

## 持続性ARB／利尿薬合剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

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<sup>®</sup> 配合錠LD「トーフ」ロサルヒド<sup>®</sup> 配合錠HD「トーフ」LOSARHYD<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS LD “TOWA”/  
COMBINATION TABLETS HD “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	22600AMX00319	22800AMX00170
販売開始	2014年6月	2016年6月

## 2. 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 [9. 5参照]
- 4 重篤な肝機能障害のある患者 [9. 3. 1参照]
- 5 無尿の患者又は透析患者 [9. 2. 1参照]
- 6 急性腎障害の患者 [9. 2. 2参照]
- 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。] [9. 1. 2、11. 1. 7、11. 1. 15参照]
- 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） [10. 1参照]
- 9 デスマプレシリン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10. 1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	ロサルヒド配合錠LD「トーフ」	ロサルヒド配合錠HD「トーフ」
1錠中の有効成分	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	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
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、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6000、タルク、酸化チタン	

## 3.2 製剤の性状

販売名	ロサルヒド配合錠LD「トーフ」	ロサルヒド配合錠HD「トーフ」	
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色の楕円形のフィルムコーティング錠	
本体表示	ロサルヒド LD トーフ	ロサルヒド HD トーフ	
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)	8. 1	12. 9 / 6. 6(長径/短径)	
厚さ(mm)	3. 5	4. 2	
質量(mg)	189	313	

## 4. 効能又は効果

高血圧症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

## 6. 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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。 [8. 1参照]

## 8. 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。 [7. 参照]
- 2 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。
- 3 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うこと。 [9. 1. 2、11. 1. 7参照]
- 4 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。 [9. 1. 8参照]
- 5 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。 [9. 1. 8参照]
- 6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは重篤な血液障害を発現させるおそれがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11. 1. 10参照]
- 7 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 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。
- 9 本剤の成分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。
- 10 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。
- 11 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体過剰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 血清カリウム値異常の患者

低カリウム血症又は高カリウム血症を起こすおそれがある。[2.7, 8.3, 9.1.3, 11.1.7参照]

### 9.1.3 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。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、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。[9.1.2, 11.1.7参照]

### 9.1.4 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。

### 9.1.5 体液量が減少している患者（水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）

一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5参照]

### 9.1.6 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。特に、嚴重な減塩療法中の患者では、一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5, 11.1.15参照]

### 9.1.7 重篤な冠動脈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。

### 9.1.8 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。[8.4, 8.5参照]

### 9.1.9 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。

### 9.1.10 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。

### 9.1.11 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。

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 無尿の患者又は透析患者

投与しないこと。[2.5参照]

### 9.2.2 急性腎障害の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。[2.6参照]

### 9.2.3 腎機能障害患者（血清クレアチニン値 2.0mg/dL超）

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。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。

### 9.2.4 腎機能低下患者（血清クレアチニン値 1.5~2.0mg/dL）

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。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。

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.4, 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、重篤な肝機能障害のある患者を除く）

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。[9.3.1参照]

## 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<sup>1), 2)</sup>。

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。なお、チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づき血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。[2.3, 9.4.1参照]

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。ヒドロクロロチアジドは、ヒト母乳中への移行が報告されている。

## 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。乳児は電解質バランスがぐずれやすい。

## 9.8 高齢者

9.8.1 一般に生理機能が低下している。

9.8.2 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かった（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）。

9.8.4 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。

9.8.5 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。

9.8.6 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

## 10. 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。[16.4参照]

### 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) [2.8参照]	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。
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) [2.9参照]	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。

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 トリウムテレン等 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。
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。	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 <sup>2</sup> 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	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。	
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。
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は、本剤の一時休業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	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は、本剤の一時休業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-KATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。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。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、リチウムの蓄積が起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 速効型インスリン 分泌促進薬	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	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。
	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。
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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

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

#### 11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹があらわれることがある。

#### 11.1.3 急性肝炎又は劇症肝炎（いずれも頻度不明）

#### 11.1.4 急性腎障害（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。[9.1.5、9.1.6、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 低カリウム血症、高カリウム血症（いずれも頻度不明）

血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等があらわれることがある。[2.7、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

#### 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 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

[8.6参照]

#### 11.1.11 壊死性血管炎（頻度不明）

#### 11.1.12 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（いずれも頻度不明）

間質性肺炎、肺水腫があらわれることがある。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<sup>3)~6)</sup>。

#### 11.1.13 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）

#### 11.1.14 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。

#### 11.1.15 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。[2.7、9.1.6参照]

#### 11.1.16 急性近視、閉塞隅角緑内障（いずれも頻度不明）

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。

### 11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
精神神経系	めまい、浮遊感、眠気、頭痛	耳鳴、不眠、知覚異常
循環器系	低血圧、起立性低血圧、動悸	調律障害（頻脈等）、胸痛
消化器	嘔吐・嘔気	口内炎、下痢、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膝炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇
肝臓	黄疸、肝機能障害（AST上昇、ALT上昇、LDH上昇等）	
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
皮膚	発疹、蕁麻疹	多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑、そう痒、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス
血液	貧血、赤血球数増加、赤血球数減少、ヘマトクリット低下、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、白血球数増加、リンパ球数増加	好酸球数増加、好中球百分率増加、リンパ球数減少

	0.1~5%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
その他	倦怠感、CK上昇、高尿酸血症、高血糖症、頸部異和感、多汗、頻尿、CRP増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、BNP増加	発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、黄視症、ほてり、浮腫、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、筋痙攣、関節痛、鼻閉、紫斑、呼吸困難、血清脂質増加、女性化乳房

注)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、50mg/12.5mg、50mg/6.25mg/6.25mgを投与した臨床試験を含む。

## 12. 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。

## 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>7),8)</sup>。

## 16. 薬物動態

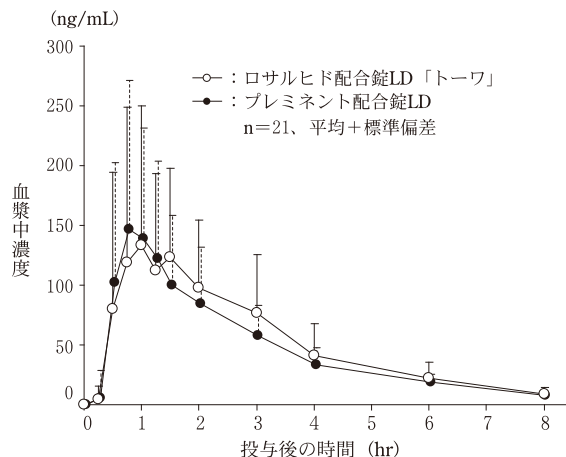
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### 〈ロサルヒド配合錠LD「トーワ」〉

ロサルヒド配合錠LD「トーワ」とプレメント配合錠LD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として50mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ロサルタン及びヒドロクロロチアジド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、ロサルタンカリウムにおいて、AUCについては対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、 $C_{max}$ については対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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。また、ヒドロクロロチアジドにおいては、AUC及び $C_{max}$ について対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>9)</sup>

#### (1)ロサルタンカリウム

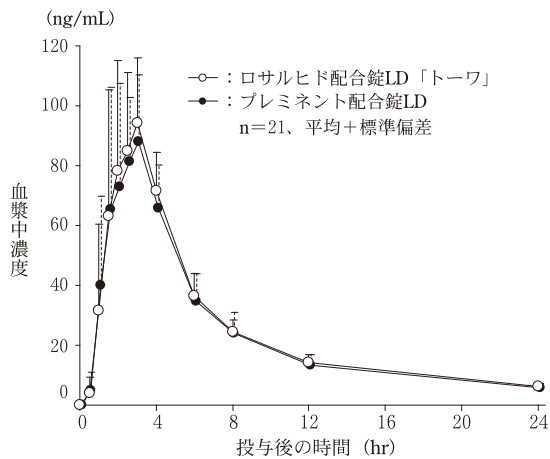


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8hr</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロサルヒド配合錠LD「トーワ」	423.3 ± 134.4	223.1 ± 96.3	1.43 ± 0.87	1.85 ± 0.30
プレメント配合錠LD	383.2 ± 86.6	213.4 ± 95.2	1.41 ± 1.03	1.94 ± 0.28

n=21、平均±標準偏差

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



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロサルヒド配合錠LD「トーワ」	604.1±97.3	104.5±22.0	2.52±0.78	8.35±0.79
プレミネント配合錠LD	580.4±110.1	97.3±24.6	2.55±0.82	8.48±1.01

n=21、平均±標準偏差  
血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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。

### 16.4 代謝

ヒトにおいて、ロサルタンは主としてカルボン酸体へ代謝され、この代謝には、主としてCYP2C9が関与した。

ヒトにおいてヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されなかった。<sup>10)</sup>  
[10. 参照]

### 16.8 その他

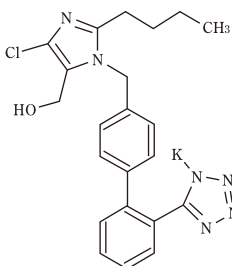
#### 〈ロサルヒド配合錠HD「トーワ」〉

ロサルヒド配合錠HD「トーワ」は、ロサルヒド配合錠LD「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。<sup>11)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 ロサルタンカリウム

構造式：



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

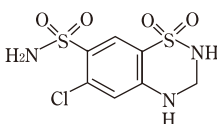
分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O

分子量：461.00

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。

### 19.2 ヒドロクロロチアジド

構造式：



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-benzothiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

分子量：297.74

性状：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。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。

融点：約267°C (分解)

## 22. 包装

〈ロサルヒド配合錠LD「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

140錠 [14錠×10：PTP]

100錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ロサルヒド配合錠HD「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

140錠 [14錠×10：PTP]

## 23. 主要文献

- 1) 阿部真也、他. 周産期医学. 2017; 47: 1353-1355.
- 2) 齊藤大祐、他. 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29: 49-54.
- 3) Rai A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: A1890.
- 4) Jansson PS, et al. J Emerg Med. 2018; 55: 836-840.
- 5) Vadas P. Am J Emerg Med. 2020; 38: 1299.e1-2.
- 6) Kane SP, et al. Perfusion. 2018; 33: 320-322.
- 7) Pottegård A, et al. J Intern Med. 2017; 282: 322-331.
- 8) Pedersen SA, et al. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 673-681.
- 9) 陶 易王、他. 新薬と臨牀. 2014; 63(3): 410-424.
- 10) 配合成分の薬物動態 (プレミネント配合錠LD: 2006年10月20日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 11) 社内資料: 生物学的同等性試験 (配合錠HD)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号