

再審査報告書

平成 27 年 3 月 23 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ユリーフ錠 2mg ユリーフ錠 4mg
有 効 成 分 名	シロドシン
申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成20年7月25日*
再 審 査 期 間	平成26年1月22日まで**
備 考	*ユリーフカプセル2mg及び同カプセル4mgは、平成18年1月23日付けで承認され、平成22年5月14日に承認整理された。 **再審査期間はユリーフカプセル2mg及び同カプセル4mgの残余期間とされた。「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食発第0401001号）に基づき、ユリーフカプセル2mg及び同カプセル4mgの再審査期間が6年から8年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ユリーフカプセルの製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的に、予定症例数を 3,000 例以上、観察期間を 12 週間とし、平成 18 年 9 月から平成 20 年 6 月まで中央登録方式にてキッセイ薬品工業株式会社と第一三共株式会社の共同で実施され、国内 817 施設から 4,521 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、ユリーフカプセル及びユリーフ錠（以下、「本剤」）の長期使用に関する調査が予定症例数を（24 ヶ月観察症例として）500 例以上、観察期間を最大 36 ヶ月間とし、平成 19 年 5 月から平成 23 年 7 月まで中央登録方式にてキッセイ薬品工業株式会社と第一三共株式会社の共同で実施され、国内 638 施設から 3,730 例の症例が収集された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 4,521 例から、初診以降来院なし 198 例、登録違反 36 例、重複登録 5 例、有害事象の有無不明 4 例、登録期間外投与 2 例、本剤未投与 1 例、過去に本剤投与歴あり 1 例、調査票に医師の署名がない 1 例の計 241 例（重複あり）を除外した 4,280 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析除外症例 241 例のうち初診以降来院なし 198 例及び有害事象の有無不明 4 例を除く 39 例において発現した副作用は射精障害、体位性めまい、尿失禁、切迫性尿失禁、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加及び起立性低血圧各 1 件であり、いずれも非重篤で使用上の注意から予測できる副作用であった。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 11.2%（479/4,280 例）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験（排尿機能）、第Ⅲ相検証試験、長期投与試験（1）

(2)) における副作用発現率 53.4% (466/873 例) と比較して高くなかった。

本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「生殖系および乳房障害」3.6% (154 例、内訳：射精障害 103 件及び逆行性射精症 50 件等)、「胃腸障害」3.3% (141 例、内訳：下痢 111 件等)、「神経系障害」2.0% (87 例、内訳：浮動性めまい 45 件及び体位性めまい 29 件等)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.1% (46 例、内訳：鼻閉 44 件等)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.8% (33 例、内訳：口渇 29 件等)、「腎および尿路障害」0.5% (20 例、内訳：尿意切迫 8 件及び頻尿 7 件等) であった。本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用及び各事象は、いずれも承認時までの臨床試験においても発現率が高かった副作用であり、発現傾向に大きな違いはみられなかったと申請者は説明した。

本剤の承認審査において製造販売後調査で検討が必要とされた、 α_{1A} -アドレナリン受容体遮断作用による副作用（口渇、鼻閉、下痢、軟便等）について、申請者は以下のように説明した。当該副作用の発現率は、口渇 0.7% (29 件)、口内乾燥 0.1% (2 件)、鼻閉 1.0% (44 件)、下痢（軟便を含む）2.6% (111 件) であり、いずれも承認時までの臨床試験での発現率を超えるものではなかった。重篤と判断されたものは下痢 1 例であり、本剤初回服用後、ふらふら感及び激しい下痢（水様性下痢便）が発現した症例で、本事象に対する医療機関への受診はなく、本剤を中止し 3 日後には症状が回復した。報告医師は患者の訴えをもとに医学的に重要と事後的に判断したが、緊急処置を要するような症状ではなかった。転帰は、不明 14 例及び未回復 3 例以外は回復又は軽快であり、未回復の下痢 3 例は本剤の投与を中止せず症状が継続している症例であった。これらは許容できる程度の症状であり、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすような症例ではないと判断した。これらの副作用は使用上の注意の「副作用」の項に注意喚起されており、新たな対応は必要ないと考える。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、喫煙、飲酒、性的行為の有無、合併症（全体、種別）の有無、1 日平均投与量、本剤投与前 1 ヶ月以内に中止した前立腺肥大症治療薬（前治療薬）の有無及び併用薬（全体、降圧剤）の有無が検討された。その結果、年齢、飲酒、性的行為の有無、合併症（心疾患）の有無、1 日平均投与量及び前治療薬の有無の背景要因別の副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について申請者は以下のように説明した。

年齢層（10 歳間隔）別の副作用発現率は、50 歳未満 14.3% (4/28 例)、50 歳以上 60 歳未満 18.8% (68/362 例)、60 歳以上 70 歳未満 14.1% (180/1,278 例)、70 歳以上 80 歳未満 9.5% (181/1,906 例)、80 歳以上 6.6% (46/693 例) であり、加齢に伴い副作用発現率が低下する傾向がみられた。また、年齢（65 歳以上、65 歳未満）別の副作用発現率は、65 歳以上の 9.6% (322/3,355 例) に比べ 65 歳未満では 17.2% (157/912 例) と高かった。65 歳未満の患者における主な副作用は、射精障害 58 件、逆行性射精症 38 件、下痢 30 件、鼻閉 17 件であった。射精障害に関連する副作用（射精障害、逆行性射精症及び精液量減少、以下同様）の発現率は 65 歳以上の 1.7% (57/3,355 例) に比べ 65 歳未満では 10.6% (97/912 例) と有意に高く、射精障害に関連する副作用以外の副作用発現率は年齢層別に有意差がみられなかった。性的行為「有」の割合が 65 歳以上の 4.1% (139/3,355 例) に比べ 65 歳未満では 21.2% (193/912 例) と高かったことから、性的活動期にある患者が多い比較的若い年齢層において射精障害に関連する副作用の発現率が高かったことが、年齢別の副作用発現率に有意差が認められた要因である可能性が考えられた。

飲酒の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 8.5% (108/1,265 例) に比べ「有」の患者では

12.7% (127/997 例) と高かった。飲酒「有」の患者における主な副作用は、射精障害 39 件、下痢 26 件、逆行性射精症 20 件、口渇 8 件、浮動性めまい 7 件、体位性めまい 6 件であった。飲酒「有」にのみ 2 件以上認められた重篤な副作用は急性心筋梗塞 2 件であり、1 件は本剤投与開始以前より狭心症、高血圧及び高脂血症を合併する症例で本剤投与 52 日目に発現し、本剤の投与中止後に入院加療により回復した。他の 1 件は、高血圧及び心房細動を合併する症例で本剤投与 356 日目に発現し、本剤の投与継続中に入院加療により軽快した。射精障害に関連する副作用の発現率は飲酒「無」の患者の 2.3% (29/1,265 例) に比べ飲酒「有」の患者では 5.9% (59/997 例) と有意に高く、射精障害に関連する副作用以外の副作用発現率は飲酒有無別に有意差がみられなかった。性的行為「有」の割合が飲酒「無」の患者の 7.0% (89/1,265 例) に比べ飲酒「有」の患者では 14.1% (141/997 例) と高かったことから、性的行為「有」の割合が比較的高い飲酒「有」の患者において射精障害に関連する副作用の発現率が高かったことが、飲酒の有無別の副作用発現率に有意差が認められた要因である可能性が考えられた。

性的行為の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 7.0% (103/1,469 例) に比べ「有」の患者では 48.4% (163/337 例) と高かった。性的行為「有」の患者における主な副作用は、射精障害 103 件、逆行性射精症 50 件、下痢 15 件、鼻閉 6 件であった。射精障害に関連する副作用の発現率は性的行為「無」の患者の 0% (0/1,469 例) に比べ「有」の患者では 45.7% (154/337 例) と有意に高く、射精障害に関連する副作用以外の副作用発現率は性的行為の有無別に有意差がみられなかった。全ての射精障害に関連する副作用の発現例が性的行為「有」の患者に含まれることが影響した可能性が考えられた (射精障害については、「2-4 重点調査項目」の項参照)。

合併症 (心疾患) の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 10.9% (426/3,912 例) に比べ「有」の患者では 14.4% (53/367 例) と高かった。合併症 (心疾患) 「有」の患者における主な副作用は、下痢 12 件、浮動性めまい 7 件、鼻閉 5 件、体位性めまい、射精障害及び口渇各 3 件であった。循環器系副作用の発現率は、合併症 (心疾患) 「無」の患者の 1.8% (69/3,912 例) に比べ「有」の患者では 3.5% (13/367 例) と高かった。合併症 (心疾患) 「有」の患者における重篤な循環器系副作用は浮動性めまい 1 件であり、冠動脈硬化症を合併している症例で発現しており、 α_{1A} -アドレナリン受容体遮断作用による副作用の項で記載した下痢 1 例 (重篤) と同一症例であった。報告医師は患者の訴えをもとに重篤と判断したが、浮動性めまいについては「ふらふら感」との表現のみであり、転倒や意識消失等の重い症状を伴ったものではないと考えた。冠動脈硬化症が症状発現に影響したかは明確ではなく、心疾患合併患者において重大な循環器系副作用が発現することを示すものではないと判断した。合併症 (心疾患) 「有」の患者にのみ 2 件以上認められた副作用は、急性心筋梗塞 2 件であり、飲酒「有」で認められた急性心筋梗塞 2 例 (重篤) と同一症例であった。

1 日平均投与量別の副作用発現率は、4 mg 未満 23.8% (5/21 例)、4 mg 11.1% (63/569 例)、4 mg 超 8 mg 未満 23.5% (47/200 例)、8 mg 10.4% (364/3,490 例) であり、4 mg 未満及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者で高かった。4 mg 未満の患者で発現した副作用 5 件中 2 件は 4 mg/日投与時に発現し、4 mg 超 8 mg 未満の患者で発現した副作用 59 件中 52 件は 8 mg/日投与時に発現していた。1 日平均投与量 4 mg 未満及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者では、4 mg/日又は 8 mg/日で副作用が発現した後、本剤を減量して投与が継続された症例が多かったことから、副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。本剤の承認審査において 4 mg/日及び 8 mg/日の安全性の検討が製造販売後調査

で必要とされたが、1 日平均投与量 4 mg 及び 8 mg の患者における副作用発現率に差は認められなかった。4 mg の患者における主な副作用は、下痢 19 件、射精障害 10 件、浮動性めまい 7 件、体位性めまい、口渇各 6 件、鼻閉 5 件、逆行性射精症 4 件、8 mg の患者における主な副作用は、射精障害 86 件、下痢 76 件、逆行性射精症 44 件、浮動性めまい、鼻閉各 34 件、口渇 21 件、体位性めまい 18 件であり、1 日平均投与量別に特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

前治療薬の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 9.7% (277/2,863 例) に比べ「有」の患者では 14.3% (201/1,409 例) と高かった。前治療薬「有」の患者における主な副作用は、下痢 54 件、射精障害 38 件、逆行性射精症 23 件、浮動性めまい 20 件、体位性めまい及び口渇各 14 件、鼻閉 13 件であった。また、「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。

以上の背景因子において、副作用の発現傾向、重篤性及び転帰に特徴的なものは認められなかった。

以上より、申請者は安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、これを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から、全般改善度評価不能の 304 例を除外した 3,976 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、全般改善度から算出された無効率、国際前立腺症状スコア（I-PSS）及び QOL スコアから評価された。

無効率：全般改善度は、各症例の観察終了時点において、本剤投与開始後の臨床経過を担当医師が総合的に判断し、「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の 4 段階で判定された。「不変」又は「悪化」と評価された症例の割合（以下、「無効率」）は 14.4% (571/3,976 例) であった。

I-PSS トータルスコア：投与開始時と最終評価時（本剤投与 12 週後）の I-PSS トータルスコア変化量（平均±標準偏差、以下同様）は -7.5 ± 6.3 であり、12 週間投与の第Ⅲ相検証試験における本剤投与群（8 mg/日）の I-PSS トータルスコア変化量（投与開始時と投与終了時の差） -8.3 ± 6.4 に比べて大きな違いはなかった。

QOL スコア：評価時点の排尿状態に対する患者自身の満足度を示し、0～6 点までの 7 段階で評価された。投与開始時と最終評価時（本剤投与 12 週後）の QOL スコア変化量は -1.9 ± 1.5 であり、12 週間投与の第Ⅲ相検証試験における本剤投与群（8 mg/日）の QOL スコア変化量（投与開始時と投与終了時の差） -1.7 ± 1.4 に比べて大きな違いはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討され、前治療薬の有無により無効率に有意差が認められた。この要因の影響について申請者は以下のように説明した。

前治療薬の有無別の無効率は、「無」の患者の 11.2% (296/2,644 例) に比べ「有」の患者では 20.6% (273/1,324 例) と高かった。前治療薬「有」の患者の I-PSS トータルスコア変化量 -5.7 ± 5.5 は「無」の患者の -8.3 ± 6.5 に比べて小さく、無効率と同様の傾向がみられた。本調査では、前治療薬の効果が担当医師により「有効」「無効」「不明」で判定された。前治療薬「有効」の患者における投与開始時 I-PSS トータルスコアは 16.5 ± 6.8 であり、前治療薬「無」の患者の 18.6 ± 6.9 に比べ

低く、I-PSS トータルスコア変化量が小さかったことから、前治療薬の効果が持続した状態で本剤投与が開始されたことにより、本剤の効果が現れにくかった患者が含まれている可能性が考えられた。また、前治療薬「無効」の患者における投与開始時 I-PSS トータルスコアは 18.4 ± 6.8 であり、前治療薬「無」の患者の 18.6 ± 6.9 と同程度であったにもかかわらず、I-PSS トータルスコア変化量が小さかったことから、治療抵抗性を示す患者が含まれていた可能性も考えられた。

なお、本剤の承認審査において 4 mg/日及び 8 mg/日の有効性の検討が製造販売後調査で必要とされたが、1 日平均投与量 4 mg 及び 8 mg の患者における無効率はそれぞれ 16.9% (85/504 例) 及び 14.2% (462/3,260 例) であり、両者に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構は、これを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）は、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 3,355 例が収集された。「2-1 安全性」の項で記載したとおり、年齢層別の副作用発現率に差が認められたものの、特段の問題はないものと考えた。

有効性解析対象として 3,129 例が収集された。高齢者における無効率は 14.0% (438/3,129 例) であり、非高齢者の 15.9% (133/834 例) との間に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 105 例が収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 7.6% (8/105 例) であり、「無」の患者の 11.3% (471/4,174 例) との間に差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で 2 件以上発現した副作用は下痢 2 件であり、腎機能障害「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。腎機能障害「有」の患者における重篤な副作用は頻脈 1 件であり、合併症として腎嚢胞の他に心臓弁膜症及び糖尿病を有する患者で、本剤投与 64 日目に発現後、本剤の投与は継続したが入院治療により回復した。また、腎機能障害「有」の患者において、腎機能検査値の本剤投与前後の値にいずれも有意な差は認められなかった。

有効性解析対象として 97 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における無効率は 20.6% (20/97 例) であり、「無」の患者の 14.2% (551/3,878 例) との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 149 例が収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 12.1% (18/149 例) であり、「無」の患者の 11.2% (461/4,130 例) との間に差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者で 2 件以上発現した副作用は下痢 7 件、浮動性めまい、肝機能異常及び尿意切迫各 2 件であり、肝機能障害「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。肝機能障害「有」の患者における重篤な副作用は黄疸及び肝障害が各 1 件であり、同一症例での発現であった。この症例は C 型肝炎ウィルスキャリアであり、本剤投与 76 日目に黄疸及び肝障害が発現し、発現当日に本剤の投与が中止され、入院治療により軽快した。また、肝機能障害「有」の患者において、肝機能検査値の本剤投与前後の値にいずれも有意な差は認められなかった。

有効性解析対象として 135 例が収集された。肝機能障害「有」の患者における無効率は 14.8% (20/135 例) であり、「無」の患者の 14.3% (551/3,840 例) との間に差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）において、現時点では添付文書の使用上の注意の改訂等の対応を講ずる必要はないと説明し、機構は、これを了承した。

2-4 重点調査項目

本調査では、①腎機能障害、肝機能障害を有する患者における副作用の発現状況、②射精障害の発現状況、③肝機能障害の発現状況、④視覚障害の発現状況、⑤循環器系副作用の発現状況が重点調査項目とされた。これらについて、申請者は以下のように説明した（①については「2-3 特別な背景を有する患者」の項参照）。

射精障害の発現状況：射精障害に関連する副作用の発現率は 3.6% (154/4,280 例) であり、承認時までの臨床試験での発現率 17.2% (150/873 例) より高くなく、重篤な事象は認められなかった。射精障害に関連する副作用の発現後に来院がなかった等の理由により転帰が不明であった 33 例を除く 121 例のうち、82 例は本剤投与中あるいは投与中止後に回復又は軽快が認められ、転帰が未回復の症例は 39 例であった。このうち、36 例は副作用発現後も本剤の投与が継続されており（減量例含む）、発現後に投与が中止されて転帰が未回復の症例は 3 例であった。1 例は投与中止後の転帰確認がなかったため最終の転帰が未回復となった症例、1 例は本剤投与前より同様の症状がみられた症例であった。その他の 1 例は投与中止日より他の α_1 遮断薬へ変更された症例であり、中止 21 日後（他の α_1 遮断薬投与中）の最終の転帰は未回復で、担当医師により α_1 遮断薬特有の一般的副作用であると判断された。患者背景別の射精障害発現状況について、「2-1 安全性」の項と同様の背景因子が検討され、年齢、喫煙、飲酒、性的行為の有無及び合併症（全体、心疾患）の有無で背景要因別の射精障害発現率に有意差が認められた。これらの要因のうち、合併症（全体、心疾患）の有無以外は、いずれも性的行為「有」の患者の割合が多いことが射精障害発現率に影響したものと考えられた。また、合併症（全体、心疾患）「有」の患者の射精障害発現率は「無」の患者に比べ低かった。したがって、患者背景別の射精障害発現状況についても特段の問題はなく、使用上の注意において射精障害に関する注意喚起が図られていることから、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は考える。

肝機能障害の発現状況：肝胆道系障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -GTP 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加を肝機能障害と定義した。肝機能障害の発現率は 0.3% (14/4,280 例) であり、承認時までの臨床試験での発現率 5.6% (49/873 例) より高くなかった。重篤な事象は黄疸及び肝障害各 1 件であり、同一症例での発現であった（「2-3 特別な背景を有する患者」の項参照）。使用上の注意から予測できない副作用は認められなかった。患者背景別の肝機能障害発現状況について、「2-1 安全性」の項と同様の背景因子が検討され、飲酒、合併症（全体、肝疾患）の有無及び併用薬の有無で背景要因別の肝機能障害発現率に有意差が認められた。飲酒「有」の患者の肝機能障害発現率は「無」の患者に比べて高かったが、副作用の発現傾向、転帰等に大きな違いはみられなかった。合併症「有」の患者の肝機能障害発現率は「無」の患者に比べて高かった。合併症「有」の患者にのみ 2 件以上認められた事

象は ALT 増加及び AST 増加各 3 件であったが、合併症「有」「無」のいずれの患者においても発現した肝機能障害の転帰は不明を除き、全て回復又は軽快であった。合併症（肝疾患）「有」の患者の肝機能障害発現率は「無」の患者に比べて高かったが、肝疾患を合併する患者については、本剤投与後に肝機能検査値の有意な変化は認められておらず、また添付文書にて注意喚起が図られていることから、特段の問題はないものと判断した。併用薬「有」の患者の肝機能障害発現率は併用薬「無」の患者に比べて高かった。併用薬「有」にのみ 2 件以上認められた事象は、AST 増加 3 件であったが、併用薬「有」「無」のいずれの患者においても、発現した肝機能障害の転帰は不明を除き、全て回復又は軽快であった。したがって、患者背景別の肝機能障害発現状況についても特段の問題はなく、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は考える。

視覚障害の発現状況：眼障害に分類される事象を視覚障害と定義した。視覚障害（副作用）の発現率は 0.1%（3/4,280 例）であり、承認時までの臨床試験での発現率 1.1%（10/873 例）より高くなく、重篤な事象は認められなかった。使用上の注意から予測できない副作用は眼乾燥及び羞明各 1 件であり、眼乾燥は本剤投与開始当日に、羞明は本剤投与開始 2 日目にそれぞれ発現し、いずれも投与中止後に特に治療を要することなく回復が認められた。視覚障害（有害事象）の発現率は 0.1%（4/4,280 例）であり、承認時までの臨床試験での発現率 4.2%（37/873 例）より高くなく、いずれの事象も発現時の 1 日投与量は 8 mg であった。 α_1 遮断薬が眼に及ぼす影響として眼組織血流増加の可能性が考えられ、承認審査の過程で承認時までの臨床試験において認められた緑内障及び眼圧上昇と本剤による眼組織血流増加との関連について検討が必要とされたが、本調査において緑内障及び眼圧上昇の発現は認められなかった。本剤の長期使用時における視覚障害発現状況についても特段の問題はなく、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は考える。

循環器系副作用の発現状況：低血圧、起立性低血圧、血圧低下、浮動性めまい、体位性めまい及び意識消失を循環器系副作用と定義した。循環器系副作用の発現率は 1.9%（82/4,280 例）であり、承認時までの臨床試験での発現率 8.0%（70/873 例）より高くなく、重篤な事象は浮動性めまい、起立性低血圧、意識消失及び低血圧各 1 件であり、起立性低血圧及び意識消失は同一症例での発現であった。浮動性めまいは本剤投与開始当日に発現し、同日投与中止されたが、特に治療を要することなく回復した。起立性低血圧及び意識消失は本剤投与 14 日目に発現し、同日回復した。低血圧については発現時期及び転帰は不明であった。なお、血圧低下に伴う一過性の意識喪失等については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に失神・意識喪失として記載され、注意喚起が図られている。使用上の注意から予測できない副作用はなかった。患者背景別の循環器系副作用発現状況について、「2-1 安全性」の項と同様の背景因子が検討され、合併症（心疾患）の有無、1 日平均投与量及び前治療薬の有無で背景要因別の循環器系副作用発現率に有意差が認められた。合併症（心疾患）「有」の患者の循環器系副作用発現率は「無」の患者に比べて高かったが、合併症（心疾患）「有」「無」のいずれの患者においても、発現した循環器系副作用の転帰は不明を除き、ほとんどが回復又は軽快であった。転帰が未回復であった副作用のうち、合併症（心疾患）「有」の患者で発現した事象は、体位性めまい 1 件（心疾患合併症：心房頻拍）であり、本薬投与から約 2 ヶ月後に発現し、投与中止後に他の α_1 遮断薬へ変更された。変更後も症状が継続したことから、担当医師により本薬を含む α_1 遮断薬による副作用であると判断された。1 日平均投与量別の循環器系副作用発現率は、4 mg 未満及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者で高かったが、8 mg/日又は 4 mg/日で副作用が発現した後、本剤を減量して投与継続した結果、副作用発現

率が高くなった可能性が考えられた。1 日平均投与量 4 mg 及び 8 mg の患者における副作用発現率に差は認められなかった。前治療薬「有」の患者の循環器系副作用発現率は「無」の患者に比べて高かった。前治療薬「有」にのみ 2 件以上認められた事象は低血圧 2 件であったが、前治療薬「有」「無」のいずれの患者においても、発現した循環器系副作用の転帰は不明を除き、ほとんどが回復又は軽快であった。転帰が未回復であった副作用のうち、前治療薬「有」で発現した事象は、浮動性めまい 1 件（前治療薬：タムスロシン塩酸塩）であり、本薬投与 17 日目に発現し、その後も本薬の投与が継続された。高血圧や糖尿病を合併する症例であり、担当医師により合併症及びその治療薬による影響も指摘された。以上を踏まえると、患者背景別の循環器系副作用発現状況についても特段の問題はなく、使用上の注意において循環器系副作用に関する注意喚起が図られていることから、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は考える。

以上より、申請者は、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-5 併用薬による有効性及び安全性への影響

本剤の承認審査において製造販売後調査で検討が必要とされた、併用薬による有効性及び安全性への影響について、申請者は以下のように説明した。本調査において 50 例以上の症例に使用された併用薬について、併用例での副作用発現率が非併用例に比べて有意に高かった薬剤は、レバミピド（併用例 23.6%（17/72 例）、非併用例 11.0%（461/4,199 例））、ランソプラゾール（併用例 21.1%（12/57 例）、非併用例 11.1%（466/4,214 例））及びアトルバスタチンカルシウム水和物（併用例 20.0%（11/55 例）、非併用例 11.1%（467/4,216 例））であった。各薬剤併用例において、特徴的な副作用は認められなかった。また、併用例での無効率が非併用例に比べて有意に高かった薬剤は、カンデサルタン シレキセチル（併用例 24.2%（23/95 例）、非併用例 14.1%（546/3,874 例））であった。カンデサルタン シレキセチル併用例における I-PSS トータルスコア変化量 -5.8 ± 5.5 は非併用例での -7.5 ± 6.3 に比べて小さい傾向がみられた。カンデサルタン シレキセチル併用例に占める前治療薬「有」の割合は 45.3%であり、非併用例での 33.0%に比べて高かった。「2-2 有効性の項」で記載したとおり、前治療薬「有」の患者では前治療薬「無」の患者に比べて無効率が高く、I-PSS トータルスコア変化量が小さいことが影響していると考えられた。なお、本剤の前治療薬「無」かつ排尿障害治療薬併用「無」の患者におけるカンデサルタン シレキセチル併用の有無別の無効率に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は併用薬における有効性及び安全性への影響について、特段の問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 安全性

収集された3,730例から、初診以降来院なし144例、過去に本剤投与歴あり6例、有害事象の有無不明2例、登録違反7例、重複登録1例の計159例（重複あり）を除外した3,571例が安全性解析対象症例とされた（標準観察期間：36ヵ月）。安全性解析対象除外症例159例のうち、初診以降来院なし144例、有害事象の有無不明2例及び重複登録1例を除く12例において発現した副作用は浮

動性めまい、体位性めまい及び逆行性射精症各1例であり、非重篤で、使用上の注意から予測できる副作用であった。安全性解析対象症例における副作用発現率は11.4%（408/3,571例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率53.4%（466/873例）と比較して高くなく、本剤の使用成績調査における副作用発現率11.2%（479/4,280例）と同程度であった。

発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」3.7%（131例、内訳：下痢103件等）、「生殖系および乳房障害」3.0%（108例、内訳：射精障害85件等）、「神経系障害」2.1%（76例、内訳：浮動性めまい41件及び体位性めまい31件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.3%（46例、内訳：口渇33件等）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.2%（43例、内訳：鼻閉37件等）であった。本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用及び各事象は、いずれも使用成績調査及び承認時までの臨床試験においても発現率の高い副作用であり、発現傾向に大きな違いはみられなかったと申請者は説明した。

初発の副作用の発現時期別における副作用発現率は、投与4週以下5.6%（199/3,571例）、投与4週超12週以下2.5%（80/3,226例）、投与12週超24週以下1.7%（46/2,737例）、投与24週超52週以下1.8%（43/2,380例）、投与52週超104週以下1.3%（26/1,988例）、投与104週超156週以下0.9%（13/1,509例）、投与156週超0.1%（1/1,078例）であり、投与4週以下における副作用発現率が最も高く、本剤の長期使用に伴い副作用発現率が大きく上昇する傾向は認められず、特徴的な副作用も発現しなかった。投与後52週を超える期間において2件以上発現した副作用のうち、投与後52週を超える期間にのみ発現が認められた事象は、血中乳酸脱水素酵素増加2件であり、使用上の注意から予測できる副作用であった。いずれの事象も発現以前に臨床検査が実施されていないため投与前値が不明であったが、軽度の検査値異常であり臨床症状を伴わず、本剤投与を継続し回復が認められた。

本剤長期投与時の肝機能障害の発現状況について、使用成績調査と同様の定義で肝機能障害を集計した（2-4 「重点調査項目」の項参照）。肝機能障害の発現率は0.2%（8/3,571例）であり、承認時までの臨床試験での発現率5.6%（49/873例）より高くなく、使用成績調査での発現率0.3%（14/4,280例）と同程度であった。内訳は、肝機能異常4件、ALT増加、AST増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各2件、肝酵素異常1件であった。重篤な事象は肝機能異常1件であり、本剤投与後に軽度の体調不良を訴え、血液検査を実施したところ、肝機能障害を認めたが入院加療により回復した。使用上の注意から予測できない副作用は認められなかった。本剤の長期投与に伴う肝機能障害発現率の明らかな上昇は認められず、長期投与に伴い著しく発現率が上昇した事象も認められなかった。

本剤長期投与時の視覚障害の発現状況について、使用成績調査と同様の定義で視覚障害を集計した（「2-4 重点調査項目」の項参照）。視覚障害（副作用）の発現率は0.1%（5/3,571例）であり、承認時までの臨床試験での発現率1.1%（10/873例）より高くなく、使用成績調査における発現率0.1%（3/4,280例）と大きな違いはみられなかった。内訳は霧視3件、アレルギー性結膜炎及び眼乾燥各1件であり、重篤な事象は認められなかった。使用上の注意から予測できない副作用はアレルギー性結膜炎及び眼乾燥各1件であり、アレルギー性結膜炎は、本剤投与開始から約10ヵ月後に発現し、治療により軽快が認められた。眼乾燥は本剤投与開始から約1ヵ月後に発現し、投与中止後に回復が認められた。視覚障害（有害事象）の発現率は0.2%（7/3,571例）であり、承認時までの臨床試験での発現率4.2%（37/873例）より高くなく、使用成績調査での発現率0.1%（4/4,280例）と同程度であった。内訳は、結膜炎及び網膜剥離各1件であった。重篤な事象は網

膜剥離 1 件であり、本剤投与前より網膜剥離を合併していた症例において網膜剥離の再発が発現したものであった。結膜炎は本剤投与開始から約 2 年 11 ヶ月後に発現し、本剤の投与は継続された。最終の転帰は未回復であったが、感染による事象と考えられた。いずれの事象も発現時の 1 日投与量は 8 mg であった。 α_1 遮断薬が眼に及ぼす影響として眼組織血流増加の可能性が考えられ、承認審査の過程で承認時までの臨床試験において認められた緑内障、眼圧上昇と本剤による眼組織血流増加との関連について検討が必要とされたが、本調査において緑内障、眼圧上昇の発現は認められなかった。本剤の長期投与に伴う視覚障害（副作用）の発現率の明らかな上昇は認められなかった。また、長期投与に伴い著しく発現率が上昇した視覚障害（副作用）の事象は認められなかった。本剤投与後 52 週を超える期間において発現した事象は結膜炎 1 件であり、上述のとおり本剤との因果関係は否定されている。

以上の結果から、申請者は新たな対応は必要ないと判断した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、体重、BMI、喫煙、飲酒、合併症（全体、種類別）の有無、罹病期間、1 日平均投与量、前治療薬の有無、併用薬（全体、降圧剤）の有無が検討された。その結果、年齢、飲酒、罹病期間、1 日平均投与量、前治療薬の有無、併用薬（降圧剤）の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

年齢層（10 歳間隔）別の副作用発現率は、50 歳未満 40.0%（4/10 例）、50 歳以上 60 歳未満 15.7%（41/261 例）、60 歳以上 70 歳未満 12.7%（145/1,145 例）、70 歳以上 80 歳未満 10.9%（176/1,622 例）、80 歳以上 7.9%（42/533 例）であり、加齢に伴い副作用発現率が低下する傾向がみられた。また、年齢（65 歳以上、65 歳未満）別の副作用発現率は、65 歳以上の 10.2%（288/2,831 例）に比べ 65 歳未満では 16.2%（120/740 例）と高かった。65 歳未満の患者における主な副作用は、射精障害 45 件、下痢 24 件、鼻閉 16 件、口渇 11 件、浮動性めまい 10 件であった。射精障害に関連する副作用（射精障害、逆行性射精症及び射精不能）の発現率は 65 歳以上の 1.7%（48/2,831 例）に比べ 65 歳未満では 7.2%（53/740 例）と有意に高く、射精障害に関連する副作用以外の副作用発現率は年齢層別で有意差はみられなかった。使用成績調査と同様に、性的活動期にある患者が多い比較的若い年齢層において射精障害に関連する副作用の発現率が高かったことが年齢層別の副作用発現率に有意差が認められた要因である可能性が考えられた。

飲酒の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 8.6%（78/906 例）に比べ「有」の患者では 12.4%（92/740 例）と高かった。飲酒「有」の患者における主な副作用は、射精障害 29 件、下痢 14 件、体位性めまい 10 件、浮動性めまい 9 件であった。射精障害に関連する副作用の発現率は飲酒「無」の患者の 1.4%（13/906 例）に比べ飲酒「有」の患者で 4.6%（34/740 例）と高く、射精障害に関連する副作用以外の副作用発現率は飲酒有無別に有意差がみられなかった。65 歳未満の割合が飲酒「無」の患者の 16.3%（148/906 例）に比べて飲酒「有」の患者では 24.5%（181/740 例）と高く、上述のとおり 65 歳未満の患者では、65 歳以上の患者に比べて射精障害発現率が高かったことが飲酒の有無別の副作用発現率に有意差が認められた要因である可能性が考えられた。

罹病期間別の副作用発現率は、1 年未満 11.0%（131/1,188 例）、1 年以上 3 年未満 10.1%（102/1,012 例）、3 年以上 5 年未満 11.6%（58/501 例）、5 年以上 10 年未満 13.4%（53/396 例）、10 年以上 17.6%（33/187 例）であり、罹病期間の長い症例で高かった。罹病期間別の主な副作用は、1 年未満で下

痢 32 件、射精障害 29 件、浮動性めまい 12 件、1 年以上 3 年未満で下痢 28 件、射精障害 23 件、浮動性めまい 11 件、3 年以上 5 年未満で下痢 18 件、射精障害 13 件、浮動性めまい及び体位性めまい各 6 件、5 年以上 10 年未満で射精障害 12 件、下痢 11 件、浮動性めまい及び鼻閉各 6 件、10 年以上で下痢 11 件、口渇 5 件、体位性めまい及び鼻閉各 4 件であった。特定の罹病期間区分に特徴的な副作用は認められなかった。

1 日平均投与量別の副作用発現率は、4 mg 未満 20.0% (4/20 例)、4 mg 14.4% (58/404 例)、4 mg 超 8 mg 未満 23.5% (63/268 例)、8 mg 9.8% (283/2,879 例) であり、4 mg 未満及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者において高かった。4 mg 未満の患者における副作用 7 件中 6 件、及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者における副作用 90 件中 67 件は 8 mg で発現していることから、8 mg で副作用が発現した後、本剤を減量して投与継続した結果、1 日平均投与量 4 mg 未満及び 4 mg 超 8 mg 未満の患者において副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。本剤の承認審査において 4 mg/日及び 8 mg/日の安全性の検討が製造販売後調査で必要とされたが、1 日平均投与量 8 mg の患者における副作用発現率 9.8% (283/2,879 例) は 4 mg の患者 14.4% (58/404 例) に比べて高くなかった。

前治療薬の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 9.8% (204/2,072 例) に比べ「有」の患者では 13.6% (203/1,493 例) と高かった。前治療薬「有」の患者における主な副作用は、下痢 62 件、射精障害 44 件、浮動性めまい 17 件、口渇 16 件、体位性めまい 15 件であり、「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。

併用薬（降圧剤）の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 10.8% (308/2,854 例) に比べ「有」の患者では 14.0% (100/716 例) と高かった。併用薬（降圧剤）「有」の患者における主な副作用は、下痢 24 件、射精障害 17 件、鼻閉 12 件、体位性めまい 9 件であり、「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。 α_1 遮断薬と降圧剤を併用する際、血圧低下に伴う循環器系副作用の発現に注意が必要であり、本剤の使用上の注意において、降圧剤使用患者に投与する際の血圧変化に関する注意喚起が行われているが、本調査において、併用薬（降圧剤）の有無別の循環器系副作用発現率に有意差はみられなかった。

以上の背景因子において、副作用の発現傾向、重篤性及び転帰に特徴的なものは認められなかった。

以上より、申請者は安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 3,571 例のうち、全般改善度評価不能 195 例、適応外使用（尿道狭窄）1 例の計 196 例を除いた 3,375 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、全般改善度から算出された無効率、I-PSS トータルスコア変化量、QOL スコア変化量、最大尿流率（Q_{max}）及び残尿量から評価された。

無効率：全般改善度は、各症例の観察終了時点において、使用成績調査と同様に評価された。無効率は 23.5% (793/3,375 例) であった。

I-PSS トータルスコア変化量：I-PSS トータルスコアの推移は表 1 のとおりであり、全ての評価時期において投与開始時に比べて有意な改善が認められた。

表 1 I-PSS トータルスコアの推移

時期	症例数	測定値	変化量	P 値※
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
投与開始時	2448	17.8±6.7	-	-
投与 12 週後	1699	11.6±6.2	-6.3±6.1	<0.0001
投与 26 週後	1337	10.5±6.1	-7.5±6.4	<0.0001
投与 52 週後	1239	9.9±6.0	-8.0±6.7	<0.0001
投与 78 週後	859	9.4±6.1	-8.9±7.0	<0.0001
投与 104 週後	910	9.0±6.2	-9.2±7.0	<0.0001
投与 130 週後	646	8.3±6.0	-9.9±7.4	<0.0001
投与 156 週後	753	8.5±6.3	-9.8±7.6	<0.0001
最終評価時	2448	10.3±6.8	-7.5±7.3	<0.0001

※投与開始時との比較（一標本 t 検定）

QOL スコア変化量：QOL スコアの推移は表 2 のとおりである。全ての評価時期において投与開始時に比べて有意な改善が認められた。

表 2 QOL スコアの推移

時期	症例数	測定値	変化量	P 値※
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
投与開始時	2445	4.5±1.1	-	-
投与 12 週後	1703	2.9±1.3	-1.7±1.4	<0.0001
投与 26 週後	1345	2.6±1.2	-1.8±1.5	<0.0001
投与 52 週後	1242	2.4±1.2	-2.1±1.5	<0.0001
投与 78 週後	864	2.3±1.2	-2.2±1.5	<0.0001
投与 104 週後	910	2.3±1.3	-2.3±1.5	<0.0001
投与 130 週後	651	2.1±1.2	-2.4±1.5	<0.0001
投与 156 週後	755	2.1±1.3	-2.4±1.5	<0.0001
最終評価時	2445	2.6±1.4	-1.9±1.6	<0.0001

※投与開始時との比較（一標本 t 検定）

Qmax：Qmax の推移は表 3 のとおりである。全ての評価時期において投与開始時に比べて有意な改善が認められた。

表 3 Qmax の推移

時期	症例数	測定値 (mL/秒)	変化量 (mL/秒)	P 値※
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
投与開始時	935	9.5±6.3	-	-
投与 52 週後	527	11.6±8.4	2.0±5.5	<0.0001
投与 104 週後	333	11.4±5.8	1.9±5.3	<0.0001
投与 156 週後	250	11.7±5.3	2.1±4.7	<0.0001
最終評価時	935	11.5±7.4	1.9±5.4	<0.0001

※投与開始時との比較（一標本 t 検定）

残尿量：残尿量の推移は表 4 のとおりであり、全ての評価時期において投与開始時に比べて有意な改善が認められた。

表 4 残尿量の推移

時期	症例数	測定値 (mL)	変化量 (mL)	P 値※
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
投与開始時	1456	73.3±112.9	-	-
投与 52 週後	827	37.7±51.5	-34.0±104.5	<0.0001
投与 104 週後	567	33.8±48.9	-32.0±83.6	<0.0001
投与 156 週後	454	35.7±58.0	-29.9±91.6	<0.0001
最終評価時	1456	44.1±79.1	-29.2±115.0	<0.0001

※投与開始時との比較（一標本 t 検定）

以上の評価項目について、承認時の長期投与試験（52 週間投与）においても、全ての評価時期で投与開始時に比べて有意な改善が認められており、本調査の結果と大きな違いはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討され、罹病期間及び前治療薬の有無により無効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の無効率は、1 年未満 18.5%（204/1,104 例）、1 年以上 3 年未満 23.7%（228/962 例）、3 年以上 5 年未満 28.1%（135/480 例）、5 年以上 10 年未満 28.5%（108/379 例）、10 年以上 28.8%（51/177 例）であり、罹病期間の長期化に伴い無効率が上昇する傾向がみられた。I-PSS トータルスコア変化量は、1 年未満-8.1±7.3、1 年以上 3 年未満-8.1±7.5、3 年以上 5 年未満-6.7±7.2、5 年以上 10 年未満-6.2±6.8、10 年以上-5.5±6.8 であり、無効率と同様の傾向がみられた。前立腺肥大症は加齢に伴う進行性疾患であることから、罹病期間の長期化に伴う病態の進行が影響した可能性が考えられた。

前治療薬の有無別の無効率は、「無」の患者の 18.3%（357/1,953 例）に比べて「有」の患者では 30.7%（435/1,417 例）と高かった。前治療薬「有」の患者の I-PSS トータルスコア変化量-5.4±6.7 は「無」の患者の-9.0±7.4 に比べて小さく、無効率と同様の傾向がみられた。前治療薬「有」の患者に占める罹病期間が比較的長い「3 年以上」の割合は 51.2%であり、「無」の患者の 15.7%に比べて高かったことから、病態が進行し治療抵抗性を示す患者が多く含まれていた可能性が考えられた。

以上より、申請者は、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与例）は、特定使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象として2,831例が収集された。「3-1 安全性」の項で記載したとおり、本調査において年齢層別の副作用発現率に差が認められたものの、特段の問題はなかった。

有効性解析対象として2,674例が収集された。高齢者における無効率は23.6%（632/2,674例）であり、非高齢者での23.0%（161/701例）との間に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として57例が収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は14.0%（8/57例）であり、「無」の患者での11.4%（400/3,511例）との間に差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者における副作用13件のうち、2件以上みられた事象は、緊張性膀胱2件であり、腎機能障害を有する患者に特徴的な副作用はみられなかった。重篤な副作用は、ネフローゼ症候群及び狭心症各1件であった。ネフローゼ症候群は合併症にネフローゼ症候群を有する80歳の高齢男性患者で発現し、合併症であるネフローゼ症候群の悪化として報告された（「4. 副作用及び感染症」の項で後述）。本剤投与開始から1年半以上経過後の発現であり、本剤の直接的な影響は考え難いことから、本剤との関連はないと判断した。狭心症は、合併症に慢性腎不全を有する84歳の高齢男性患者で発現し、既往歴に心筋梗塞があり、再発予防治療が行われていない心血管イベントのハイリスク患者であることから、本剤との関連はないと判断した。腎機能障害を有する患者への投与については、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」にて注意喚起されており、重篤や転帰未回復の3例は本剤との関連が強く疑われる症例ではなく、その他の症例はいずれも非重篤で回復・軽快していることから、新たな対応は必要ないと判断した。

有効性解析対象として56例が収集された。腎機能障害「有」の患者における無効率は21.4%（12/56例）であり、「無」の患者での23.5%（780/3,316例）との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として74例が収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は10.8%（8/74例）であり、「無」の患者での11.4%（400/3,494例）との間に差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者における副作用13件のうち、2件以上みられた事象は、浮動性めまい4件及び体位性めまい2件で、いずれも非重篤であり、肝機能障害を有する患者に特徴的な副作用はみられなかった。肝機能障害を有する患者への投与については、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」にて注意喚起されており、重篤や転帰が死亡や未回復の症例はなかったことから、新たな対応は必要ないと判断した。

有効性解析対象として70例が収集された。肝機能障害「有」の患者における無効率は25.7%（18/70例）であり、「無」の患者での23.4%（774/3,302例）との間に差は認められなかった。

長期投与例：総投与期間が52週を超える症例を長期投与例と定義した。安全性解析対象として1,988例が収集された。長期投与例における副作用発現率は5.7%（113/1,988例）であり、承認時までの臨床試験での発現率53.4%（466/873例）より高くなかった。長期投与例における主な副作用は、下痢32件、射精障害21件、鼻閉11件、体位性めまい10件、浮動性めまい7件であり、特に問題となる副作用はみられなかった。「3-1 安全性」の項に記載したとおり、副作用の多くは投与後早期に発現しており、長期投与に伴う副作用発現率の大きな上昇及び長期投与に伴い著しく発現率が上昇した事象は認められなかった。

有効性解析対象として1,947例が収集された。長期投与例における無効率は19.3%（375/1,947

例)であり、本調査全体における無効率 23.5% (793/3,375 例) との間に大きな違いはみられなかった。長期投与例における I-PSS トータルスコアは、有効性解析対象症例全体と同様に全ての評価時期において投与開始時に比べて有意な改善が認められた。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与例) において、現時点では使用上の注意の改訂等の対応を講ずる必要はないと説明し、機構はこれを了承した。

3-4 併用薬による有効性及び安全性への影響

併用薬による有効性及び安全性への影響について、申請者は以下のように説明した。本調査において 50 例以上の症例に使用された併用薬について、併用例の副作用発現率が非併用例に比べて有意に高かった薬剤は、レバミピド (併用例 24.6% (16/65 例)、非併用例 11.2% (392/3,505 例)) 及びエチゾラム (併用例 21.4% (12/56 例)、非併用例 11.3% (396/3,514 例)) であった。各薬剤併用例において、特徴的な副作用は認められなかった。また、併用例の無効率が非併用例に比べて有意に高かった薬剤は酸化マグネシウム (併用例 34.3% (24/70 例)、非併用例 23.3% (769/3,304 例)) 及びレバミピド (併用例 34.4% (21/61 例)、非併用例 23.3% (772/3,313 例)) であった。いずれの薬剤についても、併用「有」の患者における I-PSS トータルスコア変化量は併用「無」の患者に比べて小さい傾向がみられた。酸化マグネシウム及びレバミピドの各併用例に占める罹病期間が比較的長い「3 年以上」の割合はそれぞれ 34.3%及び 41.0%であり、非併用例の 30.6%及び 30.5%に比べていずれも高かった。罹病期間の長期化に伴い無効率が上昇し I-PSS トータルスコア変化量が小さくなることが影響していると考えられた。なお、レバミピドについては、併用例において投与開始時 I-PSS トータルスコアが非併用例に比べて低値であり、その影響で本剤の効果が十分に得られなかった可能性があるとして申請者は考える。

以上より、申請者は併用薬における有効性及び安全性への影響について、特段の問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 164 例 241 件 (自発報告 136 例 210 件、製造販売後調査 (使用成績調査及び特定使用成績調査) 28 例 31 件) であり、全て重篤であった。再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は、109 例 163 件であり、そのうち転帰死亡の症例は 12 例 37 件であった。死亡に至った 12 例について申請者は以下のように説明した。

死亡の 1 例 (男性・76 歳) は、健康状態はあまり良くなく要介護に近い状態の患者であった。本剤投与開始翌日の食事中に突然意識を失い、病院に搬送されたが死亡した。報告医療機関から死亡に関する情報が入手できず、本剤との関連性を判断することは困難であった。

死亡の 1 例 (男性・81 歳) は、脳動脈瘤、糖尿病及び高血圧を合併し、脳梗塞を既往歴に有し、本剤投与開始翌日に自宅にて死亡していることが判明した。報告医療機関から死亡に関する情報が入手できず、脳動脈瘤の破裂の可能性も考えられ、本剤との関連性を判断することは困難であった。

死亡の 1 例 (男性・79 歳) は、狭心症、高脂血症、糖尿病及び不眠症を合併した患者であるが、医療機関事務職員から患者が死亡したとの話を入手した報告であり、担当医師は患者死亡に関す

る情報を入手していなかった。このため、本剤との関連性を判断することは困難であった。

交通事故の1例（男性・80歳）は、高血圧、腹部大動脈瘤を合併しており、本剤投与後、時々ふらつきの訴えがあったが血圧等に問題はなく、日常生活に支障がないことから本剤は継続投与されていた。本剤投与開始約6ヵ月後、自動車運転中の衝突事故により死亡した。死因は腹部大動脈瘤破裂であったが、担当医師は、腹部大動脈瘤破裂が事故の原因であるのか、結果として腹部大動脈瘤破裂となったかは不明であり、事故の原因として意識消失があったかについても不明であると判断しており、本剤との関連性を判断することは困難であった。

自殺既遂の1例（男性・79歳）は、本剤投与開始4日目に自殺したとのことであったが、本剤処方後の情報はなく、本剤との関連性を判断することは困難であった。

劇症肝炎の1例（男性・65歳）は、高尿酸血症と水腎症を合併する患者であったが、ナフトピジルから本剤に切り替え後、高尿酸血症に対しベンズブロマロンが投与された。本剤投与開始93日目、患者希望にてナフトピジルに処方に戻され本剤は投与中止となった。本剤投与中止後に倦怠感、黄疸等が認められ、中止約1ヵ月半後に肝不全のため死亡した。症状発現について、本剤よりも本剤中止後に投与があったベンズブロマロン、インフルエンザワクチン等が関与した可能性が高いと考え、本剤との関連性は低いと判断した。

呼吸不全の1例（男性・85歳）は、慢性呼吸不全、不整脈、脳梗塞、高血圧及び神経因性膀胱を合併し、肺結核を既往歴に有し、本剤投与開始5日目より感冒症状、呼吸困難、食欲不振を認めた。本剤投与中止2日後、呼吸困難、下腿浮腫のため入院した。喀痰培養で肺炎球菌を検出し、気管支肺炎と診断された。投与中止13日後、呼吸不全にて死亡した。本剤の投与の有無に関わらず呼吸器感染により慢性呼吸不全が増悪したものであり、本剤との関連はないと判断した。

誤嚥の1例（男性・81歳）は、小脳梗塞後遺症、うっ血性心不全、腰部脊柱管狭窄症、高血圧及び萎縮性胃炎を合併し、本剤投与開始約1年9ヵ月後にインフルエンザのため入院し、血小板減少を認めたため加療中であった。入院後に本剤は投与中止され、本剤投与中止7日後、食事中に誤嚥のため気道閉塞を発症し、心肺停止となり死亡した。本剤投与中止後に偶発的に認めた誤嚥に起因した死亡であり、本剤との関連はないと判断した。

誤嚥性肺炎、播種性血管内凝固の1例（男性・94歳）は、早期胃癌の部分切除後の予後が悪く入院管理されていた患者であった。頻尿の訴えに対し本剤が投与されたが、患者より調子が悪化したとの訴えがあったため1日で投与が中止された。本剤投与中止2日後に意識レベルの低下、肝機能障害等を認め、中止5日後には意識は問題ないレベルまで回復したが播種性血管内凝固を併発、中止8日後に誤嚥性肺炎が発現し中止16日後に死亡した症例であった。担当医師は直接的な死因と本剤との関連については否定的であるが、肝機能障害、意識障害、播種性血管内凝固、誤嚥性肺炎を一連の副作用と判断し報告している。申請者は、本剤投与中止後の誤嚥性肺炎による死亡であり、死亡と薬剤との関連性はないと判断した。

ネフローゼ症候群の1例（男性・80歳）は、ネフローゼ症候群、脳梗塞、完全房室ブロック等を合併し、本剤投与581日目にペースメーカー交換術が施行された。手術後、食思不振のため入院継続となり、その後ネフローゼ症候群が悪化した。投与645日目に利尿剤の効果がみられないため血液透析が導入され、投与647日目に本剤が投与中止された。中止34日後、血液透析後に血圧低下がみられ、呼吸停止となり死亡した。担当医師はネフローゼ症候群の悪化と本剤の因果関係は明らかではないが、関連は極めて低いと報告している。臨床検査値上、本剤投与中にネフロ

一ゼ症候群の増悪は認められないことから、本剤の影響はないと申請者は考える。また、本剤投与中止 34 日後の死亡であり、血液透析後の血圧低下から呼吸停止に至っていることより、本剤と死亡との関連はないと判断した。

多臓器不全等の 1 例（男性・89 歳）は、前立腺癌及び肝癌を合併し、重度の排尿困難を訴え本剤の投与が開始されたが、その後も排尿や排便が困難となり、血尿、上腹部不快感が発現した。さらにその後肝機能障害、腎機能障害等を認め入院となり本剤は投与中止となったが、入院後も症状は改善せずに多臓器不全で死亡した。本剤投与後に症状は認められているが、本剤投与時、既に患者の状況は悪く、原疾患、他の治療薬の影響等関連した因子が多く、本剤との関連性は低いと判断した。

間質性肺疾患の 1 例（男性・74 歳）は、急性骨髄性白血病及び甲状腺機能低下症を合併し、臍帯血移植の既往歴を有し、本剤投与 14 日目に間質性肺炎にて入院した。本剤は投与中止されたが、症状が悪化し、本剤投与中止 7 日後に死亡した。臍帯血移植により免疫機能が低下している患者であり、ウイルス感染症による間質性肺炎の可能性があると考える。また、複数の併用薬の使用上の注意に間質性肺炎の記載があり、薬剤性の場合も、併用薬が原因の可能性があると考える。

使用上の注意に記載がない副作用のうち、3 件以上集積した副作用は間質性肺疾患・好酸球性肺炎・急性好酸球性肺炎計 7 件、心筋梗塞・急性心筋梗塞計 5 件、腎不全・急性腎不全・慢性腎不全計 4 件、狭心症、尿閉、死亡各 3 件であった。これらのうち、前述した死亡 3 件以外の副作用について、申請者は以下のように説明した。

間質性肺疾患・好酸球性肺炎・急性好酸球性肺炎について、間質性肺疾患 4 例 4 件、好酸球性肺炎 2 例 2 件、急性好酸球性肺炎 1 例 1 件の合計 7 例 7 件が報告された。いずれも自発報告にて報告された症例である。間質性肺疾患の 1 例は転帰死亡症例であった（死亡例として上述）。間質性肺疾患の 2 例目は、本剤投与中、検診において間質性肺炎を指摘されたとの事実のみであり、詳細情報入手が不可能であった。3 例目は、本剤に対するリンパ球刺激検査（以下、「DLST 検査」）で 1 回目は陽性であったが、症状が落ち着いた 2 回目の DLST 検査では陰性であり、本剤との関連性については否定的な結果であった。また、併用薬の使用上の注意にも間質性肺炎の記載があり、本剤以外の関与が高いと考える。4 例目は DLST 検査で陽性を示しており、因果関係を否定することはできないが、併用薬も陽性、擬陽性を示しており、併用薬との関連もあると考える。また、患者は 35 年の喫煙歴があり喫煙との関連も考えられた。好酸球性肺炎の 1 例目は、本剤投与中止 4 日後の発現であり、併用薬との関連が否定できなかった。2 例目は情報不足であり、併用薬等の他の要因も否定できなかった。急性好酸球性肺炎の 1 例は、併用薬との関連が否定できず、患者に喫煙歴があることや急性好酸球性肺炎発現の 1 ヶ月程前に外傷性血気胸を既往していることから、その関連も考えられた。

心筋梗塞・急性心筋梗塞について、心筋梗塞 2 例 2 件、急性心筋梗塞 3 例 3 件の合計 5 例 5 件が報告された。全ての症例が 60 歳以上の男性患者であり、いずれも高血圧症、高脂血症、狭心症等の複数の動脈硬化危険因子を有していることから、患者背景を要因とした偶発的な事象の発現であると考ええる。

腎不全・急性腎不全・慢性腎不全について、腎不全 1 例 1 件、急性腎不全 2 例 2 件、慢性腎不全 1 例 1 件の合計 4 例 4 件が報告された。腎不全の 1 例は、担当医師が障害のため重篤と報告し

たが、臨床検査値上、顕著な腎機能の悪化は認めておらず、申請者は非重篤と判断した。また、本剤投与中止 5 ヶ月後も腎機能検査値の大きな変動は認められないことから、腎不全は年齢等の患者背景を要因とした発現であると考え。急性腎不全の 1 例目は、本剤投与開始後に発現していることから本剤の関与は否定できないが、91 歳の高齢患者であること、多剤併用していることから、要因を明確にするのは困難であった。2 例目は、膀胱癌を合併している 78 歳の患者であった。膀胱癌に起因する腎不全と考えられ、担当医師も本剤との関連性を否定している。慢性腎不全の 1 例は、併用薬との関連も考えられ、事象発現の根拠となる客観的情報も乏しい症例であった。

狭心症について、全ての症例は 70 歳以上の男性患者であり、合併症あるいは既往歴に心筋梗塞、狭心症といった虚血性心疾患を有していたことから、患者背景を要因とした偶発的な事象の発現と考える。

尿閉については、原疾患の悪化、薬剤に対する感受性等の効果不十分による発現であると推察されたが、現在、使用上の注意の「重要な基本的注意 (5)」に「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。」との記載があることより、新たな対応は必要ないと判断した。

以上より、いずれも本剤との関連が明確な症例の集積はなく、特段の対応は不要と考えるが、今後も情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、現時点で「相互作用」の項から予測できない相互作用が疑われる症例が 12 例報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

2 例はワルファリンとの併用でワルファリンの作用が減弱した症例、1 例はワルファリンとの併用でワルファリンの作用が増強した症例、1 例はナフトピジル及びプロピペリンとの併用で非重篤な頻尿が発現した症例、1 例はオキシブチニンとの併用で非重篤な便秘が発現した症例、1 例はナフトピジルとの併用で非重篤な逆行性射精症が発現した症例、1 例はフルボキサミン、ジアゼパム及びエチゾラムとの併用で非重篤な傾眠が発現した症例、1 例はベニジピンとの併用で非重篤な高血圧が発現した症例、1 例はジメチルポリシロキサン、オオウメガサソウエキ配合剤、プロピペリン、トリアゾラム、バルサルタン、ランソプラゾール、アムロジピンとの併用で非重篤な頻尿と尿意切迫感が発現した症例、1 例はベラパミル、エナラプリル、ワルファリン、フロセミド、アミオダロンとの併用で重篤な失神、痙攣が発現した症例、1 例はテルミサルタン、フェノフィブラート、アムロジピン、トラゾドン、リスペリドン、クロキサゾラム、L-エチルシステイン、ペロスピロン、ゾテピン、クロミプラミン、リスペリドン、ミアンセリンとの併用で非重篤な光線過敏性反応が発現した症例、1 例はイミダプリル、アムロジピン、イソソルビド、ジソピラミド、ビカルタミド、プラバスタチン、フルトプラゼパム、麦門冬湯、防風通聖散、ガレノキサシン、セフォゾプランとの併用で重篤なトルサード ド ポアント、心室頻拍が発現した症例である。

相互作用の対象となった薬剤及び発現事象に共通性はなく、いずれも時間的関連性により本剤との相互作用が疑われているものの、血中濃度測定等を行われておらず、本剤と各薬剤との相互

作用を裏付けるものではないと考えられた。研究報告等で相互作用を示唆する情報もなかった。

なお、トルサード ド ポアント、心室頻拍が発現した症例について、担当医師は、トルサード ド ポアント、心室頻拍の直接的な原因はガレノキサシンであるが、本剤が CYP3A4 の活性を低下させ、ジソピラミドを蓄積させたことにより、ジソピラミドの副作用として、トルサード ド ポアント、心室頻拍が発現した可能性も高いと考察している。しかしながら、本剤が CYP3A4 の活性を低下させ、ジソピラミドを蓄積させることを示す明確な情報はないこと、ジソピラミド（クラス IA 抗不整脈薬）及びガレノキサシンは QT 延長及び心室性不整脈を起こす恐れから併用注意となっていること、並びにこの症例がトルサード ド ポアントのリスク因子である低カリウム状態であったことから、低カリウム状態の患者にジソピラミド及びガレノキサシンを投与したことが直接的な原因と申請者は考える。

以上より、申請者は、現時点において併用薬に関する新たな対応は不要であると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 1 月時点で、43 カ国で承認されている。再審査期間中に国内では、緊急安全性情報の配布等の安全性に関する措置はとられなかったが、国外において 15 件の措置が報告された。申請者はこれらの報告について以下のように説明した。

1 報目は米国提携会社において、治験責任医師及び患者に術中虹彩緊張低下症候群（以下、「IFIS」）に関する注意喚起を行う文書を発送するとともに、同意説明文書の類薬の項を変更したことに対する措置報告であった。報告時点では発売前であり、国内臨床試験でも IFIS は見られていなかったことから、報告時点では対応不要と判断したが、 α_1 遮断薬による IFIS に関する文献報告等も勘案し、2006 年 8 月に使用上の注意の「その他の副作用」及び「その他の注意」に IFIS に関する記載を追加した。

他の 14 報は、海外におけるシロドシン製剤承認時に「禁忌」に記載された項目で国内添付文書の「禁忌」に記載がないものに対する措置報告、及び米国における添付文書改訂時に新たに「禁忌」に追加された項目に対する措置報告であった。

本邦での本剤承認後、米国においてシロドシンカプセル剤が承認された際に、米国の添付文書では「重篤な腎機能障害患者」、「重篤な肝機能障害患者」、「強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者」が禁忌とされた。国内の添付文書において禁忌に設定されている患者は「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」のみであることから、外国での措置報告として 2008 年 10 月 23 日に機構へ報告した。これら 3 項目については、他国の添付文書にも同様の記載があるが、いずれも米国の添付文書（または米国の記載に準じて作成されたロシアの添付文書）に準じたものである。これら 3 項目に該当する症例における再審査期間中の製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）及び自発報告として報告された副作用症例について、申請者は以下のように説明した。

重篤な腎機能障害患者：使用成績調査について、重篤な腎機能障害患者における副作用は 2 例 2 件であった。1 例は腹膜透析中の慢性腎不全患者で、非重篤な便失禁が発現した症例であり、他の 1 例は腎不全、水腎症、尿路結石合併患者で、非重篤な AST 増加が発現した症例であった。特定使用成績調査について、重篤な腎機能障害患者における副作用は 1 例 1 件であった。この症例

は慢性腎不全患者で、重篤な狭心症が発現したが、心血管イベントのハイリスク患者であり、本剤との関連は否定された。自発報告として報告された副作用症例 3,299 例のうち、重篤な腎機能障害患者における副作用は 34 例 46 件であった。そのうち重篤な副作用は 3 例 6 件であった。1 例は腎摘除の既往歴のある患者で、紅斑が発現した症例であったが、腎摘除が影響したと考えられるものではなかった。1 例は膀胱癌を合併する患者で、急性腎不全及び胸水が発現した症例であった。浸潤性膀胱癌による腎後性腎不全とそれによる胸水と判断され、本剤との因果関係は否定された。1 例は腎移植後の患者で、悪心、倦怠感、浮動性めまいが発現した症例であった。特に処置なく回復し、原因は不明であることから、腎移植との関連について評価するのは困難であった。その他は全て非重篤であり、下痢 8 件、浮動性めまい 4 件、肝機能異常、射精障害各 3 件、血圧低下、口渇、発疹、便秘、薬疹各 2 件、陰囊紅斑、感覚鈍麻、眼瞼浮腫、起立性低血圧、胸部不快感、血尿、体位性めまい、尿失禁、尿閉、腹部不快感、末梢冷感、嘔吐各 1 件であった。

重篤な肝機能障害患者：使用成績調査について、重篤な肝機能障害患者での副作用は 1 例 2 件であった。この症例は胆管癌術後患者で、非重篤な下痢、口渇が発現した症例であった。特定使用成績調査について、重篤な肝機能障害患者における副作用は 2 例 2 件であった。1 例は胆管癌合併患者で、非重篤な射精障害が発現した症例であり、他の 1 例は C 型慢性肝炎及び肝臓癌合併患者で、非重篤な体位性めまいが発現した症例であった。自発報告として報告された副作用症例 3,299 例のうち、重篤な肝機能障害患者における副作用は 10 例 33 件であった。そのうち重篤な副作用は 1 例 23 件であった。この症例は前立腺癌が肝転移した症例で、 γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加、過小食、肝機能異常、血小板数減少、血中アルドステロン増加、血中カリウム増加、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血尿、倦怠感、腎機能障害、赤血球数減少、総蛋白減少、多臓器不全、排尿困難、白血球数増加、腹部不快感、変色便、便秘が発現した。本剤投与時、既に患者の状況は悪く、症状発現は本剤以外の要因の関与が大きいと考えられた。その他は全て非重篤であり、下痢 5 件、便秘、尿臭異常、白血球数減少、不整脈、勃起不全各 1 件であった。

強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者：使用成績調査について、CYP3A4 阻害剤併用「有」の患者における副作用発現率は 11.9% (132/1,108 例) であり、「無」の患者 10.9% (346/3,163 例) との間に有意差は認められなかった。特定使用成績調査について、CYP3A4 阻害剤併用「有」の患者における副作用発現率は 12.0% (139/1,161 例) であり、「無」の患者 11.2% (269/2,409 例) との間に有意差は認められなかった。自発報告として報告された副作用症例 3,299 例のうち、強力な CYP3A4 阻害剤併用例における副作用は、ケトコナゾール 3 例 3 件、クラリスロマイシン 10 例 10 件、イトラコナゾール 2 例 2 件であり、重複して併用している症例はなかった。重篤な副作用はクラリスロマイシン併用例での意識消失 1 件であり、高血圧、糖尿病等を合併している 74 歳の男性患者で、本剤初回服用後、1 時間程度の意識消失が発現したが、当日回復した症例であった。本剤初回投与後に発現し投与中止後に回復していることから、本剤の関与は否定できないと判断したが、本剤の血中濃度測定結果等はなく、クラリスロマイシンとの相互作用の可能性は明確ではないと判断した。その他はすべて非重篤であり、ケトコナゾール併用例で蕁麻疹、ほてり、勃起増強各 1 件、クラリスロマイシン併用例で鼻閉、背部痛、頭痛、感覚鈍麻、女性化乳房、異常感、尿閉、浮動性めまい、動悸各 1 件、イトラコナゾール併用例で低血圧、口の感覚鈍麻各 1 件であった。なお、本剤の CYP3A4 阻害剤との併用については、「併用注意」として「アゾール系抗

真菌剤（イトラコナゾール等）」を記載することにより対応している。

以上の3項目について、再審査期間中の製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）及び自発報告として報告された副作用症例を検討する限り、特段問題となる事項は確認されておらず、現時点では新たな安全対策の必要はないと判断した。

また、米国では2013年7月に添付文書の改訂を行い、「シロドシンあるいは Rapaflo 含有成分に過敏症の既往歴のある患者」が新たに禁忌に追加されたが、本項目は既に国内添付文書の「禁忌」に記載があり、特段の対応は不要と判断した。

その他、海外添付文書の「禁忌」に記載されたが国内添付文書の「禁忌」に記載がなかったため措置報告を実施した項目である「 α 遮断薬を使用している患者」、「18 歳未満の患者」、「女性」、「白内障手術の1～2週間前」、「非代償性心不全」について、該当する症例における再審査期間中の製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）及び自発報告として報告された副作用症例の詳細は以下のとおりであった。

α 遮断薬を使用している患者：再審査期間中に報告された、本剤以外の α 遮断薬を併用している患者における副作用は54例72件であり、重篤症例は6例8件であった。そのうち、急性心筋梗塞、肝障害、嚥下障害、口腔咽頭痛及び咽頭浮腫の3例5件は薬理作用によるものとは考え難く、いずれも1件ずつの発現であり、 α 遮断薬を併用している患者に特徴的な副作用の発現傾向はみられなかった。交通事故の1件は、血圧低下による影響が事故の原因かどうかは不明であった。意識変容状態及び低血圧各1件は、 α 遮断作用による血圧低下が疑われる副作用であった。使用成績調査における α 遮断薬併用有無別の副作用発現率は、併用「無」11.1%（468/4,225 例）に比べて併用「有」21.7%（10/46 例）で有意に高かった。しかし、 α 遮断薬との併用により懸念される血圧低下と考えられる副作用は、非重篤な浮動性めまい1件のみであった。特定使用成績調査における α 遮断薬併用有無別の副作用発現率は、併用「有」8.0%（4/50 例）と併用「無」11.5%（404/3,520 例）に有意な差は認められなかった。なお、降圧剤については、起立性低血圧の恐れより、使用上の注意の「相互作用」の項において、併用注意として記載し注意喚起を行っている。

18 歳未満の患者：再審査期間中に入手した副作用情報及び製造販売後調査において、18 歳未満の症例はなかった。本剤の適応症は「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であり、18 歳未満の患者に使用されることは通常考えられないこと、及び具体的に 18 歳未満の患者における安全性が懸念される情報はないことから、添付文書に反映させる必要はないと判断した。

女性：再審査期間中に入手した副作用情報において、女性で報告された有害事象は5例9件であった。そのうち1例1件はユリーフ粉砕中の薬剤師に生じた事象であり、偶発的曝露による浮動性めまいであった。4例8件は成人女性における本剤の安全性を検討した医師主導臨床研究において発現した有害事象であった。無症候性の上室性期外収縮及び心室性期外収縮、軽度の鼻閉、軽度な赤血球数の低下、軽度な総ビリルビン値、BUN 値、Cl 値、K 値の上昇が各1件であり、臨床上特に問題は認められなかった。これらの事象は、投与中の1時点のみで見られたものであり、その後の転帰も不明であることから、本剤との関連が明確な症例とは考え難い有害事象であった。鼻閉については、本剤の薬理作用に起因して発現する事象であり、本剤との関連は否定できないが、女性に特有な事象ではないと考える。本剤の適応症は「前立腺肥大症に伴う排尿障害」で

あり、女性に使用されることは通常考えられないことから、添付文書に反映させる必要はないと判断した。なお、製造販売後調査において、女性に使用された症例はなかった。

白内障手術の1～2週間前、非代償性心不全：これら2項目が禁忌と設定されていたのはウクライナにおける承認申請資料作成時の記載ミスが原因であり、現在添付文書から削除する改訂作業中（ウクライナ規制当局承認済）とのことから、添付文書に反映させる必要はないと判断した。

以上の5項目について、いずれも海外における禁忌の記載は本剤の安全性における具体的な問題に基づくものではないことから、現時点では特段の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は8報であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

射精障害に関する研究報告が4報あり、そのうち、3報が発現メカニズムについて検討した報告であり、重点調査項目でもある射精障害の発現メカニズムを理解する上で重要な情報と考え研究報告を行ったものである。その他の1報はシロドシン投与による射精障害ラットでの妊娠率低下に関する報告であった。射精障害による射精精子数減少に伴うと考えられる着床及び妊娠率の低下が見られている。射精障害については、使用上の注意の「効能・効果に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「その他の副作用」にて注意喚起を行っている。研究報告で得られた情報は、いずれも使用上の注意に反映させる必要のあるものではなく、特段の対応は不要と判断した。

IFISに関する研究報告が3報あり、そのうち、1報はウサギを用いて各種 α_1 遮断薬の効果を比較したところ、シロドシンは尿道内圧上昇抑制作用を発現する用量の約3分の1の用量で散瞳抑制作用を発現するとの報告であった。1報は白内障手術患者の α_1 遮断薬内服とIFIS発生の関係について検討を行った臨床研究であり、シロドシンとタムスロシン塩酸塩を比較したところ、シロドシン投与症例で有意に重症化することが示唆されたとの報告であったが、程度としてはいずれもmoderateと分類されており、severeとされた症例はなかった。1報は米国泌尿器科学会（AUA）及び米国白内障屈折矯正手術学会（ASCRS）のホームページにIFISに関する注意喚起文書が掲載されたことについて、研究報告を行ったものである。直接シロドシンについて述べていないことから、措置報告対象とはせずに研究報告対象とした。IFISについては、2006年8月に使用上の注意の「その他の副作用」及び「その他の注意」に記載を追加しており、特段の対応は不要と判断した。

光毒性に関する報告が1報あり、当該報告は、国外提携会社により開発試験の一環として実施されたヘアレスマウスを用いた単回経口投与光毒性試験である。最高用量群において紅斑が認められ、軽度の光毒性が示唆されたが、ヒトの通常投与量と大きくかけ離れていること、一過性の軽度な紅斑であり、陽性対照薬に比べて軽微な反応であったこと等から、特段の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上