

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2013に準拠して作成

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方 シラザプリル錠

シラザプリル錠0.25mg「サワイ」 シラザプリル錠0.5mg「サワイ」 シラザプリル錠1mg「サワイ」

CILAZAPRIL

剤形	錠0.25mg：フィルムコーティング錠 錠0.5mg：割線入りフィルムコーティング錠 錠1mg：割線入り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	錠0.25mg：1錠中日局シラザプリル水和物0.261mg(無水物として0.25mg)含有 錠0.5mg：1錠中日局シラザプリル水和物0.522mg(無水物として0.5mg)含有 錠1mg：1錠中日局シラザプリル水和物1.043mg(無水物として1mg)含有
一般名	和名：シラザプリル水和物 洋名：Cilazapril Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年 6月23日(錠0.25mg/錠0.5mg：販売名変更) 2014年 6月17日(錠1mg：販売名変更) 薬価基準収載年月日：2014年12月12日(販売名変更) 発売年月日：2010年 5月28日(錠0.25mg) 2011年 6月24日(錠0.5mg) 2004年 7月 9日(錠1mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2014年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	23
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	26
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	27
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	27
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	27
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	27
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	27
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	28
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	29
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	2. 有効期間又は使用期限	29
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	29
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	29
11. 力価	13	7. 容器の材質	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	30
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	30
1. 効能又は効果	15	12. 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	31
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	31
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	31
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	31
VII. 薬物動態に関する項目	18	XI. 文献	32
1. 血中濃度の推移・測定法	18	1. 引用文献	32
2. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の参考文献	32
3. 吸収	19	XII. 参考資料	33
4. 分布	20	1. 主な外国での発売状況	33
5. 代謝	20	2. 海外における臨床支援情報	33
6. 排泄	20	XIII. 備考	33
7. トランスポーターに関する情報	21	その他の関連資料	33
8. 透析等による除去率	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シラザプリル錠0.25mg/錠0.5mg/錠1mg「サワイ」は、日局シラザプリル水和物を含有する持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。

シラザプリル水和物は、プロドラッグであり、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。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[錠0.25mg]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	インヒロック錠0.25 (旧販売名)	インヒロック錠0.5 (旧販売名)	インヒロック錠1 (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号	平成11年4月8日 医薬発第481号	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2010年1月	2011年1月	2004年2月
上市	2010年5月	2011年6月	2004年7月

インヒロック錠0.25/錠0.5(旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2014年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『シラザプリル錠0.25mg「サワイ」』、『シラザプリル錠0.5mg「サワイ」』及び『シラザプリル錠1mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2012年4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1)有効成分の苦味をマスクしたフィルムコーティング錠である。
- 2)十字割線入りフィルムコーティング錠である。[錠1mg]
- 3)プロドラッグであり、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。¹⁾
- 4)ACE阻害作用の他、ブラジキニンの不活性化抑制作用を有する。²⁾
- 5)既存のシラザプリル製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 6)重大な副作用として、血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、膵炎が報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、めまい、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、咳等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

シラザプリル錠0.25mg「サワイ」

シラザプリル錠0.5mg「サワイ」

シラザプリル錠1mg「サワイ」

2) 洋名

CILAZAPRIL

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

シラザプリル水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

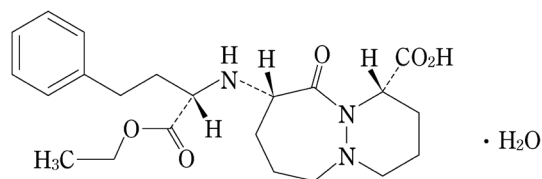
Cilazapril Hydrate(JAN)

Cilazapril(INN)

3) ステム

-pril : アンジオテンシン変換酵素阻害剤である血圧降下剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot H_2O$

分子量 : 435.51

5. 化学名(命名法)

(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(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
別名：シラザプリル

7. CAS登録番号
92077-78-6[Cilazapril Hydrate]
88768-40-5[Cilazapril]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

2) 溶解性

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。

溶媒	本品 1g を溶解するための溶媒量 ¹⁾
メタノール	1 mL 未満
エタノール(99.5)	約 2 mL
酢酸(100)	約 1.5 mL
水	約 200 mL

溶解度³⁾ : pH1.2 : 38.9mg/mL、pH4.0 : 6.1mg/mL、pH6.8 : 8.2mg/mL、水 : 5.4mg/mL

3) 吸湿性

水分 : 3.5～5.0% (0.3g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 101°C (分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa = 3.3、6.5³⁾

6) 分配係数

0.8 (octanol/pH7.4 buffer、22°)⁴⁾

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -53～-58° (脱水物に換算したもの0.2g、メタノール、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

水 : 0.1%水溶液を37°Cで6時間保存後も安定である。³⁾

液性(pH) : 酸性側で安定。特にpH 2付近が最も安定。pHが弱酸性次いで中性、アルカリ性と移行するにつれて安定性は低下する。pH 7で1日放置するとき約7%分解する。³⁾

光 : 白色蛍光灯(1000lx)あるいは近紫外線ランプでわずかに着色する。³⁾

その他 : 結晶水が減少すると不安定となり、分解するため気密容器に保存する必要あり。³⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「シラザプリル水和物」の確認試験に準ずる。

- 1) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認







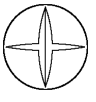


4. 有効成分の定量法

日局「シラザプリル水和物」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
シラザプリル錠 0.25mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 5.1	 約54	 2.4	白色
シラザプリル錠 0.5mg「サワイ」	割線入り フィルムコーティング錠	 5.6	 約63	 2.5	白色
シラザプリル錠 1mg「サワイ」	割線入り フィルムコーティング錠	 7.1	 約132	 3.3	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局シラザプリル錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局シラザプリル錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、15分：85%以上)

3) 識別コード

- シラザプリル錠0.25mg「サワイ」：SW-271 (錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- シラザプリル錠0.5mg「サワイ」：SW-272 (錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- シラザプリル錠1mg「サワイ」：SW-171 (錠剤本体及びPTPシート上に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- シラザプリル錠0.25mg「サワイ」
1錠中に日局シラザプリル水和物0.261mg(無水物として0.25mg)を含有
- シラザプリル錠0.5mg「サワイ」
1錠中に日局シラザプリル水和物0.522mg(無水物として0.5mg)を含有
- シラザプリル錠1mg「サワイ」
1錠中に日局シラザプリル水和物1.043mg(無水物として1mg)を含有

2) 添加物

●シラザプリル錠0.25mg「サワイ」

添加物として、クロスカルメロースNa、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドンを含む。

●シラザプリル錠0.5mg「サワイ」

添加物として、クロスカルメロースNa、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドンを含む。

●シラザプリル錠1mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、硬化油、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含む。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●シラザプリル錠0.25mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

シラザプリル錠0.25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.6	95.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

シラザプリル錠0.25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	5.2	5.2	4.9	3.9
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.4	102.0	98.9

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●シラザプリル錠0.5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

シラザプリル錠0.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.3	97.1

※：表示量に対する含有率(%)

2) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

シラザプリル錠0.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.5	99.1

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

シラザプリル錠0.5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	5.8	6.5	5.9	6.1
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.4	100.3	100.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●シラザプリル錠 1mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

シラザプリル錠 1mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹⁰⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.9	98.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

シラザプリル錠 1mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。¹¹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	5.8	5.0	4.1	5.1
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.9	97.2	100.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

3) 分割後の安定性

シラザプリル錠 1mg「サワイ」を半錠分割後、以下の保存条件下で60日間保存し、安定性試験を行った。

その結果、透明瓶開放の保存条件下で含量低下が観察された。¹²⁾

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温)		透明瓶密栓 (室温)		褐色瓶密栓 (室温)	
		30日	60日	30日	60日	30日	60日
性状	白色のフィルムコーティング錠(半錠)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	98.7	96.3	98.4	98.6	97.9	100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●シラザプリル錠0.25mg「サワイ」¹³⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	シラザプリル錠0.25mg「サワイ」(4錠)	
標準製剤	シラザベース錠 1mg	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm：pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

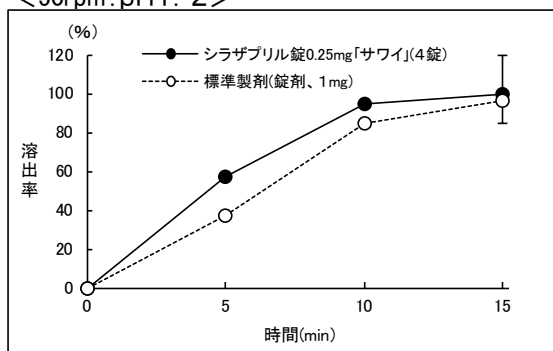
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

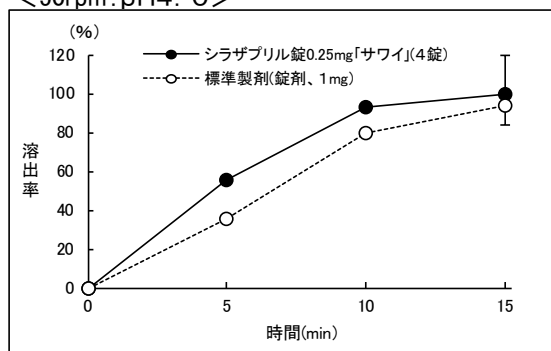
本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

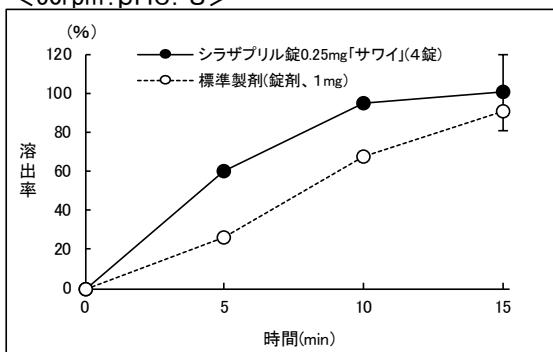
<50rpm:pH1. 2>



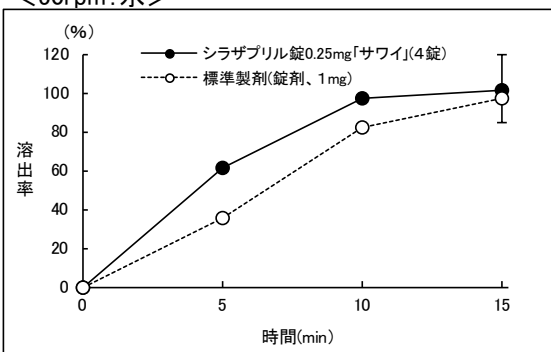
<50rpm:pH4. 0>



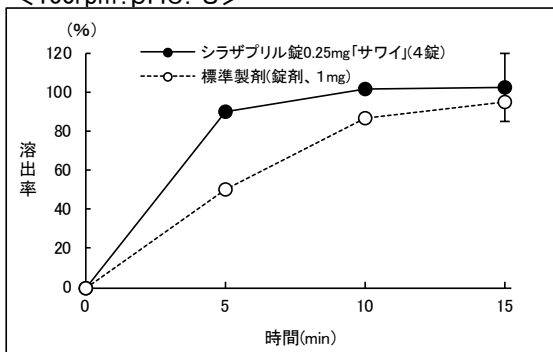
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH6. 8>



([] : 判定基準の適合範囲)

●シラザプリル錠0.5mg「サワイ」¹⁴⁾

通知等	「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13年5月31日 医薬審発第786号	
試験条件	パドル法	50rpm(水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	シラザプリル錠0.5mg「サワイ」(2錠)	
標準製剤	シラザベース錠 1mg	

【結果及び考察】

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

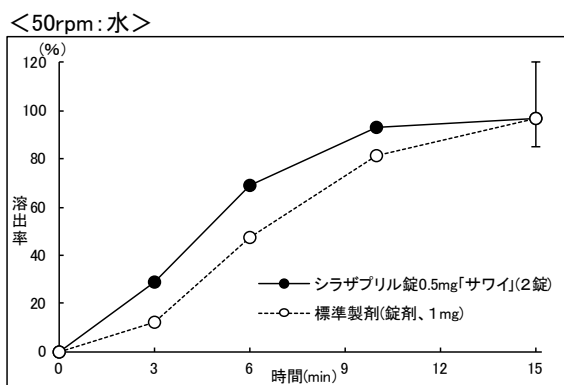
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

IV. 製剤に関する項目

(溶出曲線)



(I : 判定基準の適合範囲)

●シラザプリル錠1mg「サワイ」¹⁵⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成13年5月31日 医薬審発第786号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH1.2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

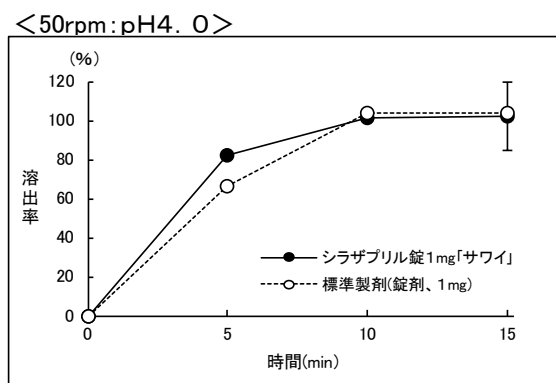
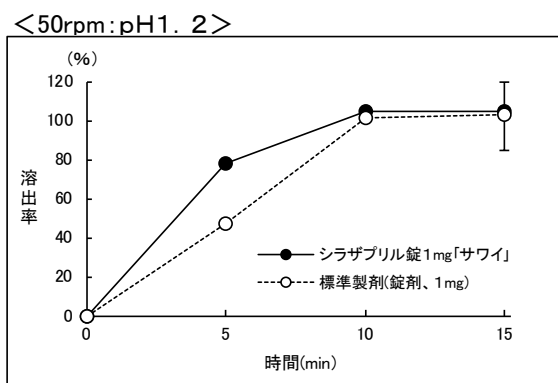
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

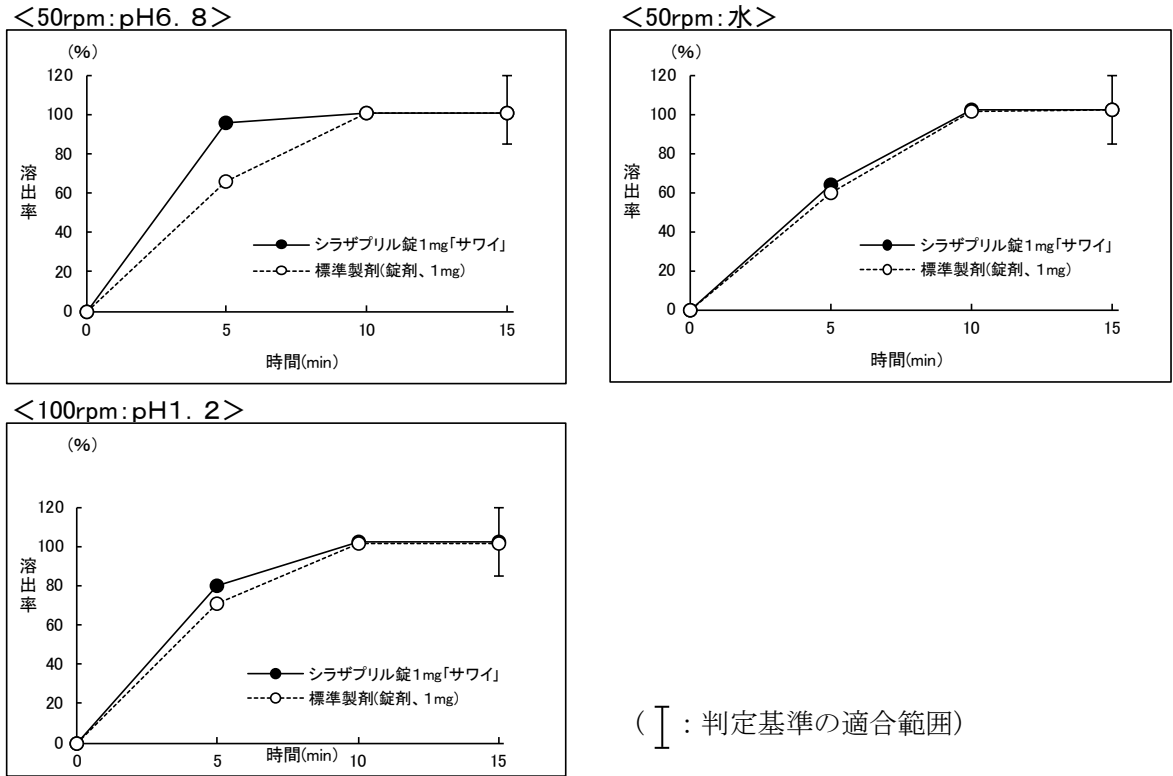
<100rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)





8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シラザプリル錠」の確認試験に準ずる。(薄層クロマトグラフィー)

10. 製剤中の有効成分の定量法

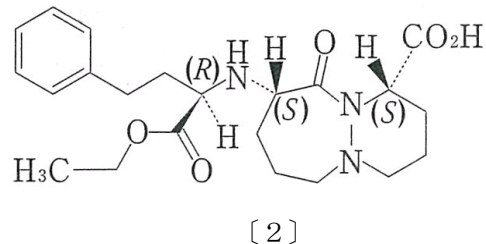
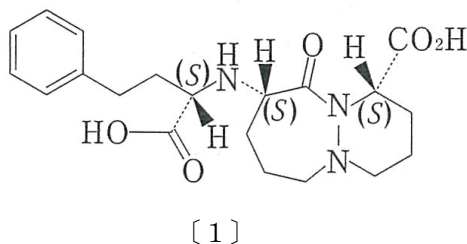
日局「シラザプリル錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分に混在が予想される主な類縁物質には〔1〕と〔2〕がある。¹⁾



IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

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。

<用法及び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)

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

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

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬：カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩等

2. 薬理作用

シラザプリルの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

シラザプリルは経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物シラザプリラートに変換される。シラザプリラートは、主としてACEと結合してその作用を阻害することにより強力な生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制し、降圧作用を示す。同時に降圧物質ブラジキニンの不活性化を抑制し降圧作用を強める。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：1時間以内¹⁶⁾

作用持続時間：約24時間¹⁶⁾

VII. 薬物動態に関する項目

シラザプリル錠の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●シラザプリル錠 1 mg「サワイ」¹⁷⁾

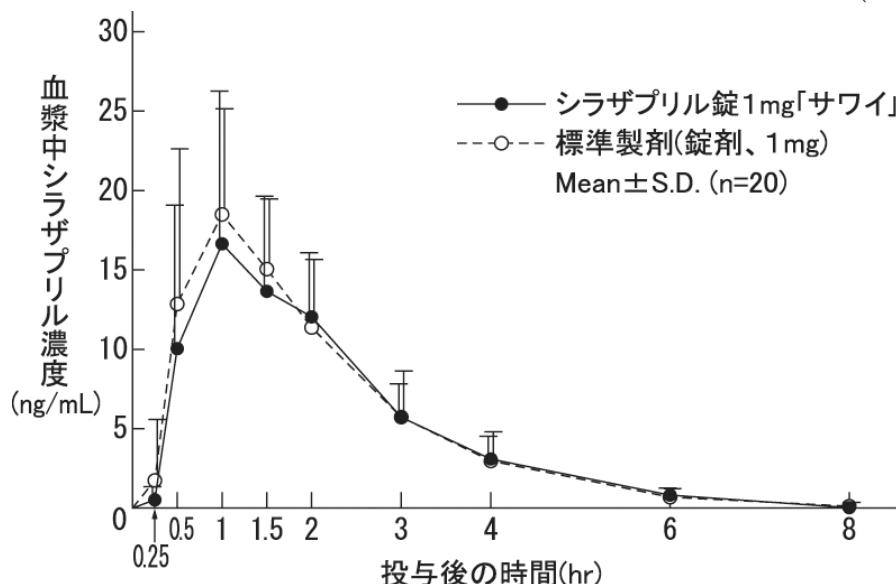
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審発第786号
採血時点	0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 hr
休薬期間	14日間
測定方法	GC/MS法

シラザプリル錠 1 mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ 1 錠(シラザプリル水和物を無水物として 1 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中シラザプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)
シラザプリル錠 1 mg 「サワイ」	19.08 ± 8.25	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.2	40.09 ± 14.88
標準製剤 (錠剤、1 mg)	20.05 ± 7.74	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.2	42.23 ± 14.90

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

4) 消失速度定数

シラザプリル錠 1 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (シラザプリル水和物を無水物として 1 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁷⁾

$0.656 \pm 0.101 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収.....

経口投与後速やかに吸収される。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 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

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。

3) 乳汁への移行性

＜参考＞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。

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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で速やかにシラザプリラートに代謝される。¹⁶⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

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比率

シラザプリラートは活性代謝物である。

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

健常人における尿中排泄は、投与後24時間までに約20%以上が未変化体として、39～67%がシラザプリラートとして尿中に排泄される。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

シラザプリル、シラザプリラート共に血液透析により限られた範囲で除去される。¹⁶⁾

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……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【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ェレ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[®])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婦人(「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)。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由……………

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(「用法及び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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- 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) 嚴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/1.73m²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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

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 リポソーバー [®] イムソーバTR [®] セルソーバ [®] 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。

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

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 カリウム補給剤 塩化カリウム等	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。	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。
利尿降圧剤 ヒドロクロチアジド フロセミド	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 ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン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。	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。
	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、腎血流量が低下するためと考えられる。
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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

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) **急性腎不全**：急性腎不全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) **腭炎**：腭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。

3) その他の副作用

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 ^{注1)}	発疹、そう痒
腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
血 液 ^{注2)}	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)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇
呼 吸 器	咳、咽頭痛、痰
そ の 他	低血糖、総コレステロール、尿酸、血清カリウムの上昇、倦怠感、疲労、胸痛、口内異物感、味覚異常、ほてり、肩こり、浮腫、発赤

注1) 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するなど適切な処置を行うこと。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

シラザプリル製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は3.31%(494/14,929)であり、主な副作用は咳1.98%、ALT(GPT)上昇0.15%、AST(GOT)上昇0.15%、血清コレステロール上昇0.09%、めまい0.09%等であった。¹⁸⁾

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5) 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

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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レ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®)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)。]

副作用

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) 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 ^{注1)}	発疹、そう痒

注1) 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。

その他の注意

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。

9. 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。]

10. 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。]

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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、更には穿孔をお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)

15. 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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

シラザプリルの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)¹⁹⁾

動物種	性	経口	皮下	静脈内
マウス	♂♀	5,000以上	1,000以上	30以上
ラット	♂♀	5,000以上	1,000以上	30以上

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

サルへの最大無影響量(経口)2.5mg/kg/日(13週)：特記すべき異常所見として腎傍系球体細胞の増生が見られた。¹⁹⁾

2) 慢性毒性試験

ヒヒへの最大無影響量(経口)0.5mg/kg/日(52週)：特記すべき異常所見として腎系球体輸入細動脈壁の肥厚、傍系球体細胞の肥大が見られた。¹⁹⁾

3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

● シラザプリル錠0.25mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

● シラザプリル錠0.5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

● シラザプリル錠1mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

●シラザプリル錠0.25mg/錠0.5mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

●シラザプリル錠1mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：インヒベース錠0.25/錠0.5/錠1

同効薬：カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●シラザプリル錠0.25mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2014年6月23日(販売名変更)、承認番号：22600AMX00695000
インヒロック錠0.25(旧販売名)

製造販売承認年月日：2010年1月15日、承認番号：22200AMX00060000

●シラザプリル錠0.5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2014年6月23日(販売名変更)、承認番号：22600AMX00696000
インヒロック錠0.5(旧販売名)

製造販売承認年月日：2011年1月14日、承認番号：22300AMX00107000

●シラザプリル錠1mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2014年6月17日(販売名変更)、承認番号：22600AMX00685000
インヒロック錠1(旧販売名)

製造販売承認年月日：2004年2月25日、承認番号：21600AMZ00395000

11. 薬価基準収載年月日

●シラザプリル錠0.25mg「サワイ」：2014年12月12日(販売名変更)

インヒロック錠0.25(旧販売名)：2010年5月28日 経過措置期間終了：2015年9月30日

●シラザプリル錠0.5mg「サワイ」：2014年12月12日(販売名変更)

インヒロック錠0.5(旧販売名)：2011年6月24日 経過措置期間終了：2015年9月30日

●シラザプリル錠1mg「サワイ」：2014年12月12日(販売名変更)

インヒロック錠1(旧販売名)：2004年7月9日 経過措置期間終了：2015年9月30日

12. 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……………
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………
該当しない

14. 再審査期間……………
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード……………

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
シラザプリル錠0.25mg 「サワイ」	119917801	2144005F1060	621991702
インヒロック錠0.25 (旧販売名)	119917801	2144005F1036	621991701
シラザプリル錠0.5mg 「サワイ」	120524401	2144005F2067	622052402
インヒロック錠0.5 (旧販売名)	120524401	2144005F2040	622052401
シラザプリル錠1mg 「サワイ」	116293601	2144005F3063	621629301
インヒロック錠1 (旧販売名)	116293601	2144005F3039	620001964

17. 保険給付上の注意……………
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-2074 - C-2078.
 - 2) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 871-872.
 - 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 4, 薬事日報社, 2000, p. 96.
 - 4) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 378-379.
 - 5) ~12) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 13) ~15) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 16) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition, 2007, p. 1117.
 - 17) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 18) 厚生省医薬安全局, 平成9年度 新医薬品等の副作用のまとめ, 1999, p. 31-32.
 - 19) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 221.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

