

選擇性 α1A-adrenergic receptor 阻斷劑
前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙改善藥

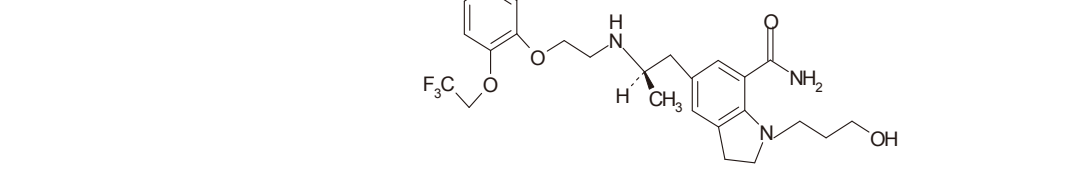
衛部藥製字第059281號
本藥須由醫師處方使用

## “生達” 迅攝康<sup>®</sup> 膠囊4毫克 Siliflo Capsules 4 mg “Standard”

**[ 成分 ]**每粒膠囊含有 Silodosin..... 4 mg.

**[ 賦形劑 ]** Hydroxypropyl Cellulose-L、Mannitol、Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose、Sodium Lauryl Sulfate、Talc、Magnesium Stearate、Purified Water、Gelatin、Titanium Dioxide、Sodium Lauryl Sulfate、Purified Water

**[ 說明 ]** Silodosin 為一種選擇性 α<sub>1A</sub>-adrenergic receptor 阻斷劑。化學名稱：1-(3-Hydroxypropyl)-5-[ (2R)-2-( (2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl) amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide 分子式：C2sH32F3N3O4。分子量為495.53。結構式：



Silodosin 為白色至微黃粉末，熔點為105℃~109℃，極易溶於醋酸，易溶於酒精，極微溶於水。

**[ 適應症 ]** 前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。說明：本品不可用來治療高血壓。<**與適應症有關之使用上注意處**> 本品以射精障礙為常見的特定副作用。本品使用時要充分權衡其風險，並對病患詳細說明副作用情況。（請參考「注意事項」與「副作用」段落）**[ 用法-用量 ]** 本藥須由醫師處方使用。通常，成人以 1 日2 次，1 次4 毫克於早晚餐後口服投與本品，並且依病患症狀可適當減少劑量。<**與用法用量有關之使用上注意處**>

腎功能障礙：中度腎功能障礙者(CCr 30-50 mL/min)服用本品已有Silodosin 血中濃度上昇的報告。中度腎功能障礙者，建議以低劑量(1 次2 mg，1 日2 次)作為治療的開始劑量。輕度腎功能障礙者(CCr 50-80 mL/min)無須調整劑量。（請參考「藥物動力學」段落）。肝功能障礙：嚴重肝功能障礙者(Child-Pugh score≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於嚴重肝功能障礙者(請參考「禁忌」段落)。中度及輕度肝功能障礙者(Child-Pugh score= 7~9)無須調整劑量。

**[ 禁忌 ] (對下列患者禁止投與)依文獻記載**

- 已知對本品成分有過敏歷史的患者。
- 嚴重腎功能障礙者(CCr <30 mL/min)。
- 嚴重肝功能障礙者(Child-Pugh score≥10)。
- 與強效CYP3A4 抑制劑(如ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用(請參考「交互作用」段落)。

**[ 注意事項 ]依文獻記載**

- 本品剛開始使用時，可能引起起立性低血壓，因此服用本品的初期，患者駕駛車輛、操作機械或從事較危險的工作時須小心。
- 中度腎功能障礙者，有silodosin 血中濃度上昇的報告，須調整劑量(請參考「與用法用量有關之使用上注意處」部分)]。
- 嚴重肝功能障礙者(Child-Pugh score≥10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於嚴重肝功能障礙者。
- 禁止與強效CYP3A4 抑制劑(如ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用。
- Silodosin 和其他α-阻斷劑的藥效交互作用情形尚未確定。但是交互作用是可以預期的。因此Silodosin 不應該和其他α-阻斷劑併用。使用本品之前，請先詢問病患有無服用降壓劑，若有服用者，需小心併用時的血壓變化，若發生起立性低血壓時，請降低劑量或停用本品並作適當處置。
- 前列腺癌及良性前列腺肥大症常常有相同的徵狀，因此良性前列腺肥大症患者，須確實檢查以排除前列腺癌的可能性，再使用本品。
- 手術中虹膜鬆弛症候群(Intraoperative floppy iris syndrome)在一些正服用或術前有服用α-adrenergic receptor 阻斷劑的病患進行白內障手術時會發生。服用本品的病患應被告知，若進行白內障手術須告知其眼科醫師有服用本品的情形。
- 臨床試驗未觀察到有實驗室檢值之干擾。服用本品長達52週對prostate-specific antigen(PSA)沒有影響。

**[ 交互作用 ]依文獻記載**

Silodosin主要經過cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)、UDP-glucuronosyltransferase、alcoholdehydrogenase、和aldehyde dehydrogenase代謝(請參考「藥物動力學」段落)。與強效阻斷CYP3A4活性的藥物併用時，可能會使Silodosin代謝受阻，可能會造成Silodosin血中濃度的上昇。體外試驗顯示silodosin 不會誘導或抑制cytochrome P450酵素系統。

- 併用Digoxin 16位健康成年男性同時服用一天2次一次silodosin 4 mg 與一天一次digoxin 0.25 mg，連續服用8天，確認silodosin對digoxin的藥物動力學無影響。
- 併用PDE-5的抑制劑 24位健康成年男性同時服用100 mg sildenafil 或20 mg tadalafil 和silodosin，併服PDE-5的抑制劑組比單獨服用silodosin組，有較多起立性低血壓的測試反應，但併服PDE-5的抑制劑組的受試者並未有起立性低血壓的症狀或頭暈案例報告出來。
- 與下列藥物併用時須注意

藥品名稱	臨床症狀/處理方式	作用機轉與危險因子
降壓藥	既然可能會有起立性低血壓發生，應該注意是否需要降低劑量。	服用降壓劑患者會降低站立時調整血壓的能力。
中度CYP3A4的抑制劑如 diltiazem, erythromycin, verapamil	當併用時可能會使得silodosin的血中濃度上昇，併用時要注意病患是否有副作用。	中度CYP3A4的抑制劑抑制CYP3A4，與這些藥物合併服用可能造成silodosin血漿濃度上昇。
強效的P-glycoprotein的抑制劑：cyclosporine	當併用時可能會使得silodosin的血中濃度上昇，故不建議併用。	Silodosin為P-glycoprotein的substrate，合併服用可能造成silodosin血漿濃度上昇。
其他的α-adrenergic receptor阻斷劑	可能會有起立性低血壓發生，故不應該與silodosin併用。	藥理機轉會有交互作用，起立性低血壓作用增強。

- 與食物之交互作用 中度脂肪及中度熱量的食物對silodosin 的藥動學參數有影響，三個不同的試驗所得數據顯示silodosin 的Cmax約降低18-43%，AUC 約降低4-49%。由於安全性及有效性的臨床試驗執行中，silodosin 皆有和食物併服，因此應指導病患與食物併服，以降低副作用產生的風險。

**[ 副作用 ]依文獻記載**

直到2006年取得許可前，在日本所執行臨床試驗之873位受試者中有391位(44.8%)有副作用報告。常見副作用為射精障礙(逆行性射精等)150例(17.2%)、口渴50例(5.7%)、下痢35例(4.0%)、軟便34例(3.9%)、起立時有頭暈31例(3.6%)、鼻塞29例(3.3%)、頭暈23例(2.6%)、搖晃感22例(2.5%)、頭痛19例(2.2%)。在853位受試者中有185位(21.7%)有生化檢驗值異常。主要異常為三酸甘油酯值上昇62例(7.4%)、CRP值上昇21例(3.9%)、ALT(GPT)值上昇20例(2.3%)、AST(GOT)值上昇19例(2.2%)、γ-GTP值上昇19例(2.2%)。

在臨床三期雙盲比較性試驗的175位受試者中39位(22.3%)有射精障礙(逆行性射精等)的報告。

(1). 臨床有意義的副作用

- 失神-失去意識(頻度不明)：曾有類似藥物因低血壓而造成短暫失去意識情況發生。故使用本劑時需要小心監測病患情況，若有任何異常發生時請停藥並作適當處置。
- 肝功能障礙、黃疸(頻度不明)：曾有類似藥物會使得AST(GOT)及ALT(GPT)值上昇情況發生。故使用本劑時需要小心監測病患情況，若有任何異常發生時請停藥並作適當處置。

(2). 其他副作用

因為下列副作用會出現，當發現異常時需作降低劑量及停藥等的適當處置。

	頻度不明	>5%	1~5%	0.1~1%
泌尿/生殖系統		射精障礙(逆行性射精等)	陽痿、尿失禁	
胃腸道		口渴	胃部不適、下痢、軟便、便秘	嘔吐、噁心、食慾不振、胃痛、腹部疼痛、腹部膨脹感、上腹部不適、下腹部疼痛、胃潰瘍、胃炎、萎縮性胃炎、心灼熱感、胃重感、十二指腸潰瘍、增加排氣、增加排便、解便不乾淨感、肛門不適感
精神/神經系統			頭暈、起立時頭暈感、搖晃感、頭痛	肩膀僵硬、手指發麻、注意力不集中、嗜睡、性慾降低、頭重感
呼吸道			鼻出血、鼻塞	流鼻涕、咳嗽
心臟血管系統				心房顫動、心悸、頻脈、不整脈、上心室性期外收縮、起立性低血壓、血壓降低、血壓上昇
過敏性		臉部腫脹、眼瞼水腫、嘴唇腫脹、舌頭腫脹、咽喉水腫		起紅疹、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹、癢

眼	手術中虹膜鬆弛症候群			眼充血、眼搔癢、結膜出血
肝臟			AST(GOT)值上昇、ALT(GPT)值上昇、γ-GTP值上昇、總膽紅素值上昇、Al-P值上昇、LDH值上昇	肝功能障礙
腎臟				BUN值上昇、creatinine值上昇
血液			白血球降低、紅血球降低、血紅素降低、容容比降低	白血球增多、血小板數量減少
其他		三酸甘油酯增加	倦怠感、CRP上昇、總膽固醇增加、尿糖增加、尿液沉澱物增加	臉部潮紅、耳鳴、苦味、胸痛、腰痛、下肢無力感、盜汗、熱潮紅、心神不寧、、血鉀值上昇、總蛋白降低、前列腺特異抗原增加、尿酸增加、尿蛋白增加

在美國的臨床試驗，有897名良性前列腺肥大病患服用silodosin 8 mg/日。其中486名病患使用6個月，168名病患使用1年。病人年齡層介於44歲到87歲，主要為白種人。42.8%為65歲以上病患，10.7%為75歲以上病患。另一個雙盲、安慰劑做對照，為期12週的臨床試驗，466名病患服用silodosin 8 mg/日，457名病患服用安慰劑，至少有一次須緊急治療的副作用發生率在治療組的病患的比例為55.2%(安慰劑組則是36.8%)。在治療組(72.1%)大部分的副作用(安慰劑組則是59.8%)經醫師診斷後皆是屬於輕微的。6.4%治療組的病患因為須緊急治療的副作用產生而停止治療(安慰劑組則是2.8%)，其中最常見的副作用是逆行性射精(治療組病患發生率2.8%)，逆行性射精的副作用，停藥後會消失。副作用發生率大於2%：下表是基於兩個為期12週，多中心、雙盲、安慰劑做對照的臨床試驗，良性前列腺肥大病患服用silodosin 8 mg/日，所收集的副作用發生率的情形。治療組副作用發生率大於2%的且比安慰劑組發生率高的情形整理於下表。

副作用	治療組/ N=466 n(%)	安慰劑組/N=457 n(%)
逆行性射精	131(28.1)	4(0.9)
頭昏	15(3.2)	5(1.1)
腹瀉	12(2.6)	6(1.3)
起立性低血壓	12(2.6)	7(1.5)
頭痛	11(2.4)	4(0.9)
鼻咽炎	11(2.4)	10(2.2)
鼻塞	10(2.1)	1(0.2)

在兩個為期12週，安慰劑做對照的臨床試驗，以下的副作用為在治療組發生率1%到2%之間，且比安慰劑組發生率高：失眠、PSA升高、鼻竇炎、腹痛、衰弱、流鼻涕。治療組有一個案例是與prazosin 併用而引起暈厥，另有一個案例為異常勃起。一個為期9個月，開放的安全性臨床試驗，有一個手術中虹膜鬆弛症候群的案例被報告出來。

上市後的經驗
以下的副作用是silodosin 核准上市後被發現的。由於這些不良反應是由一群不確定數目的病患族群自願性地提報出來，與藥品使用的因果關係與發生頻率尚無法估計：
皮膚及皮下組織的疾病：毒性皮膚疹、紫斑症。
肝臟的疾病：黃疸、肝功能障礙而引起AST(GOT)及ALT(GPT)值上昇。
[ 老年人的使用 ]依文獻記載
一般而言老年人的生理機能是下降的，若肝或腎功能降低時，請以低劑量(1次2毫克)開始治療，並嚴格監視病患情況。（請參考「與用法用量有關之使用上注意處」部分）
[ 孕婦 ]依文獻記載
懷孕用藥分級：B。
本品不適用於女性。
兔子的胚胎/新生兒的研究顯示投與silodosin 200 mg/kg/day 時會使母兔的體重減輕(此劑量依silodosin AUC 換算約相當於13-25倍的人類最大建議劑量)。在此劑量下，未觀察到統計上有意義之致畸性情形。Silodosin 1000 mg/ kg/day (此劑量換算約相當於20倍的人類最大建議劑量)投與器官形成期之懷孕老鼠，在此劑量下，未觀察到對母鼠或胎兒有影響。老鼠和兔子皆不會產生glucuronidated silodosin。而人的血清中glucuronidated silodosin 濃度是silodosin 的四倍，glucuronidated silodosin 與silodosin 的藥理作用相似。
懷孕期及哺乳期的老鼠投與silodosin 300 mg/ kg/day，皆未觀察到對其子代有外觀肢體及行為發展上有影響。
[ 小兒科的使用 ]依文獻記載
本品不適用於兒童。用於小兒科病患之安全性及有效性尚未確立。
[ 過量 ]依文獻記載
過量會引起低血壓，維持病患仰臥的姿勢，以幫助血壓及心跳恢復正常，若此方法尚不足，可以考慮投與靜脈輸液。如有必要，可以使用升壓素，並監測腎臟功能。透析似乎沒有明顯的好處，因為Silodosin 與蛋白結合率很高(97%)。
[ 藥物動力學 ]依文獻記載
1. 吸收和血漿中濃度

健康成年男性(每組各6位)以0.5mg到12mg的劑量下單次經口投與。Silodosin 血漿中濃度與投與劑量增加而有增加的情況產生，Cmax及AUC0-∞亦呈現線性情況。分別以2 mg和4 mg單次經口投與後的血漿中濃度變化情況，如圖1。

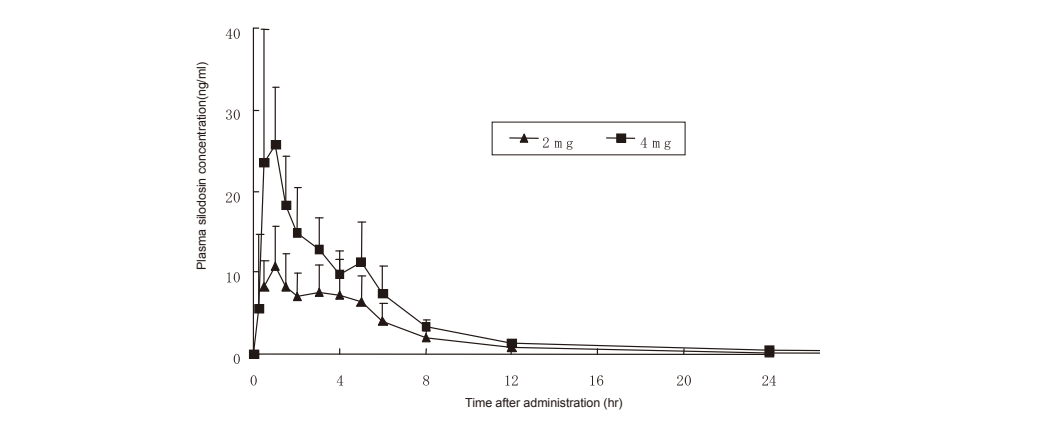


圖1. 健康成年男子於空腹分別投與2 mg與4 mg後，Silodosin 的血中濃度變化情況，數據以平均值±標準差表示(6例)。

5位健康成年男性在7天內給予1日2次每次4 mg以的方式投與(第1天與第7天為單次給藥)，Silodosin 的血中濃度在第3天達到穩定狀態，由投與開始的蓄積率為1.1倍(表1)。

藥動參數	Cmax	AUC0-∞	Tmax	t1/2
參數單位	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
單次投與	26.8±9.2	143.9±57.1	2.2±0.5	6.9±3.1
重覆投與	28.7±7.6	134.3±39.0	2.0±0.0	10.4±4.6

重覆投與的藥物動力學參數是以第7天的藥物濃度變化結果扣除到第6天的累積濃度表示。以4 mg飯後單次投與方式給予在12位高齡男性(65~75歲)與9位非高齡男性(21~31歲)，兩組的藥物動力學參數無明顯差異。以本劑當治療用之老年患者的藥物動力學參數(表2)。

藥動參數	Cmax	AUC0-∞	Tmax	t1/2
參數單位	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
高齡男性	21.8±11.6	142.4±54.7	2.5±1.4	10.5±4.0
非高齡男性	20.5±6.5	121.5±38.1	2.3±0.5	8.7±3.1



11 位成年健康男性分別在飯後30 分鐘及空腹時單次投與4 mg 劑量，飯後30 分鐘與空腹的C<sub>max</sub> 分別為23.0與28.0 ng/mL，AUC<sub>0-48hr</sub>分別為128.8 與135.9 ng·hr/mL，T<sub>max</sub> 分別為2.1 與1.4 小時及t<sub>1/2</sub> 分別為6.0 與4.7 小時(表3)。

表 3 健康成年男性投與4 mg 後的藥物動力學參數(平均值±標準差)

藥動參數	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>
參數單位	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
飯後	23.0±10.8	128.8±64.1	2.1±0.7	6.0±4.8
空腹	28.0±9.6	135.9±55.4	1.4±1.1	4.7±3.7

將2 mg Silodosin 的溶液以4小時靜脈點滴方式給予11位成年健康男性，該清除率與分布體積分別為167.0 ± 33.8mL/min and 49.5 ± 17.3 L，單次投與4 mg 的生體可用率為32.2%。

## 2. 蛋白結合率

Silodosin 在人體的蛋白結合率(體外試驗)為95.6%(100 ng/mL添加時)，主要的結合蛋白為α<sub>1</sub>-酸性醣蛋白。

## 3. 代謝與排泄

Silodosin 主要經過CYP3A4, UDP-glucuronosyltransferase, alcohol dehydrogenase, and aldehyde dehydrogenase 所代謝，血中主要代謝物為Silodosin 的glucuronide 和氧化代謝物。以8 mg<sup>14</sup>C-labeled silodosin單次投與於6 位西洋成年健康男性，Silodosin、Silodosin 的glucuronide 和氧化代謝物及總Silodosin AUC<sub>0-12h</sub>放射性相較下的AUC<sub>0-12h</sub>分別為24.0, 21.9, 和34.9%。其他代謝物量低於5%。在投藥240 小時後可在尿中與糞便中測得33.5%與54.9%的放射活性。

以4 mg單次投與於12位老年男性與9位非老年男性，兩組在尿中48小時累積的Silodosin、Silodosin glucuronide和氧化代謝物的量分別為2.3與2.4%、1.6與1.8%及4.5與4.9%。

## 4. 在前列腺肥大症伴隨排尿障礙患者的藥物動力學

從長期服用Silodosin的前列腺肥大伴隨排尿障礙患者群內作探究群的藥物動力學分析 (258例)的結果，推測在服藥後穩定的2小時與12小時之血漿中濃度(以平均值±標準差表示)分別為24.8±8.0 ng/mL and 7.4±3.3 ng/mL。

對與Silodosin血漿中濃度相關的變動因子作分析，顯示Silodosin的清除率受到體重、年齡、CRP、ALT (GPT)及血清肌酸酐所影響，其分布體積則受到體重、年齡、CRP和ALT (GPT)所影響。在這些影響因子中尤其以ALT(GPT)對Silodosin血中濃度影響最大，當ALT (GPT)值增加時(如23→83 IU/L)則顯示Silodosin的清除率與分布體積也許可能會分別降低大約47%與27%。

## 5. 腎功能損害者的藥物動力學

6位腎功能損害受試者(肌酸酐清除率: 27-49 mL/min)與7位腎功能正常受試者(肌酸酐清除率: 125-176 mL/min)分別單次經口投與4 mg的Silodosin，和腎功能正常者相較下，腎功能損害者的Silodosin血中濃度增加(C<sub>max</sub>: 3.1倍;AUC<sub>0-∞</sub>: 3.2倍)。此藥物血中濃度的增加可能經由藥物與血清α<sub>1</sub>-酸性醣蛋白結合所致。因為觀察到藥物血中濃度與血清α<sub>1</sub>-酸性醣蛋白之間有很高的關聯性。故Silodosin 發揮藥效與副作用的發生與未結合之Silodosin的血中濃度有關，而與總藥物濃度關聯較小(C<sub>max</sub>: 1.5倍; AUC<sub>0-∞</sub>: 2.0倍)(表5)。

表4 腎功能損害者與腎功能正常者空腹單次投與4 mg的藥物動力學參數(平均值±標準差)

藥動參數	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>
參數單位	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
腎功能損害者	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)
腎功能損害者	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)

( )表未結合Silodosin 的血中濃度

## [ 臨床試驗結果 ] 依文獻記載

### 1. 日本臨床二期雙盲比較試驗

以前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙者為受試者，依每天2 次，每次分別投與Placebo、Silodosin 2 mg 與4 mg，連續服用4 週。與服用的placebo 的病患結果相較下，服用4 mg 病患的自覺症狀(總I-PSS)有明顯改善情況(表5)。

表 5 和治療前比較下總I-PSS<sup>a)</sup>的變化

受試組	開始投與時之值	投與4 週後變化情況	和 placebo 相比
			Dunnett's 多重比較檢定
Placebo	18.1±5.6(88)	-3.0±5.8(88)	—
2 mg×2/日	18.3±6.5(84)	-5.7±6.1(84)	P =0.013
4 mg×2/日	18.7±6.0(87)	-6.6±5.5(86)	P =0.000

單位：分數平均值±標準差，()表受試者人數

a) I-PSS：國際前列腺症狀評分表(輕微者：0-7，中度者：8-19，嚴重者：20-35)

### 2. 日本臨床三期雙盲比較試驗

以前列腺肥大所伴隨的排尿障礙者為受試者，依每天2次，每次分別投與Placebo與Silodosin 4 mg，連續服用12週。試驗結束後與治療前相比下，治療組與placebo組的總I-PSS分別降低8.3與5.3(如圖2與表6)。受試者與治療前相比總I-PSS有改善25%以上在治療組與placebo組比率分別為76.4%(133/174人) and 50.6%(45/89人)，治療組與placebo組中症狀由嚴重改善至輕微(總I-PSS < 8)比率分別為47.7% (83/174人) and 31.5% (28/89人)。治療組自覺症狀改善約在1週後即可見，且對嚴重症狀有改善效果。

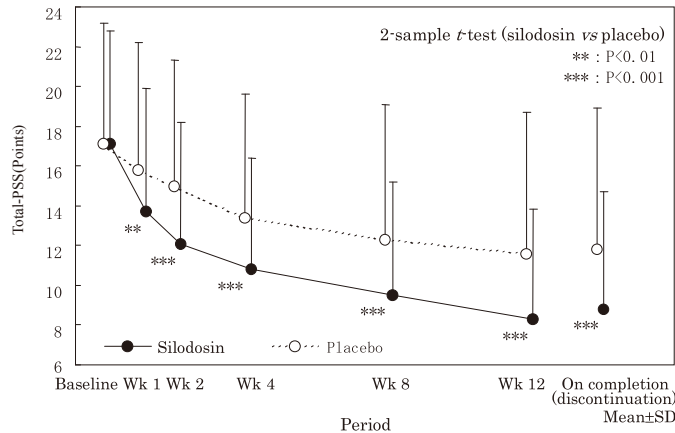


圖2. 總I-PSS在試驗期間變化情況

表6 治療前後總I-PSS的變化情況與兩組間差異

投與群	人數	開始投與時之值 <sup>a)</sup>	完成試驗的治療值 <sup>a)</sup>	治療後變化情況 <sup>a)</sup>	組間變化差異	兩側 95% 信賴區間
Silodosin	174	17.1±5.7	8.8±5.9	-8.3±6.4	-3.0	-4.6, -1.3
安慰劑	89	17.1±6.1	11.8±7.1	-5.3±6.7		

<sup>a)</sup> 平均值±標準差

### 3. 日本長期投與試驗

對364位前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙患者投與每次4 mg，每天2次服用期間長達52週，結果有持續改善作用與藥物安全性確立，穩定的自覺症狀(總I-PSS)和觀察到有改善最大尿流速效果。

### 4. 美國的臨床試驗

兩個為期12週，隨機雙盲，安慰劑做對照的多中心臨床試驗，總共923名病患(平均年齡64.6歲；白種人89.3%；西裔人4.9%；黑種人3.9%；亞洲人種1.2%；其他人種0.8%)隨機分組，其中466名病患每天服用silodosin 8毫克。兩個試驗在設計上是相同，只是Study 1有包括藥動學的取樣分析。主要的療效評估指標是依據國際前列腺症狀評分表 (I-PSS)，來評估排尿刺激(頻率、急迫感及夜尿)及排尿障礙(遲滯排尿、殘尿感、間歇排尿及尿流減速)症狀。最大尿流速率(Q<sub>max</sub>)為次要療效評估指標。最後一次評估(第12週)與基礎值的差異所得之總I-PSS值，兩個試驗中silodosin治療組比安慰劑組數值較大且具有統計上明顯差異(見表7)。

兩個試驗中，silodosin治療組比安慰劑組在總I-PSS數值在預計觀察的第一天就有降低，並且在整個12週的治療中，都保持比安慰劑組總I-PSS數值為低。

表7 兩個為期12週，隨機雙盲有對照組的臨床試驗，第12週與基礎值的總I-PSS值差異

總I-PSS值	Study 1			Study 2		
	Silodosin 8 mg (n=233)	安慰劑 (n=228)	p-value	Silodosin 8 mg (n=233)	安慰劑 (n=229)	p-value
基礎值	21.5(5.38)	21.4(4.91)		21.2(4.88)	21.2(4.92)	
第12週或LOCF與基礎值的差異	-6.5(6.73)	-3.6(5.85)	<0.0001	-6.3(6.54)	-3.4 (5.83)	<0.0001

LOCF: Last observation carried forward for those not completing 12 weeks of treatment

兩個試驗中，silodosin治療組比安慰劑組在最大尿流速率有具統計上明顯差異的增加，在預計觀察的第一天，平均尖峰尿流速率即有增加，並且在整個12週的治療中，都保持比安慰劑組平均尖峰尿流速率大(見表8)。

表8 兩個為期12週，隨機雙盲有對照組的臨床試驗，第12週與基礎值的最大尿流速率(mL/sec)差異

最大尿流速率(mL/sec)	Study 1			Study 2		
	Silodosin 8 mg (n=233)	安慰劑 (n=228)	p-value	Silodosin 8 mg (n=233)	安慰劑 (n=229)	p-value
基礎值	9.0(2.60)	9.0(2.85)		8.4(2.48)	8.7(2.67)	
第12週或LOCF與基礎值的差異	2.2(4.31)	1.2(3.81)	<0.0060	2.9(4.53)	1.9 (4.82)	0.0431

## [ 藥效藥理作用 ] 依文獻記載

### 1. 藥理作用

#### (1) 對人體組織作用

##### 1). 對交感神經系統α-adrenergic receptors的親合力

在人類α<sub>1</sub>-adrenergic receptors作接受體結合分析試驗發現，Silodosin 對α<sub>1A</sub>-adrenergic receptor subtype有很高親和力。

##### 2). 對前列腺的效果

用人類前列腺細胞膜樣本作接受體結合分析，Silodosin 對α<sub>1A</sub>-adrenergic receptor subtype 有很高親和力。Silodosin 抑制noradrenalin 所引起之人類前列腺平滑肌的收縮。

#### (2) 對動物的作用

##### 1). 對下泌尿道組織(前列腺、尿道和膀胱三角部位)的效果

Silodosin對noradrenalin所引起由兔子取出的前列腺、尿道和膀胱三角部位組織之收縮作用有很強的拮抗作用。

##### 2). 對尿道內壓的作用

於麻醉的雄性大鼠上，發現Silodosin對由phenylephrine所引起前列腺區域的尿道內壓增加作用有選擇性抑制，此劑量較降血壓所需的劑量還低。

於麻醉的雄性狗上，發現對由電擊刺激下腹神經所引起前列腺區域的尿道內壓增加作用有選擇性抑制，此劑量較降血壓所需的劑量還低。

##### 3). 對前列腺增生模式的作用

在由性質爾蒙刺激造成的前列腺增生雄性大白鼠模式，發現由尿滯留所引起的膀胱刺激症狀亦可被抑制。

#### 2. 作用機轉

Silodosin 藉經由分布于下泌尿道組織(前列腺、尿道和膀胱三角部位)的α<sub>1A</sub>-adrenergic receptor subtype 作用阻斷交感神經系統傳導，造成降低下泌尿道組織平滑肌的張力與抑制尿道內壓，而改善前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。

## [ 非臨床毒理研究 ] 依文獻記載

### 致癌性、突變性及生育力受損情形

一個2年期大鼠口服致癌性試驗中，最高投與劑量為150 mg/kg/day(依AUC換算，約8倍於人類最大建議劑量)，雄性大鼠投與到最高劑量有發生甲狀腺濾泡細胞腫瘤。Silodosin 誘發雄性大鼠促甲狀腺激素的分泌，造成新陳代謝之增加，及降低thyroxine (T4)的血中濃度。這些改變被認為是造成大鼠甲狀腺特定形態及功能改變包括過度增生及癌變的原因。臨床試驗上，Silodosin並未改變促甲狀腺激素(TSH)及T4的濃度，並且檢查甲狀腺也沒有受到影響。大鼠甲狀腺細胞腫瘤與類人的風險相關性目前並不清楚。

一個2年期小鼠口服致癌性試驗中，雄性小鼠最高投與劑量為100 mg/kg/day(依AUC換算，約9倍於人類最大建議劑量)，雌性小鼠最高投與劑量為400 mg/kg/day(依AUC換算，約72倍於人類最大建議劑量)，在雄性小鼠未發現腫瘤。雌性小鼠投與150 mg/kg/day或更高劑量(依AUC換算，約29倍於人類最大建議劑量)，發生乳腺的腺棘及腺癌的病例具有統計意義的增加。這種發生雌鼠乳腺癌變的原因一般認為是silodosin誘導出高泌乳素血症，進而造成乳腺癌變。臨床試驗上未觀察到泌乳素升高的情形。小鼠泌乳素造成的內分泌腫瘤與類人的風險相關性目前並不清楚。大鼠及小鼠不會產生glucuronidated silodosin。而人的血清中glucuronidated silodosin 濃度是silodosin的四倍，glucuronidated silodosin與silodosin的藥理作用相似。

Silodosin在Ames assay、mouse lymphoma assay、unscheduled DNA synthesis assay的體外試驗及老鼠微核的體內試驗皆無突變性及遺傳毒性的證據。在高濃度有細胞毒性的濃度之下，兩個體外的用中國田鼠肺來研究染色體異常的試驗中，有輕微的陽性反應。雄性大鼠為期15天，投與劑量20mg/kg/day(約2倍於人類最大建議劑量)會降低生育力，但停止投與兩週後，生育力會恢復。投與劑量6mg/kg/day之試驗組，則生育力沒有受到影響。這個發現與臨床的相關性並不清楚。在雌性大鼠的生育力研究，投與劑量20 mg/kg/day(約1-4倍於人類最大建議劑量)造成發情週期改變，但對生育力沒有影響。投與劑量6mg/kg/day之試驗組，發情週期沒有受到影響。在雄性大鼠的生育力研究，投與劑量到600mg/kg/day(約65倍於人類最大建議劑量)為期一個月，精子存活率與精子數目明顯變少。投與劑量200 mg/kg/day (約30倍於人類最大建議劑量)，不孕的雄鼠病理組織學檢查上發現睪丸與副睪丸有變化。

## [ 貯存條件 ]

請保存於密閉容器、避光、25°C 以下及兒童伸手不及之處。

## [ 包裝 ]

4-1000 粒PVC-Al鋁箔盒裝、HDPE塑膠瓶裝。



委託者：生達化學製藥股份有限公司  
台南市新營區土庫里土庫6之20號

製造廠：盈盈生技製藥股份有限公司三峽廠  
新北市三峽區紫新街26巷6號