



※※2018年 8月改訂(第5版、使用上の注意等の改訂)

※2015年12月改訂

※■貯法■:気密容器・室温保存

■使用期限■:製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

持続性ARB/利尿薬合剤

●処方箋医薬品^{注)}

ロサルヒド[®]配合錠LD「三和」

※ロサルヒド[®]配合錠HD「三和」

LOSARHYD[®]

(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 |
|------------|--------|

| | | |
|-------|-------|------------------|
| ※承認番号 | 配合錠LD | 22600AMX00388000 |
| | 配合錠HD | 22700AMX00815000 |
| ※薬価収載 | 配合錠LD | 2014年 6月 |
| | 配合錠HD | 2015年12月 |
| ※販売開始 | 配合錠LD | 2014年 6月 |
| | 配合錠HD | 2015年12月 |

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

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

※(2)ロサルヒド配合錠HD「三和」は、白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

| | 表 | 裏 | 側面 |
|--------|--------|--------|--------|
| 外形 | | | |
| 長径(mm) | 短径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(mg) |
| 13.7 | 7.4 | 5.3 | 462 |

■効能・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・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。

■組成・性状■

※1.組成

ロサルヒド配合錠は、1錠中に下記の成分・分量を含有する製剤である。

| 商品名 | | 「日局」ロサルタンカリウム/ 「日局」ヒドロクロロチアジド |
|----------------|-----|----------------------------------|
| ロサルヒド配合錠LD「三和」 | 1錠中 | 50mg/12.5mg |
| ロサルヒド配合錠HD「三和」 | 1錠中 | 100mg/12.5mg |

添加物として、乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸Mg、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、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状

(1)ロサルヒド配合錠LD「三和」は、白色円形のフィルムコーティング錠である。

| | 表 | 裏 | 側面 |
|--------|--------|---|--------|
| 外形 | | | |
| 直径(mm) | 厚さ(mm) | | 重量(mg) |
| 9.1 | 3.9 | | 260 |

■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[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2)腎機能障害患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (3)血清カリウム値異常の患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (4)肝機能障害又はその既往のある患者[外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム50mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (5)脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。]

- (6) 体液量が減少している患者(利尿降圧剤投与中、嚴重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者) [「重要な基本的注意」の項参照]
- (7) 減塩療法中の患者[低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- (8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者[急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- (9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者[高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。]
- (10) 下痢、嘔吐のある患者[電解質失調があらわれるおそれがある。]
- (11) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者[血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- (12) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者[「相互作用」の項参照]
- (13) 交感神経切除後の患者[本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。]
- (14) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (15) 乳児[「小児等への投与」の項参照]

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60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (9) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (10) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (13) 本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) 本剤の投与により利尿効果が急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

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。

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|
| カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム ※※ トリメトプリム 含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム | 血清カリウム値が上昇するおそれがある。 | 本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。 |
| 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。 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。 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。 |
| 副腎皮質ホルモン剤 ACTH | 低カリウム血症が発現することがある。 | 本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTHともカリウム排泄作用を持つ。 |
| グリチルリチン製剤 | 血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。 | グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。 |
| 糖尿病用剤 SU剤 インスリン | 糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。 | 機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。 |
| コレステラミン | チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。 | コレステラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 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。 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、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |
| 皮膚 | 発疹、光線過敏、紅斑、そう痒、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、インポテンシ、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1mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド0.25mg/kg/day～ロサルタンカリウム50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド12.5mg/kg/dayを投与した試験において、ロサルタンカリウム50mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド12.5mg/kg/day群で産児体重の減少及び腎の病理組織学的変化がみられた。また、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性も確認された。本試験の産児に対する無毒性量はロサルタンカリウム10mg/kg/day/ヒドロクロロチアジド2.5mg/kg/dayであった。

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報告されている)

■薬物動態■

1.生物学的同等性試験

(1)ロサルヒド配合錠LD「三和」¹⁾

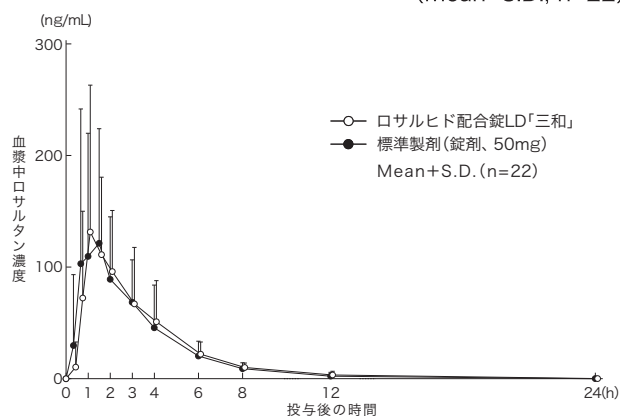
ロサルヒド配合錠LD「三和」と標準製剤それぞれ1錠(ロサルタンカリウムとして50mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg)を22名の健康成人男子にクロスオーバー法により絶食単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られたロサルタンの薬物動態パラメータ(AUC)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、また、薬物動態パラメータ(C_{max})について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していたことから、両剤の生物学的同等性が確認された。また、得られたヒドロクロロチアジドの

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)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1)ロサルタン

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
| ロサルヒド配合錠LD「三和」 | 451.89 ±154.61 | 199.38 ±99.70 | 1.68 ±1.00 | 2.42 ±0.90 |
| 標準製剤 (錠剤、50mg) | 440.08 ±133.84 | 216.21 ±107.16 | 1.65 ±0.97 | 2.22 ±0.51 |

(Mean±S.D., n=22)

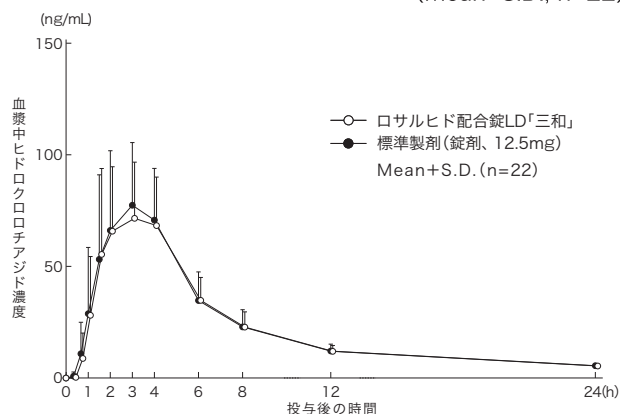


血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2)ヒドロクロロチアジド

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
| ロサルヒド配合錠LD「三和」 | 530.14 ±102.95 | 90.83 ±24.80 | 2.77 ±0.95 | 7.91 ±1.55 |
| 標準製剤 (錠剤、12.5mg) | 542.49 ±124.12 | 94.54 ±24.99 | 2.95 ±0.94 | 8.14 ±1.50 |

(Mean±S.D., n=22)



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)ロサルヒド配合錠HD「三和」²⁾

ロサルヒド配合錠HD「三和」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ロサルヒド配合錠LD「三和」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

※ 2. 溶出挙動^{3,4)}

ロサルヒド配合錠LD「三和」及びロサルヒド配合錠HD「三和」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■

ロサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT₁受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。なお、主代謝物のカルボン酸体もこの活性を有する。ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬。腎遠位尿細管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。⁵⁾

■有効成分に関する理化学的知見■

1. ロサルタンカリウム

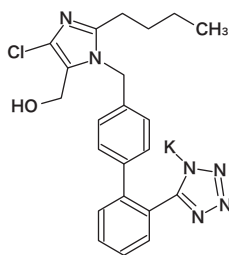
一般名：Losartan Potassium ロサルタンカリウム

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

分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.00

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は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。

2. ヒドロクロロチアジド

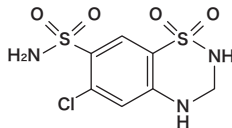
一般名：Hydrochlorothiazide ヒドロクロロチアジド

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

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

本品は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。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約267°C(分解)

※■取扱い上の注意■

安定性試験^{6,7)}

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6カ月)の結果、ロサルヒド配合錠LD「三和」及びロサルヒド配合錠HD「三和」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測された。

■包装■

ロサルヒド配合錠LD「三和」：100錠(PTP10錠×10)、
500錠(PTP10錠×50、バラ)

※ロサルヒド配合錠HD「三和」：100錠(PTP10錠×10)

※※■主要文献■

- 1) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠LD「三和」生物学的同等性試験)
- 2) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠HD「三和」生物学的同等性試験)
- 3) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠LD「三和」溶出試験)
- 4) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠HD「三和」溶出試験)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-6020、2016
- 6) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠LD「三和」安定性試験)
- 7) (株)三和化学研究所 社内資料(ロサルヒド配合錠HD「三和」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。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305