

持続性ACE阻害剤

処方箋医薬品<sup>※1)</sup>

日本薬局方

シラザプリル錠

シラザプリル錠0.25mg「トーフ」

シラザプリル錠0.5mg「トーフ」

シラザプリル錠1mg「トーフ」

CILAZAPRIL TABLETS 0.25mg “TOWA”/  
 TABLETS 0.5mg “TOWA”/TABLETS 1mg “TOWA”

貯 法：室温保存（開封後は湿気に注意）  
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 872144			
	承認番号	薬価収載	販売開始
錠0.25mg	22600AMX00147	2014年6月	2010年5月
錠0.5mg	22600AMX00124	2014年6月	2005年7月
錠1mg	22600AMX00146	2014年6月	2004年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- 3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスを施行中の患者 [ショックを起こすことがある。（「相互作用」の項参照）]
- 4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69<sup>®</sup>）を用いた血液透析施行中の患者 [アナフィラキシーを発現することがある。（「相互作用」の項参照）]
- 5) 腹水を伴う肝硬変のある患者 [本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、重篤な低血圧を起こすことがある。]
- 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 7) アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）]

【組成・性状】

	シラザプリル錠 0.25mg「トーフ」	シラザプリル錠 0.5mg「トーフ」	シラザプリル錠 1mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 シラザプリル水和物 ……………0.261mg (無水物として0.25mg)	日局 シラザプリル水和物 ……………0.522mg (無水物として0.5mg)	日局 シラザプリル水和物 ……………1.043mg (無水物として1mg)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、クロスカルメロースNa、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン		
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	白色の割線入りのフィルムコーティング錠
識別コード	本体 包装		
	Tw033	Tw279	Tw277

		シラザプリル錠 0.25mg「トーフ」	シラザプリル錠 0.5mg「トーフ」	シラザプリル錠 1mg「トーフ」
外形	表			
	裏			
	側面			
錠径(mm)		5.1	5.6	7.1
厚さ(mm)		2.4	2.5	3.1
質量(mg)		54	62.8	125

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはシラザプリル（無水物）として1日1回0.5mgより経口投与し漸次増量するが、最大1日1回2mgまでとする。ただし、重症又は腎障害を伴う患者にはシラザプリル（無水物）として1日1回0.25mgから投与を開始する。  
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

重篤な腎機能障害のある患者では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化を起こすことがあるので、血清クレアチニン値が3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

※【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) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
  - 3) 重篤な腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
  - 4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
  - 5) 肝硬変のある患者 [過度の血圧低下を起こすことがある。]
2. 重要な基本的注意
  - 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においては、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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 2) 高カリウム血症の患者においては、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、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 本剤の投与により、**初回投与後、一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- (1) 重症の高血圧症患者
  - (2) 血液透析中の患者
  - (3) 厳重な減塩療法中の患者
  - (4) 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
- 4) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<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。
- 5) 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。
- 6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行 リポソーパー® イムソーパーTR® セルソーパー® 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等の症状があらわれショックを起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更に本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた血液透析の施行 AN69®	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69®により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

#### 2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム 等 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ことがあるので、血清カリウム値に注意すること。	本剤は、アンジオテンシンⅡ産生を抑制し、アルドステロンの分泌を低下させ、カリウム排泄を減少させる。腎機能障害のある患者には特に注意する。
※※ シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿降圧剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド 等	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、少量より投与を開始すること。	利尿剤の長期投与により血漿レニン活性が上昇している状態では、本剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m <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。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
リチウム製剤 炭酸リチウム	外国において、他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤（カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル）との併用により、リチウム中毒が報告されているので血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収を促進する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。  腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧効果を減弱させる。  プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) **血管浮腫**：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等の適切な処置を行うこと。

他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、腸管の血管浮腫（症状：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等）があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*\* (2) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、特に腎障害、脱水症状等を有する患者に投与する場合には、定期的に検査を行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) **高カリウム血症**：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。

(4) **肺炎**：肺炎があらわれることがあるので、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。

##### 2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、そう痒
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
血液 <sup>注3)</sup>	白血球減少、貧血
精神神経系	めまい、頭痛、ふらつき、不眠、眠気、しびれ感、口内しびれ感、耳鳴
循環器	低血圧、動悸、心室性期外収縮
消化器	下痢、嘔気・嘔吐、食欲不振、心窩部痛、胸やけ
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇
呼吸器	咳、咽頭痛、痰
その他	低血糖、総コレステロール上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇、けん怠感、疲労、胸痛、口内異物感、味覚異常、ほてり、肩こり、浮腫、発赤

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 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。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[非高齢者と比較して血漿濃度が高く、クリアランスの低下が認められており、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、高齢者では一般に過度の降圧により脳梗塞等が起こるおそれがある。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤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、高カリウム血症、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、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]

2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

#### 8. 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。]

#### 9. その他の注意

1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

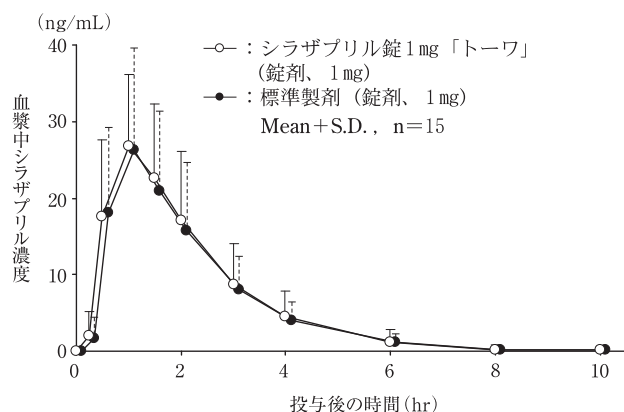
2) 外国において、他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩）服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

#### 【薬物動態】

##### 1. 生物学的同等性試験

1) シラザプリル錠 1mg 「トーワ」

シラザプリル錠 1mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シラザプリル（無水物）として1mg）健康成人男子（n=15）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>10</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シラザプリル錠 1mg 「トローワ」 (錠剤, 1mg)	62.9±29.0	28.21±9.37	1.000±0.378	1.099±0.222
標準製剤 (錠剤, 1mg)	59.2±31.2	27.35±12.87	0.967±0.297	1.120±0.317

(Mean±S.D., n=15)

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

## 2) シラザプリル錠0.25mg「トローワ」

シラザプリル錠0.25mg「トローワ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）」に基づき、シラザプリル錠1mg「トローワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>2)</sup>。

## 3) シラザプリル錠0.5mg「トローワ」

シラザプリル錠0.5mg「トローワ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日 医薬審第64号）」に基づき、シラザプリル錠1mg「トローワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

## 2. 溶出挙動

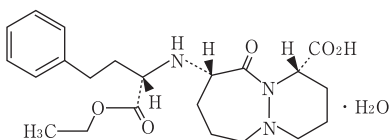
シラザプリル錠0.25mg「トローワ」、シラザプリル錠0.5mg「トローワ」及びシラザプリル錠1mg「トローワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシラザプリル錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている<sup>4)5)6)</sup>。

## 【薬効薬理】

経口投与後体内活性代謝物シラザプリラートとなりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。生理活性のないアンジオテンシンIから強い血圧上昇作用を有するアンジオテンシンIIへの変化が阻害されるので血圧が下がる。また、キナーゼII阻害によりブラジキニンの分解を抑制する。従って血管拡張物質のブラジキニンの増加をもたらすこととなり、これも本薬の降圧作用に関与していると考えられている<sup>7)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：シラザプリル水和物 (Cilazapril Hydrate)

化学名：(1*S*, 9*S*)-9-[(1*S*)-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1, 2-*a*][1, 2]diazepine-1-carboxylic acid monohydrate

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・H<sub>2</sub>O

分子量：435.51

性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくい。光によって徐々に黄色となる。

融点：約101℃(分解)

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、シラザプリル錠0.25mg「トローワ」、シラザプリル錠0.5mg「トローワ」及びシラザプリル錠1mg「トローワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された<sup>8)9)10)</sup>。

### ※【包装】

シラザプリル錠0.25mg「トローワ」：100錠(PTP)

※シラザプリル錠0.5mg「トローワ」：100錠(PTP)

シラザプリル錠1mg「トローワ」：100錠、1000錠(PTP)

500錠(バラ)

### 【主要文献】

- 1) 水山 和之ほか：新薬と臨牀, 53(7), 826, 2004
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠0.25mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠0.5mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験(錠0.25mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験(錠0.5mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験(錠1mg)
- 7) 第十七改正日本薬局方解説書, C-2318, 2016
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験(錠0.25mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験(錠0.5mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験(錠1mg)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター(24時間受付対応)

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff

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