

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ACE阻害剤

日本薬局方 シラザプリル錠

シラザプリル錠 0.25mg/0.5mg/1mg 「トローワ」

CILAZAPRIL TABLETS 0.25 mg "TOWA" /TABLETS 0.5 mg "TOWA" /TABLETS 1 mg "TOWA"

製 品 名	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」	シラザプリル錠 1mg「トローワ」
剤 形	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1)} 注1) 医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	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	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	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(JAN) 洋名：Cilazapril Hydrate(JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2014年2月3日		
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2014年6月20日		
発 売 開 始 年 月 日	2010年5月28日	2005年7月8日	2004年7月9日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff		

本IFは2019年4月改訂(第13版、相互作用の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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.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 が添付文書を保管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、添付文書で赤字・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、今後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)

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	27
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	27
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)	27
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	27
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	27
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	28
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	28
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	32
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	32
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	32
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	33
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	33
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	33
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	34
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	34
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	35
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	35
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	2. 有効期間又は使用期限	35
7. 溶出性	13	3. 貯法・保存条件	35
8. 生物学的試験法	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	5. 承認条件等	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	6. 包装	35
11. 力価	19	7. 容器の材質	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	8. 同一成分・同効薬	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19	9. 国際誕生年月日	36
14. その他	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
V. 治療に関する項目	20	11. 薬価基準収載年月日	36
1. 効能・効果	20	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
2. 用法・用量	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
3. 臨床成績	20	14. 再審査期間	37
VI. 薬効薬理に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22	16. 各種コード	37
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	37
VII. 薬物動態に関する項目	23	XI. 文 献	38
1. 血中濃度の推移・測定法	23	1. 引用文献	38
2. 薬物速度論的パラメータ	24	2. その他の参考文献	38
3. 吸収	25	XII. 参考資料	38
4. 分布	25	1. 主な外国での発売状況	38
5. 代謝	25	2. 海外における臨床支援情報	38
6. 排泄	26	XIII. 備 考	39
7. トランスポーターに関する情報	26	その他の関連資料	39
8. 透析等による除去率	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シラザプリル錠は持続性 ACE 阻害剤であり、本邦では 1990 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、シラザベース錠 1mg の開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2004 年 2 月に承認を取得、2004 年 7 月に発売した。

更に、シラザベース錠 0.5mg の開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2005 年 3 月に承認を取得し、2005 年 7 月に発売した。

また、シラザベース錠 0.25mg 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 医政発第 0310001 号)により、開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 1 月に承認を取得、2010 年 5 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2014 年 6 月にシラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」、シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg 「トーワ」とそれぞれ販売名の変更を行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」、シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg 「トーワ」は、高血圧症に対して、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し、最大 1 日 1 回 2mg まで投与することにより有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、めまい、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、咳、低血糖等が報告されている。〔Ⅷ.

8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、血管浮腫、急性腎障害、高カリウム血症、膵炎があらわれることがある。他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、腸管の血管浮腫があらわれることが報告されている。

〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シラザプリル錠 0.25 mg 「トーフ」

シラザプリル錠 0.5 mg 「トーフ」

シラザプリル錠 1 mg 「トーフ」

(2) 洋名

CILAZAPRIL TABLETS 0.25 mg “TOWA”

CILAZAPRIL TABLETS 0.5 mg “TOWA”

CILAZAPRIL TABLETS 1 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーフ」

〔「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)に基づく〕

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)

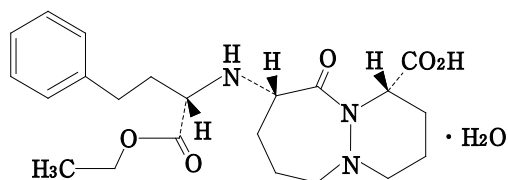
Cilazapril Hydrate(JAN)

Cilazapril(INN)

(3) ステム

-pril : アンジオテンシン変換酵素阻害薬

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

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ある。
光によって徐々に黄色となる。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
メタノール	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
酢酸(100)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点：約 101℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-53 \sim -58^\circ$ (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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「シラザプリル水和物」の確認試験による










4. 有効成分の定量法

日局「シラザプリル水和物」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		シラザプリル錠 0.25mg「トーワ」	シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」	シラザプリル錠 1mg「トーワ」
剤形の区別		フィルムコーティング錠		
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	
識別コード	本体	Tw033	Tw279	Tw277
	包装			
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

(2) 製剤の物性

製品名	シラザプリル錠 0.25mg「トーワ」	シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」	シラザプリル錠 1mg「トーワ」
硬度	5.2kg 重	5.8kg 重	7.8kg 重

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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「トーワ」

1錠中 日局 シラザプリル水和物 0.261mg(無水物として 0.25mg)を含有する。

シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」

1錠中 日局 シラザプリル水和物 0.522mg(無水物として 0.5mg)を含有する。

シラザプリル錠 1mg「トーワ」

1錠中 日局 シラザプリル水和物 1.043mg(無水物として 1mg)を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン
結合剤	ポビドン
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム
滑沢剤	シヨ糖脂肪酸エステル
コーティング剤	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

(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

(1) 加速試験

シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	97.8~106.6	95.1~105.2
含量(%)	100.2~102.6	93.1~97.4

シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	87.9~103.4	89.0~100.1
含量(%)	101.2~103.2	96.2~97.9

シラザプリル錠 1mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
溶出率(%)*	99.9~104.9	97.2~102.2
含量(%)	101.4~102.1	97.4~98.5

*：n=1 で実施した試験

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
溶出率(%)	99.9~104.9	97.3~101.7
含量(%)	101.4~102.1	95.8~98.0

*：n=1 で実施した試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」、シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg 「トーワ」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。

(2) 長期保存試験

シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	99.6~104.2	98.3~103.3
含量(%)	100.0~103.1	98.6~99.6

シラザプリル錠 1mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	98.4~103.3	95.7~99.5
含量(%)	101.3~102.7	96.2~98.1

長期保存試験(室温保存、3 年)の結果、シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg 「トーワ」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確認された。

(3) 無包装状態における安定性

シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」⁶⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」⁷⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

シラザプリル錠 1mg 「トーワ」⁸⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

(4) 分割後の安定性

シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」⁹⁾

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 ヶ月	3 ヶ月
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)*		99.8~104.1	98.5~101.3	98.6~102.5	96.5~100.8
含量(%)		101.5	101.1	101.3	99.6

*：n=1 で実施した試験

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 ヶ月
性状	表面	白色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)*		99.8~104.1	98.5~101.3	98.6~100.6
含量(%)		101.5	101.1	99.9

*：n=1 で実施した試験

包装形態：ラップフィルムで蓋をしたシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、3000lux 散光下、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	60 万 lux・hr	120 万 lux・hr
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)*		99.8~104.1	98.5~101.3	100.4~107.2	100.8~102.6
含量(%)		101.5	101.1	100.3	100.0

*：n=1 で実施した試験

シラザプリル錠 1mg 「トーワ」¹⁰⁾

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 ヶ月	3 ヶ月
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)*		102.4~105.8	101.9~106.2	99.9~103.6	95.5~100.7
含量(%)		100.5	101.6	102.8	98.9

*：n=1 で実施した試験

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	1 ヶ月
性状	表面	白色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)*		102.4~105.8	101.9~106.2	98.5~102.0
含量(%)		100.5	101.6	101.0

*：n=1 で実施した試験

包装形態：ラップフィルムで蓋をしたシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、3000lux 散光下、1ロット(n=3)

試験項目		開始時	分割直後	60 万 lux・hr	120 万 lux・hr
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)*		102.4~105.8	101.9~106.2	101.2~105.3	100.2~101.7
含量(%)		100.5	101.6	100.1	99.9

*：n=1 で実施した試験

分割後の安定性試験(25℃、60%RH、遮光保存、3 ヶ月、25℃、75%RH、遮光保存、1 ヶ月、25℃、60%RH、3000lux 散光下、120 万 lux・hr)の結果、シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法 ^{11) 12) 13)}

シラザプリル錠 0.25mg「トーワ」、シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」及びシラザプリル錠 1mg「トーワ」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。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

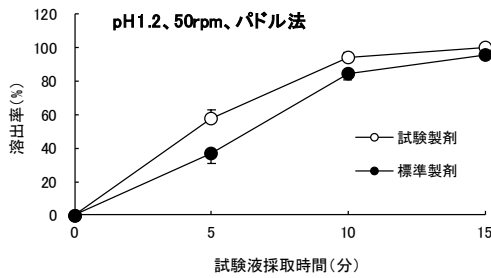
シラザプリル錠 0.25mg「トーフ」¹⁴⁾

「含量が異なる経口固形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)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

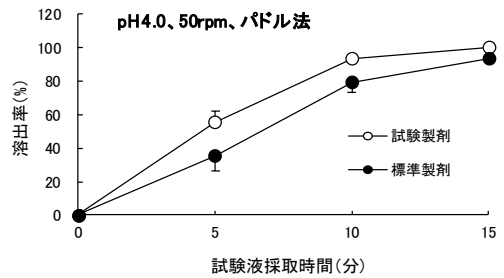
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験剤 : シラザプリル錠0.25mg「トーフ」

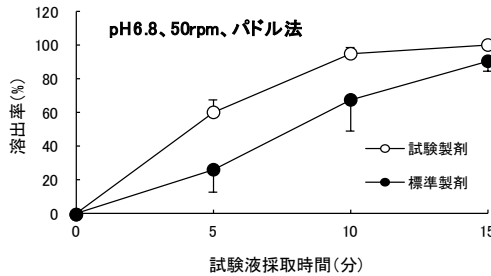
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準剤 : シラザプリル錠1mg「トーフ」



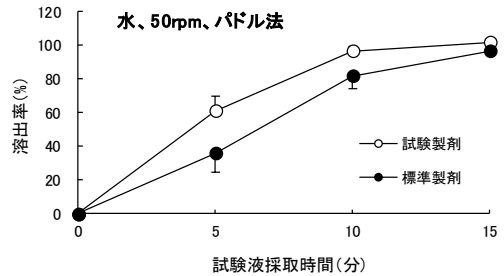
時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	57.4	94.3	99.9
標準偏差	0	5.4	2.7	2.0
標準剤	0	36.8	84.6	95.9
標準偏差	0	6.2	3.8	1.0



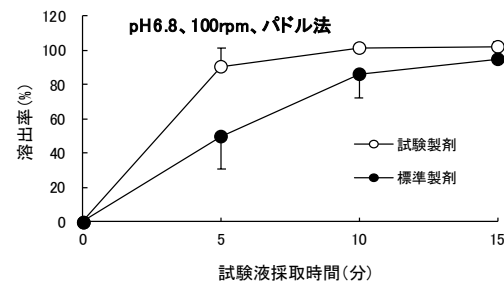
時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	55.4	93.3	100.0
標準偏差	0	6.5	2.6	1.7
標準剤	0	35.6	79.3	93.5
標準偏差	0	8.8	6.0	0.8



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	60.4	95.0	100.7
標準偏差	0	7.4	4.0	2.0
標準剤	0	26.1	67.8	90.7
標準偏差	0	12.8	18.5	5.9



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	61.2	97.0	101.5
標準偏差	0	9.0	2.5	1.2
標準剤	0	35.8	82.1	96.9
標準偏差	0	11.2	7.5	1.6



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	90.2	101.6	102.5
標準偏差	0	11.1	2.2	2.4
標準剤	0	49.8	86.4	95.1
標準偏差	0	18.8	13.8	1.2

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率 (%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (シラザプリル錠 1mg「トーワ」)	シラザプリル錠 0.25mg「トーワ」		
50rpm	pH1.2	15分	95.9	99.9	4.0	適
	pH4.0	15分	93.5	100.0	6.5	適
	pH6.8	15分	90.7	100.7	10.0	適
	水	15分	96.9	101.5	4.6	適
100rpm	pH6.8	15分	95.1	102.5	7.4	適

(n=12)

判定基準

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～最大値 (%)	(b) 平均溶出率 の基準値の範囲 (%)	基準値 (%)	(a)が(b)を 超えた数	判定
回転数	試験液	採取時間					
50rpm	pH1.2	15分	97.4 ~ 104.3	84.9 ~ 114.9	15	0	適
	pH4.0	15分	97.9 ~ 103.0	85.0 ~ 115.0		0	適
	pH6.8	15分	96.1 ~ 103.3	85.7 ~ 115.7		0	適
	水	15分	99.8 ~ 103.6	86.5 ~ 116.5		0	適
100rpm	pH6.8	15分	99.0 ~ 106.0	87.5 ~ 117.5		0	適

(n=12)

判定基準

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達する場合：試験製剤の個々の溶出率について、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い。

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、シラザプリル錠0.25mg「トーワ」と、標準製剤(シラザプリル錠1mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」¹⁵⁾

「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)及び「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 医薬審第 786 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。
 なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

<測定条件>

試験液 : 水

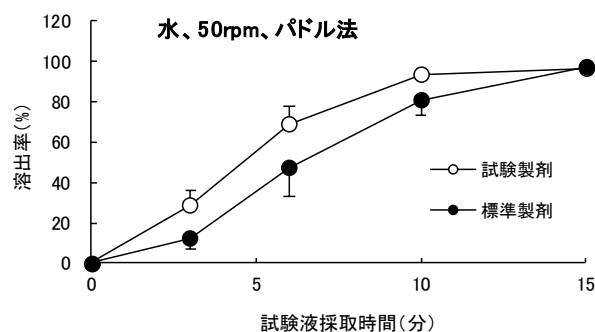
回転数 : 50rpm

試験製剤 : シラザプリル錠0.5mg「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : シラザプリル錠1mg「トーワ」



時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	29.0	68.8	93.3	96.6
標準偏差	0	7.51	9.10	2.42	0.71
標準製剤	0	12.1	47.5	81.2	97.1
標準偏差	0	4.87	14.41	7.71	2.77

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率 (%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (シラザプリル錠 1mg「トーワ」)	シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」		
50rpm	水	15分	97.1	96.6	-0.5	適

(n=12)

判定基準

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～最大値 (%)	(b) 平均溶出率 の基準値の範囲 (%)	基準値 (%)	(a) が(b) を 超えた数	判定
回転数	試験液	採取時間					
50rpm	水	15分	95.6 ~ 97.9	81.6 ~ 111.6	15	0	適

(n=12)

判定基準

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達する場合：試験製剤の個々の溶出率について、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い。

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、シラザプリル錠 0.5mg「トーワ」と、標準製剤(シラザプリル錠 1mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

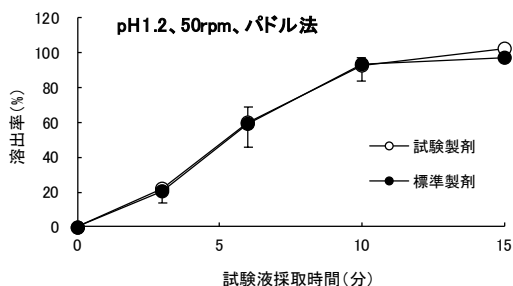
シラザプリル錠 1mg 「トーフ」¹⁶⁾

「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 医薬審第 786 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

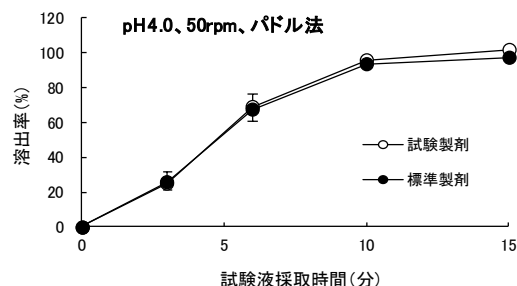
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : シラザプリル錠 1mg「トーフ」

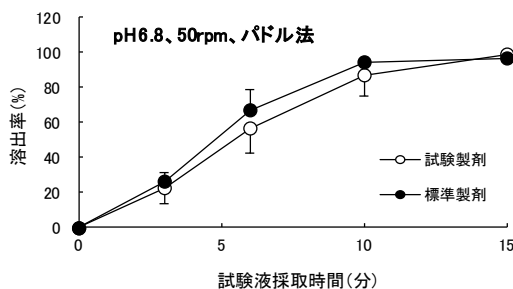
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、1mg



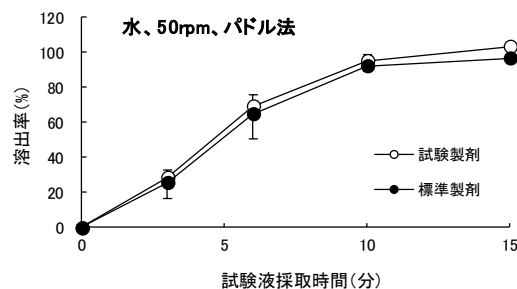
時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	22.1	59.7	92.9	102.3
標準偏差	0	8.65	14.02	8.81	1.49
標準製剤	0	20.8	59.3	93.8	97.3
標準偏差	0	2.19	9.98	3.30	2.10



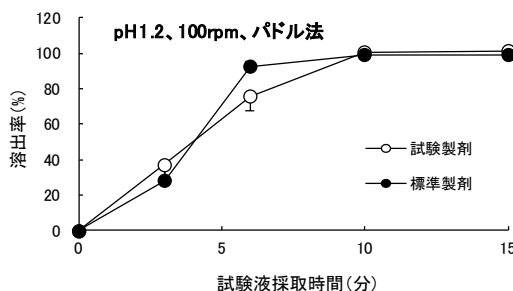
時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	25.2	68.9	96.1	101.8
標準偏差	0	3.91	8.25	4.00	1.53
標準製剤	0	25.7	67.8	93.6	97.0
標準偏差	0	5.94	8.60	3.84	3.39



時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	22.4	56.5	87.0	99.2
標準偏差	0	9.05	14.18	11.50	3.34
標準製剤	0	26.2	67.0	94.1	96.8
標準偏差	0	5.05	12.05	2.71	1.24



時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	28.6	68.9	95.4	103.0
標準偏差	0	4.18	7.36	3.64	0.57
標準製剤	0	25.3	64.5	92.1	96.4
標準偏差	0	8.84	13.94	3.06	1.38



時間(分)	0	3	6	10	15
試験製剤	0	37.3	75.8	100.3	101.3
標準偏差	0	7.30	8.24	0.54	0.89
標準製剤	0	28.3	92.6	99.0	99.1
標準偏差	0	7.09	3.06	1.55	1.54

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤(錠剤、1mg)	シラザプリル錠 1mg「トーワ」		
50rpm	pH1.2	15分	97.3	102.3	5.0	適
	pH4.0	15分	97.0	101.8	4.8	適
	pH6.8	15分	96.8	99.2	2.4	適
	水	15分	96.4	103.0	6.6	適
100rpm	pH1.2	15分	99.1	101.3	2.2	適

(n=12)

判定基準

標準製剤が15分以内に平均85%溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、シラザプリル錠 1mg「トーワ」と、標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

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」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シラザプリル錠」の定量法による

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

シラザプリラート、R,S,S-異性体、2-アミノ-4-フェニル酪酸、2-アミノ-4-フェニル酪酸エチルエステル

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

高血圧症

2. 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0.5 mgより経口投与し漸次増量するが、最大1日1回2 mg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0.25 mg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3 mg/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

該当資料なし

(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

(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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁷⁾

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、キニナーゼ 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。

(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

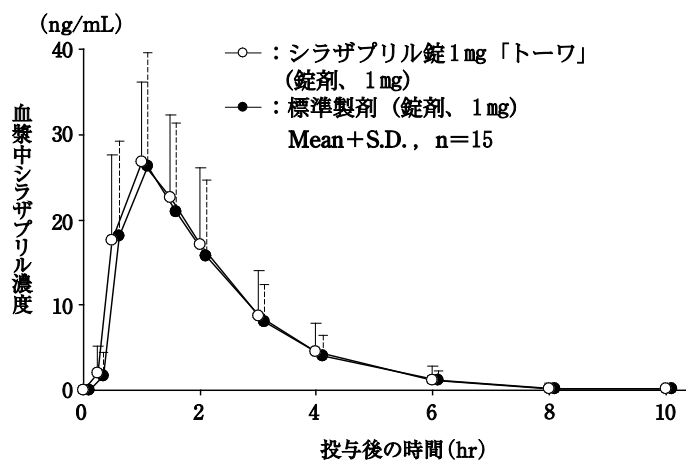
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(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 1mg 「トーワ」¹⁸⁾

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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₀ (ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T _{1/2} (hr)
シラザプリル錠 1mg 「トーワ」 (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)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₁₀	Cmax
平均値の差	log(1.07901)	log(1.07074)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.99123)~log(1.17457)	log(0.96599)~log(1.18685)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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 1mg 「トーワ」¹⁸⁾

kel : 0.6538 ± 0.1277 hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

(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

該当資料なし

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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

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

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)

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

【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3 mg/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)

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・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 スピロノラクトン トリアムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム 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/1.73 m 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

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) **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

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2)}	発疹、そう痒
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
血液 ^{注3)}	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、A1-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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

添付文書より抜粋

【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）]

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。

その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒

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。

9. 高齢者への投与

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

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。]

11. 小児等への投与

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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

製剤：処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

劇薬：1錠中シラザプリルとして1mg以下を含有するものは除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存(開封後は湿気に注意)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
シラザプリル錠 0.25mg 「トーフ」	PTP 包装	100 錠
シラザプリル錠 0.5mg 「トーフ」	PTP 包装	100 錠
シラザプリル錠 1mg 「トーフ」	PTP 包装	100 錠、1000 錠
	バラ包装	500 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート
シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート
シラザプリル錠 1mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : インヒベース錠 0.25、インヒベース錠 0.5、インヒベース錠 1

同効薬 : アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、バナゼプリル塩酸塩、リシノプリル水和物、トランドラプリル等

9. 国際誕生年月日

1990年2月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」	2010年1月15日	22200AMX00059000	
	2014年2月3日	22600AMX00147000	販売名変更による
シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」	2005年3月7日	21700AMZ00319000	
	2014年2月3日	22600AMX00124000	販売名変更による
シラザプリル錠 1mg 「トーワ」	2004年2月6日	21600AMZ00106000	
	2014年2月3日	22600AMX00146000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
シラザプリル錠 0.25mg 「トーワ」	2010年5月28日	
	2014年6月20日	販売名変更による
シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」	2005年7月8日	
	2014年6月20日	販売名変更による
シラザプリル錠 1mg 「トーワ」	2004年7月9日	
	2014年6月20日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・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

製品名	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 「トーワ」	119785301	2144005F1052	621978502
シラザプリル錠 0.5mg 「トーワ」	116836501	2144005F2059	621683601
シラザプリル錠 1mg 「トーワ」	116351301	2144005F3055	621635101

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 0.25mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 0.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 1mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 0.5mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 1mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 0.25mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 0.5mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 1mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 0.5mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 1mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 0.25mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 0.5mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 1mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 0.25mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 0.5mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 1mg)
- 17) 第十七改正日本薬局方解説書，C-2318，2016
- 18) 水山 和之ほか：新薬と臨牀，53(7)，826，2004

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

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