

# 再審査結果及び使用上の注意の改訂のお知らせ

2015年7月

選択的 $\alpha_1$ 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<sup>(注)</sup>

ユリーフ<sup>®</sup>錠2mg  
ユリーフ<sup>®</sup>錠4mg  
URIEF<sup>®</sup> Tab.2mg・URIEF<sup>®</sup> Tab.4mg

シロドシン錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

キッセイ薬品工業株式会社  
松本市芳野19番48号

この度、標記製品につきまして医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項(承認拒否事由)第3号イからハのいずれにも該当しない(カテゴリー1)と判断されたこと及び「効能・効果」、「用法・用量」に変更がありませんでしたことをお知らせ致します。

また、再審査結果等に基づき、「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。

## 1. 改訂概要

「副作用」の項：副作用発生状況の概要及び発現頻度を改訂(自主改訂)

## 2. 改訂内容

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前
<p>4. 副作用</p> <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。 (中略)</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>	<p>4. 副作用</p> <p>シロドシン(カプセル)承認時までに実施された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。 (中略)</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。</p>

改訂後(下線部:追記又は変更)					改訂前				
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 失神・意識喪失 (0.1%未満<sup>注1)</sup>): 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。</p> <p>2) 肝機能障害, 黄疸 (いずれも 0.1%未満<sup>注2)</sup>): 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。</p> <p><u>注)承認後の製造販売後調査の結果に基づく。</u></p>					<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) 肝機能障害, 黄疸 (いずれも頻度不明): 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。</p>				
<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p>					<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p>				
	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	1~5%未満	1%未満		頻度不明	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
消化器		口渇	胃不快感, 下痢, 軟便, 便秘	口内炎 <sup>注2)</sup> , 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	消化器	口内炎	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
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, <u>しびれ</u> <sup>注2)</sup>	精神神経系	しびれ		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

改訂後(下線部:追記又は変更)					改訂前				
＼	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	1~5%未満	1%未満	＼	頻度不明	5%以上	1~5%未満	0.1~1%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, 痒感, <u>顔面腫脹<sup>注2)</sup></u> , <u>眼瞼浮腫<sup>注2)</sup></u>	過敏症	顔面腫脹, 眼瞼浮腫, 口唇腫脹, 舌腫脹, 咽頭浮腫			発疹, 皮疹, 湿疹, 蕁麻疹, 痒感
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, <u>かすみ目<sup>注2)</sup></u>	眼	術中虹彩緊張低下症候群(IFIS), かすみ目			眼の充血, 目のかゆみ, 結膜出血
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, <u>浮腫<sup>注2)</sup></u> , <u>女性化乳房<sup>注2)</sup></u>	その他	浮腫, 女性化乳房	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
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。									

### 3. 改訂理由

<自主改訂>

本剤の再審査終了に伴い、製造販売後調査における副作用発現状況を反映しました。

添付文書の改訂情報は、弊社ホームページ (<http://www.kissei.co.jp/di/>) 及び PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に掲載されます。併せてご利用ください。

**【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

**【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）

**【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>**  
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）

**【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）

- 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）〕
- ホスホジェステラーゼ 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

- 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）**

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が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。
ホスホジェステラーゼ 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

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）

- (1) 重大な副作用
- 失神・意識喪失（0.1%未満<sup>注1</sup>）**：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。
  - 肝機能障害、黄疸（いずれも 0.1%未満<sup>注2</sup>）**：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 <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup> 、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 <sup>注2</sup>
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、痒痒感、顔面腫脹 <sup>注2</sup> 、眼瞼浮腫 <sup>注2</sup>
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 <sup>注2</sup>

＼	頻度不明 <sup>注1)</sup>	5%以上	1~5%未満	1%未満
肝臓			AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, $\gamma$ -GTP上昇, 総ビリルビン上昇, Al-P上昇, LDH上昇	
腎臓				BUN上昇, クレアチニン上昇
血液			白血球数減少, 赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット値減少	白血球数増多, 血小板数減少
その他		トリグリセリド上昇	倦怠感, CRP上昇, 総コレステロール上昇, 尿糖上昇, 尿沈渣上昇	顔のほてり, 耳鳴, 苦味, 胸痛, 腰痛, 下肢脱力感, 発汗, ほてり, 気分不良, 血清カリウム値上昇, 総蛋白低下, 前立腺特異抗原増加, 尿酸上昇, 尿蛋白上昇, 浮腫 <sup>注2)</sup> , 女性化乳房 <sup>注2)</sup>

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 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)

#### 6. 適用上の注意

**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。]

#### 7. その他の注意

- (1)  $\alpha_1$ 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 $\alpha_1$ 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。
- (2) マウスでの104週間投与試験において、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。
- (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/日以上で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。

(2015年7月改訂)

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号

問い合わせ先：くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL. 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622