TLH-E23

日本標準商品分類番号
872149

※※2023年５月改訂（第10版）
※2022年11月改訂

規制区分
処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

持続性ARB ／利尿薬合剤

日本薬局方 ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

ロサルヒド®配合錠LD「科研」
ロサルヒド®配合錠HD「科研」

LOSARHYD®

貯　法
気密容器、室温保存
使用期限
外箱に表示

	ロサルヒド配合錠LD「科研」	ロサルヒド配合錠HD「科研」
承認番号	22600AMX00305000	22800AMX00147000
薬価収載	2014年６月	2016年６月
販売開始	2014年６月	2016年６月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
※※3.妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
4.重篤な肝機能障害のある患者（「慎重投与」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）
9.デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ロサルヒド配合錠LD「科研」			ロサルヒド配合錠HD「科研」		
有効成分（１錠中）	日本薬局方ロサルタンカリウム50.0mgと日本薬局方ヒドロクロロチアジドを12.5mg含有する。			日本薬局方ロサルタンカリウム100.0mgと日本薬局方ヒドロクロロチアジドを12.5mg含有する。		
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			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		
性状	円形の白色のフィルムコーティング錠である。			楕円形の白色のフィルムコーティング錠である。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
サイズ 質　量	直径　9.1mm 厚さ　3.8mm 質量　250mg			長径　13.5mm 短径　7.7mm 厚さ　4.9mm 質量　415mg		
識別コード	DK530 （包装表示）			DK550		

【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。

【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、厳重な減塩療法中、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．厳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実施し、観察を十分に行うこと。
(7)本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。
(8)アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL／min／1.73m^{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。
(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、薬物代謝酵素チトクロームP450 2C9(CYP2C9)及び3A4(CYP3A4)により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

(1)**併用禁忌**(併用しないこと)

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

(2)**併用注意**(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL／min／1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
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		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。
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。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレスチ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。
	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。
※グレープフルーツジュース	降圧作用が減弱されるおそれがある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により本剤の有効成分であるロサルタンカリウムの活性代謝物の血中濃度が低下するため、本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。

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。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。

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

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

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

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

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

11)**壊死性血管炎**

※12)**間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群**：間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。また、ヒドロクロロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある[1)~4)]。

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。

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

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

1)本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

2)次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。

・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。

・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

［妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている[5),6)]。］

(3)本剤投与中は授乳を中止させること。

（参考）

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

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。)

10.その他の注意

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている[7),8)]。

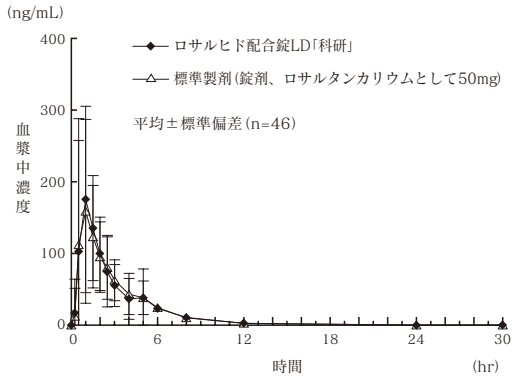
【薬物動態】

1.生物学的同等性試験[9)]

(1)**ロサルヒド配合錠LD「科研」**

健康成人男子にロサルヒド配合錠LD「科研」と標準製剤のそれぞれ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)を、絶食時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、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(クロスオーバー法)。

ロサルタン

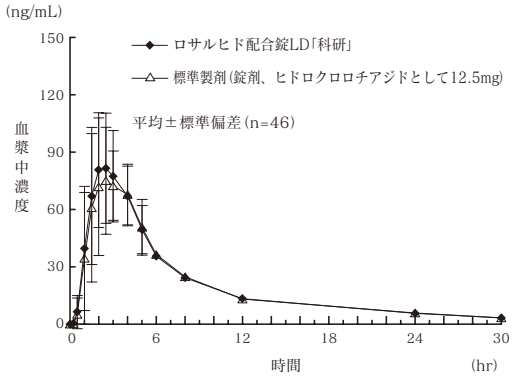


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠LD「科研」	488.8±169.3	248.8±127.8	1.5±1.1	1.9±0.4
標準製剤 (錠剤、ロサルタンカリウムとして50mg)	488.4±149.9	247.9±132.8	1.6±1.1	1.9±0.3

平均±標準偏差(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「科研」	605.7±107.1	94.3±28.0	2.4±0.9	8.6±1.3
標準製剤 (錠剤、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg)	592.6±107.6	92.5±26.7	2.7±1.1	8.8±1.3

平均±標準偏差(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。

(2)**ロサルヒド配合錠HD「科研」**

ロサルヒド配合錠HD「科研」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ロサルタンカリウム50mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する製剤を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。

2.溶出挙動[10)]

ロサルヒド配合錠LD「科研」及びロサルヒド配合錠HD「科研」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】[11)]

ロサルタンは、アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT_1受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンギオテンシン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。

【有効成分に関する理化学的知見】

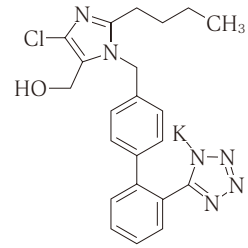
一般名：ロサルタンカリウム(Losartan Potassium)

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

分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

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)

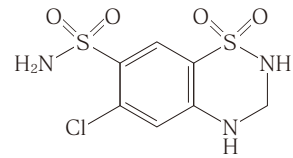
化学名：6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量：297.74

融　点：約267℃(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[12)]

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃・60%RH、3年間)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「科研」及びロサルヒド配合錠HD「科研」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包　装】

ロサルヒド配合錠LD「科研」：(PTP)100錠
ロサルヒド配合錠HD「科研」：(PTP)100錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

※1)Rai A, et al.: Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2016; 193: A1890
※2)Jansson PS, et al.: J. Emerg. Med. 2018; 55: 836-840
※3)Vadas P.: Am. J. Emerg. Med. 2020; 38: 1299.e1-e2
※4)Kane SP, et al.: Perfusion. 2018; 33: 320-322
※※5)阿部真也 他：周産期医学, 2017; 47:1353-1355
※※6)齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌, 2021; 29:49-54
7)Pottegard A, et al.: J. Intern. Med. 2017; 282: 322-331
8)Pedersen SA, et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78: 673-681
9)ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
10)ダイト株式会社 社内資料(溶出試験)
※11)第十八改正日本薬局方解説書
※12)ダイト株式会社 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ください。

科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室
〒113-8650　東京都文京区本駒込二丁目28番8号
電話　0120-519-874

※ KAKEN
発売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込二丁目28番8号
製造販売元
DAITO ダイト株式会社
富山県富山市八日町326番地