

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

選択的 α_{1A} 遮断薬/前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 シロドシン錠

シロドシン錠 2mg「DSEP」

シロドシン錠 4mg「DSEP」

SILODOSIN TABLETS「DSEP」

シロドシンOD錠 2mg「DSEP」

シロドシンOD錠 4mg「DSEP」

SILODOSIN OD TABLETS「DSEP」

シロドシン口腔内崩壊錠

剤形	錠剤（フィルムコート錠）、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・発売年月日	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 発売年月日：2019年 3月 13日
開発・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 2019 年 3 月改訂（第 3 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

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

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

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

- 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	12
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	12
(2) 溶解性	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)	12
(3) 吸湿性	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	12
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	13
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 製剤の物性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 識別コード	6	(4) 中毒域	19
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	6	(5) 食事・併用薬の影響	19
2. 製剤の組成	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	19
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 消失速度定数	19
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(5) クリアランス	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		

(6) 分布容積.....	19	16. その他.....	27
(7) 血漿蛋白結合率.....	19		
3. 吸 収.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目	28
4. 分 布.....	20	1. 薬理試験.....	28
(1) 血液－脳関門通過性.....	20	(1) 薬効薬理試験.....	28
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	20	(2) 副次的薬理試験.....	28
(3) 乳汁への移行性.....	20	(3) 安全性薬理試験.....	28
(4) 髄液への移行性.....	20	(4) その他の薬理試験.....	28
(5) その他の組織への移行性.....	20	2. 毒性試験.....	28
5. 代 謝.....	20	(1) 単回投与毒性試験.....	28
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	20	(2) 反復投与毒性試験.....	28
(2) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種.....	20	(3) 生殖発生毒性試験.....	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21	(4) その他の特殊毒性.....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	21	X. 管理的事項に関する項目	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	21	1. 規制区分.....	29
6. 排 泄.....	21	2. 有効期間又は使用期限.....	29
(1) 排泄部位及び経路.....	21	3. 貯法・保存条件.....	29
(2) 排泄率.....	21	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	29
(3) 排泄速度.....	21	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	29
7. トランスポーターに関する情報.....	21	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	29
8. 透析等による除去率.....	21	(3) 調剤時の留意点について.....	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22	5. 承認条件等.....	29
1. 警告内容とその理由.....	22	6. 包 装.....	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	22	7. 容器の材質.....	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	22	8. 同一成分・同効薬.....	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	22	9. 国際誕生年月日.....	30
5. 慎重投与内容とその理由.....	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	22	11. 薬価基準収載年月日.....	30
7. 相互作用.....	23	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	30
(1) 併用禁忌とその理由.....	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	30
(2) 併用注意とその理由.....	24	14. 再審査期間.....	30
8. 副作用.....	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	30
(1) 副作用の概要.....	24	16. 各種コード.....	31
(2) 重大な副作用と初期症状.....	24	17. 保険給付上の注意.....	31
(3) その他の副作用.....	25	XI. 文 献	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	25	1. 引用文献.....	32
(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.....	25	2. その他の参考文献.....	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	26	XII. 参考資料	33
9. 高齢者への投与.....	26	1. 主な外国での発売状況.....	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26	2. 海外における臨床支援情報.....	33
11. 小児等への投与.....	26	XIII. 備 考	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26	その他の関連資料.....	34
13. 過量投与.....	26		
14. 適用上の注意.....	26		
15. その他の注意.....	27		

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 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する選択的 α_{1A} 遮断薬である。
- (2) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はユリーフ[®]錠・[®]OD 錠と同一である。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

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)

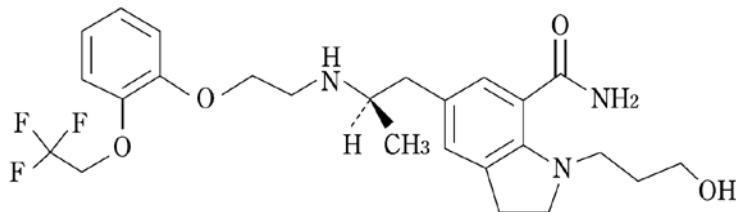
Silodosin (JAN)

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

7. CAS 登録番号

160970-54-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(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。

(25℃)

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

(7) その他の主な示性値

旋光度：[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(°C)	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	シャーレ(開放)	3 ヶ月	類縁物質の増加
	湿度	25	90	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	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
			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

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方シロドシンの確認試験法による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

4. 有効成分の定量法





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、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	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(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) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

シロドシン錠 2mg 「DSEP」 : 1 錠中に日本薬局方シロドシン 2mg を含有

シロドシン錠 4mg 「DSEP」 : 1 錠中に日本薬局方シロドシン 4mg を含有

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」 : 1 錠中に日本薬局方シロドシン 2mg を含有

シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」 : 1 錠中に日本薬局方シロドシン 4mg を含有

(2)添加物

シロドシン錠 2mg「DSEP」・錠 4mg「DSEP」：

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 OD 錠 2mg「DSEP」・OD 錠 4mg「DSEP」：

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

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

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。

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 4,000lx	シャーレ（開放） PTP シート 遮光検体※3 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

※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

IV. 製剤に関する項目

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 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※3 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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶性

日本薬局方一般試験法「溶出試験法 (パドル法)」による。

シロドシン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」、シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」、OD 錠 4mg 「DSEP」とも 15 分間の溶出率は 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

シロドシン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」：

日本薬局方シロドシン錠の確認試験法による。

液体クロマトグラフィー

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」、OD 錠 4mg 「DSEP」：

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

シロドシン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」：

日本薬局方シロドシン錠の定量法による。

液体クロマトグラフィー

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」、OD 錠 4mg 「DSEP」：

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

2. 用法及び用量

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 肝機能障害のある患者ではシロドシンの血漿中濃度が上昇する可能性があり、また、腎機能障害のある患者においては、シロドシンの血漿中濃度が上昇することが報告されているため、患者の状態を観察しながら低用量（1回2mg）から投与を開始するなど考慮すること。（「薬物動態」の項参照）
- OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

3. 臨床成績

シロドシン錠・OD錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床成績に関する記載は、ユリーフ®錠・®OD錠のインタビューフォームから引用した。

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 第Ⅱ相二重盲検比較試験^{注)}

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、シロドシン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

表1 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) 第 III 相二重盲検比較試験^{注)}

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、シロドシン 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

図 1 I-PSS トータルスコア測定値の推移

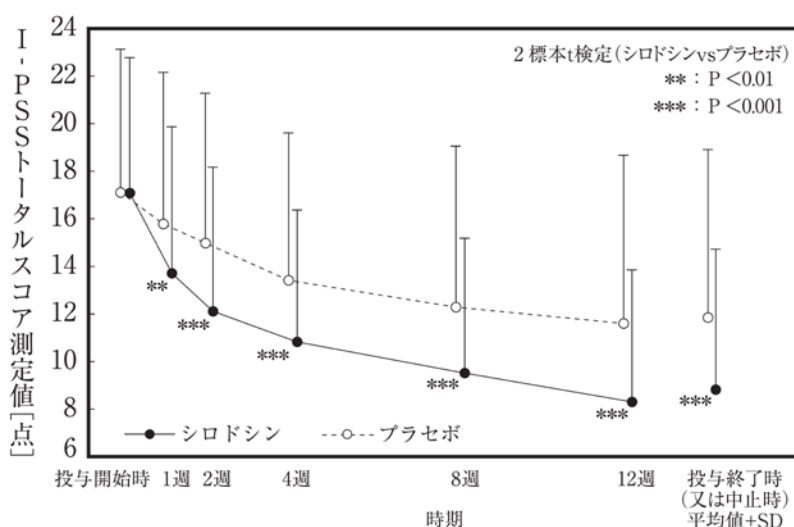


表 2 I-PSS トータルスコアの測定値、変化量及び群間差

投与群	例数	投与開始時の測定値*	終了時の測定値*	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) 長期投与試験^{注)}

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 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

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

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*)¹⁾

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。

2) 臓器選択性 (*in vitro*)²⁾

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。

(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）¹⁾

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。

2) 尿道内圧に対する作用（ラット、イヌ）^{3,4)}

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 ($\text{ED}_{15}/\text{ID}_{50}$) 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

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 α_1 遮断薬を前足の静脈（橈側皮静脈）から 30 分毎に漸増投与し、下腹神経刺激による尿道内圧上昇及び血圧に対する影響を比較した。

その結果、シロドシンは下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇を用量依存的に抑制し、その用量は血圧低下作

VI. 薬効薬理に関する項目

用のそれに比較して低かった。また、下部尿路選択性 (ED_{15}/ID_{50}) を算出したところ、シロドシンの下部尿路選択性は 237 倍であった。

3) 前立腺肥大モデルに対する作用

性ホルモン投与にて作製した雄性ラット前立腺肥大モデルにおいて、蓄尿時に生じた膀胱刺激症状を抑制した。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

シロドシン錠・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。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

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) 吸収、血漿中濃度

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 3 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 3 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

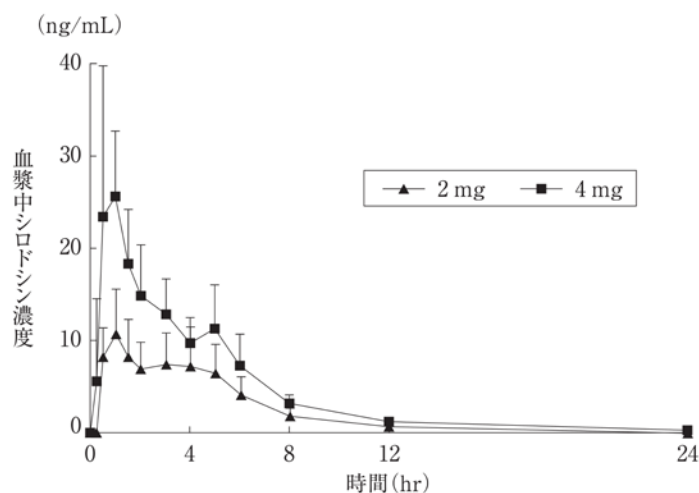
（平均値±SD）

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} [※] (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
評価例数	27	27	27	27
4mg 錠	29.3±13.9	122.9±39.3	0.9±0.7	5.8±3.4
4mg カプセル	28.9±14.7	125.4±40.1	1.3±0.9	5.9±4.0

※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。

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、C_{max} 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 2 に示すとおりであった。

図 2 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



VII. 薬物動態に関する項目

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)~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4及び表5に、血漿中濃度推移は図3及び図4に示すとおりであった。

表4 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 (n=25、平均値±SD)

	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

図3 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

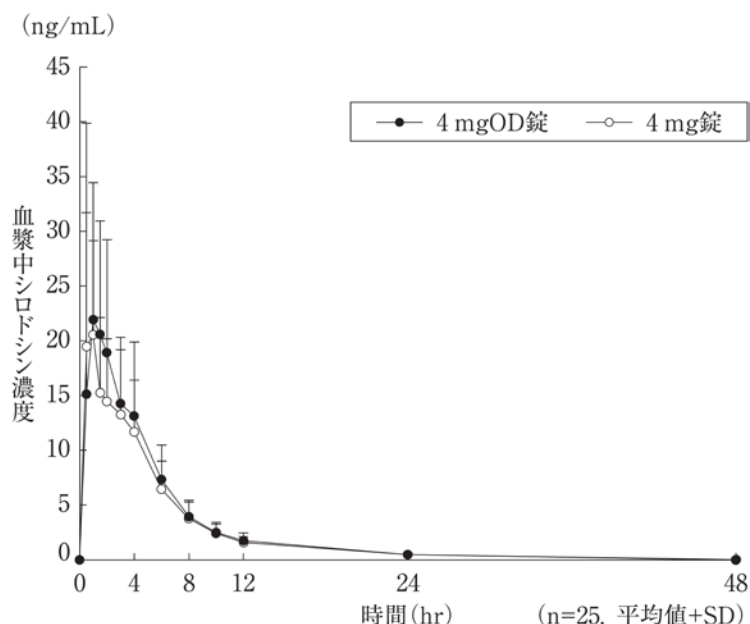
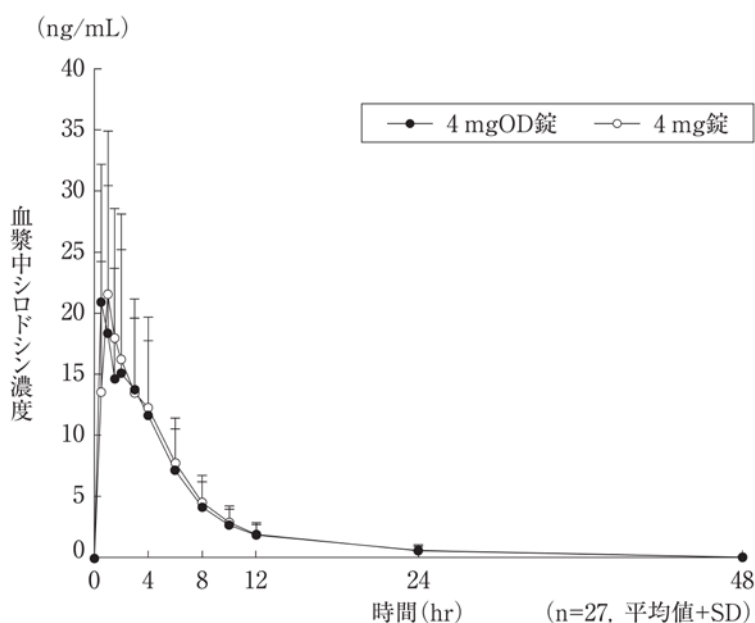


表5 健康成人男性に空腹時4mgOD錠(水で服用)又は4mg錠(水で服用)単回投与時の薬物動態パラメータ (n=27、平均値±SD)

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

図4 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



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⁵⁾(表 6)。

表 6 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

(平均値±SD)

	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

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。

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。なお、シロドシンの治療対象となる高齢男性における薬物動態パラメータは表 7 に示すとおりであった⁵⁾。

表 7 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

(平均値±SD)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{max} (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

健康成人男性 11 例にシロドシン 4mg(カプセル)を食後 30 分及び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、C_{max}は 23.0 及び 28.0ng/mL、AUC_{0-48hr}は 128.8 及び 135.9ng・hr/mL、T_{max}は 2.1 及び 1.4 時間、t_{1/2}は 6.0 及び 4.7 時間であった⁵⁾(表 8)。

表 8 健康成人男性における 4mg 投与時の薬物動態パラメータ

(平均値±SD)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
食後	23.0±10.8	128.8±64.1	2.1±0.7	6.0±4.8
空腹時	28.0±9.6	135.9±55.4	1.4±1.1	4.7±3.7

健康成人男性 11 例にシロドシン 2mg(溶液)を 4 時間静脈内点滴投与時のクリアランス及び分布容積はそれぞれ 167.0±33.8mL/min 及び 49.5±17.3L であった。また、シロドシン 4mg(カプセル)を単回経口投与したときの生物学的利用率は 32.2%であった。

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⁵⁾。

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⁵⁾。

(ジゴキシン併用)

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ンの薬物動態に影響しないことが確認された⁵⁾。

4) 腎機能低下者での薬物動態

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(C_{max}3.1 倍、AUC_{0-∞}3.2 倍)。この血漿中総薬物濃度の上昇は血清中 α₁-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 α₁-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(C_{max}1.5 倍、AUC_{0-∞}2.0 倍)⁵⁾(表 9)。

表 9 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

(平均値±SD)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	T _{max} (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

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

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

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での薬物動態^{注)}

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

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⁵⁾

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^{注)}

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*)⁵⁾

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. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

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

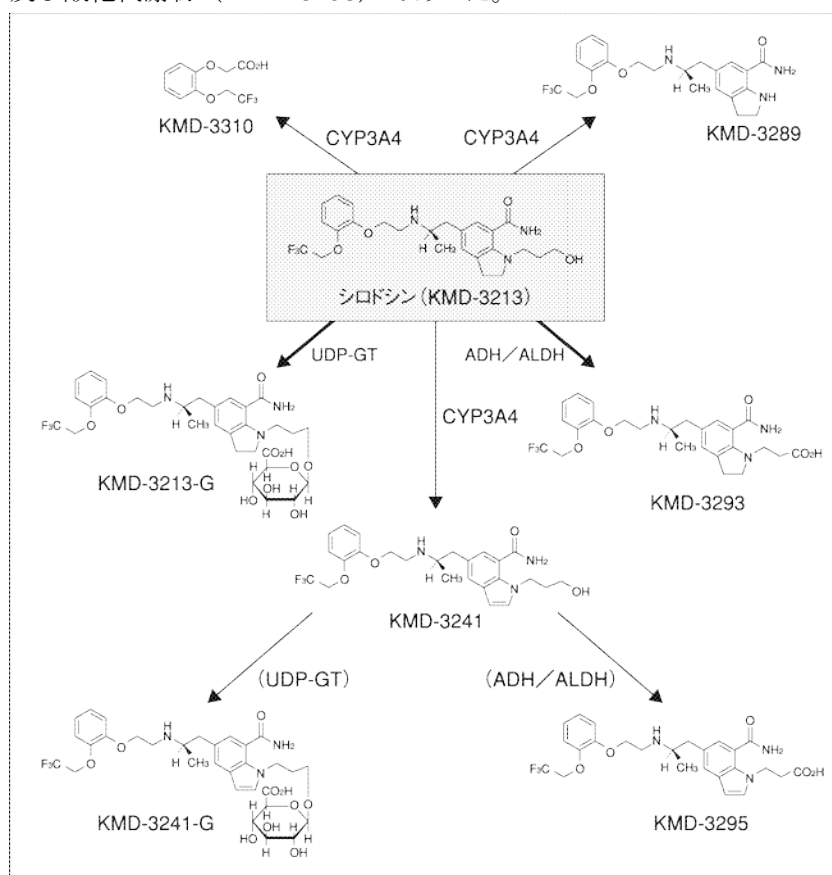
(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路⁵⁾

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。



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⁵⁾

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

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路^{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⁵⁾

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>⁵⁾

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

7. トランスポーターに関する情報

シロドシンは P-糖蛋白質の基質である⁶⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 肝機能障害のある患者ではシロドシンの血漿中濃度が上昇する可能性があり、また、腎機能障害のある患者においては、シロドシンの血漿中濃度が上昇することが報告されているため、患者の状態を観察しながら低用量(1回 2mg)から投与を開始するなど进行を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）
2. OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 起立性低血圧のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 肝機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）]
- (3) 腎機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇することが報告されている。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）]
- (4) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者（「相互作用」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 射精障害（逆行性射精等）が認められているので、本剤の投与にあたっては射精障害に関する説明を十分に行い、患者の理解を得た上で使用すること。（「副作用」の項参照）
- (2) 起立性低血圧があらわれることがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。
- (3) めまいなどがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転など危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- (4) 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に

注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

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

7. 相互作用

3. 相互作用

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

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

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	起立性低血圧があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	強力に CYP3A4 を阻害するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用によりシロドシンの血漿中濃度の上昇が認められている。（「薬物動態」の項参照） アゾール系抗真菌剤との併用により、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	アゾール系抗真菌剤は CYP3A4 を阻害することから、これらの薬剤との併用時には、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シル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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

排尿障害患者対象臨床試験の総症例 873 例中、副作用は 391 例（44.8%）で認められた。その主なものは、**射精障害（逆行性射精等）150 例（17.2%）**、口渇 50 例（5.7%）、下痢 35 例（4.0%）、軟便 34 例（3.9%）、立ちくらみ 31 例（3.6%）、鼻閉 29 例（3.3%）、めまい 23 例（2.6%）、ふらつき 22 例（2.5%）、頭痛 19 例（2.2%）などであった。

また、臨床検査値の異常変動は、総症例 853 例中 185 例（21.7%）で認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇 62 例（7.4%）、CRP 上昇 21 例（3.9%）、ALT（GPT）上昇 20 例（2.3%）、AST（GOT）上昇 19 例（2.2%）、 γ -GTP 上昇 19 例（2.2%）などであった。

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

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

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) **失神・意識喪失(0.1%未満)**：血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害、黄疸(いずれも 0.1%未満)**：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用				
(2) その他の副作用				
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
	頻度不明	5%以上	1~5%未満	1%未満
泌尿器・生殖器		射精障害 (逆行性射精等)	インポテンス、尿失禁	
消化器		口渇	胃不快感、下痢、軟便、便秘	口内炎、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、 嘔吐感
精神神経系			めまい、立ちくらみ、ふらつき、頭痛	肩こり、頭がボーとする感じ、眠気、性欲減退、頭重感、しびれ
呼吸器			鼻出血、鼻閉	鼻汁、咳
循環器				心房細動、動悸、頻脈、不整脈、上室性期外収縮、起立性低血圧、血圧低下、血圧上昇
過敏症	口唇腫脹、舌腫脹、咽頭浮腫			発疹、皮疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒感、顔面腫脹、眼瞼浮腫
眼	術中虹彩緊張低下症候群(IFIS)			眼の充血、目のかゆみ、結膜出血、かすみ目
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALP 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

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症	口唇腫脹、舌腫脹、咽頭浮腫			発疹、皮疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒感、顔面腫脹、眼瞼浮腫

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

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

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

6. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) OD 錠に関する注意

- 1) 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。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

7. その他の注意

- (1) 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。
- (2) マウスでの 104 週間投与試験において、20mg/kg/日以上 の投与群で精囊腺拡張の頻度の上昇が認められたとの報告がある。
- (3) ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、200mg/kg/日以上 の投与群で精細管に精子細胞の脱落が、600mg/kg/日投与群で精細管の萎縮・変性、精子生存率及び精子数の減少が認められたとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存（OD錠は開封後は湿気を避けて保存）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

【取り扱い上の注意】

<OD錠>

- (1) 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。
(2) 錠剤表面に使用色素による茶色、赤色及び黄色の斑点がみられることがある。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

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

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

シロドシン錠 2mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠
			140錠 (14錠×10)
			500錠
			700錠 (14錠×50)
		(バラ)	500錠
シロドシン錠 4mg 「DSEP」	:	(PTP)	100錠
			140錠 (14錠×10)
			500錠
			700錠 (14錠×50)
		(バラ)	500錠

X. 管理的事項に関する項目

シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」 : (PTP) 100 錠
140 錠 (14 錠×10)
500 錠
700 錠 (14 錠×50)
(バラ) 500 錠

シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」 : (PTP) 100 錠
140 錠 (14 錠×10)
500 錠
700 錠 (14 錠×50)
(バラ) 500 錠

7. 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)

8. 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

9. 国際誕生年月日

2006 年 1 月 23 日 (日本)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
シロドシン錠 2mg 「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00769000
シロドシン錠 4mg 「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00770000
シロドシン OD 錠 2mg 「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00771000
シロドシン OD 錠 4mg 「DSEP」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00772000

11. 薬価基準収載年月日

2018 年 12 月 14 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は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。

16. 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	レセプト電算コード
シロドシン錠 2mg 「DSEP」	126683201	2590010F1031	622668301
シロドシン錠 4mg 「DSEP」	126684901	2590010F2038	622668401
シロドシンOD錠 2mg 「DSEP」	126681801	2590010F3034	622668101
シロドシンOD錠 4mg 「DSEP」	126682501	2590010F4030	622668201

17. 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) 立道 聡ほか：薬学雑誌 2006;126(S):209-216
- 2) Murata S, et al. : J. Urol.2000;164(2):578-583
- 3) 立道 聡ほか：薬学雑誌 2006;126(S):217-223
- 4) Tatemichi S, et al. : Neurourol Urodyn 2006;25(7):792-799
- 5) 清水智司ほか：薬学雑誌 2006;126(S):257-263
- 6) 松原靖人ほか：薬学雑誌 2006;126(S):237-245

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

その他の関連資料

該当資料なし

〔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