

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

日本薬局方 シロドシン錠

劇薬、処方箋医薬品^注

シロドシン錠2mg「ニプロ」

シロドシン錠4mg「ニプロ」

Silodosin Tablets

日本薬局方 シロドシン口腔内崩壊錠

劇薬、処方箋医薬品^注

シロドシンOD錠2mg「ニプロ」

シロドシンOD錠4mg「ニプロ」

Silodosin OD Tablets

	錠2mg	錠4mg	OD錠2mg	OD錠4mg
承認番号	23100AMX00188	23100AMX00189	23100AMX00226	23100AMX00227
販売開始	2019年6月	2019年6月	2019年6月	2019年6月

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	有効成分	添加剤
シロドシン錠2mg「ニプロ」	1錠中 日本薬局方 シロドシン 2mg	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、タルク、酸化マグネシウム、カルナウバロウ
シロドシン錠4mg「ニプロ」	1錠中 日本薬局方 シロドシン 4mg	D-マンニトール、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他4成分
シロドシンOD錠2mg「ニプロ」	1錠中 日本薬局方 シロドシン 2mg	
シロドシンOD錠4mg「ニプロ」	1錠中 日本薬局方 シロドシン 4mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形・大きさ			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
シロドシン錠2mg「ニプロ」	淡赤白色のフィルムコーティング錠		6.7	3.1	110
シロドシン錠4mg「ニプロ」	淡赤白色の割線入りフィルムコーティング錠		(長径) 11.3 (短径) 6.2	3.7	217

販売名	性状	外形・大きさ			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
シロドシンOD錠2mg「ニプロ」	淡黄赤色の素錠 (口腔内崩壊錠)		6.35	3.0	100
シロドシンOD錠4mg「ニプロ」	淡黄赤色の割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)		8.0	3.9	200

4. 効能・効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

5. 効能・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・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。[16.1.2 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。[16.1.2、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 塩酸塩水和物等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤はα遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 [16.7.1 参照]	強力にCYP3A4を阻害するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用によりシロドシンの血漿中濃度の上昇が認められている。 アゾール系抗真菌剤との併用により、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、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、頭がボーとする感じ、眠気、性欲減退、頭重感	しびれ
呼吸器		鼻出血、鼻閉	鼻汁、咳	
循環器			心房細動、動悸、頻脈、不整脈、上室性期外収縮、起立性低血圧、血圧低下、血圧上昇	
過敏症			発疹、皮疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒感	口唇腫脹、舌腫脹、咽頭浮腫、顔面腫脹、眼瞼浮腫
眼			眼の充血、目のかゆみ、結膜出血	術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）、かすみ目
肝臓		AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	
血液		白血球数減少、赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット値減少	白血球数増多、血小板数減少	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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 本剤は寝たままの状態では、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

α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) があらわれるとの報告がある。[11.2 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスでの104週間投与試験

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²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

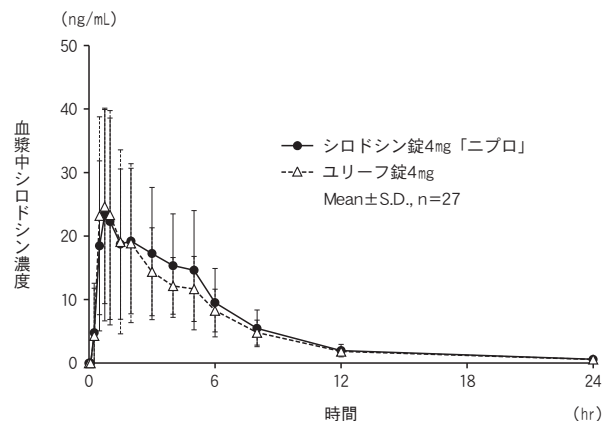
(シロドシン錠4mg「ニプロ」)

シロドシン錠4mg「ニプロ」とユリーフ錠4mgのそれぞれ1錠 (シロドシンとして4mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子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た。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→24hr}、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) ~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³⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロドシン錠4mg「ニプロ」	140.6±61.7	32.22±15.76	1.3±1.3	4.9±0.8
ユリーフ錠4mg	128.2±51.8	29.96±16.40	0.9±0.9	5.7±2.0

(Mean±S.D., n=27)



血漿中シロドシン濃度推移

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、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

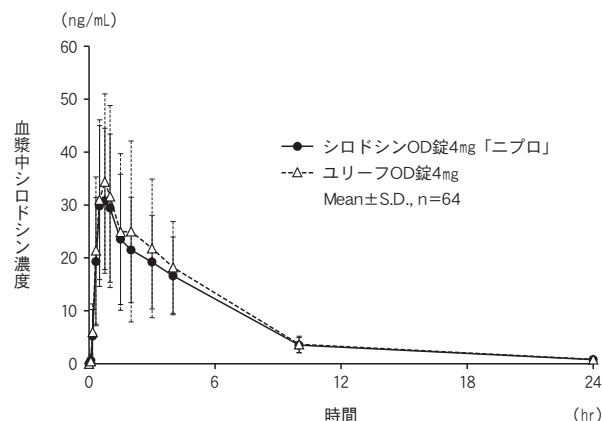
(シロドシンOD錠4mg「ニプロ」)

シロドシンOD錠4mg「ニプロ」とユリーフOD錠4mgのそれぞれ1錠 (シロドシンとして4mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子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た。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→24hr}、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) ~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^{4), 5)}。

薬物動態パラメータ (水あり投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロドシンOD錠4mg「ニプロ」	174.67±60.51	37.0±15.2	1.11±0.91	4.59±0.66
ユリーフOD錠4mg	190.31±78.46	40.5±18.1	1.14±0.88	4.61±0.87

(Mean±S.D., n=64)

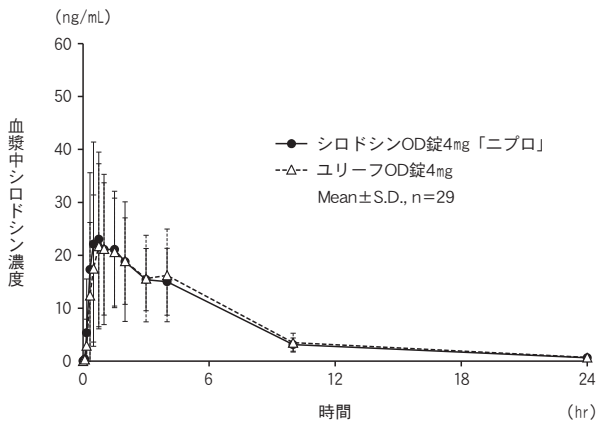


血漿中シロドシン濃度推移 (水あり投与)

薬物動態パラメータ (水なし投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロドシンOD錠4mg「ニプロ」	150.06±47.43	34.7±16.4	1.40±1.18	4.51±0.63
ユリーフOD錠4mg	155.94±59.37	31.8±14.2	1.49±1.08	4.72±0.71

(Mean±S.D., n=29)



血漿中シロドシン濃度推移 (水なし投与)

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

16.1.2 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⁶⁾。[9.3、9.8 参照]

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⁷⁾。健康男性(外国人)6例に「¹⁴C」標識シロドシン8mg(溶液)を単回経口投与したとき⁸⁾、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⁷⁾。[10. 参照]

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⁹⁾、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)⁷⁾(表1)。[9.2、9.8 参照]

表1 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·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)

(平均値±SD)

()内の値は血漿中非結合形シロドシン

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¹⁰⁾、併用時のシロドシンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、シロドシン単回投与時に比べてそれぞれ3.7及び2.9倍に増加した⁷⁾。[10.2 参照]

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。

16.8 その他

〈シロドシン錠2mg「ニプロ」〉

シロドシン錠2mg「ニプロ」は、シロドシン錠4mg「ニプロ」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⁸⁾。

〈シロドシンOD錠2mg「ニプロ」〉

シロドシンOD錠2mg「ニプロ」は、シロドシンOD錠4mg「ニプロ」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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

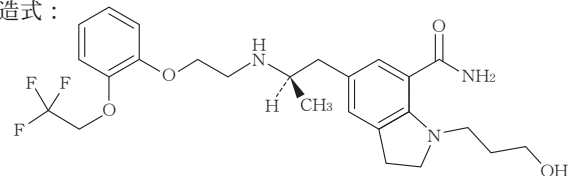
一般名:シロドシン(Silodosin)

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

分子式: C₂₅H₃₂F₃N₃O₄

分子量: 495.53

構造式:



性状:・白色~微黄白色の粉末である。

- ・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。
- ・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0.2g、メタノール、20mL、100mm)。
- ・融点: 105~109°C
- ・結晶多形が認められる。

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「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]

〈シロドシン錠4mg「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]

500錠 [10錠 (PTP)×50]

〈シロドシンOD錠2mg「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]

140錠 [14錠 (PTP)×10]

500錠 [10錠 (PTP)×50]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

700錠 [14錠 (PTP)×50]

〈シロドシンOD錠4mg「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]

140錠 [14錠 (PTP)×10]

500錠 [10錠 (PTP)×50]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

700錠 [14錠 (PTP)×50]

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、CTD2.6.6.5) (L20200900)
- 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、CTD2.6.6.6) (L20210098)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠4mg)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠4mg、水あり投与)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠4mg、水なし投与)
- 6) 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、CTD2.7.2.2) (L20200902)
- 7) 清水智司ほか. 薬学雑誌. 2006 ; 126(S) : 257-263 (L20200901)
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠2mg)
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠2mg)
- 10) 効力を裏付ける試験 (ユリーフカプセル：2006年1月23日承認、CTD2.6.2.1) (L20230953)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号