

ユリーフ® (一般名：シロドシン) の製造販売後調査

—長期使用に関する特定使用成績調査—

岩 佐 康 弘*
 水 谷 英 樹**
 遠 藤 宏 明*
 畔 柳 肇 子**
 種 山 岳 彦*

I. 緒 言

前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia : BPH) は高齢男性において高頻度にみられる疾患であり、前立腺組織の腫大により尿道抵抗が高まり、様々な下部尿路症状 (Lower Urinary Tract Symptoms : LUTS) を呈する。BPH 治療の基本的な目的は、LUTS の軽減を通じた QOL (Quality Of Life) の改善にあり、治療の主たる標的は下部尿路閉塞の解除と膀胱機能障害の改善とされている¹⁾。

α_1 アドレナリン受容体遮断薬 (以下、 α_1 遮断薬) は、BPH の薬物療法に使用される最も一般的な薬剤であり、前立腺および膀胱頸部の平滑筋緊張を緩和させ、下部尿路閉塞を解除することにより LUTS を改善する。

ユリーフ® (一般名：シロドシン、以下、本剤) は、キッセイ薬品工業株式会社において創製され、第一三共株式会社 (旧第一製薬株式会社) と共同で開発された選択的 α_{1A} 遮断薬である。本剤は、 α_{1A} 受容体サブタイプに対する選択性が極めて高く^{2)~4)}、承認時までの臨床試験において有効性および安全性が認められた結果⁵⁾⁶⁾、2006年1月、本邦において「前立腺肥大症に伴う排尿障害」改善薬と

して製造販売承認を取得した。その後、海外においても米国、欧州をはじめ、20カ国以上で承認を取得し、広く使用されている。

我々は、2006年9月より、4,000例以上のBPHに伴う排尿障害患者を対象とした観察期間12週間の使用成績調査を実施し、安全性については承認時までの臨床試験と同様の結果であり、新たな問題は認められなかったこと、有効性については臨床試験と同様に投与後早期から良好な自覚症状改善効果が示されたことを報告した⁷⁾。

また、BPHは加齢に伴う進行性疾患であることから、本剤は長期間にわたって服用されることが予想される。開発時では最長12カ月間投与の安全性および有効性が確認されているが⁶⁾、更に12カ月を超える長期使用時での安全性および有効性を検討することは有益であると考え、2007年5月より、観察期間36カ月間の特定使用成績調査を実施した。今回、本調査の集計・解析を行ったので適正使用の推進に資するべく報告する。

II. 調査方法

1. 調査方法

本調査は、BPHに伴う排尿障害の改善を目的として本剤が使用された患者を対象とし、文書にて契約を締結した全国の医療機関において、プロスペクティブな中央登録方式で実施した。登録期間は

*: キッセイ薬品工業株式会社 安全性情報部

***: 第一三共株式会社 メディカルアフェアーズ部



図1 症例の構成

2007年5月から2008年7月までの15カ月とし、調査予定症例数は24カ月観察症例として500例以上を目標とした。観察期間は36カ月間とし、中止・脱落例の場合は最終観察日までとした。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（厚生労働省令第171号平成16年12月20日）」に基づき実施した。

2. 調査項目

患者背景〔年齢、合併症、本剤の使用理由、BPH罹病期間、本剤投与前のBPH治療薬（以下、前治療薬）等〕、本剤の投与状況、併用薬、有害事象、国際前立腺症状スコア（以下、I-PSS）、QOLスコア、尿流測定〔最大尿流率（以下、Qmax）、排尿量〕、残尿量、前立腺体積、全般改善度（調査担当医師が本剤の効果を「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の4段階で評価）等について情報を収集した。I-PSSおよびQOLスコアについては、本剤投与開始時、投与3カ月後、6カ月後、12カ月後、24カ月後、36カ月後または最終評価時（各症例の観察期間における最終評価）、尿流測定および残尿量については、本剤投与開始時、投与12カ月後、24カ月後、36カ月後または最終評価時の情報をそれぞれ収集した。

3. 集計・解析方法

安全性については、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、副作用）の発現率、患者背景別発現率および累積発現率を集計し、検討を行った。副作用の名称は、MedDRA/J Ver.15.1を用いて器官別大分類（SOC）および基本語（PT）

にて集計した。

有効性については、I-PSS、QOLスコア、Qmaxおよび残尿量について検討を行った。前立腺肥大症診療ガイドライン¹⁾に基づき、I-PSSトータルスコアは0点から7点を軽症、8点から19点を中等症、20点から35点を重症、QOLスコアは0点および1点を軽症、2点から4点を中等症、5点および6点を重症として集計した。

検定はデータの性質に応じて、 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法および1標本t検定を用いた。副作用の累積発現率はKaplan-Meier法により推定した。副作用が発現しなかった症例は、観察終了日を打ち切り時点として解析を行った。なお、有意水準は両側5%とした。

III. 結 果

1. 症例構成

症例構成を図1に示した。全国の医療機関628施設から3,730例の調査票が収集され、このうち、重複症例、登録違反症例、有害事象評価不能症例および本剤投与歴のある症例の153例を除いた3,577例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち、全般改善度判定不能症例および適応外使用症例の196例を除いた3,381例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象症例3,577例の患者背景を表1に示した。年齢は70歳代が最も多く（45.4%）、平均年齢（平均±標準偏差、以下同様）は71.2±8.0

表1 患者背景・投与状況 (安全性解析対象症例)

項目		症例数	比率 (%)	項目		症例数	比率 (%)	
症例数計		3,577	100.0	I-PSS トータル スコア	軽症 (0 ~ 7)	193	5.4	
年齢 (歳)	< 40	1	0.0		中等症 (8 ~ 19)	1,819	50.9	
	40 ≤ < 50	9	0.3		重症 (20 ~ 35)	1,232	34.4	
	50 ≤ < 60	262	7.3		不明	333	9.3	
	60 ≤ < 70	1,148	32.1		Mean ± S.D.	17.7 ± 6.8		
	70 ≤ < 80	1,623	45.4		QOL スコア	軽症 (0, 1)	36	1.0
	80 ≤	534	14.9			中等症 (2 ~ 4)	1,476	41.3
	Mean ± S.D.	71.2 ± 8.0		重症 (5, 6)		1,719	48.1	
非高齢者 (65歳未満)	741	20.7	不明	346		9.7		
高齢者 (65歳以上)	2,836	79.3	Mean ± S.D.	4.5 ± 1.1				
BMI (kg/m ²)	< 18.5	65	1.8	Qmax (mL/秒)	< 5	245	6.9	
	18.5 ≤ < 25.0	1,009	28.2		5 ≤	1,465	41.0	
	25.0 ≤ < 30.0	311	8.7		不明	1,867	52.2	
	30.0 ≤	25	0.7		Mean ± S.D.	9.6 ± 5.8		
不明	2,167	60.6	残尿量 (mL)	< 50	1,510	42.2		
合併症	無	1,406		39.3	50 ≤	1,041	29.1	
	有	2,168		60.6	不明	1,026	28.7	
	腎疾患	57		1.6	Mean ± S.D.	67.7 ± 113.0		
	肝疾患	74	2.1	前立腺体積 (mL)	< 30	979	27.4	
	心疾患	261	7.3		30 ≤	1,461	40.8	
	高血圧	1,130	31.6		不明	1,137	31.8	
	糖尿病	392	11.0		Mean ± S.D.	37.1 ± 20.5		
高脂血症	380	10.6	投与期間 (日)	≤ 1カ月	347	9.7		
不明	3	0.1		1 < ≤ 3カ月	490	13.7		
罹病期間 (年)	< 1	1,190		33.3	3 < ≤ 6カ月	359	10.0	
	1 ≤ < 3	1,013		28.3	6 < ≤ 12カ月	392	11.0	
	3 ≤ < 5	502		14.0	12 < ≤ 24カ月	479	13.4	
	5 ≤ < 10	397		11.1	24 < ≤ 36カ月	431	12.0	
	10 ≤	188		5.3	36カ月 <	1,079	30.2	
不明	287	8.0	Mean ± S.D.	576.1 ± 467.2				
本剤投与前の 前立腺肥大症 治療薬	無	2,076	58.0	1日平均投与量 (mg)	< 4 mg	20	0.6	
	有	1,495	41.8		4 mg	407	11.4	
不明	6	0.2	4 mg < < 8 mg		268	7.5		
併用薬	無	1,379	38.6		8 mg	2,882	80.6	
	有	2,197	61.4		8 mg <	0	0.0	
不明	1	0.0	Mean ± S.D.	7.4 ± 1.4				

歳, 65歳以上の高齢者が79.3%を占めていた。合併症を有する患者は60.6%であり, 生活習慣病である高血圧(31.6%), 糖尿病(11.0%)および高脂血症(10.6%)の合併比率が高かった。I-PSSトータルスコアの重症度は, 重症34.4%, 中等症50.9%, 軽症5.4%であった。QOLスコアの重症度

は, 重症48.1%, 中等症41.3%, 軽症1.0%であった。

3. 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表1に示した。投与期間は576.1 ± 467.2日であった。観察期間を通じての1日平均投与量は8 mgの症例が80.6%を占めてお

表2 時期別投与中止状況 (安全性解析対象症例)

観察時期		投与6カ月以内	投与12カ月以内	全観察期間
投与中止例数		1,200 (100.0)	1,590 (100.0)	2,325 (100.0)
中止理由	① 有害事象発現	265 (22.1)	331 (20.8)	434 (18.7)
	うち、副作用発現	231 (19.3)	262 (16.5)	295 (12.7)
	② 効果不十分	240 (20.0)	324 (20.4)	492 (21.2)
	うち、侵襲的治療へ移行 (TURP 等)	66 (5.5)	109 (6.9)	208 (8.9)
	うち、他の排尿障害治療薬へ切り替え	142 (11.8)	174 (10.9)	234 (10.1)
	③ 症状改善	141 (11.8)	203 (12.8)	286 (12.3)
④ その他 (来院せず等)		554 (46.2)	732 (46.0)	1,113 (47.9)

() は各観察期間における投与中止例数に占める割合 (%)

り、4 mg の症例は 11.4% であった。1 日平均投与量が 8 mg を超えて使用された症例は収集されなかった。

時期別の投与中止状況を表 2 に示した。安全性解析対象症例 3,577 例において全観察期間中に投与中止に至った症例は 65.0% (2,325 例) であり、中止理由別の内訳は、効果不十分 21.2%、有害事象発現 18.7%、症状改善 12.3%、その他 (来院せず等) 47.9% であった。効果不十分による中止例のうち、経尿道的前立腺切除術 (TURP) 等の侵襲的治療へ移行した症例は 8.9%、他の排尿障害治療薬へ切り替えた症例は 10.1%、有害事象発現による中止例のうち、副作用発現により中止された症例は 12.7% であった。

投与中止例のうち 51.6% (1,200 例 / 2,325 例) が投与後 6 カ月以内に中止されていた。中止理由別に投与後 6 カ月以内に中止された症例の割合をみると、効果不十分 48.8% (240 例 / 492 例)、副作用発現 78.3% (231 例 / 295 例)、症状改善 49.3% (141 例 / 286 例) であり、副作用発現による中止率は特に高かった。

4. 安全性

1) 副作用の発現状況

副作用の発現状況を表 3 に示した。安全性解析対象症例 3,577 例中、副作用は 410 例 517 件認められ、副作用発現率は 11.46% であった。

発現率 0.1% 以上の副作用は、下痢 2.88%、射精障害 (逆行性射精症、射精不能を含む、以下同様) 2.85%、浮動性めまい 1.15%、鼻閉 1.03%、口渇 0.92%、体位性めまい 0.89%、腹部不快感および

表3 副作用の発現状況 (安全性解析対象症例)

調査症例数	3,577	
副作用の発現症例数	410	
副作用の発現件数	517	
副作用の発現症例率 (%)	11.46	
副作用の種類 (発現率 0.1% 以上)	発現 件数	発現率 (%)
神経系障害		
浮動性めまい	41	1.15
体位性めまい	32	0.89
血管障害		
低血圧	4	0.11
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻閉	37	1.03
胃腸障害		
腹部不快感	10	0.28
便秘	10	0.28
下痢	103	2.88
胃炎	4	0.11
肝胆道系障害		
肝機能異常	4	0.11
皮膚および皮下組織障害		
発疹	7	0.20
腎および尿路障害		
緊張性膀胱	5	0.14
生殖系および乳房障害		
射精障害 ¹⁾	102	2.85
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	5	0.14
口渇	33	0.92

MedDRA/J Ver.15.1

¹⁾ 射精障害 85 件、逆行性射精症 16 件および射精不能 1 件を合算した。

表4 重篤な副作用一覧

副作用名	年齢	合併症	発現時 投与量 (mg/日)	発現まで の日数	本剤処置	転帰	本剤との 因果関係 (医師判断)	本剤以外の要因 (合併症・併用薬等)
胆道新生物	79	不眠症	8	240	継続	回復	関連不明	なし
膀胱癌	72	なし	8	161	中止	回復	関連不明	なし
急性心筋梗塞	76	高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 慢性胃炎, 高尿酸血症	8	508	中止 (他院にて 継続)	軽快	可能性小	高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙
狭心症	83	慢性腎不全	8	247	継続	軽快	可能性小	心筋梗塞, 加齢
鼻閉	76	なし	4	1	中止	回復	可能性小	花粉症
肝機能異常	72	頻尿	8	309	中止	回復	可能性小	セルニチンポーレン エキス, フラボキサート 塩酸塩製剤
紅斑性皮疹	70	高血圧, 脳梗塞後遺症	8	120	中止	軽快	可能性小	なし
腰椎骨折	87	高血圧, アルツハイマー病	8	932	中止	軽快	可能性小	なし
半月板障害	78	糖尿病, 過活動膀胱	8	108	中止	軽快	関連不明	なし
食道癌	76	前立腺癌	8	883	中止	不明	関連不明	不明
大腸癌	57	高血圧	8	166	中止	未回復	関連不明	なし
糖尿病	88	高血圧, 糖尿病, 狭心症, 高尿酸血症, 胃炎, 便秘症, 前立腺炎	8	57	継続	不明	関連不明	糖尿病
パーキンソン病	82	高血圧, パーキンソン病, 狭心症	8	356	中止	不明	可能性小	体調不良
心筋梗塞	80	高血圧	8	5	中止	不明	関連不明	なし
慢性腎不全	75	胃癌	4	824	中止	不明	関連不明	胃癌, テガフル (腸溶)・ウラシル 配合顆粒剤
呼吸不全	85	高血圧, 神経因性膀胱, 不整脈, 脳梗塞, 慢性呼吸不全	8	5	中止	死亡	関連不明	慢性呼吸不全, 肺炎 (感染性)
ネフローゼ症候群	79	高血圧, 不眠症, 胃潰瘍, 完全房室ブロック, 気管支喘息, ネフローゼ, 便秘症, 脳梗塞	8	647	中止	死亡	関連不明	なし

便秘各 0.28%, 発疹 0.20%, 緊張性膀胱および倦怠感各 0.14%, 低血圧, 胃炎および肝機能異常各 0.11%であった。

(1) 重篤な副作用

重篤な副作用は, 17例17件であった(表4)。胆道新生物, 膀胱癌, 急性心筋梗塞, 狭心症, 鼻閉, 肝機能異常, 紅斑性皮疹, 腰椎骨折, 半月板障

害は, いずれも回復または軽快しており, 調査担当医師により本剤との因果関係は「可能性小」または「関連不明」と判定された。食道癌, 大腸癌, 糖尿病, パーキンソン病, 心筋梗塞および慢性腎不全は, 合併症・併用薬等の本剤以外の要因との関連性, 発現時期, 副作用治療のための転院による情報不足等を勘案し, 調査担当医師により本剤との因果

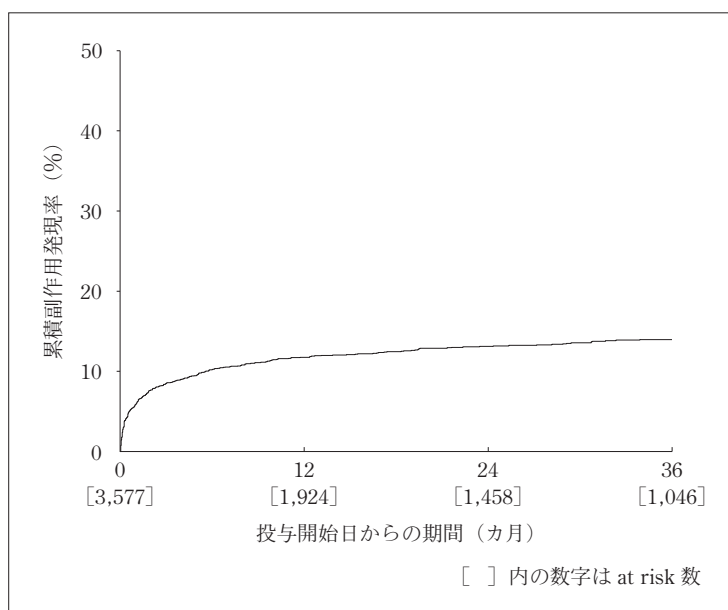


図2 累積副作用発現率

関係は「可能性小」または「関連不明」と判定された。死亡に至った2件の副作用のうち、呼吸不全は、合併症の肺結核による慢性呼吸不全により肺炎の重症化を招いたものであった。調査担当医師により、本剤の影響による可能性は非常に低いが本剤投与開始直後の発現であったため、本剤との因果関係は「関連不明」と判定された。ネフローゼ症候群は、本剤投与開始から約1年9カ月後に認められ、合併症のネフローゼの悪化として報告された。本剤の投与は中止され、約1カ月後、透析後に血圧低下、呼吸停止となり、死亡に至った。調査担当医師により、本剤の影響による可能性はきわめて低いが他の併用薬との関連性も不明であったため、本剤との因果関係は「関連不明」と判定された。

(2) 長期投与時の副作用発現状況

副作用の累積発現率を図2に示した。投与6カ月後、12カ月後、36カ月後における副作用の累積発現率は、それぞれ10.04%、11.76%、14.05%であり、長期投与に伴う副作用発現率の明らかな上昇は認められなかった。

本剤投与後12カ月以内に発現した副作用は464件であり、その内訳は下痢、射精障害が各96件、浮動性めまい36件、鼻閉35件、口渴32件、体位性めまい24件、腹部不快感10件等であった。本剤投与後12カ月を超えて発現した副作用は53件であり、体位性めまい8件、下痢7件、射精障害6

件、浮動性めまい5件、鼻閉、緊張性膀胱、勃起不全および血中乳酸脱水素酵素増加が各2件等であった。

2) 患者背景別副作用発現状況

患者背景別の副作用発現状況を表5に示した。年齢については、若年層で発現率が高い傾向がみられ、高齢者と非高齢者の副作用発現率は各々10.19%、16.33%であり有意差が認められた ($p < 0.001$)。本剤の使用成績調査⁷⁾において年齢層別の発現率に差が認められた射精障害について検討した結果、高齢者と非高齢者における射精障害発現率は各々1.69%、7.29%であり、有意差が認められた ($p < 0.001$) が、射精障害を除いた副作用発現率は各々8.67%、9.72%であり、差は認められなかった ($p = 0.384$)。合併症の有無については、合併症有12.36%、合併症無10.10%であった ($p = 0.041$)。前治療薬の有無については、前治療薬有13.65%、前治療薬無9.87%であった ($p < 0.001$)。1日平均投与量については、「4 mg 未満」20.00%、「4 mg」14.50%、「4 mg 超 8 mg 未満」23.51%、「8 mg」9.85%であった ($p < 0.001$)。

5. 有効性

1) I-PSS

(1) I-PSS 各項目のスコア推移

有効性解析対象症例3,381例のうち、I-PSSの各項目について本剤投与前後のデータが確認できた症

表5 患者背景別副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

項 目	症 例 数	副 作 用		検定結果		
		発現症例数	発現率 (%)			
症例数計	3,577	410	11.46			
年 齢 (歳)	< 40	1	0	0.00	p < 0.001 ¹⁾	
	40 ≤ < 50	9	4	44.44		
	50 ≤ < 60	262	42	16.03		
	60 ≤ < 70	1,148	145	12.63		
	70 ≤ < 80	1,623	176	10.84		
	80 ≤	534	43	8.05		
	非高齢者 (65歳未満) 高齢者 (65歳以上)	741 2,836	121 289	16.33 10.19	p < 0.001 ²⁾	
合 併 症	無 有	1,406 2,168	142 268	10.10 12.36	p = 0.041 ²⁾	
	腎疾患	無 有	3,517 57	402 8	11.43 14.04	p = 0.528 ²⁾
		肝疾患	無 有	3,500 74	402 8	
	心疾患		無 有	3,313 261	380 30	11.47 11.49
		高血圧	無 有	2,444 1,130	266 144	10.88 12.74
	糖尿病		無 有	3,182 392	365 45	11.47 11.48
		高脂血症	無 有	3,194 380	357 53	11.18 13.95
	不 明		3	0	0.00	
	本剤投与前の 前立腺肥大症治療薬	無 有	2,076 1,495	205 204	9.87 13.65	p < 0.001 ²⁾
		不 明	6	1	16.67	
併 用 薬		無 有	1,379 2,197	154 256	11.17 11.65	
	不 明	1	0	0.00		
	1日平均投与量	< 4 mg 4 mg 4 mg < < 8 mg 8 mg	20 407 268 2,882	4 59 63 284	20.00 14.50 23.51 9.85	p < 0.001 ¹⁾

¹⁾: χ^2 検定 ²⁾: Fisher 直接確率計算法

例 (2,041 例～2,451 例) の投与開始時から投与 36 カ月後までの推移を図 3-1～図 3-3 に示した。I-PSS トータルスコア (図 3-1) は、投与開始時 17.8 ± 6.7 , 3 カ月後 11.6 ± 6.2 , 12 カ月後 9.9 ± 6.0 , 36 カ月後 8.5 ± 6.3 であり、投与開始時と比較して投与 3 カ月後から投与 36 カ月後まで有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。排尿症状 (尿線途

絶, 尿勢低下, 腹圧排尿の合計) (図 3-2), 蓄尿症状 (昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿の合計) (図 3-3) および I-PSS 7 項目においても、投与 3 カ月後から投与 36 カ月後まで有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

また、投与開始時と最終評価時との比較においても、I-PSS の各項目について、投与後に有意な改善

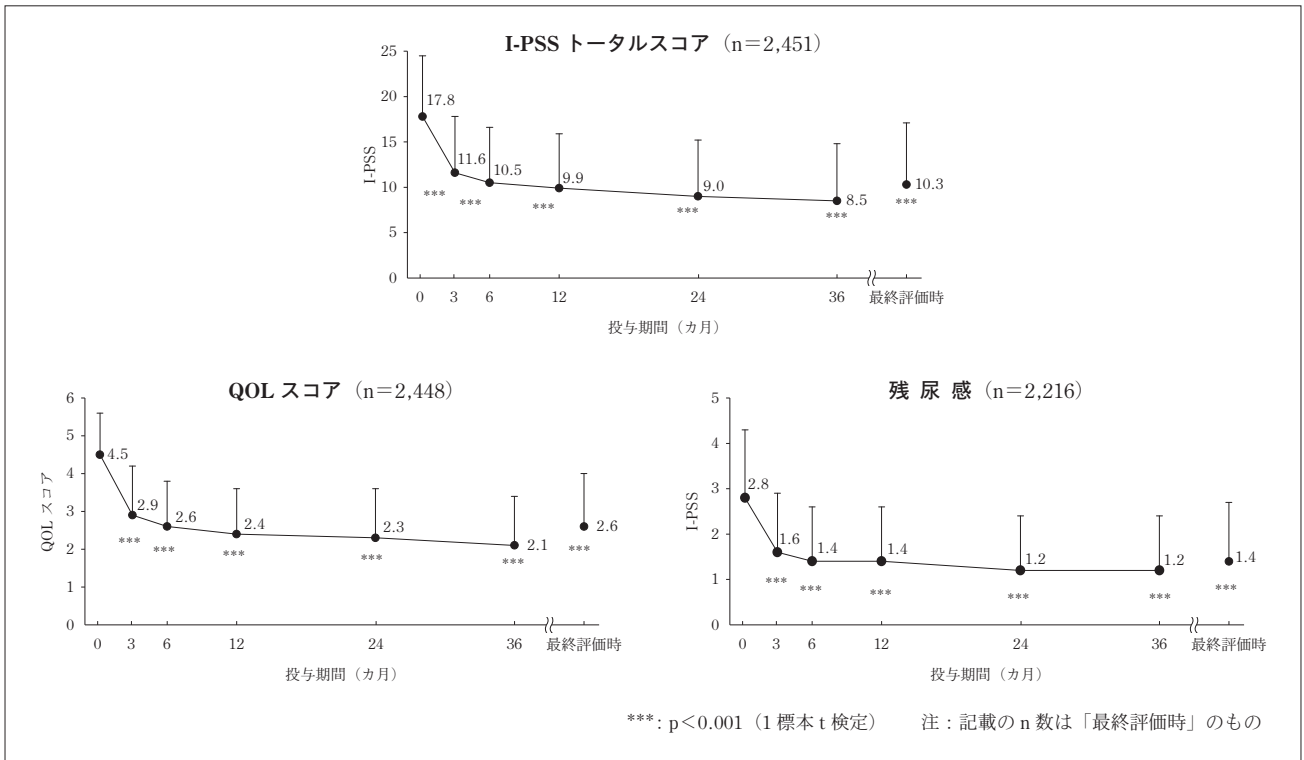


図 3-1 自覚症状の推移 ① [I-PSS トータルスコア, QOL スコア, 残尿感]

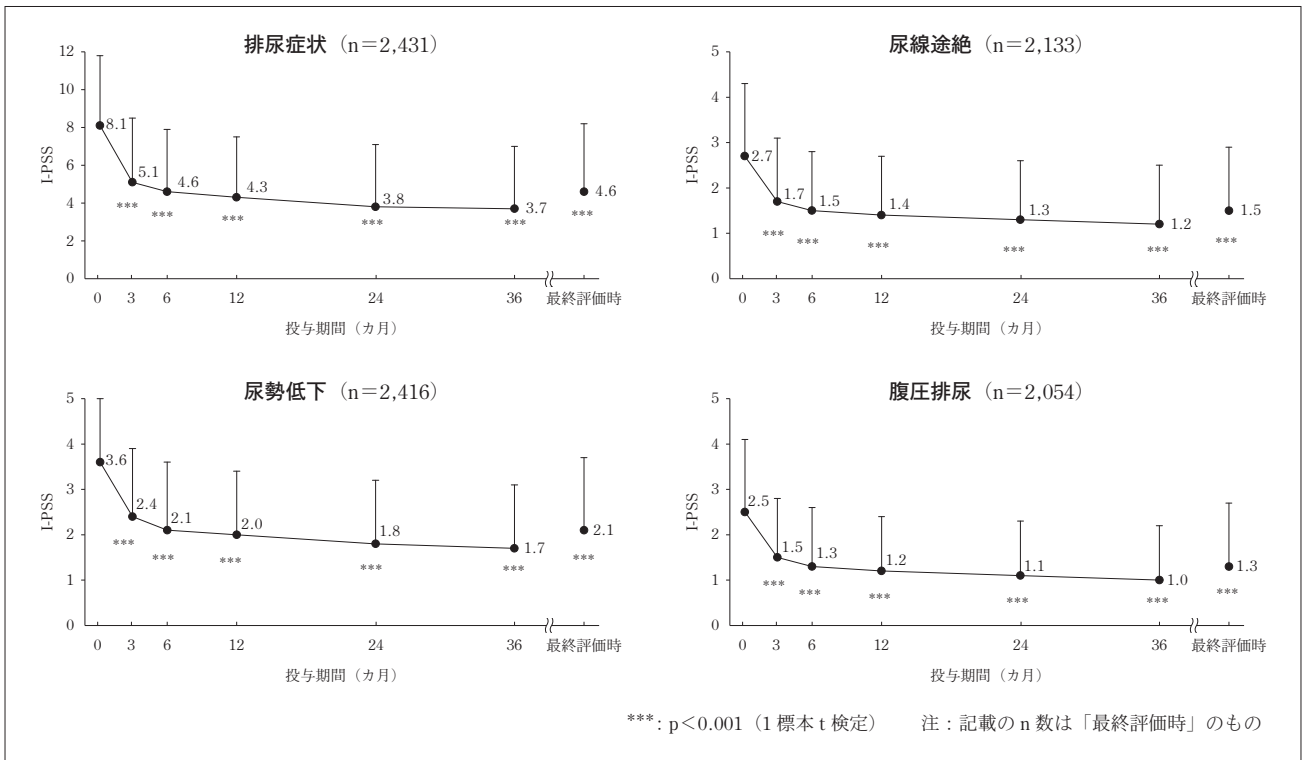


図 3-2 自覚症状の推移 ② [排尿症状, 尿線途絶, 尿勢低下, 腹圧排尿]

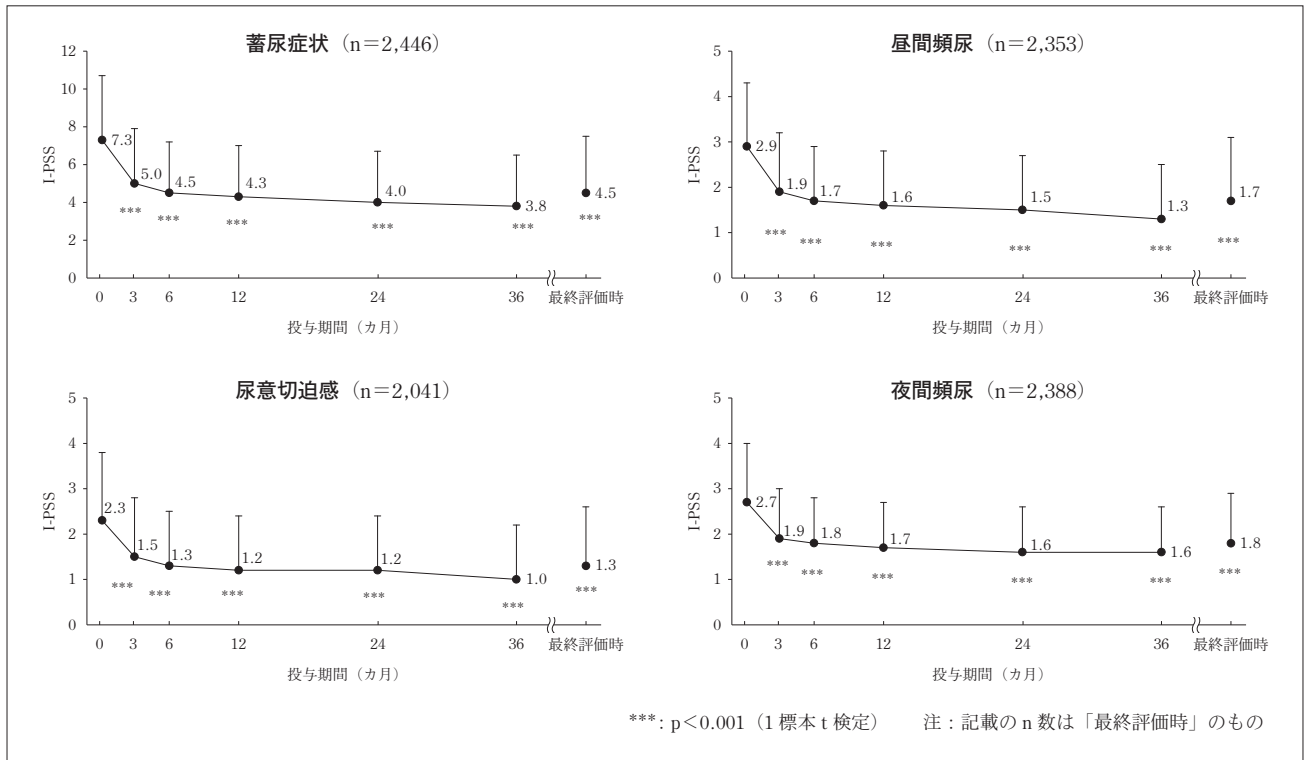


図 3-3 自覚症状の推移 ③〔蓄尿症状, 昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿〕

表 6 有効性評価項目の推移

項目	症例数 ¹⁾	投与開始時 (Mean ± S.D.)	最終評価時 (Mean ± S.D.)	変化量 (Mean ± S.D.)	検定結果 (1 標本 t 検定)
I-PSS トータルスコア	2,451	17.8 ± 6.7	10.3 ± 6.8	- 7.5 ± 7.3	p < 0.001
排尿症状 ²⁾	2,431	8.1 ± 3.7	4.6 ± 3.6	- 3.5 ± 4.0	p < 0.001
蓄尿症状 ³⁾	2,446	7.3 ± 3.4	4.5 ± 3.0	- 2.8 ± 3.3	p < 0.001
残尿感	2,216	2.8 ± 1.5	1.4 ± 1.3	- 1.4 ± 1.7	p < 0.001
昼間頻尿	2,353	2.9 ± 1.4	1.7 ± 1.4	- 1.2 ± 1.6	p < 0.001
尿線途絶	2,133	2.7 ± 1.6	1.5 ± 1.4	- 1.2 ± 1.8	p < 0.001
尿意切迫感	2,041	2.3 ± 1.5	1.3 ± 1.3	- 1.0 ± 1.6	p < 0.001
尿勢低下	2,416	3.6 ± 1.4	2.1 ± 1.6	- 1.5 ± 1.7	p < 0.001
腹圧排尿	2,054	2.5 ± 1.6	1.3 ± 1.4	- 1.2 ± 1.8	p < 0.001
夜間頻尿	2,388	2.7 ± 1.3	1.8 ± 1.1	- 0.9 ± 1.2	p < 0.001
QOL スコア	2,448	4.5 ± 1.1	2.6 ± 1.4	- 1.9 ± 1.6	p < 0.001
Qmax (mL/s)	935	9.5 ± 6.3	11.5 ± 7.4	1.9 ± 5.4	p < 0.001
残尿量 (mL)	1,456	73.3 ± 112.9	44.1 ± 79.1	- 29.2 ± 115.0	p < 0.001

¹⁾ I-PSS 各項目および QOL スコアは, 本剤投与前後のすべての値が 0 以外の症例について集計を行った。

²⁾ 排尿症状: 尿線途絶, 尿勢低下, 腹圧排尿の合計

³⁾ 蓄尿症状: 昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿の合計

が認められた (p < 0.001, 表 6)。I-PSS トータルスコアの重症度別にみると, 投与開始時は重症 38.4% (941 例 / 2,451 例), 中等症 56.2% (1,378 例 / 2,451 例), 軽症 5.4% (132 例 / 2,451 例), 最

終評価時は重症 10.2% (250 例 / 2,451 例), 中等症 49.6% (1,215 例 / 2,451 例), 軽症 40.2% (986 例 / 2,451 例) であった。

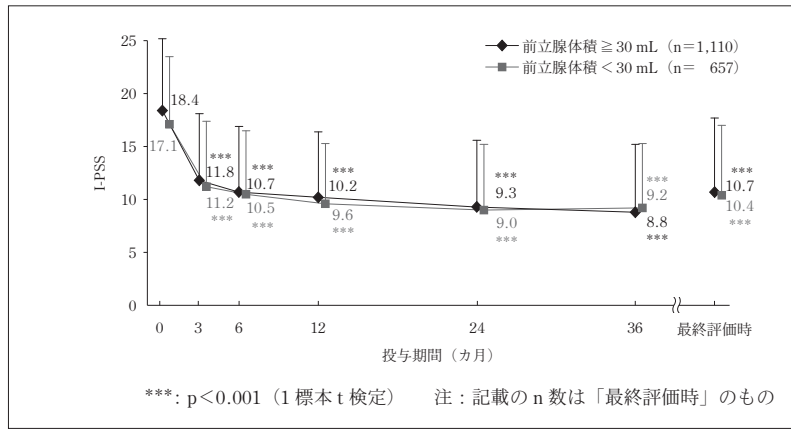


図4 前立腺体積 (投与開始時) 別の I-PSS トータルスコアの推移

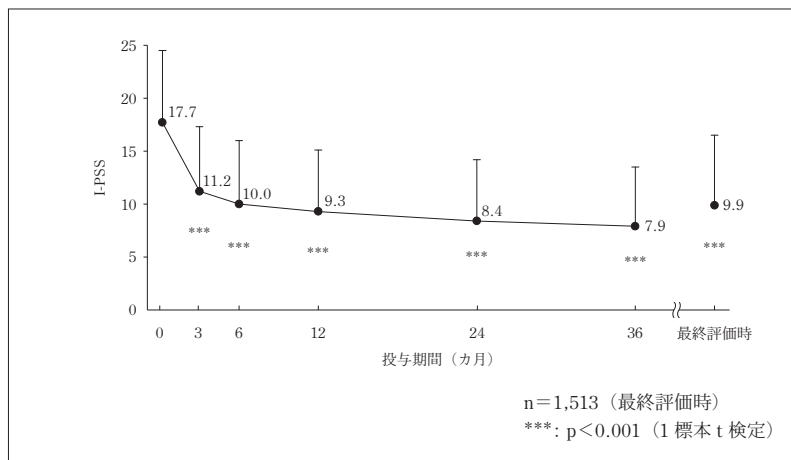


図5 本剤単独治療例における I-PSS トータルスコアの推移

(2) 前立腺体積別の I-PSS トータルスコアの推移

本剤投与開始時の前立腺体積別 (30 mL 以上, 30 mL 未満) に, I-PSS トータルスコアの投与開始時から投与 36 カ月後までの推移を図 4 に示した。前立腺体積 30 mL 以上および 30 mL 未満の症例における I-PSS トータルスコアは, それぞれ投与開始時 18.4 ± 6.8, 17.1 ± 6.4, 3 カ月後 11.8 ± 6.3, 11.2 ± 6.2, 12 カ月後 10.2 ± 6.2, 9.6 ± 5.7, 36 カ月後 8.8 ± 6.4, 9.2 ± 6.1 であり, いずれの層においても投与開始時と比較して投与 3 カ月後から投与 36 カ月後まで有意な改善が認められた (p < 0.001)。前立腺体積 40 mL 以上および 40 mL 未満の症例においても同様の傾向が認められた (データ記載せず)。

(3) 本剤単独治療例における I-PSS トータルスコアの推移

観察期間中に本剤以外の排尿障害治療薬が使用さ

れなかった症例 (本剤単独治療例) における, I-PSS トータルスコアの投与開始時から投与 36 カ月後までの推移を図 5 に示した。投与開始時 17.7 ± 6.8, 3 カ月後 11.2 ± 6.1, 12 カ月後 9.3 ± 5.8, 36 カ月後 7.9 ± 5.6 であり, 投与開始時と比較して投与 3 カ月後から投与 36 カ月後まで有意な改善が認められた (p < 0.001)。

2) QOL スコア

有効性解析対象症例 3,381 例のうち, 本剤投与前後の QOL スコアが確認できた 2,448 例の投与開始時から投与 36 カ月後までの推移を図 3-1 に示した。投与開始時 4.5 ± 1.1, 3 カ月後 2.9 ± 1.3, 12 カ月後 2.4 ± 1.2, 36 カ月後 2.1 ± 1.3 であり, 投与開始時と比較して, 投与 3 カ月後から投与 36 カ月後まで有意な改善が認められた (p < 0.001)。

3) Qmax

有効性解析対象症例 3,381 例のうち, 本剤投与前

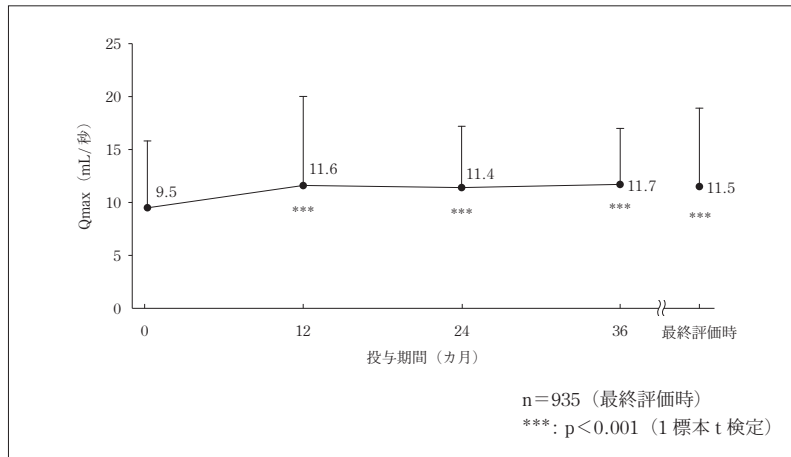


図6 Qmaxの推移

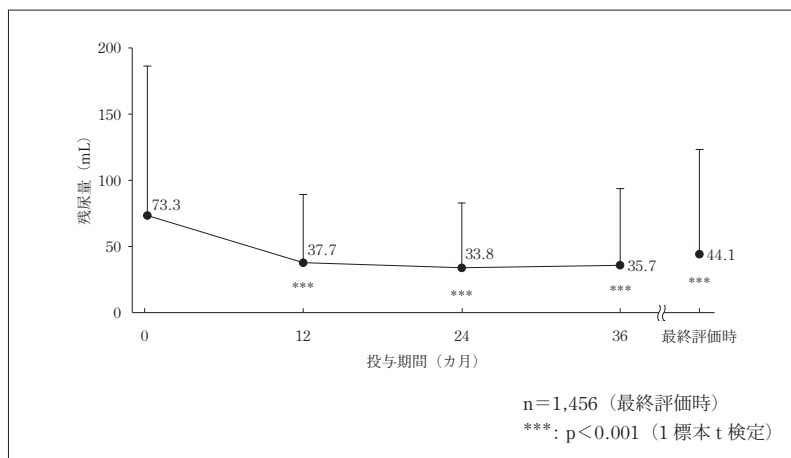


図7 残尿量の推移

後のQmaxが確認できた935例の投与開始時から投与36カ月後までの推移を図6に示した。投与開始時9.5±6.3 mL/秒, 12カ月後11.6±8.4 mL/秒, 36カ月後11.7±5.3 mL/秒であり, 投与開始時と比較して, 投与12カ月後から投与36カ月後まで有意な改善が認められた (p<0.001)。

4) 残尿量

有効性解析対象症例3,381例のうち, 本剤投与前後の残尿量が確認できた1,456例の投与開始時から投与36カ月後までの推移を図7に示した。投与開始時73.3±112.9 mL, 12カ月後37.7±51.5 mL, 36カ月後35.7±58.0 mLであり, 投与開始時と比較して, 投与12カ月後から投与36カ月後まで有意な改善が認められた (p<0.001)。

5) 全般改善度

有効性解析対象症例3,381例における全般改善度は, 「改善」42.2% (1,426例), 「やや改善」34.3%

(1,160例)であり, 「やや改善」以上が76.5% (2,586例)であった。

IV. 考 察

本剤のBPH患者に対する安全性および有効性は, 開発時において最長12カ月まで確認されているが, 更に12カ月を超える長期使用実態下における安全性および有効性を把握するため, 観察期間36カ月間の本調査を実施した。

安全性解析対象症例は3,577例, 有効性解析対象症例は3,381例であった。観察期間中の中止・脱落による評価例数の減少は認められたものの, 計画の500例を上回る24カ月観察症例が収集され, 最長36カ月までの収集情報に基づく評価分析を行った。

本調査における副作用発現率は11.46%であり, 先に報告した観察期間12週間の使用成績調査の11.19%と同程度であった⁷⁾。主な副作用は, 下痢,

射精障害、浮動性めまい、鼻閉、口渇、体位性めまい等であり、承認時までの臨床試験および使用成績調査の結果と同様であった^{5)~8)}。重篤な副作用は17例17件報告されたが、本剤との明らかな関連性が示唆される事象はなく、現時点では安全性上、特に問題はないものと考えられた。

投与6カ月後、12カ月後、36カ月後における副作用の累積発現率は、それぞれ10.04%、11.76%、14.05%であり、第Ⅲ相長期投与試験における投与6カ月後および投与12カ月後の副作用の累積発現率を超えるものではなかった⁶⁾。また、副作用の多くは本剤投与後6カ月以内に発現しており、12カ月を超える期間において副作用発現率の明らかな上昇は認められなかった。個別の副作用について、本剤投与後12カ月を超えて2件以上発現した事象は、体位性めまい、下痢、射精障害、浮動性めまい、鼻閉、緊張性膀胱、勃起不全、血中乳酸脱水素酵素増加であり、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。これらの副作用のうち、本剤投与12カ月を超える期間にのみ発現が認められた副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加2件であったが、発現以前に臨床検査が実施されていないこと、臨床症状を伴わず本剤投与を継続したまま回復が認められたことから、特に問題はないものと考えられた。

患者背景別の副作用発現状況については、年齢、合併症の有無、前治療薬の有無および1日平均投与量に差が認められた。年齢については、性的活動期にある症例が多い非高齢者で射精障害の発現率が高かったことが影響を及ぼしたものと考えられた。合併症の有無については個々の合併症の有無別では差がないことが確認された。なお、BPHは高血圧、高血糖および脂質異常症との関連性が指摘されている⁹⁾。本調査において生活習慣病を合併している割合は、高血圧31.6%、糖尿病11.0%、高脂血症10.6%であったが、これらの生活習慣病を合併する患者においても、本剤の長期投与による副作用発現への影響は小さいと考えられた。前治療薬の有無については、有無別の患者背景および副作用の種類に明らかな偏りは認められず原因の特定には至らなかったが、前治療薬有の副作用発現率は13.65%であり、全体の副作用発現率に比して高いものではなかった。1日平均投与量については、副作用発現後

に減量処置を行った症例が「4 mg未満」または「4 mg超8 mg未満」の層に含まれているため、発現率に差が認められたと推察される。

本調査では、BPHの自覚症状評価に一般的に用いられているI-PSSおよびQOLスコアに加え、他覚所見の尿流測定および残尿量についても長期投与時の有効性評価を行った。

I-PSS トータルスコア、排尿症状、蓄尿症状、I-PSS 7項目およびQOLスコアについては、第Ⅲ相長期投与試験と同様に、投与12カ月後まで持続した改善が認められ、更に、その後も投与36カ月後まで良好な改善効果が維持された。本剤投与前後のI-PSS トータルスコアの重症度については、投与開始時に38.4%を占めた重症例は最終評価時に10.2%まで減少し、投与開始時5.4%であった軽症例は最終評価時に40.2%まで増加しており、本剤による改善効果が認められた。

日常診療下においては、患者の状態に応じて様々な組み合わせによる薬物治療が実施されているため、観察期間中に本剤以外の排尿障害治療薬が使用されなかった症例において、本剤投与前後のI-PSS トータルスコアの推移を検討した結果、本剤の単独治療においても投与36カ月後まで症状改善効果が持続することが示された。また、初診時31 mL以上の前立腺体積はBPHの症状進行、侵襲的治療への移行等に有意に関与しているとの報告¹⁰⁾もあるが、今回、投与開始時の前立腺体積30 mL以上の層においても投与期間を通じて症状の増悪は認められず、前立腺体積にかかわらず、長期にわたり本剤の症状改善効果が維持されることが確認された。

Qmax および残尿量についても、投与開始時に比して投与12カ月後に有意な改善が認められ、その後も投与36カ月後まで良好な改善効果が維持された。

以上の結果から、本剤の長期使用実態下における安全性および有効性が示された。

V. ま と め

BPHに伴う排尿障害の改善を目的とした患者を対象として、ユリーフ[®]の製造販売後の長期使用実態下における安全性および有効性に関する問題点の把握を目的とした特定使用成績調査を実施した。

1. 安全性解析対象症例は3,577例、有効性解析対

象症例は3,381例であった。

2. 副作用発現率は11.46% (410例/3,577例), 主な副作用は, 下痢, 射精障害, 浮動性めまい, 鼻閉, 口渇, 体位性めまい等であり, 副作用の種類は, 承認時までの臨床試験および使用成績調査と同様であった。
3. 重篤な副作用は17例17件認められ, いずれの事象も調査担当医師により本剤との因果関係は「可能性小」または「関連不明」と判定された。
4. 本剤の36カ月間の長期投与に伴う副作用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副作用は認められなかった。
5. 患者背景別の副作用発現状況については, 年齢, 合併症の有無, 前治療薬の有無および1日平均投与量において差が認められたが, 安全性上特に問題となる背景要因はみられなかった。
6. I-PSS, QOLスコア, Qmaxおよび残尿量について, 投与後36カ月にわたり良好な改善効果が維持された。
7. 本剤の単独治療により, 投与後36カ月にわたりI-PSSトータルスコアの改善効果が維持された。
8. 投与開始時の前立腺体積にかかわらず, 投与後36カ月にわたりI-PSSトータルスコアの改善効果が維持された。
9. I-PSSトータルスコアの重症度について, 本剤投与後に重症例の減少および軽症例の増加が認められた。

以上の結果から, 本剤は長期使用実態下において忍容性が高く, BPHに伴う排尿障害を有する幅広い患者層に有用な薬剤であることが確認された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり, ユリーフ®特定使用成績調査にご

協力を賜り, 貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会 編: 前立腺肥大症診療ガイドライン, リッチヒルメディカル株式会社, 2011
- 2) Murata S, Taniguchi T, Takahashi M, et al: Tissue selectivity of KMD-3213, an α_1 -adrenoreceptor antagonist, in human prostate and vasculature. *J Urol* **164**: 578-583, 2000
- 3) 立道 聡, 小林久美, 前澤綾香, 他: シロドシン (KMD-3213) の α_1 -アドレナリン受容体サブタイプ選択性及び臓器特異性. *薬学雑誌* **126**: 209-216, 2006
- 4) Shibata K, Foglar R, Horie K, et al: KMD-3213, a novel, potent, α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human α_1 -adrenoceptors and native tissues. *Mol Pharmacol* **48**: 250-258, 1995
- 5) Kawabe K, Yoshida M, and Homma Y; for the Silodosin Clinical Study Group: Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* **98**: 1019-1024, 2006
- 6) 河邊香月, 吉田正貴, 荒川創一, 竹内秀雄; シロドシン臨床試験グループ: 新規 α_{1A} 選択的アドレナリン受容体遮断薬シロドシンの前立腺肥大症に伴う下部尿路機能障害に対する長期投与時の評価—第III相長期投与試験—. *泌尿器外科* **19**: 153-164, 2006
- 7) 岩佐康弘, 水谷英樹, 遠藤宏明, 他: ユリーフ®カプセル (一般名: シロドシン) の製造販売後調査—使用成績調査—. *診療と新薬* **47**: 304-317, 2010
- 8) ユリーフ®錠 2 mg, ユリーフ®錠 4 mg 添付文書 (2009年6月改訂・第2版)
- 9) Nandeesh H: Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *Int Urol Nephrol* **40**: 649-656, 2008
- 10) Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al; MTOPS RESEARCH Group: Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* **175**: 1422-1426, 2006