

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「アメル」
ロサルヒド[®]配合錠HD「アメル」

Losarhyd Combination Tablets「AMEL」

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「アメル」：有効成分[1錠中] 日局ロサルタンカリウム：50mg 日局ヒドロクロロチアジド：12.5mg ロサルヒド配合錠HD「アメル」：有効成分[1錠中] 日局ロサルタンカリウム：100mg 日局ヒドロクロロチアジド：12.5mg		
一般名	和名：ロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジド(JAN) 洋名：Losartan Potassium、Hydrochlorothiazide(JAN)		
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	HD
	製造販売承認年月日	2014年2月14日	2016年2月15日
	薬価基準収載年月日	2014年6月20日	2016年6月17日
	販売開始年月日	2014年6月20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：共和薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/		

本IFは2023年11月改訂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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 I F 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、I F を利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	3. 用法及び用量	21
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	21
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	21
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬理作用	25
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	26
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	26
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	30
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	30
3. 構造式又は示性式	4	4. 吸収	30
4. 分子式及び分子量	4	5. 分布	30
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	32
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	32
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	11. その他	32
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 剤形	7	1. 警告内容とその理由	33
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 力価	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	37
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	41
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 容器・包装	20	10. 過量投与	42
11. 別途提供される資材類	20	11. 適用上の注意	43
12. その他	20	12. その他の注意	43
V. 治療に関する項目	21		
1. 効能又は効果	21		
2. 効能又は効果に関連する注意	21		

IX. 非臨床試験に関する項目	44
1. 薬理試験.....	44
2. 毒性試験.....	44
X. 管理的事項に関する項目	45
1. 規制区分.....	45
2. 有効期間.....	45
3. 包装状態での貯法.....	45
4. 取扱い上の注意.....	45
5. 患者向け資材.....	45
6. 同一成分・同効薬.....	45
7. 国際誕生年月日.....	45
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.....	45
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.....	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	46
11. 再審査期間.....	46
12. 投薬期間制限に関する情報.....	46
13. 各種コード.....	46
14. 保険給付上の注意.....	46
X I . 文献	47
1. 引用文献.....	47
2. その他の参考文献.....	47
X II . 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況.....	48
2. 海外における臨床支援情報.....	48
X III . 備考	49
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.....	49
2. その他の関連資料.....	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」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、平成 26 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

また、ロサルヒド配合錠 LD「アメル」は、平成 28 年 2 月 17 日に規格追加品のロサルヒド配合錠 HD「アメル」の承認に伴い、用法用量を追加取得した。

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」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、平成 28 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) とチアジド系利用薬の配合剤である。
- 2) 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.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

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料、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料	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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 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 「アメル」

ロサルヒド®配合錠 HD 「アメル」

(2) 洋名

Losarhyd Combination Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ロサルタン」+「ヒドロクロロチアジド」、配合錠 **LD** は低用量「Low Dose」、配合錠 **HD** は高用量「High Dose」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

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)

ロサルタンカリウム

Losartan Potassium(JAN)、Losartan(INN)

ヒドロクロロチアジド

Hydrochlorothiazide(JAN、INN)

(3) ステム(s t e m)

ロサルタンカリウム

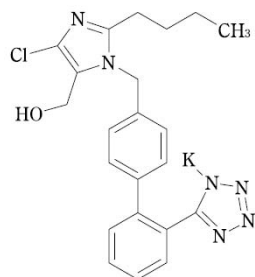
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

ヒドロクロロチアジド

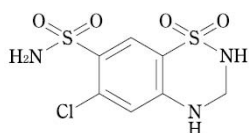
チアジド系利尿薬：-tizide

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：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.00

ヒドロクロロチアジド

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

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

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
メタノール エタノール(99.5)	溶けやすい

ヒドロクロロチアジド

溶 媒	日局表現
アセトン	溶けやすい
アセトニトリル	やや溶けにくい
水 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に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ヒドロクロロチアジド

融点：約 267℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(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、定量法

ロサルタンカリウム

有効成分の確認試験法：日本薬局方「ロサルタンカリウム」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル法(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)

有効成分の定量法：日本薬局方「ロサルタンカリウム」による
液体クロマトグラフィー

ヒドロクロロチアジド

有効成分の確認試験法：日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」による

- (1) クロモトロープ酸試液による呈色反応
- (2) 塩化バリウム試液による沈殿反応
- (3) 硝酸銀試液による沈殿反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法

有効成分の定量法：日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」による
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

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	フィルムコーティング錠		ロサルヒド LD アメル
	白色～帯黄白色	直径：約 8.9mm 厚さ：約 4.0mm 質量：約 246.0mg	
ロサルヒド配合錠 HD「アメル」	フィルムコーティング錠		ロサルヒド 配合錠 HD アメル
	白色～帯黄白色	長径：約 14.2mm 短径：約 7.1mm 厚さ：約 5.1mm 質量：約 432.0mg	

(3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	ロサルヒド配合錠 HD「アメル」
有効成分 [1錠中]	日局ロサルタンカリウム 50mg 日局ヒドロクロロチアジド 12.5mg	日局ロサルタンカリウム 100mg 日局ヒドロクロロチアジド 12.5mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファエー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファエー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性¹⁾

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」、ロサルヒド配合錠 HD「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

(2) 無包装下での安定性²⁾

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	グラシン紙分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

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(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形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「アメル」(試験製剤)及びプレミネント配合錠 LD (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：ロサルタンカリウム

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	f2 関数の値が 53 以上である。
	pH5.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

判定基準：ヒドロクロチアジド

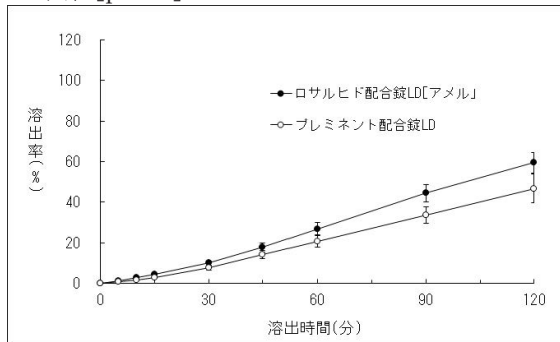
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	f2 関数の値が 46 以上である。
	pH5.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

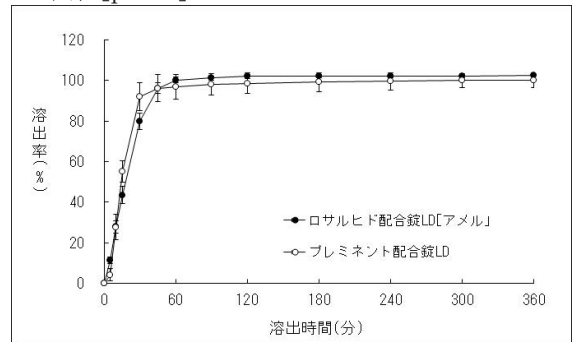
1) ロサルタンカリウム

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean \pm S.D.)

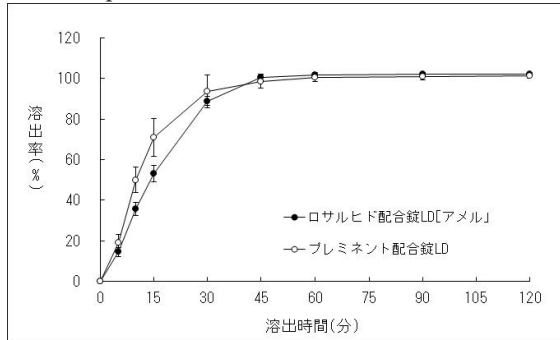
50 回転[pH1.2]



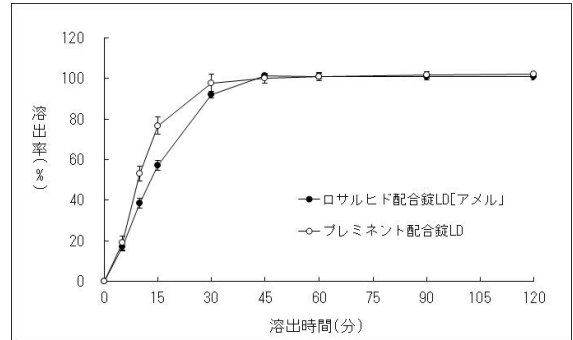
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

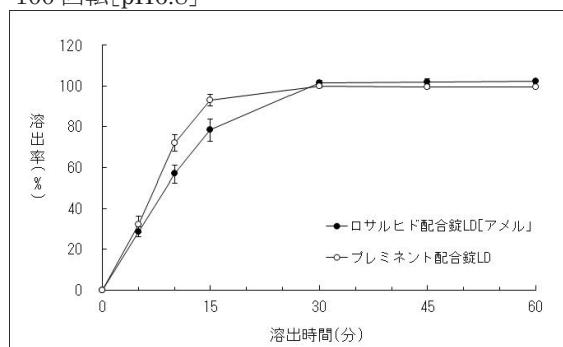


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

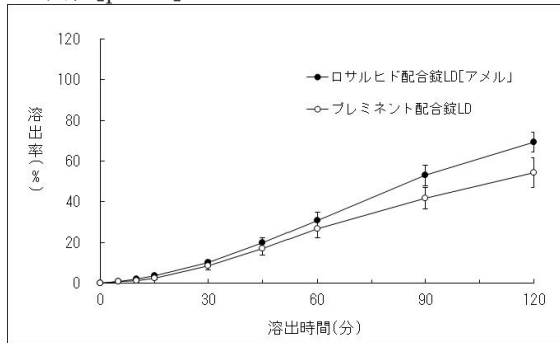
試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	f2 : 53 以上	22.5 分*	5.4	7.3	適合
				45 分	14.0	17.6	
				67.5 分*	24.0	31.0	
				90 分	33.6	44.4	
	pH5.0	f2 : 42 以上	15 分	55.0	43.5	適合	
30 分			91.9	79.8			
pH6.8	f2 : 42 以上	15 分	70.9	53.2	適合		
		30 分	93.6	88.9			
45 分	98.6	100.6					
水	f2 : 42 以上	15 分	76.7	57.0	適合		
		30 分	97.5	91.9			
45 分	100.0	101.1					
100	pH6.8	±15%	15 分	93.1	78.3	適合	

* : 内挿した値

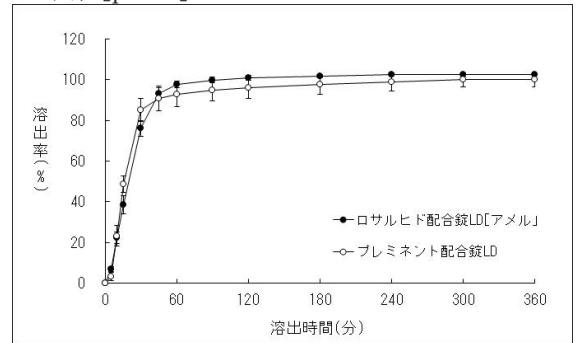
2) ヒドロクロロチアジド

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

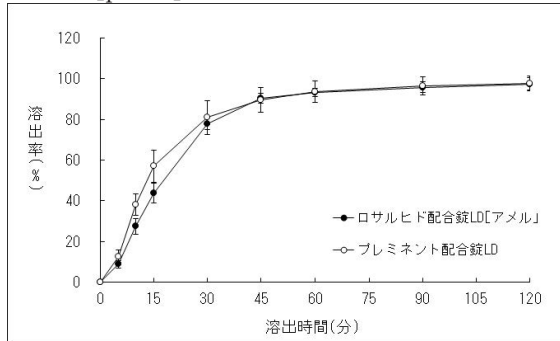
50 回転 [pH1.2]



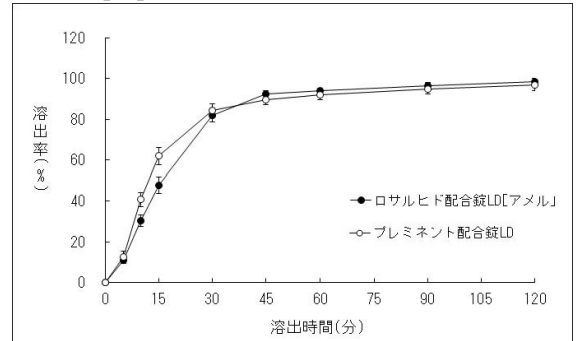
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.8]

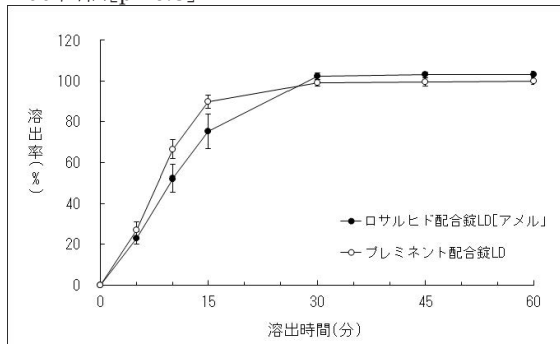


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	f2 : 46 以上	22.5 分* 45 分 67.5 分* 90 分	5.3 17.1 30.4 41.7	6.8 19.8 36.4 52.9	適合
		pH5.0	f2 : 42 以上	15 分 30 分 45 分	48.6 85.1 90.8	38.6 76.0 93.2	適合
		pH6.8	f2 : 42 以上	7.5 分* 15 分 22.5 分 30 分*	25.4 57.0 68.9 80.9	18.1 43.8 60.8 77.7	適合
		水	f2 : 42 以上	7.5 分* 15 分 22.5 分 30 分*	26.7 61.8 73.0 84.1	20.6 47.9 64.9 81.9	適合
	100	pH6.8	±15%	15 分	89.7	75.4	適合

* : 内挿した値

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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 HD「アメル」(試験製剤)及びロサルヒド配合錠 LD「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量 : 900 mL、温度 : 37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：ロサルタンカリウム

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	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。
	pH3.0	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±10%の範囲にある。
	pH6.8 水	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±10%の範囲にある。
100	pH3.0	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±10%の範囲にある。

判定基準：ヒドロクロロチアジド

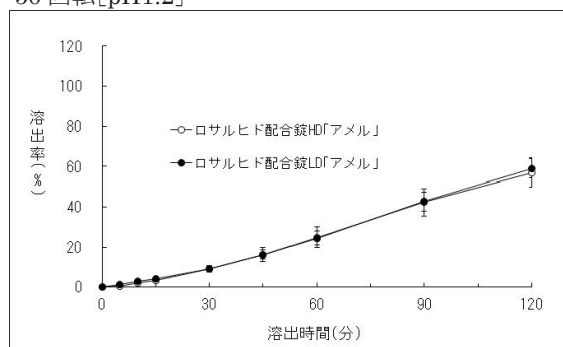
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。
	pH3.0 pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
	水	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
100	pH3.0	f2 関数の値が50以上である。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

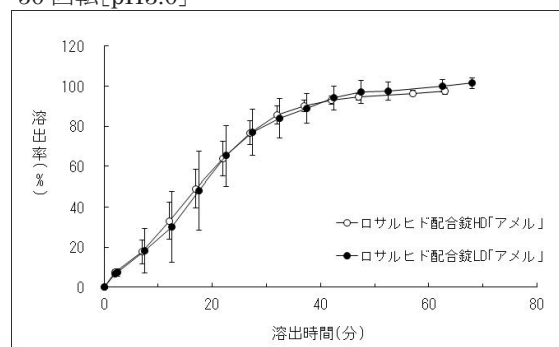
1) ロサルタンカリウム

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

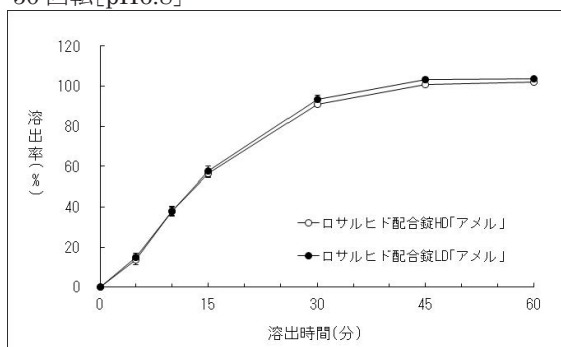
50回転[pH1.2]



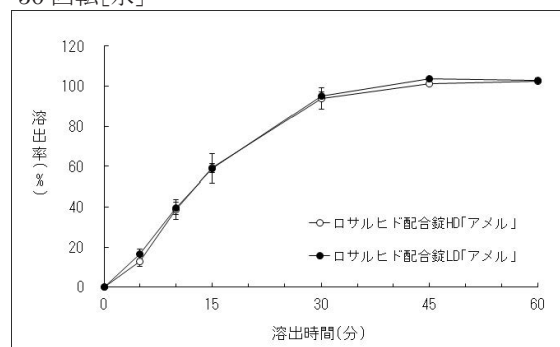
50回転[pH3.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH3.0]

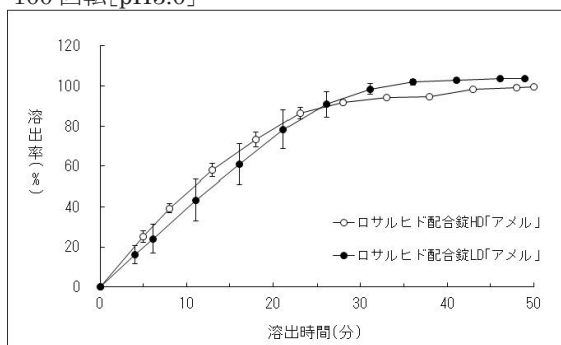


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	1/2の平均溶出率	60分	24.5	25.0	適合
			規定された試験時間	120分	59.0	56.9	
		pH3.0	40%付近	15.3分*	40.0	43.6*	適合
			85%付近	33.5分*	85.0	86.9*	
		pH6.8	60%付近	15分	57.5	56.4	適合
			85%付近	30分	93.6	90.8	
		水	60%付近	15分	59.0	59.2	適合
			85%付近	30分	95.3	94.0	
	100	pH3.0	60%付近	15.8分*	60.0	66.7*	適合
			85%付近	23.7分*	85.0	87.2*	適合

* : 内挿した値

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
50	pH1.2	120分	56.9	49.3	-7.6	個々の溶出率が ±12%を超えるもの：1個以下 ±20%を超えるもの：0個	適合
				46.1	-10.8		
				61.1	4.2		
				48.9	-8.0		
				59.6	2.7		
				62.1	5.2		
				61.2	4.3		
				47.8	-9.1		
				63.4	6.5		
				65.0	8.1		
				54.0	-2.9		
64.7	7.8						
50	pH3.0	33.5分*	86.9	86.9	0.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				83.6	-3.3		
				80.9	-6.0		
				87.6	0.7		
				91.6	4.7		
				90.4	3.4		
				88.9	2.0		
				89.2	2.3		
				78.6	-8.3		
				88.3	1.4		
				86.8	-0.1		
90.5	3.6						
50	pH6.8	30分	90.8	91.2	0.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				90.0	-0.8		
				89.3	-1.5		
				91.4	0.6		
				90.8	0.0		
				92.0	1.2		
				90.7	-0.1		
				92.0	1.2		
				90.9	0.1		
				92.1	1.3		
				88.8	-2.0		
90.8	0.0						
50	水	30分	94.0	88.8	-5.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.1	8.1		
				103.1	9.1		
				93.4	-0.6		
				93.5	-0.5		
				90.7	-3.3		
				89.6	-4.4		
				91.6	-2.4		
				92.0	-2.0		
				90.4	-3.6		
				102.2	8.2		
90.7	-3.3						

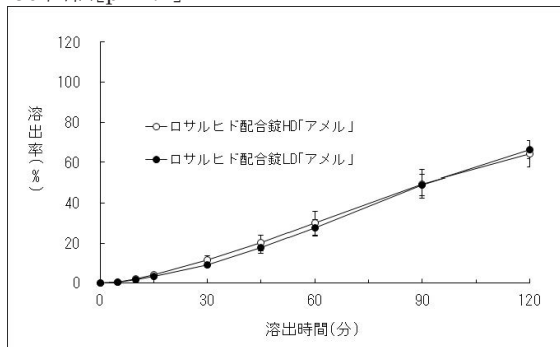
100	pH3.0	23.7分*	87.2	86.9	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				93.7	-3.6		
				97.7	0.5		
				88.7	1.5		
				90.0	2.9		
				85.2	-1.9		
				86.6	-0.6		
				83.7	-3.6		
				85.2	-2.1		
				87.6	0.7		
				92.3	5.1		
88.5	1.3						

*：内挿した値

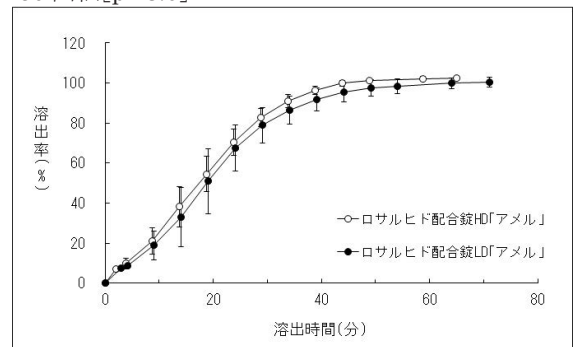
2) ヒドロクロロチアジド

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

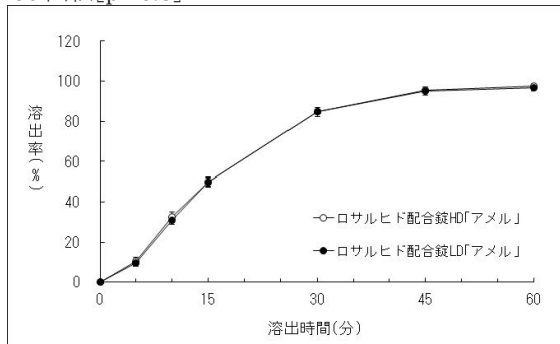
50回転[pH1.2]



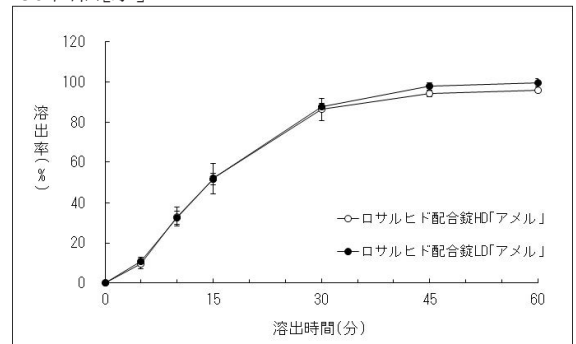
50回転[pH3.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH3.0]

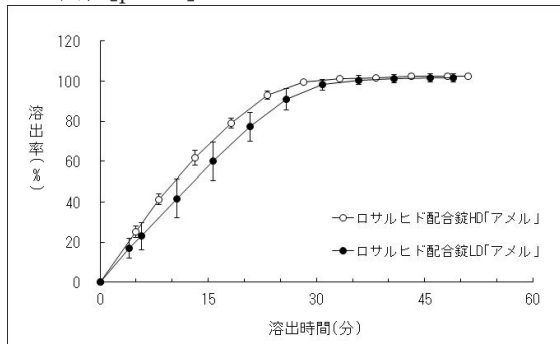


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	1/2 の平均溶出率	60 分	27.6	30.1	適合
			規定された試験時間	120 分	66.2	64.2	
		pH3.0	40%付近	16.1 分*	40.0	45.7*	適合
			85%付近	33.2 分*	85.0	90.1*	
		pH6.8	40%付近	10 分	31.0	32.6	適合
			85%付近	30 分	84.7	84.8	
		水	60%付近	15 分	51.8	51.9	適合
			85%付近	30 分	87.9	86.3	
	100	pH3.0	f2 値 : 50 以上	15.7 分* 30.8 分* 45.8 分*	60.0 98.2 101.6	70.5* 100.6* 102.5*	適合

* : 内挿した値

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	120 分	64.2	57.8 54.5 66.9 56.7 67.2 71.8 68.2 55.9 69.6 71.2 61.5 69.4	-6.4 -9.7 2.7 -7.5 3.0 7.6 4.0 -8.3 5.4 7.0 -2.7 5.2	個々の溶出率が ±12%を超えるもの : 1 個以下 ±20%を超えるもの : 0 個	適合

50	pH3.0	33.2分*	90.1	88.4 88.2 86.3 90.2 94.3 90.6 94.1 93.7 82.8 90.5 90.7 91.8	-1.7 -1.9 -3.8 0.1 4.2 0.4 4.0 3.7 -7.3 0.4 0.6 1.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH6.8	30分	84.8	84.9 84.1 84.0 86.4 84.8 85.5 84.9 86.0 84.9 85.7 82.8 83.4	0.1 -0.7 -0.8 1.6 0.0 0.7 0.1 1.2 0.1 0.9 -2.0 -1.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	30分	86.3	78.7 93.9 94.0 85.1 86.5 81.9 83.3 85.3 84.9 82.9 95.8 83.0	-7.6 7.6 7.7 -1.2 0.2 -4.4 -3.0 -1.0 -1.4 -3.4 9.5 -3.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
100	pH3.0	45.8分*	102.5	102.4 103.9 100.8 101.6 101.7 102.9 102.5 104.0 102.8 100.9 101.8 104.5	-0.1 1.4 -1.7 -0.9 -0.8 0.4 0.0 1.5 0.3 -1.6 -0.7 2.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

*：内挿した値

(2) 溶出規格

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。

販売名	表示量		回転数	試験液	規定時間	溶出率
ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	ロサルタン	50 mg	100 rpm	水	30分	85%以上
	ヒドロクロロチアジド	12.5 mg			45分	80%以上
ロサルヒド配合錠 HD「アメル」	ロサルタン	100 mg	100 rpm	水	30分	85%以上
	ヒドロクロロチアジド	12.5 mg			45分	80%以上

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「アメル」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

〈ロサルヒド配合錠 HD「アメル」〉

100錠[10錠(PTP)×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「アメル」

PTP包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTPサイズ：10錠シート 38×99(mm)

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」

PTP包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTPサイズ：10錠シート 51×99(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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50 mg/12.5 mg又は100 mg/12.5 mg)を経口投与する。

本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(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. 用法及び用量に関連する注意

原則として、ロサルタンカリウム50 mg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50 mg/12.5 mgの投与を、ロサルタンカリウム100 mg又はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50 mg/12.5 mg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100 mg/12.5 mg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

① 第Ⅲ相二重盲検比較試験

日本人を対象とした二重盲検比較試験において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg はロサルタンカリウム 50 mg 投与よりも有意に優れた降圧効果が認められた。降圧効果判定採用 154 例のうち有効(拡張期血圧が 90 mmHg 未満に又は 10 mmHg 以上低下した症例)と判定された症例は 112 例(73%)であった。

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg が投与された患者で自他覚症状の副作用が報告されたのは 155 例中 14 例(9.0%)であり、主な副作用は浮動性めまい 5 例(3.2%)、悪心 2 例(1.3%)であった。また、臨床検査値の副作用が報告されたのは 155 例中 22 例(14.2%)であり、主な臨床検査値の副作用は、尿酸増加 8 例(5.3%)、ALT 増加、CK 増加各 3 例(2.0%)、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、AST 増加、BUN 増加各 2 例(1.3%)であった。

また、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg の副作用発現率は、プラセボと同程度であった⁴⁾。

② 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

ロサルタンカリウム 100 mg を服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg はロサルタンカリウム 100 mg 投与よりも、投与 8 週時の平均トラフ坐位収縮期及び拡張期血圧共に、有意に優れた降圧効果を示した($P < 0.001$)。投与 8 週時における平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量を表 1 に示す⁵⁾。

表 1 ロサルタンカリウム 100 mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量^{注 1)} (mmHg)

		投与 8 週時の変化量 ^{注 1)}
ロサルタンカリウム 100 mg (N=170) ^{注 2)}	収縮期	-5.4 (1.0)
	拡張期	-3.6 (0.6)
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg (N=166) ^{注 2)}	収縮期	-14.5 (1.0)
	拡張期	-8.7 (0.6)

注 1) 最小二乗平均値(標準誤差)

注 2) 主要評価項目の FAS 解析対象例

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 166 例中 16 例(9.6%)であった⁵⁾。

2) 安全性試験

① 国内第Ⅲ相長期投与試験

日本人を対象に長期の安全性を検討した第Ⅲ相試験において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg が投与された患者で自覚症状の副作用が報告されたのは 200 例中 28 例(14.0%)であり、主な副作用は頻尿 6 例(3.0%)、浮動性めまい 4 例(2.0%)、右脚ブロック、動悸、異常感、蕁麻疹各 2 例(1.0%)であった。また、臨床検査値の副作用が報告されたのは 200 例中 26 例(13.0%)であり、主な臨床検査値の副作用は尿酸増加 6 例(3.0%)、ALT 増加 5 例(2.5%)、AST 増加、カリウム減少各 4 例(2.0%)、赤血球数減少、ヘマトクリット減少各 3 例(1.5%)、白血球数増加、ヘモグロビン減少、LDH 増加、CK 増加、尿中赤血球陽性各 2 例(1.0%)であった⁶⁾。

② 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を 8 週間服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象に長期安全性を評価した第Ⅲ相試験の二重盲検期(8 週間)において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg はロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg と比べて、投与 8 週時の平均トラフ坐位拡張期血圧では同程度の降圧効果を示し、投与 8 週時の平均トラフ坐位収縮期血圧では上乘せの降圧効果を示した。投与 8 週時における平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量を表 2 に示す⁵⁾。

表 2 ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量^{注 1)} (mmHg)

		投与 8 週時の変化量 ^{注 1)}
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg (N=144) ^{注 2)}	収縮期	-6.2 (1.0)
	拡張期	-5.3 (0.7)
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg (N=134) ^{注 2)}	収縮期	-8.5 (1.0)
	拡張期	-5.0 (0.7)

注 1) 最小二乗平均値(標準誤差)

注 2) FAS 解析対象例

また、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg の降圧効果は、収縮期及び拡張期血圧共に 52 週時においても持続した⁵⁾。

二重盲検期(8 週間)において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100 mg/12.5 mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 134 例中 7 例(5.2%)であった⁵⁾。

(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

該当しない

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ARB・利尿薬配合剤：バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合、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、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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。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^{7,8)}、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⁸⁾。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⁹⁾。また、ヒドロクロロチアジドはその利尿作用によりRASの活性化を起す¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

降圧作用

自然発症高血圧ラットにおいて、単独投与で中等度の降圧効果(約15 mmHg低下)を示した用量のロサルタンと単独投与では降圧効果が認められなかった用量のヒドロクロロチアジドを併用投与することにより、著明な降圧効果(約30 mmHg低下)が認められた。併用投与群における降圧効果は各単独投与群の効果と比較し有意であった¹²⁾。

(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

1) 単回投与

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を単回経口投与すると、ロサルタン及びカルボン酸体は、それぞれ投与後 1.4 及び 3.7 時間に最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) 1.7 及び 5.8 時間で消失した。ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、投与後 2.8 時間で Cmax に達し、 $t_{1/2}$ は 7.9 時間であった¹³⁾。

健康成人におけるロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	ロサルタンカリウム 50 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
Cmax (ng/mL)	291.0±96.9	592.9±137.4	95.9±20.9
Tmax (hr)	1.4±0.8	3.7±1.2	2.8±0.9
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	504.8±180.2	3674.1±680.2	516.2±89.8
$t_{1/2}$ (hr)	1.7±0.6	5.8±1.1	7.9±1.2

n=11、平均±標準偏差 (Cmax、AUC：幾何平均、Tmax：算術平均、 $t_{1/2}$ ：調和平均)

2) 反復投与

軽症及び中等症の本態性高血圧症患者にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれにも蓄積性は認められなかった¹⁴⁾。

3) 生物学的同等性試験

ロサルヒド配合錠 LD 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ロサルヒド配合錠 LD 「アメル」又はプレミネント配合錠 LD を健康成人男子 20 例 (1 群 10 例) に単回経口投与し、血漿中ロサルタン活性代謝物 (LOS-acid) 及びヒドロクロロチアジド未変化体 (HCTZ) 濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した¹⁵⁾。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。初めの2泊3日の入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とした。 なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は7日間以上とした。
投与条件	被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にロサルタンカリウム50mg、ヒドロクロチアジド12.5mg含有するロサルヒド配合錠LD「アメル」又はプレミネント配合錠LD1錠を150mLの水とともに単回経口投与した。 投与後4時間までは絶食かつ安静にさせた。 投与前1時間から投与後4時間までは絶飲水とした。
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後20、40分、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12及び24時間後の15時点とした。 採血量は1回につき7mL(血漿量として約1.9mL)とした。
分析法	LC/MS/MS法

1) ロサルタンカリウム活性代謝物：LOS-acid

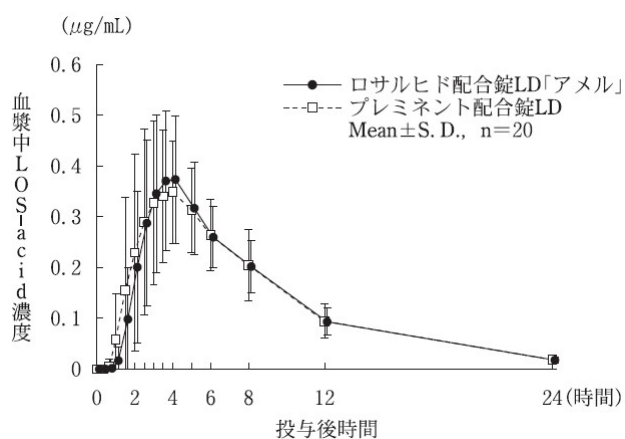
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	3.10±0.63	0.41±0.10	3.70±1.21	4.64±0.32
プレミネント配合錠 LD	3.15±0.68	0.41±0.10	3.58±1.23	4.69±0.32

(Mean±S.D.,n=20)

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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→24)	Cmax
2製剤間の対数変換値の差	$\log(0.9875)$	$\log(0.9973)$
90%信頼区間(%)	$\log(0.9588) \sim \log(1.0170)$	$\log(0.9252) \sim \log(1.0750)$



2) ヒドロクロチアジド : HCTZ

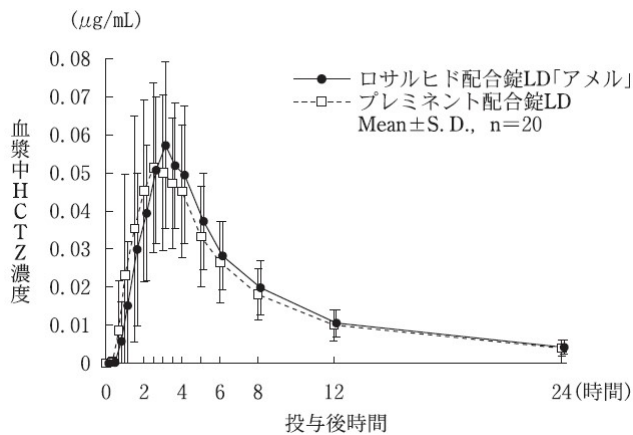
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) (μg · hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「アメル」	0.41 ± 0.11	0.06 ± 0.02	3.15 ± 0.75	7.56 ± 1.32
プレミネント配合錠 LD	0.39 ± 0.13	0.06 ± 0.02	3.03 ± 1.05	7.52 ± 1.88

(Mean ± S.D., n=20)

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。

	AUC _(0→24)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0593)	log(1.0417)
90%信頼区間(%)	log(0.9737)～log(1.1523)	log(0.9354)～log(1.1602)



なお、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

食事の影響

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を食後投与すると、空腹時投与に比べてロサルタン、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(Tmax)が遅延(0.7～1.7時間)し、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であった^{16, 11)}。

併用薬の影響

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を単回経口投与した後のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、各単剤投与後と差がなく、ロサルタンとヒドロクロロチアジドとの薬物動態的な相互作用は認められなかった。

海外において、ロサルタンとシメチジン、フェノバルビタール、ワルファリン、ジゴキシン、ケトコナゾール及びエリスロマイシンとの相互作用について検討したが、いずれも臨床上問題となる薬物動態的な相互作用は認められなかった。

ロサルタンとリファンピシン(代謝酵素誘導剤)との併用により、ロサルタン及びカルボン酸体の消失が速くなり、それらの AUC は減少した。また、ロサルタンとフルコナゾール(CYP2C9 の阻害剤)の併用により、カルボン酸体の Cmax 及び AUC が減少したが、ロサルタンの AUC は増加した¹¹⁾。

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) 消失速度定数¹⁵⁾

ロサルタンカリウム : 0.15015 ± 0.01047 (hr⁻¹)

ヒドロクロチアジド : 0.094912 ± 0.019630 (hr⁻¹)

(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¹⁶⁾

ロサルタンカリウム

速やかに吸収される。

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

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 受容体拮抗薬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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：動物〉

ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム 1 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 0.25 mg/kg/day ～ロサルタンカリウム 50 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg/kg/day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg/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 10 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 2.5 mg/kg/day であった。

(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

ヒトにおけるロサルタン及びカルボン酸体の血漿蛋白結合率は、いずれも 99%以上であった。ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は 22%であった¹⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおいて、ロサルタンは主としてカルボン酸体へ代謝され、この代謝には、主として CYP2C9 が関与した。ヒトにおいてヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されなかった¹⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII.6.(1)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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg を単回経口投与後 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¹⁶⁾。

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

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者

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 ～ 2.5 mg/dL)にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg 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¹⁷⁾。

2) 高齢者

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50 mg/12.5 mg 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¹⁸⁾ (外国人データ)。

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(例えばクロロタリドン等のスルホンアミド誘導体)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 デスマ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.治療に関する項目」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.治療に関する項目」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 50 mg あるいは 100 mg とヒドロクロロチアジド 12.5 mg 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 50 mg/12.5 mg 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、嚴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 2.0 mg/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 ~ 2.0 mg/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。

(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 50 mg 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]

(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]

(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 1 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 0.25 mg/kg/day ~ロサルタンカリウム 50 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg/kg/day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg/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 10 mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド 2.5 mg/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、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 (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]	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。	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。
デスマ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： スルファメトキサザール・ 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60 mL/min/ 1.73 m 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。	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
あへんアルカロイド系麻薬	起立性低血圧が増強されることがある。	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	起立性低血圧が増強されることがある。	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。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。
リチウム： 炭酸リチウム	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤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 速効型インスリン分泌促進薬	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。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステ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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	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

	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、頸部異和感、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 100 mg/12.5 mg、50 mg/12.5 mg、50 mg/6.25 mg、25 mg/6.25 mg 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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：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 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

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：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：プレミネント配合錠 LD、配合錠 HD

同効薬：バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合、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、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合 等

7. 国際誕生年月日

1995年2月

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「アメル」	2014年2月14日	22600AMX00466	2014年6月20日	2014年6月20日
ロサルヒド配合錠 HD「アメル」	2016年2月15日	22800AMX00286	2016年6月17日	2016年6月17日

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「アメル」

2016年2月17日：ロサルヒド配合錠 HD「アメル」(ロサルタンカリウム 100 mg／ヒドロクロチアジド 12.5 mg)承認に伴う用法用量の追加

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「アメル」	2149110F1171	2149110F1171	123524101	622352401
ロサルヒド配合錠 HD「アメル」	2149110F2178	2149110F2178	124999601	622499901

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 2) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 4) ロサルタンとヒドロクロロチアジド第Ⅲ相二重盲検比較試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 5) Rakugi H, et al. : *Hypertens Res.* 2014 ; 37 : 1042-9 (PMID : 24990091)
- 6) ロサルタンとヒドロクロロチアジド第Ⅲ相長期投与試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.13)
- 7) 岡田恵, 他 : 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 4063-73
- 8) Wong PC, et al. : *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 ; 252 : 726-32 (PMID : 2179532)
- 9) Shah S, et al. : *Am Heart J.* 1978 ; 95 : 611-8 (PMID : 637001)
- 10) Lijnen P, et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 1981 ; 12 : 387-92 (PMID : 7028060)
- 11) プレミネント錠：2006年10月20日承認、審査報告書
- 12) ロサルタンとヒドロクロロチアジド併用による降圧作用(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 13) ロサルタンとヒドロクロロチアジド第Ⅰ相単回投与試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 14) ロサルタンとヒドロクロロチアジド第Ⅰ相反復投与試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験[配合錠 LD]
- 16) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-6326-6335
- 17) ロサルタンとヒドロクロロチアジド腎障害患者での薬物動態試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 18) ロサルタンとヒドロクロロチアジド海外高齢男女高血圧症患者での反復投与試験(プレミネント錠：2006年10月20日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 19) 阿部真也, 他 : 周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-5
- 20) 齊藤大祐, 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 21) Rai A, et al. : *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 193 : A1890
- 22) Jansson PS, et al. : *J Emerg Med.* 2018 ; 55 : 836-40 (PMID : 30314927)
- 23) Vadas P. : *Am J Emerg Med.* 2020 ; 38 : 1299. e1-2 (PMID : 32139213)
- 24) Kane SP, et al. : *Perfusion.* 2018 ; 33 : 320-2 (PMID : 29173003)
- 25) Pottegård A, et al. : *J Intern Med.* 2017 ; 282 : 322-31 (PMID : 28480532)
- 26) Pedersen SA, et al. : *J Am Acad Dermatol.* 2018 ; 78 : 673-81 (PMID : 29217346)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	ヒドロクロロチアジド 95.0～105.0%	100.1	100.6	99.8	99.9
	ロサルタンカリウム 95.0～105.0%	99.9	101.8	102.0	102.2

※1.3回の平均値(%)

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	ヒドロクロロチアジド 95.0～105.0%	101.3	99.4	97.8	98.1
	ロサルタンカリウム 95.0～105.0%	99.8	100.2	101.9	100.1

※1.3回の平均値(%)

光 (25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状	白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法 ^{※2}	ヒドロクロチアジド 95.0～105.0%	101.3	99.5	98.4
	ロサルタンカリウム 95.0～105.0%	99.8	101.2	101.7

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ロサルヒド配合錠 LD「アメル」：破壊後、水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

ロサルヒド配合錠 HD「アメル」：破壊後、水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし