

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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「ニプロ」

ロサルヒド[®]配合錠HD「ニプロ」

LOSARHYD[®] COMBINATION TABLETS

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	販売名	ロサルヒド配合錠 LD 「ニプロ」	ロサルヒド配合錠 HD 「ニプロ」
	有効成分 (1錠中)	日本薬局方 ロサルタンカリウム	
		50mg	100mg
	日本薬局方 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）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	販売名	ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」	ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」
	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：ニプロ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/		

本 I F は 2023 年 10 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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医薬品情報提供ホームページ（<https://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-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。

②I 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（PDF）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，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，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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
7. 溶出性 10
8. 生物学的試験法 18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 18
10. 製剤中の有効成分の定量法 18
11. 力価 19
12. 混入する可能性のある夾雑物 19
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 19
14. その他 19

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 20
2. 用法及び用量 20
3. 臨床成績 20

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 22
2. 薬理作用 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 23
2. 薬物速度論的パラメータ 26
3. 吸収 26
4. 分布 26
5. 代謝 27
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 28

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 29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 29
5. 慎重投与内容とその理由 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 30
7. 相互作用 32
8. 副作用 36
9. 高齢者への投与 38
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 39
11. 小児等への投与 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 40
13. 過量投与 40
14. 適用上の注意 40
15. その他の注意 40
16. その他 40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 41
2. 毒性試験 41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
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	44
17. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロサルタンカリウムは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬として開発された血圧降下薬であり、アンジオテンシンⅡ受容体のうち、AT₁サブタイプに結合してアンジオテンシンⅡの作用を阻害する。¹⁾ 一方、ヒドロクロロチアジドは、チアジド系利尿薬であり、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。また、炭酸脱水酵素阻害作用も有する。²⁾

1錠中にロサルタンカリウム 50mg 及び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 LD「ニプロ」は、ニプロ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）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 月に販売を開始した。その後、1錠中にロサルタンカリウム 100mg 及び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「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 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 月に販売を開始した。

なお、ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」は後発医薬品として、ニプロ株式会社、他の 2 社*の合計 3 社、ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」は後発医薬品として、ニプロ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、他の 3 社*の合計 5 社よる共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

*記載されていない LD : 2 社、HD : 3 社は販売中止等の関係で社名記載ができない企業。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤は、血圧降下薬であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬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ロチアジドの配合剤である。

○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。

¹⁾

○ヒドロクロロチアジドは、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。また、炭酸脱水酵素阻害作用も有する。²⁾

○臨床的には、高血圧症に有用性が認められている。

○錠剤に販売名と有効成分名・含量のレーザー印字が施されており識別性を高めている。

○PTP シートの裏面に「高血圧症のお薬」と表示した。また、有効成分名と含量を表示し、配合錠であることを強調した。

○重大な副作用としては、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。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

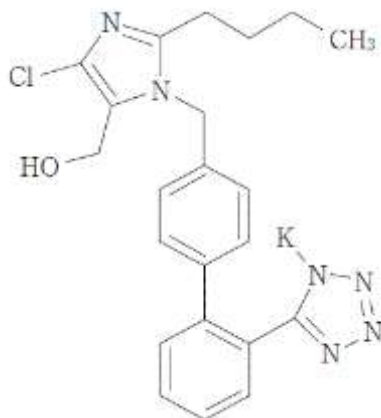
- (1) 和名：ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」
ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」
- (2) 洋名：LOSARHYD COMBINATION TABLETS
- (3) 名称の由来：一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標である「ロサルヒド」に剤形及び社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

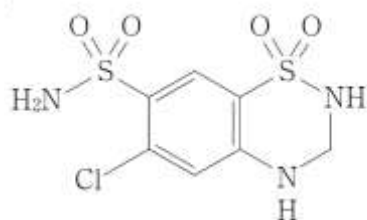
- (1) 和名(命名法)：ロサルタンカリウム (JAN)
ヒドロクロロチアジド (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Losartan Potassium (JAN)
Hydrochlorothiazide (JAN)
- (3) ステム：ロサルタンカリウム
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、降圧剤：-sartan
ヒドロクロロチアジド
クロロチアジド系利尿剤：-tizide

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

分子式：ロサルタンカリウム : $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

ヒドロクロロチアジド : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量：ロサルタンカリウム : 461.00

ヒドロクロロチアジド : 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)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

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³⁾

ロサルタンカリウム

室温 (約 22°C)、22~90%RH、94.5 時間後 76%RH まで吸湿性は認められなかったが、88%RH 以上で 24 時間後吸湿・液化した。

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

ロサルタンカリウム³⁾

融点: 262~265°C

ヒドロクロロチアジド

融点: 約 267°C (分解)。

(5) 酸塩基解離定数³⁾

ロサルタンカリウム

pKa=4.3

ヒドロクロロチアジド

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

ロサルタンカリウム¹⁾

水分：0.5%以下 (0.25g、容量滴定法、直接滴定)。

ヒドロクロロチアジド²⁾

乾燥減量：1.0%以下 (1g、105℃、2時間)。

強熱残分：0.1%以下 (1g)。

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¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ロサルタンカリウム」確認試験法による。

ヒドロクロロチアジド²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ヒドロクロロチアジド」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

ロサルタンカリウム¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ロサルタンカリウム」定量法による。

ヒドロクロロチアジド²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ヒドロクロロチアジド」定量法による。


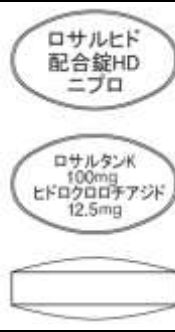
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」	ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」
外形			
形状		白色の円形のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠
大きさ	直径 (mm)	8.6	(長径) 13.1 (短径) 7.6
	厚さ (mm)	3.9	4.7
	重量 (mg)	226	371
本体表示		ロサルヒド 配合錠 LD「ニプロ」/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ニプロ/ロサルタン K 100mg ヒドロクロロチアジド 12.5mg

(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「ニプロ」

1 錠中 日本薬局方 ロサルタンカリウム 50mg

日本薬局方 ヒドロクロロチアジド 12.5mg

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」

1 錠中 日本薬局方 ロサルタンカリウム 100mg

日本薬局方 ヒドロクロロチアジド 12.5mg

(2) 添加物

結晶セルロース、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、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

加速試験

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」⁴⁾

試験条件：40±1℃、75±5%RH

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・環状ポリオレフィンラミネートフィルム・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色の円形のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験〈ロサルタンカリウム〉	適合	適合	適合	適合
溶出試験〈ヒドロクロロチアジド〉	適合	適合	適合	適合
含量〈ロサルタンカリウム〉 (95.0～105.0%)	99.2～ 99.8	99.0～ 100.5	98.9～ 99.8	98.7～ 99.8
含量〈ヒドロクロロチアジド〉 (95.0～105.0%)	98.6～ 99.2	98.4～ 98.7	98.6～ 98.9	98.3～ 98.5

(n=3)

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」⁵⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP包装：包装形態（ポリプロピレンフィルム・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（白色の楕円形のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験〈ロサルタンカリウム〉	適合	適合	適合	適合
溶出試験〈ヒドロクロロチアジド〉	適合	適合	適合	適合
含量〈ロサルタンカリウム〉 (95.0～105.0%)	98.5～ 99.0	98.7～ 98.9	99.2	99.0～ 99.2
含量〈ヒドロクロロチアジド〉 (95.0～105.0%)	98.1～ 99.3	98.0～ 99.7	98.2～ 99.8	97.7～ 99.1

(n=3)

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、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。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

『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）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における類似性

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」⁸⁾

(「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 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

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

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液
pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、4.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH4.0

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。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。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が85%以上に達しなければならない。

①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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

②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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合:

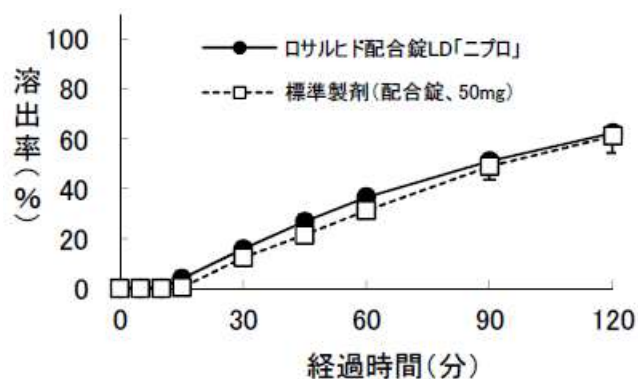
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%

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。

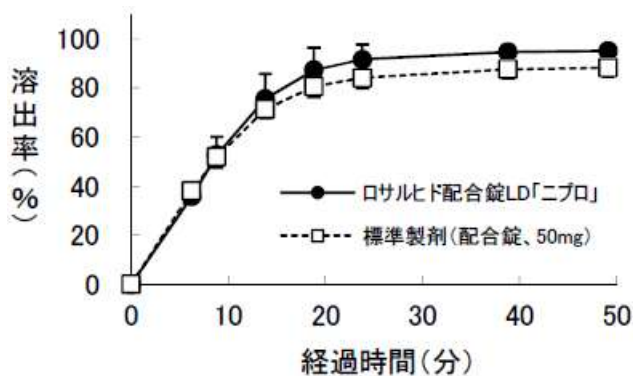
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(1) ロサルタンカリウム

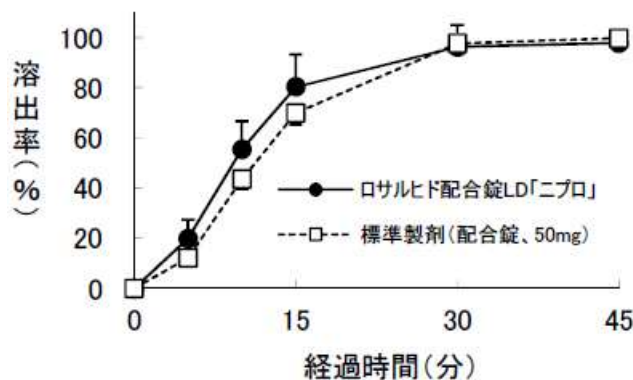
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



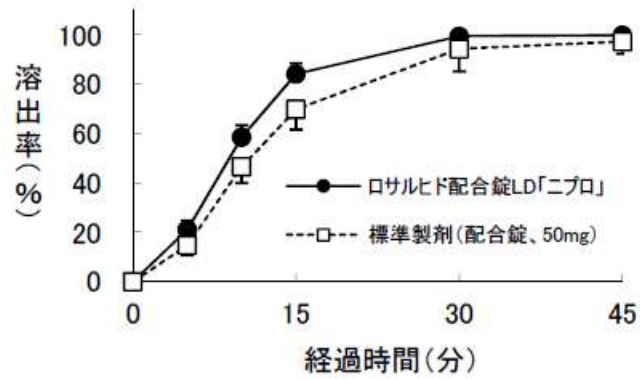
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12) *



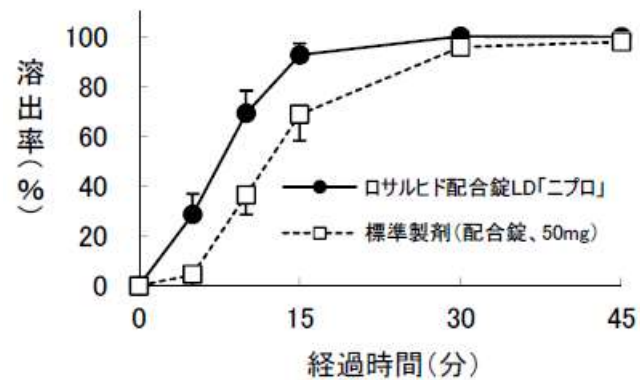
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



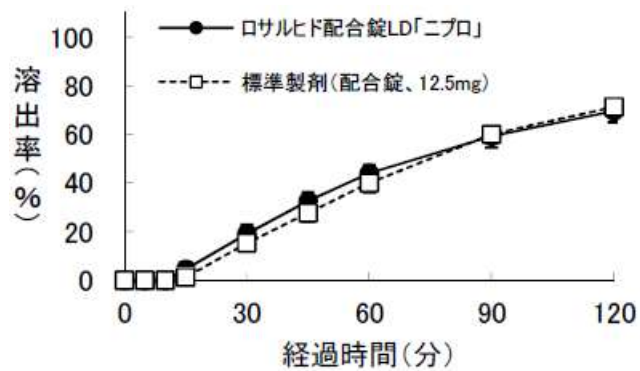
試験液 pH4.0(100rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



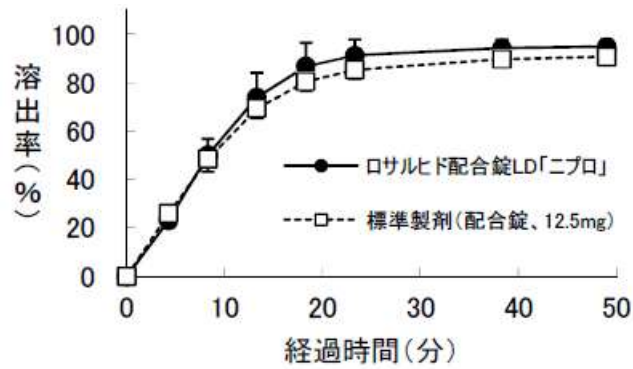
*: 標準製剤の溶出にラグ時間があったため、溶出曲線のラグ時間補正を行って評価した。

(2) ヒドロクロロチアジド

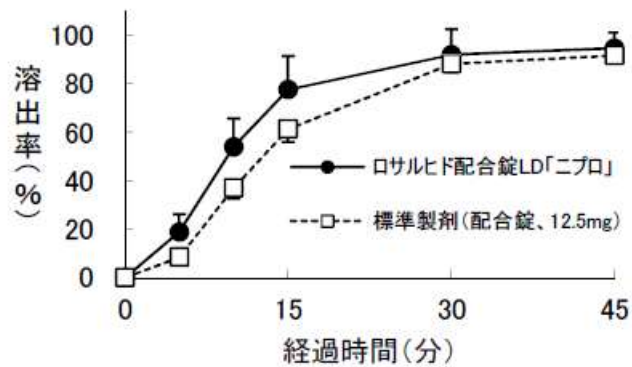
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



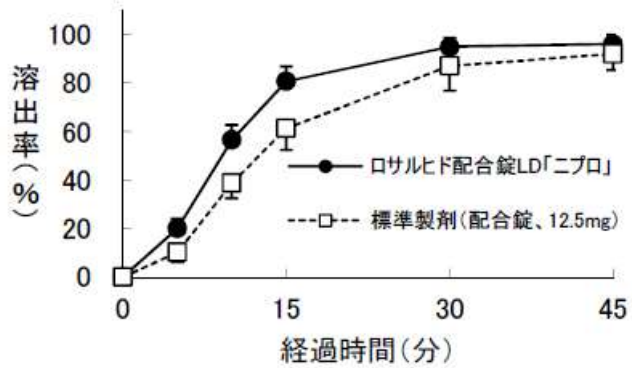
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12) *



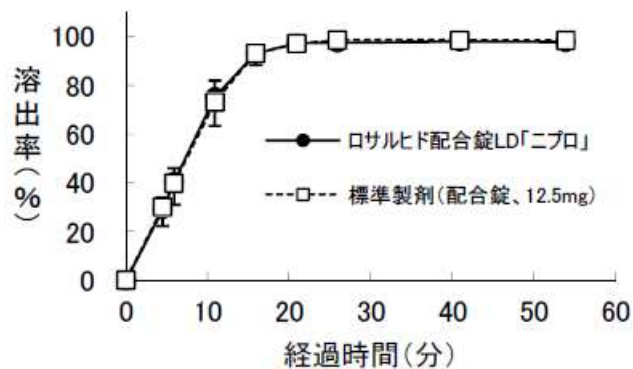
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12) *



*: 標準製剤の溶出にラグ時間があったため、溶出曲線のラグ時間補正を行

って評価した。

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」⁹⁾

(「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 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

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

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : 1) ロサルタンカリウム

pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH4.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

2) ヒドロクロロチアジド

pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合

1) ロサルタンカリウム

pH1.2、4.5、6.8 及び水

2) ヒドロクロロチアジド

pH1.2、3.5、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合

1) ロサルタンカリウム

pH4.5

2) ヒドロクロロチアジド

pH3.5

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が85%以上に達しなければならない。

①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 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

②標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

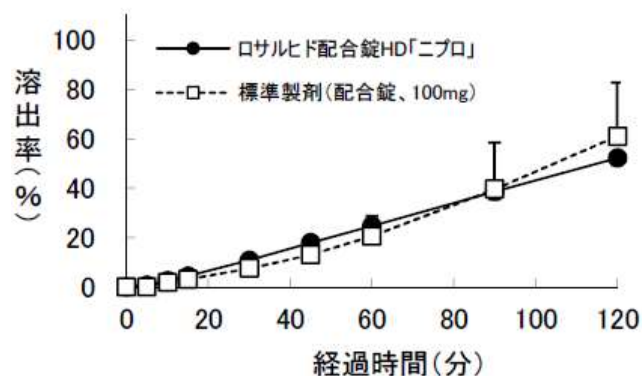
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。

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。

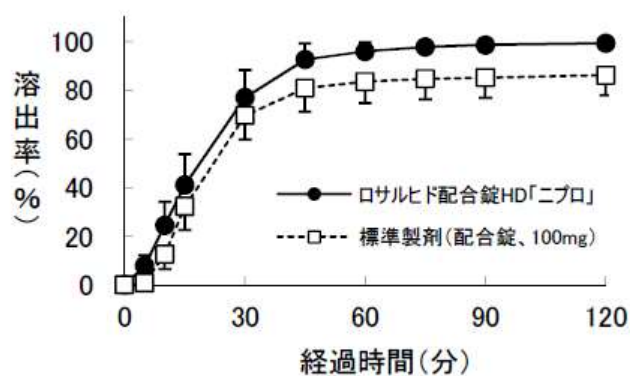
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(1) ロサルタンカリウム

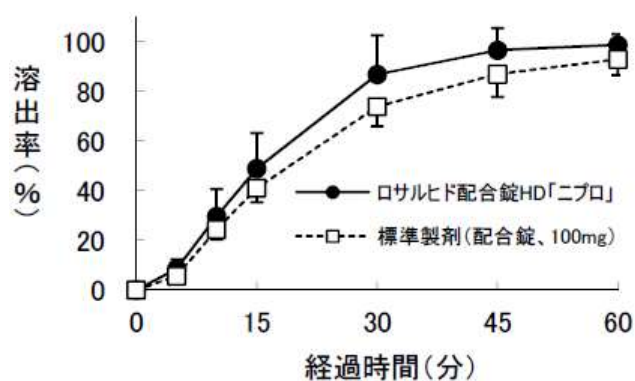
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



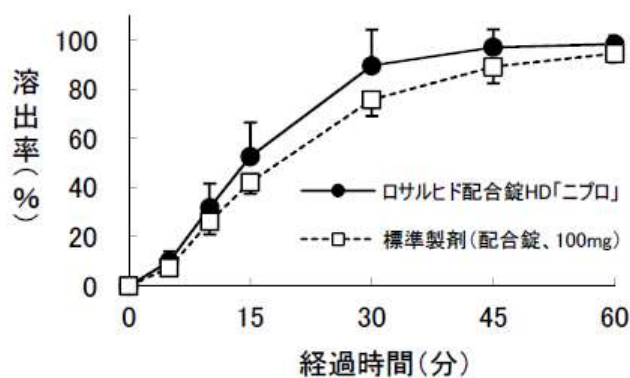
試験液 pH4.5 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



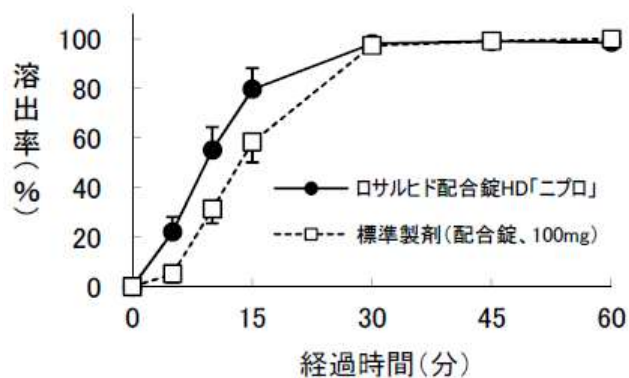
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

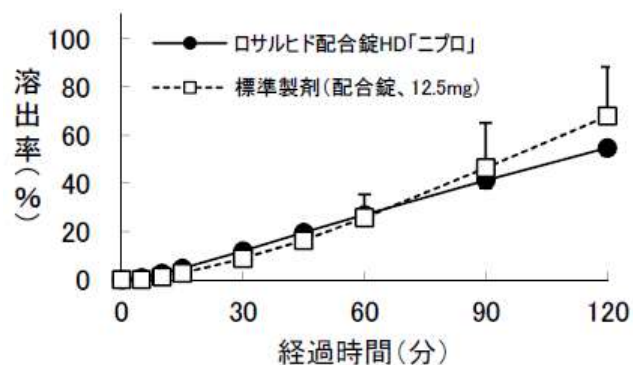


試験液 pH4.5 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

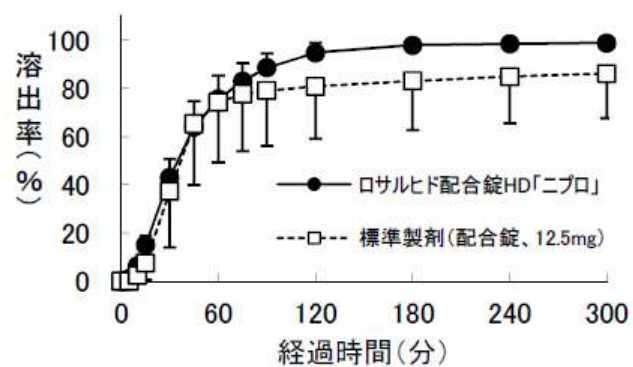


(2) ヒドロクロロチアジド

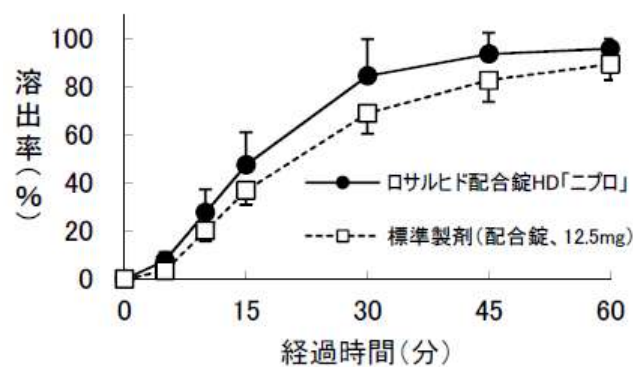
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



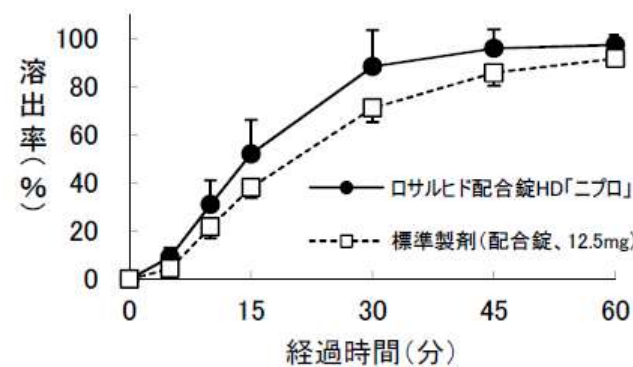
試験液 pH3.5 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



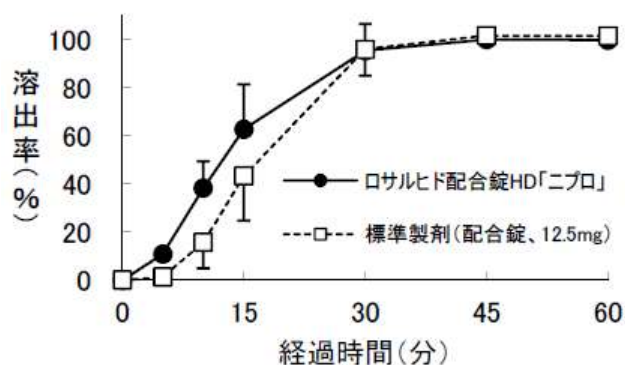
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH3.5(100rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



〈公的溶出規格への適合〉

①ロサルタンカリウム

方法 : 日本薬局方 回転バスケット法

試験液 : 水 900mL

回転数 : 100rpm

試験結果 : 30 分以内に 85%以上溶出した。

②ヒドロクロロチアジド

方法 : 日本薬局方 回転バスケット法

試験液 : 水 900mL

回転数 : 100rpm

試験結果 : 45 分以内に 80%以上溶出した。

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」及びロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」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。

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¹⁰⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法¹⁰⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」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

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

該当しない

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

該当資料なし

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、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¹⁰⁾

ロサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT₁ 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。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

健康成人男子に、ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」を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、n=30）絶食時経口投与した時のロサルタンのTmaxは約1.78時間、ヒドロクロロチアジドのTmaxは約2.78時間⁸⁾、ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」を1錠（ロサルタンカリウムとして100mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg、n=23）絶食時経口投与した時のロサルタンのTmaxは約1.74時間、ヒドロクロロチアジドのTmaxは約3.03時間⁹⁾であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

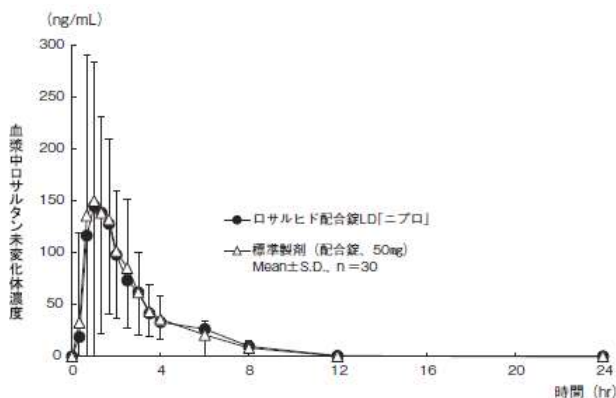
生物学的同等性ガイドライン

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」⁸⁾

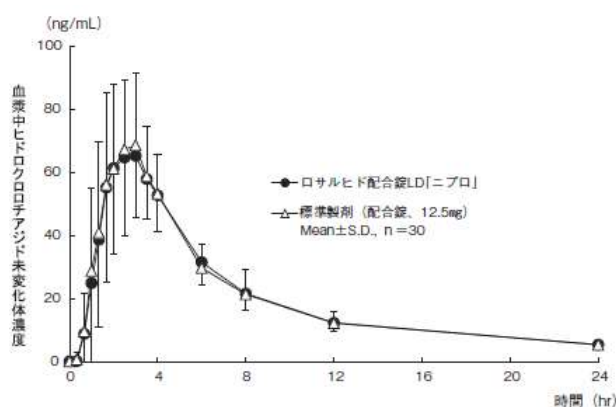
（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」）

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」と標準剤のそれぞれ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、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与してLC/MS/MS法にて血漿中ロサルタン未変化体濃度及びヒドロクロロチアジド未変化体濃度を測定した。得られたそれぞれの薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 24hr}$ 、 C_{max} ）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。

(1) ロサルタン未変化体濃度



(2) ヒドロクロロチアジド未変化体濃度



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルタン未変化体	ロサルヒド配合錠LD「ニプロ」	439.0 ±157.7	251.07 ±152.72	1.78 ±1.53	2.05 ±0.64*
	標準製剤 (配合錠、50mg)	446.7 ±166.0	246.59 ±122.72	1.40 ±0.81	2.04 ±0.47
ヒドロクロロチアジド未変化体	ロサルヒド配合錠LD「ニプロ」	484.9 ±80.4	76.05 ±19.26	2.78 ±1.17	8.19 ±1.19
	標準製剤 (配合錠、12.5mg)	486.5 ±101.3	78.11 ±23.80	2.65 ±1.26	8.22 ±1.32**

(Mean ± S. D., n=30 * : n=27、** : n=29)

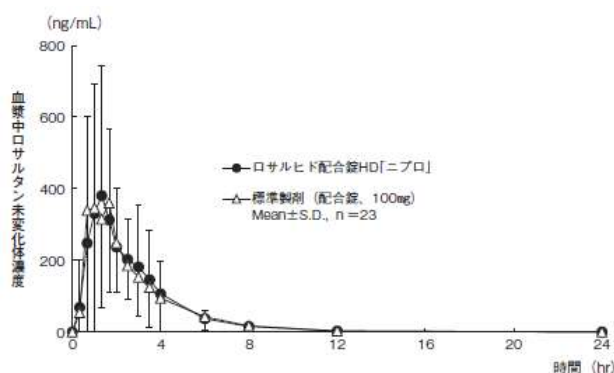
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」⁹⁾

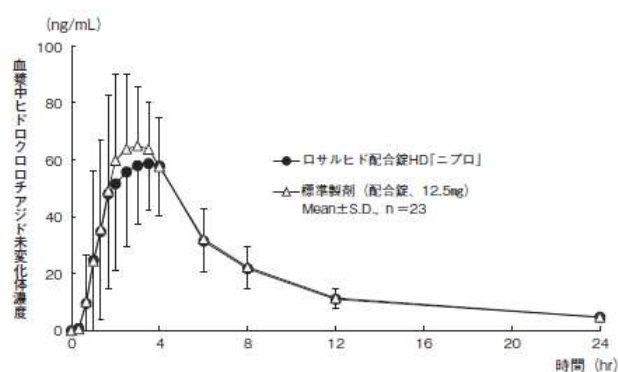
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1錠(ロサルタンカリウムとして100mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中ロサルタン未変化体濃度及びヒドロクロロチアジド未変化体濃度を測定した。得られたそれぞれの薬物動態パラメータ (AUC_{0→24hr}、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) ロサルタン未変化体濃度



(2) ヒドロクロロチアジド未変化体濃度



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルタン未変化体	ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」	1,082.9 ±372.0	676.72 ±296.04	1.74 ±0.99	1.82 ±0.52
	標準製剤 (配合錠、100mg)	1,083.2 ±327.2	720.91 ±371.25	1.56 ±0.77	1.95 ±0.55
ヒドロクロロチアジド未変化体	ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」	463.6 ±102.9	74.18 ±23.15	3.03 ±1.61	7.48 ±1.35*
	標準製剤 (配合錠、12.5mg)	483.9 ±85.4	77.76 ±17.85	2.80 ±1.10	7.22 ±1.04

(Mean ± S. D., n=23 * : 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。

(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

健康成人単回経口投与

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」

投与量	ロサルタン未変化体	ヒドロクロロチアジド未変化体
	50mg (50mg×1錠、n=27)	12.5mg (12.5mg×1錠、n=30)
kel (/hr)	0.373307±0.136332	0.086360±0.012298

(Mean±S. D.)

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」

投与量	ロサルタン未変化体	ヒドロクロロチアジド未変化体
	100mg (100mg×1錠、n=23)	12.5mg (12.5mg×1錠、n=22)
kel (/hr)	0.414920±0.131014	0.095489±0.016434

(Mean±S. D.)

(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

(参考)

ラットの授乳期に投与した試験において、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性が確認された。

(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

ロサルタンカリウム¹⁾

主に肝臓

ヒドロクロロチアジド

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

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。

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

(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

ロサルタンカリウム

主代謝物のカルボン酸体も本薬と同様の作用を示す。

ヒドロクロロチアジド

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

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

ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

(2) 排泄率³⁾

健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を単回経口投与後 48 時間までに、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドが、尿中にそれぞれ投与量の 3.7%、7.7%及び 66.6%排泄。

(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

ロサルタンカリウム¹¹⁾

〈参考〉

透析患者に投与時、ロサルタン及びカルボン酸体は透析により血漿中から除去されないことが報告されている（外国人データ）

ヒドロクロロチアジド

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。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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（「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（「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（「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、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 (「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。(「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」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 2.0mg/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 1.5~2.0mg/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ロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50mg/12.5mg が投与された他社の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、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。
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。

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
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		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。

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
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。

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
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、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。
	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。

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
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、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、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、急性呼吸窮迫症候群

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。^{12)~15)}

(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

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。

種類\頻度	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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

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) 他社が実施し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アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]
- 2) 妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。
 - (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
 - (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。
 [妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている¹⁶⁾、¹⁷⁾。]
- 3) 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

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。^{18)、19)}

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 (「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
〈参考〉
「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。
- (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「ニプロ」	処方箋医薬品 ^{注)}
ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：日本薬局方 ロサルタンカリウム	該当しない
日本薬局方 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：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）
（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。）

3. 貯法・保存条件

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

該当しない

（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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「14. 適用上の注意」の項参照。

（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「ニプロ」：100 錠（PTP）
500 錠（PTP）
ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」：100 錠（PTP）

7. 容器の材質

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」

ポリプロピレン・環状ポリオレフィン、アルミニウム

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」

ポリプロピレン、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレミネント配合錠 LD、プレミネント配合錠 HD（オルガノン） 他

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

該当しない

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「ニプロ」

製造販売承認年月日：2014年2月14日

承認番号：22600AMX00438000

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」

製造販売承認年月日：2016年2月15日

承認番号：22800AMX00285000

11. 薬価基準収載年月日

ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」

2014年6月20日

ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」

2016年6月17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

○「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2016年3月23日

〈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。」とする。

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（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード （YJコード）	レセプト 電算コード
ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」	123575301	2149110F1015 (2149110F1309)	622357501
ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」	125072501	2149110F2011 (2149110F2267)	622507201

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-6319(2021)
- 2) 第十八改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-4338(2021)
- 3) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021 (じほう) 858(2021)
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 10) 第十八改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-6326(2021)
- 11) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021 (じほう) 857(2021)
- 12) Rai, A. et al. :Am. J. Respir. Crit. Care. Med. , 193, A1890(2016)
- 13) Jansson, PS. et al. :J. Emerg. Med. , 55, 836(2018)
- 14) Vadas, P. :Am. J. Emerg. Med. , 38, 1299(2020)
- 15) Kane, SP. et al. :Perfusion, 33, 320(2018)
- 16) 阿部真也 他：周産期医学, 47, 1353(2017)
- 17) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌, 29, 49(2021)
- 18) Pottegard, A. et al. : J. Intern. Med. , 282, 322(2017)
- 19) Pedersen, S. A. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. , 78, 673(2018)
- 20) ニプロ(株)社内資料：安定性 (粉碎後の安定性) 試験
- 21) ニプロ(株)社内資料：安定性 (粉碎後の安定性) 試験
- 22) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験
- 23) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]
 - 2) 妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。
 - (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
 - (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。
- [妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{16)、17)}。]
- 3) 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/ヒドロクロチアジド 2.5mg/kg/day であった。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	ロサルタンカリウム : D* ヒドロクロチアジド : C*

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)
 <<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2023年5月アクセス)

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 :

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」²⁰⁾

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観		白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	100.3	100.3	99.5
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.6	100.3	99.9
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観		白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	100.2	100.1	99.7
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.6	100.1	100.3

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観		白色の粉末	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	100.2	100.0
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.7	100.1

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」²¹⁾

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観		白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	99.6	99.7	100.3
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.0	100.1	100.1
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観		白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	99.8	99.9	100.6
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.2	100.4	99.6

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観		白色の粉末	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	ロサルタン カリウム	100.0	99.5	99.9
			ヒドロクロロ チアジド	100.0	100.1	100.1

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、湯（約50℃又は約55℃）20mLを吸い取り、5分間放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr.チューブ）の注入端より、約2～3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。注入後に適量の湯（約50℃又は約55℃）を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。繰り返し数は1回とした。

試験条件：

【湯（約 50℃又は約 55℃）】

錠剤 1 個を湯（約 50℃又は約 55℃）20mL に入れ、5 分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外（安定性により粉砕できない錠剤等）。

判定方法：

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 2：錠剤のコーティングを粉砕、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

条 1：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条 2：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能。

条 3：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果

①ロサルヒド配合錠 LD「ニプロ」²²⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 55℃)	5 分	横転後、フィルムは剥がれたが、錠剤の形が残った。	×	適 2
		10 分	横転後も、錠剤の形が残った。	×	
	粉砕→湯 (約 55℃)	5 分	横転後、懸濁した。	○	

②ロサルヒド配合錠 HD「ニプロ」²³⁾

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	湯 (約 50℃)	5 分	横転後、フィルムは剥がれたが、錠剤の形が残った。	×	適 2
		10 分	横転後も、錠剤の形が残った。	×	
	粉砕→湯 (約 50℃)	5 分	横転後、懸濁した。	○	

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 2 版または第 3 版(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号