2023年5月改訂（第11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2018（2019年更新版）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「明治」
ロサルヒド®配合錠HD「明治」

LOSARHYD® Combination Tablets「MEIJI」

剤形	錠剤（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「明治」： 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「明治」： 1錠中、日局ロサルタンカリウム100.0mg／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、INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	LD「明治」	2014年2月14日	2014年6月20日	2014年6月20日
	HD「明治」	2016年2月15日	2016年6月17日	2016年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室 TEL（0120）093-396、（03）3273-3539　FAX（03）3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/			

本IFは2023年5月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 1
4．適正使用に関して周知すべき特性..... 1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項.... 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項..... 2
6．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3
1．販売名 3
(1)和名 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来 3
2．一般名 3
(1)和名（命名法） 3
(2)洋名（命名法） 3
(3)ステム（stem） 3
3．構造式又は示性式 3
4．分子式及び分子量 4
5．化学名（命名法）又は本質..... 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号..... 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1．物理化学的性質 5
(1)外観・性状 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性 5
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 5
(5)酸塩基解離定数 5
(6)分配係数 5
(7)その他の主な示性値 5
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、定量法..... 5

Ⅳ．製剤に関する項目 7
1．剤形 7
(1)剤形の区別 7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード 7
(4)製剤の物性 7
(5)その他 7
2．製剤の組成 7
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2)電解質等の濃度 8
(3)熱量 8
3．添付溶解液の組成及び容量..... 8
4．力価 8
5．混入する可能性のある夾雑物..... 8
6．製剤の各種条件下における安定性..... 8
7．調製法及び溶解後の安定性..... 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）... 10
9．溶出性..... 10
10．容器・包装..... 18
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 18
(2)包装..... 19
(3)予備容量..... 19
(4)容器の材質..... 19
11．別途提供される資材類..... 19
12．その他..... 19

Ⅴ．治療に関する項目..... 20
1．効能又は効果..... 20
2．効能又は効果に関連する注意..... 20
3．用法及び用量..... 20
(1)用法及び用量の解説..... 20
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 20
4．用法及び用量に関連する注意..... 20
5．臨床成績..... 20
(1)臨床データパッケージ..... 20
(2)臨床薬理試験..... 20
(3)用量反応探索試験..... 20
(4)検証的試験..... 20
(5)患者・病態別試験..... 20
(6)治療的使用..... 21
(7)その他..... 21

Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 22
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群. 22
2．薬理作用..... 22
(1)作用部位・作用機序..... 22
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 22
(3)作用発現時間・持続時間..... 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 25
1．血中濃度の推移..... 25
(1)治療上有効な血中濃度..... 25
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 25
(3)中毒域..... 29
(4)食事・併用薬の影響..... 29
2．薬物速度論的パラメータ..... 29
(1)解析方法..... 29
(2)吸収速度定数..... 29
(3)消失速度定数..... 29
(4)クリアランス..... 29
(5)分布容積..... 29
(6)その他..... 29
3．母集団（ポピュレーション）解析..... 30
(1)解析方法..... 30
(2)パラメータ変動要因..... 30

４．吸収 30
５．分布 30
(1)血液－脳関門通過性 30
(2)血液－胎盤関門通過性 30
(3)乳汁への移行性 30
(4)髄液への移行性 30
(5)その他の組織への移行性..... 30
(6)血漿蛋白結合率 30
６．代謝 31
(1)代謝部位及び代謝経路 31
(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 31
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 31
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 31
７．排泄 31
８．トランスポーターに関する情報..... 31
９．透析等による除去率 31
10．特定の背景を有する患者..... 31
11．その他 32

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目... 33
１．警告内容とその理由 33
２．禁忌内容とその理由 33
３．効能又は効果に関連する注意とその理由. 33
４．用法及び用量に関連する注意とその理由. 33
５．重要な基本的注意とその理由..... 33
６．特定の背景を有する患者に関する注意... 34
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 34
(2)腎機能障害患者 35
(3)肝機能障害患者 35
(4)生殖能を有する者 35
(5)妊婦 35
(6)授乳婦 36
(7)小児等 36
(8)高齢者 36
７．相互作用 36
(1)併用禁忌とその理由 36
(2)併用注意とその理由 37
８．副作用 39
(1)重大な副作用と初期症状..... 39
(2)その他の副作用 40
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 41
10．過量投与 41
11．適用上の注意 41
12．その他の注意 41
(1)臨床使用に基づく情報 41
(2)非臨床試験に基づく情報..... 41

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 42
１．薬理試験 42
(1)薬効薬理試験 42
(2)安全性薬理試験 42
(3)その他の薬理試験 42
２．毒性試験..... 42
(1)単回投与毒性試験..... 42
(2)反復投与毒性試験..... 42
(3)遺伝毒性試験..... 42
(4)がん原性試験..... 42
(5)生殖発生毒性試験..... 42
(6)局所刺激性試験..... 42
(7)その他の特殊毒性..... 42

Ⅹ．管理的事項に関する項目..... 43
１．規制区分..... 43
２．有効期間..... 43
３．包装状態での貯法..... 43
４．取扱い上の注意..... 43
５．患者向け資材..... 43
６．同一成分・同効薬..... 43
７．国際誕生年月日..... 43
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... 43
９．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..... 44
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 44
11．再審査期間..... 44
12．投薬期間制限に関する情報..... 44
13．各種コード..... 44
14．保険給付上の注意..... 44

Ⅺ．文献..... 45
１．引用文献..... 45
２．その他の参考文献..... 45

Ⅻ．参考資料..... 46
１．主な外国での発売状況..... 46
２．海外における臨床支援情報..... 46

XIII．備考 50
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 50
(1)粉砕..... 50
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... 50
２．その他の関連資料..... 50

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P-450：チトクローム P-450
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
$T_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
Tmax	time of the maximum observed concentration：最高血漿中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠は、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドが配合された高血圧の治療薬として米国で開発され、本邦では2006年に上市されている。

ロサルヒド®配合錠LD「明治」は、後発医薬品としてMeiji Seika ファルマ株式会社、高田製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2014 年（平成26年）2月に承認を取得、同年6月に発売に至った。

ロサルヒド®配合錠HD「明治」は、後発医薬品としてMeiji Seika ファルマ株式会社、ニプロ株式会社、他 2 社の 4 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2016年（平成28年）2月に承認を取得、同年6月に発売に至った。

ロサルヒド®配合錠LD「明治」、ロサルヒド®配合錠HD「明治」は、2023年3月に販売中止に伴う経過措置への移行が告示された（令和5年3月3日付厚生労働省告示第59号、経過措置期限：令和6年3月31日）。

２．製品の治療学的特性

(1) ARBと利尿薬の配合剤である。(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) ロサルヒド®配合錠LD「明治」は、非臨床試験で有効性と安全性を評価している。
(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」「Ⅸ.2.(1)単回毒性試験」の項参照)

(3) 副作用
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、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。
(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

３．製品の製剤学的特性

(1) ロサルヒド®配合錠 LD「明治」はごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠、ロサルヒド®配合錠 HD「明治」は白色の楕円形のフィルムコーティング錠であり、規格間での識別が容易である。(「Ⅳ.1.(1)剤形の区別」の項参照)

(2) 錠剤には統一ブランド名称である「ロサルヒド」と、規格である「LD」あるいは「HD」の表示がある。(「Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状」の項参照)

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年4月14日現在)

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

⑴承認条件

該当しない

⑵流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

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「明治」
ロサルヒド®配合錠HD「明治」

(2)洋名

LOSARHYD® Combination Tablets「MEIJI」
以下、販売名の®は省略する。

(3)名称の由来

配合剤ジェネリック医薬品の統一ブランド名称＋剤形＋規格＋「明治」

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）

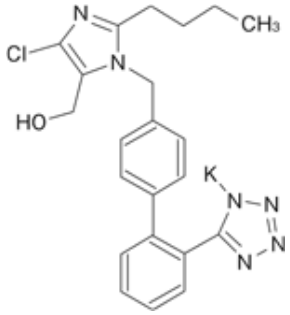
Losartan Potassium（JAN）
Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

(3)ステム（stem）[1)]

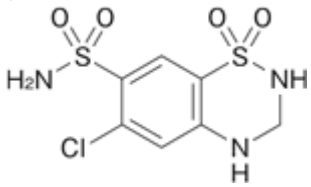
-sartan：angiotensin Ⅱ receptor antagonists, antihypertensive(non-peptidic)
-tizide：diuretics, chlorothiazide derivatives

３．構造式又は示性式

化学構造式：
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）又は本質

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

該当資料なし

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、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

ロサルタンカリウム：
水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。
本品 1g は、水 1mL 以下に溶け、メタノール約 2mL、エタノール（99.5）約 3mL に溶ける[2)]。
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

ロサルタンカリウム：
室温（約 22℃）、22～90%RH、94.5 時間後、76%RH まで吸湿性は認められなかったが、88%RH 以上の条件下で 24 時間後には吸湿・液化した[3)]。
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

融点
ロサルタンカリウム　：262～265℃[3)]
ヒドロクロロチアジド：約 267℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数[3)]

ロサルタンカリウム　：pKa=4.3
ヒドロクロロチアジド：7.9 及び 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

溶液及び溶解時の pH
ロサルタンカリウム　：pH7.6～7.8（1%水溶液）[3)]
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

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：
ロサルタンカリウム：
（日局「ロサルタンカリウム」の確認試験による。）[4)]
(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
(3) カリウム塩の定性反応（1）
(4) 炎色反応試験（2）
ヒドロクロロチアジド：
（日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による）[4)]
(1) クロモトロープ酸試液による呈色反応
(2) 赤色リトマス紙の青変
　　過酸化水素（30）、薄めた塩酸（1→5）及び塩化バリウム試液による沈殿物生成
(3) (2)のろ液に希硝酸及び硝酸銀試液を加えるときの沈殿物生成
(4) 紫外可視吸光度測定法

定量法：
ロサルタンカリウム：
（日局「ロサルタンカリウム」の定量法による）[4)]
液体クロマトグラフィー
ヒドロクロロチアジド：
（日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による）[4)]
液体クロマトグラフィー

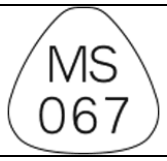
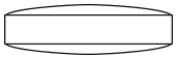
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

ロサルヒド配合錠 LD「明治」：三角形のフィルムコーティング錠
ロサルヒド配合錠 HD「明治」：楕円形のフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		表	裏	側面
ロサルヒド 配合錠 LD「明治」	ごく うすい 赤色			
		垂線（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
		8.2	4.3	220
ロサルヒド 配合錠 HD「明治」	白色			
		直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
		長径：13.2 短径： 7.6	4.7	371

(3) 識別コード

ロサルヒド配合錠 LD「明治」：MS067
ロサルヒド配合錠 HD「明治」：なし

(4) 製剤の物性

溶出性：「Ⅳ.9.溶出性」の項参照

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1 錠中）	添加剤
ロサルヒド 配合錠 LD「明治」	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	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、三二酸化鉄、カルナウバロウ
ロサルヒド 配合錠 HD「明治」	日局ロサルタンカリウム 100.0mg 日局ヒドロクロロチアジド 12.50mg	結晶セルロース、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

日本薬局方医薬品各条の製剤の項に記載はないが、有効成分であるロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジドには以下の記載がある[2)]。

ロサルタンカリウム：

混在の可能性のある類縁物質としては、イミダゾール環部とテトラゾール環部の間、又はイミダゾール環部間での2分子縮合体がある。これらの個々の類縁物質の許容限度は0.1%以下、類縁物質総量の限度値は0.3%以下に規定されている。

ヒドロクロロチアジド：

純度試験に、合成上の前駆物質、あるいは分解物として混入のおそれのある、4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの検出を目的とした芳香族第一アミンの呈色反応が規定されている。

6．製剤の各種条件下における安定性

ロサルヒド配合錠LD「明治」[5)、6)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結果	
						試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃75%RH	PTP包装品+ピロー	6ヵ月	性状・確認試験		*1、*2	*1、*2
				製剤均一性		*2	*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	97.2～101.7 *2	99.8～102.1 *2
					ヒドロクロロチアジド	96.7～100.0 *2	96.0～100.6 *2
				定量試験(対表示量%)	ロサルタンカリウム	100.06～101.55 *2	100.49～100.81 *2
					ヒドロクロロチアジド	99.78～101.25 *2	100.46～101.36 *2

*1：ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠であった。

*2：本品の初回承認時「規格及び試験方法」に適合した。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結果	
						試験開始時	試験終了時
苛酷試験	60℃（遮光）	PTP包装	3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	95.6～103.3 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	94.2～101.5 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	99.4～99.9 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	99.0～99.8 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.59
				硬度（N）（参考値）		107.7	101.1
	25℃85%RH（遮光）		3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	99.4～103.1 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	98.1～100.8 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	97.1～98.4 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	96.6～98.2 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.26
				硬度（N）（参考値）		107.7	94.0
	1000lux（D65ランプ）		総照度120万lux・hr，総強度200 W・h/m²	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	95.2～100.1 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	93.8～99.6 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	98.8～101.2 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	98.9～101.3 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.22
				硬度（N）（参考値）		107.7	103.7
	60℃（遮光、気密）	無包装品	3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	98.0～100.9 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	95.1～98.9 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	98.5～100.6 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	98.1～100.1 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.93
				硬度（N）（参考値）		107.7	96.1
	25℃85%RH（遮光、開放）		3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*3
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	98.8～102.6 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	97.4～100.9 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	98.7～100.4 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	98.0～99.3 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.82
				硬度（N）（参考値）		107.7	93.6
	1000lux（D65ランプ、シャーレ気密）		総照度120万lux・hr，総強度200 W・h/m²	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～99.8 *2	96.7～102.6 *2
					ヒドロクロロチアジド	93.4～97.3 *2	96.1～102.5 *2
				定量試験（対表示量%）	ロサルタンカリウム	99.6～99.7 *2	99.6～101.6 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.8～97.9 *2	99.9～101.8 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.17	0.45
				硬度（N）（参考値）		107.7	106.2

*1：ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠であった。
*2：本品の初回承認時「規格及び試験方法」に適合した。
*3：1ヵ月時点よりフィルムコーティング表面が浸潤していた。

包装製品を用いた加速試験（40℃75%RH、6ヵ月）の結果、ロサルヒド配合錠LD「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

ロサルヒド配合錠HD「明治」[7)、8)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結果	
						試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃75%RH	PTP包装品+ピロー	6ヵ月	性状・確認試験		*1、*2	*1、*2
				製剤均一性		*2	*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	96.0～102.5 *2	97.9～101.9 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.2～103.7 *2	96.6～102.8 *2
				定量試験(対表示量%)	ロサルタンカリウム	98.34～99.54 *2	98.35～99.21 *2
					ヒドロクロロチアジド	97.90～99.51 *2	97.62～99.88 *2
苛酷試験	40℃(遮光、気密)	無包装品	3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	90.7～101.7 *2	95.9～101.8 *2
					ヒドロクロロチアジド	99.7～103.0 *2	97.9～100.7 *2
				定量試験(対表示量%)	ロサルタンカリウム	99.03～99.59 *2	98.92～99.18 *2
					ヒドロクロロチアジド	98.52～99.26 *2	98.74～99.78 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.22	0.27
				硬度（N）（参考値）		151.7	166.0
	25℃75%RH(遮光、開放)		3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	90.7～101.7 *2	95.0～100.0 *2
					ヒドロクロロチアジド	99.7～103.0 *2	99.7～103.4 *2
				定量試験(対表示量%)	ロサルタンカリウム	99.03～99.59 *2	99.68～99.71 *2
					ヒドロクロロチアジド	98.52～99.26 *2	98.45～99.14 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.22	0.33
				硬度（N）（参考値）		151.7	165.6
	2000lux(気密)		総照度120万lux・hr	性状		*1、*2	*1、*2
				溶出性(%)	ロサルタンカリウム	90.7～101.7 *2	98.3～102.2 *2
					ヒドロクロロチアジド	99.7～103.0 *2	97.6～100.9 *2
				定量試験(対表示量%)	ロサルタンカリウム	99.03～99.59 *2	99.08～99.62 *2
					ヒドロクロロチアジド	98.52～99.26 *2	99.52～99.61 *2
				総類縁物質（%）（参考値）		0.22	0.72
				硬度（N）（参考値）		151.7	162.6

*1：白色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。
*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

包装製品を用いた加速試験（40℃75%RH、6ヵ月）の結果、ロサルヒド配合錠HD「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

＜溶出挙動における類似性＞
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日付医薬審第487号、一部改正平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号 別紙1)」

ロサルヒド配合錠LD「明治」[9)]

試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法　溶出試験法（パドル法）
試験液量：900mL、試験液温度：37±0.5℃
試験条件：試験液①：日局溶出試験第1液（pH1.2）

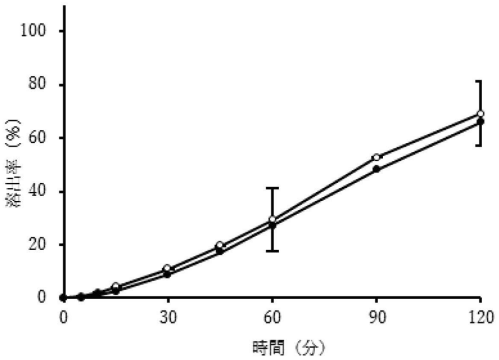
試験液②：薄めたMcIlvaineの緩衝液（pH4.0）
試験液③：日局溶出試験第2液（pH6.8）
試験液④：水
回転数：毎分50回転（試験液①～④）、毎分100回転（試験液②）

判定基準：

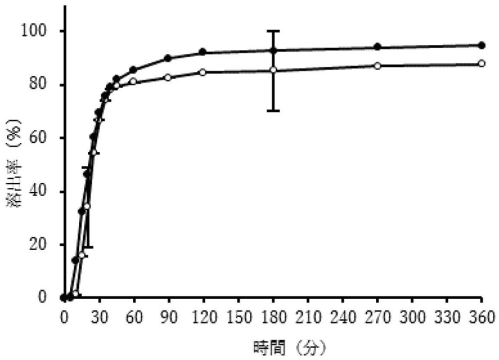
試験液（回転数）	判定基準	
	ロサルタンカリウム	ヒドロクロロチアジド
pH1.2(50回転)	標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。	標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された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。
pH4.0(50回転)	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。	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。
pH6.8(50回転)	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。	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。
水(50回転)	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。	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。
pH4.0(100回転)	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。	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。

試験結果：各試験条件におけるロサルヒド配合錠LD「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

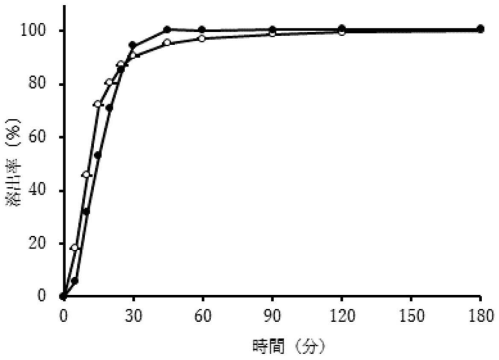
試験液①：pH1.2(50回転)



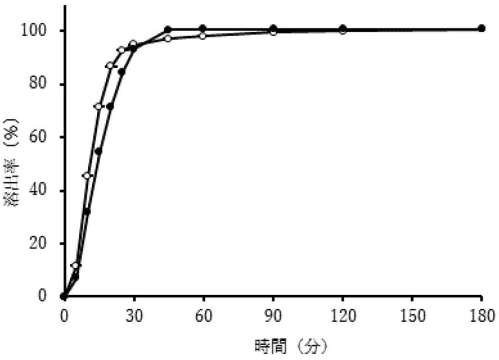
試験液②：pH4.0(50回転)



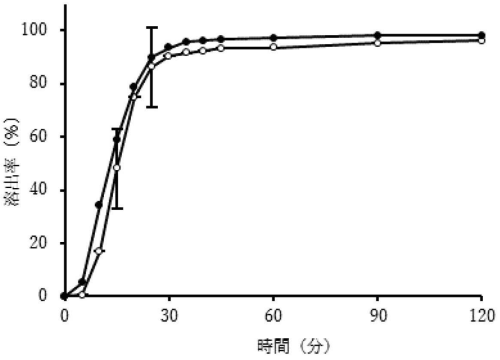
試験液③：pH6.8(50回転)

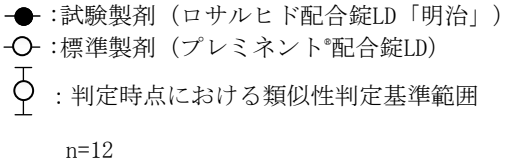


試験液④：水(50回転)



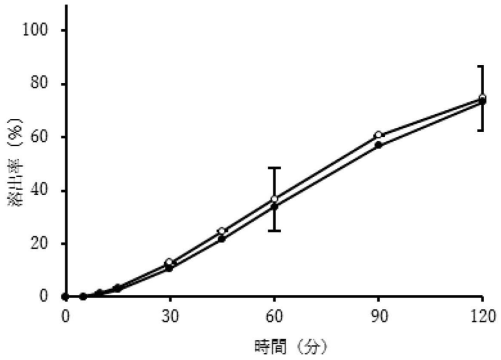
試験液②：pH4.0(100回転)



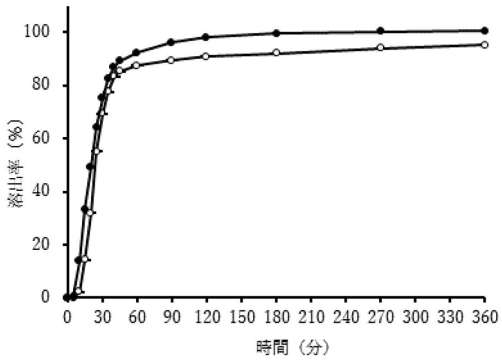


図Ⅳ-1　ロサルヒド配合錠 LD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較、ロサルタンカリウム）

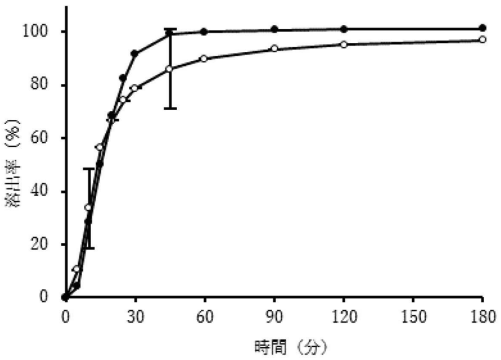
試験液①：pH1.2(50回転)



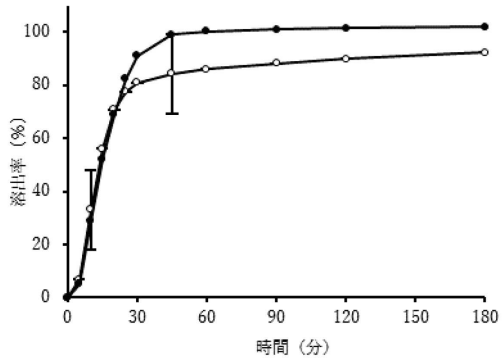
試験液②：pH4.0(50回転)



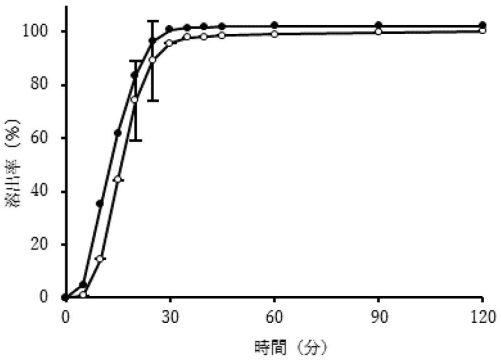
試験液③：pH6.8(50回転)



試験液④：水(50回転)



試験液②：pH4.0(100回転)



●：試験製剤（ロサルヒド配合錠LD「明治」）
○：標準製剤（プレミネント®配合錠LD）
：判定時点における類似性判定基準範囲

n=12

図Ⅳ-2　ロサルヒド配合錠LD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較、ヒドロクロロチアジド）

表Ⅳ-1　ロサルヒド配合錠 LD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

成分	試験条件			ロサルヒド配合錠 LD「明治」	プレミネント® 配合錠 LD	判定
	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）	
ロサルタンカリウム	50 回転	① pH1.2	60 分	27.0	29.3	適合
			120 分	66.1	69.2	
		② pH4.0	20 分	46.5	34.0	適合
			180 分	92.7	85.2	
		③ pH6.8	f2 関数	46.5		適合
		④ 水	f2 関数	49.8		適合
	100 回転	② pH4.0	15 分	59.0	48.2	適合
			25 分	90.0	86.2	
ヒドロクロロチアジド	50 回転	① pH1.2	60 分	33.9	36.7	適合
			120 分	73.3	74.6	
		② pH4.0	f2 関数	49.9		適合
		③ pH6.8	10 分	28.2	33.7	適合
			45 分	99.3	86.1	
		④ 水	10 分	29.1	33.0	適合
			45 分	99.2	84.4	
	100 回転	② pH4.0	20 分	83.6	74.3	適合
			25 分	96.5	89.2	

(n=12)

ロサルヒド配合錠 HD「明治」[10)]

試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法　溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL、試験液温度：37±0.5℃

試験条件：試験液①：日局溶出試験第 1 液（pH1.2）

試験液②：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH3.5）

試験液③：薄めた McIlvaine の緩衝液（pH4.5）

試験液④：日局溶出試験第 2 液（pH6.8）

試験液⑤：水

回転数：ロサルタンカリウム

毎分 50 回転（試験液①、試験液③、試験液④及び試験液⑤）

毎分 100 回転（試験液③）

ヒドロクロロチアジド

毎分 50 回転（試験液①、試験液②、試験液④及び試験液⑤）

毎分 100 回転（試験液②）

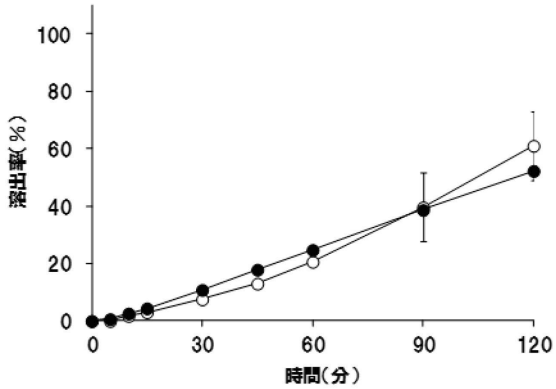
判定基準：

試験液（回転数）	判定基準	
	ロサルタンカリウム	ヒドロクロロチアジド
pH1.2（50 回転）	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。	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。

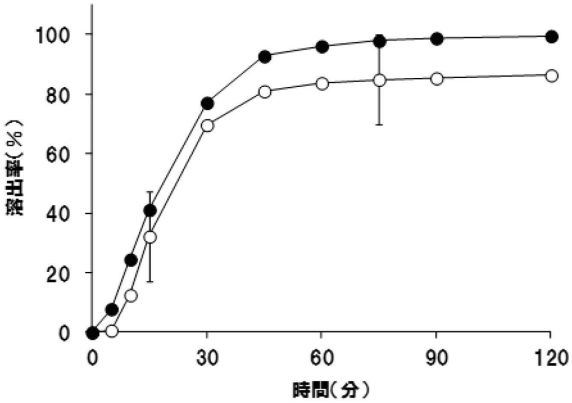
試験液（回転数）	判定基準	
	ロサルタンカリウム	ヒドロクロロチアジド
pH3.5（50 回転）		標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
pH4.5（50 回転）	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%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。	
pH6.8（50 回転）	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。	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。
水（50 回転）	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。	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。
pH3.5（100 回転）		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。
pH4.5（100 回転）	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。	

試験結果：各試験条件におけるロサルヒド配合錠 HD「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

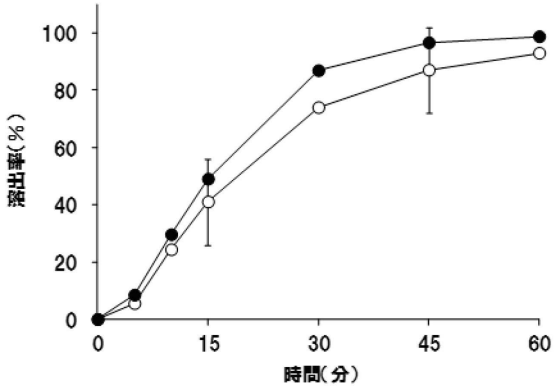
試験液①：pH1.2(50回転)



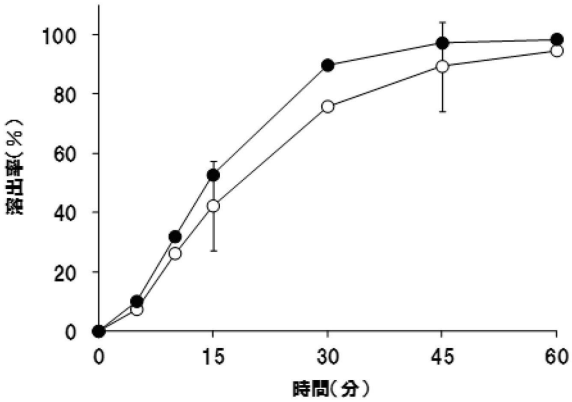
試験液③：pH4.5(50回転)



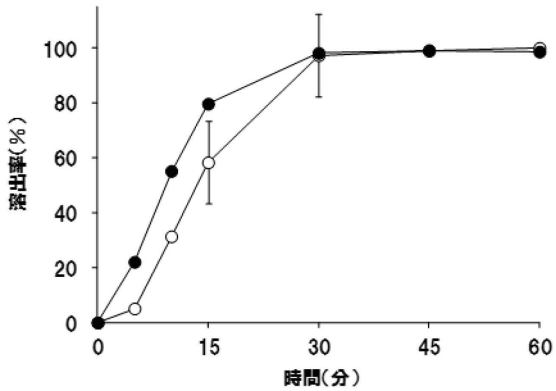
試験液④：pH6.8(50回転)



試験液⑤：水(50回転)



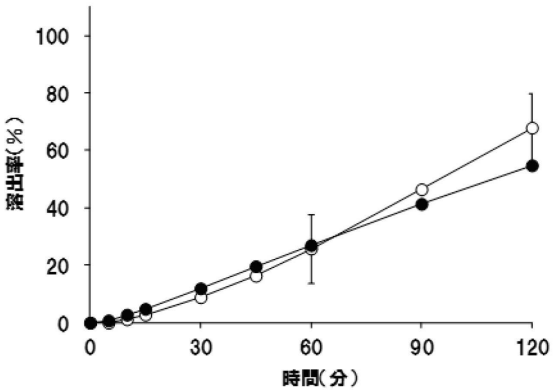
試験液③：pH4.5(100回転)



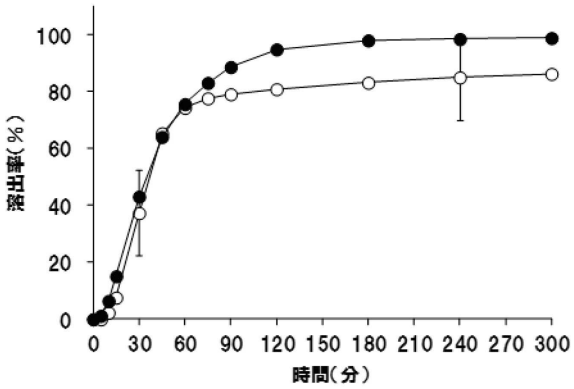
●：試験製剤（ロサルヒド配合錠HD「明治」）
○：標準製剤（プレミネント®配合錠HD）
：判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図Ⅳ-3　ロサルヒド配合錠HD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較、ロサルタンカリウム）

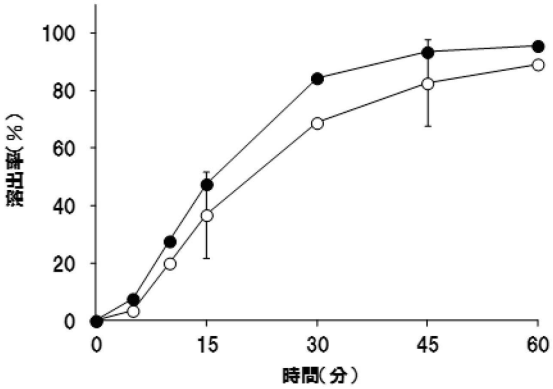
試験液①：pH1.2(50回転)



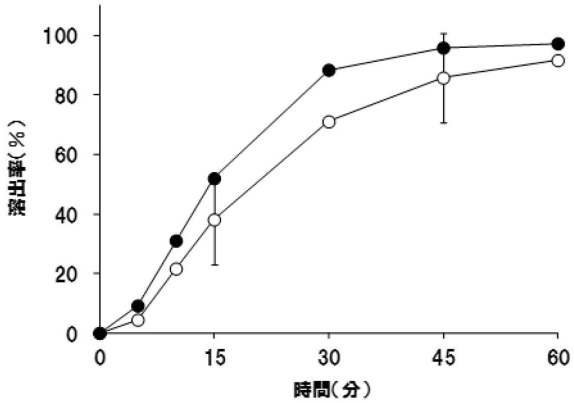
試験液②：pH3.5(50回転)



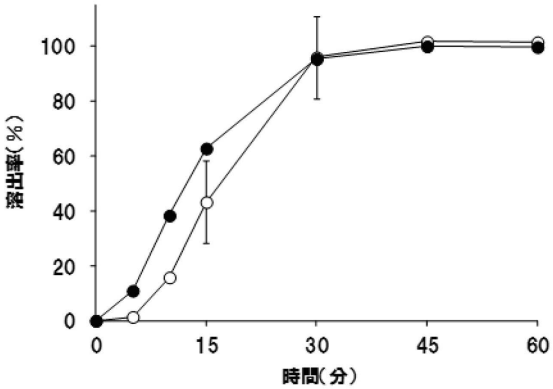
試験液④：pH6.8(50回転)



試験液⑤：水(50回転)



試験液②：pH3.5(100回転)



●：試験製剤(ロサルヒド®配合錠HD「明治」)
○：標準製剤(プレミネント®配合錠HD)
：判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図Ⅳ-4　ロサルヒド配合錠 HD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較、ヒドロクロロチアジド）

表Ⅳ-2　ロサルヒド配合錠HD「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

成分	試験条件			ロサルヒド配合錠HD「明治」	プレミネント®配合錠HD	判定
	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）	
ロサルタンカリウム	50回転	① pH1.2	90分	38.68	39.63	適合
			120分	52.29	61.04	
		③ pH4.5	15分	41.17	32.21	適合
			75分	97.87	84.84	
		④ pH6.8	15分	48.98	41.02	適合
			45分	96.54	86.98	
		⑤ 水	15分	52.65	42.24	適合
			45分	97.16	89.26	
	100回転	③ pH4.5	f2関数	45.4		適合
ヒドロクロロチアジド	50回転	① pH1.2	f2関数	56.9		適合
		② pH3.5	30分	43.11	37.33	適合
			240分	98.49	85.01	
		④ pH6.8	15分	47.56	36.81	適合
			45分	93.52	82.66	
		⑤ 水	15分	51.98	38.12	適合
			45分	95.84	85.79	
	100回転	② pH3.5	f2関数	47.2		適合

(n=12)

＜公的溶出試験への適合性：日本薬局方に基づく溶出試験＞
ロサルヒド配合錠LD「明治」及びロサルヒド配合錠HD「明治」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[11)]。

試験条件
　試験方法：日本薬局方　溶出試験法（回転バスケット法）
　試験液：水、900mL
　回転数：毎分100回転
　溶出規格：
　ロサルタンカリウム　：30分間の溶出率は85%以上である。
　ヒドロクロロチアジド：45分間の溶出率は80%以上である。

試験結果
ロサルヒド配合錠LD「明治」:
ロサルタンカリウム：30分間の溶出率は97.5～100.6%であり、規格に適合した。(n=6)
ヒドロクロロチアジド：45分間の溶出率は97.7～100.7%であり、規格に適合した。(n=6)
ロサルヒド配合錠HD「明治」:
ロサルタンカリウム：30分間の溶出率は96.0～102.5%であり、規格に適合した。(n=54)
ヒドロクロロチアジド：45分間の溶出率は97.2～103.7%であり、規格に適合した。(n=54)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ロサルヒド配合錠 LD「明治」〉

PTP 包装　100 錠（10 錠×10）

〈ロサルヒド配合錠 HD「明治」〉

PTP 包装　100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ロサルヒド配合錠 LD「明治」：

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル（PVC）、アルミニウム

ピロー：ポリエチレン(PE)、アルミニウム

バンド：ポリプロピレン(PP)

外箱：紙

ロサルヒド配合錠 HD「明治」：

PTP 包装

PTP シート：ポリプロピレン(PP)、アルミニウム

ピロー：ポリエチレン(PE)、アルミニウム

外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

高血圧症

２．効能又は効果に関する注意

5.効能・効果に関連する注意

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。

３．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法・用量に関連する注意

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。[8.1 参照]

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1）有効性検証試験

該当資料なし

2）安全性試験

該当資料なし

(5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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[12)]

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬／サイアザイド系利尿薬 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、バルサルタン／ヒドロクロロチアジド、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド、イルベサルタン／トリクロルメチアジド
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：
バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、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
サイアザイド系利尿薬：
トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

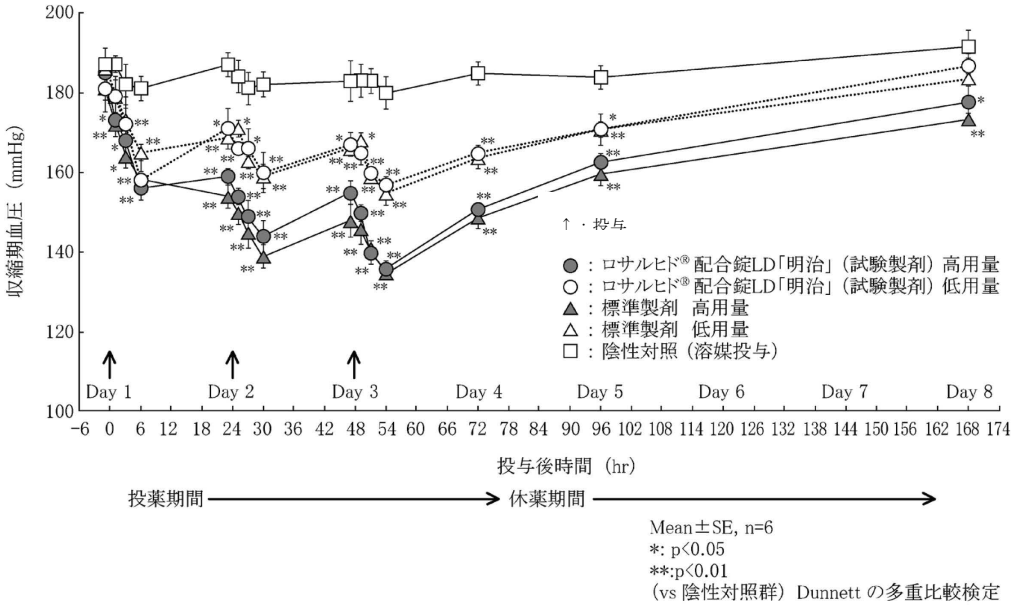
２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

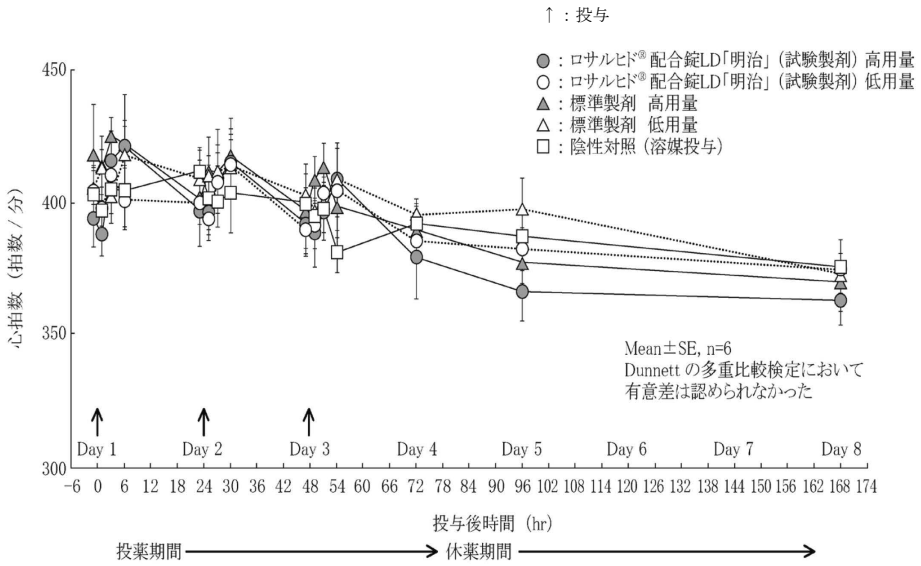
本剤の配合成分であるロサルタンカリウム（ロサルタン）は、経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ（AⅡ）が作用する受容体（AT1 受容体）に極めて高い親和性を示し、AⅡの作用を選択的に拮抗することにより降圧効果を発揮する[2)]。ロサルタンは、レニン・アンジオテンシン系（RAS）が活性化されている高レニン性高血圧モデルにおいて著明な降圧効果を示し[13,14)]、逆に RAS の関与が少ない低レニン性高血圧モデルにおける降圧効果は弱いことが知られている[14)]。一方の配合成分であるヒドロクロロチアジドは、チアジド系の降圧利尿薬である。ヒドロクロロチアジドの降圧機序に関しては、尿細管におけるナトリウム再吸収抑制作用による循環血液量減少作用が考えられている[2)]。また、ヒドロクロロチアジドはその利尿作用により RAS の活性化を起こす[15)]。
したがって、本剤は RAS 活性化状態で著明な降圧効果を示すロサルタンと RAS を活性化させるヒドロクロロチアジドとの配合剤であるため、両成分の併用投与は各単剤投与に比較しより顕著な降圧効果を示すと考える。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

＜自然発症高血圧ラット（SHR）を用いた降圧作用の評価（ラット、*in vivo*）＞[16)]
自然発症高血圧ラット(SHR)にロサルヒド配合錠LD「明治」（試験製剤）及びプレミネント®配合錠LD（標準製剤）を、ロサルタンカリウム5mg/kg・ヒドロクロロチアジド1.25mg/kg及びロサルタンカリウム15mg/kg・ヒドロクロロチアジド3.75mg/kgの2用量で、1日1回、3日間反復経口投与し、初回投与日から最終投与5日後まで血圧及び心拍数を測定した。その結果、各用量で初回投与日から血圧が低下し、投与期間中は効果が持続した。最終投与終了後は徐々に血圧が回復し、投与終了後に投与前値よりも血圧が高くなるようなリバウンド現象は観察されなかった。また、投与による心拍数への影響はみられなかった。



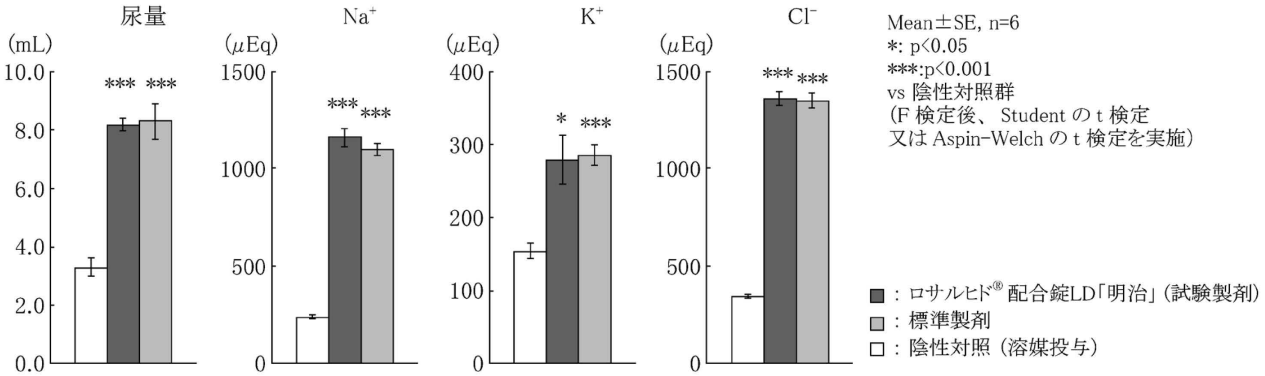
図Ⅵ-1　自然発症高血圧ラット(SHR)にロサルヒド配合錠 LD「明治」及び標準製剤を投与した時の収縮期血圧に対する効果



図Ⅵ-2　自然発症高血圧ラット(SHR)にロサルヒド配合錠 LD「明治」（試験製剤）及び標準製剤を投与した時の心拍数に対する効果

＜自然発症高血圧ラット（SHR）を用いた利尿作用の評価（ラット、*in vivo*）＞[16)]

自然発症高血圧ラット(SHR)にロサルヒド配合錠 LD「明治」（試験製剤）及びプレミネント®配合錠 LD（標準製剤）を、ロサルタンカリウム 15mg/kg・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 5 時間の尿量及び尿中電解質濃度（Na^+、K^+及び Cl^-）を測定した。その結果、尿量及び尿中電解質量が増加し、利尿作用が認められた。



図Ⅵ-3　自然発症高血圧ラット(SHR)にロサルヒド配合錠 LD「明治」（試験製剤）及び標準製剤を投与した時の尿量及び尿中電解質濃度に対する効果

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

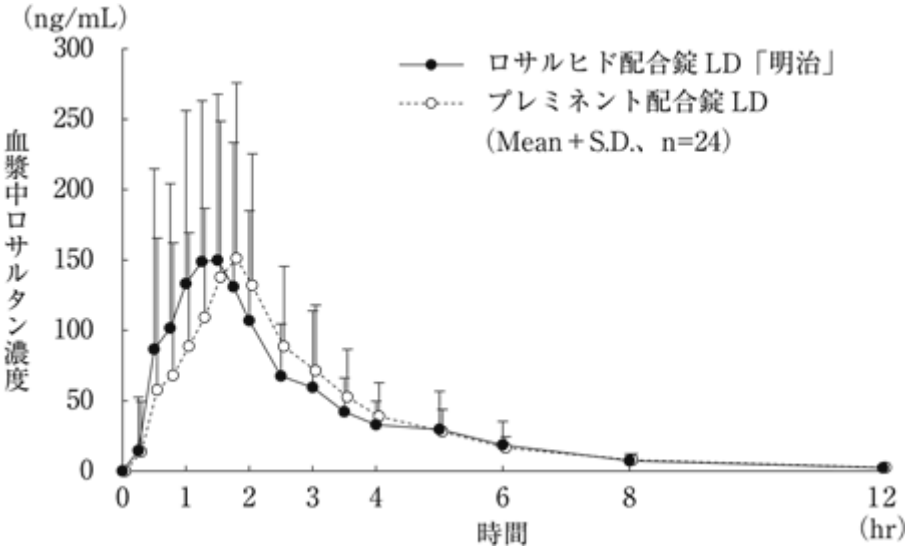
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞

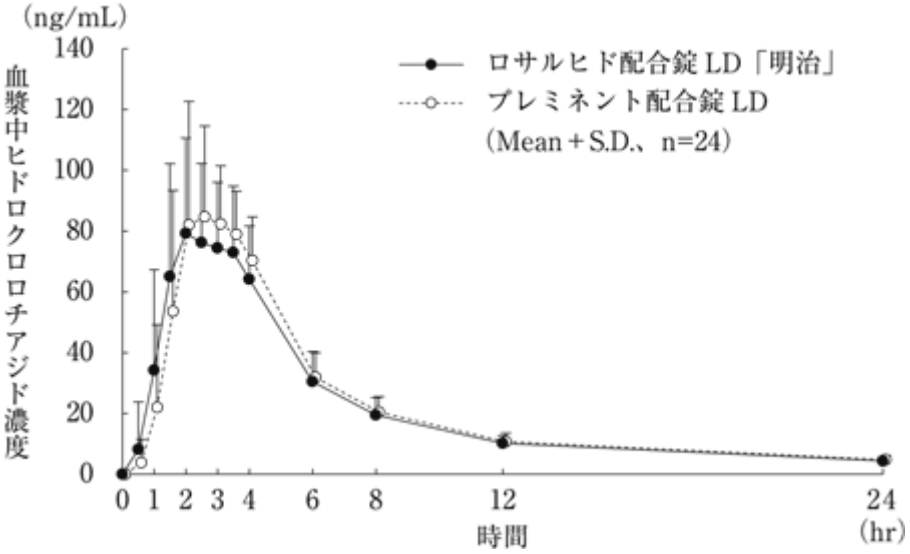
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、一部改正 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1)」

ロサルヒド配合錠 LD「明治」:

ロサルヒド配合錠 LD「明治」とプレミネント配合錠 LD 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 50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg）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った。これらの結果及び、溶出試験における溶出挙動に類似性が認められたことから、両剤の生物学的同等性が確認された。また、ロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血漿中濃度を測定し、薬物動態を確認したところ、両剤で同様な結果が得られた[9)]。



図Ⅶ-1　LD 錠投与時の血漿中ロサルタン濃度推移

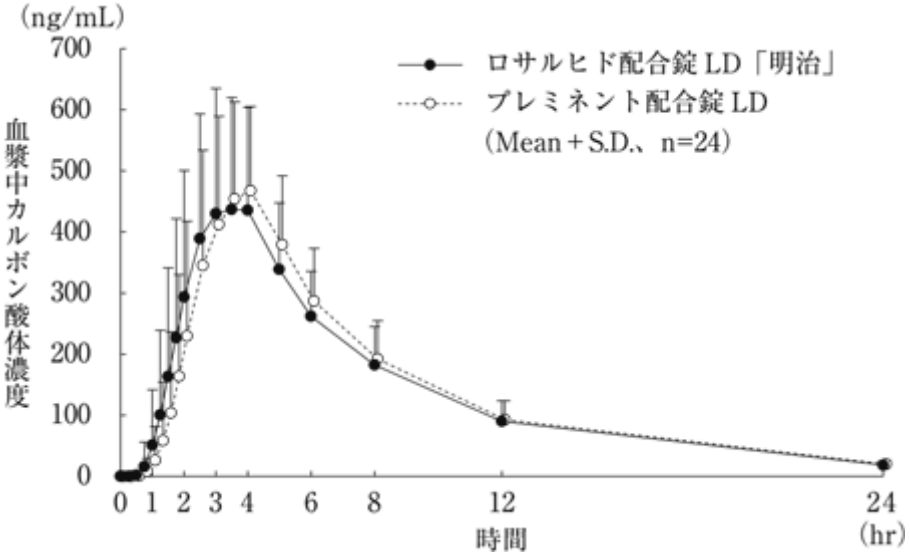


図Ⅶ-2　LD 錠投与時の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移

表Ⅶ-1　LD 錠投与時の薬物動態パラメータ

		被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルタン	ロサルヒド配合錠LD「明治」	24	424.7±150.5	267.3±135.1	1.50±1.22	2.22±0.45
	プレミネント配合錠LD	24	422.6±171.0	233.5±105.6	1.47±0.78	2.18±0.39
ヒドロクロロチアジド	ロサルヒド配合錠LD「明治」	24	513.0±94.6	93.5±21.8	2.54±1.07	8.02±1.38
	プレミネント配合錠LD	24	530.1±93.6	101.1±28.7	2.60±0.74	8.13±1.19

Mean±S.D.



図Ⅶ-3　LD 錠投与時の血漿中カルボン酸体濃度推移

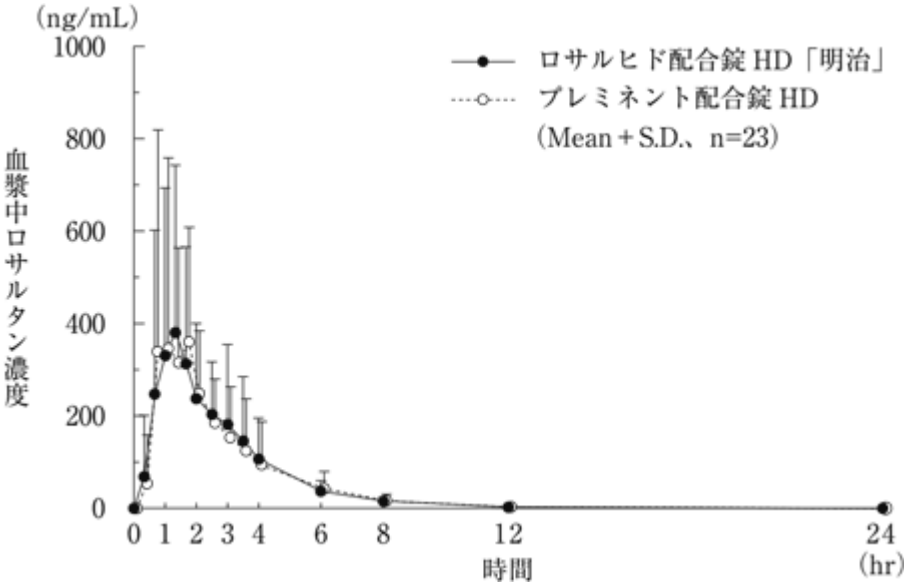
表Ⅶ-2　LD 錠投与時のカルボン酸体薬物動態パラメータ

	被験者数	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「明治」	24	3316.0±777.3	503.7±155.7	3.60±1.54	4.97±0.55
プレミネント配合錠 LD	24	3376.8±803.4	502.3±135.3	3.54±0.86	5.06±0.63

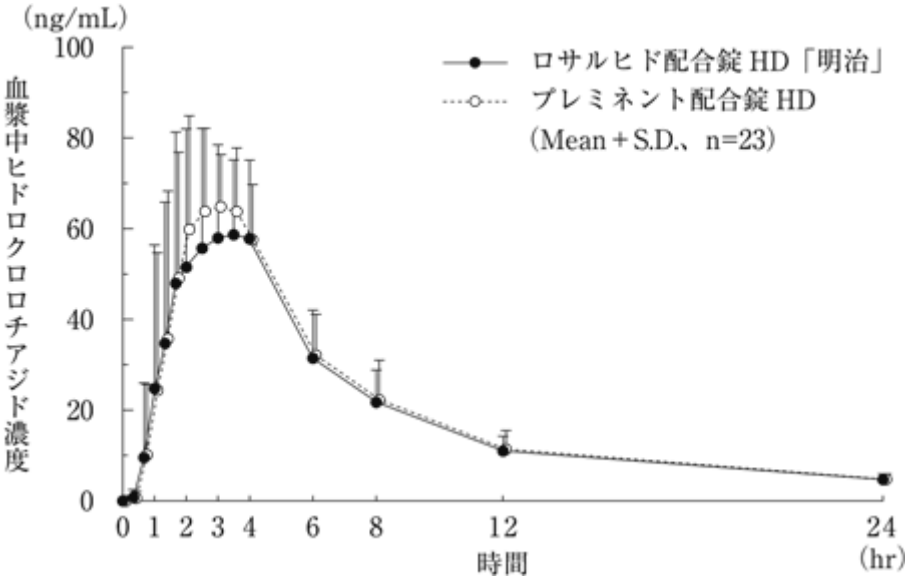
Mean±S.D.

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「明治」:
ロサルヒド配合錠 HD「明治」とプレミネント配合錠 HD 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 100mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg）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 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、両剤の生物学的同等性が確認された。また、ロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体の血漿中濃度を測定し、薬物動態を確認したところ、両剤で同様な結果が得られた[17]。



図Ⅶ-4　HD 錠投与時の血漿中ロサルタン濃度推移

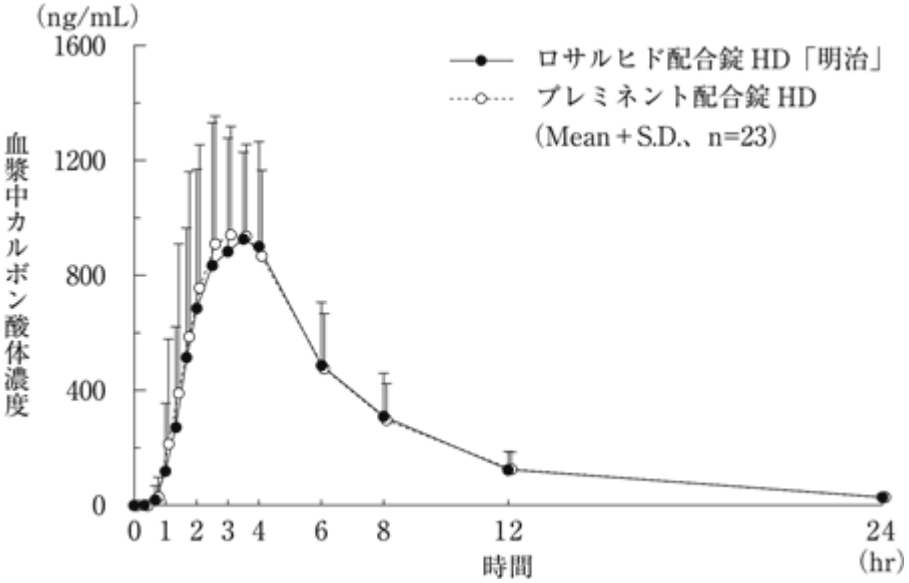


図Ⅶ-5　HD 錠投与時の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移

表Ⅶ-3　HD 錠投与時の薬物動態パラメータ

		被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルタン	ロサルヒド配合錠 HD「明治」	23	1082.9±372.0	676.7±296.0	1.74±0.99	1.82±0.52
	プレミネント配合錠 HD	23	1083.2±327.2	720.9±371.2	1.56±0.77	1.95±0.55
ヒドロクロロチアジド	ロサルヒド配合錠 HD「明治」	23	463.6±102.9	74.2±23.1	3.03±1.61	7.48±1.35
	プレミネント配合錠 HD	23	483.9±85.4	77.8±17.8	2.80±1.10	7.22±1.04

Mean±S.D.



図Ⅶ-6　HD 錠投与時の血漿中カルボン酸体濃度推移

表Ⅶ-4　HD 錠投与時カルボン酸体薬物動態パラメータ

	被験者数	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠 HD「明治」	23	6099.4±1331.2	1187.2±312.6	3.03±0.95	4.71±0.53
プレミネント配合錠 HD	23	6200.9±1318.7	1191.3±344.5	2.96±1.28	4.76±0.54

Mean±S.D.

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ.4.吸収」の項参照

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モーメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ロサルヒド配合錠 LD「明治」[9]：

	消失速度定数 kel(hr^{-1})
ロサルタン	0.3250±0.0700
ヒドロクロロチアジド	0.0884±0.0123
カルボン酸体	0.1408±0.0137

(Mean±S.D.、n=24)

ロサルヒド配合錠 HD「明治」[17]：

	消失速度定数 kel(hr^{-1})
ロサルタン	0.414920±0.131014
ヒドロクロロチアジド	0.095489±0.016434
カルボン酸体	0.149021±0.016246

(Mean±S.D.、n=23)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

以下の報告がある。

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を食後投与時、空腹時投与に比べロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）が遅延（0.7～1.7 時間）。ロサルタンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は差がなかったものの、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 17%及び 22%低下したが、臨床上問題とならない程度[2)、3)]。

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg を食後投与時、空腹時投与に比べロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）が遅延(2.0～2.8 時間)。ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 22%、23%及び 11%低下したが、臨床上問題とならない程度[3)]。

５．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

該当資料なし

「Ⅷ.6.(6)授乳婦」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

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

以下の報告がある[2)]。

ロサルタンカリウム：ロサルタン及びカルボン酸体のヒト血漿タンパク結合率はいずれも 99%以上（外国人データ）

ヒドロクロロチアジド：血清タンパク結合率は 22%（外国人データ）

６．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある[2)]。

ロサルタンカリウムは主に肝臓で代謝され、ヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されない。

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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）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。

また以下の報告がある[18)]。

ロサルタンカリウム：

ロサルタンからカルボン酸体への代謝、および不活性代謝物への代謝は CYP2C9 と CYP3A4 によって行われる。

(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活性比、存在比率

ロサルタンカリウムの代謝物であるカルボン酸体は活性代謝物である。

７．排泄

該当資料なし

以下の報告がある[2)、3)]。

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を空腹時に単回経口投与後 48 時間までに、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドが、尿中にそれぞれ投与量の 3.7%、7.7%及び 66.6%排泄された。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

以下の報告がある[3)]。

ロサルタンカリウム：

透析患者に投与時、ロサルタンおよびカルボン酸は透析により血漿中から除去されなことが報告されている（外国人データ）。

10．特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者

該当資料なし

以下の報告がある[3)]。

腎機能障害を伴う高血圧症患者（血清クレアチニン値 1.5～2.5mg/dL）にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のロサルタン及びカルボン酸体の C_{max} は、腎機能正常患者に比べ 1.2 倍高く、AUC_{0-24hr} は 1.5～1.7 倍高かった。ヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、それぞれ腎機能正常患者の 1.4 倍及び 2.2 倍、腎クリアランスは 27%であった。

(2)肝機能障害患者
「Ⅷ.6.(3)肝機能障害患者」の項参照

(3)高齢者
該当資料なし。
以下の報告がある[3)]。
ロサルタンカリウム錠：
健康高齢者および健康非高齢者に、50mg を空腹時 1 回経口投与時、ロサルタンの吸収速度および血漿中からの消失に差はみられなかったが、高齢者ではロサルタンの Cmax 及び AUC は非高齢者の約 2 倍を示した。一方、高齢者におけるカルボン酸体の平均 Cmax 及び AUC は、非高齢者に比べてそれぞれ約 25 及び 27%の軽度な増加であった。
ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠：
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後のロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度は、非高齢者と差はなく、ヒドロクロロチアジドの吸収も非高齢者と差がなかった（外国人データ）。(「Ⅷ.6.(8)高齢者」の項参照)

11. その他

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.4 重篤な肝機能障害のある患者［9.3.1 参照］
2.5 無尿の患者又は透析患者［9.2.1 参照］
2.6 急性腎障害の患者［9.2.2 参照］
2.7 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。］［9.1.2、11.1.7、11.1.15 参照］
2.8 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）［10.1 参照］
2.9 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［10.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意
8.1 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。［7.参照］
8.2 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、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。
8.3 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。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。［9.1.2、11.1.7 参照］
8.4 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。［9.1.8 参照］
8.5 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。［9.1.8 参照］
8.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは重篤な血液障害を発現させるおそれがあるので、

定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]

8.7 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。

8.8 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある。

8.9 本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。

8.10 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。

8.11 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。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。

9.1.2 血清カリウム値異常の患者

低カリウム血症又は高カリウム血症を起こすおそれがある。[2.7、8.3、9.1.3、11.1.7 参照]

9.1.3 高カリウム血症の患者

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。本剤の成分であるロサルタンカリウムは、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

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。[9.1.2、11.1.7 参照]

9.1.4 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。

9.1.5 体液量が減少している患者（水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）

一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.6 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。特に、厳重な減塩療法中の患者では、一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5、11.1.15 参照]

9.1.7 重篤な冠動脈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。

9.1.8 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。[8.4、8.5 参照]

9.1.9 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。

9.1.10 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。

9.1.11 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 無尿の患者又は透析患者

投与しないこと。[2.5 参照]

9.2.2 急性腎障害の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。[2.6 参照]

9.2.3 腎機能障害患者（血清クレアチニン値 2.0mg/dL 超）

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。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。

9.2.4 腎機能低下患者（血清クレアチニン値 1.5～2.0mg/dL）

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。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。

（解説）

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.5、2.6」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往のある患者（ただし、重篤な肝機能障害のある患者を除く）

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。[9.3.1 参照]

（解説）

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.4」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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[19,20]。

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。[9.5 参照]

(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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。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。なお、チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。[2.3、9.4.1 参照]

(解説)

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.3」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。ヒドロクロロチアジドは、ヒト母乳中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。乳児は電解質バランスがくずれやすい。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 一般に生理機能が低下している。

9.8.2 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。

9.8.3 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かった（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）。

9.8.4 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。

9.8.5 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。

9.8.6 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
アリスキレン ラジレス	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	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。

（糖尿病患者に使用する場合。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。） ［2.8 参照］	スク増加が報告されている。	
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） ［2.9 参照］	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

10.2 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。
利尿降圧剤： フロセミド トリクロルメチアジド等 ［11.1.5 参照］	一過性の血圧低下を起こすおそれがある。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
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。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。	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。	
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	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起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	本剤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。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、リチウムの蓄積が起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。
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

速効型インスリン分泌促進薬		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	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。
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

11.副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹があらわれることがある。

11.1.3 急性肝炎又は劇症肝炎（いずれも頻度不明）

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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。[9.1.5、9.1.6、10.2参照]

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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た場合には、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。

11.1.7 低カリウム血症、高カリウム血症（いずれも頻度不明）

血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等があらわれることがある。[2.7、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.8 不整脈（頻度不明）

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。

11.1.9 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.10 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

[8.6参照]

11.1.11 壊死性血管炎（頻度不明）

11.1.12 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（いずれも頻度不明）

間質性肺炎、肺水腫があらわれることがある。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[21～24]。

11.1.13 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）

11.1.14 低血糖（頻度不明）

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。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.15 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、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。[2.7、9.1.6参照]

11.1.16 急性近視、閉塞隅角緑内障（いずれも頻度不明）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満[注)]	頻度不明
精神神経系	めまい、浮遊感、眠気、頭痛	耳鳴、不眠、知覚異常
循環器系	低血圧、起立性低血圧、動悸	調律障害（頻脈等）、胸痛
消化器	嘔吐・嘔気	口内炎、下痢、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膵炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇
肝臓	黄疸、肝機能障害（AST上昇、ALT上昇、LDH上昇等）	
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
皮膚	発疹、蕁麻疹	多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑、そう痒、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス
血液	貧血、赤血球数増加、赤血球数減少、ヘマトクリット低下、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、白血球数増加、リンパ球数増加	好酸球数増加、好中球百分率増加、リンパ球数減少
その他	倦怠感、CK上昇、高尿酸血症、高血糖症、頚部異和感、多汗、頻尿、CRP増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、BNP増加	発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、黄視症、ほてり、浮腫、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、筋痙攣、関節痛、鼻閉、紫斑、呼

		吸困難、血清脂質増加、女性化乳房

注）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、50mg/12.5mg、50mg/6.25mg、25mg/6.25mg を投与した臨床試験を含む。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

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。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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[25,26]。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

SD 系ラットを用いた急性毒性試験＜ラット＞[16)]

SD 系ラットに、有効成分であるロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジドとして、ロサルタンカリウム 100mg/kg・ヒドロクロロチアジド 25mg/kg の用量で単回経口投与し、急性期の毒性を評価した。試験群の例数は 3 匹とした。その結果、死亡は認められず、投与後の一般状態にも変化は認められなかった。体重は、溶媒投与群と同様に推移した。投与から 7 日後に実施した剖検では、毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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「明治」　　処方箋医薬品[注)]
　　ロサルヒド配合錠 HD「明治」　　処方箋医薬品[注)]
　　注）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　　該当しない
　　ヒドロクロロチアジド　　該当しない

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：ロサルヒド配合錠 LD･HD「明治」を使用する女性の患者さんへ

６．同一成分・同効薬

同一成分薬　：プレミネント®配合錠 LD、プレミネント®配合錠 HD
同　効　薬[12)]：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

７．国際誕生年月日

1995 年 2 月[3)]

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロサルヒド配合錠 LD「明治」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00373000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月 20 日
ロサルヒド配合錠 HD「明治」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00233000	2016 年 6 月 17 日	2016 年 6 月 17 日

ロサルヒド配合錠 LD「明治」、ロサルヒド配合錠 HD「明治」はいずれも製造販売を中止した（2022 年 10 月）。

経過措置移行日：令和 5 年 4 月 1 日、経過措置期限：令和 6 年 3 月 31 日

（令和 5 年 3 月 3 日付厚生労働省告示第 59 号）

９．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

ロサルヒド配合錠LD「明治」：
2016年3月16日：用法及び用量の変更（ロサルヒド配合錠HD「明治」製造販売承認取得に伴う変更）

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	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「明治」	2149110F1325	2149110F1325	123408401	622340801
ロサルヒド配合錠HD「明治」	2149110F2275	2149110F2275	125028201	622502801

14. 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) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (World Health Organization)
2) 第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）
3) 日本薬局方医薬品情報 2021（JPDI2021）（株式会社じほう）
4) 第十八改正日本薬局方
5) ロサルヒド配合錠 LD「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D001626】
6) ロサルヒド配合錠 LD「明治」の苛酷試験に関する資料（社内資料）【D001627】
7) ロサルヒド配合錠 HD「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D001620】
8) ロサルヒド配合錠 HD「明治」の苛酷試験に関する資料（社内資料）【D001621】
9) ロサルヒド配合錠 LD「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000193】
10) ロサルヒド配合錠 HD「明治」の溶出試験に関する資料（社内資料）【D001625】
11) ロサルヒド配合錠 LD・HD 「明治」の溶出性（日本薬局方溶出試験）に関する資料（社内資料）【D000195】
12) 薬剤分類情報閲覧システム＜https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/＞（2023/4/14 アクセス）
13) 岡田 恵 他：基礎と臨床 28(13) 4063-4073 (1994)
14) Wong P C, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990；252：726-732 (PMID:2179532)
15) Lijnen P, et al. Br J Clin Pharmacol. 1981；12：387-392 (PMID:7028060)
16) 矢來 幸弘 他：診療と新薬 51(1) 6-11 (2014)
17) ロサルヒド配合錠 HD「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000194】
18) グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版（上巻）（廣川書店）
19) 阿部真 他：周産期医学 47(10) 1353-1355 (2017)
20) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌 29 49-54 (2021)
21) Rai A, et al.Am J Respir Crit Care Med. 2016；193：A1890
22) Jansson PS, et al.J Emerg Med. 2018；55：836-840 (PMID:30314927)
23) Vadas P. Am J Emerg Med. 2020；38：1299.e1-1299.e2 (PMID:32139213)
24) Kane SP, et al. Perfusion. 2018；33：320-322 (PMID:29173003)
25) Pottegard, A, *et al.*：J. Intern. Med. 2017；282：322-331 (PMID:28480532)
26) Pedersen, SA, *et al.*：J. Am. Acad. Dermatol. 2018；78：673-681 (PMID:29217346)

２．その他の参考文献

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外における発売状況は以下の通りである。(2023 年 4 月時点)

国名	販売名
米国	HYZAAR® 他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における承認された用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況と異なる。

4. 効能・効果

高血圧症

6. 用法・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。

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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。

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。[9.5 参照]

(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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。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。なお、チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。ヒドロクロロチアジドは、ヒト母乳中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国添付文書 (2023 年 3 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> HYZAAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue HYZAAR assoon as possible. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> *Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly. *Fetal/Neonatal Adverse Reactions* Losartan: Use of drugs that act on the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: oligohydramnios, reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue HYZAAR, unless it is considered lifesaving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe neonates with histories of in utero exposure to HYZAAR for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of in utero exposure to HYZAAR, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function. Hydrochlorothiazide: Thiazides can cross the placenta, and concentrations reached in the umbilical vein approach those in the maternal plasma. Hydrochlorothiazide, like other

出典	記載内容
	diuretics, can cause placental hypoperfusion. It accumulates in the amniotic fluid, with reported concentrations up to 19 times higher than in umbilical vein plasma. Use of thiazides during pregnancy is associated with a risk of fetal or neonatal jaundice or thrombocytopenia. Since they do not alter the course of pre-eclampsia, these drugs should not be used to treat hypertension in pregnant women. The use of hydrochlorothiazide for other indications in pregnancy should be avoided. Data *Animal Data* There was no evidence of teratogenicity in rats or rabbits treated with a maximum losartan potassium dose of 10mg/kg/day in combination with 2.5mg/kg/day of hydrochlorothiazide. At these dosages, respective exposures (AUCs) of losartan, its active metabolite, and hydrochlorothiazide in rabbits were approximately 5, 1.5, and 1.0 times those achieved in humans with 100mg losartan in combination with 25mg hydrochlorothiazide. AUC values for losartan, its active metabolite and hydrochlorothiazide, extrapolated from data obtained with losartan administered to rats at a dose of 50mg/kg/day in combination with 12.5mg/kg/day of hydrochlorothiazide, were approximately 6, 2, and 2times greater than those achieved in humans with 100mg of losartan in combination with 25mg of hydrochlorothiazide. Fetal toxicity in rats, as evidenced by a slight increase in supernumerary ribs, was observed when females were treated prior to and throughout gestation with 10mg/kg/day losartan in combination with 2.5mg/kg/day hydrochlorothiazide. As also observed in studies with losartan alone, adverse fetal and neonatal effects, including decreased body weight, renal toxicity, and mortality, occurred when pregnant rats were treated during late gestation and/or lactation with 50mg/kg/day losartan in combination with 12.5mg/kg/day hydrochlorothiazide. Respective AUCs for losartan, its active metabolite and hydrochlorothiazide at these dosages in rats were approximately 35, 10 and 10 times greater than those achieved in humans with the administration of 100mg of losartan in combination with 25mg hydrochlorothiazide. When hydrochlorothiazide was administered without losartan to pregnant mice and rats during their respective periods of major organogenesis, at doses up to 3000 and 1000mg/kg/day, respectively, there was no evidence of harm to the fetus. 8.2 Lactation Risk Summary It is not known whether losartan is excreted in human milk, but significantlevels of losartan and its active metabolite were shown to be present in rat milk. Thiazides appear in human milk. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

	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※
	ヒドロクロロチアジド：C※

※：2023 年 4 月 14 日アクセス

https://webarchive.nla.gov.au/awa/20220816012655/https://www.tga.gov.au/updates-prescribing-medicines-pregnancy-database

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)

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.
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.

(2) 小児等への投与に関する情報
本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。乳児は電解質バランスがくずれやすい。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 3 月)	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of HYZAAR in pediatric patients have not been established. Neonates with a history of *in utero* exposure to HYZAAR: If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

米国の添付文書：HYZAAR® (2023 年 4 月 17 日アクセス)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020387s071lbl.pdf

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
TEL (03) 3273-3539　(0120) 093-396　FAX (03) 3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
TEL (03) 3273-3539　(0120) 093-396　FAX (03) 3272-2438

２．その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

IFLH016211