

# 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>選択的 <math>\alpha_{1A}</math> 遮断薬 前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬</p> <p>日本薬局方シロドシン錠 日本薬局方シロドシン口腔内崩壊錠</p>	
<p><b>ユリーフ®錠 2mg</b> <b>ユリーフ®錠 4mg</b></p> <p><b>URIEF®Tablets 2mg</b>・<b>URIEF®Tablets 4mg</b></p>	<p><b>ユリーフ®OD錠 2mg</b> <b>ユリーフ®OD錠 4mg</b></p> <p><b>URIEF®ODTablets 2mg</b>・<b>URIEF®ODTablets 4mg</b></p>

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）、silodosin（INN）																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ユリーフ錠 2mg</td> <td>2008年 7月 25日</td> <td>2008年 12月 18日</td> <td>2009年 2月 5日</td> </tr> <tr> <td>ユリーフ錠 4mg</td> <td>2008年 7月 25日</td> <td>2008年 12月 18日</td> <td>2009年 2月 5日</td> </tr> <tr> <td>ユリーフ OD 錠 2mg</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>2015年 12月 11日</td> <td>2016年 1月 18日</td> </tr> <tr> <td>ユリーフ OD 錠 4mg</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>2015年 12月 11日</td> <td>2016年 1月 18日</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	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
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																		
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																		
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 <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>																				

本 IF は 2021 年 7 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081100603

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	11
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	11
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	11
6. RMP の概要	2	12. その他	11
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	14
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	17
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	18
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	18
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	18
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	19
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	24
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	25
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	25
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	29
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	29
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	30
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	30
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		

(4) クリアランス .....	30	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	52
(5) 分布容積 .....	30	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	52
(6) その他 .....	30		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	30	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>53</b>
(1) 解析方法 .....	30	1. 薬理試験 .....	53
(2) パラメータ変動要因 .....	30	(1) 薬効薬理試験 .....	53
4. 吸収 .....	30	(2) 安全性薬理試験 .....	53
5. 分布 .....	31	(3) その他の薬理試験 .....	54
(1) 血液－脳関門通過性 .....	31	2. 毒性試験 .....	54
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	31	(1) 単回投与毒性試験 .....	54
(3) 乳汁への移行性 .....	31	(2) 反復投与毒性試験 .....	54
(4) 髄液への移行性 .....	31	(3) 遺伝毒性試験 .....	55
(5) その他の組織への移行性 .....	31	(4) がん原性試験 .....	55
(6) 血漿蛋白結合率 .....	32	(5) 生殖発生毒性試験 .....	55
6. 代謝 .....	33	(6) 局所刺激性試験 .....	56
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	33	(7) その他の特殊毒性 .....	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	33	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>57</b>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	33	1. 規制区分 .....	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	34	2. 有効期間 .....	57
7. 排泄 .....	35	3. 包装状態での貯法 .....	57
8. トランスポーターに関する情報 .....	35	4. 取扱い上の注意 .....	57
9. 透析等による除去率 .....	35	5. 患者向け資材 .....	57
10. 特定の背景を有する患者 .....	35	6. 同一成分・同効薬 .....	57
11. その他 .....	37	7. 国際誕生年月日 .....	57
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>38</b>	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	58
1. 警告内容とその理由 .....	38	9. 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
2. 禁忌内容とその理由 .....	38	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	38	11. 再審査期間 .....	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	38	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	58
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	38	13. 各種コード .....	59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	39	14. 保険給付上の注意 .....	59
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	39	<b>XI. 文 献</b> .....	<b>60</b>
(2) 腎機能障害患者 .....	39	1. 引用文献 .....	60
(3) 肝機能障害患者 .....	40	2. その他の参考文献 .....	60
(4) 生殖能を有する者 .....	40	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>61</b>
(5) 妊婦 .....	40	1. 主な外国での発売状況 .....	61
(6) 授乳婦 .....	40	2. 海外における臨床支援情報 .....	62
(7) 小児等 .....	40	<b>XIII. 備 考</b> .....	<b>63</b>
(8) 高齢者 .....	40	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	63
7. 相互作用 .....	41	(1) 粉碎 .....	63
(1) 併用禁忌とその理由 .....	41	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	63
(2) 併用注意とその理由 .....	42	2. その他の関連資料 .....	64
8. 副作用 .....	42		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	42		
(2) その他の副作用 .....	43		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	51		
10. 過量投与 .....	51		
11. 適用上の注意 .....	51		
12. その他の注意 .....	52		

## 略語表

略語	略語内容
ADH	アルコール脱水素酵素 (Alcohol Dehydrogenase)
ALDH	アルデヒド脱水素酵素 (Aldehyde dehydrogenase)
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Alanine aminotransferase) / グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (Glutamic-pyruvate transaminase)
APD90	90%再分極時活動電位持続時間：活動電位が全振幅の90%まで再分極する時間
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Aspartate aminotransferase) / グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (Glutamic-oxaloacetic transaminase)
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積 (Area under the concentration-time curve)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CL <sub>tot</sub>	総クリアランス
CYP3A4	チトクローム P450 3A4
CRP	C-反応性蛋白 (C-reactive protein)
ED <sub>15</sub>	静止時の平均血圧を15%下げる被験薬の用量
FOB	機能観察総合評価法 (Functional Observational Battery)
HERG (hERG)	活性化の早い遅延型整流カリウムチャネル電流 (I <sub>Kr</sub> ) を形成するカリウムチャネルサブユニット分子 (Human ether-á-go-go related gene)
ID <sub>50</sub>	尿道内圧上昇作用を50%抑制する被験薬の用量
IFIS	術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)
I-PSS	国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score)
K <sub>i</sub>	阻害定数
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
pA <sub>2</sub>	刺激薬単独作用時の濃度-反応曲線を2倍だけ高濃度側に平行移動させるのに必要な競合的遮断薬のモル濃度の負対数値 (-logA <sub>2</sub> )、理論的に pK <sub>b</sub> と等しい
pK <sub>b</sub>	競合的アンタゴニストと受容体との結合の解離定数の負対数値 (-logK <sub>b</sub> )
pK <sub>i</sub>	K <sub>i</sub> (阻害定数) の負対数値 (-logK <sub>i</sub> )
Q <sub>max</sub>	最大尿流率
QOL	生活の質 (Quality of life)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
UDP-GT	UDP-グルクロン酸転移酵素 (Uridine diphosphate glucuronyl transferase)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma glutamyl transpeptidase)

## 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 $\alpha_{1A}$ -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、 $\alpha_{1A}$ -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、 $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体は $\alpha_1$ 受容体、サブタイプは $\alpha_{1A}$ 受容体と表記する。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する選択的 $\alpha_{1A}$ 遮断薬である。（「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 投与早期から優れた自覚症状（I-PSS\*<sup>1</sup>）改善効果を示す。（「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）
- (3) 排尿症状\*<sup>2</sup>の改善効果に加えて、蓄尿症状\*<sup>3</sup>も改善する。（「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）
- (4) 長期にわたって排尿に関するQOLを改善する。（「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、失神・意識喪失、肝機能障害及び黄疸が報告されている。また、本剤に特徴的な副作用として、射精障害（逆行性射精等）がある。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」「Ⅷ.8.(2)その他の副作用」の項参照）

\*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

### 3. 製品の製剤学的特性

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。（「Ⅳ.製剤に関する項目」の項参照）

## I. 概要に関する項目

---

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## 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 Tablets 2mg

URIEF Tablets 4mg

URIEF OD Tablets 2mg

URIEF OD Tablets 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)

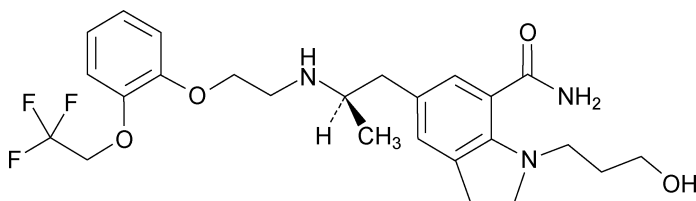
Silodosin (JAN)

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)又は本質

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)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：KMD-3213

## 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

## 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
<i>N,N</i> -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<sub>1</sub>：8.53 (エチルアミノプロピル基の二級アミン由来)

pKa<sub>2</sub>：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 <sup>-3</sup>	1.7	5.0×10 <sup>2</sup>

## (7) その他の主な示性値

施光度： $[\alpha]_D^{20} = -13 \sim -17^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.2g、メタノール、20mL、100mm)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分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	PE/FD	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40	75	遮光	PE/FD	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ (開放)	3 ヶ月	類縁物質の増加
	湿度	25	90	遮光	シャーレ (開放)	3 ヶ月	変化なし
	光	25	成り行き	D65 ランプ 4,000lx	シャーレ (開放) シャーレ (遮光 <sup>a)</sup> )	312 時間 (積算照度 124.8 万 lx・hr)	外観の黄変 類縁物質及び水分量の増加 含量の低下
							変化なし

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、定量法

確認試験法：日局「シロドシン」の確認試験による

定 量 法：日局「シロドシン」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

ユリーフ錠 2mg：フィルムコート錠







ユリーフ錠 4mg：フィルムコート錠 割線入り

ユリーフ OD 錠 2mg：素錠（口腔内崩壊錠）

ユリーフ OD 錠 4mg：素錠（口腔内崩壊錠） 割線入り

## (2) 製剤の外観及び性状





&lt;ユリーフ錠&gt;

販売名	ユリーフ錠 2mg			ユリーフ錠 4mg		
色調	白色～微黄白色			白色～微黄白色		
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		

&lt;ユリーフ OD 錠&gt;

販売名	ユリーフ OD 錠 2mg			ユリーフ OD 錠 4mg		
色調	淡黄赤色			淡黄赤色		
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		

## (3) 識別コード

	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
識別コード				
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ユリーフ錠 2mg	ユリーフ錠 4mg
有効成分	1錠中 日局シロドシン (2mg)	1錠中 日局シロドシン (4mg)
添加剤	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	

販売名	ユリーフ OD錠 2mg	ユリーフ OD錠 4mg
有効成分	1錠中 日局シロドシン (2mg)	1錠中 日局シロドシン (4mg)
添加剤	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、クロスボビドン、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	

#### (2)電解質等の濃度

該当しない

#### (3)熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 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 (°C)	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 遮光検体 プラスチックボトル	310時間 (積算照度 124万lx・hr)	類縁物質の増加 含量の低下
							変化なし
						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

## ユリーフ錠分割時の安定性

規格	保存条件	試験期間	結果			
			外観	含量	類縁物質	溶出性
4mg	25°C/75%RH、遮光	3ヵ月	変化なし	変化なし	規格内	変化なし
	40°C、成り行き湿度、 遮光、気密容器	3ヵ月	変化なし	変化なし	規格内	変化なし
	D65 蛍光ランプ 4000lx、 25°C、成り行き湿度	積算照度 60万lx・hr	変化なし	変化なし	60万lx・hr で規格外	変化なし
	白色蛍光灯 700lx、 25°C、成り行き湿度	400時間	変化なし	変化なし	規格内	変化なし

IV. 製剤に関する項目

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 (°C)	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 ヶ月	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 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ開放	2 ヶ月	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 ヶ月	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

ユリーフ OD 錠分割時の安定性

規格	保存条件	試験期間	結果			
			外観	含量	類縁物質	溶出性
4mg	25°C/75%RH、遮光	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内	変化なし
	40°C、成り行き湿度、 遮光、気密容器	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内	変化なし
	白色蛍光灯 700lx、 25°C、成り行き湿度	積算照度 60 万 lx・hr	変化なし	変化なし	規格内	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 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）」）。

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## (2)包 装

## 〈ユリーフ錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、500錠 [プラスチックボトル、バラ]

## 〈ユリーフ錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、500錠 [プラスチックボトル、バラ]

## 〈ユリーフ OD錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、500錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

## 〈ユリーフ OD錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、500錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

## (3)予備容量

該当しない

## (4)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）

## 11.別途提供される資材類

該当しない

## 12.その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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：

$\alpha_1$  遮断薬のうち、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」に対する効能又は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、 $\alpha_1$ （特に $\alpha_{1A}$ ）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。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

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。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床薬理試験

##### 1) 単回投与試験<sup>1,2)</sup>

健康成人男性（20～29歳）に、シロドシンカプセル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。

##### 2) 反復投与試験<sup>3)</sup>

健康成人男性（20～25歳）6例に、シロドシンカプセル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、シロドシンカプセル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。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

### (3)用量反応探索試験

#### 1) 国内前期第Ⅱ相無作為化用量反応試験<sup>3)</sup>

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に、シロドシンカプセル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。

#### 2) 国内後期第Ⅱ相二重盲検比較試験<sup>4)</sup>

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、シロドシンカプセル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、シロドシンカプセル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。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。

副作用発現割合は、15.6%（42/270例）であった。用量別の副作用発現割合は、プラセボ群7.9%（7/89例）、4mg/日群16.9%（15/89例）、8mg/日群21.7%（20/92例）であった。主な副作用は、射精障害0%（0/89例）、11.2%（10/89例）、6.5%（6/92例）（プラセボ、4mg/日、8mg/日の順、以下同様）、口渇1.1%（1/89例）、0%（0/89例）、5.4%（5/92例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は、6.7%（18/270例）であった。用量別の副作用（臨床検査値）発現割合は、プラセボ群5.6%（5/89例）、4mg/日群6.7%（6/89例）、8mg/日群7.6%（7/92例）であった。主な副作用（臨床検査値）は、トリグリセリド上昇2.3%（2/86例）、3.7%（3/82例）、2.4%（2/84例）（プラセボ群、4mg/日群、8mg/日群）であった。

I-PSS<sup>a)</sup>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
			Dunnnett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）

以上より、シロドシンの臨床推奨用量は「1回4mg、1日2回」と考えられた。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### <国内第Ⅲ相二重盲検比較試験><sup>5,6)</sup>

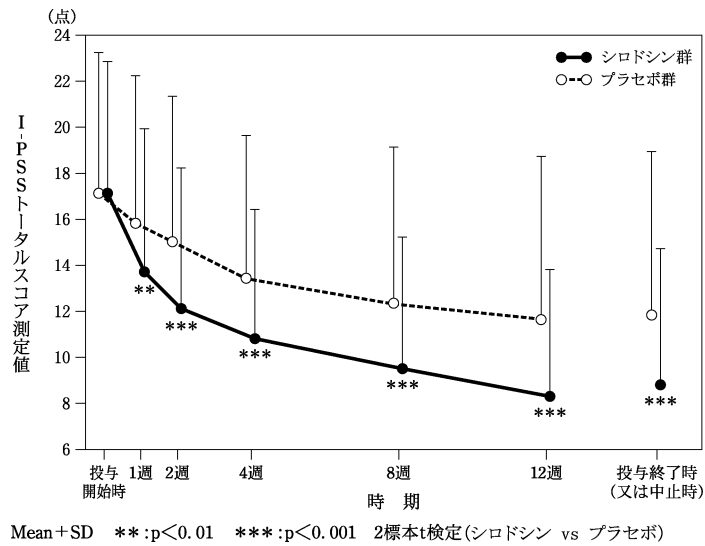
I-PSS トータルスコアが8点以上、QOL スコアが3点以上の50歳以上の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、シロドシンカプセル4mg又はプラセボを1日2回（朝食後及び夕食後）、12週間経口投与し、多施設共同二重盲検並行群間比較試験を行った。

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、シロドシン-8.3±6.4であり、シロドシン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）。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、シロドシン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、シロドシン47.7%（83/174例）及びプラセボ31.5%（28/89例）であった。シロドシンの自覚症状は投与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。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、シロドシン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、シロドシン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）。

副作用発現割合は、シロドシン群54.9%（96/175例）、プラセボ群22.5%（20/89例）であった。主な副作用は、シロドシン群で射精障害22.3%（39/175例）、軟便及び口渇各8.6%（15/175例）、尿失禁5.7%（10/175例）、下痢4.6%（8/175例）、鼻閉4.0%（7/175例）、プラセボ群で軟便、口渇及び頭痛各4.5%（4/89例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は、シロドシン群31.4%（55/175例）、プラセボ群21.6%（19/88例）であった。主な副作用（臨床検査値）は、シロドシン群ではトリグリセリド上昇12.0%（21/175例）、CRP上昇5.7%（10/175例）、 $\gamma$ -GTP上昇3.4%（6/175例）、プラセボ群ではトリグリセリド上昇10.2%（9/88例）、LDH上昇及びCRP上昇各3.4%（3/88例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

I-PSS トータルスコア測定値の推移

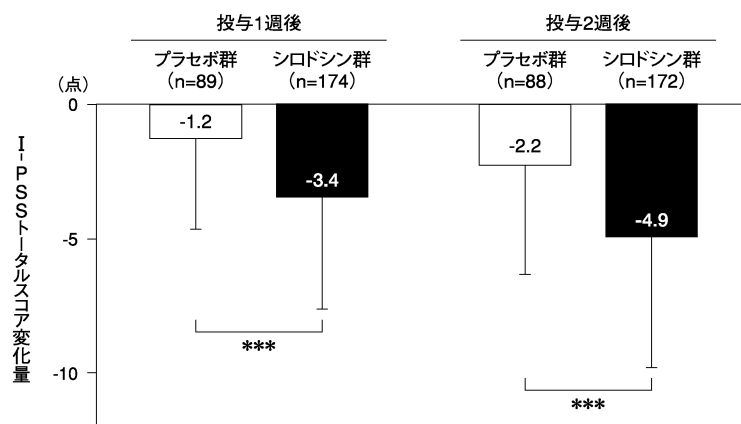


I-PSS トータルスコアの測定値、変化量及び群間差

投与群	例数	投与開始時測定値 <sup>a)</sup>	終了時測定値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量群間差	両側 95% 信頼区間
シロドシン	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		

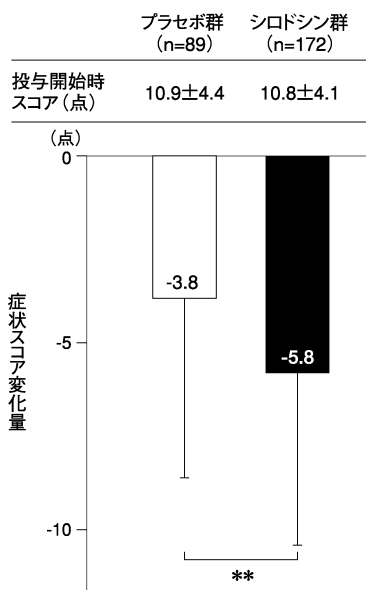
a) Mean ± SD

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

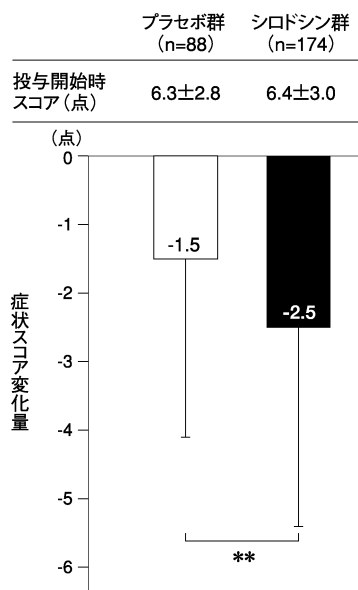
I-PSS 排尿症状スコア変化量



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

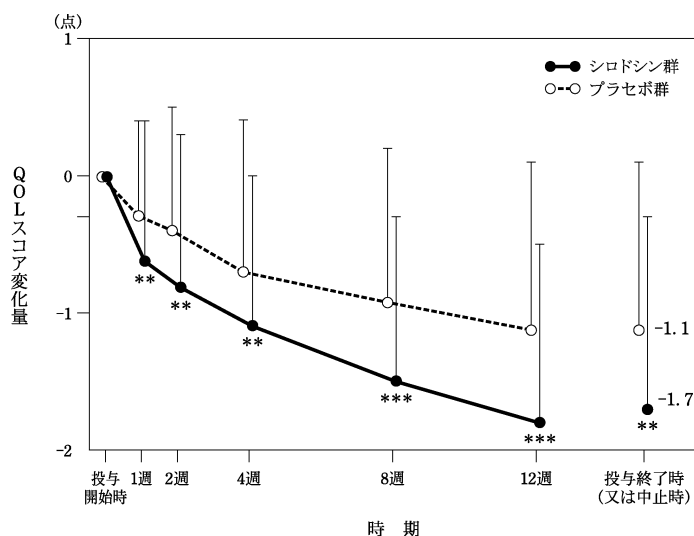
排尿症状: 4項目(残尿感, 尿線途絶, 尿勢低下, 腹圧排尿)の合計スコア  
蓄尿症状: 3項目(昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿)の合計スコア

I-PSS 蓄尿症状スコア変化量



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

QOL スコア変化量の推移



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)
シロドシン	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) 安全性試験

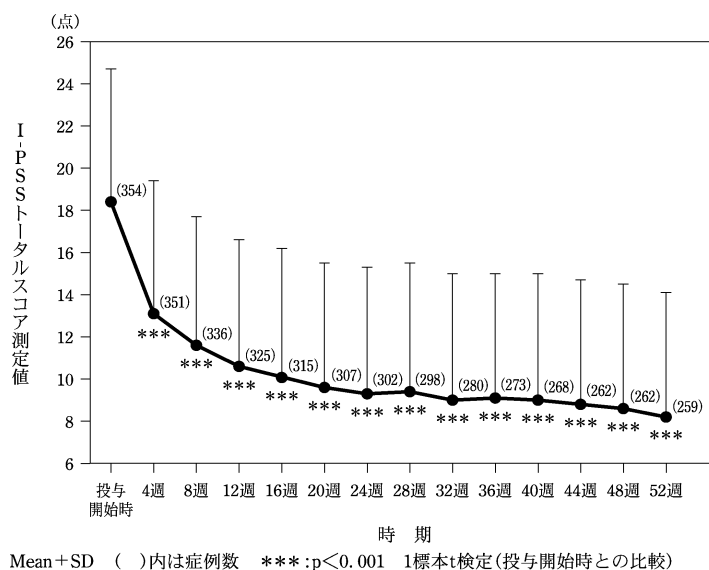
＜国内長期投与試験（52 週間投与）＞<sup>3,7)</sup>

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 364 例を対象に、シロドシンカプセル 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（平均値±標準偏差）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  $18.4 \pm 6.3$ 、 $13.1 \pm 6.3$ 、 $10.6 \pm 6.0$ 、 $9.4 \pm 6.1$  及び  $8.2 \pm 5.7$  と推移し、52 週にわたり自覚症状の有意な改善が認められた。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。

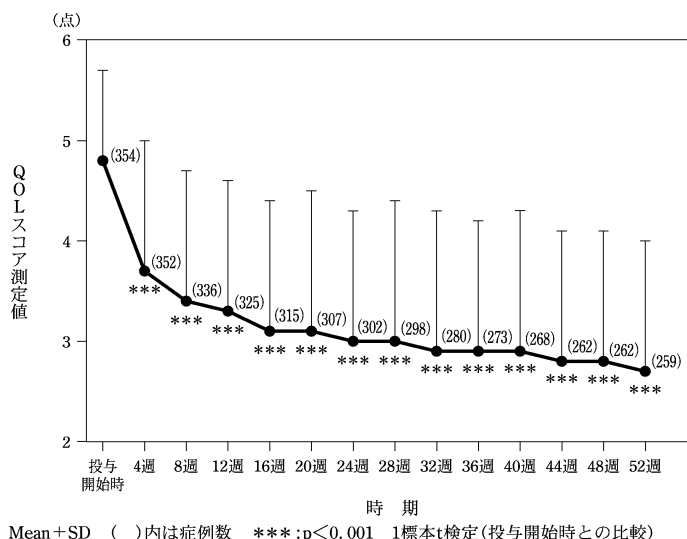
また、シロドシンカプセルを 8mg/日から 4mg/日へ減量し、その後再増量されなかった症例を減量例、投与中一度も減量されなかった症例を非減量例として、I-PSS トータルスコアの推移を比較したところ、減量例は非減量例よりも効果はやや劣るものの、いずれも 52 週にわたり安定した改善が認められた。

副作用発現割合は、65.4%（238/364 例）であった。主な副作用は、射精障害 25.0%（91/364 例）、下痢 7.4%（27/364 例）、口渇 7.1%（26/364 例）、立ちくらみ 6.6%（24/364 例）、鼻閉 5.8%（21/364 例）、ふらつき（感）5.2%（19/364 例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は、31.1%（112/360 例）であった。主な副作用（臨床検査値）は、トリグリセリド上昇 9.2%（33/359 例）、ALT 上昇 4.2%（15/360 例）、白血球数減少 3.9%（14/358 例）、ヘモグロビン量減少 3.6%（13/357 例）、ヘマトクリット値減少 3.6%（13/357 例）、AST 上昇 3.6%（13/360 例）、赤血球数減少 3.4%（12/358 例）及び CRP 上昇 3.1%（11/359 例）であった。

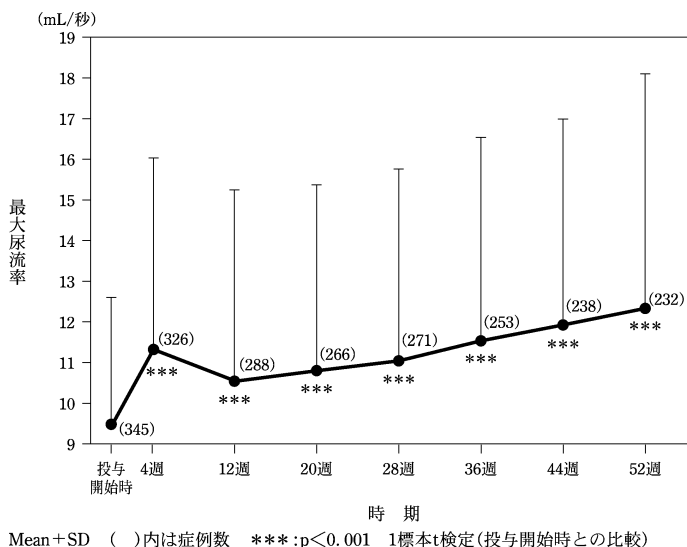
I-PSS トータルスコア測定値の推移



QOL スコア測定値の推移



最大尿流率の推移



(5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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 $-7.5 \pm 6.3$  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 $-1.9 \pm 1.5$  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 $-7.5 \pm 7.3$  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 $-1.9 \pm 1.6$  であった。

Qmax：投与開始時と最終評価時の Qmax 変化量は  $1.9 \pm 5.4$  mL/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 $-29.2 \pm 115.0$  mL 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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## 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

#### $\alpha_1$ 遮断薬

一般名：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

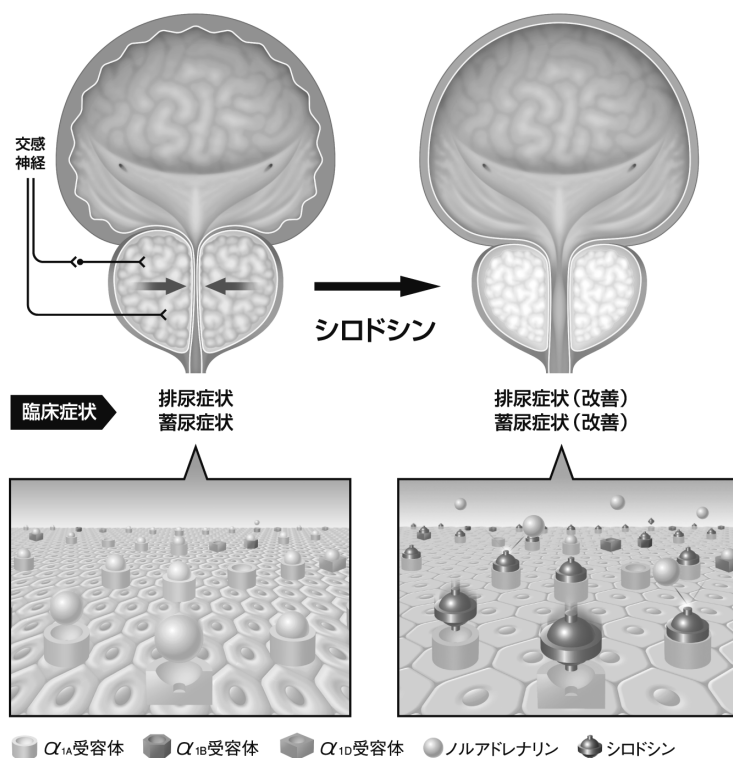
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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に分布する $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体サブタイプを介する交感神経系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、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：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科 副院長 吉田 正貴

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) $\alpha_{1A}$ 受容体選択性 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト $\alpha_1$ 受容体サブタイプ ( $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$ 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、 $\alpha_1$ 遮断薬であるプラゾシン塩酸塩のトリチウム標識体(「 $^3\text{H}$ 」標識プラゾシン)を放射性リガンドとして置換実験を実施し、ヒト $\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 受容体サブタイプに対する選択性( $\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$ 比及び $\alpha_{1D}/\alpha_{1B}$ 比)を算出した。その結果、シロドシンは $\alpha_{1B}$ 受容体に対する $\alpha_{1A}$ 受容体の選択性は162倍であり、 $\alpha_{1A}$ 受容体に対して高い親和性を示した。

$\alpha_1$  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)			$\alpha_1$ 受容体サブタイプ選択性 <sup>a)</sup>	
	$\alpha_{1A}$ 受容体	$\alpha_{1B}$ 受容体	$\alpha_{1D}$ 受容体	$\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$ 比	$\alpha_{1D}/\alpha_{1B}$ 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 ( $\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$  比及び  $\alpha_{1D}/\alpha_{1B}$  比) は濃度換算後の比、すなわち  $10^M$  ( $M=pK_i(\alpha_{1A})$  あるいは  $\alpha_{1D}) - pK_i(\alpha_{1B})$ ) により算出した。

2) 臓器選択性 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

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  $\alpha_1$  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 <sup>*</sup>
	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

3) 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)<sup>8)</sup>

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  $\alpha_1$  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、ノルアドレナリンによる収縮に対して強く拮抗し、シロドシンの下部尿路 ( $\alpha_{1A}$  受容体) 選択性は、脾臓 ( $\alpha_{1B}$  受容体) 及び胸部大動脈 ( $\alpha_{1D}$  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				
	$\alpha_{1A}$ 受容体			$\alpha_{1B}$ 受容体	$\alpha_{1D}$ 受容体
	前立腺 <sup>a)</sup>	尿道 <sup>a)</sup>	膀胱三角部 <sup>a)</sup>	脾臓 <sup>b)</sup>	胸部大動脈 <sup>b)</sup>
シロドシン	9.60±0.05 <sup>c)</sup>	8.71±0.09	9.35±0.15 <sup>c)</sup>	7.15±0.05	7.88±0.05
タムスロシン塩酸塩	9.93±0.07 <sup>c)</sup>	9.00±0.06	9.48±0.14 <sup>c)</sup>	8.64±0.06	9.82±0.06
ナフトピジル	6.69±0.05 <sup>c)</sup>	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)  $pK_b$  値

臓器選択性

薬 剤	下部尿路選択性 <sup>a)</sup>					
	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。

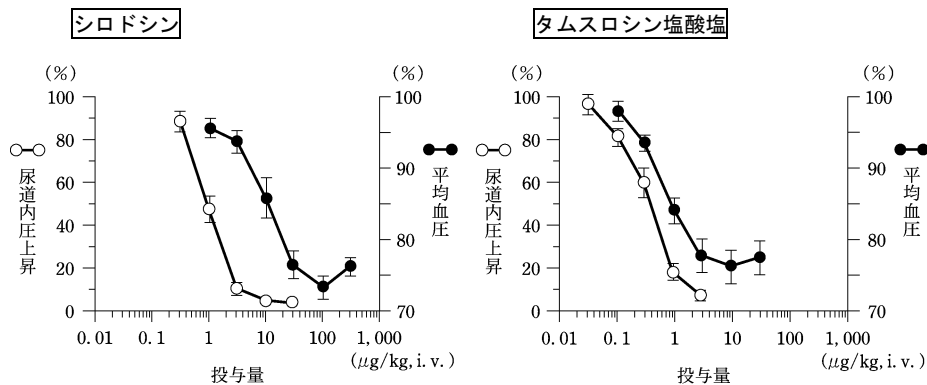
4) 尿道内圧に対する作用 (ラット、イヌ)

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) 10)

麻酔下の SD 系雄性ラットに  $\alpha_1$  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  $\alpha_1$  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  $\alpha_1$  遮断薬の血圧に対する影響を検討した。

その結果、シロドシンは血圧低下作用を示すよりも低い用量で、フェニレフリンによる前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した。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 <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) <sup>a)</sup>	平均血圧 ED <sub>15</sub> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) <sup>b)</sup>	下部尿路選択性 (ED <sub>15</sub> /ID <sub>50</sub> )
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<sub>50</sub> 値：尿道内圧上昇を 50%抑制する用量

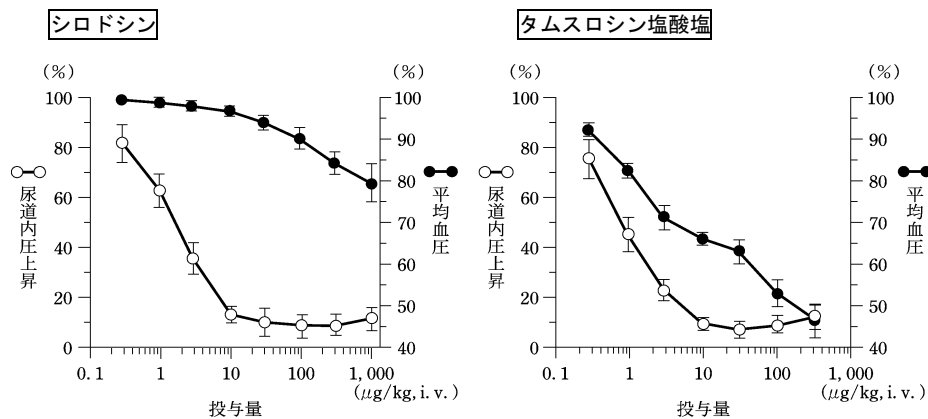
b) ED<sub>15</sub> 値：平均血圧を 15%低下させる用量

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) <sup>11,12)</sup>

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  $\alpha_1$  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、シロドシンは血圧低下作用を示すよりも低い用量で、下腹神経の電気刺激による前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した。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 $ID_{50}(\mu\text{g}/\text{kg})^{\text{a}}$	平均血圧 $ED_{15}(\mu\text{g}/\text{kg})^{\text{b}}$	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

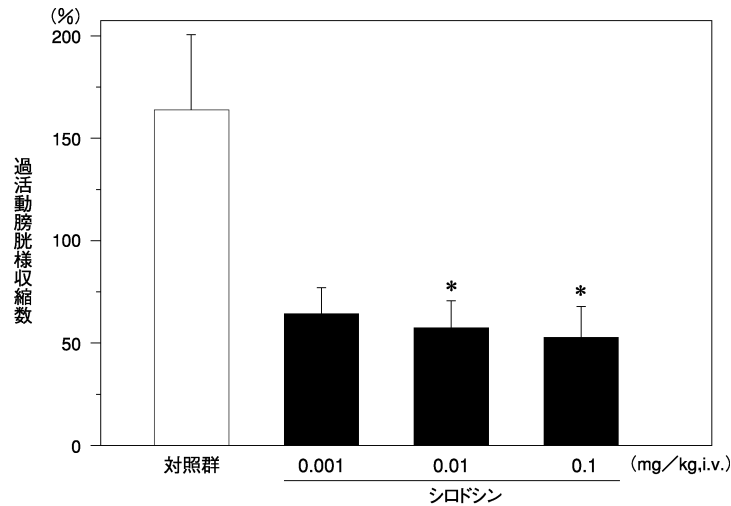
\* :  $p < 0.05$  タムスロシン塩酸塩投与群との間の Aspin-Welch の t 検定 (両側検定)

5) 前立腺肥大モデルに対する作用 (ラット) <sup>13)</sup>

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、蓄尿時に生じた膀胱刺激作用を抑制した。

過活動膀胱様の収縮数に対する作用（静脈内投与）



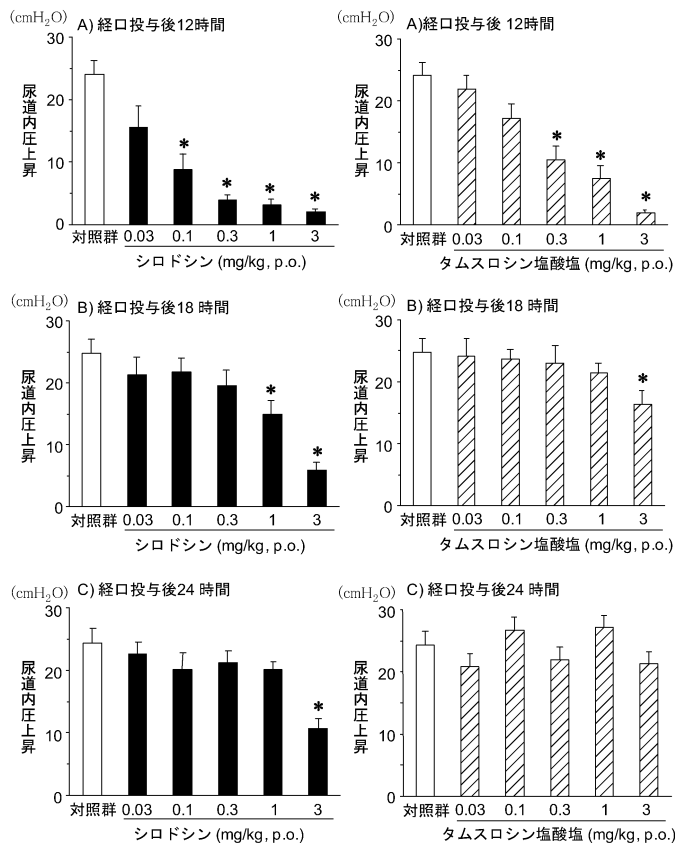
Mean+SE n=8~10  
 図中の各値は、溶媒及びシロドシンの投与前値を100とした比率(%)  
 \*: p<0.05 Dunnettの多重比較検定(両側検定, 対照群との比較)

(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）><sup>14)</sup>

SD系雄性ラットに各 $\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 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

## (1)治療上有効な血中濃度

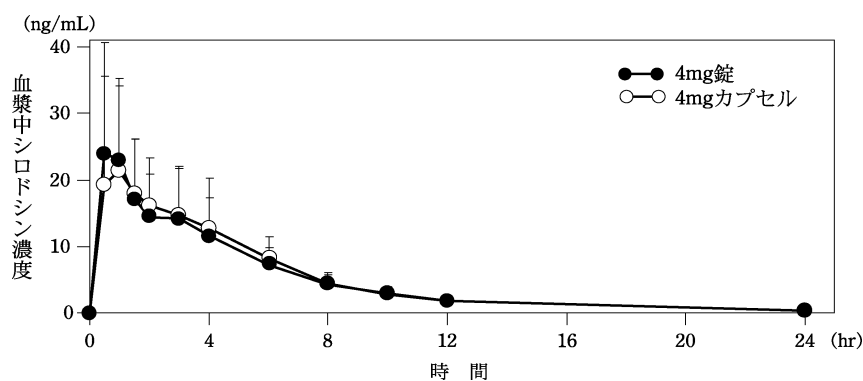
該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験（錠、カプセル）<sup>15)</sup>

健康成人男性（20～35歳）27例に、クロスオーバー法により、シロドシン 4mg（錠又はカプセル）を空腹時に単回経口投与したとき、最高血漿中シロドシン濃度（C<sub>max</sub>）は 29.309 及び 28.919ng/mL、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>0-48hr</sub>）は 122.91 及び 125.44ng・hr/mLであった。AUC<sub>0-48hr</sub> 及び C<sub>max</sub> 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（錠又はカプセル））の血漿中シロドシン濃度推移（空腹時）



(平均値±SD) n=27 (12hr 及び 24hr については 26 例)

健康成人男性に空腹時 4mg（錠又はカプセル）単回投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48hr</sub> <sup>a)</sup> (ng・hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
4mg 錠	29.309±13.856	122.91±39.34	0.89±0.66	5.772±3.417
4mg カプセル	28.919±14.685	125.44±40.05	1.30±0.89	5.850±3.963

(n=27、平均値±SD)

a) 27 例中 1 例の被験者については AUC<sub>0-10hr</sub> を AUC<sub>0-48hr</sub> として集計

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

2) 生物学的同等性試験（錠、OD 錠）<sup>16)</sup>

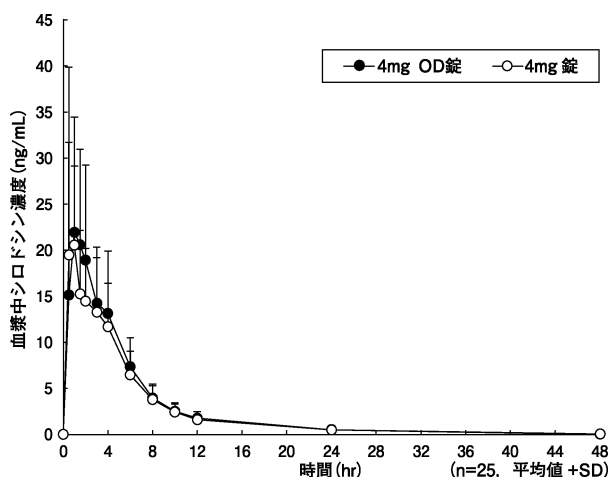
シロドシン 4mgOD 錠（水なし又は水で服用）とシロドシン 4mg 錠（標準製剤、水で服用）をクロスオーバー法によりそれぞれを 1 錠（シロドシンとして 4mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して、血漿中シロドシン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-48hr</sub>、C<sub>max</sub>）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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 <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
4mgOD錠（水なしで服用）	31.58±21.57	126.73±44.54	1.46±0.88	6.60±3.64
4mg錠（水で服用）	27.25±7.70	115.08±33.72	1.18±1.00	6.41±2.66

(n=25、平均値±SD)

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

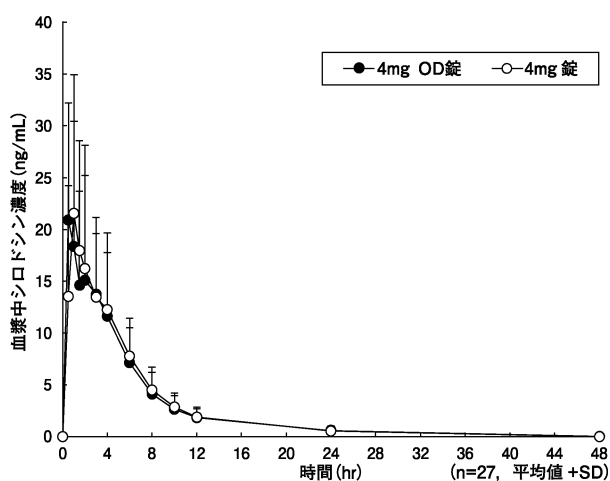


健康成人男性に空腹時 4mg OD錠（水で服用）又は 4mg錠（水で服用）  
単回投与時の薬物動態パラメータ

薬剤名（用法）	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
4mgOD錠（水で服用）	24.90±12.02	121.31±52.25	1.04±0.88	7.02±2.54
4mg錠（水で服用）	26.31±13.88	123.46±53.39	1.54±1.33	6.02±2.39

(n=27、平均値±SD)

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



注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

3) 単回投与時の薬物動態（健康成人、空腹時）<sup>3,17)</sup>

健康成人男性（20～29 歳）に、シロドシン 0.5mg から 12mg（カプセル）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、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>は線形性を示した。また、最高血漿中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）は 0.9～2.3 時間であり、消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は 3.0～6.5 時間であった。

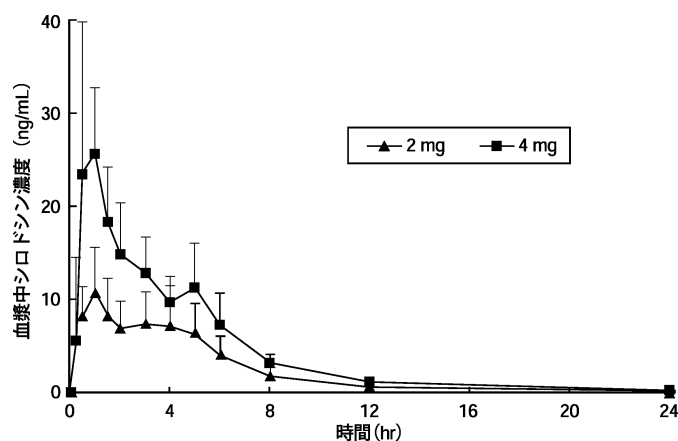
単回経口投与時の薬物動態パラメータ（空腹時）

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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

(n=6、平均値±SD)

シロドシン 2mg 又は 4mg（カプセル）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。

健康成人男性に空腹時 2mg 又は 4mg 単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移



(n=6、平均値±SD)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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) 単回投与時の薬物動態（健康成人、食後）<sup>17)</sup>

健康成人男性（20～28歳）11例に、シロドシン 4mg（カプセル）を食後に単回経口投与したとき、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）

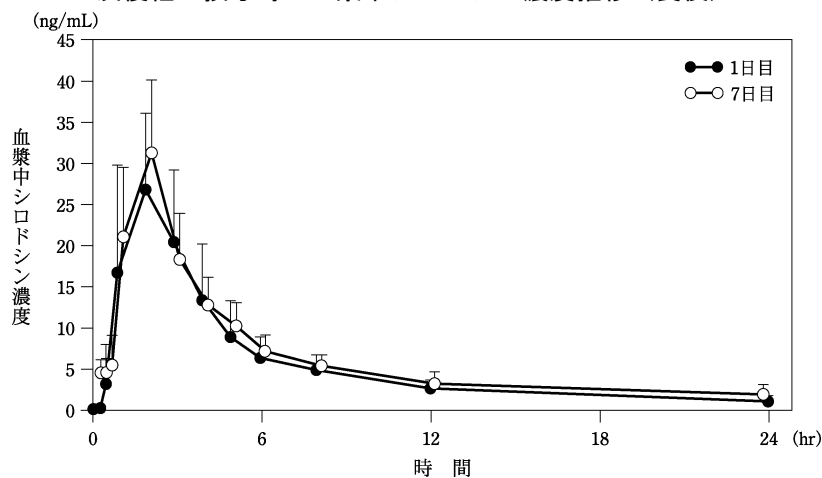
	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
シロドシン	23.0±10.8	128.8±65.7	2.1±0.7	6.0±4.8
グルクロン酸抱合体（KMD-3213-G）	21.6±6.7	450.2±216.3	5.6±1.9	13.0±4.7
酸化代謝物（KMD-3293）	17.1±5.9	185.6±96.4	3.7±1.6	7.6±4.0

(n=11、平均値±SD)

5) 反復投与時の薬物動態（健康成人、食後）<sup>17)</sup>

健康成人男性（20～25歳）にシロドシン（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、血漿中シロドシン濃度は投与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）



(n=5、平均値±SD)

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 <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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 <sup>a)</sup> (134.3±39.0)	2.0±0.0 (2.0±0.0)	10.4±3.9 (10.4±4.6)

(n=5、平均値±SD)

( )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日目はAUC<sub>0-48hr</sub>

6) 外国人の薬物動態<sup>3)</sup>

健康成人男性（外国人）にシロドシン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。

## (3)中毒域

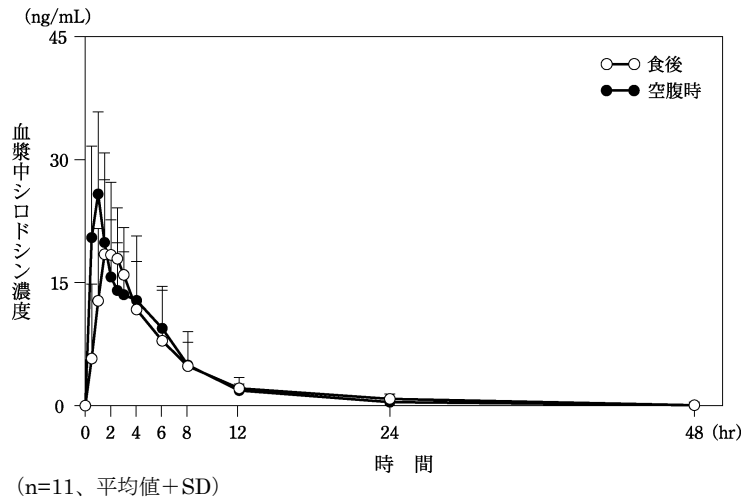
該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>17)</sup>

健康成人男性 11 例（20～28 歳）に、シロドシン 4mg（カプセル）を食後 30 分又は空腹時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<sub>0-48hr</sub> は 128.8 及び 135.9ng・hr/mL、Tmax は 2.1 及び 1.4 時間、t<sub>1/2</sub> 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



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 <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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

(n=11、平均値±SD)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

2) 併用薬の影響：ケトコナゾール及びジゴキシン併用時の薬物動態<sup>17)</sup>

## ① ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）併用

## ＜外国人データ＞

健康成人男性（外国人：20～45 歳）16 例にケトコナゾール 200mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、2 日目にシロドシン 4mg（カプセル）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<sub>0-∞</sub> は、シロドシン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

## ＜外国人データ＞

健康成人男性（外国人：20～42 歳）16 例にシロドシン 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、シロドシンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

## 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)消失速度定数<sup>18)</sup>

健康成人男性（20～28歳）に、シロドシン 4mg（錠、カプセル）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。

### (4)クリアランス<sup>19)</sup>

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。

### (5)分布容積<sup>19)</sup>

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。

### (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1)解析方法

ノンコンパートメントモデルで解析した。

### (2)パラメータ変動要因

#### 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での薬物動態<sup>20,21)</sup>

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にシロドシン（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ける探索的な母集団薬物動態解析（258例）の結果、定常状態時の投与2時間後及び12時間後の推定血漿中シロドシン濃度（平均値±SD）はそれぞれ 24.8±8.0ng/mL 及び 7.4±3.3ng/mL であった。

血漿中シロドシン濃度に対する変動要因について検討した結果、シロドシンの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。これらの影響因子のうち、ALT（GPT）について、シロドシンの血漿中濃度に対する影響が大きいことが推察され、ALT（GPT）の上昇（23→83IU/L）によりシロドシンの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。

## 4. 吸 収

### (1)バイオアベイラビリティ<sup>19)</sup>

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シロドシン 4mg（カプセル）を単回経口投与したときのシロドシンの AUC<sub>0-∞</sub>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。

### (2)吸収部位<参考：ラット><sup>3)</sup>

「<sup>14</sup>C」標識シロドシン（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。

(3)吸収率<参考：ラット><sup>22)</sup>

雄性ラットに「<sup>14</sup>C」標識シロドシン (1mg/kg) を経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の AUC<sub>0-∞</sub> 比より算出した吸収率は 28%であった。

(4)腸肝循環<参考：ラット><sup>3)</sup>

ラットに「<sup>14</sup>C」標識シロドシン (1mg/kg) を単回経口投与して得られた胆汁を、胆管カニューレを施した別の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%がそれぞれ胆汁中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。

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

<参考：ラット><sup>3)</sup>

「<sup>14</sup>C」標識シロドシン (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

<参考：ラット><sup>3)</sup>

「<sup>14</sup>C」標識シロドシン (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。

「<sup>14</sup>C」標識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)				
	0.5hr	4hr	24hr	72hr	168hr
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

VII. 薬物動態に関する項目

臓器・組織	放射能濃度(ng eq./g or mL)				
	0.5hr	4hr	24hr	72hr	168hr
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

データは平均値±SDを示す。 N.D. : 検出限界未満

(6)血漿蛋白結合率<sup>17)</sup>

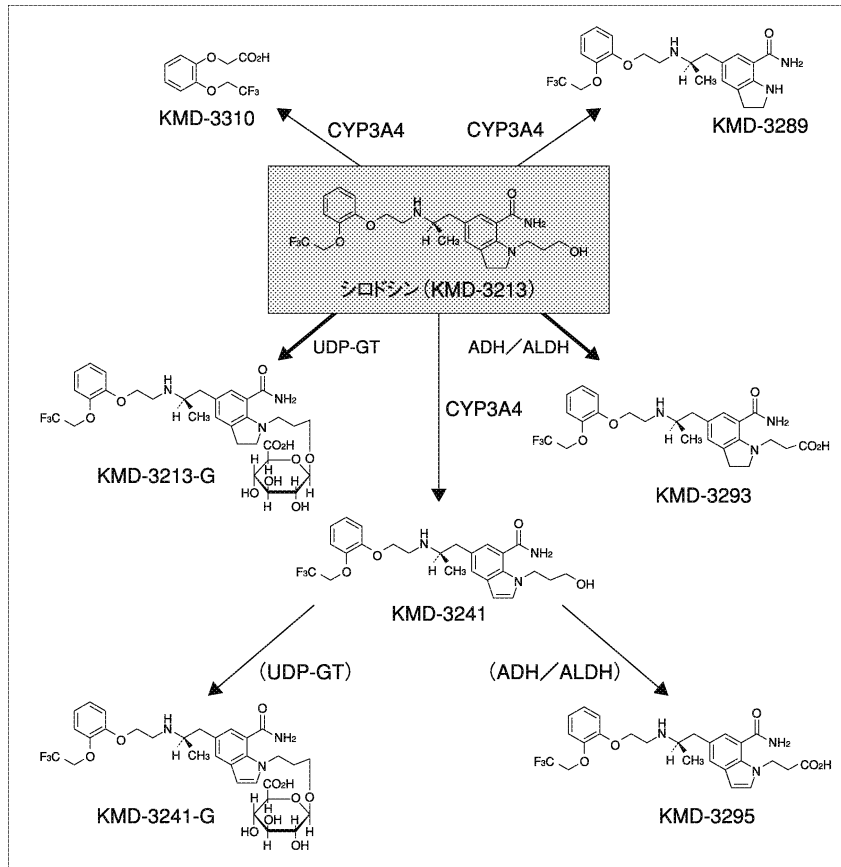
ヒト血漿タンパクに対する結合率は95.6% (100ng/mL 添加時: 限外濾過法)であった。なお、主な結合タンパクは $\alpha_1$ -酸性糖タンパクであった (*in vitro*)。

## 6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路<sup>17)</sup>

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 (KMD-3213-G) 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 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>17)</sup>

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 (UGT2B7)、チトクローム P450 3A4 (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<sup>3)</sup>

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活性比、存在比率

<外国人データ><sup>17)</sup>

健康男性（外国人：19～38歳）6例に、「<sup>14</sup>C」標識シロドシン 8mg（溶液）を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能 AUC<sub>0-12hr</sub>に対して、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<sub>0-12hr</sub>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。

<参考：in vitro><sup>3)</sup>

ヒト $\alpha_1$ 受容体各サブタイプ（ $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$ 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、「<sup>3</sup>H」標識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 $\alpha_1$ 受容体各サブタイプに対する親和性を評価し、選択性（ $\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$ 比及び $\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ 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。

 $\alpha_1$  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 <sup>a)</sup>			$\alpha_{1A}$ 受容体 サブタイプ選択性 <sup>b)</sup>	
	$\alpha_{1A}$ 受容体	$\alpha_{1B}$ 受容体	$\alpha_{1D}$ 受容体	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$ 比	$\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ 比
KMD-3213-G <sup>c)</sup>	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 <sup>d)</sup>	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：平均値±SD、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（ $\alpha_{1A}/\alpha_{1B}$ 比及び $\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ 比）は濃度換算後の比、すなわち  $10^M$  ( $M = pKi$  ( $\alpha_{1A}$ ) -  $pKi$  ( $\alpha_{1B}$ あるいは $\alpha_{1D}$ )) 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：ラット><sup>3)</sup>

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  $\alpha_{1A}$  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。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

## 7. 排 泄

### (1)排泄部位及び経路<sup>3)</sup>

ヒトでは尿中及び糞中に排泄される。

### (2)排泄率<sup>17)</sup>

高齢男性（65～75 歳）12 例及び非高齢男性（21～31 歳）9 例にシロドシン 4mg（カプセル）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。

#### <外国人データ><sup>17)</sup>

健康男性（外国人：19～38 歳）6 例に「<sup>14</sup>C」標識シロドシン 8mg（溶液）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。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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。

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 8. 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<sup>22)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

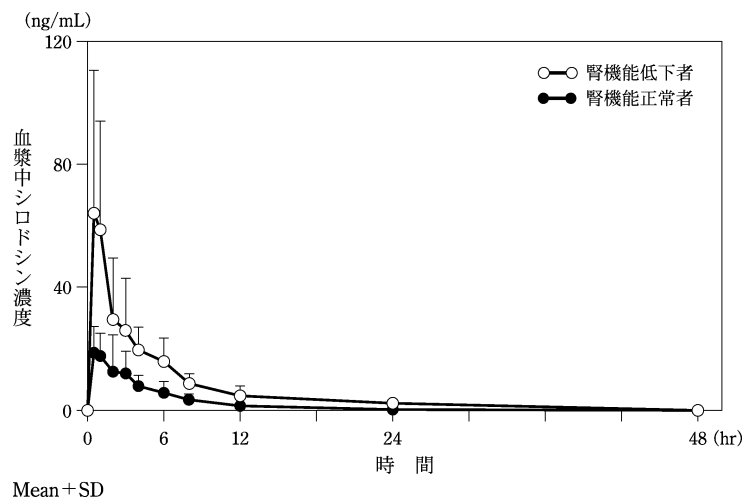
該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1)腎機能低下者における薬物動態<sup>3,17)</sup>

腎機能低下者（クレアチニンクリアランス：27～49mL/min、53～72 歳）6 例及び腎機能正常者（クレアチニンクリアランス：125～176mL/min、21～46 歳）7 例にシロドシン 4mg（カプセル）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、シロドシンの血漿中総薬物濃度の上昇が認められた（Cmax3.1 倍、AUC<sub>0-∞</sub>3.2 倍）。この血漿中総薬物濃度の上昇は血清中 α<sub>1</sub>-酸性糖タンパクとのタンパク結合による可能性があり、血漿中総薬物濃度と血清中 α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク濃度の間には高い相関が認められた。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より小さかった（Cmax1.5 倍、AUC<sub>0-∞</sub>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



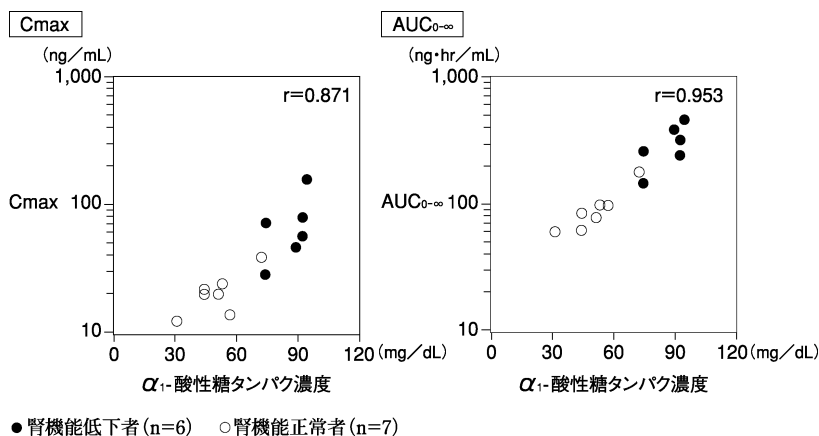
腎機能低下者及び腎機能正常者に空腹時 4mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
腎機能低下者	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	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)

(平均値 ± SD)

( ) 内の値は血漿中非結合形シロドシン

α<sub>1</sub>-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<sub>0-∞</sub>との相関

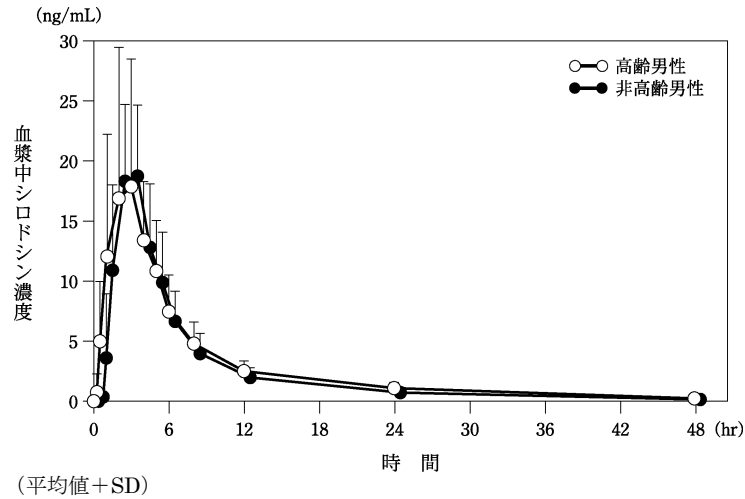


●腎機能低下者 (n=6) ○腎機能正常者 (n=7)

(2)高齢者における薬物動態 (食後)<sup>17)</sup>

高齢男性 (65~75 歳) 12 例及び非高齢男性 (21~31 歳) 9 例にシロドシン 4mg (カプセル) 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<sub>1/2</sub> 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。

## 高年齢男性及び非高年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）



## 高年齢男性及び非高年齢男性における食後 4mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

被験者群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
高年齢男性 (n=12)	21.8 ± 11.6	142.4 ± 54.7	2.5 ± 1.4	10.5 ± 4.0
非高年齢男性 (n=9)	20.5 ± 6.5	121.5 ± 38.1	2.3 ± 0.5	8.7 ± 3.1

(平均値±SD)

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。〔11.2 参照〕

8.2 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。〔9.1.1 参照〕

8.3 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。

8.4 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。〔10.2 参照〕

解説：

8.1 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、シロドシンカプセル 4mg、又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与した第Ⅲ相試験の副作用発現率（臨床検査値異常を含む）はシロドシン 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）の発現率はシロドシン群 22.3%（39/175 例）であったが、プラセボ群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、性生活への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。

本剤による射精障害は、 $\alpha_1$ （特に $\alpha_{1A}$ ）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、 $\alpha_1$ 受容体（特に $\alpha_{1A}$ 受容体）は精囊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、精囊・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。

#### 8.2 $\alpha_1$ 遮断薬に共通の注意事項である。

一般的に $\alpha_1$ 遮断薬投与時には、起立時に末梢血管の収縮が $\alpha_1$ 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。

#### 8.3 $\alpha_1$ 遮断薬に共通の注意事項である。

一般的に $\alpha_1$ 遮断薬投与時には、起立時における末梢血管の収縮が $\alpha_1$ 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。

#### 8.4 $\alpha_1$ 遮断薬のうち、「高血圧症」に対する効能又は効果をもたない薬剤に共通の注意事項である。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1)合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 起立性低血圧のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.2 参照]

#### 解説：

$\alpha_1$ 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)腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

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考慮すること。シロドシンの血漿中濃度が上昇する。[16.6.1 参照]

#### 解説：

本剤で腎機能低下者（クレアチニンクリアランス：27～49mL/min）及び腎機能正常者（クレアチニンクリアランス：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<sub>0-∞</sub>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 $\alpha_1$ -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 $\alpha_1$ -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 $\alpha_1$ -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<sub>0-∞</sub>2.0倍）。

（「VII.10.(1)腎機能低下者における薬物動態」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\*<sup>1</sup>及びグレード2\*<sup>2</sup>）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。

（「VIII.8.患者背景別副作用発現一覧<腎機能障害の合併>」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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- \*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（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

### (3)肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

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考慮すること。シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔16.1.5 参照〕

#### 解説：

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。

（「Ⅶ.3.(2)パラメータ変動要因」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。

（「Ⅷ.8.患者背景別副作用発現一覧<肝機能障害の合併>」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（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

### (4)生殖能を有する者

設定されていない

### (5)妊婦

設定されていない

### (6)授乳婦

設定されていない

### (7)小児等

設定されていない

### (8)高齢者

#### 9.8 高齢者

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。高齢者では一般に生理機能が低下している。〔16.1.5、16.6.1 参照〕

## 解説：

<高齢者と非高齢者における薬物動態への影響><sup>3)</sup>

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シロドシンカプセル 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）、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 及び $CL_{tot}/F$ （非高齢者  $35.7 \pm 10.2L/hr$ 、高齢者  $31.4 \pm 10.8L/hr$ ）に有意差は認められなかった。（「VII.10.(2)高齢者における薬物動態（食後）」参照）

<高齢者と非高齢者における副作用発現頻度><sup>3)</sup>

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

	65歳未満 n=297* <sup>1</sup> (n=289) * <sup>2</sup>		65歳以上 n=576* <sup>1</sup> (n=564) * <sup>2</sup>	
	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、副作用発現状況が加齢により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。

## 7. 相互作用

## 10.相互作用

シロドシンは主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝される。 [16.4 参照]

## 解説：

「VII.6.代謝」参照

## (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 [8.4 参照]	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。
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルдена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。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 [16.7.1 参照]	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。 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ため、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。

解説：

＜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дена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。

＜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<sub>0-∞</sub> 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抗真菌剤（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。（「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照）

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用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。</p>
--

(1)重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 失神・意識喪失（頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）</p> <p>AST 上昇、ALT 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</p>
--

## 解説：

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、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。

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
泌尿・生殖器	射精障害（逆行性射精等） (17.2%) <sup>注)</sup>	インポテンス、尿失禁		
消化器	口渇	胃不快感、下痢、軟便、便秘	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	口内炎
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
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			発疹、皮疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒感	口唇腫脹、舌腫脹、咽頭浮腫、顔面腫脹、眼瞼浮腫
眼			眼の充血、目のかゆみ、結膜出血	術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）、かすみ目
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -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、女性化乳房

注) [8.1 参照]

◆ 副作用頻度一覧表等

① 副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)		承認時	製造販売後調査	
SOC	PT	添付文書 記載用語	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%)	
	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%)	
	食欲減退	食欲不振	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	—	3 (0.04%)	
	リビドー減退	性欲減退	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%)	
	頸腕症候群	—	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%)	—

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		発現例数（発現頻度）		
MedDRA/J (Ver.16.1)		承認時	製造販売後調査	
SOC	PT	添付文書 記載用語	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%)	—
	頸部痛	—	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%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 上昇, ALT 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%)

※承認時までの臨床試験成績の集計：KMD-303 試験、KMD-202 試験、KMD-201 試験、KMD-203 試験、KMD-305 試験、KMD-206 試験を併合

※製造販売後調査の集計：使用成績調査、長期使用に関する特定使用成績調査を併合

## 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)		承認時	製造販売後調査	
SOC	PT	添付文書 記載用語	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	白血球数增多	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 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 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%)	—

※承認時までの臨床試験成績の集計：KMD-303 試験、KMD-202 試験、KMD-201 試験、KMD-203 試験、KMD-305 試験、KMD-206 試験を併合

※製造販売後調査の集計：使用成績調査、長期使用に関する特定使用成績調査を併合

## ② 患者背景別副作用発現頻度一覧

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（頻度）	使用成績調査 例数（頻度）	特定使用成績調査 例数（頻度）
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%)

※承認時までの臨床試験成績の集計：KMD-303 試験、KMD-202 試験、KMD-201 試験、KMD-203 試験、KMD-305 試験、KMD-206 試験を併合

＜肝機能障害の合併＞<sup>3)</sup>

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<sup>\*1</sup>の肝機能低下者（グレード1以上<sup>\*2</sup>）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

	肝機能正常 n=790 <sup>*3</sup> (n=772) <sup>*4</sup>		肝機能低下（グレード1≦） <sup>*2</sup> n=83 <sup>*3</sup> (n=81) <sup>*4</sup>	
	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：KMD-303 試験、KMD-202 試験、KMD-201 試験、KMD-203 試験、KMD-305 試験、KMD-206 試験

※2：①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（平成4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

＜腎機能障害の合併＞<sup>3)</sup>

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<sup>※1</sup>において腎機能低下者（グレード 1<sup>※2</sup>及びグレード 2<sup>※3</sup>）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

	腎機能正常 n=688 <sup>※4</sup> (n=674) <sup>※5</sup>		腎機能低下（グレード 1） <sup>※2</sup> n=159 <sup>※4</sup> (n=153) <sup>※5</sup>		腎機能低下（グレード 2） <sup>※3</sup> n=26 <sup>※4</sup> (n=26) <sup>※5</sup>	
	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：KMD-303 試験、KMD-202 試験、KMD-201 試験、KMD-203 試験、KMD-305 試験、KMD-206 試験

※2：①BUN：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

※3：①BUN：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（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

※4：副作用（臨床症状）解析対象症例数

※5：副作用（臨床検査値）解析対象症例数

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

## ＜製剤共通＞

14.1.1 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ある。

## ＜OD 錠＞

14.1.2 本剤は舌の上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。

14.1.3 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：

## ＜製剤共通＞

14.1.1 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。

## ＜OD 錠＞

14.1.2 OD 錠は舌の上のせて、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。

14.1.3 OD錠を寝たままの状態の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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

$\alpha_1$ 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、 $\alpha_1$ 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。[11.2 参照]

#### 解説：

国内外において $\alpha_1$ 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<sup>23,24</sup>。

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<sup>23</sup>。

これらの報告及びピ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) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2.1 マウスでの104週間投与試験

20mg/kg/日以上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<sup>25</sup>。

##### 15.2.2 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

200mg/kg/日以上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<sup>26</sup>。

#### 解説：

15.2.1 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 $\alpha_{1A}$ 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<sup>25</sup>。

15.2.2 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<sup>26</sup>。

## 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)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. <sup>a)</sup>	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. <sup>a)</sup>	0.2, 2, 20	影響なし	
体温	ラット	p.o. <sup>a)</sup>	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 <sup>c)</sup> 及び1.1°C <sup>b)</sup> の低下	
呼吸器系					
呼吸数	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	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. <sup>a)</sup>	0.2, 2, 20	影響なし	
心血管系					
血圧	平均血圧	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	0.2	投与後1時間に12% <sup>c)</sup> の低下
				2	投与後1時間に13% <sup>c)</sup> の低下
				20	投与後0.5～8時間まで低下（最大23% <sup>c)</sup> ）
	収縮期血圧	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	0.2	影響なし
				2	投与後1～6時間まで低下（最大18% <sup>c)</sup> ）
				20	投与後0.5～8時間まで低下（最大24% <sup>c)</sup> ）
	拡張期血圧	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	0.2	投与後1時間に16% <sup>c)</sup> の低下
				2	投与後1時間に12% <sup>c)</sup> の低下
				20	投与後1、3、4、6及び8時間に低下（最大22% <sup>c)</sup> ）
心拍数	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	0.2, 2, 20	影響なし	
心電図	PR間隔	イヌ	p.o. <sup>a)</sup>	0.2, 2, 20	影響なし
	QRS時間				
	QT間隔				
	QTc				
HERG電流	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-7</sup> ～ 1×10 <sup>-5</sup> mol/L	1×10 <sup>-6</sup> mol/Lより濃度依存的にHERG電流を抑制 IC <sub>50</sub> =8.91×10 <sup>-6</sup> mol/L	
心筋活動電位波形	モルモット	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-7</sup> ～ 1×10 <sup>-5</sup> mol/L	1×10 <sup>-6</sup> mol/Lで6.4%、1×10 <sup>-5</sup> mol/Lで17.1%のAPD <sub>90</sub> 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。

## (3)その他の薬理試験

## ＜副次的薬理試験＞

$\alpha_1$ 受容体以外の各種受容体に関して、 $\alpha_2$ 受容体、 $\beta_1$ 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、 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 受容体に対する作用を検討した結果、シロドシンは $\beta_2$ 受容体に対して $3 \times 10^{-6}$ mol/L以上で拮抗作用を示した。

## 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験<sup>27)</sup>

概略の致死量 (mg/kg)

動物種	経口		静脈内	
	雄	雌	雄	雌
ラット	800(LD <sub>50</sub> : 878)	800(LD <sub>50</sub> : 878)	75	90
イヌ	1500	-	>50	-

LD<sub>50</sub>: 50%致死量

(2)反復投与毒性試験<sup>3,27)</sup>

## 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、雌で膽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、子宮の萎縮及び膽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膽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/日以上で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/日以上での雄及び 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/日以上での雌雄で肝細胞に消耗性色素沈着が、5mg/kg/日以上での雄及び 20mg/kg/日以上で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) 遺伝毒性試験<sup>3,27)</sup>**

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 500  $\mu$ g/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。

**(4) がん原性試験<sup>3,27)</sup>**

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/日以上での雄で精嚢腺拡張の頻度の上昇が認められた。150mg/kg/日以上で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、150mg/kg/日の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められた。

**(5) 生殖発生毒性試験<sup>3,27)</sup>****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)**

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、ウサギ)**

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)**

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。300mg/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。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性<sup>3,27)</sup>

1) 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。

2) 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 of 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 of 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 of 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陰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 of 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 of 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。

3) 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/日でチロキ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

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

## 〈製剤共通〉

20.1 アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

## 〈OD錠〉

20.2 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。

20.3 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。

20.4 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

## 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」参照

(第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>)

## 6. 同一成分・同効薬

なし

## 7. 国際誕生年月日

2006年1月23日（日本）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

<ユリーフ錠>

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユリーフ錠 2mg	2008年7月25日	22000AMX01779000	2008年12月18日	2009年2月5日
ユリーフ錠 4mg		22000AMX01780000		

<ユリーフ OD 錠>

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユリーフ OD 錠 2mg	2015年8月17日	22700AMX00768000	2015年12月11日	2016年1月18日
ユリーフ OD 錠 4mg		22700AMX00769000		

9. 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

10. 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>

再審査結果通知年月日：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。

11. 再審査期間

<ユリーフ錠 2mg、ユリーフ錠 4mg (ユリーフカプセル 2mg、ユリーフカプセル 4mg 販売期間含む) >

再審査期間 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

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	レセプト電算 処理システム用 コード
ユリーフ錠 2mg	118805902	2590010F1023	2590010F1023	620008570
ユリーフ錠 4mg	118806602	2590010F2020	2590010F2020	620008571
ユリーフ OD 錠 2mg	124418202	2590010F3026	2590010F3026	622441801
ユリーフ OD 錠 4mg	124419902	2590010F4022	2590010F4022	622441901

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした追加第 I 相臨床試験（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2）
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2）
- 3) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（カプセル）
- 4) 社内資料：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（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.6.3）
- 5) 社内資料：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（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.6.3）
- 6) Kawabe K, et al. : BJU Int 2006;98(5):1019-1024 (PMID : 16945121)
- 7) 河邊香月ほか：泌尿器外科 2006;19(2):153-164
- 8) 立道 聡ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):209-216 (PMID : 16518085)
- 9) Murata S, et al. : J Urol 2000;164(2):578-583 (PMID : 10893647)
- 10) 立道 聡ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):217-223
- 11) 社内資料：イヌ下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇モデルにおける作用（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 12) Tatemichi S, et al. : Neurourol Urodyn 2006;25(7):792-799 (PMID : 16894620)
- 13) 社内資料：ラット前立腺肥大モデルにおける作用（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 14) 小林 護ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):231-236 (PMID : 16518088)
- 15) 社内資料：錠剤及びカプセル剤間における生物学的同等性試験
- 16) 社内資料：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
- 17) 清水智司ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):257-263 (PMID : 16518091)
- 18) キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料（錠剤）
- 19) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.1.2）
- 20) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした長期投与試験（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2）
- 21) 清水貴子ほか：医療薬学 2008;34(7):623-629
- 22) 松原靖人ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):237-245 (PMID : 16518089)
- 23) Chang DF and Campbell JR : J Cataract Refract Surg 2005;31(4):664-673 (PMID : 15899440)
- 24) 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
- 25) 社内資料：マウスでの 104 週間投与試験（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.6.6.5）
- 26) 社内資料：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（2006 年 1 月 23 日承認、CTD 2.6.6.6）
- 27) 武藤信一ほか：薬学雑誌 2006;126(Special Issue):247-256 (PMID : 16518090)

## 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## ＜効能又は効果＞

前立腺肥大症に伴う排尿障害

## ＜効能又は効果に関連する注意＞

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。

## ＜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。

## 主な外国での承認状況（2022年5月時点）

## ＜米国（2008年承認）＞

会社名	Allergan USA, Inc.
販売名	RAPAFLO
剤形・規格	Capsules: 4mg, 8mg
発売年月	2009年4月
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>RAPAFLO®, a selective alpha-1 adrenergic receptor antagonist, is indicated for the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) [see <i>CLINICAL STUDIES (14)</i>]. RAPAFLO is not indicated for the treatment of hypertension.</p>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Dosing Information</b></p> <p>The recommended dose is 8mg orally once daily with a meal.</p> <p>Patients who have difficulty swallowing pills and capsules may carefully open the RAPAFLO capsule and sprinkle the powder inside on a tablespoonful of applesauce. The applesauce should be swallowed immediately (within 5 minutes) without chewing and followed with an 8 oz glass of cool water to ensure complete swallowing of the powder. The applesauce used should not be hot, and it should be soft enough to be swallowed without chewing. Any powder/applesauce mixture should be used immediately (within 5 minutes) and not stored for future use. Subdividing the contents of a RAPAFLO capsule is not recommended [see <i>CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)</i>].</p> <p><b>2.2 Dosage Adjustment in Special Populations</b></p> <p>Renal impairment: RAPAFLO is contraindicated in patients with severe renal impairment (CCr &lt; 30 mL/min). In patients with moderate renal impairment (CCr 30-50 mL/min), the dose should be reduced to 4mg once daily taken with a meal. No dosage adjustment is needed in patients with mild renal impairment (CCr 50-80 mL/min) [see <i>CONTRAINDICATIONS (4)</i>, <i>WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)</i>, <i>USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.6)</i> and <i>CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)</i>].</p> <p>Hepatic impairment: RAPAFLO has not been studied in patients with severe</p>

	hepatic impairment (Child-Pugh score > 10) and is therefore contraindicated in these patients. No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment [see <i>CONTRAINDICATIONS (4)</i> , <i>WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)</i> , <i>USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.7)</i> and <i>CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)</i> ].
--	--

< EU (2010年1月承認) >

会社名	Recordati Ireland Ltd.
販売名	Urorec 4mg hard capsules / Urorec 8mg hard capsules Silodyx 4mg hard capsules / Silodyx 8mg hard capsules Silodosin Recordati 4mg hard capsules / Silodosin Recordati 8mg hard capsules
剤形・規格	Urorec 4mg/8mg hard capsules : Each hard capsule contains 4mg/8mg silodosin Silodyx 4mg/8mg hard capsules : Each hard capsule contains 4mg/8mg silodosin Silodosin Recordati 4mg/8mg hard capsules : Each hard capsule contains 4mg/8mg silodosin
発売年月	2010年6月(ドイツ) 他
効能又は効果	<b>4.1 Therapeutic indications</b> Treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) in adult men.
用法及び用量	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> The recommended dose is one capsule of Urorec/Silodyx/Silodosin Recordati 8mg daily. For special patient populations, one capsule of Urorec/Silodyx/Silodosin Recordati 4mg daily is recommended (see below). <i>Elderly</i> No dose adjustment is required in the elderly (see section 5.2). <i>Renal impairment</i> No dose adjustment is required for patients with mild renal impairment ( $CL_{CR} \geq 50$ to $\leq 80$ mL/min). A starting dose of 4mg once daily is recommended in patients with moderate renal impairment ( $CL_{CR} \geq 30$ to $< 50$ mL/min), which may be increased to 8mg once daily after one week of treatment, depending on the individual patient's response. The use in patients with severe renal impairment ( $CL_{CR} < 30$ mL/min) is not recommended (see sections 4.4 and 5.2). <i>Hepatic impairment</i> No dose adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. As no data are available, the use in patients with severe hepatic impairment is not recommended (see sections 4.4 and 5.2). <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Urorec/Silodyx/Silodosin Recordati in the paediatric population for the indication of benign prostatic hyperplasia (BPH). <u>Method of administration</u> Oral use. The capsule should be taken with food, preferably at the same time every day. The capsule should not be broken or chewed but swallowed whole, preferably with a glass of water.

## 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備 考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」  
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

## (1)粉砕

（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」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

<ユリーフ錠>

規格	保存条件	試験期間	結果		
			外観	含量	類縁物質
4mg	25℃/75%RH、遮光	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	40℃、成り行き湿度、遮光、気密容器	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	D65 蛍光灯 <sup>®</sup> 4000lx、25℃、成り行き湿度	積算照度 60 万 lx・hr	変化あり (規格外)	変化あり (規格外)	30 万 lx・hr で規格外
	白色蛍光灯 700lx、25℃、成り行き湿度	400 時間	変化なし	変化なし	保存時間 140 時間* まで規格内

\*1 日 10 時間蛍光灯下に保存されると想定した場合、140 時間は 14 日間に相当する。

<ユリーフ OD 錠>

規格	保存条件	試験期間	結果		
			外観	含量	類縁物質
4mg	25℃/75%RH、遮光	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	40℃、成り行き湿度、遮光、気密容器	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	白色蛍光灯 700lx、25℃、成り行き湿度	積算照度 30 万 lx・hr	変化なし	変化なし	規格内

注：粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の粉砕投与は推奨しない。

参考資料：社団法人 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情報（改訂 4 版）」、  
株式会社 医薬ジャーナル社

## (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「内服薬経管投与ハンドブック（じほう社）」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

ユリーフ錠またはユリーフ OD 錠 1 個をディスペンサーに入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、崩壊・懸濁した。崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて経鼻チューブ（8 Fr.）及び胃瘻チューブ（18 Fr.）にそれぞれ注入し、その通過性を検討した結果、いずれも通過可能であった。

使用した器具

ディスペンサー（注射筒）：60 mL シリンジ Baxa 社

経鼻チューブ：ニューエンタルフィーディングチューブ（8 Fr.）日本シャーウッド社

胃瘻チューブ：マイクロベイスブボタン（18 Fr.）ボストンサイエンティフィック社、またはガストロボタン（18 Fr.）メディコン社

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

参考資料：倉田なおみ「内服薬経管投与ハンドブック第2版」、藤島一郎・監修、じほう

2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
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