

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「杏林」

ロサルヒド配合錠HD「杏林」

Losarhyd Combination Tablets “KYORIN”

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「杏林」： 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 ロサルヒド配合錠 HD「杏林」： 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/ヒドロクロロチアジド 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「杏林」： 製造販売承認年月日：2014年 2月14日 薬価基準収載年月日：2014年 6月20日 発売年月日：2014年 6月20日 ロサルヒド配合錠 HD「杏林」： 製造販売承認年月日：2015年 8月17日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日 発売年月日：2015年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.kyorin-rmd.com/

本 IF は 2022 年 11 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/>にてご確認下さい。

I F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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構のホームページ (<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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 判、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。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。
- ② I F 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「I F 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。

【 I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、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、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F 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	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	27
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	27
1. 販売名	2	4. 分布	27
2. 一般名	2	5. 代謝	28
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	28
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	28
5. 化学名(命名法)	2	8. 透析等による除去率	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
7. CAS登録番号	3	1. 警告内容とその理由	29
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 慎重投与内容とその理由	29
4. 有効成分の定量法	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
IV. 製剤に関する項目	6	7. 相互作用	32
1. 剤形	6	8. 副作用	36
2. 製剤の組成	6	9. 高齢者への投与	39
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	11. 小児等への投与	40
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	13. 過量投与	40
7. 溶出性	10	14. 適用上の注意	40
8. 生物学的試験法	21	15. その他の注意	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	21	16. その他	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	21	IX. 非臨床試験に関する項目	42
11. 力価	21	1. 薬理試験	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	21	2. 毒性試験	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21	X. 管理的事項に関する項目	43
14. その他	21	1. 規制区分	43
V. 治療に関する項目	22	2. 有効期間又は使用期限	43
1. 効能又は効果	22	3. 貯法・保存条件	43
2. 用法及び用量	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
3. 臨床成績	22	5. 承認条件等	43
VI. 薬効薬理に関する項目	24	6. 包装	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	7. 容器の材質	43
2. 薬理作用	24	8. 同一成分・同効薬	44
		9. 国際誕生年月日	44
		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
		11. 薬価基準収載年月日	44

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.....	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	44
14. 再審査期間.....	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	44
16. 各種コード.....	45
17. 保険給付上の注意.....	45
XI. 文献	46
1. 引用文献.....	46
2. その他の参考文献.....	46
XII. 参考資料	47
1. 主な外国での発売状況.....	47
2. 海外における臨床支援情報.....	47
XIII. 備考	48
1. その他の関連資料.....	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ロサルヒド配合錠 LD「杏林」： 後発医薬品として薬食発第 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行い承認申請し、2014 年 2 月に承認を取得し、2014 年 6 月に発売に至った。</p> <p>ロサルヒド配合錠 HD「杏林」： 後発医薬品として薬食発第 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行い承認申請し、2015 年 8 月に承認を取得し、2015 年 12 月に発売に至った。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、急性肝炎又は劇症肝炎、急性腎障害、ショック、失神、意識消失、横紋筋融解症、低カリウム血症、高カリウム血症、不整脈、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、低ナトリウム血症、急性近視、閉塞隅角緑内障が報告されている。</p> <p>(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。)</p>

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「杏林」

ロサルヒド配合錠 HD「杏林」

(2) 洋名

Losarhyd Combination Tablets LD “KYORIN”

Losarhyd Combination Tablets HD “KYORIN”

(3) 名称の由来

ロサルヒド：配合剤の統一ブランド名

(日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標)

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)

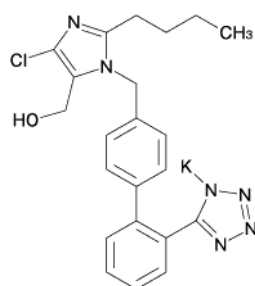
(3) ステム

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

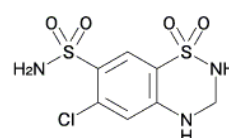
チアジド系利尿薬：-tiazide

3. 構造式又は示性式

[ロサルタンカリウム]



[ヒドロクロロチアジド]



4. 分子式及び分子量

[ロサルタンカリウム]

分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.00

[ヒドロクロロチアジド]

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

5. 化学名 (命名法)

[ロサルタンカリウム]

Monopotassium 5-{{[4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl}-1*H*-tetrazol-1-ide (IUPAC)

[ヒドロクロロチアジド]

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	特になし
7. CAS 登録番号	124750-99-8 (Losartan Potassium) 58-93-5 (Hydrochlorothiazide)



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、味はわずかに苦い。
(2) 溶解性	[ロサルタンカリウム] 水に極めて溶解やすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶解やすい。 [ヒドロクロロチアジド] アセトンに溶解やすく、アセトニトリルにやや溶解にくく、水又はエタノール(95)に極めて溶解にくく、ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 水酸化ナトリウム試液に溶解する。
(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°C（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	[ロサルタンカリウム] 日本薬局方「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(1) (4)炎色反応試験(2)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>[ヒドロクロチアジド] 日本薬局方「ヒドロクロチアジド」の確認試験による。</p> <ul style="list-style-type: none">(1) 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反応(3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応(4) 紫外可視吸光度測定法 <p>[ロサルタンカリウム] 日本薬局方「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</p> <p>[ヒドロクロチアジド] 日本薬局方「ヒドロクロチアジド」の定量法による。 液体クロマトグラフィー</p>
--------------------	---

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 (1) 剤形の区別、外観及び性状	販売名	ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	ロサルヒド配合錠 HD「杏林」
	剤形	フィルムコーティング錠	楕円形 フィルムコーティング錠
	色調	白色	白色
	外観		
	本体表示	ロサルヒド LD 杏林	ロサルヒド HD 杏林
	直径 (mm)	9.1	長径：13.7 短径：7.4
	厚さ (mm)	3.9	5.3
	重量 (mg)	260	462
	(2) 製剤の物性	該当資料なし	
(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	該当資料なし		
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「杏林」： 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 ロサルヒド配合錠 HD「杏林」： 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		
(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、カルナウバロウ		
(3) その他	特になし		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない		

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性^{1)~3)}

【加速試験】¹⁾

〔ロサルヒド配合錠 LD「杏林」〕

<保存条件>

40±1℃、75±5%RH

<試験検体>

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム及びアルミニウム箔)、アルミ袋(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)、乾燥剤、紙箱

<試験項目及び規格>

試験項目	規 格
性状	白色円形のフィルムコーティング錠
確認試験	ロサルタンカリウム：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。 ヒドロクロロチアジド：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
製剤均一性	〔ロサルタンカリウム〕 判定値：15.0%以下 〔ヒドロクロロチアジド〕 判定値：15.0%以下
溶出性	〔ロサルタンカリウム〕 水/900mL/パドル法/毎分50回転/45分間/85%以上 〔ヒドロクロロチアジド〕 水/900mL/パドル法/毎分50回転/45分間/80%以上
定量	(1) 〔ロサルタンカリウム〕 含量：95.0~105.0% (2) 〔ヒドロクロロチアジド〕 含量：95.0~105.0%

<試験結果>

試験項目	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	
性状	適	適	適	適	
確認試験	適			適	
製剤均一性	適			適	
溶出性	適	適	適	適	
定量 (含量)*	(1)	100.0%	100.8%	100.5%	100.5%
	(2)	99.3%	100.4%	100.5%	99.8%

※1ロット n=3 の3ロットの平均値

IV. 製剤に関する項目

〔ロサルヒド配合錠 HD「杏林」〕

< 保存条件 >

40±2℃、75±5%RH

< 試験検体 >

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム及びアルミニウム箔)、ピロー包装(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)、乾燥剤、紙箱

< 試験項目及び規格 >

試験項目	規 格
性状	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
確認試験	ロサルタンカリウム：試料溶液から得た 2 個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと Rf 値が等しい。 ヒドロクロロチアジド：試料溶液から得た 2 個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと Rf 値が等しい。
製剤均一性	[ロサルタンカリウム] 判定値：15.0%以下 [ヒドロクロロチアジド] 判定値：15.0%以下
溶出性	[ロサルタンカリウム] 水/900mL/パドル法/毎分 100 回転/30 分間/85%以上 [ヒドロクロロチアジド] 水/900mL/パドル法/毎分 100 回転/45 分間/80%以上
定量	(1) [ロサルタンカリウム] 含量：95.0～105.0% (2) [ヒドロクロロチアジド] 含量：95.0～105.0%

< 試験結果 >

試験項目		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状		適	適	適	適
確認試験		適			適
製剤均一性		適			適
溶出性		適	適	適	適
定量 (含量)※	(1)	101.1%	99.3%	99.6%	99.8%
	(2)	99.3%	99.5%	99.0%	99.2%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

IV. 製剤に関する項目

【無包装状態での安定性】

〔ロサルヒド配合錠 LD「杏林」〕²⁾

保存条件	結 果			
	性状	溶出性	含量	硬度
温度 (40℃、3 ヶ月、 (遮光・気密瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (75%RH、25℃、3 ヶ月、 (遮光・開放瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (曝光量 120 万 lx・hr、 25℃、(気密瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〔規格〕性状：白色円形のフィルムコーティング錠、溶出性：(ロサルタンカリウム)45 分間 85%以上(ヒドロクロロチアジド)45 分間 80%以上、含量：(ロサルタンカリウム)95.0～105.0%、(ヒドロクロロチアジド)95.0～105.0%、硬度：参考値

〔ロサルヒド配合錠 HD「杏林」〕³⁾

保存条件	結 果			
	性状	溶出性	含量	硬度
温度 (40℃、3 ヶ月、 (遮光・気密瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (75%RH、25℃、3 ヶ月、 (遮光・開放瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (曝光量 120 万 lx・hr、 25℃、(気密瓶))	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〔規格〕性状：白色の楕円形のフィルムコーティング錠、溶出性：(ロサルタンカリウム)30 分間 85%以上(ヒドロクロロチアジド)45 分間 80%以上、含量：(ロサルタンカリウム)95.0～105.0%、(ヒドロクロロチアジド)95.0～105.0%、硬度：参考値

<参考>評価基準

分類	性状	溶出性	定量法(含量)	硬度
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	規格値内の場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合
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 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	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf 未満の場合

本試験は、「(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」を参考に評価しました。本資料は本剤の安定性に関する資料であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

IV. 製剤に関する項目

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)	該当しない																		
7. 溶出性 ⁴⁾	<p>【溶出挙動における類似性】 [ロサルヒド配合錠 LD 杏林]</p> <p>後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発第0229第10号平成24年2月29日)に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。</p> <p><試験方法></p> <p>試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)</p> <p>試験液：以下の試験液 900mL</p> <p>試験液の温度：37.0±0.5℃</p> <table border="1" data-bbox="539 927 1402 1223"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験液</th> <th>回転数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH1.2</td> <td>溶出試験第1液</td> <td>50 回転/分</td> </tr> <tr> <td>pH4.0</td> <td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td> <td>50 回転/分</td> </tr> <tr> <td>pH6.8</td> <td>溶出試験第2液</td> <td>50 回転/分</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>水</td> <td>50 回転/分</td> </tr> <tr> <td>pH4.0</td> <td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td> <td>100 回転/分</td> </tr> </tbody> </table> <p><判定基準></p> <p>標準製剤、試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができる。ただし、溶出曲線を補正する場合、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない。(pH4.0/50rpmに適用)</p> <p>○標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合： 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f2関数の値が42以上である。 (pH6.8/50rpm、水/50rpm、pH4.0/100rpm)</p> <p>○標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合：</p> <p>a:規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる とき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。 (pH4.0/50rpm)</p> <p>b: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</p>	試験液		回転数	pH1.2	溶出試験第1液	50 回転/分	pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	50 回転/分	pH6.8	溶出試験第2液	50 回転/分	水	水	50 回転/分	pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	100 回転/分
試験液		回転数																	
pH1.2	溶出試験第1液	50 回転/分																	
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	50 回転/分																	
pH6.8	溶出試験第2液	50 回転/分																	
水	水	50 回転/分																	
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	100 回転/分																	

IV. 製剤に関する項目

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 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

(pH1.2/50rpm)

[ロサルタンカリウム]

<結果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			f2 関数
		ロサルヒド 配合錠 LD「杏林」	標準製剤 (配合錠)	差	
pH1.2/50rpm	60	28.2	29.7	-1.5	
	120	59.0	52.4	+6.6	
pH4.0/50rpm (ラグ時間補正後)	8.0	42.6	40.0	+2.6	
	41.2	93.0	85.0	+8.0	
pH6.8/50rpm	10	46.4	50.0	-3.6	
	20	86.2	87.6	-1.4	
水/50rpm	10	54.3	52.3	+2.0	
	20	91.1	89.6	+1.5	
pH4.0/100rpm	10	66.8	46.4	+20.4	60
	15	89.2	78.6	+10.6	

○pH1.2/50rpm

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% に達しなかった。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間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は標準製剤の平均溶出率の $\pm 12\%$ の範囲内であった。

○pH4.0/50rpm

平均溶出ラグ時間の差が 4.2 分認められたが 10 分以内であったため同等性試験ガイドラインに従い溶出ラグ時間で補正を行った。標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% (8.0 分及び 41.2 分) 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の $\pm 15\%$ の範囲内であった。

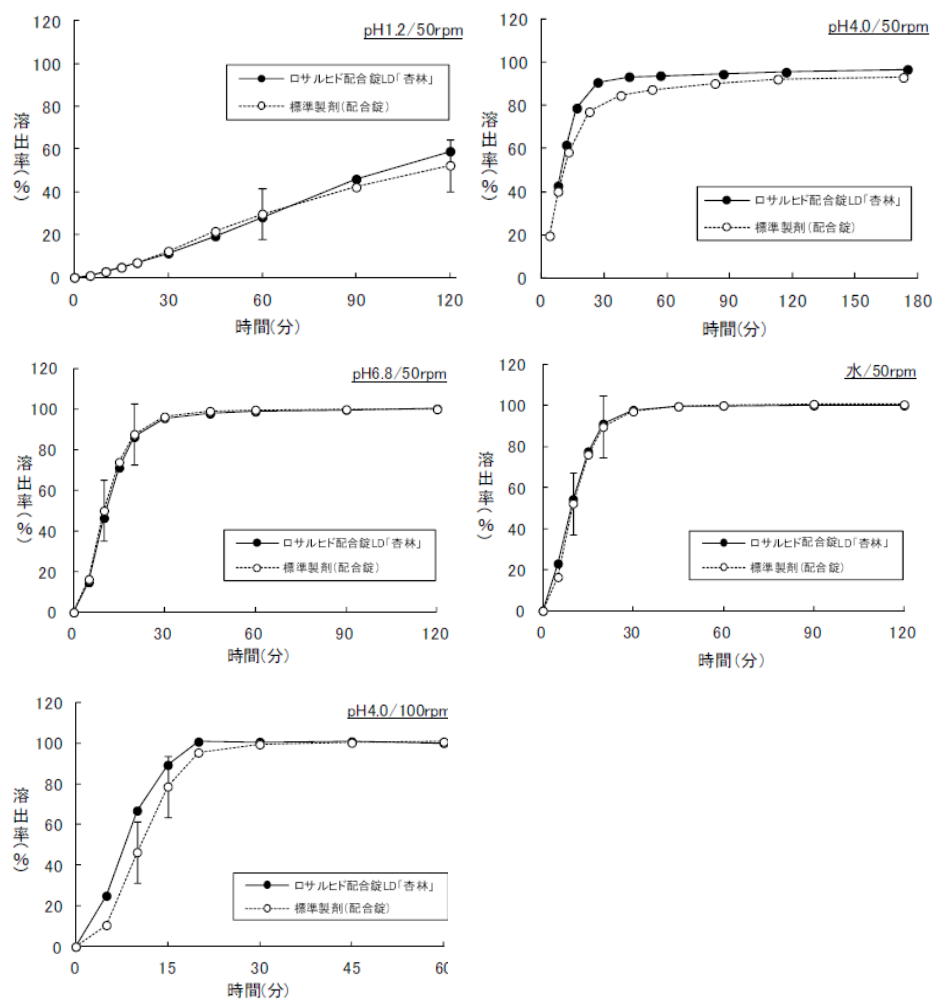
○pH6.8/50rpm、水/50rpm

標準製剤の平均溶出率が 60% 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は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲内であった。

○pH4.0/100rpm

標準製剤が 15~30 分以内に平均 85% 以上溶出した。f2 関数の値で判定した結果、その値が 46 以上 (f2 関数の値: 60) であった。

IV. 製剤に関する項目



[ヒドロクロチアジド]

<結果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			f2 関数
		ロサルヒド 配合錠 LD「杏林」	標準製剤 (配合錠)	差	
pH1.2/50rpm	45	23.7	28.1	-4.4	
	120	65.5	62.2	+3.3	
pH4.0/50rpm (ラグ時間補正後)	8.0	42.4	40.0	+2.4	
	31.1	90.5	85.0	+5.5	
pH6.8/50rpm	15	63.0	66.7	-3.7	
	20	77.7	80.3	-2.6	
水/50rpm	15	68.7	69.1	-0.4	
	20	82.2	82.6	-0.4	
pH4.0/100rpm	10	65.9	46.9	+19.0	61
	15	90.9	80.7	+10.2	

IV. 製剤に関する項目

○pH1. 2/50rpm

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%に達しなかった。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間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は標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲内であった。

○pH4. 0/50rpm

平均溶出ラグ時間の差が 3.6分認められたが 10分以内であったため同等性試験ガイドラインに従い溶出ラグ時間で補正を行った。標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85% (8.0 分及び 31.1 分) 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の±15%の範囲内であった。

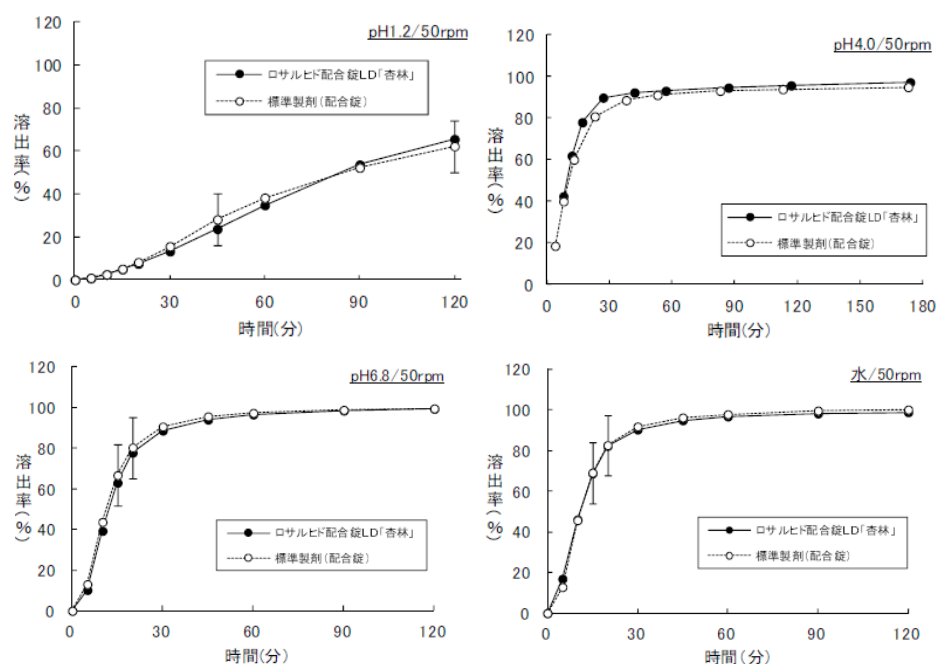
○pH6. 8/50rpm、水/50rpm

標準製剤が 15~30 分以内に平均 85%以上溶出した。標準製剤の平均溶出率が 60%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は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。

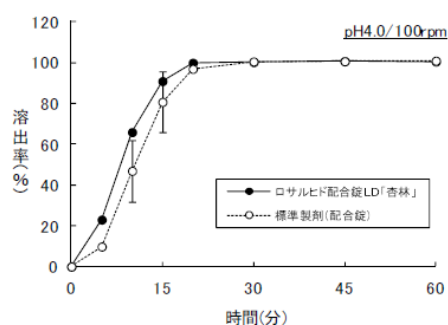
○pH4. 0/100rpm

標準製剤が 15~30 分以内に平均 85%以上溶出した。f2 関数の値で判定した結果、その値が 46 以上 (f2 関数の値 : 61) であった。

以上の結果、ロサルヒド配合錠 LD「杏林」の成分であるロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドは、すべての溶出条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、ロサルヒド配合錠 LD「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。



IV. 製剤に関する項目



〔ロサルヒド配合錠HD「杏林」〕

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」を標準製剤とし、「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(薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日)」の C 水準に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。

<試験方法>

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液：以下の試験液 900mL

試験液の温度：37.0±0.5℃

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第 1 液	50 回転/分
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	50 回転/分
pH6.8	溶出試験第 2 液	50 回転/分
水	水	50 回転/分
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	100 回転/分

〔ロサルタンカリウム〕

(1) 平均溶出率

<判定基準>

○標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

(pH4.0/100rpm)

○標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

(pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm)

○標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

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

IV. 製剤に関する項目

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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。

(pH1.2/50rpm)

<結 果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)		
		ロサルヒド 配合錠 HD「杏林」	標準製剤 (ロサルヒド配合 錠 LD「杏林」)	差
pH1.2/50rpm	60	28.3	28.2	+0.1
	120	62.4	59.0	+3.4
pH4.0/50rpm	15	63.4	65.7	-2.3
	20	73.2	81.6	-8.4
pH6.8/50rpm	15	75.9	71.1	+4.8
	20	86.2	86.2	0.0
水/50rpm	10	57.7	54.3	+3.4
	20	85.7	91.1	-5.4
pH4.0/100rpm	15	78.8	84.9	-6.1

○pH1.2/50rpm

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%に達していなかった。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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。

○pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm

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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH4.0/100rpm

15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

(2) 個々の溶出率

<判定基準>

○標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

(pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm、pH4.0/100rpm)

○標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製

IV. 製剤に関する項目

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。

(pH1.2/50rpm)

<結果>

溶出条件	最終比較時点 (分)	12ベッセルの溶出率(%)	
		平均値	範囲(最小値～最大値)
pH1.2/50rpm	120	62.4	54.1～76.7
pH4.0/50rpm	20	73.2	63.5～79.6
pH6.8/50rpm	20	86.2	70.9～99.6
水/50rpm	20	85.7	62.1～100.6
pH4.0/100rpm	15	78.8	75.9～80.2

○pH1.2/50rpm

最終比較時点における個々の溶出率が平均溶出率±12%の範囲を超えるものは12個中1個で±20%の範囲を超えるものはなかった。

○pH6.8/50rpm、水/50rpm

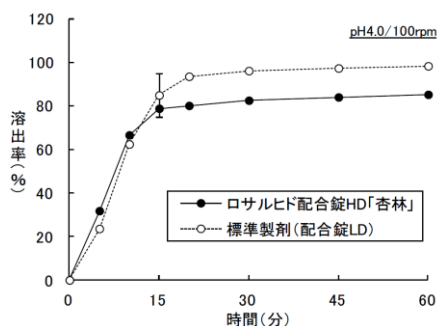
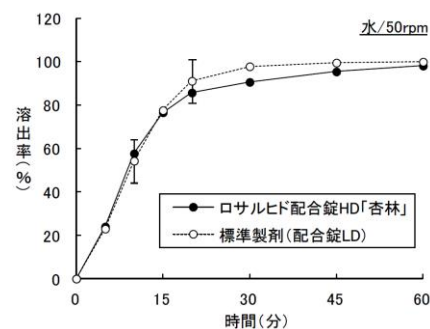
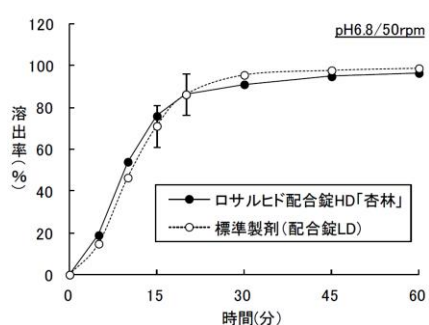
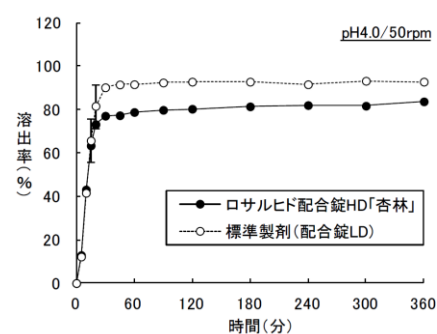
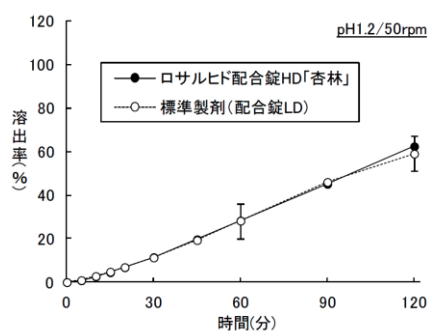
最終比較時点における個々の溶出率が平均溶出率±15%の範囲を超えるものは12個中1個で±25%の範囲を超えるものはなかった。

○pH4.0/50rpm、pH4.0/100rpm

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率が平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

以上より、ロサルヒド配合錠HD「杏林」のロサルタンカリウムに対する平均溶出率、個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合することから、ロサルヒド配合錠HD「杏林」のロサルタンカリウムの溶出挙動は標準製剤（ロサルヒド配合錠LD「杏林」）と同等と判定された。

IV. 製剤に関する項目



[ヒドロクロロチアジド]

(1) 平均溶出率

<判定基準>

○標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲にある。

(pH4.0/100rpm)

○標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合：

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 \pm 10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

(pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm)

○標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

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

IV. 製剤に関する項目

いて、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。

(pH1.2/50rpm)

<結果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)		
		ロサルヒド 配合錠 HD「杏林」	標準製剤 (ロサルヒド配合 錠 LD「杏林」)	差
pH1.2/50rpm	60	32.0	34.8	-2.8
	120	64.4	65.5	-1.1
pH4.0/50rpm	15	63.7	63.0	+0.7
	30	84.1	89.3	-5.2
pH6.8/50rpm	15	69.6	63.0	+6.6
	30	85.6	88.6	-3.0
水/50rpm	15	69.2	68.7	+0.5
	20	78.3	82.2	-3.9
pH4.0/100rpm	15	89.6	88.1	-1.5

○pH1.2/50rpm

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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。

○pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm

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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH4.0/100rpm

両製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

(2) 個々の溶出率

<判定基準>

○標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

(pH4.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm、pH4.0/100rpm)

○標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。

(pH1.2/50rpm)

IV. 製剤に関する項目

< 結 果 >

溶出条件	最終比較時点 (分)	12 ベッセルの溶出率 (%)	
		平均値	範囲(最小値～最大値)
pH1. 2/50rpm	120	64. 4	57. 2～78. 5
pH4. 0/50rpm	30	84. 1	70. 6～91. 4
pH6. 8/50rpm	30	85. 6	75. 0～93. 2
水/50rpm	20	78. 3	58. 3～91. 8
pH4. 0/100rpm	15	89. 6	85. 0～93. 7

○pH1. 2/50rpm

最終比較時点における個々の溶出率が平均溶出率±12%の範囲を超えるものは12個中1個で±20%の範囲を超えるものはなかった。

○水/50rpm

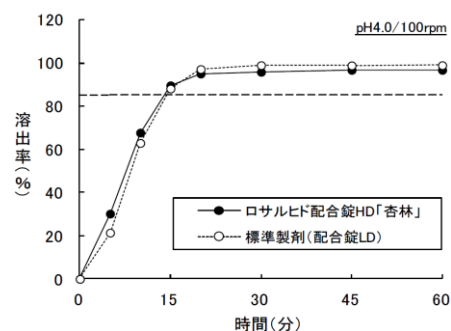
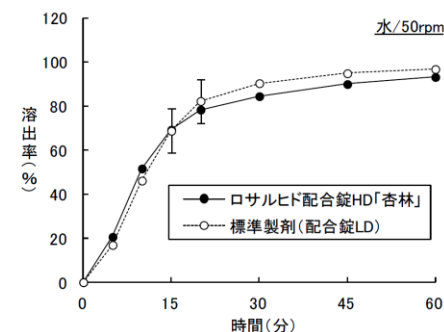
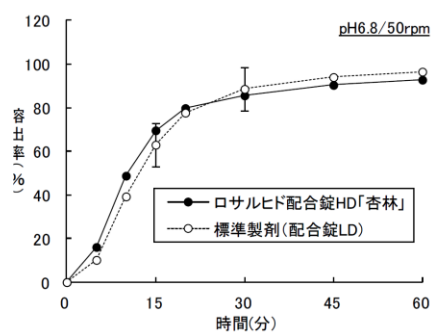
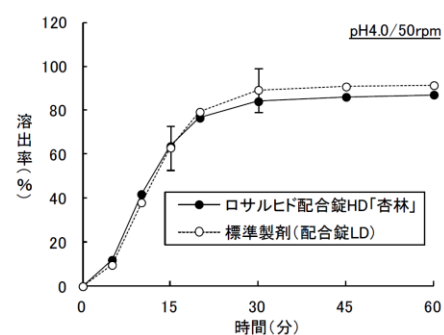
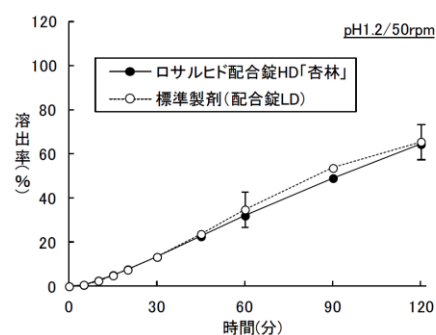
最終比較時点における個々の溶出率が平均溶出率±15%の範囲を超えるものは12個中1個で±25%の範囲を超えるものはなかった。

○pH4. 0/50rpm、pH6. 8/50rpm、pH4. 0/100rpm

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率が平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

以上より、ロサルヒド配合錠 HD「杏林」のヒドロクロロチアジドに対する平均溶出率、個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合することから、ロサルヒド配合錠 HD「杏林」のヒドロクロロチアジドの溶出挙動は標準製剤（ロサルヒド配合錠 LD「杏林」）と同等と判定された。

IV. 製剤に関する項目



以上の結果、ロサルヒド配合錠 HD「杏林」において、有効成分であるロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドともに溶出挙動が標準製剤と同等であることが確認できたため、ロサルヒド配合錠 HD「杏林」は標準製剤（ロサルヒド配合錠 LD「杏林」）と溶出挙動が同等と判定された。

【公的溶出規格への適合性】

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」及びロサルヒド配合錠 HD「杏林」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

【ロサルヒド配合錠 LD「杏林」】

〔ロサルタンカリウム〕

試験条件：水 900mL、回転バスケット法、毎分 100 回転

溶出規格：30 分間 85%以上

30 分間の溶出率（3 ロットの最小値～最大値）：98%～102%

IV. 製剤に関する項目

	<p>[ヒドロクロロチアジド] 試験条件：水 900mL、回転バスケット法、毎分 100 回転 溶出規格：45 分間 80%以上 45 分間の溶出率（3 ロットの最小値～最大値）：95%～98%</p> <p>[ロサルヒド配合錠 HD「杏林」] [ロサルタンカリウム] 試験条件：水 900mL、回転バスケット法、毎分 100 回転 溶出規格：30 分間 85%以上 30 分間の溶出率（3 ロットの最小値～最大値）：98.2%～105.5%</p> <p>[ヒドロクロロチアジド] 試験条件：水 900mL、回転バスケット法、毎分 100 回転 溶出規格：45 分間 80%以上 45 分間の溶出率（3 ロットの最小値～最大値）：90.4%～98.1%</p>
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	<p>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」の確認試験による。</p> <p>[ロサルタンカリウム] 薄層クロマトグラフィー [ヒドロクロロチアジド] 薄層クロマトグラフィー</p>
10. 製剤中の有効成分の定量法	<p>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」の定量法による。</p> <p>[ロサルタンカリウム] 液体クロマトグラフィー [ヒドロクロロチアジド] 液体クロマトグラフィー</p>
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	特になし
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	高血圧症
	<p><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。</p>
2. 用法及び用量	<p>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。</p>
	<p><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。</p>
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

V. 治療に関する項目

(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： ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチル、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、ベンチルヒドロクロロチアジド
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序 ⁵⁾	ロサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT ₁ 受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。なお、主代謝物のカルボン酸体もこの活性を有する。ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬。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（→アセタゾラミド）。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

VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法(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⁶⁾

【生物学的同等性試験】

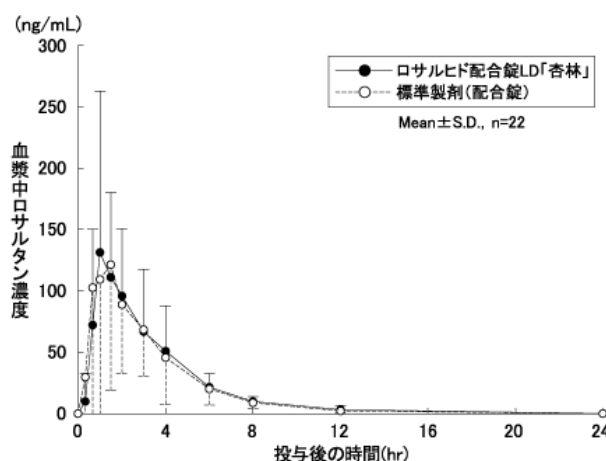
〔ロサルヒド配合錠 LD「杏林」〕

(1) 血漿中ロサルタン濃度

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(配合錠:ロサルタンカリウム 50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg含有)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濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	451.9 ±154.6	199.4 ±99.7	1.7 ±1.0	2.4 ±0.9
標準製剤 (配合錠)	440.1 ±133.8	216.2 ±107.2	1.7 ±1.0	2.2 ±0.5

(Mean ± S. D., n=22)



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。

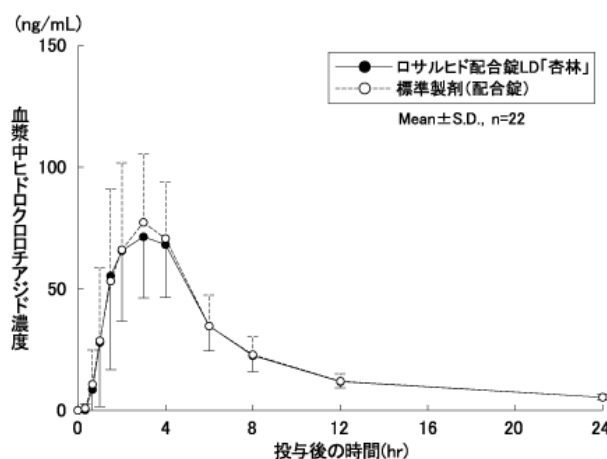
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

ロサルヒド配合錠 LD「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（配合錠：ロサルタンカリウム 50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg 含有）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ヒドロクロロチアジド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	530.1 ±103.0	90.8 ±24.8	2.8 ±0.9	7.9 ±1.6
標準製剤 (配合錠)	542.5 ±124.1	94.5 ±25.0	3.0 ±0.9	8.1 ±1.5

(Mean ± S. D., n=22)



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「杏林」〕

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

(IV. 製剤に関する項目、7. 溶出性の項を参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用の項を参照

VII. 薬物動態に関する項目

(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	該当資料なし
(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 ⁵⁾	ロサルタン及びカルボン酸体のヒト血漿タンパク結合率は、いずれも 99%以上、ヒドロクロロチアジドのヒト血清タンパク結合率は 22%であった（外国人データ）。
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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)の項を参照
(3) 乳汁への移行性	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)の項を参照
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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	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。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 ⁵⁾	健康成人に本剤 (ロサルタン 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) を空腹時に単回経口投与した時、投与後 48 時間までのロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は、それぞれ 3.7%、7.7%、66.6%であり、ヒドロクロロチアジド及ロサルタンは配合相手の薬物動態に対してほとんど影響しなかった。
(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)	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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婦人（「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（「相互作用」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、1. 効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>の項を参照
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、2. 用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 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。（〈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. 嚴重な減塩療法中の患者
 - ウ. 水分摂取の不十分な患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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。

(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）	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	昇圧アミンの作用を減弱することがある。	本剤の成分であるヒドロクロチアジドは昇

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アドレナリン	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。	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	本剤の成分であるロサ ルタンカリウムのナト

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	ウム濃度に注意すること。	リウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起き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	本剤の降圧作用が減弱	プロスタグランジンの

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

痛剤： インドメタシン等	されるおそれがある。	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。
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

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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**（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**（頻度不明）：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**（いずれも頻度不明）
- 4) **急性腎障害**（頻度不明）：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**（いずれも頻度不明）：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**（頻度不明）：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**（いずれも頻度不明）：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**（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**（いずれも頻度不明）：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**（いずれも頻度不明）：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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11) 壊死性血管炎（頻度不明）
- 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。また、ヒドロクロチアジド服用後、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。⁷⁾⁻¹⁰⁾
- 13) 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）
- 14) 低血糖（頻度不明）：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（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(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。

分類	副作用（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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>パ球数減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>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</td> </tr> </table>		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
	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	<table border="1"> <tr> <td> 禁忌（次の患者には投与しないこと） <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・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 </td> </tr> </table>	禁忌（次の患者には投与しないこと） <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・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 			
禁忌（次の患者には投与しないこと） <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・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 					
9. 高齢者への投与	<table border="1"> <tr> <td> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (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 </td> </tr> </table>	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。 <ol style="list-style-type: none"> (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 			
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。 <ol style="list-style-type: none"> (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 					

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。</p> <p>(参考)</p> <p>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。</p>
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	<p>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。]</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. 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

特になし

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	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)の項を参照
(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「杏林」	処方箋医薬品 ^{注)}
		ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	処方箋医薬品 ^{注)}
	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
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく ¹⁾ ）		
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存		
4. 薬剤取り扱い上の注意点			
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	特になし		
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照 くすりのしおり：有り		
(3) 調剤時の留意点について	特になし		
5. 承認条件等	該当しない		
6. 包装	ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	PTP：100錠、500錠	
	ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	PTP：100錠	
7. 容器の材質	<p>[PTP 包装品]</p> <p>PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔</p> <p>アルミ袋：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム</p> <p>箱：紙</p>		

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：プレミネット配合錠 LD、プレミネット配合錠 HD</p> <p>同 効 薬：バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠、 テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠、 カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド配合錠、 イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合錠</p>									
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ロサルヒド配合錠 LD「杏林」</td> <td>2014年 2月 14日</td> <td>22600AMX00432000</td> </tr> <tr> <td>ロサルヒド配合錠 HD「杏林」</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>22700AMX00946000</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	2014年 2月 14日	22600AMX00432000	ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	2015年 8月 17日	22700AMX00946000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号								
ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	2014年 2月 14日	22600AMX00432000								
ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	2015年 8月 17日	22700AMX00946000								
11. 薬価基準収載年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ロサルヒド配合錠 LD「杏林」</td> <td>2014年 6月 20日</td> </tr> <tr> <td>ロサルヒド配合錠 HD「杏林」</td> <td>2015年 12月 11日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	薬価基準収載年月日	ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	2014年 6月 20日	ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	2015年 12月 11日			
販売名	薬価基準収載年月日									
ロサルヒド配合錠 LD「杏林」	2014年 6月 20日									
ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	2015年 12月 11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	<p>〔ロサルヒド配合錠 LD「杏林」〕</p> <p>一部変更承認年月日：2015年 7月 8日</p> <p>内容：用法・用量を下記のとおり変更した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>新</th> <th>旧</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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。</td> <td>成人には1日1回1錠（ロサルタン カリウムとして 50mg 及びヒドロク ロチアジドとして 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。</td> </tr> </tbody> </table>	新	旧	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。	成人には1日1回1錠（ロサルタン カリウムとして 50mg 及びヒドロク ロチアジドとして 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。					
新	旧									
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。	成人には1日1回1錠（ロサルタン カリウムとして 50mg 及びヒドロク ロチアジドとして 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。									
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。									

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)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「杏林」	123461901	2149110F1015	622346101
ロサルヒド配合錠 HD「杏林」	124430401	2149110F2011	622443001

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。

XI. 文献

<p>1. 引用文献</p>	<p>1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ロサルヒド配合錠 LD「杏林」・HD「杏林」の安定性試験に関する資料</p> <p>2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ロサルヒド配合錠 LD「杏林」の無包装状態での安定性に関する資料</p> <p>3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ロサルヒド配合錠 HD「杏林」の無包装状態での安定性に関する資料</p> <p>4) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ロサルヒド配合錠 LD「杏林」・HD「杏林」の溶出性に関する資料</p> <p>5) 第十六改正日本薬局方第二追補解説書, C-301 (廣川書店 2014)</p> <p>6) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ロサルヒド配合錠 LD「杏林」・HD「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料</p> <p>7) Rai A, et al.: Am J Respir Crit Care Med., 193, A1890(2016)</p> <p>8) Jansson PS, et al.: J Emerg Med., 55, 836-840(2018)</p> <p>9) Vadas P.: Am J Emerg Med., 38, 1299.e1-e2(2020)</p> <p>10) Kane SP, et al.: Perfusion., 33, 320-322(2018)</p> <p>11) Pottegard A, et al.: J. Intern. Med., 282, 322-331(2017)</p> <p>12) Pedersen SA, et al.: J. Am. Acad. Dermatol., 78, 673-681(2018)</p>
<p>2. その他の参考文献</p>	<p>該当資料なし</p>

XII. 参考資料

- | | |
|-----------------|--------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 該当資料なし |

XII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし