

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性ARB/利尿薬合剤

ロサルヒド配合錠LD「タカタ」

ロサルヒド配合錠HD「タカタ」

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

LOSARHYD®

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」 1錠中 ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」 1錠中 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(JAN)/ヒドロクロロチアジド(JAN) 洋名:Losartan Potassium(JAN)/Hydrochlorothiazide(JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」 ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」 製造販売承認年月日: 2014年2月14日 2016年8月15日 薬価基準収載年月日: 2014年6月20日 2016年12月9日 発売年月日: 2014年6月20日 2016年12月9日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2018年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 開発の経緯.....	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	5. 慎重投与内容とその理由.....	30
II. 名称に関する項目	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	31
1. 販売名.....	2	7. 相互作用.....	32
2. 一般名.....	2	8. 副作用.....	35
3. 構造式又は示性式.....	2	9. 高齢者への投与.....	37
4. 分子式及び分子量.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	38
5. 化学名（命名法）.....	3	11. 小児等への投与.....	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	38
7. CAS登録番号.....	3	13. 過量投与.....	38
III. 有効成分に関する項目	4	14. 適用上の注意.....	38
1. 物理化学的性質.....	4	15. その他の注意.....	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	16. その他.....	38
3. 有効成分の確認試験法.....	4	IX. 非臨床試験に関する項目	39
4. 有効成分の定量法.....	5	1. 薬理試験.....	39
IV. 製剤に関する項目	6	2. 毒性試験.....	39
1. 剤形.....	6	X. 管理的事項に関する項目	40
2. 製剤の組成.....	6	1. 規制区分.....	40
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	2. 有効期間又は使用期限.....	40
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	3. 貯法・保存条件.....	40
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	40
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	5. 承認条件等.....	40
7. 溶出性.....	12	6. 包装.....	40
8. 生物学的試験法.....	21	7. 容器の材質.....	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	21	8. 同一成分・同効薬.....	41
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	21	9. 国際誕生年月日.....	41
11. 力価.....	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	41
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	21	11. 薬価基準収載年月日.....	41
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	41
.....	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	41
14. その他.....	21	14. 再審査期間.....	41
V. 治療に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	42
1. 効能又は効果.....	22	16. 各種コード.....	42
2. 用法及び用量.....	22	17. 保険給付上の注意.....	42
3. 臨床成績.....	22	XI. 文献	43
VI. 薬効薬理に関する項目	24	1. 引用文献.....	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	24	2. その他の参考文献.....	43
2. 薬理作用.....	24	XII. 参考資料	44
VII. 薬物動態に関する項目	25	1. 主な外国での発売状況.....	44
1. 血中濃度の推移・測定法.....	25	2. 海外における臨床支援情報.....	44
2. 薬物速度論的パラメータ.....	27	XIII 備考	44
3. 吸収.....	27	その他の関連資料.....	44
4. 分布.....	28		
5. 代謝.....	28		
6. 排泄.....	28		
7. トランスポーターに関する情報.....	28		
8. 透析等による除去率.....	29		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30		
1. 警告内容とその理由.....	30		
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」/ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) のロサルタンカリウムと、チアジド系利尿薬のヒドロクロチアジドの配合剤であり、1錠で強力な降圧効果を発揮する。

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)及び医薬審発第 738 号(平成 13 年 5 月 31 日)で求められている規格及び試験方法を設定し、加速試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して、2014 年 2 月に製造販売承認を得て、2014 年 6 月に発売に至った。

またロサルヒド配合錠 HD「タカタ」は、平成 18 年 3 月 10 日付け医政発第 0310001 号「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」に従い、標準先発品が有する規格を揃えるために開発した製品であり、2016 年 8 月に製造販売承認を取得した。

なお、ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」は弊社において既に承認を取得しているロサルヒド配合錠 LD「タカタ」(承認番号:22600AMX00347)に対して、「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」に示される製剤の処方変更水準が C 水準の変更に該当する製品である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1錠で 2 種類の薬剤を投与できることから、投薬数の減少、飲み忘れ防止など、アドヒアランスの向上が期待できる。
- (2) 重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、急性肝炎又は劇症肝炎、急性腎障害、ショック、失神、意識消失、横紋筋融解症、低カリウム血症、高カリウム血症、不整脈、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、間質性肺炎、肺水腫、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、低ナトリウム血症、急性近視、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)
- (3) ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」は、心臓をイメージしてごく薄い赤い三角錠にした。

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「タカタ」

ロサルヒド[®]配合錠HD「タカタ」

(2) 洋名

LOSARHYD[®] Tablets LD “TAKATA”

LOSARHYD[®] Tablets HD “TAKATA”

(3) 名称の由来

特になし

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)

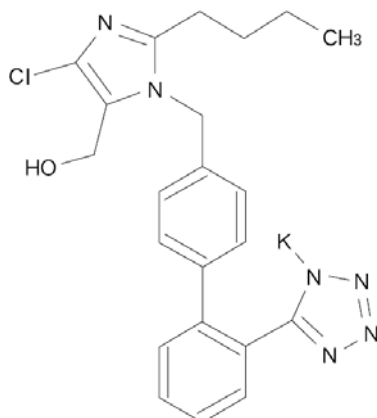
(3) ステム

A-IIアンタゴニスト: -sartan

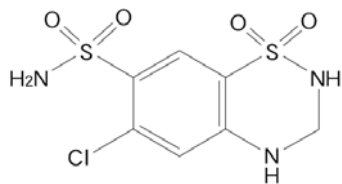
チアジド系利尿薬: -tizide

3. 構造式又は示性式

ロサルタンカリウム



ヒドロクロロチアジド



4. 分子式及び分子量

ロサルタンカリウム：分子式： $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

分子量：461.00

ヒドロクロロチアジド：分子式： $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量：297.74

5. 化学名（命名法）

ロサルタンカリウム：Monopotassium 5-([4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazol-1-ide (IUPAC)

ヒドロクロロチアジド：6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

ロサルタンカリウム：124750-99-8

ヒドロクロロチアジド：58-93-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ロサルタンカリウム：白色の結晶性の粉末である。

ヒドロクロロチアジド：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(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：約 267℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

ロサルタンカリウム：該当資料なし

ヒドロクロロチアジド：pKa=7.9 及び 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

ロサルタンカリウム：

日局「ロサルタンカリウム」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) カリウム塩の定性反応
- (4) 炎色反応試験(2)

ヒドロクロロチアジド:

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による

- (1) クロモトロープ酸試液による呈色反応
- (2) 過酸化水素(30)、薄めた塩酸及び塩化バリウム試液による沈殿生成
- (3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿生成
- (4) 紫外可視吸光度測定法

4. 有効成分の定量法

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

液体クロマトグラフィー

ヒドロクロロチアジド:

日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

2) 外観及び性状

品名	ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」			ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」		
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠			ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面錠径	裏面重さ	側面厚さ	表面錠径	裏面重さ	側面厚さ
	 約 8.2mm	 約 0.22g	 約 4.3mm	 長径 約 12.6mm 短径 約 6.6mm	 約 0.35g	 約 4.5mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」:TTS-717

ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」:TTS-317

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」:1錠中 ロサルタンカリウム 50.00mg/ヒドロクロロチアジド 12.50mg

ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」:1錠中 ロサルタンカリウム 100.00mg/ヒドロクロロチアジド 12.50mg

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 (40±1°C、75±5%RH)

●ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、75%RH、6 箇月)の結果、3 年間安定であることが推測された。

表 1.ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」の加速試験結果 [PTP 包装(100 錠/袋)、3 ロットのまとめ]

	開始時		1 箇月後		3 箇月後		6 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠であった。							
確認試験	L	H	L		L		H	
	適合		変化なし					
溶出性(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	97.2～ 101.7	96.7～ 100.0	98.9～ 100.6	95.0～ 98.1	97.5～ 101.9	96.6～ 100.9	99.8～ 102.1	96.0～ 100.6
定量法(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	100.1～ 101.6	99.8～ 101.3	99.5～ 100.2	99.9～ 100.5	100.5～ 100.8	100.1～ 100.4	100.5～ 100.8	100.5～ 101.4
純度試験 類縁物質(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	0.01	0.13～ 0.14	0.02	0.12	0.02～ 0.03	0.12～ 0.13	0.03～ 0.04	0.13
水分(%)	3.28～3.52		3.48～3.61		3.56～3.76		3.42～3.43	

注)表中において、ロサルタンカリウムをL、ヒドロクロロチアジドをHと略した。

表 2.ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」の加速試験結果 [バラ包装(500 錠/瓶)、3 ロットのまとめ]

	開始時		1 箇月後		3 箇月後		6 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠であった。							
確認試験	L	H	L		L		H	
	適合		変化なし					
溶出性(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	97.2～ 101.7	96.7～ 100.0	98.5～ 102.3	97.5～ 100.6	97.4～ 102.1	95.1～ 99.9	99.5～ 101.5	96.9～ 100.3
定量法(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	100.1～ 101.6	99.8～ 101.3	99.8～ 100.6	100.3～ 101.1	100.2～ 101.4	100.0～ 101.1	100.1～ 101.9	100.3～ 102.0
純度試験 類縁物質(%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	0.01	0.13～ 0.14	0.01	0.13	0.02	0.12～ 0.13	0.03～ 0.04	0.13
水分(%)	3.28～3.52		3.46～3.71		3.30～3.57		3.28～3.44	

注)表中において、ロサルタンカリウムをL、ヒドロクロロチアジドをHと略した。

●ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6 箇月)の結果、3 年間安定であることが推測された。

表.1 ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」の加速試験結果 [PTP 包装(100 錠/袋)、3 ロットのまとめ]

	開始時		1 箇月後		3 箇月後		6 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。							
確認試験	L	H	L			H		
	適合		適合					
製剤均一性 含量均一性試験	L	H						
	適合							
溶出性 〔溶出率(%)〕	L	H	L	H	L	H	L	H
	98.6 ～ 101.1	99.8 ～ 101.8	96.7 ～ 100.7	99.5 ～ 101.0	98.8 ～ 99.9	99.4 ～ 102.6	99.4 ～ 101.6	99.7 ～ 100.9
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	99.91 ～ 100.02	99.70 ～ 100.02	99.29 ～ 100.17	99.96 ～ 100.33	99.99 ～ 100.36	99.76 ～ 100.46	99.52 ～ 100.30	99.11 ～ 100.12
水分 (%)	2.45～2.65		2.34～2.60		2.79～2.99		3.39～3.62	

注)表中において、ロサルタンカリウムを L、ヒドロクロロチアジドを H と略した。

表.2 ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」の加速試験結果 [PTP 包装(140 錠/袋)、3 ロットのまとめ]

	開始時		1 箇月後		3 箇月後		6 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。							
確認試験	L	H	L			H		
	適合		適合					
製剤均一性 含量均一性試験	L	H						
	適合							
溶出性 〔溶出率(%)〕	L	H	L	H	L	H	L	H
	98.6 ～ 101.1	99.8 ～ 101.8	96.2 ～ 100.9	99.9 ～ 100.9	99.7 ～ 101.5	100.2 ～ 101.2	99.6 ～ 101.2	99.6 ～ 101.5
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	99.91 ～ 100.02	99.70 ～ 100.02	99.90 ～ 100.32	99.68 ～ 100.72	99.73 ～ 100.31	100.21 ～ 100.71	99.50 ～ 99.96	100.12 ～ 100.24
水分 (%)	2.45～2.65		2.47～2.59		2.69～2.90		3.25～3.36	

注)表中において、ロサルタンカリウムを L、ヒドロクロロチアジドを H と略した。

(2) 無包装状態の安定性

●ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」¹⁾

無包装状態における安定性を評価するため、各種条件下で安定性試験を実施した。

温度条件下では、性状、溶出性、定量の項目にほとんど変化を認めなかったが、硬度の低下が認められた。

湿度条件下では、色及び形状に変化はないが、フィルム表面に湿潤が認められた。溶出性及び定量法にはほとんど変化は認められなかった。硬度においては、2、3 箇月後に低下が見られた。

光条件下では、いずれの項目もほとんど変化を認めなかった。

1) 保存条件及び保存期間

対象項目	保存条件	保存期間(測定時期)
温度	60°C±2°C 気密容器・遮光	試験開始時、1、2、3 箇月後
湿度	25°C±2°C、85%RH±5%RH 開放・遮光	試験開始時、1、2、3 箇月後
光	D65 ランプ 1000lx 室温、シャーレ	試験開始時、60 万 lx・hr、120 万 lx・hr

2) 評価項目及び試験方法

対象項目	試験項目	試験数
温度	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1
湿度	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1
光	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1

3) 結果

試験結果を表 1～表 3 に示し、ロサルタンカリウムを L、ヒドロクロロチアジドを H と略した。

表 1. 温度 [60°C (気密容器・遮光)、1 ロット]

	開始時		1 箇月後		2 箇月後		3 箇月後	
	L	H	L	H	L	H	L	H
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠							
溶出性 (%)	96.0～ 99.8	93.4～ 97.3	98.4～ 101.8	96.2～ 99.2	97.1～ 102.4	96.4～ 101.3	98.0～ 100.9	95.1～ 98.9
定量法 (%)	99.7	97.9	99.3	98.9	100.6	100.5	99.3	98.9
硬度 (N)	107.7		105.4		100.0		96.1	

表 2.湿度[25℃、85%RH(遮光・開放)、1 ロット]

	開始時		1 箇月後		2 箇月後		3 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠							
溶出性 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	96.0～ 99.8	93.4～ 97.3	94.3～ 100.9	91.8～ 98.5	98.4～ 102.7	98.6～ 103.3	98.8～ 102.6	97.4～ 100.9
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	99.7	97.9	98.3	97.4	99.5	99.0	99.8	98.8
硬度 (N)	107.7		125.5		97.0		93.6	

表 3.光[D65 ランプ 1000lx(室温)、1 ロット]

	開始時		60 万 lx・hr		120 万 lx・hr	
性状	ごくうすい赤色の三角形のフィルムコーティング錠					
溶出性 (%)	L	H	L	H	L	H
	96.0～ 99.8	93.4～ 97.3	97.0～ 101.9	96.3～ 100.9	96.7～ 102.6	96.1～ 102.5
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H
	99.7	97.9	98.7	98.0	100.9	101.1
硬度 (N)	107.7		107.2		106.2	

●ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」²⁾

無包装状態における安定性を評価するため、各種条件下で安定性試験を実施した。

温度条件下及び光条件下では、性状、溶出性、定量法の各項目においてほとんど変化は認められず、保存期間を通じて全ての判断基準に適合した。硬度は低下が認められた。

湿度条件下では、性状において、2 箇月後及び 3 箇月後に検体と瓶及び検体同士の固着を認めた。振動を加えると数錠ずつに崩れ、一部の錠剤にフィルムコーティングの剥がれを認めた。しかし、溶出性及び定量法の各項目においてほとんど変化は認められず、保存期間を通じて全ての判断基準に適合した。硬度は低下が認められた。

1) 保存条件及び保存期間

対象項目	保存条件	保存期間(測定時期)
温度	40℃±2℃ 密封容器・遮光	試験開始時、1、2、3 箇月後
湿度	25℃±2℃、75%RH±5%RH 開放・遮光	試験開始時、1、2、3 箇月後
光	D65 ランプ 1000lx 室温、シャール	試験開始時、60 万 lx・hr、120 万 lx・hr

2) 評価項目及び試験方法

対象項目	試験項目	試験数
温度	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1
湿度	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1
光	性状、溶出性、定量法、硬度	n=1

3) 結果

試験結果を表 1～表 3 に示し、ロサルタンカリウムを L、ヒドロクロロチアジドを H と略した。

表 1. 温度 [40°C (密封容器・遮光)、1 ロット]

	開始時		1 箇月後		2 箇月後		3 箇月後	
性状	ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠							
溶出性 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	99.5～ 101.6	98.3～ 101.0	101.0～ 102.0	99.5～ 102.5	100.8～ 102.1	98.7～ 101.4	99.8～ 102.0	98.2～ 101.7
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	100.0	100.4	99.4	99.2	99.8	98.3	99.2	98.6
硬度 (N)	111.3		103.5		109.9		102.5	

表 2. 湿度 [25°C、75%RH (遮光・開放)、1 ロット]

	開始時		1 箇月後		2 箇月後		3 箇月後	
性状	a)		a)		b)		b)	
溶出性 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	99.5～ 101.6	98.3～ 101.0	100.6～ 102.4	99.5～ 101.0	99.3～ 101.4	96.3～ 100.1	100.2～ 101.7	99.6～ 100.7
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H	L	H
	100.0	100.4	99.0	97.7	99.6	98.5	98.6	98.4
硬度 (N)	111.3		89.2		88.1		105.1	

a) ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠

b) ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠だが、固着を認めた。

表 3. 光 [D65 ランプ 1000lx (室温)、1 ロット]

	開始時		60 万 lx・hr		120 万 lx・hr	
性状	ごくうすい赤色の楕円形のフィルムコーティング錠					
溶出性 (%)	L	H	L	H	L	H
	99.5～ 101.6	98.3～ 101.0	99.3～ 101.4	95.9～ 101.4	100.3～ 101.4	96.5～ 100.4
定量法 (%)	L	H	L	H	L	H
	100.0	100.4	98.7	98.8	99.3	98.5
硬度 (N)	111.3		94.0		106.8	

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

●ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」³⁾

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」は標準製剤(錠剤)の後発医薬品として開発されたことから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日付医薬審第487号)」及び「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(平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)」の別紙1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出挙動の類似性を評価した。

・検体

試験方法: 日本薬局方 一般試験法溶出試験法(パドル法)

試験条件

試験液量: 900mL

試験液温: 37±0.5℃

試験液: ①水

②pH1.2…溶出試験第1液

③pH4.0…pH4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

④pH6.8…溶出試験第2液

回転数: 毎分50及び100回転

試験回数: 各12ベッセル

試験時間: 水及びpH6.8…5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120及び180分後

pH1.2…5, 10, 15, 30, 45, 60, 90及び120分後

pH4.0…5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90, 120, 180, 270及び360分後

pH4.0(100回転)…5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90及び120分後

分析法: 液体クロマトグラフィー

判定基準:

I. 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

…ロサルタンカリウム: 水、pH6.8、pH4.0(100回転)

ヒドロクロチアジド: pH4.0(100回転)

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42以上である。

II. 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

…ロサルタンカリウム: pH1.2、pH4.0

ヒドロクロチアジド: 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8

以下のいずれかの基準に適合する。

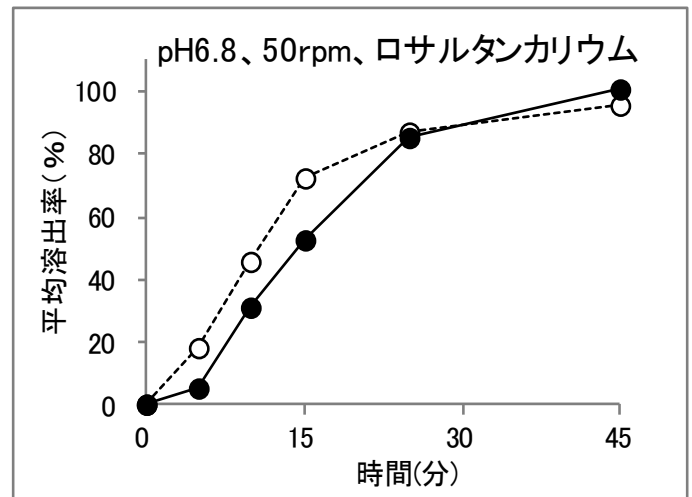
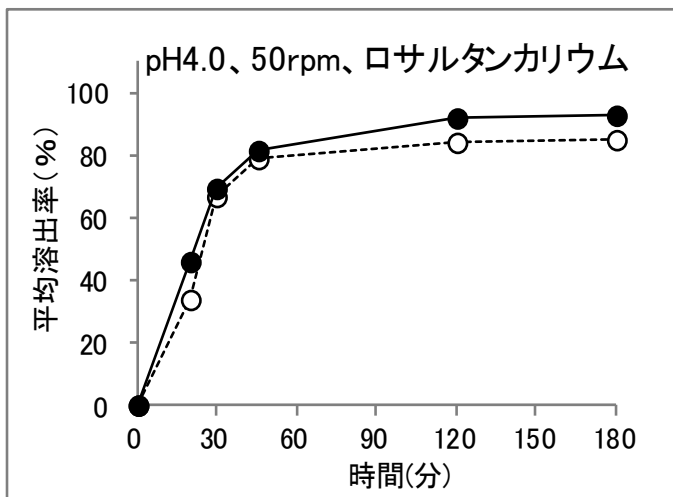
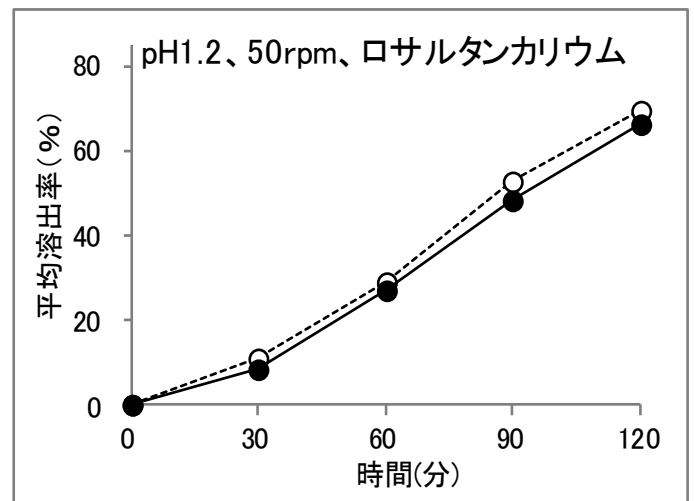
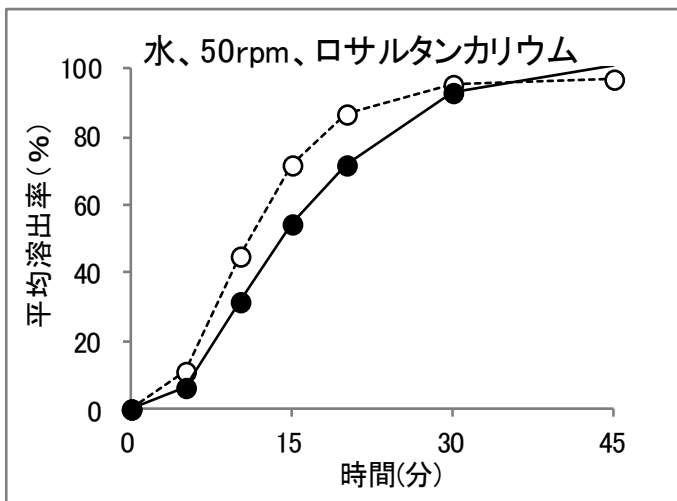
- 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は42以上である。
- 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、

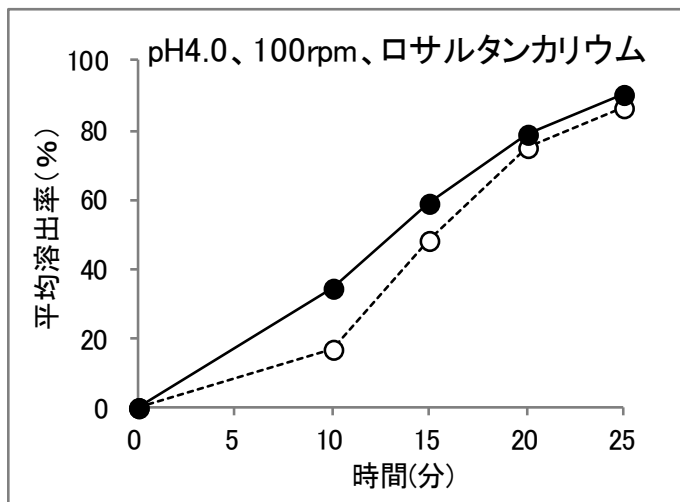
及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

・試験結果

標準製剤及び試験製剤の平均溶出曲線の結果を「図 1. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」におけるロサルタンカリウムの平均溶出曲線」及び「図 2. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」におけるヒドロクロチアジドの平均溶出曲線」に示した。また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 1. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」溶出挙動の同等性(ロサルタンカリウム)」及び「表 2. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」溶出挙動の同等性(ヒドロクロチアジド)」に示した。

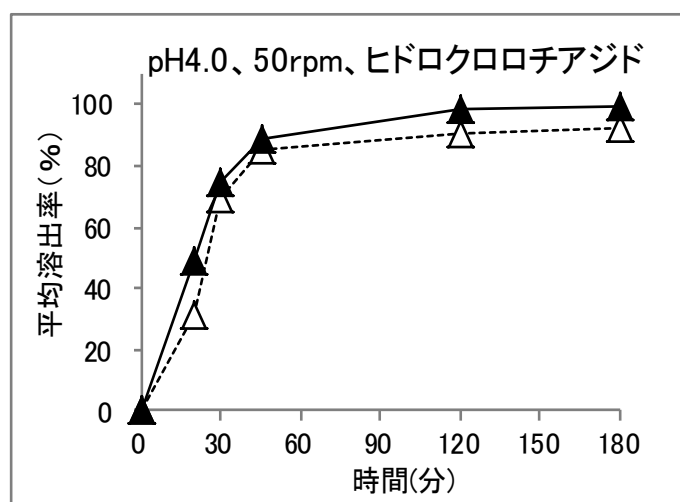
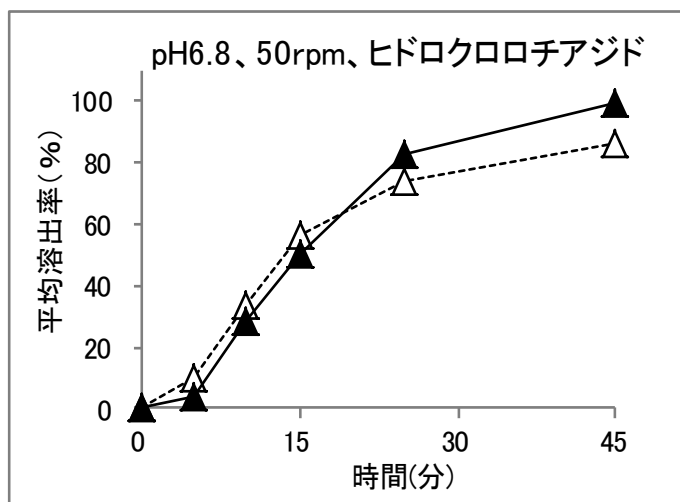
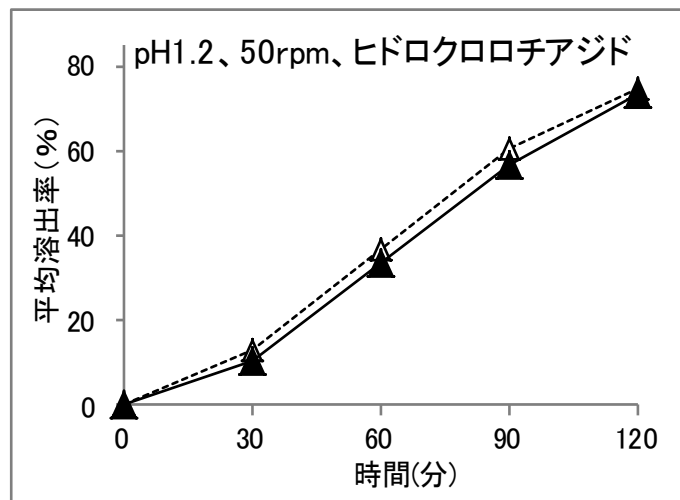
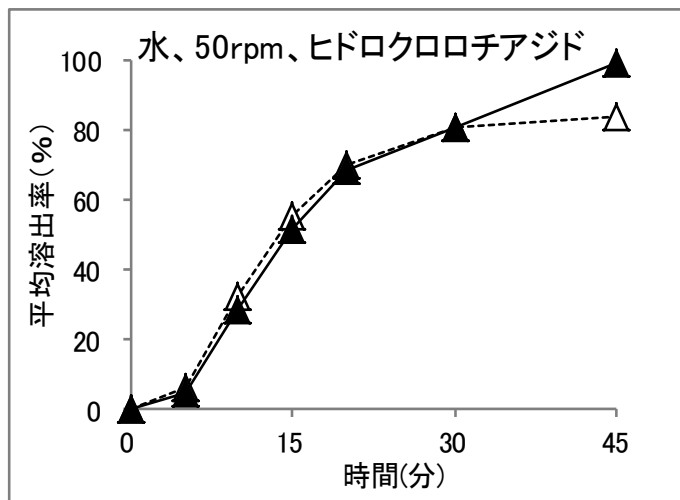
この結果、すべての試験条件においてガイドラインに示された溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。





●—ロサルヒド配合錠LD「タカタ」
○---標準製剤(錠剤)

図1. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」におけるロサルタンカリウムの平均溶出曲線



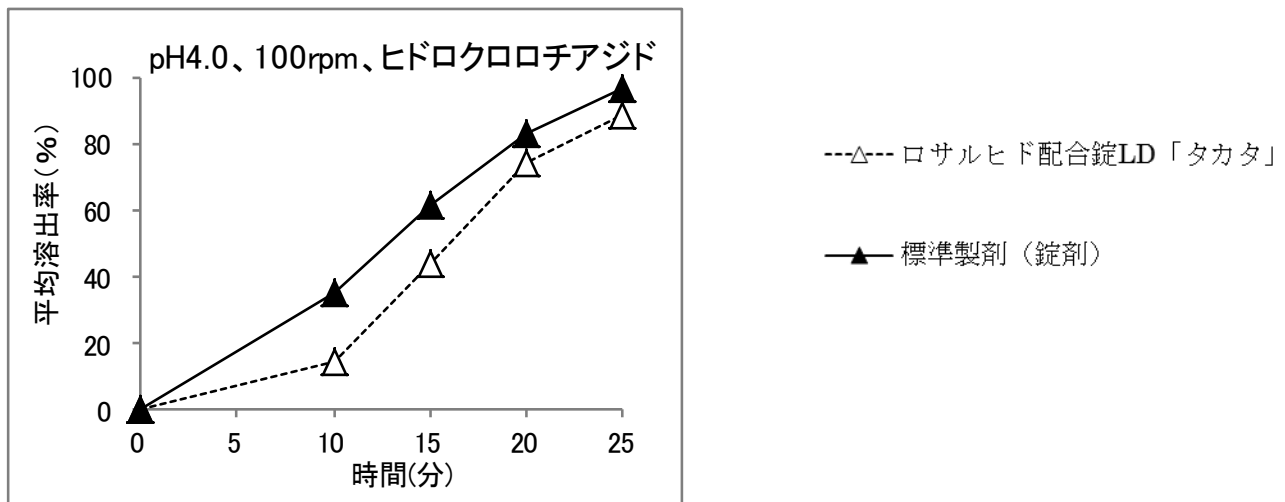


図 2. ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」におけるヒドロクロロチアジドの平均溶出曲線

表 1.ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」 溶出挙動の類似性(ロサルタンカリウム)

試験条件				標準製剤	試験製剤	判定
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率 (%)		平均溶出率
パドル法	50rpm	水	15分	71.5	54.5	適 ^{※1}
			20分	86.7	71.6	
		pH1.2	60分	29.3	27.0	適
			120分	69.2	66.1	
		pH4.0	20分	34.0	46.5	適
			180分	85.2	92.7	
	pH6.8	15分	72.3	53.0	適 ^{※2}	
		25分	87.3	85.3		
	100rpm	pH4.0	15分	48.2	59.0	適
			25分	86.2	90.0	

※1 f2 関数の値の結果、42 以上(49.8)であった。

※2 f2 関数の値の結果、42 以上(46.5)であった。

表 2.ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」 溶出挙動の類似性(ヒドロクロロチアジド)

試験条件				標準製剤	試験製剤	判定
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)		平均溶出率
パドル法	50rpm	水	10分	33.0	29.1	適
			45分	84.4	99.2	
		pH1.2	60分	36.7	33.9	適
			120分	74.6	73.3	
		pH4.0	20分	31.8	49.4	適*
			45分	85.2	89.3	
	pH6.8	10分	33.7	28.2	適	
		45分	86.1	99.3		
	100rpm	pH4.0	20分	74.3	83.6	適
			25分	89.2	96.5	

※ f2 関数の値の結果、42 以上 (49.9) であった。

●ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」⁴⁾

○溶出挙動における同等性

ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」はロサルヒド配合錠 LD「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)の別紙2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・検体

試験方法: 日本薬局方 一般試験法溶出試験法(パドル法)

試験条件

試験液量: 900mL

試験液温: 37±0.5℃

試験液: ①水

②pH1.2…溶出試験第1液

③pH4.0…pH4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

④pH5.0…pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

⑤pH6.8…溶出試験第2液

回転数: 毎分50及び100回転

試験回数: 各12ベッセル

試験時間: 水及びpH6.8…5, 10, 15, 30, 45及び60分後

pH1.2…5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90及び120分後

pH4.0…5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90, 120, 240及び360分後

pH5.0…5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90及び120分後

pH6.8(ロサルタンカリウムの100回転)…5, 10, 15, 30, 45及び60分後

pH5.0(ヒドロクロロチアジドの 100 回転)…5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 及び 120 分後

分 析 法:液体クロマトグラフィー

判 定 基 準:

I. 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

…ロサルタンカリウム:水、pH6.8、pH6.8(100 回転)

ヒドロクロロチアジド:水、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100 回転)

① 平均溶出率

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲内にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

② 個々の溶出率

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。

II. 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

…ロサルタンカリウム:pH1.2、pH4.0

ヒドロクロロチアジド:pH1.2

① 平均溶出率

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。

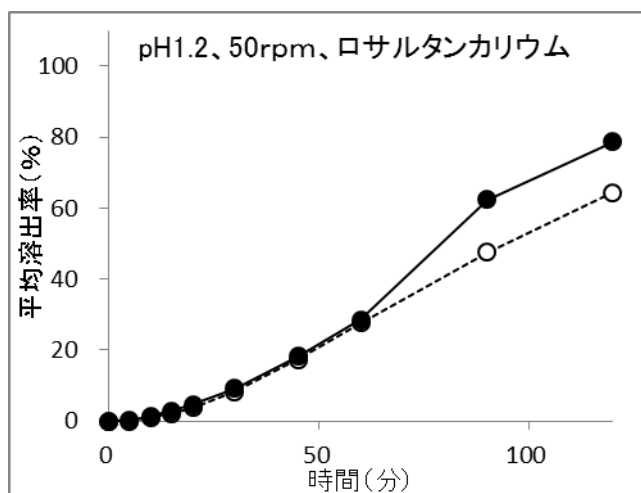
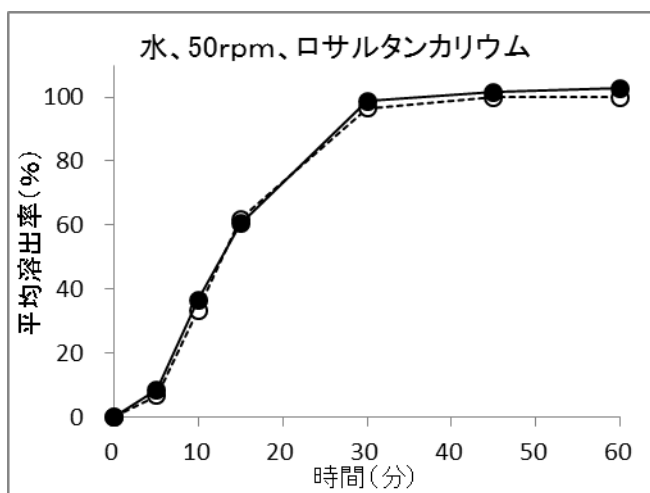
② 個々の溶出率

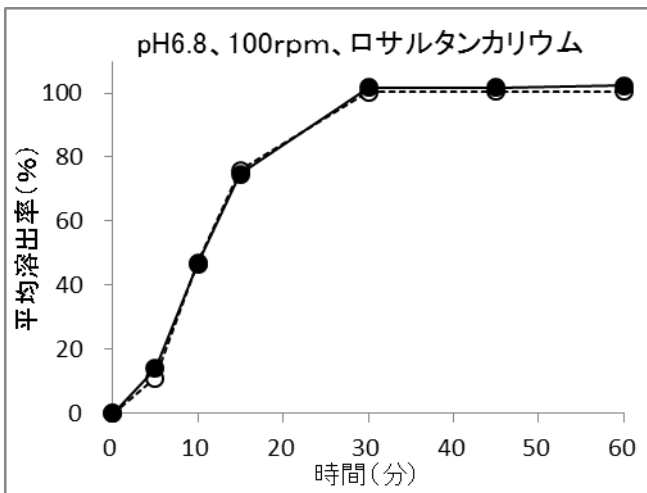
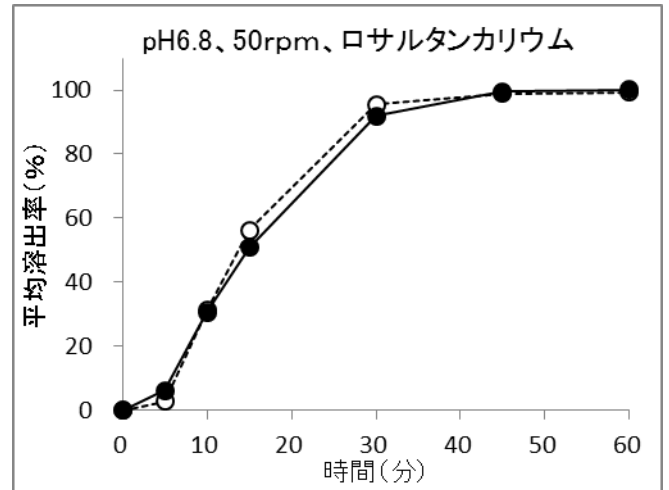
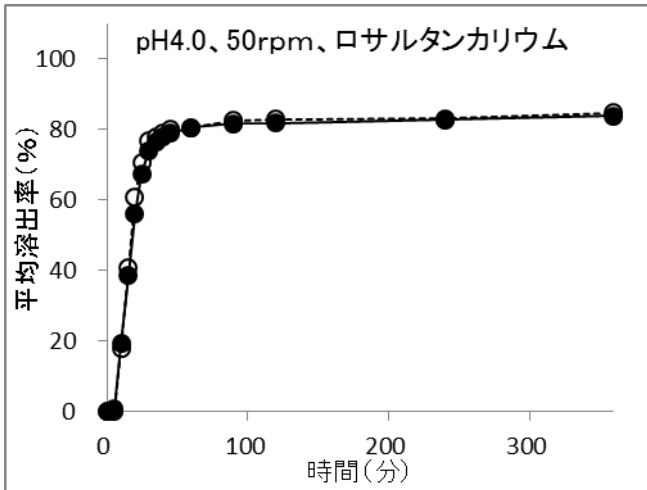
試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

・試験結果

標準製剤及び試験製剤の平均溶出曲線の結果を「図 1. ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」におけるロサルタンカリウムの平均溶出曲線」及び「図 2. ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」におけるヒドロクロロチアジドの平均溶出曲線」に示した。また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 1.ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」溶出挙動の同等性(ロサルタンカリウム)」及び「表 2.ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」溶出挙動の同等性(ヒドロクロロチアジド)」に示した。

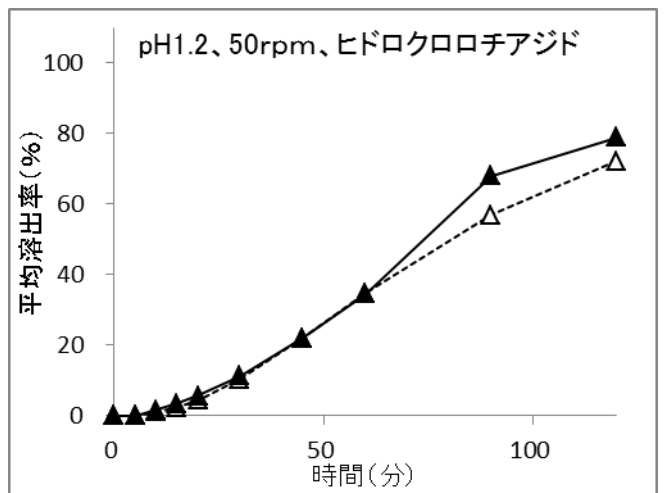
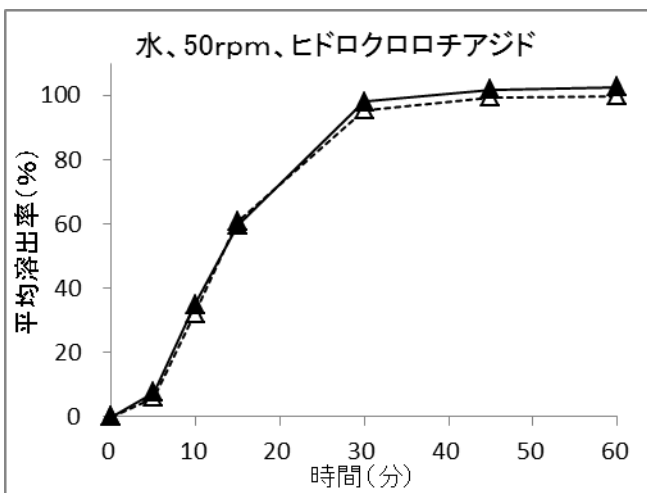
この結果、すべての試験条件においてガイドラインに示された溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判断されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

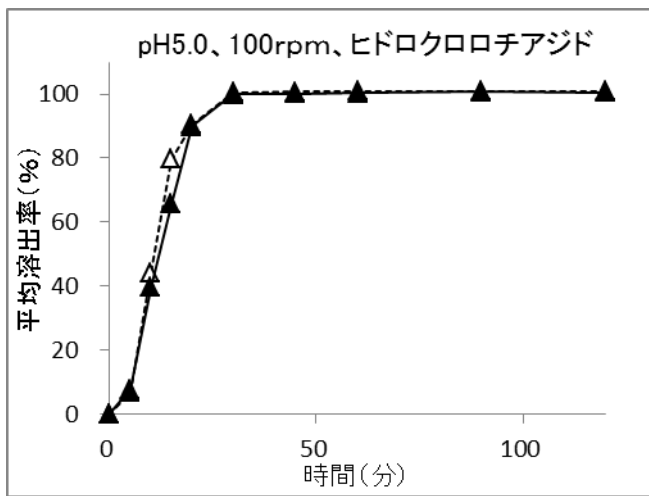
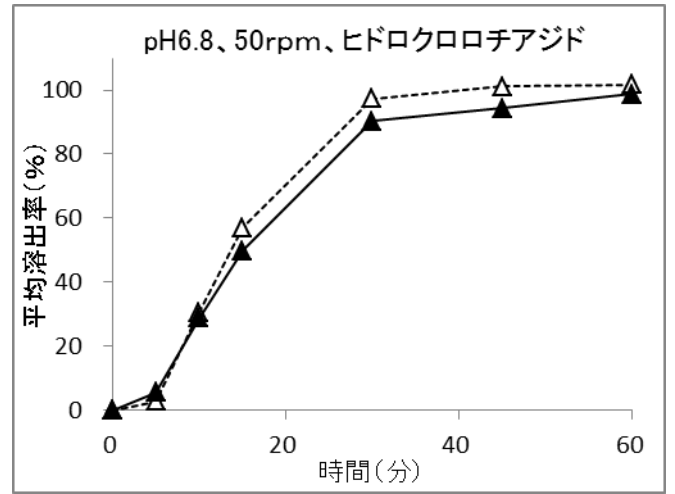
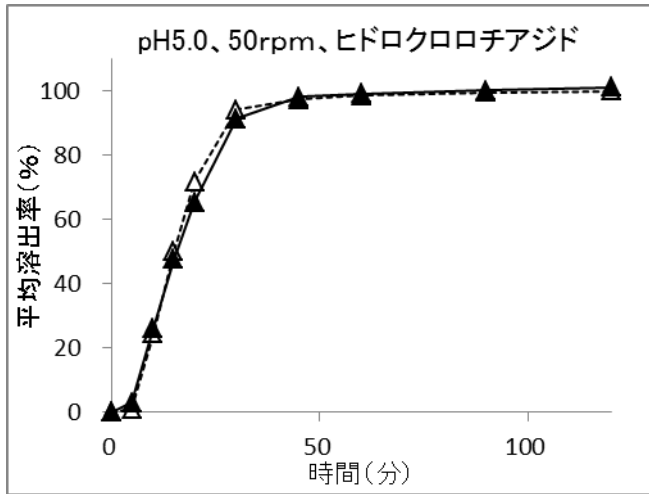




●—ロサルヒド配合錠HD「タカタ」
○---ロサルヒド配合錠LD「タカタ」

図 1. ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」におけるロサルタンカリウムの平均溶出曲線





—▲— ロサルヒド配合錠HD「タカタ」
 ---△--- ロサルヒド配合錠LD「タカタ」

図 2. ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」におけるヒドロクロロチアジドの平均溶出曲線

表 1.ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」 溶出挙動の同等性(ロサルタンカリウム)

試験条件				標準製剤	試験製剤	判定	
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率
パドル法	50rpm	水	15分	61.8	60.4	適	
			30分	96.5	98.8		適
		pH1.2	20分	3.8	4.6	適*	
			45分	17.4	18.3		
			60分	27.7	28.6		
			90分	47.6	62.5		適
		pH4.0	15分	40.7	38.7	適	
			360分	84.7	83.9		適
		pH6.8	15分	56.3	50.9	適	
			30分	95.5	92.0		適
		100rpm	pH6.8	10分	47.0	46.6	適
	30分			100.4	101.8	適	

※f2 関数の値の結果、55 以上 (56) であった。

表 2.ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」 溶出挙動の同等性(ヒドロクロロチアジド)

試験条件				標準製剤	試験製剤	判定		
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率	
パドル法	50rpm	水	15分	60.7	59.5	適		
			30分	95.4	98.0		適	
		pH1.2	60分	34.8	34.6	適		
			120分	72.2	79.0		適	
		pH5.0	15分	49.9	47.5	適		
			30分	94.1	91.2		適	
		pH6.8	15分	57.1	49.8	適		
			30分	97.3	90.4		適	
		100rpm	pH5.0	15分	79.6	65.6	適*	
				30分	100.6	100.0		
	45分			100.8	100.2	適		

※f2 関数の値の結果、50 以上 (54) であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

成人には 1 日 1 回 1 錠 (ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg 又は 100mg/12.5mg) を経口投与する。

本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

原則として、ロサルタンカリウム 50mg で効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg の投与を、ロサルタンカリウム 100mg 又はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg で効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 100mg/12.5mg の投与を検討すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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シミル

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロサルタンカリウムは、アンジオテンシンⅡ受容体のうちAT₁受容体と選択的に結合し、アンジオテンシンⅡの生理作用を阻害することによって降圧作用を現す。本薬の主代謝物のカルボン酸体も本薬と同様の作用を示す。なお、ブラジキニンの分解酵素(キニナーゼⅡ)には直接作用しない。⁵⁾

ヒドロクロロチアジドは、チアジド系利尿薬である。腎遠位尿細管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。⁶⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

●ロサルヒド配合錠LD「タカタ」

健康成人男子24名に本剤1錠[ロサルタンカリウムとして50mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg]を空腹時単回経口投与した時の t_{max}

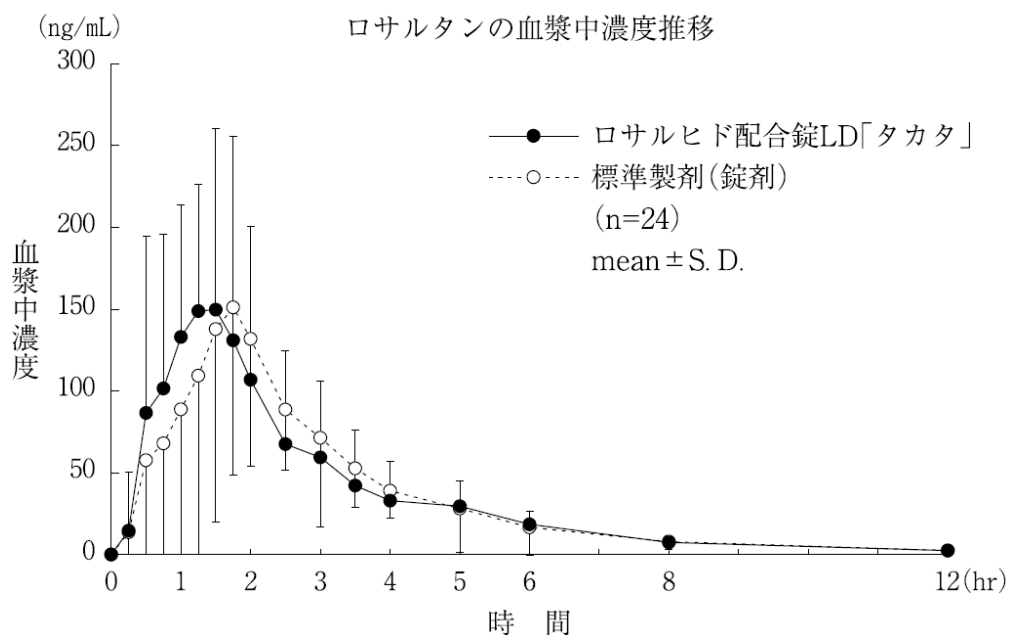
ロサルタン: 1.5 ± 1.2 (hr)

ヒドロクロロチアジド: 2.5 ± 1.1 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度（生物学的同等性試験）

●ロサルヒド配合錠LD「タカタ」⁷⁾

本剤と標準製剤（錠剤）をクロスオーバー法により、健康成人男子24名にそれぞれ1錠[ロサルタンカリウムとして50mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg]を空腹時に単回経口投与し、ロサルタンカリウムについては投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8及び12時間に、ヒドロクロロチアジドについては投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12及び24時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MSにより測定したロサルタン及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計的評価を行った結果、ロサルタンについては、 AUC_t は対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、 C_{max} は対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定する全ての条件で溶出挙動が類似していた。ヒドロクロロチアジドについては、判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあったことから両剤の生物学的同等性が確認された。

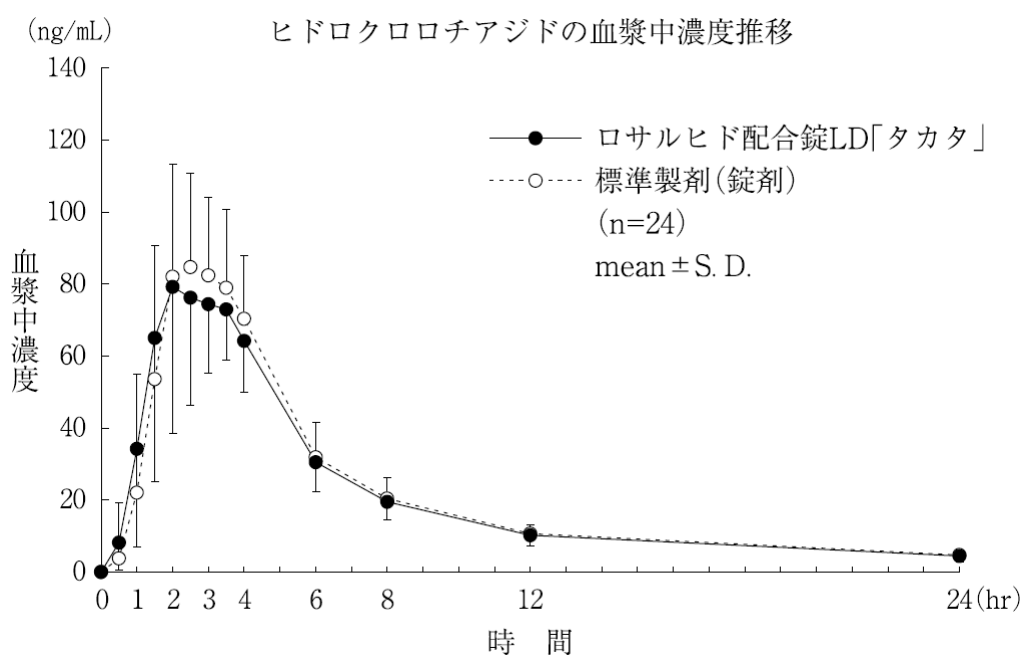


表VII-1 ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」と標準製剤投与後のロサルタン[®]の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD 「タカタ」	424.73±150.47	267.29±135.13	1.5±1.2	2.2±0.5
標準製剤 (錠剤)	422.61±171.00	233.47±105.60	1.5±0.8	2.2±0.4

(mean±S.D.)

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



表VII-2 ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」と標準製剤投与後のヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD 「タカタ」	512.98±94.60	93.54±21.85	2.5±1.1	8.0±1.4
標準製剤 (錠剤)	530.08±93.57	101.14±28.67	2.6±0.7	8.1±1.2

(mean±S.D.)

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

●ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」⁸⁾

本剤はロサルヒド配合錠 LD「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「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」に基づき、ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

●ロサルヒド配合錠 LD 「タカタ」

健康成人男子 24 名に本剤 1 錠 [ロサルタンカリウムとして 50mg、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg] を空腹時単回経口投与した時の消失速度定数 (kel)

ロサルタン: 0.3250 ± 0.0700 (/hr)

ヒドロクロロチアジド: 0.0884 ± 0.0123 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (2) 腎機能障害患者（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (3) 血清カリウム値異常の患者（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (4) 肝機能障害又はその既往のある患者 [外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム50mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (5) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 体液量が減少している患者 (利尿降圧剤投与中、厳重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、

過度の発汗をしている患者) (「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

- (7) 減塩療法中の患者[低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- (8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者[急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- (9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者[高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。]
- (10) 下痢、嘔吐のある患者[電解質失調があらわれるおそれがある。]
- (11) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者[血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- (12) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)
- (13) 交感神経切除後の患者[本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。]
- (14) 高齢者 (「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照)
- (15) 乳児 (「VIII. 11. 小児等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。(〈V. 2用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- (2) 本剤の投与によって、一過性の血圧低下(ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う。)を起こすおそれがあるので、そのような場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は定期的(投与開始時:2週間ごと、安定後:月1回程度)に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では、患者の状態に十分注意すること。
 - ア. 利尿降圧剤投与中の患者
 - イ. 厳重な減塩療法中の患者
 - ウ. 水分摂取の不十分な患者
 - エ. 過度の発汗をしている患者
- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (4) 血清クレアチニン値が1.5~2.0mg/dLの腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (6) 本剤の成分であるヒドロクロ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。他社が行ったロサルタンカリウム/ヒドロクロチアジドとして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。

- (7) 本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に行い、観察を十分に行うこと。
- (8) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²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。
- (9) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (10) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (13) 本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) 本剤の投与により利尿効果が急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7. 相互作用

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクロームP450 2C9 (CYP2C9) 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チアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム トリメプリーム含有製剤 スルファメキサゾール・トリメプリーム	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には、特に注意すること。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m 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。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
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、 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤、 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス剤 ジゴキシン、 ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。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ので、血中リチウム濃度に注意すること。 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。 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	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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

- 1) **アナフィラキシー** 不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 2) **血管浮腫** 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 3) **急性肝炎又は劇症肝炎**

- 4) **急性腎障害** 急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、失神、意識消失** ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **横紋筋融解症** 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 7) **低カリウム血症、高カリウム血症** 重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。
- 8) **不整脈** 心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) **汎血球減少、白血球減少、血小板減少** 汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) **再生不良性貧血、溶血性貧血** 重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 11) **壊死性血管炎**
- 12) **間質性肺炎、肺水腫**
- 13) **全身性エリテマトーデスの悪化**
- 14) **低血糖** 低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい。)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **低ナトリウム血症** 倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある(高齢者であらわれやすい。)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 16) **急性近視、閉塞隅角緑内障** 急性近視(霧視、視力低下等を含む。)、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には、投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(3) その他の副作用

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

	頻度不明
精神神経系	知覚異常、めまい、浮遊感、頭痛、耳鳴、不眠、眠気
循環器系	低血圧、起立性低血圧、調律障害(頻脈等)、胸痛、動悸
消化器	口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膵炎、唾液腺炎、食欲不振、嘔吐・嘔気、口内炎、下痢、便秘、口渇、腹部不快感
肝臓	黄疸、肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等)

腎	臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
皮	膚	多形紅斑、紅皮症、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス、発疹、光線過敏、紅斑、そう痒、蕁麻疹
血	液	好酸球数増加、貧血、赤血球数減少、ヘマトクリット低下、白血球数増加、赤血球数増加、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少
そ	の	他
		発熱、黄視症、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、関節痛、鼻閉、女性化乳房、倦怠感、浮腫、CK (CPK) 上昇、高尿酸血症、高血糖症、頻尿、CRP増加、尿中ブドウ糖陽性、味覚障害、しびれ感、眼症状(かすみ、異和感等)、ほてり、筋痙攣、紫斑、頸部異和感、多汗、呼吸困難、血清脂質増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、BNP増加

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」に以下の記載あり。

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

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

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では、一般に過度の降圧は好ましくないとされている。(脳梗塞等が起こるおそれがある。)
- (2) 他社が行った高齢者でのロサルタンカリウム単独投与における薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。(非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約2倍及び約1.3倍に上昇)
- (3) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では、急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来

し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
(5) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(参考)

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

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年（「IV.4.製剤の各種条件下における安定性」参照）

3. 貯法・保存条件

気密容器に入れ、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「ロサル」で始まる製品には、「ロサルヒド配合錠」、「日本薬局方ロサルタンカリウム錠」がある。
オーダーミスを防ぐため、本製剤をマスター登録する際には、名称の前に配合錠であることの情報を付加して、明確に区別できるようにすることが望ましい。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド:有り
- ・くすりのしおり:有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」
PTP包装:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)
バラ包装:500錠(プラスチック瓶)
ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」
PTP包装:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

7. 容器の材質

●ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」

①PTP 包装

ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

②瓶詰め包装

ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

●ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」

PTP 包装

ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔、
アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分〔先発品〕：プレミネント配合錠 LD/HD

同 効 薬：カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド

バルサルタン/ヒドロクロロチアジド

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド

イルベサルタン/トリクロルメチアジド

9. 国際誕生年月日

1995 年 2 月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」：製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日
承認番号：22600AMX00347

ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」：製造販売承認年月日：2016 年 8 月 15 日
承認番号：22800AMX00573

11. 薬価基準収載年月日

ロサルヒド配合錠 LD「タカタ」：2014 年 6 月 20 日

ロサルヒド配合錠 HD「タカタ」：2016 年 12 月 9 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロサルヒド配合錠 LD 「タカタ」	498712021	2149110F1244	622334701
ロサルヒド配合錠 HD 「タカタ」	125115901	2149110F2305	622511501

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬株式会社内資料(配合錠 LD 安定性)
- 2) 高田製薬株式会社内資料(配合錠 HD 安定性)
- 3) 高田製薬株式会社内資料(配合錠 LD 溶出性)
- 4) 高田製薬株式会社内資料(配合錠 HD 溶出性)
- 5) 日本薬局方解説書編集委員会編:第十七改正 日本薬局方解説書(廣川書店)
C-6017, 2016.
- 6) 日本薬局方解説書編集委員会編:第十七改正 日本薬局方解説書(廣川書店)
C-4145, 2016.
- 7) 生島一平他:診療と新薬, **51**(3):283, 2014.
- 8) 高田製薬株式会社内資料(配合錠 HD 生物学的同等性)

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

その他の関連資料

なし

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1