

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
重複投與	28.7±7.6	134.3±39.0	2.0±0.0	10.4±4.6

重複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)。

表2 高齡男性與非高齡男性於飯後單次投與4 mg後的藥物動力學參數(平均值±標準差)

藥動參數	C _{max}	AUC _{0-∞}	T _{max}	t _{1/2}
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Cmax分別為23.0與28.0 ng/mL，AUC_{0-48 hr}分別為128.8與135.9 ng·hr/mL，Tmax分別為2.1與1.4小時及t_{1/2}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 _{max}	AUC _{0-∞}	T _{max}	t _{1/2}
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 ± 33.8 mL/min and 49.5 ± 17.3 L，單次投與4 mg的生體利用率為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α₁-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 mg¹⁴C-labeled silodosin單次投與於6位西洋成年健康男性，Silodosin、Silodosin的glucuronide和氧化代謝物和總Silodosin AUC_{0-12 h}放射性相較下的AUC_{0-12 h}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. 腎功能不全者的藥物動力學

6位腎功能不全受試者(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，腎功能不全者的Silodosin血中濃度增加(Cmax: 3.1倍; AUC_{0-∞}: 3.2倍)。此藥物血中濃度的增加可能經由藥物與血清α₁-酸性醣蛋白結合所致。因為觀察到藥物血中濃度與血清α₁-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(Cmax: 1.5倍; AUC_{0-∞}: 2.0倍)(表5)。

表4 腎功能不全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 _{max}	AUC _{0-∞}	T _{max}	t _{1/2}
參數單位	(ng/mL)	(ng·hr/mL)	(hr)	(hr)
腎功能不全者	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)

()表未結合Silodosin的血中濃度

【臨床試驗結果】

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[®]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 mgx2/日	18.3±6.5(84)	-5.7±6.1(84)	P =0.013
4 mgx2/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。

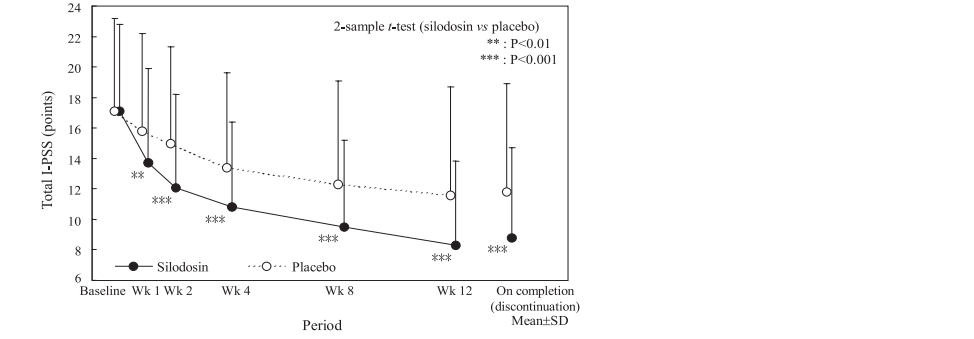


圖2. 總I-PSS在試驗期間變化情況

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 ^{a)}	完成試驗的治療值 ^{a)}	治療後變化情況 ^{a)}	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		

^{a)} 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率效果。

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(Qmax)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 reatment

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】

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α₁-adrenergic receptors作接受體結合分析試驗發現，Silodosin 對α_{1A}-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_{1A}-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 雄性大白鼠上，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藉經由分布於下泌尿道組織(前列腺、尿道和膀胱三角部位)的1A-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】

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人類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案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人類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20 mg/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6 mg/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6 mg/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600 mg/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℃以下及兒童伸手不及之處。

【賦形劑】

優列扶[®]膜衣錠2毫克：

L- hydroxypropylcellulose, Mannitol, Corn Starch, Hydroxypropylcellulose-L, Magnesium Stearate, Hypromellose 2910, 6 cps, Hydroxypropylcellulose-L, Titanium Dioxide, Talc, Carnuba Wax

優列扶[®]膜衣錠4毫克：

L-Hydroxypropylcellulose, Mannitol, Corn Starch, Hydroxypropylcellulose-L, Magnesium Stearate, Hypromellose 2910, 6 cps, Titanium Dioxide, Talc, Carnuba Wax

優列扶[®]膜衣錠8毫克：

L- hydroxypropylcellulose, Mannitol, Corn Starch, Hydroxypropylcellulose-L, Magnesium Stearate, Hypromellose 2910, 6 cps, Hydroxypropylcellulose-L, Titanium Dioxide, Talc, Carnuba Wax

【包裝】

優列扶[®]膜衣錠2毫克：8~1000 錠PVC/PVDC 鋁箔盒裝、HDPE 塑膠瓶裝。

優列扶[®]膜衣錠4毫克：2-1000錠PVC/PVDC鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

優列扶[®]膜衣錠8毫克：2~1000 錠PVC/PVDC 鋁箔盒裝、HDPE 塑膠瓶裝。

日本橋生(KISSEI)藥品工業股份有限公司授權

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號