

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

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/HD 「トowa」

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

製 品 名	ロサルヒド配合錠 LD「トowa」	ロサルヒド配合錠 HD「トowa」
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 12.5mg 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 12.5mg 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、INN)	
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
発 売 年 月 日	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：東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：	
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本IFは2020年12月改訂(第10版、包装の項)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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.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 が添付文書を保管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、今後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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	34
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	34
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	34
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	34
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	34
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	34
3. 構造式又は示性式	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	36
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	42
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	43
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	43
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	43
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	43
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	43
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	44
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	44
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	44
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	45
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	1. 規制区分	45
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	2. 有効期間又は使用期限	45
7. 溶出性	13	3. 貯法・保存条件	45
8. 生物学的試験法	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	45
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	25	5. 承認条件等	45
10. 製剤中の有効成分の定量法	25	6. 包装	45
11. 力価	25	7. 容器の材質	46
12. 混入する可能性のある夾雑物	25	8. 同一成分・同効薬	46
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	25	9. 国際誕生年月日	46
14. その他	25	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
V. 治療に関する項目	26	11. 薬価基準収載年月日	46
1. 効能・効果	26	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	47
2. 用法・用量	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
3. 臨床成績	26	14. 再審査期間	47
VI. 薬効薬理に関する項目	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	16. 各種コード	47
2. 薬理作用	28	17. 保険給付上の注意	47
VII. 薬物動態に関する項目	29	XI. 文 献	48
1. 血中濃度の推移・測定法	29	1. 引用文献	48
2. 薬物速度論的パラメータ	31	2. その他の参考文献	48
3. 吸収	31	XII. 参考資料	48
4. 分布	32	1. 主な外国での発売状況	48
5. 代謝	32	2. 海外における臨床支援情報	48
6. 排泄	32	XIII. 備 考	48
7. トランスポーターに関する情報	33	その他の関連資料	48
8. 透析等による除去率	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロサルタンカリウム／ヒドロクロチアジド錠は持続性 ARB／利尿薬合剤であり、本邦では2006年に上市されている。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「トール」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、加速試験、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「トール」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、加速試験、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・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ロサルヒド配合錠 LD「トール」及びロサルヒド配合錠 HD「トール」は、高血圧症に対して、成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム／ヒドロクロチアジドとして 50 mg／12.5 mg又は 100 mg／12.5 mg)を経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、めまい、浮遊感、眠気、頭痛、低血圧、起立性低血圧、嘔吐・嘔気、黄疸、肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇等)、BUN 上昇、クレアチニン上昇、発疹、蕁麻疹、貧血、赤血球数減少、赤血球数増加、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、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少、けん怠感、CK(CPK)上昇、高尿酸血症、高血糖症、頸部異和感、多汗、頻尿、CRP 増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、BNP 増加等が報告されている。

〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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、閉塞隅角緑内障が報告されている。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤的特性

ロサルヒド配合錠 LD「トーフ」

- ・ 錠剤サイズを小型化。（錠径 8.1mm）
- ・ 錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・ バラ包装にはキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。
- ・ 個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。

ロサルヒド配合錠 HD「トーフ」

- ・ 錠剤両面に製品名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・ バラ包装にはキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。
- ・ 個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。

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「トワ」

ロサルヒド配合錠 HD「トワ」

(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*+「トワ」

*LD : Low Dose、HD : High Dose

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

有効成分名	ステム
ロサルタンカリウム	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
ヒドロクロロチアジド	チアジド系利尿薬：-tizide (-thiazide)

3. 構造式又は示性式

有効成分名	構造式
ロサルタンカリウム	
ヒドロクロロチアジド	

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
ロサルタンカリウム	C ₂₂ H ₂₂ ClKN ₆ O	461.00
ヒドロクロロチアジド	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂	297.74

5. 化学名(命名法)

有効成分名	化学名
ロサルタンカリウム	Monopotassium 5-{{4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl) methyl}biphenyl-2-yl}-1 <i>H</i> -tetrazol-1-ide (IUPAC)
ヒドロクロロチアジド	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

有効成分名	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

有効成分名	性状
ロサルタンカリウム	白色の結晶性の粉末である。
ヒドロクロロチアジド	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

ロサルタンカリウム

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	溶解性
水	1mL未満	極めて溶けやすい
メタノール	1mL以上 10mL未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	1mL以上 10mL未満	溶けやすい

ヒドロクロロチアジド

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	溶解性
アセトン	1mL以上 10mL未満	溶けやすい
アセトニトリル	30mL以上 100mL未満	やや溶けにくい
水	1000mL以上 10000mL未満	極めて溶けにくい
エタノール(95)	1000mL以上 10000mL未満	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL以上	ほとんど溶けない

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

有効成分名	吸湿性
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	該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

有効成分名	融点(分解点)
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°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

有効成分名	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	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

有効成分名	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




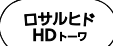

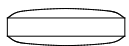
4. 有効成分の定量法

有効成分名	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、外観及び性状

製品名		ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」			ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」		
剤形の区別		フィルムコーティング錠					
性状		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	表	ロサルヒド LD トーワ			ロサルヒド HD トーワ		
	裏						
外形		表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 
錠径(mm)		8.1			12.9/6.6(長径/短径)		
厚さ(mm)		3.5			4.2		
質量(mg)		189			313		

(2) 製剤の物性

製品名	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(14.7kg 重)	276N(28.2kg 重)

(3) 識別コード

該当しない

(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「トーワ」

1 錠中 日局ロサルタンカリウム 50mg
日局ヒドロクロロチアジド 12.5mg
を含有する。

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」

1 錠中 日局ロサルタンカリウム 100mg
日局ヒドロクロロチアジド 12.5mg
を含有する。

(2) 添 加 物

ロサルヒド配合錠 LD/HD「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	乳糖水和物、結晶セルロース
崩壊剤	部分アルファー化デンプン
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン

(3) その他

該当資料なし

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

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

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	適合	同左
	製剤均一性	適合	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	適合	同左
	製剤均一性	適合	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	適合	同左
	製剤均一性	適合	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	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	69.9~88.8	72.5~92.7
	含量(%)	101.1~101.9	101.0~101.9

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

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
確認試験		適合	同左
ロサルタン カリウム	製剤均一性	適合	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	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	87.7~97.8	78.6~96.9*
	含量(%)	100.7~102.5	100.4~101.4

*：試験個数 12 個中、11 個の溶出率が規格内であったことを意味する。

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 カ月)の結果、ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」及びロサルヒド配合錠 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

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」³⁾

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 (40℃、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 (25℃、75%RH、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) 評価は「(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」の評価基準による。

ロサルヒド配合錠 HD「トーワ」⁴⁾

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 (40℃、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 (25℃、75%RH、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) 評価は「(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」の評価基準による。

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)

■目的

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下（600～1000 lx）

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした (定量のみ 1 回(n=3))。

(7) 配合割合

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1 (およそ 15mL)

■ 結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点			
			配合前	配合直後	3 時間後	
ロサルヒド 配合錠 LD 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色のフィルムコーティング錠であった	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	試験製剤： 無臭であった	レモン様のにおいであった。	同左	
		ロサルタン カリウム	含量 (%)	試験製剤：99.3	98.9	99.4
			残存率 (%)		100.0	100.5
		ヒドロクロロ チアジド	含量 (%)	試験製剤：99.9	99.0	99.4
			残存率 (%)		100.0	100.4

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法 ⁵⁾⁶⁾

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」及びロサルヒド配合錠 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。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

ロサルヒド配合錠 LD「トーワ」⁷⁾

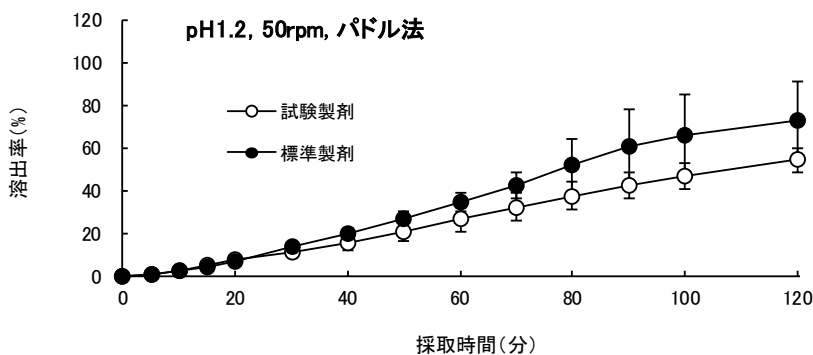
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. ロサルタンカリウム

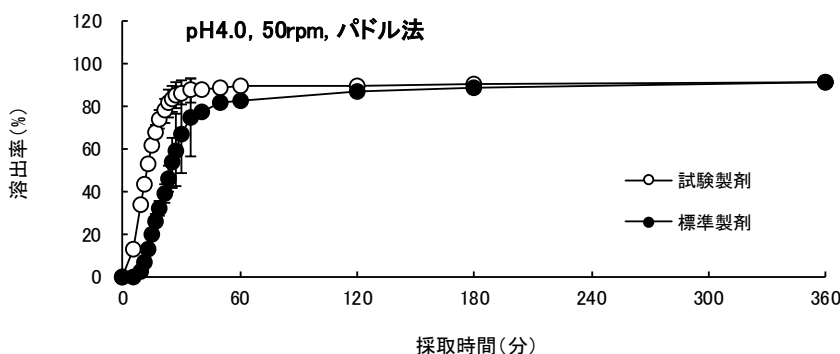
<測定条件>

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」

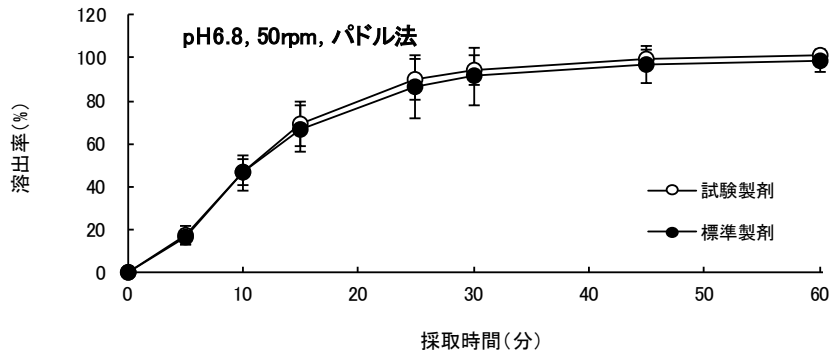
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、ロサルタンカリウムとして50mg



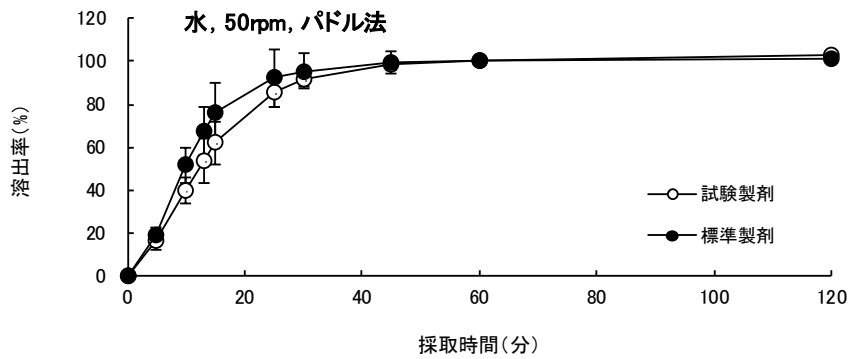
時間(分)	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	120
試験製剤	0	1.3	3.0	5.3	7.6	11.5	16.0	21.2	27.0	32.7	37.8	42.5	46.9	54.7
標準偏差	0	0.3	0.7	1.4	2.0	2.6	3.3	4.4	5.6	6.4	6.3	6.2	5.9	5.4
標準製剤	0	0.9	2.6	4.8	7.4	13.8	20.3	27.4	35.1	42.8	52.4	61.0	66.5	73.3
標準偏差	0	0.2	0.4	0.7	1.1	2.3	2.9	3.4	4.6	6.3	12.0	17.1	18.6	18.0



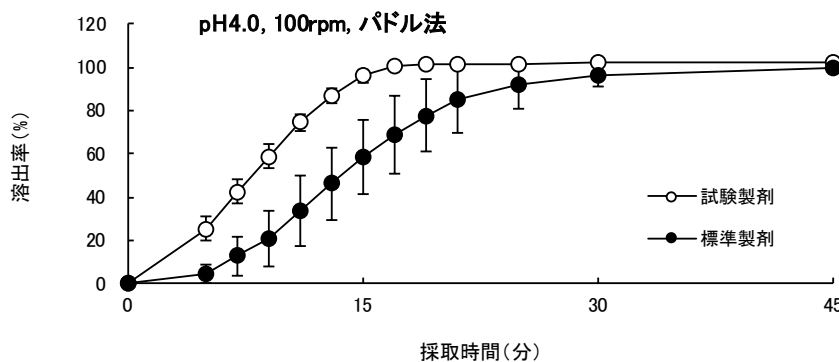
時間(分)	0	5	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	30	35	40	50	60	120	180	360
試験製剤	0	13.2	33.7	43.6	52.9	61.7	68.4	73.8	78.2	81.6	83.6	85.2	86.6	87.6	88.0	88.6	89.4	90.1	90.6	91.9
標準偏差	0	5.0	8.3	9.2	9.7	9.6	9.9	10.1	9.5	9.4	9.1	8.4	7.8	7.3	7.2	6.8	6.8	6.4	6.2	5.8
標準製剤	0	0.3	3.0	6.8	13.6	20.4	26.7	32.1	39.3	46.3	53.7	59.6	67.5	74.8	77.6	81.8	83.1	87.1	88.9	91.1
標準偏差	0	0.5	3.2	7.5	9.1	11.2	14.4	16.2	16.5	17.3	16.0	16.0	16.8	17.0	16.7	12.4	12.2	10.1	10.1	9.7



時間(分)	0	5	10	15	25	30	45	60
試験製剤	0	17.7	46.5	69.5	90.0	94.4	99.9	101.6
標準偏差	0	4.4	6.1	10.2	9.8	7.2	3.6	2.5
標準製剤	0	17.0	46.6	67.1	86.8	91.5	96.9	98.9
標準偏差	0	3.5	8.4	11.1	14.6	13.2	8.6	5.3



時間(分)	0	5	10	13	15	25	30	45	60	120
試験製剤	0	16.7	40.3	53.8	62.0	85.6	91.7	98.2	100.6	102.8
標準偏差	0	8.8	12.4	12.4	11.8	7.9	6.1	3.4	2.4	1.0
標準製剤	0	19.1	51.7	67.7	75.8	92.4	95.6	99.7	100.6	101.1
標準偏差	0	1.4	1.6	3.4	5.7	9.6	6.8	1.8	1.1	0.8



時間(分)	0	5	7	9	11	13	15	17	19	21	25	30	45
試験製剤	0	25.5	42.7	58.8	74.4	86.8	95.8	100.2	101.2	101.4	101.7	102.0	102.3
標準偏差	0	5.6	5.3	5.4	4.2	3.6	2.7	1.0	0.5	0.7	0.7	0.8	0.8
標準製剤	0	4.6	12.8	20.9	33.5	46.3	58.4	68.8	77.5	84.7	91.8	96.5	99.9
標準偏差	0	4.2	8.7	13.0	16.4	16.5	17.0	17.7	16.7	14.7	11.3	5.3	1.5

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率の 差(%)	f ₂ 値	類似性の 判定基準	判定	
回転数 (rpm)	試験液	比較時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤					
50	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	/		標準製剤の平 均溶出率の± 15 %以内	適
		25	85.6	92.4	-6.8				
100	pH4.0*	11	81.1	66.2	14.9	/	標準製剤の平 均溶出率の± 15 %以内		適
		16.0	99.6	85.0	14.6				

*ラグ時間以降の値を比較した

(n=12)

②試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の比較

試験条件		平均溶出ラグ時間(分)		ラグ時間の 差(分)
回転数(rpm)	試験液	試験製剤	標準製剤	
50	pH 1.2	15.3	15.6	-0.3
	pH 4.0	2.3	11.3	-9.0
100	pH 4.0	1.1	5.5	-4.4

標準製剤は pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)、pH4.0(100rpm)においてラグ時間が認められたが、試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。よって、ラグ時間を補正し、類似性の判定を行った。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

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

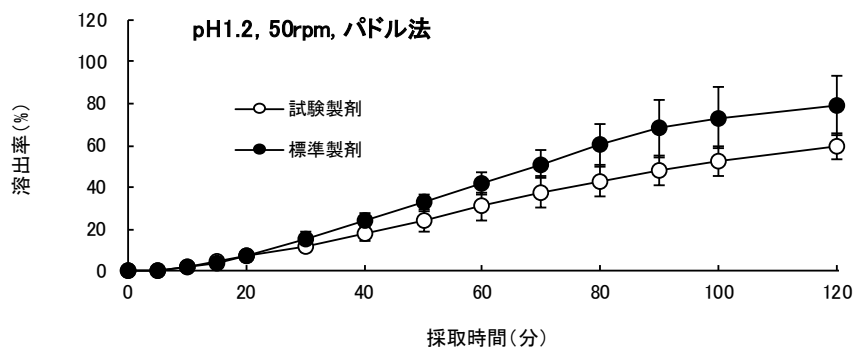
検体数 : n=12

回転数 : 50rpm、100rpm

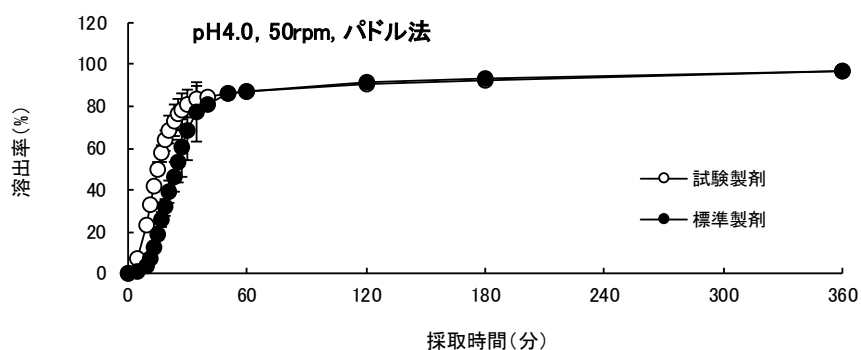
試験法 : パドル法

試験製剤 : ロサルヒド配合錠LD「トーフ」

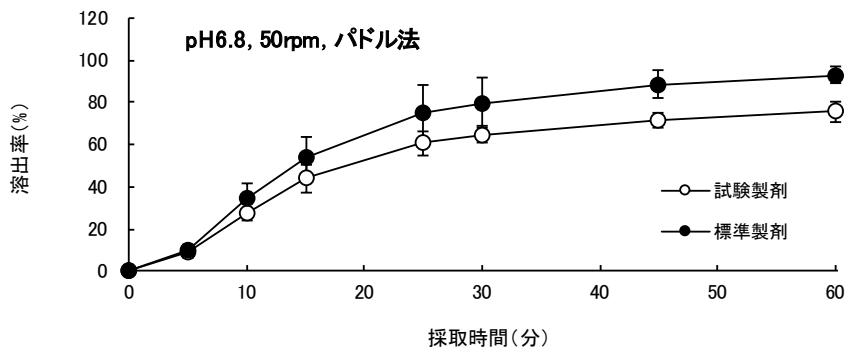
標準製剤 : 配合錠、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg



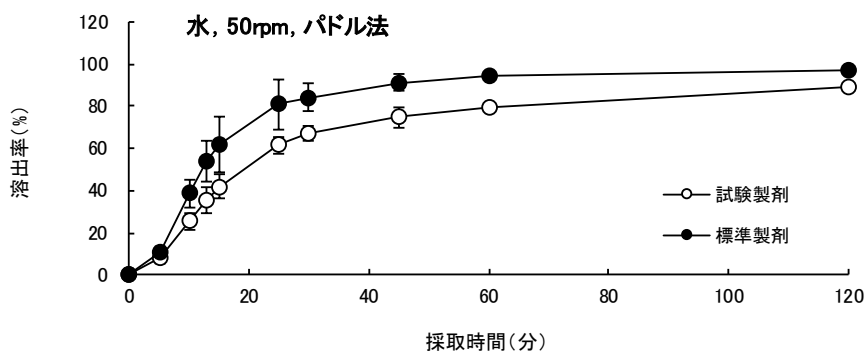
時間(分)	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	120
試験製剤	0	0.4	1.9	4.4	7.2	12.1	17.8	24.2	31.1	37.5	43.0	48.1	52.4	59.8
標準偏差	0	0.3	0.6	1.5	2.3	3.1	3.9	5.3	6.7	7.5	7.5	7.2	6.9	6.0
標準製剤	0	0.5	1.9	4.1	7.3	15.5	24.0	32.7	41.9	51.0	60.1	68.1	73.1	79.4
標準偏差	0	0.1	0.3	0.8	1.4	3.1	3.8	4.1	5.2	6.7	10.4	14.0	14.6	14.1



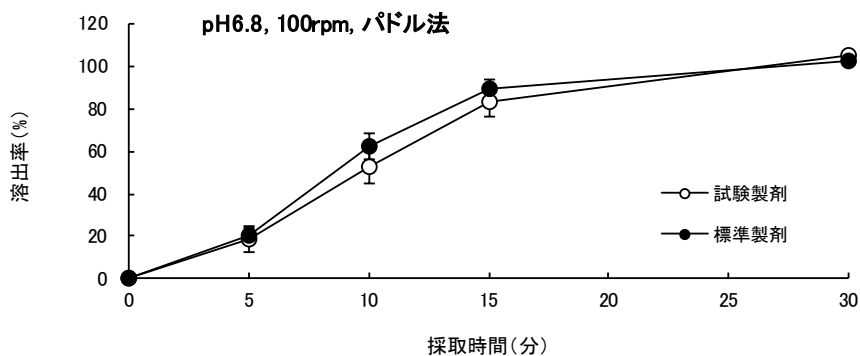
時間(分)	0	5	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	30	35	40	50	60	120	180	360
試験製剤	0	7.1	23.3	32.6	41.7	50.2	57.6	63.6	68.9	73.2	76.1	78.6	81.2	83.5	84.6	86.1	87.2	90.4	92.4	97.3
標準偏差	0	2.7	5.8	6.7	7.3	7.2	7.2	7.2	6.8	6.6	6.2	5.5	4.5	3.8	3.4	3.0	3.0	2.6	2.4	1.8
標準製剤	0	0.9	3.7	7.0	12.7	19.2	26.0	31.8	39.0	46.3	53.8	60.2	68.6	77.1	81.1	86.1	87.4	91.5	93.7	96.6
標準偏差	0	0.5	2.5	5.6	6.4	9.2	12.8	14.7	15.2	15.8	14.7	14.6	14.9	15.2	14.9	10.4	9.6	7.1	6.6	5.6



時間(分)	0	5	10	15	25	30	45	60
試験製剤	0	8.7	27.8	43.8	60.9	64.9	71.8	75.8
標準偏差	0	2.5	4.0	6.2	5.7	4.0	3.6	4.8
標準製剤	0	10.1	34.7	54.0	74.8	79.7	88.5	92.9
標準偏差	0	2.3	6.6	9.6	13.3	11.8	6.6	4.0



時間(分)	0	5	10	13	15	25	30	45	60	120
試験製剤	0	8.4	25.4	35.4	41.8	61.5	66.9	75.0	79.4	88.9
標準偏差	0	4.9	8.1	8.0	7.6	5.8	5.5	5.5	5.7	6.3
標準製剤	0	11.1	38.7	53.8	61.8	80.9	84.2	91.3	94.1	97.4
標準偏差	0	0.9	1.3	2.7	4.7	7.9	5.4	2.2	2.8	2.6



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	18.7	53.0	82.9	105.3
標準偏差	0	5.9	8.0	6.7	0.9
標準製剤	0	20.5	62.2	89.7	102.1
標準偏差	0	3.8	5.8	4.3	1.7

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率の 差(%)	f ₂ 値	類似性の 判定基準	判定	
回転数 (rpm)	試験液	比較時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤					
50	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	/		標準製剤の平 均溶出率の± 15 %以内	不適	
		30	66.9	84.2					-17.3
100	pH6.8	15	82.9	89.7	-6.8	/	15分以内に平 均 85%以上溶 出又は、標準 製剤の平均溶 出率の±15 % 以内	適	

*ラグ時間以降の値を比較した

(n=12)

②試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の比較

試験条件		平均溶出ラグ時間(分)		ラグ時間の 差(分)
回転数(rpm)	試験液	試験製剤	標準製剤	
50	pH 1.2	17.1	16.7	0.4
	pH 4.0	3.8	10.8	-7.0

標準製剤は pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)においてラグ時間が認められたが、試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。よって、ラグ時間を補正し、類似性の判定を行った。

上記の結果より、一部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、標準製剤及び試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、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ている。

ロサルヒド配合錠 HD「トローワ」⁸⁾

ロサルヒド配合錠 HD「トローワ」について、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(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「トローワ」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

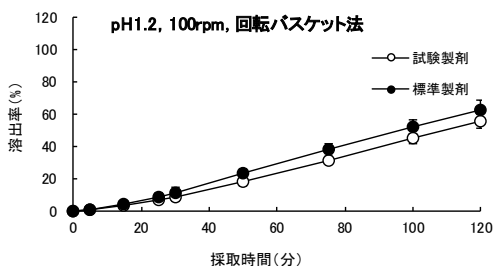
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : ロサルヒド配合錠HD「トローワ」

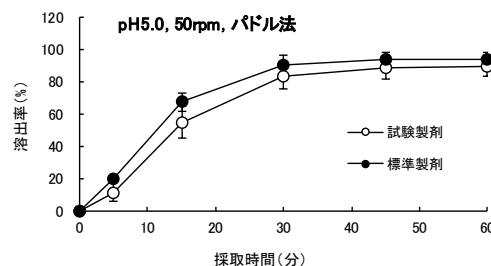
検体数 : n=12

試験法 : パドル法、回転バスケット法

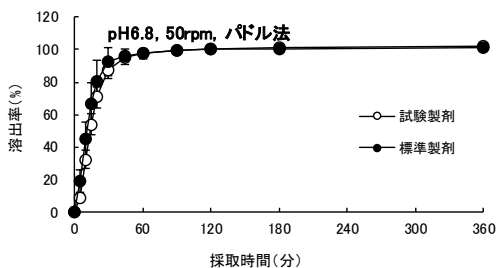
標準製剤 : ロサルヒド配合錠LD「トローワ」



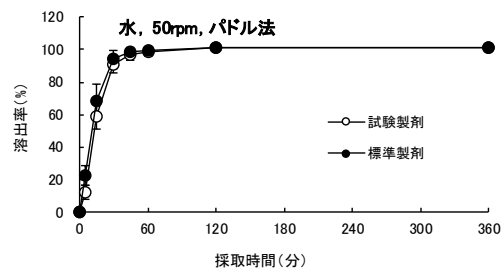
時間(分)	0	5	15	25	30	50	75	100	120
試験製剤	0	0.9	3.6	6.9	8.9	18.3	31.9	45.0	56.0
標準偏差	0	0.3	0.8	1.8	2.4	2.1	2.4	3.1	4.4
標準製剤	0	0.8	4.3	8.7	11.5	23.6	38.7	52.5	62.8
標準偏差	0	0.7	1.5	2.6	3.2	3.0	3.1	4.3	5.7



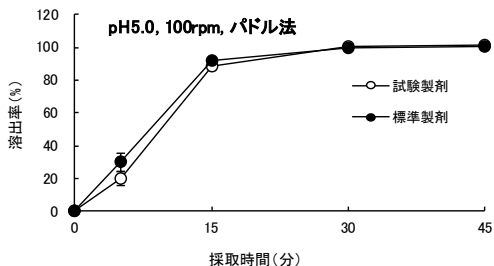
時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	11.7	55.2	83.3	88.6	89.7
標準偏差	0	5.7	10.1	7.4	6.4	5.8
標準製剤	0	20.5	67.7	90.4	93.8	94.5
標準偏差	0	1.2	5.3	6.7	4.6	4.2



時間(分)	0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180	360
試験製剤	0	9.2	32.6	53.9	70.9	87.7	95.3	97.5	99.3	100.1	100.9	101.7
標準偏差	0	3.2	5.5	6.5	6.4	5.3	2.6	1.9	1.3	1.0	0.9	0.7
標準製剤	0	19.0	45.0	66.4	80.6	92.4	95.9	97.5	99.2	100.0	100.6	101.2
標準偏差	0	7.3	10.9	12.9	12.5	8.4	4.8	3.1	1.5	0.9	0.7	0.5



時間(分)	0	5	15	30	45	60	120	360
試験製剤	0	12.1	59.2	90.6	96.6	98.4	100.8	101.5
標準偏差	0	4.3	7.7	5.0	3.1	2.2	0.9	0.6
標準製剤	0	22.8	68.7	93.9	98.4	99.4	101.3	101.5
標準偏差	0	6.3	10.0	5.4	2.7	1.8	0.8	0.5



時間(分)	0	5	15	30	45
試験製剤	0	20.2	88.9	100.6	101.3
標準偏差	0	4.1	2.9	0.6	0.6
標準製剤	0	30.1	91.8	99.5	100.1
標準偏差	0	5.4	2.2	1.1	1.0

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	f2 値	同等性の判 定基準	判定
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
回転バス ケット法 100	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 50	pH 5.0	15	55.2	67.7		52.6	f2 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 100	pH 5.0	15	88.9	91.8	-2.9		15分以内に 平均 85%以 上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

試験条件			(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
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
回転バス ケット法 100	pH 1.2	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

(n=12)

③最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

試験条件			(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
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
パドル法 50	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 100	pH 5.0	15	83.4～93.9	73.9～103.9	0		適

(n=12)

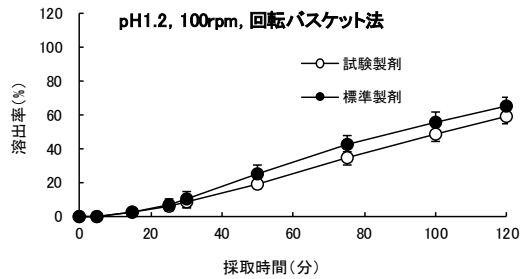
①～③の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

2. ヒドロクロチアジド

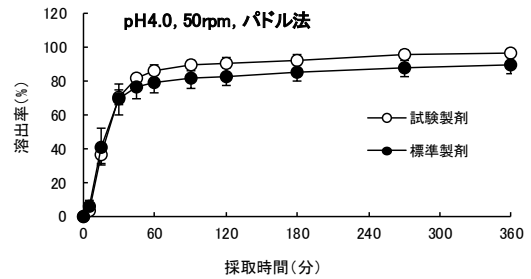
<測定条件>

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「トーフ」

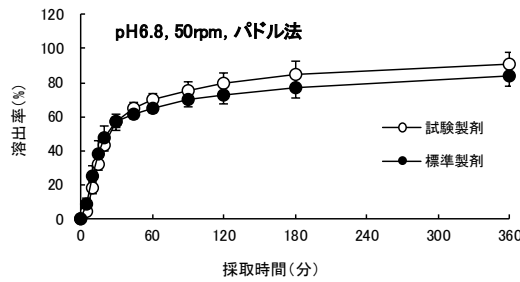
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法、回転バスケット法
 標準製剤 : ロサルヒド配合錠LD「トーフ」



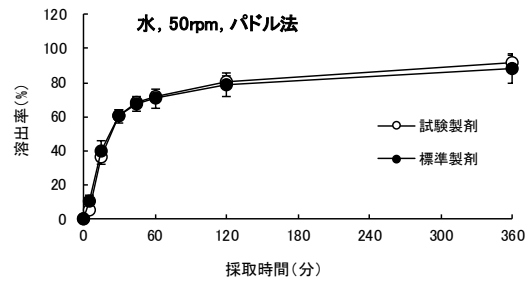
時間(分)	0	5	15	25	30	50	75	100	120
試験製剤	0	0.1	2.5	6.2	8.6	19.5	34.7	48.9	59.4
標準偏差	0	0.2	0.9	2.1	2.9	3.1	3.9	4.6	4.5
標準製剤	0	0.1	2.4	7.1	10.4	25.1	42.4	56.0	65.4
標準偏差	0	0.2	1.9	3.8	4.6	5.2	5.7	5.5	5.4



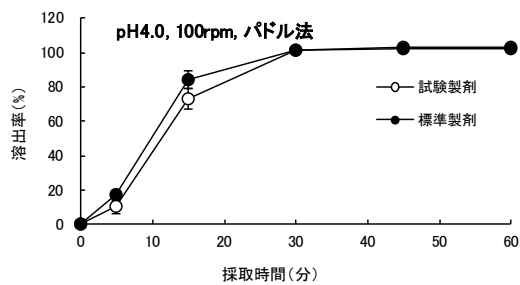
時間(分)	0	5	15	30	45	60	90	120	180	270	360
試験製剤	0	4.1	37.1	70.6	82.3	86.5	89.4	91.0	92.6	95.5	96.6
標準偏差	0	2.3	5.8	4.7	2.7	3.1	3.1	3.1	2.9	2.7	2.6
標準製剤	0	6.0	41.2	69.6	76.8	79.2	81.8	83.1	85.6	88.1	90.1
標準偏差	0	3.5	10.9	9.2	7.0	6.3	5.9	5.9	5.8	5.7	5.7



時間(分)	0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180	360
試験製剤	0	4.3	18.3	32.2	43.7	57.0	65.2	69.9	75.4	79.7	85.0	90.6
標準偏差	0	1.7	3.6	3.9	3.6	3.1	2.9	3.5	4.7	5.7	7.2	7.5
標準製剤	0	8.7	24.9	38.5	47.9	56.8	61.6	65.0	69.9	73.1	77.4	84.2
標準偏差	0	3.9	6.4	7.6	7.1	4.5	2.7	2.9	4.2	5.2	6.1	6.2



時間(分)	0	5	15	30	45	60	120	360
試験製剤	0	5.6	36.7	61.0	68.2	72.0	80.7	91.3
標準偏差	0	2.3	4.9	3.3	2.7	2.6	3.1	4.5
標準製剤	0	10.4	39.9	60.4	67.2	70.6	78.7	88.3
標準偏差	0	3.3	6.0	3.7	4.3	5.2	7.0	8.5



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	10.4	73.0	101.5	103.2	103.3
標準偏差	0	3.9	6.3	1.4	1.4	1.8
標準製剤	0	17.2	84.0	101.6	102.5	102.5
標準偏差	0	2.5	5.3	0.5	0.5	0.6

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f2 値	同等性の判定基準	判定
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤				
回転バスケット法 100	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 50	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 100	pH 4.0	15	73.0	84.0		59.5	f2 値が 50 以上	適
		30	101.5	101.6				
		45	103.2	102.5				

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

試験条件			(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
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
回転バスケット法 100	pH 1.2	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

(n=12)

③最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

試験条件			(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
試験法 回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
パドル法 50	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 100	pH 4.0	45	101.4～105.5	88.2～118.2	0		適

(n=12)

①～③の結果より、試験条件それぞれについて、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、
生物学的に同等であるとみなされた。

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

日局「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ベンゾチアジジン、クロロチアジド

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・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・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50 mg／12.5 mg又は100 mg／12.5 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

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

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

1) 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

2) 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

1) ロサルタンカリウム

AT₁受容体へ選択的に結合し、内因性昇圧物質アンジオテンシンⅡの結合を競合的に阻害することにより、降圧作用や腎保護作用を示す。主代謝物のカルボン酸体も同様の作用を示す。

2) ヒドロクロロチアジド⁹⁾

腎遠位曲尿細管における 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。

(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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

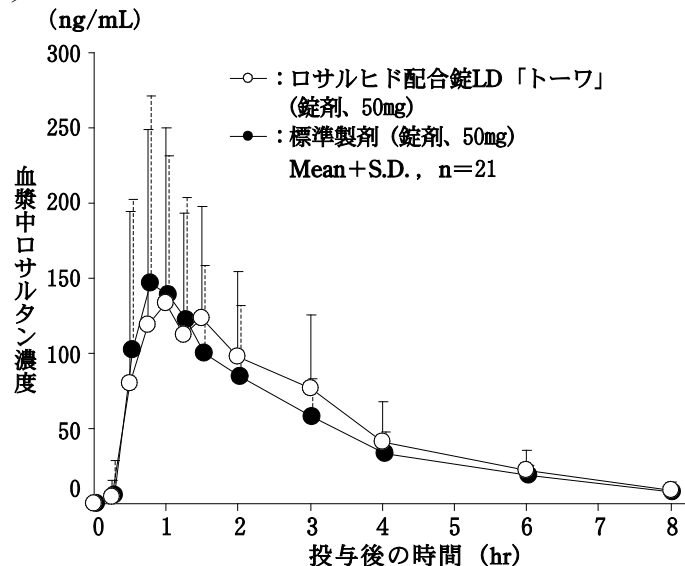
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

ロサルヒド配合錠LD「トーワ」¹⁰⁾

ロサルヒド配合錠LD「トーワ」と標準製剤を、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(n=21)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。

1) ロサルタンカリウム



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (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」 (錠剤、50mg)	423.3±134.4	223.06±96.27	1.429±0.870	1.845±0.295
標準製剤 (錠剤、50mg)	383.2±86.6	213.40±95.22	1.405±1.029	1.940±0.282

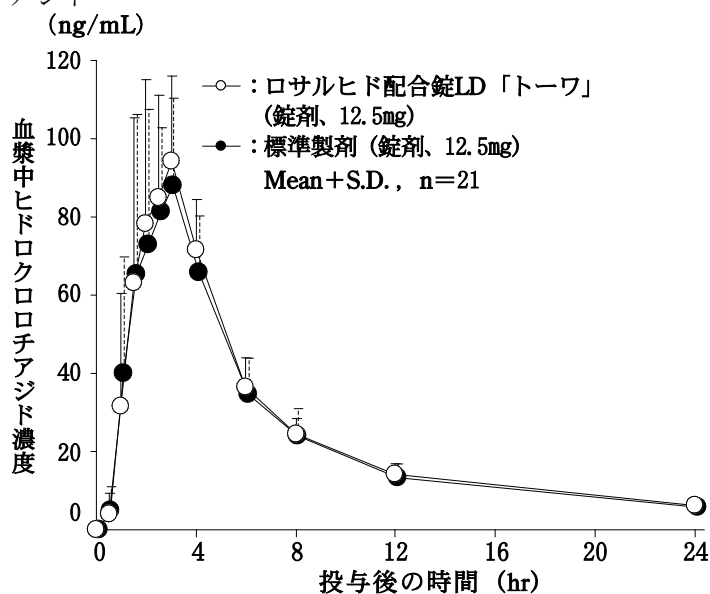
(Mean±S.D., n=21)

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 ₈	Cmax
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)

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。

2) ヒドロクロロチアジド



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng-hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠LD 「トローワ」 (錠剤、12.5mg)	604.1±97.3	104.50±21.96	2.52±0.78	8.35±0.79
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	580.4±110.1	97.32±24.58	2.55±0.82	8.48±1.01

(Mean±S.D., n=21)

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 ₂₄	Cmax
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)

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。

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

ロサルヒド配合錠 LD「トーフ」¹⁰⁾

1) ロサルタンカリウム

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

2) ヒドロクロロチアジド

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

(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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

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

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9(CYP2C9)により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

(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
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「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(「慎重投与」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。(「重要な基本的注意」の項参照)]
- 9) デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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

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(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 腎機能障害患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 血清カリウム値異常の患者(「重要な基本的注意」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 50 mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロ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、嚴重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者) (「重要な基本的注意」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 (「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 (「高齢者への投与」の項参照)
 - 15) 乳児 (「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

- 重要な基本的注意**
- 1) 本剤はロサルタンカリウム 50 mgあるいは 100 mgとヒドロクロロチアジド 12.5 mgの配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。(「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。
 - (1) 利尿降圧剤投与中の患者
 - (2) 嚴重な減塩療法中の患者
 - (3) 水分摂取の不十分な患者
 - (4) 過度の発汗をしている患者
 - 3) 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者においては、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、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 1.5~2.0 mg/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ロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mgが投与された国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かった。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。
 - 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実施し、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

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
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	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

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。
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。	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。
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	起立性低血圧が増強されることがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 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おこる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。

リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、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、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTH ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU 剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ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、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。
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）

次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、けん怠感、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：けん怠感、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

その他の副作用	
次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	耳鳴、不眠、知覚異常、めまい、浮遊感、眠気、頭痛
循環器系	調律障害（頻脈等）、胸痛、動悸、低血圧、起立性低血圧
消化器	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、嘔吐・嘔気
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、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、発疹、蕁麻疹
血液	好酸球数増加、貧血、赤血球数減少、赤血球数増加、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、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、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、けん怠感、CK(CPK)上昇、高尿酸血症、高血糖症、頸部異和感、多汗、頻尿、CRP 増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、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

添付文書より抜粋

【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（例えばクロロタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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) 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

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

11. 小児等への投与

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

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

該当しない

14. 適用上の注意

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

その他の注意

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¹¹⁾¹²⁾。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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：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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ロサルヒド配合錠 LD 「トーフ」	PTP 包装	100錠、500錠 140錠(14錠×10)
	バラ包装	100錠
ロサルヒド配合錠 HD 「トーフ」	PTP 包装	100錠、500錠 140錠(14錠×10)

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
ロサルヒド配合錠 LD 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		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 : ポリエチレン
		蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
ロサルヒド配合錠 HD 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
ロサルヒド配合錠 LD 「トーワ」	2014年2月14日	22600AMX00319000	
ロサルヒド配合錠 HD 「トーワ」	2016年2月15日	22800AMX00170000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ロサルヒド配合錠 LD 「トーワ」	2014年6月20日	
ロサルヒド配合錠 HD 「トーワ」	2016年6月17日	

12. 効能・効果追加、用法・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

製品名	HOT 番号	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 「トーフ」	123394001	2149110F1015 (統一名) 2149110F1279 (個別)	622617500 (統一名) 622339401 (個別)
ロサルヒド配合錠 HD 「トーフ」	124798501	2149110F2232	622479801

17. 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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(配合錠 LD)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(配合錠 HD)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(配合錠 LD)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(配合錠 HD)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合錠 LD)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合錠 HD)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(配合錠 LD)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(配合錠 HD)
- 9) 第十六改正日本薬局方解説書, C-3663, 2011
- 10) 陶 易王ほか：新薬と臨牀, 63(3), 112, 2014 (配合錠 LD)
- 11) Pottegard A,et al. : J.Intern.Med. 282 : 322, 2017
- 12) Pedersen SA,et al. : J.Am.Acad.Dermatol. 78 : 673, 2018

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

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