

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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^{注)}

日本標準商品分類番号
87259

	承認番号	販売開始
錠2mg	23100AMX00191000	2019年6月
錠4mg	23100AMX00192000	2019年6月
OD錠2mg	23100AMX00165000	2019年6月
OD錠4mg	23100AMX00166000	2019年6月

日本薬局方 シロドシン錠
シロドシン錠2mg「KMP」
シロドシン錠4mg「KMP」

SILODOSIN Tablets “KMP”

日本薬局方 シロドシン口腔内崩壊錠
シロドシンOD錠2mg「KMP」
シロドシンOD錠4mg「KMP」

SILODOSIN OD Tablets “KMP”



注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シロドシン錠2mg「KMP」	シロドシン錠4mg「KMP」	シロドシンOD錠2mg「KMP」	シロドシンOD錠4mg「KMP」
有効成分	1錠中日局シロドシン2.0mgを含有	1錠中日局シロドシン4.0mgを含有	1錠中日局シロドシン2.0mgを含有	1錠中日局シロドシン4.0mgを含有
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ		D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、スクラロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、トメントール	

3.2 製剤の性状

販売名	外形(大きさ・厚さ)・重量・識別コード			色調・剤形
シロドシン錠2mg「KMP」	表面	裏面	側面	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠
	直径：6.7mm 厚さ：3.2mm 重量：105mg			
	識別コード：シロドシン 2 KMP			
シロドシン錠4mg「KMP」	表面	裏面	側面	白色～微黄白色・割線入りフィルムコーティング錠
	長径：11.2mm 短径：6.2mm 厚さ：3.6mm 重量：208mg			
	識別コード：シロドシン 4 KMP			
シロドシンOD錠2mg「KMP」	表面	裏面	側面	淡黄赤色・素錠(口腔内崩壊錠)
	直径：6.5mm 厚さ：3.0mm 重量：105mg			
	識別コード：シロドシン OD2 KMP			

販売名	外形(大きさ・厚さ)・重量・識別コード			色調・剤形
	表面	裏面	側面	
シロドシンOD錠4mg「KMP」				淡黄赤色・割線入り素錠(口腔内崩壊錠)
直径：8.0mm 厚さ：3.9mm 重量：210mg 識別コード：シロドシン OD4 KMP				

4. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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を考慮すること。シロドシンの血漿中濃度が上昇する。[16.6.1 参照]

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を考慮すること。シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.1.3 参照]

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。
[16.1.3、16.6.1 参照]

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]

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 シルデナフィルクエン酸塩 バルデナフィルクエン酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤はα遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 [16.7.1 参照]	強力にCYP3A4を阻害するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用によりシロドシンの血漿中濃度の上昇が認められている。アゾール系抗真菌剤との併用により、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、減量するなど注意すること。	アゾール系抗真菌剤はCYP3A4を阻害することから、これらの薬剤との併用時には、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 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。

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、頭がぼーとする感じ、眠気、性欲減退、頭重感	しびれ

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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]

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 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

a₁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、a₁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

20mg/kg/日以上で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¹⁾。

15.2.2 ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

200mg/kg/日以上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²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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³⁾、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 $AUC_{0-\infty}$ は線形性を示した³⁾⁻⁵⁾。

16.1.2 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^{3),6)}（表1）。

表1 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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
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

(平均値±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。

16.1.3 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での薬物動態

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（カプセル）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⁷⁾。[9.3、9.8 参照]

16.1.4 生物学的同等性試験

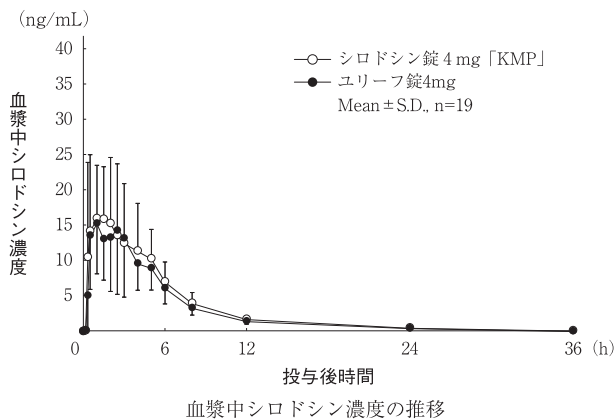
〈シロドシン錠4mg「KMP」〉

シロドシン錠4mg「KMP」とユリーフ錠4mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シロドシンとして4mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

表2-1 薬物動態パラメータ

	n	AUC_{0-36} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
シロドシン錠4mg「KMP」	19	111±42	23.1±9.3	1.11±0.72	6.32±1.70
ユリーフ錠4mg	19	98.1±29.2	21.8±7.9	1.50±0.96	6.08±1.35

(Mean±S.D.)



〈シロドシンOD錠4mg「KMP」〉

シロドシンOD錠4mg「KMP」とユリーフOD錠4mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シロドシンとして4mg）健康成人男子に絶食後、水なし及び水あり単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区

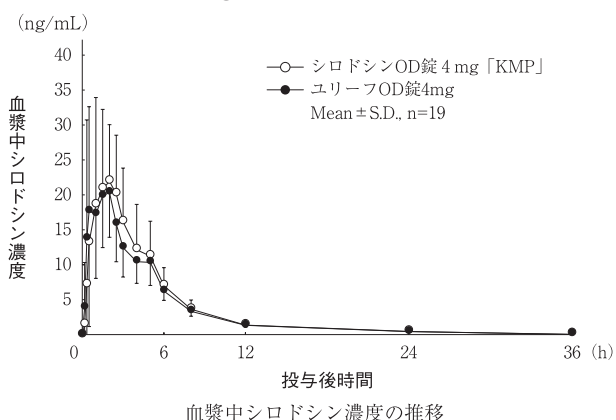
間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

表2-2 薬物動態パラメータ

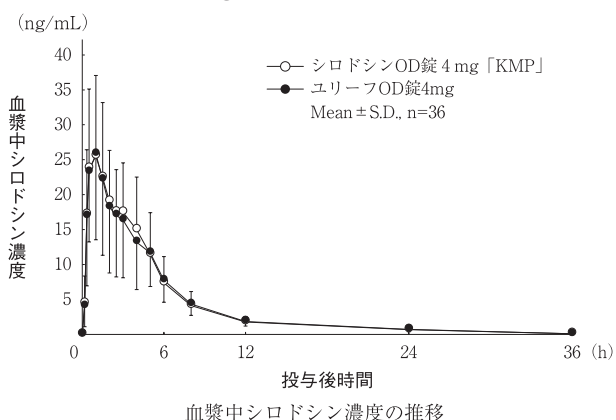
		n	AUC_{0-36} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
水なし投与	シロドシンOD錠4mg「KMP」	19	122±38	30.4±10.7	1.68±0.85	6.19±0.98
	ユリーフOD錠4mg	19	113±22	30.0±10.6	1.03±0.57	6.70±1.54
水あり投与	シロドシンOD錠4mg「KMP」	36	139.3±41.0	31.24±10.83	1.28±0.90	6.89±1.81
	ユリーフOD錠4mg	36	138.1±47.0	30.54±10.29	1.39±0.97	6.92±1.41

(Mean±S.D.)

①シロドシンOD錠4mg「KMP」（水なし投与）



②シロドシンOD錠4mg「KMP」（水あり投与）



血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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³⁾、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_{0-48h} は128.8及び135.9ng·h/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³⁾（表3）。

表3 健康成人男性における4mg投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48h} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
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

(平均値±SD)

16.2.2 生物学的利用率

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⁹⁾。

16.3 分布

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³⁾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⁹⁾。シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合

率は、95.6% (100ng/mL 添加時) であり、主な結合タンパクは α_1 -酸性糖タンパクであった³⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

シロドシンは主として 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、血漿中の主な代謝物はシロドシンのグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物であった³⁾。健康男性 (外国人) 6 例に ^{14}C 標識シロドシン 8mg (溶液) を単回経口投与したとき³⁾、血漿中の総放射能 AUC_{0-12h} に対して、血漿中のシロドシン、シロドシンのグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物の AUC_{0-12h} 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³⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康男性 (外国人) 6 例に ^{14}C 標識シロドシン 8mg (溶液) を単回経口投与したとき³⁾、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⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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³⁾、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 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 (C_{max} 1.5 倍、AUC_{0-∞} 2.0 倍)³⁾ (表 4)。[9.2、9.8 参照]

表 4 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

	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
腎機能低下者	72.22 ± 44.12 (1.48 ± 1.30)	305.76 ± 115.38 (6.34 ± 3.43)	0.67 ± 0.26 (0.83 ± 0.26)	7.55 ± 1.50 (8.71 ± 3.94)
腎機能正常者	21.51 ± 8.52 (0.71 ± 0.13)	94.75 ± 41.28 (2.96 ± 1.09)	0.86 ± 0.56 (0.86 ± 0.56)	3.94 ± 1.57 (4.39 ± 1.34)

(平均値 ± SD)

() 内の値は血漿中非結合形シロドシン

16.6.2 高齢者

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³⁾ (表 5)。
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³⁾。

表 5 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

	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
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

(平均値 ± SD)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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³⁾、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と比べてそれぞれ 3.7 及び 2.9 倍に増加した³⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

(シロドシン錠 2mg [KMP])

シロドシン錠 2mg [KMP] は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、シロドシン錠 4mg [KMP] を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁰⁾。

(シロドシン OD 錠 2mg [KMP])

シロドシン OD 錠 2mg [KMP] は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、シロドシン OD 錠 4mg [KMP] を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁰⁾。

注) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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 1 回 2mg³⁾、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 (表 6)。副作用発現割合は、15.6% (42/270 例) であった。用量別の副作用発現割合は、プラセボ群 7.9% (7/89 例)、4mg/日群 16.9% (15/89 例)、8mg/日群 21.7% (20/92 例) であった。主な副作用は、射精障害 0% (0/89 例)、11.2% (10/89 例)、6.5% (6/92 例) (プラセボ、4mg/日、8mg/日の順、以下同様)、口渴 1.1% (1/89 例)、0% (0/89 例)、5.4% (5/92 例) であった。副作用 (臨床検査値) 発現割合は、6.7% (18/270 例) であった。用量別の副作用 (臨床検査値) 発現割合は、プラセボ群 5.6% (5/89 例)、4mg/日群 6.7% (6/89 例)、8mg/日群 7.6% (7/92 例) であった。主な副作用 (臨床検査値) は、トリグリセリド上昇 2.3% (2/86 例)、3.7% (3/82 例)、2.4% (2/84 例) (プラセボ群、4mg/日群、8mg/日群) であった¹¹⁾。

表 6 I-PSS^{a)} トータルスコアの投与前後の変化

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

単位: 点 平均値 ± SD () : 症例数

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

17.1.2 国内第 III 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 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 (図 1、表 7)。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。副作用発現割合は、シロドシン群 54.9% (96/175 例)、プラセボ群 22.5% (20/89 例) であった。主な副作用は、シロドシン群で射精障害 22.3% (39/175 例)、軟便及び口渴各 8.6% (15/175 例)、尿失禁 5.7% (10/175 例)、下痢 4.6% (8/175 例)、鼻閉 4.0% (7/175 例)、プラセボ群で軟便、口渴及び頭痛各 4.5% (4/89 例) であった。副作用 (臨床検査値) 発現割合は、シロドシン群 31.4% (55/175 例)、プラセボ群 21.6% (19/88 例) であった。主な副作用 (臨床検査値) は、シロドシン群ではトリグリセリド上昇 12.0% (21/175 例)、CRP 上昇 5.7% (10/175 例)、 γ -GTP 上昇 3.4% (6/175 例)、プラセボ群ではトリグリセリド上昇 10.2% (9/88 例)、LDH 上昇及び CRP 上昇各 3.4% (3/88 例) であった¹²⁾。

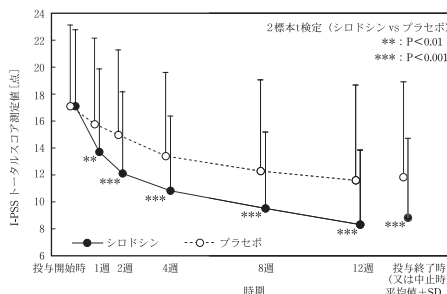


図 1 I-PSS トータルスコア測定値の推移

表 7 I-PSS トータルスコアの測定値、変化量及び群間差

投与群	例数	投与開始時測定値 ^{a)}	終了時測定値 ^{a)}	変化量 ^{a)}	変化量群間差	両側 95% 信頼区間
シロドシン	174	17.1 ± 5.7	8.8 ± 5.9	-8.3 ± 6.4	-3.0	-4.6、-1.3
プラセボ	89	17.1 ± 6.1	11.8 ± 7.1	-5.3 ± 6.7		

a) 平均値 ± SD

17.1.3 国内長期投与試験

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

注) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

下部尿路組織である前立腺、尿道及び膀胱三角部に分布する α_{1A} -アドレナリン受容体サブタイプを介する交感神経系を遮断することにより、下部尿路組織平滑筋の緊張を緩和し、尿道内圧の上昇を抑制し、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する¹⁵⁾。

18.2 ヒト組織での作用

18.2.1 交感神経系 α -アドレナリン受容体に対する親和性

ヒト α_1 -アドレナリン受容体に対する受容体結合試験において、 α_{1A} -アドレナリン受容体サブタイプへの高い親和性を示した¹⁶⁾ (*in vitro*)。

18.2.2 前立腺に対する作用

ヒト前立腺標本を用いた受容体結合試験において、 α_{1A} -アドレナリン受容体サブタイプへの高い親和性を示した¹⁷⁾。

ノルアドレナリンによるヒト前立腺平滑筋の収縮を抑制した¹⁷⁾ (*in vitro*)。

18.3 動物での作用

18.3.1 下部尿路組織 (前立腺、尿道及び膀胱三角部) に対する作用

摘出ウサギ前立腺、尿道及び膀胱三角部において、ノルアドレナリンによる収縮に対して強い拮抗作用を示した¹⁶⁾ (*in vitro*)。

18.3.2 尿道内圧に対する作用

麻酔雄性ラットにおいて、血圧低下作用を示すよりも低い用量で、フェニレフリンによる前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した¹⁸⁾。

麻酔雄性イヌにおいても、血圧低下作用を示すよりも低い用量で、下腹神経の電気刺激による前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した¹⁹⁾。

18.3.3 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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：シロドシン (Silodosin)

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

分子式：C₂₅H₃₂F₃N₃O₄

分子量：495.53

性状：本品は白色～微黄白色の粉末である。

本品は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。

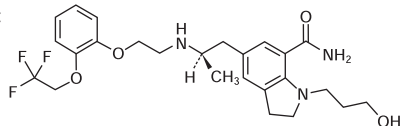
本品は光によって徐々に黄白色となる。

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)。

融点：105~109℃。

本品は結晶多形が認められる。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

(製剤共通)

20.1 アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

(OD錠)

20.2 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。

20.3 錠剤表面に使用色素による茶色、赤色及び黄色の斑点がみられることがある。

20.4 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈シロドシン錠 2mg [KMP]〉

(PTP) 100錠 (10錠×10×1袋)

〈シロドシン錠 4mg [KMP]〉

(PTP) 100錠 (10錠×10×1袋)

〈シロドシン OD錠 2mg [KMP]〉

(PTP) 100錠 (10錠×10×1袋)

〈シロドシン OD錠 4mg [KMP]〉

(PTP) 100錠 (10錠×10×1袋)

23. 主要文献

- 1) 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、申請資料概要 2.6.6.5)
- 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 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 3) 清水智司他：薬学雑誌, 2006; 126 (S) : 257-263
- 4) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験① (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 5) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験② (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 6) 反復投与 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 7) 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 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 8) 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：生物学的同源性試験
- 9) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 10) 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：溶出試験
- 11) 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、申請資料概要 2.7.3.2, 2.7.6.3)
- 12) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした第 III 相臨床試験 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.5.4.1, 2.7.6.3)
- 13) 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① (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 14) 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② (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書)
- 15) 作用機序 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.1)
- 16) 立道聡他：薬学雑誌, 2006; 126 (S) : 209-216
- 17) Murata, S. et al. : J Urol., 2000; 164 (2) : 578-583
- 18) 立道聡他：薬学雑誌, 2006; 126 (S) : 217-223
- 19) イヌ下腹神経刺激誘発尿道内圧上昇モデルにおける作用 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 20) ラット前立腺肥大モデルにおける作用 (ユリーフカプセル：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35 番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共創未来ファーマ株式会社

東京都品川区広町 1-4-4

26.2 販売元

 **株式会社 三和化学研究所**
SKK 名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631