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「トーワ」
ロサルヒド®配合錠 HD「トーワ」

LOSARHYD® COMBINATION TABLETS LD “TOWA” / LOSARHYD® COMBINATION TABLETS HD “TOWA”

販売名	ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」
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 日局 ロサルタンカリウム 50mg 日局 ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 含有	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 12.5 mg 含有
一般名	和名：ロサルタンカリウム（JAN）、ヒドロクロロチアジド（JAN） 洋名：Losartan Potassium（JAN）、Hydrochlorothiazide（JAN）	
製造販売承認年月日	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：　東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2025 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
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－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

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

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

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

２．ＩＦとは

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

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

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

（2020 年 4 月改訂）

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 ……3
5．化学名（命名法）又は本質 ……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……3

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

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……6
1．剤形 ……6
2．製剤の組成 ……6
3．添付溶解液の組成及び容量 ……7
4．力価 ……7
5．混入する可能性のある夾雑物 ……7
6．製剤の各種条件下における安定性 ……7
7．調製法及び溶解後の安定性 ……9
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 ……19
11. 別途提供される資材類 ……19
12. その他 ……19

Ⅴ. 治療に関する項目 ……20
1．効能又は効果 ……20
2．効能又は効果に関連する注意 ……20
3．用法及び用量 ……20
4．用法及び用量に関連する注意 ……20
5．臨床成績 ……20

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……24
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……24
2．薬理作用 ……24

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……25
1．血中濃度の推移 ……25
2．薬物速度論的パラメータ ……28
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……28
4．吸収 ……28
5．分布 ……28
6．代謝 ……29
7．排泄 ……29
8．トランスポーターに関する情報 ……29
9．透析等による除去率 ……29
10. 特定の背景を有する患者 ……30
11. その他 ……30

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……31
1．警告内容とその理由 ……31
2．禁忌内容とその理由 ……31
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……31
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……31
5．重要な基本的注意とその理由 ……31
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……32
7．相互作用 ……34
8．副作用 ……37
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……39
10. 過量投与 ……39
11. 適用上の注意 ……39
12. その他の注意 ……39

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……40
1．薬理試験 ……40
2．毒性試験 ……40

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……41
1．規制区分 ……41
2．有効期間 ……41
3．包装状態での貯法 ……41
4．取扱い上の注意 ……41
5．患者向け資材 ……41
6．同一成分・同効薬 ……41
7．国際誕生年月日 ……41
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 ……41
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 ……41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……41
11. 再審査期間 ……41
12. 投薬期間制限に関する情報 ……41
13. 各種コード ……42
14. 保険給付上の注意 ……42

ⅩⅠ. 文献 ……43
1．引用文献 ……43
2．その他の参考文献 ……44

ⅩⅡ. 参考資料 ……44
1．主な外国での発売状況 ……44
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 ……46

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド配合錠は持続性 ARB/利尿薬合剤であり、本邦では2006 年（LD 錠）及び 2014 年（HD 錠）から製造販売されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、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 月に承認を取得、2014 年 6 月に発売した。

また、ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、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 月に承認を取得、2016 年 6 月に発売した。

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/利尿薬合剤であり「高血圧症」の効能又は効果を有する。　（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(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

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」

・飲みやすさに配慮した錠剤サイズ（錠径 8.1mm）

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

共通

・錠剤の両面に製品名を印刷　（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

・PTP シートに薬効［高血圧の薬］を表示

・PTP シートに規格間の識別性を考慮し、LD/HD を大きく表示（両面）、また、規格間で含量が異なる成分（ロサルタンカリウム）の含量を大きく表示（表面）

・PTP シートをスリットで切り離し後も GS1 コードを読取り可能（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

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「トーワ」
ロサルヒド®配合錠 HD「トーワ」

(2) 洋　　名

LOSARHYD® COMBINATION TABLETS LD　“TOWA”
LOSARHYD® COMBINATION TABLETS HD　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般社団法人 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が保有する登録商標「ロサルヒド」を使用。
ロサルヒド＋配合錠＋LD/HD＋「屋号」
LD は Low Dose、HD は High Dose を示す。

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）

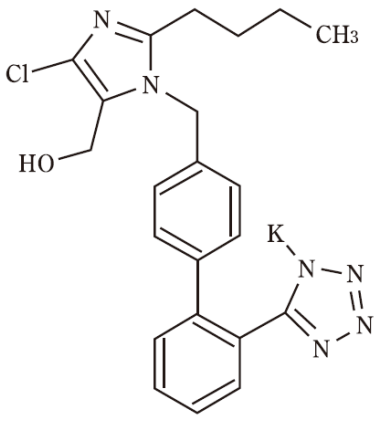
Losartan Potassium（JAN）
Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

(3) ステム

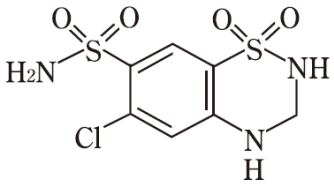
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
チアジド系利尿薬：-tizide (-thiazide)

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（JAN）

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（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ロサルタンカリウム

白色の結晶性の粉末である。

ヒドロクロロチアジド

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

ロサルタンカリウム

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

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

ロサルタンカリウム

該当資料なし

ヒドロクロロチアジド

融点：約 267℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

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

確認試験法

ロサルタンカリウム

日局「ロサルタンカリウム」の確認試験による

ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による

定量法

ロサルタンカリウム

日局「ロサルタンカリウム」の定量法による

ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による

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「トーワ」	ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」
性状・剤形		白色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
本体表示		ロサルヒド LD トーワ	ロサルヒド HD トーワ
外形	表		
	裏		
	側面		
直径（mm）		8.1	12.9／6.6(長径／短径)
厚さ（mm）		3.5	4.2
質量（mg）		189	313

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」
硬度	144N	232N

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」
1 錠中の 有効成分	日局ロサルタンカリウム…50 mg 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…100 mg 日局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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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
ベンゾチアジアジン、クロロチアジド

６．製剤の各種条件下における安定性
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」
(1) 加速試験 [31)]
包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
ロサルタンカリウム	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	86.2～102.4	85.3～100.0
	含量(%)	99.8～100.9	99.9～101.0
ヒドロクロロチアジド	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	69.9～88.8	73.1～91.8
	含量(%)	101.1～101.9	101.3～102.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
ロサルタンカリウム	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	86.2～102.4	77.3～100.7
	含量(%)	99.8～100.9	99.6～100.5
ヒドロクロロチアジド	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	69.9～88.8	72.5～92.7
	含量(%)	101.1～101.9	101.0～101.9

最終包装製品を用いた加速試験の結果、ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性 [32)]

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光

光　：25℃、60%RH

試験項目	外観	硬度	ロサルタンカリウム		ヒドロクロロチアジド	
			含量	溶出性	含量	溶出性
温度 (3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

＊：硬度 2.0kgf（20N）を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」

(1) 加速試験 [33)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色の楕円形の フィルムコーティング錠	同左
ロサルタンカリウム	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	98.2～102.5	100.4～102.7
	含量(%)	99.8～100.7	98.8～99.7
ヒドロクロロチアジド	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	87.7～97.8	78.6～96.9*
	含量(%)	100.7～102.5	100.4～101.4

＊：12 錠中 10 錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1 ロット(n=1))

最終包装製品を用いた加速試験の結果、ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性 [34)]

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光　：室温保存、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	外観	硬度	ロサルタンカリウム		ヒドロクロロチアジド	
			含量	溶出性	含量	溶出性
温度 (3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (120 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

＊：硬度 2.0kgf（20N）を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

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）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [35)]

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」

■方法

(1)配合方法

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（約 15mL））を配合した。

(2)保存条件

成り行き温湿度、室内散光（600～1000 lx）、無色ガラス製容器（密栓）

■結果

服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目		配合前（試験製剤）	配合直後	3 時間後
らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観		白色のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリー剤に錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリー剤に錠剤が包まれていた。錠剤は膨潤していた。
	におい		無臭	レモン様のにおい	同左
	含量 (%)	ロサルタンカリウム	99.3	98.9	99.4
		ヒドロクロロチアジド	99.9	99.0	99.4

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法

ロサルヒド配合錠 LD/HD「トーワ」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。

1) ロサルタンカリウム
方　法：日局溶出試験法(回転バスケット法)
試験液：水 900mL
回転数：100rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

2) ヒドロクロロチアジド
方　法：日局溶出試験法(回転バスケット法)
試験液：水 900mL
回転数：100rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

(2) 溶出挙動における同等性

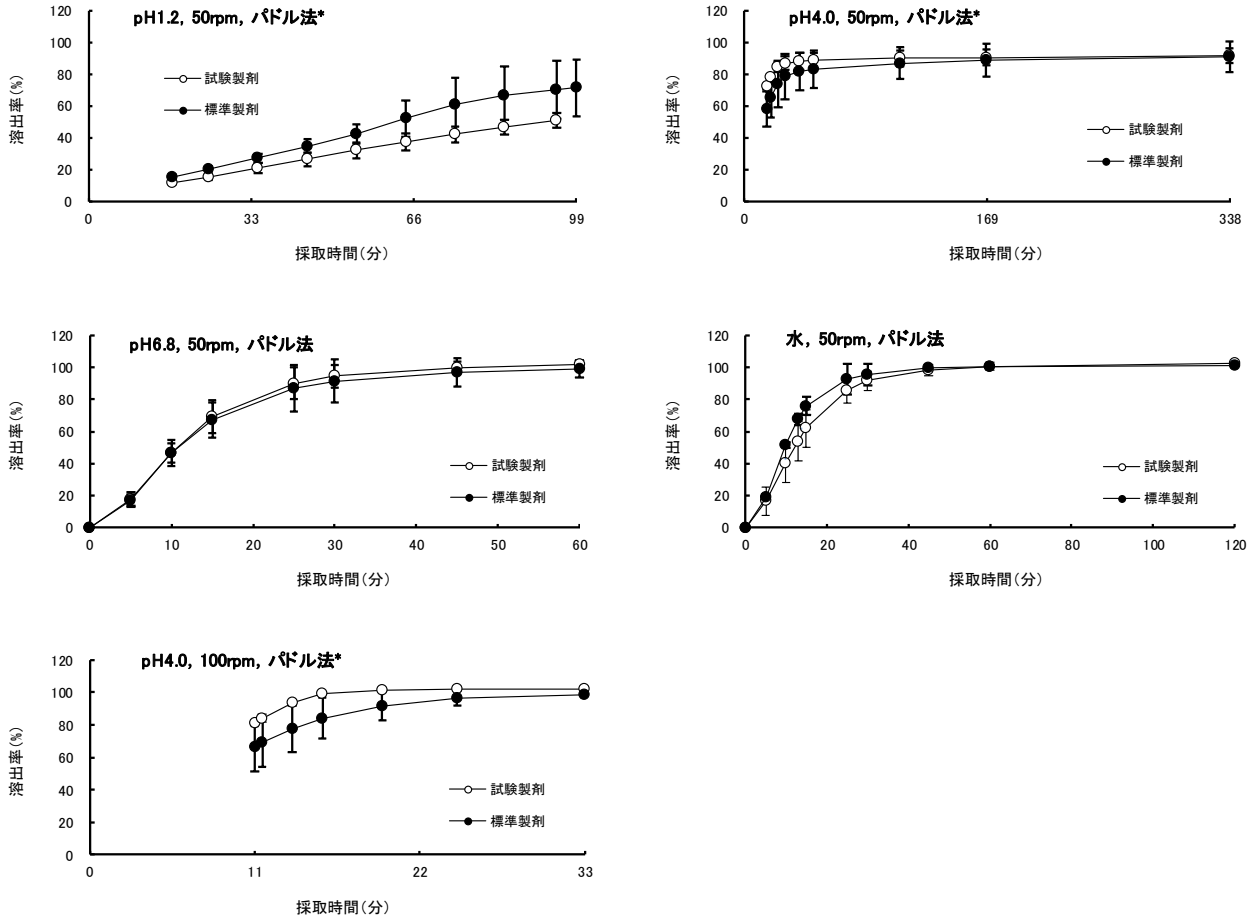
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」[36]

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

1. ロサルタンカリウム

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm、100rpm
試験製剤：ロサルヒド配合錠LD「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：プレミネント配合錠LD



平均溶出率(%)±S.D.
＊ラグ時間補正後のグラフ

類似性の判定基準及び判定結果

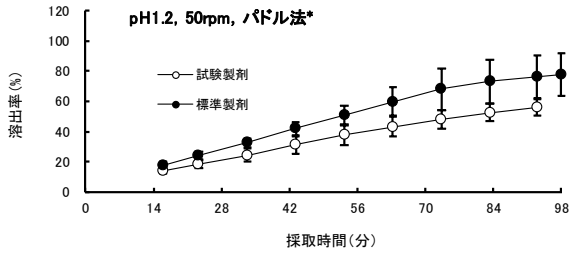
試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f_2 値	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2*	18.6	13.1	16.5		47.0	f_2 値が 46 以上	適
		37.1	22.5	29.5				
		55.7	33.1	44.0				
		74.2	42.3	60.8				
	pH4.0*	19.1	78.8	66.1		55.1	f_2 値が 42 以上	適
		38.2	88.0	81.7				
		57.3	88.9	83.8				
		76.4	89.3	85.0				
	pH6.8	15	69.5	67.1	2.4		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		25	90.0	86.8	3.2			
	水	13	53.8	67.7	−13.9			適
		25	85.6	92.4	−6.8			
パドル法 100rpm	pH4.0*	11	81.1	66.2	14.9			適
		16.0	99.6	85.0	14.6			

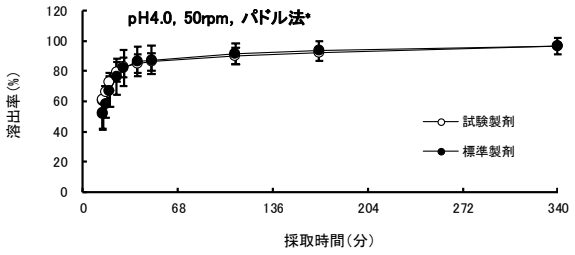
＊ラグ時間を補正して、類似性の判定を行った。

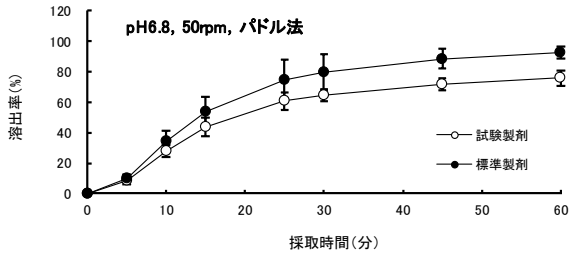
2. ヒドロクロロチアジド

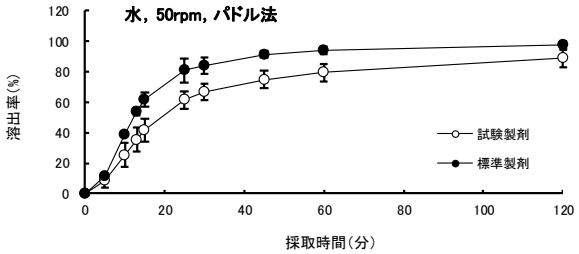
＜測定条件＞

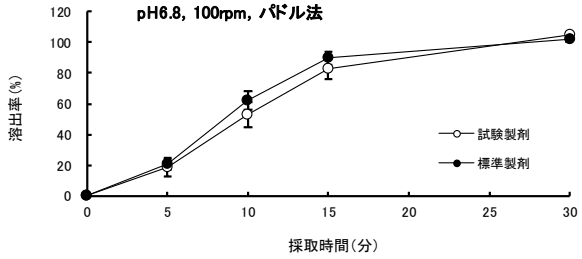
試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm、100rpm
試験製剤：ロサルヒド配合錠LD「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：プレミネント配合錠LD











平均溶出率(%)±S.D.
＊ラグ時間補正後のグラフ

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f_2 値	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2*	17.7	14.8	19.1		44.9	f_2 値が 46 以上	不適
		35.5	25.9	34.7				
		53.2	37.5	50.8				
		70.9	47.0	66.1				
	pH4.0*	14	60.2	51.6	8.6		標準製剤の平均溶出率の±15 %以内	適
		39.2	85.1	86.2	−1.1			
	pH6.8	11.3	32.0	39.7		43.3	f_2 値が 42 以上	適
		22.5	56.6	69.6				
		33.8	66.7	81.9				
		45	71.8	88.5				
	水	10	25.4	38.7	−13.3		標準製剤の平均溶出率の±15 %以内	不適
		30	66.9	84.2	−17.3			
パドル法 100rpm	pH6.8	15	82.9	89.7	−6.8			適

＊ラグ時間を補正して、類似性の判定を行った。

上記の結果より、ヒドロクロロチアジドの pH1.2（50rpm）及び水（50rpm）の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。なお、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」を認めなかったため、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性を行い、ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」

16.8 その他

〈ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」〉

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」は、ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。[18)]

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」について、「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」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたロサルヒド配合錠 LD「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

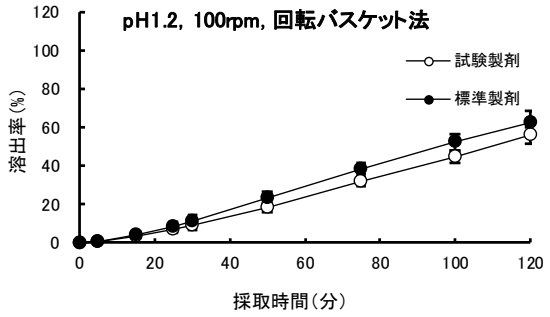
1. ロサルタンカリウム

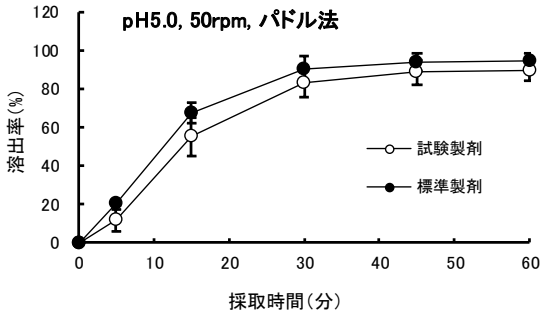
＜測定条件＞

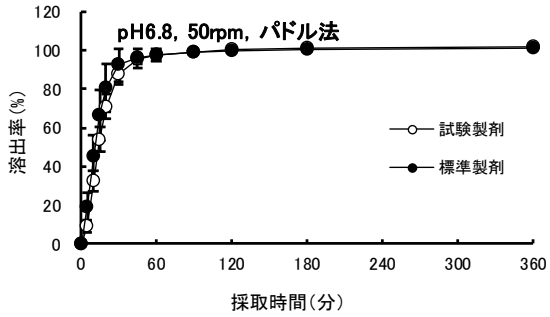
試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水　　検体数： n=12

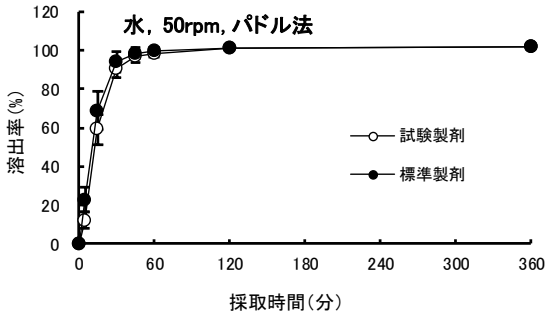
回転数： 50rpm、100rpm　　試験法：パドル法、回転バスケット法

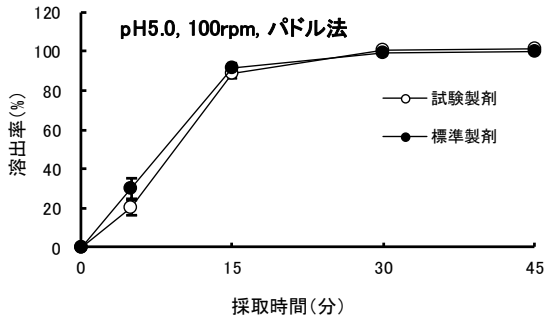
試験製剤：ロサルヒド配合錠HD「トーワ」　　標準製剤：ロサルヒド配合錠LD「トーワ」











平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	溶出率の差(%)	f_2 値	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH 1.2	75	31.9	38.7	−6.8		標準製剤の平均溶出率の±8 %以内	適
		120	56.0	62.8	−6.8			
パドル法 50rpm	pH 5.0	15	55.2	67.7		52.6	f_2 値が 50 以上	適
		30	83.3	90.4				
		45	88.6	93.8				
	pH 6.8	15	53.9	66.4		55.4		適
		30	87.7	92.4				
		45	95.3	95.9				
	水	15	59.2	68.7	−9.5		標準製剤の平均溶出率の±10 %以内	適
		30	90.6	93.9	−3.3			
パドル法 100rpm	pH 5.0	15	88.9	91.8			15 分以内に平均85%以上溶出	適

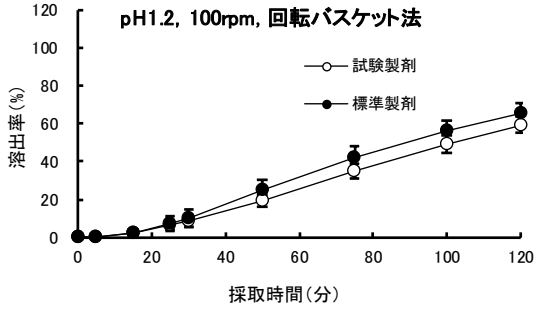
②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

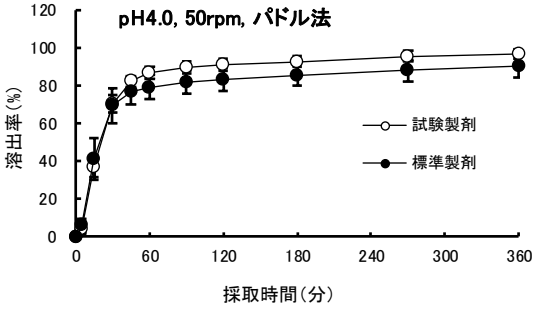
試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	120	48.9～65.6	44.0～68.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20％の範囲を超えるものがない	適

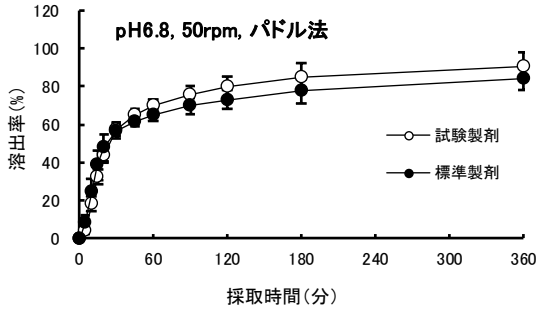
試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH 5.0	45	78.1～99.0	73.6～103.6	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH 6.8	45	92.5～100.4	80.3～110.3	0		適
	水	30	82.7～99.0	75.6～105.6	0		適
パドル法 100rpm	pH 5.0	15	83.4～93.9	73.9～103.9	0		適

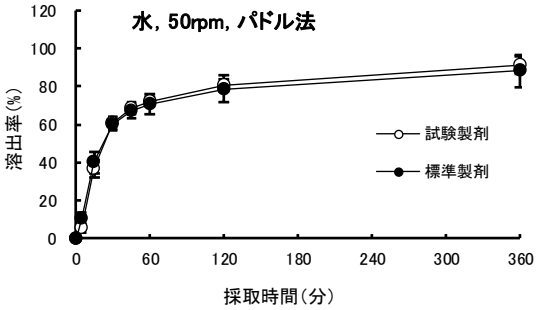
2. ヒドロクロロチアジド

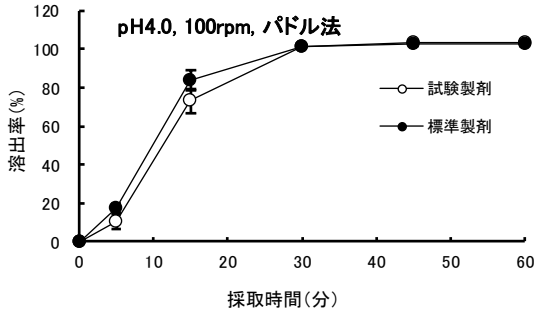
＜測定条件＞
試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm、100rpm
試験製剤：ロサルヒド配合錠HD「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法、回転バスケット法
標準製剤：ロサルヒド配合錠LD「トーワ」











平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	溶出率の差(%)	f_2 値	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH 1.2	50	19.5	25.1	−5.6		標準製剤の平均溶出率の±8 %以内	適
		120	59.4	65.4	−6.0			
パドル法 50rpm	pH 4.0	15	37.1	41.2	−4.1		標準製剤の平均溶出率の±10 %以内	適
		180	92.6	85.6	7.0			
	pH 6.8	15	32.2	38.5	−6.3			適
		360	90.6	84.2	6.4			
	水	15	36.7	39.9	−3.2			適
		360	91.3	88.3	3.0			
パドル法 100rpm	pH 4.0	15	73.0	84.0		59.5	f_2 値が 50 以上	適
		30	101.5	101.6				
		45	103.2	102.5				

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	120	52.6～67.2	47.4～71.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±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い	適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH4.0	180	89.0～97.2	77.6～107.6	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±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い	適
	pH 6.8	360	78.0～100.5	75.6～105.6	0		適
	水	360	83.8～98.5	76.3～106.3	0		適
パドル法 100rpm	pH 4.0	45	101.4～105.5	88.2～118.2	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」と、標準製剤（ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

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「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP］
500 錠［10 錠×50：PTP］
100 錠［バラ、乾燥剤入り］

〈ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP　：ポリプロピレン、アルミニウム
	ピロー　：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋　：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 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

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

(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

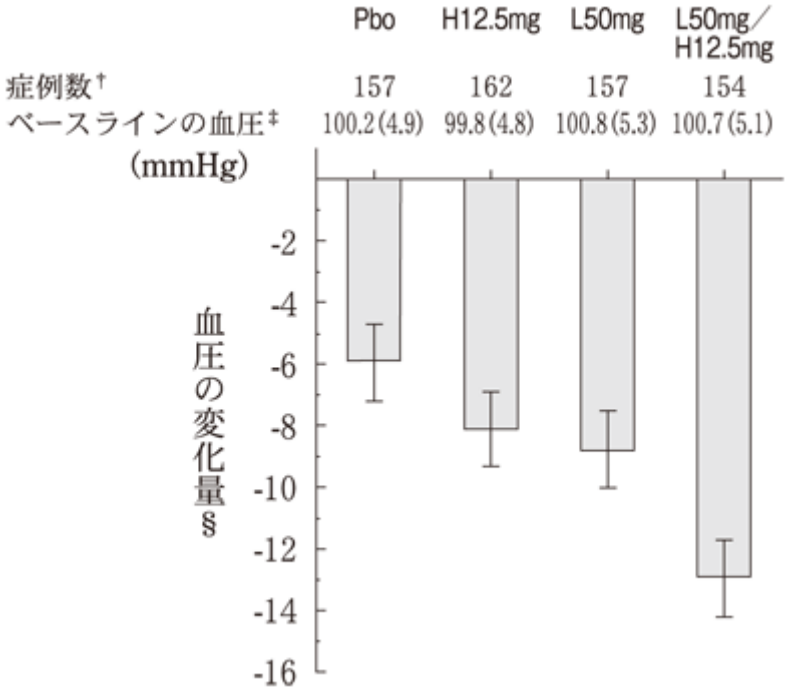
(4) 検証的試験

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下図のとおりであった。[19),20)]

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。[20)]

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 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 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。[22),23)]

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。[22)]

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。[21)]

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。[22),24)]

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)、§ 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。[22)]
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。[22)]

(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
該当資料なし

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

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
　カンデサルタンシレキセチル
　バルサルタン
　テルミサルタン
　オルメサルタンメドキソミル
　イルベサルタン
　アジルサルタン
チアジド系利尿薬
　トリクロルメチアジド
　インダパミド
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

18.1 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、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。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。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。
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。[25)~29)]

(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。[30)]

(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（表 1）。[9)]

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。[10)]

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」〉

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」とプレミネント配合錠 LD を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ロサルタン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、C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、ロサルタンカリウムにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、C_{max} については対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。また、ヒドロクロロチアジドにおいては、AUC 及び C_{max} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。[11)]

(1) ロサルタンカリウム

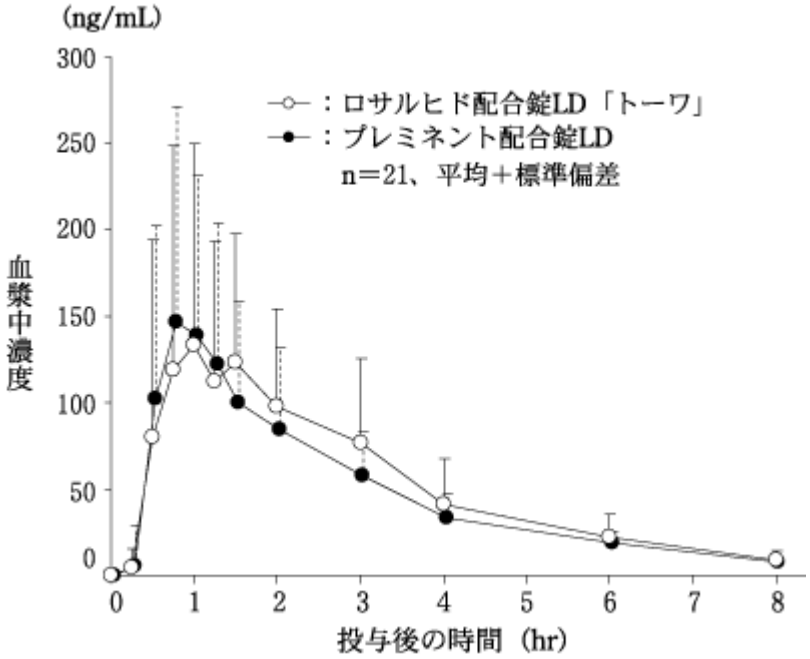


表 2　薬物動態パラーメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	423.3±134.4	223.1±96.3	1.43±0.87	1.85±0.30
プレミネント配合錠 LD	383.2±86.6	213.4±95.2	1.41±1.03	1.94±0.28

n＝21、平均±標準偏差

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}8hr}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0826)	log(1.0805)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0241)～log(1.1444)	log(0.8678)～log(1.3453)

(2)ヒドロクロロチアジド

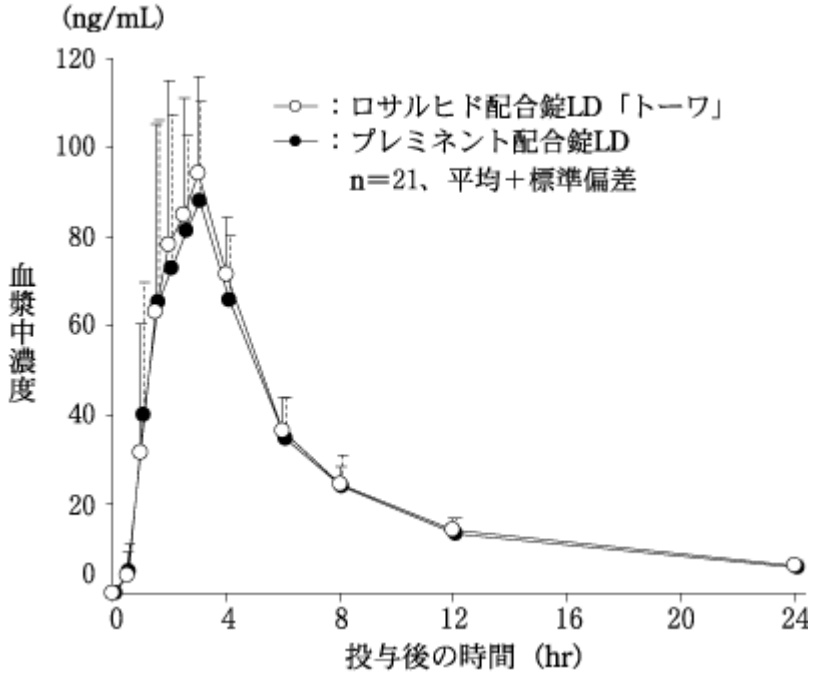


表 3　薬物動態パラーメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠LD「トーワ」	604.1±97.3	104.5±22.0	2.52±0.78	8.35±0.79
プレミネント配合錠 LD	580.4±110.1	97.3±24.6	2.55±0.82	8.48±1.01

n＝21、平均±標準偏差

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}24hr}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0468)	log(1.0813)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9879)～log(1.1092)	log(0.9871)～log(1.1845)

(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。[9)]

(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。[12)]

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。[9)]

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 C_{max} 及び AUC が減少したが、ロサルタンの AUC は増加した。[17)]

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

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」[11)]

1)ロサルタンカリウム

kel：0.3842±0.0566 hr^{-1}(健康成人男子、絶食経口投与)

2)ヒドロクロロチアジド

kel：0.0838±0.0082 hr^{-1}(健康成人男子、絶食経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「Ⅶ．5．(6) 血漿蛋白結合率」の項参照

(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

該当資料なし

(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
16.3 分布
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。[13)]
外国人におけるロサルタンの分布容積は 34 L であった。[14)]

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
16.4 代謝
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。[13)]［10.参照］

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

7. 排泄
16.5 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。[9)]

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。[15)]

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（外国人データ）。[16)]

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.4 重篤な肝機能障害のある患者［9.3.1 参照］
2.5 無尿の患者又は透析患者［9.2.1 参照］
2.6 急性腎障害の患者［9.2.2 参照］
2.7 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者［低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］［9.1.2、11.1.7、11.1.15 参照］
2.8 アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［10.1 参照］
2.9 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤はロサルタンカリウム 50mg あるいは 100mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。［7.参照］
8.2 一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。
8.3 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg が投与された国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かった。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。［9.1.2、11.1.7 参照］
8.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。［9.1.8 参照］
8.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。［9.1.8 参照］
8.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは重篤な血液障害を発現させるおそれがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.10 参照］
8.7 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
8.8 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こ

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

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
9.1.2 血清カリウム値異常の患者
低カリウム血症又は高カリウム血症を起こすおそれがある。［2.7、8.3、9.1.3、11.1.7 参照］
9.1.3 高カリウム血症の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。本剤の成分であるロサルタンカリウムは、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。［9.1.2、11.1.7 参照］
9.1.4 脳血管障害のある患者
過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。
9.1.5 体液量が減少している患者（水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）
一過性の血圧低下を起こすおそれがある。［11.1.5 参照］
9.1.6 減塩療法中の患者
低ナトリウム血症を起こすおそれがある。特に、厳重な減塩療法中の患者では、一過性の血圧低下を起こすおそれがある。［11.1.5、11.1.15 参照］
9.1.7 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者
急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
9.1.8 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者
高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。［8.4、8.5 参照］
9.1.9 下痢、嘔吐のある患者
電解質失調があらわれるおそれがある。
9.1.10 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者
血清カルシウムを上昇させるおそれがある。
9.1.11 交感神経切除後の患者
本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 無尿の患者又は透析患者
投与しないこと。［2.5 参照］
9.2.2 急性腎障害の患者
投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。［2.6 参照］

9.2.3 腎機能障害患者（血清クレアチニン値 2.0mg/dL 超）
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがある。
9.2.4 腎機能低下患者（血清クレアチニン値 1.5～2.0mg/dL）
本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがある。

(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[1),2)]。
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）
PMDA は妊娠中のレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品（ACE 阻害薬、ARB 等）の曝露による児への影響が疑われる症例（児の副作用関連症例）の集積状況を評価した。妊娠中の調査対象医薬品の曝露による児の副作用関連症例が複数例報告されており、その中には妊娠したことが把握されず対象医薬品の曝露に至った症例も認められた。使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、妊娠中の対象医薬品の曝露による児へ の影響が疑われる症例の集積状況を踏まえ、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症例の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、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。
（令和 5 年 5 月 9 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

(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 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。

(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/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		本剤の成分であるヒドロクロ

		ロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン： ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質： ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤： β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス剤： ジゴキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。血中リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるロサルタンカリウムのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTH ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。

糖尿病用剤： SU 剤 インスリン 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。

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[3)~6)]。

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）

11.1.16 海外（米国、EU、カナダ等）において、サイアザイド系利尿薬（サイアザイド類似利尿薬含む）について、急性近視、閉塞隅角緑内障及び脈絡膜滲出に関するリスク評価又は措置が行われており、また、スルホンアミド構造を有する医薬品と急性近視、閉塞隅角緑内障及び脈絡膜滲出のリスクとの関連性を示唆する報告がある。

これらの情報を踏まえ、スルホンアミド構造を有するサイアザイド系利尿薬について、急性近視、閉塞隅角緑内障及び脈絡膜滲出に関する国内外の副作用症例、公表文献を評価し、専門委員の意見も聴取した結果、トリクロルメチアジド含有製剤との因果関係が否定できない症例は認められていないが、他のサイアザイド系薬剤で因果関係が否定できない症例が認められていることを踏まえ、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

（令和 7 年 5 月 20 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

(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、頚部異和感、多汗、頻尿、CRP 増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、BNP 増加	発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、黄視症、ほてり、浮腫、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、筋痙攣、関節痛、鼻閉、紫斑、呼吸困難、血清脂質増加、女性化乳房

注)ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジドとして 100mg/12.5mg、50mg/12.5mg、50mg/6.25mg、25mg/6.25mg を投与した臨床試験を含む。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている[7),8)]。

(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

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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：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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレミネント配合錠 LD/HD

ロサルタンカリウム：ニューロタン錠 25mg/50mg/100mg

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「トーワ」	2016年 2月 14日	22600AMX00319000	2014年 6月 20日	2014年 6月 20日
ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」	2014年 2月 15日	22800AMX00170000	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

販売名	項目	内容	変更追加年月日
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	用法及び用量	配合錠 HD の承認取得に伴い「ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg」の追加	2016年3月9日

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（あるいは投与）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「トーワ」	2149110F1279	2149110F1279	123394001	622339401
ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」	2149110F2232	2149110F2232	124798501	622479801

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

電子添文の主要文献

1) 阿部真也、他．周産期医学．2017；47：1353-1355.
2) 齊藤大祐、他．鹿児島産科婦人科学会雑誌．2021；29：49-54.
3) Rai A,et al．Am J Respir Crit Care Med．2016；193：A1890.
4) Jansson PS,et al．J Emerg Med．2018；55：836-840.
5) Vadas P．Am J Emerg Med．2020；38：1299.e1-2.
6) Kane SP,et al．Perfusion．2018；33：320-322.
7) Pottegård A,et al．J Intern Med．2017；282：322-331.
8) Pedersen SA,et al．J Am Acad Dermatol．2018；78：673-681.
9) 第Ⅰ相単回投与試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.5.3.11、2.7.6.3）
10) 第Ⅰ相反復投与試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
11) 陶 易王、他．新薬と臨牀．2014；63(3)：410-424.
12) 食事の影響試験（プレミネント配合錠 HD：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
13) 配合成分の薬物動態（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
14) Lo MW,et al．Clin Pharmacol Ther．1995；58：641-649.
15) 腎障害患者における薬物動態（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.5）
16) 海外高齢男女高血圧症患者での反復投与試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
17) 薬物相互作用（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.5.6.2、審査報告書）
18) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 HD）
19) Saruta T,et al．Hypertens Res．2007；30：729-739.
20) 第Ⅲ相二重盲検比較試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.8）
21) 第Ⅲ相長期投与試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.13）
22) Rakugi H,et al．Hypertens Res．2014；37：1042-1049.
23) ロサルタンカリウム 100mg で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（プレミネント配合錠 HD：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
24) 配合錠 LD で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（プレミネント配合錠 HD：2013 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
25) 薬理試験（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.4.2）
26) 岡田恵、他．基礎と臨床．1994；28：4063-4073.
27) Wong PC,et al．J Pharmacol Exp Ther．1990；252：726-732.
28) Shah S,et al．Am Heart J．1978；95：611-618.
29) Lijnen P,et al．Br J Clin Pharmacol．1981；12：387-392.
30) 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（プレミネント配合錠 LD：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

その他の引用文献
31）社内資料：加速試験（配合錠 LD）
32）社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 LD）
33）社内資料：加速試験（配合錠 HD）
34）社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 HD）
35）社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）（配合錠 LD）
36）社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 LD）
37）社内資料：粉砕後の安定性試験
38）社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

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
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。

掲載根拠:「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する Q&A について(その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [37)]

■保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000lx
（累積照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）
保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

・遮光

条件：25℃、60%RH、遮光
保存形態：シャーレ（ラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う）

■結果

販売名	保存条件	試験項目		粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	散光	外観		白色の粉末	微黄白色の粉末*	表層:微黄白色の粉末 内層:白色の粉末
		含量(%)	ロサルタンカリウム	97.9	96.2	96.8
			ヒドロクロロチアジド	98.6	97.4	98.4
	遮光	外観		白色の粉末	同左	同左
		含量(%)	ロサルタンカリウム	97.9	96.4	98.3
			ヒドロクロロチアジド	98.6	98.0	99.3
ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」	散光	外観		白色の粉末	表層：乳白色の粉末 内層:白色の粉末	同左
		含量(%)	ロサルタンカリウム	97.6	95.7	94.3
			ヒドロクロロチアジド	98.8	96.6	97.0
	遮光	外観		白色の粉末	同左	同左
		含量(%)	ロサルタンカリウム	97.6	96.2	96.1
			ヒドロクロロチアジド	98.8	96.8	97.9

＊：白色の欠片が混在

(2)　崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [38)]

■　方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃又は 60℃）を 20mL 吸い取る。
②5 分間放置後、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。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
③崩壊しない場合は、製剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残存物の有無を確認する。

■　試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）
シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー60mL サイズ

■　結果

販売名	試験項目	水(55℃)	
ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」	崩壊性	製剤そのままでは崩壊不良であり、製剤に亀裂を入れたものでは 10 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	シリンジ及びチューブに顕著に認められた*1（残存量が多く，薬剤投与量に影響を与える可能性があった）	
	懸濁液 pH	pH 7.5	
販売名	試験項目	水(55℃)	水(60℃)
ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」	崩壊性	製剤そのままでは崩壊不良であり、製剤に亀裂を入れたものでは 20 分で崩壊した	20 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	ほとんどなかった	シリンジにのみわずかに認められた（目視で残存物が確認できるが微量であった）*2
	懸濁液 pH	pH 7.21	pH 7.44

*1：追加洗いこみ(20mL)2 回目終了後、残存はほとんどなかった
*2：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

2．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

12版－1