2025 年 10 月改訂（第 15 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「日医工」
ロサルヒド®配合錠 HD「日医工」
Losarhyd® Combination Tablets

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)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	1 錠中、以下の成分・量を含有する。 LD：ロサルタンカリウム　50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg HD：ロサルタンカリウム 100mg、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 洋　名：Losartan Potassium、Hydrochlorothiazide		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		LD	HD
	製造販売承認	2014 年 2 月 14 日	2016 年　2 月 15 日
	薬価基準収載	2014 年 6 月 20 日	2016 年　6 月 17 日
	販 売 開 始	2014 年 6 月 20 日	2016 年　6 月 17 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2025 年 9 月改訂（第 3 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（https://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……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3

1．物理化学的性質……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……6
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……16
11．別途提供される資材類……16
12．その他……16

Ⅴ．治療に関する項目……17

1．効能又は効果……17
2．効能又は効果に関連する注意……17
3．用法及び用量……17
4．用法及び用量に関連する注意……17
5．臨床成績……17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……22

1．血中濃度の推移……22
2．薬物速度論的パラメータ……24
3．母集団（ポピュレーション）解析……25
4．吸収……25
5．分布……25
6．代謝……25
7．排泄……25
8．トランスポーターに関する情報……25
9．透析等による除去率……25
10．特定の背景を有する患者……26
11．その他……26

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……27

1．警告内容とその理由……27
2．禁忌内容とその理由……27
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……27
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……27
5．重要な基本的注意とその理由……28
6．特定の背景を有する患者に関する注意……29
7．相互作用……32
8．副作用……35
9．臨床検査結果に及ぼす影響……38
10．過量投与……38
11．適用上の注意……38
12．その他の注意……38

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……39

1．薬理試験……39
2．毒性試験……39

Ⅹ．管理的事項に関する項目……40

1．規制区分……40
2．有効期間……40
3．包装状態での貯法……40
4．取扱い上の注意点……40
5．患者向け資材……40

６．同一成分・同効薬 40
７．国際誕生年月日 40
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 40
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 40
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 40
11．再審査期間 40
12．投薬期間制限に関する情報 40
13．各種コード 41
14．保険給付上の注意 41

ＸⅠ．文献 42

１．引用文献 42
２．その他の参考文献 42

ＸⅡ．参考資料 43

１．主な外国での発売状況 43
２．海外における臨床支援情報 44

ＸⅢ．備考 45

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 45
２．その他の関連資料 47

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、ロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドを有効成分とする持続性 ARB／利尿薬合剤である。

「ロサルヒド配合錠 LD「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 2 月 14 日に承認を取得、2014 年 6 月 20 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

「ロサルヒド配合錠 HD「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月 15 日に承認を取得、2016 年 6 月 17 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、ロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドを有効成分とする持続性 ARB／利尿薬合剤である。

（２）重大な副作用としてアナフィラキシー、血管性浮腫、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、脈絡膜滲出が報告されている。（「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）識別性を高めるため、錠剤両面に販売名・社名をレーザー印字した。

（２）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名を表示した。

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	タイトル、参照先
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	

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「日医工」

ロサルヒド配合錠 HD「日医工」

（２）洋名

Losarhyd Combination Tablets

（３）名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が商標登録したブランド名より

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）

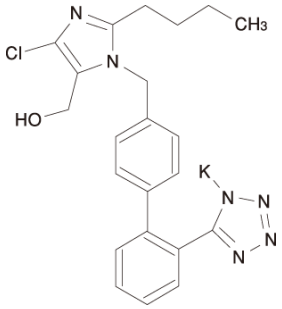
（３）ステム（stem）

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

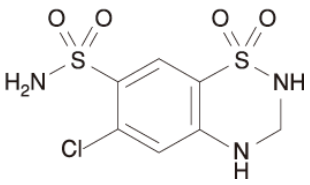
クロロチアジド系利尿薬　：-thiazide

３．構造式又は示性式

ロサルタンカリウム



ヒドロクロロチアジド



４．分子式及び分子量

ロサルタンカリウム

分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$　　分子量：461.00

ヒドロクロロチアジド

分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$　　分子量：297.74

５．化学名（命名法）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

特になし

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。

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

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

（１）確認試験法

ロサルタンカリウム

①紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はロサルタンカリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

②赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はロサルタンカリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

③定性反応

本品はカリウム塩の定性反応（１）を呈する。

④炎色反応試験

本品につき、炎色反応試験（２）を行うとき、緑色を呈する。

ヒドロクロロチアジド

①呈色反応

本品にクロモトロープ酸試液を加えたとき、液は紫色を呈する。

②沈澱反応

本品に炭酸ナトリウム十水和物を混和し、融解するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。冷後、水ろ過し、ろ液に過酸化水素、塩酸及び塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

③沈澱反応

②のろ液に希硝酸及び硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

④紫外可視吸光度測定法

本品を水酸化ナトリウム試液に溶かし、水を加えた液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はヒドロクロロチアジド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

（2）定量法

ロサルタンカリウム

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸、アセトニトリル混液

ヒドロクロロチアジド

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素ナトリウム試液、アセトニトリル混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	ロサルヒド配合錠 HD「日医工」
剤形		円形のフィルムコーティング錠	楕円形のフィルムコーティング錠
色調		白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		8.9	13.5×7.7
厚さ（mm）		4.1	4.9
質量（mg）		255	410
本体表示		ロサルヒド LD 日医工	ロサルヒド HD 日医工
包装コード		855	854

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」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	ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	ロサルヒド配合錠 HD「日医工」
有効成分	1 錠中 ロサルタンカリウム　50mg	1 錠中 ロサルタンカリウム　100mg
	1 錠中 ヒドロクロロチアジド　12.5mg	1 錠中 ヒドロクロロチアジド　12.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ	

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（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)]

（１）加速試験

試験実施期間：2014/7/28～2015/1/28

◇ロサルヒド配合錠 LD「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜白色で円形のフィルムコーティング錠＞		DP1501 DP1601 DP1701	適合	適合	適合	適合
確認試験（紫外可視吸光度測定法、HPLC）		DP1501 DP1601 DP1701	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	含量均一性試験（%） ロサルタンカリウム ＜15.0%以下＞	DP1501 DP1601 DP1701	1.4 1.9 1.7	—	—	1.2 1.0 1.0
	含量均一性試験（%） ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞	DP1501 DP1601 DP1701	1.7 1.9 1.9	—	—	1.4 1.0 1.2
溶出性	ロサルタンカリウム（%） ＜30 分、85%以上＞	DP1501 DP1601 DP1701	98.8～100.5 99.6～101.0 99.6～100.2	98.9～100.4 99.3～100.4 99.8～102.2	99.3～100.8 99.8～101.0 98.9～100.2	99.3～101.7 99.7～100.7 99.8～101.8
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜45 分、80%以上＞	DP1501 DP1601 DP1701	99.3～101.1 100.4～102.4 99.9～100.7	98.5～100.6 99.8～101.4 98.6～100.5	98.8～100.0 99.0～100.8 98.7～100.4	97.3～98.5 97.4～99.0 98.0～99.1
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞	DP1501 DP1601 DP1701	98.9 98.6 99.2	98.3 98.5 99.5	98.3 98.5 98.6	97.3 98.4 98.4
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	DP1501 DP1601 DP1701	98.8 99.8 100.1	98.7 99.0 99.6	99.3 99.5 99.5	97.0 98.0 98.2

※：表示量に対する含有率（%）

—：未実施

試験実施期間：2014/6/12～2015/1/14

◇ロサルヒド配合錠 HD「日医工」 加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞		※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸光度測定法、HPLC）		※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※2＞		※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 n=3	含量均一性試験 ロサルタンカリウム ＜15.0%以下＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	0.7～1.0 0.7～1.2 0.7～1.7	—	—	0.7～1.0 1.0～1.0 0.7～1.0
	含量均一性試験 ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	1.0～2.2 0.7～1.0 0.7～1.0	—	—	1.0～1.9 1.2～1.4 1.2～1.7
溶出性（%） n=18	ロサルタンカリウム ＜30 分、85%以上＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	99.4～102.5 96.4～102.4 93.1～100.3	93.6～101.1 94.5～105.2 92.1～100.4	95.1～100.0 87.2～100.3 99.0～105.3	99.4～102.2 100.3～102.3 100.0～101.4
	ヒドロクロロチアジド ＜45 分、80%以上＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	99.0～100.6 98.9～100.7 98.5～100.8	98.3～100.1 99.1～100.2 98.8～100.3	101.8～103.4 101.9～103.2 101.4～103.0	98.5～100.1 97.9～ 99.7 97.7～100.4
含量（%）※3 n=3	ロサルタンカリウム ＜95.0～105.0%＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	100.4～100.9 101.0～101.3 100.8～101.6	99.9～100.5 100.2～100.5 100.5～100.7	99.7～101.1 97.4～101.2 100.0～100.5	101.2～102.7 100.8～101.7 100.5～101.9
	ヒドロクロロチアジド ＜95.0～105.0%＞	※1 TC-1 ※1 TC-2 ※1 TC-3	99.6～100.1 99.9～100.2 99.3～ 99.8	99.3～ 99.9 99.8～100.8 99.6～ 99.8	98.4～ 99.6 99.0～101.4 98.6～ 99.0	99.6～100.0 99.6～100.5 98.7～ 99.3

※1：LOS100HYD12.5

※2：RRT 約 0.7 の類縁物質 DSA：0.5%以下、その他の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※3：表示量に対する含有率（%）

—：試験未実施

（2）無包装状態の安定性

試験実施期間：2014/2/19～2014/6/5

◇ロサルヒド配合錠 LD「日医工」 無包装 40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜白色で円形のフィルムコーティング錠＞		KK110	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	KK110	99.3～101.3	100.6～102.0	101.0～102.5	102.5～103.4	100.3～103.4
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜30 分、80%以上＞ n=6	KK110	98.3～100.2	99.5～100.9	100.1～101.5	99.9～100.9	99.5～102.2
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	98.8～99.4	99.3～99.6	99.4～99.7	99.7～99.9	99.7～99.8
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	97.8～98.2	98.4～98.7	99.5～99.7	99.2～99.5	99.4～99.7
（参考値） 硬度（N） n=10		KK110	121～150	116～138	119～141	122～156	120～148

※：表示量に対する含有率（%）

◇ロサルヒド配合錠 LD「日医工」 無包装 25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜白色で円形のフィルムコーティング錠＞		KK110	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	KK110	99.3～101.3	100.0～101.5	100.2～101.5	101.9～103.3	99.1～101.4
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜30 分、80%以上＞ n=6	KK110	98.3～100.2	98.8～100.0	99.2～100.7	100.3～102.2	98.5～100.7
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	98.8～99.4	99.3～99.9	99.3～99.5	99.6	100.0～100.5
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	97.8～98.2	98.4～98.9	99.3～99.4	98.9～99.4	99.7～99.9
（参考値） 硬度（N） n=10		KK110	121～150	139～155	155～167	149～161	141～157

※：表示量に対する含有率（%）

◇ロサルヒド配合錠 LD「日医工」 無包装 室温、曝光［D65 光源（約 1600Lx）、気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	総曝光量			
			開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=10 ＜白色で円形のフィルムコーティング錠＞		KK110	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠	白色で円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	KK110	99.3～101.3	100.2～101.7	99.1～101.7	99.5～101.7
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜30 分、80%以上＞ n=6	KK110	98.3～100.2	99.8～101.6	98.9～100.8	98.5～100.8
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	98.8～99.4	98.8～99.1	99.2～99.5	99.5～99.7
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	KK110	97.8～98.2	98.6～98.9	98.7～98.9	98.8～99.2
（参考値） 硬度（N） n=10		KK110	121～150	119～132	117～137	122～138

※：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2016/2/23～2016/5/27

◇ロサルヒド配合錠 HD「日医工」 無包装 40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞		AV0200	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	AV0200	101.1～102.6	100.4～101.9	99.4～102.6	99.1～101.1	100.6～101.9
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜45 分、80%以上＞ n=6	AV0200	98.6～103.0	98.7～100.7	99.0～101.9	96.6～100.3	96.3～100.0
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.6～100.3	99.0～100.0	100.3～100.9	99.2～99.8	98.8～99.7
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.0～99.5	99.1～100.1	97.6～98.3	99.3～99.6	98.1～99.2
（参考値） 硬度（N）n=10		AV0200	123～144	122～145	111～139	128～154	129～137

※：表示量に対する含有率（%）

◇ロサルヒド配合錠 HD「日医工」 無包装 25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞		AV0200	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	AV0200	101.1～102.6	100.2～101.0	99.2～101.5	99.5～102.2	99.8～102.1
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜45 分、80%以上＞ n=6	AV0200	98.6～103.0	96.8～101.4	95.6～99.0	95.7～98.4	97.2～100.3
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.6～100.3	99.1～100.3	99.3～101.3	98.7～100.1	98.8～100.0
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.0～99.5	98.7～99.6	97.7～98.1	98.7～99.4	98.4～99.0
（参考値） 硬度（N） n=10		AV0200	123～144	146～172	147～173	145～177	151～170

※：表示量に対する含有率（%）

◇ロサルヒド配合錠 HD「日医工」 無包装 室温、曝光［D65 光源（約 1600Lx）、気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	総曝光量			
			開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=10 ＜白色の楕円形のフィルムコーティング錠＞		AV0200	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
溶出性	ロサルタンカリウム(%) ＜30 分、85%以上＞ n=6	AV0200	101.1～102.6	99.9～102.0	99.0～102.1	98.9～101.2
溶出性	ヒドロクロロチアジド(%) ＜45 分、80%以上＞ n=6	AV0200	98.6～103.0	97.2～99.3	97.5～100.3	96.5～100.3
含量	ロサルタンカリウム（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.6～100.3	99.3～100.0	99.2～99.6	99.2～99.8
含量	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞ n=3	AV0200	99.0～99.5	96.4～99.3	98.3～100.6	98.8～99.8
（参考値） 硬度（N） n=10		AV0200	123～144	118～150	116～146	116～135

※：表示量に対する含有率（%）

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

（1）溶出規格

ロサルヒド配合錠 LD「日医工」及びロサルヒド配合錠 HD「日医工」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。
（試験液に水 900mL を用い、回転バスケット法により、100rpm で試験を行う。）

溶出規格

	規定時間	溶出率
ロサルタンカリウム	30 分	85%以上
ヒドロクロロチアジド	45 分	80%以上

（2）溶出試験[2)]

〈ロサルヒド配合錠 LD「日医工」〉

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　薬食審査発 0229 第 10 号）

ロサルタンカリウム

試験条件

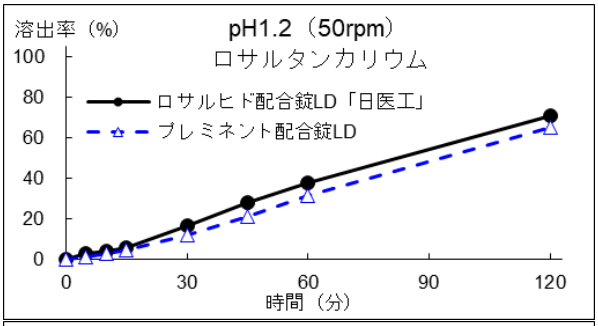
装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

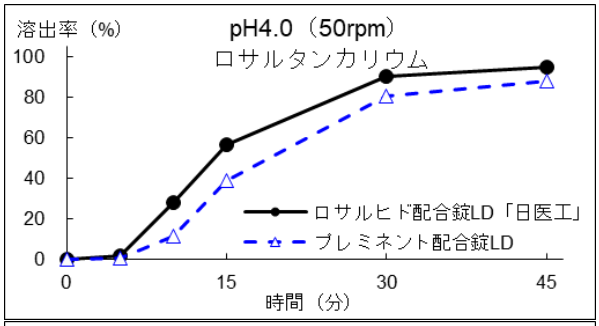
［判定］

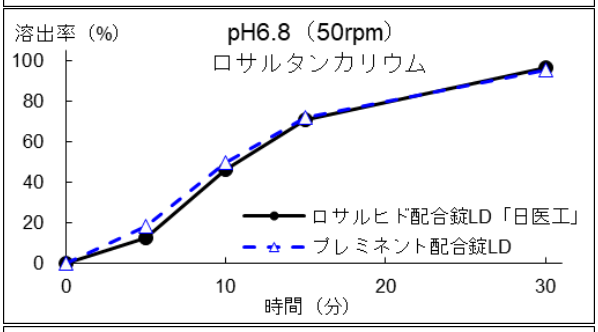
- pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- pH4.0（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
- pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH4.0（100rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。

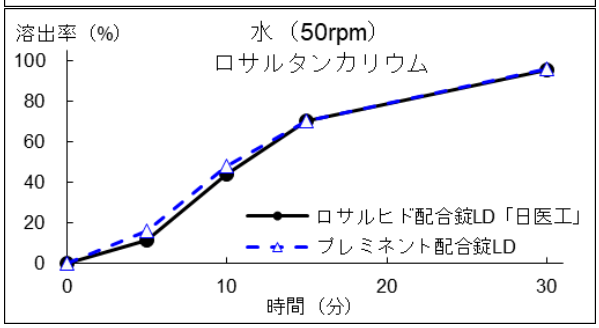
以上、本品の有効成分ロサルタンカリウムについて溶出挙動を標準製剤（プレミネント配合錠 LD）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

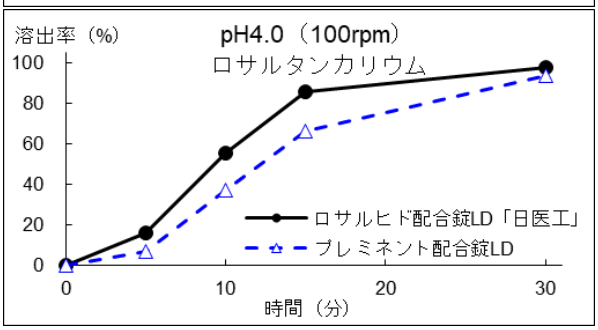
（溶出曲線）











（n=12）

ヒドロクロロチアジド

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

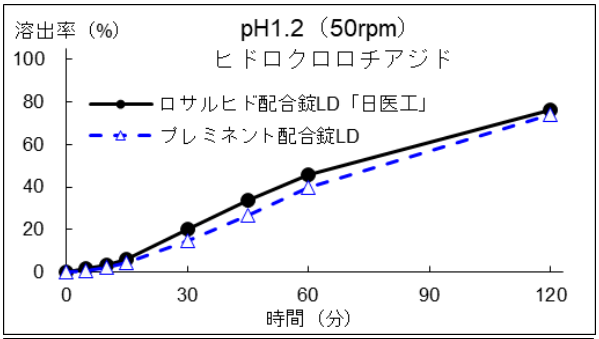
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

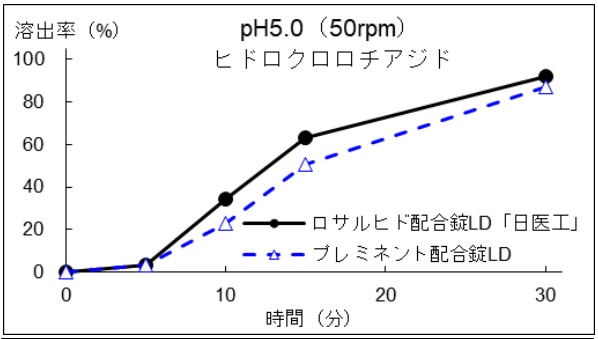
・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

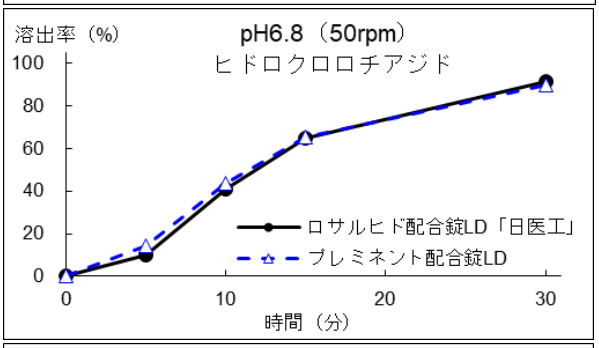
・pH5.0（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

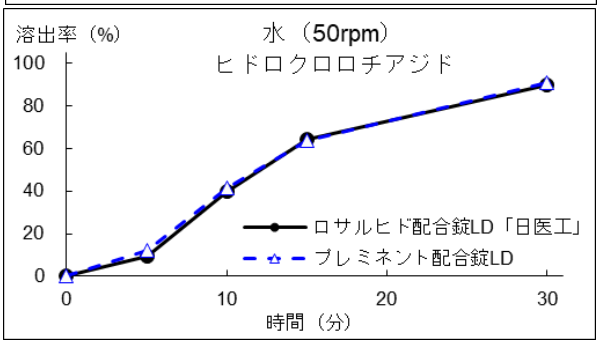
以上、本品の有効成分ヒドロクロロチアジについて溶出挙動を標準製剤（プレミネント配合錠 LD）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

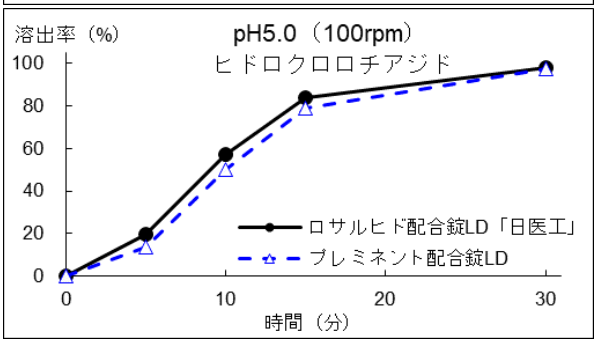
（溶出曲線）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
ロサルヒド配合錠LD「日医工」
ブレミネント配合錠LD
0
30
60
90
120
時間（分）


溶出率（%）
pH5.0（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
ロサルヒド配合錠LD「日医工」
ブレミネント配合錠LD
0
10
20
30
時間（分）


溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
ロサルヒド配合錠LD「日医工」
ブレミネント配合錠LD
0
10
20
30
時間（分）


溶出率（%）
水（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
ロサルヒド配合錠LD「日医工」
ブレミネント配合錠LD
0
10
20
30
時間（分）


溶出率（%）
pH5.0（100rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
ロサルヒド配合錠LD「日医工」
ブレミネント配合錠LD
0
10
20
30
時間（分）

（n=12）

（3）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験[3)]

〈ロサルヒド配合錠 HD「日医工」〉

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

ロサルタンカリウム

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm（pH4.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（120 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・pH4.0（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

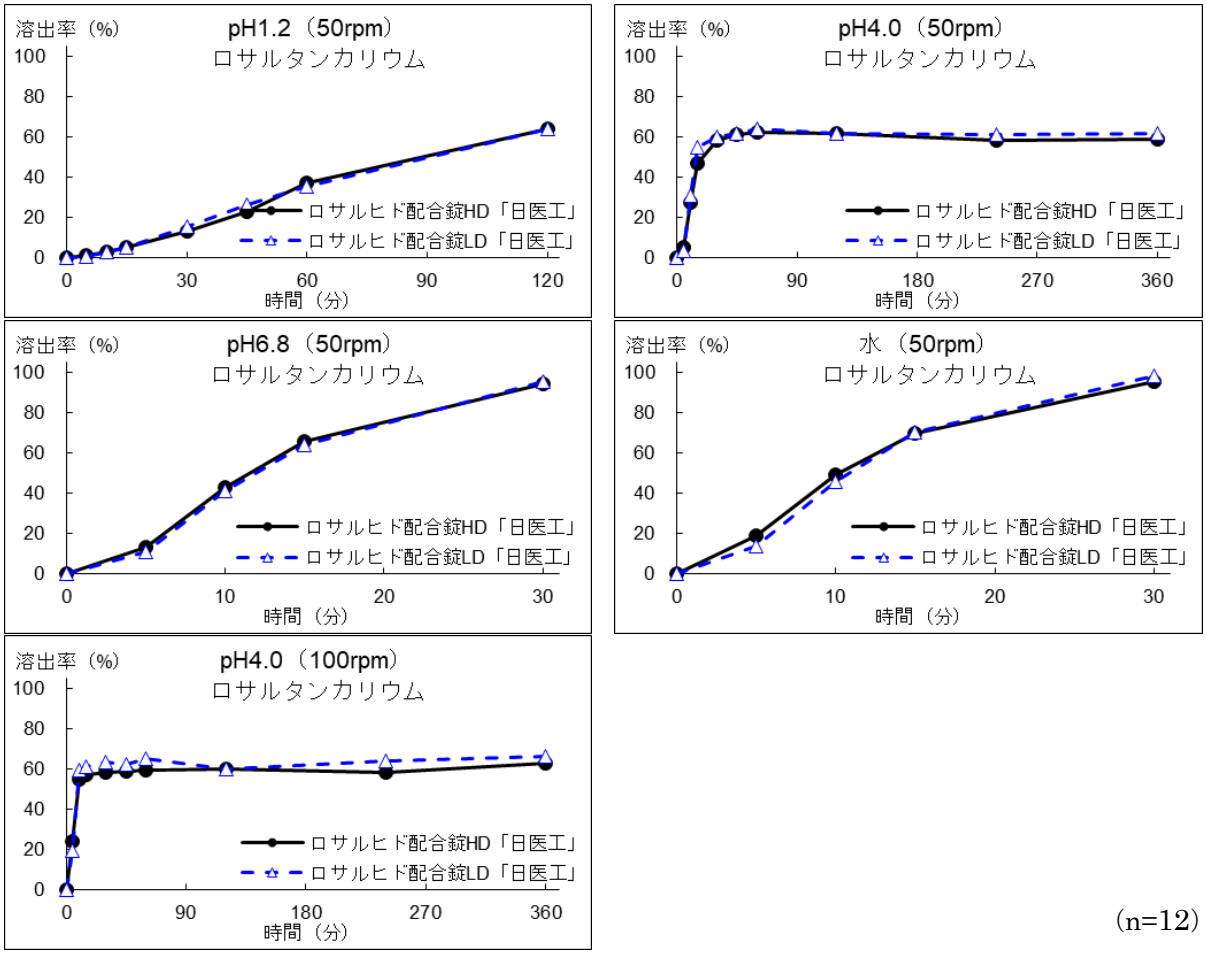
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH4.0（100rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の有効成分ロサルタンカリウムについて、溶出挙動を標準製剤（ロサルヒド配合錠 LD「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

ヒドロクロロチアジド

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（120 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

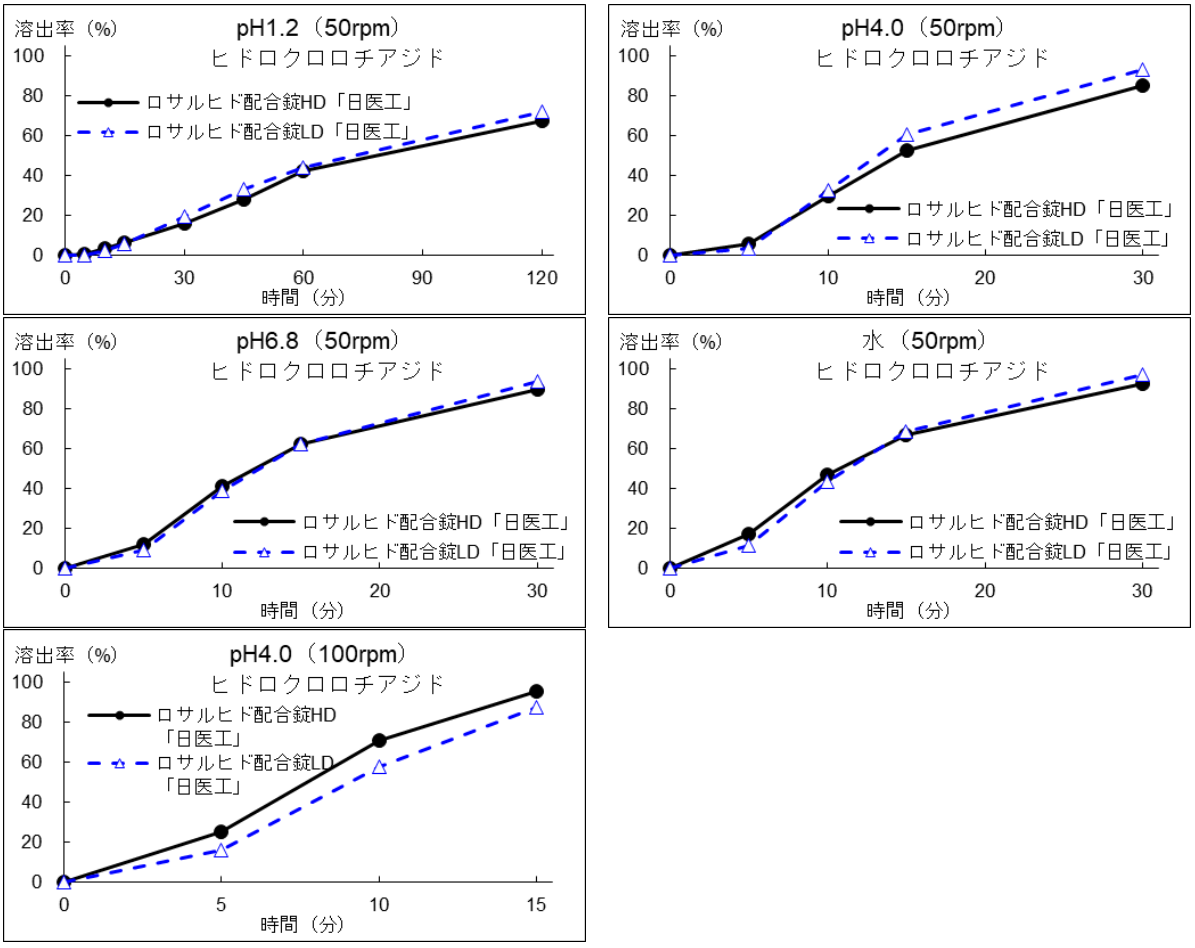
・pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
・pH4.0（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の有効成分ヒドロクロロチアジドについて、溶出挙動を標準製剤（ロサルヒド配合錠 LD「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

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「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

〈ロサルヒド配合錠 HD「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP　：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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。

（解説）

本剤はロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤であり、より強力な降圧効果が認められるため、安全性を配慮し、注意を記載しました。

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 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

該当資料なし

（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

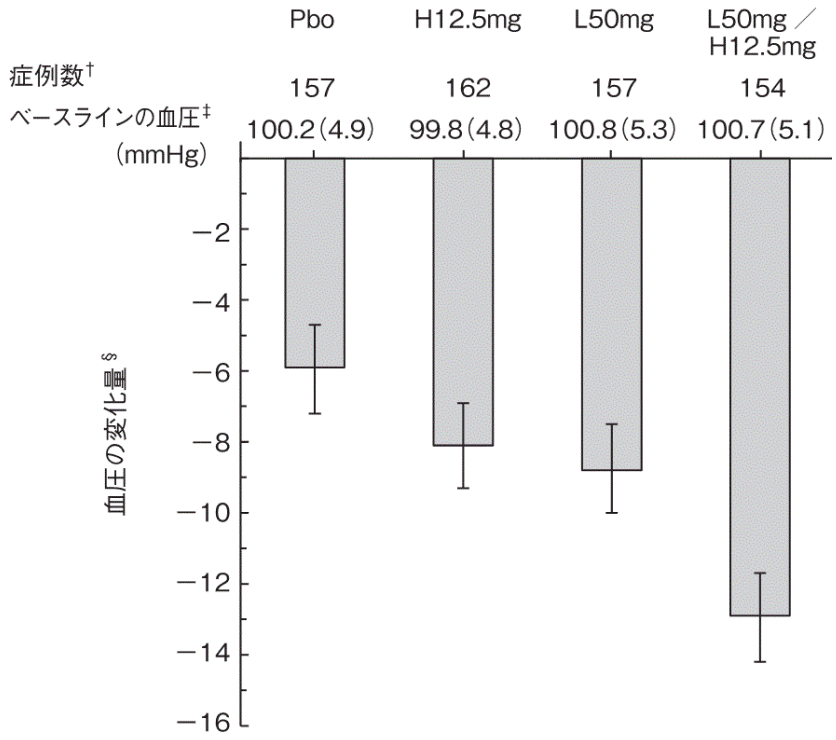
（４）検証的試験

１）有効性検証試験

17.1.1 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 50mg/12.5mg はロサルタンカリウム 50mg 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 90mmHg 未満に又は 10mmHg 以上低下した症例）と判定された症例は 112 例（73%）であった。なお、8 週間時における拡張期血圧の平均変化量は次項のとおりであった[4)、5)]。

図　坐位拡張期血圧の平均変化量（8 週間投与時）



Pbo＝プラセボ、L＝ロサルタンカリウム、H＝ヒドロクロロチアジド
†主要評価項目の FAS 解析対象例、‡平均値（標準偏差）、§最小二乗平均値（95%信頼区間）

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

2）安全性試験

17.1.2 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 50mg/12.5mg 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 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)]。

17.1.3 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

ロサルタンカリウム 100mg 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 100mg/12.5mg はロサルタンカリウム 100mg 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[7)、8)]。

表 1　ロサルタンカリウム 100mg 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†（mmHg）

		ベースラインの血圧‡	投与 8 週時の変化量†
ロサルタンカリウム 100mg（N=170）§	収縮期	155.0（10.4）	-5.4（1.0）
	拡張期	97.7（5.7）	-3.6（0.6）
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg（N=166）§	収縮期	155.4（11.0）	-14.5（1.0）
	拡張期	97.1（5.3）	-8.7（0.6）

†最小二乗平均値（標準誤差）、‡平均値（標準偏差）、§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 100mg/12.5mg 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%）であり、主な副作用は血中尿酸増加 4 例（2.4%）であった[7)]。

17.1.4 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 50mg/12.5mg 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 100mg/12.5mg はロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg 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乗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[7)、9)]。

表 2　ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg 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†（mmHg）

		ベースラインの血圧‡	投与 8 週時の変化量†
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg（N=144）§	収縮期	151.7（9.5）	-6.2（1.0）
	拡張期	95.9（5.4）	-5.3（0.7）
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg（N=134）§	収縮期	152.4（11.2）	-8.5（1.0）
	拡張期	95.1（4.5）	-5.0（0.7）

†最小二乗平均値（標準誤差）、‡平均値（標準偏差）、§主要評価項目の 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 100mg/12.5mg 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[7)]。

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 100mg/12.5mg 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。延長期（52 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 100mg/12.5mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 265 例中 32 例（12.1%）であり、主な副作用は血中尿酸増加 7 例（2.6%）、高尿酸血症 4 例（1.5%）、AST 増加、BNP 増加各 3 例（1.1%）であった[7]。

（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

ロサルタンカリウム

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ヒドロクロロチアジド

チアジド系利尿薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド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[10)]。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[11)、12)]、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[12)]。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[13)、14)]。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、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジドは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

18.2 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15mmHg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30mmHg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[16)]。

（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

16.1.1 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 50mg/12.5mg 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（C_{max}）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 C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 7.9 時間であった [17]（表 1）。

表 1　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 50mg/12.5mg 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 50mg／ヒドロクロロチアジド 12.5mg		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
C_{max} (ng/mL)	291.0±96.9	592.9±137.4	95.9±20.9
T_{max} (hr)	1.4±0.8	3.7±1.2	2.8±0.9
$AUC_{0-\infty}$ (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（C_{max}、AUC：幾何平均、T_{max}：算術平均、$t_{1/2}$：調和平均）

16.1.2 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 50mg/12.5mg 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 [18]。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ロサルヒド配合錠 LD「日医工」〉

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 薬食審査発 0229 第 10 号）

ロサルヒド配合錠 LD「日医工」及び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として 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中カルボン酸体※濃度及び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 [19]。

（※ロサルタンの主要活性代謝物）

表 2　薬物動態パラメータ（カルボン酸体）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	3423.42±882.74	511.88±158.60	3.30±0.72	4.58±0.40
プレミネント 配合錠 LD	3449.84±1007.84	533.09±168.67	3.50±1.31	4.56±0.39

（1 錠投与，Mean±S.D., n＝23）

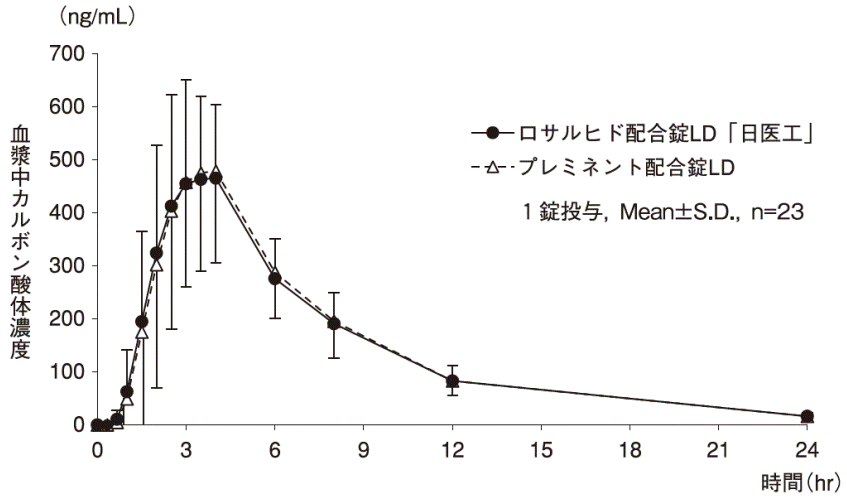


図 1　血漿中薬物濃度推移（カルボン酸体）

表 3　薬物動態パラメータ（ヒドロクロロチアジド）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	515.15±77.12	82.07±19.13	2.50±0.99	7.62±1.01
プレミネント 配合錠 LD	506.55±83.16	78.62±16.08	2.76±0.80	7.62±0.85

（1 錠投与，Mean±S.D., n＝23）

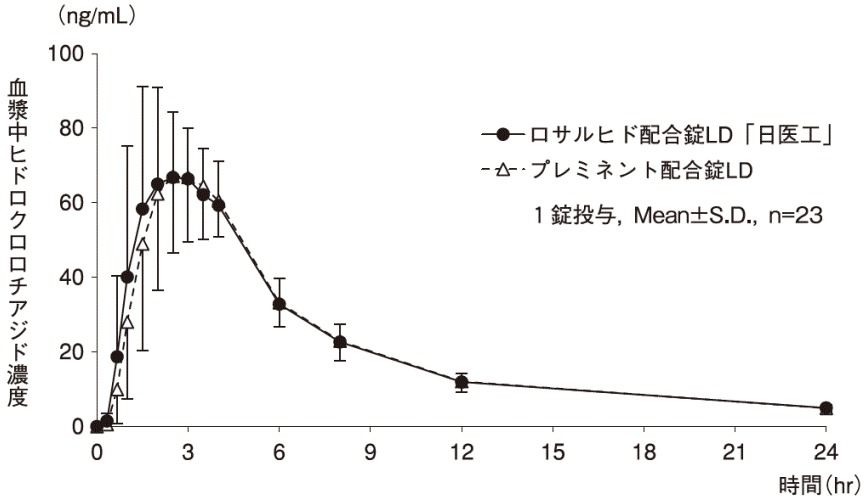


図 2　血漿中薬物濃度推移（ヒドロクロロチアジド）

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「日医工」〉

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）

ロサルヒド配合錠 HD「日医工」は、ロサルヒド配合錠 LD「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた[3)]。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

1) 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（T_{max}）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[17)]。

2) 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を食後単回経口投与した場合、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 T_{max} が遅延（2.0～2.8時間）し、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であった[20)]。

16.7 薬物相互作用

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[17)]。

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[21)]。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 C_{max} 及びAUCが減少したが、ロサルタンのAUCは増加した[22)]。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

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

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

外国人におけるロサルタンの分布容積は34Lであった[23)]。

（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

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

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「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

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 98%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[24)]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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[24)]。［10. 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 50mg/12.5mg 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[17)]。

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

16.6.1 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 1.5～2.5mg/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、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 [25]。

16.6.2 高齢者

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 [26]（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］

（解説）

2.1 本剤及び本剤の成分に対して過敏症状を呈した患者では、本剤の投与により症状が再発するおそれがありますので投与しないでください。

2.2 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドはチアジド系薬剤であり、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）の投与により過敏症状を呈した患者では、本剤の投与により症状が再発するおそれがありますので投与しないでください。

2.3 本剤の成分であるロサルタンカリウムにおいて、動物実験（ラット）で妊娠中期以降に投与すると胎児及び新生児の低体重、死亡の増加又は腎毒性等が報告されています[27)、28)]。

2.4 本剤の成分であるロサルタンカリウムで、重大な副作用として急性肝炎及び劇症肝炎（いずれも頻度不明）が報告されています。また、本剤の成分であるロサルタンカリウムは主に肝臓で代謝され、胆汁中に排泄されますので、重篤な肝機能障害のある患者には投与しないでください。

2.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、無尿の患者、及び透析患者に対して、降圧効果が期待できないことから、これらの患者には本剤を投与しないでください。

2.8 本剤の成分であるロサルタンカリウムの併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性があることから、これらの患者には本剤を投与しないでください。

2.9 独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年 7 月 8 日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能又は効果で承認されたデスモプレシン酢酸塩水和物の添付文書との整合性を図るため、追記しました。

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。

8.12 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので、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、直ちに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。［11.1.16 参照］

（解説）

8.2 利尿薬投与中の患者や、厳重な減塩療法中の患者では、一般にレニン・アンジオテンシン系が亢進しており、この様な患者では本剤の降圧効果が増強し、一過性の血圧低下を起こすおそれがあります。また同様に水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者においても一過性の血圧低下を起こすおそれがありますので、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し、低血圧関連の副作用発現に十分注意してください。

8.8 アンジオテンシン変換酵素阻害薬および A-Ⅱ受容体拮抗薬共通の注意事項です。手術時の侵襲、出血等の状況においてはレニン・アンジオテンシン系が代償的に賦活化し、血圧を維持しようとします。手術前に本剤を投与すると上記のような代償機序が阻害され、血圧の低下が起こる可能性があり、手術前の投与は望ましくないとされています。

8.12 医療用医薬品の添付文章等の記載要領に従って、「11.1.16 急性近視、閉塞隅角緑内障」項に記載していた患者への指導事項を 8.12 に移動し、記載整備しました。

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。

（解説）

9.1.1 両側性腎動脈狭窄の患者や動脈狭窄を伴う片腎欠損患者において、A-Ⅱは輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過値（GFR）を保持するように働いています。このような状態で本剤を投与すると輸出細動脈の収縮が生じ難くなり、糸球体の灌流圧が低下し GFR の低下をきたすと考えられています。

9.1.2 本剤の成分であるロサルタンカリウムの投与により、高カリウム血症の報告があること、及び本剤の日本人を対象とした臨床試験成績において血清カリウム値の低下傾向がみられたことから、血清カリウム値異常の患者に本剤を投与する際は観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.4 脳血管障害を有する高血圧症患者の降圧治療では、過度の降圧により脳灌流圧を低下させることがあり、これに伴う脳循環不全症候群（めまい、頭重感、意欲の低下など）や脳血栓症を誘発しないように注意が必要です。本剤を投与する際には観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドはナトリウム排泄作用を有しており、低ナトリウム血症が発現し、それによる副作用発現の危険性が増大することがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.7 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドにより、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ため、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.9 これらの患者では本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによって、低ナトリウム血症、低カリウム血症又は低クロール性アルカローシス等の電解質失調があらわれることがありますので、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.10 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドはカルシウム再吸収を促進させ血清カルシウムの軽度の上昇を引き起こすことがあります。従って、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症を助長させるおそれがありますので、観察を十分に行い、慎重に投与してください。

（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）

9.2.3 国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 2.0mg／dL を超える腎機能障害患者への使用経験がありません。また、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、それらを考慮して上記の注意を記載しました。

9.2.4 国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 1.5～2.0mg／dL の腎機能低下患者で血清クレアチニン値及び血清尿酸値の上昇した症例がみられたことから、上記の注意を記載しました。

（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］

（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[29)、30)]。

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。

（解説）

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において、妊娠中の曝露による児への影響が疑われる症例の集積状況を踏まえ、また添付文書で妊婦に投与しないよう注意喚起しているにもかかわらず、これらの薬剤で症例報告が継続しており、妊娠する可能性のある女性への使用に関する注意が必要であることから、記載しました。

（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）

本剤の国内臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験はありません。本剤の成分であるロサルタンカリウムにおいて、動物実験（ラット）で妊娠中期以降に投与すると胎児及び新生児の低体重、死亡の増加又は腎毒性等が報告されています[8)、9)]。

（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、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。

（解説）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年 7 月 8 日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能又は効果で承認されたデスモプレシン酢酸塩水和物の添付文書との整合性を図るため、追記しました。

（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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

本剤の成分であるロサルタンカリウム、及びヒドロクロロチアジドの使用上の注意の相互作用の項を併せて上記の注意を記載しました。

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 血管性浮腫（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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫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[31)～34)]。

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、脈絡膜滲出（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、脈絡膜滲出があらわれることがある。［8.12 参照］。

（解説）

11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.14 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で報告があることから、記載を致しました。

11.1.3 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で急性肝炎の報告があり、また国内の市販後で劇症肝炎の報告があることから、記載を致しました。

11.1.4 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の市販後で報告があることから、記載を致しました。

11.1.5 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で報告があることから、記載を致しました。失神及び意識消失について本剤の市販後で報告があります。

11.1.7 本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で報告があることから、記載を致しました。従来「(2) その他の副作用」の項に『低カリウム血症』を記載しておりましたが、国内において重篤な低カリウム血症が集積されたことから「(1) 重大な副作用」の『高カリウム

血症』の項に『低カリウム血症』を追記し、また『低カリウム血症』、『高カリウム血症』に関連する症状を記載し、注意喚起することと致しました。高カリウム血症について本剤の国内臨床試験及び市販後で、低カリウム血症について本剤の国内臨床試験でそれぞれ報告があります。

11.1.8 本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内の市販後で報告があることから、記載を致しました。本剤の国内臨床試験及び市販後で報告があります。

11.1.9 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後でこれらの報告があることから記載を致しました。白血球減少について本剤の市販後で報告があります。

11.1.10、11.1.11 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に記載されていることから記載を致しました。

11.1.12 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に間質性肺炎、肺水腫が記載されていることから記載を致しました。間質性肺炎について本剤の市販後で報告があります。本剤投与中に『肺臓炎を含む急性呼吸窮迫症』が発現したとの報告例が集積されたことから、追記を致しました。

11.1.13 本剤の国内臨床試験での報告はありません。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に全身性紅斑性狼瘡（全身性エリテマトーデス）の悪化が記載されていることから記載を致しました。

11.1.15 「(2) その他の副作用」の項に『低ナトリウム血症』を記載しておりましたが、国内において重篤な副作用報告が集積されたことから、「(1) 重大な副作用」の項に移項し、注意喚起することと致しました。

11.1.16 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドに関して、『急性近視』及び『閉塞隅角緑内障』に関する海外における文献報告が集積されていること、及び『脈絡膜滲出』の発現と因果関係が否定できないと評価された症例があったことから、注意喚起をすることと致しました。

（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

	0.1～5%未満[注)]	頻度不明
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

（参考）

ヒドロクロロチアジド

症　状：脱水、起立性低血圧、腎機能不全、電解質異常（低ナトリウム、低カリウム、低クロール）。高齢者において脳血栓、心筋梗塞等を起こすことがある。肝機能障害患者において肝性昏睡を誘発することがある。光線過敏、皮疹、知覚異常、尿糖陽性を示す者もある。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液。

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[35)、36)]。

（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	ロサルヒド配合錠 LD「日医工」 ロサルヒド配合錠 HD「日医工」	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 ヒドロクロロチアジド	なし

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：プレミネント配合錠 LD/HD、ニューロタン錠 25mg/50mg/100mg

７．国際誕生年月日

不明

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「日医工」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00443000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月 20 日
ロサルヒド配合錠 HD「日医工」	2016 年 2 月 15 日	22800AMX00258000	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

該当しない

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「日医工」	2149110F1287	2149110F1287	123598201	622359801
ロサルヒド配合錠 HD「日医工」	2149110F2240	2149110F2240	125016901	622501601

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）社内資料：安定性試験
２）社内資料：溶出試験
３）社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 HD）
４）Saruta T., et al.：Hypertens. Res. 2007；30（8）：729-739（PMID：17917321）
５）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）
６）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）Rakugi H., et al.：Hypertens. Res. 2014；37（12）：1042-1049（PMID：24990091）
８）国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（プレミネント配合錠：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
９）国内第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験（プレミネント配合錠：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
10）第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C6319-C6323
11）岡田恵 他：基礎と臨床. 1994；28（13）：4063-4073
12）Wong P. C., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990；252（2）：726-732（PMID：2179532）
13）Shah S., et al.：Am. Heart J. 1978；95（5）：611-618（PMID：637001）
14）第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C4338-C4343
15）Lijnen P., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1981；12（3）：387-392（PMID：7028060）
16）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 2.4.2.1）
17）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）
18）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）
19）星野真人 他：診療と新薬. 2014；51（3）：235-243
20）食事の影響試験（プレミネント配合錠：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
21）薬物相互作用（プレミネント錠：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.5.6.2）
22）配合成分の薬物動態（プレミネント錠：2006 年 10 月 20 日承認、審査報告書）
23）Lo M. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1995；58（6）：641-649（PMID：8529329）
24）配合成分の薬物動態（プレミネント錠：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
25）腎障害患者における薬物動態（プレミネント錠：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
26）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）
27）Spence SG, et al.：Teratology. 1995；51：383-97（PMID：7502238）
28）Spence SG, et al.：Teratology. 1995；51：367-82（PMID：7502237）
29）阿部真也 他：周産期医学. 2017；47（10）：1353-1355
30）齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
31）Rai A., et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016；193：A1890
32）Jansson P. S., et al.：J. Emerg. Med. 2018；55（6）：836-840（PMID：30314927）
33）Vadas P.：Am. J. Emerg. Med. 2020；38（6）：1299.e1-1299.e2（PMID：32139213）
34）Kane S. P., et al.：Perfusion. 2018；33（4）：320-322（PMID：29173003）
35）Pottegård A., et al.：J. Intern. Med. 2017；282（4）：322-331（PMID：28480532）
36）Pedersen S. A., et al.：J. Am. Acad. Dermatol. 2018；78（4）：673-681（PMID：29217346）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高血圧症	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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 4 月検索＞

国　名	米国
会社名	Organon LLC
販売名	HYZAAR- losartan potassium and hydrochlorothiazide tablet, film coated
剤形・規格	50/12.5mg、100/12.5mg、100/25mg

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hypertension

HYZAAR® is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure lowers the risk of fatal and non-fatal cardiovascular (CV) events, primarily strokes and myocardial infarction. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including losartan and hydrochlorothiazide.

Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than 1 drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.

Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in Black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

This fixed dose combination is not indicated for initial therapy of hypertension, except when the hypertension is severe enough that the value of achieving prompt blood pressure control exceeds the risk of initiating combination therapy in these patients.

HYZAAR may be administered with other antihypertensive agents.

1.2 Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

HYZAAR is indicated to reduce the risk of stroke in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy, but there is evidence that this benefit does not apply to Black patients.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Hypertension

The usual starting dose of HYZAAR is 50/12.5 (losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg) once daily. The dosage can be increased after 3 weeks of therapy to a maximum of 100/25 (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg) once daily as needed to control blood pressure.

Initiate a patient whose blood pressure is not adequately controlled with losartan 50 mg monotherapy with HYZAAR 50/12.5 once daily. If blood pressure remains uncontrolled after about 3 weeks of therapy, the dosage may be increased to two tablets of HYZAAR 50/12.5 once daily or one tablet of HYZAAR 100/25 once daily.

Initiate a patient whose blood pressure is not adequately controlled with losartan 100 mg monotherapy with HYZAAR 100/12.5 (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg) once daily. If blood pressure remains uncontrolled after about 3 weeks of therapy, increase the dose to two tablets of HYZAAR 50/12.5 once daily or one tablet of HYZAAR 100/25 once daily.

Initiate a patient whose blood pressure is inadequately controlled with hydrochlorothiazide 25 mg once daily, or is controlled but who experiences hypokalemia with this regimen, on HYZAAR 50/12.5 once daily, reducing the dose of hydrochlorothiazide without reducing the overall expected antihypertensive response. Evaluate the clinical response to HYZAAR 50/12.5 and, if blood pressure remains uncontrolled after about 3 weeks of therapy, increase the dose to two tablets of HYZAAR 50/12.5 once daily or one tablet of HYZAAR 100/25 once daily.

2.2 Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

In patients whose blood pressure is not adequately controlled on 50 mg losartan potassium, initiate treatment with HYZAAR 50/12.5. If additional blood pressure reduction is needed, increase the dose to HYZAAR 100/12.5, followed by HYZAAR 100/25. For further blood pressure reduction add other antihypertensives.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	losartan	D
	hydrochlorothiazide	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

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

Category 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.

Category D：

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

ＸⅢ．備考

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

粉砕物の安定性試験

〈ロサルヒド配合錠 LD「日医工」〉

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2014/2/19～2014/6/5

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	KK110	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量※　n=3 ロサルタンカリウム（%） ＜95.0～105.0%＞	KK110	99.4	99.4～99.8	99.1～99.3	99.2～99.9	99.0～99.2
含量※　n=3 ヒドロクロロチアジド（%） ＜95.0～105.0%＞	KK110	99.5～99.9	98.3～98.6	98.9～99.2	99.0～99.6	99.0～99.3
（参考値）重量変化（%）	KK110	―	＋4.0	＋3.6	＋4.0	＋3.5

※：表示量に対する含有率（%）

〈ロサルヒド配合錠 HD「日医工」〉

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH 及の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2016/2/23～2016/5/27

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	AV0200	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量※　n=3 ロサルタンカリウム（%） ＜95.0～105.0%＞	AV0200	98.1～99.0	99.0～99.5	99.7～99.8	98.8～99.3	99.2～99.6
含量※　n=3 ヒドロクロロチアジド（%） ＜95.0～105.0%＞	AV0200	97.2～98.0	98.6～98.7	96.4～97.7	97.5～97.8	95.9～97.3
（参考値）重量変化（%）	AV0200	―	+2.9	+3.8	+4.5	+4.4

※：表示量に対する含有率（%）

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

〈ロサルヒド配合錠 LD「日医工」〉

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロサルヒド配合錠 LD「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき、 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

〈ロサルヒド配合錠 HD「日医工」〉

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

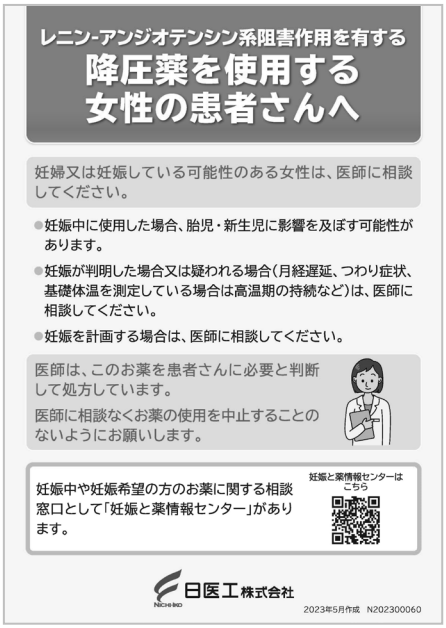
懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロサルヒド配合錠 HD「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき、 5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

2．その他の関連資料

患者向け指導箋

レニンーアンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ