2023年6月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
872149

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性ARB/利尿薬合剤

日本薬局方 ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

ロサルヒド®配合錠LD「NPI」
ロサルヒド®配合錠HD「NPI」
Losarhyd®

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	処方箋医薬品　　注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ロサルヒド配合錠LD「NPI」：1錠中（日局）ロサルタンカリウム 50.00mg/ （日局）ヒドロクロロチアジド 12.50mg ロサルヒド配合錠HD「NPI」：1錠中（日局）ロサルタンカリウム 100.00mg/ （日局）ヒドロクロロチアジド 12.50mg	
一般名	和名：ロサルタンカリウム（JAN）/ヒドロクロロチアジド（JAN） 洋名：Losartan Potassium（JAN）/Hydrochlorothiazide（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ロサルヒド配合錠LD「NPI」	製造販売承認年月日：2014年2月14日 薬価基準収載年月日：2017年10月1日（販売名変更による） 発売年月日：2017年10月1日（販売名変更による）
	ロサルヒド配合錠HD「NPI」	製造販売承認年月日：2015年8月17日 薬価基準収載年月日：2017年10月1日（販売名変更による） 発売年月日：2017年10月1日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本薬品工業株式会社　　安全管理課 TEL. 03-5833-5011／FAX. 03-5833-5100 受付時間：9:00 ～ 17:00 （土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.npi-inc.co.jp/medical.html	

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師･薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）※から一括して入手可能となっている。日病薬では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ※に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

※現在（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページは、「医薬品に関する情報」https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html に変更されている。

目　　次

I.　概要に関する項目
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……1

II.　名称に関する項目
1. 販売名……2
2. 一般名……2
3. 構造式又は示性式……2
4. 分子式及び分子量……3
5. 化学名（命名法）……3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……3
7. CAS 登録番号……3

III. 有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質……4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……5
3. 有効成分の確認試験法……5
4. 有効成分の定量法……5

IV.　製剤に関する項目
1. 剤形……6
2. 製剤の組成……6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……6
4. 製剤の各種条件下における安定性……7
5. 調製法及び溶解後の安定性……7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
7. 溶出性……7
8. 生物学的試験法……15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……15
10. 製剤中の有効成分の定量法……15
11. 力価……15
12. 混入する可能性のある夾雑物……16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……16
14. その他……16

V.　治療に関する項目
1. 効能又は効果……17
2. 用法及び用量……17
3. 臨床成績……17

VI.　薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……18
2. 薬理作用……18

VII. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法……19
2. 薬物速度論的パラメータ……21
3. 吸収……21
4. 分布……21
5. 代謝……21
6. 排泄……22
7. トランスポーターに関する情報……22
8. 透析等による除去率……22

VIII.　安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由……23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……23
5. 慎重投与内容とその理由……23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……24
7. 相互作用……25
8. 副作用……28
9. 高齢者への投与……30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……30
11. 小児等への投与……30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……30
13. 過量投与……31
14. 適用上の注意……31
15. その他の注意……31
16. その他……31

IX.　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験……32
2. 毒性試験……32

X.　管理的事項に関する項目
1. 規制区分……33
2. 有効期間又は使用期限……33
3. 貯法・保存条件……33
4. 薬剤取扱い上の注意点……33
5. 承認条件等……33
6. 包装……33
7. 容器の材質……33
8. 同一成分・同効薬……33
9. 国際誕生年月日……34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……34
11. 薬価基準収載年月日……34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……34
14. 再審査期間……34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……34
16. 各種コード……34
17. 保険給付上の注意……34

XI.　文献
1. 引用文献……35
2. その他の参考文献……35

XII.　参考資料
1. 主な外国での発売状況……36
2. 海外における臨床支援情報……36

XIII.　備考
その他の関連資料……37

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤は、持続性ARB/利尿薬合剤であり、本邦では2006年に上市されている。ロサルヒド配合錠LD「NPI」は、ロサルヒド配合錠LD「KOG」として興和株式会社により後発医薬品として開発が企画され、薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年2月に承認され、2014年6月より販売された。

その後、医政発第0310001号（2006年3月10日）「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」により、ロサルヒド配合錠HD「NPI」は、ロサルヒド配合錠HD「KOG」として興和株式会社により薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年8月に承認され、2016年6月より販売された。

2017年10月に日本薬品工業株式会社が製造販売承認を承継し、ロサルヒド配合錠LD「NPI」及びロサルヒド配合錠HD「NPI」へ名称変更し販売された。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ロサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT_1 受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用をあらわす。なお、主代謝物のカルボン酸体もこの活性を有する。
ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬である。腎遠位尿細管における Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。［18頁参照］

(2) 高血圧症に適応を有する。［17頁参照］

(3) 重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、急性肝炎又は劇症肝炎、急性腎障害、ショック、失神、意識消失、横紋筋融解症、低カリウム血症、高カリウム血症、不整脈、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、低ナトリウム血症、急性近視、閉塞隅角緑内障が報告されている（いずれも頻度不明）。［28頁参照］

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

ロサルヒド®配合錠 LD「NPI」
ロサルヒド®配合錠 HD「NPI」

（2）洋名

Losarhyd®

（3）名称の由来

ブランド名（ロサルヒド®：ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド）＋剤形（配合錠）＋接尾字（LD、HD）＋屋号（「NPI」）
注）NPI：日本薬品工業株式会社の屋号

２．一般名

（1）和名（命名法）

ロサルタンカリウム（JAN）/ヒドロクロロチアジド（JAN）

（2）洋名（命名法）

Losartan Potassium（JAN）/Hydrochlorothiazide（JAN）
losartan（INN）/hydrochlorothiazide（INN）

（3）ステム

ロサルタンカリウム

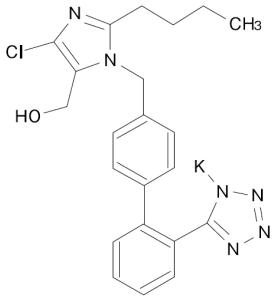
angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive (non-peptidic)（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、降圧薬（非ペプチド））：- sartan

ヒドロクロロチアジド

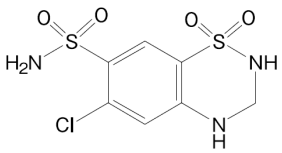
diuretics, chlorothiazide derivatives（利尿薬、クロロチアジド誘導体）：- thiazide

３．構造式又は示性式

ロサルタンカリウム



ヒドロクロロチアジド



４．分子式及び分子量

ロサルタンカリウム

分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

分子量：461.00

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）

ロサルタンカリウム

Monopotassium
5-{[4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl}-1*H*-tetrazol-1-ide（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

該当しない

７．CAS 登録番号

ロサルタンカリウム

124750-99-8

ヒドロクロロチアジド

58-93-5

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

ロサルタンカリウム

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

ロサルタンカリウム

溶媒	日局表記
水	極めて溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール（99.5）	溶けやすい

ヒドロクロロチアジド

溶解性

溶媒	日局表記
アセトン	溶けやすい
アセトニトリル	やや溶けにくい
水	極めて溶けにくい
エタノール（95）	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	溶ける

溶解度 [1)]

液性	溶解度（37℃）
pH1.2	0.94mg/mL
pH4.0	1.00mg/mL
pH6.8	1.00mg/mL
水	0.99mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ロサルタンカリウム

該当資料なし

ヒドロクロロチアジド

融点：約 267℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

ロサルタンカリウム

該当資料なし

ヒドロクロロチアジド [1)]

pKa_1：8.6（スルホンアミノ基、滴定法）

pKa_2：9.9（アミノ基、滴定法）

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法

ロサルタンカリウム

日本薬局方「ロサルタンカリウム」の確認試験法による。

ヒドロクロロチアジド

日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」の確認試験法による。

４．有効成分の定量法

ロサルタンカリウム

日本薬局方「ロサルタンカリウム」の定量法による。

ヒドロクロロチアジド

日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」の定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

販売名	色調・剤形	外形		
		表・裏面	側面	
ロサルヒド配合錠 LD「NPI」	白色・円形の フィルムコーティング錠			直径 9.1mm 厚さ 3.9mm 重量 260mg
		表・裏面	側面	
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」	白色・楕円形の フィルムコーティング錠			長径 13.7mm 短径 7.4mm 厚さ 5.3mm 重量 462mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」：ロサルヒド LD NPI
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」：ロサルヒド HD NPI

(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

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」：1 錠中(日局)ロサルタンカリウム　50.00mg、
(日局)ヒドロクロロチアジド　12.50mg
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」：1 錠中(日局)ロサルタンカリウム　100.00mg、
(日局)ヒドロクロロチアジド　12.50mg

(2) 添加物

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ

ロサルヒド配合錠 HD「NPI」

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ

(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[2)3)]

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」

試験名	保存条件		保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH		6 ヵ月	最終包装製品 ［PTP 包装］	適合
無包装 安定性試験	温度	40±2℃	3 ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	適合
	湿度	25±2℃ 75±5%RH	3 ヵ月	褐色ガラス瓶（開放）	適合
	光	25±2℃ 1000lx	総照度 120 万 lx・hr	白色ガラス瓶（密栓）	適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法（加速試験）
性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度（無包装安定性試験）

ロサルヒド配合錠 HD「NPI」

試験名	保存条件		保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH		6 ヵ月	最終包装製品 ［PTP 包装］	適合
無包装 安定性試験	温度	40±2℃	3 ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	適合
	湿度	25±2℃ 75±5%RH	3 ヵ月	褐色ガラス瓶（開放）	適合
	光	25±2℃ 1000lx	総照度 120 万 lx・hr	白色ガラス瓶（密栓）	適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法（加速試験）
性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度（無包装安定性試験）

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[4)]

(1) 溶出挙動における類似性及び同等性

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」と標準製剤（プレミネント配合錠 LD）との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った結果、全ての溶出試験条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

試験条件

溶出試験法	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
試験液 （回転数（rpm））	pH1.2 溶出試験第 1 液（50）、pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液（50、100）、 pH6.8 溶出試験第 2 液（50）、水（50）

ロサルタンカリウム

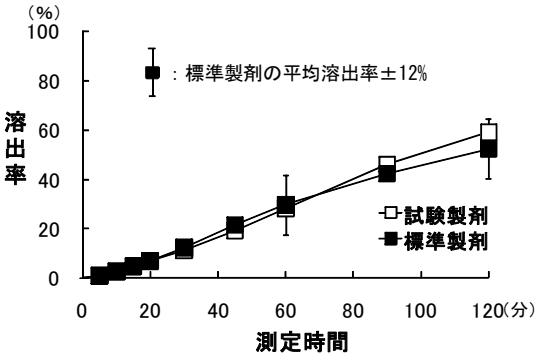
<table>
<tr><th rowspan="2">試験液</th><th rowspan="2">回転数
（rpm）</th><th rowspan="2">判定時点
（分）</th><th colspan="3">平均溶出率（%）</th><th rowspan="2">判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>標準製剤</th><th>試験製剤</th><th>差</th></tr>
<tr><td rowspan="2">pH1.2</td><td rowspan="2">50</td><td>60</td><td>29.7</td><td>28.2</td><td>－1.5</td><td rowspan="2">標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>120</td><td>52.4</td><td>59.0</td><td>＋6.6</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH4.0</td><td rowspan="2">50</td><td>8.0
（ラグ時間補正後）</td><td>40.0</td><td>42.6</td><td>＋2.6</td><td rowspan="2">標準製剤、試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があり、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正する場合、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない。

標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>41.2
（ラグ時間補正後）</td><td>85.0</td><td>93.0</td><td>＋8.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td rowspan="2">50</td><td>10</td><td>50.0</td><td>46.4</td><td>－3.6</td><td rowspan="7">標準製剤が 15～30 分に平均85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>20</td><td>87.6</td><td>86.2</td><td>－1.4</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td rowspan="2">50</td><td>10</td><td>52.3</td><td>54.3</td><td>＋2.0</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>20</td><td>89.6</td><td>91.1</td><td>＋1.5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">pH4.0</td><td rowspan="3">100</td><td>10</td><td>46.4</td><td>66.8</td><td>＋20.4</td><td rowspan="3">適合</td></tr>
<tr><td>15</td><td>78.6</td><td>89.2</td><td>＋10.6</td></tr>
<tr><td colspan="5">f2 関数の値　60</td></tr>
</table>

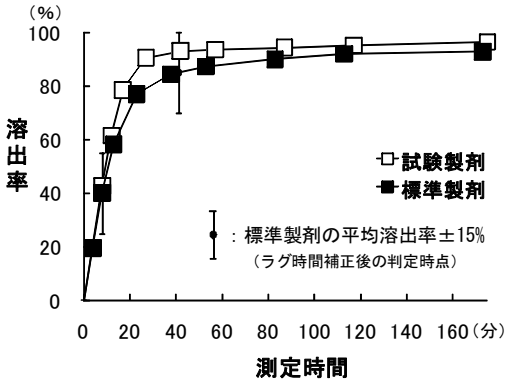
平均溶出ラグ時間の判定

試験液	回転数 （rpm）	平均溶出ラグ時間（分）			判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤	差		
pH4.0	50	7.0	2.8	－4.2	10 分以内	適合

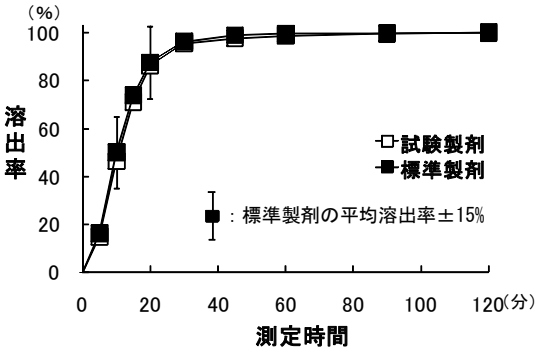
pH1.2 (50rpm)



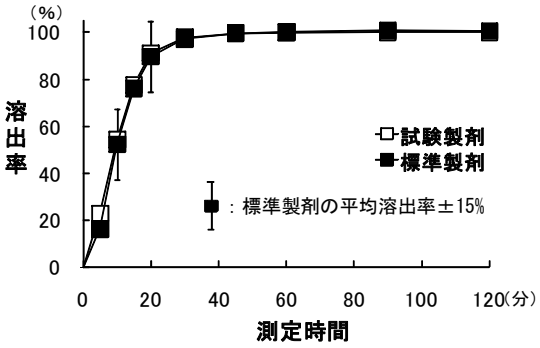
pH4.0 (50rpm)



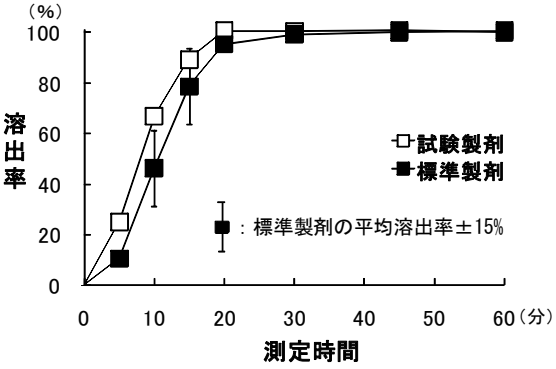
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH4.0 (100rpm)



ヒドロクロロチアジド

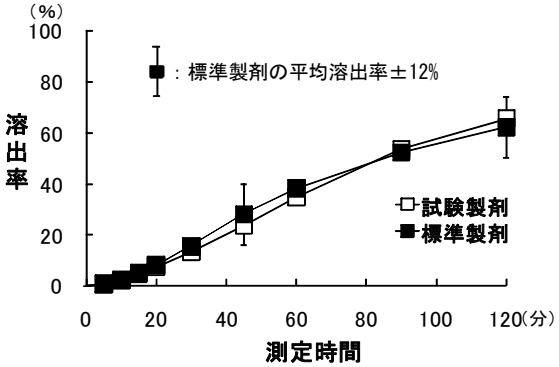
<table>
<tr><th rowspan="2">試験液</th><th rowspan="2">回転数
（rpm）</th><th rowspan="2">判定時点
（分）</th><th colspan="3">平均溶出率（%）</th><th rowspan="2">判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>標準製剤</th><th>試験製剤</th><th>差</th></tr>
<tr><td rowspan="2">pH1.2</td><td rowspan="2">50</td><td>45</td><td>28.1</td><td>23.7</td><td>－4.4</td><td rowspan="2">標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>120</td><td>62.2</td><td>65.5</td><td>＋3.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH4.0</td><td rowspan="2">50</td><td>8.0
（ラグ時間補正後）</td><td>40.0</td><td>42.4</td><td>＋2.4</td><td rowspan="2">標準製剤、試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があり、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正する場合、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない。

標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>31.1
（ラグ時間補正後）</td><td>85.0</td><td>90.5</td><td>＋5.5</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td rowspan="2">50</td><td>15</td><td>66.7</td><td>63.0</td><td>－3.7</td><td rowspan="7">標準製剤が 15～30 分に平均85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>20</td><td>80.3</td><td>77.7</td><td>－2.6</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td rowspan="2">50</td><td>15</td><td>69.1</td><td>68.7</td><td>－0.4</td><td rowspan="2">適合</td></tr>
<tr><td>20</td><td>82.6</td><td>82.2</td><td>－0.4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">pH4.0</td><td rowspan="3">100</td><td>10</td><td>46.9</td><td>65.9</td><td>＋19.0</td><td rowspan="3">適合</td></tr>
<tr><td>15</td><td>80.7</td><td>90.9</td><td>＋10.2</td></tr>
<tr><td colspan="5">f2 関数の値　61</td></tr>
</table>

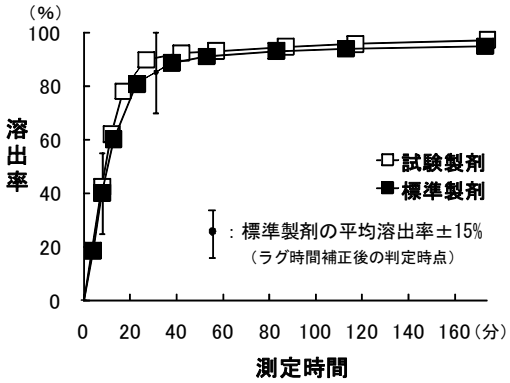
平均溶出ラグ時間の判定

試験液	回転数 （rpm）	平均溶出ラグ時間（分）			判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤	差		
pH4.0	50	6.8	3.2	－3.6	10 分以内	適合

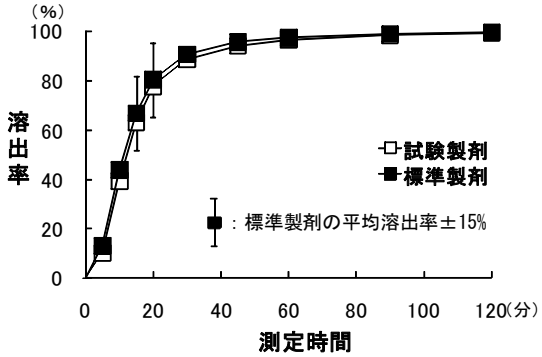
pH1.2 (50rpm)



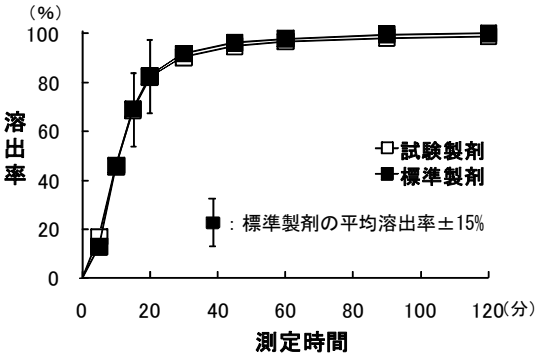
pH4.0 (50rpm)



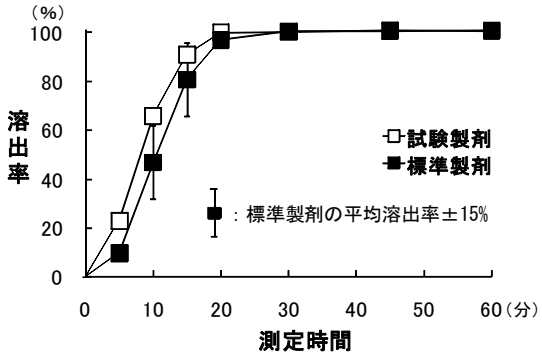
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH4.0 (100rpm)



ロサルヒド配合錠 HD「NPI」

ロサルヒド配合錠 HD「NPI」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ロサルヒド配合錠 LD「NPI」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

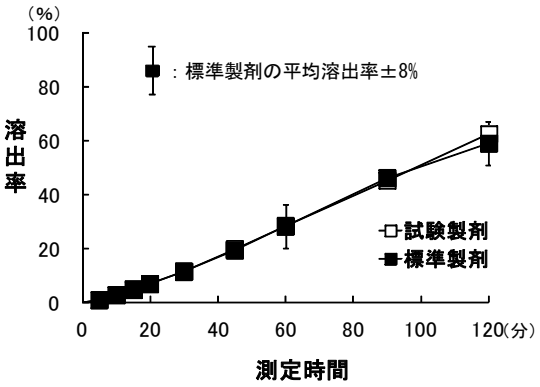
試験条件

溶出試験法	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
試験液 （回転数（rpm））	pH1.2 溶出試験第 1 液（50）、pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液（50、100）、pH6.8 溶出試験第 2 液（50）、水（50）

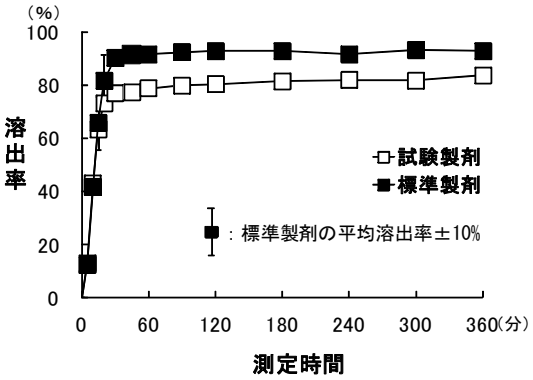
ロサルタンカリウム

試験液	回転数（rpm）	判定時点（分）	平均溶出率（%）			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	60	28.2	28.3	＋0.1	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。	適合
		120	59.0	62.4	＋3.4		
pH4.0	50	15	65.7	63.4	－2.3	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	適合
		20	81.6	73.2	－8.4		
pH6.8	50	15	71.1	75.9	＋4.8		適合
		20	86.2	86.2	0.0		
水	50	10	54.3	57.7	＋3.4		適合
		20	91.1	85.7	－5.4		
pH4.0	100	15	84.9	78.8	－6.1	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	適合

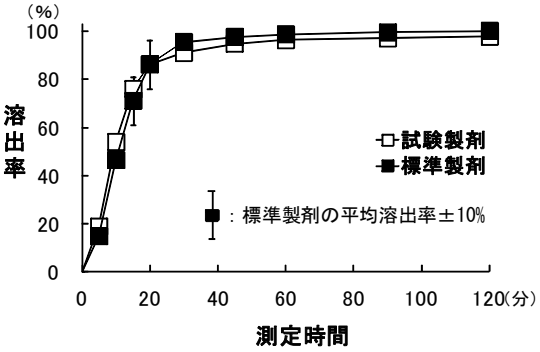
pH1.2 (50rpm)



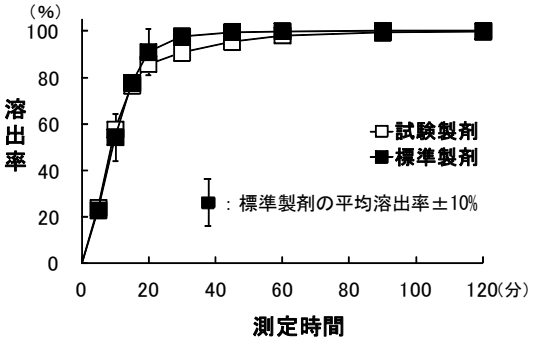
pH4.0 (50rpm)



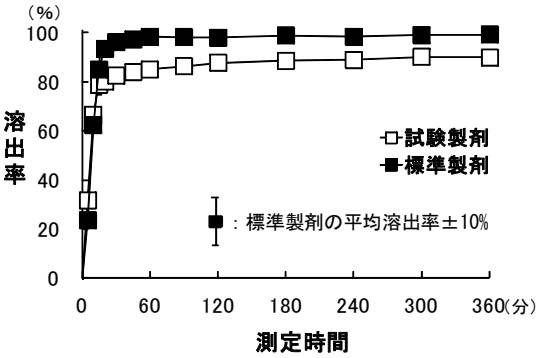
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



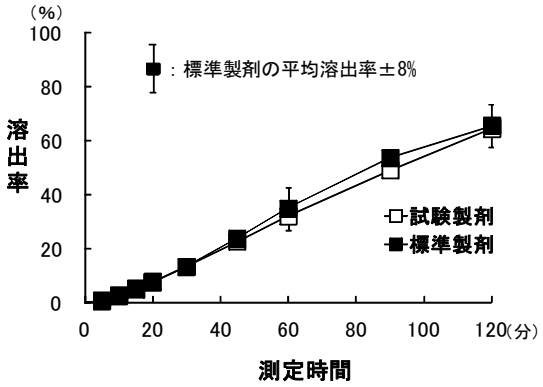
pH4.0 (100rpm)



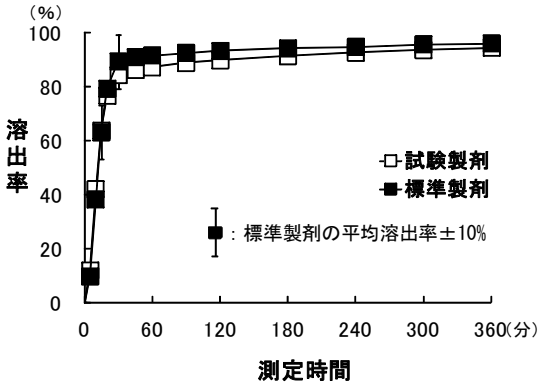
ヒドロクロロチアジド

試験液	回転数（rpm）	判定時点（分）	平均溶出率（%）			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	60	34.8	32.0	−2.8	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。	適合
		120	65.5	64.4	−1.1		
pH4.0	50	15	63.0	63.7	＋0.7	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	適合
		30	89.3	84.1	−5.2		
pH6.8	50	15	63.0	69.6	＋6.6		適合
		30	88.6	85.6	−3.0		
水	50	15	68.7	69.2	＋0.5		適合
		20	82.2	78.3	−3.9		
pH4.0	100	15	88.1	89.6	＋1.5	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	適合

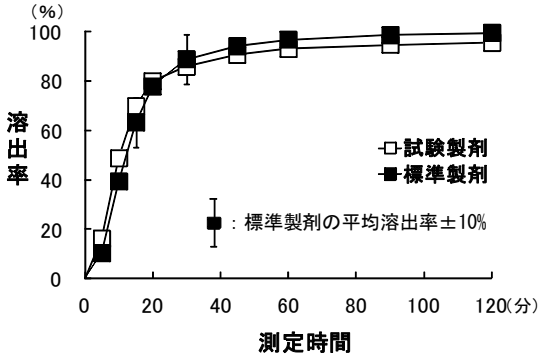
pH1.2 (50rpm)



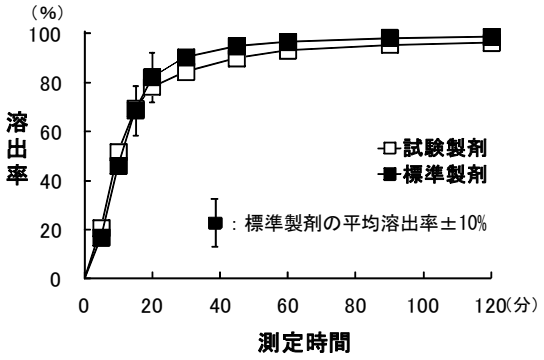
pH4.0 (50rpm)



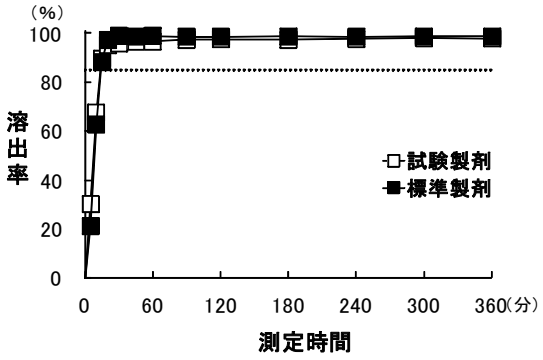
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH4.0 (100rpm)



(2) 公的溶出試験への適合性

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」及びロサルヒド配合錠 HD「NPI」は、日本薬局方医薬品各条に定められたロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

ロサルタンカリウム

方法：日局溶出試験法（回転バスケット法）
回転数：100rpm
試験液：水（900mL）
結果：30 分間の溶出率は 85%以上であった。

ヒドロクロロチアジド

方法：日局溶出試験法（回転バスケット法）
回転数：100rpm
試験液：水（900mL）
結果：45 分間の溶出率は 80%以上であった。

８．生物学的試験法

該当しない

９．製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」の確認試験法による。

10．製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」の定量法による。

11．力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

２．用法及び用量

成人には１日１回１錠（ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg 又は 100mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
原則として、ロサルタンカリウム 50mg で効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg の投与を、ロサルタンカリウム 100mg 又はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg で効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 100mg/12.5mg の投与を検討すること。

３．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ロサルタンカリウム

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキソミル、イルベサルタン、アジルサルタン）

ヒドロクロロチアジド

チアジド系利尿薬（トリクロルメチアジド）、チアジド様利尿薬（インダパミド）

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[5)]

ロサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT_1 受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用をあらわす。なお、主代謝物のカルボン酸体もこの活性を有する。

ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬である。腎遠位尿細管における Na^+と Cl^-の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 [6)]

生物学的同等性試験

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ロサルタン濃度及び血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行い、生物学的同等性を検証した。

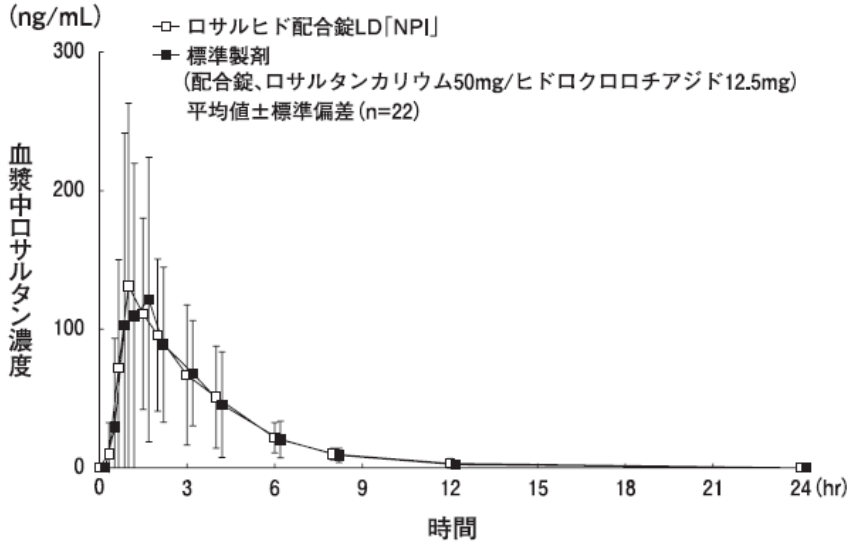
ロサルタンでは、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、また、Cmax については対数値の平均値の差が log（0.90）～log（1.11）の範囲にあり、且つ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に従った溶出試験で溶出挙動が類似していることから、生物学的に同等であると判定された。

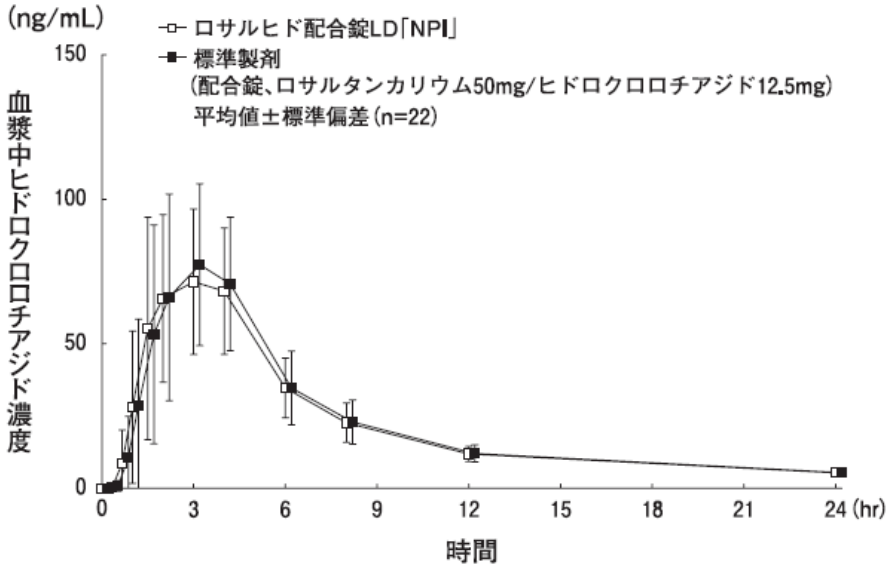
ヒドロクロロチアジドでは、AUC 及び Cmax について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、生物学的に同等であると判定された。

以上より、ロサルタン及びヒドロクロロチアジドについて生物学的同等性の判定基準を満たしていることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

		ロサルヒド配合錠 LD「NPI」		標準製剤（配合錠、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg）	
		ロサルタン	ヒドロクロロチアジド	ロサルタン	ヒドロクロロチアジド
評価パラメータ	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	451.894 ±154.613	530.1373 ±102.9519	440.079 ±133.835	542.4926 ±124.1182
	Cmax (ng/mL)	199.38 ±99.70	90.825 ±24.797	216.21 ±107.16	94.542 ±24.986
参考パラメータ	Tmax (hr)	1.68 ±1.00	2.77 ±0.95	1.65 ±0.97	2.95 ±0.94
	$T_{1/2}$ (hr)	2.42 ±0.90	7.91 ±1.55	2.22 ±0.51	8.14 ±1.50

（平均値±標準偏差、n=22）





血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ロサルヒド配合錠 HD「NPI」

ロサルヒド配合錠 HD「NPI」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ロサルヒド配合錠 LD「NPI」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

３．吸収

該当資料なし

４．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

５．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9（CYP2C9）及び 3A4（CYP3A4）により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。(「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。
（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

７．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

８．透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

該当しない

2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(4) 重篤な肝機能障害のある患者（「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）
(5) 無尿の患者又は透析患者
(6) 急性腎障害の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
(7) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
(8) アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(9) デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ-1. 効能又は効果」参照

4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ-2. 用法及び用量」参照

5．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(2) 腎機能障害患者（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(3) 血清カリウム値異常の患者（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム 50mg を単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 5 倍及び約 2 倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕
(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕
(6) 体液量が減少している患者（利尿降圧剤投与中、厳重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(7) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
(8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
(9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕

（10）下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
（11）高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
（12）ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）
（13）交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
（14）高齢者（「Ⅷ-9. 高齢者への投与」の項参照）
（15）乳児（「Ⅷ-11. 小児等への投与」の項参照）

６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

（1）本剤はロサルタンカリウム 50mg あるいは 100mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。（「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）
（2）本剤の投与によって、**一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。**
ア．利尿降圧剤投与中の患者
イ．厳重な減塩療法中の患者
ウ．水分摂取の不十分な患者
エ．過度の発汗をしている患者
（3）血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
（4）血清クレアチニン値が 1.5～2.0mg/dL の腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
（5）両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
（6）本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg が投与された国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かったとの報告がある。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。
（7）本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。
（8）アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
（9）本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
（10）本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
（11）降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(12) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
(13) 本剤の成分を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(14) 本剤の投与により利尿効果が急激にあらわれることがあるので、**電解質失調、脱水**に十分注意すること。
(15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7．相互作用

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9（CYP2C9)）及び 3A4（CYP3A4）により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物： ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		本剤の成分であるヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン： ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質： ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤： β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス剤： ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈がおこる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるロサルタンカリウムのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTH ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤： SU 剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレスチラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。
グレープフルーツジュース	降圧作用が減弱されるおそれがある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により本剤の有効成分であるロサルタンカリウムの活性代謝物の血中濃度が低下するため、本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。

８．副作用

（1）副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（2）重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1）**アナフィラキシー**：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

2）**血管浮腫**：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

3）**急性肝炎又は劇症肝炎**

4）**急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

5）**ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。

6）**横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

7）**低カリウム血症、高カリウム血症**：重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。

8）**不整脈**：心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

9）**汎血球減少、白血球減少、血小板減少**：汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

10）**再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

11）**壊死性血管炎**

12）**間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群**：間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。また、ヒドロクロロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある[7)-10)]。

13）**全身性エリテマトーデスの悪化**

14）**低血糖**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15）**低ナトリウム血症**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

16）**急性近視、閉塞隅角緑内障**：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	めまい、浮遊感、頭痛、耳鳴、不眠、眠気、知覚異常
循環器系	低血圧、起立性低血圧、調律障害（頻脈等）、胸痛、動悸
消化器	嘔吐・嘔気、口内炎、下痢、便秘、口渇、腹部不快感、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膵炎、唾液腺炎、食欲不振
肝臓	黄疸、肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇等）
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
皮膚	発疹、光線過敏、紅斑、そう痒、蕁麻疹、多形紅斑、紅皮症、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス
血液	貧血、赤血球数減少、ヘマトクリット低下、白血球数増加、赤血球数増加、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少、好酸球数増加
その他	倦怠感、浮腫、CK（CPK）上昇、高尿酸血症、高血糖症、頻尿、CRP 増加、尿中ブドウ糖陽性、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、ほてり、筋痙攣、紫斑、頚部異和感、多汗、呼吸困難、血清脂質増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、BNP 増加、発熱、黄視症、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、関節痛、鼻閉、女性化乳房

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1) **アナフィラキシー**：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

９．高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
（1）高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
（2）高齢者でのロサルタンカリウム単独投与における薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められているとの報告がある（非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 2 倍及び約 1.3 倍に上昇）。
（3）高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
（4）特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
（5）高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。〕
（2）妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。
1）本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
2）次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。
［妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている[11),12)]。］
（3）本剤投与中は授乳を中止させること。
(参考)
ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム 1mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/day ～ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/ kg/day 群で産児体重の減少及び腎の病理組織学的変化がみられた。また、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性も確認された。本試験の産児に対する無毒性量はロサルタンカリウム 10mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/day であったとの報告がある。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意 [13),14)]

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤（ロサルヒド配合錠 LD・HD「NPI」）
　処方箋医薬品　　注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分（ロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジド）
　該当しない

２．有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

３．貯法・保存条件

気密容器、室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

＜留意事項＞
「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（11）」、「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照
＜患者用使用説明書＞
　患者向医薬品ガイド：有り
　くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

該当資料なし

５．承認条件等

該当しない

６．包装

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」	PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」	PTP：100 錠（10 錠×10）

７．容器の材質

ロサルヒド配合錠 LD「NPI」	PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（乾燥剤入り）
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」	PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（乾燥剤入り）

８．同一成分・同効薬

同一成分薬：プレミネント配合錠 LD・HD
同効薬：バルサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合剤、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤、イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤

９．国際誕生年月日

1995 年 2 月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

（販売名変更）ロサルヒド配合錠 LD「NPI」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日（製造販売承認承継）
承認番号：22600AMX00314000
（旧販売名）　ロサルヒド配合錠 LD「KOG」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日
承認番号：22600AMX00314000

（販売名変更）ロサルヒド配合錠 HD「NPI」
製造販売承認年月日：2015 年 8 月 17 日（製造販売承認承継）
承認番号：22700AMX00813000
（旧販売名）　ロサルヒド配合錠 HD「KOG」
製造販売承認年月日：2015 年 8 月 17 日
承認番号：22700AMX00813000

11. 薬価基準収載年月日

（販売名変更）ロサルヒド配合錠 LD「NPI」　2017 年 10 月 1 日
（旧販売名）　ロサルヒド配合錠 LD「KOG」2014 年 6 月 20 日

（販売名変更）ロサルヒド配合錠 HD「NPI」　2017 年 10 月 1 日
（旧販売名）　ロサルヒド配合錠 HD「KOG」2016 年 6 月 17 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量追加

2015 年 8 月 5 日
ロサルヒド配合錠 LD「KOG」
ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg（ロサルヒド配合錠 HD「KOG」承認に伴い追加）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	薬価基準収載医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算処理システム用コード
ロサルヒド配合錠 LD「NPI」	123340702	2149110F1015 （2149110F1350）	622334002
ロサルヒド配合錠 HD「NPI」	124891302	2149110F2321 （2149110F2321）	622489102

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI．文献

１．引用文献

1）（財）日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集（Orange Book No.30）
2）日本薬品工業株式会社：安定性試験（社内資料）
3）日本薬品工業株式会社：無包装の安定性に関する資料（社内資料）
4）日本薬品工業株式会社：溶出試験（社内資料）
5）第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021：C-6334
6）日本薬品工業株式会社：生物学的同等性試験（社内資料）
7）Rai A, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 2016；193：A1890.
8）Jansson PS, et al.：J Emerg Med. 2018；55：836-40.
9）Vadas P. Am J Emerg Med.：2020；38：1299.e1-2.
10）Kane SP, et al.：Perfusion. 2018；33：320-2.
11）阿部真也、他：周産期医学. 2017；47：1353-5.
12）齊藤大祐、他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54.
13）Pottegard A, et al.: J. Intern. Med. 2017; 282: 322-31
14）Pedersen SA, et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78: 673-81

２．その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当しない

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に本剤の成分を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。〕

（2）本剤投与中は授乳を中止させること。

（参考）

ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム 1mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/day～ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/ day 群で産児体重の減少及び腎の病理組織学的変化がみられた。また、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性も確認された。本試験の産児に対する無毒性量はロサルタンカリウム 10mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/day であったとの報告がある。

	分類
オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	ロサルタン：D（2016 年 5 月）* ヒドロクロロチアジド：C（2016 年 5 月）*

* Prescribing medicines in pregnancy database（19 May 2016.）より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations.

These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし