

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-506180

(P2020-506180A)

(43) 公表日 令和2年2月27日 (2020.2.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 2 3
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 3 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 3 7
A 6 1 K 31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/382	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C 0 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-539974 (P2019-539974)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月23日 (2018.1.23)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年9月19日 (2019.9.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2018/000083
 (87) 国際公開番号 W02018/138578
 (87) 国際公開日 平成30年8月2日 (2018.8.2)
 (31) 優先権主張番号 62/450,324
 (32) 優先日 平成29年1月25日 (2017.1.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519173222
 ザ ジョージ インスティテュート フォー
 グローバル ヘルス
 オーストラリア 2042 ニューサウス
 ウェールズ州 シドニー ニュータウン
 キング・ストリート 1 レベル5
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ロジャース, アンソニー
 オーストラリア 2042 ニューサウス
 ウェールズ州 シドニー ニュータウン
 キング・ストリート 1 レベル 5

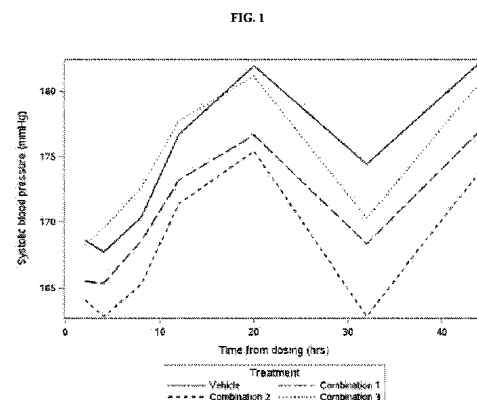
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高血圧症の処置のための組成物

(57) 【要約】

本明細書には、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、高血圧症の処置に有用な医薬組成物が提供される。これら組成物は、各薬剤に対する最低高血圧症治療量 (LHTD) の40%~80%で投与される。本出願はまた、各薬剤に対するLHTDの80%~150%で投与される、テルミサルタン、チアジド様利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む組成物にも関する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

医薬組成物であって、

(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬；

(b) 利尿薬；及び

(c) カルシウムチャネル遮断薬

を含み、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約40%～約80%である、医薬組成物。

10

【請求項 2】

医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩、遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩、脂質調節薬、血小板機能改变薬、血清ホモステイン低下剤、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

利尿薬はチアジド様利尿薬である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキシロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、請求項3に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

チアジド様利尿薬はインダパミドである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

30

【請求項 8】

カルシウムチャネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

アンジオテンシン II 受容体遮断薬は、イルベサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、ロサルタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

アンジオテンシン II 受容体遮断薬はテルミサルタンである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約40%～約60%である、請求項1に記載の医薬組成物。

50

【請求項 13】

利尿薬はチアジド様利尿薬であり、チアジド様利尿薬の投与量はチアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約0.625mgである、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である、請求項12に記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

アンジオテンシンII受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシンII受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

アンジオテンシンII受容体遮断薬はテルミサルタンであり、テルミサルタンの投与量は約10mgである、請求項17に記載の医薬組成物。

20

【請求項 19】

アンジオテンシンII受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

テルミサルタンの投与量は約8mg～約12mgであり、インダパミドの投与量は約0.5mg～約0.75mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1mg～約1.5mgである、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

テルミサルタンの投与量は約10mgであり、インダパミドの投与量は約0.625mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである、請求項19に記載の医薬組成物。

30

【請求項 22】

医薬組成物であって、

(a) テルミサルタン；

(b) チアジド様利尿薬；及び

(c) カルシウムチャンネル遮断薬

を含み、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約150%である、医薬組成物。

40

【請求項 23】

医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩、遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩、脂質調節薬、血小板機能改变薬、血清ホモステイン低下剤、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキシロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、請求項22に記載の

50

医薬組成物。

【請求項 25】

チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

チアジド様利尿薬はインダパミドである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレベジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 28】

カルシウムチャネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約80%~約120%である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 31】

チアジド様利尿薬の投与量は、チアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約100%である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約1.25mgである、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約100%である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 34】

カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.5mgである、請求項 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

テルミサルタンの投与量は、テルミサルタンに対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約100%である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

テルミサルタンの投与量は約20mgである、請求項 35 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 37】

チアジド様利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

テルミサルタンの投与量は約16mg~約24mgであり、インダパミドの投与量は約1mg~約1.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg~約3mgである、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

テルミサルタンの投与量は約20mgであり、インダパミドの投与量は約1.25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.5mgである、請求項 37 に記載の医薬

50

組成物。

【請求項 40】

必要としている被験体の高血圧症を処置する方法であって、請求項 1 に記載の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 41】

必要としている被験体の高血圧症を処置する方法であって、請求項 22 に記載の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年1月25日出願の米国仮出願第62/450,324号の利益を主張するものであり、当該文献の内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

高血圧症としても知られる高血圧は、予防可能な罹患率及び死亡率の主要原因であり、血圧(BP)を低下させる処置が有益であることが十分に確立されている。しかし、過剰な血圧を低下させる利用可能な薬剤があるにもかかわらず、多くの患者が、多数の大規模の集団研究によって証明されたような血圧のコントロール不良を有し続けている。血圧のコントロール不良に起因するものには、付着不良、多数の上方滴定(up-titration)工程を推奨する複雑なガイドライン、及び処置の慣性を含む。更に、処置された患者の大部分は単独療法のみを受け、この単独療法は高用量でも効力が制限され、副作用が増大し、耐用性が減少する。従って、効果的且つ耐用性のある、高血圧を低下させるための新たな処置が必要とされる。

【発明の概要】

【0003】

本明細書には、一態様において医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、

(a) アンジオテンシンII受容体遮断薬；

(b) 利尿薬；及び

(c) カルシウムチャネル遮断薬

を含み、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約40%～約80%である。

【0004】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩、遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩、脂質調節薬、血小板機能改変薬(platelet function-altering agent)、血清ホモシステイン低下剤、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない。

【0005】

幾つかの実施形態において、利尿薬はチアジド様利尿薬である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキシロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドである。

【0006】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン

、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである。

【0007】

幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬は、イルベサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、ロサルタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬はテルミサルタンである。

【0008】

幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約40%~約60%である。幾つかの実施形態において、利尿薬はチアジド様利尿薬であり、チアジド様利尿薬の投与量はチアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約50%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約0.625mgである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約50%である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約50%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬はテルミサルタンであり、テルミサルタンの投与量は約10mgである。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約8mg~約12mgであり、インダパミドの投与量は約0.5mg~約0.75mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1mg~約1.5mgである。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約10mgであり、インダパミドの投与量は約0.625mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである。

【0009】

別の態様において、医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、

(a)テルミサルタン；

(b)チアジド様利尿薬；及び

(c)カルシウムチャンネル遮断薬

を含み、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約80%~約150%である。

【0010】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩、遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩、脂質調節薬、血小板機能改变薬、血清ホモシステイン低下剤、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない。

【0011】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキシロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドである。

【0012】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピ

10

20

30

40

50

ン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである。

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、チアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約 1 0 0 % である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約 1 . 2 5 m g である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約 1 0 0 % である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 2 . 5 m g である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は、テルミサルタンに対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約 1 0 0 % である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの用量は約 2 0 m g である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャンネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 6 m g ~ 約 2 4 m g であり、インダパミドの投与量は約 1 m g ~ 約 1 . 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 2 m g ~ 約 3 m g である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 2 0 m g であり、インダパミドの投与量は約 1 . 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 2 . 5 m g である。

【 0 0 1 4 】

本明細書に開示される医薬組成物の幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)は 1 つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)は各々、別個の製剤において提供される。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)のうち 2 つは、1 つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、丸剤、錠剤、又はカプセルの形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は経口投与に適している。

【 0 0 1 5 】

また本明細書には、本明細書に開示される医薬組成物の何れか 1 つを投与する工程を含む、必要とする被験体の高血圧症を処置する方法が提供され。幾つかの実施形態において、処置は、約 1 4 0 m m H g 未満の収縮期血圧(S B P)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約 1 0 m m H g 以上の収縮期血圧(S B P)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約 9 0 m m H g 未満の拡張期血圧(D B P)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約 5 m m H g 以上の拡張期血圧(D B P)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか 1 つの完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧(S B P)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか 1 つの完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧(D B P)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか 1 つの完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、高血圧症の初期又は一次の処置である。幾つかの実施形態において、被験体は、処置前に先述の高血圧症治療を受けない。

【 0 0 1 6 】

本明細書には、別の態様において医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、

- (a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬；
- (b) 利尿薬；及び
- (c) カルシウムチャネル遮断薬

から実質的に成り、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約40%～約80%である。

【0017】

本明細書には、別の態様において医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、(a)テルミサルタンなどのアンジオテンシン I I 受容体遮断薬；(b)チアジド様利尿薬；及び(c)カルシウムチャネル遮断薬から実質的に成り、ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約80%～約150%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約80%～約120%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約90%～約110%である。

10

【0018】

引用による組み込み

本明細書で言及される出願公開、特許、及び特許出願は全て、あたかも個々の出願公開、特許、或いは特許出願がそれぞれ参照により組み込まれるように具体的且つ個々に指示されるように同じ程度にまで、参照により本明細書に組込まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

本開示の新規な特徴は、とりわけ添付の請求項で説明されている。本開示の特徴と利点についてのよりよい理解は、本開示の原則が用いられている例証的な実施形態と添付の図面を説明する以下の詳細な記載を参照することによって得られる：

【図1】処置による時間周期にわたる平均の収縮期血圧(mm H g)を示す。

【図2】処置による時間周期にわたる平均の拡張期血圧(mm H g)を示す。

【図3】処置による時間周期にわたる平均の心拍数を示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0020】

本明細書には、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、高血圧症の処置のための医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態において、各成分の投与量は、高血圧症の処置のために承認された最低投与量未満である。本開示は、本明細書に記載される低投与量の併用療法の技術的な効果を認識しており、これには、限定されないが、利益を保持又は改善しつつ副作用を回避又は改善するための低投与量の使用、特定の薬物の組み合わせの相乗的な治療効果、治療効果を改善する併用療法の初期の導入などが含まれる。本明細書には、一態様において、高血圧症の初期又は一次の処置を含む、高血圧症の処置のための低投与量の組み合わせ組成物が記載される。

【0021】

40

特定の用語

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「 a 」、「 a n 」、及び「 t h e 」は、文脈で特段の定めのない限り、複数の指示対象を含んでいる。故に、例えば、「薬剤」への言及は、こうした薬剤を複数含んでおり、「組成物」への言及は、1つ以上の組成物(又は複数の組成物)、及び当業者に既知の同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲及びその中の特定の実施形態の組み合わせ並びに下位の組み合わせが、全て包含されるように意図されている。数値又は数値範囲に言及する際の用語「約(a b o u t)」とは、言及される数値又は数値範囲が実験的な可変性の範囲内(或いは統計実験誤差内)の近似値であり、故に幾つかの実施形態において、その数値又は数値範囲は、記載され

50

る数値又は数値範囲の1%～10%の間で変動することを意味する。用語「含んでいる (comprising)」、「及び」、「含む (comprise)」、又は「含む (comprises)」、或いは「有している (having)」、又は「含んでいる (including)」などの関連語)は、他の特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、又はプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「から成る」又はそれ「から実質的に成る」場合があることを除外することを意図したものではない。

【0022】

定義

明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【0023】

「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるように、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の何れか1つの薬学的に許容可能な塩は、米国食品医薬品局により使用を承認された形態である。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩及び薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0024】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的に又はそれ以外の点で望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。脂肪族モノカルボン酸及びジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール (alkanedioic) 酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族のスルホン酸などの有機酸で形成される塩も含めて、これには例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、pトルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。従って、典型的な塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogen phosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogen phosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、及びガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される (例えば、全体として参照により本明細書に組み込まれる、「Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1 - 19 (1997)」を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通する方法及び技術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することによって調製され得る。

【0025】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的又は他の方法で望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ性土類金属又は有機アミンなどの、金属又はアミンにより形成されることもある。無機塩基由来の塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などを含む。有機塩基由来の塩は、限定されないが、第一級、第二級、及び第三

10

20

30

40

50

級のアミン、自然に生じる置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N , N - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N - メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含む。上述の B e r g e e t a l . を参照。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用されるように、「水和物」は、化学量論量又は非化学量論量の水を含み、幾つかの実施形態において、水での結晶化のプロセス中に形成される、化合物である。水和物は、米国食品医薬品局によって使用を承認される、本明細書に記載される化合物の何れか1つの水和物を含むことを意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、又は成分に関して、用語「許容可能な」は、処置を受ける被験体の全般的な健康に対し、持続的な有害効果を及ぼさないことを意味する。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用されるような用語「投与する (a d m i n i s t e r)」、「投与すること (a d m i n i s t e r i n g)」、「投与 (a d m i n i s t r a t i o n)」などは、生物学的作用の望ましい部位への化合物又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、又は点滴を含む）、局所投与、及び直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物及び方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び組成物は、経口投与される。

【 0 0 2 9 】

用語「被験体」又は「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバーを含む：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、及び他の類人猿並びにサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、及びネコなどの飼育動物；ラット、マウス及びモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物。一態様において、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用されるように、「処置」又は「処置すること」、或いは「緩和すること」又は「改善すること」は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、限定されないが、治療効果及び/又は予防効果を含む、有益な又は望ましい結果を得るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶又は寛解を意味する。同様に、治療効果は、患者が依然として基礎疾患による影響を受け得るにもかかわらず、患者の改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理学的症状の1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防効果に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行させる危険のある患者に、又は疾患の生理学的な症状の1つ以上を報告する患者に投与され得る。

【 0 0 3 1 】

三重の組成物 (T r i p l e C o m p o s i t i o n s)

本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬；(b) 利尿薬；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬を含み；ここで、(a)、(b)、及び(c) の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c) の各々に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 4 0 % ~ 約 8 0 % である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c) の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c) の各々

10

20

30

40

50

に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約40%～約60%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約60%～約80%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約66%である。

【0032】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、血圧を低下する有効成分の、血圧を低下する組み合わせを含み、ここで、血圧を低下する有効成分は、アンジオテンシンII受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬から成る。

10

【0033】

別の態様において、医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（a）テルミサルタンなどのアンジオテンシンII受容体遮断薬；（b）チアジド様利尿薬；及び（c）カルシウムチャンネル遮断薬を含み；ここで、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約150%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約120%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約90%～約110%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約95%～約105%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約100%である。

20

【0034】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）又はその薬学的に許容可能な塩を本質的に含まない。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、限定されないが、ペナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物を含む。

30

【0035】

また本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（a）アンジオテンシンII受容体遮断薬；（b）利尿薬；及び（c）カルシウムチャンネル遮断薬から実質的に成り；ここで、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約40%～約80%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約40%～約60%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約60%～約80%である。幾つかの実施形態において、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量は、（a）、（b）、及び（c）の各々に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約66%である。

40

【0036】

また本明細書には医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、（a）テルミサルタンなどのアンジオテンシンII受容体遮断薬；（b）チアジド様利尿薬；及び（c）カルシウムチャンネル遮断薬から実質的に成り；ここで、（a）、（b）、及び（c）の各々の投与量

50

は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約80%~約150%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約80%~約120%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約90%~約110%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約95%~約105%である。幾つかの実施形態において、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(LHTD)の約100%である。

10

【0037】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、血圧が適度に上昇した被験体において著しい血圧減少を達成する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、血圧が適度に上昇した被験体において著しい血圧減少を達成し、副作用は最小であり、わずかであり、又は全くない。

【0038】**遮断薬**

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は 遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩を本質的に含まない。幾つかの実施形態において 遮断薬は、交感神経系の、アドレナリン作用薬 受容体上で内因的なカテコールアミンエピネフリン(アドレナリン)及びノルエピネフリン(ノルアドレナリン)のための受容体部位を阻害する、化合物である。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、限定されないが、 アドレナリン遮断薬、 アンタゴニスト、 アドレナリンアンタゴニスト、 アドレナリン受容体アンタゴニスト、又は アドレナリン受容体遮断薬を含む。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、全ての型の - アドレナリン受容体の活性化を阻害する。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、 アドレナリン受容体及び アドレナリン受容体の両方を阻害する。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、以下の 受容体のうち1つに対して選択的である： 1、 2、及び 3 受容体。

20

【0039】

幾つかの実施形態において 遮断薬は、非選択的な アドレナリン作動性受容体アンタゴニストである。非選択的な アドレナリン作動性受容体アンタゴニストの例は、限定されないが、ピンドロール、プロプラノロール、オクスプレノロール、ソタロール、チモロール、カルテオロール、ペンブトロール、及びナドロールを含む。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、動作を遮断する アドレナリン受容体及び アドレナリン受容体の組み合わせを有する化合物である。適切な例は、限定されないが、カルベジロール、ブシンドロール及びラベタロールを含む。幾つかの実施形態において、 遮断薬は、 1 選択的アドレナリン受容体アンタゴニストである。 1 選択的アドレナリン受容体アンタゴニストの例は、限定されないが、アテノロール、ビソプロロール、ベタキソロール、メトプロロール、セリプロロール、エスモロール、ネビボロール、及びアセブトロールを含む。幾つかの実施形態において 遮断薬は、ブトキサミンなどの 2 選択的アドレナリン受容体アンタゴニストである。

30

40

【0040】

幾つかの実施形態において 遮断薬は、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ペンブトロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ピンドロール、ソタロール、プロプラノロール、カルベジロール、ラベタロール、チモロール、エスモロール、セリプロロール、オクスプレノロール、レボプロロール、プラクトロール、メチプラノロール、ランジオロール、ポピンドロール、プロネタロール、ブトキサミン、ベバントロール、テルタトロール、アロチノロール、レボベタキソロール、ベフノロール、アモスラロール、チリソロール、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において 遮断薬は、アセ

50

ブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ペンブトロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ピンドロール、ソタロール、プロプラノロール、カルベジロール、ラベタロール、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において 遮断薬は、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、セリプロロール、オクスプレノロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ピンドロール、プロプラノロール、カルベジロール、ラベタロール、チモロール、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において 遮断薬はアテノロールである。幾つかの実施形態において、 遮断薬はビソプロロール又は薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 4 1 】

脂質調節薬

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、脂質調節薬、血小板機能改变薬、血清ホモシステイン低下薬、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない。

【 0 0 4 2 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、脂質調節薬を本質的に含まない。幾つかの実施形態において、脂質調節薬は、スタチンとも呼ばれる、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリルコエンザイム A (H M G C o A) リダクターゼ阻害剤である。幾つかの実施形態において、脂質調節薬はアトルバスタチン、シンバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、又はプラバスタチンである。幾つかの実施形態において、脂質調節薬はアトルバスタチン又はシンバスタチンである。幾つかの実施形態において、脂質調節薬はアトルバスタチンである。幾つかの実施形態において、脂質調節薬はシンバスタチンである。

【 0 0 4 3 】

血小板機能改变薬

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、血小板機能改变薬を本質的に含まない。幾つかの実施形態において、血小板機能改变薬はアスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレルである。幾つかの実施形態において、血小板機能改变薬は、アブシキシマブなどの糖タンパク質 I I b / I I I a 受容体阻害剤である。幾つかの実施形態において、血小板機能改变薬は、イブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬物である。幾つかの実施形態において、血小板機能改变薬はアスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、アブシキシマブ、又はイブプロフェンである。幾つかの実施形態において、血小板機能改变薬はアスピリンである。

【 0 0 4 4 】

血清ホモシステイン低下薬

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、血清ホモシステイン低下薬を本質的に含まない。幾つかの実施形態において、血清ホモシステイン低下薬は、葉酸、ビタミン B 6 又はビタミン B 1 2、或いはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、血清ホモシステイン低下薬は葉酸である。

【 0 0 4 5 】

アンジオテンシン I I 受容体遮断薬 / 遮断薬

本明細書で使用されるように、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬又は遮断薬 (A R B) は、血管を取り囲む筋肉上でアンジオテンシン I I がアンジオテンシン I I 受容体に結合するのを妨げることにより、アンジオテンシン I I の動作を調節する化合物である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬は、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はロサルタンである。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はバルサルタンである。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はカンデサルタンである。幾つかの実施形態において、アンジオテ

10

20

30

40

50

ンシンⅠⅠ受容体遮断薬はイルベサルタンである。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅠⅠ受容体遮断薬はテルミサルタンである。

【0046】

利尿薬

本明細書で使用されるように、利尿薬は、尿流量を増大させる化合物を指す。利尿薬は、化学構造（チアジド系利尿薬及びチアジド様利尿薬）、作用部位（ループ利尿薬など）、又は薬理効果（浸透圧性利尿薬、炭酸脱水酵素阻害薬、及びカリウム保持性利尿薬など）によって分類される。

【0047】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、チアジド系利尿薬を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、チアジド様利尿薬を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、ループ利尿薬を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、浸透圧性利尿薬を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、炭酸脱水酵素阻害薬を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、カリウム保持性利尿薬を含む。

10

【0048】

チアジド系利尿薬

本明細書で使用されるように、チアジド系利尿薬は、ベンゾチアジジン分子構造を含んでいる化合物を指す。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬は、結果としてナトリウム及び水の尿排泄の増大をもたらす、腎臓の遠位尿細管におけるナトリウム及び塩化物の再吸収を阻害する。チアジド系利尿薬の例は、限定されないが、アルチジド、ベンドロフルメサイアザイド、クロロサイアザイド、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エピチジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メブチジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、及びトリクロロメチアジドを含む。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬は、アルチジド、ベンドロフルメサイアザイド、クロロサイアザイド、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エピチジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メブチジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はアルチジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はベンドロフルメサイアザイドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はクロロサイアザイドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はシクロペンチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はシクロチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はエピチジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はヒドロクロロチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はヒドロフルメチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はメブチジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はメチクロチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はポリチアジドである。幾つかの実施形態において、チアジド系利尿薬はトリクロロメチアジドである。

20

30

【0049】

チアジド様利尿薬

本明細書で使用されるように、チアジド様利尿薬は、チアジド系利尿薬と同様の生理学的特性を有しているが、チアジド化合物の化学的特性を有していない（即ち、ベンゾチアジジンコアを有していない）、スルホンアミド利尿薬である。チアジド様利尿薬の例は、限定されないが、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキシロン、及びフェンキゾンを含む。

40

【0050】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパ

50

ミド、クロレキシロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はキネサゾンである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はクロパミドである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はクロルサリドンである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はメフルシドである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はクロフェナミドである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はメトラゾンである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はメチ克蘭である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はキシパミドである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はインダパミドである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はクロレキシロンである。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬はフェンキゾンである。

10

【0051】

ループ利尿薬

本明細書で使用されるように、ループ利尿薬は、ナトリウム、塩化物、及びカリウムの再吸収を阻害するために、ヘンレ係蹄の太い上行脚 (thick ascending loop of Henle) における $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ - 共輸送体に作用する化合物である。ループ利尿薬の例は、限定されないが、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、エトゾリン、ムゾリミン、オゾリノン、ピレタニド、チエニル酸、及びトラセミドを含む。幾つかの実施形態において、ループ利尿薬は、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、エトゾリン、ムゾリミン、オゾリノン、ピレタニド、チエニル酸、トラセミド、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。

20

【0052】

他の利尿薬

浸透圧性利尿薬は、近位尿細管及びヘンレ係蹄の下行脚内で水を保持する化合物である。幾つかの実施形態において、浸透圧性利尿薬は、流体及び血漿量を拡大し、腎臓への血流を増大させる。例は、マンニトール及びグリセロールを含むが、これらに限定されない。

【0053】

炭酸脱水酵素阻害薬

炭酸脱水酵素阻害薬は、本明細書で使用されるように、炭酸脱水酵素の阻害剤である化合物である。幾つかの実施形態において、炭酸脱水酵素阻害薬は、結果としてアルカリ性尿の流れの増大をもたらす、付随的なナトリウム、カリウム、及び水を含む重炭酸塩の排泄を増大させる。幾つかの実施形態において、炭酸脱水酵素阻害薬は、少量のナトリウムしか再吸収させず、且つ尿におけるより多くのナトリウム、重炭酸塩、及び水の損失をもたらす、近位尿細管曲部から間質への重炭酸塩の輸送を阻害する。このような化合物の例は、限定されないが、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、及びメタゾルアミドを含む。

30

【0054】

カリウム保持性利尿薬

カリウム保持性利尿薬は、細胞内の細胞質受容体部位のためにアルドステロンと競合する、或いは、ナトリウムチャネル、具体的には上皮組織ナトリウムチャネル (ENaC) を直接遮断する、化合物である。カリウム保持性利尿薬の例は、限定されないが、アミロライド、スピロノラクトン、エブレレノン、トリウムテレノ、カンレノ酸カリウムを含む。

40

【0055】

使用を企図された他の利尿薬は、限定されないが、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、トルバプタン、コニバプタン、ドーパミン、及びパマプロムを含む。

【0056】

幾つかの実施形態において、利尿薬は、ジクロルフェナミド、アミロライド、パマプロム、マンニトール、アセタゾラミド、メタゾルアミド、スピロノラクトン、トリウムテレ

50

ン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、利尿薬はジクロルフェナミドである。幾つかの実施形態において、利尿薬はアミロライドである。幾つかの実施形態において、利尿薬はパマプロムである。幾つかの実施形態において、利尿薬はマンニトールである。幾つかの実施形態において、利尿薬はアセタゾラミドである。幾つかの実施形態において、利尿薬はメタゾルアミドである。幾つかの実施形態において、利尿薬はスピロノラクトンである。幾つかの実施形態において、利尿薬はトリウムテレンである。

【0057】

カルシウムチャネル遮断薬

本明細書で使用されるように、カルシウムチャネル遮断薬は、血管平滑筋細胞へのカルシウム流入を減少させることにより血管拡張活性を促進する化合物である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はシル酸アムロジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はニフェジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はジルチアゼムである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はニモジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はベラパミルである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はイスラジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はフェロジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はニカルジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はニソルジピンである。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬はクレビジピンである。

【0058】

最低高血圧症治療量

本明細書で使用されるように、最低高血圧症治療量 (LHTD) は、米国食品医薬品局によって承認された高血圧症に対する単一の薬剤の最低強度の投与量を指し、本出願の出願日時点で Orange Book database (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>) により「中止される」ようには印付けられていない。最低高血圧症治療量は、最低高血圧症治療量が最低の製造投与量と同じでない事例に関する最低の製造投与量を含まない。更に、最低高血圧症治療量は、最低高血圧症治療量が医師により推奨されるのと同じ投与量でない事例に関する、医師により推奨されるような投与量を含まない。更に、本明細書に記載されるアンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬の最低の高血圧症投与量は、米国食品医薬品局により使用を承認されたアンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬の形態の投与量を指し、これは遊離塩基、その薬学的に許容可能な塩又は水和物を含む。

【0059】

幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 40% ~ 約 80% である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 40% ~ 約 70% である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 40% ~ 約 60% である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容

%、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、約 5 5 %、約 5 6 %、約 5 7 %、約 5 8 %、約 5 9 %、約 6 0 %、約 6 1 %、約 6 2 %、約 6 3 %、約 6 4 %、約 6 5 %、約 6 6 %、約 6 7 %、約 6 8 %、約 6 9 %、約 7 0 %、約 7 1 %、約 7 2 %、約 7 3 %、約 7 4 %、約 7 5 %、約 7 6 %、約 7 7 %、約 7 8 %、約 7 9 %、又は約 8 0 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 4 0 %、約 4 1 %、約 4 2 %、約 4 3 %、約 4 4 %、約 4 5 %、約 4 6 %、約 4 7 %、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、約 5 5 %、約 5 6 %、約 5 7 %、約 5 8 %、約 5 9 %、又は約 6 0 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 4 5 %、約 4 6 %、約 4 7 %、約 4 8 %、約 4 9 %、約 5 0 %、約 5 1 %、約 5 2 %、約 5 3 %、約 5 4 %、又は約 5 5 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 5 0 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 6 0 %、約 6 1 %、約 6 2 %、約 6 3 %、約 6 4 %、約 6 5 %、約 6 6 %、約 6 7 %、約 6 8 %、約 6 9 %、約 7 0 %、約 7 1 %、約 7 2 %、約 7 3 %、約 7 4 %、約 7 5 %、約 7 6 %、約 7 7 %、約 7 8 %、約 7 9 %、又は約 8 0 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 6 1 %、約 6 2 %、約 6 3 %、約 6 4 %、約 6 5 %、約 6 6 %、約 6 7 %、約 6 8 %、約 6 9 %、約 7 0 %、又は約 7 1 %である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 6 6 %である。

10

20

【 0 0 7 1 】

幾つかの実施形態において、以下の化合物に対する、最低高血圧症治療量 (L H T D) 、及び、相当する提言された投与量並びに投与量範囲は、以下の表に記載される通りである：

【 0 0 7 2 】

【表 1】

表 1.

薬剤	最低高血圧症治療量 (mg)	提言された投与量 (mg) (% LHTD)	提言された投与量範囲 (mg) (% LHTD)
ベシル酸アムジロピン	2.5	1.25 (LHTD の 50%)又は 1.65 (LHTD の 66%)	1-1.5 (LHTD の 40%-60%)又は 1.5-2 (LHTD の 60%-80%)
クロルタリドン	25	12.5 (LHTD の 50%)又は 16.5 (LHTD の 66%)	10-15 (LHTD の 40%-60%)又は 15-20 (LHTD の 60%-80%)
ヒドロクロチアジド	12.5	6.25 (LHTD の 50%)又は 8.25 (LHTD の 66%)	5-7.5 (LHTD の 40%-60%)又は 7.5-10 (LHTD の 60%-80%)
インダパミド	1.25	0.625 (LHTD の 50%)又は 0.825 (LHTD の 66%)	0.5-0.75 (LHTD の 40%-60%)又は 0.75-1.0 (LHTD の 60%-80%)
イルベサルタン	75	37.5 (LHTD の 50%)又は 49.5 (LHTD の 66%)	30-45 (LHTD の 40%-60%)又は 45-60 (LHTD の 60%-80%)
テルミサルタン	20	10 (LHTD の 50%)又は 13.2 (LHTD の 66%)	8-12 (LHTD の 40%-60%)又は 12-16 (LHTD の 60%-80%)

10

20

30

40

【 0 0 7 3 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド系利尿薬としてのヒドロクロチアジド；及び

50

(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 30 mg ~ 約 45 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 5 mg ~ 約 7.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 37.5 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 6.25 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である。

【0074】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド系利尿薬としてのヒドロクロロチアジド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 8 mg ~ 約 12 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 5 mg ~ 約 7.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 10 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 6.25 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である。

10

【0075】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのインダパミド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 30 mg ~ 約 45 mg であり、インダパミドの投与量は約 0.5 mg ~ 約 0.75 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 37.5 mg であり、インダパミドの投与量は約 0.625 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である。

20

【0076】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのインダパミド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 8 mg ~ 約 12 mg であり、インダパミドの投与量は約 0.5 mg ~ 約 0.75 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 10 mg であり、インダパミドの投与量は約 0.625 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である。

30

【0077】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのクロルタリドン；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 8 mg ~ 約 12 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 10 mg ~ 約 15 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 10 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 12.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である。

40

【0078】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン II 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのクロルタリドン；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 30 mg ~ 約 45 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 10 mg ~ 約 15 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 37.5 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 12.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量

50

は約 1 . 2 5 m g である。

【 0 0 7 9 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド系利尿薬としてのヒドロクロロチアジド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 4 5 m g ~ 約 6 0 m g であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 7 . 5 m g ~ 約 1 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 4 9 . 5 m g であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 8 . 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である。

10

【 0 0 8 0 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド系利尿薬としてのヒドロクロロチアジド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 2 m g ~ 約 1 6 m g であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 7 . 5 m g ~ 約 1 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 3 . 2 m g であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 8 . 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である。

20

【 0 0 8 1 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのインダパミド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 4 5 m g ~ 約 6 0 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 7 5 m g ~ 約 1 . 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 4 9 . 5 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 8 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である。

【 0 0 8 2 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのインダパミド；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 2 m g ~ 約 1 6 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 7 5 m g ~ 約 1 . 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 3 . 2 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 8 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である。

30

【 0 0 8 3 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのテルミサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのクロルタリドン；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 2 m g ~ 約 1 6 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 5 m g ~ 約 2 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約 1 3 . 2 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 6 . 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である。

40

【 0 0 8 4 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬としてのイルベサルタン；(b) チアジド様利尿薬としてのクロルタリドン；及び(c) カルシウムチャネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態にお

50

いて、イルベサルタンの投与量は約 45 mg ~ 約 60 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 15 mg ~ 約 20 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.5 mg ~ 約 2 mg である。幾つかの実施形態において、イルベサルタンの投与量は約 49.5 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 16.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.65 mg である。

【0085】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 % ~ 約 150 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 % ~ 約 140 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 % ~ 約 130 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 % ~ 約 120 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 % ~ 約 110 % である。

10

【0086】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85 % ~ 約 145 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85 % ~ 約 135 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85 % ~ 約 125 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85 % ~ 約 115 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85 % ~ 約 105 % である。

20

【0087】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90 % ~ 約 140 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90 % ~ 約 130 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90 % ~ 約 120 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90 % ~ 約 110 % である。

30

【0088】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95 % ~ 約 135 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95 % ~ 約 125 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95 % ~ 約 115 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95 % ~ 約 105 % である。

40

【0089】

幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、約 90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 %、約 100 %、約 101 %、約 102 %、約 103 %、約 104 %、約 105 %、約 106 %、約 107 %、約 108 %、約 109 %、約 110 %、約 111 %、約 112 %、約 113 %、約 114 %、約 115 %、約 116 %、約 117 %、約 118 %、約 119 %、又は約 120 % である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 %、約 100 %、約 101 %、約 102 %、約 103 %、約 104

50

%、約 105%、約 106%、約 107%、約 108%、約 109%、又は約 110%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、又は約 105%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 100%である。

【0090】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%～約 150%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%～約 140%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%～約 130%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%～約 120%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%～約 110%である。

10

【0091】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 5%～約 145%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85%～約 135%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85%～約 125%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85%～約 115%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85%～約 105%である。

20

【0092】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 0%～約 140%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90%～約 130%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90%～約 120%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90%～約 110%である。

30

【0093】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 5%～約 135%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%～約 125%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%～約 115%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%～約 105%である。

30

【0094】

幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 0%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、約 105%、約 106%、約 107%、約 108%、約 109%、又は約 110%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、約 105%、約 106%、約 107%、約 108%、約 109%、又は約 110%である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、又

40

50

は約 105% である。幾つかの実施形態において、チアジド様利尿薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 100% である。

【0095】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80% ~ 約 150% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80% ~ 約 140% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80% ~ 約 130% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80% ~ 約 120% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80% ~ 約 110% である。

10

【0096】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85% ~ 約 145% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85% ~ 約 135% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85% ~ 約 125% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85% ~ 約 115% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 85% ~ 約 105% である。

【0097】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90% ~ 約 140% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90% ~ 約 130% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90% ~ 約 120% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90% ~ 約 110% である。

20

【0098】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95% ~ 約 135% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95% ~ 約 125% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95% ~ 約 115% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95% ~ 約 105% である。

30

【0099】

幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、約 105%、約 106%、約 107%、約 108%、約 109%、約 110%、約 111%、約 112%、約 113%、約 114%、約 115%、約 116%、約 117%、約 118%、約 119%、又は約 120% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、約 105%、約 106%、約 107%、約 108%、約 109%、又は約 110% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 100%、約 101%、約 102%、約 103%、約 104%、又は約 105% である。幾つかの実施形態において、カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約 100% である。

40

【0100】

幾つかの実施形態において、以下の化合物に対する、最低高血圧症治療量 (LHTD)

50

、及び、相当する提言された投与量並びに投与量範囲は、以下の表に記載される通りである：

【 0 1 0 1 】

【表 2 - 1】

表 2.

薬剤	最低高血圧症治療量 (mg)	提言された 投与量 (mg) (% LHTD)	提言された投与量 範囲 (mg) (% LHTD)
ベシル酸アムジロピン	2.5	2.5 (LHTD の 100%)又は は 5 (LHTD の 200%)	2-3.75 (LHTD の 80%-150%); 2-3 (LHTD の 80%-120%); 2.25-2.75 (LHTD の 90%-110%)又は 3.75-6.25 (LHTD の 150%-250%)
クロルタリドン	25	25 (LHTD の 100%)又は は 50 (LHTD の 200%)	20-37.5 (LHTD の 80%-150%); 20-30 (LHTD の 80%-120%); 22.5-27.5 (LHTD の 90%-110%)又は 37.5-62.5 (LHTD の 150%-250%)
ヒドロクロチアジド	12.5	12.5 (LHTD の 100%)又は は 25 (LHTD の 200%)	10-18.75 (LHTD の 80%-150%); 10-15 (LHTD の 80%-120%); 11.25-13.75 (LHTD の 90%-110%)又は 18.75-31.25 (LHTD の 150%-250%)
インダパミド	1.25	1.25 (LHTD の 100%)又は は	1-1.875 (LHTD の 80%-150%); 1-1.5 (LHTD の 80%-120%);

10

20

30

40

【表 2 - 2】

薬剤	最低高血圧症治療量 (mg)	提言された 投与量 (mg) (% LHTD)	提言された投与量 範囲 (mg) (% LHTD)
		2.5 (LHTD の 200%)	1.125-1.375 (LHTD の 90%-110%)又は 1.875-3.125 (LHTD の 150%-250%)
イルベサルタン	75	75 (LHTD の 100%)又は 150 (LHTD の 200%)	60-112.5 (LHTD の 80%-150%); 60-90 (LHTD の 80%- 120%); 67.5-82.5 (LHTD の 90%-110%)又は 112.5-187.5 (LHTD の 150%-250%)
テルミサルタン	20	20 (LHTD の 100%)又は 40 (LHTD の 200%)	16-30 (LHTD の 80%-150%); 16-24 (LHTD の 80%-120%); 18-22 (LHTD の 90%-110%)又は 30-50 (LHTD の 150%-250%)

10

20

30

【 0 1 0 3 】

幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか1つの投与量は、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約250%で置換される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約250%で置換される。幾つかの実施形態において、利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約250%で置換される。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約80%～約250%で置換される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカ

40

50

0

20

30

40

50

投与量は、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約100%である。幾つかの実施形態において、利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約90%～約110%で置換される。幾つかの実施形態において、利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約100%で置換される。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約90%～約110%で置換される。幾つかの実施形態において、カルシウムチャンネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャンネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約100%である。

【0106】

10

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、（a）アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬としてのテルミサルタン；（b）チアジド様利尿薬としてのインダパミド；及び（c）カルシウムチャンネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約16mg～約30mgであり、インダパミドの投与量は約1mg～約1.875mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg～約3.75mgである。

【0107】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約16mg～約24mgであり、インダパミドの投与量は約1mg～約1.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg～約3mgである。

20

【0108】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約18mg～約22mgであり、インダパミドの投与量は約1.125mg～約1.375mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.25mg～約2.75mgである。

【0109】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約20mgであり、インダパミドの投与量は約1.25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.5mgである。

【0110】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、（a）アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬としてのテルミサルタン；（b）チアジド様利尿薬としてのクロルタリドン；及び（c）カルシウムチャンネル遮断薬としてのベシル酸アムロジピンを含む。幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約16mg～約30mgであり、クロルタリドンの投与量は約20mg～約37.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg～約3.75mgである。

30

【0111】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約16mg～約24mgであり、クロルタリドンの投与量は約20mg～約30mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg～約3mgである。

【0112】

40

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約18mg～約22mgであり、クロルタリドンの投与量は約22.5mg～約27.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.25mg～約2.75mgである。

【0113】

幾つかの実施形態において、テルミサルタンの投与量は約20mgであり、クロルタリドンの投与量は約25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.5mgである。

【0114】

製剤

幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシ

50

ウムチャンネル遮断薬は、1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬は各々、別個の製剤において提供される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬のうち2つは、1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体及び利尿薬は1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬及びカルシウムチャンネル遮断薬は1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、利尿薬及びカルシウムチャンネル遮断薬は1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬は、1つの製剤において提供される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、丸剤、錠剤、又はカプセルの形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は丸剤の形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は錠剤の形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物はカプセル剤の形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は経口投与に適している。

10

20

30

40

50

【0115】

他の適切な製剤は、限定されないが、直腸、局所、頬側、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内）、直腸、腔内、又はエアロゾルの投与に適したものを含むが、あらゆる所定の症例における投与の最も適切な形態は、処置されている疾病の程度と重症度、及び使用されている特別な化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は単位投与量として製剤されてもよい。

【0116】

典型的な医薬組成物は、医薬品製剤の形態、例えば、固体、半固体、又は液体の形態で使用されることがあり、これは、外部、腸内、又は非経口の用途に適した有機又は無機の担体或いは賦形剤と混ぜ合わせて、活性成分として開示された化合物の1つ以上を含んでいる。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、及び使用に適した他の形態として、通常は無毒で薬学的に許容可能な担体と共に合成されてもよい。活性な対象化合物は、疾患のプロセス又は状態に対して所望の効果を発揮するのに十分な量の医薬組成物に含まれている。

【0117】

錠剤などの固形組成物を調製するために、主要な活性成分を、開示された化合物又はその無毒の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成するために、医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、又はゴムなどの従来の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤、例えば、水と混合させてもよい。こうした予備処方組成物を均質と呼ぶとき、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分されるように、活性成分が組成物の全体に均一に分散することを意味する。

【0118】

経口投与のための固体の剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末剤、顆粒剤など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容可能な担体、及び/又は、以下の何れかと混ぜられる：（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/又はケイ酸等の充填剤又は増量剤；（2）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/又はアカシアなどの結合剤；（3）グリセリンなどの希釈剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（5）パラフィンなどの溶液緩染剤；（6）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進物質；（7）例えば、アセチルアルコールやグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤；（8）カオリン及びベントナイト粘土（bentonite clay）などの吸収性物質；（9）滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナト

リウム、及びその混合物などの滑沢剤；並びに（１０）着色料。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合には、組成物は緩衝剤も含むことがある。同様のタイプの固形組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様にラクトース又は乳糖などの賦形剤を使用する、柔らかく又は固く充填されたゼラチンカプセル剤中の充填剤として使用されてもよい。

【０１１９】

錠剤は随意に１つ以上の副成分と共に、圧縮又は成型によって作られることがある。圧縮錠剤は、結合剤（例えばゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコラート又は架橋したカルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、或いは分散剤を使用して調製されてもよい。成型された錠剤は、適切な機械において不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を成型することによって作られてもよい。幾つかの実施形態において、カプセル剤は、ハードゼラチン硬カプセルに錠剤を封入すること（例えばオーバーカプセル化）により調製される。錠剤と、ドラジェ、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤などの他の固形剤形は、腸溶コーティングや製剤処方の分野で周知の他のコーティングといったコーティング及びシェルを用いて随意にスコア化（scored）又は調製されてもよい。

10

【０１２０】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物のアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）と置き換えられ得る。適切なアンジオテンシン変換酵素阻害薬の例は、限定されないが、ペナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物を含む。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約８０％～約１５０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約８０％～約１２０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約９０％～約１１０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約１００％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４０％～約８０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４０％～約７０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４０％～約６０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４０％～約５０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４５％～約５５％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％～約８０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％～約７０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％～約６０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約６０％～約８０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約６０％～約７０％である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、又は約８０％である。幾つ

20

30

40

50

かの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、又は約60%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、又は約55%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約50%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、又は約80%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、又は約71%である。幾つかの実施形態において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与量は、最低高血圧症治療量の約66%である。

10

20

30

40

50

【0121】

処置の方法

本明細書に記載される医薬組成物は、必要とする被験体における高血圧症を処置するのに有用である。幾つかの実施形態において、処置は、約140 mmHg未満の収縮期血圧(SBP)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約135 mmHg未満の収縮期血圧(SBP)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約10 mmHg以上の収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約10 mmHg～約20 mmHgの収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約10 mmHg～約30 mmHgの収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約19 mmHg、又は約20 mmHgの収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約19 mmHg、約20 mmHg、約21 mmHg、約22 mmHg、約23 mmHg、約24 mmHg、約25 mmHg、約26 mmHg、約27 mmHg、約28 mmHg、約29 mmHg、又は約30 mmHgの収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約90 mmHg未満の拡張期血圧(DBP)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約85 mmHg未満の拡張期血圧(DBP)を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約5 mmHg以上の拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約5 mmHg～約10 mmHgの拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg、又は約10 mmHgの拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、処置は、約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg、約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、又は約15 mmHgの拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらす。

【0122】

幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンII受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか1つの完全な最低高血圧症治療

量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧（ＳＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧（ＳＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における利尿薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧（ＳＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるカルシウムチャンネル遮断薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧（ＳＢＰ）の減少を結果としてもたらず。

【０１２３】

幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか１つの完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧（ＤＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧（ＤＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における利尿薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧（ＤＢＰ）の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるカルシウムチャンネル遮断薬の完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧（ＤＢＰ）の減少を結果としてもたらず。

10

【０１２４】

幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか１つの完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物における利尿薬の完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらず。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるカルシウムチャンネル遮断薬の完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらず。

20

30

【０１２５】

幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか２つの組み合わせで得られる減少以上である、収縮期血圧（ＳＢＰ）の減少を結果としてもたらし、ここで、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬それぞれの投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％である。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか２つの組み合わせで得られる減少以上である、拡張期血圧（ＤＢＰ）の減少を結果としてもたらし、ここで、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬それぞれの投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％である。幾つかの実施形態において、処置は、医薬組成物におけるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬の何れか２つの組み合わせでの処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用のリスクの減少を結果としてもたらし、ここで、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャンネル遮断薬それぞれの投与量は、最低高血圧症治療量の約５０％である。

40

【０１２６】

幾つかの実施形態において、処置は、高血圧症の初期又は一次の処置である。幾つかの実施形態において、被験体の血圧は処置前に非常に軽度上昇する。幾つかの実施形態において、被験体は、処置前に先述の高血圧症治療を受けていない。幾つかの実施形態にお

50

いて、被験体の血圧は処置前に非常に軽度上昇し、被験体は処置前に先述の高血圧症治療を受けていない。

【0127】

本開示は、本明細書に開示される医薬組成物中のアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬の使用が、幾つかの実施形態において、血圧の相当な減少、血圧が軽度上昇した被験体間での血圧の相当な減少、より多くの長期耐用性、及び副作用のリスクの減少を含むがこれらに限定されない、有益な治療効果をもたらすことを認識する。本開示は、本明細書に開示される医薬組成物中の脂質調節薬、血小板機能改変薬、血清ホモステイン低下薬、或いはそれらの組み合わせを除くことで、幾つかの実施形態において、血圧の相当な減少、血圧が軽度上昇した被験体間での血圧の相当な減少、より多くの長期耐用性、及び副作用のリスクの減少を含むがこれらに限定されない、有益な治療効果がもたらされることを認識する。

10

【0128】

また本明細書には、幾つかの実施形態において、各成分が最低高血圧症治療量の約40%～約80%である、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、本明細書に記載される三重の組み合わせが、各成分が最低高血圧症治療量の100%である、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（ロサルタンなど）、利尿薬（ヒドロクロロチアジドなど）、及びカルシウムチャネル遮断薬（ベシル酸アムロジピン）を含む三重の組み合わせよりも著しく多くの、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、又はその両方など）の減少をもたらすことが、認識される。幾つかの実施形態において、各成分が最低高血圧症治療量の約40%～約60%である、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、本明細書に記載される三重の組み合わせは、各成分が最低高血圧症治療量の100%である、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（ロサルタンなど）、利尿薬（ヒドロクロロチアジドなど）、及びカルシウムチャネル遮断薬（ベシル酸アムロジピン）を含む三重の組み合わせよりも著しく多くの、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、又は両方など）の減少をもたらす。

20

【0129】

また本明細書には、幾つかの実施形態において、各成分が最低治療量の約80%～約150%である、テルミサルタン、チアジド様利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、明細書に記載される三重の組み合わせが、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬としてのロサルタン、チアジド系利尿薬（ヒドロクロロチアジドなど）、及びカルシウムチャネル遮断薬（ベシル酸アムロジピン）を含む三重の組み合わせよりも著しく多くの、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、又はその両方など）の減少をもたらすことが、認識される。幾つかの実施形態において、各成分が最低治療量の約80%～約120%である、テルミサルタン、チアジド様利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬を含む、本明細書に記載される三重の組み合わせは、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬としてのロサルタン、チアジド系利尿薬（ヒドロクロロチアジドなど）、及びカルシウムチャネル遮断薬（ベシル酸アムロジピン）を含む三重の組み合わせよりも著しく多くの、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、又は両方など）の減少をもたらす。

30

【実施例】

40

【0130】

実施例1：抗高血圧薬の組み合わせを受ける自然発症高血圧ラットにおける心血管測定

【0131】

概要

この研究の目的は、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、及び利尿薬（チアジド系利尿薬又はチアジド様利尿薬）の3つの異なる組み合わせの血圧に対する相対的な効果を評価することであった。主な目的は、同じクラスから異なる薬物を利用する組み合わせの効果の違い、及び、非常に低投与量（即ち、最低高血圧症治療量（LHTD）の50%などの、承認及び製造された最低投与量未満の投与量）を含む異なる投与量で同じ薬物を利用する組み合わせ間の違いが存在したか評価することであった。

50

【0132】

研究された特異的な組み合わせは以下のとおりであった：

- ・組み合わせ1：テルミサルタン、ベシル酸アムロジピン、及びインダパミド、全て最低高血圧症治療量（LHTD）の50%、或いは、FDAが推奨する通常の維持量の4分の1（テルミサルタン10mg、ベシル酸アムロジピン1.25mg、及びインダパミド0.625mgに相当）；
- ・組み合わせ2：テルミサルタン、アムロジピン、及びインダパミド、全て最低高血圧症治療量（LHTD）の100%、或いは、FDAが推奨する通常の維持量の2分の1（テルミサルタン20mg、ベシル酸アムロジピン2.5mg、及びインダパミド1.25mgに相当）；及び
- ・組み合わせ3：ロサルタン、ベシル酸アムロジピン、及びヒドロクロロチアジド、全て最低高血圧症治療量（LHTD）の100%、或いは、FDAが推奨する通常の維持量の2分の1（ロサルタン25mg、ベシル酸アムロジピン2.5mg、及びヒドロクロロチアジド12.5mgに相当）；

10

【0133】

研究を、自然発症高血圧ラット（SHR）、即ち、高血圧症の研究に最も一般的に使用される動物モデルにおいて行った（Pinto YM, Paul M, Ganten D. “Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering”. Cardiovascular Research. 39（1）：77-88を参照）。薬物投与量を、6つの血圧降下薬の各々に関するCmax及びAUCに対する公開文献からの標準の相対的スケーリングとデータを使用して算出した。各動物を、ラテン方格配置で全ての複合薬の1回量に晒した。

20

【0134】

方法

以下を、次の研究のためのビヒクルとして使用した：pH8+/-0.2での25mMのリン酸塩緩衝液における0.5%のメチルセルロース（w/v）及び0.25%のポリソルベート80（v/v）。

【0135】

以下の動物を研究に使用した：高血圧自然発生ラット（株：SHR/NCrl）。Charles River Laboratories, Inc., Kingston, New Yorkからラットを得た。投薬の開始時の年齢はおよそ12週齢であった。13匹のオスのラットを順応に使用した。8匹のオスのラットを研究に使用した。動物を、ケージカード及びタトゥーで識別した。

30

【0136】

テレメトリーの埋め込み：動物に、血圧及び心拍数データの収集用のData Science Internationalの送信機（HD-S10）を埋め込んだ。術後少なくとも10日まで、動物に製剤を投与しなかった。

【0137】

収容：水筒を備えた固形底部ケージに動物を個々に収容した。

40

【0138】

食餌：他に特定されない限り、Teklad Global Diet-Rodent 2014（Envigo RMS, Inc.）を適宜与えた。幾つかの例において、健康状態により示される場合、動物にこの食餌を食事形態で与えた。

【0139】

水：未開発地域の水道水を適宜与えた。

【0140】

不純物：既知の不純物は、この研究に干渉するレベルでは、食餌、水、又は寝具（適用可能な場合）には存在しなかった。

【0141】

50

環境：動物飼育室に対する環境制御を、以下の室内条件を維持するために設定した：20～26 の温度範囲、30～70%の相対湿度、及び12時間の明/12時間の暗のサイクル。

【0142】

順応（事前投与段階）：順応段階は最大1週間であった。

【0143】

環境及び食事の豊富化：動物に、（統計分析を必要としない）様々なケージ豊富化装置及び食事豊富化を与えた。

【0144】

無作為化：事前投与段階の平均動脈圧値に基づいて動物を恣意的に選択した。

10

【0145】

以下の表は、研究に使用されたラットのグループ指定を示す：

【0146】

【表3】

表3.

群	オスのラットの数	1日目	8日目	15日目	22日目
1	1	組み合わせ1	ビヒクル	組み合わせ3	組み合わせ2
2	1	組み合わせ2	組み合わせ3	ビヒクル	組み合わせ1
3	1	組み合わせ3	組み合わせ1	組み合わせ2	ビヒクル
4	1	ビヒクル	組み合わせ2	組み合わせ1	組み合わせ3
5	1	ビヒクル	組み合わせ3	組み合わせ2	組み合わせ1
6	1	組み合わせ3	組み合わせ1	ビヒクル	組み合わせ2
7	1	組み合わせ2	ビヒクル	組み合わせ1	組み合わせ3
8	1	組み合わせ1	組み合わせ2	組み合わせ3	ビヒクル

20

30

【0147】

以下の表は、研究で投与された投与量レベルを示す：

【0148】

【表 4】

表 4.

試験物質		投与量レベル	投与濃度	投与体積
		(mg/kg/day)	(mg/mL)	(mL/kg)
組み合わせ 1	テルミサルタン	0.17	0.017	10
	ベシル酸アムジロピン	0.22	0.022	
	インダパミド	0.08	0.008	
組み合わせ 2	テルミサルタン	0.34	0.034	10
	ベシル酸アムジロピン	0.44	0.044	
	インダパミド	0.16	0.016	
組み合わせ 3	ベシル酸アムジロピン	0.44	0.044	10
	ロサルタンカリウム	0.31	0.031	
	ヒドロクロロチアジド	1.74	0.174	
ビヒクル	0.5% メチルセルローズ (w/v), 0.25% ポリソルベート80 (v/v), リン酸緩衝液中, pH 8 +/- 0.2	0	0	10

10

20

【0149】

投薬手順：組み合わせ 1、2、及び 3 に関して、各試験組み合わせ製剤を各投薬日に新たに調製した。ビヒクルの一部（およそ 80 %）を試験組み合わせ製剤に加え、調製物が均質になるまで混合した。均質懸濁液又は溶液が得られなかった場合、1 N NaOH 及び / 又は 1 N HCl を加え、pH 9 + 0.2 に調整した。ビヒクルの残りを加え、撹拌バーにより混合した。試験組み合わせ製剤を室温で継続的に撹拌し、投薬前におよそ 30 分間、及び投与の全体にわたり光から保護した。試験組み合わせ製剤を光から保護するために保管し、冷蔵庫セットにおいて撹拌して、2 ~ 8 に維持した。

30

【0150】

投薬手順：事前投与の取扱いに関して、試験組み合わせ製剤を投薬前に少なくとも 30 分間、ほぼ室温と釣り合わせた。動物に 10 mL / kg の体積で投薬し、実際の投与量体積は直近の体重に基づいた。経口胃管栄養を使用して投与量を投与した。投与量間隔は、1、8、15、及び 22 日目に、1 日 1 回であった。投与後、残りの試験組み合わせ製剤を、標準処理手順に従って処分した。

【0151】

テレメトリーの収集：動物は、事前承認なしのテレメトリーデータ収集の直前、及びその最中に、妨害されず、又は巧みに扱われた。そのような妨害は、限定されないが、ケージの変化、寝具の変化、ふき取り、公衆衛生、又は心血管のテレメトリーデータの収集に重要であった自然の静かな環境を妨害するあらゆるものを含む。

40

【0152】

動物観察：各ラットを毎朝 1 日 1 回観察した。あらゆる異常な所見を記録した。ラットを、死亡率、異常、及び疼痛又は苦痛の兆候について観察した。予定外の観察期間中に観察されたあらゆる異常な所見も注目した。

【0153】

体重：事前投与段階中に、及び予定された各投与前に、体重を少なくとも 1 回計測した。適切な場合、追加の体重を記録して、動物の健康をモニタリングした。動物に送信機を備えさせ、代表的な送信機及びリード (leads) を使用して、投与量計算のために体

50

重の収集前にバランスを計った (t a r e)。

【 0 1 5 4 】

テレメトリーデータ収集：動脈圧の生信号を、500 Hz のサンプリングレートで計数化した。事前投与及び投与の段階で導き出されたパラメータは同じであった。事前投与データ収集に関して、全ての埋め込まれたテレメトリー装置を、信号の一貫性について、及び、テレメトリー信号が分析に許容可能であることを検証するために確認した。信号確認は、研究を検討される各ラットから得られた少なくとも1つのテレメトリー記録から成った。テレメトリーデータを、およそ24時間続けて記録した。テレメトリーデータを調べて、ラットに研究資格があったかどうか判定した。データを研究記録に保存し、これを使用して、公称の24時間の中間動脈圧平均を算出し、無作為化動物選択を支援した。投与段階データ収集のために、連続的なテレメトリーデータを、投与の少なくとも90分前から始めて、投与後およそ48時間にわたって、投与段階中に集めた。

10

【 0 1 5 5 】

公称投薬時間：テレメトリー収集時間点は、全ての動物に対する単一の公称の投薬時間に基づいた。各投与段階の日の公称の投薬時間は、算出に基づいて全ての動物のために各コンピュータ上で記録された日に投与された動物の前半部分に対する投与の終わりであった。

【 0 1 5 6 】

テレメトリーデータ評価：心拍数 (脈拍 / 分)、収縮期血圧 (mm H g)、拡張期血圧 (mm H g)、平均動脈圧 (mm H g)、及び動脈圧 (mm H g) を含む、テレメトリーパラメータを分析し、報告した。投与段階中に P o n e m a h によって生成されたテレメトリーデータを、1分のサンプルにおいて分析した。データを15分の平均で処理され、データ検討のために提供した。15分の平均のデータを、以下の分析期間へとビンニング (b i n n i n g) することにより更に平均した：

20

- ・ 期間 1：投与後 0 . 5 ~ 2 時間；
- ・ 期間 2：投与後 2 ~ 4 時間；
- ・ 期間 3：投与後 4 ~ 8 時間；
- ・ 期間 4：投与後 8 ~ 1 2 時間；
- ・ 期間 5：投与後 1 2 ~ 2 0 時間；
- ・ 期間 6：投与後 2 0 ~ 3 2 時 (第 2 の明サイクル) ； 及び
- ・ 期間 7：投与後 3 2 ~ 4 4 時 (第 2 の暗サイクル) 。

30

【 0 1 5 7 】

分析

埋め込まれたテレメトリー装置を使用して、44時間の期間にわたり血圧を測定した。主要評価項目は収縮期血圧であった。

【 0 1 5 8 】

全ての利用可能なデータポイントを使用して統計分析を行い、測定の不均一なタイミングを反映するために体重を測定した。治療効果の評価を、直積の自己回帰相関構造 (d i r e c t p r o d u c t a u t o r e g r e s s i v e c o r r e l a t i o n s t r u c t u r e) と組み合わせたモデル (S A S 9 . 4 , S A S I n s t i t u t e , C a r y , N C) を使用した処置間の評価された違いを使用して算出し、個体内で経時的に反復された測定を説明する。

40

【 0 1 5 9 】

結果

8匹の動物に研究を始めた；しかし、テレメトリー送信機は1匹の動物では機能しなかった。その結果、完全なデータは7匹の動物から入手可能であった。

【 0 1 6 0 】

以下の表は、処置間での収縮期 B P (mm H g) の差異を示す：

【 0 1 6 1 】

【表 5】

表 5.

比較	レベル	推定 (95% CI)	P-値
処置間の全体的な 差異			0.0004
収縮期 BP (95% CI)	対照	177.4 (174.4 - 180.3)	--
	組み合わせ 1	172.1 (169.3 - 174.9)	--
	組み合わせ 2	169.0 (166.1 - 171.9)	--
	組み合わせ 3	175.4 (172.5 - 178.3)	--
処置の比較	対照 vs 組み合わせ 1	-5.3 (-8.7 - 1.8)	0.0048
	対照 vs 組み合わせ 2	-8.4 (-11.5 - 5.2)	<.0001
	対照 vs 組み合わせ 3	-2.0 (-5.6 - 1.7)	0.2663
	組み合わせ 1 vs 組 み合わせ 2	-3.1 (-6.5 - 0.3)	0.0720
	組み合わせ 1 vs 組 み合わせ 3	3.3 (0.3 - 6.3)	0.0342
	組み合わせ 2 vs 組 み合わせ 3	6.4 (3.0 - 9.8)	0.0009

【 0 1 6 2 】

図 1 は、処置による時間周期にわたる平均の収縮期血圧 (mmHg) を示す。図 2 は、処置による時間周期にわたる平均の拡張期血圧 (mmHg) を示す。図 3 は、処置による時間周期にわたる平均の心拍数を示す。

【 0 1 6 3 】

この非限定的な例において、結果は、組み合わせ 1 が組み合わせ 3 よりもかなり大きな収縮期血圧の減少をもたらしたことを実証した。これらの違いは観察の完全な 44 時間の期間にわたって継続した。結果は、組み合わせ 1 及び組み合わせ 2 の両方が組み合わせ 3 よりもかなり大きな収縮期血圧の減少をもたらしたことを実証した。これらの違いは観察の完全な 44 時間の期間にわたって継続した。DPB の減少において 3 つの組み合わせ間に

同様の違いがあり、心拍数においてこれら組み合わせ間には違いがなかった。

【0164】

この非限定的な例において、これらの結果は、テルミサルタン、ベシル酸アムロジピン、インダパミドの組み合わせと、ロサルタン、ベシル酸アムロジピン、ヒドロクロロチアジドの組み合わせとの間に予期しない違いを実証する。具体的には、当量又は低投与量において、テルミサルタン、ベシル酸アムロジピン、及びインダパミドの組み合わせは、ロサルタン、ベシル酸アムロジピン、及びヒドロクロロチアジドの組み合わせよりもかなり大きな血圧の減少をもたらした。ベシル酸アムロジピンの投与量が組み合わせ2及び3において同じであったため、結果は、ベシル酸アムロジピンと平行して提供されたときの、特定のアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬及び特定の利尿薬（チアジド系利尿薬対チアジド様利尿薬など）の有効性における以前に知られていない違いを実証する。

10

【0165】

実施例2：高血圧症の処置のための三重の組み合わせ組成物による治療方法

この研究は、無作為化され、プラセボ対照の、二重盲検の交差試験である。本研究は3つの段階に分かれる。第1段階（4週間）中に、参加者を、三重の組み合わせ組成物による治療又はプラセボを受けるものへと無作為化する（1：1）。これに続いて2週間のウォッシュアウト（プラセボ）が行われ、その後、参加者は反対の群に回り、4週間別の処置を受ける。参加者は、コミュニティー、主に西シドニー（オーストラリア）のコミュニティーの一般慣行を通じて募集される。

20

【0166】

参加者

参加者は、以下の包含基準を満たす場合に適格である：1）18歳以上の成人、2）別々の日での2つの読み取りに対してオフィスSBP > 140 mmHg及び/又はDBP > 90 mmHg；及びベースラインの自由行動下SBP > 135 mmHg及び/又はDBP > 85 mmHg；3）高血圧症のための医学的処置を受けていない。除外基準は以下を含む：三重の組み合わせ組成物における1つ以上の構成成分薬剤に対し明確な禁忌がない；信頼できる臨床医が、現行の治療の変化が患者を危険にさらすと感じている；重度又は進行した高血圧；妊娠；インフォームドコンセントを提供することができない；及び3ヶ月未満の予期された平均寿命を抱える医学的疾患。

30

【0167】

介入

これらの研究のために、最低高血圧症治療量（LHTD）の50%で各成分を有する三重の組み合わせ、又は最低高血圧症治療量（LHTD）の100%で各成分を有する三重の組み合わせの何れかを、試験する。

【0168】

研究が最低高血圧症治療量（LHTD）の50%で各構成要素を有する三重の組み合わせを試験する場合、試験組成物は以下のとおりである。三重の組み合わせ組成物は、特定の量で以下3つの成分を含む、単一の封入された丸剤である：テルミサルタン10 mg、ベシル酸アムロジピン1.25 mg、及びインダパミド0.625 mg。プラセボカプセル剤は同一で現れ、三重の組み合わせ組成物においてそれらと同様の重量のプラセボ錠剤を含んでいる。

40

【0169】

研究が最低高血圧症治療量（LHTD）の100%で各構成要素を有する三重の組み合わせを試験する場合、試験組成物は以下のとおりである。三重の組み合わせ組成物は、特定の量で以下3つの成分を含む、単一の封入された丸剤である：テルミサルタン20 mg、ベシル酸アムロジピン2.5 mg、及びインダパミド1.25 mg。プラセボカプセル剤は同一で現れ、三重の組み合わせ組成物においてそれらと同様の重量のプラセボ錠剤を含んでいる。

【0170】

50

参加者は試験全体にわたって、単一の丸剤、三重の組み合わせ組成物、又はプラセボを投与される。患者は毎日同時に錠剤を服用するように命じられ、これを朝に服用するよう奨励されるが、その日の時間（午前又は夜）は患者の好みである。

【0171】

全ての試験薬剤を、TGA - cGMP (Therapeutic Goods Australia - certificate of Good Manufacturing Practice) によりライセンスを受けた製造施設により調製する。適切な場合、低強度の投与量を、粉砕なしで丸剤分割装置を使用して半分の強度の投与量を半分にするにより得て、これを計量して、投与量を半分にする精度を確保する。その後、低強度の投与量を、ゼラチンカプセル剤 (DBCaps - Capsugel) を使用して封入させる。分配するまで、カプセル剤を冷たく乾燥した場所に保管し、温度ロガーを使用してモニタリングする。

10

【0172】

処置割り当てを、研究スタッフ及び参加者の両方へと盲検する。治験薬に加えて、全ての参加者は、高血圧症管理のためのガイドラインにより推奨されるような健康な生活様式のオプションに関する教育を提供される。

【0173】

無作為化

コンピュータ支援の無作為化シーケンスを、統計家により作成し、医薬品パッケージ会社に提供する。研究助手、補充チーム、調査者は、このシーケンスに対して盲検される。各患者、即ち割り付けられた無作為化数の患者に関して、丸剤を、三段階の研究に相当する3つの子供に安全なパックへと包装する。全てのパックは、患者及び研究スタッフの盲検を確保する同一の外観である。続いて、薬剤パックを、編制されたシーケンスにおいて処方する。

20

【0174】

結果及びデータ収集

一次評価項目は、自由行動下血圧モニタリング (ABP) を使用した4週間での平均24時間の収縮期血圧の減少である。二次評価項目は以下を含む：

- a. 平均の24時間の拡張期血圧、及び4週間での昼間と夜間のSBPとDBPの減少
- b. 標準化された自動血液測定用カフによって測定されるようなオフィスSBPとDBPの減少
- c. $< 135 / 85$ mmHgの24時間のBP及び $< 140 / 90$ mmHgのオフィスBPとして定義される、4週間での制御された血圧での比率
- d. 有害事象、及び検査パラメータにより事前に特定された有害事象：正常上限よりも3倍より多い、又はベースラインレベルが上昇したと知られる場合に2倍になる、トランスアミナーゼ (ALT / AST) の上昇；血清中クレアチニンから評価されるような、推定された糸球体濾過率の $> 20\%$ の低下；ナトリウム、カリウム、及び尿酸レベル
- e. 受容性及び耐用性の評価

30

【0175】

患者は、24時間のABPモニタリングを4回受ける - ベースライン（治験薬休止）、4週間（段階1の薬物）、6週間（プラセボ）、及び10週間（段階3の薬物）。不便性を最小化するために、患者は研究所にABPを照会される。ABPユニットを、製造者の規格に従い研究所により等間隔で較正する。変異性を最小化するために、追跡読み取り値を、同じブランドの装置を使用して同じ収集センターから繰り返す。参加者は、交通費と駐車費を含む額面価額の払い戻しを受ける。研究薬及び調査は、無料で参加者に提供される。オフィスBPを、OMRON T9P (HEM - 759 - C1) を使用して各訪問時に3回記録する。第2及び第3の読み取りを、研究分析のために平均化する。加えて、4週目と10週目に、患者は、生化学物質副作用を評価するための血液検査を受け、臨床的副作用のためのアンケートを受け、及びコンプライアンスを自己報告と丸剤数によって評価する。患者は、このアンケートを完了すると、自身の処置割り当てに対して盲検された

40

50

ままとなる。

【0176】

薬物受容性及び耐用性も研究の終わりに評価される。全ての有害事象を記録する。加えて、血圧低下薬におそらく関連付けられる臨床的な有害事象：めまい、視力障害、意識喪失／崩壊、胸痛／狭心症、息切れ、咳、息苦しさ（wheeze）、ペダル浮腫、発疹、そう痒を具体的に尋ねる。

【0177】

試験には、臨床医学、試験、及び統計の専門知識を持つ2人の中核メンバーの、単純化されたデータの安全性と管理がある。10人の患者が安全性を調べるために試験に無作為化されると、会議が1回召集され、研究を継続するように助言される。

10

【0178】

統計的な考慮

50人の患者のサンプルサイズを計画し、 $p = 0.05$ での90%のパワー（power）を得て、介入と対照との間で12 mmHgのSBP差異を検出し、12 mmHgの患者差異内のSDを想定して、追跡のために10%の損失の可能性を考慮に入れる。

【0179】

統計的な手法

統計分析を、基礎を取り扱う意図に対して行う。全ての試験が両側性であり、の公称レベルは5%である。全ての統計分析は、予後の共変量に対して未調整である。得られた丸剤（投与量）と経時的に失われた投与量に関するデータを使用して、試験薬に対する服薬遵守を報告した。

20

【0180】

Kenward and Rogerの手法（Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. *Biostatistics* 2010; 11(1): 1-17）に従い、線形混合モデルを使用して、各処置期間にベースラインからの血圧の変化に対する処置の効果を評価する。各処置期間（0週目、6週目）の始めて集められた、ベースラインレベルに対して適切に調節するために、この方法は、結果として全ての測定（両方の期間における、ベースライン及び追跡）を使用するが、個体内の測定間の共分散を占める（Liu GF, Lu K, Mogg R, Mallik M, Mehrotra DV. Should baseline be a covariate or dependent variable in analysis of change from baseline in clinical trials? *Stat Med* 2009; 28(20): 2509-30）。期間（第1/第2）、測定のタイプ（ベースライン/最終）、及び受けた処置（プラセボ/三重の組み合わせ組成物）を意味する変動間の線型対比は、プラセボと比較した、血圧の変化に対する三重の組み合わせ組成物の効果の不偏推定値をもたらす。全ての入手可能なデータはモデルに含まれ、データの喪失は帰属されない。患者がある時期にわたりデータを喪失している場合、有効期間からのデータを使用する。両方の期間から入手可能なデータを持つ患者のみを含む感度分析を行い、処置の効果が修飾されたかどうかを確認する。より小さなサンプルサイズに最適なKenward and Roger（2009）の分母自由度の調節も存在する（Kenward MG, Roger JH. An improved approximation to the precision of fixed effects from restricted maximum likelihood. *Computational Statistics & Data Analysis* 2009; 53(7): 2583-95）。

30

40

【0181】

キャリーオーバーのための試験は、効果として位数（order）を有する主な結果の非対称t検定を使用する。時期効果を、同じ患者から期間1の主な結果を期間2の主な結果と比較する対称t検定の使用により試験する。感度分析も、同じ患者から異なる期間（異なる処置）の間での一次評価項目を比較するために標準の対称t検定を使用して実行し

50

、各期間のベースラインレベルは無視される。

【0182】

ベースライン値（例えば、昼間/夜間の自由行動下SBP/DBP）での連続的な二次エンドポイントを同様に一次エンドポイントに対して分析する。各期間におけるベースライン値のない他の連続変数を、対合t検定で分析する。全ての有害事象の数及びパーセンテージを報告する。感度分析として、完全な事例（即ち、各測定期間の完全なデータ）に対して分析を繰り返す。

【0183】

年齢（ ≤ 60 vs > 60 歳）、性別、及びBMI（ ≤ 30 vs > 30 kg/m²）での治療効果の相互作用に関する試験。各変動についてサブグループ分析も行う。全ての分析を、ソフトウェア上でSAS 9.4（Cary, NC, USA）を使用して行う。

10

【0184】

実施例3：高血圧症の処置に対する三重の組み合わせ対標準投与量単独療法の比較試験目的

この研究の主な目的は、二重盲検の無作為対照化試験において、三重の併用療法により処置を始めることが、高血圧症を抱える患者において現行のガイドラインに従って標準投与量単独療法を始めることと比較して、血圧をより効果的に低下させて副作用を少なくさせるかどうかを調査することである。第2の目的は、この手法が安全であり、且つ標準のケアと比較して副作用を少なくするかどうかを評価することである。

20

【0185】

研究設計

これは、グレード1及び2の本態性高血圧を抱える650人の患者の12週間の二重盲検の無作為対照化試験（1：1）である。被験体は、現行のオーストラリアの高血圧症ガイドラインに従って、中央コンピュータベースの無作為化サービスを介して無作為化され、三重の組み合わせ組成物での初期の治療、又はアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）での治療を開始し、選択肢には必要に応じてカルシウムチャネル遮断薬（CCB）を加えることが含まれていた。一次評価項目は、12週間での標準化された自動BPのカフを使用した平均の収縮期血圧の減少である。二次評価項目は、6週間、12週間での制御された血圧との比率、自由行動下血圧（ABP）測定、及び有害事象の耐用性/発生を含む。

30

【0186】

適格基準

包含基準は以下のとおりである：

- 成人（18歳）
- 処置を受けていない（treatment naïve）、又は現在処置を受けていない（即ち、ここ4週間以内に服用していない）、或いは1つのBP低下薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、遮断薬）を服用している
- 一週間より多い2つの場合に別々に文書化されたSBP 140 - 179 mmHg 及び / 又はDBP 90 - 109 mmHg
- 測定の少なくとも1つが、研究スタッフによって文書化されなければならない、研究の自動BP装置ORは、24時間の自由行動下BPのモニタリング時に昼間平均SBP 135 mmHg 及び / 又はDBP 85 mmHg として記録された
- これらの測定の少なくとも1つが最近のものでなければならない（ここ12週間でのもの）
- 24時間の外来BPモニタリングで昼間平均SBP 135 mmHg 及び / 又はDBP 85 mmHg が、無作為化の12週間以内に文書化される

40

【0187】

除外基準は以下のとおりである：

- テルミサルタン、アムロジピン、又はインダパミドに対する禁忌

50

- 高血圧症、例えば腎動脈狭窄症；著しい腎臓機能障害（ $eGFR < 50$ ）、血清カリウム上昇（研究所正常限界（*lab normal limit*）より上）の二次的な原因の証拠

- 妊娠中、授乳中、及び／又は出産可能性があり、及び、研究全体にわたる避妊の医学的に許容可能な携帯（薬学的又はバリア方法）を使用しない女性

- 研究チーム／プライマリーケアの医師の見解において、結果の評価を含む研究の実施に干渉しかねない、付随する病気、物理的な機能障害、又は精神状態

- 同時介入的な医学的調査又は臨床試験への参加。介入に関与しない観測的な自然研究及び／又は疫学的調査における患者が、適格である。

- 参加者の信頼できるプライマリーケア又は他の信頼できる医師が、現行の単独療法を切り替えることが参加者にとって適切ではないと考えている。

- 書面のインフォームドコンセントを提供することができない、又はその気がない

- 24時間の自由行動下BPを含む研究手順を完了不能

- 併用療法に対する明確な指標

【0188】

研究処置

これらの研究のために、最低高血圧症治療量（LHTD）の50%で各成分を有する三重の組み合わせ、又は最低高血圧症治療量（LHTD）の100%で各成分を有する三重の組み合わせの何れかを、試験する。

【0189】

研究が最低高血圧症治療量（LHTD）の50%で各成分を有する三重の組み合わせを試験する場合、試験組成物は以下のとおりである。包含基準を満たす患者は、以下へと無作為化される：1）次の3つの成分 - テルミサルタン10mg、ベシル酸アムロジピン1.25mg、及びインダパミド0.625mgを含む組み合わせ丸剤；又は2）テルミサルタン40mg

【0190】

研究が最低高血圧症治療量（LHTD）の100%で各成分を有する三重の組み合わせを試験する場合、試験組成物は以下のとおりである。包含基準を満たす患者は、以下へと無作為化される：1）次の3つの成分 - テルミサルタン20mg、ベシル酸アムロジピン2.5mg、及びインダパミド1.25mgを含む組み合わせ丸剤；又は2）テルミサルタン40mg

【0191】

現在単独療法を受けている患者は、研究処置を受ける間、処置を止めるよう求められる。6週間で、BPが何れかの群において140/90mmHgより大きければ、ベシル酸アムロジピン（5mg）が研究スタッフにより追加される。

【0192】

結果

一次評価項目は、ベースライン値に対して調整された12週間での平均の自動オフィス収縮期血圧における群間の違いである。

【0193】

二次評価項目は以下を含む：

- 24時間の自由行動下血圧測定

a. 12週間での平均24時間のSBPとDBPにおける群間の違い

b. 0～12週間での24時間のSBPとDBPの平均変化における群間の違い

c. 12週間での平均の昼間SBPとDBPにおける群間の違い、12週間での平均の夜間のSBPとDBPにおける群間の違い

d. 昼間、夜間、及び24時間のBP負荷における群間の違い（NHFA Guide to management of hypertension 2008に従う、通常日、夜間、及び24時間の値より上の、血圧曲線下面積のパーセンテージ）

e. 夜間血圧非下降例の比率（夜間のBPは、NHFA Guide to manag

10

20

30

40

50

ement of hypertension 2008に従い、平均の昼間BPより多くとも10%低い)、及びBPの変異性の係数(O'Brien, E., G. Parati, and G. Stergiou, Hypertension, 2013. 62(6): p. 988-94)における、群間の違い

- 三重の群対対照群における他の血圧測定:

- a. ベースラインから12週間までの平均の拡張期血圧の変化
- b. 6週間及び12週間での高血圧制御(SBP < 140 mmHg 及び DBP < 90 mmHg での%)
- c. 6週間での処置のステップアップを必要とするパーセンテージ
- d. BP対照(上記に定義される)及び有害事象無しでのパーセンテージ
- e. SBPとDBPの変異性における群間の違い

10

- 耐用性

- a. 起こり得る関連する副作用(めまい、視力障害、意識喪失/衰退/低下、胸痛/狭心症、息切れ、咳、ぜん鳴、足首浮腫、発疹、そう痒、痛風、高カリウム血症(hyperkalaemia)、低カリウム血症、低ナトリウム血症、他)における群間の違い
- b. 平均のカリウム、尿酸、血糖、コレステロール及び分画、ALT、AST、UACR(尿アルブミン-クレアチニン比率)、及びクレアチニンのレベルにおける群間の違い
- c. 処置を中止した参加者における群間の違い

【0194】

統計的手法

20

研究結果の全ての統計分析を、包括解析の原理に従って行なう。12週間での収縮期血圧(SBP)の変化の主な分析を、共変数として処置群及びベースラインSBPを含む共分散分析(ANCOVA)を使用して実行する。連続的な二次評価項目を同様に分析する。追加の分析は、処置群、訪問、及び訪問の相互作用、同様にベースライン測定を含む、長期的な(longitudinal)モデルにおける6週間及び12週間での測定を含む。患者内の相関を、全般的な評価方程式を使用してモデル化する。同様の手法を、直線回帰の代わりに使用される対数-二項式の回帰で二元のエンドポイント(例えば高血圧症対照)に適用する。ベースライン血圧、性別、年齢、及び高血圧症治療歴を含む、予め定められたサブグループ分析も存在する。詳細な分析計画が非盲前に展開される。

【0195】

30

実施例4: 医薬組成物1

以下の医薬組成物を、以下の表に示されるような特定の成分と投与量で調製する。

【0196】

【表 6】

表 6.

薬剤	提言され た投与量 (mg)	提言された投与 量範囲 (mg)
組成物 A		
ベシル酸アムジロピン	1.25	1-1.5
ヒドロクロチアジド	6.25	5-7.5
テルミサルタン	10	8-12
組成物 B		
ベシル酸アムジロピン	1.25	1-1.5
インダパミド	0.625	0.5-0.75
テルミサルタン	10	8-12
組成物 C		
ベシル酸アムジロピン	1.25	1-1.5
クロルタリドン	12.5	10-15
テルミサルタン	10	8-12
組成物 D		
ベシル酸アムジロピン	1.25	1-1.5
クロルタリドン	12.5	10-15
イルベサルタン	37.5	30-45

10

20

30

【 0 1 9 7 】

実施例 5：医薬組成物 2

以下の医薬組成物を、以下の表に示されるような特定の成分と投与量で調製する。

【 0 1 9 8 】

【表 7】

表 7.

薬剤	提言され た投与量 (mg)	提言された投与 量範囲 (mg)
組成物 E		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
ヒドロクロロチアジド	8.25	7.5-10
イルベサルタン	49.5	45-60
組成物 F		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
インダパミド	0.825	0.75-1.0
イルベサルタン	49.5	45-60
組成物 G		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
ヒドロクロロチアジド	8.25	7.5-10
テルミサルタン	13.2	12-16
組成物 H		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
インダパミド	0.825	0.75-1.0
テルミサルタン	13.2	12-16
組成物 I		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
クロルタリドン	16.5	15-20
テルミサルタン	13.2	12-16
組成物 J		
ベシル酸アムジロピン	1.65	1.5-2
クロルタリドン	16.5	15-20
イルベサルタン	49.5	45-60

10

20

30

40

【 0 1 9 9 】

実施例 6 : 医薬組成物 3

50

以下の医薬組成物を、以下の表に示されるような特定の成分と投与量で調製する。

【 0 2 0 0 】

【表 8】

表 8.

薬剤	提言され た投与量 (mg)	提言された投与 量範囲 (mg)
組成物 K		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
ヒドロクロロチアジド	12.5	10-18.75
イルベサルタン	75	60-112.5
組成物 L		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
インダパミド	1.25	1-1.875
イルベサルタン	75	60-112.5
組成物 M		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
ヒドロクロロチアジド	12.5	10-18.75
テルミサルタン	20	16-30
組成物 N		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
インダパミド	1.25	1-1.875
テルミサルタン	20	16-30
組成物 O		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
クロルタリドン	25	20-37.5
テルミサルタン	20	16-30
組成物 P		
ベシル酸アムジロピン	2.5	2-3.75
クロルタリドン	25	20-37.5
イルベサルタン	75	60-112.5

10

20

30

40

実施形態

実施形態 1 . 医薬組成物であって、

(a) アンジオテンシン I I 受容体遮断薬 ;

(b) 利尿薬 ; 及び

(c) カルシウムチャネル遮断薬

を含み、

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量(L H T D)の約 4 0 % ~ 約 8 0 % である、医薬組成物。

【 0 2 0 2 】

実施形態 2 . 医薬組成物は、血圧を低下する有効成分の、血圧を低下する組み合わせを含み、ここで、血圧を低下する有効成分は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬から成る、実施形態 1 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 3 】

実施形態 3 . 医薬組成物はアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩を本質的に含まない、実施形態 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 4 】

実施形態 4 . 医薬組成物は 遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩を本質的に含まない、実施形態 1 乃至 3 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 0 5 】

実施形態 5 . 医薬組成物は、脂質調節薬、血小板機能改变薬、血清ホモシステイン低下薬、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない、実施形態 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 0 6 】

実施形態 6 . 医薬組成物は脂質調節薬を本質的に含まない、実施形態 5 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 7 】

実施形態 7 . 脂質調節薬はアトルバスタチン、シンバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、又はプラバスタチンである、実施形態 6 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 8 】

実施形態 8 . 脂質調節薬はアトルバスタチン又はシンバスタチンである、実施形態 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 9 】

実施形態 9 . 医薬組成物は血小板機能改变薬を本質的に含まない、実施形態 5 に記載の医薬組成物。

【 0 2 1 0 】

実施形態 1 0 . 血小板機能改变薬はアスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、アブシキシマブ、又はイブプロフェンである、実施形態 9 に記載の医薬組成物。

【 0 2 1 1 】

実施形態 1 1 . 血小板機能改变薬はアスピリンである、実施形態 9 又は 1 0 に記載の医薬組成物。

【 0 2 1 2 】

実施形態 1 2 . 医薬組成物は血清ホモシステイン低下薬を本質的に含まない、実施形態 5 に記載の医薬組成物。

【 0 2 1 3 】

実施形態 1 3 . 血清ホモシステイン低下薬は、葉酸、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2、或いはそれらの組み合わせである、実施形態 1 2 に記載の医薬組成物。

【 0 2 1 4 】

実施形態 1 4 . 血清ホモシステイン低下薬は葉酸である、実施形態 1 2 又は 1 3 に記載

10

20

30

40

50

の医薬組成物。

【0215】

実施形態15．利尿薬はチアジド系利尿薬である、実施形態1乃至14の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0216】

実施形態16．チアジド系利尿薬は、アルチジド、ベンドロフルメサイアザイド、クロロサイアザイド、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エピチジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メブチジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態15に記載の医薬組成物。

10

【0217】

実施形態17．チアジド系利尿薬はヒドロクロロチアジドである、実施形態16に記載の医薬組成物。

【0218】

実施形態18．利尿薬はチアジド様利尿薬である、実施形態1乃至14の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0219】

実施形態19．チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロパミド、クロルサリドン、メフルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキソロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態18に記載の医薬組成物。

20

【0220】

実施形態20．チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である、実施形態19に記載の医薬組成物。

【0221】

実施形態21．チアジド様利尿薬はインダパミドである、実施形態20に記載の医薬組成物。

【0222】

実施形態22．チアジド様利尿薬はクロルサリドンである、実施形態19に記載の医薬組成物。

30

【0223】

実施形態23．利尿薬はループ利尿薬である、実施形態1乃至14の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0224】

実施形態24．ループ利尿薬は、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、エトゾリン、ムゾリミン、オゾリノン、ピレタニド、チエニル酸、トラセミド、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態23に記載の医薬組成物。

【0225】

実施形態25．利尿薬は、ジクロルフェナミド、アミロライド、パマブロム、マンニトール、アセタゾラミド、メタゾルアミド、スピロノラクトン、トリウムテレン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態1乃至14の何れか1つに記載の医薬組成物。

40

【0226】

実施形態26．カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態1乃至25の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0227】

50

実施形態 27 . カルシウムチャネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 26 に記載の医薬組成物。

【0228】

実施形態 28 . カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 27 に記載の医薬組成物。

【0229】

実施形態 29 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬は、イルベサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、アジルサルタン、ロサルタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【0230】

実施形態 30 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はイルベサルタンである、実施形態 29 に記載の医薬組成物。

【0231】

実施形態 31 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はテルミサルタンである、実施形態 29 に記載の医薬組成物。

【0232】

実施形態 32 . (a)、(b)、及び (c) の各々の投与量は、(a)、(b)、及び (c) の各々に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 40 % ~ 約 60 % である、実施形態 1 乃至 31 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【0233】

実施形態 33 . 利尿薬はチアジド系利尿薬であり、チアジド系利尿薬の投与量はチアジド系利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 50 % である、実施形態 32 に記載の医薬組成物。

【0234】

実施形態 34 . チアジド系利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 6 . 25 mg である、実施形態 33 に記載の医薬組成物。

【0235】

実施形態 35 . 利尿薬はチアジド様利尿薬であり、チアジド様利尿薬の投与量はチアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 50 % である、実施形態 32 に記載の医薬組成物。

30

【0236】

実施形態 36 . チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約 0 . 625 mg である、実施形態 35 に記載の医薬組成物。

【0237】

実施形態 37 . チアジド様利尿薬はクロルサリドンであり、クロルサリドンの投与量は約 12 . 5 mg である、実施形態 35 に記載の医薬組成物。

【0238】

実施形態 38 . 利尿薬はループ利尿薬であり、ループ利尿薬の投与量はループ利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 50 % である、実施形態 32 に記載の医薬組成物。

40

【0239】

実施形態 39 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 50 % である、実施形態 32 乃至 38 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【0240】

実施形態 40 . カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 25 mg である、実施形態 39 に記載の医薬組成物。

【0241】

実施形態 41 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II

50

受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量（LHTD）の約50%である、実施形態32乃至40の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0242】

実施形態42．アンジオテンシンII受容体遮断薬はイルベサルタンであり、イルベサルタンの投与量は約37.5mgである、実施形態41に記載の医薬組成物。

【0243】

実施形態43．アンジオテンシンII受容体遮断薬はテルミサルタンであり、テルミサルタンの投与量は約10mgである、実施形態41に記載の医薬組成物。

【0244】

実施形態44．アンジオテンシンII受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態32に記載の医薬組成物。

10

【0245】

実施形態45．イルベサルタンの投与量は約30mg～約45mgであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約5mg～約7.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1mg～約1.5mgである、実施形態44に記載の医薬組成物。

【0246】

実施形態46．イルベサルタンの投与量は約37.5mgであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約6.25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである、実施形態45に記載の医薬組成物。

20

【0247】

実施形態47．アンジオテンシンII受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態32に記載の医薬組成物。

【0248】

実施形態48．テルミサルタンの投与量は約8mg～約12mgであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約5mg～約7.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1mg～約1.5mgである、実施形態47に記載の医薬組成物。

【0249】

実施形態49．テルミサルタンの投与量は約10mgであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約6.25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1.25mgである、実施形態48に記載の医薬組成物。

30

【0250】

実施形態50．アンジオテンシンII受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態32に記載の医薬組成物。

【0251】

実施形態51．イルベサルタンの投与量は約30mg～約45mgであり、インダパミドの投与量は約0.5mg～約0.75mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約1mg～約1.5mgである、実施形態50に記載の医薬組成物。

40

【0252】

実施形態52．イルベサルタンの投与量は約37.5mgであり、インダパミドの投与量は約0.625mgであり、アムロジピンの投与量は約1.25mgである、実施形態51に記載の医薬組成物。

【0253】

実施形態53．アンジオテンシンII受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態32に記載の医薬組成物。

【0254】

実施形態54．テルミサルタンの投与量は約8mg～約12mgであり、インダパミド

50

の投与量は約 0.5 mg ~ 約 0.75 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である、実施形態 53 に記載の医薬組成物。

【0255】

実施形態 55 . テルミサルタンの投与量は約 10 mg であり、インダパミドの投与量は約 0.625 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である、実施形態 54 に記載の医薬組成物。

【0256】

実施形態 56 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はクロルタリドンであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 32 に記載の医薬組成物。

10

【0257】

実施形態 57 . テルミサルタンの投与量は約 8 mg ~ 約 12 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 10 mg ~ 約 15 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である、実施形態 56 に記載の医薬組成物。

【0258】

実施形態 58 . テルミサルタンの投与量は約 10 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 12.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である、実施形態 57 に記載の医薬組成物。

【0259】

実施形態 59 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はクロルタリドンであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 32 に記載の医薬組成物。

20

【0260】

実施形態 60 . イルベサルタンの投与量は約 30 mg ~ 約 45 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 10 mg ~ 約 15 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 mg ~ 約 1.5 mg である、実施形態 59 に記載の医薬組成物。

【0261】

実施形態 61 . イルベサルタンの投与量は約 37.5 mg であり、クロルタリドンの投与量は約 12.5 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.25 mg である、実施形態 60 に記載の医薬組成物。

30

【0262】

実施形態 62 . (a)、(b)、及び (c) の各々の投与量は、(a)、(b)、及び (c) の各々に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 60 % ~ 約 80 % である、実施形態 1 乃至 31 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【0263】

実施形態 63 . 利尿薬はチアジド系利尿薬であり、チアジド系利尿薬の投与量はチアジド系利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 66 % である、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

【0264】

実施形態 64 . チアジド系利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 8.25 mg である、実施形態 63 に記載の医薬組成物。

40

【0265】

実施形態 65 . 利尿薬はチアジド様利尿薬であり、チアジド様利尿薬の投与量はチアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 66 % である、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

【0266】

実施形態 66 . チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約 0.825 mg である、実施形態 65 に記載の医薬組成物。

【0267】

実施形態 67 . チアジド様利尿薬はクロルサリドンであり、クロルサリドンの投与量は

50

約 16.5 mg である、実施形態 65 に記載の医薬組成物。

【0268】

実施形態 68 . 利尿薬はループ利尿薬であり、ループ利尿薬の投与量はループ利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (LHTD) の約 66 % である、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

【0269】

実施形態 69 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (LHTD) の約 66 % である、実施形態 62 乃至 68 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【0270】

実施形態 70 . カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.65 mg である、実施形態 69 に記載の医薬組成物。

【0271】

実施形態 71 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (LHTD) の約 66 % である、実施形態 62 乃至 70 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【0272】

実施形態 72 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はイルベサルタンであり、イルベサルタンの投与量は約 49.5 mg である、実施形態 71 に記載の医薬組成物。

【0273】

実施形態 73 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はテルミサルタンであり、テルミサルタンの投与量は約 13.2 mg である、実施形態 71 に記載の医薬組成物。

【0274】

実施形態 74 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

【0275】

実施形態 75 . イルベサルタンの投与量は約 45 mg ~ 約 60 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 7.5 mg ~ 約 10 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.5 mg ~ 約 2 mg である、実施形態 74 に記載の医薬組成物。

【0276】

実施形態 76 . イルベサルタンの投与量は約 49.5 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 8.25 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.65 mg である、実施形態 75 に記載の医薬組成物。

【0277】

実施形態 77 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はヒドロクロロチアジドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

【0278】

実施形態 78 . テルミサルタンの投与量は約 12 mg ~ 約 16 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 7.5 mg ~ 約 10 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.5 mg ~ 約 2 mg である、実施形態 77 に記載の医薬組成物。

【0279】

実施形態 79 . テルミサルタンの投与量は約 13.2 mg であり、ヒドロクロロチアジドの投与量は約 8.25 mg であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1.65 mg である、実施形態 78 に記載の医薬組成物。

【0280】

実施形態 80 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 62 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 1 】

実施形態 8 1 . イルベサルタンの投与量は約 4 5 m g ~ 約 6 0 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 7 5 m g ~ 約 1 . 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である、実施形態 8 0 に記載の医薬組成物。

【 0 2 8 2 】

実施形態 8 2 . イルベサルタンの投与量は約 4 9 . 5 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 8 2 5 m g であり、アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である、実施形態 8 1 に記載の医薬組成物。

【 0 2 8 3 】

実施形態 8 3 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 6 2 に記載の医薬組成物。

10

【 0 2 8 4 】

実施形態 8 4 . テルミサルタンの投与量は約 1 2 m g ~ 約 1 6 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 7 5 m g ~ 約 1 . 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である、実施形態 8 3 に記載の医薬組成物。

【 0 2 8 5 】

実施形態 8 5 . テルミサルタンの投与量は約 1 3 . 2 m g であり、インダパミドの投与量は約 0 . 8 2 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である、実施形態 8 4 に記載の医薬組成物。

20

【 0 2 8 6 】

実施形態 8 6 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はテルミサルタンであり、利尿薬はクロルタリドンであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 6 2 に記載の医薬組成物。

【 0 2 8 7 】

実施形態 8 7 . テルミサルタンの投与量は約 1 2 m g ~ 約 1 6 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 5 m g ~ 約 2 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である、実施形態 8 6 に記載の医薬組成物。

【 0 2 8 8 】

実施形態 8 8 . テルミサルタンの投与量は約 1 3 . 2 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 6 . 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である、実施形態 8 7 に記載の医薬組成物。

30

【 0 2 8 9 】

実施形態 8 9 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬はイルベサルタンであり、利尿薬はクロルタリドンであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 6 2 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 0 】

実施形態 9 0 . イルベサルタンの投与量は約 4 5 m g ~ 約 6 0 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 5 m g ~ 約 2 0 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 5 m g ~ 約 2 m g である、実施形態 8 9 に記載の医薬組成物。

40

【 0 2 9 1 】

実施形態 9 1 . イルベサルタンの投与量は約 4 9 . 5 m g であり、クロルタリドンの投与量は約 1 6 . 5 m g であり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 1 . 6 5 m g である、実施形態 9 0 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 2 】

実施形態 9 2 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 1 つの投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 乃至 9 1 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 9 3 】

50

実施形態 93 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 92 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 4 】

実施形態 94 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 92 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 5 】

実施形態 95 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 92 に記載の医薬組成物。

10

【 0 2 9 6 】

実施形態 96 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 1 つの投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % で置換される、実施形態 92 乃至 95 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 9 7 】

実施形態 97 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % で置換される、実施形態 96 に記載の医薬組成物。

20

【 0 2 9 8 】

実施形態 98 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 100 % で置換される、実施形態 97 に記載の医薬組成物。

【 0 2 9 9 】

実施形態 99 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % で置換される、実施形態 96 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 0 】

実施形態 100 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 100 % で置換される、実施形態 99 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 1 】

実施形態 101 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % で置換される、実施形態 96 に記載の医薬組成物。

30

【 0 3 0 2 】

実施形態 102 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 100 % で置換される、実施形態 101 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 3 】

実施形態 103 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 1 つの投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 92 乃至 95 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

40

【 0 3 0 4 】

実施形態 104 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 103 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 5 】

実施形態 105 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 200 % で置換される、実施形態 104 に記載の医薬組成物。

50

【 0 3 0 6 】

実施形態 1 0 6 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 5 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 0 3 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 7 】

実施形態 1 0 7 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 2 0 0 % で置換される、実施形態 1 0 6 に記載の医薬組成物。

【 0 3 0 8 】

実施形態 1 0 8 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 5 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 0 3 に記載の医薬組成物。

10

【 0 3 0 9 】

実施形態 1 0 9 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 2 0 0 % で置換される、実施形態 1 0 8 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 0 】

実施形態 1 1 0 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 2 つの投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 乃至 9 1 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 1 1 】

20

実施形態 1 1 1 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 0 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 2 】

実施形態 1 1 2 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 0 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 3 】

実施形態 1 1 3 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 2 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 0 に記載の医薬組成物。

30

【 0 3 1 4 】

実施形態 1 1 4 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 2 つの投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 1 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 0 乃至 1 1 3 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 1 5 】

実施形態 1 1 5 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 1 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 4 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 6 】

40

実施形態 1 1 6 . アンジオテンシン I I 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 0 0 % で置換される、実施形態 1 1 5 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 7 】

実施形態 1 1 7 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 1 5 0 % で置換される、実施形態 1 1 4 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 8 】

実施形態 1 1 8 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 0 0 % で置換される、実施形態 1 1 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 1 9 】

50

実施形態 119 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % で置換される、実施形態 114 に記載の医薬組成物。

【 0320 】

実施形態 120 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 100 % で置換される、実施形態 119 に記載の医薬組成物。

【 0321 】

実施形態 121 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、及びカルシウムチャネル遮断薬の何れか 2 つの投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、利尿薬、又はカルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 110 乃至 113 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【 0322 】

実施形態 122 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 121 に記載の医薬組成物。

【 0323 】

実施形態 123 . アンジオテンシン II 受容体遮断薬の投与量は、アンジオテンシン II 受容体遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 200 % で置換される、実施形態 122 に記載の医薬組成物。

20

【 0324 】

実施形態 124 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 121 に記載の医薬組成物。

【 0325 】

実施形態 125 . 利尿薬の投与量は、利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 200 % で置換される、実施形態 124 に記載の医薬組成物。

【 0326 】

実施形態 126 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 150 % ~ 約 250 % で置換される、実施形態 121 に記載の医薬組成物。

30

【 0327 】

実施形態 127 . カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 200 % で置換される、実施形態 126 に記載の医薬組成物。

【 0328 】

実施形態 128 : 医薬組成物であって、

(a) テルミサルタン ;

(b) チアジド様利尿薬 ; 及び

(c) カルシウムチャネル遮断薬

を含み、

40

ここで、(a)、(b)、及び(c)の各々の投与量は、(a)、(b)、及び(c)の各々に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 80 % ~ 約 150 % である、医薬組成物。

【 0329 】

実施形態 129 : 医薬組成物は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はその薬学的に許容可能な塩、遮断薬又はその薬学的に許容可能な塩、脂質調節薬、血小板機能改変薬、血清ホモシステイン低下剤、又はそれらの組み合わせを本質的に含まない、実施形態 128 に記載の医薬組成物。

【 0330 】

実施形態 130 : チアジド様利尿薬は、キネサゾン、クロバミド、クロルサリドン、メ

50

フルシド、クロフェナミド、メトラゾン、メチ克蘭、キシパミド、インダパミド、クロレキソロン、フェンキゾン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態 1 2 8 又は 1 2 9 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 1 】

実施形態 1 3 1 : チアジド様利尿薬はインダパミド又はその水和物である、実施形態 1 3 0 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 2 】

実施形態 1 3 2 : チアジド様利尿薬はインダパミドである、実施形態 1 3 1 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 3 】

実施形態 1 3 3 : カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、ベラパミル、イスラジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、クレビジピン、ジヒドロピリジン、レルカニジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、マニジピン、ミベフラジル、ベプリジル、バルニジピン、ニルバジピン、ガロパミル、リドフラジン、アラニジピン、ドタリジン、ジプロテベリン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩又は水和物である、実施形態 1 2 8 乃至 1 3 2 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 3 4 】

実施形態 1 3 4 : カルシウムチャネル遮断薬はアムロジピン又はその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 3 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 5 】

実施形態 1 3 5 : カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 1 3 4 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 6 】

実施形態 1 3 6 : (a)、(b)、及び (c) の各々の投与量は、(a)、(b)、及び (c) の各々に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % である、実施形態 1 2 8 乃至 1 3 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 3 7 】

実施形態 1 3 7 : チアジド様利尿薬の投与量は、チアジド様利尿薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 0 0 % である、実施形態 1 3 6 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 8 】

実施形態 1 3 8 : チアジド様利尿薬はインダパミドであり、インダパミドの投与量は約 1 . 2 5 m g である、実施形態 1 3 7 に記載の医薬組成物。

【 0 3 3 9 】

実施形態 1 3 9 : カルシウムチャネル遮断薬の投与量は、カルシウムチャネル遮断薬に対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 0 0 % である、実施形態 1 3 6 乃至 1 3 8 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 4 0 】

実施形態 1 4 0 : カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約 2 . 5 m g である、実施形態 1 3 9 に記載の医薬組成物。

【 0 3 4 1 】

実施形態 1 4 1 : テルミサルタンの投与量は、テルミサルタンに対する最低高血圧症治療量 (L H T D) の約 1 0 0 % である、実施形態 1 3 6 乃至 1 4 0 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 3 4 2 】

実施形態 1 4 2 : テルミサルタンの投与量は約 2 0 m g である、実施形態 1 4 1 に記載の医薬組成物。

【 0 3 4 3 】

実施形態 1 4 3 : チアジド様利尿薬はインダパミドであり、カルシウムチャネル遮断薬はベシル酸アムロジピンである、実施形態 1 3 6 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0344】

実施形態144：テルミサルタンの投与量は約16mg～約24mgであり、インダパミドの投与量は約1mg～約1.5mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2mg～約3mgである、実施形態143に記載の医薬組成物。

【0345】

実施形態145：テルミサルタンの投与量は約20mgであり、インダパミドの投与量は約1.25mgであり、ベシル酸アムロジピンの投与量は約2.5mgである、実施形態143に記載の医薬組成物。

【0346】

実施形態146．(a)、(b)、及び(c)は1つの製剤において提供される、実施形態1乃至145の何れか1つに記載の医薬組成物。

10

【0347】

実施形態147．(a)、(b)、及び(c)は各々、別個の製剤において提供される、実施形態1乃至145の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0348】

実施形態148．(a)、(b)、及び(c)のうち2つは、1つの製剤において提供される、実施形態1乃至145の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0349】

実施形態149．医薬組成物は、丸剤、錠剤、又はカプセル剤の形態である、実施形態1乃至148の何れか1つに記載の医薬組成物。

20

【0350】

実施形態150．医薬組成物は経口投与に適している、実施形態1乃至149の何れか1つに記載の医薬組成物。

【0351】

実施形態151：実施形態1乃至150の何れか1つの医薬組成物を投与する工程を含む、必要とする被験体高血圧症を処置する方法。

【0352】

実施形態152．処置は、約140mmHg未満の収縮期血圧(SBP)を結果としてもたらず、実施形態151に記載の方法。

【0353】

実施形態153．処置は、約10mmHg以上の収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらず、実施形態150又は151に記載の方法。

30

【0354】

実施形態154．処置は、約90mmHg未満の拡張期血圧(DBP)を結果としてもたらず、実施形態150乃至153の何れか1つに記載の方法。

【0355】

実施形態155．処置は、約5mmHg以上の拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらず、実施形態150乃至154の何れか1つに記載の方法。

【0356】

実施形態156．処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか1つの完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、収縮期血圧(SBP)の減少を結果としてもたらず、実施形態150乃至155の何れか1つに記載の方法。

40

【0357】

実施形態157．処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか1つの完全な最低高血圧症治療量で得られる減少よりも多くの、拡張期血圧(DBP)の減少を結果としてもたらず、実施形態150乃至156の何れか1つに記載の方法。

【0358】

実施形態158．処置は、医薬組成物における(a)、(b)、及び(c)の何れか1つの完全な最低高血圧症治療量での処置と比較して、より多くの長期耐用性及び副作用の危険性の減少を結果としてもたらず、実施形態150乃至157の何れか1つに記載の方

50

法。

【 0 3 5 9 】

実施形態 1 5 9 . 処置は、高血圧症の初期又は一次の処置である、実施形態 1 5 0 乃至 1 5 8 の何れか 1 つに記載の方法。

【 0 3 6 0 】

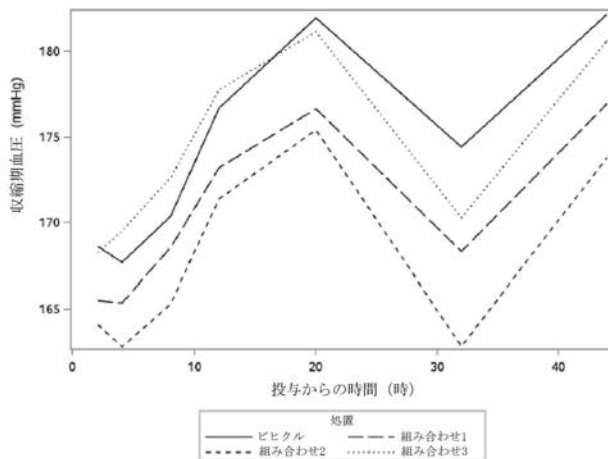
実施形態 1 6 0 . 被験体は、処置前に先述の高血圧症治療を受けない、実施形態 1 5 0 乃至 1 5 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【 0 3 6 1 】

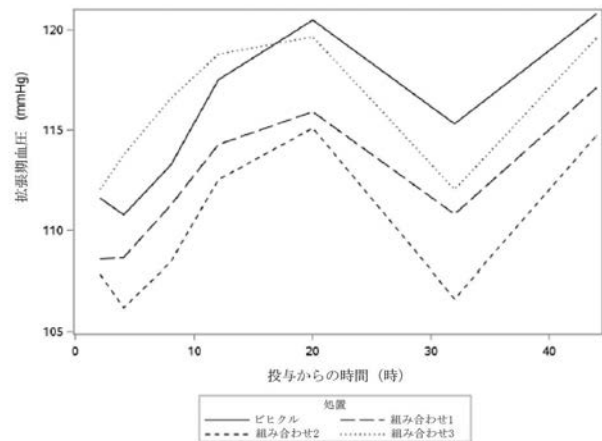
本開示の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されてきたが、こうした実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多数の変形、変更、及び置き換えは、本開示から逸脱することなく、当業者によって現在想到されるものである。本明細書に記載される開示の実施形態の様々な代案が、本開示の実施において利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本開示の範囲を定めるものであり、これら特許請求の範囲及びその同等物の範囲内の方法及び構造は、それにより包含されることが、意図されている。

10

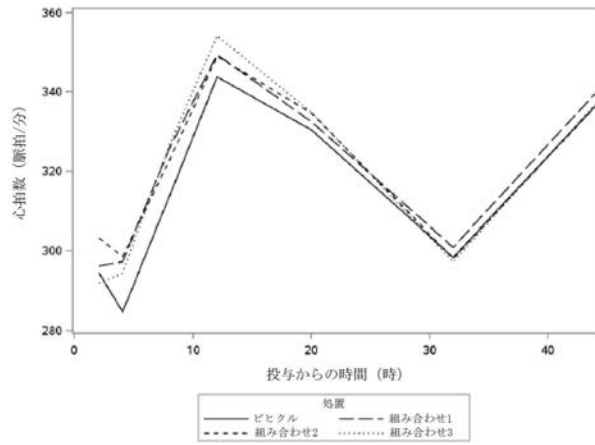
【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2018/000083
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/549 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Epoque - PatenW database		
STN - CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE databases		
Applicant and Inventor names searched in internal databases provided by IP Australia.		
KeyWords - Amlodipine, indapamide, telmisartan, micardis, Norvasc, angiotensin receptor blocker, diuretic, calcium channel blocker and similar.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 24 April 2018		Date of mailing of the international search report 24 April 2018
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Johanna Lowery AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832968

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/IB2018/000083
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0198789 A1 (LEONARDI et al) 07 October 2004 [0020]-[0021], [0025], [0089], [0137 and [0140]	1-24, 27, and 40-41
X	SATORU KURIYAMA et al "Renoprotective effect of triple therapy with low-dose angiotensin receptor blocker, low-dose diuretic and Ca-antagonist in hypertensive type-2 diabetic patients with overt nephropathy." Japanese Journal of Nephrology, Vol. 45, page 367-371. 2003. English abstract and page 368, column 2, point 2.	1-10 and 12-17 and 40
X	CN 102225203 A (Beijing Fukangren Biopharmaceutical Technology Co., Ltd.) 26 October 2011 claims, example 2 and [0009]-[0026]	1-21 and 40
X	WO 2011/149438 A1 (BILGIC, M.) 01 December 2011 page 3, line 7-9, Page 2, line 1-6 and Page 4, line 20-23	1-41
X	US 2005/0187262 A1 (GROGAN et al) 25 August 2005 [0009], [0025], table 3, 5 and 6 ad claims	1-21 and 40
X	US 2012/0115854 A1 (SHETTY et al) 10 May 2012 [0012], [0032]-[0037]	1-21 and 40
X	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02699645 First posted March 4 2016. Whole document	22-39 and 41
A	CN 106310278 A (AUSA PHARMED LTD et al) 11 January 2017	1-41
A	WO 2014/114627 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.) 31 July 2014	1-41
A	CN 101966190 A (Wu Linxiang et al) 09 February 2011	1-21 and 40
A	https://www.drugs.com/dosage/	
A	https://www.rxlist.com	
A	https://www.medicines.org.uk/emc	
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/000083

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB2018/000083
Supplemental Box	
<p>Continuation of: Box III</p> <p>This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p>This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claims 1-21 and 40 are directed to a composition comprising 40-80% of the lowest therapeutic dose of an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker and a diuretic. The feature of providing a low dose combination therapy is specific to this group of claims. • Claims 22-39 and 41 are directed to a composition comprising telmisartan, a thiazide diuretic and a calcium channel blocker at a dose of upto 150% of the lowest therapeutic dose. The feature of providing a combination therapy comprising telmisartan is specific to this group of claims. <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is the combination of hypertensive agents angiotensin II receptor blockers, diuretics and calcium channel blockers.</p> <p>However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in:</p> <p>D1 at least</p> <p>The first invention is directed to lowering the doses of each agent in a triple therapy, and invention 2 is directed to the benefit of telmisartan, a thiazide diuretic and a calcium channel blocker over other triple therapies, a similar losartan triple therapy. The combination of these hypertensive agents is well known in the art, and as such, there is no common technical feature to link these inventions.</p> <p>Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.</p>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2018/000083	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2004/0198789 A1	07 October 2004	None	
CN 102225203 A	26 October 2011	CN 102225203 A	26 Oct 2011
WO 2011/149438 A1	01 December 2011	None	
US 2005/0187262 A1	25 August 2005	None	
US 2012/0115854 A1	10 May 2012	None	
CN 106310278 A	11 January 2017	CN 106310278 A	11 Jan 2017
WO 2014/114627 A1	31 July 2014	None	
CN 101966190 A	09 February 2011	CN 101966190 A	09 Feb 2011
End of Annex			
<p><u>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.</u></p> <p>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</p>			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/145 (2006.01)	A 6 1 K 31/145	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C 0 7 D 335/06 (2006.01)	C 0 7 D 335/06	
C 0 7 D 307/14 (2006.01)	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 239/91 (2006.01)	C 0 7 D 239/91	
C 0 7 D 209/68 (2006.01)	C 0 7 D 209/68	
C 0 7 D 211/90 (2006.01)	C 0 7 D 211/90	
C 0 7 D 281/10 (2006.01)	C 0 7 D 281/10	E
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 235/14 (2006.01)	C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 295/13 (2006.01)	C 0 7 D 295/13	
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	E

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 マクマホン, スティーブン

オーストラリア 2 0 4 2 ニューサウスウェールズ州 シドニー ニュータウン キング・スト
リート 1 レベル 5

Fターム(参考) 4C023 KA02

4C036 AB03 AB05 AB10 AB14 AB20

4C037 CA14

4C054 AA02 AA07 BB03 CC01 CC05 DD04 DD08 DD25 EE01 EE33
FF01 FF05 FF11

4C063 AA01 BB01 CC58 DD11 EE01

4C084 AA24 MA02 NA05 ZA42 ZC75

4C086 AA01 AA02 BA03 BB01 BC07 BC10 BC13 BC21 BC24 BC25
BC26 BC39 BC46 BC50 BC62 BC71 BC92 DA20 MA03 MA04
NA05 ZA42 ZC75

4C204 BB01 CB03 CB04 DB03 DB12 DB30 EB02 EB10 FB01 FB35
GB01

4C206 AA01 AA02 HA13 JA13 KA01 MA03 MA04 NA05 ZA42 ZC75