

2016年1月改訂

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

選択的 α_{1A} 遮断薬

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

薬価基準収載

劇薬/処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

ユリーフ錠 2mg・4mg

URIEF[®] Tab. シロドシン製剤

選択的 α_{1A} 遮断薬

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

薬価基準収載

劇薬/処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

ユリーフOD錠 2mg・4mg

URIEF[®] OD Tab. シロドシン製剤

【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

製造販売元 キッセイ薬品工業株式会社

はじめに

シロドシンは、キッセイ薬品工業株式会社が創製し、第一三共（旧第一製薬）株式会社と共同開発した α_{1A} アドレナリン受容体遮断剤であり、多くの方に「前立腺肥大症に伴う排尿障害」改善を目的として用いられております。

2006年5月にカプセル剤を発売し、2009年1月にフィルムコーティング錠を発売いたしました。この度、ユリーフ OD 錠 2mg・4mg を発売しましたので併せて、「使用上の注意」の解説を改訂いたしました。なお、カプセル剤は2010年3月に終売しております。

シロドシンは、前立腺肥大症に伴う尿勢低下・残尿感などの自覚症状を改善するとともに、尿流率などの他覚所見も改善します。また、シロドシンは α_1 アドレナリン受容体遮断剤のなかでも、前立腺、尿道及び膀胱頸部の平滑筋などに多く分布する α_{1A} サブタイプへの選択性が高いため、それに起因する特徴的な副作用が発現することがあります。

なお、錠剤の剤形追加は、カプセル剤のデータ、及びカプセル剤と錠剤との生物学的同等性試験に基づいて承認されております。OD 錠は、錠剤との生物学的同等性試験に基づいて承認されております。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

【効能・効果】	1
【用法・用量】	2
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	2
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	5
【使用上の注意】	6
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	6
2. 重要な基本的注意	10
3. 相互作用	13
4. 副作用	16
5. 高齢者への投与	39
6. 適用上の注意	40
7. その他の注意	41

【効能・効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

＜解説＞

本剤は前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者で自覚症状の明確な改善効果が認められています。しかし、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ています。

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、ユリーフカプセル 1 回 4mg, 1 日 2 回またはプラセボを 12 週間経口投与した第Ⅲ相試験の副作用発現率*はユリーフカプセル 69.7% (122/175 例), プラセボ 36.0% (32/89 例) でした。そのうち、射精障害（逆行性射精等）の発現率はユリーフカプセル投与で 22.3% (39/175 例) でしたが、プラセボでは認められませんでした。なお、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ました。

本剤による射精障害は大部分が可逆的であり、勃起不全（ED）などに比べ性生活への問題は少ないと考えられます。しかし、性的活動期の患者の使用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してください。

（「2.重要な基本的注意（1）」（10 ページ）及び「4.副作用（2）その他の副作用」（26 ページ）の項をご参照ください。）

*：臨床症状及び臨床検査値異常の発現率

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

<解説>

■肝機能障害のある患者について

ユリーフカプセルの長期投与試験における母集団薬物動態解析*で、肝機能の指標であるALT（GPT）の上昇により、シロドシンのクリアランス及び分布容積が低下し、ALT（GPT）が23から83 IU/Lに上昇した場合、投与2時間後（ C_{max} 付近）の血漿中薬物濃度は肝機能が正常な場合に比べ1.7倍（26.6→45.2 ng/mL）に上昇する可能性が示唆されました。

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、血漿中薬物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考慮が必要です。

（「1.慎重投与（2）肝機能障害のある患者」の項（6ページ）をご参照ください。）

*：母集団薬物動態解析（Population pharmacokinetics analysis：PPK解析）は、頻回採血が困難な患者からの断片的な血漿中濃度データであっても、より多くの患者データをまとめて解析することにより患者集団における薬物動態並びにその変動要因を推定/評価することができる手法です。

■腎機能障害のある患者について

ユリーフカプセルで腎機能低下者（クレアチニンクリアランス：27～49 mL/min）及び腎機能正常者（クレアチニンクリアランス：125～176 mL/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} は腎機能正常者の3.1倍、 $AUC_{0-\infty}$ は3.2倍になりました。

シロドシンは血清中 α_1 -酸性糖タンパクに対して結合するため、血漿中総薬物濃度と血清中 α_1 -酸性糖タンパク濃度には高い相関が認められています。このため、腎機能低下者では α_1 -酸性糖タンパク濃度の増加に伴い血漿中総薬物濃度（タンパク結合形と非結合形の和）の上昇が考えられます。一方、薬効及び副作用発現に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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ腎機能正常者の1.5倍及び2.0倍であり、総薬物濃度の上昇に比べ小さなものでした。

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考慮が必要です。

(「1.慎重投与 (3) 腎機能障害のある患者」の項 (8 ページ) をご参照ください。)

■OD錠について

OD錠は舌の上へのせ、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すが、口腔内では吸収されないため、唾液または水で飲み込む必要があることから設定しました。

■生物学的同等性について

ユリーフカプセル 4mg とユリーフ錠 4mg を、それぞれ健康成人男性に単回経口投与した臨床薬理試験において、4mgカプセルと4mg錠は生物学的に同等であることが示されました。

また、ユリーフ錠 4mg とユリーフ OD錠 4mg を、それぞれ健康成人男性に単回経口投与した臨床薬理試験において、4mg錠と4mgOD錠は生物学的に同等であることが示されました。

<参考>

■薬物動態 (本剤添付文書より)

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 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

(平均値 ± SD)

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

a) 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。

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 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

(n=25, 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

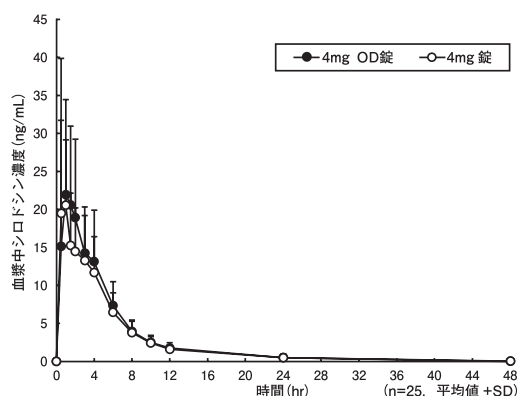


図 2 健康成人男性に空腹時 4mgOD錠（水なしで服用）又は 4mg錠（水で服用）単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移

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

(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

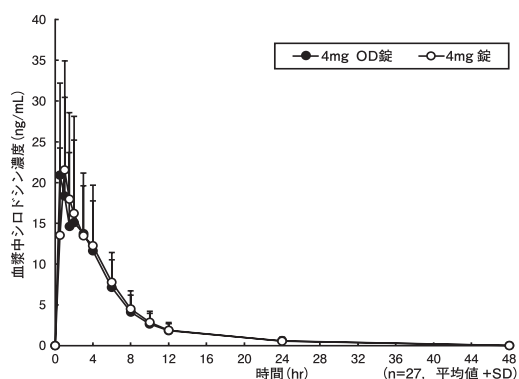


図 3 健康成人男性に空腹時 4mgOD錠（水で服用）又は 4mg錠（水で服用）単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移

【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ました。

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、本剤の投与を避けてください。

【使用上の注意】

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。〕

<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ます。

(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）〕

<解説>

ユリーフカプセル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されました。

（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項（2 ページ）及び次ページの<参考>をご参照ください。）

なお、ユリーフカプセル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ませんでした。

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、血漿中薬物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必要があります。

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 ≤) * 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

<ユリーフカプセル承認時資料>

*1 : ①総ビリルビン : 1.6 mg/dL 以上, ②AST (GOT), ALT(GPT) : 50 IU/L 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（平成 4 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

<参考>

■薬物動態（本剤添付文書より）

4. 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 ± 8.0 ng/mL及び 7.4 ± 3.3 ng/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→83 IU/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

(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)〕

<解説>

ユリーフカプセルで腎機能低下者（クレアチンクリアランス：27～49 mL/min）及び腎機能正常者（クレアチンクリアランス：125～176 mL/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未変化体の C_{max} は腎機能正常者の 3.1 倍、AUC は 3.2 倍になりました。

この原因の 1 つとして、シロドシンは主として α_1 -酸性糖タンパクに対して結合するため、腎機能低下者での α_1 -酸性糖タンパク濃度の増加に伴い血漿中総薬物濃度（タンパク結合形と非結合形の和）が上昇したと考えられます。一方、薬効及び副作用発現に関与すると考えられる血漿中の非結合形シロドシン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者のそれぞれ 1.5 倍及び 2.0 倍であり、総薬物濃度の上昇に比べ小さなものでした。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (2 ページ) 及び次ページの<参考>をご参照ください。)

なお、ユリーフカプセル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ませんでした。

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必要があります。

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)* ¹		腎機能低下 (グレード 2)* ²	
	n=688* ² (n=674)* ³		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

<ユリーフカプセル承認時資料>

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

*2：①BUN：25 mg/dL 以上，②クレアチニン：2 mg/dL 以上，③尿蛋白：2+以上，のいずれかを満たす症例
「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」

*3：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

<参考>

■薬物動態（本剤添付文書より）

6. 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 27～49 mL/min）6 例及び腎機能正常者（クレアチニンクリアランス 125～176 mL/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， $AUC_{0-\infty}$ 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， $AUC_{0-\infty}$ 2.0 倍）（表 7）。

表 7. 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)	$AUC_{0-\infty}$ (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) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤を服用している患者（「相互作用」の項参照）

<解説>

バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩等のホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤の使用上の注意に α 受容体遮断剤を慎重投与とする記載があるため設定しました。

本剤は α_1 受容体遮断作用を有するため、併用により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り、また併用により症候性低血圧が現れるとの報告があるため、本剤との併用は慎重に行う必要があります。

(2008 年 1 月使用上の注意改訂)

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）

<解説>

通常、射精時には交感神経の刺激により膀胱頸部（内尿道口）が閉鎖されているため、逆行性射精（膀胱内への精液の逆流）が起こらないように調節されています。また、同時に精囊液と前立腺液の分泌と、精管膨大部から精子の排出が起こり、後部尿道で精液となり、その後、骨盤底筋群の律動的収縮により射出されます。（11 ページの<参考>■射精のプロセスをご参照ください。）

本剤による射精障害は、 α_1 受容体（特に α_{1A} 受容体）遮断に基づく下部尿路組織平滑筋の弛緩により、射精時の膀胱頸部（内尿道口）の閉鎖不全が生じ、精液が膀胱内に逆流してしまう「逆行性射精」¹⁾あるいは、 α_1 受容体（特に α_{1A} 受容体）は精囊や精管にも豊富に分布していることから、その遮断により精囊・精管内圧の低下、収縮の抑制が生じ、後部尿道に精液が出てこない「射出障害」²⁾である可能性が考えられます。

（「4.副作用（2）その他の副作用」の項（26 ページ）をご参照ください。）

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してください。

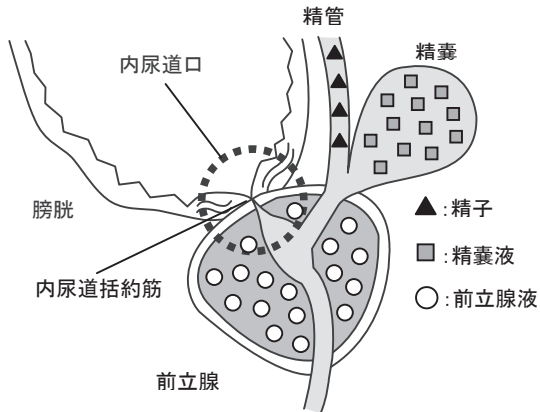
参考資料

- 1) 白井 将文. 男子性機能障害. 永井書店. 2001
- 2) 伊藤 直樹ほか. ～ α_1 遮断薬による射精障害～. 第 15 回日本性機能学会, Medical Tribune. 2004; 37(43): 27

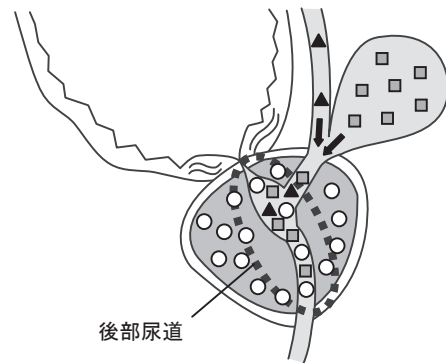
<参考>

■射精のプロセス

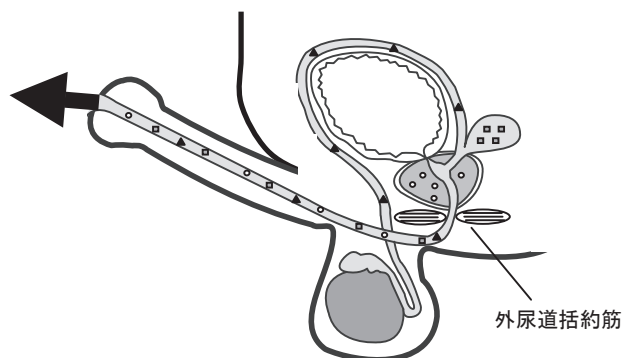
1. 内尿道口の閉鎖 (膀胱頸部の収縮)



2. 後部尿道への精液の排出 (精管・精嚢の収縮)



3. 体外への精液の射出 (骨盤底筋群の律動的収縮)



監修
おおみ泌尿器科
院長 鈴木 文夫

(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。

<解説>

α_1 受容体遮断剤に共通の注意事項です。

一般的に α_1 受容体遮断剤投与時には、起立時に末梢血管の収縮が α_1 受容体遮断作用により阻害されるため、起立性低血圧があらわれることがあります。（「4.副作用（1）重大な副作用」の項（22 ページ）をご参照ください。）

(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。

<解説>

α_1 受容体遮断剤に共通の注意事項です。

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

(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。

<解説>

α_1 受容体遮断剤のうち、「高血圧症」に対する効能・効果をもたない薬剤に共通の注意事項です。（「3.相互作用 併用注意」の項（14 ページ）をご参照ください。）

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

<解説>

α_1 受容体遮断剤のうち、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」に対する効能・効果をもっている薬剤に共通の注意事項です。

前立腺肥大症における排尿障害には、前立腺腺腫による機械的閉塞と前立腺平滑筋の過剰収縮による機能的閉塞の両方が関与しています。本剤は、 α_1 受容体（特に α_{1A} 受容体）遮断作用により機能的閉塞を緩和し、尿道内圧を低下させ、排尿障害を改善しますが、原因となる前立腺腺腫そのものを縮小するものではありません。従って、本剤投与によって期待する効果が得られない場合は、手術療法や抗アンドロゲン剤等の薬物療法などを考慮してください。

3. 相互作用

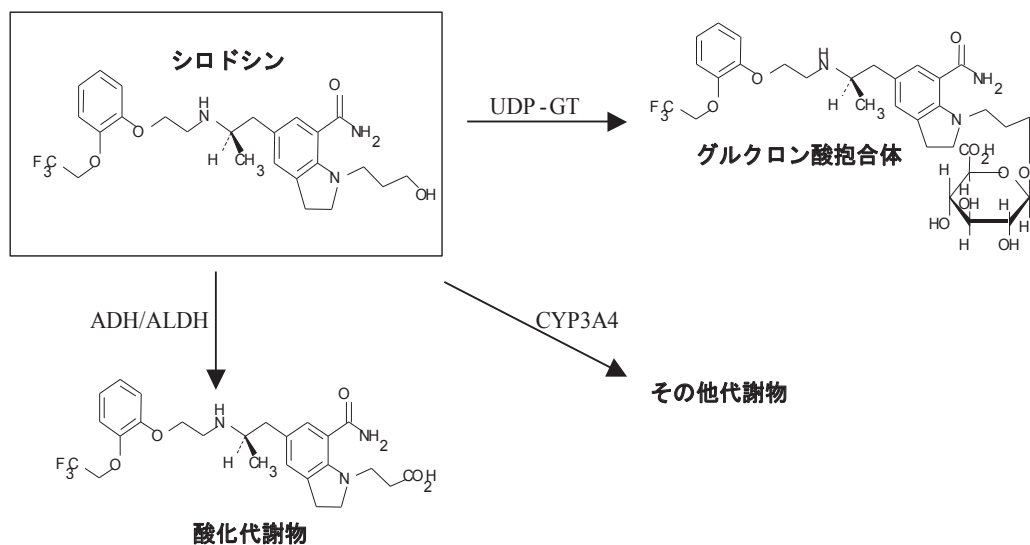
シロドシンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4), UDP-グルクロン酸転移酵素, アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により代謝される。(「薬物動態」の項参照)

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

<解説>

ヒト血漿中では下記に示すグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物がシロドシンの主要代謝物として認められており, 主要な代謝酵素は, それぞれ UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-GT), アルコール脱水素酵素 (ADH) 及びアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) であると推測されます。また, その他の酸化代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であることが確認されています。

強力な CYP3A4 阻害作用を有するアゾール系抗真菌剤のケトコナゾールとシロドシンの併用試験で, ケトコナゾールとの併用ではシロドシン単独投与に比べ C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.7 倍及び 2.9 倍高い値を示しました。このため, 強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用では注意する必要があります。



<ユリーフカプセル承認時資料>

<参考>

■薬物動態 (本剤添付文書より)

3. 代謝, 排泄

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。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, 血漿中の総放射能 AUC_{0-12hr} 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_{0-12hr} 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。また, 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。

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。

＜解説＞

■本剤の薬動力学に関する相互作用

降圧剤を服用している患者では起立時の血圧調節能力が低下していることがあるため、併用した場合は、起立時に低血圧をおこすおそれがあります。

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
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。

＜解説＞

■本剤の薬物動態に関する相互作用（本剤の血漿中濃度上昇）

シロドシンの CYP3A4 代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤との *in vitro* 相互作用試験を実施した結果、シロドシン代謝は、CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールにより阻害されることが確認されました。また、CYP3A4 によるシロドシン代謝を 50%阻害するケトコナゾールの濃度は、臨床用量での C_{max} より低い濃度でした。従って、併用によりシロドシンの CYP3A4 代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性が確認されました。

また、外国において健康男性（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 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 倍高い値を示しました。

以上のことから、ケトコナゾールの経口投与適応は本邦において承認されていませんが、ケトコナゾールの同種同効薬であり、強力な CYP3A4 阻害作用を有するアゾール系抗真菌剤と本剤の併用は注意する必要があると考えられます。

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

<解説>**■本剤の薬動力学に関する相互作用**

ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤の使用上の注意に α 受容体遮断剤との相互作用の記載があるため設定しました。

α 受容体遮断剤とシルデナフィルクエン酸塩との併用投与を検討した海外での臨床試験において、ほとんどの症例では良好な忍容性が確認されたものの感受性の高い少数の患者において、めまい等の自覚症状を伴う血圧低下が認められたとの報告があります。

また、バルデナフィル塩酸塩水和物との併用投与を検討した海外での臨床試験において、 α 受容体遮断剤による治療により状態が安定している前立腺肥大症患者を対象とした場合、血圧に対する影響はわずかであり、忍容性は良好であったが、中高年健康男性を対象とした試験で血圧低下が認められたとの報告があります。

血管拡張作用を有するホスホジエステラーゼ 5 阻害剤と本剤との併用には注意が必要です。

(2008 年 1 月使用上の注意改訂)

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)

<解説>

副作用の概要として記載した副作用の発現例数及び発現頻度は、ユリーフカプセル承認時及び製造販売後調査 (使用成績調査及び長期使用における特定使用成績調査の合算) のデータに基づいています。

副作用発現状況につきましては、以下の表及び巻末の「別添：副作用並びに臨床検査値異常変動プロファイル表」をご参照ください。なお、集計には「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」*を用いております。

*: MedDRA は、医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) において作成された国際的な医学用語集です。SOC (器官別大分類) - HLTG (高位グループ語) - HLT (高位語) - PT (基本語) - LLT (下層語) の 5 階層構造となっています。MedDRA/J は英語版の MedDRA に日本語を付加した用語集で、日本国内でも医薬品規制の場で広く利用されています。

承認時及び製造販売後調査 症例数

	承認時	製造販売後調査 (2 調査合算)
安全性解析対象症例数	873	7851
副作用発現例数	391	887
副作用発現率	44.8%	11.3%

ユリーフ (カプセル及び錠) 副作用発現状況 (臨床症状)

副作用の種類		発現例数 (発現頻度)		
MedDRA/J (Ver.16.1)		添付文書 記載用語*	承認時	製造販売後調査
SOC	PT		例数 (頻度)	例数 (頻度)
感染症および 寄生虫症	膀胱炎	—	-	1 (0.01%)
	膿痂疹	発疹	-	1 (0.01%)
	鼻咽頭炎	—	1 (0.11%)	-
	陰茎膿瘍	—	1 (0.11%)	-
	歯周炎	—	1 (0.11%)	-
	咽頭炎	—	1 (0.11%)	1 (0.01%)

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)
	鼻炎	鼻閉, 鼻漏	1 (0.11%)	-
	副鼻腔炎	-	1 (0.11%)	-
	尿路感染	-	-	1 (0.01%)
	ヘリコバクター感染	-	1 (0.11%)	-
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリ ープを含む)	膀胱癌	-	-	1 (0.01%)
	結腸癌	-	-	1 (0.01%)
	脂肪腫	-	1 (0.11%)	-
	食道癌	-	-	1 (0.01%)
	胆嚢新生物	-	-	1 (0.01%)
代謝および栄養障害	糖尿病	-	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	食欲減退	食欲不振	8 (0.92%)	2 (0.03%)
	高脂血症	総コレステロール上昇, トリグリセリド上昇	-	1 (0.01%)
精神障害	不眠症	-	1 (0.11%)	3 (0.04%)
	リビドー減退	性欲減退	3 (0.34%)	1 (0.01%)
	抑うつ症状	-	-	1 (0.01%)
神経系障害	自律神経失調	-	-	1 (0.01%)
	脳梗塞	-	1 (0.11%)	-
	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%)
	眼障害	眼の異常感	-	1 (0.11%)
白内障		-	1 (0.11%)	-
結膜出血		結膜出血	1 (0.11%)	-
アレルギー性結膜炎		-	-	1 (0.01%)
眼乾燥		-	-	2 (0.03%)
眼充血		眼の充血	2 (0.23%)	-
眼窩周囲浮腫		眼瞼浮腫	-	1 (0.01%)
羞明		-	-	1 (0.01%)
網膜裂孔		-	1 (0.11%)	-
霧視		かすみ目	-	3 (0.04%)
視力障害		-	1 (0.11%)	-
眼瞼そう痒症		目のかゆみ	1 (0.11%)	-
眼そう痒症		目のかゆみ	2 (0.23%)	-
瞼裂斑炎		-	1 (0.11%)	-
耳および迷路障害		耳痛	-	1 (0.11%)
	耳鳴	耳鳴	6 (0.69%)	1 (0.01%)

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)
心臓障害	耳不快感	—	-	1 (0.01%)
	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%)
		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%)	

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)
	鼓腸	放屁増加	5 (0.57%)	-
	排便回数増加	排便回数増加	2 (0.23%)	1 (0.01%)
	胃潰瘍	胃潰瘍	5 (0.57%)	-
	胃炎	胃炎	2 (0.23%)	5 (0.06%)
	萎縮性胃炎	萎縮性胃炎	2 (0.23%)	-
	胃食道逆流性疾患	—	1 (0.11%)	2 (0.03%)
	胃腸障害	胃不快感, 軟便 等	-	1 (0.01%)
	舌炎	—	1 (0.11%)	-
	胃酸過多	—	1 (0.11%)	-
	悪心	嘔気	8 (0.92%)	8 (0.10%)
	急性膵炎	—	1 (0.11%)	-
	唾液変性	—	1 (0.11%)	-
	口内炎	口内炎	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	舌障害	—	-	1 (0.01%)
	舌潰瘍	—	-	1 (0.01%)
	歯痛	—	1 (0.11%)	-
	嘔吐	嘔吐	5 (0.57%)	4 (0.05%)
	肛門括約筋無緊張症	—	1 (0.11%)	-
	排便障害	—	1 (0.11%)	1 (0.01%)
	心窩部不快感	上腹部異和感	3 (0.34%)	1 (0.01%)
	口の感覚鈍麻	—	1 (0.11%)	-
	口の錯感覚	—	1 (0.11%)	-
	消化管運動障害	残便感	2 (0.23%)	-
胃腸音異常	—	1 (0.11%)	-	
肛門直腸不快感	肛門不快感	1 (0.11%)	1 (0.01%)	
肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害, 黄疸	3 (0.34%)	12 (0.15%)
	黄疸	肝機能障害, 黄疸	-	1 (0.01%)
	肝障害	肝機能障害, 黄疸	-	1 (0.01%)
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	—	-	1 (0.01%)
	皮膚嚢腫	—	1 (0.11%)	-
	皮膚炎	湿疹	-	1 (0.01%)
	湿疹	湿疹	5 (0.57%)	2 (0.03%)
	皮脂欠乏性湿疹	湿疹	1 (0.11%)	-
	貨幣状湿疹	湿疹	1 (0.11%)	-
	多汗症	発汗	4 (0.46%)	1 (0.01%)
	汗疹	発汗	1 (0.11%)	-
	痒疹	皮疹	-	1 (0.01%)
	そう痒症	瘙痒感	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	瘙痒感	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%)	-	

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）	
腎および尿路 障害	筋骨格硬直	肩こり	2 (0.23%)	2 (0.03%)	
	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%)	-	
	一般・全身障 害および投与 部位の状態	無力症	—	1 (0.11%)	2 (0.03%)
		胸部不快感	胸痛	2 (0.23%)	2 (0.03%)
		胸痛	胸痛	2 (0.23%)	-
死亡		—	-	1 (0.01%)	
不快感		—	1 (0.11%)	-	
顔面浮腫		顔面腫脹	-	1 (0.01%)	
顔面痛		—	1 (0.11%)	-	
異常感		—	気分不良	3 (0.34%)	1 (0.01%)
			頭がボーとする感じ	6 (0.69%)	-
			—	1 (0.11%)	1 (0.01%)
熱感		ほてり	2 (0.23%)	-	
倦怠感		倦怠感	12 (1.37%)	7 (0.09%)	
末梢性浮腫		浮腫	-	2 (0.03%)	
発熱		—	1 (0.11%)	-	
口渇		口渇	48 (5.50%)	62 (0.79%)	
臨床検査	血圧低下	血圧低下	4 (0.46%)	6 (0.08%)	
	血圧上昇	血圧上昇	3 (0.34%)	4 (0.05%)	
	好酸球数増加	—	-	1 (0.01%)	
	グリコヘモグロビン増加	—	1 (0.11%)	-	
	前立腺特異性抗原増加	前立腺特異抗原増加	2 (0.23%)	-	

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）
	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%)

*：MedDRA PT 用語だけでなく、報告名や症状等を勘案し、読み替えておりますので、必ずしも添付文書記載用語と PT が 1 対 1 にはなりません。

ユリーフ（カプセル及び錠） 副作用発現状況（臨床検査値異常）

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

※ユリーフカプセル承認時臨床試験における臨床検査値異常は異常変動として情報収集していますが、ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査においては有害事象として情報収集しています。

(1) 重大な副作用

- 1) 失神・意識喪失 (0.1%未満^注) : 血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

注) 承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

ユリーフカプセル承認時までに国内の臨床試験において重篤な失神・意識喪失が認められなかったため、類薬で報告があることについて記載し、注意喚起を行いました。その後、ユリーフカプセルとの関連性が否定できない症例が認められたことから、「重大な副作用」として、注意喚起を行うことといたしました。

(2006年8月使用上の注意改訂)

なお、承認時に重篤な失神・意識喪失の発現がなかったため、発現頻度は製造販売後調査の結果から算出された発現頻度としています。

(2015年7月使用上の注意改訂)

製造販売後調査では、重篤な失神・意識喪失の発現は、3例4件(0.04%)で認められました。いずれも使用成績調査の症例でした。

1例は本剤2mg初回服用後にふらふら感と激しい水様性下痢便が発現しましたが、無処置にて3日後に回復しています。1例は本剤投与開始14日目に起立性低血圧及び意識消失を起し、輸液投与にて同日回復しています。1例は患者来院時に低血圧の訴えがあったもので、発現時期は不明です。また、本剤投与中止後に来院がないことから、転帰不明と報告されています。

以下に、「使用上の注意」改訂の根拠となった重篤な失神・意識喪失発現症例を紹介します。

重篤な失神・意識喪失発現症例

性・歳	1日投与量 投与期間	経過及び処置	
男・70代	8mg 3日間	投与1日目 (開始日)	<p>ユリーフカプセルの服薬を開始するまでは、毎日、一回の普通便があり、日本酒1合を晩酌していた。なお、血圧の異常はなかった。</p> <p>夕方より、ナフトピジル(50mg/日)からユリーフカプセル4mg×2/日に変更し服薬を開始した。</p> <p>その後、常ではないが軟便になり、1日3~4回の排便があった。</p> <p>18:00頃 晩酌の後、夕食をとり、その後にユリーフカプセルを服薬した。</p> <p>21:00頃 就寝</p> <p>23:30頃 トイレにて排尿後、胸のむかつきを感じ、何もわからなくなり、玄関のドアのガラスに倒れ込んだ。</p> <p>約20秒後、意識が戻り、家人に報告、救急車にて他院に搬送された(救急車で収縮期血圧:50mmHg台)。</p> <p>搬送先病院到着時の心拍数は51/分、血圧は153/87mmHgであった。</p> <p>入院となり、直後から維持液の点滴を開始した。</p> <p>血糖値は正常であり、心電図、頭部CTに異常は認められなかった。</p> <p>以後、ユリーフカプセル及び臭化ジスチグミン、トロキシピドの投与を中止した。</p>
		投与3日目	
		中止2日後	
		中止3日後	
		中止4日後	
<p>以後、意識消失は認められていない。</p>			
使用理由: 前立腺肥大に伴う排尿障害			
合併症: 神経因性膀胱, 胃炎			
併用薬: 臭化ジスチグミン, トロキシピド			

<2006年8月 使用上の注意改訂時資料>

(1) 重大な副作用

2) 肝機能障害, 黄疸 (いずれも 0.1%未満^{注)}): AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

注) 承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

ユリーフカプセル承認時までに国内の臨床試験において, 重篤な肝機能障害, 黄疸は認められなかったため, 類薬で報告があることについて記載し, 注意喚起を行いました。その後, ユリーフカプセルとの関連性が否定できない症例が認められたことから, 「重大な副作用」として, 注意喚起を行うことといたしました。

(2007年8月使用上の注意改訂)

なお, 承認時に重篤な肝機能障害, 黄疸の発現がなかったため, 発現頻度は製造販売後調査の結果から算出された発現頻度としています。

(2015年7月使用上の注意改訂)

製造販売後調査では, 重篤な肝機能障害の発現は, 2例(0.03%)で認められました。内訳は, 使用成績調査, 長期使用における特定使用成績調査で各1例でした。重篤な黄疸の発現は, 1例(0.01%)で認められました。この1例は使用成績調査の症例であり, 重篤な肝機能障害の症例と同一症例でした。

使用成績調査で発現した1例は, 元々慢性C型肝炎を有している患者で, 本剤投与開始76日目に肝機能悪化及び黄疸増悪で入院した症例です。同日本剤を中止, 肝底護剤投与及び安静等の治療にて, 17日後に肝機能, 35日後に黄疸が軽快しています。

特定使用成績調査で発現した1例は, 本剤投与開始309日目に肝機能障害を認めたため入院した症例です。肝底護剤及び輸液投与の治療にて, 本剤投与中止55日後に回復しています。

以下に、「使用上の注意」改訂の根拠となった重篤な肝機能障害、黄疸発現症例を紹介し
ます。

重篤な肝機能障害・黄疸発現症例

性・ 歳	1日投与量 投与期間	経過及び処置						
男・ 70代	8mg 期間不明 (1ヵ月 未満) ↓ 休薬 (4日間) ↓ 8mg 17日間	手術約1ヵ月前 手術3日前 手術日 手術5日後 (再投与1日目) 再投与4日目 再投与15日目 再投与17日目 (中止日) 不明	ユリーフカプセル 4mg×2/日 投与開始。 便潜血陽性のため大腸内視鏡を施行し、大腸癌と診断された。 大腸癌手術を施行。バルーンが挿入されており、絶食中のためユリーフカ プセルを休薬。 ユリーフカプセル再投与開始。 AST 30 IU/L, ALT 28 IU/L, T-Bil 1.3 mg/dL AST 36 IU/L, ALT 54 IU/L, T-Bil 0.9 mg/dL AST 29 IU/L, ALT 88 IU/L と肝機能障害を認めた。 AST 341 IU/L, ALT 303 IU/L, ALP 706 IU/L, T-Bil 1.8 mg/dL と高度の肝 機能障害とともに黄疸、腹痛を認めた。 ユリーフカプセル投与中止。 胆石はあるものの胆嚢壁の肥厚なく、腹痛は全体にわたっていた。 その後、肝機能障害、黄疸回復。					
		再投与 1日目	再投与 4日目	再投与 15日目	再投与 17日目	中止 4日後	中止 7日後	
		AST (IU/L)	30	36	29	341	30	25
		ALT (IU/L)	28	54	88	303	106	66
		ALP (IU/L)	184	188	-	706	405	322
		γ-GTP (IU/L)	45	54	-	603	284	194
		T-Bil (mg/dL)	1.3	0.9	-	1.8	0.5	0.6
		LDH (IU/L)	208	185	-	448	162	152
		CRP (mg/dL)	5.93	1.48	-	0.49	0.13	0.08
使用理由：前立腺肥大症に伴う排尿障害								
DLST：ユリーフ陰性								
合併症：大腸癌，胆石								
併用薬：マレイン酸トリメブチン，オオウメガサソウエキス・ハコヤナギエキス								

<2007年8月 使用上の注意改訂時資料>

(2) その他の副作用

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

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1～5%未満	1%未満
泌尿・生殖器		射精障害（逆行性射精等）	インポテンス，尿失禁	

注1)「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

(2) その他の副作用

ユリーフカプセル承認時までに実施された国内の臨床試験における安全性集計対象例 873 例の副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況に基づいて記載しました。臨床試験において認められなかった副作用については、製造販売後調査の結果から算出された発現頻度としています。また、自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明としています。

以下に 1%以上の頻度で発現した副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況を示します。

詳細及びその他の副作用に関しては別添の副作用・臨床検査値異常プロファイル表をご参照ください。

【泌尿・生殖器】

●射精障害（逆行性射精等）

※集計に使用した MedDRA PT：「射精障害」「射精不能」「逆行性射精症」「精液量減少」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、射精障害は 150 例（17.2%）で認められました。150 例 155 件中、高度 1 件，中等度 30 件，軽度 124 件でした。発現時期は患者の性行為等の機会により左右されることから、正確な時期は明らかではありませんが、約 7 割が投与開始から 4 週以内，約 9 割が 12 週以内であり比較的早い時期に発現しました。なお、高度と判定された 1 件は投与 8 日目で発現し、投与中止で消失が確認されました。

転帰は、射精障害 155 件のうち、その後射精の機会がなかったなどの理由により転帰が確認できなかった症例を除き、145 件で症状の消失が確認されています。射精障害消失確認時期（本剤の投与中止または投与終了から消失確認までの日数）は、患者の性行為等の機会に左右されることから、正確な時期ではありませんが、23 件が本剤投与継続中に、3 件は減量後に消失が確認されています。なお、本剤投与継続中の消失を含めた約 8 割で投与終了後 4 週以内に消失が確認されました。（27 ページの<参考> ■射精障害の発現時期及び消失時期 をご参照ください。）

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、射精障害は 255 例（3.25%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。100 件が投与開始 28 日以内に、147 件が投与開始 60 日以内に発現していました。転帰は、255 例中 155 例で回復・軽快しています。51 例で未回復と報告されましたが、うち 45 例は本剤の投与を継続していました。投与中止した 6 例は、投与中止以降の転帰が十分確認できていない症例、本剤投与以前より同様の症状が見られていた症例、同種同効薬に切り替えた症例でした。

本剤による射精障害は α_1 受容体遮断に基づく下部尿路組織平滑筋の弛緩により、射精時の膀胱頸部（内尿道口）の閉鎖不全が生じ、精液が膀胱内に逆流してしまう「逆行性射精」¹⁾ あるいは、 α_1 受容体（特に α_{1A} 受容体）は精囊や精管にも豊富に分布していることから、その遮断により精囊・精管内圧の低下、収縮の抑制が生じ、後部尿道に精液が出てこない「射出障害」²⁾の可能性が考えられます。（28 ページの〈参考〉■逆行性射精と射出障害 をご参照ください。）

参考資料

- 1) 白井 将文. 男子性機能障害. 永井書店. 2001
- 2) 伊藤 直樹ほか. $\sim\alpha_1$ 遮断薬による射精障害 \sim . 第15回日本性機能学会, Medical Tribune. 2004; 37(43): 27

<参考>

■射精障害の発現時期及び消失時期

射精障害発現時期の分布

発現時期* (週)	発現件数	累積発現件数	累積発現率 (%)
0<, ≤1	48	48	31.0
1<, ≤2	24	72	46.5
2<, ≤3	22	94	60.6
3<, ≤4	14	108	69.7
4<, ≤8	19	127	81.9
8<, ≤12	10	137	88.4
12<, ≤28	13	150	96.8
28<	5	155	100

射精障害消失時期の分布

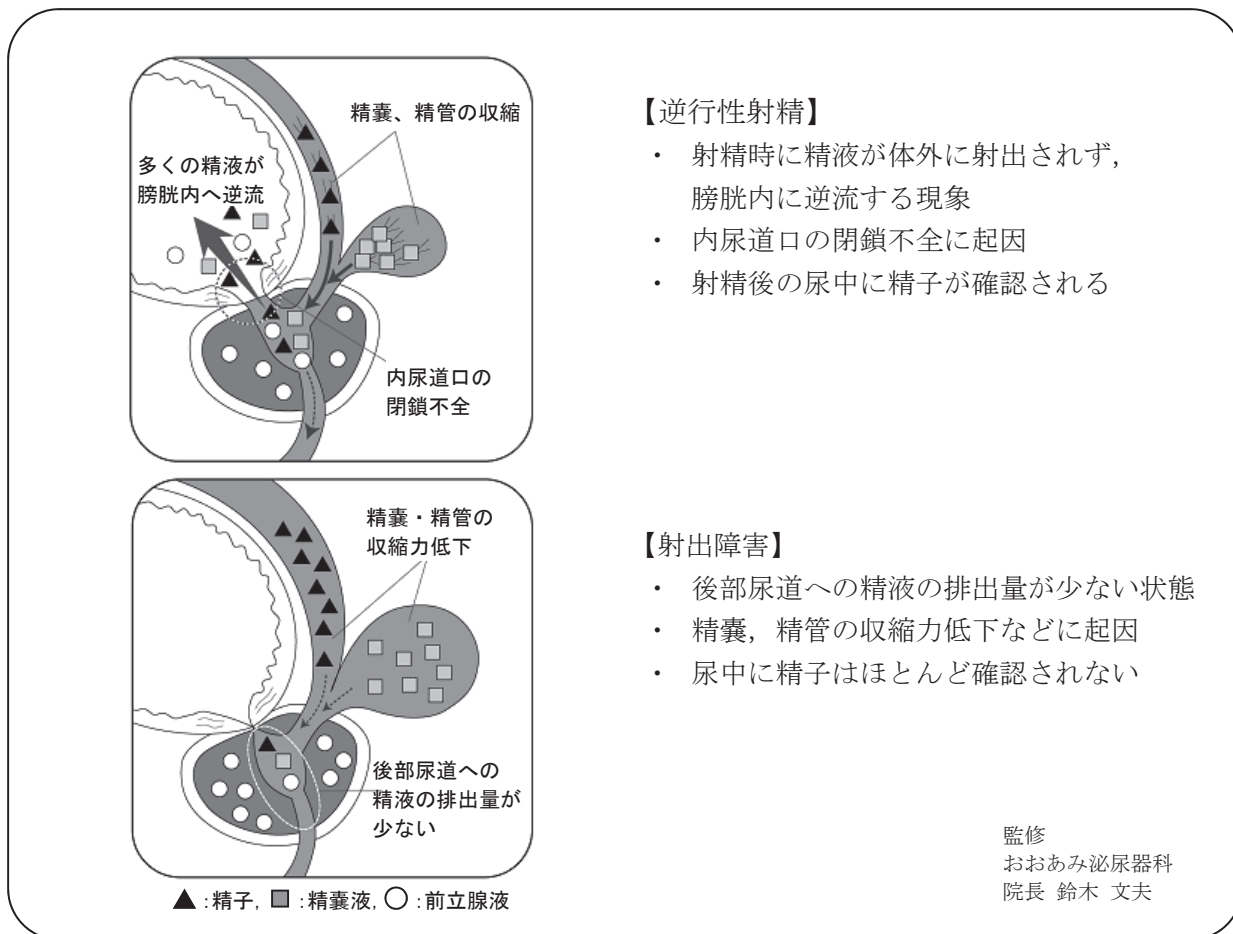
消失時期** (日)	消失件数	累積消失件数	累積消失率 (%)
投与継続中	23	23	15.9
0, 1	15	38	26.2
1<, ≤7	25	63	43.4
7<, ≤14	18	81	55.9
14<, ≤28	31	112	77.2
28<, ≤56	20	132	91.0
56<, ≤84	4	136	93.8
84<, ≤196	9	145	100

* 発現時期：本剤服薬後、患者が性行為等により発現を確認した時期であり、性交の有無に左右されるため、実際の発現時期と異なる場合があります。

** 消失時期：本剤投与中止または投与終了後、患者が性行為等により消失を確認した時期であり、性交の有無に左右されるため、実際の消失時期と異なる場合があります。

<ユリーフカプセル承認時資料>

■逆行性射精と射出障害



【泌尿・生殖器】

●インポテンス（ED：勃起不全）

※集計に使用した MedDRA PT：「勃起不全」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、インポテンスは 12 例（1.4%）で認められました。12 例 12 件中、中等度 2 件、軽度 10 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 3 件、8 日から 28 日以内 4 件、29 日から 90 日以内 4 件、91 日から 180 日以内 1 件となっており、発現時の処置は継続 9 件、減量 1 件、中止 2 件でした。転帰は消失 6 件、軽快 2 件、不変 3 件、不明 1 件でした。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、インポテンスは 3 例（0.04%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。

●尿失禁

※集計に使用した MedDRA PT：「尿失禁」「腹圧性尿失禁」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、尿失禁は 12 例（1.4%）で認められました。12 例 12 件中、中等度 2 件、軽度 10 件でした。そのうち半数が投与開始から 1-3 日の比較的早い時期に発現していました。転帰は消失 9 件、軽快 1 件、不変 2 件でした。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、尿失禁は 6 例（0.08%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器		口渇	胃不快感, 下痢, 軟便, 便秘	口内炎 ^{注2)} , 嘔吐, 嘔気, 食欲不振, 胃痛, 腹痛, 腹部膨満感, 上腹部異和感, 下腹部痛, 胃潰瘍, 胃炎, 萎縮性胃炎, 胸やけ, 胃もたれ感, 十二指腸潰瘍, 放屁増加, 排便回数増加, 残便感, 肛門不快感

注1) 「頻度不明」は自発報告のため。

注2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

【消化器】

●口渇

※集計に使用した MedDRA PT : 「口内乾燥」「口渇」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、口渇は 50 例 (5.7%) で認められました。50 例 53 件中、中等度 3 件、軽度 50 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 26 件、8 日から 28 日以内 11 件、29 日から 90 日以内 7 件、91 日から 180 日以内 2 件、180 日超 7 件であり、多くは 4 週以前の比較的早期に発現していました。発現時の処置は継続 45 件、減量 5 件、中止 3 件でした。転帰は消失 51 件、軽快 2 件とすべてで消失・軽快が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、口渇は 64 例 (0.82%) で認められました。重篤な症例はありませんでした。28 件が投与開始 14 日以内に、39 件が投与開始 28 日以内に発現していました。

唾液腺の α_{1A} 受容体が遮断されたことにより発現したと考えられます。

●胃不快感

※集計に使用した MedDRA PT : 「腹部不快感」のうち胃不快感と報告されたもの

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、胃不快感は 10 例 (1.1%) で認められました。10 例 10 件中、中等度 1 件、軽度 9 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 2 件、8 日から 28 日以内 4 件、29 日から 90 日以内 2 件、180 日超 2 件であり、発現時の処置は継続 8 件、中止 1 件、休薬 1 件でした。転帰については 10 件すべてで症状の消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、胃不快感は 12 例 (0.15%) で認められました。重篤な症例はありませんでした。半数の 6 件が投与開始 7 日以内に発現していました。

●下痢

※集計に使用した MedDRA PT : 「下痢」(軟便を除く)

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、下痢は 35 例 (4.0%) で認められました。35 例 43 件中、高度 1 件、中等度 4 件、軽度 38 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 12 件、8 日から 28 日以内 5 件、29 日から 90 日以内 14 件、91 日から 180 日以内 3 件、180 日超 9 件でした。なお、高度と判定された 1 件は、投与中止後速やかに消失しており、発現時の処置は継続 33 件、減量後中止 1 件、中止 5 件、休薬 4 件で、転帰は 43 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、下痢は 132 例 136 件 (1.68%) で認められました。55 件が投与開始 14 日以内に、79 件が投与開始 28 日以内に発現していました。1 例で重篤な水性下痢が認められました。本剤 2mg 初回服用後にふらふら感と激しい水様性下痢便が発現しましたが、無処置にて 3 日後に回復しています。

本剤の α_{1A} 受容体遮断作用に起因して発現したと考えられます。

●軟便

※集計に使用した MedDRA PT : 「下痢」のうち軟便と報告されたもの

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、軟便は 34 例 (3.9%) で認められました。34 例 36 件中、中等度 1 件、軽度 35 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 13 件、8 日から 28 日以内 12 件、29 日から 90 日以内 6 件、91 日から 180 日以内 4 件、180 日超 1 件であり、多くは 4 週以内の比較的早期に発現していました。発現時の処置は継続 34 件、中止 2 件でした。また、転帰は 36 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、軟便は 75 例 78 件 (0.96%) で認められました。重篤な症例はありませんでした。35 件が投与開始 14 日以内に、47 件が投与開始 28 日以内に発現していました。

本剤の α_{1A} 受容体遮断作用に起因して発現したと考えられます。

●便秘

※集計に使用した MedDRA PT : 「便秘」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、便秘は 12 例 (1.4%) で認められました。12 例 12 件中、中等度 1 件、軽度 11 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 1 件、8 日から 28 日以内 3 件、29 日から 90 日以内 3 件、91 日から 180 日以内 1 件、180 日超 4 件であり、発現時の処置は継続 8 件、中止 3 件、休薬 1 件でした。また、転帰は消失 11 件、不変 1 件でした。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、便秘は 14 例 15 件 (0.18%) で認められました。重篤な症例はありませんでした。7 件が投与開始 28 日以内に発現していました。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系			めまい，立ちくらみ，ふらつき，頭痛	肩こり，頭がボーとする感じ，眠気，性欲減退，頭重感，しびれ ^{注2)}

注1)「頻度不明」は自発報告のため。

注2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

【精神神経系】

●めまい

※集計に使用した MedDRA PT：「浮動性めまい」のうち，めまいと報告されたもの

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，めまいは 23 例（2.6%）で認められました。23 例 26 件中，中等度 2 件，軽度 24 件と多くは軽度でした。発現時期は，投与開始 7 日以内 5 件，8 日から 28 日以内 6 件，29 日から 90 日以内 6 件，91 日から 180 日以内 6 件，180 日超 3 件あり，発現時の処置は継続 20 件，中止 6 件でした。転帰は 26 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において，めまいは 45 例 46 件（0.57%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。13 件が投与開始 7 日以内に，23 件が投与開始 28 日以内に発現していました。

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく起立性低血圧により発現したと考えられます。

●立ちくらみ

※集計に使用した MedDRA PT：「体位性めまい」のうち，立ちくらみと報告されたもの

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，立ちくらみは 31 例（3.6%）で認められました。31 例 32 件中，中等度 4 件，軽度 28 件であり，多くは軽度でした。発現時期は，投与開始 7 日以内 5 件，8 日から 28 日以内 10 件，29 日から 90 日以内 9 件，91 日から 180 日以内 6 件，180 日超 2 件あり，発現時の処置は継続 20 件，減量 8 件，中止 4 件でした。転帰は消失 31 件，軽快 1 件と全例で消失・軽快が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において，立ちくらみは 60 例（0.76%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。15 件が投与開始 3 日以内に，27 件が投与開始 28 日以内に発現していました。

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく起立性低血圧により発現したと考えられます。

●ふらつき

※集計に使用した MedDRA PT：「浮動性めまい」のうち，ふらつきと報告されたもの

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，ふらつきは 22 例（2.5%）で認められました。22 例 24 件中，中等度 4 件，軽度 20 件でした。発現時期は，投与開始 7 日以内 5 件，

8日から28日以内7件、29日から90日以内5件、91日から180日以内5件、180日超2件であり、発現時の処置は継続14件、減量2件、中止5件、減量後休薬3件でした。また、転帰は消失22件、不変1件、悪化1件でした。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、ふらつきは40例(0.51%)で認められました。12件が投与開始3日以内に、22件が投与開始28日以内に発現していました。1例で重篤なふらつきが認められました。本剤2mg初回服用後にふらふら感と激しい水様性下痢便が発現しましたが、無処置にて3日後に回復しています。

●頭痛

※集計に使用した MedDRA PT : 「頭痛」(頭重感と報告されたものを除く)

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、頭痛は19例(2.2%)で認められました。19例19件中、中等度2件、軽度17件と、多くは軽度でした。発現時期は、投与開始7日以内7件、8日から28日以内4件、29日から90日以内5件、91日から180日以内1件、180日超2件であり、多くは4週以内の比較的早期に発現していました。発現時の処置は継続12件、減量2件、中止2件、休薬3件で、転帰は1件不明がありましたが、他の18件で消失しており、そのうち13件は投与継続のまま、2件は減量にて消失しました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、頭痛は9例(0.11%)で認められました。重篤な症例はありませんでした。5件が投与開始14日以内に発現していました。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1～5%未満	1%未満
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，癢痒 感，顔面腫脹 ^{注2)} ， 眼瞼浮腫 ^{注2)}

注1) 「頻度不明」は自発報告のため。
注2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

【呼吸器】

●鼻出血

※集計に使用した MedDRA PT：「鼻出血」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，鼻出血は 10 例（1.1%）で認められました。10 例 10 件のすべてが軽度でした。発現時期は，投与開始 7 日以内 5 件，8 日から 28 日以内 1 件，29 日から 90 日以内 2 件，180 日超 2 件であり，発現時の処置は継続 7 件，中止 3 件でした。また，転帰は 10 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において，鼻出血は 4 例（0.05%）で認められました。重篤な症例はありませんでした。

●鼻閉

※集計に使用した MedDRA PT：「鼻閉」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，鼻閉は 29 例（3.3%）で認められました。29 例 32 件中，中等度 3 件，軽度 29 件でした。発現時期は，投与開始 7 日以内 13 件，8 日から 28 日以内 7 件，29 日から 90 日以内 3 件，91 日から 180 日以内 1 件，180 日超 8 件であり，多くは 4 週以内の比較的早期に発現していました。発現時の処置は継続 20 件，減量 2 件，減量後中止 1 件，中止 5 件，休薬 2 件，減量後休薬 2 件でした。転帰は 32 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において，鼻閉は 81 例（1.03%）で認められました。約半数の 46 件が投与開始 28 日以内に発現していました。1 例で重篤な鼻閉が認められました。本剤投与開始翌日に呼吸困難を来す鼻閉が発現しましたが，無処置にて翌日に回復しています。

本剤の α_1 受容体遮断作用による鼻粘膜の充血により発現したものと考えられます。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5%未満	1%未満
眼	術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)			眼の充血, 目のかゆみ, 結膜充血, かすみ目 ^{注2)}

注1) 「頻度不明」は自発報告のため。

注2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

【眼】

●IFIS

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome [IFIS]) は、認められませんでした。

その後、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 IFIS があらわれるとの報告がありました。^{1, 2)}

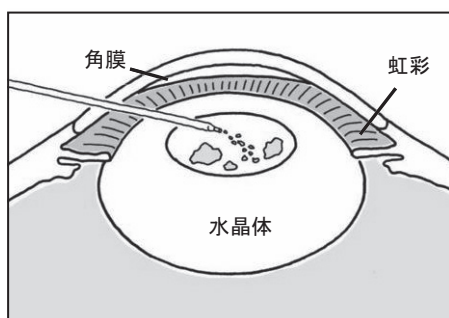
IFIS は、縮瞳型症候群の一種で、術中の洗浄液流による虹彩の弛緩と膨張、術中の進行性の縮瞳、虹彩が水晶体乳化術の切開部への脱出の3症状の併発が特徴です。¹⁾

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、「術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)」を記載いたしました。

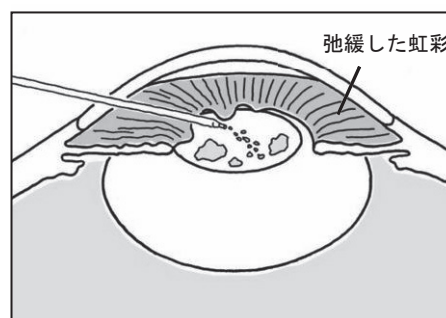
(2006年8月使用上の注意改訂)

白内障等の眼内手術中に IFIS が認められると、眼内手術が難しくなります。本剤の服薬経験のある患者さんで、白内障手術等の眼内手術を予定している患者さんに対しては、本剤の服薬状況について眼科医師に伝えるようご指導をお願いいたします。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、IFIS の発現は認められませんでした。



白内障手術などの眼科手術では、手術を行い易くするために虹彩 (眼の茶色い部分) を収縮させて散瞳状態にします。



IFIS は、手術中に収縮させていた虹彩が突然弛緩・膨張してしまう症状です。

参考資料

- 1) Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cat Refract Surg. 2005; 31:664-673
- 2) 大鹿哲郎ほか. 我が国における intraoperative floppy iris syndrome の頻度. 第 21 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 東京, 2006 年 6 月.

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5%未満	1%未満
肝臓			AST(GOT) 上昇, ALT(GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, 総 ビリルビン上昇, AL-P 上昇, LDH 上昇	
腎臓				BUN 上昇, クレ アチニン上昇

注1) 「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

【肝臓】

●肝機能検査値異常

※集計に使用した MedDRA PT : 「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」「血中ビリルビン増加」「血中アルカリホスファターゼ増加」「血中乳酸脱水素酵素増加」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、臨床検査値の評価が可能な 853 例中、臨床検査値の異常変動とされ、かつ、本剤との関連が否定できない肝機能検査値異常の発現状況及びユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査における肝機能検査値異常に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。なお、この中には重篤と判定されたものはありませんでした。

肝機能検査値異常発現状況

	承認時		製造販売後調査	
	異常変動例数/測定実施例数	(%)	発現例数/対象例数	(%)
AST(GOT)上昇	19 / 852	(2.2)	5 / 7851	(0.06)
ALT(GPT)上昇	20 / 852	(2.3)	5 / 7851	(0.06)
γ-GTP 上昇	19 / 846	(2.2)	1 / 7851	(0.01)
総ビリルビン上昇	11 / 852	(1.3)	-	
AL-P 上昇	11 / 849	(1.3)	-	
LDH 上昇	9 / 851	(1.1)	3 / 7851	(0.04)

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液			白血球数減少，赤血球数減少，血色素量減少，ヘマトクリット値減少	白血球数増多，血小板数減少
その他		トリグリセリド上昇	倦怠感，CRP 上昇，総コレステロール上昇，尿糖上昇，尿沈渣上昇	顔のほてり，耳鳴，苦味，胸痛，腰痛，下肢脱力感，発汗，ほてり，気分不良，血清カリウム値上昇，総蛋白低下，前立腺特異抗原増加，尿酸上昇，尿蛋白上昇，浮腫 ^{注2)} ，女性化乳房 ^{注2)}

注1) 「頻度不明」は自発報告のため。
注2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

<解説>

【血液】【その他】

●血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査値異常

※集計に使用した MedDRA PT：「白血球数減少」「赤血球数減少」「ヘモグロビン減少」「ヘマトクリット減少」「血中トリグリセリド増加」「血中コレステロール増加」「C-反応性蛋白増加」「尿中ブドウ糖陽性」「尿沈渣陽性」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において，臨床検査値の評価が可能な 853 例中，臨床検査値の異常変動とされ，かつ，本剤との関連が否定できない血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査値異常の発現状況及びユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査における血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査値異常に関連する副作用の発現状況は，以下の通りでした。

血液学的検査値異常発現状況

	承認時		製造販売後調査	
	異常変動例数/測定実施例数	(%)	発現例数/対象例数	(%)
白血球数減少	16 / 847	(1.9)	-	-
赤血球数減少	14 / 847	(1.7)	-	-
血色素量減少*	14 / 847	(1.7)	-	-
ヘマトクリット値減少	13 / 846	(1.5)	-	-

*：ユリーフカプセル申請時資料では「ヘモグロビン量」と記載されています。

血液生化学的検査値異常発現状況

	承認時		製造販売後調査
	異常変動例数/測定実施例数	(%)	発現例数/対象例数 (%)
トリグリセリド上昇	62 / 838	(7.4)	-
総コレステロール上昇	14 / 851	(1.6)	-
CRP 上昇	21 / 534	(3.9)	-

尿検査値異常発現状況

	承認時		製造販売後調査
	異常変動例数/測定実施例数	(%)	発現例数/対象例数 (%)
尿糖上昇	11 / 841	(1.3)	-
尿沈渣上昇	9 / 823	(1.1)	-

●倦怠感

※集計に使用した MedDRA PT : 「倦怠感」

ユリーフカプセル承認時の国内臨床試験において、倦怠感は 12 例 (1.4%) で認められました。12 例 12 件中、中等度 1 件、軽度 11 件でした。発現時期は、投与開始 7 日以内 6 件、8 日から 28 日以内 0 件、29 日から 90 日以内 2 件、180 日超 4 件であり、発現時の処置は継続 7 件、減量 (中止なし) 1 件、中止 (減量なし) 4 件でした。また、転帰は 12 件すべてで消失が確認されました。

ユリーフカプセル及び錠の製造販売後調査において、倦怠感 は 7 例 (0.09%) で認められました。重篤な症例はありませんでした。4 件が投与開始 3 日以内に発現していました。

5. 高齢者への投与

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

<解説>

高齢男性（65～75歳）と非高齢男性（21～31歳）を比較した臨床薬理試験でユリーフカプセル 4mg 単回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、 $t_{1/2}$ が若干延長したものの（非高齢男性 8.7時間、高齢男性 10.5時間）、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び CL_{tot}/F （非高齢者 35.7 ± 10.2 L/hr、高齢者 31.4 ± 10.8 L/hr）に有意差は認められませんでした。

なお、国内の排尿障害患者を対象にした臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況を「高齢者（65歳以上）」と「非高齢者（65歳未満）」で比較した結果、高齢者で発現頻度に影響は認められませんでした。

しかし、高齢者では非高齢者と比較し、副作用発現が大きく変化することはないと考えられましたが、一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下しており、種々の合併症を有している場合もあることから、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられます。そのため、肝機能や腎機能が低下している場合は、低用量から開始するなど、患者の状態を十分観察しながら投与することが必要です。

高齢者と非高齢者における副作用発現状況の比較

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

*1：副作用（臨床症状）解析対象症例数

*2：副作用（臨床検査値）解析対象症例数

<ユリーフカプセル承認時資料>

<参考>

■薬物動態（本剤添付文書より）

1. 吸収、血漿中濃度

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5に示すとおりであった。

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

(平均値±SD)

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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

6. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) OD 錠に関する注意

- 1) 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

<解説>

(1) PTP 包装の薬剤に共通の注意事項です。

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ます。¹⁾

また、PTP シートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されています。²⁾

(2) 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可能性が考えられます。

参考資料

- 1) 黒山 政一ほか. 錠剤・カプセル剤 PTP の誤飲の現状とその対策. 病院薬学. 1997; 23(5): 424.
- 2) 藤田 浩志ほか. PTP 食道異物の 2 例—食道穿孔と胃内落下症例. 救急医学. 1992; 16(3): 363-365.

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。

<解説>

IFIS について「その他の注意」の項に関連の説明を記載し、注意喚起を行うことといたしました。(「4.副作用 (2) その他の副作用」の項 (34 ページ) をご参照ください。)

(2006 年 8 月使用上の注意改訂)

- (2) マウスでの 104 週間投与試験において、20mg/kg/日以上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。

<解説>

マウスがん原性試験 (投与量: 20, 60, 100/200mg/kg/日, 対照群 2 群) において、精囊腺の拡張が観察されました。また、病理組織学検査では、非腫瘍性病変として、20mg/kg/日以上で精囊腺の拡張が認められました。

雄マウス 104 週間がん原性試験における精囊腺拡張発生例数 (病理組織学検査)

投与量 (mg/kg/日)	対照群	対照群	20	60	100/200 ^{b)}
検索動物数	50	50	50	50	50
精囊腺拡張 ^{a)}	23	24	38**	44***	39**

** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$

a) Fisher の正確確率検定 (vs. 対照群)

b) 投与開始から 200mg/kg/日投与したが、投与 27 週目から 100mg/kg/日に減量した。

精囊腺の拡張は、腺組織の収縮抑制を示唆することから、シロドシンのマウスがん原性試験における精囊腺の拡張の高頻度な発現には α_{1A} 受容体遮断作用が関与した可能性が推測されます。また、精囊腺の拡張はマウスがん原性試験のみで認められており、加齢に伴う精囊腺の拡張に薬理作用が加わって、高頻度に発現した可能性があり、老齢マウスに特有の所見であると考えられます。

(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 of 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>

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の雄投与試験（投与量：20, 60, 200, 600mg/kg/日, 対照群 1 群）において、200mg/kg/日以上 of 授胎能が確認されなかった雄動物の病理組織学検査において精細管に精子細胞の脱落が、また、600mg/kg/日群では精細管の萎縮・変性及び精子数及び精子生存率の減少が認められました。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 — 雄投与試験 (1) —

投与量 (mg/kg/日)	対照群	20	60	200	600
精子生存率 (%) ^{a)}	91.1 ± 2.2	91.7 ± 2.5	90.3 ± 3.8	86.0 ± 19.2	58.8 ± 35.9*
精子数 (×10 ⁶ /g) ^{a)}	673.1 ± 80.0	648.2 ± 81.1	640.6 ± 111.8	619.3 ± 136.0	466.0 ± 163.6*

* : p < 0.01

a) Dunnett の多重比較検定 (vs. 対照群)

これらの変化は、上記試験の 60mg/kg/日 (AUC : 2567.67 ng·hr/mL) 以下の投与量では認められておらず、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 : 373 ng·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ています。

別添：副作用ならびに臨床検査値異常 プロファイル表

- 1) ユリナーブカプセル承認時までの副作用プロファイル（臨床症状）
 - 「副作用発現日」はユリナーブカプセル投与開始日を0日として計算しております。
 - 「発現後投薬」は、副作用発現後のユリナーブカプセルの投与状況を示していますが、同一症例で複数回の対応、例えば減量とその後の中止等があるため合計数が副作用件数を上回るものがあります。
 - 「副作用の転帰」には、「不明」には、「その他」、「追跡不能」とされた症例も含めて集計しています。
 - 「発現～消失・軽快までの日数」は、副作用発現後も投与を継続している症例が多いため「副作用発現から消失・軽快までの日数」を示しています。「薬剤投与中止から消失・軽快までの日数」とは異なりますのでご注意ください。
 - 射精障害の発現日、消失日は、性行為等で発現・消失が確認された時期であり、実際に症状が発現・消失した時期とは異なりますのでご注意ください。
- 2) ユリナーブカプセル承認時までの臨床検査値異常プロファイル
 - 臨床試験における臨床検査値異常変動については、発現日、転帰の情報を担当医師が判定していないため、以下の取り扱いをしています。
 - 「副作用発現日」は経過中初めて異常値となった時点としています。
 - 転帰は発現日以降に異常値でなくなった時点としています。
 - 臨床検査値異常の「発現後投薬」については、発現日不明もしくは投与中止後に発現した場合「不明」、試験期間終了時（投与終了時）に異常変動が認められた場合は「投与終了」としています。
 - 臨床検査値異常は、発現件数ではなく発現例数で集計していますので、臨床症状の件数表示と異なりますのでご注意ください。
- 3) 製造販売後調査における副作用プロファイル
 - 「副作用発現日」はユリナーブ（カプセル又は錠）投与開始日を1日として計算しております。
 - 「発現～消失・軽快までの日数」は、「副作用発現から消失・軽快までの日数」を示しています。「薬剤投与中止から消失・軽快までの日数」とは異なりますのでご注意ください。
 - 射精障害の発現日、消失日は、性行為等で発現・消失が確認された時期であり、実際に症状が発現・消失した時期とは異なりますのでご注意ください。

副作用の種類	程度			副作用発現日							発現後投薬			副作用の転帰				発現～回復・軽快までの日数																						
	高度	中等度	軽度	0	4	8	15	29	61	91	181	271	361	継続	中止	休薬	消失	軽快	不変	悪化	不明	0	1	2	3	4	8	15	31	61	91	181	271	361	481					
	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日				
顔面感覚異常	1		1				1							1			1					1																		
手指感覚異常	1		1		1									1																										
舌しびれ	1		1			1																																		
下肢しびれ	1		1																																					
口唇しびれ	1		1														1																							
手指しびれ	2		2				1										2																							
上肢しびれ	1		1														1																							
めまい	26	2	24	4	1	6	3	3	6	3				20	6	1	26					10	1	3	2	1	2	3												
立ちくらみ	32	4	28	3	2	3	7	4	5	6	2			21	4	10	31	1				7	2	2	1	6	1	1	5	2	3	2								
ふらつき感	24	4	20	3	2	1	6	4	1	5	1			16	5	6	3	22	1			4	1		1	2	2	3	4	1										
ふらふら感	1		1			1								1				1				1																		
ももやや感	1		1											1				1																						
顔と頭がボーとする	1		1											1				1																						
頭がボーとする感じ	5		5	1	1	1	2							2	2	2	5					1		1	1	1	2													
視覚障害	10		10	2	1	2	1	3	1					9	1		9	1				2		1	2	3	1													
眼内異和感	1		1											1				1				1																		
結膜炎	1		1			1								1				1																						
眼の充血	2		2						1	1				2			2																							
暗黒感	1		1						1					1				1																						
白内障	1		1						1					1				1																						
網膜損傷	1		1						1					1				1																						
結膜出血	1		1						1					1				1																						
目のかゆみ	2		2	1				1						2			2																							
聴覚・前庭障害	8	1	1	6	2	1	1	1	1					5	3		8					2		2	1	2	1													
耳鳴	7	1	1	5	2	1	1	1	1					4	3		7					1		2	1	2	1													
耳痛	1		1						1					1			1					1																		
その他の特殊感覚障害	3		3	2										2	1		3																							
味覚低下	1		1											1			1																							
苦味	2		2	1										1			2																							

副作用の種類	程度			副作用発現日												発現後投薬				副作用の転帰				発現～回復・軽快までの日数													
	高度	中等度	軽度	0	4	8	15	29	61	91	181	271	361	継続	中止	休薬	消失	軽快	不変	悪化	不明	0	1	2	3	4	8	15	31	61	91	181	271	361	481		
	件数	件数	件数	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日		
精神障害	2	10	1	5	1	1	1	2	2					10	1	1	1	12					1	1	1	1	1										
ぼんやり			1	1										1				1					1														
傾眠		1	1	1										1				1					1														
眠気		5		2			1	1	1					5				5					1	1	1	1	1										
もの忘れ		1	1	1										1				1					1														
不眠症		1	1	1			1							1				1					1														
性欲減退		1	2	1			1	1	1					2	1	1		3													1	1	1	1	1		
消化管障害	1	26	209	50	23	20	27	38	16	23	23	15	1	190	32	8	11	230	2	1	3	3	14	10	9	15	16	19	46	29	33	23	11	3	4		
胃炎	2		2	2			1			1				2				1				1															
萎縮性胃炎	2		2				1					1		1	1			2										1									
胃潰瘍	5	3	2	3			1	1	1	2	1	1		4	1			4				1						1	1		2						
嘔気	7	3	4	3	1	1	1	1	1	1	1			2	4	1		7				1	1	1	2	1	1	1									
むかつき	1		1	1										1				1					1														
嘔吐	5	2	3	2			2			2		1		3	2			5					1	1	1	2	2										
下痢	43	1	4	38	10	2	5	6	8	3	7	2		33	6	1	5	43					9	4	5	4	3	4	5		5	4					
軟便	36	1	35	10	3	6	6	5	1	4		1		35	2			36					1	2	2	1	3	9	5	4	3	2	2	2	2		
口内炎	1		1	1			1							1				1										1									
口渇	53	3	50	16	10	5	6	5	2	2	5	2		46	3	6		51	2				2	1	1	3	3	4	9	6	9	6	6	1	2		
肛門不快感	2		2							1	1			2				2										1	1								
十二指腸潰瘍	2	1	1								1	1		2				1				1															
消化不良	1		1	1					1					1				1													1						
胃もたれ感	5	5	1	1	1	1					1	1		5				5					1		1			2	1	1							
過酸症	1		1	1							1							1										1									
胸やけ	2		2					1	1					2				2										1	1								
食道炎	1		1					1						1				1													1						
食欲不振	8	1	7	1	1			3		2	1			4	3	1		8								1	1	3	2				1				
急性膀胱炎	1		1	1								1		1				1													1						
舌炎	1		1				1							1				1																			

副作用の種類	程度			副作用発現日							発現後投薬			副作用の転帰			発現～回復・軽快までの日数																									
	高度	中等度	軽度	0	4	8	15	29	61	91	181	271	361	継続	中止	休薬	消失	軽快	悪化	不明	0	1	2	3	4	7	8	14	15	30	31	61	91	181	271	361	481					
鼻出血		10		3	2		1	2		1	1		7	3		10					2	1	1																			
副鼻腔炎		1					1						1			1																										
咽喉頭異物感		1								1			1			1																										
かぜ症候群		1											1			1																										
声帯ポリープ		1														1																										
無呼吸発作		1														1																										
のどのかすれ		1														1																										
鼻ポリープ		1														1																										
泌尿器系障害	23	1	5	17	8	2	1	1	3	1	4	2	1	20	3	1	20	1	2	1	1	2	1	5	2	5	2	5	1	3	1	3							1			
血尿	1		1											1			1																									
尿臭	1		1											1			1																									
尿失禁	12	2	10	7	2				2		1		11	1		9	1	2	1	2			3	1	3	1	3	1	1													
尿閉	1		1										1			1																										
排尿痛	1		1										1			1																										
排尿障害	1		1										1			1																										
膀胱炎	1		1										1			1																										
膀胱結石	1		1										1			1																										
膀胱部痛	1		1										1			1																										
頻尿	1		1										1			1																										
排尿時異和感	1		1										1			1																										
尿道そう痒感	1		1										1			1																										
男性生殖(器)障害	172	1	32	139	20	31	27	38	27	9	11	6	3	137	26	18	6	155	2	6	9	8	3	7	15	13	24	28	9	23	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26		
前立腺炎	1		1										1			1																										
インボテンス	12	2	10	1	2	3	1	3	1	1			10	2	1	6	2	3	1	1																						
副睾丸炎	1		1										1			1																										
射精障害	155	1	30	124	19	29	24	36	23	8	9	5	2	123	23	17	6	145	2	8	8	3	6	13	12	23	25	25	9	21	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24		
睾丸痛	1		1										1			1																										
前立腺嚢胞	1		1										1			1																										

ユリーフ[®]錠 2mg・4mg，ユリーフ[®]OD錠 2mg・4mg の概要

87259

[詳細は添付文書をご参照ください]

販売名	和名	ユリーフ [®] 錠 2mg	ユリーフ [®] 錠 4mg	ユリーフ [®] OD錠 2mg	ユリーフ [®] OD錠 4mg
	洋名	URIEF [®] Tab. 2mg	URIEF [®] Tab. 4mg	URIEF [®] OD Tab. 2mg	URIEF [®] OD Tab. 2mg
承認番号		22000AMX01779000	22000AMX01780000	22700AMX00768000	22700AMX00769000
薬価基準収載年月		2008年12月		2015年12月	
販売開始年月		2009年2月		2016年1月	
再審査結果年月		2015年6月		—	
国際誕生年月		2006年1月			
一般名	和名	シロドシン			
	洋名	Silodosin			

















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

組成・性状

1. 組成

成分	販売名	ユリーフ錠 2mg	ユリーフ錠 4mg
	有効成分 (1錠中含量)	シロドシン (2mg)	シロドシン (4mg)
	添加物	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	
成分	販売名	ユリーフ OD錠 2mg	ユリーフ OD錠 4mg
	有効成分 (1錠中含量)	シロドシン (2mg)	シロドシン (4mg)
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース，トウモロコシデンプン，フマル酸ステアリルナトリウム，ステアリン酸，タルク，D-マンニトール，ラウリル硫酸ナトリウム，結晶セルロース，アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E，クロスボビドン，部分アルファー化デンプン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄，スクラロース，香料，アラビアガム，乳糖，プロピレングリコール	

2. 性状

販売名	外形			識別コード	色・剤形
	表面	裏面	側面		
ユリーフ錠 2mg					白色～微黄白色 ・ フィルムコート錠
	直径 6.4 cm	厚さ 約 3.2 mm	質量 約 104 mg		
ユリーフ錠 4mg					白色～微黄白色 ・ フィルムコート錠 割線入り
	長径 11.0 cm	短径 6.0 mm	厚さ 約 3.7 mm		
ユリーフ OD錠 2mg					淡黄赤色 ・ 素錠
	直径 6.4 cm	厚さ 約 3.0 mm	質量 約 100 mg		
ユリーフ OD錠 4mg					淡黄赤色 ・ 素錠 割線入り
	直径 8.0 cm	厚さ 約 3.8 mm	質量 約 200 mg		

効能・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）

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

用法・用量	通常、成人にはシロドシンとして1回4 mg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	<ol style="list-style-type: none"> 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2 mg）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） 													
使用上の注意														
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）														
<ol style="list-style-type: none"> 起立性低血圧のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 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）〕 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）〕 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） 														
2. 重要な基本的注意														
<ol style="list-style-type: none"> 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） 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。 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。 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。 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。 														
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。														
併用注意（併用に注意すること）														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等</td> <td>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ため、減量するなど注意すること。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ホスホジエステラーゼ5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物等</td> <td>併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	ホスホジエステラーゼ5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。		
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。												
ホスホジエステラーゼ5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。												
4. 副作用														
<p>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。</p>														
<p>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）</p>														
<p>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）</p>														
(1) 重大な副作用														
<ol style="list-style-type: none"> 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^{注)}): AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。
注) 承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

(2) その他の副作用

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

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5%未満	1%未満
泌尿・生殖器		射精障害 (逆行性射精等)	インポテンス, 尿失禁	
消化器		口渇	胃不快感, 下痢, 軟便, 便秘	口内炎 ^{注2)} , 嘔吐, 嘔気, 食欲不振, 胃痛, 腹痛, 腹部膨満感, 上腹部異和感, 下腹部痛, 胃潰瘍, 胃炎, 萎縮性胃炎, 胸やけ, 胃もたれ感, 十二指腸潰瘍, 放屁増加, 排便回数増加, 残便感, 肛門不快感
精神神経系			めまい, 立ちくらみ, ふらつき, 頭痛	肩こり, 頭がボーとする感じ, 眠気, 性欲減退, 頭重感, しびれ ^{注2)}
呼吸器			鼻出血, 鼻閉	鼻汁, 咳
循環器				心房細動, 動悸, 頻脈, 不整脈, 上室性期外収縮, 起立性低血圧, 血圧低下, 血圧上昇
過敏症	口唇腫脹, 舌腫脹, 咽頭浮腫			発疹, 皮疹, 湿疹, 蕁麻疹, 瘙癢感, 顔面腫脹 ^{注2)} , 眼瞼浮腫 ^{注2)}
眼	術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)			眼の充血, 目のかゆみ, 結膜出血, かすみ目 ^{注2)}
肝臓			AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, 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 ^{注2)} , 女性化乳房 ^{注2)}

注 1) 「頻度不明」は自発報告のため。

注 2) 発現頻度は承認後の製造販売後調査の結果に基づく。

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 2 mg) 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)

6. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) OD 錠に関する注意

- 1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため, 水なしで服用可能である。また, 水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では, 水なしで服用しないこと。

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, 20 mg/kg/日以上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, 200 mg/kg/日以上投与群で精細管に精子細胞の脱落が, 600 mg/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。

包装	ユリーフ錠 2 mg : 100 錠(PTP), 140 錠(PTP), 500 錠(PTP), 700 錠(PTP), 500 錠(バラ) ユリーフ錠 4 mg : 100 錠(PTP), 140 錠(PTP), 500 錠(PTP), 700 錠(PTP), 500 錠(バラ) ユリーフ OD 錠 2 mg : 100 錠(PTP), 140 錠(PTP), 500 錠(PTP), 700 錠(PTP), 500 錠(バラ) ユリーフ OD 錠 4 mg : 100 錠(PTP), 140 錠(PTP), 500 錠(PTP), 700 錠(PTP), 500 錠(バラ)
----	--

本書の内容を無断で複写・転載することを禁ずる