

## 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

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

**プレminent® 配合錠 LD**  
**プレminent® 配合錠 HD**

PREMINENT® Tablets LD, HD

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－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	プレminent® 配合錠 LD 1錠中に日本薬局方ロサルタンカリウム 50mg/日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する。 プレminent® 配合錠 HD 1錠中に日本薬局方ロサルタンカリウム 100mg/日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する。
一般名	和名：ロサルタンカリウム（日局）/ヒドロクロロチアジド（日局） 洋名：Losartan Potassium（日局）/Hydrochlorothiazide（日局）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	プレminent® 配合錠 LD    プレminent® 配合錠 HD 製造販売承認年月日： 2013年7月22日    2013年9月20日 （販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 2013年12月13日    2013年11月29日 （販売名変更による） 販売開始年月日： 2013年12月13日    2014年4月8日
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 <a href="https://organonpro.com/jp-jp/">https://organonpro.com/jp-jp/</a>

本IFは2023年5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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量 .....	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2	5. 臨床成績 .....	12
6. RMP の概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	16
1. 販売名 .....	3	2. 薬理作用 .....	16
2. 一般名 .....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>18</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移 .....	18
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	21
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収 .....	23
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布 .....	23
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	7. 排泄 .....	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6	8. トランスポーターに関する情報.....	26
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	9. 透析等による除去率 .....	26
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者 .....	27
2. 製剤の組成.....	7	11. その他 .....	27
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>28</b>
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由 .....	28
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8	2. 禁忌内容とその理由 .....	28
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	29
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	30
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用 .....	35
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用 .....	39
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	48
		10. 過量投与 .....	48

11. 適用上の注意.....	48	<b>XI. 文献.....</b>	<b>55</b>
12. その他の注意.....	48	1. 引用文献.....	55
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>49</b>	2. その他の参考文献.....	55
1. 薬理試験.....	49	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>56</b>
2. 毒性試験.....	49	1. 主な外国での発売状況.....	56
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>53</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	57
1. 規制区分.....	53	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>60</b>
2. 有効期間.....	53	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.....	60
3. 包装状態での貯法.....	53	2. その他の関連資料.....	60
4. 取扱い上の注意.....	53		
5. 患者向け資材.....	53		
6. 同一成分・同効薬.....	53		
7. 国際誕生年月日.....	53		
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.....	53		
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.....	53		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	54		
11. 再審査期間.....	54		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	54		
13. 各種コード.....	54		
14. 保険給付上の注意.....	54		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

プレミネント®配合錠 LD/プレミネント®配合錠 HD は、アンジオテンシンⅡ（以下、A-Ⅱ）受容体拮抗薬であるロサルタンカリウム 50mg 又は 100mg とサイアザイド系降圧利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）12.5mg を含有する配合剤です。日本では、ロサルタンカリウム（商品名：ニューロタン®錠）と HCTZ は、それぞれ 1998 年と 1959 年に承認されて、市販されています。

個々の患者における高血圧症の要因はそれぞれ異なり、単剤で十分に効果を発揮できない場合も多く、現在の医療現場では血圧を適切にコントロールするため作用機序の異なる降圧薬の併用療法が広く行われています。異なる種類の降圧薬を配合剤とすることで、多剤併用を必要とする高血圧症患者のアドヒアランス改善をもたらす、それによって良好な血圧コントロールを得られるよう、配合剤の開発が進められてきました。

ロサルタンカリウムは A-Ⅱ の作用に対し選択的に拮抗し降圧作用を示し、特にレニン・アンジオテンシン系（以下、RA 系）の活性化状態での降圧作用が大きいことが示されています。HCTZ はナトリウム及び水の排泄を促進し、循環血流量を減少させて降圧作用を示し、血漿中のレニン活性を上昇させ、RA 系を亢進させます。また、高血圧症患者を対象とした臨床試験では、本剤はそれぞれの単剤投与に比べてより優れた降圧効果が示されました。

本剤は Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD) で開発され、1995 年以降、フランス、米国等 90 以上の国・地域で承認されています。日本でも、プレミネント®配合錠（ロサルタンカリウム 50mg/HCTZ12.5mg）として 2006 年に承認されました。その後、2013 年にプレミネント®配合錠はプレミネント®配合錠 LD に販売名が変更されました。また同年、高用量のロサルタンカリウム 100mg と HCTZ12.5mg を含有するプレミネント®配合錠 HD が承認されました。プレミネント®配合錠 LD については、再審査結果が 2014 年 6 月 27 日付で通知され、「効能・効果」及び「用法・用量」に変更はありませんでした。なお、第十六改正日本薬局方第二追補（2014 年 2 月 28 日改正）において、「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」が収載されました。

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ました。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 日本初の ARB と少量利尿薬の配合剤であり、1 錠で強力な降圧効果を発揮します。
  - －HCTZ12.5mg とロサルタンカリウム 50mg を配合したプレミネント®配合錠 LD、およびロサルタンカリウム 100mg を配合したプレミネント®配合錠 HD の 2 規格があります。
- (2) 1 錠で 2 種類の薬剤の投与を可能にし、アドヒアランスの向上が期待できます。
- (3) 薬剤数を増やすことなく、より厳格な降圧療法を可能にします。
- (4) 世界 59 の国又は地域（2022 年 10 月時点）で発売されており、各国の高血圧治療ガイドラインでも推奨されている降圧療法を実現します。
- (5) 副作用の発現

臨床試験（治験）

プレミネント®配合錠 LD 臨床試験：日本人を対象に実施された臨床試験において、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド配合錠<sup>注</sup> が投与された患者で副作用が報告されたのは、696 例中 67 例（9.6%）でした。

注）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、50mg/6.25mg、25mg/6.25mg

## I. 概要に関する項目

---

プレミネント®配合錠 HD 臨床試験：日本人を対象に実施された臨床試験において、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 が投与された患者で副作用が報告されたのは 431 例中 48 例（11.1%）でした。

特定使用成績調査（再審査終了時）

特定使用成績調査（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）において、副作用が報告されたのは、2863 例中 258 例（9.0%）でした。

「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

重大な副作用としてアナフィラキシー、血管浮腫、急性肝炎又は劇症肝炎、急性腎障害、ショック、失神、意識消失、横紋筋融解症、低カリウム血症、高カリウム血症、不整脈、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、低ナトリウム血症、急性近視、閉塞隅角緑内障が報告されています。（39 頁参照）

### 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

なし

#### (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

プレミネント®配合錠 LD

プレミネント®配合錠 HD

#### (2) 洋名

PREMINENT® Tablets LD

PREMINENT® Tablets HD

#### (3) 名称の由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ロスアルタンカリウム（日局，JAN）/ヒドロクロロチアジド（日局，JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Losartan potassium（日局，JAN）/Hydrochlorothiazide（日局，JAN，INN）

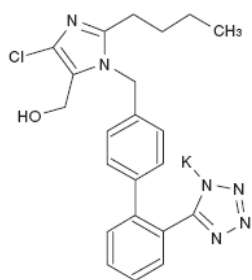
#### (3) ステム（stem）

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

チアジド系利尿薬：-tizide（-thiazide）

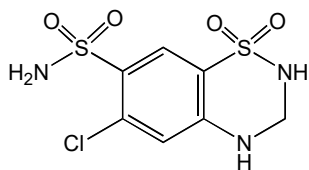
### 3. 構造式又は示性式

ロスアルタンカリウム



（日本薬局方）

ヒドロクロロチアジド



（日本薬局方）



## II. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

ロサルタンカリウム

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O      分子量：461.00

ヒドロクロロチアジド

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

### 5. 化学名（命名法）又は本質

ロサルタンカリウム： Monopotassium 5-{{[4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl}}-1*H*-tetrazol-1-ide (IUPAC)

ヒドロクロロチアジド： 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名      : 特になし

略号        : 特になし

治験番号   : プレミネント<sup>®</sup>配合錠 LD : MK-954H

              プレミネント<sup>®</sup>配合錠 HD : MK-954H

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

- ロサルタンカリウム : 白色の結晶性の粉末  
ヒドロクロロチアジド : 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。

#### (2) 溶解性

##### 各種溶解に対する溶解度

溶媒	ロサルタンカリウム 溶解度 (mg/mL) (室温、約 25° C で測定)	ヒドロクロロチアジド 溶解度 (mg/mL)
水	>10 <sup>3</sup>	<1
クロロホルム		<1
エタノール (95)	3.6×10 <sup>2</sup>	5
エーテル	3.2×10 <sup>4</sup>	<1
テトラヒドロフラン		5.6
アセトン		1.7×10 <sup>2</sup>
希塩酸		<1
水酸化ナトリウム試液		1.7×10 <sup>2</sup>
ジメチルホルムアミド	>10 <sup>3</sup>	
メタノール	4.8×10 <sup>2</sup>	
アセトニトリル	2.0	

ロサルタンカリウム :  
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。

ヒドロクロロチアジド :  
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。

#### (3) 吸湿性

ロサルタンカリウム :  
ロサルタンカリウムを室温 (約 22°C)、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。

ヒドロクロロチアジド : 該当資料なし

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

ロサルタンカリウム : 該当資料なし  
ヒドロクロロチアジド : 融点 : 約 267°C (分解)

#### (5) 酸塩基解離定数

ロサルタンカリウム : pKa=4.3  
ヒドロクロロチアジド : 7.9 及び 9.2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (6) 分配係数

ロサルタンカリウム：  
分配係数（pH、水-オクタノール系）

温度：室温

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

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

ロサルタンカリウム：pH7.6～7.8（1%水溶液）  
ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ロサルタンカリウム

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C-40～50%RH	36 ヶ月	ファイバードラム	変化なし	
加速試験	40°C-75%RH	6 ヶ月	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°C-60%RH	12 ヶ月	ファイバードラム （乾燥剤入り）	変化なし	
苛酷試験	温度	80°C	16 週間	密栓ガラス瓶	変化なし
	光	3000lux	25 日間	透明試験管	変化なし
	湿度	25°C-75%RH	4 週間	開栓ガラス瓶	変化なし

ヒドロクロロチアジド 該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ロサルタンカリウム：

#### (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。

ヒドロクロロチアジド：

日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」確認試験に準ずる。

定量法

ロサルタンカリウム：液体クロマトグラフ法による。

ヒドロクロロチアジド：日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」定量法に準ずる。







## 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		プレミネント®配合錠 LD	プレミネント®配合錠 HD
剤形・色調		円形・フィルムコーティング錠・白色	楕円形・フィルムコーティング錠・白色
外形	表面	 直径：8.9mm	 長径：13.5mm、短径：7.7mm
	裏面		
	側面	 厚さ：4.1mm	 厚さ：4.8mm
重量		0.26g	0.41g

#### (3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：

プレミネント®配合錠 LD：MSD717

プレミネント®配合錠 HD：745

#### (4) 製剤の物性

崩壊試験：管理値である 15 分以内に適合した（プレミネント®配合錠 LD）。

硬度：錠剤硬度計を用いて測定したとき、63～114N であった（プレミネント®配合錠 LD）。

含量均一性試験：日局一般試験法 含量均一性試験に適合した。

#### (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	プレミネント®配合錠 LD	プレミネント®配合錠 HD
有効成分	日本薬局方 ロサルタンカリウム／ 日本薬局方 ヒドロクロロチアジド	
分量	50mg/12.5mg	100mg/12.5mg
添加剤	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	

IV. 製剤に関する項目

(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

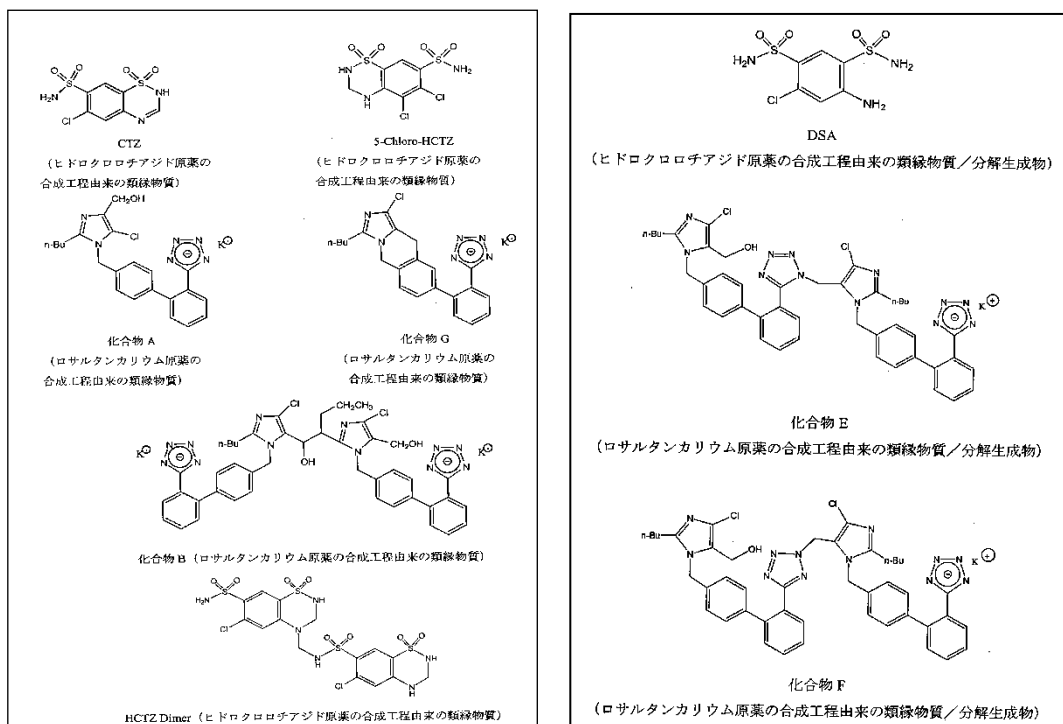
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性がある類縁物質は次の通りである。



#### IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

[プレミネント®配合錠 LD]

試験項目：性状、溶出試験、定量、乾燥減量、硬度、類縁物質

試験区分	保管条件			包装形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	包装 1	36 ヶ月	36 ヶ月間安定	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	包装 2 包装 3 包装 4	6 ヶ月	ヒドロクロロチアジドの溶出率の低下（規格内）	
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	包装 6	3 ヶ月	類縁物質の増加、乾燥減量の減少、硬度の低下
	湿度	25℃	85%RH	暗所	包装 1 包装 4 包装 5 包装 6	6 ヶ月	包装 6：ヒドロクロロチアジドの含量低下（規格内）、類縁物質の増加、乾燥減量及び硬度の増加
	光	25℃	-	D65 ランプ	包装 6	120 万 lx・ hours+200w・h/m <sup>2</sup>	包装 6：類縁物質の増加

包装 1：アルミ袋（PTP 包装、100 錠）

包装 2：アルミ袋（PTP 包装、140 錠）

包装 3：アルミ袋（PTP 包装、28 錠）

包装 4：高密度ポリエチレン瓶（HDPE ボトル）（500 錠、乾燥剤あり）

包装 5：PTP 包装

包装 6：無包装

PTP：非晶性環状ポリオレフィンを含む 5 層から成る複合フィルム、PP/PVDC/COC/PVDC/PP

PP：ポリプロピレン

PVDC：ポリ塩化ビニリデン

COC：環状ポリオレフィンポリマー

[プレミネント®配合錠 HD]

試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出試験（ただし、溶出試験は長期保存及び加速で実施）

試験区分	保管条件		包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃	60%RH	PVDC ブリスター ／アルミパウチ	24 ヶ月	24 ヶ月間安定
加速試験	40℃	75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月間安定
光苛酷試験	25℃	成り行き	無包装	120 万 lx・ hours+200w・h/m <sup>2</sup>	光に対して安定

### 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（物理化学的变化）

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法」にて試験を行う。

ヒドロクロチアジドの 45 分間の溶出率及びロサルタンカリウムの 30 分間の溶出率がそれぞれ 80%以上および 85%以上

##### 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

該当資料なし

###### (2) 包装

〈プレミネント®配合錠 LD〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈プレミネント®配合錠 HD〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

###### (3) 予備容量

該当資料なし

###### (4) 容器の材質

PTP 包装：プレミネント®配合錠 LD：アルミ箔、ポリプロピレン、環状ポリオレフィンポリマー

プレミネント®配合錠 HD：アルミ箔、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン

瓶：高密度ポリエチレン瓶 (HDPE 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

高血圧症

### 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

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。

(解説)

本剤はロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤であり、より強力な降圧効果が認められるため、安全性を配慮し、注意を記載しました。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内開発時に第Ⅲ相プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (ロサルタン 25mg、50mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg、6.25mg で合剤 (3 種類)、ロサルタン 50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg、プラセボでの 6 群) の結果、有効性と安全性の両面から最も優れた用量がロサルタン 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg であったことからプレミネント®配合錠 LD が、また、第Ⅲ相二重盲検比較試験：ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg よりプレミネント®配合錠 HD が、それぞれ設定されました。

### 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

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]

(解説)

国内臨床試験において、プレミネント®配合錠 LD (ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) はロサルタンカリウム 50mg あるいはヒドロクロロチアジド 12.5mg 単剤と比較して、より強力な降圧効果が認められました。またプレミネント®配合錠 HD (ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) はロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠との比較では上乘せ降圧効果が認められ、ロサルタンカリウム 100mg との比較では優れた降圧効果が認められました。プレミネント®配合錠 LD (ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) はロサルタンカリウム 50mg で血圧コントロールが不十分な患者への投与を、またプレミネント®配合錠 HD (ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) はロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠あるいはロサルタンカリウム 100mg で血圧コントロールが不十分な患者への投与を想定していることから記載をしました。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

[ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg (2013年9月規格追加) 臨床試験一覧 (評価資料)]

試験の種類	試験の目的	対象	概要	被験者数
第Ⅰ相 (国内)	薬物動態の評価	日本人健康被験者	臨床薬理試験： 食事の影響	12
第Ⅰ相 (海外)	生物学的同等性及び薬物動態の評価	外国人健康被験者	臨床薬理試験： 生物学的同等性	77
第Ⅲ相 (国内)	安全性及び忍容性の評価	L50/H12.5 でコントロール不十分な日本人本態性高血圧症患者	無作為化実薬 (L50/H12.5) 対照及び長期投与試験	278
第Ⅲ相 (国内)	有効性、安全性及び忍容性の評価	L100 でコントロール不十分な日本人本態性高血圧症患者	無作為化実薬 (L100) 対照試験	336

L50/12.5: ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 配合錠、L100: ロサルタンカリウム 100mg

#### (2) 臨床薬理試験

[連続投与試験]

本態性高血圧患者 14 例にロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 14 日間連続経口投与し、反復投与による血圧日内変動に及ぼす影響、降圧効果の推移、蓄積性、安全性および忍容性を検討した結果、血圧日内変動および脈拍数にほとんど影響せず、24 時間血圧を良好にコントロールすることが示された。また、ロサルタンカリウム、カルボン酸体、ヒドロクロロチアジドの蓄積性はなく、安全性および忍容性について問題がないことが示された。

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

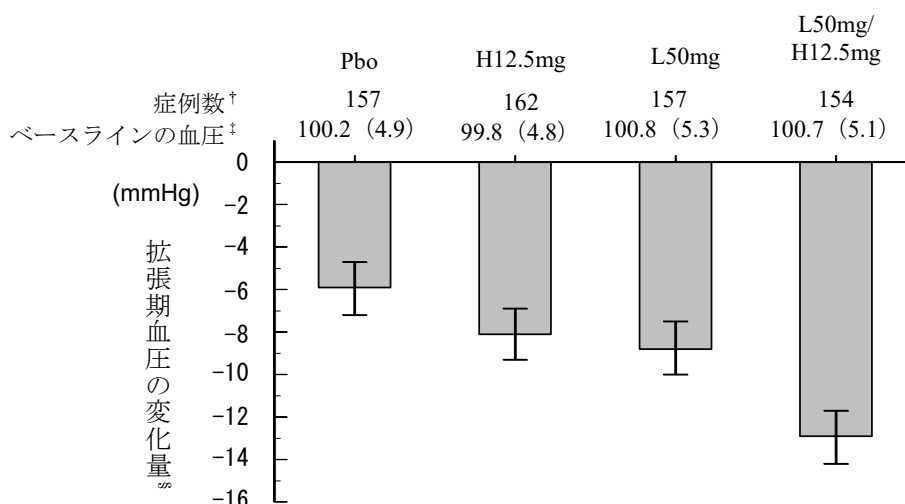
##### 1) 有効性検証試験

[第Ⅲ相プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験：ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg] <sup>1)</sup>

日本人を対象とした二重盲検比較試験において、本態性高血圧症患者 961 例を対象として、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg、ロサルタンカリウム 25mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg、ロサルタンカリウム 50mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg、及びプラセボを無作為に割り付け 1 日 1 回、8 週間投与し、降圧効果、安全性および忍容性について検討した。その結果、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 群はロサルタンカリウム 50mg 群、ヒドロクロロチアジド 12.5mg 群、プラセボ群に対して優越性が検証された (各  $p < 0.001$ )。降圧効果判定採用 154 例のうち有効 (拡張期血圧が 90mmHg 未満に又は 10mmHg 以上低下した症例) と判定された症例は 112 例 (73%) であった。

V. 治療に関する項目

坐位拡張期血圧の平均変化量（8週間投与時）



Pbo=プラセボ、L=ロサルタンカリウム、H=ヒドロクロロチアジド

†：主要評価項目のFAS（Full analysis set）解析対象例、

‡：平均値（標準偏差）、§：最小二乗平均値（標準誤差）

ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg、ロサルタンカリウム 25mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg は、いずれも良好な安全性を示した。これら3種類の配合剤間の安全性に差異はなく、いずれもプラセボと同程度であった。ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg が投与された患者で自他覚症状の副作用が報告されたのは155例中14例（9.0%）であり、主な副作用は浮動性めまい5例（3.2%）、悪心2例（1.3%）であった。また、臨床検査値の副作用が報告されたのは155例中22例（14.2%）であり、主な臨床検査値の副作用は、尿酸増加8例（5.3%）、ALT増加、CK増加各3例（2.0%）、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、AST増加、BUN増加各2例（1.3%）であった。

[第Ⅲ相二重盲検比較試験：ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

ロサルタンカリウム 100mg を服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg はロサルタンカリウム 100mg 投与よりも、投与8週時の平均トラフ坐位収縮期及び拡張期血圧ともに、有意な降圧効果を示した（ $P < 0.001$ ）。

ロサルタンカリウム 100mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量<sup>†</sup> (mmHg)

		ベースラインの血圧 (mmHg) <sup>‡</sup>	投与8週時の変化量 <sup>†</sup>
ロサルタンカリウム 100mg (N=170) <sup>§</sup>	収縮期	155.0 (10.4)	-5.4 (1.0)
	拡張期	97.7 (5.7)	-3.6 (0.6)
ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg (N=166) <sup>§</sup>	収縮期	155.4 (11.0)	-14.5 (1.0)
	拡張期	97.1 (5.3)	-8.7 (0.6)

†：最小二乗平均値（標準誤差）、‡：平均値（標準偏差）、§：主要評価項目のFAS（Full analysis set）解析対象例

## V. 治療に関する項目

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 166 例中 16 例 (9.6%) であり、主な副作用は血中尿酸増加 4 例 (2.4%)、高尿酸血症、浮動性めまい、低血圧、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加各 2 例 (1.2%) であった<sup>2)</sup>。

### 2) 安全性試験

[長期投与試験：ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

本態性高血圧症患者に対してロサルタンカリウム 25mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg 錠を 1 日 1 回 2 週間、続いてロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠を 1 日 1 回 50 週、それぞれ 1 錠を合計 52 週投与した結果、特異的に高い発現率を示した有害事象及び副作用はなく、長期投与による特徴的な安全性上の問題、また重篤な副作用の発現もなく、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド配合により新たに生じた副作用はなく、忍容性は良好であった。

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg が投与された患者で自他覚症状の副作用が報告されたのは 200 例中 28 例 (14.0%) であり、主な副作用は頻尿 6 例 (3.0%)、浮動性めまい 4 例 (2.0%)、右脚ブロック、動悸、異常感、蕁麻疹各 2 例 (1.0%) であった。また、臨床検査値の副作用が報告されたのは 200 例中 26 例 (13.0%) であり、主な臨床検査値の副作用は尿酸増加 6 例 (3.0%)、ALT 増加 5 例 (2.5%)、AST 増加、カリウム減少各 4 例 (2.0%)、赤血球数減少、ヘマトクリット減少各 3 例 (1.5%)、白血球数増加、ヘモグロビン減少、LDH 増加、CK 増加、尿中赤血球陽性各 2 例 (1.0%) であった。

[長期投与試験：ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 8 週間の観察期に服用後、血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象にロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 又は、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 1 日 1 回 8 週間投与 (二重盲検期) した。また、ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 又は、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg の 8 週間投与を終了した患者を対象に、引き続き、非盲検下でロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 52 週時まで投与した。その結果、52 週時において収縮期及び拡張期血圧共に降圧効果は持続し、安全性及び忍容性は良好であった。

#### <二重盲検期>

ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 8 週間服用後に血圧コントロールが不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象に長期安全性を評価した第Ⅲ相試験の二重盲検期 (8 週間) において、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg はロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg と比べて、投与 8 週時の平均トラフ坐位拡張期血圧では同程度の降圧効果を示し、投与 8 週時の平均トラフ坐位収縮期血圧では 2.3mmHg の上乗せの降圧効果を示した<sup>2)</sup>。

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした試験での平均トラフ坐位血圧のベースラインからの変化量<sup>†</sup> (mmHg)

		ベースラインの血圧 (mmHg) <sup>‡</sup>	投与 8 週時の変化量 <sup>†</sup>
ロサルタンカリウム/ ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg (N=144) <sup>§</sup>	収縮期	151.7 (9.5)	-6.2 (1.0)
	拡張期	95.9 (5.4)	-5.3 (0.7)
ロサルタンカリウム/ ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg (N=134) <sup>§</sup>	収縮期	152.4 (11.2)	-8.5 (1.0)
	拡張期	95.1 (4.5)	-5.0 (0.7)

<sup>†</sup> : 最小二乗平均値 (標準誤差)、<sup>‡</sup> : 平均値 (標準偏差)、<sup>§</sup> : FAS (Full analysis set) 解析対象例

## V. 治療に関する項目

---

二重盲検期（8週間）において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 134 例中 7 例（5.2%）であり、主な副作用は血中尿酸増加 3 例（2.2%）であった。延長期（52週間）において、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg が投与された患者で副作用が報告されたのは 265 例中 32 例（12.1%）であり、主な副作用は血中尿酸増加 7 例（2.6%）、高尿酸血症 4 例（1.5%）、浮動性めまい、AST 増加、BNP 増加各 3 例（1.1%）であった。

### (5) 患者・病態別試験

〔腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験〕

腎障害を合併している高血圧症患者 10 例（S-Cr1.5～2.5mg/dL）にロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータと安全性及び忍容性について検討した。また、腎機能が正常（S-Cr<1.5mg/dL）な本態性高血圧患者 14 例を対象としたロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 反復投与試験（14 日間）の薬物動態パラメータと比較した。ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの  $C_{max}$  は腎機能正常患者と比較して 1.2、1.2 及び 1.4 倍高く、 $AUC_{0-24hr}$  は、それぞれ 1.5、1.7 及び 2.2 倍高かった。自覚症状・他覚所見及びバイタルサインにおいて副作用はなかった。臨床検査値異常は、いずれも本試験前に合併症により認められた変動の範囲内であり、臨床的に問題ないと考えられ、忍容性および安全性に特に問題はなかった。

### (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

該当資料なし

#### 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シミル

イルベサルタン

アジルサルタン

チアジド系利尿薬

トリクロルメチアジド

インダパミド

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

ロサルタンカリウムは経口吸収後カルボン酸体（E-3174）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および腎保護効果を示す。逆に RAS の関与が少ない低レニン性高血圧モデルにおける降圧効果は弱いことが知られている<sup>3)</sup>。

ヒドロクロロチアジド

ヒドロクロロチアジドは高血圧自然発症ラット<sup>4)</sup>および高血圧患者<sup>5)</sup>において血圧を有意に低下させるが、正常血圧には影響を及ぼさないことが認められている<sup>6)</sup>。また、ヒドロクロロチアジドはその利尿作用により RAS の活性化を起こす<sup>7)</sup>。本成分の降圧作用機序の詳細は明らかではないが、高血圧症患者での試験で投与初期においては循環血液量と細胞外液量の減少による二次的な心拍出量の低下に伴って血圧が下降し、長期投与時においては心拍出量は正常に復し末梢血管抵抗は減少することが認められている<sup>8)</sup>。これは、細胞外液量の減少と心拍出量低下によって自己調節機構が働くためと考えられている。

また一方、摘出モルモット大動脈を用いた試験結果から血管壁への直接作用も考えられている<sup>9)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

ロサルタンカリウム

##### 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 [<sup>125</sup>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<sub>50</sub> 値は 20nM であった<sup>10)</sup>。

##### 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<sup>10)</sup>、カルボン酸体は非競合的阻害作用を示し<sup>11)</sup>、それぞれの pA<sub>2</sub> 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<sup>12)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) A-II 昇圧反応の抑制作用 (*in vivo*: ラット)

正常血圧ラットにロサルタンカリウム<sup>13)</sup>又はカルボン酸体<sup>11)</sup>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は、腎性高血圧ラット<sup>3) 14)</sup>、高血圧自然発症ラット<sup>14) 15)</sup>、高血圧自然発症イヌ<sup>16)</sup>、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット<sup>17)</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>14)</sup>。

加えて、自然発症高血圧ラットにおいて、単独投与で中等度の降圧効果（約 15mmHg 低下）を示した用量のロサルタンと単独投与では降圧効果が認められなかった用量のヒドロクロロチアジドを併用投与することにより、著明な降圧効果（約 30mmHg 低下）が認められた。併用投与群における降圧効果は各単独投与群の効果と比較し有意であった<sup>18)</sup>。

## ヒドロクロロチアジド

### 1) モルモット摘出大動脈における血管収縮抑制作用 (*in vitro*)

モルモットの摘出大動脈を用いた実験において、ヒドロクロロチアジドはノルアドレナリン、アンジオテンシン II による血管収縮反応を抑制した<sup>9)</sup>。

### 2) ラットにおける降圧作用 (*in vivo*)

高血圧自然発症ラットに対し、ヒドロクロロチアジド 50mg/kg を腹腔内投与したところ、血圧は有意に低下した<sup>4)</sup>。

### 3) 高血圧患者における降圧作用

①ヒドロクロロチアジド 100mg/日 を本態性・腎性・老人性・糖尿病合併の高血圧症患者に対し、連続経口投与したところ、血圧は有意に低下した<sup>5)</sup>。

②ヒドロクロロチアジド 100mg/日 を本態性高血圧患者に対し連続経口投与したところ、投与初期においては循環血液量、細胞外液量、心拍出量が低下し、長期投与時においては心拍出量は正常に復し、末梢血管抵抗が減少した。これは細胞外液量の減少と心拍出量の低下によって自己調節機構が働くためと考えられている<sup>8)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

### 1) 作用発現時間

投与後 1 時間（第 I 相反復投与試験）

### 2) 作用持続時間

24 時間（第 I 相反復投与試験）

## 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

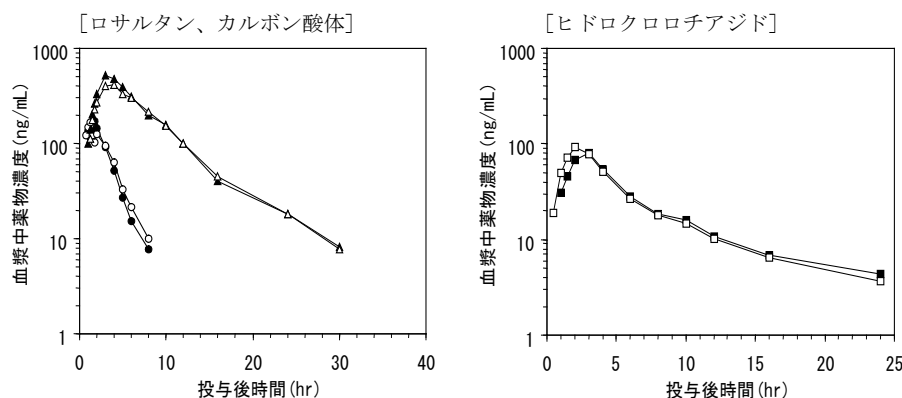
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（健康成人における検討）

健康成人男子計 36 例にロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 25mg、ロサルタンカリウム 50mg、ロサルタンカリウム 100mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg、ヒドロクロロチアジド 25mg を単回経口投与し、配合成分の薬物動態学的相互作用、並びに食事が薬物動態に及ぼす検討を行った結果、配合成分間の相互作用はないと考えられた。

##### [ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 又はそれぞれ単独を空腹時にそれぞれ健康成人 11 例に単回経口投与したところ、ロサルタン、活性代謝物であるカルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は下図の如く推移した。



ロサルタン○, カルボン酸体△, ヒドロクロロチアジド□ : ロサルタン (50mg) あるいはヒドロクロロチアジド (12.5mg) 単回投与時

ロサルタン●, カルボン酸体▲, ヒドロクロロチアジド■ : MK-954H (ロサルタン 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg) 単回投与時

##### 単回投与後のロサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

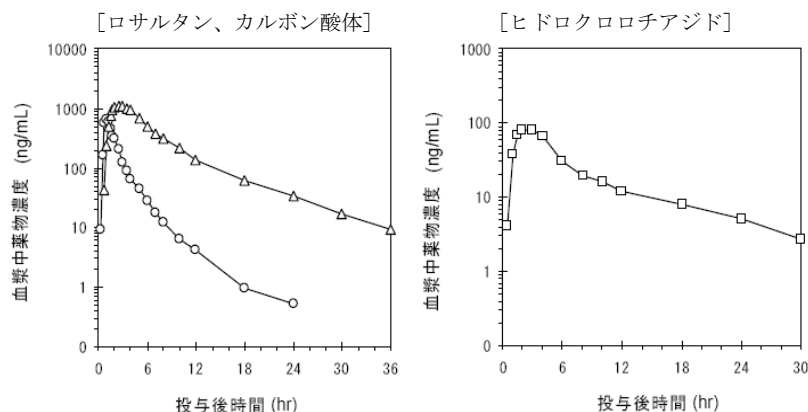
	ロサルタンカリウム 50mg		ヒドロクロロチアジド 12.5mg
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
C <sub>max</sub> (ng/mL)	280±126	503±129	100±27
T <sub>max</sub> (hr)	1.6±0.8	3.6±1.4	2.2±0.6
AUC (ng·hr/mL)	519±169	3410±855	532±93
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.7±0.3	5.4±0.8	7.1±1.5
	ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
C <sub>max</sub> (ng/mL)	291±97	593±137	96±21
T <sub>max</sub> (hr)	1.4±0.8	3.7±1.2	2.8±0.9
AUC (ng·hr/mL)	505±180	3674±680	516±90
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.7±0.6	5.8±1.1	7.9±1.2

平均±標準偏差 (C<sub>max</sub>、AUC : 幾何平均、T<sub>max</sub> : 算術平均、t<sub>1/2</sub> : 調和平均)

VII. 薬物動態に関する項目

[ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を空腹時に健康成人 12 例に単回経口投与したところ、ロサルタン、活性代謝物であるカルボン酸体及びヒドロクロロチアジド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は、それぞれ投与後 1.3 及び 2.5 時間に  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.5 及び 6.6 時間であった。ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、投与後 2.2 時間で  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  は 8.1 時間であった。



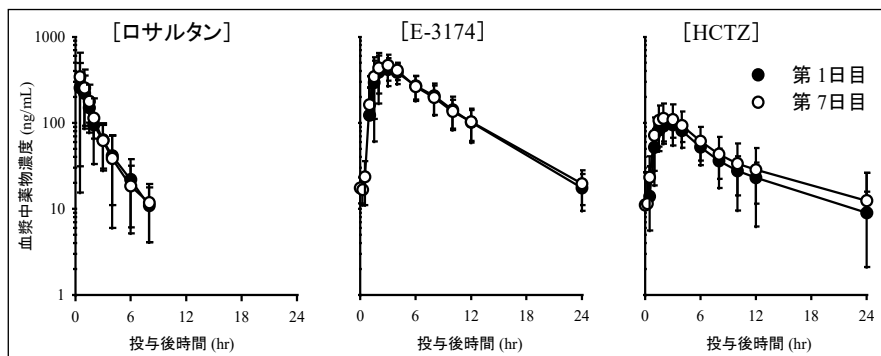
ロサルタン○、カルボン酸体△、ヒドロクロロチアジド□

[ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 25mg]

ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 25mg、ロサルタンカリウム 100mg 及びヒドロクロロチアジド 25mg を空腹時に健康成人 9 例に単回経口投与したところ、最高血漿中濃度到達時間は合剤群のロサルタンで 1.4 時間、カルボン酸体で 3.0 時間、ヒドロクロロチアジドは 2.3 時間であり、単剤群のロサルタンで 1.2 時間、カルボン酸体で 2.8 時間、ヒドロクロロチアジドは 2.8 時間であり、合剤投与は、各単剤投与と比較し差はみられなかった。

2) 反復投与

軽症及び中等症の本態性高血圧症患者にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれにも蓄積性は認められなかった。





Ⅶ. 薬物動態に関する項目

	ロサルタン		カルボン酸体	
	第1日目	第7日目	第1日目	第7日目
C <sub>max</sub> (ng/mL)	353±179	473±227	501±131	545±139
T <sub>max</sub> (hr)	1.2±0.8	1.1±1.0	3.0±1.6	2.8±1.2
AUC (ng·hr/mL)	547±122	616±159	3378±572	3543±564
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.3±0.6	2.6±1.2	4.6±0.5	5.0±0.4
	ヒドロクロロチアジド			
	第1日目		第7日目	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	108±23		130±51	
T <sub>max</sub> (hr)	2.5±1.3		2.3±1.0	
AUC (ng·hr/mL)	785±274		965±557	
t <sub>1/2</sub> (hr)	8.2±1.2		8.9±1.5	

(算術平均±標準偏差)

3) 生物学的同等性試験

外国人健康成人を対象に、ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を単剤投与した際と、ロサルタンカリウム 100mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を併用投与した際の生物学的同等性を評価した。ロサルタンカリウムの C<sub>max</sub> を除き、ロサルタンカリウムの AUC<sub>0-last</sub>、並びに、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub> はすべて生物学的同等の基準内 (0.80, 1.25) であった。ロサルタンの C<sub>max</sub> は生物学的同等の基準から外れ、併用投与時に比べてロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg で軽度に低値を示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

[ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

日本人健康成人にロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を食後投与すると、空腹時投与に比べてロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) が遅延 (0.7~1.7時間) し、ロサルタンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は差がなかったものの、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 17%及び 22%低下したが、臨床上問題とならない程度であった。

	絶食		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
C <sub>max</sub> (ng/mL)	208.0±104.5	470.4±189.3	85.3±18.4
T <sub>max</sub> (hr)	1.7±0.8	3.8±0.8	2.8±0.8
AUC (ng·hr/mL)	420.7±145.8	3486.0±1141.9	525.9±96.8
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.6±0.4	5.5±0.7	7.7±0.9
	非絶食		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	145.4±74.9	329.1±75.7	63.1±10.0
T <sub>max</sub> (hr)	3.1±0.9	5.5±1.1	3.5±0.8
AUC (ng·hr/mL)	395.2±139.8	2817.9±643.5	411.0±71.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.5±0.2	5.6±0.7	7.4±1.4

(算術平均±標準偏差)

## VII. 薬物動態に関する項目

### [ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg]

日本人健康成人にロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を食後単回経口投与すると、空腹時投与に比べてロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドのいずれも最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が遅延 (2.0~2.8 時間) し、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの AUC がそれぞれ 22%、23% 及び 11% 低下したが、臨床上問題とならない程度であった。

	絶食		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
$C_{max}$ (ng/mL) †	865 (71)	1267 (29)	96.8 (19)
$T_{max}$ (hr) ‡	1.13 [0.750, 2.50]	2.25 [1.75, 4.00]	2.00 [1.50, 4.00]
AUC (ng·hr/mL) †	1107 (44)	6874 (21)	578 (18)
$t_{1/2}$ (hr) §	2.45 (1.15)	6.64 (0.85)	8.14 (1.18)
	非絶食		
	ロサルタン	カルボン酸体	ヒドロクロロチアジド
$C_{max}$ (ng/mL) †	490 (50)	893 (20)	80.5 (28)
$T_{max}$ (hr) ‡	3.50 [2.50, 5.00]	5.00 [4.00, 6.00]	4.00 [3.00, 6.00]
AUC (ng·hr/mL) †	865 (34)	5266 (18)	517 (19)
$t_{1/2}$ (hr) §	2.45 (1.42)	6.47 (0.93)	8.36 (1.13)

† : 幾何平均 (幾何平均に基づく CV%)

‡ : 中央値 [最小値、最大値]

§ : 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

### 2) 併用薬の影響

健康成人にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を単回経口投与した後のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は、各単剤投与後と差がなく、ロサルタンとヒドロクロロチアジドとの薬物動態的な相互作用は認められなかった。

海外において、ロサルタンとシメチジン、フェノバルビタール、ワルファリン、ジゴキシン、ケトコナゾール及びエリスロマイシンとの相互作用について検討したが、いずれも臨床上問題となる薬物動態的な相互作用は認められなかった。ロサルタンとリファンピシン (代謝酵素誘導剤) との併用により、ロサルタン及びカルボン酸体の消失が速くなり、それらの AUC は減少した。また、ロサルタンとフルコナゾール (CYP2C9 の阻害剤) の併用により、カルボン酸体の  $C_{max}$  及び AUC が減少したが、ロサルタンの AUC は増加した。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>

ヒドロクロロチアジド

単回 (100mg) 投与時<sup>19)</sup> : 0.582~2.19 (健康成人男女 9 名)

0.101~2.318 (患者成人男女 12 名)

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ロサルタン

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：0.23418±0.0502hr<sup>-1</sup>

カルボン酸体：0.0881±0.0092hr<sup>-1</sup>

ヒドロクロロチアジド

ヒドロクロロチアジド 100mg 経口投与時の消失速度定数

単回（100mg）投与時<sup>19)</sup>：0.153～0.259（健康成人男女9名）

0.051～0.274（患者成人男女12名）

**(4) クリアランス**

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ロサルタン

血漿クリアランス ロサルタン：610mL/min<sup>20)</sup>

カルボン酸体：47mL/min<sup>20)</sup>

ヒドロクロロチアジド

腎クリアランス：4.9±1.1mL/min・kg<sup>21)</sup>

**(5) 分布容積**

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ロサルタン

ロサルタン：34L<sup>20)</sup>

カルボン酸体：10L<sup>20)</sup>

ヒドロクロロチアジド

0.83±0.31L/kg<sup>21)</sup>

**(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

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ロサルタン：33%<sup>20)</sup>

ヒドロクロロチアジド：65～72%

##### 吸収部位

該当資料なし

ロサルタン：該当資料なし

ヒドロクロロチアジド：主に小腸上部<sup>22)</sup>

<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[<sup>14</sup>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。

##### 吸収率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ロサルタン：約80%

ヒドロクロロチアジド：約80%<sup>22)</sup>

<参考>

ラットにロサルタン 15mg/kg 及びヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg を併用単回経口投与した時の血漿中のロサルタン及びカルボン酸体の  $C_{max}$  は、ロサルタン単独投与時と比べて、それぞれ 0.76 及び 0.88 倍であった。ラットにおいて、ロサルタンとヒドロクロロチアジドの併用時のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移は、それぞれ単独投与時のそれらの血漿中濃度推移と同程度であった。

#### 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。

ラット妊娠 15 日～20 日までロサルタン 50mg/kg/day ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day を経口投与し、妊娠 20 日の 1、2、3、5、7 及び 24 時間の母動物並びに胎児血漿中の薬物濃度を測定した。併用投与時における胎児血漿中のロサルタン、カルボン酸体およびヒドロクロロチアジドの AUC は単独投与時と同程度であり、併用による影響は無かった。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (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。

ラット妊娠 15 日から授乳 21 日まで、ロサルタン 50mg/kg/day・ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/day を経口投与し、授乳 7、14、21 日の乳汁中及び血漿中薬物濃度を測定した。7、14、21 日の乳汁中ロサルタン濃度はそれぞれ 0.86、1.08、0.75µg/mL、カルボン酸体濃度はそれぞれ 0.78、0.87、0.78µg/mL、ヒドロクロロチアジド濃度はそれぞれ 2.50、3.33、2.89µg/mL であり、いずれの授乳日も同程度であり乳汁移行性は、単独投与時と同程度であった。

### (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>

参考：動物データ

ラットに<sup>14</sup>C]ロサルタン 15mg/kg・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg を単回経口投与すると、大部分の組織中の放射能濃度は投与後 0.5 時間で最高濃度を示し肝臓で最も高く、次いで小腸、胃及び腎臓に高くその他の組織は血漿と同程度か、それ以下であり、特に中枢（大脳、小脳）の濃度は低かった。各組織からの消失は速やかで投与後 24 時間では低下し、残留性を示す組織はみられなかった。ラットにロサルタン 15mg/kg・<sup>14</sup>C]ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg を単回経口投与後 0.5 時間では、小腸中放射能濃度がもっとも高く次いで腎臓、胃、膀胱及び肝臓に高くその他の組織は血漿と同程度か、それ以下であり、特に中枢（大脳、小脳）の濃度は低かった。投与後 1 時間及び 4 時間において血漿よりも高い濃度で分布した組織は、消化管、腎臓、肝臓、膀胱、血液、肺、副腎、膵臓、骨髄及び脾臓であった。各組織からの放射能の消失は速やかで、投与後 24 時間では残留性を示す組織は認められなかった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ロサルタン

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ヒトにおけるロサルタン及びカルボン酸体の血漿蛋白結合率は、いずれも 99%以上であった。

ヒドロクロロチアジド

ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は 22%であった。

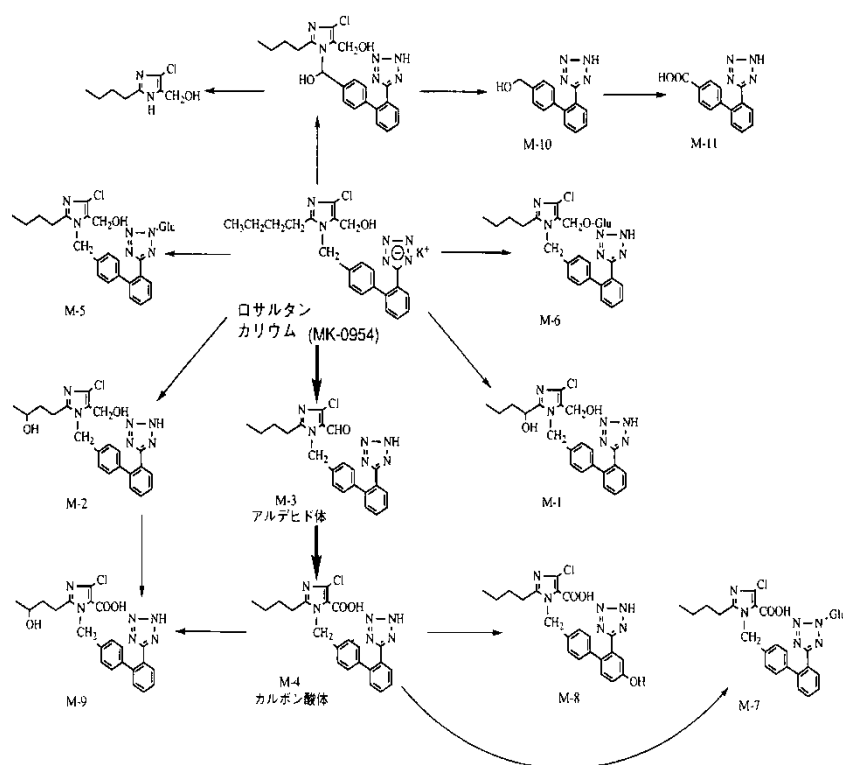
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおいて、ロサルタンは主に肝臓でカルボン酸体へ代謝された。

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い。

## VII. 薬物動態に関する項目



### <参考> (*in vitro*)

ロサルタンの代謝及びカルボン酸体生成に与えるヒドロクロロチアジドの影響をラット遊離肝細胞を用いて検討した結果、ヒドロクロロチアジドはロサルタンの代謝及びカルボン酸体の生成に影響しなかった。

ヒドロクロロチアジドの代謝に与えるロサルタンの影響をラット遊離肝細胞を用いて検討した結果、ロサルタンはヒドロクロロチアジドの代謝に影響しなかった。

### (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 および 3A4 であることが示されている。*in vivo* における薬物相互作用試験からは、臨床用量における血中濃度域では CYP3A4 の関与は小さく、主に CYP2C9 がカルボン酸体の生成に関与することが示されている。

### (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

ロサルタンの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

ロサルタンおよ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。

<参考：外国人データ>

健康成人あるいは高血圧症患者にヒドロクロロチアジドを経口投与したとき、そのほとんどは 12 時間までに排泄され、4 日間の尿中総排泄量は投与量の平均 70%であった。

### (2) 排泄率

本剤（ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg）を空腹時に健康成人に単回経口投与し、尿中排泄率を算出した。投与後 48 時間までのロサルタン、カルボン酸体およびヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は、それぞれ 3.7%、7.7%、66.6%であり、各単独投与群と比較した結果、各パラメータの幾何平均比はいずれも 0.9~1.2 の範囲以内であり、ヒドロクロロチアジドおよびロサルタンは配合相手の薬物動態に対してほとんど影響しなかった。

<参考：外国データ>

健康成人 6 例に<sup>14</sup>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。

健康成人に<sup>14</sup>C]ヒドロクロロチアジド 5mg を単回経口投与したところ、放射活性の 58~83%が尿中から回収され、尿中放射能の 95%以上が未変化体として排泄された。

<参考>

ラットにロサルタンカリウム 15mg/kg・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg、ロサルタンカリウム 15mg/kg 又はヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、0~32 時間又は 0~48 時間におけるロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率を比較した結果、併用投与は、各単独投与における尿中排泄率とほとんど差がなかった。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

ラット <sup>3</sup>H-ヒドロクロロチアジド 20mg/kg を経口投与したところ、投与後 2 時間で投与量の 19%が尿中に排泄された。また、8%が 24 時間糞中に排泄された<sup>23)</sup>。

## 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<sup>24)</sup>。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)<sup>25)</sup>。

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)<sup>24)</sup>。

ヒドロクロロチアジドは、hOAT1 の基質である<sup>26)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

### 血液透析

ロサルタン：透析されない

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う高血圧症患者（血清クレアチニン値 1.5～2.5mg/dL）にロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のロサルタン及びカルボン酸体の  $C_{max}$  は、腎機能正常患者に比べ 1.2 倍高く、 $AUC_{0-24hr}$  は 1.5～1.7 倍高かった。ヒドロクロロチアジドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  は、それぞれ腎機能正常患者の 1.4 倍及び 2.2 倍、腎クリアランスは 27%であった。

### (2) 高齢者

ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復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は、非高齢者と差はなく、ヒドロクロロチアジドの吸収も非高齢者と差がなかった（外国人データ）。

## 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 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
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.4 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 無尿の患者又は透析患者 [9.2.1 参照]
- 2.6 急性腎障害の患者 [9.2.2 参照]
- 2.7 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]
- 2.8 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]
- 2.9 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 [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 本剤及び本剤の成分に対して過敏症状を呈した患者では、本剤の投与により症状が再発するおそれがありますので投与しないでください。
- 2.2 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドはチアジド系薬剤であり、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）の投与により過敏症状を呈した患者では、本剤の投与により症状が再発するおそれがありますので投与しないでください。
- 2.3 本剤の成分であるロサルタンカリウムにおいて、動物実験（ラット）で妊娠中期以降に投与すると胎児及び新生児の低体重、死亡の増加又は腎毒性等が報告されています<sup>27) 28)</sup>。  
また、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りますので、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でください。
- 2.4 本剤の成分であるロサルタンカリウムで、重大な副作用として急性肝炎及び劇症肝炎（いずれも頻度不明）が報告されています。また、本剤の成分であるロサルタンカリウムは主に肝臓で代謝され、胆汁中に排泄されますので、重篤な肝機能障害のある患者には投与しないでください。  
また海外において、本剤の成分であるロサルタンカリウムで、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、ロサルタン及び活性代謝物であるカルボン酸体の血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ます。  
一方、ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発するおそれがあります。重篤な肝機能障害のある患者には投与しないでください。

ロサルタンカリウム 50mg 単回経口投与後の AUC の比較

	AUC (ng·hr/mL)	
	ロサルタンカリウム	カルボン酸体
米国健康成人 (17 例)	403±100	1778±434
米国肝硬変患者 (9 例)	2163±1095	3131±1220

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 2.5 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、無尿の患者、及び透析患者に対して、降圧効果が期待できないことから、これらの患者には本剤を投与しないでください。
- 2.6 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、急性腎障害の患者に投与すると腎機能を更に悪化させるおそれがあることから、急性腎障害の患者には本剤を投与しないでください。
- 2.7 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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に投与すると、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ことから、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には本剤を投与しないでください。
- 2.8 本剤の成分であるロサルタンカリウム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ことから、これらの患者には本剤を投与しないでください。
- 2.9 独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年7月8日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物の添付文書との整合性を図るため、追記しました。本剤の成分であるヒドロクロチアジドの併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性があることから、これらの患者には本剤を投与しないでください。

### 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

- 8.1 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〕
- 8.2 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。
- 8.3 本剤の成分であるヒドロク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。〔9.1.2、11.1.7 参照〕
- 8.4 本剤の成分であるヒドロク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な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〕
- 8.5 本剤の成分であるヒドロク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〕
- 8.6 本剤の成分であるヒドロク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、定期的な検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔11.1.10 参照〕
- 8.7 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。
- 8.8 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。
- 8.9 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。
- 8.10 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。
- 8.11 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。

（解説）

\*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 8.2 利尿薬投与中の患者や、嚴重な減塩療法中の患者では、一般にレニン・アンジオテンシン系が亢進しており、この様な患者では本剤の降圧効果が増強し、一過性の血圧低下を起こすおそれがあります。また同様に水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者においても一過性の血圧低下を起こすおそれがありますので、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し、低血圧関連の副作用発現に十分注意してください。
- 8.7 本剤に限らず降圧薬共通の注意事項です。
- 8.8 アンジオテンシン変換酵素阻害薬および A-II 受容体拮抗薬共通の注意事項です。手術時の侵襲、出血等の状況においてはレニン・アンジオテンシン系が代償的に賦活化し、血圧を維持しようとし、手術前に本剤を投与すると上記のような代償機序が阻害され、血圧の低下が起こる可能性があり、手術前の投与は望ましくないとされています。

## 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 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ため、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、重度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。

（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動脈狭窄を伴う片腎欠損患者において、A-IIは輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過値（GFR）を保持するように働いています。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ています。

9.1.2 本剤の成分であるロサルタンカリウムの投与により、高カリウム血症の報告があること、及び本剤の日本人を対象とした臨床試験成績において血清カリウム値の低下傾向がみられたことから、血清カリウム値異常の患者に本剤を投与する際は観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.4 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候群（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に注意が必要です。本剤を投与する際には観察を十分に行い、慎重に投与してください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.5 体液量が減少している患者では、本剤の投与により一過性の血圧低下を起こす恐れがあることから観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.6 本剤の成分であるヒドロクロチアジドはナトリウム排泄作用を有しており、低ナトリウム血症が発現し、それによる副作用発現の危険性が増大することがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.7 本剤の成分であるヒドロクロチアジドにより、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ため、観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.8 これらの患者では本剤の成分であるヒドロクロチアジドにより、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りますので、観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.9 これらの患者では本剤の成分であるヒドロクロチアジドによって、低ナトリウム血症、低カリウム血症又は低クロール性アルカローシス等の電解質失調があらわれることがありますので、観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.10 本剤の成分であるヒドロクロチアジドはカルシウム再吸収を促進させ血清カルシウムの軽度の上昇を引き起こすことがあります。従って、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症を助長させるおそれがありますので、観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.1.11 本剤の成分であるヒドロクロチアジドにより降圧作用が増強されるおそれがありますので観察を十分に行い、慎重に投与してください。

### (2) 腎機能障害患者

#### 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。

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

9.2.3 本剤の国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者への使用経験がありません。また、本剤の成分であるヒドロク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ため、それらを考慮して上記の注意を記載しました。

9.2.4 本剤の国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 1.5～2.0mg/dL の腎機能低下患者で血清クレアチニン値及び血清尿酸値の上昇した症例がみられたことから、上記の注意を記載しました。

**(3) 肝機能障害患者**

**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]

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

9.3.2 ロサルタンカリウムの海外における臨床試験において、軽度～中等度アルコール性肝硬変患者及び健康成人にロサルタンカリウム 50mg を経口投与したところ、肝硬変患者群は健康成人群に比べてロサルタンカリウム並びにカルボン酸体の AUC が大きな値を示しました。肝硬変患者群では健康成人群に比較してロサルタンの AUC は約 5 倍、カルボン酸体では約 2 倍に上昇しました（海外データ）。

ロサルタンカリウム 50mg 単回経口投与後の AUC の比較

	AUC (ng・hr/mL)	
	ロサルタンカリウム	カルボン酸体
米国健康成人 (17 例)	403±100	1778±434
米国肝硬変患者 (9 例)	2163±1095	3131±1220

また本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは肝機能障害又はその既往のある患者において肝性昏睡を誘発するおそれがあります。本剤を投与する際には観察を十分に行い、慎重に投与してください。

**(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<sup>29)、30)</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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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、記載しました。

### (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。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、利尿効果に基づく血漿量減少、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]

（解説）

本剤の国内臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験はありません。本剤の成分であるロサルタンカリウムにおいて、動物実験（ラット）で妊娠中期以降に投与すると胎児及び新生児の低体重、死亡の増加又は腎毒性等が報告されています<sup>27) 28)</sup>。

また、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りますので、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でください。

### (6) 授乳婦

#### 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。

（解説）

動物実験（ラット）で、本剤が乳汁中に移行することが報告されており、乳児に影響を与えるおそれがありますので、本剤を授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させてください。

### (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。乳児は電解質バランスがくずれやすい。

（解説）

本剤の承認時まで臨床試験において、小児等に対する使用経験はありませんので注意を記載しました。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。
- 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。

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

- 9.8.2 本剤に限らず降圧薬共通の注意事項です。
- 9.8.3 本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内臨床試験において、高齢者では非高齢者と比べてクリアランスが低下し血中濃度の上昇が認められましたので、慎重に投与してください。

ロサルタンカリウム 50mg 単回経口投与後の AUC の比較

		AUC (ng·hr/mL)	
		ロサルタンカリウム	カルボン酸体
非高齢者	(8例)	413±155	3549±712
高齢者	(8例)	802±214	4517±739

- 9.8.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによって、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ので観察を十分に行い、慎重に投与してください。
- 9.8.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによって、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りますので、観察を十分に行って、慎重に投与してください。
- 9.8.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは副作用として、低ナトリウム血症及び低カリウム血症を起こすことが報告されております。特に高齢者では生理機能が低下していることから、これらの副作用があらわれやすいので観察を十分に行って、慎重に投与してください。

7. 相互作用

10. 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) 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]



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。） [2.8 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。
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニンメルト （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。

（解説）

アリスキレン

本剤の成分であるロサルタンカリウム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ります。

デスマプレシン酢酸塩水和物

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年7月8日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物の添付文書との整合性を図るため、追記しました。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	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起こる。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。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。	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。
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。

(解説)

本剤の成分であるロサルタンカリウム、及びヒドロクロロチアジドの使用上の注意の相互作用の項を併せて上記の注意を記載しました。

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>31) -34)</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。

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 本剤の国内臨床試験でアナフィラキシーの報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後でアナフィラキシーの報告があることから、記載を致しました。

11.1.2 本剤の国内臨床試験で血管浮腫の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で血管浮腫の報告があることから、記載を致しました。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 11.1.3 本剤の国内臨床試験で急性肝炎及び劇症肝炎の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で急性肝炎の報告があり、また国内の市販後で劇症肝炎の報告があることから、記載を致しました。
- 11.1.4 本剤の国内臨床試験で腎不全の報告はありません。しかしながら本剤の市販後で急性腎障害の報告があることから、記載を致しました。
- 11.1.5 本剤の国内臨床試験でショック、失神及び意識消失の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後でショック、失神及び意識消失の報告があることから、記載を致しました。失神及び意識消失について本剤の市販後で報告があります。
- 11.1.6 本剤の国内臨床試験で横紋筋融解症の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で横紋筋融解症の報告があることから、記載を致しました。
- 11.1.7 本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で高カリウム血症の報告があることから、記載を致しました。従来「(2) その他の副作用」の項に『低カリウム血症』を記載しておりましたが、国内において重篤な低カリウム血症が集積されたことから「(1) 重大な副作用 (2011年1月の添付文書改訂時)」(2020年9月時「11.1 重大な副作用」)の『高カリウム血症』の項に『低カリウム血症』を追記し、また『低カリウム血症』『高カリウム血症』に関連する症状を記載し、注意喚起することといたしました。高カリウム血症について本剤の国内臨床試験及び市販後で、低カリウム血症について本剤の国内臨床試験でそれぞれ報告があります。
- 11.1.8 本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内の市販後で不整脈の報告があることから、記載を致しました。本剤の国内臨床試験及び市販後で報告があります。
- 11.1.9 本剤の国内臨床試験で汎血球減少、白血球減少及び血小板減少の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後でこれらの報告があることから記載を致しました。白血球減少について本剤の市販後で報告があります。
- 11.1.10 本剤の国内臨床試験で再生不良性貧血及び溶血性貧血の報告はありません。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に再生不良性貧血及び溶血性貧血が記載されていることから記載を致しました。
- 11.1.11 本剤の国内臨床試験で壊死性血管炎の報告はありません。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に壊死性血管炎が記載されていることから記載を致しました。
- 11.1.12 本剤の国内臨床試験で間質性肺炎、肺水腫の報告はありません。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に間質性肺炎、肺水腫が記載されていることから記載を致しました。間質性肺炎について本剤の市販後で報告があります。本剤投与中に『肺臓炎を含む急性呼吸窮迫症』が発現したとの報告例が集積されたことから、2022年11月の添付文書改訂時より追記しました。
- 11.1.13 本剤の国内臨床試験で全身性エリテマトーデスの悪化の報告はありません。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に全身性紅斑性狼瘡(全身性エリテマトーデス)の悪化が記載されていることから記載を致しました。
- 11.1.14 本剤の国内臨床試験で低血糖の報告はありません。しかしながら、本剤の成分であるロサルタンカリウムの国内及び海外の市販後で低血糖の報告があることから、記載を致しました。
- 11.1.15 「(2) その他の副作用」の項に『低ナトリウム血症』を記載しておりましたが、国内において重篤な副作用報告が集積されたことから、「(1) 重大な副作用 (2009年3月の添付文書改訂時)」(2020年9月時「11.1. 重大な副作用」)の項に移項し、注意喚起することと致しました。
- 11.1.16 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの海外における文献報告が集積されていることから、『急性近視』及び『閉塞隅角緑内障』に関する注意喚起をすることと致しました。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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
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、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、25mg/6.25mg を投与した臨床試験を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	プレミネント 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネント 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネント 配合錠 HD 臨床試験	全試験計
調査症例数	696	2863	431	3990
副作用発現症例数	67	258	48	373
副作用発現件数	89件	348件	70件	507件
副作用発現率	9.6%	9.0%	11.1%	9.3%

副作用の種類	プレミネント 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネント 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネント 配合錠 HD 臨床試験	合計*2
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）				
副腎腺腫			1(0.23%)	1(0.03%)
胃癌		1(0.03%)		1(0.03%)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1(0.14%)	6(0.21%)		7(0.18%)
鉄欠乏性貧血		1(0.03%)		1(0.03%)
赤血球増加症		1(0.03%)		1(0.03%)
腎性貧血		1(0.03%)		1(0.03%)
内分泌障害				
抗利尿ホルモン不適合分泌		1(0.03%)		1(0.03%)
代謝および栄養障害				
脱水		5(0.17%)		5(0.13%)
糖尿病		4(0.14%)		4(0.10%)
痛風			1(0.23%)	1(0.03%)
高カリウム血症		6(0.21%)	1(0.23%)	7(0.18%)
高尿酸血症		27(0.94%)	6(1.39%)	33(0.83%)
低クロール血症		4(0.14%)		4(0.10%)
低カリウム血症		10(0.35%)		10(0.25%)
低ナトリウム血症		8(0.28%)		8(0.20%)
脂質異常症		1(0.03%)		1(0.03%)
2型糖尿病			1(0.23%)	1(0.03%)
精神障害				
不快気分	1(0.14%)			1(0.03%)
初期不眠症	1(0.14%)			1(0.03%)
精神障害		1(0.03%)		1(0.03%)
神経系障害				
灼熱感		1(0.03%)		1(0.03%)
脳梗塞		4(0.14%)	1(0.23%)	5(0.13%)
糖尿病性ニューロパチー		1(0.03%)		1(0.03%)
浮動性めまい	9(1.29%)	12(0.42%)	5(1.16%)	26(0.65%)
体位性めまい	1(0.14%)		2(0.46%)	3(0.08%)
味覚異常	1(0.14%)			1(0.03%)
頭部不快感		1(0.03%)		1(0.03%)
頭痛	7(1.01%)			7(0.18%)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	プレミネット 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネット 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネット 配合錠 HD 臨床試験	合計*2
感覚鈍麻		1(0.03%)		1(0.03%)
意識消失		2(0.07%)		2(0.05%)
記憶障害		1(0.03%)		1(0.03%)
錯感覚	1(0.14%)			1(0.03%)
傾眠	2(0.29%)	1(0.03%)		3(0.08%)
失神		2(0.07%)		2(0.05%)
一過性脳虚血発作	1(0.14%)			1(0.03%)
振戦		1(0.03%)		1(0.03%)
椎骨脳底動脈不全		1(0.03%)		1(0.03%)
眼障害				
霧視		1(0.03%)		1(0.03%)
耳および迷路障害				
耳鳴	1(0.14%)			1(0.03%)
回転性めまい	1(0.14%)	1(0.03%)		2(0.05%)
心臓障害				
不安定狭心症		1(0.03%)		1(0.03%)
心房細動		1(0.03%)		1(0.03%)
第一度房室ブロック	1(0.14%)			1(0.03%)
右脚ブロック	2(0.29%)			2(0.05%)
心不全		1(0.03%)		1(0.03%)
動悸	2(0.29%)	1(0.03%)		3(0.08%)
洞性不整脈			1(0.23%)	1(0.03%)
洞性頻脈		1(0.03%)		1(0.03%)
上室性期外収縮	2(0.29%)			2(0.05%)
頻脈		1(0.03%)		1(0.03%)
心室性期外収縮	2(0.29%)	1(0.03%)		3(0.08%)
ストレス心筋症		1(0.03%)		1(0.03%)
血管障害				
潮紅		1(0.03%)		1(0.03%)
低血圧	1(0.14%)	12(0.42%)	3(0.70%)	16(0.40%)
起立性低血圧	4(0.57%)	3(0.10%)		7(0.18%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
急性呼吸窮迫症候群		1(0.03%)		1(0.03%)
呼吸困難	1(0.14%)			1(0.03%)
間質性肺疾患		1(0.03%)		1(0.03%)
アレルギー性咳嗽	1(0.14%)			1(0.03%)
胃腸障害				
腹部不快感	1(0.14%)			1(0.03%)
便秘		2(0.07%)		2(0.05%)
下痢	1(0.14%)			1(0.03%)
消化不良	1(0.14%)			1(0.03%)
鼓腸	1(0.14%)			1(0.03%)
胃炎			1(0.23%)	1(0.03%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	プレミネント 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネント 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネント 配合錠 HD 臨床試験	合計*2
胃食道逆流性疾患		1(0.03%)		1(0.03%)
悪心	3(0.43%)	3(0.10%)		6(0.15%)
口内炎		2(0.07%)		2(0.05%)
口の感覚鈍麻		1(0.03%)		1(0.03%)
肝胆道系障害				
胆石症	1(0.14%)			1(0.03%)
肝機能異常		2(0.07%)		2(0.05%)
肝障害		1(0.03%)		1(0.03%)
皮膚および皮下組織障害				
接触性皮膚炎		1(0.03%)		1(0.03%)
薬疹	1(0.14%)			1(0.03%)
紅斑		1(0.03%)		1(0.03%)
皮下出血		1(0.03%)		1(0.03%)
多汗症	2(0.29%)	1(0.03%)		3(0.08%)
黒皮症		1(0.03%)		1(0.03%)
手掌紅斑		1(0.03%)		1(0.03%)
光線過敏性反応	1(0.14%)	9(0.31%)		10(0.25%)
そう痒症		1(0.03%)		1(0.03%)
発疹	4(0.57%)	2(0.07%)		6(0.15%)
そう痒性皮疹		1(0.03%)		1(0.03%)
蕁麻疹	2(0.29%)			2(0.05%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	1(0.14%)			1(0.03%)
リウマチ性多発筋痛		1(0.03%)		1(0.03%)
筋骨格硬直	1(0.14%)		1(0.23%)	2(0.05%)
腎および尿路障害				
排尿困難	1(0.14%)	1(0.03%)		2(0.05%)
夜間頻尿	1(0.14%)	1(0.03%)		2(0.05%)
頻尿	9(1.29%)	8(0.28%)	1(0.23%)	18(0.45%)
多尿		2(0.07%)		2(0.05%)
腎障害		3(0.10%)		3(0.08%)
急性腎不全		1(0.03%)		1(0.03%)
慢性腎不全		1(0.03%)		1(0.03%)
尿閉	1(0.14%)			1(0.03%)
腎機能障害		17(0.59%)		17(0.43%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
異常感		4(0.14%)	1(0.23%)	5(0.13%)
倦怠感		3(0.10%)	1(0.23%)	4(0.10%)
浮腫		2(0.07%)		2(0.05%)
末梢性浮腫		2(0.07%)		2(0.05%)
口渇		3(0.10%)		3(0.08%)
有害事象		1(0.03%)		1(0.03%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	プレミネント 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネント 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネント 配合錠 HD 臨床試験	合計*2
全身障害および投与局所様態				
胸痛	1(0.14%)			1(0.03%)
疲労	1(0.14%)			1(0.03%)
異常感（浮遊感）	2(0.29%)			2(0.05%)
異常感（頸部異和感）	1(0.14%)			1(0.03%)
冷感	1(0.14%)			1(0.03%)
倦怠感	1(0.14%)			1(0.03%)
浮腫	1(0.14%)			1(0.03%)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14(2.01%)		4(0.93%)	18(0.45%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12(1.72%)		5(1.16%)	17(0.43%)
血中ビリルビン増加	3(0.43%)		2(0.46%)	5(0.13%)
血中クロール減少		1(0.03%)		1(0.03%)
血中コレステロール増加	2(0.29%)			2(0.05%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(0.72%)			5(0.13%)
血中クレアチニン増加	4(0.57%)	35(1.22%)	3(0.70%)	42(1.05%)
血中ブドウ糖増加	3(0.43%)	7(0.24%)	2(0.46%)	12(0.30%)
血中乳酸脱水素酵素増加	5(0.72%)			5(0.13%)
血中カリウム減少	6(0.86%)	7(0.24%)	3(0.70%)	16(0.40%)
血中カリウム増加	2(0.29%)	4(0.14%)		6(0.15%)
血圧低下	2(0.29%)	19(0.66%)		21(0.53%)
血中ナトリウム減少	1(0.14%)	2(0.07%)		3(0.08%)
血中トリグリセリド増加	1(0.14%)			1(0.03%)
血中尿素増加	4(0.57%)	17(0.59%)	1(0.23%)	22(0.55%)
血中尿酸増加	24(3.45%)	28(0.98%)	11(2.55%)	63(1.58%)
C-反応性蛋白増加	5(0.72%)			5(0.13%)
心電図異常	1(0.14%)			1(0.03%)
心電図 ST 部分上昇	1(0.14%)			1(0.03%)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.72%)		1(0.23%)	6(0.15%)
グリコヘモグロビン増加		8(0.28%)		8(0.20%)
ヘマトクリット減少	6(0.86%)			6(0.15%)
ヘマトクリット増加	2(0.29%)			2(0.05%)
ヘモグロビン減少	6(0.86%)	1(0.03%)		7(0.18%)
ヘモグロビン増加	2(0.29%)			2(0.05%)
臨床検査異常		2(0.07%)		2(0.05%)
肝機能検査異常			1(0.23%)	1(0.03%)
リンパ球数減少	1(0.14%)			1(0.03%)
リンパ球数増加	2(0.29%)			2(0.05%)
単球数増加	1(0.14%)			1(0.03%)
総蛋白減少	1(0.14%)			1(0.03%)
赤血球数減少	8(1.15%)	1(0.03%)		9(0.23%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	プレミネット 配合錠 LD 臨床試験*1	プレミネット 配合錠 LD 特定使用成績調査	プレミネット 配合錠 HD 臨床試験	合計*2
赤血球数増加	2(0.29%)			2(0.05%)
尿中赤血球陽性	2(0.29%)			2(0.05%)
尿円柱	1(0.14%)			1(0.03%)
白血球数減少		1(0.03%)		1(0.03%)
白血球数増加	4(0.57%)		1(0.23%)	5(0.13%)
尿中白血球陽性	3(0.43%)			3(0.08%)
血中リン減少	1(0.14%)			1(0.03%)
血小板数増加	1(0.14%)			1(0.03%)
好中球百分率減少	1(0.14%)			1(0.03%)
好中球百分率増加	1(0.14%)			1(0.03%)
尿中蛋白陽性	3(0.43%)			3(0.08%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加			3(0.70%)	3(0.08%)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加			1(0.23%)	1(0.03%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.14%)			1(0.03%)
尿量増加	1(0.14%)			1(0.03%)
腎機能検査異常		1(0.03%)		1(0.03%)

\*1： ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドの配合錠（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、50mg/6.25mg、25mg/6.25mg）が投与された患者で、副作用が報告された例数

\*2： 臨床試験及び特定使用成績調査における発現件数合計

◆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

【ロサルタンカリウム 50mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg】

背景		症例数	副作用発現例数 (%)
高血圧症の種類	本態性高血圧症	691	67(9.7)
	腎障害を伴う高血圧症	5	1(20.0)
合併症	無し	156	20(12.8)
	有り	540	47(8.7)
性別	男	413	31(7.5)
	女	283	36(12.7)
年齢	65歳未満	566	55(9.7)
	65歳以上	130	12(9.2)

【ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg】

背景		二重盲検期 併合		長期	
		症例数	副作用発現例数 (%)	症例数	副作用発現例数 (%)
年齢	65歳未満	237	20(8.4)	202	22(10.9)
	65歳以上	63	3(4.8)	63	10(15.9)
性別	男	231	19(8.2)	197	23(11.7)
	女	69	4(5.8)	68	9(13.2)
2型糖尿病	有り	47	3(6.4)	50	8(16.0)
	無し	253	20(7.9)	215	24(11.2)
脂質異常症	有り	129	8(6.2)	107	18(16.8)
	無し	171	15(8.8)	158	14(8.9)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 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。

（解説）

甲状腺障害のない患者の血清 PBI（蛋白結合ヨード）を低下させることがあるので注意してください。

### 10. 過量投与

設定されていない

（参考）

ヒドロクロロチアジド

症状：脱水、起立性低血圧、腎機能不全、電解質異常（低ナトリウム、低カリウム、低クロール）。高齢者において脳血栓、心筋梗塞等を起こすことがある。肝機能障害患者において肝性昏睡を誘発することがある。光線過敏、皮疹、知覚異常、尿糖陽性を示す者もある。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液。

### 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。

（解説）

錠剤やカプセル剤の Press Through Package（以下 PTP シート）の誤飲、すなわち患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込む」誤飲事故が報告されています。PTP シートの誤飲を引き起こす患者は傾向として高齢者に多いようです。誤飲の要因のほとんどが不注意によるものです。こうした事故を防ぐため薬剤交付時に、患者に薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導してください。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 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>35)、36)</sup>。

（解説）

海外の疫学研究において、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ことから、ヒドロクロロチアジド含有製剤でも情報提供を行うこととしました。

#### (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

該当なし

#### (3) その他の薬理試験

プレミメント®の配合成分であるロサルタンカリウムは、経口投与で活性を示す非ペプチド性 AII 受容体拮抗薬である。その作用は AII 受容体の中で AT1 受容体サブタイプに特異的であり、AII 以外の受容体に対する親和性は極めて低い。また、アンジオテンシン変換酵素（以下 ACE）阻害薬と異なりブラジキニン増強作用を示さないことを特徴としている。各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ロサルタンは AT1 受容体を介する細胞反応（血管平滑筋収縮反応、血管平滑筋からの Ca 移動、IP3 産生等）および外因性 AII による昇圧反応を抑制したことから、これらの AII に起因する作用を抑制することにより降圧効果をもたらすと考えられた。

ヒドロクロロチアジドは、チアジド系の降圧利尿薬である。チアジド系利尿薬は、腎尿細管の電解質再吸収メカニズムに直接作用し、ナトリウムと水の排泄を促進させる利尿効果により降圧作用が発現すると考えられている。

ロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジド各単剤を用いた一般薬理試験において問題となる薬理的作用が認められないこと、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの併用投与による毒性試験でのトキシコネティクス評価において本剤配合の十分な曝露量が維持されているにも関わらず新たな毒性所見及び問題となる毒性学的相互作用がみられなかったことから、両剤の併用投与により新たに懸念される薬理作用あるいは臨床的問題になると考えられる変化は発現しないことが予測された。

### 2. 毒性試験

毒性試験においては、ロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドの併用により、新たに発現した毒性所見及び問題となる相互作用はみられなかった。

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種 投与経路	ラット	イヌ
	雌雄	雌雄
経口	ロサルタン 2000mg/kg・ ヒドロクロロチアジド 500mg/kg	>ロサルタン 320mg/kg・ ヒドロクロロチアジド 80mg/kg

イヌでは高用量のロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジドでも死亡はみられなかったが、嘔吐、異常便及び活動性の減少等の急性症状が観察された。

これらの結果は、同じ用量でのロサルタンカリウム単独試験でみられた所見とほぼ同程度であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

<イヌ：27週間試験>

イヌにロサルタンカリウム 5mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 1.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 25mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 6.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 125mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 31.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 125mg/kg/日、ヒドロクロロチアジド 31.25mg/kg/日を

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

27 週間経口投与した。結果、全ての群において軟便が散発的に認められた。ロサルタン・ヒドロクロロチアジド群及びロサルタン単独群において、嘔吐及び流涎がごくまれにみられた。ロサルタン・ヒドロクロロチアジド群の主な変化として血清カリウム及び無機リン低下、尿中電解質及び副腎重量増加、並びに副腎球状帯細胞の過形成がみられた。血清カリウム低下以外は、ロサルタンもしくはヒドロクロロチアジド単独群でみられた変化とほぼ同程度であった。無毒性量は、ロサルタン 5mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/日未満であった。

<ラット：27 週間試験>

ラットにロサルタンカリウム 15mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg/日、ロサルタンカリウム 45mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 11.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 135mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 33.75mg/kg/日、ロサルタンカリウム 135mg/kg/日、ヒドロクロロチアジド 33.75mg/kg/日を 27 週間経口投与した結果、試験期間を通して全投与群とも薬物投与に起因した死亡及び一般状態の変化はみられなかった。ロサルタン・ヒドロクロロチアジド高用量群およびロサルタン単独群において有意に体重増加の抑制がみられた。中間用量においては有意ではないが、体重増加の抑制がみられた。ロサルタン・ヒドロクロロチアジド群において、赤血球パラメーターの低下、血清尿素窒素、クレアチニンおよび無機リンの増加、血清および尿中電解質の変動、尿蛋白の低下、病理組織学的変化を伴わない心臓重量の低下及び腎傍系球体細胞の過形成をみとめた。これらの変化はロサルタン単独もしくはヒドロクロロチアジド単独によりみられる薬理作用に基づく変化であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドとの併用により新たにみられる所見ではなかった。無毒性量は、ロサルタン 15mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg/日であった。

### (3) 遺伝毒性試験

①細菌を用いた復帰突然変異試験、②哺乳類細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、③ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、④チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験、並びにマウス骨髄における *in vivo* 染色体異常試験においてロサルタン・ヒドロクロロチアジド併用による遺伝毒性はないものと考えられた。

### (4) がん原性試験

ロサルタン・ヒドロクロロチアジドは、既承認薬のロサルタンとヒドロクロロチアジドを配合した配合剤であるため、がん原性試験は実施しなかった。なお、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド単剤でのマウスおよびラットを用いたがん原性試験ではいずれも陰性であることが報告されている。

### (5) 生殖発生毒性試験

<ラット：受胎能試験>

雄ラットにロサルタンカリウム 15mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 3.75mg/kg/日、ロサルタンカリウム 45mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 11.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 135mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 33.75mg/kg/日を用いた受胎能試験では、受胎能及び胎児に及ぼす影響は認められなかった。

雌ラットにロサルタンカリウム 0.1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.025mg/kg/日、ロサルタンカリウム 1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/日を交配 14 日前から妊娠 20 日あるいは分娩後 20 日まで投与した受胎能試験ではロサルタンカリウム 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/日群において、受胎率のわずかな減少及び過剰肋骨を有する胎児の出現頻度のわずかな増加が認められたが、これらの変化を示したロサルタン・ヒドロクロロチアジド群の用量は親動物に毒性を引き起こす用量であった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### <ラット：発生毒性試験>

妊娠ラットにロサルタンカリウム 0.1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.025mg/kg/日、ロサルタンカリウム 1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与した発生毒性試験において特に催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

### <ウサギ：発生毒性試験>

妊娠ウサギにロサルタンカリウム 1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 5mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 1.25mg/kg/日、ロサルタンカリウム 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与したところ、ロサルタンカリウム 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/日群の 2 例において投与に関連した顕著な母動物毒性がみられた。このうち 1 例については、体重減少、摂餌量の減少、さらに妊娠 15 日と 17 日において無尿が観察された。妊娠 17 日の血清生化学検査では血清中尿素窒素及びクレアチニンが著しく増加し、妊娠 20 日に瀕死状態となったため中途屠殺した。その他の 1 例でも摂餌量の減少を伴った体重減少がみられ、妊娠 25 日に流産が観察された。ロサルタンカリウム 5mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 1.25mg/kg/日群では 1 例で投与期間中に摂餌量の減少を伴った体重減少がみられ妊娠 23 日および 24 日に膈からの出血が観察された。ロサルタンカリウム 1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/日群では母動物毒性を示唆する変化は認められなかった。

妊娠 28 日に母動物を剖検した結果、薬物投与に起因した肉眼病変はなく、帝王切開所見においても、投与に関連した変化はみられなかった。胎児の外形、内臓及び骨格観察からも催奇形性を示唆する所見はみられなかった。母動物に対する無毒性量はロサルタン 1mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 0.25mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量はロサルタン 10mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 2.5mg/kg/日より高い用量であった。

### <ラット：周産期・授乳期投与試験>

産児体重の減少がロサルタンカリウム 50mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/日群では授乳期間を通して、ヒドロクロロチアジド群では出生時に認められた。また、ロサルタンカリウム 50mg/kg/日群及びロサルタンカリウム 50mg/kg/日・ヒドロクロロチアジド 12.5mg/kg/日群の離乳産児に腎動脈の中膜肥厚、尿細管変性等の変化が認められた。これらの変化の程度は各単独群と同程度であり、変化が認められた用量は親動物に対しても毒性を示した。

妊娠ラットにおけるトキシコネティクス試験では、ロサルタン・ヒドロクロロチアジド群における母動物および胎児のロサルタン及びヒドロクロロチアジドの全身曝露および胎盤移行性はそれぞれ単独投与と同等であった。

ラットの乳汁移行試験では、ロサルタン・ヒドロクロロチアジド群においてロサルタン、カルボン酸体およびヒドロクロロチアジドの乳汁移行性は確認され、その程度はロサルタンもしくはヒドロクロロチアジド単独群と同等であった。

### <ウサギ：妊娠ウサギにおけるトキシコネティクス試験>

妊娠 15 日の胎児組織中のロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの濃度は定量限界以下であった。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### (7) その他の特殊毒性

ロサルタン・ヒドロクロロチアジドは、既承認薬のロサルタンとヒドロクロロチアジドとの配合剤である。製剤の製造工程中及び保存中に新たに生成もしくは増加する不純物・分解物の安全性は確認されていると考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：プレミネント®配合錠 LD

プレミネント®配合錠 HD

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

[日本薬局方 ヒドロクロロチアジド] 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

該当しない

### 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：カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド

バルサルタン/ヒドロクロロチアジド

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド

イルベサルタン/トリクロルメチアジド

### 7. 国際誕生年月日

1995年2月

### 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
プレミネント®配合錠 LD	2013年7月22日	22500AMX01228000	2013年12月13日	2013年12月13日
プレミネント®配合錠 HD	2013年9月20日	22500AMX01825000	2013年11月29日	2014年4月8日

[注] 2006年12月1日：プレミネント®錠（旧販売名）承認

2009年9月25日：プレミネント®配合錠（前販売名）に販売名変更

2013年12月13日：プレミネント®配合錠 LD に販売名変更

### 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

用法及び用量の追加：ロサルタンカリウム 100mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg

X. 管理的事項に関する項目

---

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2014年6月27日 効能・効果、用法・用量等の承認内容に変更なし  
再審査結果として、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない。）と判断されました。

11. 再審査期間

6年 2006年10月20日～2012年10月19日

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番号(9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
プレミネット®配合錠 LD	2149110F1040	2149110F1040	117694002	621769402
プレミネット®配合錠 HD	2149110F2020	2149110F2020	122795602	622279501

14. 保険給付上の注意

なし

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Saruta T, et al. Hypertens Res. 2007; 30: 729-39.(PMID : 17917321)
- 2) Rakugi H, et al. Hypertens Res. 2014; 37: 1042-9.(PMID : 24990091)
- 3) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 726-32.(PMID : 2179532)
- 4) Kohler C, et al. Eur J Pharmacol. 1977; 42: 161-9.(PMID : 14839)
- 5) 飯村 攻、他. 総合臨牀. 1960; 9: 1861-9.
- 6) Juchems R, et al. Med Klin. 1967; 62: 600-4.(PMID : 4871055)
- 7) Lijnen P, et al. Br J Clin Pharmacol. 1981; 12: 387-92.(PMID : 7028060)
- 8) Shah S, et al. Am Heart J. 1978; 95: 611-8.(PMID : 637001)
- 9) Davila D, et al. Pharmacology. 1981; 22: 108-12.(PMID : 7208592)
- 10) Chiu AT, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 711-8.(PMID : 2313596)
- 11) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 255: 211-7.(PMID : 2213556)
- 12) Balla T, et al. Mol Pharmacol. 1991; 40: 401-6.(PMID : 1654513)
- 13) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 719-25.(PMID : 2179531)
- 14) 岡田 恵、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4063-73.
- 15) Wong PC, et al. Hypertension. 1990; 15: 459-68.(PMID : 2185150)
- 16) Bovee KC, et al. Am J Hypertens. 1991; 4: 327S-33S.(PMID : 1854460)
- 17) Okada M. et al. Hypertens Res. 1993; 16: 49-55.
- 18) 社内資料：ロスアルタンとヒドロクロロチアジド併用による降圧作用
- 19) Orita Y, et al. Diuretics Chemistry Pharmacology and Clinical Applications. 1984; 546-8.
- 20) Lo MW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58: 641-9.(PMID : 8529329)
- 21) Gilman AG, et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. 1990; 1684.
- 22) Beermann B. et al. Clin Pharmacol Ther. 1976; 19(5)Part1: 531-537.
- 23) Yu Y, et al. Acta Physiol Sinica. 1962; 25: 215-22.
- 24) Soldner A, et al. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1235-43.(PMID : 10725273)
- 25) Weiss J, et al. Biopharm Drug Dispos. 2010; 31: 150-61.(PMID : 20222053)
- 26) Hasannejad H, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308: 1021-9.(PMID : 14610216)
- 27) Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 383-97.(PMID : 7502238)
- 28) Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 367-82.(PMID : 7502237)
- 29) 阿部真也、他. 周産期医学. 2017, 47: 1353-1355.
- 30) 齊藤大祐、他. 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021, 29: 49-54.
- 31) Rai A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: A1890.
- 32) Jansson PS, et al. J Emerg Med. 2018; 55: 836-40.(PMID : 30314927)
- 33) Vadas P. Am J Emerg Med. 2020; 38: 1299.e1-2.(PMID : 32139213)
- 34) Kane SP, et al. Perfusion. 2018; 33: 320-2.(PMID : 29173003)
- 35) Pottegård A, et al. J Intern Med. 2017; 282: 322-31.(PMID : 28480532)
- 36) Pedersen SA, et al. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 673-81.(PMID : 29217346)

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2022年10月現在、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドを含む配合剤は米国、英国、EU（ドイツ、フランス等）、日本、中国、韓国、台湾等を含む59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（2022年11月時点）

国名	米国
販売名	HYZAAR <sup>®*</sup>
会社名	Organon LLC, a subsidiary of ORGANON & Co., Jersey City, USA
剤型・含量	錠剤 ロサルタンカリウム-ヒドロクロロチアジド 50mg/12.5mg ロサルタンカリウム-ヒドロクロロチアジド 100mg/12.5mg ロサルタンカリウム-ヒドロクロロチアジド 100mg/25mg
効能・効果	・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)
用法・用量	高血圧症： ・通常の初期用量は1日1回 50mg/12.5mg である。(2.1) ・必要に応じて、最大 100/25mg まで調整する。(2.1)  左心室肥大を伴う高血圧症患者： 単剤療法は行わない。50mg/12.5mg から開始する。必要に応じて、最大 100/25mg まで調整する。(2.2)

<sup>®\*</sup> : Registered trademark of E.I. du pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, U.S.A

## 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<sup>29)・30)</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、利尿効果に基づく血漿量減少、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 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。

出典	記載内容
<p>HYZAAR<sup>®</sup> (losartan potassium and hydrochlorothiazide) tablets 米国添付文書 (2021年6月現在)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> HYZAAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin 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 renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue HYZAAR as soon as possible (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> 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.</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i> Losartan: Use of drugs that act on the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: oligohydramnios, 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 renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue HYZAAR, unless it is considered lifesaving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. 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 <i>in utero</i> exposure to HYZAAR for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of <i>in utero</i> exposure to HYZAAR, 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.</p> <p>Hydrochlorothiazide: Thiazides can cross the placenta, and concentrations reached in the umbilical vein approach those in the maternal plasma. Hydrochlorothiazide, like other diuretics, can cause placental hypoperfusion. It accumulates in the amniotic fluid, with reported concentrations up to 19 times higher than in umbilical vein plasma. Use of thiazides during pregnancy is associated with a risk of fetal or neonatal jaundice or thrombocytopenia. Since they do not alter the course of pre-eclampsia, these drugs should not be used to treat hypertension in pregnant women. The use of hydrochlorothiazide for other indications in pregnancy should be avoided.</p>

	<p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>There was no evidence of teratogenicity in rats or rabbits treated with a maximum losartan potassium dose of 10 mg/kg/day in combination with 2.5 mg/kg/day of hydrochlorothiazide. At these dosages, respective exposures (AUCs) of losartan, its active metabolite, and hydrochlorothiazide in rabbits were approximately 5, 1.5, and 1.0 times those achieved in humans with 100 mg losartan in combination with 25 mg hydrochlorothiazide. AUC values for losartan, its active metabolite and hydrochlorothiazide, extrapolated from data obtained with losartan administered to rats at a dose of 50 mg/kg/day in combination with 12.5 mg/kg/day of hydrochlorothiazide, were approximately 6, 2, and 2 times greater than those achieved in humans with 100 mg of losartan in combination with 25 mg of hydrochlorothiazide. Fetal toxicity in rats, as evidenced by a slight increase in supernumerary ribs, was observed when females were treated prior to and throughout gestation with 10 mg/kg/day losartan in combination with 2.5 mg/kg/day hydrochlorothiazide. As also observed in studies with losartan alone, adverse fetal and neonatal effects, including decreased body weight, renal toxicity, and mortality, occurred when pregnant rats were treated during late gestation and/or lactation with 50 mg/kg/day losartan in combination with 12.5 mg/kg/day hydrochlorothiazide. Respective AUCs for losartan, its active metabolite and hydrochlorothiazide at these dosages in rats were approximately 35, 10 and 10 times greater than those achieved in humans with the administration of 100 mg of losartan in combination with 25 mg hydrochlorothiazide. When hydrochlorothiazide was administered without losartan to pregnant mice and rats during their respective periods of major organogenesis, at doses up to 3000 and 1000 mg/kg/day, respectively, there was no evidence of harm to the fetus.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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. Thiazides appear in human 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.</p> <p>(参考)</p> <p>FDA 分類 [胎児危険度分類(pregnancy category)] : 該当なし          FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記: 旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため、米国添付文書からそのカテゴリーの記載が削除されました。</p>
--	--

	分類
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	ロサルタンカリウム : D ヒドロクロロチアジド : C (TGA* database)

オーストラリアでは、Organon 社はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドの配合剤を発売していないため、TGA database のそれぞれの有効成分の情報を記載した。(2022年11月調査時点)

\*Therapeutic Goods Administration



---

## XIII. 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) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態解析、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、本剤の粉碎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

特になし

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

2023年5月改訂