第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.3 品質に関する概括資料 *

＊：新薬承認情報提供時に品質に関する内容をまとめた形に置き換えた

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

名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名　　ミカトリオ配合錠

（2）洋名　　Micatrio Combination Tablets

（3）名称の由来　　ミカルディス(Micardis)を含む3剤合剤であることから、ミカトリオ(Micatrio)と命名。

2. 一般名

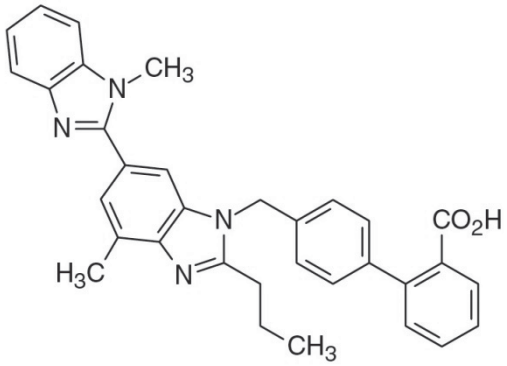
（1）和名（命名法）　　テルミサルタン（JAN）/ アムロジピンベシル酸塩（JAN）/ ヒドロクロロチアジド（JAN）

（2）洋名（命名法）　　Telmisartan（JAN、INN）/ Amlodipine Besilate（JAN）/ Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

（3）ステム

Telmisartan	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
Amlodipine	カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体：-dipine
Hydrochlorothiazide	利尿薬、chlorothiazide 誘導体：-thiazid

3. 構造式又は示性式　〔テルミサルタン〕

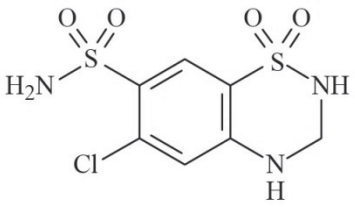


〔アムロジピンベシル酸塩〕



及び鏡像異性体

3. 構造式又は示性式（つづき）　〔ヒドロクロロチアジド〕



4. 分子式及び分子量　〔テルミサルタン〕

分子式：$C_{33}H_{30}N_4O_2$

分子量：514.62

〔アムロジピンベシル酸塩〕

分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量：567.05

〔ヒドロクロロチアジド〕

分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量：297.74

5. 化学名（命名法）　〔テルミサルタン〕

4’-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid（IUPAC）

〔アムロジピンベシル酸塩〕

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate（IUPAC）

〔ヒドロクロロチアジド〕

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide（IUPAC）

6. 慣用名，別名，略号，記号番号　治験番号：BIBR277TCT

7. CAS 登録番号　〔テルミサルタン〕

144701-48-4

〔アムロジピンベシル酸塩〕

111470-99-6、*88150-42-9*（amlodipine）

〔ヒドロクロロチアジド〕

58-93-5

有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

〔テルミサルタン〕

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

〔ヒドロクロロチアジド〕

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

〔テルミサルタン〕

ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

テルミサルタンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	溶解性
ギ酸	1～2	溶けやすい
メタノール	506～563	溶けにくい
無水酢酸	408～995	溶けにくい
エタノール（95.5）	10000	極めて溶けにくい
水	10204～10811	ほとんど溶けない

〔アムロジピンベシル酸塩〕

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

〔ヒドロクロロチアジド〕

アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

〔テルミサルタン〕

吸湿性は認められなかった。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

〔テルミサルタン〕

融点：269℃

〔アムロジピンベシル酸塩〕

融点：約 198℃（分解）

〔ヒドロクロロチアジド〕

融点：約 267℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数　〔テルミサルタン〕

pKa_1＝3.5　pKa_2＝4.1　pKa_3＝6.0

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

(6) 分配係数　〔テルミサルタン〕

logP＝3.2（n-オクタノール/pH7.4 リン酸緩衝液）

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

(7) その他の主な示性値　〔テルミサルタン〕

該当資料なし

〔アムロジピンベシル酸塩〕

アムロジピンベシル酸塩のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性　〔テルミサルタン〕

保存条件			保存期間	保存状態	結果
長期保存試験		25℃、60％R.H（暗所）	60 カ月	ポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	50、60℃（暗所）	3 カ月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	湿度	25℃、93％R.H.（暗所） 40℃、75％R.H.（暗所）	3 カ月	褐色ガラス瓶（開栓）	変化なし
	光	キセノンランプ照射	2.2×10^6 ルクス・h	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン性フィルムで覆った）	性状がわずかに黄変したほかは、変化は認められなかった。
加速試験		40℃、75％R.H.（暗所）	6 カ月	ポリエチレン袋＋ファイバードラム	変化なし

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

〔テルミサルタン〕

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと一致する（メタノール溶液）。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと一致する（臭化カリウム錠剤法）。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（塩酸・メタノール溶液）。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（臭化カリウム錠剤法）。

(3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

〔ヒドロクロロチアジド〕

(1) クロモトロープ酸試液による呈色反応

(2) 塩化バリウム試液による沈殿反応

(3) 硝酸銀試液による沈殿反応

(4) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（水酸化ナトリウム溶液）。

4. 有効成分の定量法

〔テルミサルタン〕

電位差滴定法

〔アムロジピンベシル酸塩〕

液体クロマトグラフィー

〔ヒドロクロロチアジド〕

液体クロマトグラフィー

製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別，外観及び性状

販売名	ミカトリオ配合錠
剤形	淡橙色のフィルムコート錠
外形	
直径	約 11mm
厚さ	約 4.9mm
重さ	約 0.49g

(2) 製剤の物性　該当資料なし

(3) 識別コード　C8

(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定なpH域等　該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量　1 錠中にテルミサルタン 80mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する。

(2) 添加物　メグルミン、ポリオキシエチレン［160］ポリオキシプロピレン［30］グリコール、D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(3) その他　該当資料なし

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存期間	保存状態	結果
長期保存試験		25℃、60%R.H.（暗所）	24カ月	PTP＋アルミピロー包装[注1)]	分解物が生成したが、規格内であった。
				褐色ガラス瓶包装[注2)]	
加速試験		40℃、75%R.H.（暗所）	6カ月	PTP＋アルミピロー包装[注1)]	分解物が生成したが、規格内であった。
				褐色ガラス瓶包装[注2)]	
苛酷試験	温度	50℃（暗所）	1カ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
				PTP包装	
				PTP＋アルミピロー包装[注1)]	
				褐色ガラス瓶包装[注2)]	
	湿度	25℃、93%R.H.（暗所）	1カ月	無包装	分解物の生成、アムロジピン及びヒドロクロロチアジド定量値の低下、両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。
				PTP包装	変化及び変動は認められなかった。
				PTP＋アルミピロー包装[注1)]	
				褐色ガラス瓶包装[注2)]	
		25℃、75%R.H.（暗所）	1カ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
				PTP包装	変化及び変動は認められなかった。
				PTP＋アルミピロー包装[注1)]	
				褐色ガラス瓶包装[注2)]	
	光	キセノンランプ	1.3×10^6ルクス・h、600W・h/m^2	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。

注1）PVDCブリスターシート（10錠/シート又は14錠/シートの2種類）を10シート毎にアルミピロー包装したもの

注2）褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装（乾燥剤入り、250錠包装）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性	（方法）日局溶出試験法により試験を行う。 溶出試験法：回転バスケット法 定量法：液体クロマトグラフィー
8. 生物学的試験法	該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	液体クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力　価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	本品は防湿性の包装により品質保持をはかっている。