



※※2019年9月改訂(第6版)
 ※2018年8月改訂

処方箋医薬品
 (注意—医師等の処方箋により
 使用すること。)

持続性ARB/利尿薬合剤

日本薬局方 ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

日本標準商品分類番号

872149

ロサルヒド[®]配合錠LD「KO」

ロサルヒド[®]配合錠HD「KO」

LOSARHYD COMBINATION TAB.LD「KO」

LOSARHYD COMBINATION TAB.HD「KO」

(ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤)

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	22600AMX00426000	22800AMX00346000
薬価収載	2014.06	2016.06
販売開始	2014.06	2016.06

貯法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱に記載

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) チアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対する過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) 重篤な肝機能障害のある患者〔「1. 慎重投与」の項参照〕
- (5) 無尿の患者又は透析患者
- ※ (6) 急性腎障害の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (7) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
- (8) アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- ※※ (9) デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ロサルヒド配合錠LD「KO」		
成分・含量	1錠中 日局 ロサルタンカリウム50mg、日局 ヒドロクロロチアジド12.5mg		
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ		
色・剤形	白色円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	9.1	3.8	250
識別コード	KO62		

販売名	ロサルヒド配合錠HD「KO」		
成分・含量	1錠中 日局 ロサルタンカリウム100mg、日局 ヒドロクロロチアジド12.5mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ		
色・剤形	白色楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	長径 13.5 短径 7.7	4.9	415
識別コード	KO59		

【効能又は効果】

高血圧症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法及び用量】

成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mg又は100mg/12.5mg)を経口投与する。

本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 腎機能障害患者〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 血清カリウム値異常の患者〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム50mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 体液量が減少している患者（利尿降圧剤投与中、嚴重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (7) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
- (8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- (9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
- (10) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
- (11) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
- (12) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者〔「3. 相互作用」の項参照〕
- (13) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
- (14) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (15) 乳児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はロサルタンカリウム50mgあるいは100mgとヒドロクロロチアジド12.5mgの配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (2) 本剤の投与によって、**一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）**を起こすおそれがあるので、**そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。**また、**本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。**特に次の患者では患者の状態に**十分注意すること。**
 - ア. 利尿降圧剤投与中の患者
 - イ. 嚴重な減塩療法中の患者
 - ウ. 水分摂取の不十分な患者
 - エ. 過度の発汗をしている患者

- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (4) 血清クレアチニン値が1.5～2.0mg/dLの腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (6) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られている。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mgが投与された国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かった。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に行い、観察を十分に行うこと。
- (7) 本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に行い、観察を十分に行うこと。
- (8) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。
- (9) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (10) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (13) 本剤の成分を含むアンジオテンシンII受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) 本剤の投与により利尿効果が急激にあらわれることがあるので、**電解質失調、脱水**に十分注意すること。

(15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

3. 相互作用

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

※※併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン 酢酸塩水和物 (ミニリンメル ト) (男性にお ける夜間多尿に よる夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発 現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム 血症が発現するおそれ がある。

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 トリアムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム トリメトプリム 含有製剤 スルファメト キサゾール・ トリメトプリム	血清カリウム値が上昇 するおそれがある。	本剤の成分であるロサ ルタンカリウムとの併 用によりカリウム貯留 作用が増強するおそれ がある。腎機能障害の ある患者には特に注意 すること。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウ ム血症及び低血圧を起 こすおそれがあるため、 腎機能、血清カリウ ム値及び血圧を十分に 観察すること。なお、 eGFRが60mL/min/ 1.73m ² 未満の腎機能 障害のある患者へのア リスキレンとの併用に ついては、治療上やむ を得ないと判断される 場合を除き避けるこ と。	併用によりレニン・ア ンジオテンシン系阻害 作用が増強される可能 性がある。
アンジオテンシ ン変換酵素阻害 剤	腎機能障害、高カリウ ム血症及び低血圧を起 こすおそれがあるため、 腎機能、血清カリウ ム値及び血圧を十分に 観察すること。	
バルビツール酸 誘導体	起立性低血圧が増強さ れることがある。	これらの薬剤の中枢抑 制作用と本剤の成分で あるヒドロクロロチア ジドの降圧作用による。
あへんアルカロ イド系麻薬		本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドとあ へんアルカロイドの 大量投与で血圧下降が あらわれることが報告 されている。
アルコール	起立性低血圧が増強さ れることがある。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドと血 管拡張作用を有するア ルコールとの併用によ り降圧作用が増強され る可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減 弱することがある。 手術前の患者に使用す る場合、本剤の一時休 薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドは昇 圧アミンに対する血管 壁の反応性を低下させ ることが報告されてい る。
ツボクラリン及 びその類似作用 物質 ツボクラリン 塩化物塩酸塩 水和物 パンクロニウ ム臭化物	ツボクラリン及びその 類似作用物質の麻痺作 用を増強することがあ る。 手術前の患者に使用す る場合、本剤の一時休 薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドによ る血清カリウム値の低 下により、これらの薬 剤の神経・筋遮断作用 を増強すると考えられ ている。
降圧作用を有す る他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	降圧作用を増強するお それがある。 降圧剤の用量調節等に 注意すること。	作用機序の異なる降圧 作用により互いに協力 的に作用する。
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対 する作用を増強し、不 整脈等を起こすことが ある。血清カリウム値 に十分注意すること。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドによ る血清カリウム値の低 下により多量のジギタ リスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心 収縮力増強と不整脈が おこる。 マグネシウム低下も同 様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による 代謝性アルカローシ ス、低カリウム血症を 増強することがある。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドのカ リウム排泄作用により 低カリウム血症や代謝 性アルカローシスが引 き起こされることがあ る。アルカリ化剤であ る乳酸ナトリウムの併 用はこの状態を更に増 強させる。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告さ れているので、血中リ チウム濃度に注意する こと。	本剤の成分であるロサ ルタンカリウムのナト リウム排泄作用によ り、リチウムの蓄積が おこると考えられてい る。
	振戦、消化器愁訴等、 リチウム中毒を増強す ることがある。血清リ チウム濃度に注意する こと。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドは腎 におけるリチウムの再 吸収を促進し、リチウ ムの血中濃度を上昇さ せる。
副腎皮質ホルモ ン剤 ACTH	低カリウム血症が発現 することがある。	本剤の成分であるヒド ロクロロチアジド及び 副腎皮質ホルモン剤、 ACTHともカリウム排 泄作用を持つ。
グリチルリチン 製剤	血清カリウム値の低下 があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は 低カリウム血症を主徴 とした偽アルドステロ ン症を引き起こすこと がある。したがって、 本剤の成分であるヒド ロクロロチアジドとグ リチルリチン製剤の併 用により低カリウム血 症を増強する可能性が ある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性 消炎鎮痛剤 インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
非ステロイド性 消炎鎮痛剤 インドメタシン 等	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1) **アナフィラキシー**：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

2) **血管浮腫**：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

3) 急性肝炎又は劇症肝炎

※4) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

5) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。

※6) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

7) **低カリウム血症、高カリウム血症**：重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。

8) **不整脈**：心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

9) **汎血球減少、白血球減少、血小板減少**：汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

10) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

11) **壊死性血管炎**

12) **間質性肺炎、肺水腫**

13) **全身性エリテマトーデスの悪化**

14) **低血糖**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **低ナトリウム血症**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

16) **急性近視、閉塞隅角緑内障**：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	めまい、浮遊感、頭痛、耳鳴、不眠、眠気、知覚異常
循環器系	低血圧、起立性低血圧、調律障害（頻脈等）、胸痛、動悸
消化器	嘔吐・嘔気、口内炎、下痢、便秘、口渇、腹部不快感、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膵炎、唾液腺炎、食欲不振
肝臓	黄疸、肝機能障害（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等）
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇

	頻度不明
皮膚	発疹、光線過敏、紅斑、掻痒、蕁麻疹、多形紅斑、紅皮症、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス
血液	貧血、赤血球数減少、ヘマトクリット低下、白血球数増加、赤血球数増加、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少、好酸球数増加
その他	倦怠感、浮腫、CK (CPK) 上昇、高尿酸血症、高血糖症、頻尿、CRP増加、尿中ブドウ糖陽性、味覚障害、しびれ感、眼症状 (かすみ、異和感等)、ほてり、筋痙攣、紫斑、頸部異和感、多汗、呼吸困難、血清脂質増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、BNP増加、発熱、黄視症、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、関節痛、鼻閉、女性化乳房

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) 高齢者でのロサルタンカリウム単独投与における薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている (非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約2倍及び約1.3倍に上昇)。
- (3) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (5) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に本剤の成分を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。

〈参考〉

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

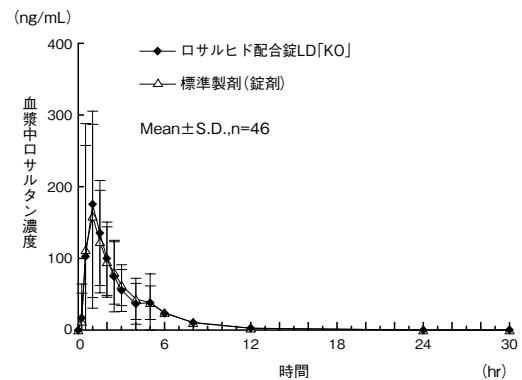
ロサルヒド配合錠LD「KO」:

ロサルヒド配合錠LD「KO」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ロサルタンカリウム50mg及びヒドロクロロチアジド12.5mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して、血漿中の薬物濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～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。

ロサルタン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠LD「KO」	488.8±169.3	248.8±127.8	1.5±1.1	1.9±0.4
標準製剤	488.4±149.9	247.9±132.8	1.6±1.1	1.9±0.3

(Mean±S.D., n=46)

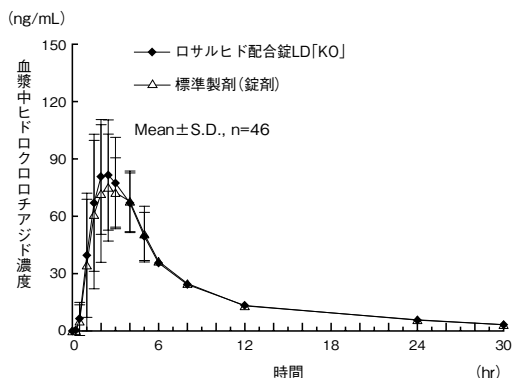


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ヒドロクロロチアジド

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠LD「KO」	605.7±107.1	94.3±28.0	2.4±0.9	8.6±1.3
標準製剤	592.6±107.6	92.5±26.7	2.7±1.1	8.8±1.3

(Mean±S.D., n=46)



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

ロサルヒド配合錠HD「KO」:

ロサルヒド配合錠HD「KO」は、ロサルタンカリウム50mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する製剤と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日付 薬食審査発0229 第10号)に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動²⁾

ロサルヒド配合錠LD「KO」及びロサルヒド配合錠HD「KO」は、日本薬局方医薬品各条に定められたロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

※【薬効薬理】³⁾

ロサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT₁受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。なお、主代謝物のカルボン酸体もこの活性を有する。

ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬。腎遠位尿管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

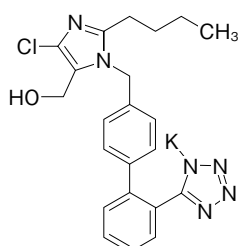
一般名: ロサルタンカリウム (Losartan Potassium)

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

分子式: C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量: 461.00

構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末である。

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。

一般名: ヒドロクロロチアジド (Hydrochlorothiazide)

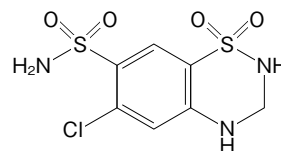
化学名: 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式: C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量: 297.74

融点: 約267°C (分解)

構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、外観、溶出挙動及び含量等は規格の範囲内であり、ロサルヒド配合錠LD「KO」及びロサルヒド配合錠HD「KO」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推定された。

【包装】

ロサルヒド配合錠LD「KO」: (PTP) 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)

ロサルヒド配合錠HD「KO」: (PTP) 100錠 (10錠×10)

【主要文献】

- 1) 寿製薬株式会社社内資料: 生物学的同等性試験
- 2) 寿製薬株式会社社内資料: 溶出試験
- ※3) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2016. C-6020-6029.
- 4) 寿製薬株式会社社内資料: 安定性試験

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

寿製薬株式会社 くすり相談窓口
〒389-0606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198
TEL: 0120-996-156 FAX: 0268-82-2215

製造販売元 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

19.9D