2016年8月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号
87259

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

選択的α_{1A}遮断薬
前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬
劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方シロドシン錠
ユリーフ®錠2mg
ユリーフ®錠4mg
URIEF® Tab.2mg・URIEF® Tab.4mg

シロドシン口腔内崩壊錠
ユリーフ®OD錠2mg
ユリーフ®OD錠4mg
URIEF® OD Tab.2mg・URIEF® OD Tab.4mg

剤形	ユリーフ錠：フィルムコート錠 ユリーフOD錠：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	劇薬、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	ユリーフ錠2mg・OD錠2mg：1錠中シロドシン（日局）2mgを含有 ユリーフ錠4mg・OD錠4mg：1錠中シロドシン（日局）4mgを含有
一般名	和名：シロドシン（JAN） 洋名：Silodosin（JAN）
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
ユリーフ錠2mg	2008年 7月25日	2008年12月18日	2009年 2月 5日
ユリーフ錠4mg	2008年 7月25日	2008年12月18日	2009年 2月 5日
ユリーフOD錠2mg	2015年 8月17日	2015年12月11日	2016年 1月18日
ユリーフOD錠4mg	2015年 8月17日	2015年12月11日	2016年 1月18日

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社 販　売　元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社　製品情報センター TEL：0120-189-132　FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2016年8月改訂（第7版）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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
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.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があり、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
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目 2
1. 販売名 2
(1) 和　名 2
(2) 洋　名 2
(3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
(1) 和　名（命名法） 2
(2) 洋　名（命名法） 2
(3) ステム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 4
(7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6
1. 剤　形 6
(1) 剤形の区別、外観及び性状 6
(2) 製剤の物性 6
(3) 識別コード 6
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 6
2. 製剤の組成 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量 6
(2) 添加物 7
(3) その他 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力　価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V.　治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 11
(1) 臨床データパッケージ 11
(2) 臨床効果 11
(3) 臨床薬理試験 13
(4) 探索的試験 13
(5) 検証的試験 13
1) 無作為化並行用量反応試験 13
2) 比較試験 14
3) 安全性試験 16
4) 患者・病態別試験 17
(6) 治療的使用 17
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） 17
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 18

VI. 薬効薬理に関する項目 19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19
(1) 作用部位・作用機序 19
(2) 薬効を裏付ける試験成績 20
(3) 作用発現時間･持続時間 23

VII. 薬物動態に関する項目 24
1. 血中濃度の推移・測定法 24
(1) 治療上有効な血中濃度 24
(2) 最高血中濃度到達時間 24
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 24
(4) 中毒域 30
(5) 食事・併用薬の影響 30
(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 31
2. 薬物速度論的パラメータ 31
(1) 解析方法 31
(2) 吸収速度定数 31
(3) バイオアベイラビリティ 31
(4) 消失速度定数 31
(5) クリアランス 31
(6) 分布容積 31
(7) 血漿蛋白結合率 31

3. 吸　収 31
4. 分　布 32
(1) 血液－脳関門通過性 32
(2) 血液－胎盤関門通過性 32
(3) 乳汁への移行性 32
(4) 髄液への移行性 32
(5) その他の組織への移行性 33
5. 代　謝 34
(1) 代謝部位及び代謝経路 34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 35
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 36
6. 排　泄 36
(1) 排泄部位及び経路 36
(2) 排泄率 36
(3) 排泄速度 36
7. トランスポーターに関する情報 36
8. 透析等による除去率 36

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 37
1. 警告内容とその理由 37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 37
5. 慎重投与内容とその理由 37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 38
7. 相互作用 39
(1) 併用禁忌とその理由 39
(2) 併用注意とその理由 39
8. 副作用 40
(1) 副作用の概要 40
(2) 重大な副作用と初期症状 40
(3) その他の副作用 41
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 42
(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 48
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 49
9. 高齢者への投与 49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 50
11. 小児等への投与 50
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 50
13. 過量投与 50
14. 適用上の注意 51
15. その他の注意 51
16. その他 52

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 53
1. 薬理試験 53
(1) 薬効薬理試験 53
(2) 副次的薬理試験 53
(3) 安全性薬理試験 53
(4) その他の薬理試験 54
2. 毒性試験 54
(1) 単回投与毒性試験 54
(2) 反復投与毒性試験 54
(3) 生殖発生毒性試験 55
(4) その他の特殊毒性 55

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 57
1. 規制区分 57
2. 有効期間又は使用期限 57
3. 貯法・保存条件 57
4. 薬剤取扱い上の注意点 57
5. 承認条件等 57
6. 包　装 57
7. 容器の材質 58
8. 同一成分・同効薬 58
9. 国際誕生年月日 58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 58
11. 薬価基準収載年月日 58
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 58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 58
14. 再審査期間 59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 59
16. 各種コード 59
17. 保険給付上の注意 59

XI. 文　　献 60
1. 引用文献 60
2. その他の参考文献 60

XII. 参考資料 61
1. 主な外国での発売状況 61
2. 海外における臨床支援情報 62

XIII. 備　　考 63
その他の関連資料 63

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユリーフ（一般名：シロドシン）はキッセイ薬品工業株式会社が創製し、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）と共同開発（第Ⅲ相臨床試験以降）・共同販売する前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬である。

キッセイ薬品工業株式会社では、血管系への副作用が少なく、前立腺に多く存在するα$_{1A}$-アドレナリン受容体を選択的に遮断する薬剤の研究を開始した。インドリン誘導体を含む基本骨格に着目し、α$_{1A}$-アドレナリン受容体*に選択性が高くかつ下部尿路平滑筋収縮抑制作用が期待でき、血圧降下作用に伴う副作用発現の懸念が少ないシロドシンを見出した。

その後、前立腺肥大症に伴う排尿障害の改善薬として開発を進め、有効性及び安全性を確認し、さらに2006年1月にユリーフカプセルとして製造販売承認を取得した。その後、2008年7月、ユリーフ錠が承認された。

なお、使用成績調査ならびに特定使用成績調査を実施し、2014年4月に再審査申請を行った。その結果、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第14条2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を2015年6月に得た。

また、2015年8月には、新剤形製剤である販売名「ユリーフOD錠」の製造販売承認を取得した。

＊：以後、α$_1$-アドレナリン受容体はα$_1$受容体、サブタイプはα$_{1A}$受容体と表記する。

2. 製品の治療学的･製剤学的特性

(1) 前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する選択的α$_{1A}$遮断薬である。

(2) 投与早期から優れた自覚症状（I-PSS*1）改善効果を示す。

(3) 排尿症状*2の改善効果に加えて、蓄尿症状*3も改善する。

(4) 長期にわたって排尿に関するQOLを改善する。

(5) 排尿障害患者対象臨床試験の総症例873例中、副作用は391例（44.8%）で認められた。その主なものは、**射精障害（逆行性射精等）150例（17.2%）**、口渇50例（5.7%）、下痢35例（4.0%）、軟便34例（3.9%）、立ちくらみ31例（3.6%）、鼻閉29例（3.3%）、めまい23例（2.6%）、ふらつき22例（2.5%）、頭痛19例（2.2%）などであった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例853例中185例（21.7%）で認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇62例（7.4%）、CRP上昇21例（3.9%）、ALT（GPT）上昇20例（2.3%）、AST（GOT）上昇19例（2.2%）、γ-GTP上昇19例（2.2%）などであった。

なお、第Ⅲ相二重盲検比較試験では射精障害（逆行性射精等）が175例中39例（22.3%）で認められた。

〔カプセル承認時〕

製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査（長期）の安全性解析対象症例7,851例中、副作用は887例（11.3%）で認められた。その主なものは、射精障害（逆行性射精等）255例（3.2%）、下痢・軟便207例（2.6%）、めまい・ふらつき85例（1.1%）、鼻閉81例（1.0%）、口渇64例（0.8%）、立ちくらみ60例（0.8%）などであった。〔再審査終了時〕

重大な副作用として、失神・意識喪失（0.1%未満）、肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満）が報告されている。

(6) 錠剤とOD錠の2つの剤形を有する。OD錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。

＊1： I-PSS（International Prostate Symptom Score：国際前立腺症状スコア）とは、排尿に関する自覚症状の客観的な評価基準

＊2： 排尿症状とは、尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿などの尿道閉塞に起因する症状の総称

＊3： 蓄尿症状とは、昼間頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿などの膀胱機能異常に起因する症状の総称

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

ユリーフ®錠 2mg
ユリーフ®錠 4mg
ユリーフ®OD 錠 2mg
ユリーフ®OD 錠 4mg

(2)洋　名

URIEF® Tab.2mg
URIEF® Tab.4mg
URIEF® OD Tab.2mg
URIEF® OD Tab.4mg

(3)名称の由来

尿（ユリン：URINE）のトラブル［排尿障害］を改善し、快さと喜び（LIEF）を得ることから、ユリーフ（URIEF）とした。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

シロドシン（JAN）

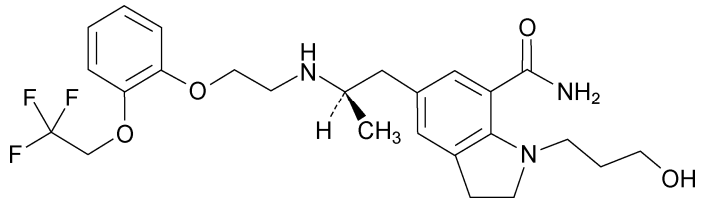
(2)洋　名（命名法）

Silodosin (JAN)
silodosin (INN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$
分子量：495.53

5. 化学名（命名法）

化学名：1-(3-Hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl}amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：KMD-3213

7. CAS 登録番号

160970-54-7

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～微黄白色の粉末である。光によって徐々に黄白色となる。結晶多形が認められる。

(2)溶解性

メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

シロドシンの各種溶媒に対する溶解度（20℃）

溶媒名	溶解度（mg/mL）	日局の溶解度表記
酢酸（100）	＞1000	極めて溶けやすい
メタノール	491	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	484	溶けやすい
エタノール（99.5）	119	溶けやすい
1-オクタノール	12.3	やや溶けにくい
水	0.17	極めて溶けにくい

(3)吸湿性

25℃、相対湿度 93%において吸湿性は認められない。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：105～109℃（日局第 1 法）

(5)酸塩基解離定数

pKa_1：8.53（エチルアミノプロピル基の二級アミン由来）

pKa_2：4.03（インドリン環の三級アミン由来）

(6)分配係数

酸性領域ではほとんど水相に、中性領域では両相に、アルカリ性領域ではほとんど有機相に分配した。

（25℃）

pH	2.8	6.0	9.7
分配比（1-オクタノール／緩衝液）	4.1×10^{-3}	1.7	5.0×10^{2}

(7)その他の主な示性値

施光度：$[\alpha]_D^{20}$＝−13～−17°　（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

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試験名</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">保存形態</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結　　果</th></tr>
<tr><th>温度
(℃)</th><th>湿度
(%RH)</th><th>光</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25</td><td>60</td><td>遮光</td><td>PE/FD</td><td>36 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40</td><td>75</td><td>遮光</td><td>PE/FD</td><td>6 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60</td><td>成り行き</td><td>遮光</td><td>シャーレ
(開放)</td><td>3 ヵ月</td><td>類縁物質の増加</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25</td><td>90</td><td>遮光</td><td>シャーレ
(開放)</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25</td><td rowspan="2">成り行き</td><td rowspan="2">D65
ランプ
4,000lx</td><td>シャーレ
(開放)</td><td rowspan="2">312 時間
(積算照度
124.8 万 lx･hr)</td><td>外観の黄変
類縁物質及び水分量の増加
含量の低下</td></tr>
<tr><td>シャーレ
(遮光 a))</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

PE／FD：二重ポリエチレン袋／ファイバードラム

a) アルミホイルで遮光

3. 有効成分の確認試験法

日局「シロドシン」による

4. 有効成分の定量法

日局「シロドシン」による

Ⅳ. 製剤に関する項目

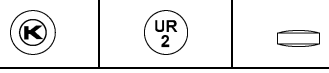
1. 剤　形

(1)剤形の区別、外観及び性状

1) ユリーフ錠

販売名	ユリーフ錠 2mg			ユリーフ錠 4mg		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
直径	6.4mm			—		
長径	—			11.0mm		
短径	—			6.0mm		
厚さ	約 3.2mm			約 3.7mm		
質量	約 104mg			約 208mg		
識別コード	KD2			KD4		
色・剤形	白色～微黄白色･フィルムコート錠			白色～微黄白色・フィルムコート錠 割線入り		

2) ユリーフ OD 錠

販売名	ユリーフ OD 錠 2mg			ユリーフ OD 錠 4mg		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
直径	6.4mm			8.0mm		
厚さ	約 3.0mm			約 3.8mm		
質量	約 100mg			約 200mg		
識別コード	UR2			UR4		
色・剤形	淡黄赤色・素錠			淡黄赤色・素錠 割線入り		

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

上記「Ⅳ.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」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

ユリーフ錠 2mg：1 錠中にシロドシン（日局）2mg を含有

ユリーフ錠 4mg：1 錠中にシロドシン（日局）4mg を含有

ユリーフ OD 錠 2mg：1 錠中にシロドシン（日局）2mg を含有

ユリーフ OD 錠 4mg：1 錠中にシロドシン（日局）4mg を含有

(2)添加物

1) ユリーフ錠

ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、D-マンニトール、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ

2) ユリーフ OD 錠

ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、スクラロース、香料、アラビアガム、乳糖、プロピレングリコール

(3)その他

該当しない

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

ユリーフ錠 2mg、4mg の各種条件下における安定性

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結　　果
		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験		25	60	遮光	100 錠アルミピロー 140 錠アルミピロー 500 錠プラスチックボトル	36 ヵ月	変化なし
加速試験		40	75	遮光	100 錠アルミピロー 140 錠アルミピロー 500 錠プラスチックボトル	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ開放	3 ヵ月	類縁物質の増加 含量・水分の低下
	湿度	25	90	遮光	シャーレ開放	3 ヵ月	類縁物質の増加 水分の増加 溶出性・硬度の低下 錠剤同士の癒着
	光	25	成り行き	D65 ランプ 4,000lx	シャーレ開放 PTP シート	310 時間 (積算照度 124 万 lx･hr)	類縁物質の増加 含量の低下
					遮光検体		変化なし
					プラスチックボトル		類縁物質の増加

100 錠アルミピロー：10 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態
140 錠アルミピロー：14 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態
遮光検体：PTP シートをアルミピロー包装した形態

ユリーフ OD 錠 2mg、4mg の各種条件下における安定性

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結　　果
		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験		25	60	遮光	100 錠アルミピロー 140 錠アルミピロー 500 錠プラスチックボトル	36 ヵ月	変化なし
加速試験		40	75	遮光	100 錠アルミピロー 140 錠アルミピロー 500 錠プラスチックボトル	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ開放	2 ヵ月	類縁物質の増加 含量、水分・溶出性の低下
	湿度	25	84	遮光	シャーレ開放	3 ヵ月	水分・類縁物質の増加 硬度の低下 崩壊時間の短縮
	光	25	成り行き	D65 ランプ 4,000lx	シャーレ開放 PTP シート	310 時間 (積算照度 124 万 lx･hr)	類縁物質の増加 含量の低下 錠剤表面に褐色斑点の出現
					遮光検体 プラスチックボトル		変化なし

100 錠アルミピロー：10 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態
140 錠アルミピロー：14 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態
遮光検体：PTP シート 10 枚をアルミピロー包装した形態

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

ユリーフ錠 2mg、4mg、ユリーフ OD 錠 2mg、4mg とも 15 分間の溶出率は 80%以上であった（日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」）。

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

ユリーフ錠 2mg、4mg：日局「シロドシン錠」による

ユリーフ OD 錠 2mg、4mg：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

10.製剤中の有効成分の定量法

ユリーフ錠 2mg、4mg：日局「シロドシン錠」による

ユリーフ OD 錠 2mg、4mg：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11.力　価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は副作用の発現率が高く、特徴的な副作用として射精障害が高頻度に認められているため、本剤の使用にあたっては、本剤のリスクを十分に検討の上、患者に対しては副作用の説明を十分に行った上で使用すること。(「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

解説：本剤は前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者で自覚症状の明確な改善効果が認められたが、特徴的な副作用として射精障害（逆行性射精等）が高頻度に認められたため設定した。

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 1 回 4mg、1 日 2 回又はプラセボを 12 週間経口投与した第Ⅲ相試験の副作用発現率（臨床検査値異常を含む）はユリーフ 69.7%（122/175 例）、プラセボ 36.0%（32/89 例）であった。そのうち、射精障害（逆行性射精等）の発現率はユリーフ 22.3%（39/175 例）であったが、プラセボでは認められなかった。また、射精障害の年齢別発現率は 65 歳未満 33.3%（26/78 例）、65 歳以上 13.4%（13/97 例）であり、65 歳未満の患者に多く認められた。

なお、本剤による射精障害は大部分が可逆的であり、勃起不全（ED）などに比べ、性生活には問題は少ないと考えられる。しかし、患者の年齢や状況によって受け取り方は異なり、特に性的活動期の患者においては問題となる可能性もあることから、本剤投与前に射精障害について患者に十分に説明を行い、リスクとベネフィットを考慮し、射精障害を許容できる患者に投与すること。

2. 用法及び用量

通常、成人にはシロドシンとして 1 回 4mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお、症状に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 肝機能障害のある患者ではシロドシンの血漿中濃度が上昇する可能性があり、また、腎機能障害のある患者においては、シロドシンの血漿中濃度が上昇することが報告されているため、患者の状態を観察しながら低用量（1 回 2mg）から投与を開始するなどを考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

(2) OD 錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

解説：(1) ＜肝機能障害のある患者について＞

本剤の長期投与試験における母集団薬物動態解析で、肝機能の指標である ALT（GPT）の上昇により、シロドシンのクリアランス及び分布容積が低下し、血漿中薬物濃度が上昇する可能性が示されたため設定した。

なお、母集団薬物動態解析で肝機能低下のクリアランスへの影響を検討した結果、ALT（GPT）が 23 から 83IU/L に上昇した場合、投与 2 時間後（Cmax 付近）の血漿中薬物濃度は肝機能が正常な場合に比べ 1.7 倍（26.6→45.2ng/mL）に上昇する可能性が示唆された。

（詳細は「**Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由**」、「**Ⅷ.薬物動態に関する項目**」参照）

＜腎機能障害のある患者について＞

本剤で腎機能低下者（Ccr：27～49mL/min）及び腎機能正常者（Ccr：125～176mL/min）を対象に行った臨床薬理試験において、腎機能低下者の血漿中シロドシンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常

者のそれぞれ 3.1 倍、3.2 倍を示した。

シロドシンは主として血清中 α_1-酸性糖タンパクと結合するため、血漿中総薬物濃度と血清中 α_1-酸性糖タンパク濃度の間には高い相関が認められた。そのため、腎機能低下者における血漿中総薬物濃度の上昇は α_1-酸性糖タンパク濃度の上昇に起因するものと考えられた。なお、シロドシンの血漿中非結合形濃度の上昇は総薬物濃度の上昇に比べて小さなものであった（腎機能正常者と比べ Cmax1.5 倍、$AUC_{0-\infty}$ 2.0 倍）。

（詳細は「**Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由**」、「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）

(2) OD 錠は舌の上にのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

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

1) 第Ⅱ相二重盲検比較試験 [1)]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 1 回 2mg、4mg 又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間経口投与した結果、ユリーフカプセル 1 回 4mg 投与はプラセボと比較して自覚症状（I-PSS トータルスコア）を有意に改善した。

I-PSS[a)] トータルスコアの投与前後の変化

投与群	投与開始時 測定値	投与 4 週後 変化量	プラセボ群との群間比較 Dunnett 型多重比較検定
プラセボ	18.1±5.6(88)	−3.0±5.8(88)	−
2mg×2／日	18.3±6.5(84)	−5.7±6.1(84)	p=0.013
4mg×2／日	18.7±6.0(87)	−6.6±5.5(86)	p=0.000

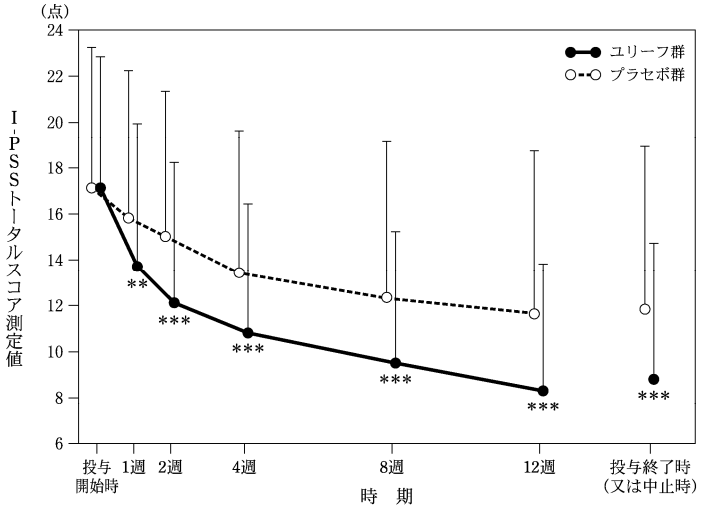
単位：点　　Mean±SD（　）：症例数

a）I-PSS：国際前立腺症状スコア（軽症：0-7、中等症：8-19、重症：20-35）

2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 [2,3]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 4mg 又はプラセボを、1 日 2 回 12 週間経口投与した結果、終了時の I-PSS トータルスコアは投与開始時に比較して、ユリーフで 8.3 及びプラセボで 5.3 それぞれ低下した。また、投与開始時に比較して I-PSS トータルスコアが 25%以上改善した症例の割合は、ユリーフ 76.4%（133/174 例）及びプラセボ 50.6%（45/89 例）であり、重症度が軽症（I-PSS トータルスコア 8 未満）まで改善した症例の割合は、ユリーフ 47.7%（83/174 例）及びプラセボ 31.5%（28/89 例）であった。ユリーフでは自覚症状は投与 1 週後の早期から改善し、重症例に対しても改善効果が認められた。

I-PSS トータルスコア測定値の推移



Mean＋SD　**:p＜0.01　***:p＜0.001　2標本t検定(プラセボ群との比較)

I-PSS トータルスコアの測定値、変化量及び群間差

投与群	例数	投与開始時測定値[a]	終了時測定値[a]	変化量[a]	変化量群間差	両側95%信頼区間
ユリーフ	174	17.1±5.7	8.8±5.9	-8.3±6.4	-3.0	-4.6, -1.3
プラセボ	89	17.1±6.1	11.8±7.1	-5.3±6.7		

a) Mean±SD

3) 長期投与試験 [4]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象としたユリーフカプセル 1 回 4mg を 1 日 2 回、52 週間経口投与による長期投与試験では、持続的な改善効果と安全性が確認され、安定した自覚症状（I-PSS トータルスコア）及び最大尿流率の改善が認められた。

(3)臨床薬理試験

1) 単回投与試験 [5,6]

健康成人男性（20～29 歳）に、ユリーフカプセル 0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、4mg、8mg 又は 12mg（各群 6 例）を朝空腹時単回経口投与したところ、2mg で軟便 1 例、2.5mg で立ちくらみ 1 例、4mg で気分不良 1 例、頭がボーとする感じ 1 例、8mg で立ちくらみ 1 例、頭がボーとする感じ 1 例、軟便 1 例、12mg で立ちくらみ 3 例、気分不良 3 例、起立性低血圧 1 例が認められたが、いずれも軽度であり、特に臨床的に問題とならないものであった。また、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）においても特記すべき異常所見は認められなかった。

5) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（社内資料）
6) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（社内資料）

2) 反復投与試験 [7]

健康成人男性（20～25 歳）6 例に、ユリーフカプセル 1.5mg を 1 日目及び 7 日目には朝食摂取 30 分後、2～6 日目は 1 日 3 回毎食摂取 30 分後に経口投与したところ、立ちくらみ 1 例、冷汗 1 例、軟便 1 例、気分不良 1 例が認められたが、特に臨床的に問題とならないものであった。また、臨床検査値においても特記すべき異常所見は認められず忍容性は良好であった。

健康成人男性（20～27 歳）に、ユリーフカプセル 4mg、6mg 又は 8mg（各群 6 例）を 1 日目及び 7 日目には朝食摂取 30 分後、2～6 日目は 1 日 2 回朝食及び夕食摂取 30 分後に経口投与したところ、4mg で下痢 3 例、軟便 1 例、心室性期外収縮 1 例、6mg で ALT(GPT)上昇 1 例、8mg で気分不良 2 例、立ちくらみ 1 例、起立性低血圧 1 例、アミラーゼ上昇 1 例が認められたが、いずれも特に臨床的に問題とならないもので忍容性は良好であった。

7) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（カプセル）

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常，成人にはシロドシンとして 1 回 4mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお，症状に応じて適宜減量する。」である。

(4)探索的試験 [7]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に、ユリーフカプセル 1 回 0.1mg、1mg、2mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 4 週間経口投与した結果、主要評価項目である全般改善度（「著明改善」＋「中等度改善」）は、0.2mg/日 23.1%、2mg/日 27.8%、4mg/日 33.3%と投与量の増加に伴い改善率の増加が認められたが、群間に有意差は認められなかった。なお、I-PSS を用いた判定基準に基づく自覚症状の評価及び判定基準に基づく排尿時 QOL の評価において、「有効」以上の有効率は、用量依存的かつ有意な改善効果が認められた。一方、安全性に関しては、重篤な副作用は認められなかった。

以上より、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対する有効性が示唆されたが、4mg/日を超える用量での検討が必要であると判断された。

7) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（カプセル）

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常，成人にはシロドシンとして 1 回 4mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお，症状に応じて適宜減量する。」である。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験 [1]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 1 回 2mg、4mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）、4 週間経口投与した。その結果、ユリーフカプセル 4mg/日及び 8mg/日は、プラセボと比較して自覚症状（I-PSS トータルスコアの投与前後における変化量）を有意に改善した。また、I-PSS トータルスコアにおいて「やや有効」以上の有効率を示した症例の割合はプラセボ 41.6%、4mg/

日 55.8%、8mg/日 62.6%と、8mg/日とプラセボとの間に有意差が認められた。一方、副作用発現率は 3 群間に有意差が認められたが、いずれも重篤なものではなく、8mg/日までの用量の安全性において特に問題となるものではなかった。

以上より、ユリーフカプセルの臨床推奨用量は「1 回 4mg、1 日 2 回」と考えられた。

1）前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験（社内資料）

2) 比較試験 [2,3]

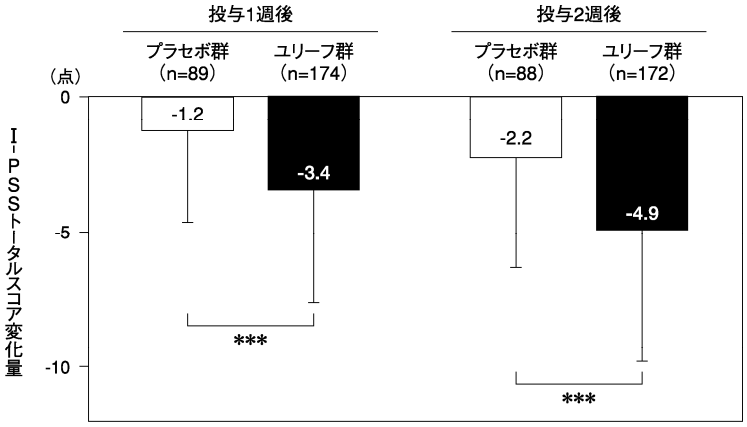
I-PSS トータルスコアが 8 点以上、QOL スコアが 3 点以上の 50 歳以上の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 1 回 4mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）、12 週間経口投与し、多施設共同二重盲検並行群間比較試験を行った。

その結果、主要評価項目である I-PSS トータルスコアの投与前後の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ−5.3±6.7、ユリーフ−8.3±6.4 であり、ユリーフのプラセボに対する優越性が検証された（2 標本 t 検定：P＜0.001）。なお、投与早期（1 週後及び 2 週後）においてもプラセボに対して有意な改善効果が認められた。さらに、I-PSS 排尿症状スコア（残尿感、尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿スコアの合計）及び蓄尿症状スコア（昼間頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿スコアの合計）、排尿に関する QOL スコアそれぞれの投与前後の変化量において、プラセボに対して有意な改善効果が認められた。

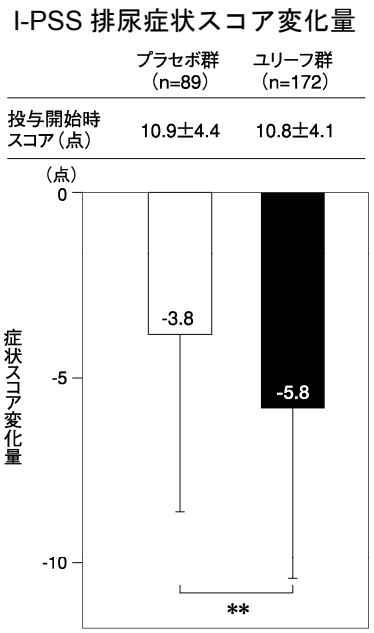
最大尿流率の投与前後における変化量（平均値±標準偏差）は、ユリーフ 2.24±3.96mL/秒、プラセボ 2.42±5.50mL/秒でいずれも投与前に比べて改善したが有意な差は認められなかった。最大尿流率は排尿量に大きく影響を受けることから、投与前後の排尿量を揃えた場合（投与前後の排尿量変化率が±50%以内）の部分集団における最大尿流率の変化量は、ユリーフ 1.70±3.31mL/秒、プラセボ 0.26±2.21mL/秒でありプラセボに対して有意な改善が認められた（2 標本 t 検定：p<0.01）。

一方、安全性においては、射精障害が 22.3%とプラセボに比較して高頻度に発現したが、重篤な副作用は認められなかった。

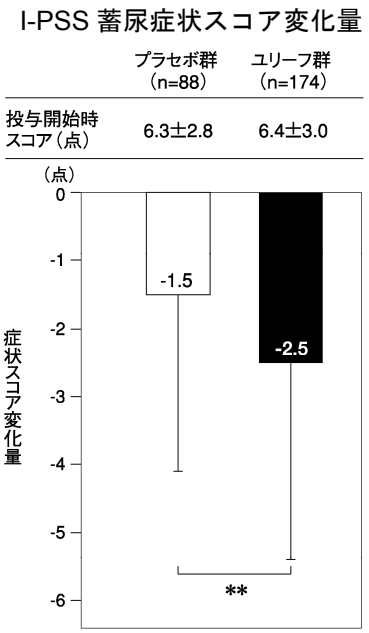
投与 1 週後及び 2 週後における I-PSS トータルスコア変化量



変化量＝対象週−投与開始時　Mean±SD　***：p＜0.001　2標本t検定

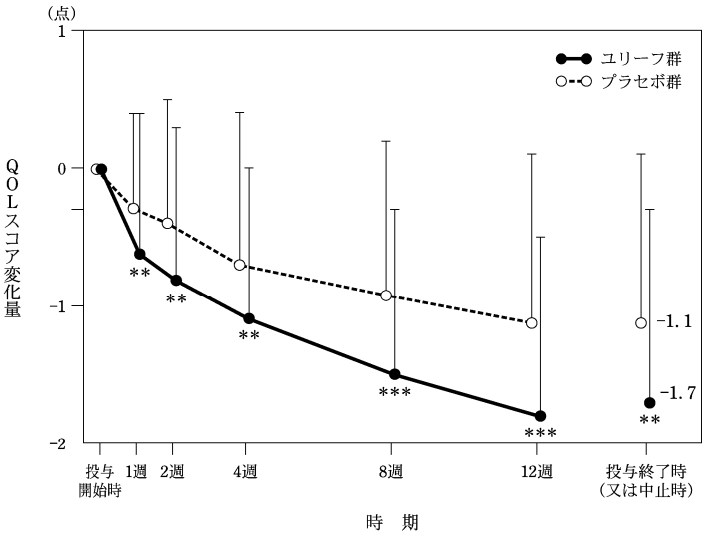


変化量＝投与終了時（又は中止時）－投与開始時
Mean±SD　**：p＜0.01　2標本t検定



変化量＝投与終了時（又は中止時）－投与開始時
Mean±SD　**：p＜0.01　2標本t検定

排尿症状：4項目（残尿感, 尿線途絶, 尿勢低下, 腹圧排尿）の合計スコア
蓄尿症状：3項目（昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿）の合計スコア



変化量＝対象週あるいは投与終了時（又は中止時）－投与開始時
Mean＋SD　**:p＜0.01　***:p＜0.001　2標本t検定（プラセボ群との比較）

QOL スコア測定値の推移

投与群	投与開始時	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	投与終了時（又は中止時）
ユリーフ	4.9±0.8 (175)	4.3±1.1 (174)	4.1±1.2 (172)	3.8±1.2 (168)	3.4±1.2 (162)	3.1±1.4 (155)	3.2±1.4 (175)
プラセボ	4.7±0.9 (88)	4.4±1.0 (88)	4.3±1.1 (88)	4.0±1.2 (86)	3.7±1.3 (82)	3.5±1.4 (82)	3.6±1.4 (88)

Mean±SD（ ）内は症例数

2）前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（社内資料）
3）Kawabe K, et al.：BJU Int 2006;98(5):1019-1024

3) 安全性試験 [4)]

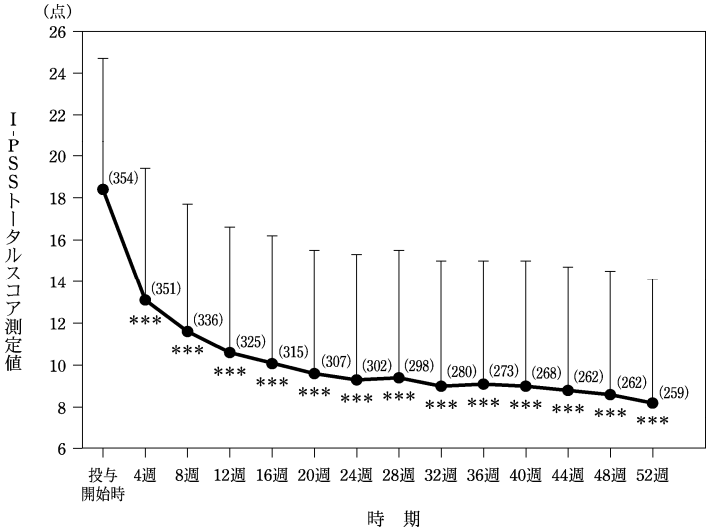
長期投与試験（52 週間投与）における成績

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 4mg を 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）、52 週間経口投与した。その結果、I-PSS トータルスコアは、投与開始時、投与 4 週後、12 週後、28 週後及び 52 週後でそれぞれ 18.4±6.3、13.1±6.3、10.6±6.0、9.4±6.1 及び 8.2±5.7 と推移し、52 週にわたり自覚症状の有意な改善効果が持続した。また、QOL スコア及び最大尿流率も 52 週にわたり有意に改善した。

また、ユリーフカプセルを 8mg/日から 4mg/日へ減量し、その後再増量されなかった症例を減量例、投与中一度も減量されなかった症例を非減量例として、I-PSS トータルスコアの推移を比較したところ、減量例は非減量例よりも効果はやや劣るものの、いずれも 52 週にわたり有意な改善効果が持続した。

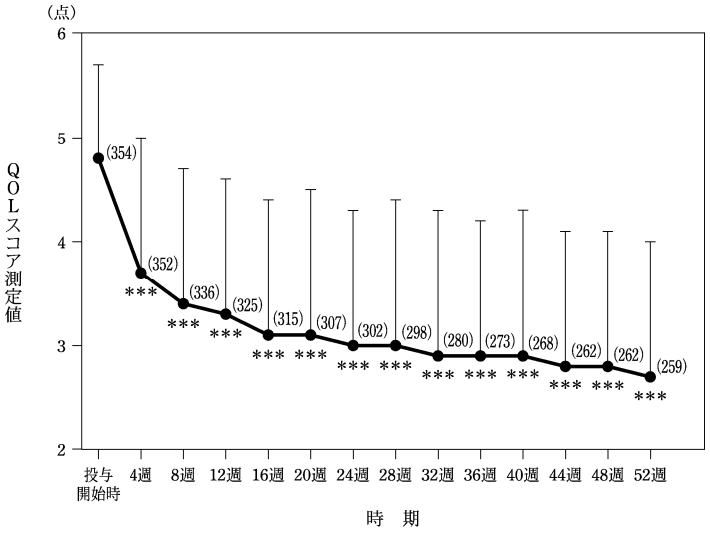
なお、長期投与に伴う遅発性の危惧すべき副作用や発現頻度の著しい増加は認められず、長期投与時の忍容性は良好であった。

I-PSS トータルスコア測定値の推移

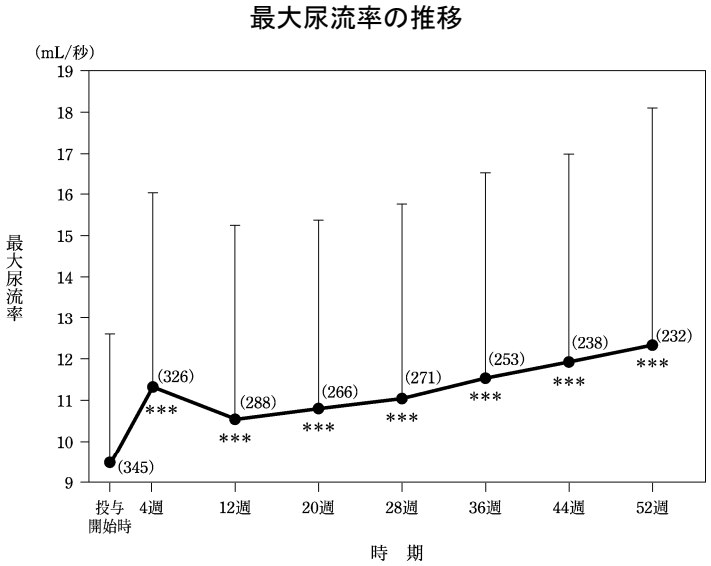


Mean＋SD　（　）内は症例数　***:p＜0.001　1標本t検定（投与開始時との比較）

QOL スコア測定値の推移



Mean＋SD　（　）内は症例数　***:p＜0.001　1標本t検定（投与開始時との比較）



Mean＋SD　(　)内は症例数　***:p＜0.001　1標本t検定(投与開始時との比較)

4) 河邉香月ほか：泌尿器外科 2006;19(2):153-164

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）

①使用成績調査

（安全性）

安全性解析対象症例 4,280 例の副作用発現率は 11.2%（479/4,280 例）であった。本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「生殖系および乳房障害」3.6%（154 例、内訳：射精障害 103 件及び逆行性射精症 50 件等）、「胃腸障害」3.3%（141 例、内訳：下痢 111 件等）、「神経系障害」2.0%（87 例、内訳：浮動性めまい 45 件及び体位性めまい 29 件等）、「呼吸器，胸郭および縦隔障害」1.1%（46 例、内訳：鼻閉 44 件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.8%（33 例、内訳：口渇 29 件等）、「腎および尿路障害」0.5%（20 例、内訳：尿意切迫 8 件及び頻尿 7 件等）であった。

（有効性）

安全性解析対象症例から、全般改善度評価不能の 304 例を除外した 3,976 例を有効性解析対象症例とした。

無効率：全般改善度は、各症例の観察終了時点において、本剤投与開始後の臨床経過を担当医師が総合的に判断し、「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の 4 段階で判定された。「不変」又は「悪化」と評価された症例の割合（以下、「無効率」）は 14.4%（571/3,976 例）であった。

I-PSS トータルスコア：投与開始時と最終評価時（本剤投与 12 週後）の I-PSS トータルスコア変化量（平均±標準偏差、以下同様）は−7.5±6.3 であった。

QOL スコア：評価時点の排尿状態に対する患者自身の満足度を示し、0～6 点までの 7 段階で評価された。投与開始時と最終評価時（本剤投与 12 週後）の QOL スコア変化量は−1.9±1.5 であった。

②特定使用成績調査

（安全性）

安全性解析対象症例 3,571 例の副作用発現率は 11.4%（408/3,571 例）であった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」3.7%（131 例、内訳：下痢 103 件等）、「生殖系および乳房障害」3.0%（108 例、内訳：射精障害 85 件等）、「神経系障害」2.1%（76 例、内訳：浮動

性めまい 41 件及び体位性めまい 31 件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.3%（46 例、内訳：口渇 33 件等）、「呼吸器，胸郭および縦隔障害」1.2%（43 例、内訳：鼻閉 37 件等）であった。

（有効性）

安全性解析対象症例から、全般改善度評価不能 195 例、適応外使用（尿道狭窄）1 例の計 196 例を除いた 3,375 例を有効性解析対象症例とした。

無効率：全般改善度は、各症例の観察終了時点において、使用成績調査と同様に評価された。無効率は 23.5%（793/3,375 例）であった。

I-PSS トータルスコア：投与開始時と最終評価時の I-PSS トータルスコア変化量（平均±標準偏差、以下同様）は−7.5±7.3 であった。

QOL スコア：開始時と最終評価時の QOL スコア変化量は−1.9±1.6 であった。

Qmax：投与開始時と最終評価時の Qmax 変化量は 1.9±5.4mL/秒であった。

残尿量：投与開始時と最終評価時の残尿量の変化量は−29.2±115.0mL であった。

なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

α_1遮断薬

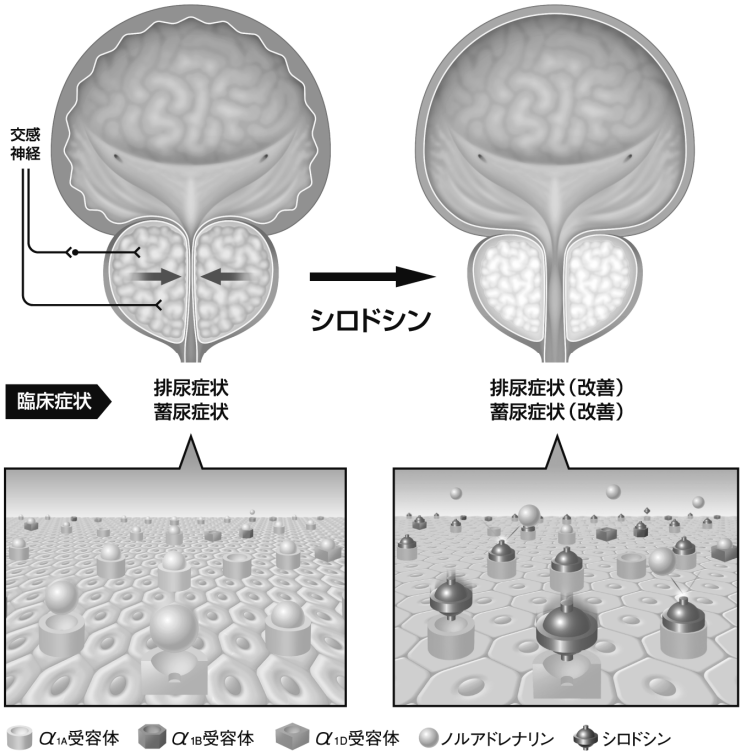
（プラゾシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物、ウラピジル、タムスロシン塩酸塩、ナフトピジル等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

シロドシンは下部尿路組織である前立腺、尿道及び膀胱三角部のα_{1A}受容体サブタイプに選択的に結合して交感神経系の伝達を遮断することにより、下部尿路組織平滑筋の緊張を緩和し、尿道内圧の上昇を抑制して前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

下部尿路におけるシロドシンの作用機序



監修：労働者健康福祉機構熊本労災病院　医療情報部　部長　吉田　正貴

1) α_{1A}受容体選択性（*in vitro*）[8)]

ヒトα_1受容体サブタイプ（α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}受容体）をそれぞれ発現させたマウス由来のLM(tk-)細胞の膜分画を用いて、α_1遮断薬であるプラゾシン塩酸塩のトリチウム標識体（^{3}H-プラゾシン）を放射性リガンドとして置換実験を実施し、ヒトα_1受容体サブタイプに対する親和性を検討した。さらにヒトα_1受容体サブタイプに対する選択性（α_{1A} / α_{1B}比及びα_{1D} / α_{1B}比）を算出した。その結果、シロドシンはα_{1B}受容体に対するα_{1A}受容体の選択性は162倍であり、α_{1A}受容体に対して高い親和性を示した。

α1受容体サブタイプに対する親和性及び選択性

薬　剤	K_i(nM)			α1受容体サブタイプ選択性 a)	
	α1A受容体	α1B受容体	α1D受容体	α1A／α1B比	α1D／α1B比
シロドシン	0.039	6.5	2.2	162	2.95
タムスロシン塩酸塩	0.012	0.12	0.030	9.55	3.80
ナフトピジル	23	7.8	4.4	0.372	1.78
プラゾシン塩酸塩	0.12	0.028	0.078	0.204	0.316

Mean　n=3

a) サブタイプ選択性（α1A/α1B比及びα1D/α1B比）は濃度換算後の比、
すなわち 10^M（M=pK_i（α1Aあるいはα1D）－pKi（α1B））により算出した。

2) 臓器選択性（*in vitro*）[9]

ヒト前立腺及び腸間膜動脈の組織標本を用いて、神経伝達物質であるノルアドレナリン誘発収縮反応に対する各α1遮断薬の拮抗作用を検討した。前立腺におけるシロドシンのノルアドレナリン誘発収縮に対する拮抗作用は腸間膜動脈におけるそれの148倍であり、前立腺に対する高い選択性が示された。

臓器選択性

薬　剤	ヒト摘出臓器、K_b(nM)		前立腺選択性※
	前立腺	血管（腸間膜動脈）	
シロドシン	0.23	34.0	148
タムスロシン塩酸塩	0.17	0.44	2.6

Mean　n=4～5　※血管／前立腺親和性

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 下部尿路組織（前立腺、尿道及び膀胱三角部）に対する作用（ウサギ、ラット）[8]

ウサギ及びラットから摘出した各種臓器標本のノルアドレナリン誘発収縮反応に対する各α1遮断薬の拮抗作用を検討した。シロドシンは下部尿路組織（前立腺、尿道、膀胱三角部）において、ノルアドレナリン誘発収縮を強力に抑制し、シロドシンの下部尿路（α1A受容体）選択性は、脾臓（α1B受容体）及び胸部大動脈（α1D受容体）のそれと比較して高かった。

ノルアドレナリン誘発収縮に対する拮抗作用

薬　剤	pA_2又はpK_b値				
	α1A受容体			α1B受容体	α1D受容体
	前立腺 a)	尿道 a)	膀胱三角部 a)	脾臓 b)	胸部大動脈 b)
シロドシン	9.60±0.05 c)	8.71±0.09	9.35±0.15 c)	7.15±0.05	7.88±0.05
タムスロシン塩酸塩	9.93±0.07 c)	9.00±0.06	9.48±0.14 c)	8.64±0.06	9.82±0.06
ナフトピジル	6.69±0.05 c)	6.48±0.11	6.80±0.07	6.30±0.07	7.48±0.06
プラゾシン塩酸塩	7.91±0.02	7.96±0.04	8.10±0.05	9.34±0.13	9.17±0.06

Mean±SE　n=4～5　a) ウサギ　b) ラット　c) pKb値

臓器選択性

薬　剤	下部尿路選択性 a)					
	前立腺		尿道		膀胱三角部	
	vs.脾臓	vs.大動脈	vs.脾臓	vs.大動脈	vs.脾臓	vs.大動脈
シロドシン	282	52	36	6.8	158	30
タムスロシン塩酸塩	19	1.3	2.3	0.2	6.9	0.5
ナフトピジル	2.5	0.2	1.5	0.1	3.2	0.2
プラゾシン塩酸塩	0.04	0.05	0.04	0.06	0.06	0.09

a) 下部尿路選択性は濃度換算後の比、すなわち 10^{M}（M=pA_2 又は pK_b（前立腺、尿道あるいは膀胱三角部）－pA_2（脾臓あるいは大動脈））により算出した。

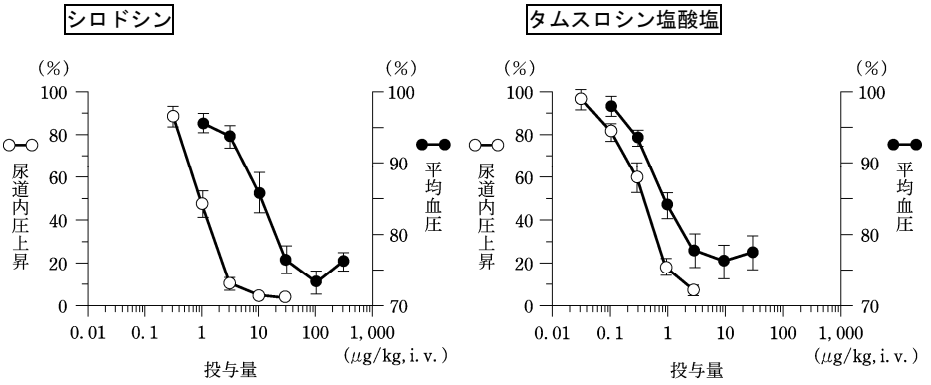
2) 尿道内圧に対する作用（ラット、イヌ）[10,11]

①フェニレフリン誘発尿道内圧上昇及び血圧に対する作用（ラット）

麻酔下の SD 系雄性ラットにα1 刺激薬であるフェニレフリンを大腿静脈より投与し、前立腺部尿道内圧の上昇（尿道閉塞の指標）を観察した。各α1 遮断薬をフェニレフリン投与の 5 分前に大腿静脈より投与し、フェニレフリン誘発尿道内圧上昇に対する抑制作用を検討した。また、麻酔下の別個体を用いて、各α1 遮断薬の血圧に対する影響を検討した。

その結果、シロドシンはフェニレフリン誘発尿道内圧上昇を用量依存的に抑制し、より高い用量でのみ血圧低下作用を示した。また、尿道内圧上昇に対する抑制作用と血圧低下作用との比（ED_{15}/ID_{50}）から下部尿路選択性を算出したところ、シロドシンの下部尿路選択性は 11.7 倍であった。

フェニレフリン誘発尿道内圧上昇及び血圧に対する作用（静脈内投与）



○—○ 尿道内圧上昇、各薬剤投与前のフェニレフリン誘発尿道内圧上昇の平均値を100%とした。
●—● 平均血圧、各薬剤投与前の平均血圧の平均値を100%とした。
Mean±SE　n=4～5

下部尿路選択性（静脈内投与）

薬　剤	尿道内圧上昇 ID_{50}(μg／kg)a)	平均血圧 ED_{15}(μg／kg)b)	下部尿路選択性 (ED_{15}／ID_{50})
シロドシン	0.932	10.9	11.7
タムスロシン塩酸塩	0.400	0.895	2.24

Mean　n=5

a) ID_{50} 値：尿道内圧上昇を 50%抑制する用量

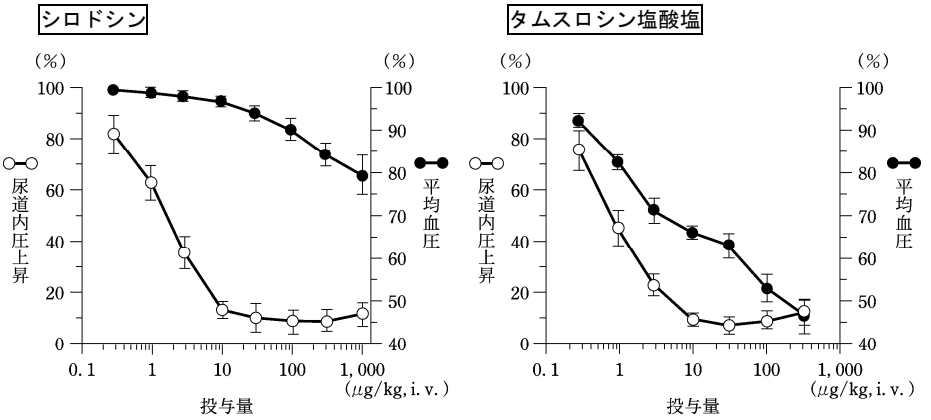
b) ED_{15} 値：平均血圧を 15%低下させる用量

② 下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇及び血圧に対する作用（イヌ）

麻酔下の雄性ビーグル犬の下腹神経（前立腺収縮を司る交感神経）を電気刺激して誘発した前立腺部尿道内圧上昇と平均血圧の変化を観察した。各 α_1 遮断薬を前足の静脈（橈側皮静脈）から 30 分毎に漸増投与し、下腹神経刺激による尿道内圧上昇及び血圧に対する影響を比較した。

その結果、シロドシンは下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇を用量依存的に抑制し、その用量は血圧低下作用のそれに比較して低かった。また、下部尿路選択性（ED_{15}/ID_{50}）を算出したところ、シロドシンの下部尿路選択性は 237 倍であった。

下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇及び血圧に対する作用（静脈内投与）



○—○ 尿道内圧上昇、各薬剤投与前の下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇の平均値を100%とした。
●—● 平均血圧、各薬剤投与前の平均血圧の平均値を100%とした。
Mean±SE n=4～5
各用量投与後30分間で最大反応を示した値を使用した。

下部尿路選択性（静脈内投与）

薬　剤	尿道内圧上昇 ID_{50}(μg／kg)[a]	平均血圧 ED_{15}(μg／kg)[b]	下部尿路選択性 (ED_{15}／ID_{50})
シロドシン	1.86	440	237*
タムスロシン塩酸塩	0.908	0.837	1.21

Mean　n=4～5

a) ID_{50} 値：尿道内圧上昇を 50%抑制する用量

b) ED_{15} 値：平均血圧を 15%低下させる用量

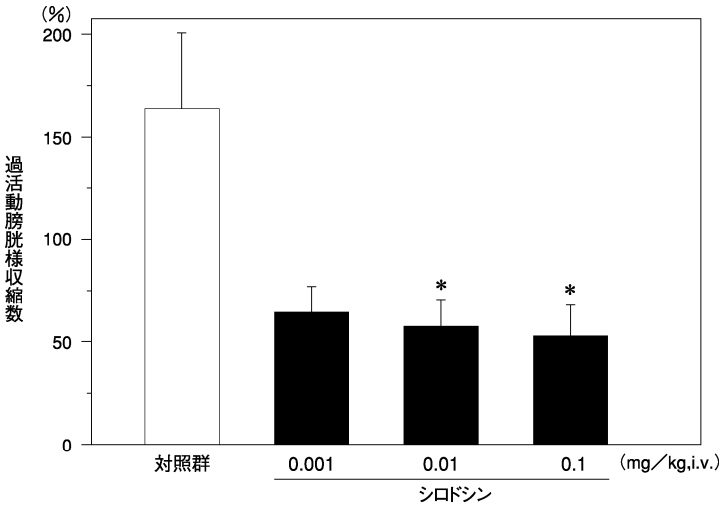
＊：$p<0.05$　タムスロシン塩酸塩投与群との間の Aspin-Welch の t 検定（両側検定）

3) 前立腺肥大モデルに対する作用（ラット）[7)]

SD 系雄性ラットに性ホルモン（テストステロン及びエストラジオール）を反復投与して、前立腺肥大モデルを作製した。麻酔下にて膀胱内に挿入したカニューレより生理食塩液を持続注入（3.6mL/hr）し、蓄尿時の過活動膀胱様収縮数に対する影響を検討した。シロドシンもしくはその溶媒（対照群）は大腿静脈より投与した。

その結果、シロドシンは 0.01mg/kg 以上の静脈内投与により、蓄尿時の過活動膀胱様収縮数を対照群のそれに比較して有意に減少させた。

過活動膀胱様の収縮数に対する作用（静脈内投与）



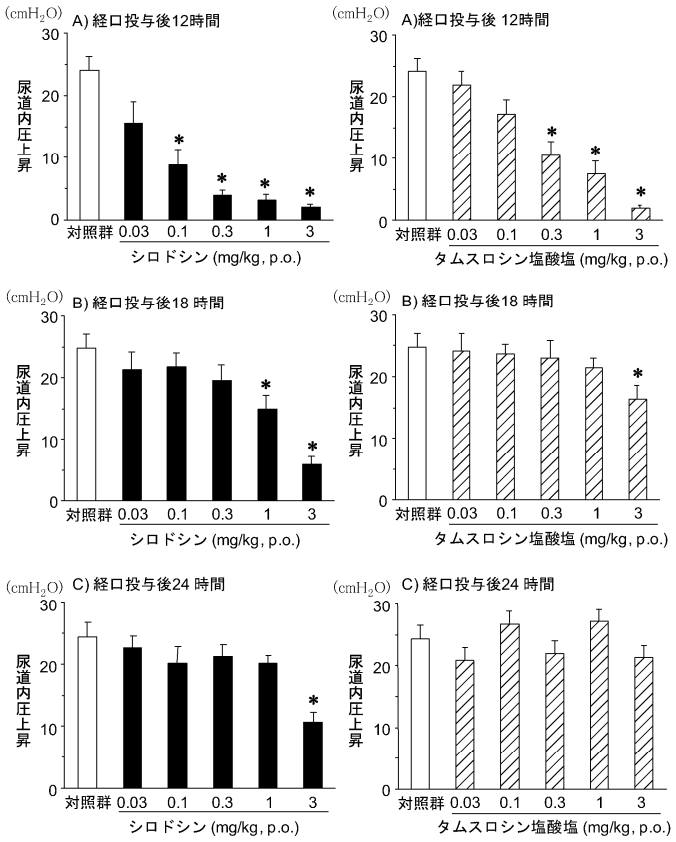
Mean±SE　n＝8～10
図中の各値は，溶媒及びシロドシンの投与前値を100とした比率（%）
＊：p<0.05　Dunnettの多重比較検定（両側検定，対照群との比較）

(3)作用発現時間・持続時間

尿道内圧上昇抑制作用の持続性（ラット）[12)]

SD 系雄性ラットに各α1遮断薬を経口投与し、投与後 12、18 及び 24 時間に麻酔下にてα1刺激薬であるフェニレフリンを大腿静脈より投与し、前立腺部尿道内圧の上昇を測定し、各α1遮断薬の作用持続性を観察した。その結果、シロドシンは 0.1 mg/kg では投与後 12 時間、1 mg/kg では 18 時間、3 mg/kg では 24 時間まで対照群に対してフェニレフリン誘発尿道内圧上昇を有意に抑制した。

フェニレフリン誘発尿道内圧上昇抑制作用の持続性



Mean＋SE　n=8
＊: p<0.05　対照群との間のWilliamsの多重比較検定（両側検定）

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 [13)]

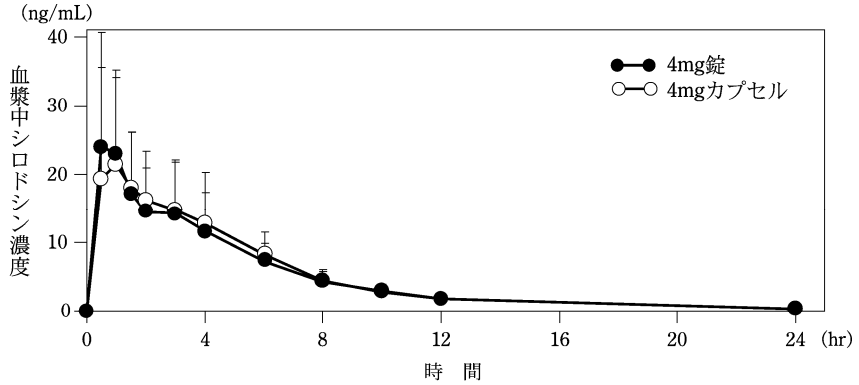
0.9 時間（健康成人男性、空腹時ユリーフ錠 4mg 単回経口投与）

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験①（健康成人、空腹時）[13)]

健康成人男性（20～35 歳）27 例に、クロスオーバー法により、ユリーフ錠 4mg 及びユリーフカプセル 4mg を空腹時に単回投与したとき、最高血漿中シロドシン濃度（Cmax）は 29.3 及び 28.9ng/mL、血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48hr}$）は 122.9 及び 125.4ng･hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.92936～1.05133 及び 0.91528～1.16615 であり生物学的に同等であることが確認された。なお、血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

単回経口投与時（4mg 錠又は 4mg カプセル）の血漿中シロドシン濃度推移（空腹時）



Mean＋SD　n=27（12hr及び24hrについては26例）

単回経口投与時の薬物動態パラメータ（空腹時）

剤　形	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ a) (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ユリーフ錠 4mg	29.3±13.9	122.9±39.3	0.9±0.7	5.8±3.4
ユリーフカプセル 4mg	28.9±14.7	125.4±40.1	1.3±0.9	5.9±4.0

Mean±SD　n=27

a）27 例中 1 例の被験者については $AUC_{0\text{-}10hr}$ を $AUC_{0\text{-}48hr}$ として集計

2) 生物学的同等性試験②（健康成人、空腹時）[14)]

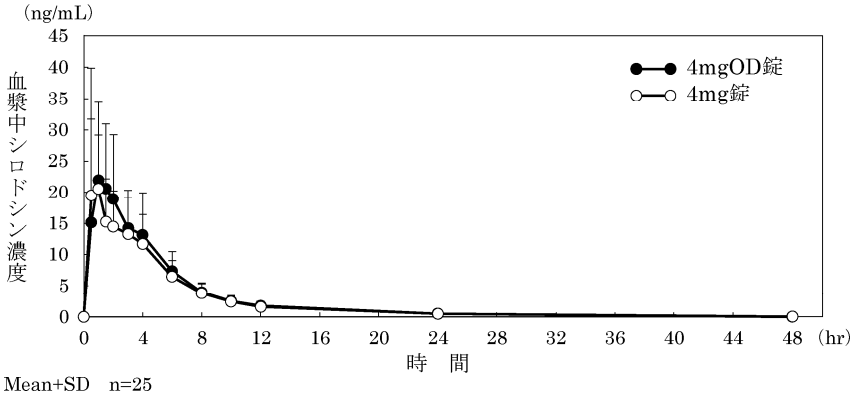
ユリーフ OD 錠 4mg（水なし又は水で服用）とユリーフ錠 4mg（標準製剤、水で服用）をクロスオーバー法によりそれぞれを 1 錠（シロドシンとして 4mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して、血漿中シロドシン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}48hr}$、Cmax）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

健康成人男性に空腹時 4mg OD 錠（水なしで服用）又は 4mg 錠（水で服用）
単回投与時の薬物動態パラメータ

薬剤名（用法）	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ユリーフ OD 錠 4mg（水なしで服用）	31.58±21.57	126.73±44.54	1.46±0.88	6.60±3.64
ユリーフ錠 4mg（水で服用）	27.25±7.70	115.08±33.72	1.18±1.00	6.41±2.66

Mean±SD　n=25

健康成人男性に空腹時 4mg OD 錠（水なしで服用）又は 4mg 錠（水で服用）
単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移



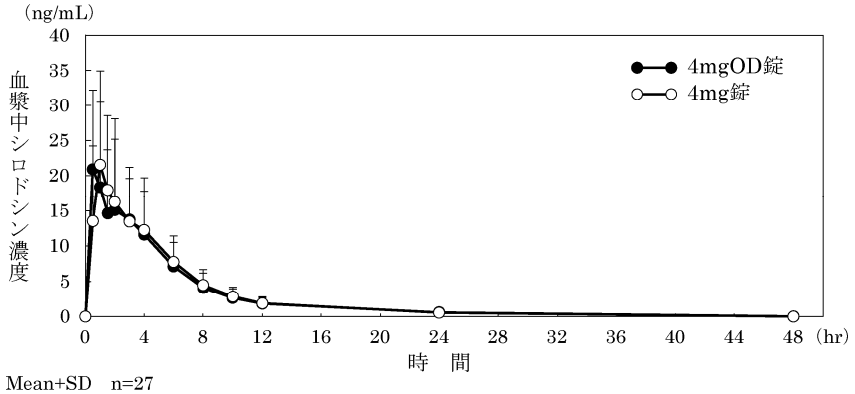
Mean+SD　n=25

健康成人男性に空腹時 4mg OD 錠（水で服用）又は 4mg 錠（水で服用）
単回投与時の薬物動態パラメータ

薬剤名（用法）	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ユリーフ OD 錠 4mg（水で服用）	24.90±12.02	121.31±52.25	1.04±0.88	7.02±2.54
ユリーフ錠 4mg（水で服用）	26.31±13.88	123.46±53.39	1.54±1.33	6.02±2.39

Mean±SD　n=27

健康成人男性に空腹時 4mg OD 錠（水で服用）又は 4mg 錠（水で服用）
単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移



Mean+SD　n=27

3) 単回投与時の薬物動態（健康成人、空腹時）[7,15]

健康成人男性（20～29 歳）に、ユリーフカプセル 0.5mg から 12mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中シロドシン濃度は投与量の増加に伴って上昇し、それに伴い Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$も増加し、線形性を示した。また、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は 0.9～2.3 時間であり、消失半減期（$t_{1/2}$）は 3.0～6.5 時間であった。

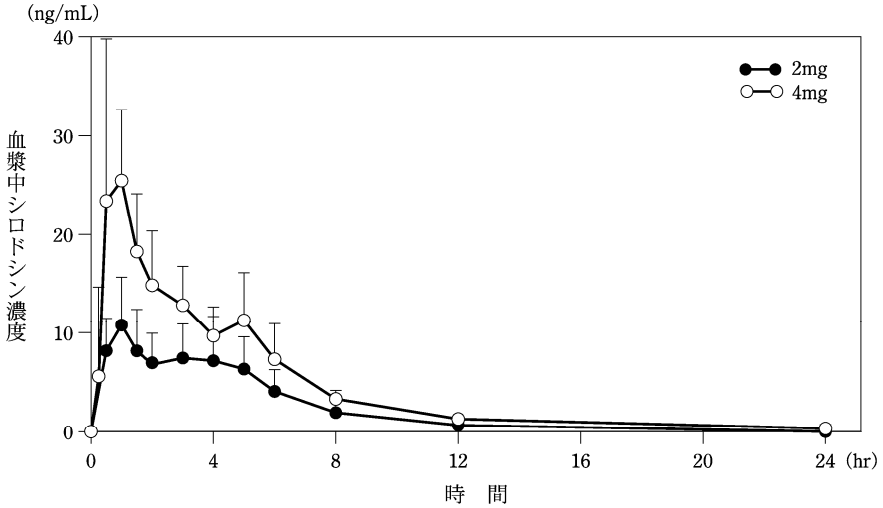
単回経口投与時の薬物動態パラメータ（空腹時）

用量 (mg)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5	3.9±2.7	18.1±9.1	1.6±1.7	3.1±1.3
1	5.5±2.3	25.2±6.3	1.6±1.7	4.2±4.0
1.5	10.3±3.9	47.6±15.6	0.9±0.4	3.1±1.1
2	12.1±3.9	57.4±21.7	1.3±0.9	3.0±1.4
2.5	20.6±6.0	97.8±25.7	1.3±1.0	6.5±2.3
4	32.1±8.3	112.4±13.9	1.4±1.8	4.7±2.7
8	59.3±17.5	321.9±75.9	2.3±1.7	4.5±0.4
12	136.4±53.8	552.0±101.6	2.1±1.7	4.9±0.7

Mean±SD　n=6

ユリーフカプセル 2mg 又は 4mg を単回経口投与したときの血漿中シロドシン濃度推移は下図に示すとおりであった。なお、血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

単回経口投与時（2mg 又は 4mg）の血漿中シロドシン濃度推移（空腹時）

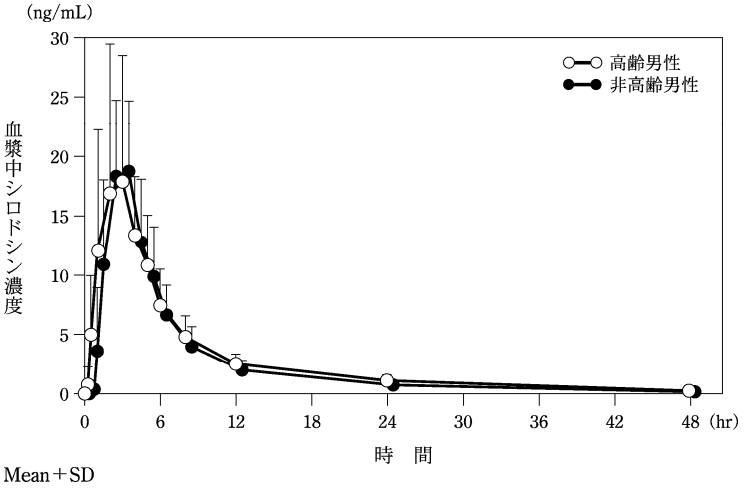


Mean＋SD　n=6

4) 高齢者における薬物動態（食後）[15)]

高齢男性（65～75 歳）及び非高齢男性（21～31 歳）にユリーフカプセル 4mg を朝食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、高齢男性では Tmax は 2.5 時間、$t_{1/2}$ は 10.5 時間であった。高齢男性におけるシロドシンの薬物動態は非高齢男性と比較して明らかな違いは認められなかった。なお、血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

高齢男性及び非高齢男性における血漿中シロドシン濃度推移（食後、単回投与）



高齢男性及び非高齢男性における薬物動態パラメータ（食後、単回投与）

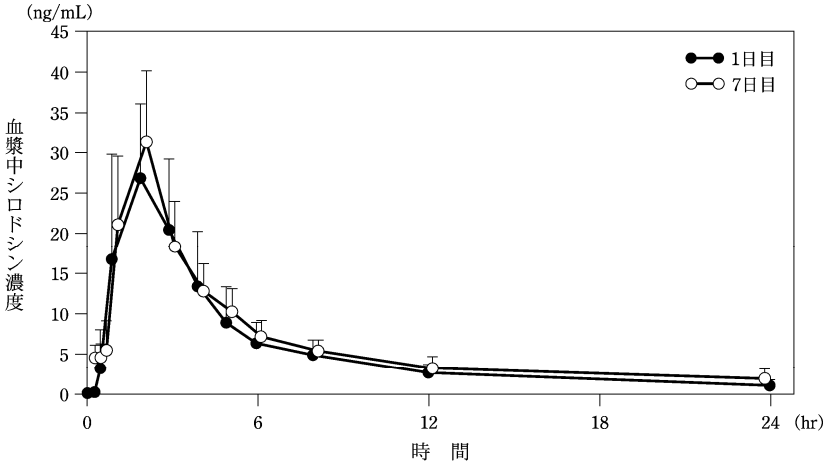
	Cmax (ng／mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢男性 (n=12)	21.8±11.6	142.4±54.7	2.5±1.4	10.5±4.0
非高齢男性 (n=9)	20.5±6.5	121.5±38.1	2.3±0.5	8.7±3.1

Mean±SD

5) 反復投与時の薬物動態（健康成人、食後）[15)]

健康成人男性（20～25 歳）にユリーフカプセル 1 回 4mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（1 日目及び 7 日目は 1 日 1 回朝食摂取 30 分後、2～6 日目は 1 日 2 回朝食及び夕食摂取 30 分後）したとき、血漿中濃度は投与 3 日後には定常状態に達した。なお、初回投与からの累積率（積み重なり補正後の定常状態時 Cmax/初回投与時 Cmax）は 1.1 倍であり、臨床上問題となる蓄積性はほとんどないと考えられた。なお、血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

反復経口投与時の血漿中シロドシン濃度推移（食後）



Mean＋SD　n=5

反復経口投与時の薬物動態パラメータ（食後）

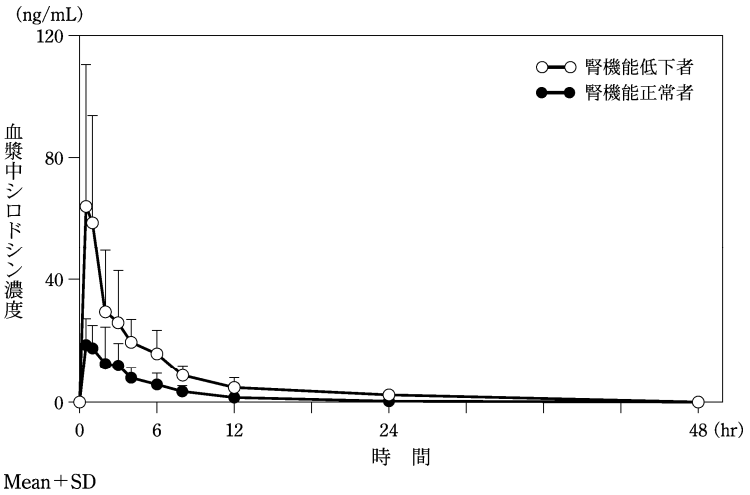
測定日	Cmax (ng／mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
1日目	26.8±9.2	143.9±57.1	2.2±0.5	6.9±3.1
7日目	31.5±8.8 (28.7±7.6)	186.7±67.2 [a)] (134.3±39.0)	2.0±0.0 (2.0±0.0)	10.4±3.9 (10.4±4.6)

Mean±SD　n=5
(　)内の値は6日目までの積み重なり濃度を差し引いた濃度推移から得られた結果を示した。
a) 7日目のAUC_{0-48hr}

6) 腎機能低下者における薬物動態 [7,15]

腎機能低下者（Ccr:27～49mL/min、53～72 歳）及び腎機能正常者（Ccr:125～176mL/min、21～46 歳）にユリーフカプセル 4mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能低下者では腎機能正常者に比べて、血漿中総薬物濃度の上昇が認められた（Cmax 3.1 倍、$AUC_{0-\infty}$ 3.2 倍）。腎機能低下者では、腎機能正常者に比べて α_1-酸性糖タンパク濃度が高く、Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$と高い正の相関を示した。シロドシンの主な結合タンパクは α_1-酸性糖タンパクであり（「Ⅶ.2.(7)血漿蛋白結合率（*in vitro*）」参照）、腎機能低下者における血漿中総薬物濃度の上昇は血清中 α_1-酸性糖タンパク濃度の上昇に起因するものと考えられた。なお、シロドシンの薬効及び副作用発現に直接関与すると考えられる血漿中非結合形シロドシン濃度の上昇は総薬物濃度の上昇より小さなものであった（Cmax 1.5 倍、$AUC_{0-\infty}$ 2.0 倍）。なお、血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

腎機能低下者及び腎機能正常者における血漿中シロドシン総薬物濃度推移

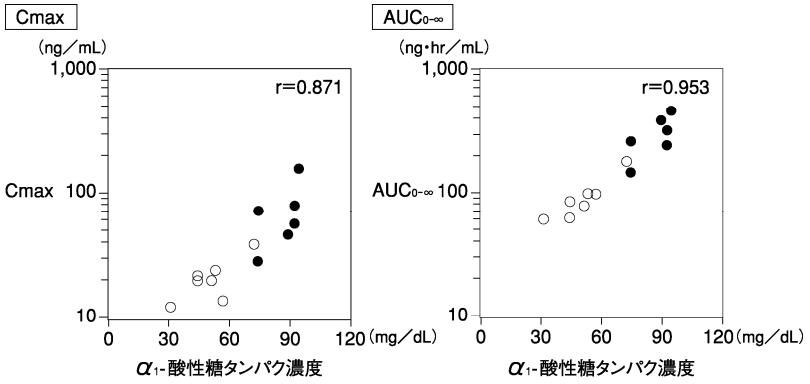


腎機能低下者及び腎機能正常者における薬物動態パラメータ

	Cmax (ng／mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
腎機能低下者 (n=6)	72.22±44.12 (1.48±1.30)	305.76±115.38 (6.34±3.43)	0.67±0.26 (0.83±0.26)	7.55±1.50 (8.71±3.94)
腎機能正常者 (n=7)	21.51±8.52 (0.71±0.13)	94.75±41.28 (2.96±1.09)	0.86±0.56 (0.86±0.56)	3.94±1.57 (4.39±1.34)

Mean±SD　(　)内の値は血漿中非結合形シロドシン

α_1-酸性糖タンパク濃度と血漿中シロドシン総薬物濃度の Cmax と $AUC_{0-\infty}$との相関



●腎機能低下者(n=6)　○腎機能正常者(n=7)

7) 外国人の薬物動態

健康成人男性（外国人）にユリーフカプセルを食後に経口投与した結果、日本人の薬物動態プロファイルと類似した結果を示し、薬物動態に大きな人種差は認められなかった。

(4)中毒域

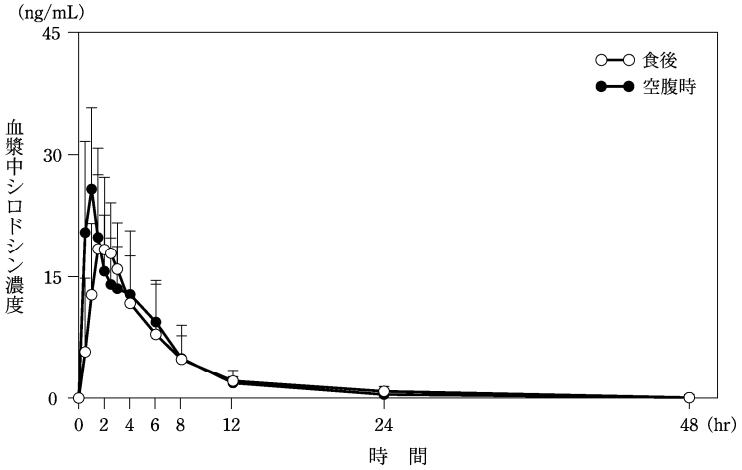
該当資料なし

(5)食事･併用薬の影響

1) 食事の影響 [15)]

健康成人男性（20～28 歳）11 例に、非盲検クロスオーバー法により、ユリーフカプセル 4mg を食後（朝食摂取 30 分後）又は空腹時（投与前 12 時間以上絶食）に単回経口投与したとき、食後投与及び空腹時投与でそれぞれ、Cmax は 23.0 及び 28.0ng/mL、$AUC_{0\text{-}48hr}$ は 128.8 及び 135.9ng･hr/mL、Tmax は 2.1 及び 1.4 時間、$t_{1/2}$ は 6.0 及び 4.7 時間であった。

食後及び空腹時における単回経口投与時の血漿中シロドシン濃度推移



Mean＋SD n=11

食後及び空腹時における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与条件	Cmax (ng／mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng･hr／mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
食後	23.0±10.8	128.8±64.1	2.1±0.7	6.0±4.8
空腹時	28.0±9.6	135.9±55.4	1.4±1.1	4.7±3.7

Mean±SD n=11

2) 併用薬の影響 [15)]

①ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）併用

＜参考：外国人データ＞

健康成人男性（20～45 歳）16 例にケトコナゾール 200mg（1 日 1 回）4 日間経口投与し、2 日目にユリーフカプセル 4mg を単回経口投与した場合、併用時のシロドシンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、本剤単独投与時に比べてそれぞれ 3.7 倍及び 2.9 倍に増加した。

②ジゴキシン併用

＜参考：外国人データ＞

健康成人男性（20～42 歳）16 例にユリーフ 8mg（4mg カプセルを 1 日 2 回経口投与）とジゴキシン 0.25mg（1 日 1 回経口投与）を 8 日間併用した場合、ユリーフはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(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

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での薬物動態 [16)]

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にユリーフカプセルを 1 回 4mg、1 日 2 回、52 週間投与する長期投与試験において、探索的な母集団薬物動態解析（258 例）を行ったところ、定常状態時の投与 2 時間後及び 12 時間後のシロドシン推定血漿中濃度は、それぞれ 26.6ng/mL 及び 6.9ng/mL であった。

その際、クリアランスは体重、年齢、CRP、ALT（GPT）及び血清クレアチニンによって、分布容積は体重、年齢、CRP 及び ALT（GPT）によって影響を受けることが示唆された。また、これらの影響因子のうち、ALT（GPT）の上昇（23→83IU/L）によりクリアランス及び分布容積は、それぞれ約 47%及び約 27%低下する可能性が示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメントモデルで解析した。

(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 [15)]

健康成人男性（20～28 歳）11 例にシロドシン溶液（2mg 含有）を 4 時間静脈内点滴投与及びユリーフカプセル 4mg を単回経口投与したときのシロドシンの $AUC_{0\text{-}\infty}$から算出したバイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 32.2±11.3%であった。

(4)消失速度定数 [13)]

健康成人男性（20～28 歳）に、ユリーフ錠 4mg、カプセル 4mg を経口投与したときの消失速度定数はそれぞれ 0.15 及び 0.16/hr であった。

(5)クリアランス

健康成人男性（20～28 歳）11 例にシロドシン溶液（2mg 含有）を 4 時間静脈内点滴投与して求めた全身クリアランス（平均値±標準偏差）は 167.0±33.8mL/min であった。

(6)分布容積

健康成人男性（20～28 歳）11 例にシロドシン溶液（2mg 含有）を 4 時間静脈内点滴投与して求めた分布容積（平均値±標準偏差）は 49.5±17.3L であった。

(7)血漿蛋白結合率（*in vitro*） [15)]

ヒト血漿に対するタンパク結合率は 95.6%（100ng/mL 添加時：限外濾過法）であった。なお、主な結合タンパクは α_1-酸性糖タンパクであった。

3. 吸　収

吸収部位

該当資料なし

＜参考：動物データ＞［ラット］[7)]

^{14}C-シロドシン（1mg/kg）をラットの消化管各部位のループ内に投与し、投与 4 時間後に各ループ内に残存する放射能を測定した。胃、十二指腸、空腸及び回腸ループにはそれぞれ 91.0%、16.8%、31.1%及び 24.5%の放射能が残存しており、シロドシンは小腸全体から吸収され、胃からの吸収は低いと考えられた。

吸収率

該当資料なし

＜参考：動物データ＞［ラット］[17]

雄性ラットに ^{14}C-シロドシン（1mg/kg）を経口投与及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比より算出した吸収率は 28%であった。

腸肝循環

該当資料なし

＜参考：動物データ＞［ラット］[7]

ラットに ^{14}C-シロドシン（1mg/kg）を経口投与して得られた胆汁を、別に胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に投与した。投与放射能の 15.9%及び 11.8%がそれぞれ胆汁及び尿中に排泄されたことから、腸肝循環による再吸収率は胆汁中と尿中排泄量の総和である 27.7%と考えられた。

4. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞［ラット］[7]

^{14}C-シロドシン（1mg/kg）をラットに単回経口投与したときの大脳、小脳及び脊髄中放射能濃度は血漿中濃度より低く、中枢神経系への移行性は低いと考えられた。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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：動物データ＞［ラット］[7]

^{14}C-シロドシン 1mg/kg を雄性ラットに単回経口投与したときの、各臓器・組織中の放射能濃度は下表のとおりであった。

^{14}C-シロドシン単回経口投与時の臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度（ng eq.／g or mL）				
	0.5 hr	4 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血漿	26.4±16.6	45.9±5.2	5.5±1.8	2.3±0.1	N.D.
血液	17.7±11.4	33.1±4.5	3.5±0.8	2.5±0.4	N.D.
大脳	4.3±2.5	10.5±1.3	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	4.2±2.2	10.0±1.5	0.9±0.3	0.7±0.3	N.D.
脊髄	3.2±1.3	8.2±1.7	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	33.0±18.0	288.4±111.7	33.7±36.7	N.D.	N.D.
眼球	6.1±3.7	26.9±7.1	2.8±0.2	0.8±0.4	0.9±0.1
ハーダー腺	20.1±8.2	127.9±37.1	18.5±4.5	3.5±1.0	3.7±1.5
甲状腺	32.9±14.4	112.6±21.9	N.D.	N.D.	N.D.
気管	9.9±6.4	43.3±2.5	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	38.2±18.2	133.8±29.7	7.4±1.8	2.9±0.6	2.3±0.6
胸腺	9.6±5.6	29.6±5.3	3.8±0.9	2.8±0.5	2.1±0.6
心臓	42.5±26.4	140.6±25.6	4.1±1.0	2.3±0.6	2.6±0.2
肺	56.0±27.2	197.3±13.1	10.2±1.2	3.8±0.5	2.6±0.2
肝臓	551.8±291.9	1791.6±454.2	108.6±23.2	47.8±9.3	33.9±8.2
腎臓	193.7±128.0	463.4±37.3	14.3±5.8	7.1±0.1	6.2±0.8
副腎	43.7±26.9	151.6±39.2	6.4±2.3	N.D.	N.D.
脾臓	37.8±23.5	113.3±13.7	9.8±7.4	3.4±0.5	4.1±0.5
膵臓	55.2±33.0	332.7±140.8	5.3±1.0	2.9±0.5	2.7±0.3
白色脂肪	6.8±5.0	24.9±9.7	1.8±0.3	1.6±0.5	1.4±0.2
褐色脂肪	27.9±16.5	175.0±84.8	6.6±1.1	4.4±0.6	4.9±1.3
骨格筋	12.2±7.7	44.5±10.1	1.8±0.3	1.1±0.3	1.8±0.4
皮膚	11.2±6.4	37.1±7.8	5.4±0.2	3.0±0.3	3.6±0.6
骨髄	21.6±14.1	83.5±18.3	9.1±2.8	4.2±0.6	N.D.
動脈	112.2±67.8	42.3±3.6	N.D.	3.3±1.4	3.9±0.7
リンパ節	44.8±21.5	132.6±40.7	4.9±1.4	2.5±0.7	2.1±0.7
精巣	2.9±1.8	11.9±3.3	4.7±0.4	3.1±0.5	3.7±0.4
精巣上体	7.0±4.6	24.2±5.9	6.2±1.1	2.3±0.4	1.9±0.4
前立腺	27.1±20.4	49.6±12.9	5.0±1.5	2.5±0.5	1.4±0.2
輸精管	10.0±6.4	32.7±12.4	7.3±0.3	3.6±0.2	2.6±0.8
膀胱	143.6±49.6	357.3±34.6	7.5±3.4	N.D.	N.D.
胃	2326.1±1601.8	278.0±94.0	6.4±1.2	4.3±0.2	2.9±0.3
小腸	6427.9±3310.2	4971.9±4051.5	24.3±8.1	4.8±1.2	2.0±0.7
大腸	32.6±11.3	322.7±160.9	43.0±7.9	3.6±0.8	2.3±0.2

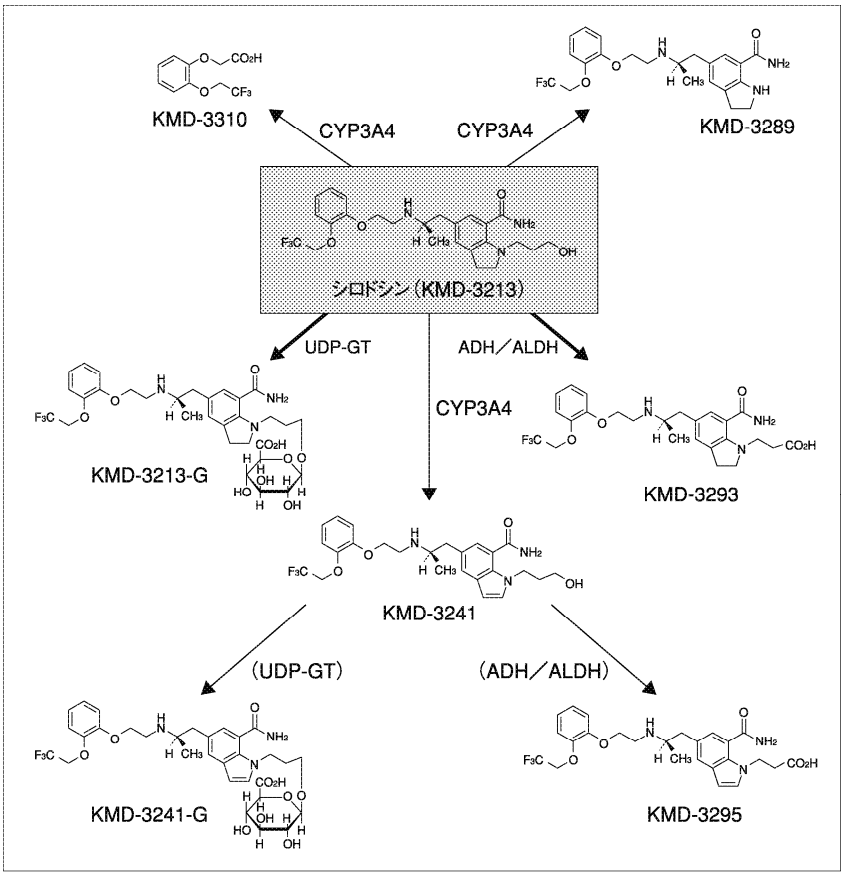
データはMean±SDを示す。　N.D.：検出限界未満

5. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路 [15)]

シロドシンの主な代謝部位は肝臓であり、主としてアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素、UDP-グルクロン酸転移酵素及び CYP3A4 により代謝され、ヒト血漿中の主な代謝物はグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物（KMD-3293）であった。

シロドシンの推定代謝経路



KMD-3213-G：KMD-3213グルクロン酸抱合体
KMD-3241-G：KMD-3241グルクロン酸抱合体
UDP-GT：UDP-グルクロン酸転移酵素（分子種UGT2B7）
ADH／ALDH：アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素
KMD-3241からの代謝酵素は推定

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 [15)]

シロドシンは主としてアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素（ADH/ALDH）、UDP-グルクロン酸転移酵素（分子種 UGT2B7）、チトクローム P4503A4（CYP3A4）により代謝される。

(3)初回通過効果の有無及びその割合 [7)]

シロドシンの全身（血液）クリアランスは、ヒトの肝血流量の約 20%程度であり、肝臓におけるアベイラビリティは約 80%と推定されたが、バイオアベイラビリティは 32.2%であった。この原因として、シロドシンの代謝には CYP3A4 及び P-糖タンパク質の関与が考えられることから、消化管での初回通過効果の寄与が大きいと考えられた。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞[15)]

健康男性（19～38 歳）6 例に、^{14}C-シロドシン 8mg を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能 $AUC_{0\text{-}12hr}$ に対する血漿中のシロドシン、シロドシンのグルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）及び酸化代謝物（KMD-3293）の $AUC_{0\text{-}12hr}$ は、それぞれ 24.0、21.9 及び 34.9%であった。その他の代謝物の割合は、いずれも 5%以下であった。

［*in vitro*］[7)]

ヒトα_1受容体各サブタイプ（α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}受容体）をそれぞれ発現させたマウス由来の LM(tk-)細胞の膜分画を用いて、^{3}H-プラゾシンを放射性リガンドとした置換実験を実施し、シロドシンの代謝物のヒトα_1受容体各サブタイプに対する親和性を評価し、選択性（α_{1A}/α_{1B}比及びα_{1A}/α_{1D}比）を算出した。その結果、シロドシンのグルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）及び KMD-3293 とも親和性は低く、効力比はそれぞれシロドシンの 1/8 及び 1/42 と選択性も低かった。

α_1受容体サブタイプに対する代謝物の親和性

薬　剤	pKi 値			効力比 a)			α_{1A}受容体サブタイプ選択性 b)	
	α_{1A}受容体	α_{1B}受容体	α_{1D}受容体	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{1A}/α_{1B}比	α_{1A}/α_{1D}比
KMD-3213-G c)	9.50±0.03	6.53±0.10	7.09±0.06	1/8	1/46	1/37	933	257
KMD-3293	8.78±0.03	6.97±0.02	7.13±0.04	1/42	1/17	1/34	64.6	44.7
KMD-3310	＜5.0	＜5.0	＜5.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
KMD-3241 d)	10.5±0.05	8.56±0.01	9.16±0.08	1.3	2.3	3.2	87.1	21.9
KMD-3289	10.2±0.02	8.92±0.01	8.87±0.02	1/2	5.4	1.6	19.1	21.4

pKi 値：Mean±SE、n=3　N.D.：算出せず

a) 効力比は KMD-3213（シロドシン）を 1 としたときの値を示す。効力比は 10^M（M＝pKi（被験薬）－pKi（KMD-3213））により算出した。

b) サブタイプ選択性（α_{1A}/α_{1B}比及びα_{1A}/α_{1D}比）は濃度換算後の比、すなわち 10^M（M＝pKi（α_{1A}）－pKi（α_{1B}あるいはα_{1D}））により算出した。

c) KMD-3213 グルクロン酸抱合体 Na を使用

d) KMD-3241 シュウ酸塩

＜参考：動物データ＞［ラット］[7)]

ラットにおいて血漿中から前立腺への移行性（前立腺組織中濃度と血漿中濃度の比）を検討したところ、シロドシンの前立腺移行性を 1 とした場合のグルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）の移行性は約 1/10（4 時間持続注入後）であった。

ヒトにおける主要代謝物のα_{1A}受容体に対する親和性及び前立腺移行性から、グルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）及び酸化代謝物（KMD-3293）はシロドシンの薬理作用発現に及ぼす影響が低いと考えられた。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

＜参考＞[7)]

健康成人男性（20～28 歳）11 例に、ユリーフカプセル 4mg を食後に単回経口投与したところ、シロドシン及び主な代謝物の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

主な代謝物の薬物動態パラメータ（食後、単回投与）

	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}48hr}$（ng･hr/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）
シロドシン	23.0±10.8	128.8±65.7	2.1±0.7	6.0±4.8
グルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）	21.6±6.7	450.2±216.3	5.6±1.9	13.0±4.7
酸化代謝物（KMD-3293）	17.1±5.9	185.6±96.4	3.7±1.6	7.6±4.0

Mean±SD

6. 排　泄

(1)排泄部位及び経路[7)]

ヒトでは尿中及び糞中に排泄される。

(2)排泄率[15)]

高齢男性（65～75 歳）12 例及び非高齢男性（21～31 歳）9 例にユリーフカプセル 4mg を朝食摂取 30 分後に単回経口投与したときの投与後 48 時間までの尿中累積排泄率は高齢者、非高齢者でそれぞれ未変化体が 2.3 及び 2.4%、シロドシンのグルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）が 1.6 及び 1.8%、酸化代謝物（KMD-3293）が 4.5 及び 4.9%であった。

＜参考：外国人データ＞[15)]

健康男性（19～38 歳）6 例に ^{14}C-シロドシン 8mg を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までに投与放射能の 33.5%が尿中に、54.9%が糞中に排泄された。

(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

シロドシンは P-糖蛋白質の基質である[17)]。

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：一般的留意事項として設定した。

このような患者では過敏症が再発する可能性が考えられるため、本剤の成分による過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.1.効能又は効果」参照

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.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 起立性低血圧のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

(2) 肝機能障害のある患者［血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）］

(3) 腎機能障害のある患者［血漿中濃度が上昇することが報告されている。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）］

(4) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤を服用している患者（「相互作用」の項参照）

解説：(1) α_1受容体遮断作用により起立時に、末梢血管の収縮が阻害されるため、このような患者では、起立性低血圧症状が発現することが考えられる。

(2) 本剤の長期投与試験における母集団薬物動態解析で、肝機能の指標である ALT（GPT）の上昇により、クリアランス及び分布容積が低下する可能性が示唆された。

（詳細は「Ⅴ.2.用法及び用量」、「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照）

なお、承認時までの排尿障害患者を対象とした臨床試験の肝機能低下者（グレード 1 以上*1）に対する部分集団解析を行った結果、副作用の発現率は「肝機能正常者」と「肝機能低下者」でほぼ同様であり、「肝機能低下者」において臨床的に問題となるような副作用は認められなかった。

（詳細は「Ⅷ.8.副作用」参照）

しかし、本剤が肝代謝型薬剤であることから、肝機能障害患者では、血漿中濃度が上昇する可能性もあり、本剤を投与する際は低用量から開始するなど慎重に投与することが必要である。

＊1：①総ビリルビン：1.6mg/dL 以上、②AST（GOT）、ALT（GPT）：50IU 以上又は基準値×1.25 以上、③γ-GTP：基準値×1.5 以上、のいずれかを満たす症例

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

(3) 本剤で腎機能低下者（Ccr：27～49mL/min）及び腎機能正常者（Ccr：125～176mL/min）を対象に行った臨床薬理試験において、腎機能低下者の血漿中シロドシンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常者のそれぞれ 3.1 倍、3.2 倍を示した。

（詳細は「**Ⅴ.2.用法及び用量**」、「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）

なお、承認時までの排尿障害患者を対象とした臨床試験において腎機能低下者（グレード 1*1 及びグレード 2*2）に対する部分集団解析を行った結果、中等度（グレード 2）までの腎機能低下者において副作用発現リスクの上昇や、臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

（詳細は「**Ⅷ.8.副作用**」参照）

しかし、腎機能障害のある患者での使用経験は少ないものの、血漿中薬物濃度が上昇することが示されていることから、本剤を投与する際は低用量から開始するなど慎重に投与することが必要である。

＊1：①BUN：基準値を超え 25mg/dL 未満、②クレアチニン：基準値を超え 2mg/dL 未満、③尿蛋白：+、のいずれかを満たす症例

＊2：①BUN：25mg/dL 以上、②クレアチニン：2mg/dL 以上、③尿蛋白：2+以上、のいずれかを満たす症例

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

(4) 本剤はα遮断作用を有するため、併用によりこれらの薬剤の血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。また、併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(1) 射精障害（逆行性射精等）が認められているので，本剤の投与にあたっては射精障害に関する説明を十分に行い，患者の理解を得た上で使用すること。（「副作用」の項参照）

(2) 起立性低血圧があらわれることがあるので，体位変換による血圧変化に注意すること。

(3) めまいなどがあらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転など危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

(4) 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い，降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し，血圧低下がみられたときには，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

(5) 本剤による治療は原因療法ではなく，対症療法であることに留意し，本剤投与により期待する効果が得られない場合は，手術療法など，他の適切な処置を考慮すること。

解説：(1) 本剤による射精障害は、α_1受容体（特にα_{1A}受容体）遮断に基づく下部尿路組織平滑筋の弛緩により、射精時の膀胱頸部（内尿道口）の閉鎖不全が生じ、精液が膀胱内に逆流してしまう逆行性射精あるいは、α_1 受容体（特にα_{1A} 受容体）は精嚢や精管にも豊富に分布していることから、その遮断により、精嚢・精管内圧の低下、収縮の抑制が生じ、後部尿道に精液が出てこない射出障害である可能性が考えられる。

（詳細は「**Ⅷ.8.副作用**」参照）

(2) α_1受容体遮断薬に共通の注意事項である。

一般的にα_1 受容体遮断薬投与時には、起立時に末梢血管の収縮がα_1 受容体遮断作用により阻害されるため、起立性低血圧があらわれることがある。

(3) α_1受容体遮断薬に共通の注意事項である。

一般的にα_1 受容体遮断薬投与時には、起立時における末梢血管の収縮がα_1 受容体遮断作用により阻害されるため、めまいなどがあらわれることがある。高所作業、自動車の運転など危険を伴う作業に従事する場合には注意が必要である。

(4) α_1 受容体遮断薬のうち、「高血圧症」に対する効能・効果をもたない薬剤に共通の注意事項である。
（詳細は「**Ⅷ.7.相互作用**」参照）

(5) α_1 受容体遮断薬のうち、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」に対する効能・効果をもっている薬剤に共通の注意事項である。
前立腺肥大症における排尿障害には、前立腺腺腫による機械的閉塞と前立腺平滑筋の過剰収縮による機能的閉塞の両方が関与する。本剤は、α_1 受容体（特に α_{1A} 受容体）遮断作用により機能的閉塞を緩和し、尿道内圧を低下させ、排尿障害を改善するが、原因となる前立腺腺腫そのものを改善するものではない。

7. 相互作用

3. 相互作用

シロドシンは主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4），UDP-グルクロン酸転移酵素，アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

CYP3A4 活性を強力に阻害する薬剤との併用により，シロドシンの代謝が阻害され，血漿中濃度が上昇する可能性がある。

解説：ヒト血漿中のシロドシンの主要代謝物は、グルクロン酸抱合体及び酸化代謝物で、主要な代謝酵素は、それぞれ UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）、アルコール脱水素酵素（ADH）及びアルデヒド脱水素酵素（ALDH）であると推測される。また、その他の酸化代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であることが確認されている。（詳細は「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）
また、強力な CYP3A4 阻害作用を有するアゾール系抗真菌剤のケトコナゾール（経口剤）とシロドシンの併用試験で、シロドシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（詳細は「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

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
降圧剤	起立性低血圧があらわれることがあるので，減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	強力に CYP3A4 を阻害するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用によりシロドシンの血漿中濃度の上昇が認められている。（「薬物動態」の項参照） アゾール系抗真菌剤との併用により，シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるので，減量するなど注意すること。	アゾール系抗真菌剤は CYP3A4 を阻害することから，これらの薬剤との併用時には，シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため，併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

解説：＜アゾール系抗真菌剤＞

外国での健康男性（16 例）を対象としたシロドシンとケトコナゾール（経口投与）併用試験において、ケトコナゾール併用時のシロドシンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はシロドシン単独投与に比べそれぞれ 3.7 倍及び 2.9 倍高値を示した。ケトコナゾールの経口剤は本邦未発売であるが、同種同効薬であり、強い CYP3A4 阻害作用を有するアゾール系真菌剤（経口剤）と本剤の併用は注意する必要があると考えられた。（詳細は「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）

＜ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤＞

本剤はα遮断作用を有するため、併用により、シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物などホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤の、血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがあることより設定した。併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。

なお、外国での臨床試験において、シロドシンとシルデナフィル、あるいはタダラフィルとの単回同時投与による血圧への影響を確認した結果では、65 歳以上において、併用時には収縮期血圧が 5～15mmHg、拡張期血圧が 0～10mmHg の間で低下したが、起立性低血圧、めまい等の症状発現は認められていない。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

排尿障害患者対象臨床試験の総症例 873 例中，副作用は 391 例（44.8%）で認められた。その主なものは，**射精障害（逆行性射精等）150 例（17.2%）**，口渇 50 例（5.7%），下痢 35 例（4.0%），軟便 34 例（3.9%），立ちくらみ 31 例（3.6%），鼻閉 29 例（3.3%），めまい 23 例（2.6%），ふらつき 22 例（2.5%），頭痛 19 例（2.2%）などであった。また，臨床検査値の異常変動は，総症例 853 例中 185 例（21.7%）で認められた。その主なものは，トリグリセリド上昇 62 例（7.4%），CRP 上昇 21 例（3.9%），ALT（GPT）上昇 20 例（2.3%），AST（GOT）上昇 19 例（2.2%），γ-GTP 上昇 19 例（2.2%）などであった。

なお，第Ⅲ相二重盲検比較試験では射精障害（逆行性射精等）が 175 例中 39 例（22.3%）で認められた。

〔カプセル承認時〕

製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査（長期）の安全性解析対象症例 7,851 例中，副作用は 887 例（11.3%）で認められた。その主なものは，射精障害（逆行性射精等）255 例（3.2%），下痢・軟便 207 例（2.6%），めまい・ふらつき 85 例（1.1%），鼻閉 81 例（1.0%），口渇 64 例（0.8%），立ちくらみ 60 例（0.8%）などであった。

〔再審査終了時〕

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) 失神・意識喪失（0.1%未満注）：血圧低下に伴う一過性の意識喪失等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，投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害，黄疸（いずれも 0.1%未満注）：AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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。

注）承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

解説：重大な副作用

国内の臨床試験において、重篤な「失神・意識喪失」及び「肝機能障害、黄疸」は認められなかったが、

類薬で報告されていることから、本剤での発現を未然に防ぐため、「重篤な副作用（類薬）」として注意喚起を図っていた。市販後に本剤との関連が疑われる重篤な「失神・意識喪失」及び「肝機能障害、黄疸」が認められたことから、本剤に係る「重大な副作用」の項として注意喚起を行っている。

(3)その他の副作用

4．副作用

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明注1)	5%以上	1～5%未満	1%未満
泌尿・生殖器		射精障害（逆行性射精等）	インポテンス，尿失禁	
消化器		口渇	胃不快感，下痢，軟便，便秘	口内炎注2)，嘔吐，嘔気，食欲不振，胃痛，腹痛，腹部膨満感，上腹部異和感，下腹部痛，胃潰瘍，胃炎，萎縮性胃炎，胸やけ，胃もたれ感，十二指腸潰瘍，放屁増加，排便回数増加，残便感，肛門不快感
精神神経系			めまい，立ちくらみ，ふらつき，頭痛	肩こり，頭がボーとする感じ，眠気，性欲減退，頭重感，しびれ注2)
呼吸器			鼻出血，鼻閉	鼻汁，咳
循環器				心房細動，動悸，頻脈，不整脈，上室性期外収縮，起立性低血圧，血圧低下，血圧上昇
過敏症	口唇腫脹，舌腫脹，咽頭浮腫			発疹，皮疹，湿疹，蕁麻疹，瘙痒感，顔面腫脹注2)，眼瞼浮腫注2)
眼	術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）			眼の充血，目のかゆみ，結膜出血，かすみ目注2)
肝臓			AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇，総ビリルビン上昇，Al-P上昇，LDH上昇	
腎臓				BUN上昇，クレアチニン上昇
血液			白血球数減少，赤血球数減少，血色素量減少，ヘマトクリット値減少	白血球数増多，血小板数減少
その他		トリグリセリド上昇	倦怠感，CRP上昇，総コレステロール上昇，尿糖上昇，尿沈渣上昇	顔のほてり，耳鳴，苦味，胸痛，腰痛，下肢脱力感，発汗，ほてり，気分不良，血清カリウム値上昇，総蛋白低下，前立腺特異抗原増加，尿酸上昇，尿蛋白上昇，浮腫注2)，女性化乳房注2)

注1）「頻度不明」は自発報告のため。

注2）発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

	承認時	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	873	7851
副作用発現例数（頻度）	391 (44.8%)	887 (11.3%)
副作用発現件数	787	1101

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
感染症および寄生虫症	膀胱炎	－	－	1 (0.01%)
	膿痂疹	発疹	－	1 (0.01%)
	鼻咽頭炎	－	1 (0.11%)	－
	陰茎膿瘍	－	1 (0.11%)	－
	歯周炎	－	1 (0.11%)	－
	咽頭炎	－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	鼻炎	鼻閉，鼻漏	1 (0.11%)	－
	副鼻腔炎	－	1 (0.11%)	－
	尿路感染	－	－	1 (0.01%)
	ヘリコバクター感染	－	1 (0.11%)	－
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）	膀胱癌	－	－	1 (0.01%)
	結腸癌	－	－	1 (0.01%)
	脂肪腫	－	1 (0.11%)	－
	食道癌	－	－	1 (0.01%)
	胆嚢新生物	－	－	1 (0.01%)
代謝および栄養障害	糖尿病	－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	食欲減退	食欲不振	8 (0.92%)	2 (0.03%)
	高脂血症	総コレステロール上昇，トリグリセリド上昇	－	1 (0.01%)
精神障害	不眠症	－	1 (0.11%)	3 (0.04%)
	リビドー減退	性欲減退	3 (0.34%)	1 (0.01%)
	抑うつ症状	－	－	1 (0.01%)
神経系障害	自律神経失調	－	－	1 (0.01%)
	脳梗塞	－	1 (0.11%)	－
	頚腕症候群	－	1 (0.11%)	－
	両麻痺	－	－	1 (0.01%)
	浮動性めまい	ふらつき	23 (2.63%)	40 (0.51%)
		めまい	23 (2.63%)	45 (0.57%)
	体位性めまい	立ちくらみ	31 (3.55%)	60 (0.76%)
	異常感覚	－	－	1 (0.01%)
	味覚異常	苦味	2 (0.23%)	－
	頭痛	頭重感	5 (0.57%)	1 (0.01%)
		頭痛	19 (2.18%)	9 (0.11%)
	感覚鈍麻	しびれ	4 (0.46%)	3 (0.04%)
	味覚減退	－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	意識消失	失神・意識喪失	1 (0.11%)	1 (0.01%)
		－	－	1 (0.01%)
	記憶障害	－	1 (0.11%)	－
	精神的機能障害	頭がボーとする感じ	－	1 (0.01%)
	錯感覚	－	4 (0.46%)	－
	鎮静	頭がボーとする感じ	1 (0.11%)	－
	傾眠	眠気	6 (0.69%)	7 (0.09%)
	第7脳神経麻痺	－	－	1 (0.01%)
	パーキンソン病	－	－	1 (0.01%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
眼障害	眼の異常感	－	1 (0.11%)	－
	白内障	－	1 (0.11%)	－
	結膜出血	結膜出血	1 (0.11%)	－
	アレルギー性結膜炎	－	－	1 (0.01%)
	眼乾燥	－	－	2 (0.03%)
	眼充血	眼の充血	2 (0.23%)	－
	眼窩周囲浮腫	眼瞼浮腫	－	1 (0.01%)
	羞明	－	－	1 (0.01%)
	網膜裂孔	－	1 (0.11%)	－
	霧視	かすみ目	－	3 (0.04%)
	視力障害	－	1 (0.11%)	－
	眼瞼そう痒症	目のかゆみ	1 (0.11%)	－
	眼そう痒症	目のかゆみ	2 (0.23%)	－
	瞼裂斑炎	－	1 (0.11%)	－
耳および迷路障害	耳痛	－	1 (0.11%)	－
	耳鳴	耳鳴	6 (0.69%)	1 (0.01%)
	耳不快感	－	－	1 (0.01%)
心臓障害	急性心筋梗塞	－	－	3 (0.04%)
	狭心症	－	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	大動脈弁閉鎖不全症	－	1 (0.11%)	－
	不整脈	不整脈	4 (0.46%)	3 (0.04%)
	心房細動	心房細動	2 (0.23%)	1 (0.01%)
	徐脈	－	1 (0.11%)	－
	心筋梗塞	－	－	1 (0.01%)
	動悸	動悸	8 (0.92%)	3 (0.04%)
	上室性期外収縮	上室性期外収縮	2 (0.23%)	－
	上室性頻脈	頻脈	1 (0.11%)	－
	頻脈	頻脈	2 (0.23%)	2 (0.03%)
	心室性期外収縮	－	1 (0.11%)	－
血管障害	潮紅	顔のほてり	1 (0.11%)	－
	高血圧	血圧上昇	1 (0.11%)	3 (0.04%)
	低血圧	血圧低下	1 (0.11%)	6 (0.08%)
	起立性低血圧	起立性低血圧	1 (0.11%)	6 (0.08%)
	レイノー現象	－	1 (0.11%)	－
	ほてり	ほてり	3 (0.34%)	2 (0.03%)
		顔のほてり	3 (0.34%)	3 (0.04%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸発作	－	1 (0.11%)	－
	喘息	－	－	1 (0.01%)
	咳嗽	咳	2 (0.23%)	－
	発声障害	－	1 (0.11%)	－
	呼吸困難	－	1 (0.11%)	－
	鼻出血	鼻出血	10 (1.15%)	4 (0.05%)
	鼻閉	鼻閉	28 (3.21%)	81 (1.03%)
	鼻乾燥	－	－	1 (0.01%)
	鼻閉塞	鼻閉	1 (0.11%)	－
	鼻茸	－	1 (0.11%)	－
	呼吸不全	－	－	1 (0.01%)
	鼻漏	鼻汁	5 (0.57%)	－
	声帯ポリープ	－	1 (0.11%)	－
	上気道の炎症	－	－	1 (0.01%)
	口腔咽頭不快感	－	1 (0.11%)	－
	口腔咽頭痛	－	1 (0.11%)	－

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
胃腸障害	腹部不快感	胃もたれ感	4 (0.46%)	3 (0.04%)
		胃不快感	10 (1.15%)	12 (0.15%)
		下腹部痛	1 (0.11%)	2 (0.03%)
		上腹部異和感	－	1 (0.01%)
	腹部膨満	腹部膨満感	3 (0.34%)	4 (0.05%)
	腹痛	腹痛	4 (0.46%)	3 (0.04%)
	下腹部痛	下腹部痛	2 (0.23%)	2 (0.03%)
	上腹部痛	胃痛	5 (0.57%)	4 (0.05%)
	便秘	便秘	12 (1.37%)	14 (0.18%)
	便意切迫	排便回数増加	－	4 (0.05%)
	下痢	下痢	35 (4.01%)	132 (1.68%)
		軟便	34 (3.89%)	75 (0.96%)
	口内乾燥	口渇	2 (0.23%)	2 (0.03%)
	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	2 (0.23%)	－
	消化不良	胸やけ	3 (0.34%)	5 (0.06%)
	腸炎	－	－	3 (0.04%)
	便失禁	－	－	1 (0.01%)
	硬便	－	－	1 (0.01%)
	鼓腸	放屁増加	5 (0.57%)	－
	排便回数増加	排便回数増加	2 (0.23%)	1 (0.01%)
	胃潰瘍	胃潰瘍	5 (0.57%)	－
	胃炎	胃炎	2 (0.23%)	5 (0.06%)
	萎縮性胃炎	萎縮性胃炎	2 (0.23%)	－
	胃食道逆流性疾患	－	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	胃腸障害	胃不快感，軟便 等	－	1 (0.01%)
	舌炎	－	1 (0.11%)	－
	胃酸過多	－	1 (0.11%)	－
	悪心	嘔気	8 (0.92%)	8 (0.10%)
	急性膵炎	－	1 (0.11%)	－
	唾液変性	－	1 (0.11%)	－
	口内炎	口内炎	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	舌障害	－	－	1 (0.01%)
	舌潰瘍	－	－	1 (0.01%)
	歯痛	－	1 (0.11%)	－
	嘔吐	嘔吐	5 (0.57%)	4 (0.05%)
	肛門括約筋無緊張症	－	1 (0.11%)	－
	排便障害	－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	心窩部不快感	上腹部異和感	3 (0.34%)	1 (0.01%)
	口の感覚鈍麻	－	1 (0.11%)	－
	口の錯感覚	－	1 (0.11%)	－
	消化管運動障害	残便感	2 (0.23%)	－
	胃腸音異常	－	1 (0.11%)	－
	肛門直腸不快感	肛門不快感	1 (0.11%)	1 (0.01%)
肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害，黄疸	3 (0.34%)	12 (0.15%)
	黄疸	肝機能障害，黄疸	－	1 (0.01%)
	肝障害	肝機能障害，黄疸	－	1 (0.01%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	－	－	1 (0.01%)
	皮膚嚢腫	－	1 (0.11%)	－
	皮膚炎	湿疹	－	1 (0.01%)
	湿疹	湿疹	5 (0.57%)	2 (0.03%)
	皮脂欠乏性湿疹	湿疹	1 (0.11%)	－
	貨幣状湿疹	湿疹	1 (0.11%)	－
	多汗症	発汗	4 (0.46%)	1 (0.01%)
	汗疹	発汗	1 (0.11%)	－
	痒疹	皮疹	－	1 (0.01%)
	そう痒症	そう痒感	6 (0.69%)	6 (0.08%)
	発疹	発疹	5 (0.57%)	12 (0.15%)
		皮疹	2 (0.23%)	1 (0.01%)
	紅斑性皮疹	皮疹	－	1 (0.01%)
	蕁麻疹	蕁麻疹	3 (0.34%)	3 (0.04%)
	全身性そう痒症	そう痒感	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	苔癬様角化症	－	1 (0.11%)	－
	機械性蕁麻疹	－	1 (0.11%)	－
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	－	2 (0.23%)	1 (0.01%)
	背部痛	腰痛	5 (0.57%)	2 (0.03%)
	筋力低下	下肢脱力感	3 (0.34%)	－
	筋骨格痛	－	1 (0.11%)	－
	筋肉痛	－	1 (0.11%)	－
	頚部痛	－	1 (0.11%)	－
	四肢痛	－	1 (0.11%)	－
	変形性脊椎症	－	1 (0.11%)	－
	筋骨格系胸痛	胸痛	1 (0.11%)	－
	筋骨格硬直	肩こり	2 (0.23%)	2 (0.03%)
腎および尿路障害	膀胱痛	－	1 (0.11%)	－
	膀胱結石	－	1 (0.11%)	－
	排尿困難	－	2 (0.23%)	6 (0.08%)
	血尿	－	1 (0.11%)	－
	緊張性膀胱	－	－	5 (0.06%)
	排尿異常	－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	尿意切迫	－	－	8 (0.10%)
	ネフローゼ症候群	－	－	1 (0.01%)
	夜間頻尿	－	－	2 (0.03%)
	頻尿	－	1 (0.11%)	9 (0.11%)
	腎障害	BUN 上昇，クレアチニン上昇	－	1 (0.01%)
	慢性腎不全	－	－	1 (0.01%)
	尿失禁	尿失禁	12 (1.37%)	5 (0.06%)
	尿閉	－	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	尿臭異常	－	1 (0.11%)	－
	非感染性膀胱炎	－	1 (0.11%)	－
	腹圧性尿失禁	尿失禁	－	1 (0.01%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
生殖系および乳房障害	乳房痛	女性化乳房	－	1 (0.01%)
	射精障害	射精障害（逆行性射精等）	102 (11.68%)	188 (2.39%)
	射精不能	射精障害（逆行性射精等）	－	1 (0.01%)
	精巣上体炎	－	1 (0.11%)	－
	乳頭痛	－	1 (0.11%)	－
	前立腺炎	－	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	陰部そう痒症	－	2 (0.23%)	－
	逆行性射精症	射精障害（逆行性射精等）	48 (5.50%)	65 (0.83%)
	精巣痛	－	1 (0.11%)	－
	器質性勃起機能不全	インポテンス	1 (0.11%)	－
	生殖器嚢胞	－	1 (0.11%)	－
	性器灼熱感	－	－	1 (0.01%)
	勃起不全	インポテンス	11 (1.26%)	3 (0.04%)
	性器不快感	－	－	1 (0.01%)
	射精痛	－	－	1 (0.01%)
	性器錯感覚	－	1 (0.11%)	－
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	－	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	胸部不快感	胸痛	2 (0.23%)	2 (0.03%)
	胸痛	胸痛	2 (0.23%)	－
	死亡	－	－	1 (0.01%)
	不快感	－	1 (0.11%)	－
	顔面浮腫	顔面腫脹	－	1 (0.01%)
	顔面痛	－	1 (0.11%)	－
	異常感	気分不良	3 (0.34%)	1 (0.01%)
		頭がボーとする感じ	6 (0.69%)	－
		－	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	熱感	ほてり	2 (0.23%)	－
	倦怠感	倦怠感	12 (1.37%)	7 (0.09%)
	末梢性浮腫	浮腫	－	2 (0.03%)
	発熱	－	1 (0.11%)	－
	口渇	口渇	48 (5.50%)	62 (0.79%)
臨床検査	血圧低下	血圧低下	4 (0.46%)	6 (0.08%)
	血圧上昇	血圧上昇	3 (0.34%)	4 (0.05%)
	好酸球数増加	－	－	1 (0.01%)
	グリコヘモグロビン増加	－	1 (0.11%)	－
	前立腺特異性抗原増加	前立腺特異抗原増加	2 (0.23%)	－
	精液量減少	射精障害（逆行性射精等）	－	1 (0.01%)
	体重減少	－	1 (0.11%)	－
	便潜血陽性	－	1 (0.11%)	－
	肝酵素異常	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇 等	－	1 (0.01%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	－	－	1 (0.01%)
	腰椎骨折	－	－	1 (0.01%)
	創合併症	－	1 (0.11%)	－
	頭蓋骨骨折	－	－	1 (0.01%)
	半月板損傷	－	－	1 (0.01%)

臨床検査値異常変動

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書記載用語	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数／対象例数（頻度）	発現例数／対象例数（頻度）
臨床検査	赤血球数増加	－	1 ／ 847 (0.12%)	－
	赤血球数減少	赤血球数減少	14 ／ 847 (1.65%)	－
	ヘモグロビン減少	血色素量減少	14 ／ 846 (1.65%)	－
	ヘマトクリット減少	ヘマトクリット値減少	13 ／ 846 (1.54%)	－
	血小板数増加	－	1 ／ 847 (0.12%)	－
	血小板数減少	血小板数減少	2 ／ 847 (0.24%)	－
	白血球数増加	白血球数増多	7 ／ 847 (0.83%)	1 ／ 7851 (0.01%)
	白血球数減少	白血球数減少	16 ／ 847 (1.89%)	－
	総蛋白増加	－	1 ／ 851 (0.12%)	－
	総蛋白減少	総蛋白低下	2 ／ 851 (0.24%)	－
	血中ビリルビン増加	総ビリルビン上昇	11 ／ 852 (1.29%)	－
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST(GOT)上昇	19 ／ 852 (2.23%)	5 ／ 7851 (0.06%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT(AST)上昇	20 ／ 852 (2.35%)	5 ／ 7851 (0.06%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Al-P 上昇	11 ／ 849 (1.30%)	－
	血中乳酸脱水素酵素増加	LDH 上昇	9 ／ 851 (1.06%)	3 ／ 7851 (0.04%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	19 ／ 846 (2.25%)	1 ／ 7851 (0.01%)
	血中コレステロール増加	総コレステロール上昇	14 ／ 851 (1.65%)	－
	血中トリグリセリド増加	トリグリセリド上昇	62 ／ 838 (7.40%)	－
	血中トリグリセリド減少	－	1 ／ 838 (0.12%)	－
	血中尿素増加	BUN 上昇	8 ／ 852 (0.94%)	2 ／ 7851 (0.03%)
	血中クレアチニン増加	クレアチニン上昇	5 ／ 852 (0.59%)	－
	血中尿酸増加	尿酸上昇	7 ／ 848 (0.83%)	－
	血中カリウム増加	血清カリウム値上昇	2 ／ 850 (0.24%)	－
	血中カリウム減少	－	1 ／ 850 (0.12%)	－
	C-反応性蛋白増加	CRP 上昇	21 ／ 534 (3.93%)	－
	前立腺特異性抗原増加	前立腺特異抗原増加	1 ／ 171 (0.58%)	－
	尿中蛋白陽性	尿蛋白上昇	8 ／ 840 (0.95%)	－
	尿中ブドウ糖陽性	尿糖上昇	11 ／ 841 (1.31%)	－
	尿沈渣陽性	尿沈渣上昇	9 ／ 823 (1.09%)	－

(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

		承認時 例数（%）	使用成績調査 例数（%）	特定使用成績調査 例数（%）
背景因子		391/873　(44.8)	479/4280　(11.2)	408/3571　(11.4)
年齢	65 歳未満	153/297　(51.5)	157/912　(17.2)	120/740　(16.2)
	65 歳以上	238/576　(41.3)	322/3355　(9.6)	288/2831　(10.2)
合併症	あり	277/558　(49.6)	282/2474　(11.4)	266/2165　(12.3)
	なし	114/315　(36.2)	197/1805　(10.9)	142/1403　(10.1)
合併症（肝疾患）	あり	〈肝機能障害の合併〉の項参照	18/149　(12.1)	8/74　(10.8)
	なし		461/4130　(11.2)	400/3494　(11.5)
合併症（腎疾患）	あり	〈腎機能障害の合併〉の項参照	8/105　(7.6)	8/57　(14.0)
	なし		471/4174　(11.3)	400/3511　(11.4)
併用薬	あり	298/591　(50.4)	276/2384　(11.6)	255/2195　(11.6)
	なし	93/282　(33.0)	202/1887　(10.7)	153/1375　(11.1)

＜肝機能障害の合併＞[7)]

承認時までの前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした臨床試験の肝機能低下者（グレード 1 以上[*1)]）に対する部分集団解析を行った結果、副作用の発現率は「肝機能正常者」と「肝機能低下者」でほぼ同様であり、「肝機能低下者」において臨床的に問題となるような副作用は認められなかった。

肝機能正常者と肝機能低下者における副作用発現状況の比較

	合併症			
	肝機能正常 n=790[*2]　(n=772)[*3]		肝機能低下 （グレード 1≦）[*1] n=83[*2]　(n=81)[*3]	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
副作用 （臨床症状）	352	44.6	39	47.0
副作用 （臨床検査値）	166	21.5	19	23.5

＊1：①総ビリルビン：1.6mg/dL 以上、②AST（GOT）、ALT（GPT）：50IU 以上又は基準値×1.25 以上、③γ-GTP：基準値×1.5 以上、のいずれかを満たす症例
「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

＊2：副作用（臨床症状）解析対象症例数

＊3：副作用（臨床検査値）解析対象症例数

＜腎機能障害の合併＞[7)]

承認時までの前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした臨床試験において腎機能低下者（グレード1[*1]及びグレード2[*2]）に対する部分集団解析を行った結果、中等度（グレード2）までの腎機能低下者において副作用発現リスクの上昇や、臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

腎機能正常者と腎機能低下者における副作用発現状況の比較

	合併症					
	腎機能正常 n=688[*3]　(n=674)[*4]		腎機能低下（グレード1）[*1] n=159[*3]　(n=153)[*4]		腎機能低下（グレード2）[*2] n=26[*3]　(n=26)[*4]	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
副作用（臨床症状）	311	45.2	70	44.0	10	38.5
副作用（臨床検査値）	143	21.2	36	23.5	6	23.1

＊1：①BUN：基準値を超え25mg/dL未満、②クレアチニン：基準値を超え2mg/dL未満、③尿蛋白：＋、のいずれかを満たす症例

＊2：①BUN：25mg/dL以上、②クレアチニン：2mg/dL以上、③尿蛋白：2＋以上、のいずれかを満たす症例

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（1992年6月29日薬安第80号）」

＊3：副作用（臨床症状）解析対象症例数

＊4：副作用（臨床検査値）解析対象症例数

(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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4．副作用

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明[注1)]	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症	口唇腫脹，舌腫脹，咽頭浮腫			発疹，皮疹，湿疹，蕁麻疹，瘙痒感，顔面腫脹[注2)]，眼瞼浮腫[注2)]

注1）「頻度不明」は自発報告のため。

注2）発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

9．高齢者への投与

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，肝機能又は腎機能が低下している場合は低用量（1回2mg）から投与を開始するなど，患者の状態を十分に観察しながら投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

解説：＜高齢者と非高齢者における薬物動態への影響＞[7)]

高齢男性（65～75歳）と非高齢男性（21～31歳）を比較した臨床薬理試験でユリーフカプセル4mg単回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、$t_{1/2}$が若干延長したものの（非高齢男性8.7時間、高

齢男性 10.5 時間）、$AUC_{0-\infty}$、Cmax 及び CLtot/F（非高齢者 35.7±10.2L/hr、高齢者 31.4±10.8L/hr）に有意差は認められなかった。（詳細は「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）

＜高齢者と非高齢者における副作用発現頻度＞[7)]

国内の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況を「高齢者（65 歳以上）」と「非高齢者（65 歳未満）」で比較した結果、高齢者で発現頻度に影響は認められなかった。

高齢者と非高齢者における副作用発現状況の比較

	年齢			
	65歳未満 n＝297*1（n＝289）*2		65歳以上 n＝576*1（n＝564）*2	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
副作用 （臨床症状）	153	51.5	238	41.3
副作用 （臨床検査値）	60	20.8	125	22.2

＊1：副作用（臨床症状）解析対象症例数

＊2：副作用（臨床検査値）解析対象症例数

以上より、高齢者では非高齢者と比較して、シロドシンの血漿中濃度が若干上昇する傾向があるものの、加齢により副作用発現が大きく変化することはないと考えられた。

しかし、一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下しており、種々の合併症を有している場合もあることから、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられる。そのため肝機能や腎機能が低下している場合は、低用量（1 回 2mg）から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要と考えられた。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

6. 適用上の注意

(1) 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。］

(2) OD 錠に関する注意

1) 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため，水なしで服用可能である。また，水で服用することもできる。

2) 本剤は寝たままの状態では，水なしで服用しないこと。

解説：(1) 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。

また、PTP シートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

(2) OD 錠に関する注意

1) OD 錠は舌の上にのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

2) OD 錠を寝たままの状態で水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため設定した。

15.その他の注意

7. その他の注意

(1) α1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において，α1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある。

(2) マウスでの 104 週間投与試験において，20mg/kg/日以上の投与群で精嚢腺拡張の頻度の上昇が認められたとの報告がある[7]。

(3) ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，200mg/kg/日以上の投与群で精細管に精子細胞の脱落が，600mg/kg/日投与群で精細管の萎縮・変性，精子生存率及び精子数の減少が認められたとの報告がある[7]。

解説：(1) 国内外においてα1 遮断薬の服用中もしくは服用経験のある患者で、水晶体乳化白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome［IFIS］）があらわれるとの報告があった[18,19]。

IFIS とは、縮瞳型症候群の一種で、術中の洗浄液流による虹彩の弛緩と膨張、術中の進行性の縮瞳、虹彩が水晶体乳化術の切開部への脱出の 3 症状の併発が特徴である[19]。

これらの報告及びシロドシンの海外開発治験において IFIS が認められたことから、「その他の副作用」に「眼」の項を追記し、「術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）」を記載した。

(2) 精嚢腺の拡張は、腺組織の収縮抑制を示唆することから、当該所見の発現にはα1A 受容体遮断作用が関与した可能性が推察された。マウスがん原性試験のみで認められた所見であることから、薬理作用によってマウスの加齢に伴う精嚢腺の拡張が高頻度に発現した可能性が考えられた[7]。

(3) 当該所見は、60mg/kg/日以下の投与量では認められず、臨床推奨用量（0.16mg/kg/日　4mg を 1 日 2

回投与、ヒトの体重を 50kg として計算、AUC：373ng･hr/mL）との間には投与量で 375 倍、AUC では 7 倍の安全域が得られた[7]。

16.その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

α_1受容体以外の各種受容体に関して、α_2受容体、β_1受容体、ムスカリン受容体、セロトニン受容体及びドパミン受容体に対しては高濃度においてのみ親和性を示した。一方、β_2受容体に対して比較的高い親和性を示したため、妊娠ラット摘出子宮標本を用いてβ_2受容体に対する作用を検討した結果、シロドシンはβ_2受容体に対して3×10^{-6}mol/L 以上で拮抗作用を示した。

(3)安全性薬理試験

試験項目		動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績
中枢神経系					
行動観察：FOB		ラット	p.o.[a]	0.2，2	影響なし
				20	覚醒状態低下、2/10 例で震顫
自発運動		ラット	p.o.[a]	0.2，2，20	影響なし
体温		ラット	p.o.[a]	0.2，2	影響なし
				20	投与後 1 及び 2 時間に対照群に対しそれぞれ 1.3℃[c]及び 1.1℃[b]の低下
呼吸器系					
呼吸数		イヌ	p.o.[a]	0.2	影響なし
				2	投与後 4 時間に一過性の増加
				20	投与後 3 及び 6 時間に一過性の増加
呼吸深度： ヘモグロビン酸素飽和度酸素分圧 二酸化炭素分圧 血液 pH		イヌ	p.o.[a]	0.2，2，20	影響なし
心血管系					
血圧	平均血圧	イヌ	p.o.[a]	0.2	投与後 1 時間に 12%[c]の低下
				2	投与後 1 時間に 13%[c]の低下
				20	投与後 0.5～8 時間まで低下（最大 23%[c]）
	収縮期血圧	イヌ	p.o.[a]	0.2	影響なし
				2	投与後 1～6 時間まで低下（最大 18%[c]）
				20	投与後 0.5～8 時間まで低下（最大 24%[c]）
	拡張期血圧	イヌ	p.o.[a]	0.2	投与後 1 時間に 16%[c]の低下
				2	投与後 1 時間に 12%[c]の低下
				20	投与後 1、3、4、6 及び 8 時間に低下（最大 22%[c]）
心拍数		イヌ	p.o.[a]	0.2，2，20	影響なし
心電図	PR 間隔	イヌ	p.o.[a]	0.2，2，20	影響なし
	QRS 時間				
	QT 間隔				
	QTc				
HERG 電流		HEK293 細胞	*in vitro*	1×10^{-7}～1×10^{-5} mol/L	1×10^{-6}mol/L より濃度依存的に HERG 電流を抑制 $IC_{50}=8.91\times10^{-6}$mol/L
心筋活動電位波形		モルモット	*in vitro*	1×10^{-7}～1×10^{-5} mol/L	1×10^{-6}mol/L で 6.4%、1×10^{-5}mol/L で 17.1%の APD_{90} の延長

a）p.o.：経口投与

b）対照群とシロドシン群における平均体温の差を示す。

c）百分率は（（薬物投与前の平均値－薬物投与後の最大低下した時点の平均値）／薬物投与前の平均値）×100 で示した。

(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 [20]

概略の致死量（mg/kg）

投与経路 / 動物種	経口		静脈内	
	雄	雌	雄	雌
ラット	800（LD_{50}：878）	800（LD_{50}：878）	75	90
イヌ	1,500	―	＞50	―

LD_{50}：50%致死量

(2)反復投与毒性試験 [7,20]

1) ラット 4 週間投与

ラット 4 週間経口投与試験（20、60、200、600mg/kg/日）では、60mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞の脂肪変性が、雄で小葉中心性肝細胞の好酸性化が、200mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞の腫大が、雌で膣粘膜上皮細胞の肥大が認められた。600mg/kg/日の雌雄で胃底腺の萎縮が、雄で体重及び中性脂肪の低値並びに AST（GOT）及び ALT（GPT）の高値が、雌で乳腺の過形成及び乳汁分泌活性の亢進が認められた。600mg/kg/日で実施した肝薬物代謝酵素測定では雄で肝 P450 含量の高値が認められた。

2) ラット 13 週間投与

ラット 13 週間経口投与試験（25、100、400mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上の雄で肝細胞の脂肪変性、小葉中心性肝細胞の腫大及び好酸性化が認められた。400mg/kg/日の雌雄で中性脂肪の低値が、雄で体重及び遊離脂肪酸の低値並びに肝臓の結合組織の増生が、雌で小葉中心性肝細胞の腫大、乳腺の過形成、子宮の萎縮及び膣粘膜上皮細胞の肥大が認められた。

3) ラット 26 週間投与

ラット 26 週間経口投与試験（1、5、15、60、300mg/kg/日）では、15mg/kg/日以上の雄で血糖の高値が認められた。15mg/kg/日以上の雄及び 300mg/kg/日の雌で肝細胞の脂肪変性及び小葉中心性肝細胞の腫大が認められた。60mg/kg/日以上の雌で乳腺の過形成及び膣粘膜上皮細胞の肥大が認められた。60mg/kg/日以上の雄及び 300mg/kg/日の雌で小葉中心性肝細胞の好酸性化が認められた。300mg/kg/日の雌雄で中性脂肪の低値が、雄で体重及び遊離脂肪酸の低値が、雌で血糖の高値、乳汁分泌活性の亢進及び子宮の萎縮が認められた。300mg/kg/日で実施した肝薬物代謝酵素測定では雌雄で肝 P450 含量の高値が認められた。

4) イヌ 4 週間投与

イヌ 4 週間経口投与試験（25、100、400mg/kg/日）では、25mg/kg/日以上の雌雄で肝臓のうっ血が、雄で胸腺の萎縮及び精細管上皮の変性が認められた。100mg/kg/日以上の雌雄で総コレステロールの高値及び肝細胞の腫大が、雄でフィブリノーゲン量の高値が認められた。400mg/kg/日の雄及び 100mg/kg/日以上の雌で胃粘膜糜爛が認められた。400mg/kg/日の雌雄で死亡例及び切迫屠殺例の発現、体重の低値、血圧及び心拍数の低下傾向、洞性徐脈、心電図の P 波、PR 間隔、QRS 波及び QT 間隔の延長、尿素窒素、血小板数及び好中球比の高値傾向が、雌で AST（GOT）、ALT（GPT）及びクレアチニンの高値が認められた。

5) イヌ 13 週間投与

イヌ 13 週間経口投与試験（10、50、100/200mg/kg/日［投与 7 日目より最高用量を 100mg/kg/日に減量］）では、50mg/kg/日以上の雌雄で体重の低値が、雄で生殖器の成熟遅延が、雌で中性脂肪の低値が認められ

た。50mg/kg/日以上の雄及び 100mg/kg/日の雌で胸腺の萎縮が認められた。

6) イヌ 52 週間投与

イヌ 52 週間経口投与試験（5、20、80mg/kg/日）では、5mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞に消耗性色素沈着が、5mg/kg/日以上の雄及び 20mg/kg/日以上の雌で腎皮質尿細管上皮細胞内に消耗性色素沈着が認められた。80mg/kg/日の雌雄で体重、赤血球数の低値が認められた。

(3)生殖発生毒性試験 [7,20]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する雌雄投与試験（20、60、200、600mg/kg/日）では、20mg/kg/日以上で受胎率の低値が、60mg/kg/日以上で性周期の延長又は消失が、200mg/kg/日以上で交尾率の低値が、600mg/kg/日で体重及び摂餌量の低値が認められた。

雄投与試験（2、6、20、60、200、600mg/kg/日）では、200mg/kg/日以上で精細管に精子細胞の脱落が、600mg/kg/日で精細管の萎縮・変性、精子生存率及び精子数の減少が認められた。20mg/kg/日以上で受胎率及び着床率の低値が認められたが、2 週間の休薬期間を設けることで受胎率及び着床率に対する影響は回復した。交尾率については 600mg/kg/日でも影響は認められなかった。雌投与試験（0.6、2、6、20mg/kg/日）では、最高用量の 20mg/kg/日においても受胎率及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上より、雌雄投与試験において認められた受胎率及び交尾率の低下について、受胎率の低下は雄での変化に、交尾率の低下は雌での変化に由来するものと考えられた。

2) 胚・胎児発生に及ぼす影響

ラット胚・胎児発生に関する試験（30、80、240、700、1000mg/kg/日）では、催奇形作用は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（20、60、200mg/kg/日）では、200mg/kg/日で体重及び摂餌量の低値、流産例の発現、母動物の摂餌量の極度な低下に起因すると考えられる胎児体重及び胎盤重量の低値並びに着床後死亡率の高値が認められた。催奇形作用は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（10、30、100、300mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上で授乳期間中における母動物に摂餌量の低値が認められた。300 mg/kg/日で妊娠末期における母動物の死亡が認められた。母動物の生殖機能、出生児の生後発育及び発達並びに生殖機能に対する影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性 [7,20]

1) 遺伝毒性

チャイニーズハムスターの培養細胞を用いる染色体異常試験における代謝活性化系非存在下の短時間処理法では、細胞毒性を示す 500μg/mL 以上の高濃度でのみ陽性反応が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウスを用いる小核試験及びラットの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験では陰性であった。

2) がん原性

マウス 104 週間がん原性試験（雄：20、60、100/200mg/kg/日［投与 27 週目より最高用量を 100mg/kg/日に減量］、雌：60、150、400mg/kg/日）では、20mg/kg/日以上の雄で精嚢腺拡張の頻度の上昇が認められた。150mg/kg/日以上の雌で乳腺腫瘍の増加が、400mg/kg/日の雌で下垂体腺腫の増加が認められた。

ラット 104 週間がん原性試験（雄：15、50、150mg/kg/日、雌：15、80、250mg/kg/日）では、150 mg/kg/日の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められた。

3) 抗原性

シロドシンはマウス及びモルモットに対して抗原性を示さないものと判断された。

4) 血中ホルモンに関する試験

①マウスがん原性試験において、150mg/kg/日以上の雌で乳腺腫瘍の増加が、400mg/kg/日の雌で下垂体腺腫の増加が認められたことから、雌雄マウスに 6、20、60、200mg/kg/日を単回及び反復投与し、血中ホルモン及び性周期に及ぼす影響を検討した。血中プロラクチンの高値は、単回投与での 60mg/kg/日以上の雌、反復投与での 200mg/kg/日の雌で認められた。性周期の延長又は消失傾向は、反復投与での 60mg/kg/日以上の雌で認められた。雄では、単回及び反復投与による血中ホルモンへの明らかな影響は認められなかった。マウスがん原性試験において認められた乳腺腫瘍及び下垂体腺腫の増加には、血中へのプロラクチン分泌亢進が関与している可能性が推察された。

②ラット反復投与毒性試験において膣粘膜上皮細胞の肥大及び子宮の萎縮などが認められたことから、雌雄ラットに 5、15、50、150mg/kg/日を単回及び反復投与し、血中ホルモン及び性周期に及ぼす影響を検討した。血中プロラクチンの高値は、単回投与での 50mg/kg/日以上の雌雄、反復投与での 50mg/kg/日の雌で認められた。性周期の延長又は消失傾向は、反復投与での 50mg/kg/日以上の雌で認められた。ラット反復投与毒性試験で認められた雌の生殖器における変化には、血中へのプロラクチン分泌亢進が関与している可能性が推察された。

5) 甲状腺肥大に関する試験

ラットがん原性試験において、150mg/kg/日の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められたことから、その発現機序を解明するため、雄ラットに 150、300mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した。150mg/kg/日以上で肝臓重量の高値、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）活性の上昇及び甲状腺濾胞細胞の肥大が、300mg/kg/日でチロシンの高値及び甲状腺刺激ホルモンの低値傾向が認められた。ラットがん原性試験において認められた甲状腺の濾胞細胞腺腫の増加は、肝臓の UDP-GT が誘導され、甲状腺ホルモン代謝が促進されることによるフィードバック機構を介した雄ラットに発現し易い二次的な変化と推察された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存（OD 錠は開封後は湿気を避けて保存）

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

取扱い上の注意
＜OD 錠＞
1. 製剤の特性上，吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。
2. 錠剤表面に使用色素による茶色，赤色及び黄色の斑点がみられることがある。

(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）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」、「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り　くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包　装

ユリーフ錠 2mg：100 錠（PTP）、140 錠（PTP）、 500 錠（PTP）、700 錠（PTP）、
500 錠（プラスチックボトル）

ユリーフ錠 4mg：100 錠（PTP）、140 錠（PTP）、 500 錠（PTP）、700 錠（PTP）、
500 錠（プラスチックボトル）

（日本薬局方シロドシン錠）

ユリーフ OD 錠 2mg：100 錠（PTP）、140 錠（PTP）、 500 錠（PTP）、700 錠（PTP）、
500 錠（プラスチックボトル）

ユリーフ OD 錠 4mg：100 錠（PTP）、140 錠（PTP）、 500 錠（PTP）、700 錠（PTP）、
500 錠（プラスチックボトル）

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル：高密度ポリエチレン（ボトル本体）、ポリプロピレン（キャップ）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：タムスロシン塩酸塩、ナフトピジル等

9. 国際誕生年月日

2006 年 1 月 23 日（日本）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

ユリーフ錠

製造販売承認年月日：2008 年 7 月 25 日

承認番号：ユリーフ錠 2mg：22000AMX01779000

ユリーフ錠 4mg：22000AMX01780000

ユリーフ OD 錠

製造販売承認年月日：2015 年 8 月 17 日

承認番号：ユリーフ OD 錠 2mg：22700AMX00768000

ユリーフ OD 錠 4mg：22700AMX00769000

＜参考＞

ユリーフカプセル※

製造販売承認年月日：2006 年 1 月 23 日　（※現在は販売されていない）

11.薬価基準収載年月日

ユリーフ錠 2mg、ユリーフ錠 4mg：2008 年 12 月 18 日

ユリーフ OD 錠 2mg、ユリーフ OD 錠 4mg：2015 年 12 月 11 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

ユリーフ錠 2mg、ユリーフ錠 4mg

再審査結果公表年月日：2015 年 6 月 25 日

再審査結果の内容：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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

14.再審査期間

ユリーフ錠 2mg、ユリーフ錠 4mg：8 年（2006 年 1 月 23 日～2014 年 1 月 22 日）

ユリーフ OD 錠 2mg、ユリーフ OD 錠 4mg：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

販売名	HOT（13 桁）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
ユリーフ錠 2mg	1188059020101（PTP 100 錠） 1188059020201（PTP 140 錠） 1188059020102（PTP 500 錠） 1188059020202（PTP 700 錠） 1188059020301（プラスチックボトル 500 錠）	2590010F1023	620008570
ユリーフ錠 4mg	1188066020101（PTP 100 錠） 1188066020201（PTP 140 錠） 1188066020102（PTP 500 錠） 1188066020202（PTP 700 錠） 1188066020301（プラスチックボトル 500 錠）	2590010F2020	620008571
ユリーフ OD 錠 2mg	1244182020101（PTP 100 錠） 1244182020201（PTP 140 錠） 1244182020102（PTP 500 錠） 1244182020202（PTP 700 錠） 1244182020301（プラスチックボトル500 錠）	2590010F3026	622441801
ユリーフ OD 錠 4mg	1244199020101（PTP 100 錠） 1244199020201（PTP 140 錠） 1244199020102（PTP 500 錠） 1244199020202（PTP 700 錠） 1244199020301（プラスチックボトル500 錠）	2590010F4022	622441901

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験（社内資料）
2) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（社内資料）
3) Kawabe K, et al.：BJU Int 2006;98(5):1019-1024
4) 河邉香月ほか：泌尿器外科 2006;19(2):153-164
5) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（社内資料）
6) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（社内資料）
7) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（カプセル）
8) 立道　聡ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):209-216
9) Murata S, et al.：J Urol 2000;164(2):578-583
10) 立道　聡ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):217-223
11) Tatemichi S, et al.：Neurourol Urodyn 2006;25(7):792-799
12) 小林　護ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):231-236
13) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（錠剤）
14) 口腔内崩壊錠及び市販錠間における生物学的同等性試験（社内資料）
15) 清水智司ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):257-263
16) 清水貴子ほか：医療薬学 2008;34(7):623-629
17) 松原靖人ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):237-245
18) 大鹿哲郎ほか：第 21 回日本眼内レンズ屈折手術学会抄録集 2006;57
19) Chang DF and Campbell JR：J Cataract Refract Surg 2005;31(4):664-673
20) 武藤信一ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):247-256

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

日本を含め、世界 41 ヵ国で発売されている。（2016 年 7 月現在）

主な外国での発売状況

国名	発売年月日	販売名
Korea	September 1, 2009	THRUPAS Capsule4mg
	July 2014	THRUPAS Tablet 4mg
	August 1, 2015	THRUPAS OD Tablet 8mg
US	April 6, 2009	RAPAFLO Capsule 4mg, 8mg
Lebanon	June 17, 2010	SILOSIN 4mg hard capsules SILOSIN 8mg hard capsules
Belgium	April 1, 2011 (Silodyx)	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules SILODYX 4mg hard capsules SILODYX 8mg hard capsules
Bulgaria	March 30, 2012 (Urorec 8mg) February 12, 2013 (Urorec 4mg)	
Croatia	July 10, 2013 (Urorec)	
Cyprus	March 26, 2012 (Urorec)	
Czech Republic	November 1, 2011 (Urorec)	
France	November 16, 2010	
Germany	June 14, 2010 (Urorec)	
Greece	May 23, 2011 (Urorec) May 30, 2011 (Silodyx)	
Ireland	September 1, 2010 (Urorec)	
Italy	May 9, 2011	
Netherlands	June 1, 2011 (Silodyx)	
Poland	November 19, 2012 (Urorec)	
Portugal	January 1, 2011 (Urorec) May 1, 2011 (Silodyx)	
Romania	April 11, 2011 (Urorec)	
Slovakia	November 1, 2011 (Urorec)	
Spain	September 27, 2010	
Russia	September 30, 2011	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Taiwan	April 15, 2011	URIEF Capsule 4mg
Canada	January 30, 2012	RAPAFLO Capsule 4mg, 8mg
Turkey	August 29, 2012 (Urorec)	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules SILODYX 4mg hard capsules SILODYX 8mg hard capsules
Ukraine	December 07, 2012 (8mg) December 18, 2012 (4mg)	UROREC 8mg hard capsules UROREC 4mg hard capsules
Georgia	January 23, 2013	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
China	April 22, 2013	URIEF Capsule 4mg

国名	発売年月日	販売名
Belarus	June 25, 2013 May 24, 2013	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Macau	July 1, 2013	URIEF Capsule 4mg
Armenia	October 17, 2013	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
United Arab Emirates	November 1, 2013	SILOSIN 4mg hard capsules SILOSIN 8mg hard capsules
Serbia	February 2, 2014	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Thailand	April 1, 2014	Urief Tablets 4mg
Moldova	April 2, 2014	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Kuwait	April 20, 2014	SILOSIN 4mg hard capsules SILOSIN 8mg hard capsules
South Africa	May 5, 2014	SILODYX 4mg hard capsules SILODYX 8mg hard capsules
India	December 22, 2014	Silodosin Tablets 4mg
Azerbaijan	May 1, 2015	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Tunisia	June 30, 2015	UROREC 4mg hard capsules UROREC 8mg hard capsules
Indonesia	November 6, 2015	URIEF 4mg tablets
Philippines	November 27, 2015	URIEF 4mg tablets

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当資料なし

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備　　考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132

URT8IF0109
2016 年 8 月改訂