

## 1.8 添付文書（案）

1.8	添付文書（案）	1
1.8.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	1
1.8.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	1
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	2
1.8.4	バスキュラン錠 添付文書（案）	
1.8.5	ニューロタン錠 25、50 添付文書	
1.8.6	ダイクロトライド錠 25mg 添付文書	

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能・効果（案）

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。

#### 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本態性高血圧症を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（No.301） [5.3.5.1.1] において、ロサルタンカリウム（以下、ロサルタン）50 mg／ヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）12.5 mgの配合剤であるMK-954H（L50/H12.5 mg）群は、ロサルタン50 mg群及びHCTZ 12.5 mg群の単剤投与群、並びに、プラセボ群に比べ有意な降圧効果を示した（拡張期血圧下降度は、それぞれ12.9 mmHg、8.8 mmHg及び8.1 mmHg、並びに5.9 mmHg）。

一方、副作用発現率において、MK-954H（L50/H12.5 mg）群とプラセボ群との間に有意差はなかった。また、長期投与試験（No.601） [5.3.5.2.1] においてMK-954H（L50/H12.5 mg）は投与期間を通して安定した降圧効果を示し、長期投与による特異的副作用の発現はみられなかった。

以上より、効能・効果を配合成分であるロサルタン及びHCTZと同様に「高血圧症」に設定した。一方で、第Ⅲ相二重盲検比較試験（No.301）においてロサルタンもしくはHCTZ単剤より優れた降圧効果を示したことから、患者の安全性に配慮して、<効能・効果に関連する使用上の注意>として、「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」と明記した。

### 1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 用法・用量（案）

成人には1日1回1錠（ロサルタンカリウムとして50 mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5 mg）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>

本剤は、ロサルタンカリウム50 mgあるいはヒドロクロロチアジド12.5 mg以外の薬剤との降圧効果の比較検討は行われておらず、原則として、ロサルタンカリウム50 mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。

#### 1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

第Ⅲ相二重盲検比較試験（No.301）において、ロサルタンとHCTZの配合剤であるMK-954H

(L50/H12.5 mg) 群、MK-954H (L50/H6.25 mg) 群及びMK-954H (L25/H6.25 mg) 群の降圧効果をロサルタン50 mg群及びHCTZ 12.5 mg群の単剤投与群と比較したところ、MK-954H (L50/H12.5 mg) 群のみが、両単剤投与群に比べ有意な降圧効果を示した。一方、副作用発現率はMK-954Hの3群間で有意差はなかった。また、MK-954H (L50/H12.5 mg) 群とプラセボ群との副作用発現率にも有意差はなく、優れた安全性を示した。更に、第Ⅲ相二重盲検比較試験 (No.301) は1日1回経口投与で投与24時間後の血圧で評価しており、第Ⅰ相反復投与試験 (No.111) [5.3.3.2.1] では血圧日内変動に影響を及ぼさずに24時間持続的な降圧効果が認められた。

以上より、用法・用量を「成人には1日1回1錠 (ロサルタンカリウムとして50 mg及びヒドロクロロチアジド12.5 mg) を経口投与する。」と設定した。また、本剤の申請用量が1用量であることから、患者の安全性に配慮して、「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。」旨を明記した。なお、本剤は、ロサルタンカリウム50 mgあるいはヒドロクロロチアジド12.5 mg以外の薬剤との降圧効果の比較対照試験は行われていないため、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞として、「原則として、ロサルタンカリウム50 mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること」と明記し、注意喚起を促した。

### 1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 使用上の注意 (案)

##### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) チアジド系薬剤又はその類似化合物 (例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体) に対する過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「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) 急性腎不全の患者 [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。]

##### 【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50 mgを単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。]

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

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はロサルタンカリウム50 mgとヒドロクロロチアジド12.5 mg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注意」の項参照〕
- (2) 本剤の投与によって、一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。
  - ア. 利尿降圧剤投与中の患者
  - イ. 嚴重な減塩療法中の患者
  - ウ. 水分摂取の不十分な患者
  - エ. 過度の発汗をしている患者
- (3) 血清クレアチニン値が2.0 mg/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1.5～2.0 mg/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。本剤の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実施し、観察を十分に行うこと。
- (8) 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) 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。
- (10) 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。
- (11) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (12) 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。
- (13) 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。
- (14) 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は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450 2C9 (CYP2C9) により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム	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。
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： ノルエピネフリン エピネフリン	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： 塩化ツボクラリン 臭化パンクロニウム	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤： ACE阻害剤 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。	両薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。したがって両剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤： SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	機序不明。 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。	非ステロイド系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。

## 1.8 添付文書(案)

#### 4. 副作用

##### 臨床試験（治験）

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チアジドの配合剤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%）、89件であり、主な副作用は、めまい 9件（1.3%）、頻尿 9件（1.3%）、頭痛 7件（1.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、尿酸増加 24件（3.5%）、ALT（GPT）上昇 14件（2.0%）、AST（GOT）上昇 12件（1.7%）、赤血球数減少 8件（1.2%）等であった。

##### （1） 重大な副作用

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) アナフィラキシー様症状（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（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）
- 4) 腎不全（頻度不明）：海外で急性腎不全の報告があるので観察を十分に行うこと。
- 5) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。
- 6) 横紋筋融解症（頻度不明）：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不全の発症に注意すること。
- 7) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症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。
- 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（いずれも頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：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（頻度不明）
- 12) 間質性肺炎、肺水腫（いずれも頻度不明）
- 13) 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）

14) 低血糖（頻度不明）：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。

(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。

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満
精神神経系	耳鳴, 不眠, 知覚異常	めまい, 浮遊感, 眠気, 頭痛
循環器系	調律障害（頻脈等）, 低血圧, 胸痛, 動悸	起立性低血圧
消化器	口内炎, 下痢, 口角炎, 胃不快感, 胃潰瘍, 腹部仙痛, 膵炎, 唾液腺炎, 便秘, 食欲不振, 腹部不快感, 口渇	嘔吐・嘔気
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	多形紅斑, 光線過敏, 紅皮症, 痒疹, 顔面潮紅, 皮膚エリテマトーデス	発疹, 蕁麻疹
血液	好酸球増多	貧血, 赤血球減少, 赤血球増加, 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, 好中球百分率増加, リンパ球数増加, リンパ球数減少
その他	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, 低ナトリウム血症, 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, 鼻閉, 紫斑, 呼吸困難, 血清脂質増加	倦怠感, CK（CPK）上昇, 血中尿酸値上昇, 低カリウム血症, 高血糖症, 頸部異和感, 多汗, 頻尿, CRP増加, 尿中蛋白陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中赤血球陽性, 尿中白血球陽性

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) 75歳以上の高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

（参考）

ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム1 mg/kg/day／ヒドロクロロチアジド0.25 mg/kg/day～ロサルタンカリウム50 mg/kg/day／ヒドロクロロチアジド12.5 mg/kg/dayを投与した試験において、ロサルタンカリウム50 mg/kg/day／ヒドロクロロチアジド12.5 mg/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10 mg/kg/day／ヒドロクロロチアジド2.5 mg/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。〕

### 1.8.3.2 使用上の注意（案）の設定根拠

MK-954Hの臨床試験成績に基づいて設定した。また、設定に当たっては、本剤の成分であるロサルタン（ニューロタン<sup>®</sup>錠）及びHCTZ（ダイクロトライド<sup>®</sup>錠）の添付文書を参照した。なお、効

能・効果及び用法・用量に関連する使用上の注意については、それぞれ1.8.1.2及び1.8.2.2に設定根拠を示した。

① 禁忌（次の患者には投与しないこと）について

「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌とした。また、本剤の成分にはHCTZが含まれているため、(2)を設定した。本剤の成分であるロサルタンは「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」及び「重篤な肝機能障害のある患者」に対して禁忌であるため(3)及び(4)を設定した。本剤の成分であるHCTZは「無尿の患者」に対して禁忌であり、また「透析患者」においては利尿薬による有意な利尿は得られず、降圧効果は期待できないことから(5)を設定した。同様に、「急性腎不全の患者」及び「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」に対してもHCTZは禁忌であるため(6)及び(7)を設定した。

② 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）について

(1) (5) 及び (6) はニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。(2) (4) 及び (14) はニューロタン<sup>®</sup>錠及びダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。(3) はニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書（使用上の注意：高カリウム血症の患者）及び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設定した。(7)～(13) 及び (15) はダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。また、本剤の成分であるHCTZ の影響を考慮して、高尿酸血症患者についても併せて(9)に明記した。

③ 重要な基本的注意について

(1) は、本剤は配合剤であるため、配合成分であるロサルタン及びHCTZの双方の副作用が発現する可能性を考慮して設定した。(2) はニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書及び本剤の海外における添付文書に準じて設定した。(3) は日本人において血清クレアチニン値が2.0 mg/dLを超える腎機能障害患者への使用経験がないため、本剤の成分であるロサルタン及びHCTZの影響を考慮して設定した。(4) は日本人を対象とした臨床試験成績において、血清クレアチニン値が1.5～2.0 mg/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、患者の安全性に配慮して設定した。(5) (7) (11) 及び (12) はニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。(6) は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設定した。(8) 及び (9) は本剤の成分であるHCTZ の影響を考慮して設定した。(13) 及び (14) はダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。また、(10) は降圧薬での一般的注意であり、ニューロタン<sup>®</sup>錠及びダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。

④ 相互作用について

ニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて「カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤」を設定した。また、ダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて「バルビツール酸誘導体」「あへんアルカロイド系麻薬」「アルコール」「昇圧アミン」「ツボクラリン及びその類似作用物質」「降圧作用を有する他の薬剤」「ジギタリス剤」「乳酸ナトリウム」「副腎皮質ホルモン剤、ACTH」「グリチルリチン製剤」「糖尿病用剤」「コレステラミン」「スルフィンピラゾン」を設定した。また、ニューロタン<sup>®</sup>錠及びダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて「リチウム」「非

ステロイド性消炎鎮痛剤」を設定した。

⑤ 副作用について

日本人を対象とした臨床試験成績に基づき、ロサルタンとHCTZの配合剤が投与された患者において2例以上に認められた副作用を記載した。なお、「血中カリウム増加」は「高カリウム血症」に、「血圧低下」は「低血圧」に、「上室性期外収縮」及び「右脚ブロック」は「不整脈」に、「血中ビリルビン増加」は「黄疸」に、「ヘモグロビン減少」は「貧血」に、「血中カリウム減少」は「低カリウム血症」に、「血中ブドウ糖増加」は「高血糖症」にそれぞれ取りまとめ、「傾眠」は「眠気」に、「浮動性めまい」は「めまい」に、「異常感」は「浮遊感」及び「頸部異和感」に、「悪心」は「嘔吐・嘔気」にそれぞれ読み替えて記載した。1例のみに発現した副作用については、今回は記載を見合わせ、市販後の副作用発現状況を見て検討することとした。また、既に市販されているニューロタン<sup>®</sup>錠及びダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書の副作用の項を参考にして本項を設定した。

⑥ 高齢者への投与について

高齢者に対する降圧薬の一般的注意事項として、ニューロタン<sup>®</sup>錠及びダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて(1)を設定した。ニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて(2)を設定した。ダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて(3)(4)及び(5)を設定した。また、日本人を対象とした臨床試験において75歳以上の高齢者を対象外としていることから(6)を設定した。

⑦ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

ニューロタン<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて(1)を設定した。また、配合剤を用いたラットにおける非臨床試験の結果から(2)を設定した。

⑧ 小児等への投与について

日本人を対象とした臨床試験では成人のみを対象としていることから小児等への注意として設定した。

⑨ 臨床検査結果に及ぼす影響について

ダイクロトライド<sup>®</sup>錠の添付文書に準じて設定した。

⑩ 適用上の注意について

PTP包装の薬剤の一般的注意事項として設定した。