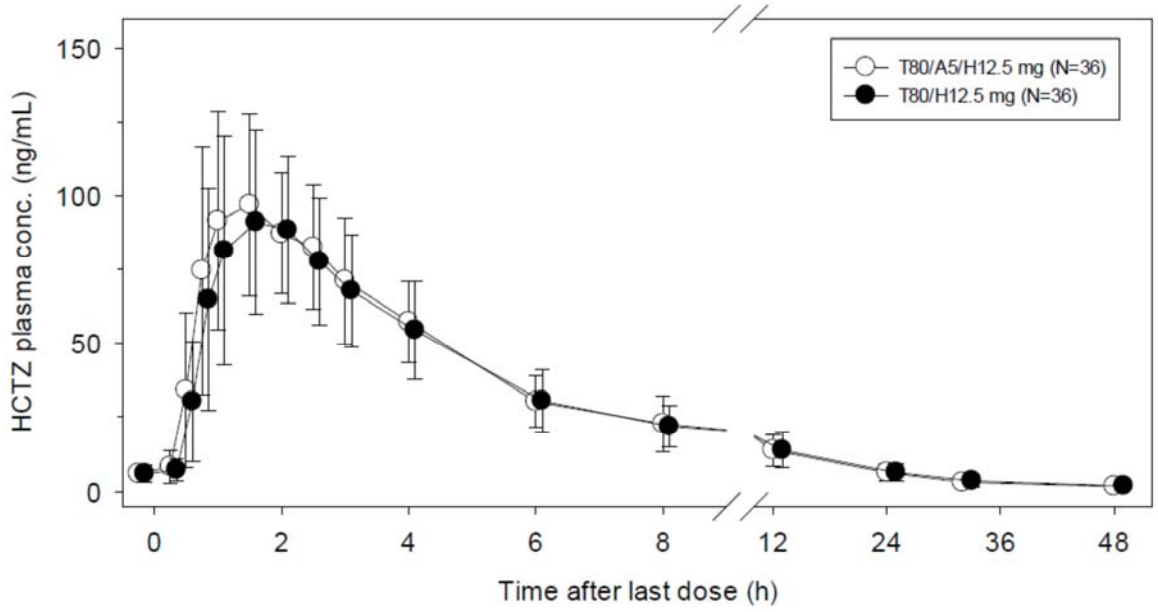
- HCTZ

本剤，若しくは T80/H12.5 mg 投与時の HCTZ の血漿中濃度推移を図 2.1: 3 に，$C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ の解析結果を表 2.1: 3 に示した。

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

HCTZ の血漿中濃度推移は，T80/A5/H12.5 mg 投与後と T80/H12.5 mg 投与後との間で類似しており（図 2.1: 3），いずれも 1.50 時間で $C_{max,ss}$ に達し，10.3～11.1 時間の $t_{1/2,ss}$ で消失した（表 5: 1）。

HCTZ の $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ の T80/H12.5 mg 投与後に対する T80/A5/H12.5 mg 投与後の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった（表 2.1: 1）。このことから，T80/A5/H12.5 mg 投与と T80/H12.5 mg 投与との間で，HCTZ の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。



引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Figure 11.2.2.1: 2

図 2.1: 3　日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後の HCTZ の血漿中濃度（算術平均±標準偏差）の推移（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

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

表 2.1: 3 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後の HCTZ の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=36)	T80/H12.5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=36)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	107	102	105.4	99.2～111.8	15.1
$AUC_{\tau,ss}$ (ng･hr/mL)	584	565	103.4	98.7～108.3	11.6
$Ae_{0\text{-}24,ss}$ (mg)	10.4	9.91	104.8	101.9～107.7	6.9

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$ 及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Tables 15.5.1.3: 1～3

また，被験者番号 506 及び 520 のデータを全て除外した結果を表 2.1: 4～表 2.1: 6 に示した。これらの結果は，被験者番号 506 及び 520 のデータを解析に含めた結果（表 2.1: 1～表 2.1: 3）と同様であった。

表 2.1: 4 日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，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，又はテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のテルミサルタンの薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）-被験者番号 506 及び 520 のデータを除外-

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=34)	T80/A5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1000	865	116.0	99.2～135.7	39.3
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	2680	2620	102.2	97.1～107.6	12.5
	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=34)	T80/H12.5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1010	962	104.9	90.7～121.2	36.3
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	2690	2800	96.2	89.0～103.9	19.0

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

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_薬物動態追加解析結果（1348.5）

表 2.1: 5 **日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後のアムロジピンの薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）-被験者番号 506 及び 520 のデータを除外-**

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=34)	T80/A5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	11.7	11.3	103.9	101.0～106.9	6.9
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	228	222	102.4	100.1～104.8	5.6

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_薬物動態追加解析結果（1348.5）

表 2.1: 6 **日本人健康成人男性におけるテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とテルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤の 1 日 1 回 10 日間反復投与後の HCTZ の薬物動態パラメータ（CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5）-被験者番号 506 及び 520 のデータを除外-**

	T80/A5/H12.5 mg（Test）調整幾何平均値 (N=34)	T80/H12.5 mg（Reference）調整幾何平均値 (N=34)	比(%)（Test/Reference）	比の両側 90%CI (%)	個体内変動 (gCV%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	105	99.3	105.5	99.6～111.9	14.1
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	588	563	104.4	99.6～109.5	11.5
$Ae_{0\text{-}24,ss}$ (mg)	10.3	9.78	105.4	102.4～108.5	6.9

N：number of subjects, CI：confidence interval, gCV：geometric coefficient of variation
分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$，及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_薬物動態追加解析結果（1348.5）

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

テルミサルタン，アムロジピン，及びHCTZの間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，本剤を用いた薬物間相互作用試験として実施した試験1348.5において，本剤投与時とT80/A5 mg，若しくはT80/H12.5 mg投与時との間で，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は示されなかった。

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，及びT80/H12.5 mg投与時と同様であると考えられた。

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

4. 特別な試験

該当する試験はない。

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

5. 付録

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

表 5: 1 試験 1348.5 の概要と結果の要約

試験番号（国）CTD	試験の目的	試験のデザイン	対象被験者 被験者数 平均年齢（範囲）	用法・用量 剤形［バッチ番号］	薬物濃度測定対象物質	投与製剤	PK パラメータ 幾何平均値（gCV%）[1]					調整幾何平均値の比（%）（両側 90%CI）
							$C_{max,ss}$（ng/mL）	$t_{max,ss}$（hr）	$AUC_{\tau,ss}$（ng•hr/mL）	$t_{1/2,ss}$（hr）	$Ae_{0-24,ss}$（ng）	
1348.5（日本）5.3.3.4-01	薬物相互作用試験	オープンラベル, ランダム化, 反復投与, 6 群 3 期 3 投与クロスオーバー	健康成人男性 36 名 28.0（21-35）歳	テルミサルタン 80 mg アムロジピン 5 mg HCTZ 12.5 mg 1 日 1 回 10 日間反復, T80/A5/H12.5 mg［14005］ T80/A5 mg［14004］ T80/H12.5 mg［14003］	テルミサルタン	T80/A5/H12.5 mg（Test）	970（69.3）	0.500（0.500 -2.00）	2510（72.1）	27.1（50.8）	NA	Test/Ref. 1： $C_{max,ss}$： 114.9（98.2～134.3） $AUC_{\tau,ss}$： 102.0（96.9～107.4） Test/Ref. 2： $C_{max,ss}$： 108.4（93.1～126.2） $AUC_{\tau,ss}$： 97.5（90.4～105.2）
						T80/A5 mg（Ref. 1）	857（70.7）	0.750（0.500 -2.00）	2570（70.8）	23.6（49.3）	NA	
						T80/H12.5 mg（Ref. 2）	895（75.0）	0.500（0.500 -1.50）	2580（81.4）	26.4（44.5）	NA	

T80/A5/H12.5 mg：本剤，T80/A5 mg：ミカムロ配合錠 BP，T80/H12.5 mg：ミコンビ配合錠 BP，Ref.：Reference
1）t_{max} は中央値（最小値-最大値）

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

表 5: 1 試験 1348.5 の概要と結果の要約（続き）

試験番号（国）CTD	試験の目的	試験のデザイン	対象被験者 被験者数 平均年齢（範囲）	用法・用量 剤形［バッチ番号］	薬物濃度測定対象物質	投与製剤	PK パラメータ 幾何平均値（gCV%）[1]					調整幾何平均値の比（%）（両側 90%CI）
							$C_{max,ss}$（ng/mL）	$t_{max,ss}$（hr）	$AUC_{\tau,ss}$（ng•hr/mL）	$t_{1/2,ss}$（hr）	$Ae_{0-24,ss}$（mg）	
1348.5（日本）5.3.3.4-01	薬物相互作用試験	オープンラベル, ランダム化, 反復投与, 6 群 3 期 3 投与クロスオーバー	健康成人男性 36 名 28.0（21-35）歳	テルミサルタン 80 mg アムロジピン 5 mg HCTZ 12.5 mg 1 日 1 回 10 日間反復, T80/A5/H12.5 mg［14005］ T80/A5 mg［14004］ T80/H12.5 mg［14003］	アムロジピン	T80/A5/H12.5 mg	11.8（21.8）	8.00（6.00-12.0）	230（23.4）	42.5（17.5）	NA	$C_{max,ss}$：104.0（101.0～107.0） $AUC_{\tau,ss}$：102.5（100.2～104.9）
						T80/A5 mg	11.3（22.3）	8.00（6.00-8.00）	223（21.8）	43.0（19.7）	NA	
					HCTZ	T80/A5/H12.5 mg	107（28.5）	1.50（0.750-4.00）	584（23.8）	10.3（17.2）	10.4（11.4）	$C_{max,ss}$：105.4（99.2～111.8） $AUC_{\tau,ss}$：103.4（98.7～108.3） $Ae_{0-24,ss}$：104.8（101.9～107.7）
						T80/H12.5 mg	102（28.0）	1.50（0.750-3.00）	565（23.4）	11.1（18.5）	9.91（12.2）	

T80/A5/H12.5 mg：本剤，T80/A5 mg：ミカムロ配合錠 BP，T80/H12.5 mg：ミコンビ配合錠 BP

1）t_{max} は中央値（最小値-最大値）

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：	2.7.3 臨床的有効性
文書作成日：	22 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

2.7.3 臨床的有効性 1
目　次 2
略号一覧表 3
1. 背景及び概観 5
1.1 医学的背景 5
1.2 有効性の評価計画 6
1.2.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略 6
1.2.2 有効性の評価方法 9
1.2.2.1 エンドポイント 9
1.2.2.2 統計解析 11
2. 個々の試験結果の要約 15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1 治験対象集団 20
3.1.1 組入れ基準 20
3.1.2 治験を中止した患者の内訳 22
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 23
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
3.2.1 トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度 26
3.2.2 トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度 28
3.2.3 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 29
3.3 部分集団における結果の比較 29
3.3.1 トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度 30
3.3.2 トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度 33
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
5. 効果の持続，耐薬性 42
6. 付録 46

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

略号一覧表

A5，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/SGPT	alanine aminotransferase / serum glutamic pyruvic transaminase	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 受容体拮抗薬
AST/SGOT	aspartate aminotransferase / serum glutamic oxaloacetic transaminase	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 of the analyte in blood	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BP	blood pressure	血圧
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
Ext，Extension	extension (period)	継続期
FAS	full analysis set	
FASEX	full analysis set in the extension period	
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
H12.5, H12.5 mg	Hydrochlorothiazide 12.5 mg	ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JSH2009 (2014)	Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 2009 (2014)	高血圧治療ガイドライン 2009（2014）
LOCF	last observation carried forward	
Max	maximum	最大値
Min	minimum	最小値
MMRM	mixed-effects model repeated measure	反復測定混合モデル
NA	not applicable	該当せず
NCF	Non-completers considered failure	
OC	observed case	
PPS	per-protocol set	
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error of mean	標準誤差
T40，T40 mg	Telmisartan 40 mg	テルミサルタン 40 mg
T80，T80 mg	Telmisartan 80 mg	テルミサルタン 80 mg

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. 背景及び概観

1.1 医学的背景

国内の高血圧治療について，高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）［CTD 5.4-07_R14-5395］では，降圧目標を達成するためには，多くの場合，2，3 剤の降圧薬の併用が必要となると述べており，積極的適応がない高血圧治療の進め方として，Step 1 ではアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），カルシウム拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤のいずれか，Step 2 ではこれらのうちの 2 種類の薬剤の併用，Step 3 ではこれら 3 種類の薬剤の併用が推奨され，さらにコントロール不要の場合の Step 4（治療抵抗性高血圧）には別の 1 種類を加えた 4 種類の薬剤の併用が推奨されている。また，一方で，配合剤により処方を単純化することは，アドヒアランスを改善し，血圧コントロールの改善につながると述べられている。

このような配合剤の推奨は，高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）［CTD 5.4-05_R09-0690］から述べられており，日本ベーリンガーインゲルハイム社では，これまでに ARB であるテルミサルタンとカルシウム拮抗薬であるアムロジピンの配合剤，及び，テルミサルタンとサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドの配合剤を開発してきた。テルミサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤は，テルミサルタン 40 mg とヒドロクロロチアジド 12.5 mg の組合せとテルミサルタン 80 mg とヒドロクロロチアジド 12.5 mg の組合せで，それぞれ販売名ミコンビ配合錠 AP，同配合錠 BP として 2009 年 4 月 22 日に製造販売承認を取得した。また，テルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤は，テルミサルタン 40 mg とアムロジピン 5 mg の組合せが販売名ミカムロ配合錠 AP として，2010 年 7 月 23 日に製造販売承認を取得し，テルミサルタン 80 mg とアムロジピン 5 mg の組合せがミカムロ配合錠 BP として，2012 年 12 月 21 日に製造販売承認を取得した。

日本ベーリンガーインゲルハイム社が国内で実施したミカムロ配合錠開発時の 2 つの第 III 相臨床試験（テルミサルタン 80 mg のノンレスポンダーを対象としたテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg［T80/A5 mg］とテルミサルタン 80 mg の比較試験；1235.36 試験［ミカムロ配合錠 BP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.4］］，及び T80/A5 mg とテルミサルタン 40 mg/アムロジピン 5 mg［T40/A5 mg］の比較試験；1235.37 試験［ミカムロ配合錠 BP 承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.4］］）では，T80/A5 mg を投与された患者の拡張期血圧コントロール率はそれぞれ 70.1%及び 46.9%であり，T80/A5 mg 投与でも血圧のコントロールが不十分な患者が認められていた。同様に，ミコンビ配合錠開発時の第 III 相試験（要因試験；502.439 試験［ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部［CTD 1.13.1.3］］）では，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg（T80/H12.5 mg）を投与された患者の拡張期血圧コントロール率は 54.0%であり，T80/H12.5 mg 投与でも血圧のコントロールが不十分な患者が認められていた。

このようにテルミサルタンとアムロジピン又はヒドロクロロチアジドの 2 剤の降圧薬治療でも血圧コントロールが不十分な患者には次の治療として 3 剤併用が推奨されていることから，その選択肢の 1 つとして，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（T80/A5/H12.5 mg）の 3 剤の配合剤を開発することとした。

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

1.2 有効性の評価計画

T80/A5/H12.5 mg 配合剤の臨床データパッケージの計画に際しては，「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］に準拠した。

1.2.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略

臨床的有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 1.2.1: 1 に示した。

本配合剤の承認申請においては，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である 1348.1 試験［CTD 5.3.5.1-01］と，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である 1348.2 試験［CTD 5.3.5.1-02］の 2 試験を評価資料とした。

表 1.2.1: 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（被験薬投与期間）	上段：割付け例数 下段：Full analysis set	添付資料番号
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，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較（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	第 III 相，多施設共同 二重盲検期：ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較（8 週間投与） 継続期：オープンラベル，延長長期（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）

1348.1 試験及び 1348.2 試験の試験デザインをそれぞれ図 1.2.1: 1 及び図 1.2.1: 2 に示した。

1348.1 試験及び 1348.2 試験では，選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者を 6 週間のオープンラベルの観察期に組み入れた。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）を投与したが十分な降圧効果が得られず（Visit 2 のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満にならなかった），その他の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者のみを 8 週間の二重盲検期に移行させた。

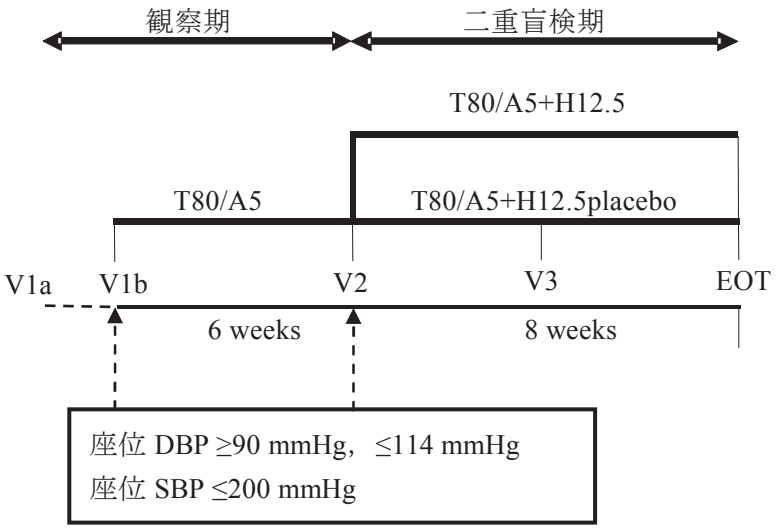
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1348.1 試験では，T80/A5 mg+H12.5 mg 群又は T80/A5 mg 群にランダム化割付けし，二重盲検期にそれぞれ T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤又は T80/A5 mg 配合剤＋ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠プラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した。

1348.2 試験では，T80/H12.5+A5 mg 群又は T80/H12.5 mg 群にランダム化割付けし，二重盲検期にそれぞれ T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填したカプセル剤）又は T80/H12.5 mg 配合剤＋アムロジピン 5 mg プラセボカプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠プラセボを 2 錠充填したカプセル剤）を 1 日 1 回 8 週間投与した。

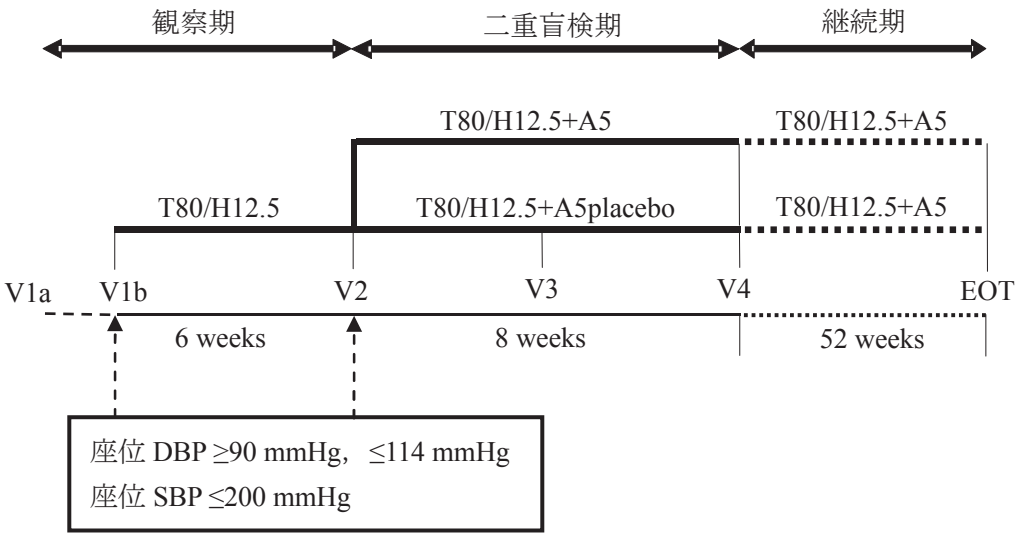
1348.2 試験では，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日，薬審第 592 号）」［CTD 5.4-19_R13-0028］に沿って, T80/A5/H12.5 mg に長期間曝露される日本人高血圧症患者に関する十分な安全性データを得るために，8 週間の二重盲検期後に 52 週間の継続期を設定した。継続期には，二重盲検期に T80/H12.5+A5 mg 群であった患者には T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤(アムロジピン 5 mg 錠)を投与し（T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群），二重盲検期に T80/H12.5 mg 群であった患者には T80/H12.5 mg 配合剤から T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤（アムロジピン 5 mg 錠）に切り替えて投与した（T80/H12.5 mg＋Ext 群）。A5 mg 単剤として，継続期にはオープンラベルでアムロジピン 5 mg 錠を使用したが，二重盲検期には盲検性を維持するために，アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填したカプセル剤を使用した。

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



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，V：Visit，
EOT：end of trial（最終観察日），DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Appendix 16.1.1.1_Figure 3.1: 1

図 1.2.1: 1　試験デザイン—T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない日本人本態性高血圧症患者を対象とした 1348.1 試験



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，V：Visit，
EOT：end of trial（最終観察日），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_Appendix 16.1.1.1_Figure 3.1: 1

図 1.2.1: 2　試験デザイン—T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない日本人本態性高血圧症患者を対象とした 1348.2 試験

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

このように，これらの検証試験では，T80/A5/H12.5 mg 配合剤の代わりに，既承認の 2 剤配合剤に 3 剤目の単剤を併用する方法，すなわち，1348.1 試験では T80/A5 mg 配合剤（ミカムロ配合錠 BP）に H12.5 mg 単剤を併用し，1348.2 試験では T80/H12.5 mg 配合剤（ミコンビ配合錠 BP）に A5 mg 単剤を併用する方法により，3 剤目をプラセボに置き換えた 2 剤配合剤投与と二重盲検下での比較した。

一方で，日本人健康成人男性を対象に 2 つの生物学的同等性試験を実施し，1348.1 試験の二重盲検期に用いた T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性を 1348.3 試験［CTD 5.3.1.2-01］により検証し，1348.2 試験の二重盲検期に用いた T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性を 1348.4 試験［CTD 5.3.1.2-02］により検証した［CTD 2.7.1 項］。

したがって，1348.1 試験及び 1348.2 試験の有効性成績から，本配合剤投与時の有効性を評価することは妥当と考えられた。

1.2.2 有効性の評価方法

1.2.2.1 エンドポイント

1348.1 試験及び 1348.2 試験の有効性の評価項目の比較を表 1.2.2.1: 1 に，有効性の評価に用いた変数の定義を表 1.2.2.1: 2 に示した。

表 1.2.2.1: 1 有効性の評価項目の比較

評価項目	評価変数	評価時期	1348.1	1348.2
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧下降度（mmHg）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
重要な副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧下降度（mmHg）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
その他の副次評価項目	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	二重盲検期投与 8 週後	○	○
		継続期 52 週	—	○
	トラフ時座位拡張期血圧下降度（mmHg）	継続期 52 週	—	○
	トラフ時座位収縮期血圧下降度（mmHg）	継続期 52 週	—	○
その他の評価項目	トラフ時座位拡張期血圧コントロール率（%）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
		継続期 52 週	—	○
	トラフ時座位収縮期血圧コントロール率（%）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
		継続期 52 週	—	○
	トラフ時座位拡張期血圧反応率（%）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
		継続期 52 週	—	○
	トラフ時座位収縮期血圧反応率（%）	二重盲検期投与 8 週後	○	○
		継続期 52 週	—	○
	拡張期及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度（mmHg）	二重盲検期投与 8 週後	—	○
	ABPM による拡張期及び収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値のベースラインからの下降度（mmHg）	二重盲検期投与 8 週後	—	○

ABPM：自由行動下血圧測定

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

表 1.2.2.1: 2　　有効性の評価に用いた変数の定義

評価変数	定義
拡張期血圧下降度	拡張期血圧のベースラインからの変化量（「下降度」は負の値として表示される）
収縮期血圧下降度	収縮期血圧のベースラインからの変化量（「下降度」は負の値として表示される）
拡張期血圧コントロール率	拡張期血圧が 90 mmHg 未満の症例の割合（ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とした）
収縮期血圧コントロール率	収縮期血圧が 140 mmHg 未満の症例の割合（ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とした）
拡張期血圧反応率	拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した，又はベースラインから 10 mmHg 以上下降した症例の割合（ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とした）
収縮期血圧反応率	収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した，又はベースラインから 20 mmHg 以上下降した症例の割合（ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とした）

血圧はすべてトラフ時座位血圧

1348.1 試験及び 1348.2 試験での座位血圧及び脈拍数の測定は，観察期の治験薬投与開始前（Visit 1b；シュードベースライン），二重盲検期開始直前（Visit 2），二重盲検期投与後 4 週及び 8 週に実施した。1348.2 試験ではさらに継続期 4 週から 4 週おきに継続期 52 週まで実施した。両試験ともに，トラフ時座位血圧のベースラインは，Visit 2 で得られた二重盲検期開始直前の血圧値と定義した。

血圧（収縮期，拡張期）及び脈拍数の測定は，JSH2009［CTD 5.4-05_R09-0690］に示された手順に準拠して実施した。血圧及び脈拍数は，直近の治験薬服薬からおよそ 24 時間後（± 3 時間）で午前 7 時から 11 時の間（可能な限り午前 9 時 ± 1 時間）に測定することとした。座位血圧については，3 回の平均値を用いることとした。血圧測定には標準水銀血圧計を使用し，毎回同じ腕（Visit 1b 時の測定で高い血圧値を示した腕）で可能な限り同一測定者が測定した。測定値は，偶数値読み（2 mmHg 単位）で記録した。拡張期血圧は反復音の消失した時点（コロトコフ第 V 相）とした。ただし，反復音が水銀血圧計の指針が 0 位になるまで持続する患者では，反復音が明確に減弱した時点（コロトコフ第 IV 相）で拡張期血圧を記録することとした。収縮期血圧は明瞭に反復する拍動音が最初に現れた時点（コロトコフ第 I 相）とした。

1348.2 試験では，T80/A5/H12.5 mg 投与の降圧効果を 24 時間平均値でも検討するため，診察室血圧のほかに ABPM を実施した。自動血圧計で 24 時間の間に頻回測定した血圧値の平均値については，診察室血圧よりも，高血圧性臓器障害の程度とより相関し，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が示されている［CTD 5.4-05_R09-0690］。

1348.2 試験での ABPM は，二重盲検期の投与開始日（Visit 2）及び二重盲検期の投与終了日（Vsit 4）に実施し，Visit 2 で測定した値をベースラインとした。各 Visit 当日のすべての検査が終了した後，患者に ABPM 装置を装着した。ABPM 装置はエー・アンド・デイ社のモデル TM-2431C を使用した。Visit 2 では，ABPM 装置を装着してから 30 分後に観察期用治験薬を服薬させた。また，Visit 4 では，ABPM 装置を装着してから 30 分後に二重盲検期用治験薬を服薬させた。ABPM は 25 時間以上測定し，ABPM 装置を装着した翌日の治験薬服薬直前に ABPM 装置を取り外すこととした。

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

二重盲検期中止の場合，可能であれば中止日前日より ABPM を開始し，中止日に ABPM 装置を取り外すこととした。ABPM は毎回同じ腕（原則として利き腕の逆側の腕。ただし，Visit 1b の測定で右腕と左腕の拡張期血圧の平均値の差が 5 mmHg 以上あった場合は高い値を示した腕）で測定した。

ABPM 法は日常行動下で測定するため，活動による雑音，カフのずれやゆるみ，体位などにより多くの誤差要因が加わることから，24 時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン（2010 年改訂版）［CTD 5.4-28_P15-06006］を参考に，以下の基準に従って，患者モニター装置から得られた個別データの妥当性を評価した。

1. 収縮期血圧実測値が 70 mmHg 未満又は 250 mmHg を超える測定値は除外する。
2. 拡張期血圧実測値が 40 mmHg 未満又は 130 mmHg を超える測定値は除外する。
3. 脈拍圧計算値（収縮期血圧と拡張期血圧の差）が 20 mmHg 未満又は 150 mmHg を超える測定値は除外する。
4. 脈拍数実測値が 30 bpm 未満又は 200 bpm を超える測定値は除外する。

除外される測定値は，同一測定時点のすべての実測値及び計算値とした。

ABPM 結果の統計解析を行う前に，以下の基準によりモニター装置からの個別収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数実測値の妥当性をさらに判定した。

各実測値の前後 6 個の読み取りデータ（前値 3 個，後値 3 個）の平均を取る（この平均値の計算には，当該実測値を含めない）。実測値がその前後併せて 6 個の読み取り値の平均値の標準偏差の 3 倍を超える差を示し，かつその測定値の信頼性範囲外にある場合には，その実測値は無効と考える。1，2，3，最後から 3 番目，最後から 2 番目，又は最後の番号を付与された実測値については，ラップラウンド法を用いて，このスクリーニングルールを適用する。

＜実測値の信頼性範囲＞

収縮期血圧：平均値 ± 40 mmHg，拡張期血圧：平均値 ± 20 mmHg，脈拍数：平均値 ± 20 bpm

妥当と判断された ABPM 測定値を，時間平均値の算出に用いた。

以下の基準のいずれかに該当する場合は，ABPM モニター結果は有効でないと判断した。

1. 24 時間投与期間中の時間平均値の欠測数が不連続であっても合計 6 個を超えている場合。
2. 24 時間投与期間中の時間平均値の欠測数が連続して 3 個を超えている場合。

有効な ABPM モニターの時間平均値を，24 時間 ABPM 平均値の算出に用いた。

1.2.2.2 統計解析

1) 解析対象集団

有効性に関する解析対象集団を以下のとおり定義した。医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守症例はすべての解析対象集団から除外した。

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

1348.1 試験及び 1348.2 試験の両試験で，Full analysis set（FAS）を主たる有効性解析対象集団とした。FAS は intent-to-treat の原則に準拠した集団である。また，per-protocol set（PPS）を有効性の主要解析の結果に対する感度分析（頑健性の検討）とした。

さらに，1348.2 試験では，Full analysis set in the exention period（FASEX）を長期投与の有効性評価に対する解析対象集団とした。また, ABPM set を, ABPM の評価に対する解析対象集団とした。

Full analysis set（FAS）

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，トラフ時座位拡張期血圧がベースライン及び二重盲検期の少なくとも 1 時点で測定された患者の集団と定義した。

Per-protocol set（PPS）

FAS に属し，二重盲検期に有効性評価に影響する可能性のあ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と定義した。

治験実施計画書からの重大な逸脱としては以下の点を考慮した。

- 重大な組入れ基準違反（2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療中の本態性高血圧症患者に該当しない；観察期開始時又は二重盲検期開始時のトラフ時拡張期血圧が 90 mmHg 未満の患者；二次性高血圧症の患者など）
- 併用禁止薬及び併用制限薬の服薬
- 観察期又は二重盲検期の治験薬の服薬不遵守
- 割り付けられた治験薬とは異なる二重盲検期用治験薬の服薬
- 二重盲検期の開鍵
- ベースライン及び二重盲検期終了時の血圧測定の不備（いずれかの欠測；トラフ時血圧でない；同じ腕で測定されていないなど）

Full analysis set in the exention period（FASEX）（1348.2 試験のみ）

FAS に属し，継続期用治験薬を少なくとも 1 回服薬し，トラフ時座位拡張期血圧がベースライン及び継続期の少なくとも 1 時点で測定されている患者の集団と定義した。

ABPM set（1348.2 試験のみ）

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と定義した。

なお，二重盲検期に中止した患者の場合，二重盲検期用治験薬の最終投与日の翌日以降に測定された ABPM データは，妥当なデータではないと規定した。

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

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としては，以下の点を考慮した。

- 夜間就労者

個々の症例及びデータの取扱いに関しては，個々の試験でデータ固定前に実施した盲検下報告書検討会議で取り決めた。

2) 統計解析方法

<u>血圧下降度の解析</u>

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧及び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反応変数，薬剤と施設を固定効果，ベースライン値を共変量とした以下のモデルを用いて共分散分析（ANCOVA）を行った。

＜モデル式＞ $y_{ijk} = \mu + \beta(x_{ijk} - \bar{x}_{...}) + \tau_i + \varphi_j + \varepsilon_{ijk}$

y_{ijk}：施設 j で薬剤 i を受けた患者 k の治療患者の観察された評価項目の下降度の値

x_{ijk}：共変量とするその患者でのベースライン値

β：反応 y に対する共変量 x の共通の回帰係数

τ_i：薬剤 i の効果，φ_j は施設 j の効果

$\mu + \tau_i + \varphi_j$：$x_{ijk} = \bar{x}_{...}$（共変量としたベースライン値の全平均）のときの平均反応

ε_{ijk} ：平均 0，未知の分散 σ^2 の正規分布に従うと仮定するランダム誤差。

治療効果（下降度の投与群間の差）に対する検定は，誤差平方和を分母においた F 統計量に基づき，有意水準 5%（両側）で行った。治療効果は，このモデルから得られる調整平均値（最小二乗平均）とその 95%信頼区間により推定した。

主要解析には FAS を用いた。二重盲検期投与 8 週後の測定値が欠測又は有効でない場合は，直前の値で補完した（last observation carried forward［LOCF］）が，直前の値がベースラインの場合はこの補完は行わなかった。

主要解析の結果の頑健性を検討するため，PPS 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及び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上記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及びトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度について，FAS を対象として反復測定混合モデル（MMRM）解析を実施した。MMRM 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。MMRM 解析では欠測値の補完を行わず，observed case（OC）データを用いた。

1348.2 試験では，継続期を含む各時点のトラフ時座位拡張期血圧及びトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度について FASEX を対象として，二重盲検期投与 4 週後及び 8 週後と

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

同様に MMRM 解析を実施した。MMRM 解析による調整平均値を用いて，トラフ時座位拡張期血圧及びトラフ時座位収縮期血圧並びにこれらのベースラインからの下降度について，ベースラインから最終投与までの経時推移を図示した。

また，1348.2 試験では，二重盲検期投与 8 週後の拡張期血圧及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度について，ABPM set を対象として，トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧と同様に ANCOVA を行った。ただし，欠測値の補完を行わず，OC データを用いた。ベースライン時及び投与終了時の ABPM 測定による拡張期及び収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値のベースラインからの下降度を投与群ごとに算出し，図示した。

血圧コントロール率及び血圧反応率の解析

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期／収縮期血圧が 90/140 mmHg 未満となった患者の割合，血圧コントロール率及び血圧反応率（拡張期及び収縮期）を投与群ごとに算出し，ロジスティック回帰分析により群間比較を行った。検定は，有意水準 5%（両側）で行った。これらの二値（規定した血圧値の達成の有無）による評価項目では，欠測の場合に「達成せず（failure）」とみなす保守的な方法を採用した。早期中止例の場合，規定の最終評価時点までの各時点の欠測データを「達成せず（failure）」に置き換えた（non-completers considered failure［NCF］）。これらの評価項目の解析では感度分析は実施しなかった。

また，1348.2 試験では，継続期 52 週のトラフ時座位拡張期／収縮期血圧が 90/140 mmHg 未満となった患者の割合，血圧コントロール率及び血圧反応率（拡張期及び収縮期）を投与群ごとに算出した。

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

2. 個々の試験結果の要約

臨床的有効性の評価に用いた 1348.1 試験及び 1348.2 試験の個々の試験結果の要約を以下に示した。これら 2 試験の結果の概略を表 6: 1（付録）に一覧としてまとめた。

1) 1348.1 試験

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である。ランダム化割付けされた 309 名（T80/A5+H12.5 mg 群 149 名，T80/A5 mg 群 160 名）のうち，T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名を除く 307 名（T80/A5+H12.5 mg 群 147 名，T80/A5 mg 群 160 名）を有効性解析対象集団（FAS）とした。

主要評価項目の主要解析として，FAS を対象に，ベースライン座位拡張期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果とする ANCOVA を行った結果，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）は，T80/A5+H12.5 mg 群で -8.4 mmHg，T80/A5 mg 群で -4.5 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，主要評価項目では，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降圧効果の優越性が示された。

また，重要な副次評価項目の主要解析として，FAS を対象に，ベースライン座位収縮期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果とする ANCOVA を行った結果，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）は，T80/A5+H12.5 mg 群で -12.3 mmHg, T80/A5 mg 群で -6.9 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，重要な副次評価項目でも，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降圧効果の優越性が示された。

以上の主要評価項目及び重要な副次評価項目の主要解析の結論は，2 種類の感度分析（PPS の 294 名［T80/A5+H12.5 mg 群 140 名，T80/A5 mg 群 154 名］を対象とし，主要解析と同様に LOCF データを用いた ANCOVA ; FAS を対象とし，OC データを用いた MMRM 解析）の結果によって裏付けられた。

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%，T80/A5 mg 群で 36.9%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。

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧について，拡張期血圧コントロール率は，T80/A5+H12.5 mg 群 56.5%，T80/A5 mg 群 42.5%であり，オッズ比は 1.9（95% CI : 1.2～3.2）であった。収縮期血圧コントロール率は，T80/A5+H12.5 mg 群 63.2%，T80/A5 mg 群 44.9%であり，オッズ比は 2.5（95% CI : 1.2～5.3）であった。拡張期血圧反応率は，T80/A5+H12.5 mg 群 66.7%，T80/A5 mg 群 45.0%であり，オッズ比は 2.8（95% CI : 1.7～4.8）であった。収縮期血圧反応率は，

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

T80/A5+H12.5 mg 群 71.1%，T80/A5 mg 群 44.9%であり，オッズ比は 4.1（95% CI：1.9～9.1）であった。

全般的に，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降圧効果の優越性は，臨床的にも統計学的にも有意であることが示された。

2) 1348.2 試験

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である。

ランダム化割付けされた 132 名（T80/H12.5+A5 mg 群 68 名，T80/H12.5 mg 群 64 名）のうち，T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名を除く 131 名（T80/H12.5+A5 mg 群 67 名，T80/H12.5 mg 群 64 名）を有効性解析対象集団（FAS）とした。FAS 131 名のうち二重盲検期を完了した 126 名が継続期に組み入れられ，その 126 名すべて（二重盲検期に T80/H12.5+A5 mg 群であった患者集団［T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群］65 名，二重盲検期に T80/H12.5 mg 群であった患者集団［T80/H12.5 mg＋Ext 群］61 名）を FASEX とした。FASEX 126 名のうち 119 名（T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群 61 名，T80/H12.5 mg＋Ext 群 58 名）が継続期を完了した。

主要評価項目の主要解析として，FAS を対象に，ベースライン座位拡張期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果とする ANCOVA を行った結果，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）は，T80/H12.5+A5 mg 群で -8.8 mmHg，T80/H12.5 mg 群で -1.3 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，主要評価項目では，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降圧効果の優越性が示された。

また，重要な副次評価項目の主要解析として，FAS を対象に，ベースライン座位収縮期血圧を共変量，薬剤及び施設を固定効果とする ANCOVA を行った結果，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）は，T80/H12.5+A5 mg 群で -10.6 mmHg，T80/H12.5 mg 群で -2.1 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，重要な副次評価項目でも，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降圧効果の優越性が示された。

以上の主要評価項目及び重要な副次評価項目の主要解析の結論は，2 種類の感度分析（PPS の 118 名［T80/H12.5+A5 mg 群 60 名，T80/H12.5 mg 群 58 名］を対象とし，主要解析と同様に LOCF データを用いた ANCOVA；FAS を対象とし，OC データを用いた MMRM 解析）の結果によって裏付けられた。

FASEX を対象とした MMRM 解析による継続期 52 週のトラフ時座位拡張期／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 -10.9/ -13.6 mmHg，T80/H12.5 mg＋Ext 群で -10.5/ -15.9 mmHg であった。

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

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 44.8%, T80/H12.5 mg 群で 21.9%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。また，FASEX のうち，継続期 52 週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 群で 63.1%, T80/H12.5 mg + Ext 群で 54.1%であり, この結果から，降圧効果が継続期中も維持されたことが示された。

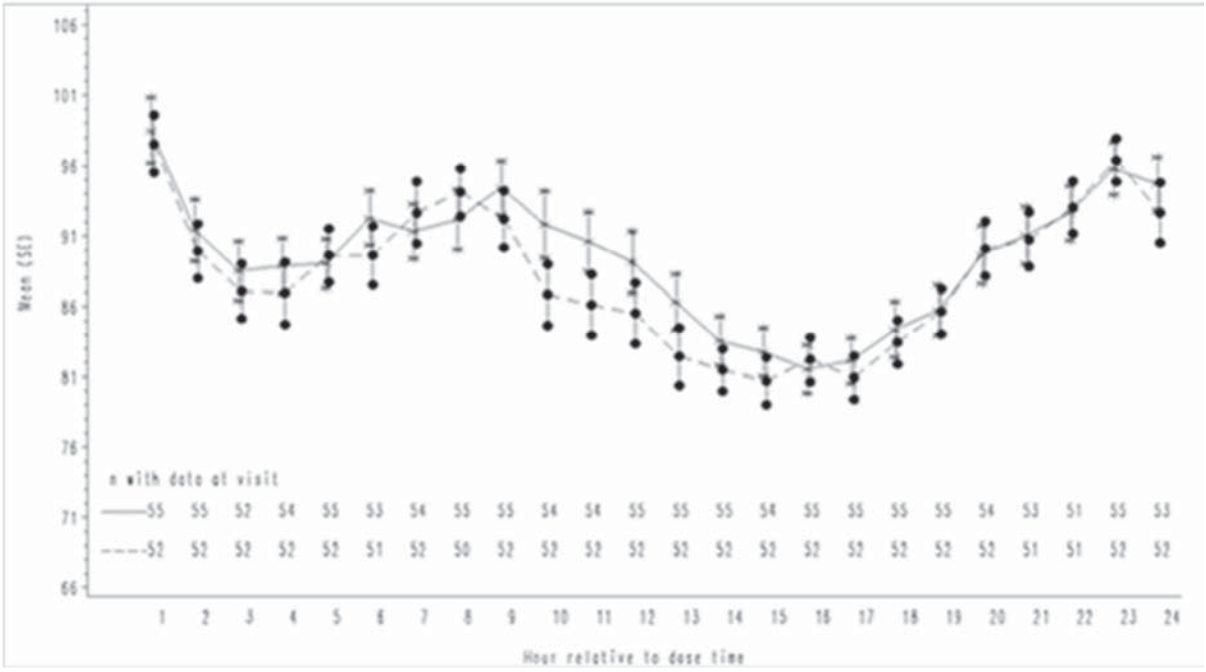
二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧について，拡張期血圧コントロール率は，T80/H12.5+A5 mg 群 53.7%，T80/H12.5 mg 群 26.6%であり，オッズ比は 3.5（95% CI：1.6～7.7）であった。収縮期血圧コントロール率は，T80/H12.5+A5 mg 群 52.3%，T80/H12.5 mg 群 32.4%であり，オッズ比は 2.8（95% CI：1.0～8.6）であった。拡張期血圧反応率は，T80/H12.5+A5 mg 群 62.7%，T80/H12.5 mg 群 29.7%であり，オッズ比は 4.7（95% CI：2.2～10.8）であった。収縮期血圧反応率は，T80/H12.5+A5 mg 群 59.1%，T80/H12.5 mg 群 32.4%であり，オッズ比は 3.9（95% CI：1.3～12.7）であった。

また，二重盲検期投与 8 週後の拡張期及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度を，ABPM set を対象として主要解析と同じ方法（ANCOVA）で解析した。二重盲検期投与 8 週後の拡張期血圧の 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。二重盲検期投与 8 週後の収縮期血圧の 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。ABPM による拡張期及び収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値について, ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での 24 時間（投薬間隔）にわたる推移を，それぞれ図 2: 1（拡張期血圧）及び図 2: 2（収縮期血圧）に示した。二重盲検期投与 8 週後での ABPM による拡張期及び収縮期血圧の解析結果から，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与による降圧効果は，投与後 24 時間にわたって T80/H12.5 mg 配合剤投与よりも良好であることが示された。

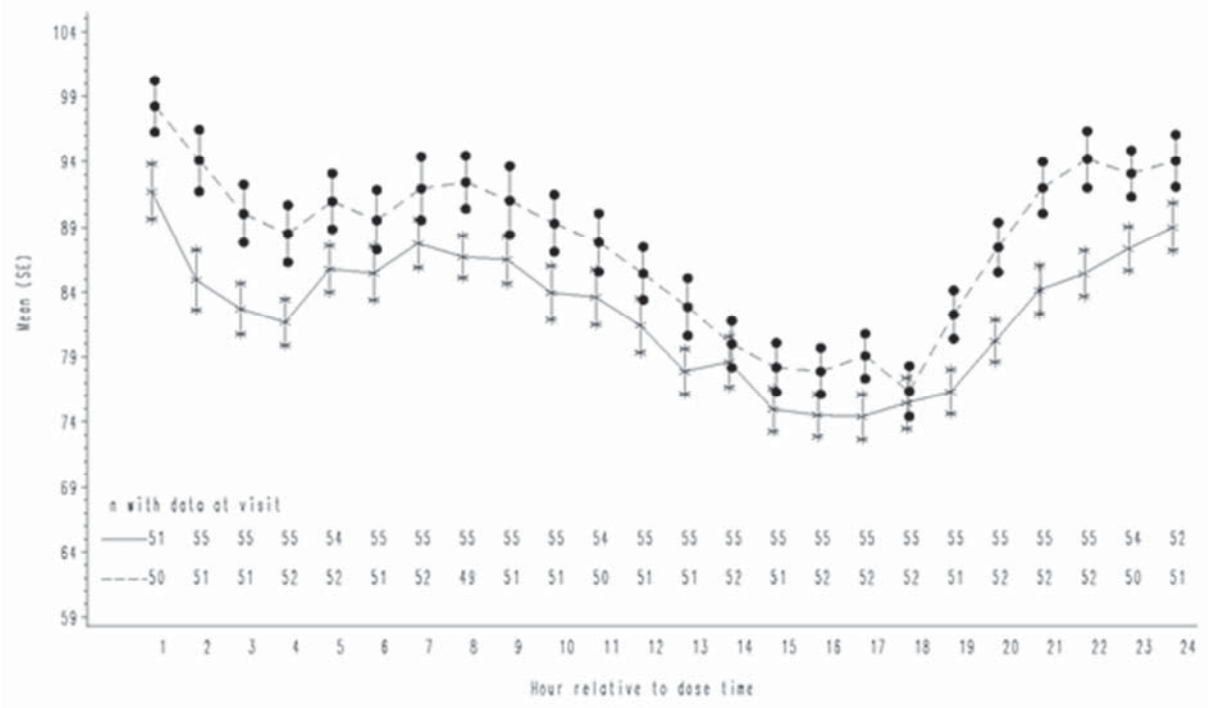
全般的に, T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与の T80/H12.5 mg 配合剤投与に対する降圧効果の優越性は臨床的にも統計学的にも有意であり，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与による降圧効果が 52 週間を超えて維持されることが示された。

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＞

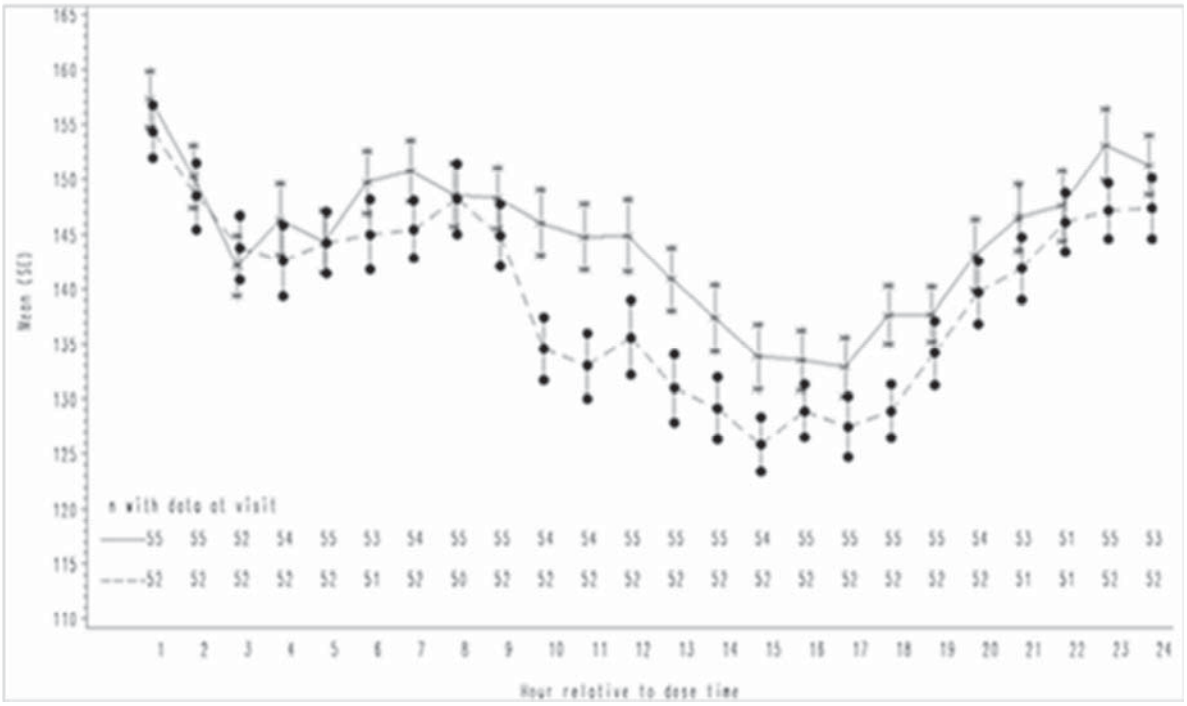


実線：T80/H12.5+A5（N=55），点線：T80/H12.5（N=52）
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，A5：アムロジピン 5 mg
OC：observed case，SE：標準誤差
引用元：CTD 2.7.6.3.2_図 3.2: 3

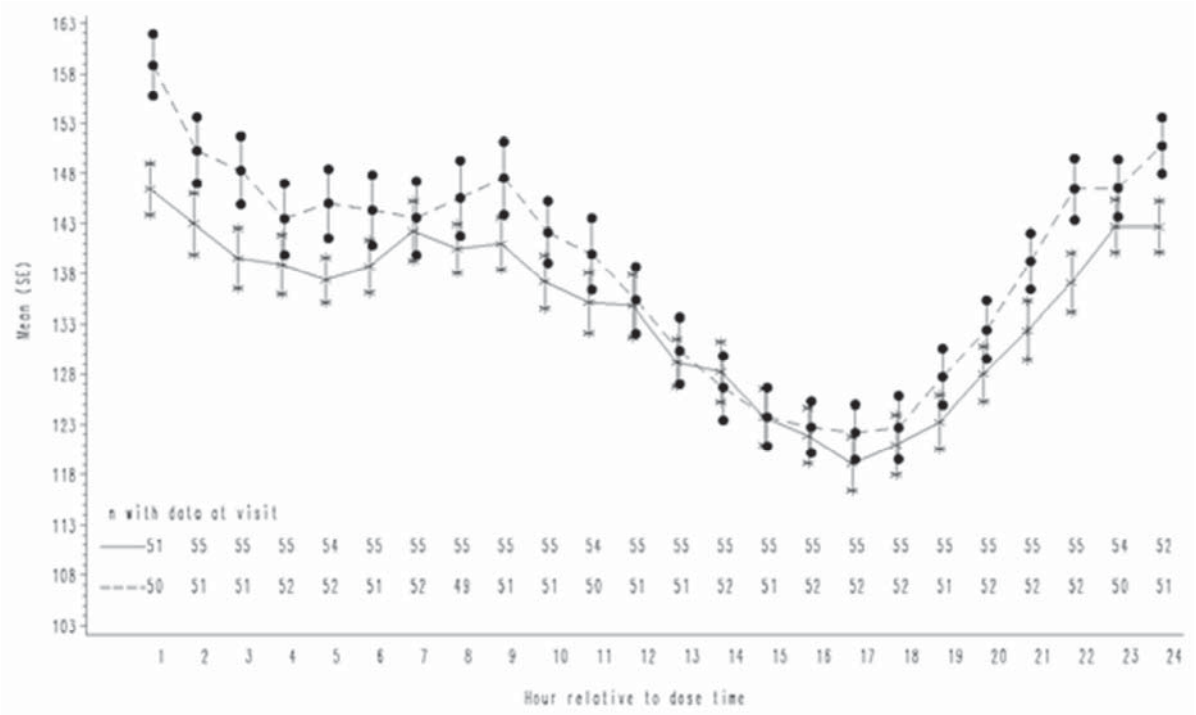
図 2: 1　ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での自由行動下血圧測定（ABPM）による拡張期血圧（mmHg）の 1 時間ごとの平均値の推移（ABPM set-OC）

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

図 2: 2　ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での自由行動下血圧測定（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）

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 治験対象集団

3.1.1 組入れ基準

1348.1 試験及び 1348.2 試験の選択基準を表 3.1.1: 1 に，除外基準を表 3.1.1: 2 に示した。

選択基準として，1348.1 試験と 1348.2 試験で同じ 5 項目を設定し，2 試験ともに，同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を組み入れた。ただし，これらの 2 試験では観察期用治験薬が異なるため，1348.1 試験では T80/A5 mg 配合剤を 6 週間投与しても十分な降圧効果が得られない（Visit 2 のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満にならなかった）患者を選別し，1348.2 試験では T80/H12.5 mg 配合剤を 6 週間投与しても十分な降圧効果が得られない患者を選別して，二重盲検期へ移行した。なお，JSH2009 による高血圧症重度分類が III 度（座位収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は座位拡張期血圧が 110 mmHg 以上）の患者も試験の対象としたが，安全性の観点から，観察期開始時（Visit 1b）及び観察期終了／二重盲検期移行時（Visit 2）のトラフ時座位収縮期血圧が 200 mmHg を超える患者又はトラフ時座位拡張期血圧が 114 mmHg を超える患者は対象から除外した。

除外基準として，1348.1 試験と 1348.2 試験で同じ 22 項目を設定し，1348.2 試験のみ実施した ABPM データに影響を及ぼす可能性のある患者を除外するため 2 項目を追加で設定した。2 試験に共通する除外基準は主に，妊娠している患者や急性腎不全患者など，各単剤成分の薬剤の添付文書にて禁忌に該当する患者を組入れないことによりリスクを最小化する観点から設定した。

有効性の評価対象となった試験集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異を小さくするため，脳卒中，冠動脈疾患又は糖尿病などの関連する合併症を有する患者については，除外基準に抵触しない限り，試験の対象とした。

中等度以上の肝機能障害又は腎機能障害患者を対象とした特別な試験は実施しておらず，これらの患者を対象とした本配合剤の有効性は確認していない。

表 3.1.1: 1 選択基準

1348.1 試験	1348.2 試験
1. 以下のすべての基準を満たす本態性高血圧症患者 1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者（配合剤は各成分を 1 剤とみなす） 2) Visit 1b 及び Visit 2 [注)] のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつ 114 mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 [注)] のトラフ時座位収縮期血圧が 200 mmHg 以下 2. 年齢：20 歳以上 3. 診療区分：外来 4. Visit 1b 来院時以降本治験の終了まで，本治験薬以外のすべての降圧薬の投与を中止することが可能と治験責任（分担）医師が判断した患者 5. 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）参加国の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP），治験依頼者の標準業務手順書（SOP）及び日本の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいて，治験開始前に本治験への参加を志願し，文書により同意した患者	
注） 観察期（Visit 1b～Vist 2）用治験薬：T80/A5 mg 配合剤	注） 観察期（Visit 1b～Vist 2）用治験薬：T80/H12.5 mg 配合剤

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

表 3.1.1: 2　　除外基準

1348.1 試験	1348.2 試験
以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。	
1. 既知の二次性高血圧症患者（腎血管性高血圧，原発性アルドステロン症，褐色細胞腫，睡眠時無呼吸症候群など），又はその疑いのある患者	
2. 持続性心室性頻脈又はその他治療を要する不整脈（房室ブロック II～III 度，心房細動など）を有する患者	
3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス III～IV の心不全患者	
4. 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症又は心臓手術を受けている患者	
5. 同意取得前 3 カ月以内に不安定狭心症を発症した患者	
6. 肥大型閉塞性心筋症，大動脈狭窄，血行動態上問題となる大動脈弁又は僧帽弁狭窄の患者	
7. 同意取得前 6 カ月以内に脳卒中，一過性脳虚血発作を発症した患者	
8. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者，腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者	
9. 治験薬製剤成分に過敏症（例えば血管浮腫など）であることが既知，ジヒドロピリジン系薬剤に過敏症であることが既知，又はスルホンアミド若しくはその誘導体（例えばチアジド系薬剤）に対し過敏症であることが既知の患者	
10. 以下の臨床検査項目，数値により定義される肝・腎機能障害の患者	
1) Visit 1a の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［GPT］）又は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ［GOT］）が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2 倍以上である患者	
2) 胆汁の分泌が極めて悪い患者：Visit 1a の直接ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上	
3) Visit 1a の血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上である患者	
11. 胆道閉塞症，胆汁うっ滞のある患者	
12. Visit 1a の血清カリウム値が 6.0 mEq/L を超える高カリウム血症の患者，血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満の低カリウム血症の患者	
13. 無尿の患者又は血液透析中の患者	
14. 脱水症状があると治験責任（分担）医師が判断した患者	
15. Visit 1a の血清ナトリウム値が 130 mEq/L 未満の低ナトリウム血症の患者	
＜1348.2 試験の除外基準 16 及び 17 に該当する項目は設定せず＞	16. 日常的に日中に睡眠をとり，深夜 0 時～4 時を含む時間帯に労働する夜間就労者 17. 自由行動下血圧測定（ABPM）時に自動車の運転などの危険を伴う操作を行う必要がある患者
16/18. 血圧に影響を及ぼすことが知られている薬剤を服薬しており，治験期間中にこれを中止できない，又は治験実施計画書に規定された用法・用量を守ることができないと治験責任（分担）医師が考える患者	
17/19. 閉経前の女性（最終月経が同意取得前 1 年以内）で：	
1) 授乳中又は妊娠中の患者	
2) 妊娠の可能性があり，認められた方法による避妊を行っていない，又は治験期間中この避妊法を用いる予定がなく，治験期間中の定期的な妊娠検査に同意しない患者。認められた避妊法とは，子宮内避妊器具／子宮内避妊システム（IUD/IUS），経口避妊薬，バリア法，パートナー男性の精管切除である。 バリア法：コンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ／膣円蓋ペッサリー）及び殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／膣剤	
18/20. 薬物乱用又はアルコール依存の既往歴があり，治験責任（分担）医師が治験への参加を不適当と判断した患者	
19/21. 悪性腫瘍又は免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を合併している患者	
20/22. 観察期を通して観察期用治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%を超える患者	
21/23. 同意取得前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けている患者	
22/24. その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者	

1348.1 試験では，観察期を開始した 393 名のうち，309 名が二重盲検期に移行した。残りの 84 名は Screening failure であり，このうち，選択／除外基準から不適格（主に，血圧の基準を満たさず）と判定された患者は 46 名（54.8%）であった。その他の中止理由は，有害事象 3 名（3.6%），

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

同意撤回 1 名（1.2%），その他（主に，必要症例数がランダム化割付けされたことによる打切り）34 名（40.5%）であった。

1348.2 試験では，観察期を開始した 205 名のうち，132 名が二重盲検期に移行した。残りの 73 名は Screening failure であり，このうち，選択／除外基準から不適格（主に，血圧の基準を満たさず）と判定された患者は 11 名（15.1%）であった。その他の中止理由は，有害事象 5 名（6.8%），その他（必要症例数がランダム化割付けされたことによる打切り）57 名（78.1%）であった。

3.1.2 治験を中止した患者の内訳

1348.1 試験及び 1348.2 試験で二重盲検期に治験を中止した患者の内訳を表 3.1.2: 1 に，1348.2 試験で継続期に治験を中止した患者の内訳を表 3.1.2: 2 に示した。

1348.1 試験のランダム化割付けされ治験薬の投与を受けた 309 名のうち，T80/A5+H12.5 mg 群 149 名中 145 名（97.3%）及び T80/A5 mg 群 160 名中 158 名（98.8%）の合計 303 名が 8 週間の二重盲検期を完了し，T80/A5+H12.5 mg 群 4 名（2.7%）及び T80/A5 mg 群 2 名（1.3%）の合計 6 名が治験を中止した。最も多かった中止理由は「有害事象」で，T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）であった。その他の中止理由は，「効果不十分」及び「治験実施計画書の不遵守（治験薬服薬率が低い）」が T80/A5+H12.5 mg 群の各 1 名（0.7%），「その他（個人的な理由）」が T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）であった。

1348.2 試験のランダム化割付けされ治験薬の投与を受けた 132 名のうち，T80/H12.5+A5 mg 群 68 名中 65 名（95.6%）及び T80/H12.5 mg 群 64 名中 61 名（95.3%）の合計 126 名が 8 週間の二重盲検期を完了し，T80/H12.5+A5 mg 群 3 名（4.4%）及び T80/H12.5 mg 群 3 名（4.7%）の合計 6 名が治験を中止した。最も多かった中止理由は「有害事象」で，T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名（1.5%）及び T80/H12.5 mg 群の 2 名（3.1%）であった。その他の中止理由は，「同意撤回」が T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名（1.5%）及び T80/H12.5 mg 群の 1 名（1.6%），「その他（個人的な理由）」が T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名（1.5%）であった。

1348.2 試験で二重盲検期を完了した 126 名のすべての患者が継続期に移行し，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与された。このうち 119 名（90.2%）が継続期を完了した。投与群別の完了例は，T80/H12.5+A5 mg 群から継続期に移行した患者（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群）では 61 名（89.7%），T80/H12.5 mg 群から継続期に移行した患者（T80/H12.5 mg + Ext 群）では 58 名（90.6%）であった。継続期に最も多かった中止理由は「有害事象」で，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 3 名（4.4%）であった。その他の中止理由は，「同意撤回」が T80/H12.5 mg + Ext 群の 2 名（3.1%），「その他（個人的な理由）」が T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 1 名（1.5%）及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 1 名（1.6%）であった。

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

表 3.1.2: 1　二重盲検期に治験を中止した患者の内訳（1348.1 試験，1348.2 試験）

	1348.1		1348.2	
	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Randomised patients	149 (100.0)	160 (100.0)	68 (100.0)	64 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication of double blind period	145 (97.3)	158 (98.8)	65 (95.6)	61 (95.3)
Prematurely discontinued from trial medication of double blind period	4 (2.7)	2 (1.3)	3 (4.4)	3 (4.7)
Adverse event	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.5)	2 (3.1)
Worsening of disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Worsening of other pre-existing disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Other adverse event	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
Lack of efficacy	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non compliant with protocol	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn not due to adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.6)
Other	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.5)	0 (0.0)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，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，A5：アムロジピン 5 mg
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 15.1.1: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.1.1: 1 より作成

表 3.1.2: 2　継続期に治験を中止した患者の内訳（1348.2 試験）

	1348.2	
	T80/H12.5+A5+Ext	T80/H12.5+Ext
Randomised patients	68 (100.0)	64 (100.0)
Treated trial medication of double blind period but not entered extension period	3 (4.4)	3 (4.7)
Not prematurely discontinued from trial medication of extension period	61 (89.7)	58 (90.6)
Prematurely discontinued from trial medication of extension period	4 (5.9)	3 (4.7)
Adverse event	3 (4.4)	0 (0.0)
Worsening of disease under study	1 (1.5)	0 (0.0)
Worsening of other pre-existing disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Other adverse event	2 (2.9)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)
Non compliant with protocol	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn not due to adverse events	0 (0.0)	2 (3.1)
Other	1 (1.5)	1 (1.6)

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，Ext：extension
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.1.1: 1 より作成

3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 3.1.3: 1 に示した。

1348.1 試験では，患者 307 名の大半が男性であった（83.1%）。患者の大多数は 65 歳未満であり（85.7%），年齢（平均値 ± 標準偏差［SD］，以下同様）は 54.7 ± 9.4 歳で，ベースラインの体格指数（BMI）は 26.93 ± 4.35 kg/m^2 であった。FAS のうち 73.6%の患者が「腹部肥満」（腹囲が

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

男性で 85 cm 超，女性で 90 cm 超）に分類された。高血圧症の罹病期間はほとんどの患者で 1 年を超えており（94.8%），1 年超 5 年以内が 25.7%，5 年超 10 年以内が 28.7%，10 年超が 40.4%であった。JSH2009 によるベースラインの高血圧症重度分類は，I 度が 73.0%，II 度が 24.8%，III 度が 2.3%であった。なお，患者の人口統計学的及び他の基準値の特性は，T80/A5+H12.5 mg 群と T80/A5 mg 群で大きな違いはなかった。

1348.2 試験では，患者 131 名の大半が男性であった（78.6%）。患者の大多数は 65 歳未満であり（83.2%），年齢は 55.1 ± 9.1 歳で，BMI は 26.87 ± 4.22 kg/m^2 であった。FAS のうち 74.8%の患者が「腹部肥満」に分類された。高血圧症の罹病期間はほとんどの患者で 1 年を超えており（85.5%），1 年超 5 年以内が 26.7%，5 年超 10 年以内が 31.3%，10 年超が 27.5%であった。ベースラインの高血圧症重度分類は，I 度が 64.1%，II 度が 30.5%，III 度が 5.3%であった。なお，患者の人口統計学的及び他の基準値の特性は，T80/H12.5+A5 mg 群と T80/H12.5 mg 群で大きな違いはなかった。

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

表 3.1.3: 1　人口統計学的及び他の基準値の特性（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS）

	1348.1			1348.2		
	T80/A5+H12.5	T80/A5	Total	T80/H12.5+A5	T80/H12.5	Total
Number of patients [N (%)]	147 (100.0)	160 (100.0)	307 (100.0)	67 (100.0)	64 (100.0)	131 (100.0)
Sex [N (%)]						
Male	125 (85.0)	130 (81.3)	255 (83.1)	54 (80.6)	49 (76.6)	103 (78.6)
Female	22 (15.0)	30 (18.8)	52 (16.9)	13 (19.4)	15 (23.4)	28 (21.4)
Age [years]						
Mean (SD)	54.4 (9.1)	55.0 (9.7)	54.7 (9.4)	55.9 (10.1)	54.4 (7.9)	55.1 (9.1)
Median	54.0	54.5	54.0	56.0	54.5	55.0
(Min-Max)	(27-80)	(30-83)	(27-83)	(30-76)	(40-70)	(30-76)
Age categories [N (%)]						
<65 years	129 (87.8)	134 (83.8)	263 (85.7)	53 (79.1)	56 (87.5)	109 (83.2)
≥65 years	18 (12.2)	26 (16.3)	44 (14.3)	14 (20.9)	8 (12.5)	22 (16.8)
Baseline BMI [kg/m^2]						
Mean (SD)	27.12 (4.18)	26.76 (4.51)	26.93 (4.35)	26.91 (4.05)	26.82 (4.43)	26.87 (4.22)
Median	26.96	26.12	26.67	26.59	26.32	26.50
(Min-Max)	(17.5-44.6)	(16.8-43.8)	(16.8-44.6)	(20.4-40.5)	(18.2-38.6)	(18.2-40.5)
Baseline BMI categories [N (%)]						
<25.0 kg/m^2	46 (31.3)	67 (41.9)	113 (36.8)	21 (31.3)	26 (40.6)	47 (35.9)
25.0 to <30.0 kg/m^2	68 (46.3)	60 (37.5)	128 (41.7)	35 (52.2)	23 (35.9)	58 (44.3)
≥30.0 kg/m^2	33 (22.4)	33 (20.6)	66 (21.5)	11 (16.4)	15 (23.4)	26 (19.8)
Abdominal obesity[1] [N (%)]						
No	34 (23.1)	47 (29.4)	81 (26.4)	12 (17.9)	21 (32.8)	33 (25.2)
Yes	113 (76.9)	113 (70.6)	226 (73.6)	55 (82.1)	43 (67.2)	98 (74.8)
Duration of hypertension categories [N (%)]						
≤1 year	11 (7.5)	5 (3.1)	16 (5.2)	10 (14.9)	9 (14.1)	19 (14.5)
>1 to 5 years	35 (23.8)	44 (27.5)	79 (25.7)	17 (25.4)	18 (28.1)	35 (26.7)
>5 to 10 years	45 (30.6)	43 (26.9)	88 (28.7)	22 (32.8)	19 (29.7)	41 (31.3)
>10 years	56 (38.1)	68 (42.5)	124 (40.4)	18 (26.9)	18 (28.1)	36 (27.5)
Hypertension severity[2] at baseline [N (%)]						
Grade I	106 (72.1)	118 (73.8)	224 (73.0)	38 (56.7)	46 (71.9)	84 (64.1)
Grade II	36 (24.5)	40 (25.0)	76 (24.8)	25 (37.3)	15 (23.4)	40 (30.5)
Grade III	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)	4 (6.0)	3 (4.7)	7 (5.3)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，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，A5：アムロジピン 5 mg，
BMI：体格指数，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
1　腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）
2　高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.1.9.2_Table 4.1, CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.1.9.2_Table 4.1 より作成

FAS を対象に，有効性評価項目のベースラインを表 3.1.3: 2 に示した。

1348.1 試験の FAS 307 名のベースラインの座位拡張期血圧（平均値 ± SD，以下同様）は 96.1 ± 5.3 mmHg（範囲：90～112 mmHg），座位収縮期血圧は 142.3 ± 12.5 mmHg（範囲：108～

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

199 mmHg）であった。全体として，全患者でベースラインの座位拡張期血圧は 90 mmHg 以上であり，53.7%の患者で座位収縮期血圧は 140 mmHg 以上であった。

1348.2 試験の FAS 131 名のベースラインの座位拡張期血圧は 97.1 ± 5.9 mmHg（範囲：90～113 mmHg），座位収縮期血圧は 143.5 ± 12.4 mmHg（範囲：117～188 mmHg）であった。全体として，全患者でベースラインの座位拡張期血圧は 90 mmHg 以上であり，61.8%の患者で座位収縮期血圧は 140 mmHg 以上であった。

有効性評価項目のベースラインの特性は，各試験の投与群間で大きな違いはなかった。

表 3.1.3: 2　有効性評価項目のベースライン（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS）

	1348.1			1348.2		
	T80/A5 +H12.5	T80/A5	Total	T80/H12.5 +A5	T80/H12.5	Total
Number of patients [N (%)]	147 (100.0)	160 (100.0)	307 (100.0)	67 (100.0)	64 (100.0)	131 (100.0)
Baseline seated DBP [mmHg]						
N	147	160	307	67	64	131
Mean (SD)	96.6 (5.6)	95.7 (5.1)	96.1 (5.3)	97.5 (6.3)	96.7 (5.6)	97.1 (5.9)
Median	95.3	94.7	94.7	97.3	95.7	96.0
(Min-Max)	(90-111)	(90-112)	(90-112)	(90-113)	(90-112)	(90-113)
Baseline seated DBP categories [N (%)]						
<90 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥90 mmHg	147 (100.0)	160 (100.0)	307 (100.0)	67 (100.0)	64 (100.0)	131 (100.0)
Baseline seated SBP [mmHg]						
N	147	160	307	67	64	131
Mean (SD)	142.4 (12.9)	142.3 (12.1)	142.3 (12.5)	145.4 (13.8)	141.5 (10.3)	143.5 (12.4)
Median	140.0	141.3	140.7	144.0	141.7	142.7
(Min-Max)	(111-199)	(108-174)	(108-199)	(117-188)	(119-164)	(117-188)
Baseline seated SBP categories [N (%)]						
<140 mmHg	71 (48.3)	71 (44.4)	142 (46.3)	23 (34.3)	27 (42.2)	50 (38.2)
≥140 mmHg	76 (51.7)	89 (55.6)	165 (53.7)	44 (65.7)	37 (57.8)	81 (61.8)
Baseline seated BP categories [N (%)]						
DBP <90 mmHg and SBP <140 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DBP ≥90 mmHg or SBP ≥140 mmHg	147 (100.0)	160 (100.0)	307 (100.0)	67 (100.0)	64 (100.0)	131 (100.0)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，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，A5：アムロジピン 5 mg，
DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，BP：血圧，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.1.9.2_Table 4.2, CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.1.9.2_Table 4.2 より作成

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度

1348.1 試験及び 1348.2 試験の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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA（主要解析）の結果を表 3.2.1: 1 に示した。

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

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）。

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，及び 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。

表 3.2.1: 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，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，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 2.7.6.3.2_表 3.2: 7 より作成

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

3.2.2 トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度

1348.1 試験及び 1348.2 試験の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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA の結果を表 3.2.2: 1 に示した。

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）。

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，及び 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。

表 3.2.2: 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，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，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 2.7.6.3.2_表 3.2: 8 より作成

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

3.2.3 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

1348.1 試験及び 1348.2 試験の FAS を対象とした，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 未満に達した患者の割合を表 3.2.3: 1 に示した。

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 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。

表 3.2.3: 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，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，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_Table 15.2.2.3.1: 2 より作成

3.3 部分集団における結果の比較

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目について，年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性／女性），BMI（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上），高血圧症重

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

度分類（I 度／II 度／III 度），高血圧症罹病期間（1 年以内／1 年超 5 年以内／5 年超 10 年以内／10 年超），前治療の降圧薬の種類（2 種類／3 種類）によるサブグループ解析を実施した。

3.3.1 トラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度

1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期投与 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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA によるサブグループ解析の結果を表 3.3.1: 1 に示した。

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もカテゴリと薬剤の交互作用は認められなかった。

1348.2 試験でも，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は, 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 値は小さかったものの，いずれのサブグループも質的な交互作用ではなかった。また，各カテゴリの患者数が限られていることから，これらの交互作用が示唆されたことについての解釈は注意が必要である。

表 3.3.1: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析

		1348.1		1348.2	
Subgroup			Reference		Reference
Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set		147	160	67	64
Age					
<65 years	N[1]	129	134	53	56
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	96.7 (0.5)	96.0 (0.5)	98.6 (0.9)	97.1 (0.8)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.3 (0.6)	-4.7 (0.6)	-8.7 (0.9)	-1.1 (0.9)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.6 (0.8)		-7.6 (1.2)	
	95% CI	(-5.2, -2.0)		(-10.1, -5.1)	
≥65 years	N[1]	18	26	14	8
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	95.6 (1.3)	94.6 (0.8)	93.4 (0.8)	93.9 (0.8)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.8 (1.6)	-3.7 (1.3)	-9.4 (1.8)	-2.7 (2.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.1 (2.0)		-6.6 (3.1)	
	95% CI	(-9.1, -1.1)		(-12.7, -0.5)	

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

表 3.3.1: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析（続き）

		1348.1		1348.2	
Subgroup			Reference		Reference
Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Sex					
Male	N[1]	125	130	54	49
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	96.7 (0.5)	96.0 (0.5)	97.7 (0.8)	96.8 (0.8)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-7.9 (0.6)	-4.4 (0.6)	-8.6 (0.9)	-1.4 (0.9)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.5 (0.8)		-7.1 (1.3)	
	95% CI	(-5.1, -1.9)		(-9.7, -4.6)	
Female	N[1]	22	30	13	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	95.8 (1.1)	94.6 (0.7)	96.5 (1.9)	96.5 (1.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-11.1 (1.4)	-5.1 (1.2)	-9.8 (1.8)	-0.8 (1.7)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-6.0 (1.9)		-9.0 (2.5)	
	95% CI	(-9.7, -2.2)		(-14.0, -4.1)	
BMI					
BMI <25 kg/m^2	N[1]	46	67	21	26
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	95.9 (0.8)	94.6 (0.5)	97.0 (1.4)	96.8 (1.1)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-10.1 (1.0)	-5.2 (0.8)	-10.3 (1.4)	-1.9 (1.3)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.0 (1.3)		-8.4 (1.9)	
	95% CI	(-7.5, -2.5)		(-12.2, -4.7)	
BMI 25 to <30 kg/m^2	N[1]	68	60	35	23
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	96.3 (0.7)	96.9 (0.7)	97.6 (1.0)	96.2 (1.0)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-7.5 (0.8)	-4.6 (0.9)	-8.6 (1.1)	-1.2 (1.4)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-2.8 (1.2)		-7.4 (1.8)	
	95% CI	(-5.2, -0.5)		(-10.9, -3.9)	
BMI ≥30 kg/m^2	N[1]	33	33	11	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	98.0 (1.0)	95.9 (1.0)	98.1 (2.1)	97.3 (1.7)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-7.9 (1.2)	-3.2 (1.2)	-6.8 (2.0)	-0.4 (1.8)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.7 (1.6)		-6.4 (2.6)	
	95% CI	(-7.9, -1.4)		(-11.6, -1.2)	
Hypertension severity[3]					
Grade I	N[1]	106	118	38	46
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	93.7 (0.3)	93.5 (0.3)	93.1 (0.4)	93.9 (0.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.6 (0.7)	-4.6 (0.7)	-7.1 (1.3)	-2.5 (1.1)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.0 (0.9)		-4.6 (1.4)	
	95% CI	(-5.8, -2.3)		(-7.3, -1.9)	
Grade II	N[1]	36	40	25	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	103.6 (0.6)	101.6 (0.7)	102.5 (0.8)	102.3 (0.8)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-7.4 (1.5)	-4.6 (1.3)	-10.7 (1.6)	2.3 (1.9)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-2.8 (1.5)		-13.0 (2.0)	
	95% CI	(-5.8, 0.3)		(-17.1, -9.0)	
Grade III	N[1]	5	2	4	3
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	106.9 (2.0)	111.0 (1.0)	108.3 (3.5)	110.9 (0.6)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-10.9 (3.4)	-2.8 (5.1)	-13.2 (3.9)	-0.4 (4.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-8.1 (5.7)		-12.8 (4.9)	
	95% CI	(-19.3, 3.2)		(-22.5, -3.1)	

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

表 3.3.1: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析（続き）

		1348.1		1348.2	
Subgroup Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	Reference T80/A5	T80/H12.5+A5	Reference T80/H12.5
Hypertension duration					
≤1 year	N[1]	11	5	10	9
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	94.7 (1.6)	95.5 (1.9)	95.5 (1.4)	94.5 (1.6)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-10.2 (2.0)	-2.0 (3.1)	-5.7 (2.1)	-1.3 (2.2)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-8.1 (3.6)		-4.4 (3.1)	
	95% CI	(-15.3, -1.0)		(-10.4, 1.7)	
>1 to 5 years	N[1]	35	44	17	18
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	95.4 (0.8)	95.0 (0.7)	97.2 (1.8)	94.9 (1.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.6 (1.1)	-5.2 (1.0)	-6.4 (1.6)	-3.6 (1.6)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.4 (1.5)		-2.9 (2.1)	
	95% CI	(-6.4, -0.4)		(-7.1, 1.4)	
>5 to 10 years	N[1]	45	43	22	19
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	97.3 (0.8)	96.5 (0.9)	97.4 (1.2)	97.9 (1.3)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.3 (1.0)	-5.2 (1.0)	-9.6 (1.4)	0.0 (1.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.1 (1.4)		-9.6 (2.0)	
	95% CI	(-5.9, -0.3)		(-13.5, -5.7)	
>10 years	N[1]	56	68	18	18
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	97.0 (0.8)	95.7 (0.6)	99.0 (1.6)	98.4 (1.2)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.0 (0.9)	-3.9 (0.8)	-12.0 (1.5)	-0.2 (1.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.1 (1.2)		-11.8 (2.1)	
	95% CI	(-6.5, -1.7)		(-16.1, -7.6)	
Number of previous antihypertensive use					
2	N[1]	123	129	57	56
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	96.0 (0.5)	95.8 (0.5)	97.2 (0.8)	96.2 (0.7)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-8.6 (0.6)	-4.7 (0.6)	-9.1 (0.8)	-2.0 (0.8)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.0 (0.8)		-7.1 (1.2)	
	95% CI	(-5.6, -2.3)		(-9.5, -4.7)	
3	N[1]	24	31	9	8
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	99.2 (1.3)	95.4 (0.7)	98.8 (2.7)	99.8 (3.0)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-7.2 (1.4)	-4.1 (1.2)	-7.0 (2.3)	3.4 (2.4)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.2 (1.8)		-10.4 (3.3)	
	95% CI	(-6.8, 0.5)		(-16.9, -3.9)	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，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，A5 : アムロジピン 5 mg，FAS : full analysis set，
LOCF：last observation carried forward，SE：標準誤差，CI：信頼区間，BMI：body mass index

1 Number of analysed patients

2 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，施設，サブグループのカテゴリ，及びサブグループのカテゴリと薬剤の交互作用を固定効果として含めた。

3 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg

引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 11.1.1.3: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 11.1.1.3: 1 より作成

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

3.3.2 トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度

1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期投与 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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA によるサブグループ解析の結果を表 3.3.2: 1 に示した。

1348.1 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，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 80/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も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。T80/H12.5+A5 mg 群では罹病期間が長くなるにつれて収縮期血圧の低下が大きくなる傾向が見られた一方で，T80/H12.5 mg 群では，「1 年超 5 年以内」のみ収縮期血圧が大きく低下し，その他のカテゴリに分類された患者ではほとんど変動しなかった。T80/H12.5 mg 群での人口統計学的特性とベースライン値は，罹病期間のカテゴリ間で大きな違いはなく，各カテゴリの患者数が少ないことを考慮すると，T80/H12.5 mg 群の「1 年超 5 年以内」のカテゴリに分類された患者集団で偶発的に収縮期血圧が大きく低下した結果，降圧効果が逆転したものと考えられる。

表 3.3.2: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析

		1348.1		1348.2	
Subgroup			Reference		Reference
Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set		147	160	67	64
Age					
<65 years	N[1]	129	134	53	56
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	141.1 (1.0)	141.0 (1.0)	143.5 (1.8)	140.6 (1.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.7 (0.9)	-7.4 (0.9)	-9.9 (1.6)	-1.2 (1.6)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.3 (1.2)		-8.7 (2.2)	
	95% CI	(-7.7, -2.9)		(-13.2, -4.3)	
≥65 years	N[1]	18	26	14	8
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	151.5 (4.3)	148.8 (2.5)	152.8 (3.7)	147.7 (2.8)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-9.0 (2.4)	-4.5 (2.0)	-13.8 (3.5)	-7.1 (4.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.4 (3.1)		-6.7 (5.6)	
	95% CI	(-10.5, 1.6)		(-17.9, 4.4)	

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

表 3.3.2: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析（続き）

		1348.1		1348.2	
Subgroup			Reference		Reference
Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Sex					
Male	N[1]	125	130	54	49
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	141.6 (1.1)	142.6 (1.0)	145.3 (2.0)	141.4 (1.5)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.3 (0.9)	-6.8 (0.9)	-10.1 (1.6)	-2.9 (1.7)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.5 (1.3)		-7.2 (2.4)	
	95% CI	(-8.0, -3.0)		(-11.8, -2.5)	
Female	N[1]	22	30	13	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	146.9 (3.3)	140.7 (2.6)	146.2 (2.7)	141.7 (2.3)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.0 (2.2)	-7.4 (1.9)	-12.7 (3.3)	0.8 (3.1)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.7 (2.9)		-13.5 (4.6)	
	95% CI	(-10.4, 1.1)		(-22.5, -4.5)	
BMI					
BMI <25 kg/m^2	N[1]	46	67	21	26
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	142.2 (1.9)	142.1 (1.5)	146.0 (3.4)	143.5 (2.0)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-14.2 (1.5)	-8.3 (1.2)	-11.7 (2.6)	-1.6 (2.4)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.9 (1.9)		-10.1 (3.5)	
	95% CI	(-9.7, -2.1)		(-17.1, -3.2)	
BMI 25 to <30 kg/m^2	N[1]	68	60	35	23
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	141.5 (1.5)	141.7 (1.3)	145.8 (2.4)	141.2 (2.1)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-11.1 (1.2)	-6.3 (1.3)	-11.5 (2.0)	-3.3 (2.5)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.8 (1.8)		-8.2 (3.3)	
	95% CI	(-8.3, -1.2)		(-14.6, -1.7)	
BMI ≥30 kg/m^2	N[1]	33	33	11	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	144.3 (2.2)	143.6 (2.6)	143.2 (3.2)	138.5 (2.9)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.0 (1.8)	-5.4 (1.8)	-6.2 (3.7)	-0.9 (3.3)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-6.6 (2.5)		-5.2 (4.8)	
	95% CI	(-11.5, -1.7)		(-14.7, 4.3)	
Hypertension severity[3]					
Grade I	N[1]	106	118	38	46
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	138.0 (0.9)	138.4 (0.9)	140.5 (1.6)	138.6 (1.2)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.4 (1.0)	-7.0 (1.0)	-9.7 (1.9)	-5.0 (1.8)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.4 (1.4)		-4.7 (2.5)	
	95% CI	(-8.1, -2.7)		(-9.6, 0.3)	
Grade II	N[1]	36	40	25	15
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	150.4 (2.0)	153.3 (1.8)	149.5 (2.7)	148.1 (3.1)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-11.7 (1.8)	-7.2 (1.7)	-10.4 (2.4)	4.2 (3.1)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.5 (2.3)		-14.7 (3.7)	
	95% CI	(-9.1, 0.1)		(-22.0, -7.3)	
Grade III	N[1]	5	2	4	3
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	176.0 (7.3)	152.0 (2.7)	166.8 (11.6)	152.7 (5.1)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.3 (5.0)	2.9 (7.3)	-20.1 (6.5)	10.7 (6.6)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-15.2 (8.8)		-30.8 (9.1)	
	95% CI	(-32.5, 2.1)		(-48.8, -12.9)	

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

表 3.3.2: 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変化量（1348.1 試験，1348.2 試験，FAS-LOCF）- サブグループ解析（続き）

		1348.1		1348.2	
Subgroup			Reference		Reference
Discription	Statistics	T80/A5+H12.5	T80/A5	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Hypertension duration					
≤1 year	N[1]	11	5	10	9
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	142.7 (3.7)	130.4 (2.8)	140.2 (4.6)	133.0 (1.9)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-14.1 (3.1)	1.1 (4.7)	-5.8 (3.8)	1.9 (3.9)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-15.2 (5.5)		-7.7 (5.5)	
	95% CI	(-26.0, -4.3)		(-18.6, 3.1)	
>1 to 5 years	N[1]	35	44	17	18
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	138.1 (1.8)	139.2 (1.6)	140.7 (3.2)	141.4 (2.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-14.4 (1.7)	-8.3 (1.6)	-6.9 (2.8)	-7.8 (2.8)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-6.1 (2.3)		0.9 (3.8)	
	95% CI	(-10.7, -1.6)		(-6.6, 8.4)	
>5 to 10 years	N[1]	45	43	22	19
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	142.1 (1.6)	141.5 (1.9)	145.6 (2.0)	142.0 (2.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.0 (1.5)	-7.4 (1.6)	-9.8 (2.4)	0.0 (2.7)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.6 (2.2)		-9.8 (3.5)	
	95% CI	(-8.8, -0.3)		(-16.8, -2.8)	
>10 years	N[1]	56	68	18	18
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	145.2 (2.0)	145.6 (1.4)	152.6 (3.9)	145.3 (2.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-10.8 (1.4)	-6.4 (1.3)	-18.8 (2.9)	0.4 (2.7)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-4.4 (1.8)		-19.3 (3.9)	
	95% CI	(-8.0, -0.7)		(-26.9, -11.6)	
Number of previous antihypertensive use					
2	N[1]	123	129	57	56
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	140.7 (1.0)	141.5 (1.1)	145.1 (1.8)	141.1 (1.4)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-12.4 (0.9)	-6.7 (0.9)	-10.7 (1.6)	-3.3 (1.6)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-5.6 (1.3)		-7.4 (2.2)	
	95% CI	(-8.1, -3.1)		(-11.8, -3.0)	
3	N[1]	24	31	9	8
Baseline [mmHg]	Mean (SE)	150.7 (3.8)	145.5 (2.0)	148.2 (5.6)	144.2 (4.0)
Change from baseline [mmHg]	Adjusted[2] mean (SE)	-11.7 (2.2)	-7.8 (1.9)	-10.9 (4.2)	6.5 (4.3)
Comparison vs Reference	Adjusted[2] mean (SE)	-3.9 (2.8)		-17.4 (6.0)	
	95% CI	(-9.3, 1.6)		(-29.4, -5.5)	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，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，A5 : アムロジピン 5 mg，FAS : full analysis set，
LOCF：last observation carried forward，SE：標準誤差，CI：信頼区間，BMI：body mass index

1 Number of analysed patients

2 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，施設，サブグループのカテゴリ，及びサブグループのカテゴリと薬剤の交互作用を固定効果として含めた。

3 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg

引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 11.1.2.1.3: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 11.1.2.1.3: 1 より作成

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

表 3.3.2: 2 T80/H12.5 投与群の人口統計学的及びベースライン値（1348.2 試験，FAS）-サブグループ解析: 罹病期間

Duration of Hypertension:	<= 1 year	> 1 to 5 years	> 5 to 10 years	> 10 years
Number of patients	9	18	19	18
Sex [N (%)]				
Male	7 (77.8)	14 (77.8)	15 (78.9)	13 (72.2)
Female	2 (22.2)	4 (22.2)	4 (21.1)	5 (27.8)
Age [years]				
Mean (SD)	53.3 (7.5)	52.3 (9.0)	54.4 (8.0)	56.9 (6.7)
Baseline BMI [kg/m^2]				
Mean (SD)	28.12 (3.43)	25.93 (3.98)	27.61 (4.91)	26.24 (4.78)
Baseline body weight [kg]				
Mean (SD)	76.99 (12.67)	71.41 (15.24)	76.17 (14.07)	72.69 (15.59)
Baseline height [cm]				
Mean (SD)	165.2 (9.54)	165.23 (9.58)	166.12 (6.50)	166.01 (8.66)
Abdominal obesity [N (%)][1]	8 (88.9)	11 (61.1)	14 (73.7)	10 (55.6)
Smoking history [N (%)]				
Never smoked	5 (55.6)	8 (44.4)	4 (21.1)	4 (22.2)
Ex-smoker	2 (22.2)	8 (44.4)	11 (57.9)	11 (61.1)
Currently smokes	2 (22.2)	2 (11.1)	4 (21.1)	3 (16.7)
Alcohol status [N (%)]				
Non-drinker	2 (22.2)	5 (27.8)	5 (26.3)	4 (22.2)
Drinks - no interference	7 (77.8)	13 (72.2)	14 (73.7)	14 (77.8)
Drinks - possible interference	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension severity at baseline [N (%)][2]				
Grade I	7 (77.8)	15 (83.3)	12 (63.2)	12 (66.7)
Grade II	2 (22.2)	2 (11.1)	6 (31.6)	5 (27.8)
Grade III	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)
Baseline eGFR [mL/min/1.73m^2]				
Mean (SD)	72.35 (21.28)	72.00 (11.18)	72.47 (12.03)	68.35 (12.01)
Hepatic Injury at Baseline [N (%)]	1 (11.1)	4 (22.2)	9 (47.4)	9 (50.0)
Cardiac Disorder at Baseline [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
Diabetes Mellitus at Baseline [N (%)]	4 (44.4)	3 (16.7)	5 (26.3)	3 (16.7)
Hyperuricaemia at Baseline [N (%)]	2 (22.2)	5 (27.8)	5 (26.3)	7 (38.9)
Hyperlipidaemia at Baseline [N (%)]	5 (55.6)	7 (38.9)	9 (47.4)	6 (33.3)
Reference baseline seated DBP [mmHg]				
Mean (SD)	94.5 (4.7)	94.9 (5.7)	97.9 (5.7)	98.4 (5.3)
Reference baseline seated SBP [mmHg]				
Mean (SD)	133 (5.8)	141.4 (10.2)	142 (10.3)	145.3 (10.3)

1 腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）

2 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）

I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg

II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg

III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg

引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_16.2.4 Listing 1 より作成

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床的有効性

JSH2014 では，ARB，Ca 拮抗薬及びサイアザイド系利尿薬の 3 種類の降圧薬の併用を，2 剤を併用しても降圧目標に達しない場合の治療法として推奨している。したがって，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 剤配合剤の主たる使用方法は，2 剤配合剤と単剤の併用若しくは 3 種類の単剤併用による降圧治療からの切替え，又は，2 剤配合剤若しくは 2 種類の単剤併用により効果不十分な降圧治療からの切替えが想定される。医療ニーズに沿った使用頻度の高い組合せとして，本配合剤の開発では，テルミサルタンの投与量は国内の承認用量の範囲内での最大用量の 80 mg を，アムロジピンの投与量は国内の承認用量の範囲内のうち臨床汎用用量である 5 mg を，ヒドロクロロチアジドの投与量は国内の承認用量の範囲内のうち ARB との併用で汎用される 12.5 mg を選択した。

本配合剤の評価資料とした 1348.1 試験及び 1348.2 試験では，同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を対象とし，同意取得後の 6 週間の観察期に，1348.1 試験では T80/A5 mg 配合剤，1348.2 試験では T80/H12.5 mg 配合剤を投与し，2 剤を併用しても降圧効果不十分な患者を選別した。1348.1 試験では T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤，1348.2 試験では T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤を，T80/A5/H12.5 mg 配合剤の代わりに投与した。これらの T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤及び T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性が，それぞれ 1348.3 試験［CTD 5.3.1.2-01］及び 1348.4 試験［CTD 5.3.1.2-02］により検証されたことから［CTD 2.7.1 項］，1348.1 試験及び 1348.2 試験の有効性成績から，本配合剤投与時の有効性を評価することは妥当と考えられた。

T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした 1348.1 試験では，6 週間の観察期から継続して T80/A5 mg 配合剤を投与した患者と比較して，T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -3.9 mmHg，トラフ時座位収縮期血圧で -5.3 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも $p<0.0001$，ANCOVA）（3.2.1 及び 3.2.2 項）。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%，T80/A5 mg 群で 36.9%であり，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（3.2.3 項）。

T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした 1348.2 試験では，6 週間の観察期から継続して T80/H12.5 mg 配合剤を投与した患者と比較して，T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -7.5 mmHg，トラフ時座位収縮期血圧で -8.6 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも $p<0.0001$，ANCOVA）（3.2.1 及び 3.2.2 項）。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 44.8%，T80/H12.5 mg 群で 21.9%であり，二重盲検期投与 8

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

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。さらに，8 週間の二重盲検期後，52 週間の継続期に継続して又は T80/H12.5 mg 配合剤から切り替えて T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与した結果，継続期 52 週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 群で 63.1%，T80/H12.5 mg + Ext 群で 54.1%であり，降圧効果が 52 週間を超える長期投与で維持されたことが示された（5 項）。

また，1348.1 試験及び 1348.2 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項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及びトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度について，年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性／女性），BMI（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上），高血圧症重度分類（I 度／II 度／III 度），高血圧症罹病期間（1 年以内／1 年超 5 年以内／5 年超 10 年以内／10 年超），前治療の降圧薬の種類（2 種類／3 種類）によるサブグループ解析を実施した結果，これらの内因性要因によって降圧効果は臨床的に意味のある影響を受けなかった（3.3 項）。したがって，患者背景に応じて用量を変更する必要はないと考えられた。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，テルミサルタンと併用される各成分の治療上の問題点，及び JSH2014［CTD 5.4-07_R14-5395］を踏まえ，80 mg を選択した［CTD 2.5.1.3 項］。

以上，本配合剤と生物学的に同等な T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤及び T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤の投与により，それぞれ T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者及び 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て，上乗せの降圧効果が検証できたこと，さらに T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤の投与により，長期にわたって JSH2009［CTD 5.4-05_R09-0690］の降圧目標値（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）が維持されたことから，本配合剤の日本人患者における用量を「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 mg/12.5 mg）を経口投与する」とした。

食事の影響

テルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受けるが，食事の有無に関係なく降圧効果を示し，食事の有無は安全性に大きな影響は与えないと考えられた（テルミサルタンカプセル申請概要ト項 243 頁参照）。したがって，テルミサルタン単剤では，用法としての投与のタイミングを設定していない。アムロジピン単剤及びヒドロクロロチアジド単剤でも，用法としての投与のタイミングは設定されていない（それぞれ「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］及びヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）。

本配合剤の評価資料とした 1348.1 試験及び 1348.2 試験では，治験薬の服薬について，各来院日には治験薬を服薬せず来院し，血圧を測定する来院の少なくとも 1 時間前から食事を控えるよう

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

に指導したのを除き，原則として，毎日ほぼ同一時刻午前 8 時（許容範囲：±2 時間）に服薬するよう指導したが，食事と服薬時期については特段の規定を設定しなかった。

本配合剤の臨床データパッケージでは，T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性を検証した 1348.4 試験［CTD 5.3.1.2-02］において，2 群 4 期反復クロスオーバーデザインによる生物学的同等性試験（第 1～4 期）に続けて，1 群 2 期投与順序固定デザインによる食事の影響試験（第 5 期）を実施した［CTD 2.7.1 項］。

1348.4 試験の結果から，テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの 3 剤配合剤として投与したときのテルミサルタンの薬物動態に与える食事の影響は，テルミサルタン/アムロジピン又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジドの 2 剤配合剤として投与したときの食事の影響と同程度であることが示された。

また，1348.4 試験でテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの 3 剤配合剤として投与したときのヒドロクロロチアジドの薬物動態に与える食事の影響は，臨床的に大きな違いをもたらすものではないと考えられる。

テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの 3 剤配合剤として投与したときのアムロジピンの薬物動態については，1348.4 試験の結果から，食事の影響を受けないことが示された。

以上，本配合剤投与の薬物動態に与える食事の影響は，テルミサルタンを含む既承認の 2 剤配合剤における食事の影響と同程度であったこと，しかしながら空腹時投与した場合には食後投与よりも血中濃度が高くなり，副作用が発現するおそれがあることから，テルミサルタン単剤及びテルミサルタンを含む既承認の 2 剤配合剤と同様に，服用時の適用上の注意として「本剤を食後に服用している患者には，毎日食後に服用するよう注意を与えること」とした。

本配合剤の成分間の相互作用

テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 種類の有効成分を同時に投与したときの 3 種類の成分の薬物動態学的相互作用を検討することを目的として，T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤投与時と本配合剤投与時との間で，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの定常状態における薬物動態を比較検討する 1348.5 試験［CTD 5.3.3.4-01］を実施した。1348.5 試験では，日本人健康成人男性を対象として，6 群 3 期 3 投与クロスオーバーデザインにより，各投与期に本配合剤，T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤を 1 日 1 回 10 日間経口投与した。

薬物動態評価の結果，配合剤として 3 種類の有効成分を同時に投与したとき，定常状態のテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて，臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった［CTD 2.7.2 項］。また，安全性評価の結果，本配合剤の反復投与は，T80/A5 mg 配合剤及び T80/H12.5 mg 配合剤と同様に安全で，忍容性は良好であることが示された［CTD 2.7.6.2.1 項］。

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 投与時，及び T80/H12.5 mg 投与時と同様であると考えられた。

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

肝機能障害患者への投与

本配合剤の開発にあたっては，肝機能障害患者を対象とした特別な試験は実施していない。しかしながら，前述したとおり，本配合剤投与時に各単剤間で薬物間相互作用が起こる可能性は低いことから，各単剤の肝機能障害患者に関する結果を基に以下に示した。

テルミサルタン単剤（20，120 mg）を外国人肝機能障害男性患者 12 名（Child-Pugh 分類 A［軽症］：8 例，B［中等症］：4 例）に単回経口投与した臨床試験の結果，健康成人と比較してクリアランスが低下し，C_{max} 及び AUC が 20 mg 投与時にそれぞれ 4.5 倍及び 2.5 倍，120 mg 投与時にそれぞれ 3 倍及び 2.7 倍高くなったことから，テルミサルタン単剤の添付文書では，用法・用量に関連する使用上の注意として「肝障害のある患者に投与する場合，最大投与量は 1 日 1 回 40 mg とする。」とされ，「胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者」への投与は禁忌，「肝障害のある患者」は慎重投与の対象とされている（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）。

また，アムロジピン単剤の添付文書でも「肝機能障害のある患者」は慎重投与の対象とされ，「本剤は主に肝で代謝されるため，肝機能障害患者では，血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10 mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるので，増量時には慎重に投与すること。」とされている（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）。

ヒドロクロロチアジド単剤の添付文書では，「進行した肝硬変症のある患者」及び「肝疾患・肝機能障害のある患者」では肝性昏睡を誘発すること又はそのおそれがあるために慎重投与の対象とされている（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）。

以上を踏まえ，1348.1 試験及び 1348.2 試験では，以下に該当する肝機能障害の患者を試験対象から除外した。

- Visit 1a（スクリーニング時）の血清 ALT（GPT）又は血清 AST（GOT）が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2 倍以上
- 胆汁の分泌が極めて悪い患者：Visit 1a の直接ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上
- 胆道閉塞症，胆汁うっ滞のある患者

腎機能障害患者への投与

本配合剤の開発にあたっては，腎機能障害患者を対象とした特別な試験は実施していない。しかしながら，前述したとおり，本配合剤投与時に各単剤間で薬物間相互作用が起こる可能性は低いことから，各単剤の腎機能障害患者に関する結果を基に以下に示した。

テルミサルタン単剤の外国人及び日本人を対象とした臨床試験の結果から，腎機能の低下を考慮したテルミサルタンの用量調整は必要ないと考えられたが，ARB 及び ACE 阻害薬の使用上の注意に準じて，テルミサルタン単剤の添付文書では「重篤な腎障害のある患者」は慎重投与の対象とされ，「腎機能を悪化させるおそれがあるため，血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の場合には，慎重に投与すること。」と注意喚起されている（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）。

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

アムロジピン単剤の添付文書では，「一般的に腎機能障害のある患者では，降圧に伴い腎機能が低下することがある。」ために「重篤な腎機能障害のある患者」は慎重投与の対象とされている（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）。

ヒドロクロロチアジド単剤の添付文書では，「無尿の患者」及び「急性腎不全の患者」への投与は禁忌とされ，それぞれ「本剤の効果が期待できない。」及び「腎機能を更に悪化させるおそれがある。」と説明されている。また，「重篤な腎障害のある患者」は慎重投与の対象とされ，「腎機能を更に悪化させるおそれがある」と注意喚起されている（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）。

以上を踏まえ，1348.1 試験及び 1348.2 試験では，以下に該当する腎機能障害の患者を試験対象から除外した。

- ARB 又は ACE 阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者，腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者
- Visit 1a（スクリーニング時）の血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上
- 無尿の患者又は血液透析中の患者

以上のことから，本配合剤の用法・用量は以下のように設定した。

【用法用量】

成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 mg/12.5 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

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

5. 効果の持続，耐薬性

1348.2 試験では，8 週間の二重盲検期後に T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤を投与する 52 週間の継続期を設定した。これにより，T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤の投与期間は，T80/H12.5+A5 mg 群から継続期に移行した患者（T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群）では 60 週間，T80/H12.5 mg 群から継続期に移行した患者（T80/H12.5 mg＋Ext 群）では 52 週間となった。

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その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 5: 1 に，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調整平均変化量の経時推移を図 5: 1 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，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。

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 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，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

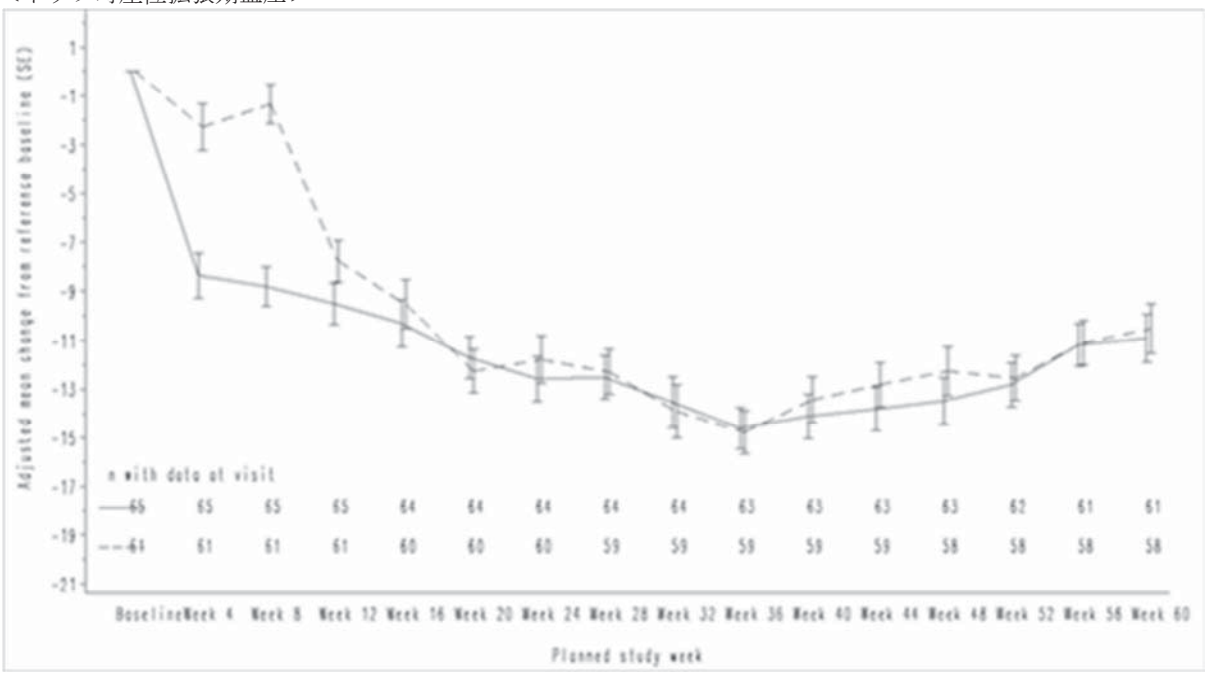
1 Number of analysed patients

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。

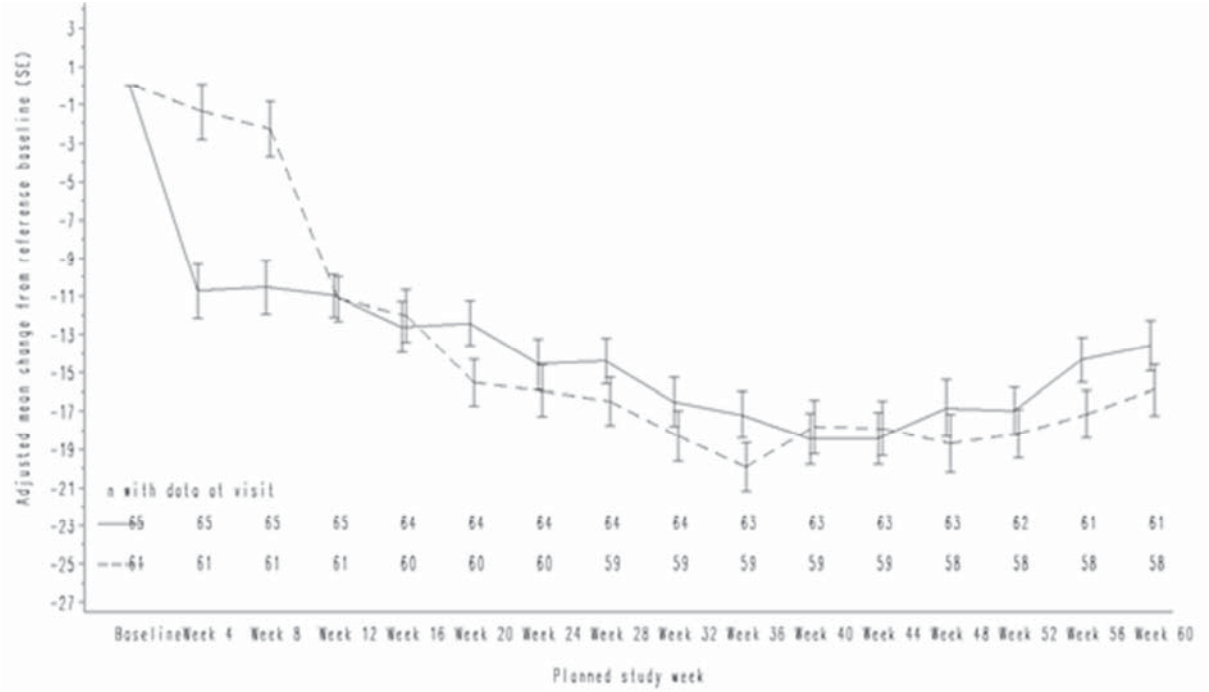
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.2.2.3.2: 1，Table 15.2.2.3.3: 1 より作成

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

＜トラフ時座位拡張期血圧＞



＜トラフ時座位収縮期血圧＞



実線：T80/H12.5+A5+Ext（N=65），点線：T80/H12.5+Ext（N=61）
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，Ext：extension，
FASEX：full analysis set in the extension period，OC：observed case，SE：標準誤差
Adjusted mean：反復測定混合モデル（MMRM）解析による。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 2.7.6.3.2_図 3.2: 2

図 5: 1　トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（mmHg）の経時推移（FASEX-OC）

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

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 5: 2 に示した。

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。

表 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[1]	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，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

1　NCF 法により，FASEX のすべての患者がすべての評価時点の解析に含められた。

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

6. 付録

表 6: 1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略

試験番号（添付資料番号）	1348.1（5.3.5.1-01）	1348.2（5.3.5.1-02）
実施地域（施設数）	日本（30 施設）	日本（17 施設）
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	第 III 相，多施設共同 二重盲検期： ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較 継続期： オープンラベル，延長長期
対象	T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者	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
高血圧に係る選択基準	1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者 2) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位 DBP が 90 mmHg 以上かつ 114 mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位 SBP が 200 mmHg 以下	
治験薬・投与量（投与期間）		
被験薬（二重盲検期）	T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 錠 各 1 錠（8 週間）	T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg カプセル 1 錠 +1 カプセル（8 週間）
被験薬（継続期）	NA	T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 錠 各 1 錠（52 週間）
対照薬（二重盲検期）	T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 錠プラセボ 各 1 錠（8 週間）	T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg プラセボカプセル 1 錠 +1 カプセル（8 週間）
その他の治験薬 （観察期［Visit 1b～Vist 2］）	T80/A5 mg 配合剤 1 錠（6 週間）	T80/H12.5 mg 配合剤 1 錠（6 週間）
投与方法・経路	1 日 1 回，経口投与	
試験の目的	T80/A5 mg + H12.5 mg 投与による降圧効果の T80/A5 mg 投与に対する優越性の検証	T80/H12.5 mg + A5 mg 投与による降圧効果の T80/H12.5 mg 投与に対する優越性の検証 T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 長期投与における安全性の検討
割付け症例数	309 名	132 名（二重盲検期）／126 名（継続期）
解析対象症例数	307 名	131 名（二重盲検期）／126 名（継続期）
（主要評価項目）	T80/A5+H12.5 mg 群：147 名 T80/A5 mg 群 ：160 名	T80/H12.5+A5 mg 群 ：67 名 T80/H12.5 mg 群 ：64 名 T80/H12.5+A5 + Ext 群：65 名 T80/H12.5 + Ext 群 ：61 名
完了例数	303 名 T80/A5+H12.5 mg 群：145 名 T80/A5 mg 群 ：158 名	126 名（二重盲検期）／119 名（継続期） T80/H12.5+A5 mg 群 ：65 名 T80/H12.5 mg 群 ：61 名 T80/H12.5+A5 + Ext 群：61 名 T80/H12.5 + Ext 群 ：58 名
性別（男/女）	T80/A5+H12.5 mg 群：125 名／22 名 T80/A5 mg 群 ：130 名／30 名	T80/H12.5+A5 mg 群 ：54 名／13 名 T80/H12.5 mg 群 ：49 名／15 名
年齢 [歳] Mean (Min-Max)	T80/A5+H12.5 mg 群：54.4 (27-80) T80/A5 mg 群 ：55.0 (30-83)	T80/H12.5+A5 mg 群 ：55.9 (30-76) T80/H12.5 mg 群 ：54.4 (40-70)

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，Ext：extension，
DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，Min：最小値，Max：最大値

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

表 6: 1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略（続き）

試験番号（添付資料番号）	1348.1（5.3.5.1-01）		1348.2（5.3.5.1-02）	
主要な有効性の結果 投与群	T80/A5+H12.5 mg	T80/A5 mg	T80/H12.5+A5 mg	T80/H12.5 mg
トラフ時座位 DBP [mmHg]				
ベースライン［Mean (SD) ］	96.6 (5.6)	95.7 (5.1)	97.5 (6.3)	96.7 (5.6)
Week 8［Adjusted[1] mean (SE)］				
測定値	87.7 (0.5)	91.6 (0.5)	88.3 (0.8)	95.8 (0.8)
ベースラインからの変化量	-8.4 (0.5)	-4.5 (0.5)	-8.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
投与群間差	-3.9 (0.7)		-7.5 (1.1)	
投与群間差の 95.0% CI	(-5.3, -2.4)		(-9.7, -5.3)	
p 値	<0.0001		<0.0001	
Week 60［Adjusted[2] mean (SE)］	NA	NA	T80/H12.5+A5 mg + Ext	T80/H12.5 mg + Ext
測定値			86.2 (1.0)	86.6 (1.0)
ベースラインからの変化量			-10.9 (1.0)	-10.5 (1.0)
トラフ時座位 SBP [mmHg]				
ベースライン［Mean (SD)］	142.4 (12.9)	142.3 (12.1)	145.4 (13.8)	141.5 (10.3)
Week 8［Adjusted[1] mean (SE)］				
測定値	130.1 (0.8)	135.4 (0.8)	132.9 (1.4)	141.5 (1.5)
ベースラインからの変化量	-12.3 (0.8)	-6.9 (0.8)	-10.6 (1.4)	-2.1 (1.5)
投与群間差	-5.3 (1.1)		-8.6 (2.1)	
投与群間差の 95.0% CI	(-7.6, -3.1)		(-12.7, -4.5)	
p 値	<0.0001		<0.0001	
Week 60［Adjusted[2] mean (SE)］	NA	NA	T80/H12.5+A5 mg + Ext	T80/H12.5 mg + Ext
測定値			129.7 (1.3)	127.4 (1.4)
ベースラインからの変化量			-13.6 (1.3)	-15.9 (1.4)
トラフ時座位 DBP <90 mmHg かつ SBP <140 mmHg の達成				
Week 8				
達成患者数（達成率）	76/147 名 (51.7%)	59/160 名 (36.9%)	30/67 名 (44.8%)	14/64 名 (21.9%)
達成率 [%] の 95.0% CI[3]	(43.3, 60.0)	(29.4, 44.9)	(32.6, 57.4)	(12.5, 34.0)
オッズ比[4]	2.1		3.1	
オッズ比の 95.0% CI[4]	(1.2, 3.4)		(1.4, 7.1)	
p 値	0.0051		0.0052	
Week 60	NA	NA	T80/H12.5+A5 mg + Ext	T80/H12.5 mg + Ext
達成患者数（達成率）			41/65 名 (63.1%)	33/61 名 (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，A5：アムロジピン 5 mg，Ext：extension，
DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間，NA：該当せず

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。

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。

3 Clopper and Pearson の方法による正確な 95.0%信頼区間

4 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

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：	2.7.4 臨床的安全性
文書作成日： 14 July 2015	**Page 1 of 124**

Proprietary confidential information
© 2015 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 © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

2.7.4 臨床的安全性 1
目　次 2
略号一覧表 4
1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性に関する評価計画の概括 6
1.1.2 安全性の評価方法 7
1.1.2.1 試験グループ 7
1.1.2.2 解析対象集団 8
1.1.2.3 有害事象 9
1.1.2.4 臨床検査値 11
1.1.2.5 その他の安全性項目 12
1.2 全般的な曝露状況 12
1.2.1 曝露状況 12
1.2.2 患者の内訳 14
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 15
2. 有害事象 24
2.1 有害事象の解析 24
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 24
2.1.1.1 有害事象の要約 24
2.1.1.2 比較的よくみられる有害事象 25
2.1.1.3 治験薬と因果関係がある有害事象（副作用） 28
2.1.1.4 重症度別の有害事象 30
2.1.1.5 発現時期別の有害事象 34
2.1.1.6 背景因子によるサブグループ解析 36
2.1.2 死亡 64
2.1.3 その他の重篤な有害事象 64
2.1.4 その他の重要な有害事象 65
2.1.5 治験中止に至った有害事象 67
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
2.1.6.1 低血圧関連事象 70
2.1.6.2 心臓障害関連事象 74
2.1.6.3 尿酸増加関連事象 77
2.1.6.4 糖代謝関連事象 80
2.1.6.5 脂質異常関連事象 83
2.1.6.6 腎障害関連事象 85

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.6.7 肝障害関連事象 86
2.2 個別有害事象の文章による説明 88
3. 臨床検査値の評価 89
3.1 臨床検査値の記述統計量 92
3.2 臨床検査値の基準範囲との比較 93
3.2.1 基準範囲からの逸脱の程度 93
3.2.2 基準範囲内からの変動 99
3.3 臨床的に重要な変動 103
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 106
4.1 体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動 106
4.1.1 ベースラインからの変化量 106
4.1.2 関連する有害事象 109
4.2 座位脈拍数 109
4.2.1 ベースラインからの変化量 109
4.2.2 関連する有害事象 110
4.3 体重 111
4.3.1 ベースラインからの変化量 111
4.3.2 関連する有害事象 111
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 112
5.1 内因性要因 112
5.2 外因性要因 114
5.3 薬物相互作用 115
5.3.1 テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドを同時に投与したときの薬物間相互作用 115
5.3.2 テルミサルタン，アムロジピン又はヒドロクロロチアジドと他剤を併用投与したときの薬物間相互作用 116
5.4 妊娠及び授乳時の使用 118
5.5 過量投与 119
5.6 薬物乱用 121
5.7 離脱症状及び反跳現象 121
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 122
6. 市販後データ 123
7. 付録 124

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

A5，A5 mg	Amlodipine 5 mg	アムロジピン 5 mg
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT/SGPT	alanine aminotransferase / serum glutamic pyruvic transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST/SGOT	aspartate aminotransferase / serum glutamic oxaloacetic transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}tz}$	area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration	投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
CSA	clinically significant abnormalities	臨床的に重要な変動
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DBT	double-blind treatment (period)	二重盲検期
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
Ext，Extension	extension (period)	継続期
GGT	gamma-glutamyl transferase	γーグルタミルトランスフェラーゼ
H12.5, H12.5 mg	Hydrochlorothiazide 12.5 mg	ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JSH2009 (2014)	Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 2009 (2014)	高血圧治療ガイドライン 2009（2014）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LLN	lower limit of normal range	基準範囲下限
Max	maximum	最大値
MedDRA (/J)	Medical Dictionary for Regulatory Activities (/Japanese edition)	国際医薬用語集（日本語版）
Min	minimum	最小値
NA	not applicable	該当せず
PR	pulse rate	脈拍数
RBC	red blood cell count	赤血球数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
T40，T40 mg	Telmisartan 40 mg	テルミサルタン 40 mg
T80，T80 mg	Telmisartan 80 mg	テルミサルタン 80 mg
TS	Treated set	
ULN	upper limit of normal range	基準範囲上限
WBC	white blood cell count	白血球数

Proprietary confidential information © 2015 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/H12.5/A5 mg 群	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 配合剤投与と同等なテルミサルタン 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 単剤投与群及び／又はテルミサルタン 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 +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 © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する評価計画の概括

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（T80/A5/H12.5 mg 配合剤，本配合剤）の臨床的安全性は，「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」［CTD 5.4-06_R15-2829］に基づき，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤（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である 1348.1 試験［CTD 5.3.5.1-01］と，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（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である 1348.2 試験［CTD 5.3.5.1-02］の 2 試験により評価した。これら 2 試験は，日本人を対象とした国内第 III 相臨床試験であり，T80/A5/H12.5 mg 配合剤の開発にあたって外国人を対象に含めた臨床試験は実施していない。また，1348.1 試験及び 1348.2 試験はいずれも完了しており（実施期間：それぞれ[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月及び[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月），本配合剤の実施中の臨床試験はない。

臨床的安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 1.1.1: 1 に示した。

表 1.1.1: 1 T80/A5/H12.5 mg 配合剤の臨床的安全性評価の対象とした臨床試験の一覧

実施地域	試験番号（添付資料番号）	対象	投与期間・投与量・投与方法	被験者数（Treated set）
国内	1348.1（5.3.5.1-01）	本態性高血圧症患者	二重盲検期：8 週間 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 1 錠 + ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 単剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与 T80/A5 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 錠プラセボ 1 錠を 1 日 1 回経口投与	二重盲検期：309 名
国内	1348.2（5.3.5.1-02）	本態性高血圧症患者	二重盲検期：8 週間 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 1 錠 + アムロジピン 5 mg 単剤 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与 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 1 錠 + アムロジピン 5 mg プラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与 継続期（オープンラベル）：52 週間 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 1 錠 + アムロジピン 5 mg 単剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与	二重盲検期：132 名 継続期：129 名

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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1348.1 試験の二重盲検期に用いた T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性，及び，1348.2 試験の二重盲検期に用いた T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤と T80/A5/H12.5 mg 配合剤との生物学的同等性が，日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（それぞれ 1348.3 試験［CTD 5.3.1.2-01］及び 1348.4 試験［CTD 5.3.1.2-02］）により検証された［CTD 2.7.1 項］。そこで，この臨床的安全性の概要では，1348.1 試験の T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤投与群（T80/A5 + H12.5 mg 群）及び 1348.2 試験の T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与群（T80/H12.5 + A5 mg 群）の両投与群を「T80/H12.5/A5 mg 群」として扱い，これらの二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 群の安全性データを併合解析した結果から，本配合剤の臨床的安全性を検討した。

1348.2 試験では，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日，薬審第 592 号）」［CTD 5.4-19_R13-0028］に沿って，T80/A5/H12.5 mg に長期間曝露される日本人高血圧症患者に関する十分な安全性データを得るために，8 週間の二重盲検期後に T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与する 52 週間の継続期を設定した。これにより，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤の投与期間が，T80/H12.5 + A5 mg 群から継続期に移行した被験者では 60 週間，T80/H12.5 mg 群から継続期に移行した被験者では 52 週間と異なることから，これらの被験者の二重盲検期と継続期を併せたデータを，それぞれ T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 2 つの投与群データとして取扱い，本配合剤の長期安全性を検討した。

この臨床的安全性の概要のために実施した，1348.1 試験と 1348.2 試験の併合解析を含むすべての解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01］に添付した。

1.1.2 安全性の評価方法

1.1.2.1 試験グループ

この臨床的安全性の概要のために実施した解析では，解析対象とする試験及び投与期の組合せによる 5 つの異なる試験グループを定義した。解析に用いた試験グループの概要を表 1.1.2.1: 1 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1.2.1: 1　　試験グループの概要

試験グループ	解析対象データ	投与群
1	1348.1 試験の二重盲検期と 1348.2 試験の二重盲検期（8 週間）の併合データ	T80/H12.5/A5 mg 群 T80/A5 mg 群 T80/H12.5 mg 群 全体（Total）
2	1348.1 試験の二重盲検期（8 週間）のデータ	T80/H12.5/A5 mg 群 T80/A5 mg 群 全体（Total）
3	1348.2 試験の二重盲検期（8 週間）のデータ	T80/H12.5/A5 mg 群 T80/H12.5 mg 群 全体（Total）
4	1348.2 試験の二重盲検期及び継続期のデータ	T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 T80/H12.5 mg + Ext 群 全体（Total）
5	1348.1 試験の二重盲検期と 1348.2 試験の二重盲検期及び継続期の併合データ	T80/H12.5/A5 mg 群

T80/H12.5/A5 mg 群：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 配合剤投与と同等なテルミサルタン 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 単剤投与群及び／又はテルミサルタン 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

試験グループ 5 は，本配合剤の添付文書に掲載する副作用情報として，1348.1 試験の二重盲検期及び 1348.2 試験の二重盲検期又は継続期に T80/H12.5/A5 mg を投与されたすべての患者（1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群並びに 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群）を対象に，治験薬との因果関係ありと治験責任（分担）医師により判断された有害事象（副作用）の発現割合を集計する目的で使用した。

この臨床的安全性の概要の本文中には，試験グループ 1 及び試験グループ 4 の安全性データを要約した。試験グループ 2，試験グループ 3 及び試験グループ 5 の解析結果は［CTD 5.3.5.3-01］を参照のこと。

1.1.2.2　　解析対象集団

安全性データの解析に用いる解析対象集団として，以下の 2 つを定義した。

1. Treated 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のいずれかを少なくとも 1 回服薬した患者の集団。

2. Treated set for T80/ H12.5/A5 mg treatment（TS for T80/H12.5/A5）

   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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.2.3 有害事象

有害事象は，治療下で発現した有害事象の考え方に基づき，以下の 2 つに着目して解析した。

1. 二重盲検期の有害事象

   1348.1 試験, 1348.2 試験, 又は 1348.1 試験と 1348.2 試験を併合した Treated set の患者に，二重盲検期用治験薬の初回服薬日から最終服薬日＋1 日の期間に発現した有害事象。ただし，1348.2 試験で継続期に移行した患者の場合，二重盲検期用治験薬の初回服薬日から継続期用治験薬の初回服薬日－1 日の期間に発現した有害事象とした。

2. 二重盲検期＋継続期の有害事象

   1348.2 試験の TS for T80/H12.5/A5 の患者に，T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤の初回服薬日から最終服薬日＋1 日の期間に発現した有害事象。

1348.1 試験及び 1348.2 試験では共通の判定基準により，有害事象の重症度（「軽度」「中等度」又は「高度」）及び治験薬との因果関係（「あり」又は「なし」）が判定された。

有害事象のコーディングには，国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。有害事象の集計単位は器官別大分類及び基本語とした。この臨床的安全性の概要では MedDRA ver[redacted] を用いてコーディングし, 解析結果を記述する際には MedDRA/J ver[redacted] で日本語に読み替えた。なお, [CTD 2.7.6 項] の個々の試験のまとめでは，各試験の治験総括報告書で用いられたバージョン（1348.1 試験：MedDRA ver[redacted]，1348.2 試験：MedDRA ver[redacted]）と同じバージョンの日本語版（MedDRA/J）で日本語に読み替えた。

この臨床的安全性の概要では，試験グループ 1～4 を対象として，投与群（薬剤）別に以下の項目について評価した。

有害事象及び副作用，重症度別の有害事象及び副作用，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく），治験中止に至った有害事象及び副作用，発現時期別の有害事象及び副作用（試験グループ 1 及び 4 のみ），発現時期別の治験中止に至った有害事象（試験グループ 1 及び 4 のみ），発現時期別の重篤な有害事象（試験グループ 1 及び 4 のみ），特に注目すべき有害事象及び副作用

更に，以下の項目について，背景因子によるサブグループ解析を実施した。

有害事象及び副作用, 治験中止に至った有害事象, 重篤な有害事象 (試験グループ 4 のみ), 発現時期別の有害事象及び副作用（試験グループ 1 及び 4 のみ）

ICH E3 ガイドライン［CTD 5.4-20_R09-2698］に基づき，重篤な有害事象として報告されているもの以外で，次の 1) 又は 2) に該当する有害事象を「その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）」とした。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1) 「治験薬に対する処置」が「中止」又は「減量」であった有害事象
2) 著しい血液学的異常及び他の臨床検査値異常，又は重要な併用療法の追加に至った有害事象

1348.1 試験及び 1348.2 試験の治験実施計画書では「重要な事象」を規定しなかったが，「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］において，「血圧の過度な低下（低血圧），起立時の変化（起立性低血圧）及びリバウンド現象について注意が必要」とされ，「心調律や心伝導系への作用，冠血流スチール現象，心血管系の危険因子に及ぼす影響（血糖値及び脂質レベル等）並びに心臓，腎臓などの主要臓器に及ぼす影響を検討することも重要」と示されていること，また，1348.1 試験及び 1348.2 試験で比較的よくみられた有害事象を考慮して，この臨床的安全性の概要では，表 1.1.2.3: 1 に示す 7 項目の有害事象を「特に注目すべき有害事象」と定義し，評価した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1.2.3: 1　　特に注目すべき有害事象として評価した有害事象

特に注目すべき有害事象	器官別大分類	基本語
低血圧関連事象	神経系障害	Dizziness postural (体位性めまい)
		Dizziness (浮動性めまい)
		Loss of consciousness (意識消失)
	血管障害	Hypotension (低血圧)
		Orthostatic hypotension (起立性低血圧)
	耳および迷路障害	Vertigo (回転性めまい)
心臓障害関連事象	心臓障害	Atrial fibrillation (心房細動)
		Tachycardia (頻脈)
		Palpitations (動悸)
		Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)
		Angina pectoris (狭心症)
		Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)
尿酸増加関連事象	代謝および栄養障害	Hyperuricaemia (高尿酸血症)
		Gout (痛風)
	臨床検査	Blood uric acid increased (血中尿酸増加)
糖代謝関連事象	代謝および栄養障害	Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)
		Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)
	臨床検査	Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)
	眼障害	Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)
脂質異常関連事象	代謝および栄養障害	Dyslipidaemia (脂質異常症)
		Hyperlipidaemia (高脂血症)
	臨床検査	Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)
		Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)
腎障害関連事象	腎および尿路障害	Proteinuria (蛋白尿)
	臨床検査	Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)
		Blood urea increased (血中尿素増加)
肝障害関連事象	肝胆道系障害	Alcoholic liver disease (アルコール性肝疾患)
		Hepatic function abnormal (肝機能異常)
		Hepatitis alcoholic (アルコール性肝炎)
	臨床検査	Gamma-glutamyltransferase increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加)
		Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)
		Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)

事象名：MedDRA version [redacted]

1.1.2.4　　臨床検査値

臨床検査値のベースラインには，二重盲検期開始直前の値を用いた。

各試験の治験総括報告書では，ベーリンガーインゲルハイム（社）が検査項目ごとに定める基準範囲（normalized reference range）を用いて臨床検査値を標準化し，治験期間中の各時点でのベースラインからの変動について項目ごとに投与群別に記述統計量を算出するとともに，ベーリンガーインゲルハイム（社）が定める臨床的に重要な変動基準（clinical significance rule, CS rule）に従って判定した臨床的に重要な変動（CSA）の発現割合を集計した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

この臨床的安全性の概要のための解析として，臨床検査データを試験間で併合した解析は実施しなかったが，試験グループ 2～4 を対象として，各評価時点での臨床検査値の実測値が基準範囲の下限未満，基準範囲内，基準値の上限から 1.5 倍以下又は 1.5 倍超に分類される患者の割合を集計した。また，試験グループ 2～4 を対象として，標準化した尿酸値の散布図を作成した。

1.1.2.5 その他の安全性項目

その他の安全性項目については，この臨床的安全性の概要のための追加解析は実施しなかった。

各試験の治験総括報告書では，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ついて，治験期間中の各時点でのベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出し，トラフ時座位脈拍数の記述統計量を投与群別に算出した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 曝露状況

1) 二重盲検期

試験グループ 1 の曝露状況を表 1.2.1: 1 に示した。

試験グループ 1 全体として，441 名の患者が二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回服薬した（T80/H12.5/A5 mg 群 217 名，T80/H12.5 mg 群 64 名，T80/A5 mg 群 160 名）。規定した二重盲検期の投与 8 週間に対して，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 日とほぼ同じであった。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）であった。4 週間以内に中止した患者の割合は各投与群 3%未満とわずかであった（T80/H12.5/A5 mg 群 2.8%，T80/H12.5 mg 群 1.6%，T80/A5 mg 群 1.3%）。

二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回服薬した T80/H12.5/A5 mg 群の患者 217 名のうち, 1348.1 試験の患者は 149 名，1348.2 試験の患者は 68 名であった。1348.1 試験及び 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg 群の曝露日数の中央値はそれぞれ 56.0 日及び 57.0 日，平均値はそれぞれ 56.4 日及び 56.9 日であり，試験間でほぼ同じであった。4 週間以内に中止した患者の割合も，それぞれ 2.7%及び 2.9%とほぼ同じであった。

二重盲検期における T80/H12.5/A5 mg の総曝露期間は，2 試験併合した T80/H12.5/A5 mg 群 217 名で 33.6 年であり，1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群 149 名で 23.0 年，1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg 群 68 名で 10.6 年であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2.1: 1　二重盲検期の曝露状況（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/A5	Total
Total treated [N (%)]	217 (100.0)	64 (100.0)	160 (100.0)	441 (100.0)
Exposure [days]				
Mean	56.5	57.4	57.4	57.0
SD	8.0	6.4	4.4	6.7
Min	2	22	28	2
Median	56.0	57.0	56.0	56.0
Max	70	63	69	70
Exposure [years]				
Sum	33.6	10.1	25.1	68.8
Exposure [N (%)]				
>0 to 4 weeks	6 (2.8)	1 (1.6)	2 (1.3)	9 (2.0)
>4 to 8 weeks	123 (56.7)	27 (42.2)	100 (62.5)	250 (56.7)
>8 weeks	88 (40.6)	36 (56.3)	58 (36.3)	182 (41.3)

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，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 2.1.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 の曝露状況を表 1.2.1: 2 に示した。

試験グループ 4 全体として，129 名の患者が二重盲検期又は継続期に被験薬（T80/H12.5/A5 mg 投与）を少なくとも 1 回服薬した（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 68 名，T80/H12.5 mg + Ext 群 61 名）。

T80/H12.5/A5 mg + Ext 群では，規定した投与期 60 週間に対して，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 日であり，44 週間以内に中止した患者は 5/68 名（7.4%），44 週間を超えて 52 週間以内に中止した患者は 1/68 名（1.5%）と少なかった。

T80/H12.5 mg + Ext 群では，規定した投与期 52 週間に対して，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，44 週間以内に中止した患者は 3/61 名（4.9%）と少なかった。

二重盲検期 + 継続期における T80/H12.5/A5 mg の総曝露期間は，1348.2 試験全体の 129 名で 132.6 年であり，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 68 名で 73.7 年，T80/H12.5 mg + Ext 群 61 名で 58.9 年であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2.1: 2　　二重盲検期 + 継続期の曝露状況（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext	T80/H12.5+Ext	Total
Total treated [N (%)]	68 (100.0)	61 (100.0)	129 (100.0)
Exposure[a] [days]			
Mean	395.7	352.8	375.4
SD	94.0	55.5	80.8
Min	7	32	7
Median	421.5	363.0	368.0
Max	433	369	433
Exposure[a] [years]			
Sum	73.7	58.9	132.6
Exposure[a] [N (%)]			
>0 to 4 weeks	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
>4 to 8 weeks	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
>8 to 12 weeks	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
>12 to 20 weeks	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
>20 to 28 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>28 to 36 weeks	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
>36 to 44 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>44 to 52 weeks	1 (1.5)	35 (57.4)	36 (27.9)
>52 to 60 weeks	25 (36.8)	23 (37.7)	48 (37.2)
>60 weeks	37 (54.4)	0 (0.0)	37 (28.7)

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，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
a　曝露期間は，T80/H12.5/A5 mg 投与の期間であり，二重盲検期の T80/H12.5 mg 投与の期間を含まない。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 2.4.1

1.2.2　患者の内訳

試験グループ 1 の二重盲検期完了又は中止までの患者の内訳を表 1.2.2: 1 に示した。

1348.1 試験及び 1348.2 試験全体として，文書同意を取得した 681 名のうち，598 名がオープンラベルの観察期に組み入れられた。観察期に組入れ基準を満たし，二重盲検期にランダム化割付けされた 441 名のすべての患者が，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回服薬した（T80/H12.5/A5 mg 群 217 名，T80/H12.5 mg 群 64 名，T80/A5 mg 群 160 名）。

治験薬を服薬した 441 名のうち，429 名（97.3%）が二重盲検期を完了した。完了した患者の割合は T80/H12.5/A5 mg 群 96.8%（210/217 名），T80/H12.5 mg 群 95.3%（61/64 名），T80/A5 mg 群 98.8%（158/160 名）であり，投与群間で同程度であった。全体として最も多かった中止理由は，有害事象（1.4%，6/441 名）であった。中止した患者のうち，T80/H12.5/A5 mg 群の 7/217 名の中止理由は，有害事象が 3 名（1.4%），効果不十分，治験実施計画書の不遵守，同意撤回，及びその他が各 1 名（0.5%）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2.2: 1　　二重盲検期完了又は中止までの患者の内訳（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，all patients）

	T80/H12.5/A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)	Total N (%)
Screened				681
Not entered in run-in period				83
Started run-in period				598
Not randomised				157 (100.0)
Adverse event[a]				8 (5.1)
Inclusion/exclusion criteria not met[a]				57 (36.3)
Lost to follow-up[a]				0 (0.0)
Consent withdrawn (not due to adverse event)[a]				1 (0.6)
Other[a]				91 (58.0)
Randomised	217 (100.0)	64 (100.0)	160 (100.0)	441 (100.0)
Randomised but not treated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	210 (96.8)	61 (95.3)	158 (98.8)	429 (97.3)
Prematurely discontinued from trial medication	7 (3.2)	3 (4.7)	2 (1.3)	12 (2.7)
Adverse event	3 (1.4)	2 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.4)
Worsening of disease under study	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Worsening of other pre-existing disease	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other adverse event	2 (0.9)	1 (1.6)	1 (0.6)	4 (0.9)
Lack of efficacy	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Non compliant with protocol	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn not due to adverse events	1 (0.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)

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
a　観察期を開始したがランダム化割付けされなかった合計患者数を分母として%を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 1.1.1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

1)　二重盲検期

(1)　試験グループ 1 の人口統計学的及びその他の基準値の特性

試験グループ 1 の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 1.3: 1 に示した。

試験グループ 1 の Treated set に含まれる患者 441 名の人口統計学的及びその他の基準値の特性に，T80/H12.5/A5 mg 群，T80/H12.5 mg 群，T80/A5 mg 群の 3 投与群間で大きな違いは認められなかった。

試験グループ 1 の大多数が男性であった（81.9%）。また，大多数は 65 歳未満であり（84.6%），年齢（平均値 ± SD）は 54.9 ± 9.3 歳であった。体格指数（BMI）（平均値 ± SD）は 26.90 ± 4.30 kg/m^2 であり，BMI 30.0 kg/m^2 以上の患者の割合は全体の 20.9%で，いずれの投与群でも，25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の患者及び 25.0 kg/m^2 未満の患者の割合に比べ低かった。大多数の患者が「腹部

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

肥満」（腹囲が男性で 85 cm 超，女性で 90 cm 超）に分類された（74.1%）。T80/H12.5/A5 mg 群では，BMI 25.0 kg/m^2 未満の患者の割合は 31.3%で T80/H12.5 mg 群の 40.6%及び T80/A5 mg 群の 41.9%よりも低く，腹部肥満の患者の割合は 78.8%で T80/H12.5 mg 群の 67.2%及び T80/A5 mg 群の 70.6%よりも高く，肥満を伴う患者の割合が高かった。

高血圧症の罹病期間は, 1 年以内の患者が 7.9%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。高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）によるベースラインの高血圧症重度分類は, I 度が 70.3%, II 度が 26.3%, III 度が 3.2%，不明が 0.2%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［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 10.4.3］）であった。

ベースラインの推定糸球体濾過量（eGFR）に基づく腎機能による患者の内訳は，腎機能正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）が 15.2%, 軽度腎機能障害（60≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2）が 69.6%, 中等度腎機能障害（30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2）が 15.2%で，高度腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）の患者はいなかった。全体の eGFR（平均値 ± SD）は 75.16 ± 15.11 mL/min/1.73 m^2（範囲：38.7～129.1 mL/min/1.73 m^2）であった。

喫煙歴及び飲酒状況では，T80/H12.5 mg 群で過去の喫煙者の割合及び非飲酒者の割合が，他の投与群よりもやや高かった。

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。これらの疾患を合併している患者の割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 人口統計学的及びその他の基準値の特性（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合, Treated set）

	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/A5	Total
Number of patients [N (%)]	217 (100.0)	64 (100.0)	160 (100.0)	441 (100.0)
Sex [N (%)]				
Male	182 (83.9)	49 (76.6)	130 (81.3)	361 (81.9)
Female	35 (16.1)	15 (23.4)	30 (18.8)	80 (18.1)
Age [years]				
Mean (SD)	54.9 (9.5)	54.4 (7.9)	55.0 (9.7)	54.9 (9.3)
Median	55.0	54.5	54.5	55.0
Min-Max	27-80	40-70	30-83	27-83
Age categories [N (%)]				
<65 years	183 (84.3)	56 (87.5)	134 (83.8)	373 (84.6)
≥65 years	34 (15.7)	8 (12.5)	26 (16.3)	68 (15.4)
Age categories [N (%)]				
<50 years	63 (29.0)	19 (29.7)	44 (27.5)	126 (28.6)
50 to <65 years	120 (55.3)	37 (57.8)	90 (56.3)	247 (56.0)
65 to <75 years	30 (13.8)	8 (12.5)	21 (13.1)	59 (13.4)
≥75 years	4 (1.8)	0 (0.0)	5 (3.1)	9 (2.0)
Baseline BMI [kg/m^2]				
Mean (SD)	27.03 (4.11)	26.82 (4.43)	26.76 (4.51)	26.90 (4.30)
Median	26.82	26.32	26.12	26.59
Min-Max	17.5-44.6	18.2-38.6	16.8-43.8	16.8-44.6
Baseline BMI categories [N (%)]				
<25.0 kg/m^2	68 (31.3)	26 (40.6)	67 (41.9)	161 (36.5)
25.0 to <30.0 kg/m^2	105 (48.4)	23 (35.9)	60 (37.5)	188 (42.6)
≥30.0 kg/m^2	44 (20.3)	15 (23.4)	33 (20.6)	92 (20.9)
Abdominal obesity[a] [N (%)]				
No	46 (21.2)	21 (32.8)	47 (29.4)	114 (25.9)
Yes	171 (78.8)	43 (67.2)	113 (70.6)	327 (74.1)
Smoking history [N (%)]				
Never smoked	77 (35.5)	21 (32.8)	60 (37.5)	158 (35.8)
Ex-smoker	80 (36.9)	32 (50.0)	55 (34.4)	167 (37.9)
Currently smokes	60 (27.6)	11 (17.2)	45 (28.1)	116 (26.3)
Alcohol status [N (%)]				
Non-drinker	35 (16.1)	16 (25.0)	27 (16.9)	78 (17.7)
Drinks - no interference	182 (83.9)	48 (75.0)	133 (83.1)	363 (82.3)
Drinks - possible interference	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Hypertension categories [N (%)]				
≤1 year	21 (9.7)	9 (14.1)	5 (3.1)	35 (7.9)
>1 to 5 years	53 (24.4)	18 (28.1)	44 (27.5)	115 (26.1)
>5 to 10 years	69 (31.8)	19 (29.7)	43 (26.9)	131 (29.7)
>10 years	74 (34.1)	18 (28.1)	68 (42.5)	160 (36.3)
Hypertension severity[b] at baseline [N (%)]				
Grade I	146 (67.3)	46 (71.9)	118 (73.8)	310 (70.3)
Grade II	61 (28.1)	15 (23.4)	40 (25.0)	116 (26.3)
Grade III	9 (4.1)	3 (4.7)	2 (1.3)	14 (3.2)
Missing	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 人口統計学的及びその他の基準値の特性（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）（続き）

	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/A5	Total
Number of previous antihypertensive category use at enrolment [N (%)]				
≤1	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
2	183 (84.3)	56 (87.5)	129 (80.6)	368 (83.4)
3	33 (15.2)	8 (12.5)	31 (19.4)	72 (16.3)
Baseline eGFR according to Japanese GFR estimation equation [mL/min/1.73 m^2]				
Mean (SD)	74.72 (14.20)	71.16 (13.21)	77.37 (16.66)	75.16 (15.11)
Median	74.37	70.43	76.70	74.46
Min-Max	38.7-121.9	43.5-108.1	38.7-129.1	38.7-129.1
Baseline eGFR according to Japanese GFR estimation equation [mL/min/1.73 m^2] categorical [N (%)]				
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	31 (14.3)	4 (6.3)	32 (20.0)	67 (15.2)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	155 (71.4)	48 (75.0)	104 (65.0)	307 (69.6)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	31 (14.3)	12 (18.8)	24 (15.0)	67 (15.2)
<30 mL/min/1.73 m^2 (severe or end stage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic Injury at Baseline [N (%)]	70 (32.3)	23 (35.9)	42 (26.3)	135 (30.6)
Cardiac Disorder at Baseline [N (%)]	10 (4.6)	1 (1.6)	5 (3.1)	16 (3.6)
Diabetes Mellitus at Baseline [N (%)]	39 (18.0)	15 (23.4)	34 (21.3)	88 (20.0)
Hyperuricaemia at Baseline [N (%)]	76 (35.0)	19 (29.7)	51 (31.9)	146 (33.1)
Hyperlipidaemia at Baseline [N (%)]	108 (49.8)	27 (42.2)	84 (52.5)	219 (49.7)

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，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量
a 腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）
b 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 3.1.1

(2) 試験グループ 1 のベースラインの血圧及び脈拍数

試験グループ 1 のベースラインの血圧及び脈拍数を表 1.3: 2 に示した。

試験グループ 1 のベースラインの血圧及び脈拍数は，T80/H12.5/A5 mg 群，T80/H12.5 mg 群，T80/A5 mg 群の 3 投与群間でほぼ同様であった。Treated set に含まれる患者 440 名のベースラインの座位拡張期血圧（平均値 ± SD，以下同様）は 96.4 ± 5.5 mmHg（範囲：90～113 mmHg），座位収縮期血圧は 142.6 ± 12.4 mmHg（範囲：108～199 mmHg）であった。すべての患者（ただし，データのない 1 名を除く）は，選択基準に合致して，ベースラインの座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上であった。座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者の割合は，全体の 55.8%であった。ベースラインの座位脈拍数（平均値 ± SD）は 72.2 ± 10.1 bpm（範囲：52～120 bpm）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 2 ベースラインの血圧及び脈拍数（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/A5	Total
Number of patients [N (%)]	217 (100.0)	64 (100.0)	160 (100.0)	441 (100.0)
Baseline seated DBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	96.8 (5.8)	96.7 (5.6)	95.7 (5.1)	96.4 (5.5)
Min-Max	90-113	90-112	90-112	90-113
Baseline seated DBP categories [N (%)]				
<90 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥90 mmHg	216 (99.5)	64 (100.0)	160 (100.0)	440 (99.8)
Missing	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Baseline seated SBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	143.2 (13.2)	141.5 (10.3)	142.3 (12.1)	142.6 (12.4)
Min-Max	111-199	119-164	108-174	108-199
Baseline seated SBP categories [N (%)]				
<140 mmHg	96 (44.2)	27 (42.2)	71 (44.4)	194 (44.0)
≥140 mmHg	120 (55.3)	37 (57.8)	89 (55.6)	246 (55.8)
Missing	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Baseline seated pulse rate [bpm]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	71.5 (9.3)	73.2 (12.9)	72.9 (9.9)	72.2 (10.1)
Min-Max	52-102	56-120	52-108	52-120
Baseline supine DBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	94.6 (8.2)	94.3 (7.2)	93.8 (7.2)	94.3 (7.7)
Min-Max	64-116	76-112	72-114	64-116
Baseline supine SBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	142.0 (14.5)	139.2 (11.6)	139.5 (13.0)	140.7 (13.6)
Min-Max	116-196	100-168	108-172	100-196
Baseline supine pulse rate [bpm]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	67.9 (8.6)	70.6 (12.5)	68.7 (9.8)	68.6 (9.7)
Min-Max	46-98	52-108	48-100	46-108

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 2 ベースラインの血圧及び脈拍数（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）（続き）

	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/A5	Total
Baseline standing DBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	96.2 (8.2)	96.1 (8.0)	95.4 (7.1)	95.9 (7.8)
Min-Max	67-118	80-120	80-118	67-120
Baseline standing SBP [mmHg]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	139.2 (13.9)	138.2 (12.5)	137.8 (13.1)	138.5 (13.4)
Min-Max	92-186	100-164	104-172	92-186
Baseline standing pulse rate [bpm]				
N	216	64	160	440
Mean (SD)	74.9 (10.7)	75.6 (12.8)	75.5 (10.9)	75.3 (11.0)
Min-Max	54-120	58-116	54-110	54-120

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，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 3.1.2

2) 二重盲検期 + 継続期

(1) 試験グループ 4 の人口統計学的及びその他の基準値の特性

試験グループ 4 の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 1.3: 3 に示した。

試験グループ 4 の TS for T80/H12.5/A5 に含まれる患者 129 名の人口統計学的及びその他の基準値の特性に，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群，T80/H12.5 mg + Ext 群の 2 投与群間で大きな違いは認められなかった。

試験グループ 4 の大多数が男性であった（79.1%）。また，大多数は 65 歳未満であり（82.2%），年齢（平均値 ± SD）は 55.2 ± 9.2 歳であった。BMI は 26.91 ± 4.23 kg/m^2（平均値 ± SD）であり，BMI 30.0 kg/m^2 以上の患者は全体の 20.2%で，いずれの投与群でも，25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の患者及び 25.0 kg/m^2 未満の患者の割合に比べ低かった。大多数の患者が「腹部肥満」に分類された（75.2%）。

高血圧症の罹病期間は, 1 年以内の患者が 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。JSH2009 によるベースラインの高血圧症重度分類は，I 度が 64.3%，II 度が 30.2%，III 度が 5.4%であった。

ベースラインの eGFR に基づく腎機能による患者の内訳は，腎機能正常が 8.5%，軽度腎機能障害が 70.5%，中等度腎機能障害が 20.9%であった。全体の eGFR（平均値 ± SD）は 71.87 ± 14.24 mL/min/1.73 m^2（範囲：38.7～112.0 mL/min/1.73 m^2）であった。

ベースライン時に多く認められた合併症は，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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 3 人口統計学的及びその他の基準値の特性（1348.2 試験, TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext	T80/H12.5+Ext	Total
Number of patients [N (%)]	68 (100.0)	61 (100.0)	129 (100.0)
Sex [N (%)]			
Male	55 (80.9)	47 (77.0)	102 (79.1)
Female	13 (19.1)	14 (23.0)	27 (20.9)
Age [years]			
Mean (SD)	56.1 (10.2)	54.2 (8.1)	55.2 (9.2)
Median	56.0	54.0	55.0
Min-Max	30-76	40-70	30-76
Age categories [N (%)]			
<65 years	53 (77.9)	53 (86.9)	106 (82.2)
≥65 years	15 (22.1)	8 (13.1)	23 (17.8)
Age categories [N (%)]			
<50 years	17 (25.0)	19 (31.1)	36 (27.9)
50 to <65 years	36 (52.9)	34 (55.7)	70 (54.3)
65 to <75 years	13 (19.1)	8 (13.1)	21 (16.3)
≥75 years	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Baseline BMI [kg/m^2]			
Mean (SD)	26.87 (4.03)	26.95 (4.48)	26.91 (4.23)
Median	26.46	26.50	26.50
Min-Max	20.4-40.5	18.2-38.6	18.2-40.5
Baseline BMI categories [N (%)]			
<25.0 kg/m^2	22 (32.4)	24 (39.3)	46 (35.7)
25.0 to <30.0 kg/m^2	35 (51.5)	22 (36.1)	57 (44.2)
≥30.0 kg/m^2	11 (16.2)	15 (24.6)	26 (20.2)
Abdominal obesity[a] [N (%)]			
No	12 (17.6)	20 (32.8)	32 (24.8)
Yes	56 (82.4)	41 (67.2)	97 (75.2)
Smoking history [N (%)]			
Never smoked	21 (30.9)	20 (32.8)	41 (31.8)
Ex-smoker	30 (44.1)	32 (52.5)	62 (48.1)
Currently smokes	17 (25.0)	9 (14.8)	26 (20.2)
Alcohol status [N (%)]			
Non-drinker	9 (13.2)	15 (24.6)	24 (18.6)
Drinks - no interference	59 (86.8)	46 (75.4)	105 (81.4)
Drinks - possible interference	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Hypertension categories [N (%)]			
≤1 year	10 (14.7)	9 (14.8)	19 (14.7)
>1 to 5 years	17 (25.0)	16 (26.2)	33 (25.6)
>5 to 10 years	23 (33.8)	18 (29.5)	41 (31.8)
>10 years	18 (26.5)	18 (29.5)	36 (27.9)
Hypertension severity[b] at baseline [N (%)]			
Normal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal high	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade I	39 (57.4)	44 (72.1)	83 (64.3)
Grade II	25 (36.8)	14 (23.0)	39 (30.2)
Grade III	4 (5.9)	3 (4.9)	7 (5.4)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 3 人口統計学的及びその他の基準値の特性（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

	T80/H12.5/A5+Ext	T80/H12.5+Ext	Total
Number of previous antihypertensive category use at enrolment [N (%)]			
≤1	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
2	58 (85.3)	53 (86.9)	111 (86.0)
3	9 (13.2)	8 (13.1)	17 (13.2)
Baseline eGFR according to Japanese GFR estimation equation [mL/min/1.73 m^2]			
Mean (SD)	72.35 (14.97)	71.33 (13.48)	71.87 (14.24)
Median	73.08	70.83	71.89
Min-Max	38.7-112.0	43.5-108.1	38.7-112.0
Baseline eGFR according to Japanese GFR estimation equation [mL/min/1.73 m^2] categorical [N (%)]			
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	7 (10.3)	4 (6.6)	11 (8.5)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	46 (67.6)	45 (73.8)	91 (70.5)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	15 (22.1)	12 (19.7)	27 (20.9)
<30 mL/min/1.73 m^2 (severe or end stage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic Injury at Baseline [N (%)]	23 (33.8)	21 (34.4)	44 (34.1)
Cardiac Disorder at Baseline [N (%)]	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Diabetes Mellitus at Baseline [N (%)]	10 (14.7)	14 (23.0)	24 (18.6)
Hyperuricaemia at Baseline [N (%)]	24 (35.3)	18 (29.5)	42 (32.6)
Hyperlipidaemia at Baseline [N (%)]	30 (44.1)	27 (44.3)	57 (44.2)

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，Ext：extension，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量，
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
a 腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）
b 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
正常：座位 SBP <130 mmHg かつ座位 DBP <85 mmHg
正常高値：130 mmHg ≤ 座位 SBP <140 mmHg 又は 85 mmHg ≤ 座位 DBP <90 mmHg
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 3.4.1

(2) 試験グループ 4 のベースラインの血圧及び脈拍数

試験グループ 4 のベースラインの血圧及び脈拍数を表 1.3: 4 に示した。

試験グループ 4 のベースラインの血圧及び脈拍数は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群，T80/H12.5 mg + Ext 群の 2 投与群間でほぼ同様であった。TS for T80/H12.5/A5 に含まれる患者 129 名のベースラインの座位拡張期血圧（平均値 ± SD，以下同様）は 97.1 ± 5.9 mmHg（範囲：90～113 mmHg），座位収縮期血圧は 143.4 ± 12.5 mmHg（範囲：117～188 mmHg）であった。すべての患者は，選択基準に合致して，ベースラインの座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上であった。座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者の割合は，全体の 60.5%であった。ベースラインの座位脈拍数（平均値 ± SD）は 71.0 ± 11.1 bpm（範囲：54～120 bpm）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 4 ベースラインの血圧及び脈拍数（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext	T80/H12.5+Ext	Total
Number of patients [N (%)]	68 (100.0)	61 (100.0)	129 (100.0)
Baseline seated DBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	97.4 (6.3)	96.8 (5.6)	97.1 (5.9)
Min-Max	90-113	90-112	90-113
Baseline seated DBP categories [N (%)]			
<90 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥90 mmHg	68 (100.0)	61 (100.0)	129 (100.0)
Baseline seated SBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	145.2 (13.9)	141.3 (10.5)	143.4 (12.5)
Min-Max	117-188	119-164	117-188
Baseline seated SBP categories [N (%)]			
<140 mmHg	24 (35.3)	27 (44.3)	51 (39.5)
≥140 mmHg	44 (64.7)	34 (55.7)	78 (60.5)
Baseline seated pulse rate [bpm]			
N	68	61	129
Mean (SD)	69.7 (9.7)	72.5 (12.3)	71.0 (11.1)
Min-Max	54-100	56-120	54-120
Baseline supine DBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	96.6 (8.9)	94.4 (7.3)	95.5 (8.2)
Min-Max	64-112	76-112	64-112
Baseline supine SBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	145.5 (16.3)	139.3 (11.9)	142.6 (14.7)
Min-Max	116-192	100-168	100-192
Baseline supine pulse rate [bpm]			
N	68	61	129
Mean (SD)	66.4 (7.9)	69.9 (11.7)	68.1 (10.0)
Min-Max	52-88	52-108	52-108
Baseline standing DBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	96.9 (9.9)	96.4 (8.0)	96.7 (9.0)
Min-Max	67-118	80-120	67-120
Baseline standing SBP [mmHg]			
N	68	61	129
Mean (SD)	141.4 (16.6)	138.5 (12.7)	140.0 (14.9)
Min-Max	92-186	100-164	92-186
Baseline standing pulse rate [bpm]			
N	68	61	129
Mean (SD)	73.0 (10.3)	74.8 (11.9)	73.9 (11.1)
Min-Max	60-96	58-116	58-116

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，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.1.9.2_Table 4.6

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象の要約

1) 二重盲検期

試験グループ 1 で発現した有害事象の要約を表 2.1.1.1: 1 に示した。

二重盲検期に有害事象を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群 79/217 名（36.4%），T80/H12.5 mg 群 19/64 名（29.7%）及び T80/A5 mg 群 45/160 名（28.1%）の合計 143/441 名（32.4%）であった。高度の有害事象は，いずれの投与群でも発現しなかった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（副作用）を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群 36/217 名（16.6%），T80/H12.5 mg 群 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群 6/160 名（3.8%）の合計 43/441 名（9.8%）であった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg 群 2/217 名（0.9%），T80/H12.5 mg 群 2/64 名（3.1%）及び T80/A5 mg 群 1/160 名（0.6%）の合計 5/441 名（1.1%）であり，これらは治験中止に至った有害事象を発現した患者と一致した。二重盲検期に死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。

表 2.1.1.1: 1 二重盲検期に発現した有害事象の要約（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5		T80/H12.5		T80/A5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	217	(100.0)	64	(100.0)	160	(100.0)	441	(100.0)
Patients with any AE	79	(36.4)	19	(29.7)	45	(28.1)	143	(32.4)
Patients with severe AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	36	(16.6)	1	(1.6)	6	(3.8)	43	(9.8)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	2	(0.9)	2	(3.1)	1	(0.6)	5	(1.1)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	2	(0.9)	2	(3.1)	1	(0.6)	5	(1.1)
Patients with serious AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediately life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Requiring hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prolonging hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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，
AE：有害事象，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
1 名の患者が複数の重篤度の判定基準で計上されている場合がある。
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 4.1.1.1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した有害事象の要約を表 2.1.1.1: 2 に示した。

二重盲検期 + 継続期に有害事象を発現した患者は，91/129 名（70.5%）であった。高度の有害事象は，全体で 2/129 名（1.6%）に発現し，これらはいずれも T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の患者であった。副作用を発現した患者は，5/129 名（3.9%）であった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を発現した患者は，1/129 名（0.8%）のみであった。有害事象により治験中止に至った患者は 3/129 名（2.3%）で，いずれも T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の患者であり，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を発現した 1 名のほかに，重篤な有害事象により治験中止に至った患者 2 名が含まれた。T80/H12.5 mg + Ext 群では，有害事象により治験中止に至った患者はいなかった。二重盲検期 + 継続期に死亡の報告はなかった。死亡以外の重篤な有害事象を発現した患者は，4/129 名（3.1%）であり，これらの患者は主に，有害事象により入院を要したために重篤と判断された。

表 2.1.1.1: 2 二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象の要約（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext		T80/H12.5+Ext		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	68	(100.0)	61	(100.0)	129	(100.0)
Patients with any AE	52	(76.5)	39	(63.9)	91	(70.5)
Patients with severe AEs	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	4	(5.9)	1	(1.6)	5	(3.9)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
Patients with serious AEs	2	(2.9)	2	(3.3)	4	(3.1)
Fatal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immediately life-threatening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disability/incapacity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Requiring hospitalisation	2	(2.9)	2	(3.3)	4	(3.1)
Prolonging hospitalisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	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，
AE：有害事象, ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議, TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
1 名の患者が複数の重篤度の判定基準で計上されている場合がある。
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 4.1.4.1

2.1.1.2 比較的よくみられる有害事象

二重盲検期のいずれかの投与群での基本語別の発現割合又は二重盲検期 + 継続期の全体での基本語別の発現割合が 2%以上の有害事象を，比較的よくみられる有害事象として分析した。発現割

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

合算出の際の分母となる患者数が少ないカテゴリについては，基本語別の発現患者数が 2 名以上の有害事象を，比較的よくみられる有害事象として分析した。

1) 二重盲検期

試験グループ 1 で発現した有害事象のうち，基本語別の発現割合がいずれかの投与群で 2%以上の有害事象を表 2.1.1.2: 1 に示した。試験グループ 1 で発現したすべての有害事象を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.1.1］に示した。

基本語別の発現割合が 2%以上の有害事象は，T80/H12.5/A5 mg 群の 217 名では，血中尿酸増加（9.2%），鼻咽頭炎（6.9%）及び高尿酸血症（3.7%），T80/H12.5 mg 群の 64 名では鼻咽頭炎（9.4%）及び背部痛（3.1%），T80/A5 mg 群の 160 名では鼻咽頭炎（5.6%），血中トリグリセリド増加（4.4%），血中尿酸増加（3.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.5%）であった。これらのうち，T80/H12.5/A5 mg 群での発現割合が他の 2 投与群よりも 2%以上高かった事象は，高尿酸血症，及び血中尿酸増加であった。T80/H12.5/A5 mg 群での発現割合が他のいずれかの投与群よりも 2%以上低かった事象は，鼻咽頭炎（T80/H12.5 mg 群との比較），背部痛（T80/H12.5 mg 群との比較），血中トリグリセリド増加（T80/A5 mg 群との比較），及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（T80/A5 mg 群との比較）であった。

表 2.1.1.2: 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 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した有害事象のうち, 基本語別の発現割合が全体で 2%以上の有害事象を表 2.1.1.2: 2 に示した。試験グループ 4 で発現したすべての有害事象を[CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.4.1]に示した。

全体の 129 名で基本語別の発現割合が 2%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（31.8%），上気道の炎症（5.4%），気道感染（4.7%），咽頭炎，腹部不快感，便秘，湿疹（以上，3.9%），胃食道逆流性疾患，背部痛，転倒（以上，3.1%），胃腸炎，肺炎，気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，浮動性めまい，頭痛，咳嗽，下腹部痛，下痢，筋痙攣，胸痛（以上，2.3%）であった。

表 2.1.1.2: 2 二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象—患者全体の 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)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.2: 2　二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象—患者全体の 2%以上に発現した基本語（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5/A5+Ext N	(%)	T80/H12.5+Ext N	(%)	Total N	(%)
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 より作成

2.1.1.3　治験薬と因果関係がある有害事象（副作用）

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した副作用を表 2.1.1.3: 1 に示した。

基本語別の発現割合が 2%以上の副作用は，T80/H12.5 mg 群及び T80/A5 mg 群では認められず，T80/H12.5/A5 mg 群では，血中尿酸増加（9.2%）及び高尿酸血症（3.7%）であった。血中尿酸増加及び高尿酸血症は，これらの事象を発現した T80/H12.5/A5 mg 群のすべての患者で治験薬との因果関係あり（副作用）と判断された。また，血中尿酸増加及び高尿酸血症を発現した T80/H12.5/A5 mg 群の患者（それぞれ 20 名及び 8 名）はすべて，1348.1 試験の患者であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.3.2.1］）

血中尿酸増加は T80/H12.5 mg 群の 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群 3/160 名（1.9%）にも発現し，全体での基本語別の発現割合が 5.4%と最も高かった。

高尿酸血症は，T80/A5 mg 群 1/160 名（0.6%）にも発現し，全体での基本語別の発現割合は 2.0%であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.3: 1　　二重盲検期に発現した副作用（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

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した副作用を表 2.1.1.3: 2 に示した。

二重盲検期 + 継続期に発現した副作用では, 全体の 129 名で基本語別の発現割合が 2%を超えた事象はなかった。全体で 2 名以上に発現した事象は，高尿酸血症（2/129 名，1.6%；T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/68 名及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 1/61 名）のみであった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.3: 2　　二重盲検期 + 継続期に発現した副作用（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

2.1.1.4　　重症度別の有害事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した有害事象について，各患者に発現した最も高い重症度別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］に示した。試験グループ 1 で発現した有害事象の重症度による要約，及び，重症度が中等度又は高度の有害事象を表 2.1.1.4: 1 に示した。

二重盲検期に有害事象を発現した患者の重症度別の内訳は，T80/H12.5/A5 mg 群の 79/217 名（36.4%）では軽度 76/217 名（35.0%）及び中等度 3/217 名（1.4%），T80/H12.5 mg 群の 19/64 名（29.7%）では軽度 18/64 名（28.1%）及び中等度 1/64 名（1.6%），T80/A5 mg 群の 45/160 名（28.1%）では軽度 44/160 名（27.5%）及び中等度 1/160 名（0.6%）であった。

合計 5/441 名（1.1%）に中等度の有害事象が発現したのを除いて，すべて軽度であった。高度の有害事象は発現しなかった。

中等度の有害事象は，各事象につき 1 名に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。発現した中等度の有害事象は，T80/H12.5/A5 mg 群では上気道感染，変形性脊椎症，転倒，及び靭帯捻挫（各 1/217 名，0.5%；転倒と靭帯捻挫は同一患者に発現），T80/H12.5 mg 群では γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1/64 名，1.6%），T80/A5 mg 群では動悸（1/160 名，0.6%）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.4: 1　二重盲検期に発現した有害事象の重症度による要約，及び，重症度が中等度又は高度の有害事象（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)
Intensity								
Mild	76	(35.0)	18	(28.1)	44	(27.5)	138	(31.3)
Moderate	3	(1.4)	1	(1.6)	1	(0.6)	5	(1.1)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Total with moderate adverse events	3	(1.4)	1	(1.6)	1	(0.6)	5	(1.1)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fall (転倒)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ligament sprain (靱帯捻挫)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Total with severe adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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 4.4.1.1 より作成

試験グループ 1 で発現した副作用について，各患者に発現した最も高い重症度別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.5.1］に示した。試験グループ 1 で発現した副作用の重症度による要約を表 2.1.1.4: 2 に示した。

二重盲検期に T80/H12.5/A5 mg 群の 36/217 名（16.6%），T80/H12.5 mg 群の 1/64 名（1.6%）及び T80/A5 mg 群の 6/160 名（3.8%）に発現した副作用はすべて軽度であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.4: 2　二重盲検期に発現した副作用の重症度による要約（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5		T80/H12.5		T80/A5		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	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)
Mild	36	(16.6)	1	(1.6)	6	(3.8)	43	(9.8)
Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.5.1 より作成

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した有害事象について重症度別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］に示した。試験グループ 4 で発現した有害事象の重症度による要約，及び，重症度が中等度又は高度の有害事象を表 2.1.1.4: 3 に示した。

二重盲検期 + 継続期に有害事象を発現した患者 91/129 名（70.5%）の重症度別の内訳は，軽度 82/129 名（63.6%），中等度 7/129 名（5.4%）及び高度 2/129 名（1.6%）であった。

中等度の有害事象及び高度の有害事象はいずれも，各事象につき 1 名に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。中等度の有害事象は，上気道感染，帯状疱疹，深部静脈血栓症，胃炎，大腸ポリープ，背部痛，体重減少，鎖骨骨折，及び筋断裂（各 1/129 名，0.8%）であった。高度の有害事象は，血胸，肺塞栓症，肋骨骨折，及び脊椎骨折（各 1/129 名，0.8%）であった。

中等度の深部静脈血栓症及び高度の肺塞栓症は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の同一患者に発現し，また，高度の血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の別の同一患者に発現し，いずれも重篤と判断された（2.1.3-2) 項）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.4: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象の重症度による要約，及び，重症度が中等度又は高度の有害事象（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)
Mild	46	(67.6)	36	(59.0)	82	(63.6)
Moderate	4	(5.9)	3	(4.9)	7	(5.4)
Severe	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Total with moderate adverse events	4	(5.9)	3	(4.9)	7	(5.4)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Herpes zoster (帯状疱疹)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Vascular disorders (血管障害)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(1.6)
Gastritis (胃炎)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Back pain (背部痛)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Weight decreased (体重減少)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Muscle rupture (筋断裂)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Total with severe adverse events	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Haemothorax (血胸)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Spinal fracture (脊椎骨折)	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 4.4.4.1 より作成

試験グループ 4 で発現した副作用について重症度別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.8.1］に示した。試験グループ 4 で発現した発現した副作用の重症度による要約を表 2.1.1.4: 4 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

二重盲検期＋継続期に 5/129 名（3.9%）発現した副作用はすべて軽度であった。

表 2.1.1.4: 4　二重盲検期 + 継続期に発現した副作用の重症度による要約（1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext		T80/H12.5+Ext		Total	
	N	(%)	N	(%)	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)
Mild	4	(5.9)	1	(1.6)	5	(3.9)
Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.8.1 より作成

2.1.1.5　発現時期別の有害事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した有害事象について発現時期別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.1.1］に示した。

投与後 0～28 日，29～56 日，及び 57 日以降に区分した発現時期別の有害事象の発現割合は，全体でそれぞれ 16.1%（71/441 名），7.8%（34/434 名）及び 13.9%（59/425 名）であり，投与後 29～56 日でやや低かった。同様の傾向は 3 投与群に共通して認められ，T80/H12.5/A5 mg 群でそれぞれ 18.4%（40/217 名），7.6%（16/211 名）及び 16.3%（34/209 名），T80/H12.5 mg 群でそれぞれ 15.6%（10/64 名），7.9%（5/63 名）及び 11.5%（7/61 名），T80/A5 mg 群でそれぞれ 13.1%（21/160 名），8.1%（13/160 名）及び 11.6%（18/155 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群の投与後 57 日以降での発現割合が，投与後 0～28 日及び 29～56 日よりも 1%以上高かった有害事象（投与後 0～28 日 vs 29～56 日 vs 57 日以降）は，器官別大分類別では「代謝および栄養障害」（1.8% vs 0.0% vs 3.8%）及び「臨床検査」（1.8% vs 0.0% vs 11.5%）であり，基本語別では，高尿酸血症（0.5% vs 0.0% vs 3.3%），血中尿酸増加（0.0% vs 0.0% vs 9.6%），血中クレアチニン増加（0.0% vs 0.0% vs 1.0%），血中尿素増加（0.0% vs 0.0% vs 1.0%）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群以外の患者では，高尿酸血症は T80/A5 mg 群の 1 名（投与後 57 日以降）に，血中尿酸増加は T80/H12.5 mg 群の 1 名（投与後 57 日以降）及び T80/A5 mg 群の 5 名（投与後 0～28 日に 1 名，57 日以降に 4 名）に，血中クレアチニン増加は T80/A5 mg 群の 1 名（投与後 0～28 日）に発現し，血中尿素増加を発現した患者はいなかった。T80/H12.5 mg 群の投与後 57 日以降での発現割合が，投与後 0～28 日及び 29～56 日よりも 1%以上高かった有害事象は，インフルエンザ，気道感染，高脂血症，血中尿酸増加，及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも 0.0% vs 0.0% vs 1.6%）であり，T80/A5 mg 群の投与後 57 日以降での発現割合が，投与後 0

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

～28 日及び 29～56 日よりも 1%以上高かった有害事象は，血中尿酸増加（0.6% vs 0.0% vs 2.6%）及び尿中ブドウ糖陽性（0.0% vs 0.0% vs 1.3%）であった。

試験グループ 1 で発現した副作用について発現時期別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.5.1］に示した。

投与後 57 日以降での発現割合が，投与後 0～28 日及び 29～56 日よりも 1%以上高かった副作用（投与後 0～28 日 vs 29～56 日 vs 57 日以降）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，有害事象の結果と一致して，高尿酸血症（0.5% vs 0.0% vs 3.3%），血中尿酸増加（0.0% vs 0.0% vs 9.6%），血中クレアチニン増加（0.0% vs 0.0% vs 1.0%），血中尿素増加（0.0% vs 0.0% vs 1.0%）であり，T80/H12.5 mg 群及び T80/A5 mg 群では血中尿酸増加（それぞれ 0.0% vs 0.0% vs 1.6%及び 0.0% vs 0.0% vs 1.9%）であった。

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した有害事象について発現時期別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.4.1］に示した。

投与後 0～28 日，29～56 日，57～90 日，91～180 日，181～270 日，271～360 日及び 361 日以降の 7 期間に区分した発現時期別の有害事象の発現割合は，全体でそれぞれ 17.8%（23/129 名），14.2%（18/127 名），17.6%（22/125 名），27.4%（34/124 名），26.8%（33/123 名），19.8%（24/121 名）及び 15.8%（19/120 名）であり，有害事象全体の発現割合が長期投与に伴って上昇する傾向は認められなかった。個々の有害事象の発現割合についても，長期投与に伴って上昇する傾向は認められなかった。投与後 91～180 日及び 181～270 日の有害事象の発現割合が他の期間よりもやや高かったが，他の期間よりもこれらの期間に多く発現した有害事象（他の各期間には 1 名以下に発現した事象）は，投与後 91～180 日に発現した背部痛（3/124 名），筋痙縮，及び下腹部痛（以上，各 2/124 名），投与後 181～270 日に発現した湿疹（3/123 名），気管支炎，便秘，及び下痢（以上，各 2/123 名），並びに，この両期間に発現した胃食道逆流疾患（それぞれ 2/124 名及び 2/123 名）であった。

試験グループ 4 で発現した副作用について発現時期別の集計結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.8.1］に示した。

有害事象と同様に 7 期間に区分した発現時期別の副作用の発現割合は，全体で，投与後 0～28 日に 1.6%（2/129 名），91～180 日に 1.6%（2/124 名），181～270 日に 0.8%（1/123 名）及び 361 日以降に 0.8%（1/120 名）であり，その他の期間（投与後 29～56 日，57～90 日及び 271～360 日）に発現した副作用はなかった。有害事象と同様に，副作用全体の発現割合が長期投与に伴って上昇する傾向は認められなかった。個々の副作用は各期間に各 1 名に発現し，投与後 0～28 日に高尿酸血症（T80/H12.5 mg + Ext 群）及び意識消失（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群），91～180 日に高尿酸血症（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群）及び低血圧（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群），181～270 日に起立

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性低血圧（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群），361 日以降に浮動性めまい（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群）が各 1 名に発現した。投与 91～180 日に低血圧を発現した T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の患者は，投与 181～270 日に起立性低血圧を発現した患者と同一患者であり，いずれの事象も軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.8.1］）。

2.1.1.6 背景因子によるサブグループ解析

1) 二重盲検期

試験グループ 1 の有害事象の要約について，10 項目の背景因子（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）によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.1.2～11］に示した。試験グループ 1 で発現したすべての有害事象の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.1.2～11］に，すべての副作用の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.3.1.2～11］に示した。また，試験グループ 1 の発現時期別有害事象の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.1.2～11］に，発現時期別副作用の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.5.2～11］に示した。

試験グループ 1 で発現した有害事象及び副作用の背景因子による要約を，それぞれ表 2.1.1.6: 1 及び表 2.1.1.6: 2 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.6: 1　二重盲検期に発現した有害事象の背景因子による要約（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5			T80/H12.5			T80/A5			Total		
N=Number of patients n=Patients with any AE	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Total	217	79	(36.4)	64	19	(29.7)	160	45	(28.1)	441	143	(32.4)
Age												
<65 years	183	65	(35.5)	56	15	(26.8)	134	38	(28.4)	373	118	(31.6)
≥65 years	34	14	(41.2)	8	4	(50.0)	26	7	(26.9)	68	25	(36.8)
Sex												
Male	182	68	(37.4)	49	12	(24.5)	130	38	(29.2)	361	118	(32.7)
Female	35	11	(31.4)	15	7	(46.7)	30	7	(23.3)	80	25	(31.3)
BMI												
<25.0 kg/m^2	68	26	(38.2)	26	12	(46.2)	67	16	(23.9)	161	54	(33.5)
25.0 to <30.0 kg/m^2	105	36	(34.3)	23	4	(17.4)	60	19	(31.7)	188	59	(31.4)
≥30.0 kg/m^2	44	17	(38.6)	15	3	(20.0)	33	10	(30.3)	92	30	(32.6)
Hypertension severity[a] at baseline												
Grade I	146	61	(41.8)	46	13	(28.3)	118	30	(25.4)	310	104	(33.5)
Grade II	61	15	(24.6)	15	5	(33.3)	40	14	(35.0)	116	34	(29.3)
Grade III	9	2	(22.2)	3	1	(33.3)	2	1	(50.0)	14	4	(28.6)
Baseline eGFR												
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	31	11	(35.5)	4	1	(25.0)	32	8	(25.0)	67	20	(29.9)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	155	56	(36.1)	48	15	(31.3)	104	30	(28.8)	307	101	(32.9)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	31	12	(38.7)	12	3	(25.0)	24	7	(29.2)	67	22	(32.8)
Hepatic Injury at Baseline												
No	147	52	(35.4)	41	13	(31.7)	118	31	(26.3)	306	96	(31.4)
Yes	70	27	(38.6)	23	6	(26.1)	42	14	(33.3)	135	47	(34.8)
Cardiac Disorder at Baseline												
No	207	75	(36.2)	63	18	(28.6)	155	43	(27.7)	425	136	(32.0)
Yes	10	4	(40.0)	1	1	(100.0)	5	2	(40.0)	16	7	(43.8)
Diabetes Mellitus at Baseline												
No	178	64	(36.0)	49	17	(34.7)	126	34	(27.0)	353	115	(32.6)
Yes	39	15	(38.5)	15	2	(13.3)	34	11	(32.4)	88	28	(31.8)
Hyperuricaemia at Baseline												
No	141	46	(32.6)	45	13	(28.9)	109	29	(26.6)	295	88	(29.8)
Yes	76	33	(43.4)	19	6	(31.6)	51	16	(31.4)	146	55	(37.7)
Hyperlipidaemia at Baseline												
No	109	37	(33.9)	37	10	(27.0)	76	22	(28.9)	222	69	(31.1)
Yes	108	42	(38.9)	27	9	(33.3)	84	23	(27.4)	219	74	(33.8)

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，
AE：有害事象，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量
各投与群の合計患者数（N）を分母として%を算出した。
a　高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.1.1～11 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.6: 2　二重盲検期に発現した副作用の背景因子による要約（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set）

	T80/H12.5/A5			T80/H12.5			T80/A5			Total		
N=Number of patients n=Patients with any related AE	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Total	217	36	(16.6)	64	1	(1.6)	160	6	(3.8)	441	43	(9.8)
Age												
<65 years	183	30	(16.4)	56	1	(1.8)	134	6	(4.5)	373	37	(9.9)
≥65 years	34	6	(17.6)	8	0	(0.0)	26	0	(0.0)	68	6	(8.8)
Sex												
Male	182	33	(18.1)	49	0	(0.0)	130	6	(4.6)	361	39	(10.8)
Female	35	3	(8.6)	15	1	(6.7)	30	0	(0.0)	80	4	(5.0)
BMI												
<25.0 kg/m^2	68	12	(17.6)	26	0	(0.0)	67	3	(4.5)	161	15	(9.3)
25.0 to <30.0 kg/m^2	105	16	(15.2)	23	1	(4.3)	60	2	(3.3)	188	19	(10.1)
≥30.0 kg/m^2	44	8	(18.2)	15	0	(0.0)	33	1	(3.0)	92	9	(9.8)
Hypertension severity[a] at baseline												
Grade I	146	32	(21.9)	46	0	(0.0)	118	3	(2.5)	310	35	(11.3)
Grade II	61	4	(6.6)	15	1	(6.7)	40	3	(7.5)	116	8	(6.9)
Grade III	9	0	(0.0)	3	0	(0.0)	2	0	(0.0)	14	0	(0.0)
Baseline eGFR												
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	31	3	(9.7)	4	0	(0.0)	32	1	(3.1)	67	4	(6.0)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	155	26	(16.8)	48	1	(2.1)	104	3	(2.9)	307	30	(9.8)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	31	7	(22.6)	12	0	(0.0)	24	2	(8.3)	67	9	(13.4)
Hepatic Injury at Baseline												
No	147	24	(16.3)	41	0	(0.0)	118	5	(4.2)	306	29	(9.5)
Yes	70	12	(17.1)	23	1	(4.3)	42	1	(2.4)	135	14	(10.4)
Cardiac Disorder at Baseline												
No	207	35	(16.9)	63	1	(1.6)	155	6	(3.9)	425	42	(9.9)
Yes	10	1	(10.0)	1	0	(0.0)	5	0	(0.0)	16	1	(6.3)
Diabetes Mellitus at Baseline												
No	178	29	(16.3)	49	1	(2.0)	126	5	(4.0)	353	35	(9.9)
Yes	39	7	(17.9)	15	0	(0.0)	34	1	(2.9)	88	8	(9.1)
Hyperuricaemia at Baseline												
No	141	19	(13.5)	45	1	(2.2)	109	4	(3.7)	295	24	(8.1)
Yes	76	17	(22.4)	19	0	(0.0)	51	2	(3.9)	146	19	(13.0)
Hyperlipidaemia at Baseline												
No	109	18	(16.5)	37	1	(2.7)	76	2	(2.6)	222	21	(9.5)
Yes	108	18	(16.7)	27	0	(0.0)	84	4	(4.8)	219	22	(10.0)

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，
AE：有害事象，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量
各投与群の合計患者数（N）を分母として%を算出した。
a　高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.1.1～11 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(1) 年齢

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の年齢別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，65 歳未満で 35.5%（65/183 名），65 歳以上で 41.2%（14/34 名）であり，65 歳以上で 65 歳未満よりも 5.7%高かった。T80/H12.5 mg 群では，65 歳未満で 26.8%（15/56 名），65 歳以上で 50.0%（4/8 名）であり，65 歳以上で 65 歳未満よりも 20%超高かった。T80/A5 mg 群では，65 歳未満で 28.4%（38/134 名），65 歳以上で 26.9%（7/26 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 2%未満であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，65 歳未満の患者の 2%以上（3/183 名［1.6%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（9.3%），鼻咽頭炎（6.6%），高尿酸血症（4.4%）であり，65 歳以上の患者の 2/34 名（5.9%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中尿酸増加（以上，各 3/34 名，8.8%），転倒（2/34 名，5.9%）であった。65 歳未満で比較的よくみられた有害事象のうち，高尿酸血症を発現した 65 歳以上の患者はいなかった。

T80/H12.5 mg 群では，65 歳未満の患者の 2/56 名（3.6%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/56 名，7.1%）であり，65 歳以上の患者の 2/8 名（25.0%）以上に発現した有害事象も鼻咽頭炎（2/8 名，25.0%）であった。

T80/A5 mg 群では，65 歳未満の患者の 2%以上（2/134 名［1.5%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5.2%），血中尿酸増加（3.7%），血中トリグリセリド増加（4.5%）であり，65 歳以上の患者の 2/26 名（7.7%）以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3/26 名，11.5%），鼻咽頭炎（2/26 名，7.7%）であった。65 歳未満で比較的よくみられた有害事象のうち，血中尿酸増加を発現した 65 歳以上の患者はおらず，血中トリグリセリド増加を発現した 65 歳以上の患者は 1/26 名（3.8%）であった。一方，65 歳以上で比較的よくみられた有害事象のうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した 65 歳未満の患者は 1/134 名（0.7%）であった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の年齢別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，65 歳未満で 16.4%（30/183 名），65 歳以上で 17.6%（6/34 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，65 歳未満で 1.8%（1/56 名），65 歳以上で 0.0%（0/8 名）であった。T80/A5 mg 群では，65 歳未満で 4.5%（6/134 名），65 歳以上で 0.0%（0/26 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，65 歳未満の患者の 2%以上（3/183 名［1.6%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（9.3%），高尿酸血症（4.4%）であり，65 歳以上の患者の 2/34 名（5.9%）以上に発現した副作用は，血中尿酸増加（3/34 名，8.8%）であった。

T80/H12.5 mg 群では，65 歳未満の患者の 1/56 名（1.8%）に発現した副作用は，血中尿酸増加であった。65 歳以上の患者 8 名では副作用は発現しなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/A5 mg 群では，65 歳未満の患者の 2%以上（2/134 名［1.5%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（2.2%）であった。65 歳以上の患者 26 名では副作用は発現しなかった。

(2) 性別

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の性別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，男性で 37.4%（68/182 名），女性で 31.4%（11/35 名）であり，男性で女性よりも 6.0%高かった。T80/H12.5 mg 群では，男性で 24.5%（12/49 名），女性で 46.7%（7/15 名）であり，女性で男性よりも 20%超高かった。T80/A5 mg 群では，男性で 29.2%（38/130 名），女性で 23.3%（7/30 名）であり，男性で女性よりも 5.9%高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，男性の患者の 2%以上（3/182 名［1.6%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（10.4%），鼻咽頭炎（7.1%），高尿酸血症（3.8%），転倒（2.2%）であり，女性の患者の 2/35 名（5.7%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（2/35 名，5.7%）であった。男性で比較的よくみられた有害事象のうち，血中尿酸増加，及び高尿酸血症はいずれも，T80/H12.5/A5 mg 群の女性では 1/35 名（2.9%）に発現し，転倒は女性では発現しなかった。血中尿酸増加では，男性と女性で発現割合の差が 5%超であった（男性 vs 女性 : 10.4%［19/182 名］ vs 2.9%［1/35 名］）。

T80/H12.5 mg 群では，男性の患者の 2/49 名（4.1%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/49 名，8.2%），背部痛（2/49 名，4.1%）であり，女性の患者の 2/15 名（13.3%）以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（2/15 名，13.3%）であった。男性で比較的よくみられた有害事象のうち，背部痛を発現した女性の患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，男性の患者の 2%以上（2/130 名［1.5%］超）に発現した有害事象は，血中トリグリセリド増加（5.4%），鼻咽頭炎，血中尿酸増加（以上，各 3.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.1%）であり，女性の患者の 2/30 名（6.7%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/30 名，13.3%）であった。男性で比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎を除く，血中トリグリセリド増加，血中尿酸増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した女性の患者はいなかった。血中トリグリセリド増加では，男性と女性で発現割合の差が 5%超であった（男性 vs 女性 : 5.4%［7/130 名］ vs 0.0%［0/30 名］）。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の性別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，男性で 18.1%（33/182 名），女性で 8.6%（3/35 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，男性で 0.0%（0/49 名），女性で 6.7%（1/15 名）であった。T80/A5 mg 群では，男性で 4.6%（6/130 名），女性で 0.0%（0/30 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，男性の患者の 2%以上（3/182 名［1.6%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（10.4%），高尿酸血症（3.8%）であり，女性の患者の 2/35 名（5.7%）以上に発現

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

した副作用はなかった。男性で比較的よくみられた副作用の血中尿酸増加，及び高尿酸血症はいずれも，T80/H12.5/A5 mg 群の女性では 1/35 名（2.9%）に発現した。性別によらず，発現した血中尿酸増加，及び高尿酸血症はすべて治験薬との因果関係ありと判断されたため，有害事象の場合と同様に，血中尿酸増加では，男性と女性で発現割合の差が 5%超であった（男性 vs 女性：10.4%［19/182 名］ vs 2.9%［1/35 名］）。発現した副作用の基本語別の種類は女性よりも男性で多かったものの，血中尿酸増加及び高尿酸血症以外の事象を発現した男性は各事象につき 1～2 名であった。

T80/H12.5 mg 群では，男性の患者 49 名で副作用は発現しなかった。女性の患者の 1/15 名（6.7%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。

T80/A5 mg 群では，男性の患者の 2%以上（2/130 名［1.5%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（3.8%）であった。女性の患者 30 名では副作用は発現しなかった。

(3) BMI

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の BMI 別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 38.2%（26/68 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 34.3%（36/105 名），30 kg/m^2 以上で 38.6%（17/44 名）であり，各サブグループ間で発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 46.2%（12/26 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 17.4%（4/23 名），30 kg/m^2 以上で 20.0%（3/15 名）であり，BMI 25 kg/m^2 未満で 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満又は 30 kg/m^2 以上よりも 20%超高く，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上での発現割合の差は 5%未満であった。T80/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 23.9%（16/67 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 31.7%（19/60 名），30 kg/m^2 以上で 30.3%（10/33 名）であり，BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満又は 30 kg/m^2 以上で 25 kg/m^2 未満よりも 5%超高く，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上での発現割合の差は 2%未満であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2/68 名（2.9%）以上に発現した有害事象は，血中尿酸増加（5/68 名，7.4%），鼻咽頭炎（3/68 名，4.4%），高尿酸血症，脂質異常症，転倒（以上，各 2/68 名，2.9%）であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2%以上（2/105 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（9.5%），鼻咽頭炎（5.7%），高尿酸血症（4.8%）であり，30 kg/m^2 以上の患者の 2/44 名（4.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/44 名，13.6%），血中尿酸増加（5/44 名，11.4%），血中トリグリセリド増加，血中クレアチニン増加，血中尿素増加（以上，各 2/44 名，4.5%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎，及び血中尿酸増加は，BMI による 3 つのサブグループに共通した事象であった。

T80/H12.5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2/26 名（7.7%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/26 名，15.4%）であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2/23 名（8.7%）以上に発現した有害事象はなく，30 kg/m^2 以上の患者の 2/15 名（13.3%）以上に発現した有害事象は，鼻

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

咽頭炎（2/15 名，13.3%）であった。BMI 25 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上で比較的よくみられた鼻咽頭炎を発現した 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2/67 名（3.0%）以上に発現した有害事象は，血中トリグリセリド増加（4/67 名，6.0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3/67 名，4.5%），鼻咽頭炎，血中尿酸増加（以上，各 2/67 名，3.0%）であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2/60 名（3.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/60 名，6.7%）であり，30 kg/m^2 以上の患者の 2/33 名（6.1%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（3/33 名，9.1%），血中尿酸増加，血中トリグリセリド増加（以上，各 2/33 名，6.1%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎は，BMI による 3 つのサブグループに共通した事象であった。加えて，血中トリグリセリド増加，及び血中尿酸増加は，BMI 25 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上に共通した事象であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者でも各 1/60 名（1.7%）に発現した。25 kg/m^2 未満で比較的よくみられた有害事象である血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者でも 1/60 名（1.7%）に発現したが，30 kg/m^2 以上の患者 33 名では発現しなかった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の BMI 別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 17.6%（12/68 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 15.2%（16/105 名），30 kg/m^2 以上で 18.2%（8/44 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 0.0%（0/26 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 4.3%（1/23 名），30 kg/m^2 以上で 0.0%（0/15 名）であった。T80/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満で 4.5%（3/67 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 3.3%（2/60 名），30 kg/m^2 以上で 3.0%（1/33 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2/68 名（2.9%）以上に発現した副作用は，血中尿酸増加（5/68 名，7.4%），高尿酸血症，脂質異常症（以上，各 2/68 名，2.9%）であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2%以上（2/105 名［1.9%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（9.5%），高尿酸血症（4.8%）であり，30 kg/m^2 以上の患者の 2/44 名（4.5%）以上に発現した副作用は，血中尿酸増加（5/44 名，11.4%），血中クレアチニン増加，血中尿素増加（以上，各 2/44 名，4.5%）であった。BMI のカテゴリによらず，発現した血中尿酸増加はすべて治験薬との因果関係ありと判断されたため，有害事象の場合と同様に，血中尿酸増加は，BMI によるいずれのサブグループでも発現割合は 5%以上であった。

T80/H12.5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者 26 名及び 30 kg/m^2 以上の患者 15 名で副作用は発現しなかった。25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 1/23 名（4.3%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。

T80/A5 mg 群では，BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2/67 名（3.0%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，1/67 名（1.5%）に発現した副作用は高尿酸血症であった。25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2/60 名（3.3%）以上に発現した副作用はなく，各 1/60 名（1.7%）に発現した副作用は，

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心室性期外収縮，及び尿中ブドウ糖陽性であった。30 kg/m^2 以上の患者の 1/33 名（3.0%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。

(4) 高血圧症重度分類

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の高血圧症重度分類別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，I 度で 41.8%（61/146 名），II 度で 24.6%（15/61 名）及び III 度で 22.2%（2/9 名）であり，I 度で II 度及び III 度よりもそれぞれ 10%超高く，II 度と III 度での発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，I 度で 28.3%（13/46 名），II 度で 33.3%（5/15 名），III 度で 33.3%（1/3 名）であり，各サブグループ間で発現割合の差は 5%以下であった。T80/A5 mg 群では，I 度で 25.4%（30/118 名），II 度で 35.0%（14/40 名），III 度で 50.0%（1/2 名）であり，III 度で I 度及び II 度よりもそれぞれ 20%超及び 10%超高く， II 度で I 度よりも 9.6%高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高血圧症重度分類が I 度の患者の 2%以上（2/146 名［1.4%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（11.0%），鼻咽頭炎（7.5%），高尿酸血症（5.5%），気道感染，脂質異常症及び転倒（以上，各 2.1%）であり，II 度の患者の 2/61 名（3.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中尿酸増加（以上，各 4/61 名，6.6%），咽頭炎（2/61 名，3.3%）であり，III 度の患者の 2/9 名に発現した有害事象は，1 名にインフルエンザ，もう 1 名に挫傷及び転倒であった。高血圧症重度分類が I 度の患者で比較的よくみられた有害事象のうち，高尿酸血症は II 度及び III 度の患者での発現はなく，サブグループ間で発現割合の差が 5%超であった（I 度 vs II 度 vs III 度：5.5%［8/146 名］ vs 0.0%［0/61 名］ vs 0.0%［0/9 名］）。

T80/H12.5 mg 群では，高血圧症重度分類が I 度の患者の 2/46 名（4.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/46 名，13.0%），背部痛（2/46 名，4.3%）であり，II 度の患者の 2/15 名（13.3%）以上に発現した有害事象はなく，III 度の患者の 1/3 名（33.3%）に発現した有害事象は気道感染であった。

T80/A5 mg 群では，高血圧症重度分類が I 度の患者の 2%以上（2/118 名［1.7%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5.1%），血中トリグリセリド増加（4.2%），血中尿酸増加（3.4%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.5%）であり，II 度の患者の 2/40 名（5.0%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中トリグリセリド増加（以上，各 2/40 名，5.0%）であり，III 度の患者の 1/2 名（50.0%）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎及び頚部痛であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎は，高血圧症重度分類による 3 つのサブグループに共通した事象であった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の高血圧症重度分類別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では I 度で 21.9%（32/146 名），II 度で 6.6%（4/61 名）であった。T80/H12.5 mg

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

群では，I 度で 0.0%（0/46 名），II 度で 6.7%（1/15 名）であった。T80/A5 mg 群では，I 度で 2.5%（3/118 名），II 度で 7.5%（3/40 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高血圧症重度分類が I 度の患者の 2%以上（2/146 名［1.4%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（11.0%），高尿酸血症（5.5%）であり，II 度の患者の 4/61 名（6.6%）に発現した副作用はすべて血中尿酸増加であった。

T80/H12.5 mg 群では，I 度の患者 46 名で副作用は発現しなかった。II 度の患者 1/15 名（6.7%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。

T80/A5 mg 群では，I 度の患者の 2/118 名（1.7%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，1/118 名（0.8%）に発現した副作用は高尿酸血症であった。

(5) eGFR

ベースラインの eGFR に基づく腎機能の程度を，腎機能正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2），軽度腎機能障害（60≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2），中等度腎機能障害（30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2），高度又は末期腎機能障害（<30 mL/min/1.73 m^2）に分類した。ただし，1348.1 試験及び 1348.2 試験では，高度又は末期腎機能障害の患者を組み入れていない（表 1.3: 1）。

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，eGFR に基づく腎機能の程度別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，腎機能正常で 35.5%（11/31 名），軽度腎機能障害で 36.1%（56/155 名），中等度腎機能障害で 38.7%（12/31 名）であり，各サブグループ間で発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，腎機能正常で 25.0%（1/4 名），軽度腎機能障害で 31.3%（15/48 名），中等度腎機能障害で 25.0%（3/12 名）であり，軽度腎機能障害で腎機能正常及び中等度腎機能障害よりも 6.3%高く，腎機能正常と中等度腎機能障害での発現割合は同じであった。T80/A5 mg 群では，腎機能正常で 25.0%（8/32 名），軽度腎機能障害で 28.8%（30/104 名），中等度腎機能障害で 29.2%（7/24 名）であり，各サブグループ間で発現割合の差は 5%未満であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，腎機能正常の患者の 2/31 名（6.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，気道感染，血中尿酸増加（以上，各 2/31 名，6.5%）であり，軽度腎機能障害の患者の 2%以上（3/155 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（10.3%），鼻咽頭炎（7.1%），高尿酸血症（3.9%）であり，中等度腎機能障害の患者の 2/31 名（6.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，脂質異常症，高尿酸血症，上気道の炎症，血中尿酸増加，及び転倒（以上，各 2/31 名，6.5%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎及び血中尿酸増加は，eGFR に基づく腎機能の程度別の 3 つのサブグループに共通していた。腎障害関連有害事象では，血中クレアチニン増加，及び血中尿素増加が軽度腎機能障害の患者の 2/155 名（1.3%）に発現した（ただし，2 名とも血中クレアチニン増加と血中尿素増加の両事象を発現した；2.1.6.6-1) 項）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/H12.5 mg 群では，腎機能正常の患者 1/4 名（25.0%）に発現した有害事象は胸痛であった。軽度腎機能障害の患者の 2/48 名（4.2%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5/48 名，10.4%），背部痛（2/48 名，4.2%）であった。中等度腎機能障害の患者の各 1/12 名（8.3%）に発現した有害事象は，気管支炎，鼻咽頭炎，及び上気道の炎症であった。eGFR に基づく腎機能の程度によらず，腎障害関連有害事象を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，腎機能正常の患者の 2/32 名（6.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，（3/32 名，9.4%），血中トリグリセリド増加（2/32 名，6.3%）であった。軽度腎機能障害の患者の 2%以上（2/104 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5.8%），血中尿酸増加，血中トリグリセリド増加（以上，各 3.8%）であった。中等度腎機能障害の患者の 2/24 名（8.3%）以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以上，各 2/24 名，8.3%）であった。腎障害関連有害事象では，蛋白尿が軽度腎機能障害の患者の 1/104 名（1.0%）に，血中クレアチニン増加が中等度腎機能障害の患者の 1/24 名（4.2%）に発現した。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，eGFR に基づく腎機能の程度別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，腎機能正常で 9.7%（3/31 名），軽度腎機能障害で 16.8%（26/155 名），中等度腎機能障害で 22.6%（7/31 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，腎機能正常で 0.0%（0/4 名），軽度腎機能障害で 2.1%（1/48 名），中等度腎機能障害で 0.0%（0/12 名）であった。T80/A5 mg 群では，腎機能正常で 3.1%（1/32 名），軽度腎機能障害で 2.9%（3/104 名），中等度腎機能障害で 8.3%（2/24 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，腎機能正常の患者の 2/31 名（6.5%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，1/31 名（3.2%）に発現した副作用は紫斑であった。軽度腎機能障害の患者の 2%以上（3/155 名［1.9%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（10.3%），高尿酸血症（3.9%）であった。中等度腎機能障害の患者の各 2/31 名（6.5%）に発現した副作用は，脂質異常症，高尿酸血症，及び血中尿酸増加であり，1/31 名（3.2%）に発現した副作用は意識消失であった。これらの比較的よくみられた副作用のうち，血中尿酸増加は eGFR に基づく腎機能の程度別の 3 つのサブグループに共通していた。腎障害関連事象では，軽度腎機能障害の患者の 2/155 名（1.3%）に発現した血中クレアチニン増加，及び血中尿素増加（2 名とも両事象を発現）はいずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

T80/H12.5 mg 群では，腎機能正常の患者 4 名及び中等度腎機能障害の患者 12 名で副作用は発現しなかった。軽度腎機能障害の患者の 1/48 名（2.1%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。eGFR に基づく腎機能の程度によらず，腎障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，腎機能正常の患者の 1/32 名（3.1%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。軽度腎機能障害の患者の 2/104 名（1.9%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，1/104 名（1.0%）に発現した副作用は尿中ブドウ糖陽性であった。中等度腎機能障害の患者の各 1/24 名

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（4.2%）に発現した有害事象は，高尿酸血症，及び心室性期外収縮であった。eGFR に基づく腎機能の程度によらず，腎障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

(6) ベースラインでの肝障害の合併

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，ベースラインでの肝障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，肝障害なしで 35.4%（52/147 名），肝障害ありで 38.6%（27/70 名）であり，サブグループ間で発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，肝障害なしで 31.7%（13/41 名），肝障害ありで 26.1%（6/23 名）であり，肝障害なしで肝障害ありよりも 5.6%高かった。T80/A5 mg 群では，肝障害なしで 26.3%（31/118 名），肝障害ありで 33.3%（14/42 名）であり，肝障害ありで肝障害なしよりも 7.0%高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，肝障害なしの患者の 2%以上（3/147 名［2.0%］以上）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（8.2%），鼻咽頭炎（5.4%），高尿酸血症（4.8%），転倒（2.0%）であり，肝障害ありの患者の 2/70 名（2.9%）以上に発現した有害事象は，血中尿酸増加（8/70 名，11.4%），鼻咽頭炎（7/70 名，10.0%），頭痛（2/70 名，2.9%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎及び血中尿酸増加は，ベースラインでの肝障害合併の有無別の 2 つのサブグループに共通した事象で，いずれのサブグループでもそれぞれの発現割合は 5%以上であった。肝障害関連有害事象では，肝機能異常，及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が肝障害なしの患者の各 1/147 名（0.7%）に発現し，アルコール性肝疾患が肝障害ありの患者の 1/70 名（1.4%）に発現した。

T80/H12.5 mg 群では，肝障害なしの患者の 2/41 名（4.9%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/41 名，14.6%）であった。肝障害ありの患者の 2/23 名（8.7%）以上に発現した有害事象はなく，各 1/23 名（4.3%）に発現した有害事象は，気管支炎，慢性副鼻腔炎，高血圧，背部痛，脊柱管狭窄症，血中尿酸増加，及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（ただし，血中尿酸増加と γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は同一患者に発現）であった。肝障害関連有害事象は，肝障害ありの患者の 1/23 名（4.3%）に発現した γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった。

T80/A5 mg 群では，肝障害なしの患者の 2%以上（2/118 名［1.7%］超）に発現した有害事象は，血中トリグリセリド増加（5.1%），血中尿酸増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以上，各 3.4%），鼻咽頭炎（2.5%）であった。肝障害ありの患者の 2/42 名（4.8%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/42 名，14.3%）であった。肝障害関連有害事象では，肝障害なしの患者の各 1/118 名（0.8%）に，肝機能異常，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が発現（ただし，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同一患者に発現）し，肝障害ありの患者の 1/42 名（2.4%）に γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，ベースラインでの肝障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，肝障害なしで 16.3%（24/147 名），肝障害ありで 17.1%（12/70 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，肝障害なしで 0.0%（0/41 名），肝障害ありで 4.3%（1/23 名）であった。T80/A5 mg 群では，肝障害なしで 4.2%（5/118 名），肝障害ありで 2.4%（1/42 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，肝障害なしの患者の 2%以上（3/147 名［2.0%］以上）に発現した副作用は，血中尿酸増加（8.2%），高尿酸血症（4.8%）であった。肝障害ありの患者の 2/70 名（2.9%）以上に発現した副作用は，血中尿酸増加（8/70 名，11.4%）のみであった。ベースラインでの肝障害合併の有無によらず，肝障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

T80/H12.5 mg 群では，肝障害なしの患者 41 名で副作用は発現しなかった。肝障害ありの患者 1/23 名（4.3%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。ベースラインでの肝障害合併の有無によらず，肝障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，肝障害なしの患者の 2/118 名（1.7%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，各 1/118 名（0.8%）に発現した副作用は，高尿酸血症，心室性期外収縮，尿中ブドウ糖陽性であった。肝障害ありの患者 1/42 名（2.4%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。ベースラインでの肝障害合併の有無によらず，肝障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

(7) ベースラインでの心臓障害の合併

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，ベースラインでの心臓障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，心臓障害なしで 36.2%（75/207 名），心臓障害ありで 40.0%（4/10 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，心臓障害なしで 28.6%（18/63 名），心臓障害ありで 100.0%（1/1 名）であり，心臓障害ありで心臓障害なしよりも 20%超高かった。T80/A5 mg 群では，心臓障害なしで 27.7%（43/155 名），心臓障害ありで 40.0%（2/5 名）であり，心臓障害ありで心臓障害なしよりも 10%超高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，心臓障害なしの患者の 2%以上（4/207 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（9.7%），鼻咽頭炎（6.3%），高尿酸血症（3.4%）であった。心臓障害ありの患者の 2/10 名（20.0%）以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（2/10 名，20.0%）のみであった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎は，ベースラインでの心臓障害合併の有無別の 2 つのサブグループに共通した事象で，いずれのサブグループでも発現割合は 5%超であった。心臓障害なしの患者で比較的よくみられた有害事象であった血中尿酸増加は，心臓障害ありの患者 10 名では発現しなかった。高尿酸血症は，心臓障害ありの患者の 1/10 名（10.0%）に発現した。心臓障害関連有害事象では，心臓障害なしの患者の 1/207 名（0.5%）に心房細動及び頻脈の 2 事象が発現した。心臓障害ありの患者 10 名で心臓障害関連有害事象は発現しなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/H12.5 mg 群では，心臓障害なしの患者の 2/63 名（3.2%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/63 名，9.5%），背部痛（2/63 名，3.2%）であった。心臓障害ありの患者 1/1 名（100.0%）に発現した有害事象は高血圧であった。ベースラインでの心臓障害合併の有無によらず，心臓障害関連有害事象を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，心臓障害なしの患者の 2%以上（3/155 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5.8%），血中トリグリセリド増加（4.5%），血中尿酸増加（3.2%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.6%）であった。心臓障害ありの患者の各 1/5 名（20.0%）に発現した有害事象は，インフルエンザ，及び凍傷であった。心臓障害関連有害事象では，心臓障害なしの患者の 1/155 名（0.6%）に動悸，別の 1/155 名（0.6%）に心室性期外収縮が発現した。心臓障害ありの患者 5 名で心臓障害関連有害事象は発現しなかった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，ベースラインでの心臓障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，心臓障害なしで 16.9%（35/207 名），心臓障害ありで 10.0%（1/10 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，心臓障害なしで 1.6%（1/63 名），心臓障害ありで 0.0%（0/1 名）であった。T80/A5 mg 群では，心臓障害なしで 3.9%（6/155 名），心臓障害ありで 0.0%（0/5 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群心臓障害なしの患者の 2%以上（4/207 名［1.9%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（9.7%），高尿酸血症（3.4%）であった。心臓障害ありの患者の 1/10 名に発現した副作用は高尿酸血症であった。心臓障害なしの患者の 1/207 名（0.5%）に発現した心房細動及び頻脈の 2 事象はいずれも治験薬との因果関係ありと判断され，心臓障害関連副作用であった。

T80/H12.5 mg 群では，心臓障害なしの患者 1/63 名に発現した副作用は血中尿酸増加であった。心臓障害ありの患者 1 名で副作用は発現しなかった。ベースラインでの心臓障害合併の有無によらず，心臓障害関連副作用を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，心臓障害なしの患者の 2%以上（3/155 名［1.9%］超）に発現した有害事象はなく，3/155 名（1.9%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，各 1/155 名（0.6%）に発現した副作用は，高尿酸血症，心室性期外収縮，及び尿中ブドウ糖陽性であった。心臓障害ありの患者 5 名で副作用は発現しなかった。心臓障害なしの患者 1/155 名（0.6%）に発現した心室性期外収縮は，心臓障害関連副作用であった。

(8) ベースラインでの糖尿病の合併

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，ベースラインでの糖尿病合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，糖尿病なしで 36.0%（64/178 名），糖尿病ありで 38.5%（15/39 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 5%未満であった。T80/H12.5 mg 群では，糖尿病なしで 34.7%（17/49 名），糖尿病ありで 13.3%（2/15 名）であり，糖尿病なしで

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

糖尿病ありよりも 20%超高かった。T80/A5 mg 群では，糖尿病なしで 27.0%（34/126 名），糖尿病ありで 32.4%（11/34 名）であり，糖尿病ありで糖尿病なしよりも 5.4%高かった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，糖尿病なしの患者 2%以上（3/178 名［1.7%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（7.9%），血中尿酸増加（7.9%），高尿酸血症（4.5%）であった。糖尿病ありの患者の 2/39 名（5.1%）以上に発現した有害事象は，血中尿酸増加（6/39 名，15.4%），及び咽頭炎（2/39 名，5.1%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，血中尿酸増加は，ベースラインでの糖尿病合併の有無別の 2 つのサブグループに共通した事象で，いずれのサブグループでも発現割合は 5%超であった。有害事象として 2 型糖尿病（基本語）を発現した患者は，糖尿病ありの患者の 1/39 名（2.6%）であった。その他の糖代謝関連有害事象を発現した患者はいなかった。

T80/H12.5 mg 群では，糖尿病なしの患者の 2/49 名（4.1%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5/49 名，10.2%），及び背部痛（2/49 名，4.1%）であった。糖尿病ありの患者の各 1/15 名（6.7%）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，及び慢性副鼻腔炎であった。ベースラインでの糖尿病合併の有無によらず，糖代謝関連有害事象を発現した患者はいなかった。

T80/A5 mg 群では，糖尿病なしの患者の 2%（2/126 名［1.6%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中トリグリセリド増加（以上，各 4.8%），血中尿酸増加（4.0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.2%）であった。糖尿病ありの患者の 2/34 名（5.9%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（3/34 名，8.8%）であった。ベースラインでの糖尿病合併の有無によらず，有害事象として 2 型糖尿病（基本語）を発現した患者はいなかった。その他の糖代謝関連有害事象では，尿中ブドウ糖陽性が糖尿病なしの患者の 2/126 名（1.6%）に発現した。糖尿病ありの患者 34 名では糖代謝関連有害事象は発現しなかった。

b)　治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，ベースラインでの糖尿病合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，糖尿病なしで 16.3%（29/178 名），糖尿病ありで 17.9%（7/39 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，糖尿病なしで 2.0%（1/49 名），糖尿病ありで 0.0%（0/15 名）であった。T80/A5 mg 群では，糖尿病なしで 4.0%（5/126 名），糖尿病ありで 2.9%（1/34 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，糖尿病なしの患者 2%以上（3/178 名［1.7%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（7.9%）及び高尿酸血症（4.5%）であった。糖尿病ありの患者の 2/39 名（5.1%）以上に発現した副作用も，血中尿酸増加（6/39 名，15.4%）のみであった。ベースラインでの糖尿病合併の有無によらず，糖代謝関連副作用を発現した患者はいなかった。

T80/H12.5 mg 群では，糖尿病なしの患者 1/49 名に発現した副作用は血中尿酸増加であった。糖尿病ありの患者 15 名で副作用は発現しなかった。

T80/A5 mg 群では，糖尿病なしの患者の 2%（2/126 名［1.6%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（2.4%）であり，各 1/126 名（0.8%）に発現した副作用は，高尿酸血症，及び尿中ブド

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ウ糖陽性であった。尿中ブドウ糖陽性は糖代謝関連副作用であった。糖尿病ありの患者 1/34 名に発現した副作用は心室性期外収縮であった。

(9) ベースラインでの高尿酸血症の合併

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，ベースラインでの高尿酸血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，高尿酸血症なしで 32.6%（46/141 名），高尿酸血症ありで 43.4%（33/76 名）であり，高尿酸血症ありで高尿酸血症なしよりも 10%超高かった。T80/H12.5 mg 群では，高尿酸血症なしで 28.9%（13/45 名），高尿酸血症ありで 31.6%（6/19 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 5%未満であった。T80/A5 mg 群では，高尿酸血症なしで 26.6%（29/109 名），高尿酸血症ありで 31.4%（16/51 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 5%未満であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 2%以上（2/141 名［1.4%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（9.2%），鼻咽頭炎（6.4%），脂質異常症（2.1%）であり，高尿酸血症ありの患者の 2/76 名（2.6%）以上に発現した有害事象は，高尿酸血症，血中尿酸増加（以上，各 7/76 名，9.2%），鼻咽頭炎（6/76 名，7.9%），転倒（3/76 名，3.9%），咽頭炎，血中トリグリセリド増加，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，靭帯捻挫（以上，各 2/76 名，2.6%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎及び血中尿酸増加では，高尿酸血症なしと高尿酸血症ありでの発現割合の差は 2%未満であった。有害事象として高尿酸血症（基本語）を発現した患者は，高尿酸血症なしの患者では 1/141 名（0.7%）のみであったのに対し，高尿酸血症ありの患者では 7/76 名（9.2%）であり，高尿酸血症ありで高尿酸血症なしよりも発現割合が 5%超高かった。

T80/H12.5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 2/45 名（4.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/45 名，8.9%），背部痛（2/45 名，4.4%）であり，高尿酸血症ありの患者の 2/19 名（10.5%）以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（2/19 名，10.5%）であった。ベースラインでの高尿酸血症の合併の有無によらず，尿酸増加関連有害事象である高尿酸血症を発現した患者はいなかった。血中尿酸増加を発現した患者は，高尿酸血症なしの患者の 1/45 名（2.2%）のみであった。

T80/A5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 2%以上（2/109 名［1.8%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6.4%），血中尿酸増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以上，各 3.7%）であり，高尿酸血症ありの患者の 2/51 名（3.9%）以上に発現した有害事象は，血中トリグリセリド増加（5/51 名，9.8%），鼻咽頭炎（2/51 名，3.9%）であった。尿酸増加関連有害事象である高尿酸血症を発現した患者は，高尿酸血症ありの患者の 1/51 名（2.0%）のみであった。血中尿酸増加を発現した患者は，高尿酸血症なしの患者では 4/45 名（3.7%），高尿酸血症ありの患者では 1/51 名（2.0%）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，ベースラインでの高尿酸血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，高尿酸血症なしで 13.5%（19/141 名），高尿酸血症ありで 22.4%（17/76 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，高尿酸血症なしで 2.2%（1/45 名），高尿酸血症ありで 0.0%（0/19 名）であった。T80/A5 mg 群では，高尿酸血症なしで 3.7%（4/109 名），高尿酸血症ありで 3.9%（2/51 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 2%以上（2/141 名［1.4%］超）に発現した副作用は血中尿酸増加（9.2%）のみであり，高尿酸血症ありの患者の 2/76 名（2.6%）以上に発現した副作用は，高尿酸血症，血中尿酸増加（以上，各 7/76 名，9.2%），血中クレアチニン増加，血中尿素増加（以上，各 2/76 名，2.6%）であった。ベースラインでの高尿酸血症の合併の有無によらず，発現した高尿酸血症及び血中尿酸増加はすべて治験薬との因果関係ありと判断されたため，有害事象の場合と同様に，高尿酸血症の発現割合は，高尿酸血症ありで高尿酸血症なしよりも 5%超高かった。

T80/H12.5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 1/45 名（2.2%）に発現した副作用は，血中尿酸増加であった。高尿酸血症ありの患者 19 名では副作用は発現しなかった。

T80/A5 mg 群では，高尿酸血症なしの患者の 3/109 名（2.8%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，1/109 名（0.9%）に発現した副作用は尿中ブドウ糖陽性であった。高尿酸血症ありの患者の各 1/51 名（2.0%）に発現した副作用は，高尿酸血症，及び心室性期外収縮であった。

(10) ベースラインでの高脂血症の合併

a) 有害事象

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した有害事象の，ベースラインでの高脂血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 1）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，高脂血症なしで 33.9%（37/109 名），高脂血症ありで 38.9%（42/108 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 5.0%であった。T80/H12.5 mg 群では，高脂血症なしで 27.0%（10/37 名），高脂血症ありで 33.3%（9/27 名）であり，高脂血症ありで高脂血症なしよりも 6.3%高かった。T80/A5 mg 群では，高脂血症なしで 28.9%（22/76 名），高脂血症ありで 27.4%（23/84 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 2%未満であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高脂血症なしの患者の 2%以上（2/109 名［1.8%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（8.3%），鼻咽頭炎（6.4%），高尿酸血症（5.5%）であった。高脂血症ありの患者の 2%以上（2/108 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，血中尿酸増加（10.2%）及び鼻咽頭炎（7.4%）であった。これらの比較的よくみられた有害事象のうち，鼻咽頭炎及び血中尿酸増加は，ベースラインでの高脂血症合併の有無別の 2 つのサブグループに共通した事象で，いずれのサブグループでもそれぞれの発現割合は 5%超であった。ベースラインでの高脂血症合併の有無によらず，有害事象として高脂血症（基本語）を発現した患者はいなかった。その他の脂質異常関連有害事象では，血中トリグリセリド増加を発現した患者は，高脂血症なしの患者の

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2/109 名（1.8%）及び高脂血症ありの患者の 1/108 名（0.9%）であった。脂質異常症を発現した患者は，高脂血症なしの患者の 1/109 名（0.9%）及び高脂血症ありの患者の 2/108 名（1.9%）であった（2.1.6.5-1) 項）。

T80/H12.5 mg 群では，高脂血症なしの患者の 2/37 名（5.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（3/37 名，8.1%）であり，高脂血症ありの患者の 2/27 名（7.4%）以上に発現した有害事象も，鼻咽頭炎（3/27 名，11.1%）であった。有害事象として高脂血症（基本語）を発現した患者は，高脂血症ありの患者 1/27 名（3.7%）であった。その他の脂質異常関連有害事象を発現した患者はいなかった（2.1.6.5-1) 項）。

T80/A5 mg 群では，高脂血症なしの患者の 2/76 名（2.6%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，血中トリグリセリド増加（以上，各 4/76 名，5.3%），血中尿酸増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以上，各 3/76 名，3.9%）であった。高脂血症ありの患者の 2/84 名（2.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5/84 名，6.0%），血中トリグリセリド増加（3/84 名，3.6%），咽頭炎，血中尿酸増加，（2/84 名，2.4%）であった。ベースラインでの高脂血症合併の有無によらず，有害事象として高脂血症（基本語）を発現した患者はいなかった。その他の脂質異常関連有害事象では，血中トリグリセリド増加は，ベースラインでの高脂血症合併の有無別の 2 つのサブグループに共通して，比較的よくみられた事象あった。脂質異常症は，高脂血症ありの患者の 1/84 名（1.2%）に発現した（2.1.6.5-1) 項）。

b)　治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 1 での二重盲検期に発現した副作用の，ベースラインでの高脂血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 2）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，高脂血症なしで 16.5%（18/109 名），高脂血症ありで 16.7%（18/108 名）であった。T80/H12.5 mg 群では，高脂血症なしで 2.7%（1/37 名），高脂血症ありで 0.0%（0/27 名）であった。T80/A5 mg 群では，高脂血症なしで 2.6%（2/76 名），高脂血症ありで 4.8%（4/84 名）であった。

T80/H12.5/A5 mg 群では，高脂血症なしの患者の 2%以上（2/109 名［1.8%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（8.3%）及び高尿酸血症（5.5%）であった。高脂血症ありの患者の 2%以上（2/108 名［1.9%］超）に発現した副作用は，血中尿酸増加（10.2%）のみであった。脂質異常関連副作用は，脂質異常症のみであり，高脂血症なしの患者の 1/109 名（0.9%）及び高脂血症ありの患者の 1/108 名（0.9%）に発現した。

T80/H12.5 mg 群では，高脂血症なしの 1/37 名（2.7%）に発現した副作用は血中尿酸増加であった。高脂血症ありの患者 27 名で副作用は発現しなかった。ベースラインでの高脂血症合併の有無によらず，脂質異常関連副作用は発現しなかった。

T80/A5 mg 群では，高脂血症なしの患者の各 1/76 名（1.3%）に発現した副作用は，心室性期外収縮，及び血中尿酸増加であった。高脂血症ありで 2/84 名（2.4%）に発現した副作用は血中尿酸増加であり，各 1/84 名（1.2%）に発現した副作用は，高尿酸血症，及び尿中ブドウ糖陽性であった。ベースラインでの高脂血症合併の有無によらず，脂質異常関連副作用は発現しなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 の有害事象の要約について，10 項目の背景因子（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）によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.4.2～11］に示した。試験グループ 4 で発現したすべての有害事象の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.4.2～11］に，すべての副作用の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.3.4.2～11］に示した。また，試験グループ 4 の発現時期別有害事象の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.4.2～11］に，発現時期別副作用の背景因子によるサブグループ解析の結果を［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.8.8.2～11］に示した。

試験グループ 4 で発現した有害事象及び副作用の背景因子による要約を，それぞれ表 2.1.1.6: 3 及び表 2.1.1.6: 4 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.6: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象の背景因子による要約（1348.2 試験, TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext			T80/H12.5+Ext			Total		
N=Number of patinets n=Patinets with any AE	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Total	68	52	(76.5)	61	39	(63.9)	129	91	(70.5)
Age									
<65 years	53	41	(77.4)	53	32	(60.4)	106	73	(68.9)
≥65 years	15	11	(73.3)	8	7	(87.5)	23	18	(78.3)
Sex									
Male	55	41	(74.5)	47	28	(59.6)	102	69	(67.6)
Female	13	11	(84.6)	14	11	(78.6)	27	22	(81.5)
BMI									
<25.0 kg/m^2	22	17	(77.3)	24	17	(70.8)	46	34	(73.9)
25.0 to <30.0 kg/m^2	35	25	(71.4)	22	14	(63.6)	57	39	(68.4)
≥30.0 kg/m^2	11	10	(90.9)	15	8	(53.3)	26	18	(69.2)
Hypertension severity[a] at baseline									
Grade I	39	34	(87.2)	44	29	(65.9)	83	63	(75.9)
Grade II	25	14	(56.0)	14	7	(50.0)	39	21	(53.8)
Grade III	4	4	(100.0)	3	3	(100.0)	7	7	(100.0)
Baseline eGFR									
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	7	6	(85.7)	4	3	(75.0)	11	9	(81.8)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	46	37	(80.4)	45	27	(60.0)	91	64	(70.3)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	15	9	(60.0)	12	9	(75.0)	27	18	(66.7)
Hepatic Injury at Baseline									
No	45	33	(73.3)	40	26	(65.0)	85	59	(69.4)
Yes	23	19	(82.6)	21	13	(61.9)	44	32	(72.7)
Cardiac Disorder at Baseline									
No	66	50	(75.8)	61	39	(63.9)	127	89	(70.1)
Yes	2	2	(100.0)	0	0	(0.0)	2	2	(100.0)
Diabetes Mellitus at Baseline									
No	58	44	(75.9)	47	32	(68.1)	105	76	(72.4)
Yes	10	8	(80.0)	14	7	(50.0)	24	15	(62.5)
Hyperuricaemia at Baseline									
No	44	33	(75.0)	43	26	(60.5)	87	59	(67.8)
Yes	24	19	(79.2)	18	13	(72.2)	42	32	(76.2)
Hyperlipidaemia at Baseline									
No	38	29	(76.3)	34	22	(64.7)	72	51	(70.8)
Yes	30	23	(76.7)	27	17	(63.0)	57	40	(70.2)

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，Ext：extension,
AE：有害事象，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量,
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（N）を分母として%を算出した。
a　高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.4.1～11 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.6: 4　二重盲検期 + 継続期に発現した副作用の背景因子による要約（1348.2 試験, TS for T80/H12.5/A5）

	T80/H12.5/A5+Ext			T80/H12.5+Ext			Total		
N=Number of patinets n=Patinets with any related AE	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Total	68	4	(5.9)	61	1	(1.6)	129	5	(3.9)
Age									
<65 years	53	1	(1.9)	53	0	(0.0)	106	1	(0.9)
≥65 years	15	3	(20.0)	8	1	(12.5)	23	4	(17.4)
Sex									
Male	55	4	(7.3)	47	1	(2.1)	102	5	(4.9)
Female	13	0	(0.0)	14	0	(0.0)	27	0	(0.0)
BMI									
<25.0 kg/m^2	22	2	(9.1)	24	0	(0.0)	46	2	(4.3)
25.0 to <30.0 kg/m^2	35	2	(5.7)	22	0	(0.0)	57	2	(3.5)
≥30.0 kg/m^2	11	0	(0.0)	15	1	(6.7)	26	1	(3.8)
Hypertension severity[a] at baseline									
Grade I	39	3	(7.7)	44	1	(2.3)	83	4	(4.8)
Grade II	25	0	(0.0)	14	0	(0.0)	39	0	(0.0)
Grade III	4	1	(25.0)	3	0	(0.0)	7	1	(14.3)
Baseline eGFR									
≥90 mL/min/1.73 m^2 (normal)	7	0	(0.0)	4	0	(0.0)	11	0	(0.0)
60 to <90 mL/min/1.73 m^2 (mild)	46	3	(6.5)	45	0	(0.0)	91	3	(3.3)
30 to <60 mL/min/1.73 m^2 (moderate)	15	1	(6.7)	12	1	(8.3)	27	2	(7.4)
Hepatic Injury at Baseline									
No	45	3	(6.7)	40	1	(2.5)	85	4	(4.7)
Yes	23	1	(4.3)	21	0	(0.0)	44	1	(2.3)
Cardiac Disorder at Baseline									
No	66	4	(6.1)	61	1	(1.6)	127	5	(3.9)
Yes	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	0	(0.0)
Diabetes Mellitus at Baseline									
No	58	3	(5.2)	47	0	(0.0)	105	3	(2.9)
Yes	10	1	(10.0)	14	1	(7.1)	24	2	(8.3)
Hyperuricaemia at Baseline									
No	44	2	(4.5)	43	1	(2.3)	87	3	(3.4)
Yes	24	2	(8.3)	18	0	(0.0)	42	2	(4.8)
Hyperlipidaemia at Baseline									
No	38	1	(2.6)	34	0	(0.0)	72	1	(1.4)
Yes	30	3	(10.0)	27	1	(3.7)	57	4	(7.0)

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，
AE：有害事象，BMI：体格指数，eGFR：推定糸球体濾過量，
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（N）を分母として%を算出した。
a　高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 4.1.4.1～11 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(1) 年齢

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の年齢別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，65 歳未満で 68.9%（73/106 名），65 歳以上で 78.3%（18/23 名）であり，65 歳以上で 65 歳未満よりも 9.4%高かった。

65 歳未満の患者全体の 2%以上（2/106 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（33.0%），気道感染（5.7%），湿疹，咽頭炎，背部痛（以上，各 3.8%），胃腸炎，インフルエンザ，上気道感染，上気道の炎症，咳嗽，腹部不快感，便秘，下痢，胃食道逆流性疾患，胸痛（以上，各 2.8%）であった。

65 歳以上の患者全体の 2/23 名（8.7%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（6/23 名，26.1%），上気道の炎症，転倒（以上，各 4/23 名，17.4%），浮動性めまい，下腹部痛，腹部不快感，便秘，肺炎（以上，各 2/23 名，8.7%）であった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の年齢別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，65 歳未満で 1/106 名（0.9%），65 歳以上で 4/23 名（17.4%）であった。

65 歳未満の患者 1/106 名に発現した副作用は，高尿酸血症（0.9%；T80/H12.5/A5 mg＋Ext 群の 1/53 名）であった。

65 歳以上の患者全体の 2/23 名（8.7%）以上に発現した副作用はなく，各 1/23 名（4.3%）に発現した副作用は，高尿酸血症，浮動性めまい，意識消失，低血圧，起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。

(2) 性別

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の性別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，男性で 67.6%（69/102 名），女性で 81.5%（22/27 名）であり，女性で男性よりも 10%超高かった。

男性の患者全体の 2%以上（2/102 名［2.0%］以上）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（32.4%），気道感染（4.9%），咽頭炎，上気道の炎症，便秘，湿疹（以上，各 3.9%），肺炎，気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，頭痛，咳嗽，胃食道逆流性疾患，転倒（以上，各 2.9%），胃腸炎，高尿酸血症，浮動性めまい，喘息，腹部不快感，齲歯，歯周病，筋痙縮，筋骨格痛，筋骨格硬直，背部痛，胸痛（以上，各 2.0%）であった。

女性の患者全体の 2/27 名（7.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（29.6%），上気道の炎症，腹部不快感（以上，各 3/27 名，11.1%），下腹部痛，下痢，胃炎，関節痛，背部痛，挫傷，脊椎圧迫骨折（以上，各 2/27 名，7.4%）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の性別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，男性で 4.9%（5/102 名），女性で 0.0%（0/27 名）であった。

男性の患者全体の 2/102 名（2.0%）に発現した副作用は高尿酸血症（T80/H12.5/A5 mg＋Ext 群の 1/55 名及び T80/H12.5 mg＋Ext 群の 1/47 名）のみであり，その他に各 1/102 名（1.0%）に発現した副作用は，浮動性めまい，意識消失，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。

(3) BMI

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の BMI 別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，BMI 25 kg/m^2 未満で 73.9%（34/46 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 68.4%（39/57 名），30 kg/m^2 以上で 69.2%（18/26 名）であり，BMI 25 kg/m^2 未満では 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満よりも 5.5%高く，その他のサブグループ間では発現割合の差は 5%未満であった。

BMI 25 kg/m^2 未満の患者全体の 2/46 名（4.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（15/46 名，32.6%），背部痛（4/46 名，8.7%），浮動性めまい，便秘，腹部不快感，転倒（以上，各 3/46 名，6.5%），膀胱炎，ヘリコバクター感染，咽頭炎，上気道の炎症，下腹部痛，下痢，胃炎，湿疹，関節痛，筋痙縮，裂傷，脊椎圧迫骨折（以上，各 2/46 名，4.3%）であった。

BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者全体の 2/57 名（3.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（16/57 名，28.1%），上気道の炎症（4/57 名，7.0%），気管支炎，インフルエンザ，気道感染，胃食道逆流性疾患，湿疹（以上，各 3/57 名，5.3%），肺炎，喘息，咳嗽，大腸ポリープ（以上，各 2/57 名 3.5%）であった。

BMI 30 kg/m^2 以上の患者全体の 2/26 名（7.7%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（10/26 名，38.5%），胃腸炎，気道感染，咽頭炎，上気道感染，頭痛，発疹（以上，各 2/26 名，7.7%）であった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の BMI 別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，BMI 25 kg/m^2 未満で 4.3%（2/46 名），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で 3.5%（2/57 名），30 kg/m^2 以上で 3.8%（1/26 名）であった。

BMI 25 kg/m^2 未満の患者の 2 名又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の患者の 2 名に共通して発現した副作用はなかった。BMI 25 kg/m^2 未満で各 1/46 名（2.2%）に発現した副作用は，浮動性めまい，及び意識消失であり，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満で各 1/57 名（1.8%）に発現した副作用は，高尿酸血症，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。30 kg/m^2 以上の患者 1/26 名に発現した副作用は高尿酸血症であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(4) 高血圧症重度分類

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の高血圧症重度分類別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，I 度で 75.9%（63/83 名），II 度で 53.8%（21/39 名），III 度で 100.0%（7/7 名）であり，III 度で I 度よりも 20%超高く，I 度で II 度よりも 20%超高かった。

高血圧症重度分類が I 度の患者全体の 2/83 名（2.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（26/83 名，31.3%），上気道の炎症（6/83 名，7.2%），便秘，腹部不快感（以上，各 5/83 名，6.0%），気道感染，下腹部痛，胃食道逆流性疾患，背部痛，胸痛，転倒（以上，各 3/83 名，3.6%），気管支炎，ヘリコバクター感染，咽頭炎，肺炎，上気道感染，痛風，高尿酸血症，頭痛，浮動性めまい，喘息，下痢，大腸ポリープ，皮膚炎，湿疹，発疹，関節痛，変形性関節症，挫傷，裂傷，脊椎圧迫骨折（以上，各 2/83 名，2.4%）であった。

高血圧症重度分類が II 度の患者全体の 2/39 名（5.1%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（11/39 名，28.2%），湿疹（3/39 名，7.7%），胃腸炎，咽頭炎，インフルエンザ，気道感染，筋痙縮（以上，各 2/39 名，5.1%）であった。

高血圧症重度分類が III 度の患者全体の 2/7 名（28.6%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4/7 名，57.1%），筋骨格硬直（2/7 名，28.6%）であった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の高血圧症重度分類別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，I 度で 4.8%（4/83 名），II 度で 0.0%（0/39 名），III 度で 14.3%（1/7 名）であった。

高血圧症重度分類が I 度の患者の 2/83 名（2.4%）に発現した副作用は高尿酸血症（T80/H12.5/A5 mg＋Ext 群の 1/39 名及び T80/H12.5 mg＋Ext 群の 1/44 名）のみであり，その他に 1/83 名（1.2%）に発現した副作用は，意識消失，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。高血圧症重度分類が III 度の患者 1/7 名に発現した副作用は浮動性めまいであった。

(5) eGFR

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の，eGFR に基づく腎機能の程度別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，腎機能正常で 81.8%（9/11 名），軽度腎機能障害で 70.3%（64/91 名），中等度腎機能障害で 66.7%（18/27 名）であり，腎機能正常で軽度腎機能障害又は中等度腎機能障害よりも 10%超高く，軽度腎機能障害と中等度腎機能障害での発現割合の差は 5%未満であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎機能正常の患者全体の 2/11 名（18.2%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（5/11 名，45.5%），気道感染（2/11 名，18.2%）であった。

軽度腎機能障害の患者全体の 2/91 名（2.2%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（28/91 名，30.8%），腹部不快感（5/91 名，5.5%），咽頭炎，気道感染，上気道の炎症（以上，各 4/91 名，4.4%），気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，便秘，胃食道逆流性疾患，湿疹，背部痛（以上，各 3/91 名，3.3%），膀胱炎，ヘリコバクター感染，胃腸炎，ヘリコバクター性胃炎，頭痛，咳嗽，喘息，下腹部痛，下痢，胃炎，歯周病，筋痙縮，筋骨格硬直，変形性関節症，脊椎圧迫骨折（以上，各 2/91 名，2.2%）であった。

中等度腎機能障害の患者全体の 2/27 名（7.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（8/27 名，29.6%），上気道の炎症，転倒（以上，各 3/27 名，11.1%），肺炎，湿疹，胸痛（以上，各 2/27 名，7.4%）であった。

試験グループ 4 では，ベースラインでの eGFR に基づく腎機能の程度によらず，腎障害関連有害事象を発現した患者はいなかった（2.1.6.6-2) 項）。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の，eGFR に基づく腎機能の程度別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，腎機能正常で 0.0%（0/11 名），軽度腎機能障害で 3.3%（3/91 名），中等度腎機能障害で 7.4%（2/27 名）であった。

軽度腎機能障害患者の 2/91 名（2.2%）以上又は中等度腎機能障害の患者の 2/27 名（7.4%）以上に発現した副作用はなかった。軽度腎機能障害患者で各 1/91 名（1.1%）に発現した副作用は，高尿酸血症，浮動性めまい，低血圧，起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。中等度腎機能障害患者で各 1/27 名（3.7%）に発現した副作用は，高尿酸血症，及び意識消失であった。

(6) ベースラインでの肝障害の合併

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の，ベースラインでの肝障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，肝障害なしで 69.4%（59/85 名），肝障害ありで 72.7%（32/44 名）であり，サブグループ間で発現割合の差は 5%未満であった。

肝障害なしの患者全体の 2/85 名（2.4%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（24/85 名，28.2%），咽頭炎（5/85 名，5.9%），上気道の炎症，腹部不快感，便秘，転倒，気道感染（以上，各 4/85 名，4.7%），インフルエンザ，浮動性めまい，下腹部痛，下痢，背部痛，胸痛（以上，各 3/85 名，3.5%），肺炎，胃腸炎，気管支炎，ヘリコバクター性胃炎，上気道感染，大腸ポリープ，胃食道逆流性疾患，歯周病，皮膚炎，発疹，関節痛，筋骨格硬直，変形性関節症，挫傷，裂傷，脊椎圧迫骨折（以上，各 2/85 名，2.4%）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

肝障害ありの患者全体の 2/44 名（4.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（17/44 名，38.6%），湿疹（4/44 名，9.1%），頭痛，咳嗽，上気道の炎症（以上，各 3/44 名 6.8%），気道感染，胃食道逆流性疾患，筋痙縮（以上，各 2/44 名，4.5%）であった。

肝障害関連有害事象を発現した患者は，肝障害なしの患者 85 名では認められず，肝障害ありの患者の 1/44 名（2.3%；T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/23 名に発現したアルコール性肝炎）のみであった（2.1.6.7-2) 項）。ベースラインでの肝障害合併の有無によらず，肝酵素の臨床検査値に関連した有害事象を発現した患者はいなかった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期 + 継続期に発現した副作用の，ベースラインでの肝障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，肝障害なしで 4.7%（4/85 名），肝障害ありで 2.3%（1/44 名）であった。

肝障害なしの患者全体の 2/85 名（2.4%）以上に発現した副作用はなく，各 1/85 名（1.2%）に発現した副作用は，高尿酸血症，浮動性めまい，意識消失，低血圧，起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。肝障害ありの 1/44 名に発現した副作用は，高尿酸血症であった。

肝障害ありの患者の 1/44 名に発現したアルコール性肝炎は，治験薬との因果関係なしと判断された。

(7) ベースラインでの心臓障害の合併

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期 + 継続期に発現した有害事象の，ベースラインでの心臓障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，心臓障害なしで 70.1%（89/127 名），心臓障害ありで 100.0%（2/2 名）であり，心臓障害ありで心臓障害なしよりも 20%超高かった。

心臓障害なしの患者全体の 2%以上（2/127 名［1.6%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（31.5%），上気道の炎症（5.5%），気道感染（4.7%），咽頭炎，腹部不快感，便秘，湿疹（以上，各 3.9%），胃食道逆流性疾患，背部痛（以上，各 3.1%），胃腸炎，肺炎，気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，浮動性めまい，頭痛，咳嗽，下腹部痛，下痢，筋痙縮，胸痛，転倒（以上，各 2.4%）であった。

心臓障害ありの患者 2 名に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，化膿，擦過傷，及び転倒（ただし，化膿，擦過傷，及び転倒は同一患者に発現［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）であった。

心臓障害関連有害事象を発現した患者は，心臓障害なしの患者では 3/127 名（2.4%；T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の各 1/66 名に発現した動悸及び上室性期外収縮，T80/H12.5 mg + Ext 群の 1/61 名に発現した狭心症），心臓障害ありの患者では 0/2 名（0.0%）であった（2.1.6.2-2) 項）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースラインでの心臓障害合併の有無によらず，器官別大分類の「臨床検査」に分類される心電図検査に関連した有害事象を発現した患者はいなかった。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の，ベースラインでの心臓障害合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，心臓障害なしで 3.9%（5/127 名），心臓障害ありで 0.0%（0/2 名）であった。

心臓障害なしの患者全体の 2/127 名（1.6%）に発現した副作用は高尿酸血症（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/66 名及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 1/61 名）のみであり，その他に 1/127 名（0.8%）に発現した副作用は，浮動性めまい，意識消失，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。

心臓障害なしの患者の 1/127 名に発現した動悸及び上室性期外収縮，並びに，別の 1/127 名に発現した狭心症は，治験薬との因果関係なしと判断された。

心臓障害ありの患者では副作用は発現しなかった。

(8) ベースラインでの糖尿病の合併

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の，ベースラインでの糖尿病合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，糖尿病なしで 72.4%（76/105 名），糖尿病ありで 62.5%（15/24 名）であり，糖尿病なしで糖尿病ありよりも 9.9%高かった。

糖尿病なしの患者全体の 2%以上（2/105 名［1.9%］超）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（30.5%），気道感染，上気道の炎症（以上，各 5.7%），便秘，腹部不快感，湿疹，背部痛，転倒（以上，各 3.8%），胃腸炎，肺炎，気管支炎，インフルエンザ，上気道感染，浮動性めまい，頭痛，下腹部痛，下痢，胃食道逆流性疾患（以上，各 2.9%）であった。

糖尿病ありの患者全体の 2/24 名（8.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（9/24 名，37.5%），咽頭炎（3/24 名，12.5%），及び筋骨格痛（2/24 名，8.3%）であった。

有害事象として 2 型糖尿病（基本語）を発現した患者は，糖尿病なしの患者では 0/105 名（0.0%），糖尿病ありの患者では 1/24 名（4.2%）であった。その他の糖代謝関連有害事象として，糖尿病網膜症を発現した患者は，糖尿病なしの患者では 0/105 名（0.0%），糖尿病ありの患者では 1/24 名（4.2%）であり，耐糖能障害を発現した患者は，1/105 名（1.0%），糖尿病ありの患者では 0/24 名（0.0%）であった（2.1.6.4 2) 項）。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の，ベースラインでの糖尿病合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，糖尿病なしで 2.9%（3/105 名），糖尿病ありで 8.3%（2/24 名）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

糖尿病なしの患者の 2/105 名（1.9%）以上又は糖尿病ありの患者の 2/24 名（8.3%）以上に発現した副作用はなかった。糖尿病なしの患者で各 1/105 名（1.0%）に発現した副作用は，高尿酸血症，浮動性めまい，及び意識消失であった。糖尿病ありの患者で各 1/24 名（4.2%）に発現した副作用は，高尿酸血症，低血圧，起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。

糖尿病ありの患者の各 1/24 名（4.2%）に発現した 2 型糖尿病（基本語），及び糖尿病網膜症，並びに糖尿病なしの患者の 1/105 名（1.0%）に発現した耐糖能障害はいずれも，治験薬との因果関係なしと判断された。

(9) ベースラインでの高尿酸血症の合併

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の，ベースラインでの高尿酸血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 4 全体では，高尿酸血症なしで 67.8%（59/87 名），高尿酸血症ありで 76.2%（32/42 名）であり，高尿酸血症ありで高尿酸血症なしよりも 8.4%高かった。

高尿酸血症なしの患者全体の 2/87 名（2.3%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（26.4%），上気道の炎症（6.9%），咽頭炎（4.6%），気道感染，腹部不快感，便秘（以上，各 4.6%），気管支炎，インフルエンザ，浮動性めまい，下腹部痛，下痢，背部痛，転倒（以上，各 3.4%），膀胱炎，ヘリコバクター感染，胃腸炎，ヘリコバクター性胃炎，肺炎，胃食道逆流性疾患，胃炎，皮膚炎，発疹，関節痛，変形性関節症，胸痛，挫傷，脊椎圧迫骨折（以上，各 2.3%）であった。

高尿酸血症ありの患者全体の 2/42 名（4.8%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（18/42 名，42.9%），湿疹（4/42 名，9.5%），咳嗽（3/42 名，7.1%），気道感染，上気道感染，痛風，頭痛，喘息，胃食道逆流性疾患，筋痙縮（以上，各 2/42 名，4.8%）であった。

有害事象として高尿酸血症（基本語）を発現した患者は，高尿酸血症なしの患者で 1/87 名（1.1%），高尿酸血症ありの患者で 1/42 名（2.4%）であった。その他の尿酸増加関連有害事象として，痛風を発現した患者は，高尿酸血症なしの患者で 0/87 名（0.0%），高尿酸血症ありの患者で 2/42 名（4.8%）であった。試験グループ 4 では，血中尿酸増加を発現した患者はいなかった（2.1.6.3-2) 項）。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の，ベースラインでの高尿酸血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，高尿酸血症なしで 3.4%（3/87 名），高尿酸血症ありで 4.8%（2/42 名）であった。

高尿酸血症なしの患者の 2/87 名（2.3%）以上又は高尿酸血症ありの患者の 2/42 名（4.8%）以上に発現した副作用はなかった。高尿酸血症なしの患者で各 1/87 名（1.1%）に発現した副作用は，高尿酸血症，浮動性めまい，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者に発現）であった。高尿酸血症ありの患者で各 1/42 名（2.4%）に発現した副作用は，高尿酸血症，及び意識消失であった。

高尿酸血症ありの患者の 2/42 名（4.8%）に発現した痛風は，治験薬との因果関係なしと判断された。

(10) ベースラインでの高脂血症の合併

a) 有害事象

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した有害事象の，ベースラインでの高脂血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 3）は，試験グループ 1 全体では，高脂血症なしで 70.8%（51/72 名），高脂血症ありで 70.2%（40/57 名）であり，サブグループ間の発現割合の差は 1%未満であった。

高脂血症なしの患者全体の 2/72 名（2.8%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（20.8%），気道感染（6.9%），上気道の炎症，インフルエンザ，腹部不快感，便秘，胃食道逆流性疾患，背部痛，転倒（以上，各 4.2%），ヘリコバクター感染，咽頭炎，気管支炎，胃腸炎，ヘリコバクター性胃炎，肺炎，痛風，頭痛，大腸ポリープ，下腹部痛，筋痙縮，変形性関節症，裂傷（以上，各 2.8%）であった。

高脂血症ありの患者全体の 2/57 名（3.5%）以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 45.6%（26/57 名），上気道の炎症，湿疹（以上，各 4/57 名，7.0%），咽頭炎（3/57 名，5.3%），上気道感染，高尿酸血症，浮動性めまい，咳嗽，下痢，腹部不快感，便秘，関節痛，筋骨格痛，筋骨格硬直，胸痛（以上，各 2/57 名，3.5%）であった。

有害事象として高脂血症（基本語）を発現した患者は，高脂血症なしの患者で 1/72 名（1.4%），高脂血症ありの患者で 0/57 名（0.0%）であった。その他の脂質異常関連有害事象を発現した患者はいなかった（2.1.6.5-2) 項）。

b) 治験薬との因果関係がある有害事象（副作用）

試験グループ 4 での二重盲検期＋継続期に発現した副作用の，ベースラインでの高脂血症合併の有無別発現割合（表 2.1.1.6: 4）は，試験グループ 4 全体では，高脂血症なしで 1.4%（1/72 名），高脂血症ありで 7.0%（4/57 名）であった。

高脂血症なしの 1/72 名（1.4%）に発現した副作用は，意識消失であった。

高脂血症ありの患者全体の 2/57 名（3.5%）に発現した副作用は，高尿酸血症（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/30 名及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 1/27 名）のみであり，その他に 1/57 名（1.8%）に発現した副作用は，浮動性めまい，低血圧，及び起立性低血圧（ただし，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2 死亡

T80/A5/H12.5 mg 配合剤の安全性評価の対象とした 1348.1 試験及び 1348.2 試験では，試験期間を通して，死亡例の報告はなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 二重盲検期

1348.1 試験及び 1348.2 試験では，投与群によらず，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（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.7.1.1, Listing 4.10.1.2］）。

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した重篤な有害事象を表 2.1.3: 1 に示した。また，試験グループ 4 で発現した重篤な有害事象一覧を［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.4.2］に示した。

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。

重篤な有害事象は，各事象につき 1 名（0.8% ; T80/H12.5/A5 mg + Ext 群では 1.5%，T80/H12.5 mg + Ext 群では 1.6%）に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。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（表 2.1.1.4: 3）で，治験中止に至った有害事象（表 2.1.5: 3）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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.3: 1　二重盲検期 + 継続期に発現した重篤な有害事象（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 serious adverse events	2	(2.9)	2	(3.3)	4	(3.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Vascular disorders (血管障害)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Haemothorax (血胸)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Spinal fracture (脊椎骨折)	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 4.7.4.1

2.1.4　その他の重要な有害事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を表 2.1.4: 1 に示した。

二重盲検期にその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を発現した患者は，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。

その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は，各事象につき 1 名（0.2%；T80/H12.5/A5 mg 群では 0.5%，T80/H12.5 mg 群では 1.6%，T80/A5 mg 群では 0.6%）に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は，T80/H12.5/A5 mg 群では，1 名に心房細動及び頻脈，もう 1 名に低血圧が発現，T80/H12.5 mg 群では，1 名に高血圧，もう 1 名に頚動脈狭窄，網膜動脈閉塞及びラクナ梗塞が発現し，T80/A5 mg 群では 1 名に心室性期外収縮が発現した。これらの事象は治験中止に至った非重篤な有害事象（表 2.1.5: 1）のため，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）に該当した。これらの合計 8 件の事象のうち，T80/H12.5/A5 mg 群の低血圧及び T80/A5 mg 群の心室性期外収縮を除く 6 件には何らかの治療が行われたが，重症度はいずれも軽度であり，回復が確認されるか，十

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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 群の 1 名に発現した心房細動並びに T80/H12.5 mg 群の 1 名に発現した頚動脈狭窄，網膜動脈閉塞及びラクナ梗塞であった（［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］）。合計 8 件のうち，治験薬との因果関係あり（副作用）と治験責任（分担）医師により判断された事象は，T80/H12.5/A5 mg 群の心房細動及び頻脈（同一患者），低血圧，T80/A5 mg 群の心室性期外収縮であった（表 2.1.5: 2）。その他の 4 件は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。

表 2.1.4: 1 二重盲検期に発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）（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 other significant adverse events	2	(0.9)	2	(3.1)	1	(0.6)	5	(1.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	0	(0.0)	1	(1.6)	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)	1	(0.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypotension (低血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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，
ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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 4.5.1.1

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を表 2.1.4: 2 に示した。

二重盲検期 + 継続期にその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）を発現した患者は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/68 名（1.5%）のみであり，報告された事象は血圧上昇であった。この血圧上昇は，治験中止に至った非重篤な有害事象（表 2.1.5: 3）のため，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）に該当した。この血圧上昇は，治療を要したが重症度は軽度で，回復が確認された。また，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 5.3.5.3-01_Listing 4.10.4.1］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.4: 2 二重盲検期 + 継続期に発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）（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 other significant adverse events	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood pressure increased (血圧上昇)	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，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議，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 4.5.4.1

2.1.5 治験中止に至った有害事象

1) 二重盲検期

試験グループ 1 で発現した治験中止に至った有害事象を表 2.1.5: 1 に示した。また，試験グループ 1 で有害事象により治験中止に至った患者一覧を［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］に示した。

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。

1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期に発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）はいずれも，治験中止に至った有害事象であり，また，1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期に重篤な有害事象により治験中止に至った患者はいなかったため，試験グループ 1 で発現したその他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）（表 2.1.4: 1）と治験中止に至った有害事象（表 2.1.5: 1）は一致した。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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.5: 1　二重盲検期に治験中止に至った有害事象（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 adverse events leading to treatment discontinuation	2	(0.9)	2	(3.1)	1	(0.6)	5	(1.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye disorders (眼障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	0	(0.0)	1	(1.6)	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)	1	(0.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypertension (高血圧)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypotension (低血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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 4.6.1.1

試験グループ 1 で発現した治験中止に至った副作用を表 2.1.5: 2 に示した。

二重盲検期に副作用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%）及び T80/A5 mg 群で 1/160 名（0.6%）の合計 3/441 名（0.7%）であった。

二重盲検期に副作用により治験中止に至った患者 3 名はいずれも 1348.1 試験の患者であった（［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］）。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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.5: 2　二重盲検期に治験中止に至った副作用（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 AEs leading to treatment discontinuation	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.7)
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)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypotension (低血圧)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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 4.6.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した治験中止に至った有害事象を表 2.1.5: 3 に示した。また，試験グループ 4 で発現した治験中止に至った有害事象一覧を［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.4.1］に示した。

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。

治験中止に至った有害事象は，各事象につき 1 名に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。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，血圧上昇は重篤ではなかったため，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）に該当し（表 2.1.4: 2），肺塞栓症，血胸，肋骨骨折，及び脊椎骨折は重篤な有害事象であった（表 2.1.3: 1）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.5: 3 二重盲検期 + 継続期に治験中止に至った有害事象（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 adverse events leading to treatment discontinuation	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Haemothorax (血胸)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Investigations (臨床検査)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Rib fracture (肋骨骨折)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Spinal fracture (脊椎骨折)	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 4.6.4.1

試験グループ 4 で発現した治験中止に至った有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判断され，二重盲検期 + 継続期に副作用により治験中止に至った患者はいなかった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.6.8.1］）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

「特に注目すべき有害事象」として定義した 7 項目の有害事象（表 1.1.2.3: 1）の解析結果を以下に示した。

2.1.6.1 低血圧関連事象

1) 二重盲検期

試験グループ 1 で発現した低血圧関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.1: 1 及び表 2.1.6.1: 2 に示した。

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。低血圧関連有害事象は，各事象につき 1 名に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。T80/H12.5/A5 mg 群では，体位性めまい，意識消失，低血圧，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。

試験グループ 1 で発現した低血圧関連有害事象のうち，浮動性めまいは治験薬との因果関係な

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

しと判断され，体位性めまい，意識消失，低血圧，起立性低血圧は治験薬との因果関係ありと判断された。

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（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.1.2］）。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（患者番号 213009，［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.4_Listing 3］）。試験グループ 1 で発現した低血圧関連有害事象のうち，低血圧は治験中止に至った有害事象であったが（表 2.1.5: 1），低血圧を含むすべての低血圧関連有害事象の重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。発現した低血圧関連有害事象は浮動性めまいを除き，治療なしで回復した（［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］及び［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.6.1: 1　二重盲検期に発現した低血圧関連有害事象（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 Hypotension related adverse events	4	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	5	(1.1)
Nervous system disorders (神経系障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.7)
Dizziness (浮動性めまい)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
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)
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)

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 4.9.1.1.1

表 2.1.6.1: 2　二重盲検期に発現した低血圧関連副作用（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 Hypotension related drug related AEs	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.9)
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)
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)

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 4.9.1.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した低血圧関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.1: 3 及び表 2.1.6.1: 4 に示した。

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，試験グループ 4 全体で 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。浮動性めまい以外の事象，意識消失，回転性めまい，低血圧，及び起立性低血圧はいずれも，浮動性めまいを発現した患者とは別の各 1/129 名（0.8%）に発現した。このうち，低血圧と起立性低血圧は同一患者に発現した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験グループ 4 で発現した低血圧関連有害事象のうち，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（副作用）と判断された。

試験グループ 4 で発現した低血圧関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。試験グループ 4 で発現した低血圧関連有害事象のうち，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1 名に発現した意識消失は，試験グループ 1 で二重盲検期に T80/H12.5/A5 mg 群の 1 名に発現した事象（表 2.1.6.1: 1 及び表 2.1.6.1: 2 に含まれる事象）であり，その他の低血圧関連有害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，低血圧関連有害事象に対して治療を要した患者はなく，いずれの低血圧関連有害事象も回復した（[CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3]）。試験グループ 4 で低血圧関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 3）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.6.1: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した低血圧関連有害事象（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 Hypotension related adverse events	4	(5.9)	2	(3.3)	6	(4.7)
Nervous system disorders (神経系障害)	3	(4.4)	1	(1.6)	4	(3.1)
Dizziness (浮動性めまい)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Loss of consciousness (意識消失)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Vertigo (回転性めまい)	0	(0.0)	1	(1.6)	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 4.9.1.4.1

表 2.1.6.1: 4　二重盲検期 + 継続期に発現した低血圧関連副作用（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 Hypotension related drug related adverse events	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
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 4.9.1.8.1

2.1.6.2　心臓障害関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した心臓障害関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.2: 1 及び表 2.1.6.2: 2 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。心臓障害関連有害事象は，各事象につき 1 名に発現し，2 名以上に発現した事象はなかった。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。

試験グループ 1 で発現した心臓障害関連有害事象のうち，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。

試験グループ 1 で発現した心臓障害関連有害事象のうち，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（表 2.1.5: 1）。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（［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］）。心室性期外収縮は，重症度は軽度で，治療なしで回復した（［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］）。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（［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.6.2: 1 二重盲検期に発現した心臓障害関連有害事象（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 Cardiac disorder related adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(0.7)
Palpitations (動悸)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
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)

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 4.9.2.1.1

表 2.1.6.2: 2 二重盲検期に発現した心臓障害関連副作用 （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 Cardiac disorder related drug related adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.5)
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)

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 4.9.2.5.1

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した心臓障害関連有害事象を表 2.1.6.2: 3 に示した。

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，試験グループ 4 全体で 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。

試験グループ 4 で発現した心臓障害関連有害事象はすべて，治験薬との因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.2.8.1］）。

試験グループ 4 で発現した心臓障害関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。また，いずれも治療を要さず，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（［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3］）。試験グループ 4 で心臓障害関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 3）。

表 2.1.6.2: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した心臓障害関連有害事象（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 Cardiac disorder related adverse events	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Angina pectoris (狭心症)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Palpitations (動悸)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	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 4.9.2.4.1

2.1.6.3　尿酸増加関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した尿酸増加関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.3: 1 及び表 2.1.6.3: 2 に示した。

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%）［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。

試験グループ 1 で発現した尿酸増加関連有害事象のほとんどが，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。

試験グループ 1 で発現した尿酸増加関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。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，尿酸増加関連有害事象に対し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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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（[CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3]）。試験グループ 1 で尿酸増加関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 1）。

表 2.1.6.3: 1　二重盲検期に発現した尿酸増加関連有害事象（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 Uric acid increase related adverse events	28	(12.9)	1	(1.6)	6	(3.8)	35	(7.9)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Investigations (臨床検査)	20	(9.2)	1	(1.6)	5	(3.1)	26	(5.9)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	20	(9.2)	1	(1.6)	5	(3.1)	26	(5.9)

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 4.9.3.1.1

表 2.1.6.3: 2　二重盲検期に発現した尿酸増加関連副作用 （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 Uric acid increase related drug related adverse events	28	(12.9)	1	(1.6)	4	(2.5)	33	(7.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8	(3.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(2.0)
Investigations (臨床検査)	20	(9.2)	1	(1.6)	3	(1.9)	24	(5.4)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	20	(9.2)	1	(1.6)	3	(1.9)	24	(5.4)

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 4.9.3.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した尿酸増加関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.3: 3 及び表 2.1.6.3: 4 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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，試験グループ 4 全体で 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。

試験グループ 4 で発現した尿酸増加関連有害事象のうち，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（副作用）と判断された。一方，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。

試験グループ 4 で発現した尿酸増加関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。また，いずれに対しても治療が行われ，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（［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 4 で尿酸増加関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 3）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.6.3: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した尿酸増加関連有害事象（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 Uric acid increase related adverse events	1	(1.5)	3	(4.9)	4	(3.1)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.5)	3	(4.9)	4	(3.1)
Gout (痛風)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(1.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)

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 4.9.3.4.1

表 2.1.6.3: 4　二重盲検期 + 継続期に発現した尿酸増加関連副作用（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 Uric acid increase related drug related adverse events	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)
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)

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 4.9.3.8.1

2.1.6.4　糖代謝関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した糖代謝関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.4: 1 及び表 2.1.6.4: 2 に示した。

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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験グループ 1 で発現した糖代謝関連有害事象のうち，治験薬との因果関係ありと判断された事象（副作用）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。

試験グループ 1 で発現した糖代謝関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。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（［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 1 で糖代謝関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 1）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.6.4: 1　二重盲検期に発現した糖代謝関連有害事象（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 Glucose metabolism related adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(0.7)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.5)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.5)

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 4.9.4.1.1

表 2.1.6.4: 2　二重盲検期に発現した糖代謝関連副作用（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 Glucose metabolism related drug related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
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 4.9.4.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した糖代謝関連有害事象を表 2.1.6.4: 3 に示した。

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，試験グループ 4 全体で 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。

試験グループ 4 で発現した糖代謝関連有害事象はすべて，治験薬との因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.4.8.1］）。

試験グループ 4 で発現した糖代謝関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。試験グループ 4 で発現した糖代謝関連有害事象のうち，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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れるまで追跡された（［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 4 で糖代謝関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 3）。

表 2.1.6.4: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した糖代謝関連有害事象（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 Glucose metabolism related adverse events	2	(2.9)	1	(1.6)	3	(2.3)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Eye disorders (眼障害)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	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 4.9.4.4.1

2.1.6.5　脂質異常関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した脂質異常関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.5: 1 及び表 2.1.6.5: 2 に示した。

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。

試験グループ 1 で発現した脂質異常関連有害事象のうち，脂質異常症は 2/441 名（0.5%）で治験薬との因果関係あり（副作用）と判断された。この 2 名はいずれも T80/H12.5/A5 mg 群（2/217 名，0.9%）であった。

試験グループ 1 で発現した脂質異常関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。また，いずれも治療を要さず，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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

まで追跡された）を除いて，回復が確認された（［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］及び［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 1 で脂質異常関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 1）。

表 2.1.6.5: 1　二重盲検期に発現した脂質異常関連有害事象（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 Lipid abnormality related adverse events	7	(3.2)	1	(1.6)	8	(5.0)	16	(3.6)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	3	(1.4)	1	(1.6)	1	(0.6)	5	(1.1)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.6)	4	(0.9)
Investigations (臨床検査)	4	(1.8)	0	(0.0)	7	(4.4)	11	(2.5)
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 cholesterol increased (血中コレステロール増加)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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 4.9.5.1.1

表 2.1.6.5: 2　二重盲検期に発現した脂質異常関連副作用（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 Lipid abnormality related drug related adverse events	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

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 4.9.5.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した脂質異常関連有害事象を表 2.1.6.5: 3 に示した。

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，試験グループ 4 全体で 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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験グループ 4 で 1 名に発現した高脂血症は，治験薬との因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.5.8.1］）。

試験グループ 4 で 1 名に発現した高脂血症は，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。この高脂血症は，治療を要さず，十分に調査されるまで追跡された（［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。この高脂血症による治験中止はなかった（表 2.1.5: 3）。

表 2.1.6.5: 3　二重盲検期 + 継続期に発現した脂質異常関連有害事象（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 Lipid abnormality related adverse events	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	1	(1.6)	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 4.9.5.4.1

2.1.6.6　腎障害関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した腎障害関連有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.1.6.6: 1 及び表 2.1.6.6: 2 に示した。

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。

試験グループ 1 で発現した腎障害関連有害事象のうち，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（副作用）と判断された。

試験グループ 1 で発現した腎障害関連有害事象はすべて，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。また，いずれも治療を要さず，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（［CTD 5.3.5.1-01_試験

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 1 で腎障害関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 1）。

表 2.1.6.6: 1　二重盲検期に発現した腎障害関連有害事象（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 Renal disorder related adverse events	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(0.9)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.7)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.7)
Blood urea increased (血中尿素増加)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

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 4.9.6.1.1

表 2.1.6.6: 2　二重盲検期に発現した腎障害関連副作用（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 Renal disorder related drug related adverse events	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Investigations (臨床検査)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
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)

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 4.9.6.5.1

2)　二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で腎障害関連有害事象を発現した患者はいなかった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.6.4.1］）。

2.1.6.7　肝障害関連事象

1)　二重盲検期

試験グループ 1 で発現した肝障害関連有害事象を表 2.1.6.7: 1 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。

試験グループ 1 で発現した肝障害関連有害事象はすべて，治験薬との因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.7.5.1］）。

試験グループ 1 で発現した肝障害関連有害事象は，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の重症度が中等度であったのを除いて，いずれも軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.1.1］）。また，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）を除いて，回復が確認された（［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Section 16.2.7_Listing 3］及び［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。試験グループ 1 で肝障害関連有害事象により治験中止に至った患者はいなかった（表 2.1.5: 1）。

表 2.1.6.7: 1　二重盲検期に発現した肝障害関連有害事象（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 Hepatic disorder related adverse events	3	(1.4)	1	(1.6)	3	(1.9)	7	(1.6)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.7)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.5)
Alcoholic liver disease (アルコール性肝疾患)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations (臨床検査)	1	(0.5)	1	(1.6)	2	(1.3)	4	(0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.5)	1	(1.6)	1	(0.6)	3	(0.7)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	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 4.9.7.1.1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 二重盲検期 + 継続期

試験グループ 4 で発現した肝障害関連有害事象を表 2.1.6.7: 2 に示した。

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，試験グループ 4 全体で 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った。

試験グループ 4 で 1 名に発現したアルコール性肝炎は，治験薬との因果関係なしと判断された（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.9.7.8.1］）。

試験グループ 4 で 1 名に発現したアルコール性肝炎は，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1］）。このアルコール性肝炎は，治療を要さず，十分に調査されるまで追跡された（［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Section 16.2.7_Listing 3］）。このアルコール性肝炎による治験中止はなかった（表 2.1.5: 3）。

表 2.1.6.7: 2 二重盲検期 + 継続期に発現した肝障害関連有害事象（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 Hepatic disorder related adverse events	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatitis alcoholic (アルコール性肝炎)	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 4.9.7.4.1

2.2 個別有害事象の文章による説明

1348.2 試験の二重盲検期 + 継続期に 4 名に発現した重篤な有害事象に関する詳細は，［CTD 2.7.6.3.2 項］に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 臨床検査値の評価

安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に関連した有害事象について，試験グループ 1 の T80/H12.5/A5 mg 群（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.1.1］），試験グループ 2 の各投与群（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.2.1］），試験グループ 3 の各投与群（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.3.1］）並びに試験グループ 4 の各投与群及び全体（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.4.1］）で発現した基本語とその基本語が属する器官別大分類の集計を抜粋し，表 3: 1 に示した。

2.1.1.2 項に述べたとおり，試験グループ 1 で発現した有害事象のうち，T80/H12.5/A5 mg 群での発現割合が T80/H12.5 mg 群及び T80/A5 mg 群よりも 2%以上高かった事象は，高尿酸血症，及び血中尿酸増加であり，いずれも安全性臨床検査に関連した有害事象であった。

試験別では，1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群で 2 名以上に発現した安全性臨床検査に関連した有害事象は，血中尿酸増加（20/149 名，13.4%），高尿酸血症（8/149 名，5.4%），血中トリグリセリド増加，脂質異常症（以上，各 3/149 名，2.0%），血中クレアチニン増加，血中尿素増加（以上，各 2/149 名，1.3%）であった。1348.2 試験では二重盲検期及び二重盲検期＋継続期のいずれにおいても安全性臨床検査に関連した有害事象の発現割合は低く，二重盲検期には投与群によらず 2 名以上に発現した事象はなく，二重盲検期＋継続期の試験グループ 4 全体では，高尿酸血症（2/129 名，1.6%）のみであった。

以上の有害事象発現状況を考慮し，本項では，尿酸，トリグリセリドなどの脂質関連項目，クレアチニン，血中尿素窒素（BUN）に注目して分析した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3: 1 安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に関連した有害事象（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set；1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	1348.1+1348.2 DBT		1348.1 DBT				1348.2 DBT				1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5		T80/H12.5/A5		T80/A5		T80/H12.5/A5		T80/H12.5		T80/H12.5/A5 +Ext		T80/H12.5 +Ext		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of patients	217	(100.0)	149	(100.0)	160	(100.0)	68	(100.0)	64	(100.0)	68	(100.0)	61	(100.0)	129	(100.0)
Total with adverse events	79	(36.4)	62	(41.6)	45	(28.1)	17	(25.0)	19	(29.7)	52	(76.5)	39	(63.9)	91	(70.5)
Investigations (臨床検査)	27	(12.4)	27	(18.1)	21	(13.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.3)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	20	(9.2)	20	(13.4)	5	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	3	(1.4)	3	(2.0)	7	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	2	(0.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood urea increased (血中尿素増加)	2	(0.9)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	(0.5)	1	(0.7)	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased (C－反応性蛋白増加)	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3: 1　安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に関連した有害事象（1348.1 試験及び 1348.2 試験併合，Treated set；1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

	1348.1+1348.2 DBT		1348.1 DBT				1348.2 DBT				1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5		T80/H12.5/A5		T80/A5		T80/H12.5/A5		T80/H12.5		T80/H12.5/A5 +Ext		T80/H12.5 +Ext		Total	
System organ class/ Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	12	(5.5)	12	(8.1)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(2.9)	6	(9.8)	8	(6.2)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	8	(3.7)	8	(5.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(1.6)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	3	(1.4)	3	(2.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.8)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	2	(0.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.6)
Proteinuria (蛋白尿)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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，DBT：double-blind treatment，
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に関連した基本語とその基本語が属する器官別大分類の集計を，すべての有害事象の集計表から抜粋した。
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，Table 4.2.2.1，Table 4.2.3.1，Table 4.2.4.1 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.1 臨床検査値の記述統計量

T80/H12.5/A5 mg 群で増加傾向が認められた尿酸，BUN 及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量を表 3.1: 1 に示した。

1348.1 試験では，尿酸，BUN 及びクレアチニンを除く代謝物・基質又は電解質のベースラインからの平均変化量はおおむね小さく，2 投与群間で同程度であった。尿酸，BUN 及びクレアチニン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）には投与群間で差が認められ，尿酸が 108 µmol/L vs. 22 µmol/L，BUN が 0.6 mmol/L vs. 0.1 mmol/L，クレアチニンが 4 µmol/L vs. -2 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，尿酸及びクレアチニンを除き，各臨床検査値の平均変化量はいずれの投与群でもおおむね小さかった。尿酸及びクレアチニン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，尿酸が -73 µmol/L vs. -23 µmol/L，クレアチニンが -3 µmol/L vs. 3 µmol/L であり，二重盲検期＋継続期（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 vs. T80/H12.5 mg + Ext 群）では，尿酸が -64 µmol/L vs. -59 µmol/L，クレアチニンが -4 µmol/L vs. -2 µmol/L であった。

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，治験薬投与期間の最終値（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。ヒドロクロロチアジドの副作用の 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 を投与したためにヒドロクロロチアジドを投与していないのに対して，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，ヒドロクロロチアジド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＋継続期の治験薬投与期間の最終値ではそれぞれ 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，ヒドロクロロチアジド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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 尿酸，血中尿素窒素及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

Parameter/ Treatment group	N	Psued baseline Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Last value on treatment Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)
Uric acid [μmol/L]					
1348.1 DBT					
T80/ H12.5/A5	147	400 (133)	380 (137)	488 (152)	108 (93)
T80/A5	159	367 (137)	363 (128)	385 (123)	22 (86)
1348.2 DBT					
T80/ H12.5/A5	65	451 (194)	509 (174)	436 (157)	-73 (127)
T80/H12.5	64	413 (184)	479 (190)	455 (180)	-23 (142)
1348.2 DBT+Extension					
T80/ H12.5/A5+Ext	65	451 (194)	509 (174)	445 (160)	-64 (108)
T80/H12.5+Ext	61	419 (186)	481 (187)	422 (168)	-59 (147)
BUN [mmol/L]					
1348.1 DBT					
T80/ H12.5/A5	147	4.7 (1.0)	4.6 (0.9)	5.3 (1.2)	0.6 (0.9)
T80/A5	159	4.6 (1.0)	4.6 (1.0)	4.7 (1.0)	0.1 (0.8)
1348.2 DBT					
T80/ H12.5/A5	65	4.9 (1.0)	5.1 (1.0)	5.2 (1.0)	0.1 (0.9)
T80/H12.5	64	4.9 (1.0)	5.2 (1.0)	5.3 (1.0)	0.1 (0.8)
1348.2 DBT+Extension					
T80/ H12.5/A5+Ext	65	4.9 (1.0)	5.1 (1.0)	5.1 (1.3)	-0.1 (1.0)
T80/H12.5+Ext	61	4.9 (1.0)	5.2 (1.0)	5.3 (1.3)	0.1 (1.1)
Creatinine [μmol/L]					
1348.1 DBT					
T80/ H12.5/A5	147	86 (20)	84 (20)	88 (22)	4 (11)
T80/A5	159	84 (24)	83 (24)	81 (24)	-2 (9)
1348.2 DBT					
T80/ H12.5/A5	65	82 (21)	88 (22)	85 (21)	-3 (9)
T80/H12.5	64	90 (23)	91 (22)	94 (22)	3 (9)
1348.2 DBT+Extension					
T80/ H12.5/A5+Ext	65	82 (21)	88 (22)	85 (24)	-4 (11)
T80/H12.5+Ext	61	90 (23)	91 (22)	89 (21)	-2 (10)

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，
DBT：double-blind treatment，SD：標準偏差，BUN：血中尿素窒素，N：Number of patients analysed，
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
注） 臨床検査値は検査項目ごとの基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 5.2.3, Table 5.3.3，CTD5.3.5.1-02_Table 15.3.2.2: 1 より作成

3.2 臨床検査値の基準範囲との比較

3.2.1 基準範囲からの逸脱の程度

各評価時点での臨床検査値の実測値が基準範囲の下限未満，基準範囲内，基準値の上限から 1.5 倍以下又は 1.5 倍超の各カテゴリに分類される患者の割合の集計結果を，試験グループ 2 につい

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

て［CTD 5.3.5.3-01_Table 5.2.1］に，試験グループ 3 について「CTD 5.3.5.3-01_Table 5.3.1」に，試験グループ 4 について［CTD 5.3.5.3-01_Table 5.4.1］に示した。

記述統計量の分析にて 1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群で増加傾向が認められた尿酸，BUN 及びクレアチニンについて，患者の大半が分類された「基準範囲内」及び「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の 2 つのカテゴリの患者の割合を表 3.2.1: 1 に示した。尿酸が「基準値の上限から 1.5 倍超」の患者は 1348.1 試験及び 1348.2 試験の各投与群の各評価時点で 0～2 名，「基準範囲の下限未満」の患者も 0～3 名と少なかった。同様に，BUN 及びクレアチニンが「基準値の上限から 1.5 倍超」の患者も，1348.1 試験及び 1348.2 試験の各投与群の各評価時点で 0～1 名のみと少なく，「基準範囲の下限未満」の患者は，1348.1 試験では尿酸よりもやや多かったものの 6 名以下であり，1348.2 試験では 0～2 名と少なかった。

尿酸の各カテゴリに分類される患者の割合が，ヒドロクロロチアジド投与の影響を受けることが示唆された。すなわち，観察期に両投与群に T80/A5 mg を投与する 1348.1 試験では，シュードベースライン（観察期用治験薬投与開始前）とベースライン（6 週間の観察期終了後，二重盲検期開始直前）で「基準範囲内」の患者の割合がほぼ同程度であったのに対し，観察期に両投与群に T80/H12.5 mg を投与する 1348.2 試験では，シュードベースラインよりもベースラインで「基準範囲内」の患者の割合が 10%以上低下し，「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合が上昇した。二重盲検期投与後 8 週には，1348.1 試験の T80/A5 mg 群では「基準範囲内」の患者の割合がベースラインと同程度のまま変化しなかったのに対して，ヒドロクロロチアジドを追加した T80/H12.5/A5 mg 群では「基準範囲内」の患者の割合が 30%近く低下し，「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合が上昇した。

一方で，1348.2 試験の長期投与時の結果から，T80/H12.5/A5 mg の投与を継続しても，尿酸の「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合が上昇し続けることはなく，投与後 6～8 週ごろまでにいったん上昇した尿酸値は投与後 24 週までに回復することが示唆された。すなわち，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の両投与群ともに，ヒドロクロロチアジドを含む治験薬の投与後 6 週に当たるベースラインでの「基準範囲内」の患者の割合が最も低く，「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合が最も高かった。

この尿酸の「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合の経時変化は，表 3: 1 にみられるように，尿酸値の上昇に関連した有害事象が 1348.1 試験の二重盲検期に多く発現し（T80/H12.5/A5 mg 群で血中尿酸増加 13.4%，高尿酸血症 5.4%），1348.2 試験の二重盲検期及び二重盲検期＋継続期にはほとんど発現しなかったこと（二重盲検期＋継続期の試験グループ 4 全体で高尿酸血症 1.6%のみ）とよく合致した。

BUN 及びクレアチニンでは，尿酸ほど顕著ではないものの，1348.1 試験の T80/A5 mg 群では「基準範囲内」の患者の割合がベースラインと同程度のまま変化しなかったのに対して，ヒドロクロロチアジドを追加した T80/H12.5/A5 mg 群では「基準範囲内」の患者の割合がやや低下し，「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合がやや上昇した。ただし，1348.2 試験

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の BUN 及びクレアチニンには尿酸と同様の傾向は認められず，各カテゴリの患者の割合は，シュードベースラインとベースラインでほとんど変化しなかった。

トリグリセリド，総コレステロール，HDL コレステロール及び LDL コレステロールについては，各カテゴリの患者の割合の経時変化に一定の傾向は認められず，投与群に関連した明らかな傾向も認められなかった。1348.1 試験及び 1348.2 試験の投与群又は評価時点によらず，トリグリセリドの「基準値の上限から 1.5 倍超」の患者の割合並びにトリグリセリド，総コレステロール及び LDL コレステロールの「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合は 10%を超えており，HDL コレステロールの「基準範囲の下限未満」の患者の割合は 5%を超えていた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.1: 1　各評価時点の尿酸，血中尿素窒素及びクレアチニン値が「基準範囲内」又は「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	1348.1 DBT						1348.2 DBT						1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5 (N=149)			T80/A5 (N=160)			T80/H12.5/A5 (N=68)			T80/H12.5 (N=64)			T80/H12.5/A5+Ext (N=68)			T80/H12.5+Ext (N=61)		
Parameter/ Visit	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)
Uric acid																		
Pse.BL	147	112 (76.2)	33 (22.4)	159	127 (79.9)	29 (18.2)	65	39 (60.0)	24 (36.9)	64	46 (71.9)	15 (23.4)	65	39 (60.0)	24 (36.9)	61	43 (70.5)	15 (24.6)
Baseline	147	116 (78.9)	29 (19.7)	159	131 (82.4)	26 (16.4)	65	31 (47.7)	34 (52.3)	64	34 (53.1)	29 (45.3)	65	31 (47.7)	34 (52.3)	61	32 (52.5)	28 (45.9)
Week 8	147	73 (49.7)	72 (49.0)	159	133 (83.6)	26 (16.4)	65	41 (63.1)	23 (35.4)	64	35 (54.7)	26 (40.6)	65	41 (63.1)	23 (35.4)	61	33 (54.1)	25 (41.0)
Week 24	NA			NA			NA			NA			63	41 (65.1)	21 (33.3)	61	40 (65.6)	20 (32.8)
Week 40	NA			NA			NA			NA			61	37 (60.7)	23 (37.7)	59	36 (61.0)	22 (37.3)
Week 60	NA			NA			NA			NA			60	33 (55.0)	26 (43.3)	58	38 (65.5)	19 (32.8)
Max value on treat.	147	73 (49.7)	72 (49.0)	159	133 (83.6)	26 (16.4)	65	41 (63.1)	23 (35.4)	64	35 (54.7)	26 (40.6)	65	32 (49.2)	32 (49.2)	61	27 (44.3)	32 (52.5)
Last value on treat.	147	73 (49.7)	72 (49.0)	159	133 (83.6)	26 (16.4)	65	41 (63.1)	23 (35.4)	64	35 (54.7)	26 (40.6)	65	36 (55.4)	28 (43.1)	61	40 (65.6)	20 (32.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.1: 1　各評価時点の尿酸，血中尿素窒素及びクレアチニン値が「基準範囲内」又は「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

	1348.1 DBT						1348.2 DBT						1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5 (N=149)			T80/A5 (N=160)			T80/H12.5/A5 (N=68)			T80/H12.5 (N=64)			T80/H12.5/A5+Ext (N=68)			T80/H12.5+Ext (N=61)		
Parameter/ Visit	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≤, ≤ULN n (%)	ULN<, ≤1.5×ULN n (%)
BUN																		
Pse.BL	147	139 (94.6)	4 (2.7)	159	155 (97.5)	2 (1.3)	65	63 (96.9)	0	64	59 (92.2)	4 (6.3)	65	63 (96.9)	0	61	56 (91.8)	4 (6.6)
Baseline	147	143 (97.3)	0	159	149 (93.7)	4 (2.5)	65	63 (96.9)	2 (3.1)	64	61 (95.3)	3 (4.7)	65	63 (96.9)	2 (3.1)	61	58 (95.1)	3 (4.9)
Week 8	147	136 (92.5)	9 (6.1)	159	150 (94.3)	3 (1.9)	65	62 (95.4)	2 (3.1)	64	61 (95.3)	3 (4.7)	65	62 (95.4)	2 (3.1)	61	58 (95.1)	3 (4.9)
Week 24	NA			NA			NA			NA			64	61 (95.3)	3 (4.7)	61	56 (91.8)	5 (8.2)
Week 40	NA			NA			NA			NA			62	61 (98.4)	1 (1.6)	59	53 (89.8)	6 (10.2)
Week 60	NA			NA			NA			NA			60	57 (95.0)	2 (3.3)	58	55 (94.8)	3 (5.2)
Max value on treat.	147	136 (92.5)	9 (6.1)	159	150 (94.3)	3 (1.9)	65	62 (95.4)	2 (3.1)	64	61 (95.3)	3 (4.7)	65	58 (89.2)	5 (7.7)	61	50 (82.0)	11 (18.0)
Last value on treat.	147	136 (92.5)	9 (6.1)	159	150 (94.3)	3 (1.9)	65	62 (95.4)	2 (3.1)	64	61 (95.3)	3 (4.7)	65	61 (93.8)	2 (3.1)	61	57 (93.4)	4 (6.6)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2.1: 1　各評価時点の尿酸，血中尿素窒素及びクレアチニン値が「基準範囲内」又は「基準値を超え，基準値の上限から 1.5 倍以下」の患者の割合（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

	1348.1 DBT						1348.2 DBT						1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5 (N=149)			T80/A5 (N=160)			T80/H12.5/A5 (N=68)			T80/H12.5 (N=64)			T80/H12.5/A5+Ext (N=68)			T80/H12.5+Ext (N=61)		
Parameter/ Visit	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)	N[1]	LLN≦, ≦ULN n (%)	ULN<, ≦1.5×ULN n (%)
Creatinine																		
Pse.BL	147	130 (88.4)	14 (9.5)	159	134 (84.3)	17 (10.7)	65	56 (86.2)	7 (10.8)	64	55 (85.9)	9 (14.1)	65	56 (86.2)	7 (10.8)	61	52 (85.2)	9 (14.8)
Baseline	147	127 (86.4)	13 (8.8)	159	134 (84.3)	18 (11.3)	65	56 (86.2)	8 (12.3)	64	54 (84.4)	9 (14.1)	65	56 (86.2)	8 (12.3)	61	51 (83.6)	9 (14.8)
Week 8	147	122 (83.0)	21 (14.3)	159	133 (83.6)	16 (10.1)	65	57 (87.7)	8 (12.3)	64	49 (76.6)	15 (23.4)	65	57 (87.7)	8 (12.3)	61	47 (77.0)	14 (23.0)
Week 24	NA			NA			NA			NA			64	58 (90.6)	6 (9.4)	61	52 (85.2)	9 (14.8)
Week 40	NA			NA			NA			NA			61	55 (90.2)	4 (6.6)	59	49 (83.1)	9 (15.3)
Week 60	NA			NA			NA			NA			60	53 (88.3)	5 (8.3)	58	49 (84.5)	9 (15.5)
Max value on treat.	147	122 (83.0)	21 (14.3)	159	133 (83.6)	16 (10.1)	65	57 (87.7)	8 (12.3)	64	49 (76.6)	15 (23.4)	65	55 (84.6)	9 (13.8)	61	43 (70.5)	18 (29.5)
Last value on treat.	147	122 (83.0)	21 (14.3)	159	133 (83.6)	16 (10.1)	65	57 (87.7)	8 (12.3)	64	49 (76.6)	15 (23.4)	65	56 (86.2)	7 (10.8)	61	52 (85.2)	9 (14.8)

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，DBT：double-blind treatment,
Pse.BL：シュードベースライン（観察期用治験薬投与開始前），Baseline：ベースライン（6 週間の観察期終了後，二重盲検期開始直前），
LLN：基準範囲下限，ULN：基準範囲上限，TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
注）　臨床検査値は実測値を用いた。
1　　各評価時点又は評価カテゴリの臨床検査値を有する患者の数
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Table 5.2.1, Table 5.3.1, Table 5.4.1 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.2 基準範囲内からの変動

尿酸のベースライン値に対する治験薬投与期間の最終値（Last value on treatment）の散布図を，試験グループ 2 について図 3.2.2: 1 に，試験グループ 3 について図 3.2.2: 2 に，試験グループ 4 について図 3.2.2: 3 に示した。

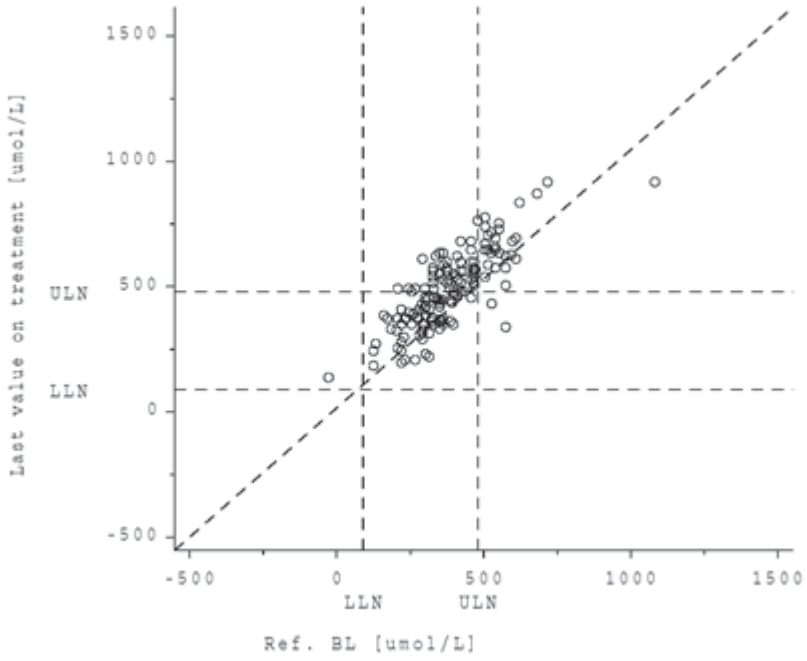
1348.1 試験では，尿酸のベースライン値は，3.2.1 項に示したように，T80/H12.5/A5 mg 群及び T80/A5 mg 群の両投与群ともに，大半の患者では基準範囲内にあるが約 20%の患者では基準範囲上限を超えており，基準範囲下限未満の患者はわずかであった。二重盲検期の治験薬投与期間の最終値は，T80/A5 mg 群ではベースライン値と同様の分布を示したのに対し，T80/H12.5/A5 mg 群では全体的にベースライン値に比べ高値にシフトし，およそ半数の患者で基準範囲上限を超えた。

1348.2 試験の二重盲検期では，尿酸のベースライン値は，T80/H12.5/A5 mg 群及び T80/H12.5 mg 群の両投与群ともに，1348.1 試験のベースライン値よりも全体的に高値に分布し，1348.1 試験の二重盲検期の治験薬投与期間の最終値の分布に類似しており，基準範囲内の患者と基準範囲上限を超える患者がおよそ半数ずつを占めていた。このベースライン値の分布に関する試験間の違いは，ベースライン値の測定前に 6 週間投与した観察期用治験薬の違いによると考えられた。1348.2 試験の二重盲検期の治験薬投与期間の最終値は，T80/H12.5/A5 mg 群及び T80/H12.5 mg 群の両投与群ともに，全体的にベースライン値に比べ低値にシフトした。1348.2 試験の二重盲検期＋継続期の治験薬投与期間の最終値は，二重盲検期の治験薬投与期間の最終値と同様に，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の両投与群ともに，全体的にベースライン値に比べ低値にシフトした。

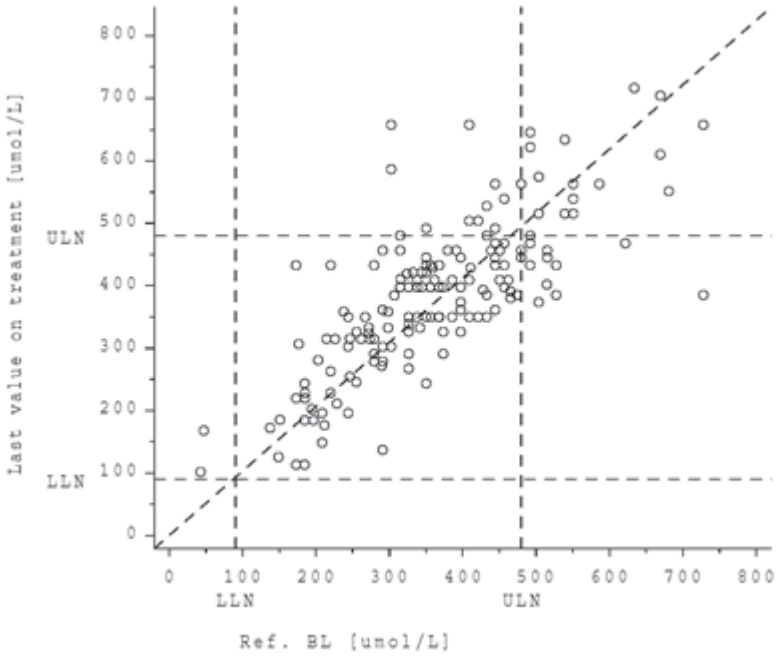
1348.2 試験の二重盲検期＋継続期の治験薬投与期間の最終値の分布と，二重盲検期の治験薬投与期間の最終値の分布は類似していたことから，尿酸値は観察期に上昇したものの一過性で二重盲検期の間に観察期開始前の値へと回復し，継続期の間の尿酸値の変動は小さかったことが示唆された。

以上の散布図の結果は，3.2.1 項に示した基準範囲からの逸脱の程度による患者の割合の推移とよく合致した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



T80/H12.5/A5 mg 群（N=149）

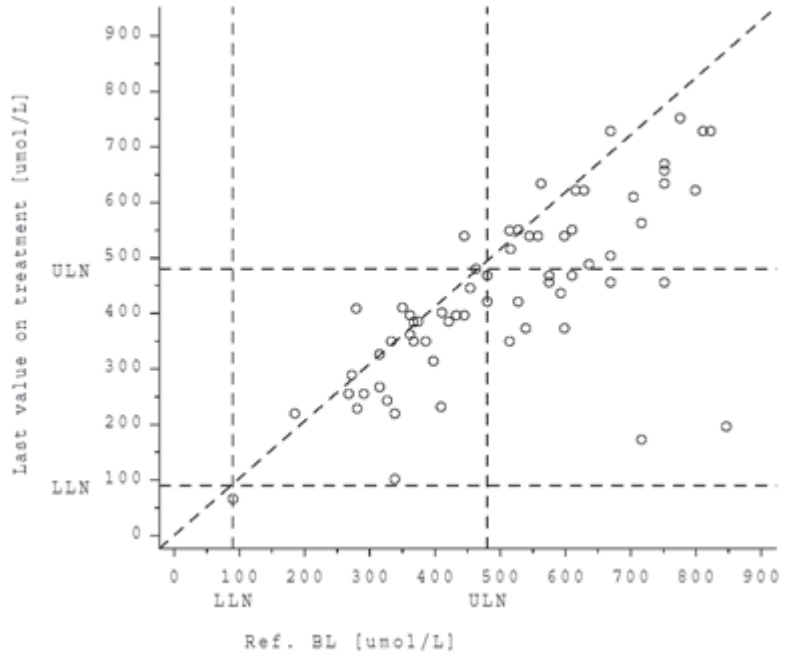


T80/A5 mg 群（N=160）

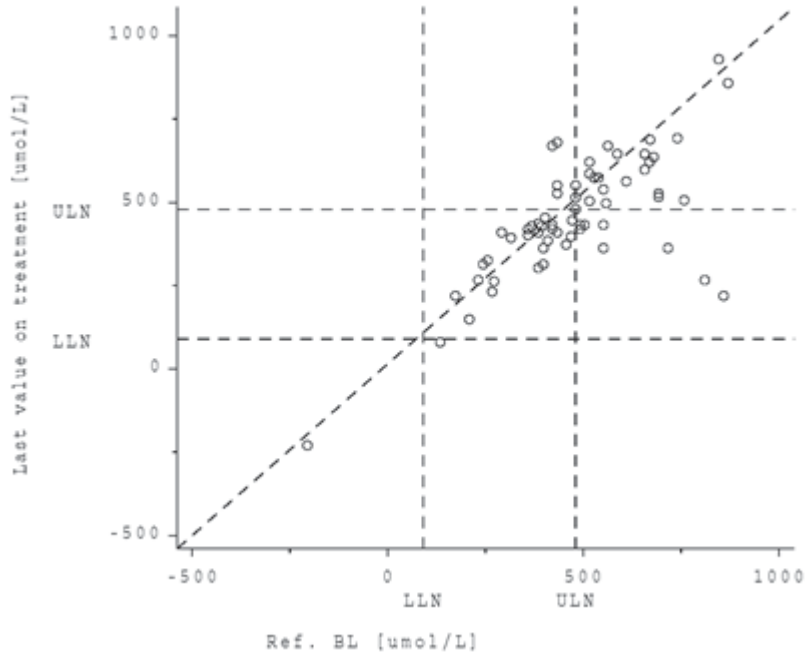
T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，
LLN：基準範囲下限，ULN：基準範囲上限，Ref.BL：ベースライン
注） 尿酸値の基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Figure 5.2.2

図 3.2.2: 1　　尿酸値の散布図（ベースライン値 vs 治験薬投与期間の最終値）—1348.1 試験

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



T80/H12.5/A5 mg 群（N=68）

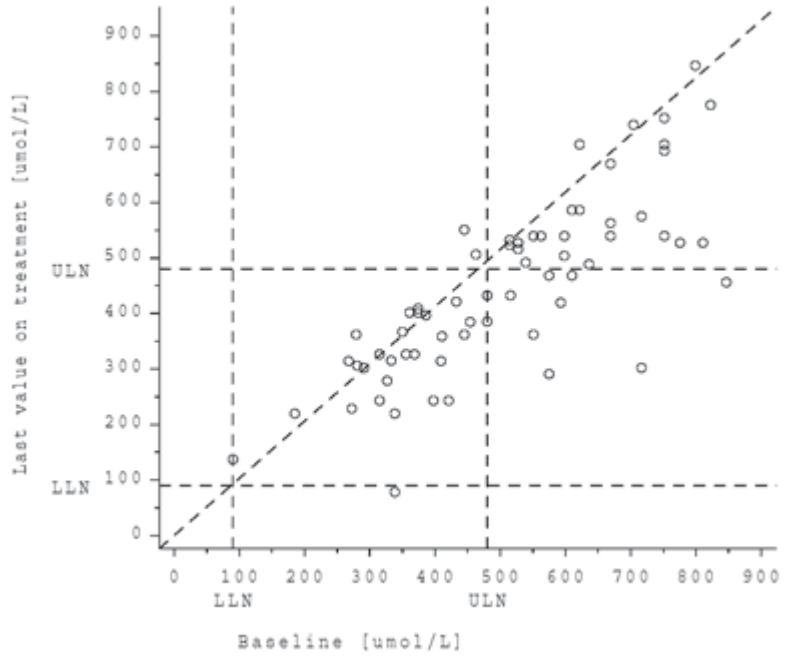


T80/H12.5 mg 群（N=64）

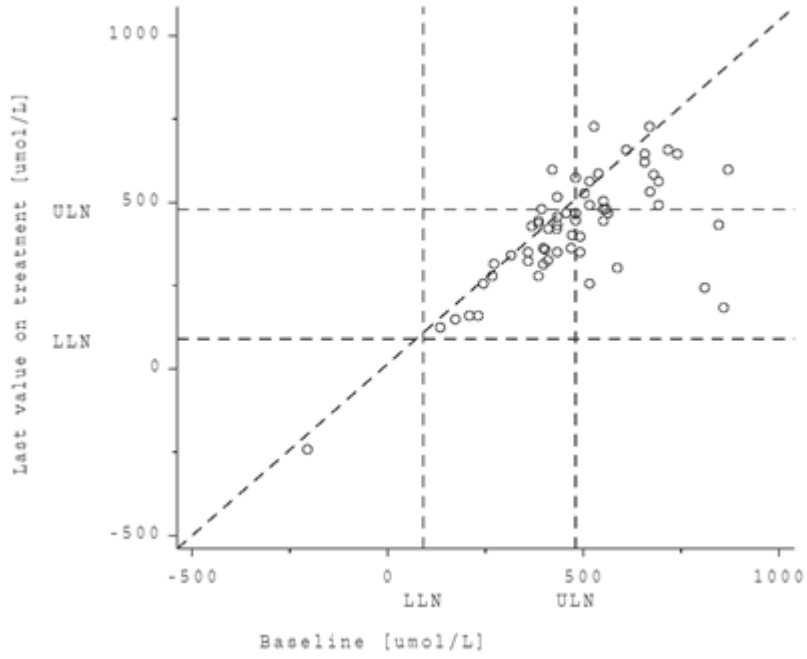
T80：テルミサルタン 80 mg，A5：アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，
LLN：基準範囲下限，ULN：基準範囲上限，Ref.BL：ベースライン
注） 尿酸値の基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Figure 5.3.2

図 3.2.2: 2　尿酸値の散布図（ベースライン値 vs 治験薬投与期間の最終値）—1348.2 試験（二重盲検期）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



T80/H12.5/A5 mg + Ext 群（N=68）



T80/H12.5 mg + Ext 群（N=61）

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，LLN：基準範囲下限，ULN：基準範囲上限
注） 尿酸値の基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.3-01_Figure 5.4.2

図 3.2.2: 3 尿酸値の散布図（ベースライン値 vs 治験薬投与期間の最終値）—1348.2 試験（二重盲検期 + 継続期）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.3 臨床的に重要な変動

1348.1 試験及び 1348.2 試験全体として，有害事象として報告された臨床検査値異常で，中等度又は高度の有害事象と判断された事象はなく（2.1.1.4 項），重篤と判断された事象もなかった（2.1.3 項）。また，臨床検査値異常により治験中止に至った患者もいなかった（2.1.5 項）。

ベースライン以降の臨床検査値について，ベーリンガーインゲルハイム（社）が定める臨床的に重要な変動基準（clinical significance rule, CS rule）に従って判定した臨床的に重要な変動（CSA）の発現割合を表 3.3: 1 に示した。

1348.1 試験で発現割合の高かった CSA は，トリグリセリド高値（T80/H12.5/A5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群：11.2%［13/116 名］vs. 7.3%［10/137 名］）及び総コレステロール高値（4.3%［6/138 名］vs. 5.9%［9/152 名］）であった（分母はベースライン時に CSA の可能性がなかった患者数；以下，同様）。その他の CSA の発現割合は低く，いずれかの投与群で 1.4%（2 名）以下であった。3.2 項に示したように，尿酸，BUN 及びクレアチニンが基準範囲内から高値（基準範囲上限を超える）へ変動した患者が T80/H12.5/A5 mg 群で多く認められたものの，これらのベースライン以降の値が CSA に該当した患者は T80/H12.5/A5 mg 群にはおらず，T80/A5 mg 群の 1 名（BUN 高値）のみであった。

1348.2 試験の二重盲検期に発現割合の高かった CSA は，トリグリセリド高値（T80/H12.5/A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群：12.7%［7/55 名］vs. 8.5%［4/47 名］）であり，T80/H12.5 mg 群よりも T80/H12.5/A5 mg 群でやや高かった。その他の CSA の発現割合は低く，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，クレアチニンキナーゼ，血漿中ブドウ糖，及び総コレステロールの CSA がいずれかの投与群の 1 名（T80/H12.5/A5 mg 群の 1.5%又は T80/H12.5 mg 群の 1.6%）に報告されたのみであった。

1348.2 試験の二重盲検期＋継続期に発現割合の高かった CSA は，トリグリセリド高値（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群 vs. T80/H12.5 mg + Ext 群：23.6%［13/55 名］vs. 20.5%［9/44 名］），総コレステロール高値（6.7%［4/60 名］vs. 4.9%［3/61 名］），血漿中ブドウ糖高値（6.1%［4/66 名］vs. 3.3%［2/61 名］），好塩基球高値（3.1%［2/65 名］vs. 3.4%［2/59 名］），γ－グルタミルトランスフェラーゼ高値（3.1%［2/64 名］vs. 3.3%［2/61 名］），クレアチニンキナーゼ高値（1.5%［1/65 名］vs. 3.3%［2/61 名］），BUN 高値（3.0%［2/66 名］vs. 3.3%［2/61 名］）であった。その他の CSA の発現割合は低く，ヘモグロビン，白血球数，ナトリウム，カルシウム，リン酸，アラニンアミノトランスフェラーゼ，クレアチニン及び尿酸の CSA が各投与群の 1 名又はいずれかの投与群の 1 名（T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1.5%又は T80/H12.5 mg + Ext 群の 1.6%若しくは 1.7%）に報告されたのみであった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.3: 1 ベースライン以降の臨床検査値における臨床的に重要な変動（CSA）の発現割合（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）

	1348.1 DBT						1348.2 DBT						1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5 (N=149)			T80/A5 (N=160)			T80/H12.5/A5 (N=68)			T80/H12.5 (N=64)			T80/H12.5/A5+Ext (N=68)			T80/H12.5+Ext (N=61)		
Functional group		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High
Parameter	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)
Haematology																		
RBC	148	0 (0.0)	NA	160	0 (0.0)	NA	66	0 (0.0)	NA	64	0 (0.0)	NA	66	0 (0.0)	NA	61	0 (0.0)	NA
Haemoglobin	147	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	63	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	1 (1.5)	60	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematocrit	148	0 (0.0)	0 (0.0)	159	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
WBC	147	0 (0.0)	0 (0.0)	159	1 (0.6)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	1 (1.5)	0 (0.0)	61	1 (1.6)	0 (0.0)
Platelets	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Differentials																		
Eosinophils	147	NA	2 (1.4)	155	NA	0 (0.0)	65	NA	0 (0.0)	62	NA	0 (0.0)	65	NA	2 (3.1)	59	NA	2 (3.4)
Electrolytes																		
Sodium	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	1 (1.5)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Potassium	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcium	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	1 (1.5)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Chloride	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Phosphate	148	0 (0.0)	0 (0.0)	159	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	62	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	1 (1.5)	59	1 (1.7)	0 (0.0)
Enzymes																		
AST/SGOT	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	0 (0.0)
ALT/SGPT	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	1 (1.5)	61	NA	0 (0.0)
ALP	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	0 (0.0)
GGT	144	NA	1 (0.7)	153	NA	1 (0.7)	64	NA	0 (0.0)	64	NA	1 (1.6)	64	NA	2 (3.1)	61	NA	2 (3.3)
LDH	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	0 (0.0)
CK	148	NA	0 (0.0)	160	NA	1 (0.6)	65	NA	0 (0.0)	64	NA	1 (1.6)	65	NA	1 (1.5)	61	NA	2 (3.3)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.3: 1　ベースライン以降の臨床検査値における臨床的に重要な変動（CSA）の発現割合（1348.1 試験，Treated set；1348.2 試験，Treated set；1348.2 試験，TS for T80/H12.5/A5）（続き）

	1348.1 DBT						1348.2 DBT						1348.2 DBT+Extension					
	T80/H12.5/A5 (N=149)			T80/A5 (N=160)			T80/H12.5/A5 (N=68)			T80/H12.5 (N=64)			T80/H12.5/A5+Ext (N=68)			T80/H12.5+Ext (N=61)		
Functional group		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High		Low	High
Parameter	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)	N[1]	n (%)	n (%)
Substrates																		
Glucose (plasma)	145	0 (0.0)	0 (0.0)	158	0 (0.0)	2 (1.3)	66	0 (0.0)	1 (1.5)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	4 (6.1)	61	0 (0.0)	2 (3.3)
Cholesterol, total	138	NA	6 (4.3)	152	NA	9 (5.9)	60	NA	0 (0.0)	64	NA	1 (1.6)	60	NA	4 (6.7)	61	NA	3 (4.9)
Triglyceride	116	NA	13 (11.2)	137	NA	10 (7.3)	55	NA	7 (12.7)	47	NA	4 (8.5)	55	NA	13 (23.6)	44	NA	9 (20.5)
BUN	148	NA	0 (0.0)	160	NA	1 (0.6)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	2 (3.0)	61	NA	2 (3.3)
Creatinine	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	1 (1.5)	61	NA	0 (0.0)
Uric acid	147	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	63	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	1 (1.6)
Bilirubin, total	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	0 (0.0)
Bilirubin, direct	148	NA	0 (0.0)	160	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	64	NA	0 (0.0)	66	NA	0 (0.0)	61	NA	0 (0.0)
Plasma proteins																		
Protein, total	148	0 (0.0)	0 (0.0)	160	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	64	0 (0.0)	0 (0.0)	66	0 (0.0)	0 (0.0)	61	0 (0.0)	0 (0.0)
Albumin	148	0 (0.0)	NA	160	0 (0.0)	NA	66	0 (0.0)	NA	64	0 (0.0)	NA	66	0 (0.0)	NA	61	0 (0.0)	NA

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，DBT：double-blind treatment，
CSA：臨床的に重要な変動，NA：該当する CSA 判定基準の設定なし，
RBC：赤血球数，WBC：白血球数，AST/SGOT：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT/SGPT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，
ALP：アルカリホスファターゼ，GGT：γーグルタミルトランスフェラーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，CK：クレアチンキナーゼ，BUN：血中尿素窒素，
TS for T80/H12.5/A5：Treated set for T80/H12.5/A5 mg treatment
1　ベースライン時に CSA の可能性がなかった患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 12.3.3: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.3.3: 1～2 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

トラフ時座位血圧は，本配合剤の有効性評価項目である。安全性を評価するためのバイタルサインとして，体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動，座位脈拍数の推移，並びに体重の推移について以下に記述する。なお，血圧を含むバイタルサイン及び体重の変動が有害事象の定義に該当する場合は，有害事象として集計されている。

4.1 体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動

4.1.1 ベースラインからの変化量

1348.1 試験及び 1348.2 試験における体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動のベースラインからの平均変化量を表 4.1.1: 1 に示した。

二重盲検期投与 8 週後の体位変化による拡張期血圧の変動のベースラインからの変化量は，1348.1 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で -0.5 mmHg 及び T80/A5 mg 群で 0.2 mmHg，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 0.3 mmHg 及び T80/H12.5 mg 群で 0.8 mmHg であった。また，1348.2 試験の投与 60 週後の体位変化による拡張期血圧の変動のベースラインからの変化量は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で -0.2 mmHg 及び T80/H12.5 mg + Ext 群で -0.5 mmHg であった。

二重盲検期投与 8 週後の体位変化による収縮期血圧の変動のベースラインからの変化量は，1348.1 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で -1.6 mmHg 及び T80/A5 mg 群で -0.6 mmHg，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 1.3 mmHg 及び T80/H12.5 mg 群で -0.9 mmHg であった。また，1348.2 試験の投与 60 週後の体位変化による収縮期血圧の変動のベースラインからの変化量は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で 0.4 mmHg 及び T80/H12.5 mg + Ext 群で 1.6 mmHg であった。

二重盲検期投与 8 週後の体位変化による脈拍数の変動のベースラインからの変化量は，1348.1 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 0.4 bpm 及び T80/A5 mg 群で 0.9 bpm，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で -0.3 bpm 及び T80/H12.5 mg 群で 1.3 bpm であった。また，1348.2 試験の投与 60 週後の体位変化による脈拍数の変動のベースラインからの変化量は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で -2.6 bpm 及び T80/H12.5 mg + Ext 群で -0.2 bpm であった。

長期投与での検討も含め，いずれの投与群でも体位変化（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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.1.1: 1 体位変化による血圧及び脈拍数の変動のベースラインからの平均変化量

Time point	1348.1		1348.2			
Statistics	T80/H12.5/A5	T80/A5	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/H12.5/A5 +Ext	T80/H12.5 +Ext
Number of patients	149 (100)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
DBP (mmHg)						
Baseline						
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Mean (SD)	2.2 (6.6)	1.6 (6.2)	0.4 (8.0)	1.8 (5.0)	0.4 (8.0)	2.0 (5.0)
Week 8/ Week 60	Week 8	Week 8	Week 8	Week 8	Week 60	Week 60
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	1.6 (8.0)	1.8 (6.6)	1.0 (6.4)	2.5 (6.4)	0.5 (5.8)	1.6 (5.6)
Change from baseline						
N (%)	147 (98.7)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	-0.5 (8.7)	0.2 (7.4)	0.3 (7.4)	0.8 (7.9)	-0.2 (8.8)	-0.5 (7.0)
Median	-2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	-2.0
Min, Max	-30, 28	-28, 22	-20, 18	-16, 22	-32, 20	-16, 20
SBP (mmHg)						
Baseline						
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Mean (SD)	-2.2 (9.1)	-1.7 (9.4)	-4.1 (11.0)	-1.0 (9.6)	-4.1 (11.0)	-0.9 (9.8)
Week 8/ Week 60	Week 8	Week 8	Week 8	Week 8	Week 60	Week 60
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	-3.8 (10.5)	-2.3 (9.5)	-2.5 (10.1)	-1.9 (7.8)	-2.8 (7.9)	0.8 (8.1)
Change from baseline						
N (%)	147 (98.7)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	-1.6 (10.9)	-0.6 (11.3)	1.3 (11.0)	-0.9 (10.6)	0.4 (11.8)	1.6 (12.2)
Median	-2.0	0.0	2.0	-1.0	2.0	2.0
Min, Max	-50, 36	-30, 44	-22, 36	-28, 28	-22, 44	-26, 38

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.1.1: 1　体位変化による血圧及び脈拍数の変動のベースラインからの平均変化量（続き）

Time point	1348.1		1348.2			
Statistics	T80/H12.5/A5	T80/A5	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/H12.5/A5 +Ext	T80/H12.5 +Ext
Number of patients	149 (100)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
PR (bpm)						
Baseline						
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Mean (SD)	7.3 (6.3)	6.9 (6.5)	6.6 (7.4)	5.0 (5.5)	6.6 (7.4)	5.0 (5.6)
Week 8/ Week 60	Week 8	Week 8	Week 8	Week 8	Week 60	Week 60
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	7.7 (7.0)	7.8 (7.1)	5.8 (6.6)	6.3 (6.0)	3.9 (6.7)	4.7 (5.6)
Change from baseline						
N (%)	147 (98.7)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	0.4 (7.2)	0.9 (6.8)	-0.3 (7.7)	1.3 (6.8)	-2.6 (8.4)	-0.2 (7.2)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	-2.0	0.0
Min, Max	-20, 20	-18, 26	-18, 26	-14, 18	-34, 28	-20, 18

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，
DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，PR：脈拍数，N：Number of patients analysed，SD：標準偏差，
Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 15.3.3.1.1: 1～2, Table 15.3.3.1.1: 3，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.3.3.1.1.1: 1～2, Table 15.3.3.1.1.1: 3, Table 15.3.3.1.1.2: 1, Table 15.3.3.1.1.2: 2～3 より作成

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.1.2 関連する有害事象

起立性低血圧及び体位性めまいを含む低血圧関連事象の集計結果は，2.1.6.1 項に示した。

起立性低血圧は，試験グループ 1 の 1/441 名（0.2%）及び試験グループ 4 の 1/129 名（0.8%）に発現した。これらの患者はそれぞれ 1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群の 1/149 名（0.7%）及び 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/68 名（1.5%）であった。発現した起立性低血圧はいずれも，治験薬との因果関係ありと判断され，重症度は軽度であった（[CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.6.1, Table 4.4.8.1]）。これらの起立性低血圧はいずれも重篤ではなく（2.1.3 項），治験中止を要した事象でもなかった（2.1.5 項）。

体位性めまいは，試験グループ 1 の 1/441 名（0.2%）に発現した。この患者は，1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群の 1/149 名（0.7%）であった。発現した体位性めまいは治験薬との因果関係ありと判断され，重症度は軽度であった（[CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.6.1]）。この体位性めまいは重篤ではなく（2.1.3 項），治験中止を要した事象でもなかった（2.1.5 項）

4.2 座位脈拍数

4.2.1 ベースラインからの変化量

1348.1 試験及び 1348.2 試験におけるトラフ時座位脈拍数のベースラインからの平均変化量を表 4.2.1: 1 に示した

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位脈拍数のベースラインからの変化量は，1348.1 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 0.9 bpm 及び T80/A5 mg 群で -1.0 bpm，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 0.2 bpm 及び T80/H12.5 mg 群で -1.2 bpm であった。また，1348.2 試験の投与 60 週後のトラフ時座位脈拍数のベースラインからの変化量は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で -1.2 bpm 及び T80/H12.5 mg + Ext 群で -0.9 bpm であった。

長期投与での検討も含め，いずれの投与群でもトラフ時座位脈拍数は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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.2.1: 1 トラフ時座位脈拍数のベースラインからの平均変化量

Time point	1348.1		1348.2			
Statistics	T80/H12.5/A5	T80/A5	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/H12.5/A5 +Ext	T80/H12.5 +Ext
Number of patients	149 (100)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
PR (bpm)						
Baseline						
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Mean (SD)	72.3 (9.0)	72.9 (9.9)	69.7 (9.7)	73.2 (12.9)	69.7 (9.7)	72.5 (12.3)
Week 8/ Week 60	Week 8	Week 8	Week 8	Week 8	Week 60	Week 60
Values at visit						
N (%)	145 (97.3)	158 (98.8)	65 (95.6)	62 (96.9)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	73.1 (9.9)	72.0 (9.4)	69.9 (8.2)	71.5 (9.6)	68.9 (9.4)	71.5 (9.3)
Change from baseline						
N (%)	144 (96.6)	158 (98.8)	65 (95.6)	62 (96.9)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	0.9 (6.4)	-1.0 (8.2)	0.2 (7.9)	-1.2 (9.9)	-1.2 (10.0)	-0.9 (9.3)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-20, 18	-30, 30	-24, 16	-24, 20	-26, 18	-32, 18

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，PR：脈拍数，N：Number of patients analysed，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 15.3.3.1.2: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.3.3.1.2: 1～2 より作成

4.2.2 関連する有害事象

脈拍数に関連した有害事象を含む心臓障害関連事象の集計結果は，2.1.6.2 項に示した。

動悸は，試験グループ 1 の 1/441 名（0.2%）及び試験グループ 4 の 1/129 名（0.8%）に発現した。これらの患者はそれぞれ 1348.1 試験の T80/A5 mg 群の 1/160 名（0.6%）及び 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/68 名（1.5%）であった。1348.1 試験の T80/A5 mg 群の 1 名に発現した動悸は，治験薬との因果関係なしと判断され，重症度は中等度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.2.1, Table 4.4.6.1］）。1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1 名に発現した動悸は，治験薬との因果関係なしと判断され，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1, Table 4.4.8.1］）。これらの動悸はいずれも重篤ではなく（2.1.3 項），治験中止を要した事象でもなかった（2.1.5 項）。

頻脈は，試験グループ 1 の 1/441 名（0.2%）に発現した。この患者は 1348.1 試験の T80/H12.5/A5 mg 群の 1/149 名（0.7%）であった。発現した頻脈は治験薬との因果関係ありと判断され，重症度は軽度であった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.6.1］）。この頻脈は重篤ではなかったが（2.1.3 項），頻脈を発現した患者は，同時に心房細動を発現し，これらの有害事象により治験を中止した（［CTD 5.3.5.3-01_Listing 4.10.1.1］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3 体重

4.3.1 ベースラインからの変化量

1348.1 試験及び 1348.2 試験における体重のベースラインからの平均変化量を表 4.3.1: 1 に示した。

二重盲検期投与 8 週後の体重のベースラインからの変化量は, 1348.1 試験では, T80/H12.5/A5 mg 群で -0.3 kg 及び T80/A5 mg 群で -0.2 kg，1348.2 試験では，T80/H12.5/A5 mg 群で 0.4 kg 及び T80/H12.5 mg 群で 0.4 kg であった。また，1348.2 試験の投与 60 週後の体重のベースラインからの変化量は，T80/H12.5/A5 mg + Ext 群で 0.2 kg 及び T80/H12.5 mg + Ext 群で 0.5 kg であった。

長期投与での検討も含め，いずれの投与群でも体重は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。

表 4.3.1: 1 体重のベースラインからの平均変化量

Time point	1348.1		1348.2			
Statistics	T80/H12.5/A5	T80/A5	T80/H12.5/A5	T80/H12.5	T80/H12.5/A5 +Ext	T80/H12.5 +Ext
Number of patients	149 (100)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Body weight (kg)						
Baseline						
Values at visit						
N (%)	149 (100)	160 (100)	68 (100)	64 (100)	68 (100)	61 (100)
Mean (SD)	76.4 (14.0)	74.9 (15.1)	75.2 (14.9)	74.4 (14.5)	75.2 (14.9)	74.9 (14.6)
Week 8/ Week 60	Week 8	Week 8	Week 8	Week 8	Week 60	Week 60
Values at visit						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	76.1 (14.0)	74.7 (15.2)	75.4 (15.3)	74.9 (14.7)	75.1 (15.3)	74.9 (14.7)
Change from baseline						
N (%)	148 (99.3)	160 (100)	66 (97.1)	64 (100)	61 (89.7)	58 (95.1)
Mean (SD)	-0.3 (1.2)	-0.2 (1.3)	0.4 (1.1)	0.4 (1.0)	0.2 (2.1)	0.5 (3.1)
Median	-0.3	-0.1	0.5	0.5	0.4	0.7
Min, Max	-4, 4	-4, 3	-2, 3	-2, 3	-9, 4	-7, 16

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，
N：Number of patients analysed，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 15.3.3.2: 1，CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.3.3.2: 1～2 より作成

4.3.2 関連する有害事象

1348.1 試験及び 1348.2 試験で体重に関連した有害事象を発現した患者は，試験グループ 4 の 1/129 名（0.8%）のみであり，体重減少が 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg + Ext 群の 1/68 名（1.5%）に発現した。この体重減少は治験薬との因果関係なしと判断され, 重症度は中等度であった（[CTD 5.3.5.3-01_Table 4.4.4.1, Table 4.4.8.1]）。この体重減少は重篤ではなく（2.1.3 項），治験中止を要した事象でもなかった（2.1.5 項）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

1348.1 試験及び 1348.2 試験では，「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]に準拠した試験対象集団を設定し，JSH2009 による高血圧症重度分類の I 度～III 度のすべての患者を対象とし，心臓障害，糖尿病などの合併症を有する患者についても，それらの患者の治療に必要な薬剤が当該試験の評価に影響を与えない限り，また被験薬が合併症の治療に影響しない限り対象とし，年齢の上限を設定せず，高齢者については 75 歳を超える患者の組入れも可能とした。こうして得られた多様な背景を有する患者の有害事象データについて，10 項目の背景因子（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）によるサブグループ解析を実施した。背景因子によるサブグループ解析の結果は，有害事象及び副作用（発現時期別の有害事象及び副作用を含む）について 2.1.1.6 項に，重篤な有害事象について 2.1.3 項に，治験中止に至った有害事象について 2.1.5 項に示した。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。二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 投与時の血中尿酸増加の発現割合は女性の患者よりも男性の患者で 5%超高く，高尿酸血症の発現割合はベースラインで高尿酸血症を合併していない患者よりも合併している患者で 5%超高かった。ただし，この差は 1348.1 試験に起因していた。1348.1 試験の二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 投与時に，男性の患者で血中尿酸増加を有害事象及び副作用として発現した割合（15.0%）は，女性の患者（4.5%）と比較して 10%超高かったのに対して（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.2.3, Table 4.3.2.3］），1348.2 試験の二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 投与時には，性別によらず，血中尿酸増加を発現した患者はいなかった（1348.2 試験で血中尿酸増加を発現した患者は T80/H12.5 mg 投与の女性患者 1 名のみ［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.3.3］）。また，1348.1 試験の二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 投与時に，ベースラインで高尿酸血症を合併している患者で高尿酸血症を有害事象及び副作用として発現した割合（13.5%）は，高尿酸血症を合併していない患者（1.0%）と比較して 10%超高かったのに対して（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.2.10, Table 4.3.2.10］），1348.2 試験の二重盲検期の T80/H12.5/A5 mg 投与時には，ベースラインでの高尿酸血症の合併の有無によらず，高尿酸血症を発現した患者はいなかった（［CTD 5.3.5.3-01_Table 4.2.3.10］）。1348.1 試験と 1348.2 試験では，観察期用治験薬が異なり，ベースラインまでのヒドロクロロチアジド投与の有無が異なることから，血中尿酸増加及び高尿酸血症の発現割合には，内因性要因としてそれぞれ性別及びベースラインでの高尿酸血症の合併に加え，外因性要因としてヒドロクロロチアジドの投与歴が影響を及ぼすことが示唆された。なお，ヒドロクロロチアジドを含む本配合剤を長期投与しても，投与期間に伴って尿酸値の上昇傾向が持続することはなく，観察期にヒドロクロロチアジド投与開始に伴っていったん上昇した尿酸値は，本配合剤の投与を継続しても，二重盲検期以降に徐々に観察期前の値へと回復することが確認された（3 項）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本配合剤の開発にあたっては，肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした特別な試験は実施していない。

肝機能障害患者への投与について，各単剤の添付文書で注意喚起されている情報を以下に示した。

テルミサルタン（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(3)　胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者［「慎重投与」の項参照］

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

肝障害のある患者に投与する場合，最大投与量は 1 日 1 回 40 mg とする。［「慎重投与」の項参照］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3)　肝障害のある患者

［本剤は主に胆汁中に排泄されるため，テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また，外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］

アムロジピン（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2)　肝機能障害のある患者［本剤は主に肝で代謝されるため，肝機能障害患者では，血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10 mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるので，増量時には慎重に投与すること（「薬物動態」，「副作用」の項参照）。］

ヒドロクロロチアジド（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1)　進行した肝硬変症のある患者［肝性昏睡を誘発することがある。］

4)　肝疾患・肝機能障害のある患者［肝性昏睡を起こすおそれがある。］

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎機能障害患者への投与について，各単剤の添付文書で注意喚起されている情報を以下に示した。

テルミサルタン（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 重篤な腎障害のある患者
［腎機能を悪化させるおそれがあるため，血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の場合には，慎重に投与すること。］

アムロジピン（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 重篤な腎機能障害のある患者［一般的に腎機能障害のある患者では，降圧に伴い腎機能が低下することがある。］

ヒドロクロロチアジド（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］
2) 急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

3) 重篤な腎障害のある患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］

5.2 外因性要因

本配合剤の臨床データパッケージは，日本人を対象とした臨床試験のみで構成されるため，外因性民族的要因の検討を目的とした追加解析は実施していない。

本剤投与時の食事の影響については，1348.4 試験［CTD 5.3.1.2-02］にて検討した。

1348.4 試験は生物学的同等性試験（投与期第 1～3 期）と食事の影響試験（第 4～5 期）の 2 つのパートから成り，食事の影響試験のパートでは，日本人健康成人男性を対象として，1 群 2 期投与順序固定デザインにより，本配合剤を一晩空腹下（第 4 期）及び食後（第 5 期）にそれぞれ単回経口投与した。

本配合剤投与時の薬物動態は，過去の臨床試験データと同様に，アムロジピンに対する食事の影響は認められなかったが，テルミサルタンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びにヒドロクロロチアジドの C_{max} は食後投与時に低下した［CTD 2.7.1 項］。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

安全性評価では，本配合剤を投与された 71 名のうち本配合剤投与時に有害事象を発現した患者は試験全体で 16 名（22.5%）であり，このうち，食後（第 5 期）に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛，及び四肢痛であり，これらを第 5 期に発現した患者は各 1 名であった。これら 3 事象のうち鼻咽頭炎，及び四肢痛は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。頭痛は治験薬との因果関係ありと判断されたが，第 5 期に頭痛を発現した患者は，一晩空腹下で本配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を投与した第 1～4 期でも同様に，治験薬投与 1 日目の投与から約 1～6 時間後に頭痛を発現し，その 8～11 時間後に回復していた（［CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Section 16.2.5_Listing 1, Listing 3，Section 16.2.7_ Listing 1, Listing 3］）。したがって，空腹下投与と比較して食後投与によって誘発された可能性のある有害事象は認められなかった。

5.3 薬物相互作用

5.3.1 テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドを同時に投与したときの薬物間相互作用

本配合剤投与時と T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤投与時との間で，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの定常状態における薬物動態を比較検討する 1348.5 試験［CTD 5.3.3.4-01］を実施した。

1348.5 試験では，日本人健康成人男性を対象として，6 群 3 期 3 投与クロスオーバーデザインにより，各投与期に本配合剤，T80/A5 mg 配合剤又は T80/H12.5 mg 配合剤を 1 日 1 回 10 日間経口投与した。

本配合剤投与後，定常状態のテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて，臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった［CTD 2.7.2 項］。

安全性評価では，日本人健康成人男性に対する本配合剤は T80/A5 mg 配合剤及び T80/H12.5 mg 配合剤と同様に安全で，忍容性は良好であることが示された。有害事象は，全体として 7/36 名（19.4%）に発現し，製剤別の内訳は，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に 5/36 名（13.9%），T80/H12.5 mg 配合剤投与時に 3/36 名（8.3%），T80/A5 mg 配合剤投与時に 2/34 名（5.9%）であった。治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（副作用）は，全体として 3/36 名（8.3%）に発現し，その事象別の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2/36 名，5.6%）及び C-反応性蛋白増加（1/36 名，2.8%）であった。これらの副作用の発現割合に製剤間で明らかな違いはなく，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した患者は，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に 2/36 名，T80/H12.5 mg 配合剤投与時に 2/36 名，T80/A5 mg 配合剤投与時に 1/34 名であり，C-反応性蛋白増加を発現した患者は T80/H12.5 mg 配合剤投与時に 1/36 名であった。いずれの製剤投与時にも起立性低血圧又は体位性めまいは発現しなかった。

以上の結果から，本配合剤によってテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 種類の有効成分を同時に投与したときに，薬物間相互作用による各単剤の副作用の増強又は新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.3.2 テルミサルタン，アムロジピン又はヒドロクロロチアジドと他剤を併用投与したときの薬物間相互作用

テルミサルタン，アムロジピン又はヒドロクロロチアジドと他剤を併用投与したときの薬物間相互作用について，各単剤の添付文書で使用上の注意として注意喚起されている情報を以下に示した。

テルミサルタン（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）

本剤は，主として UGT 酵素（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また，本剤は薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	併用により血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので，血中ジゴキシン濃度に注意すること。	機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により，リチウム中毒を起こすことが報告されているので，血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが，ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため，本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し，腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により，腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため，降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

アムロジピン（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）

本剤の代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により，本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し，本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	シンバスタチン 80 mg（国内未承認の高用量）との併用により，シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。	機序不明。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し，腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし，必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	本剤とタクロリムスは，主として CYP3A4 により代謝されるため，併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

ヒドロクロロチアジド（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25 R15-2724］）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬	起立性低血圧が増強されることがある。	あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合，本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合，本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤による血清カリウム値の低下により，これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 ACE 阻害剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し，不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	本剤による血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し，心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス，低カリウム血症を増強することがある。	本剤によるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
炭酸リチウム	振戦，消化器愁訴等，リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤は腎におけるリチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度を上昇させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	両薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従って両剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU 剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが，本剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレスチラミンの吸着作用によりチアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン		非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により，腎内プロスタグランジンが減少し，水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の作用と拮抗する。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	チアジド系利尿剤は，腎での尿酸分泌の阻害，尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ，スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

テルミサルタン, アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 種類の有効成分を同時に投与（併用投与又は配合剤投与）したときの生殖毒性試験は実施していない。

妊婦，産婦，授乳婦などへの投与について，各単剤の添付文書で使用上の注意として注意喚起されている情報を以下に示した。なお，テルミサルタン及びアムロジピンでは「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされており，本配合剤の開発にあたり「授乳中又は妊娠中の患者」を臨床試験の対象から除外した。試験中に妊娠が判明した女性患者はいなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

テルミサルタン（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。
［妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の奇形，肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。］
(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には，授乳を中止させること。
［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また，動物実験（ラット出生前，出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15 mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下，50 mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。］

アムロジピン（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと［動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている］。
(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること［動物実験で母乳中へ移行することが認められている］。

ヒドロクロロチアジド（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）

(1) 妊娠後期には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症，血小板減少症等を起こすことがある。また，利尿効果に基づく血漿量減少，血液濃縮，子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］
(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［母乳中に薬剤が移行することが報告されている。］

5.5 過量投与

テルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドの 3 剤併用時の過量投与に関する報告はない。

過量投与について，各単剤の添付文書び本配合剤の有効成分のうちの 2 剤を含む各配合剤の添付文書で使用上の注意として注意喚起されている情報を以下に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

テルミサルタン（「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］）

(1) 症状
本剤の過量服用（640 mg）により，低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また，めまいがあらわれるおそれがある。
(2) 処置
過量服用の場合は，次のような処置を行うこと。なお，本剤は血液透析によって除去されない。
1) 胃洗浄，及び活性炭投与
2) 生理食塩液等の静脈内投与

アムロジピン（「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］）

症状：過度の末梢血管拡張により，ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。
処置：心・呼吸機能のモニターを行い，頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は，四肢の挙上，輸液の投与等，心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は，循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため，透析による除去は有効ではない。
また，本剤服用直後に活性炭を投与した場合，本剤の AUC は 99%減少し，服用 2 時間後では 49%減少したことから，本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

ヒドロクロロチアジド（ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］）

過量投与に関する記載はない。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

テルミサルタン/アムロジピン（「ミカムロ配合錠」添付文書［CTD 5.4-21_R15-2725］）

(1) 症状
本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるテルミサルタンの過量服用（640 mg）により，低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また，めまいがあらわれるおそれがある。また，アムロジピンでは，過度の末梢血管拡張により，ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

(2) 処置
過量服用の場合は，次のような処置を行うこと。なお，テルミサルタンは血液透析によって除去されない。アムロジピンは，蛋白結合率が高いため，透析による除去は有効ではない。また，アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合，本剤の AUC は 99%減少し，服用 2 時間後では 49%減少したことから，本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。
1) 心・呼吸機能のモニターを行い，頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は，四肢の挙上，輸液の投与等，心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は，循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。
2) 胃洗浄，及び活性炭投与

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド（「ミコンビ配合錠」添付文書［CTD 5.4-22_R15-2727］）

(1) 症状
テルミサルタンの過量服用（640 mg）により，低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また，本剤の過量服用（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320 mg/50 mg～400 mg/62.5 mg）により，低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

(2) 処置
過量服用の場合は，次のような処置を行うこと。なお，テルミサルタンは血液透析によって除去されない。
1) 催吐及び胃洗浄，又は活性炭投与。
2) 低血圧が起こった場合は，臥位にさせ，すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。

5.6 薬物乱用

テルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドの 3 剤併用投与で依存性を示唆するデータはない。また，各単剤投与においても該当する報告はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

該当するデータはない。また，各単剤投与においても該当する報告はない。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

テルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドの 3 剤併用投与で自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆するデータはない。

自動車運転などに対する影響について，各単剤の添付文書及び本配合剤の有効成分のうちの 2 剤を含む各配合剤の添付文書のいずれにおいても，使用上の注意の「重要な基本的注意」の 1 つとして，以下のとおり注意喚起されている。

降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，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させること。

「ミカルディス錠」添付文書［CTD 5.4-23_R15-2726］，ヒドロクロロチアジド錠「トーワ」添付文書［CTD 5.4-25_R15-2724］，「ミカムロ配合錠」添付文書［CTD 5.4-21_R15-2725］，「ミコンビ配合錠」添付文書［CTD 5.4-22_R15-2727］

注）「ノルバスク錠」添付文書［CTD 5.4-24_R15-2728］では「めまい，ふらつき」は「めまい等」と記載されている。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 市販後データ

本配合剤は新医療用配合錠のため，市販後安全性データはない。また，海外においても本配合剤は販売されていない。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 付録

該当なし。

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：	2.7.5 参考文献
文書作成日：	7 July 2015

Proprietary confidential information
© 2015 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 © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

2.7.5 参考文献 1
目　次 2
1. 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 5
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献 6

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

R01-0476 Guidance for industry: bioanalytical method validation.
Website: fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf (access date: 19 October 2011) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2001.（CTD 5.4-02）

R07-2481 Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report – quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J 2007;9(1):e4（CTD 5.4-03）

R12-0309 European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on bioanalytical method validation (01 February 2012, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009).
Website: ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf; 2011.（CTD 5.4-04）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

P13-04222 Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviere GJ, 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）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

P15-06006 JCS Joint Working Group. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010). Website: j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_shimada_h.pdf (access date:15 June 2015); 2010.（CTD 5.4-28）

R09-0690 Committee for Preparing the Medical Treatment Guideline of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension 2009 (JSH 2009). Japanese Society of Hypertension; 2009.（CTD 5.4-05）

R13-0028 ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, E1 (current step 4 version, dated 27 October 1994). Website: ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf (access date: 4 January 2013); 1994.（CTD 5.4-19）

R14-5395 Shimamoto K, Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). Website: jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf (access date: 19 December 2014) ; Japanese Society of Hypertension; 2014.（CTD 5.4-07）

R15-2724 Hydrochlorothiazide tablets 12.5 mg, 25 mg (Towa) (package insert, ver. 14, December 2013). 2013（CTD 5.4-25）

R15-2726 Micardis tablets 20 mg, 40 mg, 80 mg (Boehringer Ingelheim) (package insert, ver. 16, April 2015). 2015（CTD 5.4-23）

R15-2728 Norvasc 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablets, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg OD tablets (Pfizer) (package insert, ver. 21, May 2015). 2015（CTD 5.4-24）

R15-2829 Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs (28 January 2002). 2002（CTD 5.4-06）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

R09-2698 ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports, E3 (current step 4 version, dated 30 November 1995). Website: ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf (access date: 6 July 2015); 1995（CTD 5.4-20）

R13-0028 ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, E1 (current step 4 version, dated 27 October 1994). Website: ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf (access date: 4 January 2013); 1994.（CTD 5.4-19）

R15-2724 Hydrochlorothiazide tablets 12.5 mg, 25 mg (Towa) (package insert, ver. 14, December 2013). 2013（CTD 5.4-25）

R15-2725 Micamlo combination tablets AP, BP (Boehringer Ingelheim) (package insert, ver.10, May 2015). 2015（CTD 5.4-21）

R15-2726 Micardis tablets 20 mg, 40 mg, 80 mg (Boehringer Ingelheim) (package insert, ver.16, April 2015). 2015（CTD 5.4-23）

R15-2727 Micombi combination tablets AP, BP (Boehringer Ingelheim) (package insert, ver.10, April 2015). 2015（CTD 5.4-22）

R15-2728 Norvasc 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablets, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg OD tablets (Pfizer) (package insert, ver. 21, May 2015). 2015（CTD 5.4-24）

R15-2829 Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs (28 January 2002). 2002（CTD 5.4-06）

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：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	8 July 2015

Proprietary confidential information
© 2015 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 © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
目次 2
臨床試験一覧表 3
1. 生物薬剤学試験 7
1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 1348.3［CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3］ 7
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 1348.4［CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4］ 12
2. 臨床薬物動態（PK）試験 19
2.1 外因性要因を検討した PK 試験 1348.5［CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］ 19
3. 有効性及び安全性試験報告書 25
3.1 申請する適応症に関する比較対照試験 1348.1［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1］ 25
3.2 申請する適応症に関する比較対照試験 1348.2［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2］ 48

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

臨床試験一覧表

表 1　　臨床試験一覧表

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬剤及び 投与方法	対象被験者 （目標症例数）	投与期間	添付資料番号	資料区分
生物薬剤学試験							
1348.3 （日本）	日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg配合剤とヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠の併用投与との生物学的同等性を検討する。	第 I 相, オープンラベル, ランダム化，単回投与, 2 群 4 期反復クロスオーバー	被験薬（試験製剤）： 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 1 錠 対照薬（標準製剤）： 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 錠 各 1 錠 1 期 1 回，経口投与	日本人健康成人男性（72 名）	単回投与 × 4 期 （クロスオーバー）	CTD 5.3.1.2-01	評価
1348.4 （日本）	日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤投与と，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とアムロジピン 5 mg カプセルの併用投与との生物学的同等性を検討する。 日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤の相対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。	生物学的同等性試験： 第 I 相, オープンラベル, ランダム化，単回投与, 2 群 4 期反復クロスオーバー 食事の影響試験： 第 I 相, オープンラベル, 単回投与，1 群 2 期投与順序固定	被験薬（試験製剤）： 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 1 錠 対照薬（標準製剤）： 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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填） 1 錠 ＋1 カプセル 1 期 1 回，経口投与	日本人健康成人男性（72 名）	生物学的同等性試験： 単回投与 × 4 期 （クロスオーバー） 食事の影響試験： 単回投与 × 2 期 [注] （投与順序固定） 注）生物学的同等性試験（空腹時投与）の第 4 期に試験製剤を投与された被験者を対象に食事の影響試験のための第 5 期（食後投与）を実施	CTD 5.3.1.2-02	評価

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬剤及び 投与方法	対象被験者 （目標症例数）	投与期間	添付資料番号	資料 区分
臨床薬物動態（PK）試験							
1348.5 （日本）	日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤投与時のテルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドの定常状態での薬物動態を検討する。	第 I 相, オープンラベル, ランダム化，反復投与, 6 群 3 期 3 投与クロスオーバー	被験薬（試験製剤）： 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 1 錠 対照薬（標準製剤）-1： 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 1 錠 対照薬（標準製剤）-2： テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤 1 錠 1 日 1 回，経口投与	日本人健康成人男性（36 名）	10 日間反復投与 × 3 期 （クロスオーバー）	CTD 5.3.3.4-01	評価

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬剤及び 投与方法	対象被験者 （目標症例数）	投与期間	添付資料番号	資料 区分
有効性及び安全性試験							
1348.1 （日本）	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 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を対象として，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 投与による降圧効果をテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 投与と比較し優越性を検証する。	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較	被験薬： 二重盲検期： 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 錠 各 1 錠 対照薬： 二重盲検期： 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 錠プラセボ 各 1 錠 その他の治験薬： 観察期： テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤 1 錠 1 日 1 回，経口投与	本態性高血圧症患者（300 名）	観察期 6 週間， 二重盲検期 8 週間	CTD 5.3.5.1-01	評価

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬剤及び 投与方法	対象被験者 （目標症例数）	投与期間	添付資料番号	資料 区分
1348.2 （日本）	テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 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を対象として，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg＋ アムロジピン 5 mg 投与による降圧効果をテルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 投与と比較し優越性を検証する。 また，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg＋ アムロジピン 5 mg を 52 週間延長投与したときの長期安全性を検討する。	第 III 相，多施設共同 二重盲検期： ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較 継続期： オープンラベル，延長長期	被験薬： 二重盲検期： 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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填） 1 錠 ＋1 カプセル 継続期： 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 錠 各 1 錠 対照薬： 二重盲検期： 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 プラセボカプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠プラセボを 2 錠充填） 1 錠 ＋1 カプセル その他の治験薬： 観察期： 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 1 錠 1 日 1 回，経口投与	本態性高血圧症患者（130 名）	観察期 6 週間， 二重盲検期 8 週間， 継続期 52 週間	CTD 5.3.5.1-02	評価

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 生物薬剤学試験

1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験 1348.3[CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3]

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

表 1.1: 1 試験方法の概略

目的	日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤とヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠の併用投与との生物学的同等性を検討する。
試験デザイン	第 I 相，オープンラベル，ランダム化，単回投与，2 群 4 期反復クロスオーバー試験
対象及び主な組入れ基準	20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性
試験薬剤	被験薬（試験製剤）：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（T80/A5/H12.5 mg 配合剤） 対照薬（標準製剤）：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 錠（T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤）
目標症例数	目標症例数： ランダム化割付け症例数として 72 名（投与順序 1 又は 2 の各投与順序群 36 名） 実施症例数： 同意取得症例数 72 名，ランダム化割付け症例数 72 名，主要評価項目の解析対象症例数 71 名（投与順序 1：36 名，投与順序 2：35 名）
投与方法 投与期間	割り付けられた投与順序に従って，各投与期に 1 回，T80/A5/H12.5 mg 配合剤 1 錠，又は，T80/A5 mg 配合剤及び H12.5 mg 単剤各 1 錠を，一晩空腹下（少なくとも 10 時間）で 150 mL の水とともに経口投与した。治験薬投与期間は 4 期（第 1～4 期，各 8 日間）からなり，各投与日の間に，前期の治験薬投与から 14 日間以上の休薬期間を設けた。

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
1	T	R	R	T
2	R	T	T	R

T：試験製剤；T80/A5/H12.5 mg 配合剤
R：標準製剤；T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>以下のスケジュールで採血を行い，血漿中薬物濃度を測定した。
<table>
<tr><th>血漿中薬物濃度</th><th>採血時間（時間：分）</th></tr>
<tr><td>テルミサルタン</td><td>投与前 3:00，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00</td></tr>
<tr><td>アムロジピン</td><td>投与前 3:00，投与後 1:00，2:00，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00，96:00，120:00，144:00</td></tr>
<tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>投与前 3:00，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>薬物動態：
主要評価項目：AUC_{0-tz}，C_{max}
副次評価項目：$AUC_{0-\infty}$
その他の評価項目：t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{po}

安全性：
有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態の解析には Pharmacokinetic set を用いた。テルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドのそれぞれのすべての薬物動態評価項目について，被験者内比（幾何平均値の比）とその両側 90%信頼区間を，「投与順序」「時期」及び「薬剤」を固定効果とし，「投与順序内被験者」を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルにより算出し，この信頼区間が生物学的同等性の基準 80～125%（t_{max} については基準 80～120%）に含まれるかどうかを検討した。血漿中濃度及び薬物動態評価項目中のすべてのパラメータの記述統計量を算出した。

安全性の解析では，連続変数については記述統計量を算出した。分類変数については頻度集計を行った。</td></tr>
<tr><td>例数設定の根拠</td><td>過去に実施したテルミサルタン 80 mg の生物学的同等性試験 5 試験の結果［U[redacted]-3267，U[redacted]-3275，U[redacted]-3801，U[redacted]-3222，U[redacted]-2634］から，テルミサルタン 80 mg の C_{max} に対する被験者内変動係数を，試験製剤で 49%，標準製剤で 53%と仮定し，サンプルサイズを計算した。AUC よりも C_{max} の変動が大きいため，C_{max} をサンプルサイズの算定のための薬物動態パラメータとした。この幾何変動係数を仮定すると，比が完全に同等の場合（すなわち 100%）から 5%ずれた場合で 90%の検出力をもつためには 68 名が必要である。脱落する被験者数を 4 名までと考慮し，72 名と設定した。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 被験者の内訳

文書同意を取得した 72 名が 1：1 の割合で投与順序 1 又は 2 にランダム化割付けされ，そのすべての被験者が第 1 期に試験製剤（T80/A5/H12.5 mg 配合剤）又は標準製剤（T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤）を服薬した。このうち 70 名（97.2%）は引き続き第 2 期～第 4 期に治験薬を服薬し，治験を完了した。残り 2 名（2.8%）は，それぞれ投与順序 2 の第 1 期又は投与順序 1 の第 3 期の治験薬服薬後に同意撤回を理由として治験を中止した。したがって，治験薬を計画どおり 4 回服薬した被験者は 70 名（試験製剤 2 回，標準製剤 2 回），3 回服薬した被験者は 1 名（試験製剤 1 回，標準製剤 2 回），1 回服薬した被験者は 1 名（標準製剤 1 回）であった。

b) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は，72 名中 1 名（1.4%）に認められた。この被験者は同意撤回により主要評価項目のデータがなかったため，Pharmacokinetic set から除外した。その他の被験者では治験計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

c) 解析対象集団

治験薬を処方され，少なくとも 1 回服薬したことが記録されている被験者の集団を Treated set と定義した。服薬した 72 名（100.0%）のすべての被験者を Treated set とした。

Pharmacokinetic set は，Treated set に属し，試験製剤と標準製剤の両方について評価可能な薬物動態データがある（少なくとも 1 つの被験物質について試験製剤と標準製剤の両方の評価可能なデータがある）被験者の集団と定義した。Treated set に含まれる被験者のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱（試験製剤と標準製剤の両方の評価可能なデータが存在しない）が認められた 1 名を除く 71 名（98.6%）を Pharmacokinetic set とした。

d) 被験者背景

Treated set に含まれる被験者 72 名の全員が日本人男性であった。年齢（平均値 ± 標準偏差[SD]，以下同様）は 26.7 ± 4.8 歳，体重は 63.05 ± 6.73 kg，BMI は 21.23 ± 1.73 kg/m^2 であった。72 名中 38 名（52.8%）は喫煙歴なし，18 名（25.0%）は喫煙歴ありの非喫煙者，16 名（22.2%）は現喫煙者であった。40 名（55.6%）は非飲酒者，32 名（44.4%）は飲酒者だが治験参加又は評価に影響しない程度であった。投与順序 1 及び 2 の間では，喫煙状況を除いて人口統計学的特性の明らかな違いはなかった（喫煙歴ありの非喫煙者の割合：投与順序 1 で 7 名［19.4%］，投与順序 2 で 11 名［30.6%］；現喫煙者の割合：投与順序 1 で 11 名［30.6%］，投与順序 2 で 5 名［13.9%］）。

(2) 薬物動態

主要評価項目（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$）に基づく，T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤（標準製剤）に対する T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティを表 1.1: 2 に示した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ について，いずれの幾何平均値の比の両側 90%信頼区間も，生物学的同等性の基準（80～125%）に含まれた。したがって，T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）と T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤（標準製剤）は，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて生物学的に同等であることが示された。

表 1.1: 2 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 錠（標準製剤）に対するテルミサルタン 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（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic set）

Analyte / Parameter	Adjusted[1] gMean ratio (Test/Reference) [%]	Two-sided 90% CI Lower limit [%]	Two-sided 90% CI Upper limit [%]	Intra-individual gCV Test [%]	Intra-individual gCV Reference [%]
Telmisartan					
C_{max}	103.8	97.0	111.0	30.5	31.7
$AUC_{0\text{-}tz}$	102.0	98.9	105.1	14.8	15.4
Amlodipine					
C_{max}	100.1	98.5	101.7	8.4	7.4
$AUC_{0\text{-}tz}$	99.5	98.1	100.9	7.8	6.7
Hydrochlorothiazide					
C_{max}	110.2	106.9	113.5	13.7	16.9
$AUC_{0\text{-}tz}$	104.3	102.5	106.1	8.9	8.6

Test：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
Reference：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 錠
gMean：幾何平均，CI：信頼区間，gCV：幾何変動係数
1 分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Table 11.2.2.3: 1～Table 11.2.2.3: 3 より作成

(3) 安全性

有害事象は，全体として 5/72 名（6.9%）に発現し，製剤別の内訳は，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に 3/71 名（4.2%），T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤投与時に 2/72 名（2.8%）であった。すべての有害事象は，重症度が軽度で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係ありと判定された。いずれの有害事象も，転帰は回復であった。死亡，その他の重篤な有害事象，又は治験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

製剤別の有害事象発現割合を表 1.1: 3 に示した。全体として 2 名以上に発現した有害事象は，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であり（いずれも 2/72 名［2.8%］），これら以外の有害事象は各 1 名に発現した。T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時と T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤投与時の間で，有害事象の発現割合の明らかな違いは認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインのそれぞれの結果から，臨床的に問題となる所見はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 3 有害事象発現割合（製剤別，Treated set）

System Organ Class/ Preferred Term	T80/A5/H12.5 N (%)	T80/A5 + H12.5 N (%)	Total N (%)
Number of subjects	71 (100.0)	72 (100.0)	72 (100.0)
Total with adverse events	3 (4.2)	2 (2.8)	5 (6.9)
Nervous system disorders（神経系障害）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Headache（頭痛）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Nausea（悪心）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Vomiting（嘔吐）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Investigations（臨床検査）	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (5.6)
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.8)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
White blood cell count decreased（白血球数減少）	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

T80/A5/H12.5：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
T80/A5 + H12.5：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 錠
いずれも各投与期に単回経口投与
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.1.2-01_試験 1348.3_Table 12.1.2: 1

(4) まとめ

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（試験製剤）とテルミサルタン 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 錠（標準製剤）とは生物学的に同等であることが示された。

日本人健康成人男性に対するテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与及びテルミサルタン 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 錠の併用投与はいずれも安全で，忍容性は良好であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 1348.4[CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4]

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.2: 1 に示した。

表 1.2: 1 試験方法の概略

目的	• 日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤投与と，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤とアムロジピン 5 mg カプセルの併用投与との生物学的同等性を検討する。 • 日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤の相対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。
試験デザイン	生物学的同等性試験： 第 I 相，オープンラベル，ランダム化，単回投与，2 群 4 期反復クロスオーバーデザイン 食事の影響試験： 第 I 相，オープンラベル，単回投与，1 群 2 期投与順序固定デザイン
対象及び主な組入れ基準	20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性
試験薬剤	被験薬（試験製剤）：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（T80/A5/H12.5 mg 配合剤） 対照薬（標準製剤）：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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）（T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）
目標症例数	目標症例数： ランダム化割付け症例数として 72 名（投与順序 1 又は 2 の各投与順序群 36 名） 実施症例数： 同意取得症例数 72 名，ランダム化割付け症例数 72 名，主要評価項目の解析対象症例数 71 名（投与順序 1：36 名，投与順序 2：35 名）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>割り付けられた投与順序に従って，第 1～4 期（生物学的同等性試験）の各投与期に 1 回，T80/A5/H12.5 mg 配合剤 1 錠，又は，T80/H12.5 mg 配合剤 1 錠及び A5 mg 単剤 1 カプセルを，一晩空腹下（少なくとも 10 時間）で 150 mL の水とともに経口投与した。さらに，投与順序群 1 では，第 5 期（食事の影響試験）に 1 回，T80/A5/H12.5 mg 配合剤 1 錠を，和朝食摂取後に 150 mL の水とともに経口投与した。治験薬投与期間は，投与順序群 2 で 4 期（第 1～4 期，各 8 日間），投与順序群 1 で 5 期（第 1～5 期，各 8 日間）からなり，各投与日の間に，前期の治験薬投与から 14 日間以上の休薬期間を設けた。
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th><th>第 4 期</th><th>第 5 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>T</td><td>R</td><td>R</td><td>T</td><td>T</td></tr>
<tr><td>2</td><td>R</td><td>T</td><td>T</td><td>R</td><td>-</td></tr>
</table>
T：試験製剤；T80/A5/H12.5 mg 配合剤
R：標準製剤；T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤
-：該当せず</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>以下のスケジュールで採血を行い，血漿中薬物濃度を測定した。
<table>
<tr><th>血漿中薬物濃度</th><th>採血時間（時間：分）</th></tr>
<tr><td>テルミサルタン</td><td>投与前 3:00，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00</td></tr>
<tr><td>アムロジピン</td><td>投与前 3:00，投与後 1:00，2:00，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00，96:00，120:00，144:00</td></tr>
<tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>投与前 3:00，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>薬物動態：
主要評価項目（生物学的同等性試験及び食事の影響試験）：$AUC_{0\text{-}tz}$，C_{max}
副次評価項目（生物学的同等性試験及び食事の影響試験）：$AUC_{0\text{-}\infty}$
その他の評価項目（生物学的同等性試験）：t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{po}

安全性：
有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法	生物学的同等性試験の解析には Pharmacokinetic set を用いた。テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドのそれぞれのすべての薬物動態評価項目について，被験者内比（幾何平均値の比）とその両側 90%信頼区間を，「投与順序」「時期」及び「薬剤」を固定効果とし，「投与順序内被験者」を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルにより算出し，この信頼区間が生物学的同等性の基準 80～125%に含まれるかどうかを検討した。血漿中濃度及び薬物動態評価項目中のすべてのパラメータの記述統計量を算出した。 食事の影響試験の解析には Food effect analysis set を用いた。テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドのそれぞれのすべての薬物動態評価項目について，被験者内比（幾何平均値の比）とその両側 90%信頼区間を，「食事条件」を固定効果とし，「被験者」を変量効果とする ANOVA モデルにより算出し，この信頼区間が生物学的同等性の基準 80～125%に含まれるかどうかを検討した。 安全性の解析では，連続変数については製剤又は製剤及び時期ごとに記述統計量を求めた。分類変数については製剤又は製剤及び時期ごとに頻度集計を行った。
例数設定の根拠	過去に実施したテルミサルタン 80 mg の生物学的同等性試験 5 試験の結果［U[redacted]-3267，U[redacted]-3275，U[redacted]-3801，U[redacted]-3222，U[redacted]-2634］から，テルミサルタン 80 mg の C_{max} に対する被験者内変動係数を，試験製剤で 49%，標準製剤で 53%と仮定し，サンプルサイズを計算した。AUC よりも C_{max} の変動が大きいため，C_{max} をサンプルサイズの算定のための薬物動態パラメータとした。この幾何変動係数を仮定すると，比が完全に同等の場合（すなわち 100%）から 5%ずれた場合で 90%の検出力をもつためには 68 名が必要である。脱落する被験者数を 4 名までと考慮し，72 名と設定した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 被験者の内訳

文書同意を取得した 72 名が 1：1 の割合で投与順序 1 又は 2 にランダム化割付けされ，そのすべての被験者が第 1 期に試験製剤（T80/A5/H12.5 mg 配合剤）又は標準製剤（T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）を服薬した。このうち 71 名は，割り付けられた投与順序に従って，第 4 期又は第 5 期まで治験薬を服薬し，治験を完了した。残り 1 名（投与順序 2）は，第 1 期の治験薬（T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）服薬後に同意撤回を理由として治験を中止した。

b) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が 72 名中 1 名（1.4%）に認められた。この被験者は同意撤回により主要評価項目のデータがなかったため，Pharmacokinetic set から除外した。その他の被験者では治験計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

c) 解析対象集団

治験薬を処方され，少なくとも 1 回服薬したことが記録されている被験者の集団を Treated set と定義した。服薬した 72 名（100.0%）のすべての被験者を Treated set とした。

Pharmacokinetic set は，Treated set に属し，試験製剤と標準製剤の両方について第 1，2，3 及び 4 期の評価可能な薬物動態データがある（少なくとも 1 つの被験物質について試験製剤と標準製剤の両方の評価可能なデータがある）被験者の集団と定義した。Treated set に含まれる被験者のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱（試験製剤と標準製剤の両方の評価可能なデータが存在しない）が認められた 1 名（投与順序 2）を除く 71 名（98.6%）を Pharmacokinetic set とし，生物学的同等性試験の解析対象とした。

Food effect analysis set は，Treated set の投与順序 1 に属し，治験責任（分担）医師が第 5 期まで投与を継続してよいと判断し，両方の食事条件の評価可能な薬物動態データがある（少なくとも 1 つの被験物質について空腹時と食後の両方の評価可能なデータがある）被験者の集団と定義した。食事の影響試験の解析には Food effect analysis set（投与順序 1 の 36 名）の第 4 期と第 5 期のデータのみを用いた。

d) 被験者背景

Treated set に含まれる被験者 72 名の全員が年齢，体重及び BMI の選択基準を満たしていた。年齢（平均値 ± 標準偏差［SD］，以下同様）は 26.6 ± 4.0 歳，体重は 61.89 ± 6.15 kg，BMI は 21.12 ± 1.76 kg/m^2 であった。投与順序 1 及び 2 の間では，人口統計学的特性の明らかな違いはなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(2) 薬物動態（生物学的同等性試験）

主要評価項目（C_{max} 及び AUC_{0-tz}）に基づく，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤（標準製剤）に対する T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティを表 1.2: 2 に示した。

テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC_{0-tz} について，いずれの幾何平均値の比の両側 90%信頼区間も，生物学的同等性の基準（80～125%）に含まれた。したがって，T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）と T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤（標準製剤）は，テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて生物学的に同等であることが示された。

表 1.2: 2 **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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）（標準製剤）に対するテルミサルタン 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（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic set）**

Analyte / Parameter	Adjusted[1] gMean ratio (Test/Reference) [%]	Two-sided 90% CI Lower limit [%]	Two-sided 90% CI Upper limit [%]	Intra-individual gCV Test [%]	Intra-individual gCV Reference [%]
Telmisartan					
C_{max}	95.8	88.9	103.2	41.1	37.6
AUC_{0-tz}	99.2	96.1	102.4	16.0	15.9
Amlodipine					
C_{max}	101.4	99.7	103.1	9.0	8.3
AUC_{0-tz}	101.4	99.8	103.0	8.2	7.7
Hydrochlorothiazide					
C_{max}	101.8	98.5	105.2	16.6	17.2
AUC_{0-tz}	100.3	98.3	102.4	10.9	9.7

Test：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
Reference：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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）
gMean：幾何平均，CI：信頼区間，gCV：幾何変動係数
1 分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び AUC_{0-tz} に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Table 11.2.2.1.3: 1～Table 11.2.2.1.3: 3 より作成

(3) 薬物動態（食事の影響試験）

主要評価項目（C_{max} 及び AUC_{0-tz}）に基づく，空腹時投与に対する食後投与の相対バイオアベイラビリティを表 1.2: 3 に示した。

幾何平均値の比の両側 90%信頼区間から，T80/A5/H12.5 mg 配合剤を食後に投与したとき，テルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} 並びにヒドロクロロチアジドの C_{max} が低下することが示唆された。一方で，アムロジピンの薬物動態には食事の影響は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 3 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 配合剤の空腹時投与に対する食後投与の相対バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic set）

Analyte / Parameter	Adjusted[1] gMean ratio (Fed/Fasted) [%]	Two-sided 90% CI Lower limit [%]	Two-sided 90% CI Upper limit [%]	Intra-individual gCV [%]
Telmisartan				
C_{max}	30.2	25.0	36.4	49.9
AUC_{0-tz}	63.7	59.0	68.7	19.4
Amlodipine				
C_{max}	98.2	94.6	102.0	9.4
AUC_{0-tz}	99.7	97.1	102.5	6.8
Hydrochlorothiazide				
C_{max}	79.7	75.0	84.7	15.4
AUC_{0-tz}	89.7	85.8	93.7	11.1

gMean：幾何平均，CI：信頼区間，gCV：幾何変動係数
1 分散分析（ANOVA）：対数変換後の C_{max} 及び AUC_{0-tz} に対し，食事条件を固定効果とし，被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Table 11.2.2.2.3: 1～Table 11.2.2.2.3: 3 より作成

(4) 安全性

有害事象は，全体として 24/72 名（33.3%）に発現し，製剤別の内訳は，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に 16/71 名（22.5%），T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与時に 10/72 名（13.9%）であった。

製剤別の有害事象発現割合を表 1.2: 4 に示した。全体での発現割合が 5%を超えた有害事象は，頭痛（10/72 名［13.9%］）及び起立性低血圧（6/72 名［8.3%］）であった。

有害事象の重症度は，1 名に発現した鼻咽頭炎が中等度であったのを除いて軽度であり，高度の有害事象は発現しなかった。中等度の鼻咽頭炎は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は，全体として 16/72 名（22.2%）に発現し，その内訳は，頭痛（9/72 名［12.5%］），起立性低血圧（6/72 名［8.3%］）及び浮動性めまい（1/72 名［1.4%］）であった。

死亡，その他の重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

臨床検査値及びバイタルサインのそれぞれの結果から，臨床的に問題となる所見はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 4 有害事象発現割合（製剤別，Treated set）

System Organ Class Preferred Term	T80/A5/H12.5 N (%)	T80/H12.5 + A5 N (%)	Total N (%)
Number of subjects	71 (100.0)	72 (100.0)	72 (100.0)
Total with adverse events	16 (22.5)	10 (13.9)	24 (33.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.2)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.2)
Nervous system disorders（神経系障害）	8 (11.3)	7 (9.7)	13 (18.1)
Headache（頭痛）	7 (9.9)	4 (5.6)	10 (13.9)
Presyncope（失神寸前の状態）	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Vascular disorders（血管障害）	4 (5.6)	2 (2.8)	6 (8.3)
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	4 (5.6)	2 (2.8)	6 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.8)
Arthralgia（関節痛）	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
Pain in extremity（四肢痛）	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

T80/A5/H12.5：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
T80/H12.5 + A5：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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）
いずれも各投与期に単回経口投与
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.1.2-02_試験 1348.4_Table 12.1.2: 1

(5) まとめ

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（試験製剤）とテルミサルタン 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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）（標準製剤）とは生物学的に同等であることが示された。

食事の影響は，テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に対して認められ，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 配合剤を食後に投与したときのテルミサルタンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びにヒドロクロロチアジドの C_{max} は低下した。一方，アムロジピンの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

日本人健康成人男性に対するテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤投与及びテルミサルタン 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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填）の併用投与はいずれも安全で，忍容性は良好であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 外因性要因を検討した PK 試験 1348.5［CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.1: 1 に示した。

表 2.1: 1 試験方法の概略

目的	日本人健康成人男性を対象として，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 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤と，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤投与時のテルミサルタン，アムロジピン，ヒドロクロロチアジドの定常状態での薬物動態を検討する。
試験デザイン	第 I 相，オープンラベル，ランダム化，反復投与，6 群 3 期 3 投与クロスオーバー試験
対象及び主な組入れ基準	20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性
試験薬剤	被験薬（試験製剤）： • 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（T80/A5/H12.5 mg 配合剤） 対照薬（標準製剤）： • 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（T80/H12.5 mg 配合剤） • テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤（T80/A5 mg 配合剤）
目標症例数	目標症例数： ランダム化割付け症例数として 36 名（投与順序 1～6 の各投与順序群 6 名） 実施症例数： 同意取得症例数 36 名，ランダム化割付け症例数 36 名，主要評価項目の解析対象症例数 36 名（投与順序 1～6：各 6 名）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>割り付けられた投与順序に従って，各投与期の Day 1～Day 10 の 10 日間に，1 日 1 回，T80/A5/H12.5 mg 配合剤，T80/H12.5 mg 配合剤，T80/A5 mg 配合剤の 3 剤のうちいずれか 1 錠を，一晩空腹下（少なくとも 10 時間）で 150 mL の水とともに経口投与した。治験薬投与期間は 3 期（第 1～3 期，各 Day -1～Day 16 の 17 日間入院）からなり，各投与期の間に休薬期間は不要とした。
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>4</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>5</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td></tr>
</table>
A：T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）
B：T80/H12.5 mg 配合剤（標準製剤）
C：T80/A5 mg 配合剤（標準製剤）</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>以下のスケジュールで採血を行い，血漿中薬物濃度を測定した。
<table>
<tr><th>血漿中薬物濃度</th><th>採血時間（時間：分）</th></tr>
<tr><td>テルミサルタン</td><td>Day 1 の投与前 3:00 以内（第 1 期のみ）；
Day 10 の投与前 0:15，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00</td></tr>
<tr><td>アムロジピン</td><td>Day 1 の投与前 3:00 以内（第 1 期のみ）；
Day 10 の投与前 0:15，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00，72:00，96:00，120:00，144:00</td></tr>
<tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>Day 1 の投与前 3:00 以内（第 1 期のみ）；
Day 10 の投与前 0:15，投与後 0:15，0:30，0:45，1:00，1:30，2:00，2:30，3:00，4:00，6:00，8:00，12:00，24:00，32:00，48:00</td></tr>
</table>
以下のスケジュールで採尿を行い，尿中薬物濃度を測定した。
<table>
<tr><th>尿中薬物濃度</th><th>採尿時間又は期間</th></tr>
<tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>Day 1 の投与前 3 時間以内（第 1 期のみ）；
Day 10 の投与後 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間</td></tr>
</table>
治験薬投与後，各採尿期間中のすべての排泄尿を容器に採取し，初回採尿期間開始前及び各採尿期間終了時に，被験者に強制排尿させた。</td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>薬物動態：
主要評価項目：$C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$
副次評価項目：$Ae_{0\text{-}24,ss}$（ヒドロクロロチアジドのみ）
その他の評価項目：$t_{max,ss}$，$\lambda_{z,ss}$，$t_{1/2,ss}$，$C_{pre,ss}$，$MRT_{po,ss}$，$CL/F_{,ss}$，$V_z/F_{,ss}$

安全性：
有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法	薬物動態の解析には Pharmacokinetic set を用いた。テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドのそれぞれの主要評価項目（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）について，被験者内比（幾何平均値の比）とその両側 90%信頼区間を，「投与順序」，「時期」及び「薬剤」を固定効果とし，「投与順序内被験者」を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルにより算出し，この信頼区間が生物学的同等性の基準 80～125%に含まれるかどうかを検討した。副次評価項目（ヒドロクロロチアジドの $Ae_{0\text{-}24,ss}$）についても，主要評価項目と同じ方法を用いて統計学的に評価した。血漿中濃度及び薬物動態評価項目中のすべてのパラメータの記述統計量を算出した。 安全性の解析では，連続変数については記述統計量を算出した。分類変数については頻度集計を行った。
例数設定の根拠	評価可能な被験者数が 36 名であれば，本治験の探索的な特性上，十分と考えられることから設定した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 被験者の内訳

文書同意を取得した 36 名が投与順序 1～6 に 6 名ずつランダム化割付けされ，このうち 34 名（94.4%）は割り付けられた投与順序に従って第 3 期まで治験薬を服薬し，治験を完了した。2 名（5.6%；いずれも投与順序 6）は第 1 期と第 2 期を完了し，第 3 期の開始前に有害事象により治験を中止した。

b) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者はいなかった。

c) 解析対象集団

治験薬を処方され，少なくとも 1 回服薬したことが記録されている被験者の集団を Treated set と定義した。服薬した 36 名（100.0%）のすべての被験者を Treated set とした。

Pharmacokinetic set は，Treated set に属し，第 1，2 及び 3 期の投与期に，2 つの標準製剤（T80/H12.5 mg 配合剤及び T80/A5 mg 配合剤）のうちの少なくとも 1 つ及び試験製剤（T80/A5/H12.5 mg 配合剤）について評価可能な薬物動態データがあり，かつ，相対バイオアベイラビリティの評価に影響する治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者の集団と定義した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Treated set に含まれる被験者のうち 2 名は，有害事象により治験を中止したが，試験製剤（T80/A5/H12.5 mg 配合剤）と標準製剤（T80/H12.5 mg 配合剤）の投与期を完了していた。したがって，これら 2 名を含む 36 名（100.0%）のすべての被験者を Pharmacokinetic set とした。

d) 被験者背景

Treated set に含まれる被験者 36 名の年齢（平均値 ± 標準偏差［SD］，以下同様）は 28.0 ± 4.6 歳，体重は 65.23 ± 6.86 kg，BMI は 21.82 ± 1.86 kg/m^2 であった。投与順序群間で，人口統計学的特性の明らかな違いはなかった。

(2) 薬物動態

主要評価項目（テルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）及び副次評価項目（ヒドロクロロチアジドの $Ae_{0\text{-}24,ss}$）に基づく，T80/H12.5 mg 配合剤又は T80/A5 mg 配合剤（標準製剤）に対する T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティを表 2.1: 2 に示した。

テルミサルタンの $AUC_{\tau,ss}$，アムロジピンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$，並びにヒドロクロロチアジドの $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$ 及び $Ae_{0\text{-}24,ss}$ について，いずれの標準製剤との比較でも，幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）に含まれた。テルミサルタンの $C_{max,ss}$ については，幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の上限値が，T80/H12.5 mg 配合剤との比較（126.2%）及び T80/A5 mg 配合剤との比較（134.3%）ともに生物学的同等性の基準の上限（125%）をわずかに上回った。ただし，いずれの標準製剤との比較でも，テルミサルタンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は 100%を含んでいた。また，テルミサルタンの $C_{max,ss}$ の個体内変動が大きいこと（約 40%）を考慮すると，試験製剤として投与したときと標準製剤として投与したときのテルミサルタンの $C_{max,ss}$ の違いが，問題となる薬物間相互作用によるものである可能性は低いと考えられた。

以上の結果から，配合剤として 3 種類の有効成分を同時に投与したとき，定常状態のテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて，臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1: 2　テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤又はテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤（標準製剤）に対するテルミサルタン 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（試験製剤）の相対バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic set）

Analyte / Parameter	Adjusted[1] gMean ratio (Test/Reference) [%]	Two-sided 90% CI Lower limit [%]	Two-sided 90% CI Upper limit [%]	Intra-individual gCV [%]
Telmisartan (v.s. T80/H12.5)				
$C_{max,ss}$	108.4	93.1	126.2	39.6
$AUC_{\tau,ss}$	97.5	90.4	105.2	19.1
Telmisartan (v.s. T80/A5)				
$C_{max,ss}$	114.9	98.2	134.3	39.5
$AUC_{\tau,ss}$	102.0	96.9	107.4	12.5
Hydrochlorothiazide				
$C_{max,ss}$	105.4	99.2	111.8	15.1
$AUC_{\tau,ss}$	103.4	98.7	108.3	11.6
$Ae_{0-24,ss}$	104.8	101.9	107.7	6.9
Amlodipine				
$C_{max,ss}$	104.0	101.0	107.0	6.9
$AUC_{\tau,ss}$	102.5	100.2	104.9	5.6

Test：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
Reference：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（T80/H12.5）
又はテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤（T80/A5）
gMean：幾何平均，CI：信頼区間，gCV：幾何変動係数
1　分散分析（ANOVA）：対数変換後の $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$ 及び $Ae_{0-24,ss}$ に対し，投与順序，時期，及び薬剤を固定効果とし，投与順序内被験者を変量効果としたモデルで解析した。
引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Table 11.2.2.4: 1～Table 11.2.2.4: 3 より作成

(3) 安全性

有害事象は，全体として 7/36 名（19.4%）に発現し，製剤別の内訳は，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に 5/36 名（13.9%），T80/H12.5 mg 配合剤投与時に 3/36 名（8.3%），T80/A5 mg 配合剤投与時に 2/34 名（5.9%）であった。

製剤別の有害事象発現割合を表 2.1: 3 に示した。全体での発現割合が 5%を超えた有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4/36 名［11.1%］）及び C-反応性蛋白増加（2/36 名［5.6%］）であった。有害事象の重症度は，1 名に発現した手骨折が中等度であったのを除いて軽度であり，高度の有害事象は発現しなかった。

治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は，全体として 3/36 名（8.3%）に発現し，その事象別の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2/36 名［5.6%］）及び C-反応性蛋白増加（1/36 名［2.8%］）であった。

死亡，その他の重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。治験中止に至った有害事象は 2/36 名（5.6%）に発現した（発熱，手骨折，各 1 名）。これらの 2 事象はいずれも，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与時に発現し，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係なしと判定され，転帰は回復であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

臨床検査値及びバイタルサインのそれぞれの結果から，臨床的に問題となる所見はみられなかった。

表 2.1: 3 有害事象発現割合（製剤別，Treated set）

System Organ Class Preferred Term	T80/A5/H12.5 N (%)	T80/H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)	Total N (%)
Number of subjects	36 (100.0)	36 (100.0)	34 (100.0)	36 (100.0)
Total with adverse events	5 (13.9)	3 (8.3)	2 (5.9)	7 (19.4)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Pyrexia（発熱）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Investigations（臨床検査）	4 (11.1)	3 (8.3)	2 (5.9)	6 (16.7)
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	3 (8.3)	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (11.1)
C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加）	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.6)
Blood urine present（尿中血陽性）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Urine ketone body present（尿中ケトン体陽性）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
White blood cell count decreased（白血球数減少）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Hand fracture（手骨折）	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

T80/A5/H12.5：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
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
T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤
いずれも各投与期に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.3.4-01_試験 1348.5_Table 12.1.2: 1

(4) まとめ

配合剤として 3 種類の有効成分を同時に投与したとき，定常状態のテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて，臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。

日本人健康成人男性に対するテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤の反復投与は，2 つの標準製剤（テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 配合剤及びテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 配合剤）と同様に安全で，忍容性は良好であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 有効性及び安全性試験報告書

3.1 申請する適応症に関する比較対照試験 1348.1［CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 3.1: 1 に示した。

表 3.1: 1 試験方法の概略

目的	テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 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を対象として，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 投与による降圧効果をテルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 投与と比較し優越性を検証する。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験
対象	対象疾患 本態性高血圧症 選択基準 1. 以下のすべての基準を満たす本態性高血圧症患者 1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者（配合剤は各成分を 1 剤とみなす） 2) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつ 114 mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位収縮期血圧が 200 mmHg 以下 2. 年齢：20 歳以上 3. 診療区分：外来 4. Visit 1b 来院時以降本治験の終了まで，本治験薬以外のすべての降圧薬の投与を中止することが可能と治験責任（分担）医師が判断した患者 5. 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）参加国の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP），治験依頼者の標準業務手順書（SOP）及び日本の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいて，治験開始前に本治験への参加を志願し，文書により同意した患者 除外基準 以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。 1. 既知の二次性高血圧症患者（腎血管性高血圧，原発性アルドステロン症，褐色細胞腫，睡眠時無呼吸症候群など），又はその疑いのある患者 2. 持続性心室性頻脈又はその他治療を要する不整脈（房室ブロック II～III 度，心房細動など）を有する患者 3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス III～IV の心不全患者 4. 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症又は心臓手術を受けている患者 5. 同意取得前 3 カ月以内に不安定狭心症を発症した患者

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 試験方法の概略（続き）

対象（続き）	6. 肥大型閉塞性心筋症，大動脈狭窄，血行動態上問題となる大動脈弁又は僧帽弁狭窄の患者 7. 同意取得前 6 カ月以内に脳卒中，一過性脳虚血発作を発症した患者 8. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者，腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者 9. 治験薬製剤成分に過敏症（例えば血管浮腫など）であることが既知，ジヒドロピリジン系薬剤に過敏症であることが既知，又はスルホンアミド若しくはその誘導体（例えばチアジド系薬剤）に対し過敏症であることが既知の患者 10. 以下の臨床検査項目，数値により定義される肝・腎機能障害の患者 1) Visit 1a の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［GPT］）又は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ［GOT］）が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2 倍以上である患者 2) 胆汁の分泌が極めて悪い患者：Visit 1a の直接ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上 3) Visit 1a の血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上である患者 11. 胆道閉塞症，胆汁うっ滞のある患者 12. Visit 1a の血清カリウム値が 6.0 mEq/L を超える高カリウム血症の患者，血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満の低カリウム血症の患者 13. 無尿の患者又は血液透析中の患者 14. 脱水症状があると治験責任（分担）医師が判断した患者 15. Visit 1a の血清ナトリウム値が 130 mEq/L 未満の低ナトリウム血症の患者 16. 血圧に影響を及ぼすことが知られている薬剤を服薬しており，治験期間中にこれを中止できない，又は治験実施計画書に規定された用法・用量を守ることができないと治験責任（分担）医師が考える患者 17. 閉経前の女性（最終月経が同意取得前 1 年以内）で： 1) 授乳中又は妊娠中の患者 2) 妊娠の可能性があり，認められた方法による避妊を行っていない，又は治験期間中この避妊法を用いる予定がなく，治験期間中の定期的な妊娠検査に同意しない患者。認められた避妊法とは，子宮内避妊器具／子宮内避妊システム（IUD/IUS），経口避妊薬，バリア法，パートナー男性の精管切除である。 バリア法：コンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ／膣円蓋ペッサリー）及び殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／膣剤 18. 薬物乱用又はアルコール依存の既往歴があり，治験責任（分担）医師が治験への参加を不適当と判断した患者

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 試験方法の概略（続き）

対象（続き）	19. 悪性腫瘍又は免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を合併している患者 20. 観察期を通して観察期用治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%を超える患者 21. 同意取得前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けている患者 22. その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者
試験薬剤	被験薬： 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 錠（T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤）（二重盲検期用） 対照薬： T80/A5 mg 配合剤 + ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠プラセボ（二重盲検期用） その他の治験薬： T80/A5 mg 配合剤（観察期用）
目標症例数	目標症例数： ランダム化割付け症例数として 300 名 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（T80/A5+H12.5 mg）群：150 名 テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg（T80/A5 mg）群：150 名 実施症例数： 同意取得症例数 442 名，ランダム化割付け症例数 309 名

投与群	ランダム化割付け症例数	二重盲検期投与症例数	解析対象症例数（主要評価項目）
T80/A5+H12.5 mg	149	149	147
T80/A5 mg	160	160	160

投与方法 投与期間	投与方法： <u>観察期</u> T80/A5 mg 配合剤を 1 日 1 回 1 錠経口投与した。 <u>二重盲検期</u> T80/A5+H12.5 mg 群：T80/A5 mg 配合剤及び H12.5 mg 単剤を 1 日 1 回各 1 錠経口投与した。 T80/A5 mg 群：T80/A5 mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠プラセボを 1 日 1 回各 1 錠経口投与した。 投与期間： 観察期 6 週間，二重盲検期 8 週間

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目 観察時期	スケジュール表 3.1: 2 参照
評価項目 評価基準	有効性： 主要評価項目 • 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（二重盲検期開始直前）からの下降度（mmHg） 重要な副次評価項目 • 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 • 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 その他の評価項目 • 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧コントロール率（拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧コントロール率（収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 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反応率（拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した又はベースラインから 10 mmHg 以上下降した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 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反応率（収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した又はベースラインから 20 mmHg 以上下降した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とする］） 安全性： • 有害事象 • 臨床検査値 • 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

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法	有効性の解析： 主要評価項目 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時（治験薬投与 24 時間後）座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を反応変数，薬剤と施設を固定効果，ベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）により治療効果に対する検定を行った。治療効果は，このモデルから得られる調整平均値（最小二乗平均）とその 95%信頼区間（CI）により推定した。 主要解析には有効性解析対象集団（full analysis set［FAS］）を用いた。二重盲検期投与 8 週後の測定値が欠測又は有効でない場合は，直前の値で補完した（last observation carried forward［LOCF］）が，直前の値がベースラインの場合はこの補完は行わなかった。 主要解析の結果の頑健性を検討するため，治験実施計画書遵守集団（per-protocol set［PPS］）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 で反復測定混合モデル（MMRM）解析を実施した。MMRM 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。MMRM 解析では欠測値の補完を行わず, observed case（OC）データを用いた。 重要な副次評価項目 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時（治験薬投与 24 時間後）座位収縮期血圧のベースラインからの下降度について，主要評価項目と同じ方法で解析した（ANCOVA による主要解析及び感度分析）。 その他の副次評価項目及びその他の評価項目 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧が 140/90 mmHg 未満となった患者を投与群ごとに集計し，ロジスティック回帰分析により群間比較を行った。 また，その他の評価項目（血圧コントロール率及び血圧反応率）について，その他の副次評価項目と同様の解析を実施した。 その他の副次評価項目及びその他の評価項目には感度分析は実施しなかった。 安全性の解析： 頻度の集計及び記述統計量の算出を行い記述的に評価した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 1 試験方法の概略（続き）

例数設定の根拠	トラフ時座位拡張期血圧の下降度における T80/A5+H12.5 mg 群と T80/A5 mg 群との差を 2.8 mmHg，標準偏差を 8.5 mmHg と仮定したときに，有意水準 5%（両側）で検出力 80%以上をもって T80/A5+H12.5 mg 群が T80/A5 mg 群よりも優れることを検出するのに必要な症例数を，nQuery Advisor R6.01 により算出し，各投与群 150 名，合計 300 名と設定した。治験開始後の症例数変更はなかった。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	日本，30 施設
治験実施期間	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

スケジュール

表 3.1: 2 フローチャート

治験期間	観察期		二重盲検期		
Visit	1[1]		2	3	EOT[7]
	a	b			
Visit 1b からの標準週数			6		
Visit 1b からの標準日数 （標準日からの許容される日数）		1	43 (+14 days)		
Visit 2 からの標準週数				4	8
Visit 2 からの標準日数 （標準日からの許容される日数）			1	29 (± 7 days)	57 (+7 days)
同意取得	X[2]				
患者背景	X				
既往歴・合併症	X				
身長・体重・腹囲測定[3]	X		X		X
座位血圧及び脈拍数		X	X	X	X
臥位，立位の血圧及び脈拍数		X	X		X
臨床検査	X		X		X
妊娠検査[4]	X		X		X
12 誘導心電図	X[5]		X		X
すべての降圧薬及びその他の併用禁止薬の中止		X			
選択・除外基準	X[6]	X	X		
観察期治験薬の交付		X			
二重盲検期治験薬の交付			X	X	
医療機関での治験薬の投与[8]		X	X	X	
ランダム化割付け			X		
有害事象		X	X	X	X[9]
服薬遵守の確認			X	X	X
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X
治験の終了					X

EOT：end of trial

1 Visit 1a と Visit 1b の間隔は最大でも 2 週間とした。
2 Visit 1a 当日の検査前又は Visit 1a 以前に実施。
3 Visit 2 及び EOT は体重のみ測定した。
4 女性患者の場合（妊娠の可能性がある女性に対する治験実施医療機関での妊娠尿検査）
5 Visit 1a で測定できなかった場合は Visit 1b で測定してもよい。
6 Visit 1a で実施した臨床検査の結果が得られた後に除外基準を確認することとした。
7 二重盲検期の途中で中止になった場合は，EOT を早期に実施することとした。
8 治験薬の投与はすべての検査終了後に行った。
9 投与完了後も持続している有害事象を含めたすべての有害事象は，回復するか十分に調査されるまで追跡した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 9.5.1: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 患者の内訳

患者の内訳を図 3.1: 1 に示した。

文書同意を取得した 442 名のうち，393 名がオープンラベルの観察期に組み入れられた。残りの 49 名は Screening failure であった。観察期に組み入れられなかった主な理由は，選択／除外基準から不適格と判定されたためであった。

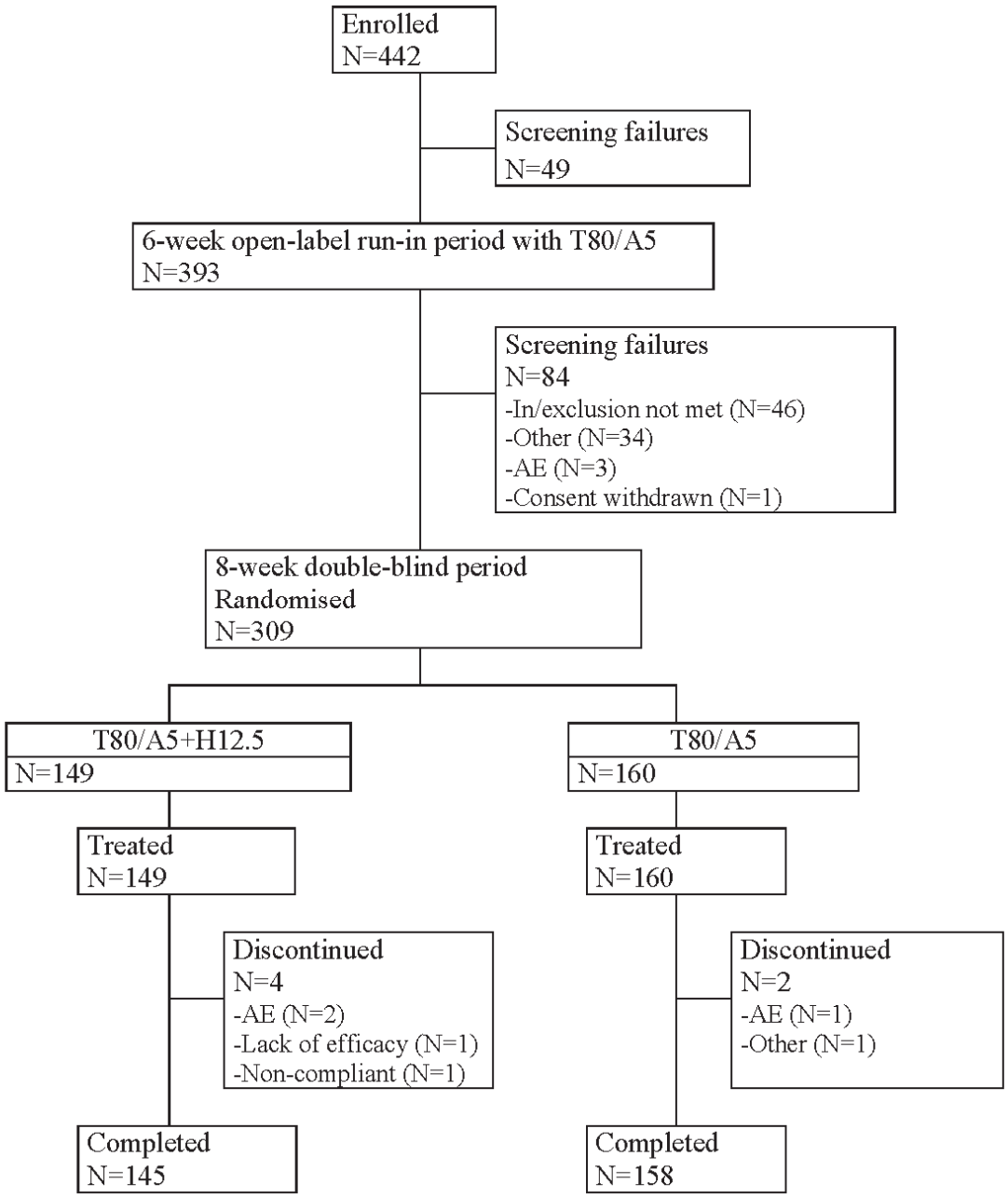
観察期を開始した 393 名のうち，309 名が 2 つの投与群にランダム化割付けされ，二重盲検期に組み入れられた。残りの 84 名は Screening failure であり，その中止理由は，46 名（54.8%）が選択／除外基準から不適格と判定（主に，血圧の基準を満たさず），34 名（40.5%）がその他の理由（主に，必要症例数がランダム化割付けされたことによる打切り），3 名（3.6%）が有害事象による治験中止，1 名（1.2%）が同意撤回であった。

8 週間の二重盲検期には，149 名が T80/A5 mg 配合剤＋H12.5 mg 単剤投与（T80/A5+H12.5 mg 群）に，160 名が T80/A5 mg 配合剤＋ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠プラセボ投与（T80/A5 mg 群）にランダム化割付けされ, すべての患者が割り付けられた治験薬を少なくとも 1 回服薬した。

治験薬を服薬した 309 名のうち，303 名（98.1%）が 8 週間の二重盲検期を完了した。完了した患者の割合は T80/A5+H12.5 mg 群 97.3%（145/149 名），T80/A5 mg 群 98.8%（158/160 名）であり，2 投与群間で同程度であった。最も多かった中止理由は有害事象で，T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）であった。その他の中止理由は，「効果不十分」及び「治験実施計画書の不遵守（治験薬服薬率が低い）」が T80/A5+H12.5 mg 群の各 1 名（0.7%），「その他（個人的な理由）」が T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）であった。

緊急キーコードはいずれの患者に対しても開鍵されず，治験期間中に両投与群のすべての患者の盲検性が維持された。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，AE：有害事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Figure 10.1: 1

図 3.1: 1 患者の内訳

b) 治験実施計画書からの逸脱

本治験で報告された治験実施計画書からの重大な逸脱を表 3.1: 3 に示した。計 15 名の患者に重大な逸脱が認められた。最も頻度の高い重大な逸脱は，二重盲検期での併用禁止薬の服用であり，計 8 名の患者に認められた（T80/A5+H12.5 mg 群 4 名［2.7%］，T80/A5 mg 群 4 名［2.5%］）。この逸脱の大部分はカンゾウを含む漢方薬の使用によるものであった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 3 治験実施計画書からの重大な逸脱（Treated set）

	T80/A5+H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)	Total N (%)
Number of patients in analysis set	149 (100.0)	160 (100.0)	309 (100.0)
Patients with at least one important protocol violation	9 (6.0)	6 (3.8)	15 (4.9)
Patients with at least one important protocol violation leading to exclusion from PPS	9 (6.0)	6 (3.8)	15 (4.9)
Trial medication and randomisation	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (1.9)
Non-compliance	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (1.9)
Non-compliance during the double-blind period	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Insufficient double-blind treatment exposure	4 (2.7)	2 (1.3)	6 (1.9)
Concomitant Medication	4 (2.7)	4 (2.5)	8 (2.6)
Prohibited medication use	4 (2.7)	4 (2.5)	8 (2.6)
Prohibited medication which may affect blood pressure taken during the double-blind period	4 (2.7)	4 (2.5)	8 (2.6)
Missing data	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
Missing data	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
No reference baseline or 8 weeks blood pressure measurements in the double-blind period	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
Incorrect timing	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Incorrect timing – BP	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Final blood pressure measurements in the double-blind period not at trough	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Final blood pressure measurements in the double-blind period not in the morning	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，BP：血圧，
PPS：per-protocol set
注） 1 名の患者に治験実施計画書からの重大な逸脱が 2 件以上認められる場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 10.3: 1

c) 解析対象集団

本治験では，3 つの解析対象集団を定義した。二重盲検期にランダム化割付けされ，T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤又は T80/A5 mg 配合剤 + ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 錠プラセボのいずれかを少なくとも 1 回服薬した患者の集団を Treated set と定義した。ランダム化割付けされた 309 名の全患者を Treated set とした。

有効性解析対象集団（FAS）は，Treated set に属し，トラフ時座位拡張期血圧がベースライン及び二重盲検期の少なくとも 1 時点で測定された患者の集団と定義した。Treated set に含まれる患者 309 名のうち，T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名を除く 307 名を FAS とした。除外した 2 名のうち 1 名には解析可能な二重盲検期のデータがなく，もう 1 名には解析可能なベースラインのデータがなかった。

治験実施計画書遵守集団（PPS）は，FAS に属し，二重盲検期に有効性評価に影響する可能性のあ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と定義した。FAS に含まれる患者 307 名のうち，T80/A5+H12.5 mg 群の 7 名及び T80/A5 mg 群の 6 名を除く 294 名を PPS とした。Treated set うち PPS に採用された患者の占める割合は，2 投与群間で同程度であった（T80/A5+H12.5 mg 群 94.0%［140/149 名］，T80/A5 mg 群 96.3%［154/160 名］）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

d) 患者背景

Treated set の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 3.1: 4 に示した。

Treated set に含まれる患者 309 名の大半が男性であった（83.2%）。患者の大多数は 65 歳未満であり（85.4%），年齢（平均値 ± 標準偏差［SD］，以下同様）は 54.7 ± 9.4 歳であった。ベースラインの体格指数（BMI）及び腹囲はそれぞれ 26.92 ± 4.34 kg/m^2 及び 92.90 ± 10.76 cm であった。Treated set のうち 73.8%の患者が「腹部肥満」（腹囲が男性で 85 cm 超，女性で 90 cm 超）に分類された。

高血圧症の罹病期間はほとんどの患者で 1 年を超えており（94.8%），1 年超 5 年以内が 25.9%，5 年超 10 年以内が 28.8%，10 年超が 40.1%であった。高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）によるベースラインの高血圧症重度分類は，I 度が 72.8%，II 度が 24.6%，III 度が 2.3%，不明が 0.3%であった。

ベースラインの推定糸球体濾過量（eGFR）に基づく腎機能による患者の内訳は，軽度腎機能障害（60≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2）が 68.9%，腎機能正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）が 18.1%，中等度腎機能障害（30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2）が 12.9%であった。患者全体の eGFR（平均値 ± SD）は 76.61 ± 15.32 mL/min/1.73 m^2（範囲：38.7～129.1 mL/min/1.73 m^2）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，2 投与群間でおおむね同様であった。

表 3.1: 4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Treated set）

	T80/A5+H12.5	T80/A5	Total
Number of patients [N (%)]	149 (100.0)	160 (100.0)	309 (100.0)
Gender [N (%)]			
Male	127 (85.2)	130 (81.3)	257 (83.2)
Female	22 (14.8)	30 (18.8)	52 (16.8)
Age [years]			
Mean (SD)	54.4 (9.1)	55.0 (9.7)	54.7 (9.4)
Median (Min-Max)	54.0 (27-80)	54.5 (30-83)	54.0 (27-83)
Age categories [N (%)]			
<65 years	130 (87.2)	134 (83.8)	264 (85.4)
≥65 years	19 (12.8)	26 (16.3)	45 (14.6)
Baseline BMI [kg/m^2]			
Mean (SD)	27.10 (4.16)	26.76 (4.51)	26.92 (4.34)
Median (Min-Max)	26.96 (17.5-44.6)	26.12 (16.8-43.8)	26.66 (16.8-44.6)
BMI categories [N (%)]			
<25.0 kg/m^2	46 (30.9)	67 (41.9)	113 (36.6)
25.0 to <30.0 kg/m^2	70 (47.0)	60 (37.5)	130 (42.1)
≥30.0 kg/m^2	33 (22.1)	33 (20.6)	66 (21.4)
Abdominal obesity[1] [N (%)]			
No	34 (22.8)	47 (29.4)	81 (26.2)
Yes	115 (77.2)	113 (70.6)	228 (73.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Treated set）（続き）

	T80/A5+H12.5	T80/A5	Total
Duration of hypertension categories [N (%)]			
≤1 year	11 (7.4)	5 (3.1)	16 (5.2)
>1 to 5 years	36 (24.2)	44 (27.5)	80 (25.9)
>5 to 10 years	46 (30.9)	43 (26.9)	89 (28.8)
>10 years	56 (37.6)	68 (42.5)	124 (40.1)
Hypertension severity[2] at baseline [N (%)]			
Grade I	107 (71.8)	118 (73.8)	225 (72.8)
Grade II	36 (24.2)	40 (25.0)	76 (24.6)
Grade III	5 (3.4)	2 (1.3)	7 (2.3)
Missing	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，BMI：体格指数，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
1 腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）
2 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 10.4.1: 1

Treated set のシュードベースライン（Visit 1b）及びベースライン（Visit 2）の血圧及び脈拍数を表 3.1: 5 に示した。

Visit 1b のシュードベースライン値は，観察期の T80/A5 mg 配合剤投与を開始する前の患者の状態を示している。Visit 2 のベースライン値は，オープンラベルで 6 週間の観察期を終了した後（二重盲検期開始直前）の患者の状態を示しており，この時点で患者の二重盲検期への移行の適格性を判定した。

6 週間の観察期終了後，座位／臥位／立位のいずれの平均拡張期血圧及び平均収縮期血圧もわずかに低下する傾向が認められたが，座位／臥位／立位のいずれでも平均脈拍数には変化がなかった。血圧及び脈拍数のベースライン値は，2 投与群間で同程度であった。

表 3.1: 5 シュードベースライン及びベースラインの血圧及び脈拍数（Treated set）

	Pseudo baseline			Baseline		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Seated trough DBP [mmHg]	309	98.7	6.0	308	96.1	5.3
Seated trough SBP [mmHg]	309	145.6	11.3	308	142.3	12.4
Seated trough pulse rate [bpm]	309	71.7	9.7	308	72.6	9.5
Supine trough DBP [mmHg]	309	95.7	8.0	308	93.7	7.4
Supine trough SBP [mmHg]	309	143.0	13.5	308	139.9	13.1
Supine trough pulse rate [bpm]	309	68.1	9.7	308	68.6	9.3
Standing trough DBP [mmHg]	309	98.1	8.4	308	95.6	7.2
Standing trough SBP [mmHg]	309	141.9	13.2	308	137.9	12.7
Standing trough pulse rate [bpm]	309	75.2	10.9	308	75.7	10.8

DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 10.4.4: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Treated set に含まれる患者 309 名のベースラインの座位拡張期血圧（平均値 ± SD，以下同様）は 96.1 ± 5.3 mmHg（範囲：90～112 mmHg），座位収縮期血圧は 142.3 ± 12.4 mmHg（範囲：108～199 mmHg）であった。全体として，全患者（ただし，データのない 1 名を除く）でベースラインの座位拡張期血圧は 90 mmHg 以上であり，53.4%の患者で座位収縮期血圧は 140 mmHg 以上であった。これらのベースライン値は 2 投与群間でほぼ同程度であった（表 3.1: 6）。

表 3.1: 6 有効性評価項目のベースライン（Treated set）

	T80/A5+H12.5		T80/A5		Total	
Number of patients [N (%)]	149	(100.0)	160	(100.0)	309	(100.0)
Baseline seated DBP [mmHg]						
N	148		160		308	
Mean (SD)	96.5	(5.6)	95.7	(5.1)	96.1	(5.3)
Median (Min-Max)	95.3	(90-111)	94.7	(90-112)	94.7	(90-112)
Baseline seated DBP categories [N (%)]						
<90 mmHg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
≥90 mmHg	148	(99.3)	160	(100.0)	308	(99.7)
Missing	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Baseline seated SBP [mmHg]						
N	148		160		308	
Mean (SD)	142.3	(12.9)	142.3	(12.1)	142.3	(12.4)
Median (Min-Max)	140.0	(111-199)	141.3	(108-174)	140.7	(108-199)
Baseline seated SBP categories [N (%)]						
<140 mmHg	72	(48.3)	71	(44.4)	143	(46.3)
≥140 mmHg	76	(51.0)	89	(55.6)	165	(53.4)
Missing	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Baseline seated BP categories [N (%)]						
DBP <90 mmHg and SBP <140 mmHg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
DBP ≥90 mmHg or SBP ≥140 mmHg	148	(99.3)	160	(100.0)	308	(99.7)
Missing	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，BP：血圧，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 10.4.4: 2

(2) 有効性

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ベースラインからの下降度」である。以下，結果の表示にはベースラインからの変化量を用いたため，「下降度」は負の値として表示される。

a) 主要評価項目

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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA の結果を表 3.1: 7 に示した。なお，欠測値は直前の値で補完した（last observation carried forward［LOCF］）。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）は，T80/A5+H12.5 mg 群で -8.4 mmHg，T80/A5 mg 群で -4.5 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -3.9 mmHg（95% CI：-5.3～-2.4 mmHg）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）。したがって，T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤投与による降圧効果の T80/A5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された。この主要解析の結論は，2 種類の感度分析（PPS を対象とし，主要解析と同様に LOCF データを用いた ANCOVA ; FAS を対象とし，observed case［OC］データを用いた MMRM 解析）の結果によって裏付けられた。

表 3.1: 7 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（FAS-LOCF）

Visit Description Statistic	T80/A5+H12.5	T80/A5
Number of patients in analysis set	147	160
Number of analysed patients	147	160
Baseline trough seated DBP mean (SE) [mmHg]	96.6 (0.5)	95.7 (0.4)
Week 8		
Values at visit		
Mean (SE)	88.0 (0.7)	91.3 (0.6)
Adjusted[1] mean (SE)	87.7 (0.5)	91.6 (0.5)
Change from baseline		
Mean (SE)	-8.6 (0.6)	-4.4 (0.5)
Adjusted[1] mean (SE)	-8.4 (0.5)	-4.5 (0.5)
Comparison vs T80/A5		
Adjusted[1] mean (SE)	-3.9 (0.7)	
95.0% confidence interval	(-5.3, -2.4)	
p-value	<0.0001	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，DBP：拡張期血圧，FAS：full analysis set，LOCF：last observation carried forward，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 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 11.1.1.1: 1

b) 重要な副次評価項目

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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA の結果を表 3.1: 8 に示した。なお, 欠測値は直前の値で補完した（LOCF）。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）は，T80/A5+H12.5 mg 群で -12.3 mmHg，T80/A5 mg 群で -6.9 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，重要な副次評価項目についても主要評価項目と同様に，T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤投与による降圧効果の T80/A5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された。また，この結論も，主要評価項目の場合と同様に，感度分析の結果によって裏付けられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 8 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（FAS-LOCF）

Visit Description Statistic	T80/A5+H12.5	T80/A5
Number of patients in analysis set	147	160
Number of analysed patients	147	160
Baseline trough seated SBP mean (SE) [mmHg]	142.4 (1.1)	142.3 (1.0)
Week 8		
Values at visit		
Mean (SE)	130.0 (1.1)	135.4 (1.1)
Adjusted[1] mean (SE)	130.1 (0.8)	135.4 (0.8)
Change from baseline		
Mean (SE)	-12.4 (0.9)	-6.8 (0.8)
Adjusted[1] mean (SE)	-12.3 (0.8)	-6.9 (0.8)
Comparison vs T80/A5		
Adjusted[1] mean (SE)	-5.3 (1.1)	
95.0% confidence interval	(-7.6, -3.1)	
p-value	<0.0001	

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，SBP：収縮期血圧，FAS：full analysis set，LOCF：last observation carried forward，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 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 11.1.2.1.1: 1

c) その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の解析結果は，主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果を支持するものであった。

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。

d) その他の評価項目

本治験では，さらに，その他の評価項目として，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の血圧コントロール率（それぞれ，拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した患者の割合，及び，収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合）及び血圧反応率（それぞれ，拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した又はベースラインから 10 mmHg 以上下降した患者の割合，及び, 収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した又はベースラインから 20 mmHg 以上下降した患者の割合）を算出し, 投与群間で比較した（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群；オッズ比［95% CI］）。拡張期血圧コントロール率（56.5% vs. 42.5%；1.9［1.2～3.2］），収縮期血圧コントロール率（63.2% vs. 44.9%；2.5［1.2～5.3］），拡張期血圧反応率（66.7% vs. 45.0%；2.8［1.7～4.8］），収縮期血

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

圧反応率（71.1% vs. 44.9% ; 4.1［1.9～9.1］）の解析結果はいずれも，主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を支持するものであった。

(3) 安全性

安全性の解析は Treated set を対象に実施した。以下の項では，特記しない限り「二重盲検期」に発現した有害事象について記載した。

a) 曝露状況

Treated set の二重盲検期の曝露状況を表 3.1: 9 に示した。309 名の患者が二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回服薬した（T80/A5+H12.5 mg 群 149 名，T80/A5 mg 群 160 名）。規定した投与期間 8 週間に対して，曝露日数の中央値は両投与群とも 56.0 日であった。曝露日数の平均値も両投与群でほぼ同じ（T80/A5+H12.5 mg 群 56.4 日，T80/A5 mg 群 57.4 日）であった。6 週間以内に中止した患者は，T80/A5+H12.5 mg 群で 4/149 名（2.7%），T80/A5 mg 群で 2/160 名（1.3%）であった。

表 3.1: 9 二重盲検期の曝露状況（Treated set）

	T80/A5+H12.5	T80/A5
Total treated [N (%)]	149 (100.0)	160 (100.0)
Exposure [days]		
Mean (SD)	56.4 (7.7)	57.4 (4.4)
Median (Min-Max)	56.0 (2-70)	56.0 (28-69)
Exposure [years]		
Sum	23.0	25.1
Exposure [N (%)]		
>0 to 6 weeks	4 (2.7)	2 (1.3)
>6 weeks	145 (97.3)	158 (98.8)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 10.5: 1

b) 有害事象（MedDRA version [redacted]）

二重盲検期の治験薬投与開始から最終投与 1 日後までに認められた有害事象を，二重盲検期の有害事象とした。二重盲検期に発現した有害事象の要約を表 3.1: 10 に示した。二重盲検期の有害事象の発現割合は，T80/A5+H12.5 mg 群（41.6%）で T80/A5 mg 群（28.1%）よりも高かった。高度の有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。治験薬との因果関係ありと治験責任（分担）医師により判断された有害事象は，T80/A5+H12.5 mg 群の 35 名（23.5%），T80/A5 mg 群の 6 名（3.8%）に発現した。二重盲検期に死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）に発現し，これらはすべて治験中止に至った有害事象であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 10 二重盲検期に発現した有害事象の要約（Treated set）

	T80/A5+H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)
Number of patients	149 (100.0)	160 (100.0)
Patients with any AE	62 (41.6)	45 (28.1)
Patients with severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	35 (23.5)	6 (3.8)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	2 (1.3)	1 (0.6)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	2 (1.3)	1 (0.6)
Patients with serious AEs	0 (0.0)	0 (0.0)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，AE：有害事象，
ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 12.1.1: 1

c) 比較的よくみられた有害事象

二重盲検期に発現した有害事象を表 3.1: 11 に示した。

器官別大分類別で 5%以上の患者に発現した有害事象は，T80/A5+H12.5 mg 群では「臨床検査」（18.1%），「感染症および寄生虫症」（9.4%）及び「代謝および栄養障害」（8.1%）であり，T80/A5 mg 群では「臨床検査」（13.1%）及び「感染症および寄生虫症」（8.1%）であった。T80/A5+H12.5 mg 群の発現割合が T80/A5 mg 群よりも高かった有害事象（差が 2%以上）は，「臨床検査」（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群 : 18.1% vs. 13.1%），「代謝および栄養障害」（8.1% vs. 1.3%）及び「傷害，中毒および処置合併症」（4.0% vs. 0.6%）であり，T80/A5 mg 群よりも低かった有害事象は「筋骨格系および結合組織障害」（0.7% vs. 3.8%）であった。

基本語別で 5%以上の患者に発現した有害事象は，T80/A5+H12.5 mg 群では血中尿酸増加（13.4%），鼻咽頭炎（6.0%）及び高尿酸血症（5.4%）であり，T80/A5 mg 群では鼻咽頭炎（5.6%）であった。T80/A5+H12.5 mg 群の発現割合が T80/A5 mg 群よりも高かった有害事象（差が 2%以上）は，血中尿酸増加（13.4% vs. 3.1%），高尿酸血症（5.4% vs. 0.6%）及び転倒（2.0% vs. 0.0%）であり，T80/A5 mg 群よりも低かった有害事象は血中トリグリセリド増加（2.0% vs. 4.4%）であった。

ほとんどの有害事象は軽度であり，中等度の有害事象を発現した患者は T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）で，高度の有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。中等度の有害事象（T80/A5+H12.5 mg 群：変形性脊椎症，転倒，靭帯捻挫；T80/A5 mg 群：動悸）はいずれも，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。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 11 二重盲検期に発現した有害事象（Treated set）

System organ class/ Preferred term	T80/A5+H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)	Total N (%)
Number of patients	149 (100.0)	160 (100.0)	309 (100.0)
Total with adverse events	62 (41.6)	45 (28.1)	107 (34.6)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	14 (9.4)	13 (8.1)	27 (8.7)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	9 (6.0)	9 (5.6)	18 (5.8)
Pharyngitis（咽頭炎）	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Conjunctivitis（結膜炎）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gingivitis（歯肉炎）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Herpes zoster（帯状疱疹）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Influenza（インフルエンザ）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Skin infection（皮膚感染）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Infectious mononucleosis（伝染性単核症）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	12 (8.1)	2 (1.3)	14 (4.5)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	8 (5.4)	1 (0.6)	9 (2.9)
Dyslipidaemia（脂質異常症）	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders（神経系障害）	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Dizziness postural（体位性めまい）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Dysgeusia（味覚異常）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Neuralgia（神経痛）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Tachycardia（頻脈）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Palpitations（動悸）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Vascular disorders（血管障害）	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Hypotension（低血圧）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害）	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Asthma（喘息）	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Toothache（歯痛）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Alcoholic liver disease（アルコール性肝疾患）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Purpura（紫斑）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1: 11 二重盲検期に発現した有害事象（Treated set）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/A5+H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)	Total N (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1 (0.7)	6 (3.8)	7 (2.3)
Myalgia（筋肉痛）	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Muscle spasms（筋痙縮）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Neck pain（頚部痛）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Periarthritis（関節周囲炎）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Spinal column stenosis（脊柱管狭窄症）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Calculus ureteric（尿管結石）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Proteinuria（蛋白尿）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Malaise（倦怠感）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Investigations（臨床検査）	27 (18.1)	21 (13.1)	48 (15.5)
Blood uric acid increased（血中尿酸増加）	20 (13.4)	5 (3.1)	25 (8.1)
Blood triglycerides increased（血中トリグリセリド増加）	3 (2.0)	7 (4.4)	10 (3.2)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (0.7)	4 (2.5)	5 (1.6)
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Blood urea increased（血中尿素増加）	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Glucose urine present（尿中ブドウ糖陽性）	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Blood cholesterol increased（血中コレステロール増加）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	6 (4.0)	1 (0.6)	7 (2.3)
Fall（転倒）	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Contusion（挫傷）	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Ligament sprain（靭帯捻挫）	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Median nerve injury（正中神経損傷）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Tooth fracture（歯牙破折）	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Frostbite（凍傷）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 15.3.1: 2

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

d) 治験薬と因果関係がある有害事象

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を表 3.1: 12 に示した。治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は，T80/A5+H12.5 mg 群（23.5%）で T80/A5 mg 群（3.8%）よりも高かった。この違いは主に，T80/A5+H12.5 mg 群で T80/A5 mg 群よりも血中尿酸増加（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群：13.4% vs. 1.9%）及び高尿酸血症（5.4% vs. 0.6%）が多く発現したためであった。さらに，T80/A5+H12.5 mg 群では，治験薬と因果関係がある有害事象として脂質異常症，血中クレアチニン増加，及び血中尿素増加が各 2 名（1.3%）で報告されたのに対し，T80/A5 mg 群では，治験薬と因果関係がある有害事象としてこれらの事象が報告された患者はいなかった。その他に報告された治験薬と因果関係がある有害事象はすべて，いずれかの投与群の 1 名に発現した事象であった。

表 3.1: 12 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（Treated set）

System organ class/ Preferred term	T80/A5+H12.5 N (%)	T80/A5 N (%)
Number of patients	149 (100.0)	160 (100.0)
Total with related adverse events	35 (23.5)	6 (3.8)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	10 (6.7)	1 (0.6)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	8 (5.4)	1 (0.6)
Dyslipidaemia（脂質異常症）	2 (1.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (0.7)	0 (0.0)
Dizziness postural（体位性めまい）	1 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (0.7)	1 (0.6)
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (0.7)	0 (0.0)
Tachycardia（頻脈）	1 (0.7)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular disorders（血管障害）	2 (1.3)	0 (0.0)
Hypotension（低血圧）	1 (0.7)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	1 (0.7)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (0.7)	0 (0.0)
Purpura（紫斑）	1 (0.7)	0 (0.0)
Investigations（臨床検査）	21 (14.1)	4 (2.5)
Blood uric acid increased（血中尿酸増加）	20 (13.4)	3 (1.9)
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	2 (1.3)	0 (0.0)
Blood urea increased（血中尿素増加）	2 (1.3)	0 (0.0)
Glucose urine present（尿中ブドウ糖陽性）	0 (0.0)	1 (0.6)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 12.1.2.2: 1

e) 死亡

本治験では死亡例の報告はなかった。

f) 重篤な有害事象

二重盲検期に重篤な有害事象の報告はなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

g) その他の重要な有害事象

本治験では重要な有害事象を規定しなかった。

その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は，二重盲検期に T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）に発現し，これらはすべて治験中止に至った有害事象であった。

h) 治験中止に至った有害事象

二重盲検期に治験中止に至った有害事象を表 3.1: 13 に示した。T80/A5+H12.5 mg 群の 2 名（1.3%）及び T80/A5 mg 群の 1 名（0.6%）が，有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は，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，T80/A5 mg 群の 1 名では心室性期外収縮であり，いずれも重症度は軽度であった。

表 3.1: 13 二重盲検期に治験中止に至った有害事象（Treated set）

Treatment Patient	Age [years] /Gender	Preferred term	Start[1]	Stop[1]	Dura-tion	Intensity	Drug-related	Therapy	Outcome	Serious
T80/A5+H12.5										
120010	55/M	Atrial fibrillation（心房細動）	2	106 [2]	105 [2]	Mild	Yes	Yes	Not recovered[3]	No
		Tachycardia（頻脈）	2	106	105	Mild	Yes	Yes	Recovered	No
115011	67/M	Hypotension（低血圧）	3	5	3	Mild	Yes	No	Recovered	No
T80/A5										
115002	64/M	Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	29	43	15	Mild	Yes	No	Recovered	No

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，M：男性
1 投与開始からの日数
2 有害事象の追跡調査打切り日
3 十分に調査されるまで追跡した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 12.1.2.4: 1

i) 臨床検査

ヒドロクロロチアジドは血清電解質異常を引き起こし，代謝パラメータに影響を及ぼす傾向のある薬剤であるが，尿酸，血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンを除く代謝物・基質又は電解質の平均値には，ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。T80/A5+H12.5 mg 群で増加傾向が認められた尿酸，BUN 及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量を表 3.1: 14 に示した。これらの検査項目のベースラインからの平均変化量（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群）には投与群間で差が認められ，尿酸が 108 µmol/L vs. 22 µmol/L，BUN が 0.6 mmol/L vs. 0.1 mmol/L，クレアチニンが 4 µmol/L vs. -2 µmol/L であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

その他の臨床検査項目では，ベースラインからの平均変化量はおおむね小さく，2 投与群間で同程度であった。

表 3.1: 14 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 群で増加傾向がみられた臨床検査項目（尿酸，血中尿素窒素，クレアチニン）のベースラインからの平均変化量（Treated set）

Parameter/ Treatment group	Number of patients analysed	Baseline Mean (SD)	Last value on treatment Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)
Uric acid [µmol/L]				
T80/A5+H12.5	147	380 (137)	488 (152)	108 (93)
T80/A5	159	363 (128)	385 (123)	22 (86)
BUN [mmol/L]				
T80/A5+H12.5	147	4.6 (0.9)	5.3 (1.2)	0.6 (0.9)
T80/A5	159	4.6 (1.0)	4.7 (1.0)	0.1 (0.8)
Creatinine [µmol/L]				
T80/A5+H12.5	147	84 (20)	88 (22)	4 (11)
T80/A5	159	83 (24)	81 (24)	-2 (9)

T80/A5：テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg，H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，SD：標準偏差，
BUN：血中尿素窒素
注） 臨床検査値は検査項目ごとの基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_試験 1348.1_Table 12.3.1: 1 より作成

尿酸，BUN 及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量が T80/A5+H12.5 mg 群で T80/A5 mg 群よりも大きかったことに合致して，これらの検査項目についてベースラインが基準範囲内で治験薬投与期間の最終値（Last value on treatment）は高値（基準値上限を超える）に変動した患者の割合（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群）は T80/A5+H12.5 mg 群で T80/A5 mg 群よりも高く，尿酸が 39.7%（46/116 名）vs. 8.4%（11/131 名），BUN が 6.3%（9/143 名）vs. 0.7%（1/149 名），クレアチニンが 7.1%（9/127 名）vs. 3.0%（4/134 名）であった。ただし，これらの変動の多くは，治験依頼者が定める基準に従って判定した臨床的に重要な変動（CSA）には該当しなかった。発現割合の高かった CSA は，トリグリセリド高値（T80/A5+H12.5 mg 群 vs. T80/A5 mg 群：11.2%［13/116 名］vs. 7.3%［10/137 名］）及び総コレステロール高値（4.3%［6/138 名］vs. 5.9%［9/152 名］）であった（分母はベースライン時に CSA の可能性がなかった患者数）。その他の CSA の発現割合は低く，いずれかの投与群で 1.4%（2 名）以下であった。

j) バイタルサイン

二重盲検期投与 8 週後の体位変化（臥位から立位へ）による血圧及び脈拍数の変動のベースラインからの平均変化量は，拡張期血圧，収縮期血圧及び脈拍数のいずれについても，2 投与群間で同程度であり，ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。また，二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位脈拍数は，両投与群ともにベースラインからほとんど変化しなかった。すなわち，いずれの投与群でも臨床的に重要な起立性の血圧低下又は起立性の脈拍数増加は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

降圧効果の高い薬剤による血圧低下に伴って起立性低血圧及び体位性めまいが発現することが知られているが，本治験ではこれらの有害事象の発現割合は低かった。起立性低血圧，体位性めまいのいずれも，T80/A5+H12.5 mg 群の各 1 名（0.7%）に発現し，治験薬との因果関係ありと治験責任（分担）医師により判断された。T80/A5 mg 群では起立性低血圧又は体位性めまいを発現した患者はいなかった。

(4) まとめ

テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 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対して，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 投与の 3 剤併用投与による降圧効果は，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 投与よりも，臨床的かつ統計学的に優れていた。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 投与の安全性プロファイルの主な特徴として，テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg 投与と比較して，高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合が高かった。ヒドロクロロチアジドの既知の副作用と考えられるこれらの有害事象を除いて，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 投与での新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2 申請する適応症に関する比較対照試験 1348.2［CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 3.2: 1 に示した。

表 3.2: 1 試験方法の概略

目的	テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 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を対象として，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 投与による降圧効果をテルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 投与と比較し優越性を検証する。 また，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg を 52 週間延長投与したときの長期安全性を検討する。
試験デザイン	第 III 相，多施設共同試験 二重盲検期：ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験 継続期：オープンラベル，延長長期試験
対象	対象疾患 本態性高血圧症 選択基準 1. 以下のすべての基準を満たす本態性高血圧症患者 1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者（配合剤は各成分を 1 剤とみなす） 2) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつ 114 mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位収縮期血圧が 200 mmHg 以下 2. 年齢：20 歳以上 3. 診療区分：外来 4. Visit 1b 来院時以降本治験の終了まで，本治験薬以外のすべての降圧薬の投与を中止することが可能と治験責任（分担）医師が判断した患者 5. 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）参加国の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP），治験依頼者の標準業務手順書（SOP）及び日本の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいて，治験開始前に本治験への参加を志願し，文書により同意した患者 除外基準 以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。 1. 既知の二次性高血圧症患者（腎血管性高血圧，原発性アルドステロン症，褐色細胞腫など），又はその疑いのある患者

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

対象（続き）	2. 持続性心室性頻脈又はその他治療を要する不整脈（房室ブロック II～III 度，心房細動など）を有する患者 3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス III～IV の心不全患者 4. 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症又は心臓手術を受けている患者 5. 同意取得前 3 カ月以内に不安定狭心症を発症した患者 6. 肥大型閉塞性心筋症，大動脈狭窄，血行動態上問題となる大動脈弁又は僧帽弁狭窄の患者 7. 同意取得前 6 カ月以内に脳卒中，一過性脳虚血発作を発症した患者 8. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者，腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者 9. 治験薬製剤成分に過敏症であることが既知，ジヒドロピリジン系薬剤に過敏症であることが既知，又はスルホンアミド若しくはその誘導体（例えばチアジド系薬剤）に対し過敏症であることが既知の患者 10. 以下の臨床検査項目，数値により定義される肝・腎機能障害の患者 1) Visit 1a の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［GPT］）又は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ［GOT］）が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2 倍以上である患者 2) 胆汁の分泌が極めて悪い患者：Visit 1a の直接ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上 3) Visit 1a の血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 以上である患者 11. 胆道閉塞症，胆汁うっ滞のある患者 12. Visit 1a の血清カリウム値が 6.0 mEq/L を超える高カリウム血症の患者，血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満の低カリウム血症の患者 13. 無尿の患者又は血液透析中の患者 14. 脱水症状があると治験責任（分担）医師が判断した患者 15. Visit 1a の血清ナトリウム値が 130 mEq/L 未満の低ナトリウム血症の患者 16. 日常的に日中に睡眠をとり，深夜 0 時～4 時を含む時間帯に労働する夜間就労者 17. 自由行動下血圧測定（ABPM）時に自動車の運転などの危険を伴う操作を行う必要がある患者 18. 血圧に影響を及ぼすことが知られている薬剤を服薬しており，治験期間中にこれを中止できない，又は治験実施計画書に規定された用法・用量を守ることができないと治験責任（分担）医師が考える患者

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

対象（続き）	19. 閉経前の女性（最終月経が同意取得前 1 年以内）で： 1) 授乳中又は妊娠中の患者 2) 妊娠の可能性があり，認められた方法による避妊を行っていない，又は治験期間中この避妊法を用いる予定がなく，治験期間中の定期的な妊娠検査に同意しない患者。認められた避妊法とは，子宮内避妊器具／子宮内避妊システム（IUD/IUS），経口避妊薬，バリア法，パートナー男性の精管切除である。 バリア法：コンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ／膣円蓋ペッサリー）及び殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／膣剤 20. 薬物乱用又はアルコール依存の既往歴があり，治験責任（分担）医師が治験への参加を不適当と判断した患者 21. 悪性腫瘍又は免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を合併している患者 22. 観察期を通して観察期用治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%を超える患者 23. 同意取得前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けている患者 24. その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者
試験薬剤	被験薬： 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 カプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠を 2 錠充填したカプセル剤）（T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）（二重盲検期用） 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 錠（T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）（継続期用） 対照薬： T80/H12.5 mg 配合剤 + アムロジピン 5 mg プラセボカプセル（アムロジピン 2.5 mg 錠プラセボを 2 錠充填したカプセル剤）（二重盲検期用） その他の治験薬： T80/H12.5 mg 配合剤（観察期用）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>目標症例数</td><td>目標症例数：
ランダム化割付け症例数として 130 名
テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg（T80/H12.5 +A5 mg）群：65 名
テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg（T80/H12.5 mg）群：65 名

実施症例数：
同意取得症例数 239 名，ランダム化割付け症例数 132 名
<table>
<tr><th>投与群</th><th>ランダム化
割付け症例数</th><th>二重盲検期
投与症例数</th><th>解析対象症例数
（主要評価項目）</th></tr>
<tr><td>T80/H12.5 +A5 mg</td><td>68</td><td>68</td><td>67</td></tr>
<tr><td>T80/H12.5 mg</td><td>64</td><td>64</td><td>64</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与方法
投与期間</td><td>投与方法：
<u>観察期</u>
T80/H12.5 mg 配合剤を 1 日 1 回 1 錠経口投与した。
<u>二重盲検期</u>
T80/H12.5+A5 mg 群：T80/H12.5 mg 配合剤及び A5 mg 単剤を 1 日 1 回，それぞれ 1 錠及び 1 カプセル経口投与した。
T80/H12.5 mg 群 : T80/H12.5 mg 配合剤及びアムロジピン 5 mg プラセボカプセルを 1 日 1 回，それぞれ 1 錠及び 1 カプセル経口投与した。
<u>継続期</u>
T80/H12.5 mg 配合剤及び A5 mg 単剤を 1 日 1 回各 1 錠経口投与した。

投与期間：
観察期 6 週間，二重盲検期 8 週間，継続期 52 週間</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>スケジュール表 3.2: 2 参照</td></tr>
<tr><td>評価項目
評価基準</td><td>有効性：
<u>主要評価項目</u>
• 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（二重盲検期開始直前）からの下降度（mmHg）
<u>重要な副次評価項目</u>
• 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）</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準（続き）	その他の副次評価項目 • 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週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 • 継続期 52 週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（mmHg） • 継続期 52 週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） その他の評価項目 • 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位拡張期血圧コントロール率（拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位収縮期血圧コントロール率（収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの反応率（拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した又はベースラインから 10 mmHg 以上下降した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの反応率（収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した又はベースラインから 20 mmHg 以上下降した患者の割合［ただし，二重盲検期開始直前で収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例を母数とする］） • 二重盲検期投与 8 週後の拡張期及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度（mmHg） • 二重盲検期投与 8 週後の ABPM による拡張期及び収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値のベースラインからの下降度（mmHg） 安全性： • 有害事象 • 臨床検査値 • 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，ABPM による脈拍数

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法	有効性の解析： 主要評価項目 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時（治験薬投与 24 時間後）座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を反応変数，薬剤と施設を固定効果，ベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）により治療効果に対する検定を行った。治療効果は，このモデルから得られる調整平均値（最小二乗平均）とその 95%信頼区間（CI）により推定した。 主要解析には有効性解析対象集団（full analysis set［FAS］）を用いた。二重盲検期投与 8 週後の測定値が欠測又は有効でない場合は，直前の値で補完した（last observation carried forward［LOCF］）が，直前の値がベースラインの場合はこの補完は行わなかった。 主要解析の結果の頑健性を検討するため，治験実施計画書遵守集団（per-protocol set［PPS］）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 で反復測定混合モデル（MMRM）解析を実施した。MMRM 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。MMRM 解析では欠測値の補完を行わず, observed case（OC）データを用いた。 重要な副次評価項目 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時（治験薬投与 24 時間後）座位収縮期血圧のベースラインからの下降度について，主要評価項目と同じ方法で解析した（ANCOVA による主要解析及び感度分析）。 その他の副次評価項目及びその他の評価項目 二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位血圧が 140/90 mmHg 未満となった患者の割合，血圧コントロール率及び血圧反応率を投与群ごとに算出した。また，二重盲検期投与 8 週後に対し，ロジスティック回帰分析により群間比較を行った。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を MMRM 解析により求めた。T80/H12.5+A5 mg 長期投与の有効性評価には，Full analysis set in the extension period（FASEX）を用いた。 二重盲検期投与 8 週後の拡張期及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度を，主要解析と同じ方法（ANCOVA）で解析した。また，ABPM による拡張期及び収縮期血圧について，ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での 24 時間（投薬間隔）にわたる 1 時間ごとの平均値を投与群別に求め図示した。ABPM の測定値の解析には ABPM set を用いた。 その他の副次評価項目及びその他の評価項目には感度分析は実施しなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法（続き）	安全性の解析： 頻度の集計及び記述統計量の算出を行い記述的に評価した。安全性の解析対象集団として，二重盲検期の安全性評価には Treated set を，T80/H12.5+A5 mg 長期投与の安全性評価には Treated set for T80/A5/H12.5 を用いた。
例数設定の根拠	トラフ時座位拡張期血圧の下降度における T80/H12.5+A5 mg 群と T80/H12.5 mg 群との差を 5.0 mmHg，標準偏差を 8.5 mmHg と仮定したときに，有意水準 5%（両側）で検出力 90%をもって T80/H12.5+A5 mg 群が T80/H12.5 mg 群よりも優れることを検出するのに必要な症例数を，nQuery Advisor R6.01 により算出し，各投与群 62 名，合計 124 名と設定した。また，ほとんどの患者が継続期に移行すると考えられるので，この症例数であれば，継続期で 1 年間の投与が見込まれる患者数を 100 名以上は確保できると判断した。治験開始後の症例数変更はなかった。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	日本，17 施設
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

スケジュール

表 3.2: 2　　フローチャート

治験期間	観察期		二重盲検期			継続期												
Visit	1[1]		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	EOT[2]
	a	b																
Visit 1b からの標準週数			6															
Visit 1b からの標準日数		1	43															
（標準日からの許容される日数）			(+14)															
Visit 2 からの標準週数				4	8													
Visit 2 からの標準日数			1	29	57													
（標準日からの許容される日数）				(± 7)	(+7)													
Visit 4 からの標準週数						4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Visit 4 からの標準日数					1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
（標準日からの許容される日数）						(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)
同意取得	X[5]																	
患者背景	X																	
既往歴・合併症	X																	
身長・体重・腹囲測定[3]	X		X		X				X				X					X[12]
座位血圧及び脈拍数		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[12]
臥位，立位の血圧及び脈拍数		X	X		X				X				X					X[12]
ABPM			X[8]		X[8,10]													
臨床検査	X		X		X				X				X					X[12]
妊娠検査[4)]	X		X		X				X				X					X[12]
12 誘導心電図	X[6]		X		X				X				X					X[12]
すべての降圧薬及びその他の併用禁止薬の中止		X																
選択・除外基準	X[7]	X	X															
観察期治験薬の交付		X																
二重盲検期治験薬の交付			X	X														
継続期治験薬の交付					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の投与		X	X[9]	X	X[11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ランダム化割付け			X															

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 2　　フローチャート（続き）

治験期間	観察期		二重盲検期			継続期												
Visit	1[1]		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	EOT[2]
	a	b																
Visit 1b からの標準週数			6															
Visit 1b からの標準日数		1	43															
（標準日からの許容される日数）			(+14)															
Visit 2 からの標準週数				4	8													
Visit 2 からの標準日数			1	29	57													
（標準日からの許容される日数）				(± 7)	(+7)													
Visit 4 からの標準週数						4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Visit 4 からの標準日数					1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
（標準日からの許容される日数）						(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)	(± 7)
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[12]
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[12]
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[12]
治験の終了																		X[12]

EOT：end of trial，ABPM：自由行動下血圧測定

1　Visit 1a と Visit 1b の間隔は最大でも 2 週間とした。

2　EOT 当日には治験薬を服用しなかった。前日の治験薬服薬後 24 時間までの有害事象を確認した。

3　Visit 2，Visit 4，Visit 8，Visit 12 及び EOT は体重のみ測定した。

4　女性患者の場合（妊娠の可能性がある女性に対する治験実施医療機関での妊娠尿検査）

5　Visit 1a 当日の検査前又は Visit 1a 前に取得

6　Visit 1a で測定できなかった場合は Visit 1b で測定してもよいこととした。

7　Visit 1a で実施した臨床検査の結果が得られた後に除外基準を確認した。

8　ABPM は来院日の翌日に取り外し 1 週間以内に返却することとした。Visit 2 では，ABPM 装置を装着してから 30 分後に観察期用治験薬を服薬させた。また，Visit 4 では，ABPM 装置を装着してから 30 分後に二重盲検期用治験薬を服薬させた。

9　Visit 2 の来院日は，すべての検査を終了後に観察期用治験薬を投与した。

10　二重盲検期の途中で中止になった場合，可能であれば ABPM を実施した。

11　Visit 4 の来院日は，すべての検査を終了後に二重盲検期用治験薬を投与した。

12　治験途中で中止になった場合は，早期に実施した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 9.5.1: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2) 試験結果

(1) 治験対象

a) 患者の内訳

患者の内訳を図 3.2: 1 に示した。

文書同意を取得した 239 名のうち，205 名がオープンラベルの観察期に組み入れられた。残りの 34 名は Screening failure であった。観察期に組み入れられなかった主な理由は，選択／除外基準から不適格と判定されたためであった。

観察期を開始した 205 名のうち，132 名が 2 つの投与群にランダム化割付けされ，二重盲検期に組み入れられた。残りの 73 名は Screening failure であり，その中止理由は，57 名（78.1%）が必要症例数がランダム化割付けされたことによる打切り，11 名（15.1%）が選択／除外基準から不適格と判定（主に，血圧の基準を満たさず），5 名（6.8%）が有害事象による治験中止であった。

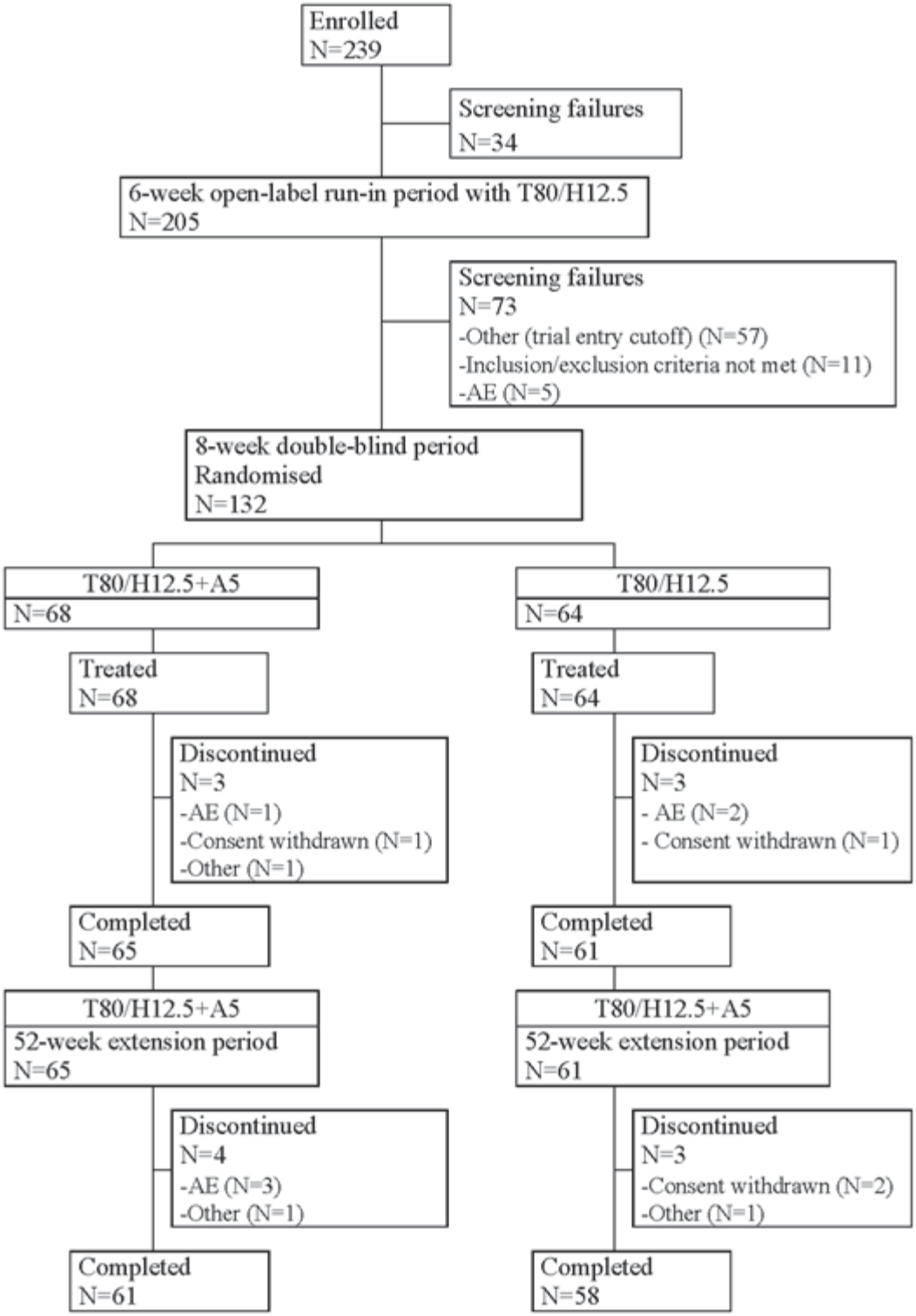
8 週間の二重盲検期には, 68 名が T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与（T80/H12.5+A5 mg 群）に，64 名が T80/H12.5 mg 配合剤 + アムロジピン 5 mg プラセボカプセル投与（T80/H12.5 mg 群）にランダム化割付けされ，すべての患者が割り付けられた治験薬を少なくとも 1 回服薬した。

治験薬を服薬した 132 名のうち，126 名（95.5%）が 8 週間の二重盲検期を完了した。完了した患者の割合は T80/H12.5+A5 mg 群 95.6%（65/68 名），T80/H12.5 mg 群 95.3%（61/64 名）であり，2 投与群間で同程度であった。最も多かった中止理由は有害事象で，T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名（1.5%）及び T80/H12.5 mg 群の 2 名（3.1%）であった。その他の中止理由は，「同意撤回」が T80/H12.5+A5 mg 群及び T80/H12.5 mg 群の各 1 名（それぞれ 1.5%及び 1.6%），「その他（個人的な理由）」が T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名（1.5%）であった。

二重盲検期を完了した 126 名の全患者が 52 週間の継続期に組み入れられ，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を服薬した。この 126 名のうち，119 名（90.2%）が継続期を完了した。完了した患者の割合は，二重盲検期に T80/H12.5+A5 mg 群であった患者集団（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群）では 89.7%（61/68 名），二重盲検期に T80/H12.5 mg 群であった患者集団（T80/H12.5 mg + Ext 群）では 90.6%（58/64 名）であり，2 投与群間で同程度であった。最も多かった中止理由は有害事象で，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 3 名（4.4%）であった。その他の中止理由は，「同意撤回」が T80/H12.5 mg + Ext 群の 2 名（3.1%），「その他（個人的な理由）」が T80/H12.5+A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群の各 1 名（それぞれ 1.5%及び 1.6%）であった。

いずれの投与群でも，治験実施施設で開鍵された患者はいなかった。安全性部門では，重篤な有害事象を発現した患者 1 名（患者番号 214004）について，その事象が suspected unexpected serious adverse reactions（SUSARs：治験薬概要書に記載がない重篤な副作用）に分類されたことから，この患者の盲検コードを開鍵した。この患者は二重盲検期及び継続期とも T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を服薬していた。この患者に割り付けられた投与群についての盲検性は，データベースロックまで，臨床チームの全員に対して維持された。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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，Ext：extension，AE：有害事象
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Figure 10.1: 1

図 3.2: 1 患者の内訳

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 治験実施計画書からの逸脱

本治験で報告された治験実施計画書からの重大な逸脱を表 3.2: 3 に示した。計 14 名の患者に重大な逸脱が認められた。最も頻度の高い重大な逸脱は，二重盲検期での併用禁止薬の服用であり，計 8 名の患者に認められた（T80/H12.5+A5 mg 群 5 名［7.4%］，T80/H12.5 mg 群 3 名［4.7%］）。この逸脱は漢方薬又は総合感冒薬の使用によるものであった。

表 3.2: 3 治験実施計画書からの重大な逸脱（Treated set）

	T80/H12.5+A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)	Total N (%)
Number of patients in analysis set	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)
Patients with at least one important protocol violation	8 (11.8)	6 (9.4)	14 (10.6)
Patients with at least one important protocol violation leading to exclusion from PPS	8 (11.8)	6 (9.4)	14 (10.6)
Trial medication and randomisation	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Non-compliance	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Non-compliance during the double-blind period	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Insufficient double-blind treatment exposure	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Concomitant medication	5 (7.4)	3 (4.7)	8 (6.1)
Prohibited medication use	5 (7.4)	3 (4.7)	8 (6.1)
Prohibited medication which may affect blood pressure taken during the double-blind period	5 (7.4)	3 (4.7)	8 (6.1)
Missing data	3 (4.4)	2 (3.1)	5 (3.8)
Missing data	3 (4.4)	2 (3.1)	5 (3.8)
No reference baseline or 8 weeks blood pressure measurements in the double-blind period	3 (4.4)	2 (3.1)	5 (3.8)
Incorrect timing	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Incorrect timing - BP	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Final blood pressure measurements in the double-blind period not at trough	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
Final blood pressure measurements in the double-blind period not in the morning	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)

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，BP：血圧，
PPS：per-protocol set
注） 1 名の患者に治験実施計画書からの重大な逸脱が 2 件以上認められる場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 10.3: 1

c) 解析対象集団

本治験では，6 つの解析対象集団を定義した。二重盲検期にランダム化割付けされ，二重盲検期に T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤又は T80/H12.5 mg 配合剤 + アムロジピン 5 mg プラセボカプセルのいずれかを少なくとも 1 回服薬した患者の集団を Treated set と定義した。ランダム化割付けされた 132 名の全患者を Treated set とした。

有効性解析対象集団（FAS）は，Treated set に属し，トラフ時座位拡張期血圧がベースライン及び二重盲検期の少なくとも 1 時点で測定された患者の集団と定義した。Treated set に含まれる患者 132 名のうち，T80/H12.5+A5 mg 群の 1 名を除く 131 名を FAS とした。除外した 1 名は，二重盲

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

検期に 7 日間投与された後，有害事象により治験を中止したため，解析可能な二重盲検期のデータがなかった。

治験実施計画書遵守集団（PPS）は，FAS に属し，二重盲検期に有効性評価に影響する可能性のあ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と定義した。FAS に含まれる患者 131 名のうち, T80/H12.5+A5 mg 群の 7 名及び T80/H12.5 mg 群の 6 名を除く 118 名を PPS とした。

ABPM set は，Treated set に属し，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夜間就労者に合致しなかった患者の集団と定義した。Treated set に含まれる患者 132 名のうち，T80/H12.5+A5 mg 群の 13 名及び T80/H12.5 mg 群の 12 名を除く 107 名を ABPM set とした。ABPM set からの除外理由は主に，ベースラインとベースライン以降の二重盲検期との評価可能な ABPM 値が一組もなかったためであった。

Treated set for T80/A5/H12.5 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と定義した。Treated set に含まれる患者 132 名のうち，T80/H12.5 mg 群の 3 名を除く 129 名を Treated set for T80/A5/H12.5 とした。除外した 3 名は，継続期に T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を 1 回も服薬しなかった患者であった。

Full analysis set in the extension period（FASEX）は，FAS に属し，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，かつ，トラフ時座位拡張期血圧がベースライン及び継続期の少なくとも 1 時点で測定された患者の集団と定義した。FAS に含まれる患者 131 名のうち，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 2 名及び T80/H12.5 mg + Ext 群の 3 名を除く 126 名を FASEX とした。除外した T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 2 名にはベースラインと継続期との評価可能な座位拡張期血圧が一組もなく，除外した T80/H12.5 mg + Ext 群の 3 名は継続期に T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤を 1 回も服薬しなかった患者であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

d) 患者背景

Treated set の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 3.2: 4 に示した。

Treated set に含まれる患者 132 名の大半が男性であった（78.8%）。患者の大多数は 65 歳未満であり（82.6%），年齢（平均値 ± 標準偏差［SD］，以下同様）は 55.2 ± 9.2 歳であった。ベースラインの体格指数（BMI）及び腹囲はそれぞれ 26.85 ± 4.21 kg/m^2 及び 93.37 ± 10.18 cm であった。Treated set のうち 75.0%の患者が「腹部肥満」（腹囲が男性で 85 cm 超，女性で 90 cm 超）に分類された。

高血圧症の罹病期間はほとんどの患者で 1 年を超えており（85.6%），1 年超 5 年以内が 26.5%，5 年超 10 年以内が 31.8%，10 年超が 27.3%であった。高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）によるベースラインの高血圧症重度分類は，I 度が 64.4%，II 度が 30.3%，III 度が 5.3%であった。

ベースラインの推定糸球体濾過量（eGFR）に基づく腎機能による患者の内訳は，腎機能正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）が 8.3%，軽度腎機能障害（60≤ eGFR <90 mL/min/1.73 m^2）が 71.2%，中等度腎機能障害（30≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2）が 20.5%であった。重度腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）の患者はいなかった。患者全体の eGFR（平均値 ± SD）は 71.78 ± 14.10 mL/min/1.73 m^2（範囲：38.7～112.0 mL/min/1.73 m^2）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，2 投与群間でおおむね同様であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Treated set）

	T80/H12.5+A5	T80/H12.5	Total
Number of patients [N (%)]	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)
Gender [N (%)]			
Male	55 (80.9)	49 (76.6)	104 (78.8)
Female	13 (19.1)	15 (23.4)	28 (21.2)
Age [years]			
Mean (SD)	56.1 (10.2)	54.4 (7.9)	55.2 (9.2)
Median (Min-Max)	56.0 (30-76)	54.5 (40-70)	55.0 (30-76)
Age categories [N (%)]			
<65 years	53 (77.9)	56 (87.5)	109 (82.6)
≥65 years	15 (22.1)	8 (12.5)	23 (17.4)
Baseline BMI [kg/m^2]			
Mean (SD)	26.87 (4.03)	26.82 (4.43)	26.85 (4.21)
Median (Min-Max)	26.46 (20.4-40.5)	26.32 (18.2-38.6)	26.42 (18.2-40.5)
BMI categories [N (%)]			
<25.0 kg/m^2	22 (32.4)	26 (40.6)	48 (36.4)
25.0 to <30.0 kg/m^2	35 (51.5)	23 (35.9)	58 (43.9)
≥30.0 kg/m^2	11 (16.2)	15 (23.4)	26 (19.7)
Abdominal obesity[1] [N (%)]			
No	12 (17.6)	21 (32.8)	33 (25.0)
Yes	56 (82.4)	43 (67.2)	99 (75.0)
Duration of hypertension categories [N (%)]			
≤1 year	10 (14.7)	9 (14.1)	19 (14.4)
>1 to 5 years	17 (25.0)	18 (28.1)	35 (26.5)
>5 to 10 years	23 (33.8)	19 (29.7)	42 (31.8)
>10 years	18 (26.5)	18 (28.1)	36 (27.3)
Hypertension severity[2] at baseline [N (%)]			
Grade I	39 (57.4)	46 (71.9)	85 (64.4)
Grade II	25 (36.8)	15 (23.4)	40 (30.3)
Grade III	4 (5.9)	3 (4.7)	7 (5.3)

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，BMI：体格指数，
SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
1 腹部肥満「はい」：ベースラインの腹囲 85 cm 超（男性），90 cm 超（女性）
2 高血圧症重度分類（DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧）
I 度：140 mmHg ≤ 座位 SBP <160 mmHg 又は 90 mmHg ≤ 座位 DBP <100 mmHg
II 度：160 mmHg ≤ 座位 SBP <180 mmHg 又は 100 mmHg ≤ 座位 DBP <110 mmHg
III 度：座位 SBP ≥180 mmHg 又は座位 DBP ≥110 mmHg
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 10.4.1: 1

Treated set のシュードベースライン（Visit 1b）及びベースライン（Visit 2）の血圧及び脈拍数，並びに 24 時間 ABPM によるベースライン（Visit 2）の血圧を表 3.2: 5 に示した。

Visit 1b のシュードベースライン値は，観察期の T80/A5 mg 配合剤投与を開始する前の患者の状態を示している。Visit 2 のベースライン値は，オープンラベルで 6 週間の観察期を終了した後（二重盲検期開始直前）の患者の状態を示しており，この時点で患者の二重盲検期への移行の適格性を判定した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6 週間の観察期終了後，座位／臥位／立位のいずれの平均拡張期血圧，平均収縮期血圧及び平均脈拍数にも変化はなかった。血圧及び脈拍数のベースライン値は，2 投与群間で同程度であった。

表 3.2: 5 治験実施施設で測定したシュードベースライン及びベースラインの血圧及び脈拍数，並びに 24 時間 ABPM によるベースラインの血圧（Treated set）

	Pseudo baseline			Baseline		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Seated trough DBP [mmHg]	132	97.3	5.7	132	97.1	5.9
Seated trough SBP [mmHg]	132	144.6	13.3	132	143.4	12.4
Seated trough pulse rate [bpm]	132	71.3	10.5	132	71.4	11.5
Supine trough DBP [mmHg]	132	94.7	7.4	132	95.5	8.2
Supine trough SBP [mmHg]	132	140.9	14.7	132	142.5	14.6
Supine trough pulse rate [bpm]	132	68.1	10.0	132	68.5	10.6
Standing trough DBP [mmHg]	132	96.0	7.9	132	96.5	9.0
Standing trough SBP [mmHg]	132	139.3	15.5	132	139.9	14.8
Standing trough pulse rate [bpm]	132	73.9	10.9	132	74.3	11.6
DBP measured by 24-hour ABPM [mmHg]	-	-	-	123	88.8	9.1
SBP measured by 24-hour ABPM [mmHg]	-	-	-	123	142.5	15.1

DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，ABPM：自由行動下血圧測定
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 10.4.4: 1

Treated set に含まれる患者 132 名のベースラインの座位拡張期血圧（平均値 ± SD，以下同様）は 97.1 ± 5.9 mmHg（範囲：90～113 mmHg），座位収縮期血圧は 143.4 ± 12.4 mmHg（範囲：117～188 mmHg）であった。全体として，全患者でベースラインの座位拡張期血圧は 90 mmHg 以上であり，61.4%の患者で座位収縮期血圧は 140 mmHg 以上であった。これらのベースライン値は 2 投与群間でほぼ同程度であった（表 3.2: 6）。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 6 有効性評価項目のベースライン（Treated set）

	T80/H12.5+A5	T80/H12.5	Total
Number of patients [N (%)]	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)
Baseline seated DBP [mmHg]			
N	68	64	132
Mean (SD)	97.4 (6.3)	96.7 (5.6)	97.1 (5.9)
Median (Min-Max)	97.0 (90-113)	95.7 (90-112)	96.0 (90-113)
Baseline seated DBP categories [N (%)]			
<90 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥90 mmHg	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)
Baseline seated SBP [mmHg]			
N	68	64	132
Mean (SD)	145.2 (13.9)	141.5 (10.3)	143.4 (12.4)
Median (Min-Max)	143.7 (117-188)	141.7 (119-164)	142.7 (117-188)
Baseline seated SBP categories [N (%)]			
<140 mmHg	24 (35.3)	27 (42.2)	51 (38.6)
≥140 mmHg	44 (64.7)	37 (57.8)	81 (61.4)
Baseline seated BP categories [N (%)]			
DBP <90 mmHg and SBP <140 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DBP ≥90 mmHg or SBP ≥140 mmHg	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)

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，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，BP：血圧，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 10.4.4: 2

(2) 有効性

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ベースラインからの下降度」である。以下，結果の表示にはベースラインからの変化量を用いたため，「下降度」は負の値として表示される。

a) 主要評価項目

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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA の結果を表 3.2: 7 に示した。なお，欠測値は直前の値で補完した（last observation carried forward［LOCF］）。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）は，T80/H12.5+A5 mg 群で -8.8 mmHg，T80/H12.5 mg 群で -1.3 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与による降圧効果の T80/H12.5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された。この主要解析の結論は，2 種類の感度分析（PPS を対象とし，主要解析と同様に LOCF データを用いた ANCOVA ; FAS を対象とし，observed case［OC］データを用いた MMRM 解析）の結果によって裏付けられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 7 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（FAS-LOCF）

Visit Description Statistic	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set	67	64
Number of analysed patients	67	64
Baseline trough seated DBP mean (SE) [mmHg]	97.5 (0.8)	96.7 (0.7)
Week 8		
Values at visit		
Mean (SE)	88.7 (0.9)	95.4 (1.1)
Adjusted[1] mean (SE)	88.3 (0.8)	95.8 (0.8)
Change from reference baseline		
Mean (SE)	-8.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
Adjusted[1] mean (SE)	-8.8 (0.8)	-1.3 (0.8)
Comparison vs T80/H12.5		
Adjusted[1] mean (SE)	-7.5 (1.1)	
95.0% confidence interval	(-9.7, -5.3)	
p-value	<0.0001	

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
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 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 11.1.1.1: 1

b) 重要な副次評価項目

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変化量について，FAS を対象とした ANCOVA の結果を表 3.2: 8 に示した。なお, 欠測値は直前の値で補完した（LOCF）。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）は，T80/H12.5+A5 mg 群で -10.6 mmHg，T80/H12.5 mg 群で -2.1 mmHg であった。調整平均変化量の投与群間の差は -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）。したがって，重要な副次評価項目についても主要評価項目と同様に，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与による降圧効果の T80/H12.5 mg 配合剤投与に対する優越性が示された。また，この結論も，主要評価項目の場合と同様に，感度分析の結果によって裏付けられた。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 8 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（FAS-LOCF）

Visit Description Statistic	T80/H12.5+A5	T80/H12.5
Number of patients in analysis set	67	64
Number of analysed patients	67	64
Baseline trough seated SBP mean (SE) [mmHg]	145.4 (1.7)	141.5 (1.3)
Week 8		
Values at visit		
Mean (SE)	134.3 (1.7)	139.9 (1.9)
Adjusted[1] mean (SE)	132.9 (1.4)	141.5 (1.5)
Change from reference baseline		
Mean (SE)	-11.1 (1.4)	-1.6 (1.6)
Adjusted[1] mean (SE)	-10.6 (1.4)	-2.1 (1.5)
Comparison vs T80/H12.5		
Adjusted[1] mean (SE)	-8.6 (2.1)	
95.0% confidence interval	(-12.7, -4.5)	
p-value	<0.0001	

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
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 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 11.1.2.1.1: 1

c) その他の副次評価項目

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が 140 mmHg 未満に達した患者の割合の解析結果は，主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果を支持するものであった。

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 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。

また，FASEX のうち，継続期 52 週（ベースラインからの投与 60 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 群で 63.1%（41/65 名），T80/H12.5 mg + Ext 群で 54.1%（33/61 名）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。

FASEX を対象とした MMRM 解析の結果，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

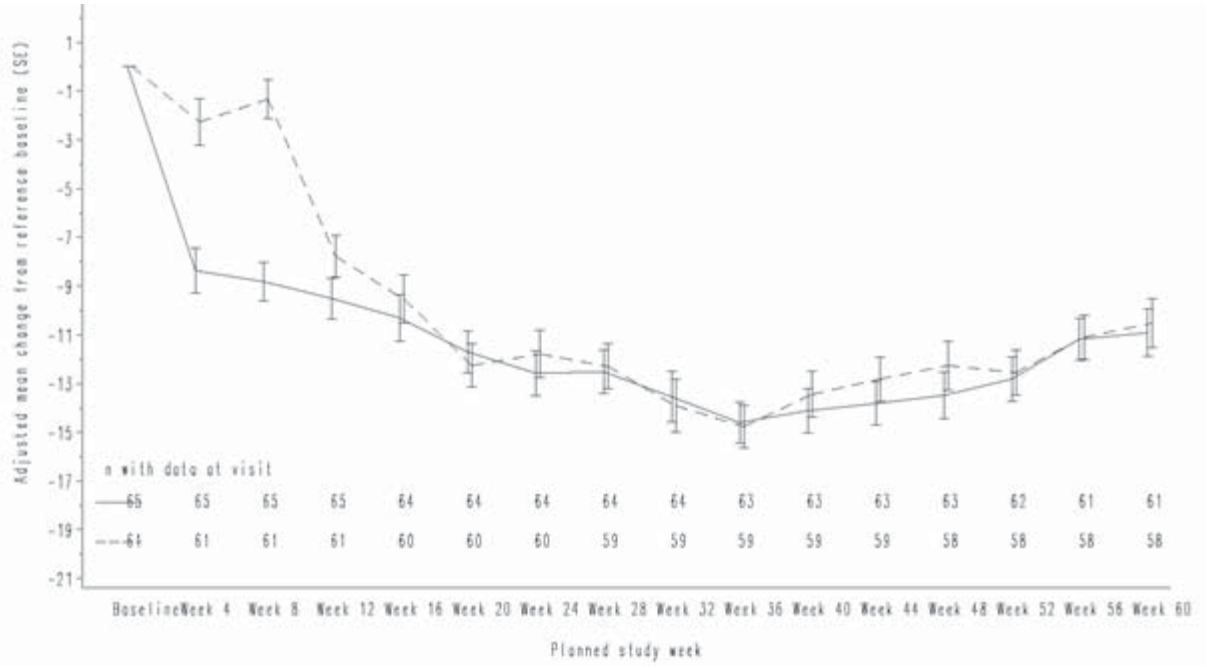
Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

った。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及び収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（OC）の経時推移を図 3.2: 2 に示した。

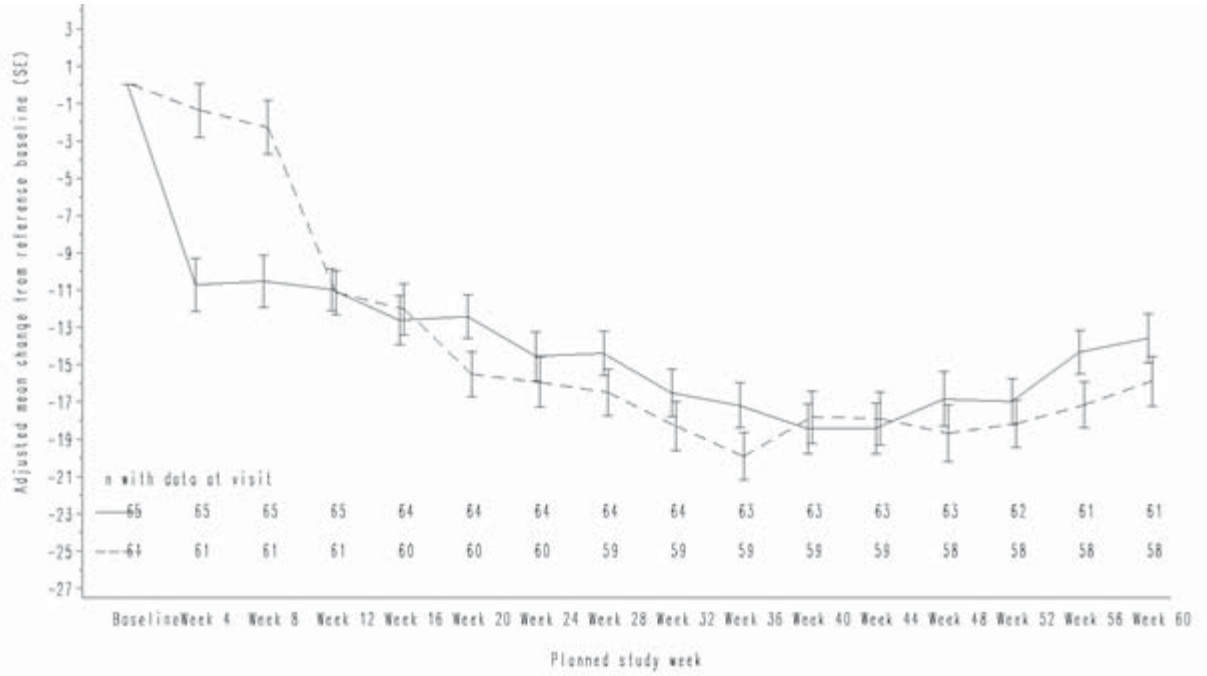
全体として，継続期 52 週の間，トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧に対する降圧効果は維持された。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

＜トラフ時座位拡張期血圧＞



＜トラフ時座位収縮期血圧＞



実線：T80/H12.5+A5+Ext（N=65），点線：T80/H12.5+Ext（N=61）
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，Ext：extension，
FASEX：full analysis set in the extension period，OC：observed case，SE：標準誤差
Adjusted mean：反復測定混合モデル（MMRM）解析による。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_Figure 15.2.2.3.2: 1, Figure 15.2.2.3.3: 1

図 3.2: 2 トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（mmHg）の経時推移（FASEX-OC）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

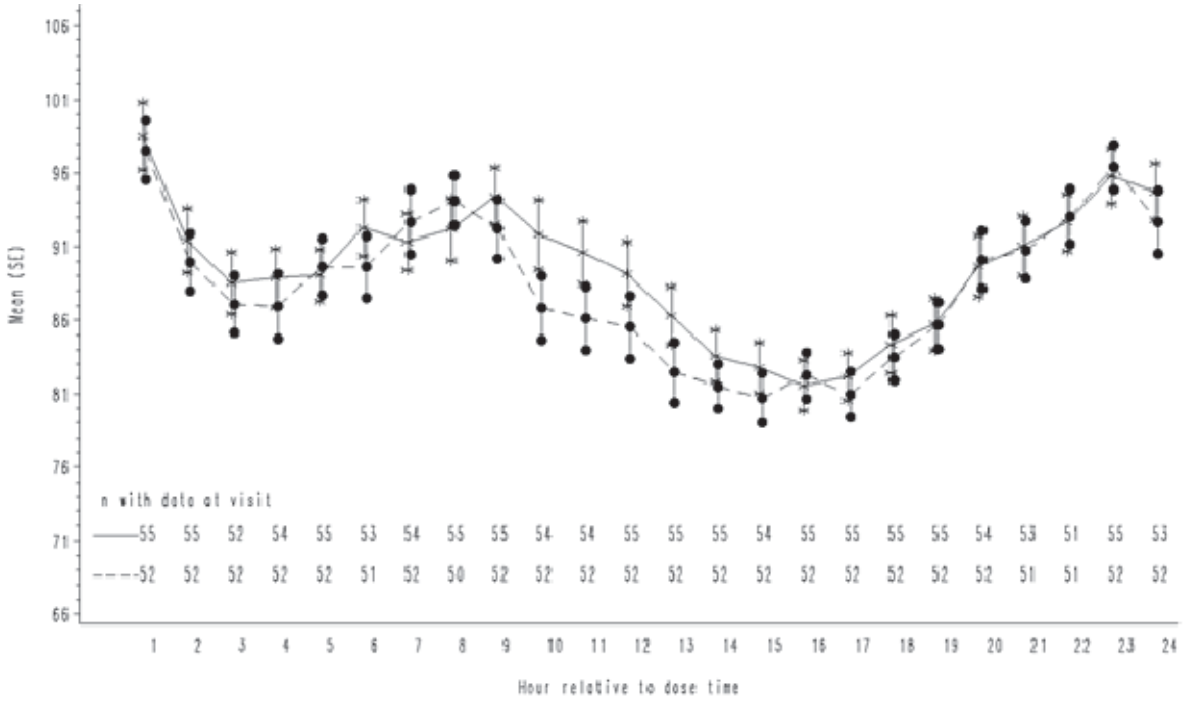
d) その他の評価項目

本治験では，さらに，その他の評価項目として，二重盲検期投与 8 週後及び継続期 52 週のトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の血圧コントロール率（それぞれ，拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した患者の割合，及び，収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合）及び血圧反応率（それぞれ，拡張期血圧が 90 mmHg 未満に達した又はベースラインから 10 mmHg 以上下降した患者の割合，及び，収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した又はベースラインから 20 mmHg 以上下降した患者の割合）を算出した。二重盲検期投与 8 週後について投与群間で比較した結果（T80/H12.5+A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群；オッズ比［95% CI］），拡張期血圧コントロール率（53.7% vs. 26.6%；3.5［1.6～7.7］），収縮期血圧コントロール率（52.3% vs. 32.4%；2.8［1.0～8.6］），拡張期血圧反応率（62.7% vs. 29.7%；4.7［2.2～10.8］），収縮期血圧反応率（59.1% vs. 32.4%；3.9［1.3～12.7］）の解析結果はいずれも，主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果を支持するものであった。継続期 52 週の T80/H12.5+A5 mg + Ext 群及び T80/H12.5 mg + Ext 群では，拡張期血圧コントロール率はそれぞれ 66.2%及び 55.7%，収縮期血圧コントロール率はそれぞれ 64.3%及び 76.5%，拡張期血圧反応率はそれぞれ 73.8%及び 65.6%，収縮期血圧反応率はそれぞれ 71.4%及び 76.5%であった。

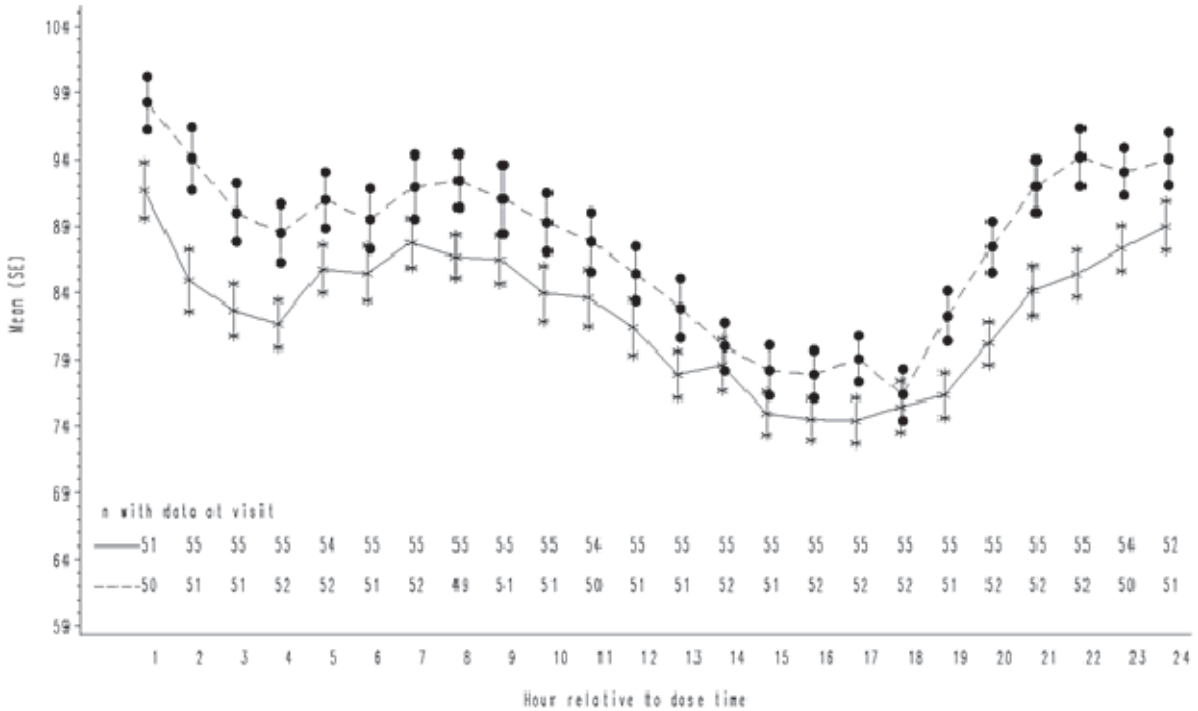
また，その他の評価項目として，二重盲検期投与 8 週後の拡張期及び収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの下降度を，ABPM set を対象として主要解析と同じ方法（ANCOVA）で解析した。二重盲検期投与 8 週後の拡張期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの調整平均変化量（OC）は，T80/H12.5+A5 mg 群では -7.0 mmHg，T80/H12.5 mg 群では -0.7 mmHg であり，調整平均変化量の投与群間の差は -6.2 mmHg（95% CI：-8.6～-3.8 mmHg）であった。二重盲検期投与 8 週後の収縮期血圧の 24 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。また， ABPM による拡張期及び収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値について，ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での 24 時間（投薬間隔）にわたる推移を，それぞれ図 3.2: 3（拡張期血圧）及び図 3.2: 4（収縮期血圧）に示した。二重盲検期投与 8 週後での ABPM による拡張期及び収縮期血圧の解析結果から，T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤投与による降圧効果は，投与後 24 時間にわたって T80/H12.5 mg 配合剤投与よりも良好であることが示された。

Proprietary confidential information © 2015 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＞

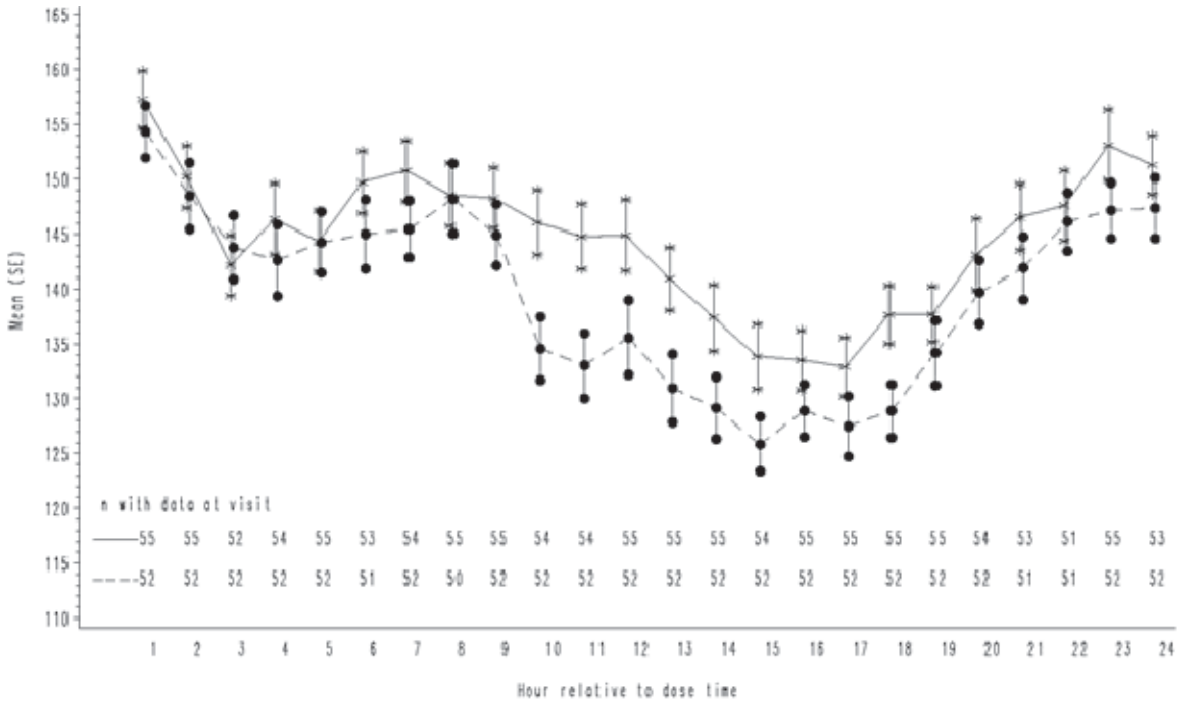


実線：T80/H12.5+A5（N=55），点線：T80/H12.5（N=52）
T80/H12.5：テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg，A5：アムロジピン 5 mg
OC：observed case，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Figure 15.2.3.5.2: 1～2

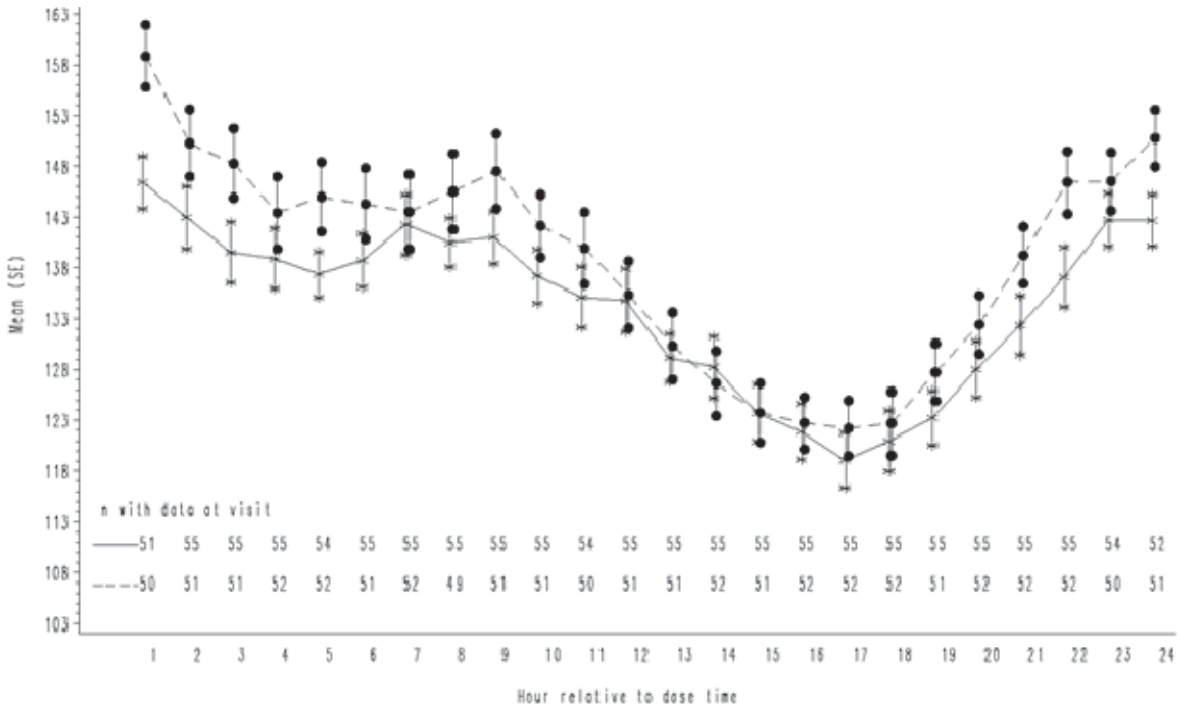
図 3.2: 3 ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での自由行動下血圧測定（ABPM）による拡張期血圧（mmHg）の 1 時間ごとの平均値の推移（ABPM set-OC）

Proprietary confidential information © 2015 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 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Figure 15.2.3.5.2: 1, Figure 15.2.3.5.2: 2

図 3.2: 4 ベースライン及び二重盲検期投与 8 週後での自由行動下血圧測定（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）

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(3) 安全性

安全性の解析では，Treated set を対象とした二重盲検期の T80/H12.5+A5 mg 投与又は T80/H12.5 mg 投与時のデータを用いた解析と，Treated set for T80/A5/H12.5 を対象とした二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時のデータを用いた解析を実施した。

T80/H12.5+A5 mg 長期投与時の有害事象の解析には，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群では二重盲検期及び継続期（合計 60 週間）のデータを含めたが，T80/H12.5 mg + Ext 群では継続期（合計 52 週間）のデータのみを含めた。臨床検査値及びバイタルサインデータ（ABPM データを除く）の解析には，両投与群とも二重盲検期及び継続期のデータを含め，投与開始後の値を二重盲検期開始直前のベースライン値と比較した。ABPM データの解析は，二重盲検期の両投与群を対象として実施した。

a) 曝露状況

二重盲検期（Treated set）及び二重盲検期＋継続期（Treated set for T80/A5/H12.5）の曝露状況を表 3.2: 9 に示した。

132 名の患者が二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回服薬した（T80/H12.5+A5 mg 群 68 名，T80/H12.5 mg 群 64 名）。規定した投与期間 8 週間に対して，曝露日数の中央値は両投与群とも 57.0 日であった。曝露日数の平均値も両投与群でほぼ同じ（T80/H12.5+A5 mg 群 56.9 日，T80/H12.5 mg 群 57.4 日）であった。6 週間以内に中止した患者は，T80/H12.5+A5 mg 群で 2/68 名（2.9%），T80/H12.5 mg 群で 2/64 名（3.1%）であった。

二重盲検期＋継続期では，129 名の患者が T80/H12.5 mg 配合剤＋A5 mg 単剤を少なくとも 1 回服薬した（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群 68 名，T80/H12.5 mg + Ext 群 61 名）。曝露日数の平均値は，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群では規定した投与期間 60 週間（二重盲検期 8 週間 ＋ 継続期 52 週間）に対して 395.7 日，T80/H12.5 mg + Ext 群では規定した投与期間 52 週間（継続期のみ）に対して 352.8 日であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 9 二重盲検期及び二重盲検期 + 継続期の曝露状況（それぞれ Treated set 及び Treated set for T80/A5/H12.5）

	Exposure to study medication in the double-blind period		Exposure to study medication[1] in the double-blind period and the extension period	
	T80/H12.5+A5	T80/H12.5	T80/H12.5+A5+Ext	T80/H12.5+Ext
Total treated [N (%)]	68 (100.0)	64 (100.0)	68 (100.0)	61 (100.0)
Exposure [days]				
Mean (SD)	56.9 (8.6)	57.4 (6.4)	395.7 (94.0)	352.8 (55.5)
Median (Min-Max)	57.0 (7-64)	57.0 (22-63)	421.5 (7-433)	363.0 (32-369)
Exposure [years]				
Sum	10.6	10.1	73.7	58.9
Exposure [N (%)]				
>0 to 6 weeks	2 (2.9)	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.6)
>6 to 12 weeks	66 (97.1)	62 (96.9)	2 (2.9)	0 (0.0)
>12 to 20 weeks	NA	NA	0 (0.0)	1 (1.6)
>20 to 28 weeks	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)
>28 to 36 weeks	NA	NA	1 (1.5)	1 (1.6)
>36 to 44 weeks	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)
>44 to 52 weeks	NA	NA	1 (1.5)	35 (57.4)
>52 to 60 weeks	NA	NA	25 (36.8)	23 (37.7)
>60 weeks	NA	NA	37 (54.4)	0 (0.0)

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，Ext：extension，NA：not applicable，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値

1 二重盲検期 + 継続期の曝露状況は，T80/H12.5+A5 mg 投与の期間を示し，T80/H12.5 mg 投与の期間を含まない。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 10.5: 1～2 より作成

b) 有害事象（MedDRA version [redacted]）

二重盲検期の治験薬投与開始から最終投与 1 日後までに認められた有害事象を，二重盲検期の有害事象とした。Treated set を対象に，二重盲検期に発現した有害事象の要約を表 3.2: 10 に示した。

二重盲検期の有害事象の発現割合は，T80/H12.5+A5 mg 群（25.0%）と T80/H12.5 mg 群（29.7%）で同程度であった。高度の有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。治験薬との因果関係ありと治験責任（分担）医師により判断された有害事象は，各投与群の 1 名（T80/H12.5+A5 mg 群 1.5%，T80/H12.5 mg 群 1.6%）に発現した。二重盲検期に死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は T80/H12.5 mg 群の 2 名（3.1%）に発現し，これらはすべて治験中止に至った有害事象であった。T80/H12.5+A5 mg 群では，その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）の報告はなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 10 二重盲検期に発現した有害事象の要約（Treated set）

	T80/H12.5+A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)
Number of patients	68 (100.0)	64 (100.0)
Patients with any AE	17 (25.0)	19 (29.7)
Patients with severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	1 (1.5)	1 (1.6)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	2 (3.1)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	0 (0.0)	2 (3.1)
Patients with serious AEs	0 (0.0)	0 (0.0)

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，AE：有害事象，
ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.1: 1 より作成

継続期の治験薬投与開始から最終投与 1 日後までに認められた有害事象を，継続期の有害事象とした。Treated set for T80/A5/H12.5 を対象に，二重盲検期 + 継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時に発現した有害事象の要約を表 3.2: 11 に示した。

T80/H12.5+A5 mg 長期投与時の有害事象は，全体で 91/129 名（70.5%；T80/H12.5+A5 mg + Ext 群 52/68 名［76.5%］，T80/H12.5 mg + Ext 群 39/61 名［63.9%］）に発現した。高度の有害事象は 2 名（1.6%；T80/H12.5+A5 mg + Ext 群 2 名［2.9%］）に発現した。治験薬との因果関係ありと治験責任(分担)医師により判断された有害事象は, 5 名(3.9%;T80/H12.5+A5 mg + Ext 群 4 名[5.9%], T80/H12.5 mg + Ext 群 1 名［1.6%］）に発現した。継続期に死亡した患者はいなかったが，その他の重篤な有害事象は 4 名（3.1%；T80/H12.5+A5 mg + Ext 群 2 名［2.9%］，T80/H12.5 mg + Ext 群 2 名［3.3%］）に発現した。重篤な有害事象は，1 事象を除き，入院を要したために重篤と判定された事象であった。その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 1 名に発現し，治験中止に至った有害事象であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 11 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象の要約（Treated set for T80/A5/H12.5）

	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total N (%)
Number of patients	68 (100.0)	61 (100.0)	129 (100.0)
Patients with any AE	52 (76.5)	39 (63.9)	91 (70.5)
Patients with severe AEs	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Patients with investigator defined drug-related AEs	4 (5.9)	1 (1.6)	5 (3.9)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	3 (4.4)	0 (0.0)	3 (2.3)
Patients with serious AEs	2 (2.9)	2 (3.3)	4 (3.1)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediate life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required hospitalisation	2 (2.9)	2 (3.3)	4 (3.1)
Prolonged hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

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，Ext：extension，AE：有害事象，ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議

1 T80/H12.5+A5 mg + Ext 群では，二重盲検期及び継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 60 週間）で発現した有害事象を集計した。したがって，T80/H12.5+A5 mg 群で二重盲検期に発現した有害事象も，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群で発現した有害事象に含まれる。

2 T80/H12.5 mg + Ext 群では，継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 52 週間）で発現した有害事象のみを集計した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.1: 2

c) 比較的よくみられた有害事象

二重盲検期に発現した有害事象を表 3.2: 12 に示した。

器官別大分類別で各投与群の 5%以上の患者に発現した有害事象は，両投与群とも「感染症および寄生虫症」のみであった（T80/H12.5+A5 mg 群 16.2%, T80/H12.5 mg 群 15.6%）。T80/H12.5+A5 mg 群の発現割合が T80/H12.5 mg 群よりも高かった有害事象（差が 2%以上）は，「神経系障害」（T80/H12.5+A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群：4.4% vs. 1.6%）であり，T80/H12.5 mg 群よりも低かった有害事象は「筋骨格系および結合組織障害」（1.5% vs. 4.7%）であった。

基本語別で 5%以上の患者に発現した有害事象は，両投与群とも鼻咽頭炎のみであった（T80/H12.5+A5 mg 群 8.8%，T80/H12.5 mg 群 9.4%）。T80/H12.5+A5 mg 群の発現割合が T80/H12.5 mg 群よりも高かった有害事象（差が 2%以上）は，気道感染（4.4% vs. 1.6%）及び頭痛（2.9% vs. 0.0%）であり，T80/H12.5 mg 群よりも低かった有害事象は背部痛（0.0% vs. 3.1%）であった。

高度の有害事象はいずれの投与群でも発現せず，ほとんどの有害事象は軽度であり，中等度の有害事象を発現した患者は各投与群の 1 名（T80/H12.5+A5 mg 群 1.5%，T80/H12.5 mg 群 1.6%）であった。中等度の有害事象（T80/H12.5+A5 mg 群：上気道感染；T80/H12.5 mg 群：γ－グルタミ

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ルトランスフェラーゼ増加）はいずれも，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。

表 3.2: 12 二重盲検期に発現した有害事象（Treated set）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)	Total N (%)
Number of patients	68 (100.0)	64 (100.0)	132 (100.0)
Total with adverse events	17 (25.0)	19 (29.7)	36 (27.3)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	11 (16.2)	10 (15.6)	21 (15.9)
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	6 (8.8)	6 (9.4)	12 (9.1)
Respiratory tract infection (気道感染)	3 (4.4)	1 (1.6)	4 (3.0)
Bronchitis (気管支炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Influenza (インフルエンザ)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Pharyngitis (咽頭炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Psychiatric disorders (精神障害)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Dysphoria (不快気分)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Nervous system disorders (神経系障害)	3 (4.4)	1 (1.6)	4 (3.0)
Headache (頭痛)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Loss of consciousness (意識消失)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Eye disorders (眼障害)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.5)
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Cataract (白内障)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Vascular disorders (血管障害)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Hypertension (高血圧)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器，胸郭および縦隔障害)	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Nasal congestion (鼻閉)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.5)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Anal fissure (裂肛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Constipation (便秘)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Rash (発疹)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1 (1.5)	3 (4.7)	4 (3.0)
Back pain (背部痛)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (1.5)
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 12 二重盲検期に発現した有害事象（Treated set）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)	Total N (%)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Chest pain (胸痛)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Investigations (臨床検査)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害，中毒および処置合併症)	3 (4.4)	0 (0.0)	3 (2.3)
Fall (転倒)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Laceration (裂傷)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Scratch (引っかき傷)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

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
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.3.1.1: 2

二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時に発現した有害事象を表 3.2: 13 に示した。

器官別大分類別で全体の 10%以上の患者に発現した有害事象は，「感染症および寄生虫症」（51.9%），「胃腸障害」（19.4%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（14.0%），「筋骨格系および結合組織障害」（13.2%），「傷害，中毒および処置合併症」（10.1%）であった。

基本語別で全体の 10%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎のみであった（31.8%）。

二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時に発現したほとんどの有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は全体で 7 名（5.4%）に発現し，その内訳は，T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群では，1 名に深部静脈血栓症及び筋断裂，その他の各 1 名に上気道感染（二重盲検期に発現），帯状疱疹，体重減少，鎖骨骨折であり，T80/H12.5 mg＋Ext 群では，各 1 名に胃炎，大腸ポリープ，背部痛であった。高度の有害事象は全体で 2 名（1.6%）に発現し，その内訳は，T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群の 1 名に肺塞栓症，もう 1 名に血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折であった。これらの中等度及び高度の有害事象を発現した患者は各事象につき 1 名のみであり，いずれの事象も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。

ただし，高度の血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折を発現した 1 名（患者番号 214004，T80/H12.5+A5 mg＋Ext 群）は，これら以外に浮動性めまい及び転倒を発現した患者であった。高度の 3 事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断されたが重篤な有害事象であり，転倒（治験薬との因果関係なし，軽度，非重篤な有害事象）に続いて発現した事象であった。さらにこの転倒の原因は，治験薬との因果関係ありと判断された浮動性めまい（軽度，非重篤な有害事象）であったと考えられた。したがって，高度の 3 事象は安全性部門により SUSAR に分類された。この患者に発現した有害事象の詳細は，f) 重篤な有害事象に叙述した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 13 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total 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)
Cystitis (膀胱炎)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
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)
Anal abscess (肛門膿瘍)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Dermatitis infected (感染性皮膚炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Folliculitis (毛包炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gastritis viral (ウイルス性胃炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gingival abscess (歯肉膿瘍)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gingivitis (歯肉炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Helicobacter gastritis (ヘリコバクター性胃炎)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Rhinitis (鼻炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Sinusitis (副鼻腔炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Streptococcal infection (レンサ球菌感染)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Tinea infection (白癬感染)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Tinea pedis (足部白癬)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Conjunctivitis (結膜炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Conjunctivitis viral (ウイルス性結膜炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Enterocolitis infectious (感染性小腸結腸炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Herpes zoster (帯状疱疹)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Purulence (化膿)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Tonsillitis bacterial (細菌性扁桃炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 13 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total N (%)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	2 (2.9)	6 (9.8)	8 (6.2)
Gout (痛風)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
Dehydration (脱水)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Glucose tolerance impaired (耐糖能障害)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Psychiatric disorders (精神障害)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Dysphoria (不快気分)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)
Cervicobrachial syndrome (頚腕症候群)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Somnolence (傾眠)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Loss of consciousness (意識消失)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Sciatica (坐骨神経痛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Eye disorders (眼障害)	4 (5.9)	1 (1.6)	5 (3.9)
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Cataract (白内障)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Photophobia (羞明)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Vertigo (回転性めまい)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Deafness bilateral (両耳難聴)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Deafness neurosensory (感音性難聴)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Cardiac disorders (心臓障害)	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Angina pectoris (狭心症)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Palpitations (動悸)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Vascular disorders (血管障害)	3 (4.4)	1 (1.6)	4 (3.1)
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	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)
Peripheral coldness (末梢冷感)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 13 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total N (%)
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)
Asthma (喘息)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Dysphonia (発声障害)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Haemothorax (血胸)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Pharyngeal erythema (咽頭紅斑)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
Dental caries (齲歯)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Abdominal pain (腹痛)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Chronic gastritis (慢性胃炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Enteritis (小腸炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gastric ulcer (胃潰瘍)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Gastritis (胃炎)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Periodontal disease (歯周病)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Anal fissure (裂肛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Gastric polyps (胃ポリープ)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Glossitis (舌炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Oesophagitis (食道炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Stomatitis (口内炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Hepatitis alcoholic (アルコール性肝炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 13 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total N (%)
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)
Dermatitis (皮膚炎)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
Rash (発疹)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)
Arthralgia (関節痛)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Limb discomfort (四肢不快感)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Pain in extremity (四肢痛)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Synovial cyst (滑液嚢腫)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)
Calculus urinary (尿路結石)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Urinary retention (尿閉)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	3 (4.4)	0 (0.0)	3 (2.3)
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Cervical polyp (子宮頚管ポリープ)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Gynaecomastia (女性化乳房)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)
Malaise (倦怠感)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Oedema (浮腫)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Pyrexia (発熱)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Investigations (臨床検査)	3 (4.4)	0 (0.0)	3 (2.3)
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Occult blood (便潜血)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Weight decreased (体重減少)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 13 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）（続き）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] N (%)	Total N (%)
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)
Contusion (挫傷)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Laceration (裂傷)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Arthropod sting (節足動物刺傷)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Excoriation (擦過傷)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Ligament sprain (靭帯捻挫)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Muscle rupture (筋断裂)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Rib fracture (肋骨骨折)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Scratch (引っかき傷)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
Spinal fracture (脊椎骨折)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

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，Ext：extension,
1 T80/H12.5+A5 mg + Ext 群では，二重盲検期及び継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 60 週間）で発現した有害事象を集計した。したがって，T80/H12.5+A5 mg 群で二重盲検期に発現した有害事象も，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群で発現した有害事象に含まれる。
2 T80/H12.5 mg + Ext 群では，継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 52 週間）で発現した有害事象のみを集計した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 15.3.1.2: 2

d) 治験薬と因果関係がある有害事象

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を表 3.2: 14 に示した。治験薬と因果関係がある有害事象は，各投与群の 1 名に発現した意識消失（T80/H12.5+A5 mg 群）及び血中尿酸増加（T80/H12.5 mg 群）であり，その発現割合は両投与群で同程度であった（T80/H12.5+A5 mg 群 1.5%，T80/H12.5 mg 群 1.6%）。

表 3.2: 14 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（Treated set）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 N (%)	T80/H12.5 N (%)
Number of patients	68 (100.0)	64 (100.0)
Total with related adverse events	1 (1.5)	1 (1.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	1 (1.5)	0 (0.0)
Loss of consciousness (意識消失)	1 (1.5)	0 (0.0)
Investigations (臨床検査)	0 (0.0)	1 (1.6)
Blood uric acid increased (血中尿酸増加)	0 (0.0)	1 (1.6)

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
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.2.2: 1

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時に発現した治験薬と因果関係がある有害事象を表 3.2: 15 に示した。治験薬と因果関係がある有害事象は，全体で 5 名（3.9%）に発現した。2 名以上に発現した事象は，高尿酸血症であった。

表 3.2: 15 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した治験薬と因果関係がある有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）

System organ class/ Preferred term	T80/H12.5+A5 +Ext[1] N (%)	T80/H12.5 +Ext[2] 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/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，Ext：extension,
1 T80/H12.5+A5 mg + Ext 群では，二重盲検期及び継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 60 週間）で発現した有害事象を集計した。したがって，T80/H12.5+A5 mg 群で二重盲検期に発現した有害事象も，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群で発現した有害事象に含まれる。
2 T80/H12.5 mg + Ext 群では，継続期の T80/H12.5+A5 mg 投与（合計 52 週間）で発現した有害事象のみを集計した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.2.2: 2

e) 死亡

本治験では死亡例の報告はなかった。

f) 重篤な有害事象

二重盲検期に重篤な有害事象の報告はなかった。

二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与時に重篤な有害事象は 4 名（3.1%）に発現し，その内訳は，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であり，T80/H12.5 mg + Ext 群では，1 名にラクナ梗塞，もう 1 名に大腸ポリープであった（表 3.2: 16）。

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，深部静脈血栓症を除く 4 件はいずれも重症度が高度で，入院を必要とし，治験中止に至った有害事象であった。深部静脈血栓症は治験依頼者の「必ず（例外なく）重篤とみなす有害事象」のリストに掲載されているため，治験責任（分担）医師により重篤と判断された。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/H12.5 mg + Ext 群に発現した 2 件は，いずれも重症度は高度ではなく，治験中止には至らなかった。

表 3.2: 16 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で発現した重篤な有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）

Treatment period Group Patient	Age [years] /Gender	Preferred term	Start [1]	Stop [1]	Dura-tion	Intensity	Drug-related	Action taken	Therapy	Outcome	Serious
T80/H12.5+A5+Ext											
209007	46/M	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	226	259	34	Moderate	No	None	Yes	Recovered	Other
		Pulmonary embolism (肺塞栓症)	226	259	34	Severe	No	Disc.	Yes	Recovered	Req. hsp
214004	67/M	Haemothorax (血胸)	367	415	49	Severe	No	Disc.	Yes	Recovered	Req. hsp
		Rib fracture (肋骨骨折)	367	440 [2]	74 [2]	Severe	No	Disc.	Yes	Not recovered [3]	Req. hsp
		Spinal fracture (脊椎骨折)	367	440 [2]	74 [2]	Severe	No	Disc.	Yes	Not recovered [3]	Req. hsp
T80/H12.5+Ext											
212001	70/M	Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	272	374 [2]	103 [2]	Mild	No	None	Yes	Not recovered [3]	Req. hsp
210007	57/M	Large intestine polyp (大腸ポリープ)	14	15	2	Moderate	No	None	Yes	Recovered	Req. hsp

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，Ext：extension，
M：男性，Disc.：治験中止（治験薬の投与中止），Req. hsp：要入院
1 T80/H12.5+A5 mg 投与開始からの日数
2 有害事象の追跡調査打切り日
3 十分に調査されるまで追跡した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.2.2: 1

4 名の患者に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

重篤な有害事象名：深部静脈血栓症，肺塞栓症

患者番号：209007（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群）

患者背景：46 歳，男性，日本人

合併症又は既往歴：慢性腎不全，脂質異常症，脂肪肝，高尿酸血症

併用療法：ADALAT−CR40，FEBURIC TABLETS，HEPARIN，INFERIOR VENA CAVA FILTER，LENIVACE TABLET，MICAMLO COMBINATION AP，SURGICAL CAST，WARFARIN

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

経緯：[redacted] 年 9 月 21 日，観察期用治験薬を投与開始。同年* 年 11 月 3 日，二重盲検期用治験薬を投与開始。同年* 年 12 月 29 日，継続期用治験薬を投与開始。翌年* 年 6 月 4 日，バレーボールで左足を負傷し，翌年* 年 6 月 5 日に筋断裂と診断された。翌年* 年 6 月 16 日，胸痛が発現し，意識を消失した。CT 検査の結果，肺塞栓症及び左足の深部静脈血栓症と診断された。肺塞栓症は入院を要したため，深部静脈血栓症は治験依頼者の「必ず（例外なく）重篤とみなす有害事象」のリストに掲載されているため，両事象とも重篤な有害事象に該当した。翌年* 年 6 月 17 日，肺塞栓症の治療を優先するため，治験薬の投与は中止された。患者は下大静脈フィルターの留置及び抗凝固療法（ヘパリン）の治療を受け，翌年* 年 7 月 19 日に両事象から回復した。

因果関係：治験責任（分担）医師は，上記の事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

重篤な有害事象名：血胸，肋骨骨折，脊椎骨折

患者番号：214004（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群）

患者背景：67 歳，男性，日本人

合併症又は既往歴：脂質異常症，蛋白尿，筋骨格硬直

併用療法：AMLODIPINE TABLETS 5MG, CALONAL TAB 300, KAKKONTO, LOXONIN TABLETS 60MG，MICARDIS TABLETS 40MG，MICOMBI COMBINATION TABLETS AP，MICOMBI COMBINATION TABLETS BP，MYSER OINTMENT 0.05%，NOBI NOBI SALONSHIP （INGREDIENTS UNKNOWN）［SHOULDER MUSCLE STIFFNESS］，REBAMIPIDE TABLETS 100MG，TRAMCET COMBINATION TABLETS，VOLTAREN GEL 1%，VOLTAREN SUPPO 25MG

経緯：[redacted] 年 8 月 30 日，観察期用治験薬を投与開始。同年* 年 10 月 24 日，二重盲検期用治験薬を投与開始。同年* 年 12 月 19 日，継続期用治験薬を投与開始。翌年* 年 10 月 25 日，めまいのため脚立より転落し脊椎骨折で入院した。同日，治療を優先させるため，治験薬の投与は中止された。翌年* 年 10 月 26 日に転院し，肋骨骨折及び血胸と診断された。いずれの事象も入院を要したため重篤な有害事象に該当した。患者はロキソプロフェン，レバミピド，カロナール，ボルタレン坐剤，トラムセットの治療を受け，翌年* 年 12 月 12 日に血胸から回復した。肋骨骨折及び脊椎骨折の転帰は未回復であった（十分な期間の追跡調査を実施した）。

因果関係：治験責任（分担）医師は，上記の事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

重篤な有害事象名：ラクナ梗塞

患者番号：212001（T80/H12.5 mg + Ext 群）

患者背景：70 歳，男性，日本人

合併症又は既往歴：糖尿病，脂質異常症，爪真菌症，くも膜下出血，骨新生物

併用療法：ANTEBATE，BAYASPIRIN，CADUET CONBINATION TABLETS，CRESTOR，DIOVAN TABLETS，FLOMOX，LAMISIL，LIPITOR，LULICON CREAM，LULICON

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

OINTMENT，MASKIN WATER，MEDICON，METGLUCO，MOHRUS，MOHRUS L，MYSER OINTMENT，NESINA TABLET 12.5MG，NESINA TABLET 25MG，PLAVIX，SENNOSIDE，SINARUSINBIENKAPUSER U［CHLORPHENIRAMINE MALEATE］，SKIN TUMOUR EXCISION，SOLULACT，SP TROCHES，URINORM，XYLOCAIN

経緯：[redacted] 年 8 月 19 日，観察期用治験薬を投与開始。同年* 年 10 月 1 日，二重盲検期用治験薬を投与開始。同年* 年 11 月 26 日，継続期用治験薬を投与開始。翌年* 年 8 月 24 日，手のしびれ感のため入院し，右放線冠のラクナ梗塞と診断された。ラクナ梗塞は入院を要したため重篤な有害事象に該当した。患者は輸液の治療を受け，血栓形成予防のために服用していたアスピリンを中止し，クロピドグレル硫酸塩の服用を開始した。本事象は未回復であった（十分な期間の追跡調査を実施した）。治験薬の投与は予定の終了日（翌年* 年 11 月 26 日）まで継続された。

因果関係：治験責任（分担）医師は，上記の事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

重篤な有害事象名：大腸ポリープ

患者番号：210007（T80/H12.5 mg + Ext 群）

患者背景：57 歳，男性，日本人

合併症又は既往歴：痔核，良性前立腺肥大症，高尿酸血症，前立腺炎

併用療法：AIMIX HD，BI−LOVE TAB. 20MG，BUSCOPAN INJECTION 20MG，DEXAN−VG 0.12%，ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION，HEPAFLUSH 100UNITS，LAXOBERON SOLUTION 0.75%，LECICARBON，METHYCOBAL，NAUZELIN TABLETS，NIFLEC，OPYSTAN INJECTION 35MG，PROCTOCEDYL，PURSENNID TABLETS 12MG（INGREDIENTS UNKNOWN），SOLDEM1，SOLDEM3A，SOLDEM6，VESICUM CREAM 5%，XYLOCAINE JELLY 2%

経緯：[redacted] 年 9 月 28 日，観察期用治験薬を投与開始。同年* 年 11 月 10 日，二重盲検期用治験薬を投与開始。翌年* 年 1 月 8 日，継続期用治験薬を投与開始。翌年* 年 1 月 21 日，便潜血が陽性のため大腸内視鏡検査を実施し，大腸ポリープと診断された。大腸ポリープは入院を要したため重篤な有害事象に該当した。同日，ポリープを切除した。ポリープ切除のため輸液及びヘパリンナトリウムなどが投与された。患者は翌年* 年 1 月 22 日に本事象から回復した。治験薬の投与は予定の終了日（2年後* 年 1 月 9 日）まで継続された。

因果関係：治験責任（分担）医師は，上記の事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

g)　その他の重要な有害事象

本治験では重要な有害事象を規定しなかった。

その他の重要な有害事象（ICH E3 ガイドラインに基づく）は，二重盲検期に T80/H12.5 mg 群の 2 名（3.1%）に発現した。また，T80/H12.5+A5 mg 長期投与では全体で 1 名（0.8%）に発現した。これらはすべて治験中止に至った有害事象であった。

＊：新薬承認情報提供時に置換えた

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

h) 治験中止に至った有害事象

二重盲検期に治験中止に至った有害事象を表 3.2: 17 に示した。T80/H12.5 mg 群の 2 名（3.1%）が，二重盲検期に有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は，1 名では高血圧，もう 1 名では頚動脈狭窄，網膜動脈閉塞及びラクナ梗塞であり，いずれも重症度は軽度であった。T80/H12.5+A5 mg 群では，二重盲検期に有害事象により治験中止に至った患者はいなかった。

表 3.2: 17 二重盲検期に治験中止に至った有害事象（Treated set）

Treatment period Group Patient	Age [years] /Gender	Preferred term	Start [1]	Stop [1]	Dura-tion	Intensity	Drug-related	Therapy	Outcome	Serious
T80/H12.5+A5										
(No adverse events leading to discontinuation reported)										
T80/H12.5										
214002	60/F	Hypertension (高血圧)	5	35	31	Mild	No	Yes	Recovered	No
220017	55/M	Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	24	100 [2]	77 [2]	Mild	No	Yes	Not recovered [3]	No
		Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	24	100 [2]	77 [2]	Mild	No	Yes	Not recovered [3]	No
		Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	30	100 [2]	71 [2]	Mild	No	Yes	Not recovered [3]	No

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，M：男性，F：女性
1 投与開始からの日数
2 有害事象の追跡調査打切り日
3 十分に調査されるまで追跡した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.2.4: 1

二重盲検期＋継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与で治験中止に至った有害事象を表 3.2: 18 に示した。T80/H12.5+A5 mg 長期投与では全体で 3 名（2.3%）が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象はすべて継続期に発現した有害事象であり，1 名では血圧上昇，1 名では肺塞栓症，もう 1 名では血胸，肋骨骨折及び脊椎骨折であった。これらの有害事象は，血圧上昇が軽度で非重篤であったのを除き，いずれも高度で重篤な有害事象であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 18 テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 長期投与で治験中止に至った有害事象（Treated set for T80/A5/H12.5）

Treatment period Group Patient	Age [years] /Gender	Preferred term	Start [1]	Stop [1]	Dura-tion	Intensity	Drug-related	Therapy	Outcome	Serious
T80/H12.5+A5+Ext										
201001	62/F	Blood pressure increased (血圧上昇)	343	385	43	Mild	No	Yes	Recovered	No
209007	46/M	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	226	259	34	Severe	No	Yes	Recovered	Req. hsp
214004	67/M	Haemothorax (血胸)	367	415	49	Severe	No	Yes	Recovered	Req. hsp
		Rib fracture (肋骨骨折)	367	440 [2]	74 [2]	Severe	No	Yes	Not recovered [3]	Req. hsp
		Spinal fracture (脊椎骨折)	367	440 [2]	74 [2]	Severe	No	Yes	Not recovered [3]	Req. hsp
T80/H12.5+Ext (No adverse events leading to discontinuation reported)										

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，Ext：extension，
M：男性，F：女性，Req. hsp：要入院
1 T80/H12.5+A5 mg 投与開始からの日数
2 有害事象の追跡調査打切り日
3 十分に調査されるまで追跡した。
事象名：MedDRA version [redacted]
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.1.2.4: 2

i) 臨床検査

ヒドロクロロチアジドは血清電解質異常を引き起こし，代謝パラメータに影響を及ぼす傾向のある薬剤であるが，二重盲検期及び二重盲検期 + 継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与のいずれにおいても，尿酸にベースラインからの低下が認められたのを除いて，代謝物・基質又は電解質の平均値にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。また，尿酸とクレアチニン以外の検査項目では，二重盲検期におけるベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でもおおむね小さく，T80/H12.5+A5 mg 長期投与でも同様であった。尿酸及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量を表 3.2: 19 に示した。

二重盲検期及び二重盲検期 + 継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与のいずれにおいても，注目すべきベースラインからの変化が認められた検査項目はなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.2: 19 変化が比較的大きかった臨床検査項目（尿酸，クレアチニン）の二重盲検期投与 8 週後及び二重盲検期 + 継続期のベースラインからの平均変化量（それぞれ Treated set 及び Treated set for T80/A5/H12.5）

Parameter/ Treatment group	Number of patients analysed	Baseline Mean (SD)	Last value on treatment Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)
Uric acid [µmol/L]				
Double-blind period				
T80/H12.5+A5	65	509 (174)	436 (157)	-73 (127)
T80/H12.5	64	479 (190)	455 (180)	-23 (142)
Long-term treatment withT80/H12.5+A5				
T80/H12.5+A5+Ext	65	509 (174)	445 (160)	-64 (108)
T80/H12.5+Ext	61	481 (187)	422 (168)	-59 (147)
Creatinine [µmol/L]				
Double-blind period				
T80/H12.5+A5	65	88 (22)	85 (21)	-3 (9)
T80/H12.5	64	91 (22)	94 (22)	3 (9)
Long-term treatment withT80/H12.5+A5				
T80/H12.5+A5+Ext	65	88 (22)	85 (24)	-4 (11)
T80/H12.5+Ext	61	91 (22)	89 (21)	-2 (10)

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，Ext：extension，
SD：標準偏差，
注） 臨床検査値は検査項目ごとの基準範囲を用いて標準化した値を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_試験 1348.2_Table 12.3.1: 1～2 より作成

二重盲検期では，ベースラインが基準範囲内で治験薬投与期間の最終値（Last value on treatment）は高値（基準値上限を超える）に変動した患者の割合（T80/H12.5+A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群）が高かった検査項目は，血漿グルコース（13.6% vs. 15.9%），総コレステロール（14.6% vs. 22.0%）及びトリグリセリド（15.2% vs. 23.5%）であり，その割合は T80/H12.5 mg 群よりも T80/H12.5+A5 mg 群で低かった。

二重盲検期 + 継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与では，ベースラインが低値又は基準範囲内で治験薬投与期間の最終値（Last value on treatment）は高値（基準値上限を超える）に変動した患者の割合（T80/H12.5+A5 mg + Ext 群，T80/H12.5 mg+ Ext 群）が高かった検査項目は，ALT（10.4%，11.5%），総コレステロール（17.0%，24.0%），LDL（16.7%，23.3%），トリグリセリド（26.5%，22.9%）及び CRP（10.5%，11.3%）であった。

治験依頼者が定める基準に従って判定した臨床的に重要な変動（CSA）の解析では，二重盲検期に最も発現割合の高かった CSA は，トリグリセリド高値（T80/H12.5+A5 mg 群 vs. T80/H12.5 mg 群：12.7%［7/55 名］vs. 8.5%［4/47 名］）であり，その割合は T80/H12.5 mg 群よりも T80/H12.5+A5 mg 群でやや高かった（分母はベースライン時に CSA の可能性がなかった患者数；以下，同様）。トリグリセリド高値は，二重盲検期 + 継続期の T80/H12.5+A5 mg 長期投与でも最も発現割合の高かった CSA であり，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群で 23.6%（13/55 名），T80/H12.5 mg+ Ext で群 20.5%（9/44 名）であった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

j) 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，座位脈拍数，及び ABPM による脈拍数の解析では， T80/H12.5 mg 投与と比較した T80/H12.5+A5 mg 投与又は T80/H12.5+A5 mg 長期投与について，安全性の懸念は認められなかった。いずれの投与群でも，投与期間を通して，臨床的に重要な起立性の血圧低下又は起立性の脈拍数増加は認められなかった。

降圧効果の高い薬剤による血圧低下に伴って起立性低血圧が発現することが知られているが，本治験での発現割合は低く，起立性低血圧を発現した患者は，T80/H12.5+A5 mg + Ext 群の 1 名（1.5%）のみであった。

(4) まとめ

テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 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対して，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 投与の 3 剤併用投与による降圧効果は，テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 投与よりも，臨床的かつ統計学的に優れていた。テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg の 52 週間を超える長期投与の安全性プロファイルは良好であった。テルミサルタン 80 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg + アムロジピン 5 mg 投与の忍容性は良好であり，52 週間を超える投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。