

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

A-II アンタゴニスト
日本薬局方 ロサルタンカリウム錠
ロサルタンK錠25mg「科研」
ロサルタンK錠50mg「科研」
ロサルタンK錠100mg「科研」
Losartan K Tablets 「KAKEN」

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 25mg : 1錠中 日局ロサルタンカリウム 25mg 錠 50mg : 1錠中 日局ロサルタンカリウム 50mg 錠 100mg : 1錠中 日局ロサルタンカリウム 100mg
一般名	和名：ロサルタンカリウム（JAN） 洋名：Losartan Potassium（JAN）、losartan（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 販売開始年月日：2012年6月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：科研製薬株式会社 製造販売元：ダイト株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2023年10月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	8
1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	8
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	8
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V. 治療に関する項目	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 効能又は効果	9
(1) 承認条件	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 流通・使用上の制限事項	1	3. 用法及び用量	9
6. RMP の概要	1	(1) 用法及び用量の解説	9
II. 名称に関する項目	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(1) 和名	2	5. 臨床成績	9
(2) 洋名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) 名称の由来	2	(2) 臨床薬理試験	9
2. 一般名	2	(3) 用量反応探索試験	9
(1) 和名(命名法)	2	(4) 検証的試験	10
(2) 洋名(命名法)	2	(5) 患者・病態別試験	11
(3) ステム(stem)	2	(6) 治療的使用	11
3. 構造式又は示性式	2	(7) その他	11
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	12
5. 化学名(命名法)又は本質	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	2. 薬理作用	12
III. 有効成分に関する項目	3	(1) 作用部位・作用機序	12
1. 物理化学的性質	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(1) 外観・性状	3	(3) 作用発現時間・持続時間	12
(2) 溶解性	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
(3) 吸湿性	3	1. 血中濃度の推移	13
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(6) 分配係数	3	(3) 中毒域	14
(7) その他の主な示性値	3	(4) 食事・併用薬の影響	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	3	(1) 解析方法	14
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 吸収速度定数	14
1. 剤形	4	(3) 消失速度定数	14
(1) 剤形の区別	4	(4) クリアランス	14
(2) 製剤の外観及び性状	4	(5) 分布容積	15
(3) 識別コード	4	(6) その他	15
(4) 製剤の物性	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	15
(5) その他	4	(1) 解析方法	15
2. 製剤の組成	4	(2) パラメータ変動要因	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	4	4. 吸収	15
(2) 電解質等の濃度	4	5. 分布	15
(3) 熱量	4	(1) 血液-脳関門通過性	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 血液-胎盤関門通過性	15
4. 力価	5	(3) 乳汁への移行性	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(4) 髄液への移行性	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) その他の組織への移行性	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	(6) 血漿蛋白結合率	15
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5	6. 代謝	15
9. 溶出性	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
10. 容器・包装	8	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率	15
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(2) 包装	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	16	7. 国際誕生年月日	24
7. 排泄	16	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	24
(1) 排泄部位及び経路	16	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	25
(2) 排泄率	16	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	25
(3) 排泄速度	16	11. 再審査期間	25
8. トランスポーターに関する情報	16	12. 投薬期間制限に関する情報	25
9. 透析等による除去率	16	13. 各種コード	25
10. 特定の背景を有する患者	16	14. 保険給付上の注意	25
11. その他	16	XI. 文献	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	1. 引用文献	26
1. 警告内容とその理由	17	2. その他の参考文献	26
2. 禁忌内容とその理由	17	XII. 参考資料	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17	1. 主な外国での発売状況	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17	2. 海外における臨床支援情報	27
5. 重要な基本的注意とその理由	17	XIII. 備考	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17	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	30
(1) 合併症・既往歴等のある患者	17	(1) 粉碎	30
(2) 腎機能障害患者	18	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	30
(3) 肝機能障害患者	18	2. その他の関連資料	30
(4) 生殖能を有する者	18	(1) 患者向け説明用資材	30
(5) 妊婦	18	(2) GS1 コード	30
(6) 授乳婦	19		
(7) 小児等	19		
(8) 高齢者	19		
7. 相互作用	19		
(1) 併用禁忌とその理由	19		
(2) 併用注意とその理由	19		
8. 副作用	20		
(1) 重大な副作用と初期症状	20		
(2) その他の副作用	21		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21		
10. 過量投与	21		
11. 適用上の注意	21		
12. その他の注意	22		
(1) 臨床使用に基づく情報	22		
(2) 非臨床試験に基づく情報	22		
IX. 非臨床試験に関する項目	23		
1. 薬理試験	23		
(1) 薬効薬理試験	23		
(2) 安全性薬理試験	23		
(3) その他の薬理試験	23		
2. 毒性試験	23		
(1) 単回投与毒性試験	23		
(2) 反復投与毒性試験	23		
(3) 遺伝毒性試験	23		
(4) がん原性試験	23		
(5) 生殖発生毒性試験	23		
(6) 局所刺激性試験	23		
(7) その他の特殊毒性	23		
X. 管理的事項に関する項目	24		
1. 規制区分	24		
2. 有効期間	24		
3. 包装状態での貯法	24		
4. 取扱い上の注意	24		
5. 患者向け資材	24		
6. 同一成分・同効薬	24		

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ギオテンシンⅡ受容体拮抗薬として開発された血圧降下薬である。アンギオテンシンⅡ受容体のうち、AT₁サブタイプに結合してアンギオテンシンⅡの作用を阻害する。本邦では1998年に上市され、広く臨床で使用されている。また、2006年には「高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症」に対する効能が承認されている。

ロサルタン K錠 25mg「科研」、ロサルタン K錠 50mg「科研」及びロサルタン K錠 100mg「科研」は、ロサルタンカリウムを主成分とする後発医薬品としてダイト株式会社が開発を企画し、薬食発第0331015号（2005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、2012年2月に承認を取得、2012年6月に発売に至った。

また、2012年8月に「高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症」に対する効能・効果を追加する旨の一部変更承認を取得し、現在に至っている。

なお、ロサルタンカリウム錠は第十六改正日本薬局方第一追補に記載された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ロサルタンカリウムは経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ(A-Ⅱ)に対して、その受容体において特異的に拮抗し、降圧効果を発揮する(「VI. 薬効薬理に関する項目」、「IV. 治療に関する項目」の項参照)。
- (2) 重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、急性肝炎又は劇症肝炎、腎不全、ショック、失神、意識消失、横紋筋融解症、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、低血糖、低ナトリウム血症が報告されている(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤表面に識別コードを表示している(「IV. 1. 剤形」の項参照)
- (2) PTPシートはピッチ印刷の採用により1錠単位で「製品名」「含量」を判りやすく表示しており、PTPシート裏面は視認性を高めるため白地にしてGS-1コードを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ロサルタン K 錠 25mg 「科研」
ロサルタン K 錠 50mg 「科研」
ロサルタン K 錠 100mg 「科研」

(2) 洋 名

Losartan K Tablets 25mg 「KAKEN」
Losartan K Tablets 50mg 「KAKEN」
Losartan K Tablets 100mg 「KAKEN」

(3) 名称の由来

「有効成分名」 + 「剤形」 + 「規格」 + 「屋号」 より命名。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ロサルタンカリウム (JAN)

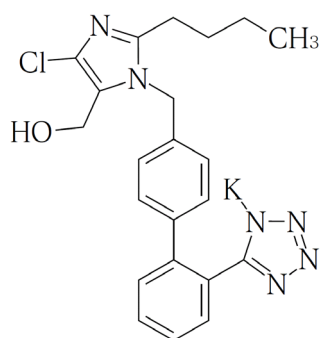
(2) 洋 名 (命名法)

Losartan Potassium (JAN)
losartan (INN)

(3) ステム (stem)

-sartan (A-II受容体アンタゴニスト)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O
分子量：461.00

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

CAS 登録番号：124750-99-8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
水	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール、エタノール (99.5)	1mL 以上10mL 未満	溶けやすい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

日本薬局方「ロサルタンカリウム」の確認試験法による。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- ・塩化物の定性反応
- ・炎色反応試験

定量法

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロサルタン K 錠 25mg 「科研」	ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	ロサルタン K 錠 100mg 「科研」
色	白色		
形状	表 裏 側面 	表 裏 側面 	表 裏 側面 
直径	6.1mm	7.6mm	9.1mm
厚さ	2.8mm	3.8mm	4.4mm
質量	78.5mg	156mg	299.5mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面

表示内容：ロサルタン K 錠 25mg 「科研」 : DK506

ロサルタン K 錠 50mg 「科研」 : DK507

ロサルタン K 錠 100mg 「科研」 : DK508

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロサルタン K 錠 25mg 「科研」	ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	ロサルタン K 錠 100mg 「科研」
有効成分	1 錠中 日局ロサルタンカリウム 25mg	1 錠中 日局ロサルタンカリウム 50mg	1 錠中 日局ロサルタンカリウム 100mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、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、酸化チタン、カルナウバロウ		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、通常の流通過程で少なくとも3年間の品質保証は可能であると判断した¹⁾。

製品名	保存条件	包装形態	保存期間	結果※
ロサルタン K 錠 25mg 「科研」	40±1℃	PTP 包装	6 ヶ月	規格内
ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	75±5%RH			
ロサルタン K 錠 100mg 「科研」	25±2℃		36 ヶ月	規格内
	60±5%RH			

※ 試験項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量試験

【無包装状態での安定性試験²⁾】

製品名	保存条件	包装形態	保存期間	結果※
ロサルタン K 錠 25mg 「科研」	40±1℃ 75±5%RH	遮光・気密容器	3 ヶ月	硬度増加を認めた
	25±2℃ 75±5%RH	遮光・開放	3 ヶ月	規格内
	2500lux 25±2℃ 45±5%RH	開放	120 万 lux・hr	硬度低下を認めた
ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	40±1℃ 75±5%RH	遮光・気密容器	3 ヶ月	規格内
	25±2℃ 75±5%RH	遮光・開放	3 ヶ月	硬度低下を認めた
	2500lux 25±2℃ 45±5%RH	開放	120 万 lux・hr	硬度低下を認めた
ロサルタン K 錠 100mg 「科研」	40±1℃ 75±5%RH	遮光・気密容器	3 ヶ月	規格内
	25±2℃ 75±5%RH	遮光・開放	3 ヶ月	規格内
	2500lux 25±2℃ 45±5%RH	開放	120 万 lux・hr	120 万 lux・hr で 3.8%の含量低下を認めた

※ 試験項目：性状、溶出性、定量、硬度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) ロサルタン K 錠 25mg 「科研」

[日本薬局方に基づく試験]

試験液に水 900mL を用い、日局一般試験法 溶出試験法のパドル法 (50rpm) により試験を行うとき、本剤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錠の溶出規格に適合していることが確認されている (45 分間の溶出率が 85%以上)³⁾。

IV. 製剤に関する項目

[溶出挙動における同等性（「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12年2月14日医薬審第64号、平成18年11月24日一部改正））]

①試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

②被験薬剤

試験製剤：ロサルタン K 錠 25mg 「科研」

標準製剤：ロサルタン K 錠 50mg 「科研」

③試験条件

試験液量：900mL

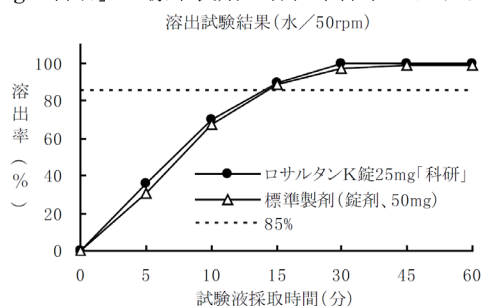
測定方法：紫外可視吸光度測定法

各種条件：

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
水	5, 10, 15, 30, 45, 60	50rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

④試験結果：ロサルタン K 錠 25mg 「科研」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」に基づき、ロサルタン K 錠 50mg 「科研」を標準製剤としたとき、上記試験条件における溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた³⁾。

[ロサルタン K 錠 25mg 「科研」 と標準製剤の各種条件下における溶出挙動]



(2) ロサルタン K 錠 50mg 「科研」

[日本薬局方に基づく試験]

試験液に水 900mL を用い、日局一般試験法 溶出試験法のパドル法 (50rpm) により試験を行うとき、本剤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錠の溶出規格に適合していることが確認されている (45 分間の溶出率が 85%以上) ³⁾。

[溶出挙動における類似性（「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日付 薬食審査発第1124004号 別紙1））]

①試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

②被験薬剤

試験製剤：ロサルタン K 錠 50mg 「科研」

標準製剤：ニューロタン錠 50mg

(1 錠中にロサルタンカリウムとして 50mg を含有する錠剤)

③試験条件

試験液量：900mL

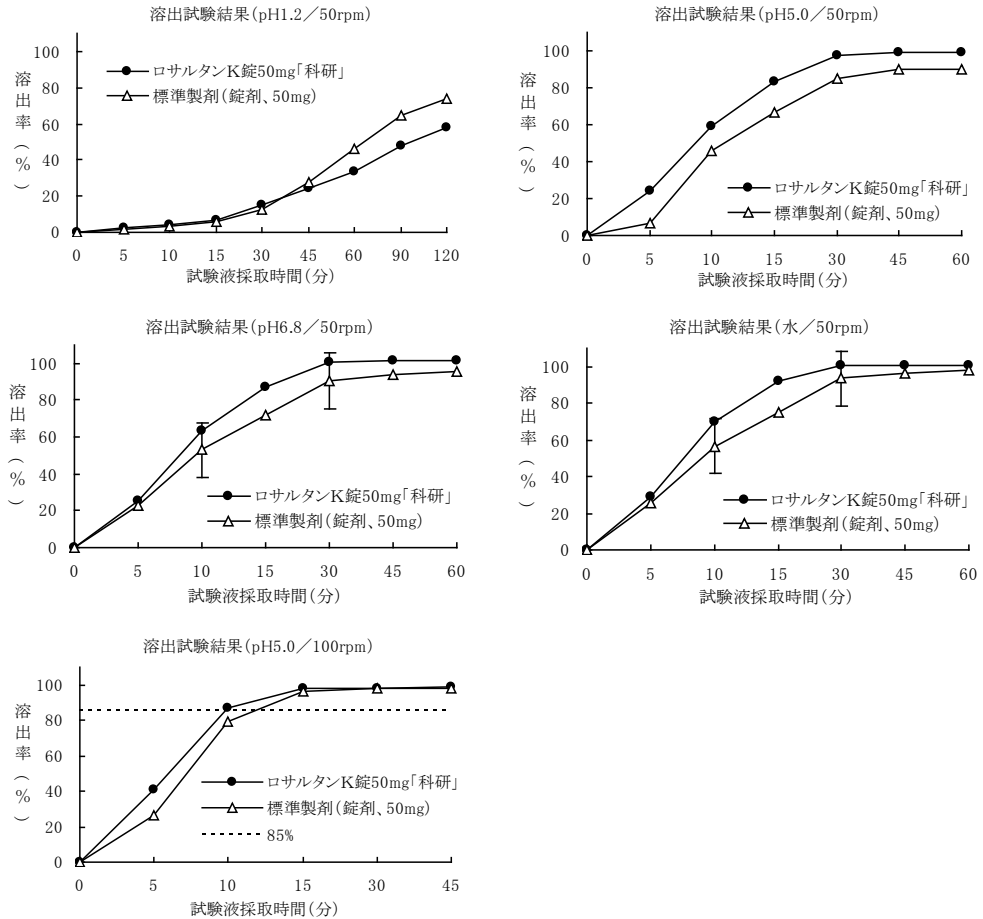
測定方法：紫外可視吸光度測定法

各種条件：

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120	50rpm
pH5.0	5, 10, 15, 30, 45, 60	
pH6.8		
水		
pH5.0	5, 10, 15, 30, 45	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

④試験結果：ロサルタン K 錠 50mg 「科研」 と標準製剤の溶出挙動は 5 条件すべてにおいて基準に適合し、「すべての溶出試験条件において基準に適合する」の判定基準にあてはまったため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された³⁾。

[ロサルタン K 錠 50mg 「科研」と標準製剤の各種条件下における溶出挙動]



(3) ロサルタン K 錠 100mg 「科研」

[日本薬局方に基づく試験]

試験液に水 900mL を用い、日局一般試験法 溶出試験法のパドル法 (75rpm) により試験を行うとき、本剤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錠の溶出規格に適合していることが確認されている (30 分間の溶出率が 85%以上) 3)。

[溶出挙動における類似性 (「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 1 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号 別紙 1))]

①試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

②被験薬剤

試験製剤：ロサルタン K 錠 100mg 「科研」

標準製剤：ニューロタン錠 100mg

(1 錠中にロサルタンカリウムとして 100mg を含有する錠剤)

③試験条件

試験液量：900mL

測定方法：紫外可視吸光度測定法

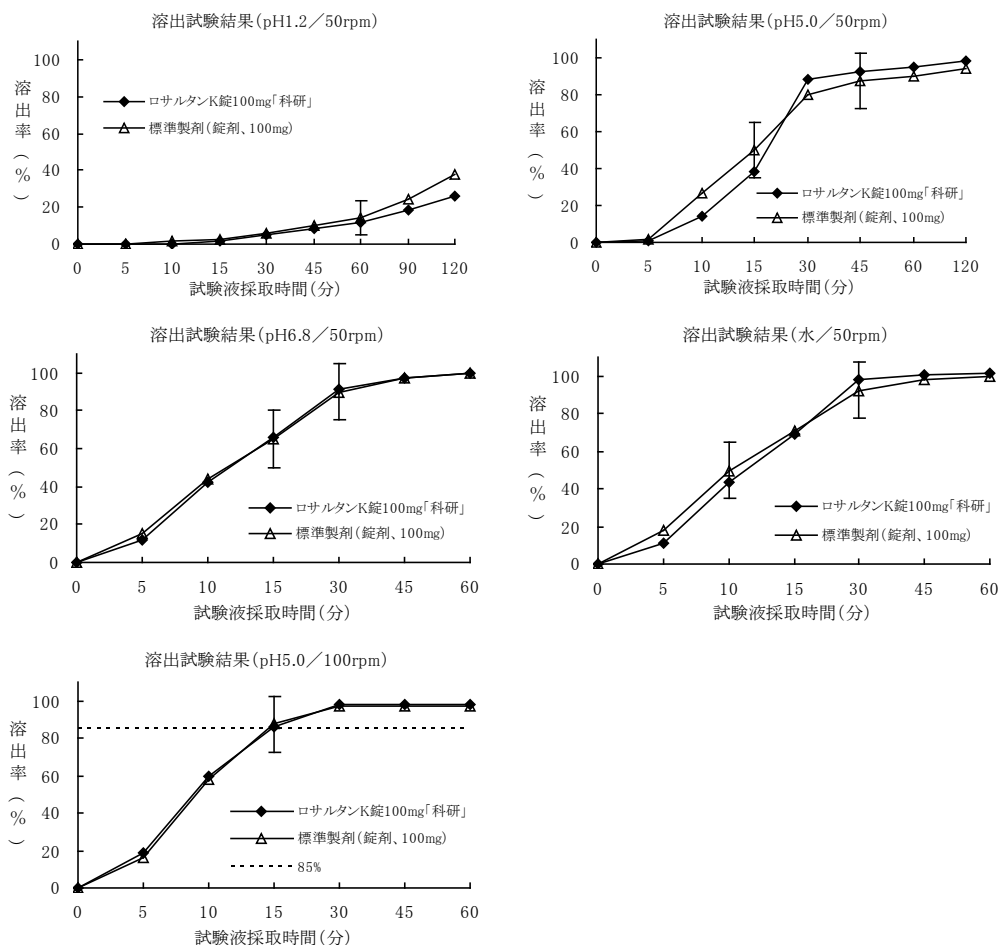
各種条件：

試験液	サンプリング時間 (分)	回転数
pH1.2	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120	50rpm
pH5.0	5, 10, 15, 30, 45, 60, 120	
pH6.8	5, 10, 15, 30, 45, 60	
水		
pH5.0	5, 10, 15, 30, 45, 60	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

④試験結果：ロサルタン K 錠 100mg 「科研」と標準製剤の溶出挙動は 5 条件すべてにおいて基準に適合し、「すべての溶出試験条件において基準に適合する」の判定基準にあてはまったため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された 3)。

IV. 製剤に関する項目

[ロサルタン K 錠 100mg 「科研」 と標準製剤の各種条件下における溶出挙動]



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

[ロサルタン K 錠 25mg 「科研」、同 50mg 「科研」、同 100mg 「科研」]
P T P : 100 錠 (10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装製品]
P T P : ポリ塩化ビニル、アルミニウム
ピロー : 環状ポリオレフィン、ポリプロピレン
個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 高血圧症
- 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

高血圧及び蛋白尿（尿中アルブミン/クレアチニン比 300mg/g 以上）を合併しない患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈高血圧症〉

通常、成人にはロサルタンカリウムとして 25～50mg を1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日100mg まで増量できる。

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

通常、成人にはロサルタンカリウムとして 50mg を1日1回経口投与する。
なお、血圧値をみながら1日100mg まで増量できる。
ただし、過度の血圧低下を起こすおそれのある患者等では 25mg から投与を開始する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

本剤を投与後、血清クレアチニン値が前回の検査値と比較して 30%（あるいは 1mg/dL）以上増加した場合、及び糸球体ろ過値、1/血清クレアチニン値の勾配等で評価した腎機能障害の進展速度が加速された場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈高血圧症〉

①国内臨床試験

国内で実施された軽・中等症本態性高血圧症を対象とした二重盲検比較試験、重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症を対象とした臨床試験において、臨床効果の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数 (有効率)
軽・中等症本態性高血圧	144	98 (68.1%)
重症高血圧症	34	21 (61.8%)
腎障害を伴う高血圧症	26	17 (65.4%)

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、65歳以上の高齢者における降圧効果については、高齢者の有効率が67.7% (31例中21例)であり、非高齢者群 (113例中77例、68.1%)と同様であった。

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、降圧効果に関するエナラプリルマレイン酸塩との同等性が検証され、ロサルタンカリウムの有用性が認められている。咳の発現率は、エナラプリルマレイン酸塩の13.3% (19件)に対し、ロサルタンカリウムでは0.7% (1例)に認められた^{4,6)}。

②海外第Ⅲ相試験

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤による咳の既往を有する患者を対象とした二重盲検比較試験で、リシノプリル投与群の咳の再発現率 (71.7%) は、ヒドロクロチアジド投与群 (34.1%) 及びロサルタン投与群 (29.2%) より有意に高く、ロサルタン投与群はヒドロクロチアジド投与群と同程度であった⁷⁾。

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

③国際共同第Ⅲ相試験

国際共同試験として実施された二重盲検比較試験 (RENAAL 試験) において1,513例 (日本人96例を含む) が評価された。本試験の主要エンドポイントは、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全 (透析あるいは腎移植の必要性) 及び死亡の複合エンドポイントであった。ロサルタンカリウム (327例) は、プラセボ (359例) に比べて、主複合エンドポイントに到達するリスクを16.1%軽減 ($p=0.022$) させた。さらに、ロサルタンカリウム治療群において、血清クレアチニン値倍増で25.3% ($p=0.006$)、末期腎不全で28.6% ($p=0.002$)、末期腎不全又は死亡で19.9% ($p=0.009$)、血清クレアチニン値倍増又は末期腎不全で21.0% ($p=0.010$) のリスク軽減が認められた。

エンドポイント構成要素である全原因による死亡率については、両治療群間で有意な差はみられなかった。本試験の二次エンドポイントは、尿蛋白の変化量、腎症の悪化率、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合 (心不全による入院、心筋梗塞、血行再建術、脳卒中、不安定狭心症による入院又は心血管系疾患による死亡) であった。ロサルタンカリウムを平均3.4年以上投与された群において、尿蛋白量が平均で34.3%低下 ($p<0.001$) した。また、ロサルタンカリウムは、血清クレアチニン値の逆数の傾きにより評価される腎機能低下率を13.9% ($p=0.003$) 低下させた (低下率の中央値18.5%、 $p=0.01$)。一方、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合エンドポイントでは、ロサルタンカリウム治療群 (247例) とプラセボ群 (268例) との間に有意な差はみられなかったが、これは本試験がこのような効果に対する検出力を持ち合わせていなかったためである。なお、本試験におけるロサルタンカリウムの忍容性は良好であり、副作用による中止例の割合はプラセボ群と同等であった^{8,9)}。

副作用は751例 (日本人44例を含む) 中129例 (17.2%) に認められた。主な副作用は、めまい34例 (4.5%)、高カリウム血症28例 (3.7%)、低血圧19例 (2.5%)、無力症/疲労12例 (1.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、111例 (14.8%) に認められた。主な臨床検査値の異常変動は、血清カリウム上昇89例 (11.9%)、クレアチニン上昇30例 (4.0%)、BUN上昇10例 (1.3%) であった。

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），
製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロサルタンカリウムは経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ (A-Ⅱ) に対して、その受容体において特異的に拮抗し、降圧効果を発揮する^{10,11)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシン受容体拮抗作用

①A-Ⅱ受容体にはサブタイプが知られており、ロサルタン及びカルボン酸体は、AT₁受容体と選択的に結合し、A-Ⅱの生理作用を阻害するが、アゴニスト作用は示さない¹¹⁻¹⁴⁾。

ブラジキニン分解酵素であるACE (キニナーゼⅡ) には直接の影響を及ぼさない¹⁵⁾。

②実験動物 (ラット) に対する外因性A-Ⅱ昇圧反応を抑制する^{13,14)}。

2) 降圧作用

ロサルタンカリウム及びカルボン酸体は高血圧自然発症ラット^{16,17)}、腎性高血圧ラット^{16,18)}、高血圧自然発症イヌ¹⁹⁾、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット²⁰⁾等の高血圧モデル動物において、血圧を下降させ、連続経口投与中安定した降圧効果を示す。また、血圧の下降に伴う心拍数の増加を認めず、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない¹⁶⁾。

3) 腎保護作用

ロサルタンは腎の輸出細動脈を選択的に拡張させ、糸球体内圧を低下させることにより糸球体への過剰負荷を改善する²¹⁾。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット (インスリン依存性糖尿病モデル)²²⁾、自然発症インスリン非依存性糖尿病マウス²³⁾、5/6腎切除ラット²⁴⁾等、糖尿病及び非糖尿病性の腎障害モデル動物において尿中蛋白排泄量の増加並びに腎組織障害を抑制する。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人にロサルタンカリウム 25 及び 50mg を空腹時に 1 回経口投与した場合、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度はそれぞれ投与約 1 時間及び約 3 時間でピークに達し、半減期は約 2 時間及び約 4 時間であり、カルボン酸体の AUC（血漿中濃度曲線下面積）はロサルタンの約 7 倍であった¹⁰⁾。

2) 反復投与

健康成人にロサルタンカリウム 100mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、ロサルタン及びカルボン酸体の蓄積性は認められなかった²⁵⁾。

3) 生物学的同等性試験

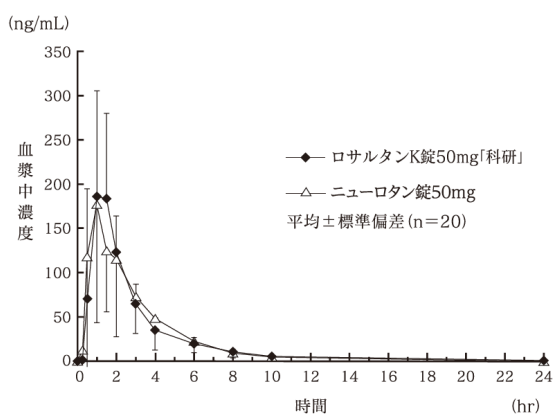
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2001 年 5 月 31 日付 医薬審第 786 号）に準拠し実施）

①ロサルタン K 錠 25mg 「科研」

ロサルタン K 錠 25mg 「科研」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」に基づき、ロサルタン K 錠 50mg 「科研」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた²⁶⁾。

②ロサルタン K 錠 50mg 「科研」

健康成人男子にロサルタン K 錠 50mg 「科研」とニューロタン錠 50mg のそれぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg）を、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、 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（クロスオーバー法）²⁶⁾。



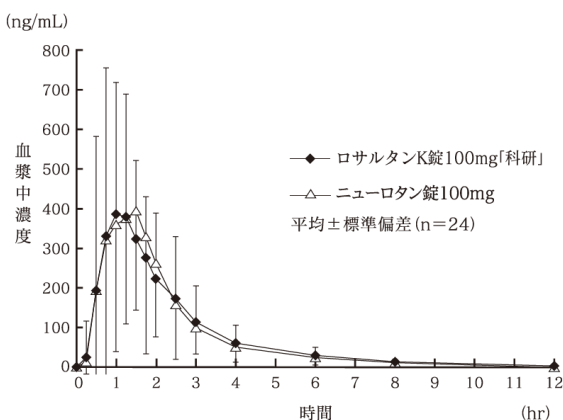
薬物動態パラメータ（平均±標準偏差、n=20）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	516±118	260±116	1.28±0.44	2.08±0.34
ニューロタン錠 50mg	536±125	268±136	1.53±0.95	2.22±0.94

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

②ロサルタンK錠100mg「科研」

健康成人男子にロサルタン K 錠 100mg「科研」とニューロタン錠 100mg のそれぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 100mg）を、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）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、また薬物動態パラメータ（ C_{max} ）について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で規定する全ての条件で本剤と標準製剤の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（クロスオーバー法）²⁶⁾。



薬物動態パラメータ（平均±標準偏差、n=24）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルタン K 錠 100mg「科研」	915.4±310.7	686.9±386.7	1.45±0.65	1.96±0.52
ニューロタン錠 100mg	900.5±296.6	715.8±368.8	1.35±0.61	2.00±0.54

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にロサルタンカリウム 100mg を食後及び空腹時に 1 回経口投与した場合、吸収速度は食後投与で低下したが、吸収量の減少は僅かであった¹⁰⁾。

2) 併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

5. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にロサルタンカリウム 25、50、100 又は 200mg^{注)} を 1 回経口投与した場合、速やかに吸収され、主に肝臓において主代謝物であるカルボン酸体（イミダゾール環の 5-ヒドロキシメチル基の酸化物）に変換される¹⁰⁾。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 25～100mg である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

健康成人にロサルタンカリウム 25、50、100 又は 200mg^{注)} を 1 回経口投与した場合、投与後 30 時間までのロサルタン及びカルボン酸体の尿中排泄率は各投与量のそれぞれ 3.2~4.1% 及び 6.1~7.9%であった¹⁰⁾。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 25~100mg である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎障害を伴う高血圧症患者に、ロサルタンカリウム 50mg を食後 1 回経口投与した場合、血清クレアチニン値の高い群ほどロサルタン並びにカルボン酸体の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC は大きな値を示した。血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の群では 1.5mg/dL 未満の群に比較してロサルタンの C_{max} 及び AUC は 2.4 及び 2.2 倍に、カルボン酸体では 1.6 及び 2.0 倍の値を示した²⁷⁾。

(2) 透析患者

高血圧症を伴う透析患者に、ロサルタンカリウム 50mg を空腹時に 1 回経口投与した場合、ロサルタンの C_{max} 及び AUC はいずれも増加し、健康成人男子及び高血圧症患者と比較してロサルタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2 及び 3~4 倍の値を示した^{28,29)}。

透析患者にロサルタンを投与したとき、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³⁰⁾ (外国人データ)。

(3) 高齢者

健康高齢者及び健康非高齢者に、ロサルタンカリウム 50mg を空腹時に 1 回経口投与した場合、ロサルタンの吸収速度及び血漿中からの消失に差はみられなかったが、高齢者ではロサルタンの C_{max} 及び AUC は非高齢者の約 2 倍を示した。一方、高齢者におけるカルボン酸体の平均 C_{max} 及び AUC は、非高齢者に比べてそれぞれ約 25 及び 27%の軽度な増加であった³¹⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。
- 8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある。
- 8.4 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

- 8.5 貧血があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 8.6 血清カリウム上昇及び血清クレアチニン上昇があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血清カリウム値及び血清クレアチニン値のモニタリングを実施すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。[9.2.1 参照]

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上）のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。高カリウム血症があらわれやすい。また、腎機能の悪化が起きるおそれがある。[9.1.2 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5、16.6.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往のある患者（ただし、重篤な肝障害のある患者を除く）

外国において、健康成人と比較して軽・中等度のアルコール性肝硬変患者では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。[9.3.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{32,33)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。ラットの周産期及び授乳期に10~100mg/kg/日投与した試験において、100mg/kg/日で産児死亡の軽度の増加が認められた。また、各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から5mg/kg/日であった^{34,35)}。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 一般に生理機能が低下しているので、患者の状態に注意すること。
- 9.8.2 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。
- 9.8.3 高齢者での体内薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高かった。[16.6.3 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、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。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン ラジレス (糖尿病患者に使用する 場合。ただし、他の降圧 治療を行ってもなお血圧 のコントロールが著しく 不良の患者を除く。) [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、 高カリウム血症及び低血圧の リスク増加が報告されてい る。	レニン-アンジオテンシン系阻害 作用が増強される可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム アンジオテンシン変換酵 素阻害剤 トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾー	血清カリウム上昇、高カリウ ム血症を起こすおそれがある。	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。 また、本剤とアンジオテンシン変 換酵素阻害剤及びカリウム保持性 利尿剤の3剤併用の場合には特に 注意すること。

ル・トリメトプリム		
利尿降圧剤： フロセミド トリクロルメチアジド 等 [11.1.5 参照]	一過性の血圧低下を起こすおそれがある。本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 eGFRが60mL/min/1.73m 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。	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	急性腎障害、高カリウム血症のリスクが増加するとの報告がある。また、低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
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阻害作用によりロサルタンの活性代謝物の血中濃度が低下するため、本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血管浮腫 (頻度不明)

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹があらわれることがある。

11.1.3 急性肝炎又は劇症肝炎 (いずれも頻度不明)

11.1.4 腎不全 (頻度不明)

11.1.5 ショック、失神、意識消失 (いずれも頻度不明)

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.8 不整脈（頻度不明）

心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがある。

11.1.9 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.10 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.11 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、浮遊感	耳鳴、眠気
循環器系	低血圧、起立性低血圧、胸痛	調律障害（頻脈等）、動悸
消化器	口角炎、嘔吐・嘔気、胃不快感、胃潰瘍	口内炎、下痢、口渇
肝臓	肝機能障害(AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇等)	黄疸
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇	
皮膚	発疹、そう痒	蕁麻疹、多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑
血液	赤血球減少、ヘマトクリット低下、好酸球増多	貧血
その他	ほてり、倦怠感、無力症／疲労、浮腫、筋肉痛、総コレステロール上昇、CK 上昇、血中尿酸値上昇	咳嗽、発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、関節痛、筋痙攣、女性化乳房、勃起不全

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ニューロタン錠 等
同 効 薬：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）

7. 国際誕生年月日

1994年9月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロサルタン K錠 25mg「科研」	2012年2月15日	22400AMX00302	2012年6月22日	2012年6月22日
ロサルタン K錠 50mg「科研」	2012年2月15日	22400AMX00303	2012年6月22日	2012年6月22日
ロサルタン K錠 100mg「科研」	2012年2月15日	22400AMX00304	2012年6月22日	2012年6月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○初回承認時（2012年2月15日承認）

【効能・効果】高血圧症

【用法・用量】通常、成人にはロサルタンカリウムとして25～50mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日100mgまで増量できる。

○効能・効果及び用法・用量の追加（下線部、2012年8月7日）

【効能・効果】高血圧症、高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

【用法・用量】高血圧症：変更なし

高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症：通常、成人にはロサルタンカリウムとして50mgを1日1回経口投与する。なお、血圧値をみながら1日100mgまで増量できる。ただし、過度の血圧低下を起こすおそれのある患者等では25mgから投与を開始する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算コード
ロサルタン K錠 25mg「科研」	2149039F1082	2149039F1082	121812101	622181201
ロサルタン K錠 50mg「科研」	2149039F2089	2149039F2089	121813801	622181301
ロサルタン K錠 100mg「科研」	2149039F3077	2149039F3077	121814501	622181401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ダイト株式会社 社内資料：安定性に関する資料
- 2) ダイト株式会社 社内資料：無包装状態での安定性に関する資料
- 3) ダイト株式会社 社内資料：溶出試験に関する資料
- 4) 吉永馨 他：医学のあゆみ. 1995 ; 172 : 785-823
- 5) 吉永馨 他：臨床医薬. 1994 ; 10(Suppl.6) : 123-140
- 6) 吉永馨 他：臨床医薬. 1994 ; 10(Suppl.6) : 103-122
- 7) Lacourcière Y, et al. : J Hypertens. 1994 ; 12 : 1387-1393 (PMID : 7706699)
- 8) Brenner BM, et al. : N Engl J Med. 2001 ; 345 : 861-869 (PMID : 11565518)
- 9) RENAAL 試験
(ニューロタン錠：2006年4月20日承認、申請資料概要ト.1.(3).1)、ト.1.(3).3)
- 10) 中島光好 他：臨床薬理. 1995 ; 26 : 671-684
- 11) 作用機序 (ニューロタン錠：2006年4月20日承認、申請資料概要ホ)
- 12) Chiu AT, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 711-718 (PMID : 2313596)
- 13) Wong PC, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 255 : 211-217 (PMID : 2213556)
- 14) Wong PC, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 719-725 (PMID : 2179531)
- 15) Mizuno K, et al. : Eur J Pharmacol. 1992 ; 215 : 305-308 (PMID : 1396995)
- 16) 岡田恵 他：基礎と臨床. 1994 ; 28 : 4063-4073
- 17) Wong PC, et al. : Hypertension. 1990 ; 15 : 459-468 (PMID : 2185150)
- 18) Wong PC, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 726-732 (PMID : 2179532)
- 19) Bovee KC, et al. : Am J Hypertens. 1991 ; 4 : 327S-333S (PMID : 1854460)
- 20) Okada M, et al. : Hypertens Res. 1993 ; 16 : 49-55
- 21) Anderson S, et al. : Am J Physiol. 1993 ; 265 : F477-486 (PMID : 8238377)
- 22) Remuzzi A, et al. : J Am Soc Nephrol. 1993 ; 4 : 40-49 (PMID : 8400068)
- 23) Sasaki M, et al. : Life Sci. 2004 ; 75 : 869-880 (PMID : 15183078)
- 24) Pollock DM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 267 : 657-663 (PMID : 8246138)
- 25) 中島光好 他：臨床薬理. 1995 ; 26 : 685-696
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験
- 27) 猿田享男 他：臨床医薬. 1994 ; 10 : 157-171
- 28) 多川斉 他：臨床透析. 1995 ; 11 : 247-264
- 29) 本態性高血圧症患者における検討
(ニューロタン錠：2006年4月20日承認、申請資料概要ヘ.(2).1))
- 30) 腎機能障害を伴う高血圧症患者における血漿中濃度
(ニューロタン錠：2006年4月20日承認、申請資料概要ヘ.(3).3))
- 31) 加齢の影響
(ニューロタン錠：2006年4月20日承認、申請資料概要ヘ.(1).1.①)
- 32) 阿部真也他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355
- 33) 齊藤大祐他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 34) Spence SG, et al. : Teratology. 1995 ; 51 : 383-397 (PMID : 7502238)
- 35) Spence SG, et al. : Teratology. 1995 ; 51 : 367-382 (PMID : 7502237)

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）

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

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。ラットの周産期及び授乳期に10～100mg/kg/日投与した試験において、100mg/kg/日で産児死亡の軽度の増加が認められた。また、各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から5mg/kg/日であった。

	記載内容
米国 COZAAR® (losartan potassium) tablets 米国添付文書 (2021年10月現在)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> COZAAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the reninangiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the reninangiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue COZAAR as soon as possible (see Clinical Considerations).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, post-partum hemorrhage). Hypertension</p>

increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the reninangiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the reninangiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus.

In patients taking COZAAR during pregnancy, perform serial ultrasound examinations to assess the intraamniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. If oligohydramnios is observed, discontinue COZAAR, unless it is considered lifesaving for the mother. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury.

Closely observe neonates with histories of in utero exposure to COZAAR for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of in utero exposure to COZAAR, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.

Data

Animal Data

Losartan potassium was administered orally to rats during the period of late gestation through lactation (Gestation Day 15 through Lactation Day 20) at doses of 10, 25, and 100 mg/kg/day. Losartan potassium has been shown to produce adverse effects in rat fetuses and neonates, including decreased body weight, delayed physical and behavioral development, mortality and renal toxicity. With the exception of neonatal weight gain (which was affected at doses as low as 10 mg/kg/day), doses associated with these effects exceeded 25 mg/kg/day (approximately three times the maximum recommended human dose of 100 mg on a mg/m² basis). These findings are attributed to drug exposure in late gestation and during lactation. Significant levels of losartan and its active metabolite were shown to be present in rat fetal plasma during late gestation and in rat milk.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether losartan is excreted in human milk, but significant levels of losartan and its active metabolite were shown to be present in rat milk. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing

	or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2022 年)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国 COZAAR® (losartan potassium) tablets 米国添付文書 (2021年10月現在)	8.4 Pediatric Use Antihypertensive effects of COZAAR have been established in hypertensive pediatric patients aged 6 to 16 years. Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients under the age of 6 or in pediatric patients with glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m ² [see <i>Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)</i>].

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

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室

電話：0120-519-874

受付時間：9:00～17:00

(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室

電話：0120-519-874

受付時間：9:00～17:00

(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)

2. その他の関連資料

(1) 患者向け説明用資材

該当資料なし

(2) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
ロサルタン K 錠 25mg 「科研」	100 錠 PTP	(01)14987042 171017	(01)04987042 171119
ロサルタン K 錠 50mg 「科研」	100 錠 PTP	(01)14987042 171215	(01)04987042 171218
ロサルタン K 錠 100mg 「科研」	100 錠 PTP	(01)14987042 171413	(01)04987042 171317