

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

※ 日本薬局方 シロドシン口腔内崩壊錠

シロドシン OD 錠 2mg「ツルハラ」

シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」

Sildenafil OD Tablets「TSURUHARA」

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）	
貯 法	気密容器、遮光室温保存（OD錠のため開封後は湿気を避けて保存）
使用期限	外箱、容器に表示

	2mg 錠	4mg 錠
承認番号	23100AMX 00163000	23100AMX 00164000
薬価収載	2019年6月	
販売開始	2019年6月	

【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】







組成

シロドシン OD 錠 2mg「ツルハラ」は1錠中シロドシン 2mg 及び添加物として部分 α 化デンプン、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、タルク、クロスボビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、香料を含有する。シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」は1錠中シロドシン 4mg 及び添加物として部分 α 化デンプン、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、タルク、クロスボビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、香料を含有する。

製剤の性状

シロドシン OD 錠 2mg「ツルハラ」は淡黄赤色の素錠で、識別記号は表面 287、裏面 2 である。

シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」は淡黄赤色の割線入り素錠で、識別記号は表面 TSU 288、裏面 4 である。

2mg				直径：約 6.5mm 厚さ：約 3.0mm 質量：約 100mg
4mg				直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.8mm 質量：約 200mg

【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を検討すること。

- 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）

- 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

- 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。

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。

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。 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。

(4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

1. **失神・意識喪失**: 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**: 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。

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
泌尿・生殖器	射精障害（逆行性射精等）、インポテンズ、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、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
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、痒痒感、顔面腫脹、眼瞼浮腫、口唇腫脹、舌腫脹、咽頭浮腫
眼	眼の充血、目のかゆみ、結膜出血、かすみ目、術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）

	頻度不明
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
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

(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

- 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、水なしで服用しないこと。

(7) その他の注意

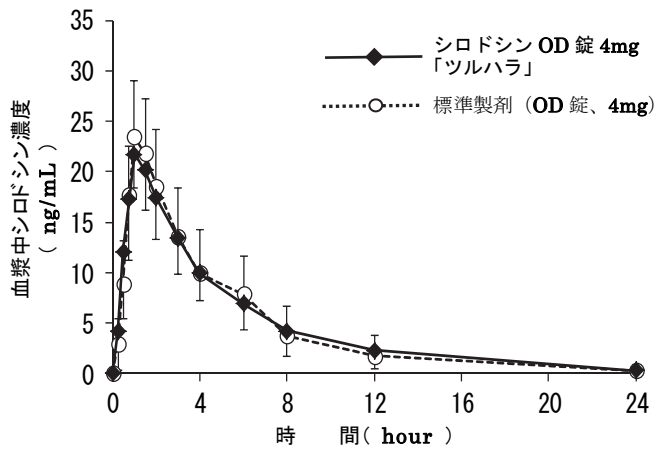
- 1) α₁遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、α₁遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある。
- 2) マウスでの104週間投与試験において、20mg/kg/日以上以上の投与群で精嚢腺拡張の頻度の上昇が認められたとの報告がある。
- 3) ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、200mg/kg/日以上以上の投与群で精細管に精子細胞の脱落が、600mg/kg/日投与群で精細管の萎縮・変性、精子生存率及び精子数の減少が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1) 生物学的同等性

シロドシンOD錠4mg「ツルハラ」と標準製剤を、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）を健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。また、シロドシンOD錠2mg「ツルハラ」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「ツルハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

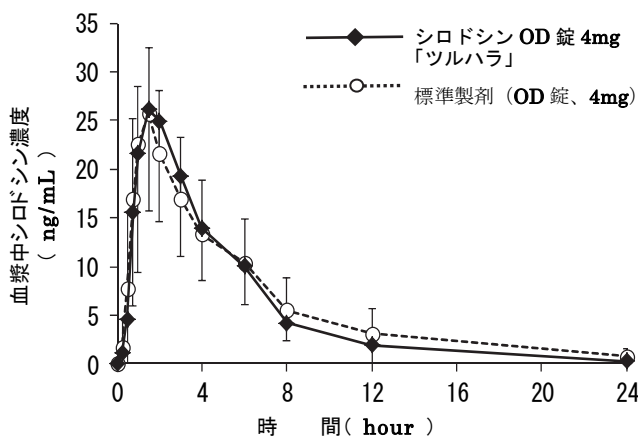
水で服用



	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」	114.9±34.8	23.0±2.8	1.1±0.3	3.4±1.8
標準製剤 (OD 錠、4mg)	112.5±45.0	24.9±5.4	1.3±0.5	3.7± 1.9

mean±S.D. (n=20)

水なしで服用



	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」	135.9±49.5	29.1±9.6	1.4±0.4	3.6±2.1
標準製剤 (OD 錠、4mg)	147.8±51.7	27.4±6.2	1.4±0.4	5.2±2.9

mean±S.D. (n=18)

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。

※ 2) 溶出挙動

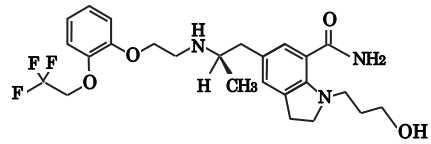
シロドシン OD 錠 2mg「ツルハラ」³⁾、シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」⁴⁾ は日本薬局方医薬品各条に定められたシロドシン口腔内崩壊錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

アドレナリン α₁ 受容体の選択的遮断薬。α₁ 受容体刺激作用に拮抗するが、尿道平滑筋の α₁ 受容体遮断作用による尿道緊張緩和に基づく排尿困難 (前立腺肥大に起因する) の改善作用が臨床的に利用される⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



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

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° (脱水物に換算したもの 0.2g、メタノール、20mL、100mm)。

融点：105～109℃

結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

- 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。
- 3) 安定性試験
最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 か月) の結果、シロドシン OD 錠 2mg「ツルハラ」⁶⁾ シロドシン OD 錠 4mg「ツルハラ」⁷⁾ は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

【包装】

- 2mg 錠：(PTP) 100 錠
- 4mg 錠：(PTP) 100 錠

【主要文献】

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- ※ 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- ※ 4) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 (広川書店) C-2368(2016)
- 6) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 7) 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252



製造販売元
鶴原製薬株式会社
大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

(S34)
(S35)-7 4-2108
A108-S