2025年9月改訂（第24版）

日本標準商品分類番号
872149

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

ニューロタン®錠25mg

ニューロタン®錠50mg

ニューロタン®錠100mg

NU-LOTAN® Tablets 25mg, 50mg, 100mg

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：注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ニューロタン®錠25mg：1錠中に日本薬局方ロサルタンカリウム25mg ニューロタン®錠50mg：1錠中に日本薬局方ロサルタンカリウム50mg ニューロタン®錠100mg：1錠中に日本薬局方ロサルタンカリウム100mg を含有する。
一般名	和名：ロサルタンカリウム（日局） 洋名：Losartan Potassium（日局）
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：2009年1月20日（錠25mg、50mg）（販売名変更による） 2009年1月14日（錠100mg） 薬価基準収載年月日：2009年3月24日（錠25mg、50mg）（販売名変更による） 2009年3月23日（錠100mg） 販売開始年月日：1998年8月28日（錠25mg、50mg） 2009年3月23日（錠100mg）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-095-213 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/jp-jp/

本IFは2025年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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ください。

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－

（2020 年 4 月改訂）

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、「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。

目　次

I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目 3

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 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目 5

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、定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

V. 治療に関する項目 12

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 13

VI. 薬効薬理に関する項目 21

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21

VII. 薬物動態に関する項目 23

1. 血中濃度の推移 23
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析 25
4. 吸収 26
5. 分布 26
6. 代謝 29
7. 排泄 29
8. トランスポーターに関する情報 30
9. 透析等による除去率 30
10. 特定の背景を有する患者 31
11. その他 31

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .32

1. 警告内容とその理由 32
2. 禁忌内容とその理由 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 32
5. 重要な基本的注意とその理由 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 33
7. 相互作用 36
8. 副作用 38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 52
10. 過量投与 52

11. 適用上の注意 52
12. その他の注意 52
IX. 非臨床試験に関する項目 53
1. 薬理試験 53
2. 毒性試験 53
X. 管理的事項に関する項目 56
1. 規制区分 56
2. 有効期間 56
3. 包装状態での貯法 56
4. 取扱い上の注意 56
5. 患者向け資材 56
6. 同一成分・同効薬 56
7. 国際誕生年月日 56
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 56
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 56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 57
11. 再審査期間 57
12. 投薬期間制限に関する情報 57
13. 各種コード 57
14. 保険給付上の注意 57
XI. 文献 58
1. 引用文献 58
2. その他の参考文献 59
XII. 参考資料 60
1. 主な外国での発売状況 60
2. 海外における臨床支援情報 61
XIII. 備考 64
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 64
2. その他の関連資料 64

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レニン・アンジオテンシン（RA）系が、高血圧の発症及び進展に深く関与することが明らかにされるとともに、RA 系を抑制する薬剤として、レニン阻害薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（A-Ⅱアンタゴニスト）を降圧薬として開発する試みがなされた。これらのうち、ACE 阻害薬が先駆けて臨床応用され、現在高血圧症治療の第一選択薬の一つとして汎用されている。しかし、ACE がブラジキニン代謝に関与するキニナーゼⅡと同一酵素であることから、その抑制作用に基づくと考えられる特異的な副作用として、乾性咳嗽などの発現が報告されている。

A-Ⅱアンタゴニストは、アンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）に対し受容体レベルで選択的に拮抗し、ブラジキニン代謝に直接影響を及ぼさないと考えられ、副作用の少ない降圧薬として期待された。初期には、サララシンなどに代表されるペプチド型の A-Ⅱアンタゴニストが開発されたが、経口活性がなく、部分的アゴニスト活性を有していた。その後、経口投与可能でアゴニスト活性のない非ペプチド型の A-Ⅱアンタゴニストの研究が進められた結果、1982 年に武田薬品工業（株）の研究グループによって、イミダゾール誘導体化合物が A-Ⅱ受容体拮抗活性を示すことが発見された。その後、米国デュポン社は、イミダゾール誘導体の構造活性相関の研究を進めた結果、1985 年、経口投与により持続的な A-Ⅱ受容体拮抗活性を有するロサルタンの合成に成功した。

基礎試験成績に基づき臨床試験が世界各国で行われた。本邦では、高血圧症の治療薬として 1990 年より第 I 相臨床試験が開始され、1998 年 7 月 3 日に製造承認、1998 年 8 月 28 日に発売された。さらに、1996 年より 2 型糖尿病性腎症の効能追加を目的とした開発が進められた。大規模国際共同治験として実施された二重盲検比較試験（RENAAL 試験）において、本剤の高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした腎保護作用について有効性と忍容性が確認されたため、「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」の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行い、2006 年 4 月 20 日に承認された。

2021 年 6 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 世界で初めての持続性 A-Ⅱアンタゴニストです。

(2) ロサルタンと活性代謝物であるカルボン酸体（E-3174）が A-Ⅱ受容体（AT1）に特異的に結合し、A-Ⅱの生理作用を抑制します。（*in vitro*）

(3) 1 日 1 回投与により、24 時間血圧をコントロールします。

(4) 2 型糖尿病性腎症*の末期腎不全（透析又は腎移植）への進展を遅延させ、尿蛋白を減少させます。

(5) ＜高血圧症＞

高血圧症における国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは 709 例中 71 例（10.0%）であり、主な副作用は頭痛 13 例（1.8%）、めまい 9 例（1.3%）、嘔吐・嘔気 6 例（0.8%）、ほてり 5 例（0.7%）でした。

また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇 19 例（2.7%）、AST（GOT）上昇 15 例（2.1%）、CK（CPK）上昇 15 例（2.7%）、総コレステロール上昇 11 例（1.6%）、LDH 上昇 10 例（1.4%）、赤血球減少 10 例（1.4%）でした。

使用成績調査で副作用が報告されたのは 5,729 例中 249 例（4.3%）であり、主な副作用はめまい 34 例（0.6%）、咳嗽 16 例（0.3%）、頭痛 13 例（0.2%）、発疹 12 例（0.2%）でした。また、主な臨床検査値異常は、クレアチニン上昇 19 例（0.3%）、BUN 上昇 17 例（0.3%）でした。

［再審査終了時］

特定使用成績調査(5年間の長期使用に関する調査:J-HEALTH)で副作用が報告されたのは29,850例中1,081例（3.6%）であり、主な副作用はめまい89例（0.3%）、肝機能異常77例（0.3%）、頭痛52例（0.2%）でした。また、主な臨床検査値異常は、血圧低下35例（0.1%）、CK（CPK）上昇32例（0.1%）、BUN上昇30例（0.1%）でした。

［再審査終了時］

「Ⅷ．8．副作用　◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

＜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＞

国際共同試験RENAAL試験（国内症例含む）における副作用発現頻度（承認時）は、751例（日本人44例を含む）中129例（17.2%）であり、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%）でした。また、臨床検査値の異常変動は、111例（14.8%）に認められ、主なもの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%）でした。

特定使用成績調査で副作用が報告されたのは安全性評価対象症例780例中、40例（5.1%）であり、主な副作用は高カリウム血症8例（1.0%）でした。臨床検査値異常はクレアチニン上昇6例（0.8%）でした。

［再審査終了時］

「Ⅴ．5．臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「Ⅷ．8．副作用　◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

*効能・効果は「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」です。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

ニューロタン®錠 25mg
ニューロタン®錠 50mg
ニューロタン®錠 100mg

(2) 洋　　名

NU-LOTAN® Tablets 25mg
NU-LOTAN® Tablets 50mg
NU-LOTAN® Tablets 100mg

(3) 名称の由来

本剤が A-Ⅱアンタゴニストという新しいクラスの降圧薬に属することより、ニュークラスを表す NU と一般名であるロサルタンを表す LOTAN をあわせて、NU-LOTAN と命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロサルタンカリウム（日局、JAN）

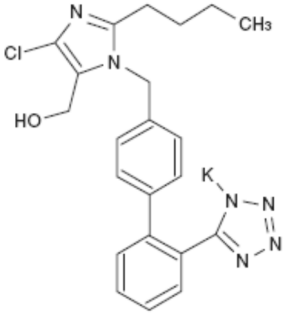
(2) 洋名（命名法）

Losartan Potassium（日局、JAN）
losartan、フリー体（INN）

(3) ステム（stem）

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$
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

治験番号：MK-954

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、味は苦い。

(2) 溶解性

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。

各種溶媒における溶解度

溶　　媒	溶解度（mg/mL）
水	$>10^3$
ジメチルホルムアミド	$>10^3$
メタノール	4.8×10^2
エタノール（95）	3.6×10^2
アセトニトリル	2.0
エーテル	3.2×10^{-4}

（室温、約 25℃で測定）

(3) 吸湿性

ロサルタンカリウムを室温（約 22℃）、相対湿度 22～90%の条件下に 94.5 時間保存し、その間の重量変化を測定した結果、相対湿度 76%まで吸湿性は認められなかったが、相対湿度 88%以上の条件下で 24 時間後には吸湿・液化した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：262～265℃（日局一般試験法、融点測定法第 1 法）

(5) 酸塩基解離定数

pK_a=4.3

(6) 分配係数

（pH、水 - オクタノール系）

溶　媒　系	分配係数
n-オクタノール/0.1N 塩酸	14
n-オクタノール/pH4 緩衝液	210
n-オクタノール/pH7 緩衝液	8.7
n-オクタノール/pH10 緩衝液	3.4
n-オクタノール/0.1N 水酸化ナトリウム	3.6

温度：室温

(7) その他の主な示性値

pH7.6～7.8（1%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存		25℃-40～50%RH	36ヵ月	ファイバードラム	性状、定量、純度、水分、pH、溶液の色、濁度、IR	変化なし
加速		40℃-75% RH	6ヵ月	ファイバードラム		試料は固結化したが、その他の項目は変化なし
		30℃-60% RH	12ヵ月	ファイバードラム（乾燥剤入り）		変化なし
苛酷	温度	80℃	16週間	密栓ガラス瓶	性状、定量、純度、水分	変化なし
	光	3000 lux	25日間	透明試験管	性状、定量、純度、水分	変化なし
	湿度	25℃-75% RH	4週間	開栓ガラス瓶	性状、定量、純度、水分、pH、溶液の色、濁度、IR	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル

本品及びロサルタンカリウム標準品につき、赤外吸収スペクトルの臭化カリウム錠剤法により測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、日局一般試験法、炎色反応(1)を行うとき、紫色を呈する。

定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

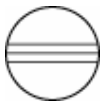
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ニューロタン®錠 25 mg	ニューロタン®錠 50 mg	ニューロタン®錠 100 mg
剤形・色調		円形・フィルムコーティング錠・白色		ティアドロップ形・フィルムコーティング錠・白色
外形	表面	 直径：5.7 mm	 直径：7.6 mm	 長径：11.0 mm 短径：7.5 mm
	裏面			
	側面	 厚さ：2.8 mm	 厚さ：3.3 mm	 厚さ：4.4 mm
識別コード		 951	 952	 960
重量		約 0.08g	約 0.15g	約 0.31g

(3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：ニューロタン®錠 25mg　：951

ニューロタン®錠 50mg　：952

ニューロタン®錠 100mg　：960

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法、崩壊試験法により 25mg 錠は 10 分以内に、50mg は 13 分以内に崩壊した。

(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	ニューロタン®錠 25 mg	ニューロタン®錠 50 mg	ニューロタン®錠 100 mg
有効成分	日本薬局方　ロサルタンカリウム		
分量	25 mg	50 mg	100 mg
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、カルナウバロウ		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

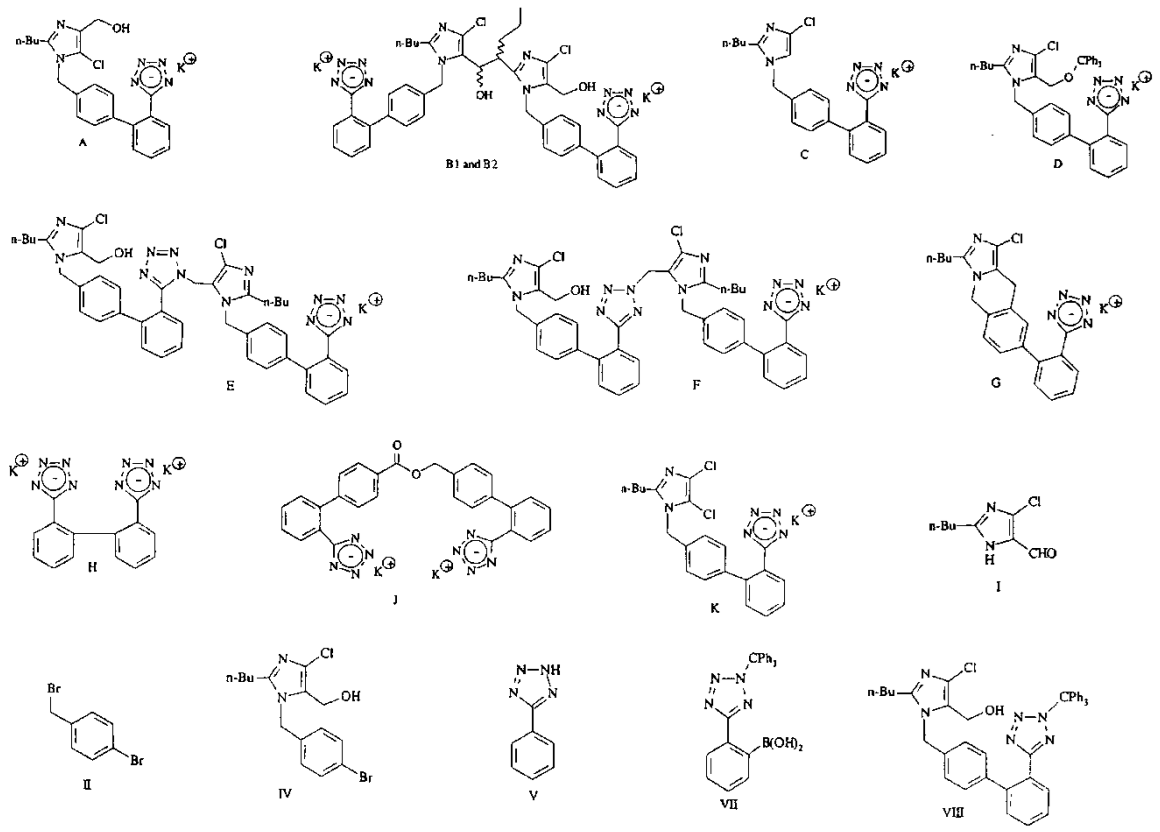
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある化合物は次の通りである。



ロサルタンカリウムの類縁物質（混入予想化合物及び合成中間体）

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存		25℃-60% RH	36ヵ月	PTP包装	性状（外観）、溶出試験、定量、UVスペクトル、類縁物質（HPLC第1法及び第2法）、水分（乾燥重量）、硬度	わずかな水分の増加及び硬度の低下を認めたが、その他の項目は変化なし
加　速		40℃-75% RH	6ヵ月	PTP包装		類縁化合物増加傾向が認められたがその量はそれぞれ0.1%未満であり、また、わずかな水分の増加及び硬度の低下を認めたが、その他の項目は変化なし
				HDPE瓶		変化なし
苛酷	温度	60℃	3ヵ月	無包装	性状（外観）、溶出試験、定量、UVスペクトル、類縁物質（HPLC第1法）、水分（乾燥重量）、硬度	わずかな硬度低下を認めたが、その他の項目は変化なし
	光	1000 lux	75日間	無包装		わずかな硬度低下を認めたが、その他の項目は変化なし
		近紫外線蛍光灯	72時間	無包装		変化なし
	湿度	25℃-81% RH	3ヵ月	無包装	性状（外観）、溶出試験、定量、水分（乾燥重量）、硬度	水分の増加及び硬度の低下を認めたが、その他の項目は変化なし
				PTP包装		無包装よりも軽度の水分の増加及び硬度の低下を認めたが、その他の項目は変化なし
		25℃-90% RH	4週間	無包装	性状（外観）、溶出試験、定量、UVスペクトル、類縁物質（HPLC第1法）、水分（乾燥重量）、硬度	外観の変化、水分の増加、硬度の低下及び溶出性の低下を認めたが、その他の項目は変化なし

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

ニューロタン®錠 25mg, 50mg の溶出率：

45 分間の溶出率が 85%以上（日局一般試験法、溶出試験法第 2 法（パドル法）、水、900mL、50rpm、吸光度法）

ニューロタン®錠 100mg の溶出率：

30 分間の溶出率が 85%以上（日局一般試験法、溶出試験法第 2 法（パドル法）、水、900mL、75rpm、吸光度法）

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

該当しない

(2) 包装

〈ニューロタン®錠 25mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈ニューロタン®錠 50mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈ニューロタン®錠 100mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミフィルム　瓶：キャップ；ポリプロピレン、ボトル；高密度ポリエチレンボトル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

〇高血圧症

〇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。

（解説）

効能追加の根拠となった RENAAL 試験では、尿中アルブミン／クレアチニン比が 300mg／g 以上の蛋白尿を示す患者を対象に実施された。また、参加した患者の大多数がベースライン時（観察期）において降圧薬を使用中（93.5%）または未治療の高血圧患者（3%）であった。上記 2 点を根拠に記載した。

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 25～50 mg 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 100 mg 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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、血圧値をみながら 1 日 100 mg 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 25 mg から投与を開始する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈高血圧症〉

臨床薬理試験（単回投与試験、連続投与試験）、用量反応探索試験（パイロット試験、後期第Ⅱ相単独療法試験）、有効性検証試験（高血圧症：第Ⅲ相二重盲検比較試験）、安全性試験（長期投与試験）、高齢者における薬物動態試験（腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験、重症高血圧症患者を対象とした試験）をもとに設定されました。

〈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〉

RENAAL 試験をもとに設定されました。

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 1 mg/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。

（解説）

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の患者に本剤を投与する場合には、急性の腎機能悪化に留意する必要があるため、高血圧治療ガイドライン 2004 等を参考に記載した。

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

［単回投与試験］[1)]

健康成人男子各群 6 例に本剤 25mg、50mg、100mg 及び 200mg を単回経口投与し、安全性、忍容性の検討を行った。各投与群とも投与後に緩やかな血圧下降が認められた。脈拍数は軽度の増加が認められたが用量依存性は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない副作用として、頭痛（25mg 群 2 例、50mg 群 1 例）、熱感（25mg 群 1 例）、血清クレアチニン値上昇（200mg 群 1 例）、起立性低血圧（100mg 群 1 例、200mg 群 3 例）、立ちくらみ（200mg 群 1 例）が認められたが、いずれも軽度であり特に処置を施すことなく回復した。

注）本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

〈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。

［連続投与試験］[2)]

健康成人男子各群 6 例に本剤 100mg を 7 日間連続経口投与し、安全性、忍容性の検討を行った。本剤との因果関係が否定できない副作用として、頭痛（2 例）、立ちくらみ（1 例）が認められたが、いずれも軽度であり特に処置を施すことなく回復した。

(3) 用量反応探索試験

［パイロット試験］[3)]

軽・中等症本態性高血圧症患者 71 例を対象として、本剤を 1 日 1 回朝食後に 8 週間投与した。初期用量は 25mg とし、降圧効果が不十分で忍容性が良好な場合は 2 週間ごとに 50mg、100mg に段階的に増量した。判定不能例を含む用量別累積降圧効果の有効率は、25mg で 29.6%（21/71 例）、50mg で 60.6%（43/71 例）、100mg で 67.6%（48/71 例）であった。

［後期第Ⅱ相単独療法試験］[4)]

軽･中等症本態性高血圧症患者 133 例を対象として､本剤を 1 日 1 回朝食後に 8～10 週間投与した。初期用量は 25mg とし、降圧効果が不十分で忍容性が良好な場合は 2 週間ごとに 50mg、100mg に段階的に増量した。判定不能例を含む用量別累積降圧効果の有効率は 25mg で 32.8%（43/133 例）、50mg で 54.1%（72/133 例）、100mg で 72.2%（96/133 例）であった。100mg までの増量例 44 例のうち､増量時点で規定の降圧効果が認められていた 14 例を 50mg 投与群として補正した累積降圧効果は、25mg で 32.8%（43/133 例）、50mg で 64.7%（86/133 例）、100mg で 73.7%（98/133 例）であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①高血圧症

［第Ⅲ相二重盲検比較試験］[5)]

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、降圧効果判定採用 576 例の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 本態性高血圧症	509	355（69.7%）
重症高血圧症	34	21（61.8%）
腎障害を伴う 高血圧症	26	17（65.4%）
その他	7	6（85.7%）
計	576	399（69.3%）

なお、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 69.6%（125 例中 87 例）であり、非高齢者群（451 例中 312 例、69.2%）と同様であった。

また、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、本剤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 13.5%（19 件）に対し、本剤では解析対象例に咳の発現は認められなかった。

第Ⅱ相後期試験で下降と判定され、1 年以上の長期投与を行った 61 例中 51 例（83.6%）で降圧効果が維持された。

［海外第Ⅲ相試験］[6)]

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ロチアジド投与群と同程度であった。

②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

［第Ⅲ相二重盲検比較試験］[7)]

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。本剤（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、本剤治療群において、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。本剤を平均 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、本剤は、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、本剤治療群（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、本試験における本剤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。

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。

*）：主複合エンドポイントを発現した症例数

2) 安全性試験

［長期投与試験］[8)]

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした後期第 II 相試験（単独療法試験、併用療法試験）終了時に、継続投与が可能であった症例を対象として、引き続き 52 週間の長期投与試験を実施した。単独療法、併用療法ともに 52 週間を通じ安定した降圧効果が得られ、判定不能例を含む有効率は、単独療法 75.0%（42/56 例）、併用療法 90.0%（27/30 例）であった。本剤との因果関係が否定できない副作用は、単独療法で 5 例（「発疹・頭痛」、「頭重感」、「口角炎・胃部不快感」、「抗核抗体擬陽性化」、「完全右脚ブロック」）、併用療法で 2 例（「頭重感」、「めまい」）に認められたが、重度と判定された症例はなく、中等度の「頭痛」を認めた症例の他はすべて軽度であった。

(5) 患者・病態別試験

高齢者における薬物動態

［腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験］[9)]

腎障害を伴う高血圧症患者 26 例を対象として、本剤 25mg～100mg を 1 日 1 回朝食後に 4～10 週間投与した。降圧効果の有効率は 65.4%（17/26 例）であった。本剤との因果関係が否定できない副作用が 5 例（19.2%）11 件に認められた。血清クレアチニンは観察期の値が 3.0mg/dL 未満の患者では安定していたが、観察期の値が 3.0mg/dL 以上の患者では上昇する傾向が認められた。

［重症高血圧症患者を対象とした試験］[10)]

重症高血圧症患者34例を対象として､本剤25mg～100mgを1日1回朝食後に2～8週間投与した。判定不能例を含む降圧効果の有効率は61.8%（21/34例）であった。本剤との因果関係が否定できない副作用は4例（12.1%）に認められた。

(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

使用成績調査[11)]と長期使用に関する調査[12)]の有効率は表のとおりである。承認時までの試験とは症例選択や評価方法に違いはあるが、使用成績調査（観察期間3ヵ月）、長期使用に関する調査（観察期間1年3ヵ月）共に、承認時（高血圧症）までの試験の結果と比べ高い有効率であった。

使用成績調査及び長期使用に関する調査の有効率一覧表（全般改善度）

		改善	維持	不変	悪化	判定不能	有効率
使用成績調査	症例数	3,979	672	518	65	106	87.1%
	累積比率	74.5%	87.1%	96.8%	98.0%	100.0%	
長期使用に関する調査	症例数	521	79	59	10	9	88.5%
	累積比率	76.8%	88.5%	97.2%	98.7%	100.0%	

①使用成績調査[11)]

使用成績調査の有効性集計対象症例 5,340 例を対象とし、患者背景別各群の全般改善度（有効率）について検討した。

結果は表に示したとおりであり、項目別各群有効率の検討から、重症度別、総投与量別、投与期間別、合併症、腎機能障害及び併用薬剤の各有無別の 6 項目で有意差が認められた。総投与量別、投与期間別では、それぞれ、2000mg 以下群、8 週までの群において、有効率が他の群と比較して低かった。これは、薬剤の効果が不十分な患者では早い時期に投与を中止したことによると考えられた。しかし、有意差が認められた他の項目においても各群の有効率は 80%以上を示しており、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。また、使用成績調査における高齢者後期（75 歳以上）群における有効性については、有効性解析対象症例 5,340 例で検討した。その構成は、高齢者後期群 1,169 例（構成比 21.9%）、高齢者前期（65～74 歳）群 1,744 例（32.7%）及び非高齢者群（65 歳未満）2,427 例（45.4%）であった。高齢者後期群の全般改善度は 87.9%（1,027/1,169）であり、高齢者前期群 87.4%（1,525/1,744）及び非高齢者群 86.5%（2,099/2,427）に対し、有効性に差はなかった。したがって、使用成績調査の結果から、本剤は 75 歳以上の高齢者も含め、あらゆる年齢層において、同等の有効性を有することが示唆された。

使用成績調査における患者背景別有効率

患者背景		症例数	有効例	無効例	判定不能	有効率（%）	検定結果
全症例		5,340	4,651	583	106	87.1	－
性別	男	2,328	2,034	252	42	87.4	P=0.850
	女	3,012	2,617	331	64	86.9	
年齢	<65 歳	2,427	2,099	281	47	86.5	P=0.291
	65 歳≦　<75 歳	1,744	1,525	187	32	87.4	
	75 歳≦	1,169	1,027	115	27	87.9	
入院・外来	外来	5,040	4,394	552	94	87.2	P=0.930
	入院	84	73	8	3	86.9	
	外来⇔入院	211	180	22	9	85.3	
	未記載	5	4	1	0	80.0	－
重症度（WHO/ISH 病期分類）	①　第Ⅰ期	2,901	2,597	257	47	89.5	①vs ②p<0.001
	②　第Ⅱ期	1,283	1,092	161	30	85.1	①vs ③p<0.001
	③　第Ⅲ期	634	531	88	15	83.8	②vs ③p=0.427
	不明・未記載	522	431	77	14	82.6	－
1 日平均投与量	<25mg	27	26	1	0	96.3	P=0.115
	①　25mg	769	653	93	23	84.9	
	25mg<　<50mg	250	210	35	5	84.0	
	②　50mg	4,091	3,598	420	73	88.0	
	50 mg<　<100mg	112	88	22	2	78.6	
	③　100mg	80	66	12	2	82.5	
	100mg<	11	10	0	1	90.9	
総投与量	≦2000mg	257	144	54	59	56.0	－
	①　2000 mg<　≦4000mg	754	629	92	33	83.4	①vs②　p=0.112
	②　4000 mg<　≦8000mg	2,929	2,605	311	13	88.9	①vs③　p=0.008
	③　8000mg<	1,400	1,273	126	1	90.9	②vs③　p=0.095
投与期間	≦4 週	76	22	23	31	29.0	－
	①4 週<　≦8 週	241	159	46	36	66.0	①vs② p=0.007
	②8 週<　≦12 週	301	242	36	23	80.4	①vs③ p<0.001
	③　12 週<	4,722	4,228	478	16	89.5	②vs③ p=0.154
合併症有無	無	1,598	1,448	130	20	90.6	P<0.001
	有	3,719	3,185	449	85	85.6	
	不明・未記載	23	18	4	1	78.3	－
腎機能障害有無	無	4,803	4,214	494	95	87.7	P<0.001
	有	514	419	85	10	81.5	
	不明・未記載	23	18	4	1	78.3	－
肝機能障害有無	無	4,776	4,177	510	89	87.5	P=0.136
	有	541	456	69	16	84.3	
	不明・未記載	23	18	4	1	78.3	－
併用薬有無	無	1,128	1,019	88	21	90.3	P<0.001
	有	4,210	3,631	495	84	86.3	
	不明・未記載	2	1	0	1	50.0	－
アレルギー歴有無	無	4,871	4,253	525	93	87.3	P=1.000
	有	310	269	33	8	86.8	
	不明・未記載	159	129	25	5	81.1	－
併用療法有無	無	2,256	1,977	235	44	87.6	p=0.425
	有	3,031	2,636	338	57	87.0	
	不明・未記載	53	38	10	5	71.7	－

＊検定は、改善例 vs 無効例で行った。

重症度、1 日平均投与量、総投与量及び投与期間の解析は、①、②、③の 3 群間で行った。

②長期使用に関する調査 [12)]

長期使用に関する調査の有効性集計対象症例 678 例を対象とし、患者背景別各群別に全般改善度（有効率）を検討した。以下の表に示したとおり、合併症、腎機能障害及び併用薬剤の各有無別の 3 項目で有意差が認められた。しかし、有効率が最も低かった腎機能障害有群においても77.7%以上を示しており、腎機能障害が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

また、長期使用に関する調査における高齢者後期（75 歳以上）群における有効性については、有効性解析対象症例 678 例で検討した。その構成は、高齢者後期群は 133 例（構成比 19.6%）、高齢者前期（65～74 歳）群 246 例（36.3%）及び非高齢者群（65 歳未満）299 例（44.1%）であった。高齢者後期群の全般改善度は 88.7%（118/133）であり、高齢者前期群 86.6%（213/246）及び非高齢者群 90.0%（269/299）に対して有意差は認められなかった。したがって、長期使用に関する調査の結果においても、使用成績調査の結果と同様に、本剤は 75 歳以上の高齢者も含め、あらゆる年齢層において、同等の有効性を有することが示唆された。

長期使用に関する調査における患者背景別有効率

患者背景		症例数	改善例	無効例	判定不能	有効率（%）	検定結果
全症例		678	600	69	9	88.5	－
性別	男	290	253	35	2	87.2	p=0.199
	女	388	347	34	7	89.4	
年齢	<65 歳	299	269	27	3	90.0	p=0.570
	65 歳≦ <75 歳	246	213	29	4	86.6	
	75 歳≦	133	118	13	2	88.7	
重症度（WHO/ISH 病期分類）	第Ⅰ期	389	347	37	5	89.2	p=0.665
	第Ⅱ期	167	145	20	2	86.8	
	第Ⅲ期	84	73	9	2	86.9	
	不明・未記載	38	35	3	0	92.1	－
1 日平均投与量	<25mg	3	3	0	0	100.0	p=0.162
	① 25mg	96	80	15	1	83.3	
	25mg< <50mg	57	51	5	1	89.5	
	② 50mg	468	418	43	7	89.3	
	50mg< <100mg	43	38	5	0	88.4	
	③ 100mg	10	9	1	0	90.0	
	100mg<	1	1	0	0	100.0	
合併症有無	無	222	202	15	5	91.0	p=0.043
	有	454	396	54	4	87.2	
	不明	2	2	0	0	100.0	－
腎機能障害有無	無	613	549	56	8	89.6	p=0.008
	有	63	49	13	1	77.8	
	不明	2	2	0	0	100.0	－
肝機能障害有無	無	618	551	59	8	89.2	p=0.070
	有	58	47	10	1	81.0	
	不明	2	2	0	0	100.0	－
併用薬有無	無	122	115	4	3	94.3	p=0.004
	有	556	485	65	6	87.2	
アレルギー歴有無	無	634	559	66	9	88.2	p=0.238
	有	33	32	1	0	97.0	
	不明・未記載	11	9	2	0	81.8	－

＊検定は、改善例 VS 無効例で行った。

1 日平均投与量の解析は、①、②、③の 3 群間で行った。

不明・未記載は解析から除いた。

③本態性高血圧を有する高齢者患者及び肝障害患者における単回及び７日間連続経口投与試験 [13)]

本試験では、本態性高血圧を有する高齢者患者及び肝障害患者を対象に本剤の薬物動態を検討すると共に、本剤の降圧効果を検討した。本剤投与による血圧変動について高齢者群（75 歳未満）、若年者肝障害群、若年者肝正常群（対照群）とも、同様の推移を示した。高齢者群、肝障害群ともに急激な血圧低下効果は見受けられず、本試験結果から血圧に与える影響を考慮した投与量の調節等は必要ないものと考えられた。

④慢性期脳血管障害を有する高血圧患者の脳血流量に及ぼす影響 [14)]

脳梗塞の既往を持つ高血圧患者 16 例にニューロタン®（以下、試験薬）を 4 週間投与した。試験薬服用前と試験薬服用 4 週間目に 24 h ABPM（24 時間自由行動下血圧測定）により測定した平均血圧は、収縮期：154.07±14.14 mmHg→140.33±19.55 mmHg、拡張期：90.20±9.84 mmHg→82.07±12.17 mmHg と、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な低下がみられた（$p<0.05$）。その一方で脳血流量は、試験薬服薬 4 週後に右小脳と左右大脳半球で有意な増加を示し（右小脳：31.42±6.95 mL/min/100g→33.38±8.18 mL/min/100g、左大脳半球：29.91±6.72 mL/min/100g→32.24±8.04 mL/min/100g、右大脳半球：29.48±6.80 mL/min/100g→31.81±8.07 mL/min/100g、いずれも $p<0.05$）、左小脳でも増加傾向にあった。脳血流量の変化については、降圧にかかわらず脳血流量は有意な増加あるいは増加傾向にあった。

慢性期脳梗塞を有する高血圧患者において、試験薬は脳血流を低下させることなく血圧を安定に保ち、安全性においても好ましい結果を得た。これらの結果より、本剤は脳梗塞の既往を持つ高血圧患者に対して血圧を低下させても脳血流を保持し得る有用な薬剤と考えられた。

⑤糖尿病性腎症を合併した高血圧症患者における糸球体濾過量に与える影響 [15)]

糖尿病性腎症を合併した高血圧患者 44 名をニューロタン®群とアムロジピン群に無作為に割り付け、それぞれの薬剤を 3 ヶ月間経口投与した。糸球体濾過量の変化量（Mean±SD）は、ニューロタン®群で-3.54 mL/min± 8.84、アムロジピン群で 0.26 mL/min±9.37 であり、両群間に有意差は認められなかった。尿中アルブミン 1 日総排泄量変化率（Mean±SD）はニューロタン®群 -23.53%±28.42、アムロジピン群 27.90%± 63.51 であり、両群間に有意差（$p=0.004$）が認められた。アルブミン指数変化率及びアルブミン排泄率の変化率においても、両群間に有意差（それぞれ $p=0.019$ 及び $p=0.004$）が認められた。クレアチニン・クリアランス（変化量、変化率）については、両群間に有意差は認められなかった。ニューロタン®群とアムロジピン群の間で降圧効果に差はみられなかった。ニューロタン®は 3 ヵ月間という比較的短期間の試験成績において、糖尿病性腎症患者に対して糸球体濾過量を有意に低下させることなく尿中アルブミン 1 日総排泄量を減少させ、また、安全性においても特に問題は認められなかった。これらの結果より、糖尿病性腎症を合併した高血圧症患者に対して、ニューロタン®は有用な薬剤と考えられた。

⑥高血圧症を有する保存期腎不全患者における尿中蛋白排泄に与える影響 [16)]

高血圧症を有する保存期腎不全患者 117 名をニューロタン®群とアムロジピン群に無作為に割り付け、それぞれの薬剤を 12 ヵ月間経口投与した。3、6、12 ヵ月時において、ニューロタン®群は、アムロジピン群と比べて有意な尿中蛋白排泄変化率の低下が認められた。1/SCr の傾きについては、両群間で有意差は認められなかった。試験期間中の SCr は観察期に比較して、わずかな上昇が認められた。両群間の降圧効果に差はなかった。安全性においても特に問題は認められなかった。これらの結果より、高血圧症を有する保存期腎不全患者の治療に対して、本剤は有用な薬剤と考えられた。

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

なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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ソミル、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、最新の電子添文を参照すること。

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吸収後カルボン酸体に代謝され、ロサルタンカリウム及びカルボン酸体の両化合物が、昇圧物質アンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）の生理作用を受容体レベルで抑制することにより降圧作用及び腎保護効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）A-Ⅱ結合阻害作用（*in vitro*）

ラット大動脈平滑筋の初代培養細胞の膜分画において0.5nM[^{125}I]A-Ⅱの特異的結合に対するロサルタンカリウムの阻害効果を検討したところ、IC_{50}値は20nMであった[17]。

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[18]。

2）血管収縮抑制作用（*in vitro*）

A-Ⅱで惹起されたウサギ胸部大動脈条片の収縮に対する阻害効果を検討したところ、ロサルタンカリウムは競合的阻害作用を[17]、カルボン酸体は非競合的阻害作用を示し[19]、それぞれのpA_2は8.48及び10.09であった。

3）アルドステロン産生抑制作用（*in vitro*）

ラット副腎球状帯細胞及び培養ウシ副腎球状帯細胞において、A-Ⅱ刺激によるアルドステロン産生に及ぼす影響を検討したところ、ロサルタンカリウムは用量依存的に強い阻害作用を示した[20]。

4）A-Ⅱ昇圧反応の抑制作用（*in vivo*：ラット、サル等）

実験動物（ラット、サル等）にロサルタンカリウム[21]又はカルボン酸体[19]を経口投与したところ、A-Ⅱによる昇圧反応を用量依存的かつ持続的に抑制した。

5）降圧作用（*in vivo*：ラット、イヌ）

ロサルタンカリウム及びカルボン酸体は、腎性高血圧ラット[22,23]、高血圧自然発症ラット[23,24]、高血圧自然発症イヌ[25]、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット[26]等、高レニンあるいは正常レニンの高血圧モデル動物において用量依存的かつ持続的な降圧作用を示し、心拍数には影響を及ぼさなかった。

また、腎性高血圧ラットにおいて、持続的降圧効果を示したが、ペプチド性A-Ⅱ受容体拮抗薬であるサララシンでみられる部分的アゴニスト作用（一過性の昇圧反応）は認められなかった[22]。

さらに、高血圧自然発症ラットにおいて、21日間連続経口投与したところ、用量依存的降圧効果を示したが、休薬後、血圧は徐々に投薬前のレベルまで上昇し、リバウンド現象は認められなかった[23]。

6）腎保護作用（*in vivo*：ラット）

ロサルタンカリウムは、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した[27]。

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）[28]、自然発症インスリン非依存性糖尿病マウス[29]、5/6 腎切除ラット[30]等、糖尿病およ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ならびに腎組織障害を抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：6 時間[2]

作用持続時間：24 時間[31]

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

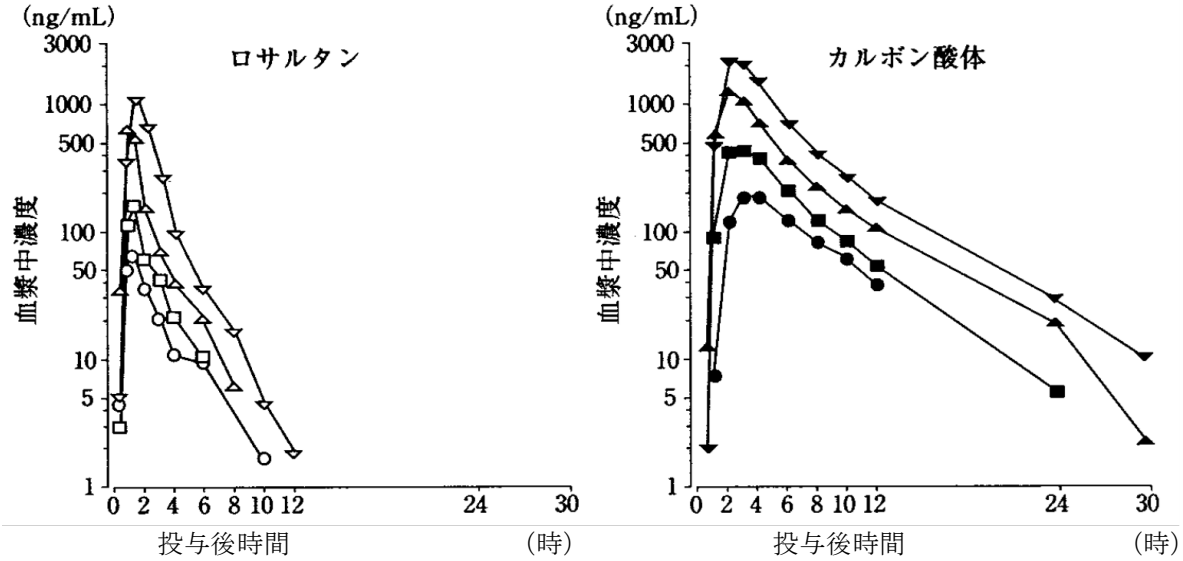
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度[注)]

1）健康成人における検討（単回投与）

ロサルタンカリウム 25、50、100 又は 200mg をそれぞれ空腹時に健康成人 6 例に単回経口投与したところ、ロサルタン及び活性代謝物であるカルボン酸体の血漿中濃度は下図の如く推移した[1)]。

単回経口投与後のロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度の推移



ロサルタン単回空腹時経口投与後のロサルタン及びカルボン酸体の血漿中薬物濃度の推移（平均値、n=6）

ロサルタンの投与量：○●=25mg、□■=50mg、△▲=100mg、▽▼=200mg

単回投与後のロサルタンの薬物動態パラメータ

用量（mg）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC（ng･hr/mL）
25	85±41	0.8±0.3	2.5±1.5	201±80
50	198±109	1.3±0.9	1.7±0.8	354±129
100	801±331	0.7±0.3	1.5±0.4	1069±393
200	1395±513	1.3±0.5	1.8±0.2	2231±1065

平均値±SD

単回投与後のカルボン酸体の薬物動態パラメータ

用量（mg）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC（ng･hr/mL）
25	189±47	3.7±0.5	3.8±0.5	1349±204
50	463±161	3.0±0.6	3.8±0.7	2653±656
100	1211±271	2.0±0.6	4.2±0.5	5958±1192
200	2219±485	2.5±0.5	4.4±0.4	10861±3317

平均値±SD

注）本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

〈高血圧症〉

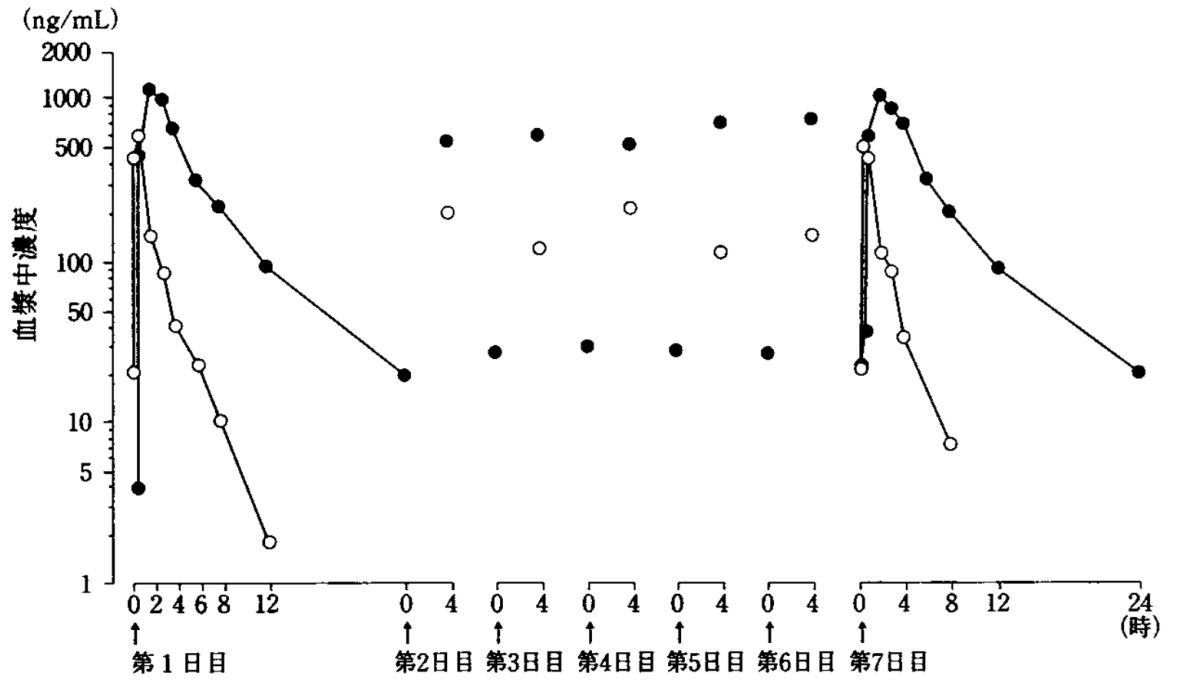
通常、成人にはロサルタンカリウムとして 25～50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 100mg まで増量できる。

〈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）健康成人における検討（連続投与）

ロサルタンカリウム 100mg を健康成人 6 例に連続経口投与し（第 1 日目及び第 7 日目は空腹時投与、第 2 日目から第 6 日目までは朝食後投与）血漿中薬物濃度を測定したところ、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度は下図の如く推移した。ロサルタン及びカルボン酸体の各薬物動態パラメータは、第 1 日目と第 7 日目の間で有意差は認められず、蓄積性を示さないことが確認された[2)]。



ロサルタン 100mg　7 日間反復投与時の血漿中ロサルタン（○）並びにカルボン酸体（●）濃度の推移（平均値、n=6）↑：ロサルタン投薬

連続投与後のロサルタンおよびカルボン酸体の薬物動態パラメータ

	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
ロサルタン	第 1 日目	640±252	0.8±0.3	2.3±0.9	953±235
	第 7 日目	655±381	0.8±0.3	1.6±0.8	774±202
カルボン酸体	第 1 日目	1228±400	2.3±0.5	4.5±1.0	5536±1591
	第 7 日目	1074±345	2.3±0.5	5.0±1.0	5291±1443

平均値±SD

3）患者における検討

本態性高血圧症患者 9 例にロサルタンカリウム 50mg を 1 日 1 回朝食後に反復投与し血漿中薬物濃度を測定したところ、第 1 日目のロサルタン及びカルボン酸体の最高血漿中濃度到達時間は、それぞれ 3±1 時間及び 5±2 時間であった。また、第 7 日目も第 1 日目と同様の結果が得られた[32]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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[1]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

参考：外国データ

ロサルタンカリウム 100mg 経口投与時の消失速度定数

ロサルタン　　：$0.2418 \pm 0.0502 hr^{-1}$

カルボン酸体　　：$0.0881 \pm 0.0092 hr^{-1}$

(4) クリアランス

参考：外国データ

血漿クリアランス

ロサルタン　　：610mL/min[33]

カルボン酸体　　：47mL/min[33]

(5) 分布容積

参考：外国データ

ロサルタン　　：34L[33]

カルボン酸体　　：10L[33]

(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

バイオアベイラビリティ

参考：外国データ

33%（ロサルタン）[33)]

吸収部位

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

ラットを用いて消化管結紮ループを作成し、*in situ* における[^{14}C]ロサルタンカリウムの吸収部位について検討した結果、経口投与後のロサルタンは空腸で最も良く吸収されると推定された[34)]。

吸収率

該当資料なし

参考：動物データ（ラット、イヌ、サル、チンパンジー）

ラットに[^{14}C]ロサルタンカリウム 10mg/kg を単回経口投与したところ、尿中及び胆汁中放射能から推定されるロサルタンの吸収率は約 65%であった[34)]。また、ロサルタンのバイオアベイラビリティは、ラット[34)]、イヌ[35)]、サル及びチンパンジーで、それぞれ 32～38%、23～33%、9%及び 39%であった。

食後及び空腹時の吸収速度・吸収量

「Ⅶ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

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

参考：動物データ（ラット）

移行する。

妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]ロサルタンカリウム 10mg/kg を経口投与し、母体及び胎児の組織内濃度を測定した結果、投与 8 時間後の胎児放射能濃度は母体血漿中放射能濃度 0.79μg eq./mL の 11%であり、胎児組織では、肝臓、血液及び腎臓において、それぞれ 22%、18%及び 10%であった。投与 24 時間後の胎児放射能濃度は母体血漿中放射能濃度 0.08μg eq./mL の 1.6 倍であり、胎児組織では、血液、肝臓及び腎臓において、それぞれ 2.3 倍、1.9 倍及び 1.1 倍であった。いずれの測定時点においても、胎児 1 匹当たりの分布率は投与量の 0.01%以下であった[36)]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

移行する。

分娩後 11 日目の授乳中ラットに[^{14}C]ロサルタンカリウム 10mg/kg を経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した結果、乳汁中放射能濃度は、投与 8 時間後に最高濃度 0.30μg eq./mL に達し、48 時間までの半減期は 16 時間であった。いずれの測定時点においても、乳汁中の放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 45%以下であった[36)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

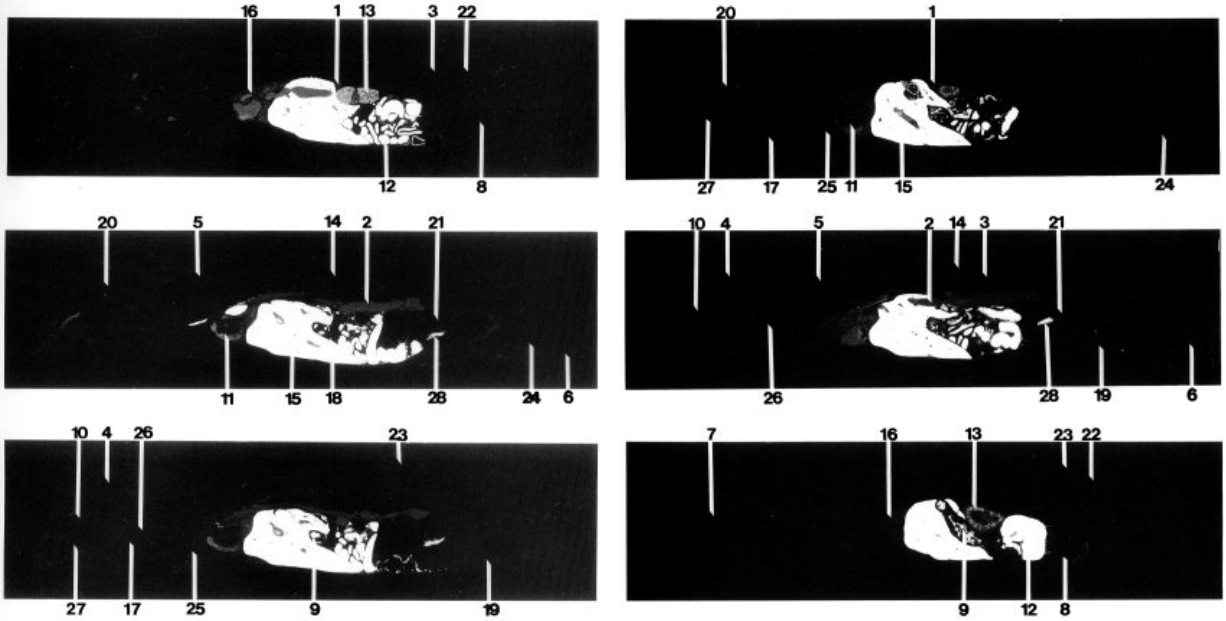
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

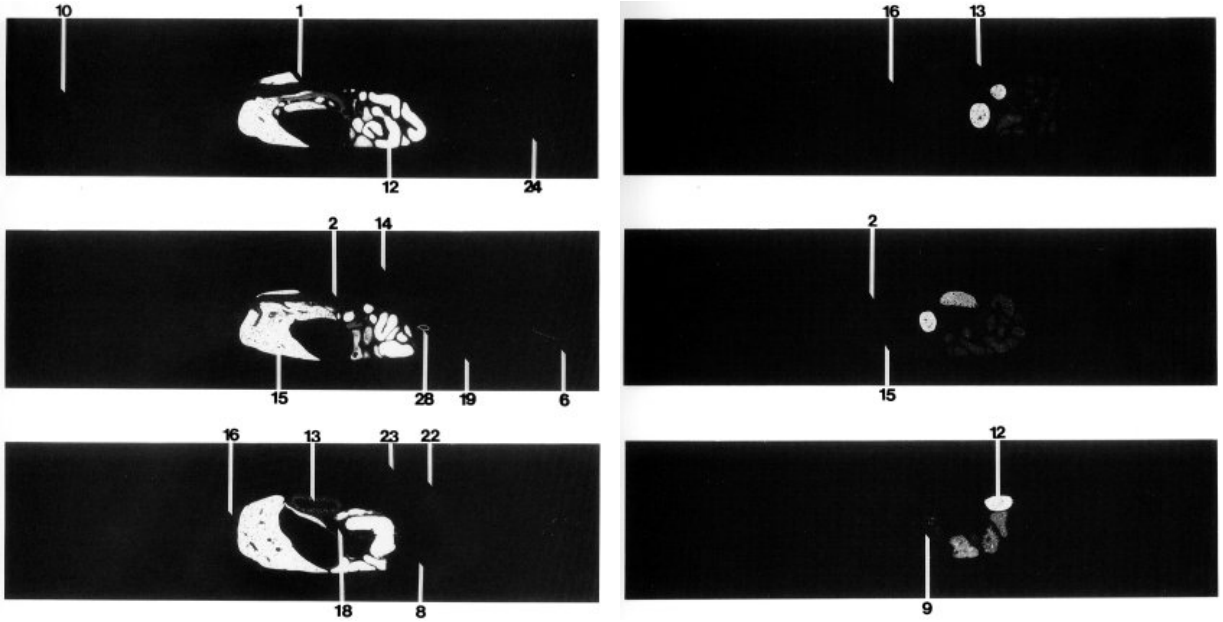
参考：動物データ（ラット）

雄ラットに[^{14}C]ロサルタンカリウム 10mg/kg を経口投与し、経時的に全身オートラジオグラムを作製した。投与後 1 時間及び 4 時間では、胃内容物、腸内容物、肝臓及び膀胱内尿に最も高い放射能が認められ、脳の放射能は最も低い値であった。投与後 8 時間では腸内容物、肝臓、膀胱内尿に最も高い放射能が認められ、ついで腎臓、血液、肺、靭帯、陰茎に比較的高い放射能が認められた。投与後 24 時間では、全体の放射能は低下し、血液、腎臓、肺の放射能は痕跡程度であった。投与後 48 時間では、全体の放射能はさらに低下し、腸内容物に低い放射能が認められるのみであった[34)]。

投与 1 時間後　　投与 4 時間後



投与 8 時間後　　投与 24 時間後



雄ラットにおける〔^{14}C〕ロサルタン 10mg/kg 単回経口投与後（1, 4, 8 及び 24 時間後）の
全身オートラジオグラム

1：副腎、2：血液、3：骨髄、4：脳、5：褐色脂肪、6：精巣上体、7：眼球、8：筋膜、9：胃内容物、10：ハーダー腺、11：心臓、12：腸内容物、13：腎臓、14：靭帯、15 肝臓、16：肺、17：下顎腺、18：膵蔵、19：陰茎、20：下垂体、21：前立腺、22：骨格筋、23：皮膚、24：精巣、25：胸腺、26：甲状腺、27：舌、28：膀胱内尿

(6) 血漿蛋白結合率

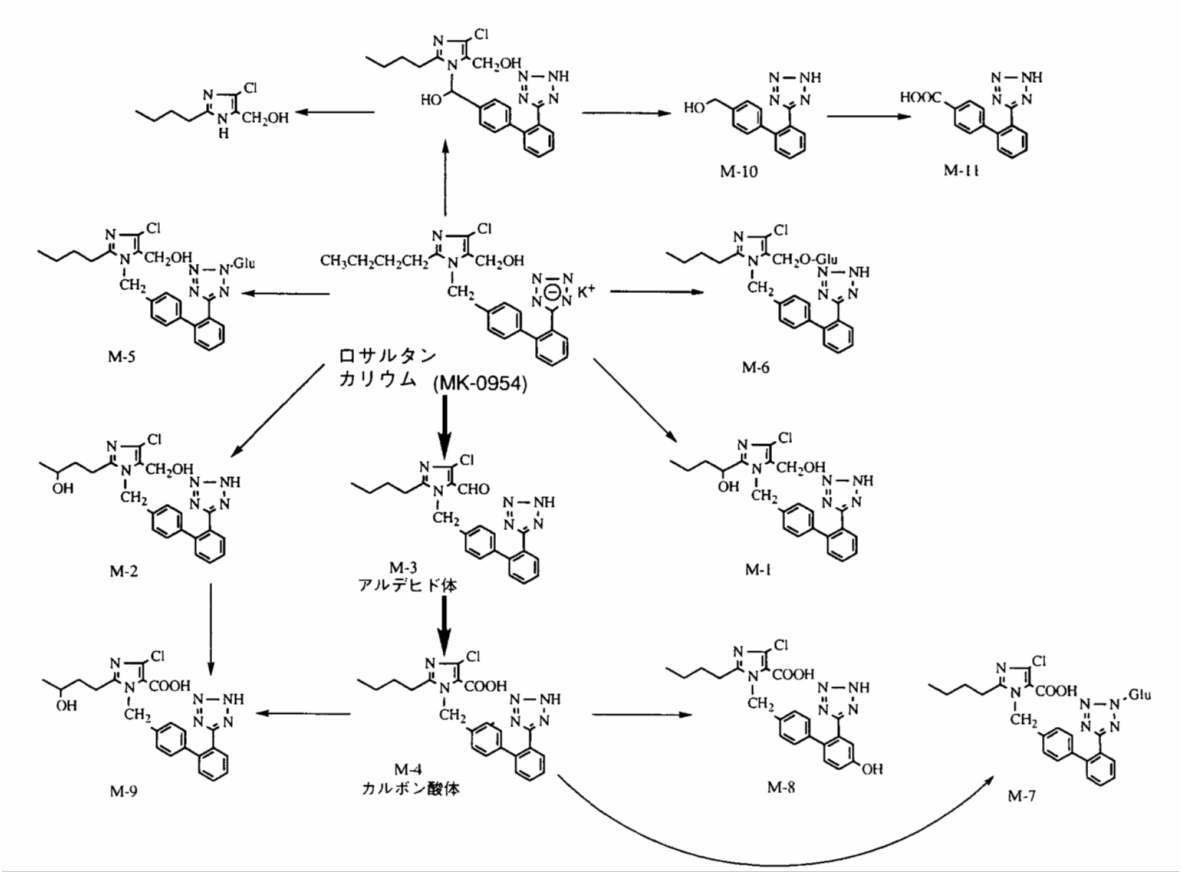
98%以上 [37)]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

各種ヒトチトクローム P450 発現系を用いた *in vitro* 試験からロサルタンの代謝に関与する酵素の分子種は主に CYP2C9 及び 3A4 であることが示されている[38)，39)]。

(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

ヒトにおける主要代謝物は、活性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）である。カルボン酸体はロサルタンよりも 10～40 倍高い活性を有する。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ロサルタン及びその代謝物は胆汁を介した糞便中及び尿中に排泄される。

(2) 排泄率

ロサルタンカリウム 25、50、100 又は 200mg をそれぞれ空腹時に健康成人 6 例に単回経口投与し、尿中排泄率を算出した。投与後 30 時間までのロサルタン及び活性代謝物であるカルボン酸体の尿中排泄率は、それぞれ 3.2～4.1%、6.1～7.9%であった[1)]。

ロサルタン及びカルボン酸体の尿中排泄率

用量 (mg)	尿中排泄率（%）	
	ロサルタン	カルボン酸体
25	3.6±0.9	7.9±1.7
50	3.2±0.9	7.0±1.6
100	4.1±1.1	7.0±1.4
200	3.7±1.6	6.1±1.6

注）本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

〈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。

（参考：外国データ）

健康成人 6 例に[^{14}C]ロサルタンカリウム 100mg を単回経口投与したところ、放射活性の 58%が糞便中から、35%が尿中から回収された。

8. トランスポーターに関する情報

ロサルタンは、P-糖蛋白質の基質であるが、MRP-1 や MRP-2 の基質ではない。P-糖蛋白質を介するロサルタンの輸送は、シクロスポリン及びビンブラスチンにより阻害される[40)]。またロサルタンは、P-糖蛋白質及び BCRP を阻害しない（*in vitro* 試験）[41)]。

ロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体は、P-糖蛋白質、MRP-1 及び MRP-2 の基質ではない。その輸送はシクロスポリン及びビンブラスチンにより阻害される（*in vitro* 試験）[40)]。

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

透析されない[42)]

(2) 血液透析

透析されない[43)]

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎障害患者

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 [44]。

(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 50 mg 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 [45]。

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（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 50 mg 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。

注）本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

〈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。

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］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 本剤投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。
2.2 「Ⅷ．6．（5）妊婦」の項参照
2.3 本剤によりときに AST・ALT の上昇が副作用として認められること、また本剤が主に肝臓で代謝され、胆汁中に排泄されること等を考慮した。
「Ⅷ．6．（3）肝機能障害患者」の項参照
2.4 本剤との併用によりレニン・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。

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」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」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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 効能追加の根拠となった大規模国際共同治験（RENAAL 試験）において低血圧関連の有害事象が報告されたこと、及び糖尿病性腎症の進行した患者の多くでは薬剤の投与に関わらず自律神経障害に起因する起立性低血圧を発症しやすいことから、『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。』を記載し、低血圧関連の副作用発現に対して注意喚起することとした。

8.3 手術時の侵襲、出血等によって血圧の低下が起こることもあるので、一般に降圧剤の手術前投与は望ましくない。

8.5 腎障害を有する患者では腎性貧血を生じる可能性があること、また、腎障害を合併している患者に本剤を投与すると、貧血の発現頻度が高くなることが示されていることから、記載した。

8.6 糖尿病性腎症患者では、高カリウム血症及び腎障害があらわれやすいことから、記載した。

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

9.1 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 厳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］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 両側性腎動脈狭窄の患者や片腎で腎動脈狭窄のある患者において、アンジオテンシンⅡは輸出細動脈を収縮させて GFR を保持するように働いている。このような状態で本剤を投与すると輸出細動脈の収縮が生じ難くなり、糸球体の灌流圧が低下し GFR の低下をきたすと考えられる。

9.1.2 本剤がアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性がある。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

9.1.3 脳血管障害を有する高血圧症患者の降圧治療では、過度の降圧により脳灌流圧を低下させることがあり、これに伴う脳循環不全症状（めまい、頭重感、意欲の低下など）や脳血栓症を誘発しないよう注意が必要である。

9.1.4 レニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤共通の注意事項といえる。上記の患者では、一般にレニン・アンジオテンシン系が亢進していることが多く、本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすおそれがあるため低用量から開始することが必要である。

(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］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.2.1 血清クレアチニンが 3.0mg/dL 以上の腎障害を有する高血圧症患者において、本剤の投与により血清クレアチニンが上昇する傾向が認められた。[8)] 腎障害を有する患者は一般に血清クレアチニン値については、ACE 阻害薬に関する米国合同委員会第 5 次勧告を参考に「2.5mg/dL 以上」と設定した。なお、「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」の効能追加の根拠となった大規模国際共同治験（RENAAL 試験）に参加した患者においては、高血圧症に関する承認申請時の臨床試験及び市販後調査における腎障害のない患者と比較して高カリウム血症の頻度が高かった。そのため、重篤な腎障害のある患者では一般に高カリウム血症が高頻度に発現する可能性が示唆されることから、『高カリウム血症があらわれやすい。』を追記し、注意喚起することとした。

9.2.2 レニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤共通の注意事項といえる。上記の患者では、一般にレニン・アンジオテンシン系が亢進していることが多く、本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすおそれがあるため低用量から開始することが必要である。

(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］

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照

(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[46)、47)]。

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。

（解説）

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において、妊娠中の曝露による児への影響が疑われる症例の集積状況を踏まえ、また添付文書で妊婦に投与しないよう注意喚起しているにもかかわらず、これらの薬剤で症例報告が継続しており、妊娠する可能性のある女性への使用に関する注意が必要であることから記載した。

(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 10～100 mg/kg/日投与した試験において、100 mg/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 5 mg/kg/日であった[48)、49)]。

(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 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ル・トリメトプリム	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。
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。

（解説）
本剤にはアルドステロン分泌抑制作用が認められていることより、尿中へのカリウム排泄抑制作用を有する可能性が示唆されている。従って、カリウム保持性利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用によりカリウム貯留作用が増強し、血清カリウム値が上昇する可能性があり、特に腎機能障害患者では生じやすい。また、海外でインドメタシン以外も含めた非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による相互作用の報告、リチウムとの併用によるリチウム中毒の報告がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には注意が必要である。薬剤以外では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、摂取は避けるべきである。

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 **血管性浮腫**（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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）高血圧症

①副作用

副作用の発現状況一覧表

＜臨床試験、使用成績調査＞

	高血圧症承認時迄の試験	使用成績調査	合計
調査施設数	122	1,245	1,344
調査症例数	709	5,729	6,438
副作用等の発現症例数	71	249	320
副作用等の発現件数	101	337	438
副作用等の発現症例率	10.01%	4.35%	4.97%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血液およびリンパ系障害		8（0.14）	8（0.12）
貧血		8（0.14）	8（0.12）
代謝および栄養障害	1（0.14）	17（0.30）	18（0.28）
高コレステロール血症	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
糖尿病		1（0.02）	1（0.02）
耐糖能障害		1（0.02）	1（0.02）
高カリウム血症		9（0.16）	9（0.14）
低カリウム血症		1（0.02）	1（0.02）
高尿酸血症		3（0.05）	3（0.05）
食欲減退		1（0.02）	1（0.02）
精神障害	2（0.28）	4（0.07）	6（0.09）
幻聴		1（0.02）	1（0.02）
不眠症	2（0.28）	3（0.05）	5（0.08）
神経系障害	22（3.10）	59（1.03）	81（1.26）
脳梗塞		2（0.03）	2（0.03）
意識レベルの低下		1（0.02）	1（0.02）
浮動性めまい	7（0.99）	34（0.59）	41（0.64）
体位性めまい	2（0.28）	6（0.10）	8（0.12）
味覚異常		2（0.03）	2（0.03）
ジスキネジー		1（0.02）	1（0.02）
頭部不快感		1（0.02）	1（0.02）
頭痛	13（1.83）	12（0.21）	25（0.39）
感覚減退	1（0.14）	4（0.07）	5（0.08）
傾眠	1（0.14）	2（0.03）	3（0.05）
口の錯感覚		1（0.02）	1（0.02）
眼障害	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
眼瞼浮腫	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
耳および迷路障害	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
耳鳴	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
心臓障害	2（0.28）	7（0.12）	9（0.14）
心房細動		2（0.03）	2（0.03）
房室ブロック		1（0.02）	1（0.02）
右脚ブロック	1（0.14）		1（0.02）
動悸	1（0.14）	5（0.09）	6（0.09）
血管障害	4（0.56）	12（0.21）	16（0.25）
血圧変動		1（0.02）	1（0.02）
潮紅	3（0.42）	5（0.09）	8（0.12）
低血圧	1（0.14）	3（0.05）	4（0.06）

（続き）

副作用等の種類	高血圧症承認時迄の試験	使用成績調査	合計
	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
起立性低血圧		2（0.03）	2（0.03）
末梢冷感		1（0.02）	1（0.02）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.28）	19（0.33）	21（0.33）
咳嗽	1（0.14）	16（0.28）	17（0.26）
呼吸困難		1（0.02）	1（0.02）
鼻出血	1（0.14）		1（0.02）
咽頭不快感		2（0.03）	2（0.03）
胃腸障害	12（1.69）	18（0.31）	30（0.47）
腹部膨満		1（0.02）	1（0.02）
上腹部痛		3（0.05）	3（0.05）
アフタ性口内炎		1（0.02）	1（0.02）
口唇炎	2（0.28）		2（0.03）
便秘	1（0.14）		1（0.02）
下痢	1（0.14）		1（0.02）
軟便		1（0.02）	1（0.02）
消化不良		3（0.05）	3（0.05）
胃潰瘍		1（0.02）	1（0.02）
胃腸障害		1（0.02）	1（0.02）
消化器不調		1（0.02）	1（0.02）
悪心	3（0.42）	2（0.03）	5（0.08）
嘔吐	3（0.42）	1（0.02）	4（0.06）
食道不快感	1（0.14）		1（0.02）
口腔内不快感	1（0.14）		1（0.02）
胃不快感	2（0.28）	1（0.02）	3（0.05）
急性膵炎		1（0.02）	1（0.02）
口内炎	1（0.14）		1（0.02）
口の感覚鈍麻		2（0.03）	2（0.03）
肝胆道系障害	1（0.14）	11（0.19）	12（0.19）
肝機能異常	1（0.14）	7（0.12）	8（0.12）
肝障害		4（0.07）	4（0.06）
皮膚および皮下組織障害	6（0.85）	22（0.38）	28（0.43）
水疱性皮膚炎		1（0.02）	1（0.02）
薬剤性皮膚炎		2（0.03）	2（0.03）
湿疹		2（0.03）	2（0.03）
発疹	3（0.42）	6（0.10）	9（0.14）
顔面浮腫		4（0.07）	4（0.06）
類天疱瘡		1（0.02）	1（0.02）
そう痒症	2（0.28）	6（0.10）	8（0.12）
そう痒性皮疹		1（0.02）	1（0.02）
蕁麻疹	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
中毒性皮疹		1（0.02）	1（0.02）
多汗症		1（0.02）	1（0.02）
筋骨格系および結合組織障害	3（0.42）	1（0.02）	4（0.06）
筋固縮	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
筋痛	2（0.28）		2（0.03）
腎および尿路障害	2（0.28）	14（0.24）	16（0.25）
蛋白尿		2（0.03）	2（0.03）
腎障害		4（0.07）	4（0.06）
腎機能不全		1（0.02）	1（0.02）
腎機能障害		5（0.09）	5（0.08）

（続き）

副作用等の種類	高血圧症承認時迄の試験	使用成績調査	合計
	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
頻尿	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
尿異常	1（0.14）		1（0.02）
血尿		1（0.02）	1（0.02）
生殖系および乳房障害	1（0.14）		1（0.02）
性器出血	1（0.14）		1（0.02）
全身障害および投与局所様態	10（1.41）	28（0.49）	38（0.59）
胸部不快感		2（0.03）	2（0.03）
胸痛	2（0.28）		2（0.03）
疲労	1（0.14）		1（0.02）
異常感	2（0.28）	8（0.14）	10（0.16）
冷感		1（0.02）	1（0.02）
熱感	2（0.28）		2（0.03）
足のもつれ		1（0.02）	1（0.02）
倦怠感	3（0.42）	10（0.17）	13（0.20）
浮腫	1（0.14）	2（0.03）	3（0.05）
末梢性浮腫	1（0.14）	2（0.03）	3（0.05）
口渇		2（0.03）	2（0.03）
臨床検査	12（1.69）	67（1.17）	79（1.23）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4（0.56）	8（0.14）	12（0.19）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（0.56）	6（0.10）	10（0.16）
血中アルカリホスファターゼ増加		3（0.05）	3（0.05）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		2（0.03）	2（0.03）
血中塩化物増加		1（0.02）	1（0.02）
血中コレステロール増加		2（0.03）	2（0.03）
血中クレアチニン増加	3（0.42）	19（0.33）	22（0.34）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.14）	1（0.02）	2（0.03）
血中カリウム増加	3（0.42）	7（0.12）	10（0.16）
血圧低下		4（0.07）	4（0.06）
血圧上昇		1（0.02）	1（0.02）
血中尿素増加	1（0.14）	17（0.30）	18（0.28）
血中尿酸増加		5（0.09）	5（0.08）
ヘマトクリット減少	1（0.14）	5（0.09）	6（0.09）
ヘモグロビン減少	1（0.14）	5（0.09）	6（0.09）
血小板数減少		3（0.05）	3（0.05）
総蛋白減少		3（0.05）	3（0.05）
赤血球数減少	1（0.14）	3（0.05）	4（0.06）
白血球数増加	1（0.14）	5（0.09）	6（0.09）
便潜血陽性		1（0.02）	1（0.02）
尿量減少	1（0.14）		1（0.02）
尿量増加	1（0.14）		1（0.02）
尿潜血陽性	－	1（0.02）	1（0.02）
尿中蛋白陽性	1（0.14）		1（0.02）
抗核因子陽性	1（0.14）		1（0.02）

＜特定使用成績調査（5 年間の長期に関する調査：J-HEALTH）＞

時　期	特定使用成績調査
調査施設数	3658
調査症例数	29850
副作用等の発現症例数	1081
副作用等の発現件数	1429
副作用等の発現症例率	3.62%

副作用等の種類	種類別発現 症例率(件数)率(%)
感染症および寄生虫症	6（0.02）
気管支炎	2（0.01）
慢性副鼻腔炎	1（0.00）
C 型肝炎	1（0.00）
鼻咽頭炎	1（0.00）
肺炎	1（0.00）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11（0.04）
急性骨髄性白血病	1（0.00）
副腎腺腫	1（0.00）
乳癌	1（0.00）
胃癌	1（0.00）
白血病	1（0.00）
リンパ腫	1（0.00）
直腸癌	1（0.00）
舌の悪性新生物、病期不明	1（0.00）
肺の悪性新生物	2（0.01）
大腸癌	1（0.00）
血液およびリンパ系障害	51（0.17）
貧血	44（0.15）
鉄欠乏性貧血	3（0.01）
正色素性正球性貧血	1（0.00）
汎血球減少症	2（0.01）
血小板減少症	1（0.00）
腎性貧血	1（0.00）
内分泌障害	2（0.01）
甲状腺機能亢進症	2（0.01）
代謝および栄養障害	76（0.25）
食欲不振	3（0.01）
糖尿病	5（0.02）
耐糖能障害	1（0.00）
痛風	3（0.01）
高コレステロール血症	12（0.04）
高カリウム血症	20（0.07）
高トリグリセリド血症	4（0.01）
高尿酸血症	13（0.04）
低血糖症	2（0.01）
低カリウム血症	3（0.01）
低ナトリウム血症	1（0.00）
低蛋白血症	3（0.01）
食欲減退	2（0.01）
高脂血症	6（0.02）
高アミラーゼ血症	1（0.00）

副作用等の種類	種類別発現 症例率（件数）率（%）
精神障害	11（0.04）
不安	1（0.00）
うつ病	2（0.01）
早朝覚醒	1（0.00）
不眠症	8（0.03）
神経症	1（0.00）
緊張	1（0.00）
神経系障害	229（0.77）
意識変容状態	1（0.00）
大脳動脈塞栓症	1（0.00）
脳出血	8（0.03）
脳梗塞	26（0.09）
認知症	1（0.00）
アルツハイマー型認知症	1（0.00）
注意力障害	1（0.00）
浮動性めまい	89（0.30）
体位性めまい	19（0.06）
味覚異常	9（0.03）
頭部不快感	4（0.01）
頭痛	48（0.16）
感覚鈍麻	6（0.02）
意識消失	2（0.01）
記憶障害	2（0.01）
片頭痛	1（0.00）
錯感覚	1（0.00）
傾眠	7（0.02）
くも膜下出血	2（0.01）
失神	3（0.01）
一過性脳虚血発作	5（0.02）
振戦	1（0.00）
三叉神経痛	1（0.00）
ラクナ梗塞	1（0.00）
塞栓性脳梗塞	1（0.00）
パーキンソン病	1（0.00）
眼障害	10（0.03）
眼の異常感	1（0.00）
眼痛	1（0.00）
眼瞼浮腫	1（0.00）
流涙増加	1（0.00）
黄斑変性	1（0.00）
網膜出血	1（0.00）
視力低下	1（0.00）
視覚障害	1（0.00）

（続き）

副作用等の種類	種類別発現 症例率(件数)率(%)
硝子体出血	1（0.00）
眼部不快感	1（0.00）
耳および迷路障害	11（0.04）
耳鳴	8（0.03）
回転性めまい	2（0.01）
前庭障害	1（0.00）
心臓障害	92（0.31）
急性心筋梗塞	4（0.01）
狭心症	4（0.01）
不整脈	1（0.00）
心房細動	9（0.03）
完全房室ブロック	1（0.00）
第一度房室ブロック	1（0.00）
徐脈	1（0.00）
左脚ブロック	1（0.00）
右脚ブロック	4（0.01）
心不全	1（0.00）
急性心不全	1（0.00）
うっ血性心不全	3（0.01）
心拡大	1（0.00）
冠動脈疾患	1（0.00）
肥大型心筋症	1（0.00）
心筋梗塞	1（0.00）
動悸	26（0.09）
プリンツメタル狭心症	2（0.01）
洞不全症候群	1（0.00）
洞性徐脈	1（0.00）
洞性頻脈	2（0.01）
上室性期外収縮	5（0.02）
上室性頻脈	1（0.00）
頻脈	5（0.02）
発作性頻脈	2（0.01）
心室性期外収縮	17（0.06）
心室性頻脈	1（0.00）
血管障害	32（0.11）
潮紅	3（0.01）
高血圧	1（0.00）
低血圧	17（0.06）
起立性低血圧	5（0.02）
末梢循環不全	1（0.00）
血栓性静脈炎	1（0.00）
ほてり	5（0.02）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66（0.22）
喘息	2（0.01）
慢性気管支炎	2（0.01）
咳嗽	43（0.14）
発声障害	3（0.01）
呼吸困難	4（0.01）
鼻出血	1（0.00）

副作用等の種類	種類別発現 症例率（件数）率（%）
間質性肺疾患	2（0.01）
鼻閉	1（0.00）
湿性咳嗽	1（0.00）
上気道の炎症	1（0.00）
咽喉頭不快感	8（0.03）
胃腸障害	90（0.30）
腹部不快感	2（0.01）
腹痛	1（0.00）
上腹部痛	4（0.01）
アフタ性口内炎	1（0.00）
口唇炎	2（0.01）
便秘	5（0.02）
下痢	11（0.04）
穿孔性十二指腸潰瘍	1（0.00）
消化不良	6（0.02）
胃潰瘍	6（0.02）
出血性胃潰瘍	1（0.00）
胃炎	6（0.02）
萎縮性胃炎	1（0.00）
出血性胃炎	1（0.00）
歯肉障害	1（0.00）
歯肉肥厚	1（0.00）
歯肉痛	1（0.00）
歯肉腫脹	2（0.01）
舌炎	1（0.00）
過敏性腸症候群	1（0.00）
大腸穿孔	1（0.00）
口唇腫脹	1（0.00）
悪心	13（0.04）
口腔内不快感	2（0.01）
腹膜炎	1（0.00）
逆流性食道炎	3（0.01）
胃不快感	14（0.05）
口内炎	3（0.01）
舌腫脹	1（0.00）
嘔吐	1（0.00）
心窩部不快感	1（0.00）
食道不快感	1（0.00）
口の感覚鈍麻	3（0.01）
口の錯感覚	1（0.00）
肝胆道系障害	87（0.29）
胆石症	2（0.01）
肝臓うっ血	1（0.00）
肝機能異常	61（0.20）
脂肪肝	3（0.01）
肝炎	2（0.01）
高ビリルビン血症	4（0.01）
肝障害	16（0.05）
胆管拡張	1（0.00）

（続き）

副作用等の種類	種類別発現 症例率(件数)率(%)
皮膚および皮下組織障害	71（0.24）
皮膚炎	2（0.01）
アレルギー性皮膚炎	2（0.01）
薬疹	5（0.02）
湿疹	12（0.04）
紅斑	5（0.02）
光線過敏性反応	3（0.01）
痒疹	1（0.00）
そう痒症	9（0.03）
発疹	21（0.07）
全身性皮疹	2（0.01）
蕁麻疹	9（0.03）
全身性そう痒症	3（0.01）
筋骨格系および結合組織障害	16（0.05）
関節痛	1（0.00）
背部痛	2（0.01）
関節硬直	1（0.00）
筋痙縮	1（0.00）
筋痛	3（0.01）
骨関節炎	1（0.00）
骨粗鬆症	1（0.00）
四肢痛	2（0.01）
横紋筋融解	3（0.01）
変形性脊椎炎	1（0.00）
筋骨格硬直	2（0.01）
腎および尿路障害	44（0.15）
高窒素血症	3（0.01）
尿管結石	1（0.00）
排尿困難	1（0.00）
腎炎	1（0.00）
腎結石症	1（0.00）
ネフローゼ症候群	2（0.01）
夜間頻尿	1（0.00）
頻尿	1（0.00）
蛋白尿	3（0.01）
腎障害	4（0.01）
腎不全	4（0.01）
慢性腎不全	2（0.01）
尿閉	1（0.00）
腎機能障害	21（0.07）
生殖系および乳房障害	2（0.01）
女性化乳房	1（0.00）
外陰腟灼熱感	1（0.00）
全身障害および投与局所様態	101（0.34）
無力症	4（0.01）
胸部不快感	8（0.03）

副作用等の種類	種類別発現 症例率（件数）率（%）
胸痛	4（0.01）
死亡	8（0.03）
溺死	1（0.00）
薬物相互作用	2（0.01）
顔面浮腫	6（0.02）
疲労	1（0.00）
異常感	26（0.09）
冷感	1（0.00）
歩行障害	1（0.00）
倦怠感	15（0.05）
浮腫	6（0.02）
末梢性浮腫	12（0.04）
末梢冷感	1（0.00）
発熱	3（0.01）
苦悶感	1（0.00）
突然死	2（0.01）
治療効果減弱	2（0.01）
口渇	2（0.01）
有害事象	2（0.01）
臨床検査	251（0.84）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28（0.09）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26（0.09）
血中ビリルビン増加	10（0.03）
血中非抱合ビリルビン増加	1（0.00）
血中コレステロール減少	1（0.00）
血中コレステロール増加	7（0.02）
血中クレアチン増加	1（0.00）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	32（0.11）
血中クレアチニン異常	1（0.00）
血中クレアチニン減少	1（0.00）
血中クレアチニン増加	17（0.06）
血中ブドウ糖増加	3（0.01）
血中鉄異常	1（0.00）
血中乳酸脱水素酵素増加	17（0.06）
血中カリウム減少	3（0.01）
血中カリウム増加	6（0.02）
血圧低下	35（0.12）
血圧上昇	4（0.01）
血中トリグリセリド増加	5（0.02）
血中尿素異常	1（0.00）
血中尿素増加	30（0.10）
血中尿酸	1（0.00）
血中尿酸増加	7（0.02）

（続き）

副作用等の種類	種類別発現 症例率(件数)率(%)
心電図異常	4（0.01）
心電図 QT 延長	1（0.00）
心電図 ST 部分下降	2（0.01）
心電図 T 波振幅減少	1（0.00）
好酸球数増加	1（0.00）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	2（0.01）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25（0.08）
尿中ブドウ糖陽性	1（0.00）
グリコヘモグロビン増加	2（0.01）
ヘマトクリット減少	3（0.01）
尿中血陽性	10（0.03）
ヘモグロビン異常	1（0.00）
ヘモグロビン減少	7（0.02）
心拍数増加	1（0.00）
高比重リポ蛋白減少	4（0.01）
臨床検査異常	1（0.00）
脂質異常	1（0.00）
肝機能検査異常	1（0.00）
低比重リポ蛋白減少	1（0.00）
低比重リポ蛋白増加	5（0.02）
血小板数減少	12（0.04）
総蛋白減少	4（0.01）
総蛋白増加	1（0.00）
尿蛋白	3（0.01）
赤血球数異常	1（0.00）
赤血球数減少	5（0.02）
白血球数減少	7（0.02）
白血球数増加	1（0.00）
心電図 ST-T 部分下降	1（0.00）
血小板数増加	2（0.01）
尿中蛋白陽性	4（0.01）
血中アルカリホスファターゼ増加	8（0.03）
尿量減少	1（0.00）
血液検査異常	1（0.00）
外科および内科処置	1（0.00）
リハビリテーション療法	1（0.00）

②臨床検査値異常（高血圧症承認時までの成績）

臨床検査値異常の種類		異常件数/検査実施例数	臨床検査値異常の種類		異常件数/検査実施例数
血液学的検査	赤血球（↓）	10/699（1.4）	血液生化学検査	総コレステロール（↑）	11/675（1.6）
	白血球（↑）	4/699（0.6）		CK（CPK）（↑）	15/557（2.7）
	白血球（↓）	3/699（0.4）		電解質　Na（↓）	2/706（0.3）
	分画　分節好中球（↑）	1/272（0.4）		電解質　K（↑）	6/706（0.8）
	分画　分節好中球（↓）	1/272（0.4）		電解質　K（↓）	3/706（0.4）
	分画　好中球（↑）	3/638（0.5）		電解質　Cl（↑）	2/705（0.3）
	分画　好中球（↓）	1/638（0.2）		電解質　Ca（↓）	5/645（0.8）
	分画　好酸球（↑）	8/612（1.3）		電解質　P（↑）	3/614（0.5）
	分画　好酸球（↓）	1/612（0.2）		電解質　P（↓）	3/614（0.5）
	分画　単球（↑）	2/612（0.3）		尿酸（↑）	8/688（1.2）
	分画　単球（↓）	2/612（0.3）		尿酸（↓）	1/688（0.1）
	分画　リンパ球（↓）	3/615（0.5）		血糖（↑）	3/303（1.0）
	ヘモグロビン（↓）	6/698（0.9）	尿検査	蛋白	5/641（0.8）
	ヘマトクリット（↓）	8/699（1.1）		糖	2/641（0.3）
	血小板（↓）	2/673（0.3）		潜血	5/638（0.8）
血液生化学検査	AST（GOT）（↑）	15/704（2.1）		沈査　赤血球	3/552（0.5）
	ALT（GPT）（↑）	19/704（2.7）		沈査　白血球	1/553（0.2）
	Al-P（↑）	7/693（1.0）		沈査　円柱	3/543（0.6）
	LDH（↑）	10/691（1.4）	免疫学的検査	CRP	5/448（1.1）
	BUN（↑）	8/697（1.1）		抗核抗体	3/56（5.4）
	血清クレアチニン（↑）	6/697（0.9）			
	総蛋白（↓）	3/704（0.4）	その他	後骨髄球	1/1（100.0）
	アルブミン（↓）	1/653（0.2）			

2)高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病患者における糖尿病性腎症

①副作用

＜臨床試験（RENAAL 試験：国内症例）、特定使用成績調査＞

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査施設数	25	182	207
調査症例数	44	780	824
副作用等の発現症例数	15	40	55
副作用等の発現件数	22	49	71
副作用等の発現症例率	34.09%	5.13%	6.67%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血液およびリンパ系障害	1（2.27）	2（0.26）	3（0.36）
貧血	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
血小板減少症		1（0.13）	1（0.12）
代謝および栄養障害	5（11.36）	11（1.41）	16（1.94）
糖尿病		1（0.13）	1（0.12）
高カリウム血症	5（11.36）	8（1.03）	13（1.58）
高尿酸血症		2（0.26）	2（0.24）
精神障害		1（0.13）	1（0.12）
不眠症		1（0.13）	1（0.12）
神経系障害	4（9.09）	5（0.64）	9（1.09）
脳幹出血		1（0.13）	1（0.12）
脳梗塞	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
脳血管発作	1（2.27）		1（0.12）
浮動性めまい	3（6.82）	2（0.26）	5（0.61）
体位性めまい		1（0.13）	1（0.12）
感覚鈍麻		1（0.13）	1（0.12）
心臓障害		1（0.13）	1（0.12）
心房細動		1（0.13）	1（0.12）
血管障害	3（6.82）	4（0.51）	7（0.85）
血圧変動	1（2.27）		1（0.12）
高血圧		2（0.26）	2（0.24）
低血圧	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
起立性低血圧	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1（0.13）	1（0.12）
口腔咽頭痛		1（0.13）	1（0.12）
胃腸障害	1（2.27）	3（0.38）	4（0.49）
下痢	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
消化不良		1（0.13）	1（0.12）
腸炎		1（0.13）	1（0.12）
皮膚および皮下組織障害	1（2.27）	5（0.64）	6（0.73）
アレルギー性皮膚炎		1（0.13）	1（0.12）
そう痒症		1（0.13）	1（0.12）
発疹	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
蕁麻疹		2（0.26）	2（0.24）
腎および尿路障害	2（4.55）	5（0.64）	7（0.85）
腎不全	2（4.55）	1（0.13）	3（0.36）
慢性腎不全	1（2.27）		1（0.12）
糖尿病性腎症		1（0.13）	1（0.12）
腎機能障害		3（0.38）	3（0.36）
全身障害および投与局所様態	2（4.55）		2（0.24）
浮腫	2（4.55）		2（0.24）
臨床検査	1（2.27）	9（1.15）	10（1.21）
血中クレアチニン増加		6（0.77）	6（0.73）
血中カリウム増加		2（0.26）	2（0.24）
血圧低下	1（2.27）	1（0.13）	2（0.24）
血中尿酸増加		1（0.13）	1（0.12）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜臨床試験：RENAAL 試験（全例）＞

解析対象例数	751
副作用発現例数（%）	129（17.2）

副作用	ロサルタン群（n=751）		プラセボ群（n=762）	
	発現例数	（%）	発現例数	（%）
副作用発現例数	129	（17.2）	106	（13.9）
全身/不特定部位	**53**	**（7.1）**	**48**	**（6.3）**
腹痛	0	（0.0）	1	（0.1）
無力症/疲労	12	（1.6）	6	（0.8）
腹部膨満感	1	（0.1）	1	（0.1）
悪寒	0	（0.0）	3	（0.4）
虚脱	1	（0.1）	0	（0.0）
浮動性めまい	34	（4.5）	28	（3.7）
浮腫	3	（0.4）	2	（0.3）
顔面浮腫	0	（0.0）	2	（0.3）
ほてり	0	（0.0）	1	（0.1）
下肢浮腫	0	（0.0）	2	（0.3）
倦怠感	1	（0.1）	1	（0.1）
起立性めまい	3	（0.4）	7	（0.9）
起立性失神寸前の状態	1	（0.1）	1	（0.1）
発汗	1	（0.1）	0	（0.0）
失神寸前の状態	3	（0.4）	0	（0.0）
失神	1	（0.1）	2	（0.3）
上気道感染	1	（0.1）	0	（0.0）
温感	1	（0.1）	1	（0.1）
心血管系	**41**	**（5.5）**	**30**	**（3.9）**
血圧低下	3	（0.4）	0	（0.0）
血圧変動	1	（0.1）	1	（0.1）
血圧上昇	1	（0.1）	0	（0.0）
徐脈	3	（0.4）	1	（0.1）
心疾患	0	（0.0）	1	（0.1）
脳梗塞	1	（0.1）	1	（0.1）
脳血管発作	1	（0.1）	0	（0.0）
うっ血性心不全	0	（0.0）	5	（0.7）
第一度房室ブロック	0	（0.0）	1	（0.1）
高血圧	5	（0.7）	8	（1.0）
低血圧	19	（2.5）	10	（1.3）
結節性調律	1	（0.1）	1	（0.1）
起立性低血圧	7	（0.9）	4	（0.5）
QT 間隔延長	0	（0.0）	1	（0.1）
肺高血圧症	1	（0.1）	0	（0.0）
頻脈	1	（0.1）	0	（0.0）
第三度房室ブロック	1	（0.1）	0	（0.0）
一過性脳虚血発作	0	（0.0）	1	（0.1）
消化器官系	**13**	**（1.7）**	**13**	**（1.7）**
便秘	3	（0.4）	4	（0.5）
下痢	6	（0.8）	2	（0.3）
消化器系疾患	0	（0.0）	1	（0.1）
口内乾燥	0	（0.0）	2	（0.3）
消化不良	0	（0.0）	1	（0.1）
胃潰瘍	1	（0.1）	0	（0.0）

（続き）

副作用	ロサルタン群（n=751）		プラセボ群（n=762）	
	発現例数	（%）	発現例数	（%）
胃腸炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔気	3	(0.4)	3	(0.4)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.1)
内分泌系	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
糖尿病性血管障害	0	(0.0)	1	(0.1)
コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.1)
目、耳、鼻、咽喉	**4**	**(0.5)**	**5**	**(0.7)**
霧視	0	(0.0)	1	(0.1)
白内障	1	(0.1)	0	(0.0)
複視	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜障害	1	(0.1)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.1)
前庭障害	0	(0.0)	1	(0.1)
発声障害	0	(0.0)	2	(0.3)
血液及びリンパ系	**1**	**(0.1)**	**1**	**(0.1)**
貧血	1	(0.1)	1	(0.1)
免疫系	**1**	**(0.1)**	**2**	**(0.3)**
血管浮腫	1	(0.1)	2	(0.3)
代謝及び栄養	**30**	**(4.0)**	**9**	**(1.2)**
アシドーシス	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.1)
高カリウム血症	28	(3.7)	6	(0.8)
低血糖症	0	(0.0)	1	(0.1)
血清クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.1)
体重増加	2	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格系	**7**	**(0.9)**	**4**	**(0.5)**
足首の痛み	1	(0.1)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
痛風	0	(0.0)	1	(0.1)
下肢痛	1	(0.1)	1	(0.1)
筋痙攣	1	(0.1)	1	(0.1)
筋力低下	4	(0.5)	1	(0.1)
筋痛	0	(0.0)	1	(0.1)
横紋筋融解症	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系	**10**	**(1.3)**	**15**	**(2.0)**
アカシジア	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	4	(0.5)	8	(1.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	3	(0.4)
錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	4	(0.5)	1	(0.1)
回転性眩暈	1	(0.1)	3	(0.4)
精神系	**2**	**(0.3)**	**1**	**(0.1)**
不安	0	(0.0)	1	(0.1)
錯乱	1	(0.1)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.1)
神経過敏	1	(0.1)	0	(0.0)

（続き）

副作用	ロサルタン群（n=751）		プラセボ群（n=762）	
	発現例数	（%）	発現例数	（%）
呼吸器系	**5**	**(0.7)**	**5**	**(0.7)**
咳嗽	4	(0.5)	4	(0.5)
呼吸困難	1	(0.1)	1	(0.1)
皮膚及び皮膚付属器官系	**7**	**(0.9)**	**10**	**(1.3)**
メラニン増加症	1	(0.1)	0	(0.0)
非特異的皮膚障害	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	5	(0.7)	6	(0.8)
発疹	2	(0.3)	3	(0.4)
泌尿生殖器系	8	(1.1)	10	(1.3)
急性腎不全	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性腎不全	2	(0.3)	0	(0.0)
末期腎不全	1	(0.1)	1	(0.1)
インポテンス	0	(0.0)	2	(0.3)
多尿	0	(0.0)	1	(0.1)
腎機能不全	5	(0.7)	6	(0.8)

②臨床検査値異常

＜臨床試験：RENAAL 試験（全例）＞

検査実施例数	750
臨床検査値異常発現例数（%）	111（14.8）

臨床検査値異常	ロサルタン群（n=751）		プラセボ群（n=762）	
	発現例/検査例	（%）	発現例/検査例	（%）
発現例数	111/750	(14.8)	57/761	(7.5)
血液生化学検査	**109/750**	**(14.5)**	**54/761**	**(7.1)**
血中尿素上昇	0/9	(0.0)	1/7	(14.3)
血中尿素窒素上昇	10/748	(1.3)	8/756	(1.1)
二酸化炭素分圧減少	2/748	(0.3)	1/756	(0.1)
高比重リポ蛋白低下	1/687	(0.1)	0/690	(0.0)
高コレステロール血症	1/690	(0.1)	1/691	(0.1)
高血糖	1/748	(0.1)	0/756	(0.0)
高カリウム血症	89/748	(11.9)	37/756	(4.9)
高トリグリセライド血症	1/689	(0.1)	1/690	(0.1)
高尿酸血症	2/748	(0.3)	1/756	(0.1)
低比重リポ蛋白上昇	1/670	(0.1)	1/673	(0.1)
血清クレアチニン上昇	30/748	(4.0)	18/756	(2.4)
尿酸上昇	2/748	(0.3)	2/756	(0.3)
血液一般検査	**5/694**	**(0.7)**	**5/695**	**(0.7)**
好酸球増加	3/689	(0.4)	2/684	(0.3)
ヘマトクリット低下	1/690	(0.1)	2/691	(0.3)
ヘモグロビン減少	1/689	(0.1)	2/691	(0.3)
リンパ球減少症	1/689	(0.1)	2/685	(0.3)
尿検査	**0/739**	**(0.0)**	**1/738**	**(0.1)**
蛋白尿	0/695	(0.0)	1/692	(0.1)

◆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

1）高血圧症

①高血圧症承認時まで

背　　景		症例数	副作用発現例数（%）
高血圧症の種類	軽・中等症本態性高血圧症	622	58　(9.3)
	重症高血圧症	34	4　(11.8)
	腎障害を伴う高血圧症	37	8　(21.6)
	その他	16	1　(6.3)
重症度 (WHO 基準)	Ⅰ期	126	7　(5.6)
	Ⅱ期	545	58　(10.6)
	Ⅲ期	37	6　(16.2)
合併症	有り	395	41　(10.4)
	無し	314	30　(9.6)
性別	男	310	22　(7.1)
	女	399	49　(12.3)
年齢	65 未満	553	56　(10.1)
	65 以上	156	15　(9.6)

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ロサルタンカリウムとその活性代謝物であるカルボン酸体についてマウス、ラット、モルモット、イヌを用いて中枢神経系、心循環器系、消化器系、腎機能、自律神経系などの一般薬理試験を行ったところ、ロサルタンカリウム投与による影響としては、マウス（100mg/kg、po）の一般症状で眼瞼下垂と軽度の散瞳を認め、ラット（3mg/kg 以上、sc）でのスコポラミンの学習障害を改善し、呼吸・循環器系ではイヌの静脈内投与（10mg/kg）で血圧および心拍数の低下、呼吸数の増加等を、また消化器系ではラットの経口投与（30mg/kg）で胃液分泌の軽度の抑制を認めた。水および電解質ならびに腎機能に及ぼす影響として、イヌ（3mg/kg、po）で血漿レニン活性（PRA）、尿流量および Na 排泄量の上昇等を認めた。

カルボン酸体については、呼吸・循環器系でイヌの静脈内投与（10mg/kg）により血圧および心拍数の低下を認めたが、その他の項目では影響を認めなかった。

ロサルタンおよびカルボン酸体に認められた上記の作用は、これら化合物の主薬効に起因する作用と考えられ、臨床投与量の範囲内では特に問題となるものではないと考えられた。

(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

最小致死量（mg/kg）

動物種 / 投与経路	マウス		ラット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雌雄
経 口	2000	1000	2000	>2000	>320
腹腔内	400	400	200	200	－

一般症状としてマウス、ラットにおいて、主に高用量で運動失調、活動性の低下、振戦、耳介蒼白、軟粘液便などが各投与経路に共通してみられた。イヌの主たる症状としては、糞便中の潜血、軟粘液便/水様便、嘔吐、活動性の低下などがみられた[50)]。

(2) 反復投与毒性試験

（ラット：14 週間試験）

ラットに 15、45 及び 135mg/kg/日を 14 週間経口投与したところ、雄において 45mg/kg/日以上の群では、体重増加のわずかな抑制及び胃粘膜の暗赤色の限局性病変を、135mg/kg/日の群では赤血球系検査値の軽度低下、BUN、血清コレステロール及び塩素の上昇を認めた。また、雌雄各投与群において、病理組織学的変化を伴わない心重量の低下を認めた。無毒性量は、雄で 15、雌で 135mg/kg/日であった。

（イヌ：14 週間試験）
イヌに 5、25、125mg/kg/日を 14 週間経口投与したところ、25mg/kg/日以上の群では流涎及び嘔吐が認められた。125mg/kg/日の群では潜血反応陽性を含む便の性状の異常が認められ、雌 1 頭に胃粘膜の中等度のリンパ球浸潤がみられた。無毒性量は、5mg/kg/日であった[51)]。

（サル：14 週間試験）
サルに 20、100、300mg/kg/日を 14 週間経口投与したところ、300mg/kg/日の群で胃及び小腸に赤色病巣及びタール状の腸内容物が認められた。無毒性量は 100mg/kg/日であった。

（ラット：53 週間試験）
ラットに 15、45 及び 135mg/kg/日を 53 週間経口投与したところ、45mg/kg/日の雌及び 135mg/kg/日の群において、体重増加量の減少及び赤血球系検査値の軽度低下が、135mg/kg/日の群において腺胃粘膜の軽度びらんが認められた。また、各投与群において病理組織学的変化を伴わない心重量の低下及び傍糸球体細胞の過形成が認められた。無毒性量は、15mg/kg/日であった[52)]。

（イヌ：53 週間試験）
イヌに 5、25、125mg/kg/日を 53 週間経口投与したところ、125mg/kg/日の群では流涎、嘔吐及び軟便/水様便が認められたが、胃腸管に病理学的な変化を認めなかった。25mg/kg/日の 1 例並びに 125mg/kg/日の 3 例にわずかな GPT 上昇を認めたが、肝臓を含む各臓器に病理学的な変化を認めなかった。無毒性量は、5mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験
細菌及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞並びにマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験において、ロサルタンカリウムの変異原性を示す所見は認められなかった。また、細菌を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、活性代謝物であるカルボン酸体の変異原性を示す所見は認められなかった。

(4) がん原性試験
マウスに 20、100、200mg/kg/日を 92 週間経口投与したところ、がん原性を示す所見は認められなかった。ラットに 15、45、270※mg/kg/日を 105 週間経口投与したところ、がん原性を示す所見は認められなかった。
※6 週時に 135 から 270mg/kg/日に増量

(5) 生殖発生毒性試験
（ラット：妊娠前および妊娠初期投与試験）
ラットの妊娠前及び妊娠初期に経口投与した試験において、雄[53)]（25～150mg/kg/日）及び雌[48)]（25～300mg/kg/日）の繁殖能に対する影響は認められなかった。

（ラット：器官形成期投与試験）
ラットの器官形成期に 50～200mg/kg/日を経口投与したところ、胚毒性及び催奇形性は認められなかった[48)]。

（ウサギ：器官形成期投与試験）
ウサギの器官形成期に 10～40mg/kg/日を経口投与したところ、40mg/kg/日の群で胎児重量の低下と化骨の遅延がみられたが、胚毒性及び催奇形性は認められなかった[54]。

（ラット：周産期および授乳期投与試験）
ラットの周産期及び授乳期に 0.5～100mg/kg/日を経口投与したところ、100mg/kg/日の群の産児で、死亡及び低体重が認められた。また、同群の産児において腎細動脈の中膜肥厚、腎乳頭の浮腫並びに腎盂拡張が認められ、これらの組織学的変化とともに、尿量の増加、尿中のクレアチニン、ナトリウム及びカリウムの低下が認められた。無毒性量は、5mg/kg/日であった[49]。

(6) 局所刺激性試験
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性
抗原性試験
モルモットを用いた抗原性試験において、ロサルタンカリウム及び活性代謝物であるカルボン酸体は、抗原性を示さなかった[55]。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ニューロタン®錠 25mg、50mg、100mg　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：日本薬局方　ロサルタンカリウム　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

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」長期保存試験及び加速試験を参照

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：なし

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ソミル、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
ニューロタン®錠 25mg	2009 年 1 月 20 日	22100AMX00387000	2009 年 3 月 24 日	1998 年 8 月 28 日
ニューロタン®錠 50mg	2009 年 1 月 20 日	22100AMX00388000	2009 年 3 月 24 日	1998 年 8 月 28 日
ニューロタン®錠 100mg	2009 年 1 月 14 日	22100AMX00232000	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日

［注］ニューロタン錠 25、50（旧販売名）1998 年 8 月 28 日　　経過措置期間終了 2009 年 11 月 30 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

効能・効果追加：2006 年 4 月 20 日

（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）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 高血圧症

2009年9月29日　効能･効果、用法･用量等の承認内容に変更なし

(2) 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病による糖尿病性腎症

2013年6月13日　効能･効果、用法･用量等の承認内容に変更なし

11. 再審査期間

(1) 高血圧症

1998年7月3日～2004年7月2日（6年間）

(2) 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病による糖尿病性腎症

2006年4月20日～2010年4月19日（4年間）

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	レセプト電算処理システム用コード
ニューロタン®錠25mg	2149039F1031	2149039F1031	103019802	620009126
ニューロタン®錠50mg	2149039F2038	2149039F2038	103020402	620009127
ニューロタン®錠100mg	2149039F3026	2149039F3026	118950602	620009106

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ. 文献

1. 引用文献

1）中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 671-84.
2）中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 685-96.
3）吉永馨、他. 臨床医薬. 1994; 10: 3-30.
4）吉永馨、他. 臨床医薬. 1994; 10: 49-78.
5）吉永馨、他. 医学のあゆみ. 1995; 172: 785-823.
6）Lacourcière Y, et al. J Hypertens. 1994; 12: 1387-93.
7）Brenner BM, et al. N Engl J Med. 2001; 345: 861-9.(PMID：11565518)
8）吉永馨、他. 臨床医薬. 1997; 13: 213-45.
9）吉永馨、他. 臨床医薬. 1994; 10: 103-22.
10）吉永馨、他. 臨床医薬. 1994; 10: 123-40.
11）大島勝利、他. 新薬と臨床. 2003; 52: 1455-82.
12）高瀬知美、他. 新薬と臨床. 2004; 53: 663-81.
13）鈴木和郎、他. 臨床医薬. 2001; 17: 1657-70.
14）Moriwaki H, et al. J Hum Hypertens. 2004; 18: 693-9.(PMID：15129230)
15）社内資料（ニューロタン®錠25, 50再審査申請資料概要）
16）Iino Y, et al. Hypertens Res. 2004; 27: 21-30.(PMID：15055252)
17）Chiu AT, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 711-8.(PMID：2313596)
18）Mizuno K, et al. Eur J Pharmacol. 1992; 215: 305-8.
19）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 255: 211-7.(PMID：2213556)
20）Balla T, et al. Mol Pharmacol. 1991; 40: 401-6.(PMID：1654513)
21）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 719-25.(PMID：2179531)
22）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 726-32.(PMID：2179532)
23）岡田恵、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4063-73.
24）Wong PC, et al. Hypertension. 1990: 15: 459-68.(PMID：2185150)
25）Bovee KC, et al. Am J Hypertens. 1991; 4: 327S-33S.(PMID：1854460)
26）Okada M, et al. Hypertens Res. 1993; 16: 49-55.
27）Anderson S, et al. Am J Physiol. 1993; 265: F477-86.(PMID：8238377)
28）Remuzzi A, et al. J Am Soc Nephrol. 1993; 4: 40-9.(PMID：8400068)
29）Sasaki M, et al. Life Sci. 2004; 75: 869-80.(PMID：15183078)
30）Pollock DM, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1993; 267: 657-63.(PMID：8246138)
31）吉永馨、他. 臨床医薬. 1994; 10: 31-47.
32）佐々木正人、他. 薬理と臨床. 1995; 5: 1961-8.
33）Lo MW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58: 641-9.(PMID：8529329)
34）高山文夫、他. 薬物動態. 1995; 10: 223-43.
35）Christ DD, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1994; 268: 1199-205.(PMID：8138932)
36）高山文夫、他. 薬物動態. 1995. 10: 257-68.
37）Christ DD. J Clin Pharmacol. 1995; 35: 515-20.(PMID：7657853)
38）Stearns RA, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23: 207-15.(PMID：7736913)
39）Yun CH, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23: 285-9.(PMID：7736926)
40）Soldner A, et al. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1235-43.(PMID：10725273)
41）Weiss J, et al. Biopharm Drug Dispos. 2010; 31: 150-61.(PMID：20222053)
42）Pedro AA, et al. J Clin Pharmacol. 2000; 40: 389-95.(PMID：10761166)
43）Sica DA, et al. Clin Pharmacokinet. 2000; 38: 519-26.(PMID：10885588)
44）猿田享男、他. 臨床医薬. 1994; 10: 157-71.

45）多川斉、他. 臨牀透析. 1995; 11: 247-64.
46）阿部真也、他. 周産期医学. 2017, 47: 1353-1355.
47）齊藤大祐、他. 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021, 29: 49-54.
48）Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 383-97.(PMID：7502238)
49）Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 367-82.(PMID：7502237)
50）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 3959-68.
51）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 3969-99.
52）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4001-34.
53）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4035-41.
54）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4043-51.
55）松本浩良、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4053-61.

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

本剤は 2022 年 10 月現在、本剤は米国、英国、EU（ドイツ、フランス等）、オーストラリア、日本、中国、韓国、台湾等を含む 64 の国又は地域で発売されている。

外国での添付文書：米国添付文書の概略（2025 年 6 月時点）

国名	米国
販売名	COZAAR®
会社名	Organon LLC, a subsidiary of ORGANON&Co., Jersey City, USA
剤型・規格	フィルムコーティング錠 COZAAR® 25mg COZAAR® 50mg COZAAR® 100mg
効能・効果	・成人又は小児（6 歳以上）における、降圧作用による高血圧症の治療： 降圧により、主に脳卒中及び心筋梗塞といった致死性又は非致死性の心血管系イベントのリスクが低減する。(1.1) ・左心室肥大を伴う高血圧症患者の脳卒中のリスク低減： この効果は黒人患者ではみられないことが示されている。(1.2) ・2 型糖尿病と高血圧症の既往を有する患者における、血清クレアチニン値の上昇及び蛋白尿を伴う糖尿病性腎症の治療(1.3)
用法・用量	高血圧症： ・成人における通常の初期用量は 1 日 1 回 50mg である。(2.1) ・小児（6 歳以上）における通常の初期用量は 0.7mg/kg（上限 50mg）1 日 1 回である。(2.1) 左心室肥大を伴う高血圧症： ・成人における通常の初期用量は 1 日 1 回 50mg である。(2.2) ・更に血圧を下げる必要がある場合は、ヒドロクロロチアジド 12.5mg を追加及び/又は COZAAR を 100mg まで増量すること。次いでヒドロクロロチアジドを 25mg まで増量すること。(2.2, 14.2) 2 型糖尿病患者における腎症： ・通常の初期用量は 1 日 1 回 50mg である。(2.3) ・更に血圧を下げる必要がある場合は、100mg まで増量すること。(2.3)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〇高血圧症

〇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

6. 用法及び用量

〈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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」「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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある者

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[46)、47)]。

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。

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 10～100 mg/kg/日投与した試験において、100 mg/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 5 mg/kg/日であった[48)、49)]。

出典	記載内容
COZAAR® (losartan potassium) tablets 米国添付文書 （2025 年 6 月現在）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary 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).

	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. Clinical Considerations *Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* 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 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 renin-angiotensin 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/m^2 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：カテゴリーD An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D（2025 年 3 月 TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

(2) 小児等に関する記載

本邦における「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。

出典	記載内容
COZAAR® (losartan potassium) tablets 米国添付文書 （2025 年 6 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 Dosage and Administration (2.1),Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)]*.

Ⅹ Ⅲ. 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) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。
以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元
オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

2025年9月改訂