

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

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

シロドシン錠 2mg「DSEP」

シロドシン錠 4mg「DSEP」

SILODOSIN TABLETS「DSEP」

日本薬局方 シロドシン口腔内崩壊錠

シロドシンOD錠 2mg「DSEP」

シロドシンOD錠 4mg「DSEP」

SILODOSIN OD TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤：錠剤（フィルムコート錠）、OD錠：口腔内崩壊錠（素錠）
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	シロドシン錠 2mg「DSEP」：1錠中にシロドシン（日局）2mg を含有 シロドシン錠 4mg「DSEP」：1錠中にシロドシン（日局）4mg を含有 シロドシン OD錠 2mg「DSEP」：1錠中にシロドシン（日局）2mg を含有 シロドシン OD錠 4mg「DSEP」：1錠中にシロドシン（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・販売開始 年 月 日	製造販売承認年月日：2018年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2018年 12月 14日 販売開始年月日：2019年 3月 13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社 技術提携：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2021 年 10 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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。
- ② IF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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

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）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	1	11. 別途提供される資材類	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	12. その他	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	V. 治療に関する項目	11
6. RMPの概要	1	1. 効能又は効果	11
II. 名称に関する項目	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
1. 販売名	2	3. 用法及び用量	11
（1）和名	2	4. 用法及び用量に関連する注意	11
（2）洋名	2	5. 臨床成績	11
（3）名称の由来	2	（1）臨床データパッケージ	11
2. 一般名	2	（2）臨床薬理試験	13
（1）和名（命名法）	2	（3）探索的試験	13
（2）洋名（命名法）	2	（4）検証的試験	14
（3）ステム	2	1) 無作為化並行用量反応試験	14
3. 構造式又は示性式	2	2) 比較試験	14
4. 分子式及び分子量	2	3) 安全性試験	16
5. 化学名（命名法）	2	（5）患者・病態別試験	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	（6）治療的使用	18
III. 有効成分に関する項目	4	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)	18
1. 物理化学的性質	4	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	19
（1）外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
（2）溶解性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
（3）吸湿性	4	2. 薬理作用	20
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点	4	（1）作用部位・作用機序	20
（5）酸塩基解離定数	4	（2）薬効を裏付ける試験成績	21
（6）分配係数	4	（3）作用発現時間・持続時間	23
（7）その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	（1）治療上有効な血中濃度	25
IV. 製剤に関する項目	6	（2）最高血中濃度到達時間	25
1. 剤形	6	（3）臨床試験で確認された血中濃度	25
（1）剤形の区別	6	（4）中毒域	27
（2）剤形の外観及び性状	6	（5）食事・併用薬の影響	27
（3）識別コード	6	2. 薬物速度論的パラメータ	28
（4）製剤の物性	6	（1）解析方法	28
（5）その他	6	（2）吸収速度定数	28
2. 製剤の組成	7	（3）バイオアベイラビリティ	28
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加物	7	（4）消失速度定数	28
（2）電解質等の濃度	7	（5）クリアランス	28
（3）熱量	7	（6）分布容積	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	（7）血漿蛋白結合率	28
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	（1）解析方法	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(2) パラメータ変動要因	28	10. 過量投与	47
4. 吸 収	29	11. 適用上の注意	47
5. 分 布	29	12. その他の注意	48
(1) 血液－脳関門通過性	29	IX. 非臨床試験に関する項目	49
(2) 血液－胎盤関門通過性	29	1. 薬理試験	49
(3) 乳汁への移行性	29	(1) 薬効薬理試験	49
(4) 髄液への移行性	29	(2) 副次的薬理試験	49
(5) その他の組織への移行性	29	(3) 安全性薬理試験	49
6. 代 謝	31	(4) その他の薬理試験	50
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	2. 毒性試験	50
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	31	(1) 単回投与毒性試験	50
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	(2) 反復投与毒性試験	50
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32	(3) 生殖発生毒性試験	51
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32	(4) その他の特殊毒性	51
7. 排 泄	33	X. 管理的事項に関する項目	53
(1) 排泄部位及び経路	33	1. 規制区分	53
(2) 排泄率	33	2. 有効期間	53
(3) 排泄速度	33	3. 包装状態での貯法	53
8. トランスポーターに関する情報	33	4. 取扱い上の注意点	53
9. 透析等による除去率	33	5. 患者向け資材	53
10. 特定の背景を有する患者	33	6. 同一成分・同効薬	53
11. その他	34	7. 国際誕生年月日	53
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35	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	53
1. 警告内容とその理由	35	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	54
2. 禁忌内容とその理由	35	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	11. 再審査期間	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
5. 重要な基本的注意とその理由	35	13. 各種コード	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36	14. 保険給付上の注意	54
(1) 合併症・既往歴等のある患者	36	XI. 文 献	55
(2) 腎機能障害患者	36	1. 引用文献	55
(3) 肝機能障害患者	37	2. その他の参考文献	55
(4) 生殖能を有する者	37	XII. 参考資料	56
(5) 妊婦	37	1. 主な外国での発売状況	56
(6) 授乳婦	37	2. 海外における臨床支援情報	56
(7) 小児等	37	XIII. 備 考	57
(8) 高齢者	37	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報	57
7. 相互作用	38	2. その他の関連資料	57
(1) 併用禁忌とその理由	38		
(2) 併用注意とその理由	38		
8. 副作用	39		
(1) 副作用の概要	39		
(2) 重大な副作用と初期症状	39		
(3) その他の副作用	40		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ADH	alcohol dehydrogenase	アルコール脱水素酵素
ALDH	Aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
ED	Erectile Dysfunction	勃起不全
ED ₅₀	half maximal (50%) effective concentration	50%効果濃度
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
ID ₅₀	median infective dose	50%感染量
I-PSS	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTP	Press Through Pack	－
QOL	quality of life	生活の質
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

－：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロドシンは、選択的 α_{1A} 遮断薬であり、本邦では 2009 年に上市され、前立腺肥大症に伴う排尿障害改善に汎用されている。

シロドシン錠 2mg「DSEP」、シロドシン錠 4mg「DSEP」、シロドシン OD 錠 2mg「DSEP」及びシロドシン OD 錠 4mg「DSEP」は、キッセイ薬品工業株式会社が製造販売しているユリーフ®錠 2mg、ユリーフ®錠 4mg、ユリーフ®OD 錠 2mg 及びユリーフ®OD 錠 4mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2018 年 8 月に承認を取得し、2019 年 3 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) シロドシンは、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) 本邦初のシロドシン製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (3) 重大な副作用として、失神・意識喪失、肝機能障害、黄疸が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所は、ユリーフ®錠、OD 錠とそれぞれ同一である。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に GS1 データバーを表示している。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

シロドシン錠 2mg 「DSEP」

シロドシン錠 4mg 「DSEP」

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」

シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」

(2)洋名

SILODOSIN TABLETS 2mg 「DSEP」

SILODOSIN TABLETS 4mg 「DSEP」

SILODOSIN OD TABLETS 2mg 「DSEP」

SILODOSIN OD TABLETS 4mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

シロドシン (JAN)

(2)洋名(命名法)

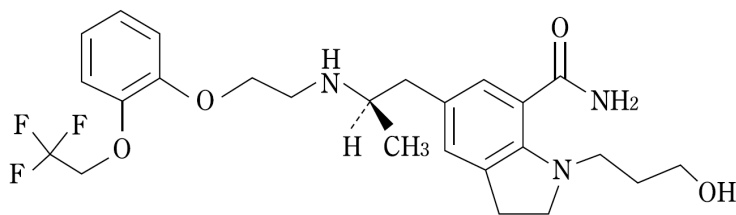
Silodosin (JAN)

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：C₂₅H₃₂F₃N₃O₄

分子量：495.53

5. 化学名(命名法)

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

該当しない

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。

(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

pKa₁：8.53（エチルアミノプロピル基の二級アミン由来）

pKa₂：4.03（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。

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

(25℃)

(7) その他の主な示性値

施光度：[α]_D²⁰＝－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

(1) 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 ^{※1}	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40	75	遮光	PE/FD ^{※1}	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 4,000Lux	シャーレ(開放)	312 時間 (積算照度 124.8 万 Lux・hr)	外観の黄変 類縁物質及び水分量の増加 含量の低下
			シャーレ(遮光 ^{※2})		変化なし		

※1：PE/FD：二重ポリエチレン袋/ファイバードラム

※2：アルミホイルで遮光

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1)確認試験法：日本薬局方シロドシンの確認試験法による。

- 1) フッ化物の定性反応(2)
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

(2)定 量 法：日本薬局方シロドシンの定量法による。

液体クロマトグラフィー













IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- シロドシン錠 2mg 「DSEP」 : フィルムコート錠
シロドシン錠 4mg 「DSEP」 : 割線入りフィルムコート錠
シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」 : 素錠（口腔内崩壊錠）
シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」 : 割線入り素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
シロドシン錠 2mg 「DSEP」	フィルムコート錠	白色～ 微黄白色				SI 2 EP
			6.4(直径)	約 3.2	約 104	
シロドシン錠 4mg 「DSEP」	フィルムコート錠 (割線入)	白色～ 微黄白色				SI 4 EP
			11.0(長径) 6.0(短径)	約 3.7	約 208	
シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄赤色				SI d2 EP
			6.4(直径)	約 3.0	約 100	
シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	淡黄赤色				SI d4 EP
			8.0(直径)	約 3.8	約 200	

(3) 識別コード

- シロドシン錠 2mg 「DSEP」 : SI 2 EP
シロドシン錠 4mg 「DSEP」 : SI 4 EP
シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」 : SI d2 EP
シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」 : SI d4 EP

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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	1錠中の有効成分	添加剤
シロドシン錠 2mg「DSEP」	シロドシン（日局） 2mg	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
シロドシン錠 4mg「DSEP」	シロドシン（日局） 4mg	
シロドシン OD 錠 2mg「DSEP」	シロドシン（日局） 2mg	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、部分アルファ一化デンプン、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
シロドシン OD 錠 4mg「DSEP」	シロドシン（日局） 4mg	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

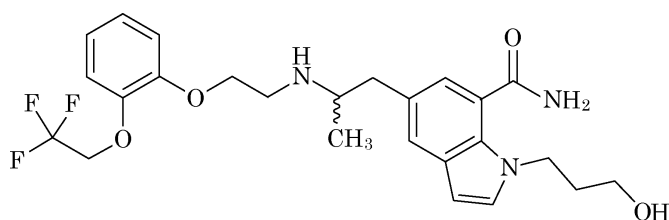
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

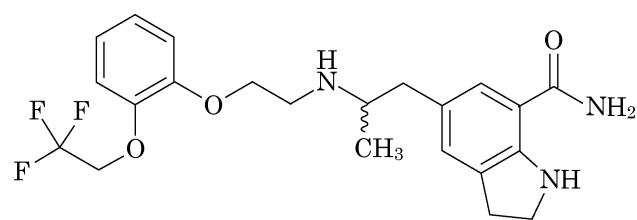
該当しない

4. カ 価

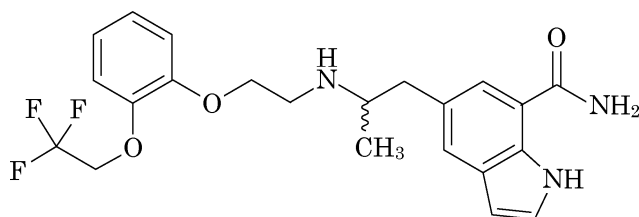
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

類縁物質 A



類縁物質 B



類縁物質 C

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、シロドシン錠 2mg「DSEP」、シロドシン錠 4mg「DSEP」、シロドシン OD 錠 2mg「DSEP」及びシロドシン OD 錠 4mg「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

シロドシン錠 2mg「DSEP」・4mg「DSEP」

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※1 140錠アルミピロー※2 500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※1 140錠アルミピロー※2 500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)	3 ヶ月	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 ヶ月	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 4000Lux	シャーレ (開放)、PTP シート	310 時間 (積算照度 124 万 Lux・ hr)	類縁物質の増加、含量の低下
遮光検体※3					変化なし		
プラスチックボトル	類縁物質の増加						

※1：100 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

※2：140 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

※3：遮光検体：PTP シートをアルミピロー包装した形態

シロドシン OD 錠 2mg「DSEP」・OD 錠 4mg「DSEP」

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※1 140錠アルミピロー※2 500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※1 140錠アルミピロー※2 500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 4000Lux	シャーレ (開放)、PTP シート	310 時間 (積算照度 124 万 Lux・ 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※3					変化なし		
プラスチックボトル	変化なし						

※1：100 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

※2：140 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

※3：遮光検体：PTP シート 10 枚をアルミピロー包装した形態

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性³⁾

公的溶出試験

シロドシン錠 2mg 「DSEP」及びシロドシン錠 4mg 「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロドシン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
2mg	水	50rpm	15分	80%以上
4mg	水	50rpm	15分	80%以上

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」及びシロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロドシン口腔内崩壊錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
2mg	pH6.8	50rpm	15分	80%以上
4mg	pH6.8	50rpm	15分	80%以上

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

該当資料なし

(2)包装

シロドシン錠 2mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠	(10錠×10)
			140錠	(14錠×10)
			500錠	(10錠×50)
			700錠	(14錠×50)
			(プラスチックボトル、バラ)	500錠
シロドシン錠 4mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠	(10錠×10)
			140錠	(14錠×10)
			500錠	(10錠×50)
			700錠	(14錠×50)
			(プラスチックボトル、バラ)	500錠
シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠	(10錠×10)
			140錠	(14錠×10)
			500錠	(10錠×50)
			700錠	(14錠×50)
			(プラスチックボトル、バラ)	500錠
シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠	(10錠×10)
			140錠	(14錠×10)
			500錠	(10錠×50)
			700錠	(14錠×50)
			(プラスチックボトル、バラ)	500錠

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル包装 : 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

該当資料なし

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4.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：

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、先発品 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）は先発品 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）の発現率は先発品 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。

3. 用法及び用量

6 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。

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

シロドシン錠「DSEP」及びシロドシン OD 錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。

本章に関する記載は先発品のインタビューフォーム等から引用した。

(1)臨床データパッケージ

1) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験

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^{注)}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、シロドシンカプセル 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。

注) シロドシン（カプセル）のデータ

I-PSS^{*}トータルスコアの投与前後の変化

投与群	投与開始時 測定時	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 平均値±SD ()：症例数

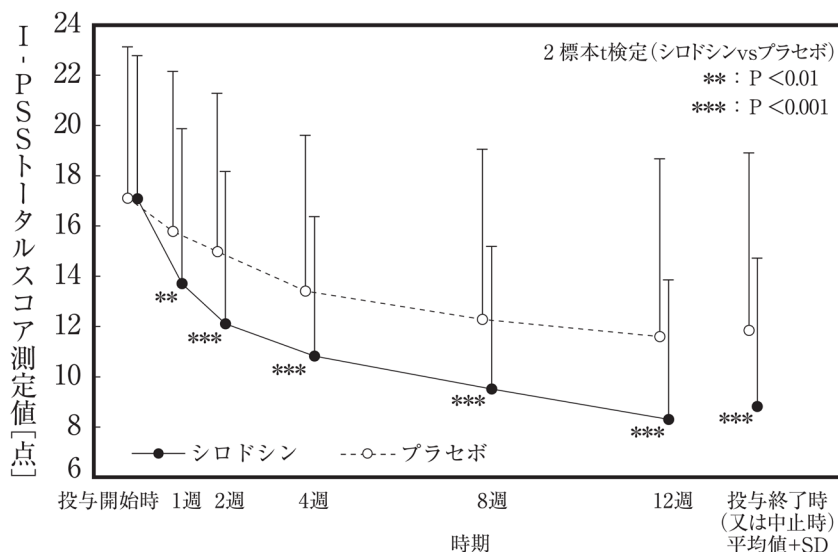
※ I-PSS：国際前立腺症状スコア(軽症：0-7、中等症：8-19、重症：20-35)

2) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾

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^{注)}1回4mg 1日2回又はプラセボを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、シロドシンで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、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。

注) シロドシン(カプセル)のデータ

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	投与開始時の測定値 [*]	終了時測定値 [*]	変化量 [*]	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		

※ 平均値±SD

3) 国内長期投与試験⁵⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者364例を対象としたシロドシンカプセル^{注)}1回4mg 1日2回52週間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。

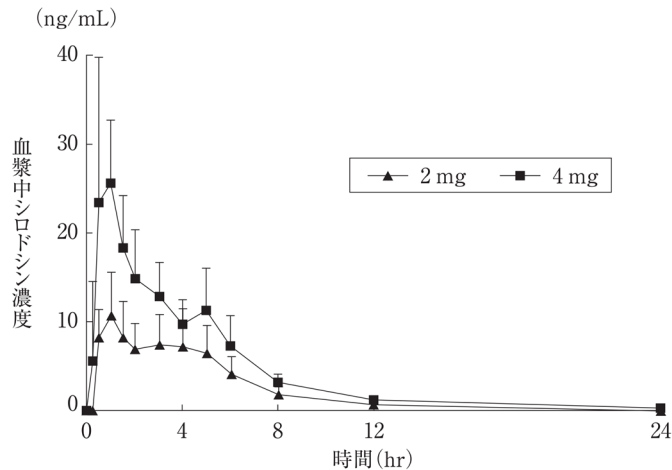
注) シロドシン (カプセル) のデータ

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験^{6,7,8)}

健康成人男性 (各群 6 例) にシロドシン 0.5mg から 12mg (カプセル)^{注)}を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、Cmax 及び AUC_{0-∞}は線形性を示した。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。

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



注) シロドシン (カプセル) のデータ

2)反復投与試験⁶⁾

健康成人男性 (20~25 歳) 6 例に、シロドシンカプセル^{注)}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^{注)}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) シロドシン (カプセル) のデータ

※ 本剤の承認用法・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。

(3)探索的試験

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^{注)}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。

注) シロドシン (カプセル) のデータ

※ 本剤の承認用法・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) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁶⁾

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、シロドシンカプセル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、シロドシン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。

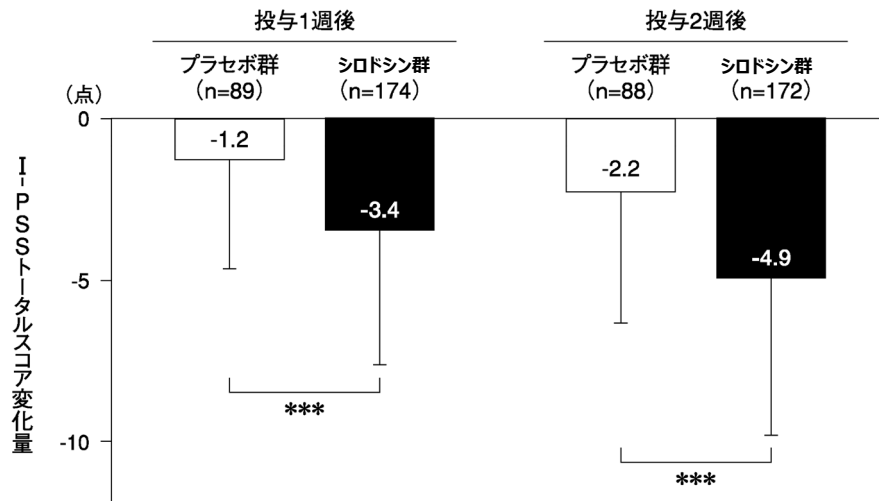
2) 比較試験⁹⁾

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。

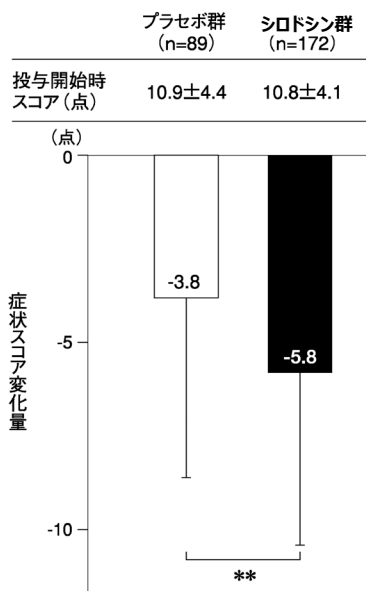
その結果、主要評価項目であるI-PSS トータルスコアの投与前後の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ -5.3 ± 6.7 、シロドシン -8.3 ± 6.4 であり、シロドシンのプラセボに対する優越性が検証された（2標本t検定： $P < 0.001$ ）。なお、投与早期（1週間及び2週間）においてもプラセボに対して有意な改善効果が認められた。さらに、I-PSS 排尿症状スコア（残尿感、尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿スコアの合計）及び蓄尿症状スコア（昼間頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿スコアの合計）、排尿に関するQOLスコアそれぞれの投与前後の変化量において、プラセボに対して有意な改善効果が認め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

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、シロドシン 2.24 ± 3.96 mL/秒、プラセボ 2.42 ± 5.50 mL/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 ± 3.31 mL/秒、プラセボ 0.26 ± 2.21 mL/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。

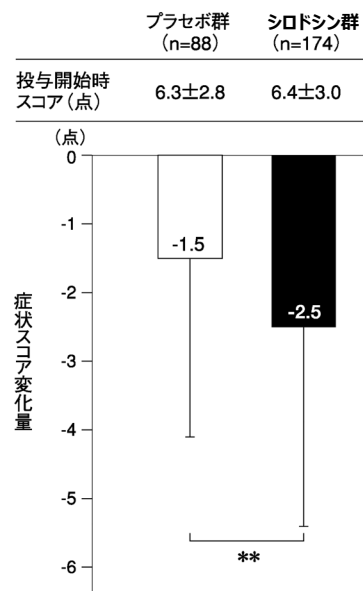
投与1週間及び2週間におけるI-PSS トータルスコア変化量



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

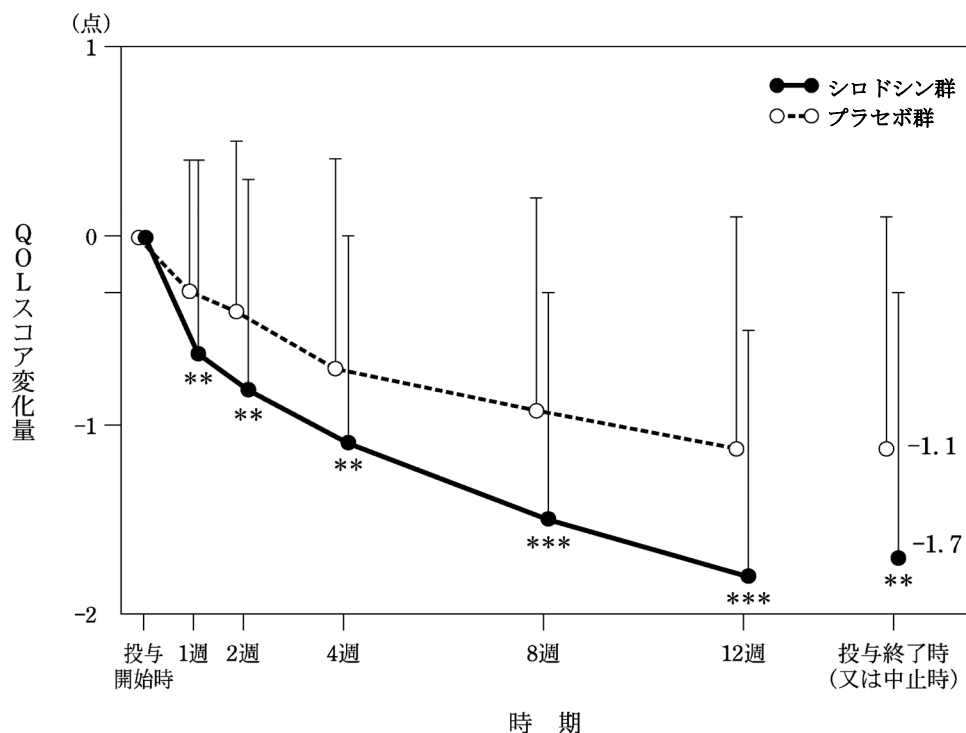
I-PSS 排尿症状スコア変化量

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

QOL スコアの変化量の推移



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

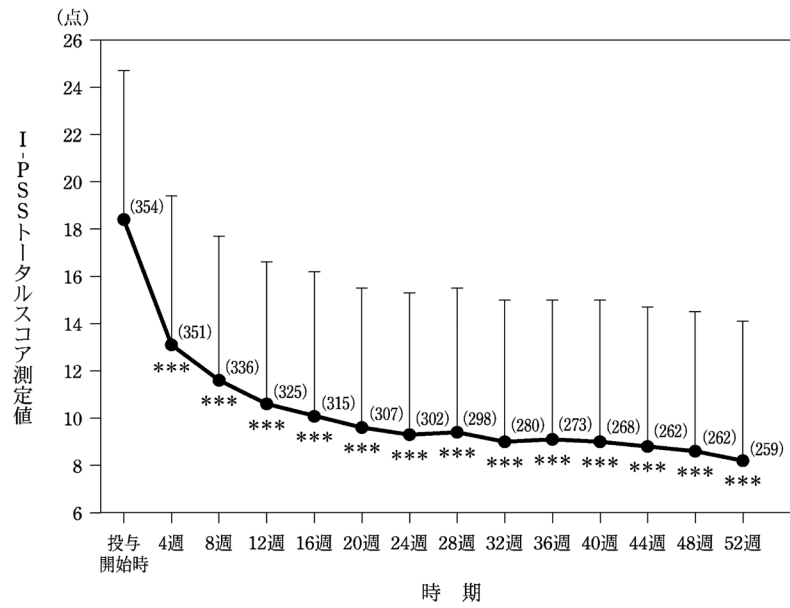
3) 安全性試験¹⁰⁾

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、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。

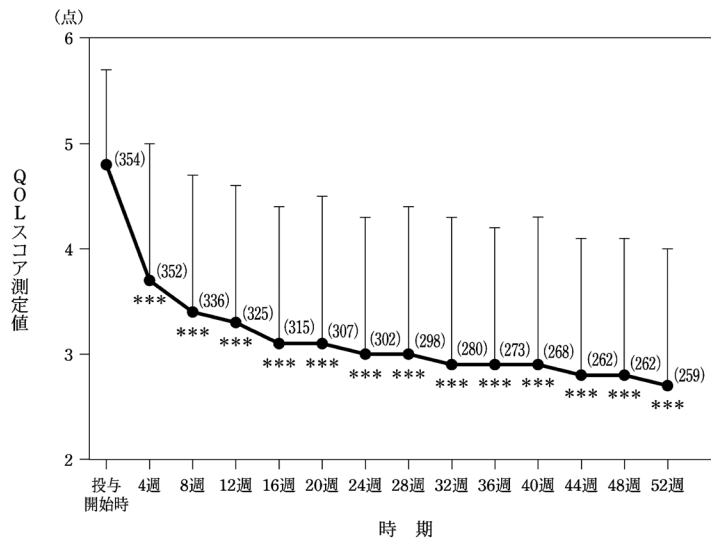
また、シロドシンカプセルを8mg/日から4mg/日へ減量し、その後再増量されなかった症例を減量例、投与中一度も減量されなかった症例を非減量例として、I-PSS トータルスコアの推移を比較したところ、減量例は非減量例よりも効果はやや劣るものの、いずれも52週にわたり有意な改善効果が持続した。なお、長期投与に伴う遅発性の危惧すべき副作用や発現頻度の著しい増加は認められず、長期投与時の忍容性は良好であった。

I-PSS トータルスコア測定値の推移



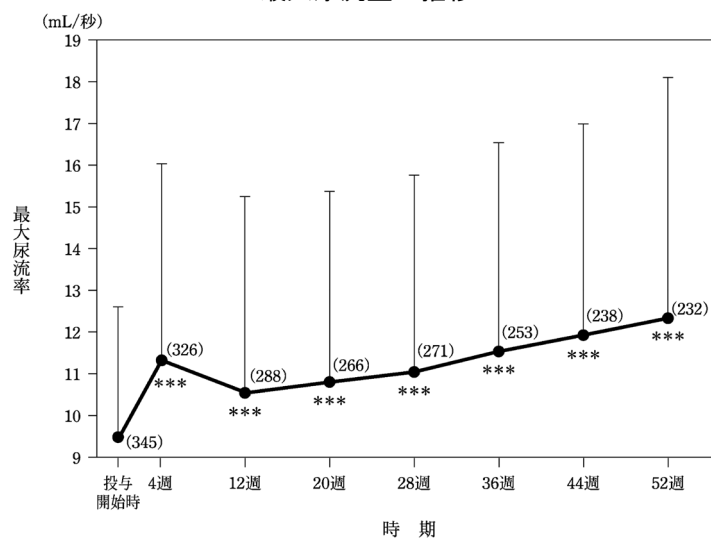
Mean+SD ()内は症例数 ***:p<0.001 1標本t検定(投与開始時との比較)

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)

最大尿流量の推移



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)

(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・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）

i) 使用成績調査

（安全性）

安全性解析対象症例 4280 例の副作用発現率は 11.2%（479/4280 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、「生殖系及び乳房障害」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、胸郭及び縦隔障害」1.1%（46 例、内訳：鼻閉 44 件等）、「一般・全身障害及び投与部位の状態」0.8%（33 例、内訳：口渇 29 件等）、「腎及び尿路障害」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 3976 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%（571/3976 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。

ii) 特定使用成績調査

（安全性）

安全性解析対象症例 3571 例の副作用発現率は 11.4%（408/3571 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）、「生殖系及び乳房障害」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・全身障害及び投与部位の状態」1.3%（46 例、内訳：口渇 33 件等）、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」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 3375 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%（793/3375 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。

Q_{max} ：投与開始時と最終評価時の Q_{max} 変化量は 1.9 ± 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 ± 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。安全性解析対象症例 4280 例の副作用発現率は 11.2%（479/4280 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、「生殖系及び乳房障害」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、胸郭及び縦隔障害」1.1% (46 例、内訳：鼻閉 44 件等)、「一般・全身障害及び投与部位の状態」0.8% (33 例、内訳：口渇 29 件等)、「腎及び尿路障害」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 3976 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% (571/3976 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) 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

 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。

1) α_{1A} 受容体選択性 (*in vitro*)¹¹⁾

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 (^3H -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。

 α_1 受容体サブタイプに対する親和性及び選択性

薬剤	Ki (nM)			α_1 受容体サブタイプ選択性 ^{a)}	
	α_{1A} 受容体	α_{1B} 受容体	α_{1D} 受容体	α_{1A}/α_{1B} 比	α_{1D}/α_{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

平均値

(n=3)

a) サブタイプ選択性 (α_{1A}/α_{1B} 比及び α_{1D}/α_{1B} 比) は濃度換算後の比すなわち 10^M ($M = \text{pKi}(\alpha_{1A} \text{ あるいは } \alpha_{1D}) - \text{pKi}(\alpha_{1B})$) により算出した。2) 臓器選択性 (*in vitro*)¹²⁾

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 α_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 Kb (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

平均値

(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）¹¹⁾

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 α_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、ノルアドレナリン誘発収縮を強力に抑制し、シロドシンの下部尿路（ α_{1A} 受容体）選択性は、脾臓（ α_{1B} 受容体）及び胸部大動脈（ α_{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 pKb 値				
	α_{1A} 受容体			α_{1B} 受容体	α_{1D} 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

平均値±標準誤差

(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.	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 10M (M=pA₂ 又は pKb (前立腺、尿道あるいは膀胱三角部) - pA₂ (脾臓あるいは大動脈)) により算出した。

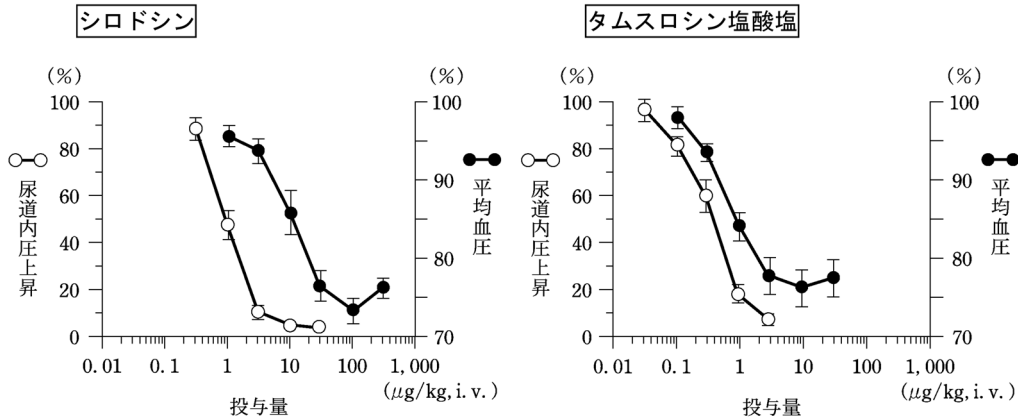
2) 尿道内圧に対する作用（ラット、イヌ）^{11,13)}

i). 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 α_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 α_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 α_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 (ED₁₅/ID₅₀) 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

平均値

(n=5)

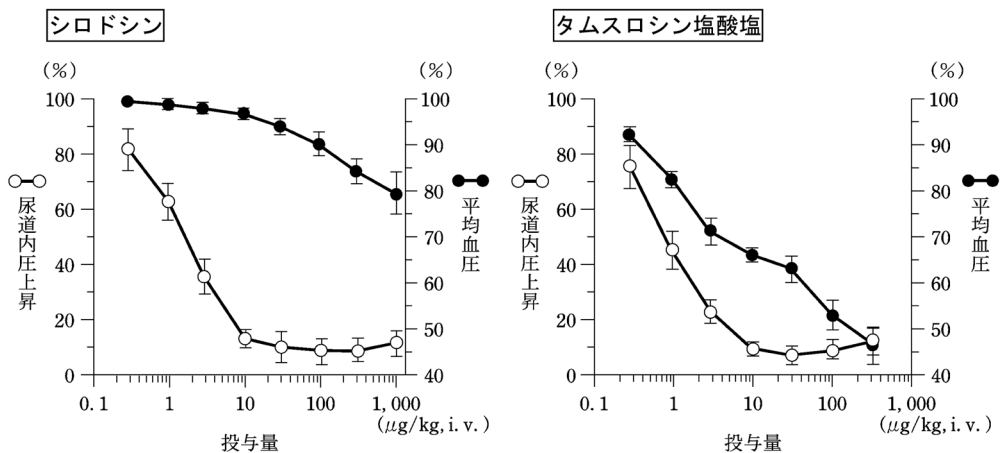
- a) ID₅₀ 値 : 尿道内圧上昇を 50%抑制する用量
- b) ED₁₅ 値 : 平均血圧を 15%低下させる用量

ii). 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 α₁ 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 (ED₁₅/ID₅₀) 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

平均値

(n=4~5)

a) ID₅₀ 値 : 尿道内圧上昇を 50%抑制する用量b) ED₁₅ 値 : 平均血圧を 15%低下させる用量

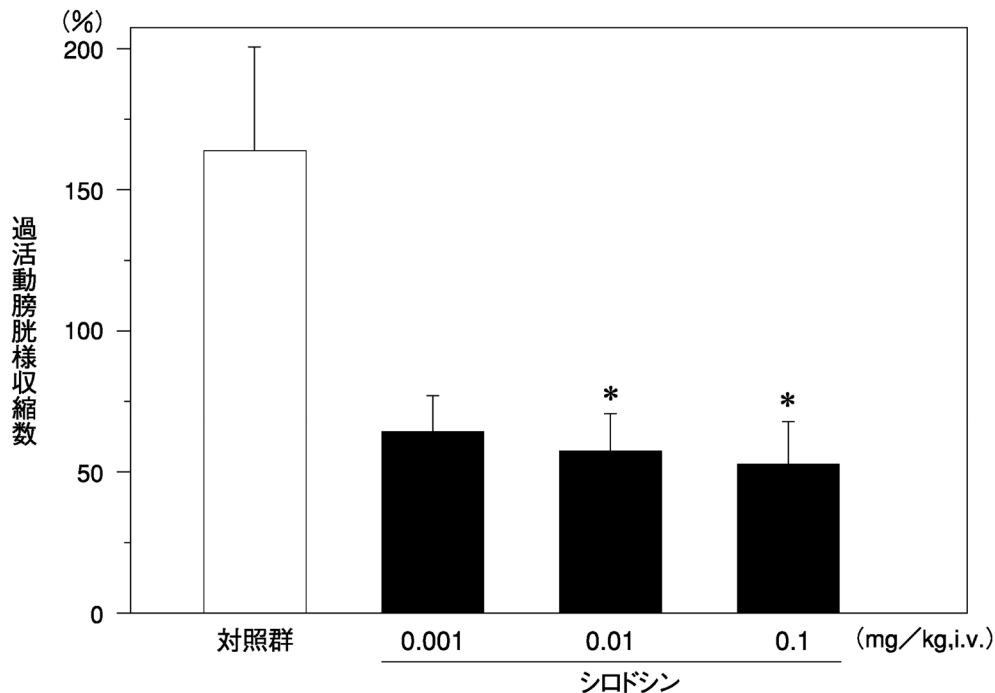
※: p<0.05 タムスロシン塩酸塩投与群との間の Aspin-Welch の t 検定 (両側検定)

3) 前立腺肥大モデルに対する作用

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 ± S.E. 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 (%)

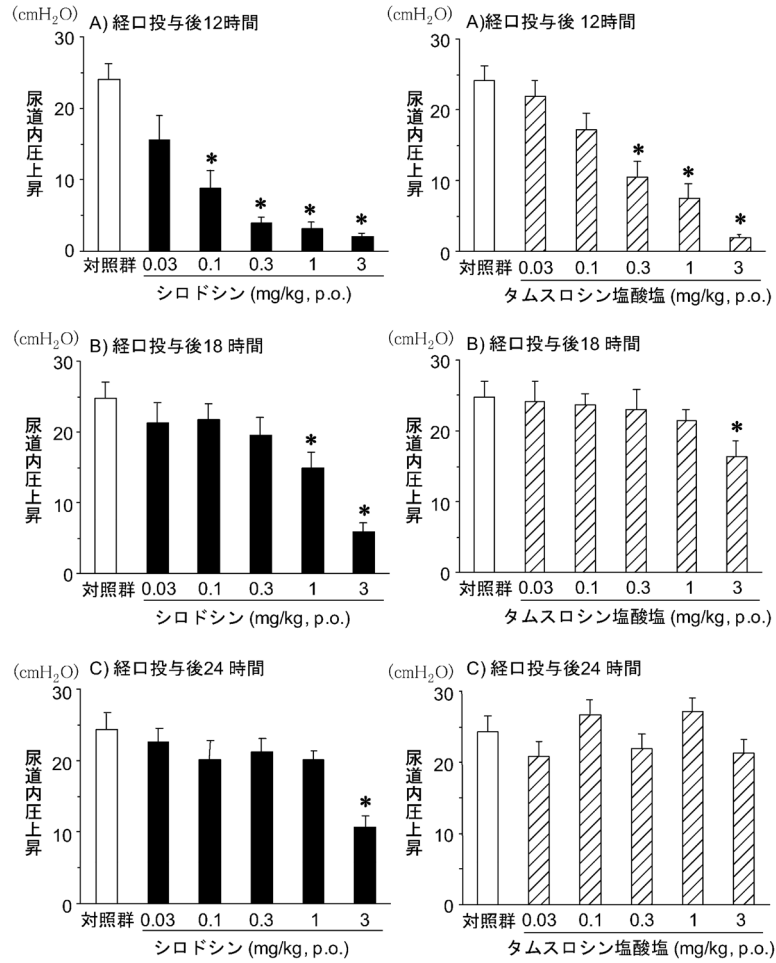
*: p<0.05 Dunnett の多重比較検定 (両側検定、対照群との比較)

(3)作用発現時間・持続時間¹⁴⁾

尿道内圧上昇抑制作用の持続性 (ラット)

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 0.1mg/kg では投与後 12 時間、1mg/kg では 18 時間、3mg/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

シロドシン錠・シロドシン OD 錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章に関する記載は先発品のインタビューフォーム等から引用した。

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)最高血中濃度到達時間

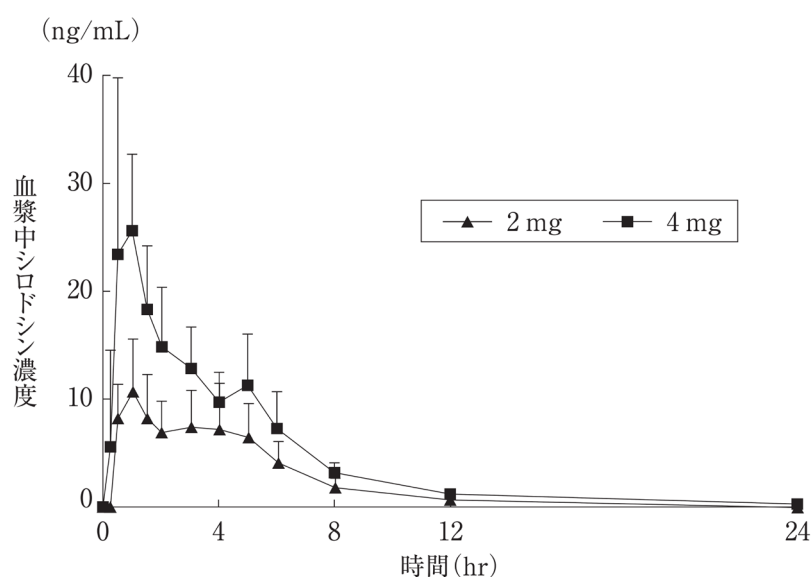
0.9時間（健康成人男性、空腹時シロドシン錠 4mg 単回経口投与）

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

健康成人男性(各群 6 例)にシロドシン 0.5mg から 12mg(カプセル)を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、Cmax 及び AUC_{0-∞}は線形性を示した⁵⁾。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図 1 に示すとおりであった。

図 1 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
6 例の平均値+SD を示す



2) 生物学的同等性試験（錠、カプセル）

健康成人男性にシロドシン 4mg(錠又はカプセル)を空腹時に単回経口投与したときの血漿中シロドシン濃度及び薬物動態パラメータは表 1 に示すとおりであり、4mg 錠及び 4mg カプセルは生物学的に同等であった。

表 1 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

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-48hr} ^{**} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
評価例数	27	27	27	27
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

※27 例中 1 例の被験者については AUC_{0-10hr} を AUC_{0-48hr} として集計した。

(Mean ± SD)

3) 生物学的同等性試験（錠、OD錠）

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_{0-48hr} 、 C_{max} ）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。薬物動態パラメータは表2及び表3に、血漿中濃度推移は図2及び図3に示すとおりであった。

表2 健康成人男性に空腹時4mgOD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）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (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, Mean±SD)

図2 健康成人男性に空腹時4mgOD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

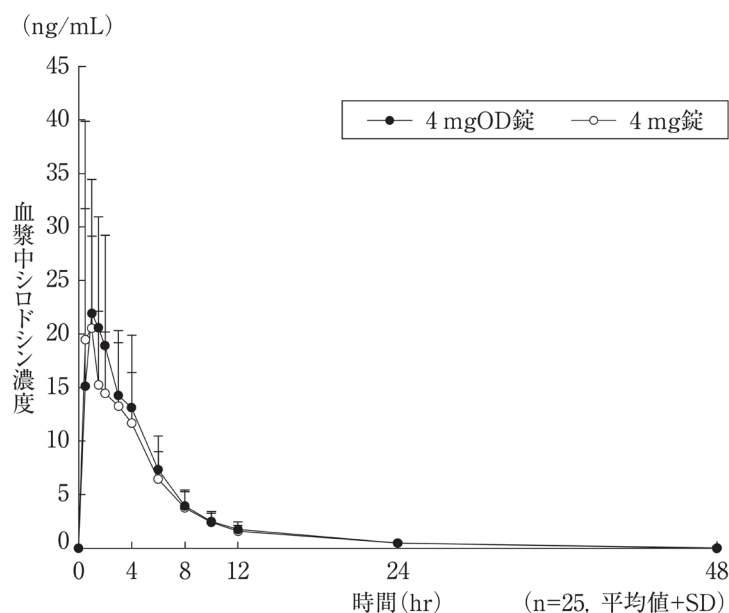
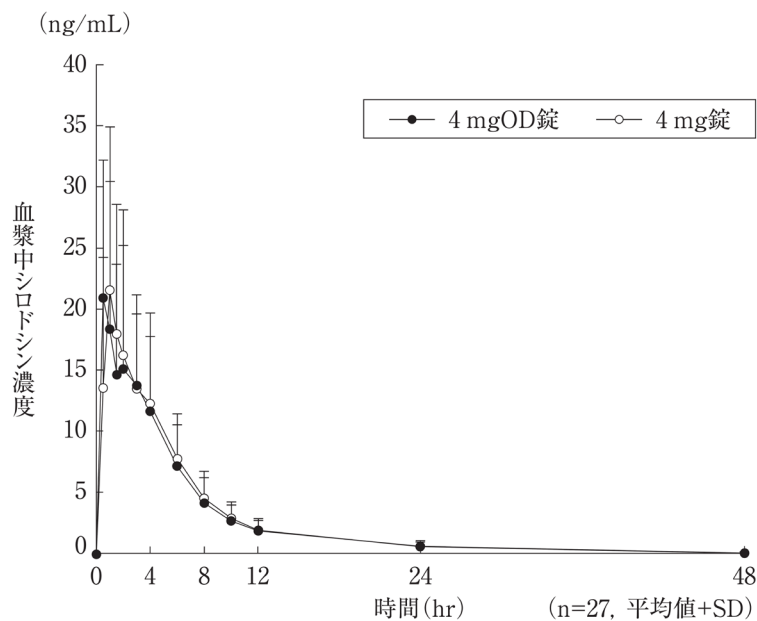


表3 健康成人男性に空腹時4mgOD錠（水で服用）又は4mg錠（水で服用）単回投与時の薬物動態パラメータ

薬剤名（用法）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (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, Mean±SD)

図3 健康成人男性に空腹時4mgOD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



4) 反復投与

健康成人男性5例にシロドシン4mg(カプセル)を1日2回7日間反復経口投与したとき(1日目及び7日目は1日1回投与)、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、初回投与からの累積率は1.1倍であった(表4)。

表4 健康成人男性における食後4mg投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
単回	26.8±9.2	143.9±57.1	2.2±0.5	6.9±3.1
反復	28.7±7.6	134.3±39.0	2.0±0.0	10.4±4.6

(Mean±SD)

反復投与時のパラメータは、6日目までの積み重なり濃度を差し引いた7日目の濃度推移から得た結果を示した。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

1) 食事²⁷⁾

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」、「VIII.7.相互作用」の項を参照

2) タンパク結合

シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率(*in vitro* 試験)は、95.6%(100ng/mL添加時)であり、主な結合タンパクはα₁-酸性糖タンパクであった。

3) 薬物相互作用

海外データ

ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)併用

健康男性(外国人)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C_{max}及びAUC_{0-∞}は、シロドシン単独投与時に比べてそれぞれ3.7及び2.9倍に増加した。[10.2参照]

ジゴキシシン併用

健康男性(外国人)16例にシロドシン 4mg(カプセル)1日2回とジゴキシシン 0.25mg1日1回を8日間併用経口投与した場合、シロドシンはジゴキシシンの薬物動態に影響しないことが確認された。

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シロドシンカプセル4mgを単回経口投与したときのシロドシンのAUC_{0-∞}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^{註)}

健康成人男性(20~28歳)に、シロドシン4mg錠、4mg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。

注)シロドシン(錠及びカプセル)のデータ

(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α₁-酸性糖タンパクであった。

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^{註)}

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。

注)シロドシン(カプセル)のデータ

4. 吸 収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>

^{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。

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>¹⁶⁾

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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比より算出した吸収率は 28%であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>

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。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>

^{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（ラット）>

^{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次表のとおりであった。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-シロドシン単回経口投与時の臓器・組織中放射能濃度

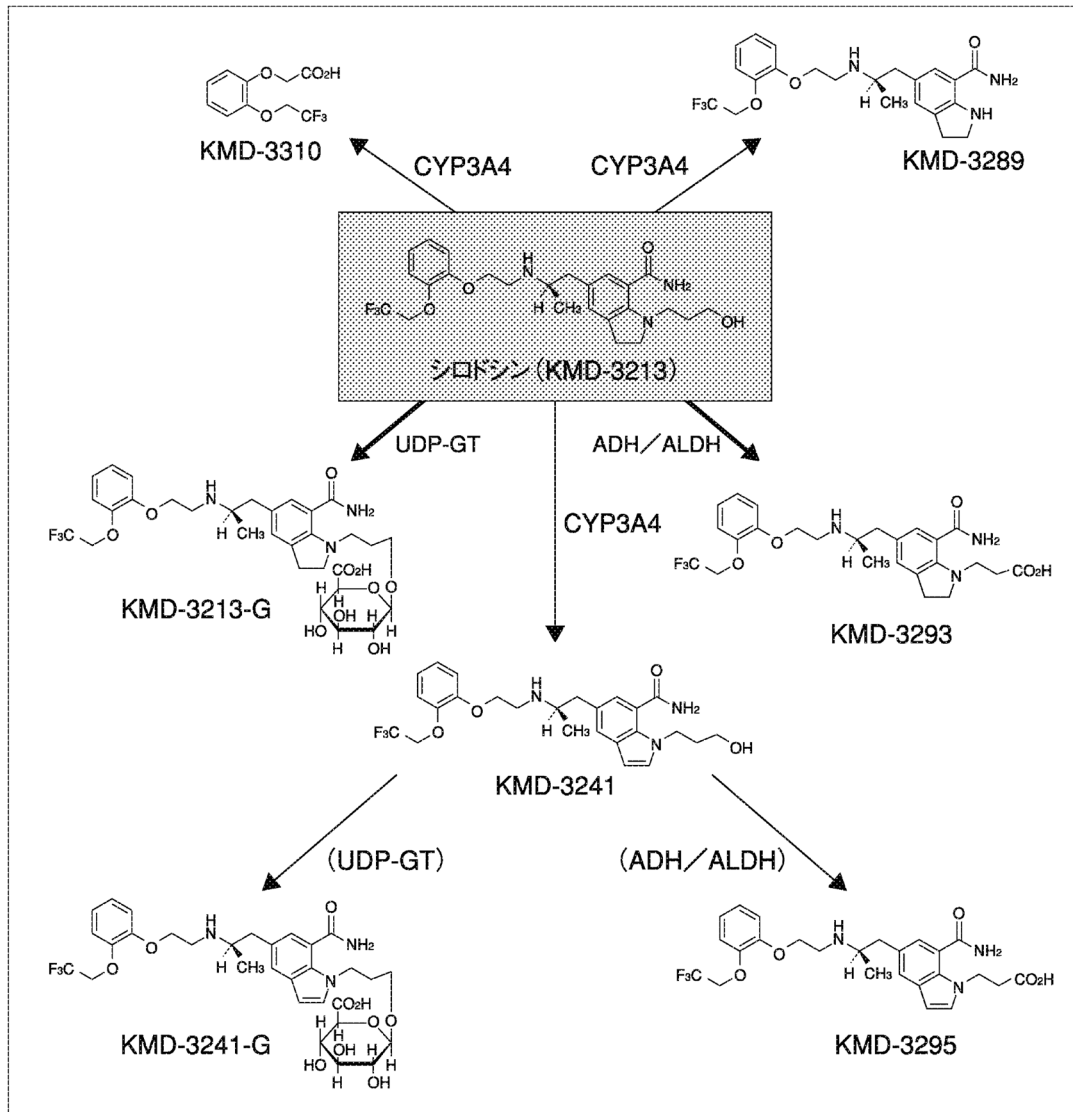
臓器・組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)				
	0.5h	4hr	24hr	72hr	168hr
血 漿	26.4±16.6	45.9±5.2	5.5±1.8	2.3±0.1	N.D.
血 液	17.7±11.4	33.1±4.5	3.5±0.8	2.5±0.4	N.D.
大 脳	4.3±2.5	10.5±1.3	N.D.	N.D.	N.D.
小 脳	4.2±2.2	10.0±1.5	0.9±0.3	0.7±0.3	N.D.
脊 椎	3.2±1.3	8.2±1.7	N.D.	N.D.	N.D.
下 垂 体	33.0±18.0	288.4±111.7	33.7±36.7	N.D.	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 巢	2.9±1.8	11.9±3.3	4.7±0.4	3.1±0.5	3.7±0.4
精 巢 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

6. 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 (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(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 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

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、¹⁴C-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_{0-12hr} 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_{0-12hr} 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*]

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、³H-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（ラット）>

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>

健康成人男性（20～28歳）11例に、シロドシンカプセル 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次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 ₀₋₁₉₂ (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)

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路^{注)}

ヒトでは尿中及び糞中に排泄される。

注) シロドシン（カプセル）のデータ。

(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例にシロドシンカプセル4mg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>

健康男性（19～38歳）6例に¹⁴C-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

8. トランスポーターに関する情報¹⁶⁾

シロドシンはP-糖蛋白質の基質である。

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

16.6.1腎機能障害患者⁶⁾

腎機能低下者（クレアチニンクリアランス 27～49mL/min）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）7例にシロドシン 4mg（カプセル）を単回経口投与^{*}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みられた（Cmax3.1倍、AUC_{0-∞}3.2倍）。この血漿中総薬物濃度の上昇は血清中 α_1 -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_1 -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_{0-∞}2.0倍）。[9.2、9.8 参照]

^{*}：本剤の承認されている用法・用量は「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。

VII. 薬物動態に関する項目

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 _{0-∞} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (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)

()内の値は血漿中非結合形シロドシン

(Mean±S.D.)

16.6.2高年齢者⁶⁾

高齢男性（65～75歳）12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、非高齢男性（21～31歳）9例との薬物動態に明らかな違いはみられなかった。また、投与後 48 時間までの尿中累積排泄率は高齢男性、非高齢男性でそれぞれシロドシンが 2.3 及び 2.4%、シロドシンのグルクロン酸抱合体が 1.6 及び 1.8%、酸化代謝物が 4.5 及び 4.9%であった。

高齢男性及び非高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

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
高齢男性	21.8±11.6	142.4±54.7	2.5±1.4	10.5±4.0
非高齢男性	20.5± 6.5	121.5±38.1	2.3±0.5	8.7±3.1

(Mean±S.D.)

11.その他

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」の項を参照

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 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。

8.2 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.3.用法及び用量」、「VII. 薬物動態に関する項目」の項を参照）

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」の項を参照）

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

※1：①総ビリルビン：1.6mg/dL以上、②AST、ALT：50IU以上又は基準値×1.25以上、③ γ -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）」

8.3 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-∞}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. 3.用法及び用量」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項を参照）
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」の項を参照）
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）」

8.4 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. 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： 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)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（ C_{cr} ：27～49mL/min）及び腎機能正常者（ C_{cr} ：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 C_{max} 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）」

(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、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」の項を参照）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」の項を参照）

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、③ γ -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）」

(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＞

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、

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。（詳細は「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項を参照）

<高齢者と非高齢者における副作用発現頻度>

国内の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした先発品の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		65 歳以上	
	n=297 ^{※1}	n=289 ^{※2}	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

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]

(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дена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。

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дена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дена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

先発品メーカーが実施した外国での健康男性（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 C_{max} 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」の項を参照）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

11. 副作用

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用

14.1.1 失神・意識喪失（頻度不明）：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。

14.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）：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。

解説：重大な副作用

先発品の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

11. 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%) ^{注)}	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、 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、女性化乳房

注) [8.1 参照]

(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
副作用等の発現症例数	391	887
副作用等の発現件数	787	1101
副作用等の発現頻度(%)	44.8	11.3

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	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%)	
	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	8 (0.92%)	
	高脂血症	総コレステロール上昇、 トリグリセリド上昇	—	
精神障害	不眠症	—	1 (0.11%)	
	リビドー減退	性欲減退	3 (0.34%)	
	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%)	

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）
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%)
眼障害	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%)	—
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%)

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	例数（頻度）	例数（頻度）	
胃腸障害	腹部不快感	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%)
	口の間感鈍麻	—	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%)
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%)	—	

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）	
			例数（頻度）	
皮膚および皮下組織障害	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%)	
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%)	—

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	例数（頻度）	例数（頻度）	
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	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	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%)	—

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	例数（頻度）	例数（頻度）	
臨床検査	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

背景因子		承認時例数（%）	使用成績調査例数（%）	特定使用成績調査例数（%）
		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>

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		肝機能低下（グレード1以上 ^{*1} ）	
	n=790 ^{*2}	n=772 ^{*3}	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

<肝機能障害の合併>

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		腎機能低下 (グレード1以上※1)		腎機能低下 (グレード2以上※2)	
	n=688※3	n=674※4	n=159※3	n=153※4	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

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、水なしで服用させないこと。

解説：

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を呈するケースが報告されている。

14.1.2 OD錠は舌の上のせ、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。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

α_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、 α_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]

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¹⁷⁾

20mg/kg/日以上 の投与群で精囊腺拡張の頻度の上昇が認められたとの報告がある。

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¹⁸⁾

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。

解説：

15.1. 国内外において α_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。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。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。

15.2.1 精囊腺の拡張は、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 α_{1A} 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囊腺の拡張が高頻度に発現した可能性が考えられた。

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

シロドシン錠・シロドシン OD 錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。
本章に関する記載は先発品のインタビューフォーム等から引用した。

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 $3 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ 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	経口	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	経口	0.2、2、20	影響なし	
体温	ラット	経口	0.2、2	影響なし	
			20	投与 1 及び 2 時間に対照群に対しそれぞれ 1.3°C^{*1} 及び 1.1°C^{*2} の低下	
呼吸器系					
呼吸数	イヌ	経口	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 時間及び 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	経口	0.2、2、20	影響なし	
心血管系					
血圧	イヌ	血圧	平均血圧	0.2	投与後 1 時間に $12\%^{*1}$ の低下
				2	投与後 1 時間に $13\%^{*1}$ の低下
				20	投与後 0.5～8 時間まで低下（最大 $23\%^{*1}$ ）
			収縮期血圧	0.2	影響なし
				2	投与後 1～6 時間まで低下（最大 $18\%^{*1}$ ）
				20	投与後 0.5～8 時間まで低下（最大 $24\%^{*1}$ ）
			拡張期血圧	0.2	投与後 1 時間に $16\%^{*1}$ の低下
				2	投与後 1 時間に $12\%^{*1}$ の低下
				20	投与後 1、3、4、6 及び 8 時間に低下（最大 $22\%^{*1}$ ）
心拍数	イヌ	経口	0.2、2、20	影響なし	

IX. 非臨床試験に関する項目

心電図	PR 間隔	イヌ	経口	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>	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$	$1 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ より濃度依存的に HERG 電流を抑制 $IC_{50}=8.91 \times 10^{-6} \text{mol/L}$	
心筋活動電位波形	モルモット	<i>n vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$	$1 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ で 6.4%、 $1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ で 17.1% の APD ₉₀ の延長	

※1：百分率は（薬物投与前の平均値－薬物投与後に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。

※2：対照群とシロドシン群における平均体温の差を示す。

(3)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¹⁹⁾

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 ₅₀ : 878)	800(LD ₅₀ : 878)	75	90
イヌ	1500	—	> 50	—

LD₅₀ : 50%致死量

(2)反復投与毒性試験¹⁹⁾

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、雌で臍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、子宮の萎縮及び臍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臍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/日以上雌雄で肝細胞に消耗性色素沈着が、5mg/kg/日以上雄及び20mg/kg/日以上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¹⁹⁾

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。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。

(4) その他の特殊毒性¹⁹⁾

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

- i) マウスがん原性試験において、150mg/kg/日以上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。
- ii) 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/日以上雌雄、反復投与での 50mg/kg/日以上の雌で認められた。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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

<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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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（キッセイ薬品工業株式会社、第一三共株式会社）

同 効 薬：タムスロシン塩酸塩、ナフトピジル 等

7. 国際誕生年月日

2006年1月23日（日本）

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

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
シロドシン錠 2mg「DSEP」	2018年8月15日	23000AMX00769000	2018年12月14日	2019年3月13日
シロドシン錠 4mg「DSEP」	2018年8月15日	23000AMX00770000	2018年12月14日	2019年3月13日
シロドシン OD錠 2mg「DSEP」	2018年8月15日	23000AMX00771000	2018年12月14日	2019年3月13日
シロドシン OD錠 4mg「DSEP」	2018年8月15日	23000AMX00772000	2018年12月14日	2019年3月13日

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 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
シロドシン錠 2mg「DSEP」	1266832010101（PTP100錠） 1266832010201（PTP140錠） 1266832010102（PTP500錠） 1266832010202（PTP700錠） 1266832010301（バラ 500錠）	2590010F1015	622668301
シロドシン錠 4mg「DSEP」	1266849010101（PTP100錠） 1266849010201（PTP140錠） 1266849010102（PTP500錠） 1266849010202（PTP700錠） 1266849010301（バラ 500錠）	2590010F2038	622668401
シロドシン OD錠 2mg「DSEP」	1266818010101（PTP100錠） 1266818010201（PTP140錠） 1266818010102（PTP500錠） 1266818010202（PTP700錠） 1266818010301（バラ 500錠）	2590010F3018	622668101
シロドシン OD錠 4mg「DSEP」	1266825010101（PTP100錠） 1266825010201（PTP140錠） 1266825010102（PTP500錠） 1266825010202（PTP700錠） 1266825010301（バラ 500錠）	2590010F4030	622668201

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 : C951-956
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 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
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 清水智司ほか : 薬学雑誌 2006 ; 126 (S) : 257-263
- 7) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 9) Kawabe K, et al. : BJU Int 2006;98(5):1019-1024
- 10) 河邊香月ほか : 泌尿器外科 2006;19(2):153-164
- 11) 立道 聡ほか : 薬学雑誌 2006;126(Special Issue):209-216
- 12) Murata S, et al. : J Urol 2000;164(2):578-583
- 13) Tatemichi S, et al. : Neurourol Urodyn 2006;25(7):792-799
- 14) 小林 護ほか : 薬学雑誌 2006;126(Special Issue):231-236
- 15) 清水智司ほか : 薬学雑誌 2006;126(Special Issue):257-263
- 16) 松原靖人ほか : 薬学雑誌 2006;126(Special Issue):237-245
- 17) マウスでの104週間投与試験
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.6.6.5)
- 18) 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
(ユリーフカプセル : 2006年1月23日承認、CTD2.6.6.6)
- 19) 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

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

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。

(1) 粉碎後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・ シロドシン錠・OD錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・ シロドシン錠・OD錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ（射精障害、術中虹彩緊張低下症候群）
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601