



110301

選擇性 α_{1A} -adrenergic receptor阻斷劑
前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙改善藥

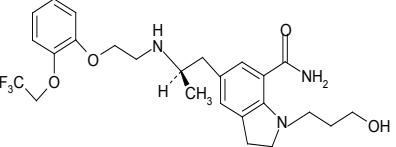
優列扶® 膜衣錠2毫克 Urief® F.C. Tablets 2 mg
優列扶® 膜衣錠4毫克 Urief® F.C. Tablets 4 mg
衛部藥製字第058632號 衛部藥製字第058838號

優列扶® 膜衣錠8毫克 Urief® F.C. Tablets 8 mg
衛部藥製字第058393號

【成分】每膜衣錠含有
Silodosin 2 / 4 / 8 mg.

【說明】
Silodosin 為一種選擇性 α_{1A} -adrenergic receptor阻斷劑。

化學名稱：
1-(3-Hydroxypropyl)-5-[2(R)-2-{2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl}amino]propyl]-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxamide
分子式： $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$ 。分子量為495.53。結構式：



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

【適應症】
治療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毫克於早晚餐後或1日1次，1次8毫克於餐後口服投與本品，可依病患症狀適當減少劑量。

〈與用法用量有關之使用上注意處〉

腎功能不全：中度腎功能不全者(CCr 30-50 mL/min)服用本品已有Silodosin血中濃度上升的報告。中度腎功能不全者，建議以低劑量(1次2 mg, 1日2次)作為治療的開始劑量。輕度腎功能不全者(CCr 50-80 mL/min)無須調整劑量。(請參考「藥物動力學」段落)。

肝功能不全：嚴重肝功能不全者(Child-Pugh score ≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於重度肝功能不全者(請參考「禁忌」段落)。中度及輕度肝功能不全者(Child-Pugh score = 7~9)無須調整劑量。

【禁忌】(對下列患者禁止投與)

- 已知對本品成分有過敏史的患者。
- 重度腎功能不全者(CCr < 30 mL/min)。
- 重度肝功能不全者(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】

- 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血中濃度上升的報告，須調整劑量(請參考「與用法用量有關之使用上注意處」部分)。
- 重度肝功能不全者(Child-Pugh score ≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於重度肝功能不全者。
- 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，請先詢問病患是否有服用降壓劑，若有使用者，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驗值之干擾。服用本品長達52週對prostate-specific antigen (PSA)沒有影響。

【交互作用】

Silodosin主要經過cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)，UDP-glucuronosyltransferase，alcohol dehydrogenase，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血中濃度的上升。

體外試驗顯示Silodosin不會誘導或抑制cytochrome P450酶系系統。

1. 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。

2. 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。

3. 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。	服用降壓藥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的血中濃度上升，併用時要注意病患是否有副作用產生。	中度CYP3A4的抑制劑抑制CYP3A4，與這些藥物合併服用可能造成silodosin血藥濃度上升。
強效的P-glycoprotein 的抑制劑：cyclosporine	當併用時可能會使得silodosin的血中濃度上升，故不建議併用。	Silodosin為P-glycoprotein 的substrate，合併服用可能造成silodosin血藥濃度上升。
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。

4. 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C_{max}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】

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脂上升62例(7.4%)、CRP值上升21例(3.9%)、ALT(GPT)值上升20例(2.3%)、AST(GOT)值上升19例(2.2%)、 γ -GTP值上升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。

在上市後藥物使用調查與長期藥物使用調查中，7851位病人中有887位(11.3%)曾有副作用的報告。最常見的副作用包含射精障礙(逆行性射精等)255例(3.2%)、下痢及軟便207例(2.6%)、頭暈及搖晃感85例(1.1%)、鼻塞81例(1.0%)、口渴64例(0.8%)、起立時有頭暈60例(0.8%)。

(1). 臨床有意義的副作用

1)失神。失去意識(低於0.1%)：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。

2)肝功能不全、黃疸(低於0.1%)：曾有類似藥物會使得AST(GOT)及ALT(GPT)值上升情況發生。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。

* 依據上市後藥物監測的結果

(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。

發生率 ¹⁾ 不明	> 5%	<5%~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、便祕	嘔吐、噁心、食慾不振、胃痛、腹部疼痛、腹脹感、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	肩膀僵硬、手指發麻、注意力不集中、嗜睡、性慾降低、頭重感、麻木 ²⁾
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、血壓上升
過敏性	嘴唇腫脹、舌頭腫脹、咽喉水腫		起紅疹、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹、癢、臉部腫脹 ²⁾ 、眼瞼水腫 ²⁾
眼	手術中虹膜鬆弛症候群		眼充血、眼搔癢、結膜出血、視覺障礙 ²⁾
肝臟		AST(GOT)值上升、ALT(GPT)值上升、 γ -GTP值上升、總膽紅素值上升、Al-P值上升、LDH值上升	肝功能不全
腎臟			BUN值上升、creatinine值上升
血液		白血球降低、紅血球降低、血紅素降低、血色比降低	白血球增多、血小板數量減少
其他	三酸甘油脂增加	倦怠感、CRP值上升、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、血鉀值上升、總蛋白降低、前列腺特異抗原增加、尿酸增加、尿蛋白增加、水腫 ²⁾ 、男性女乳症 ²⁾

1) 發生率不明的副作用來自自主性通報。

2) 發生率來自上市後藥物監視的結果。

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%)經醫師診斷後都是屬於輕微的。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，所收集到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。

為期12週，安慰劑做對照的臨床試驗，其副作用發生率大於2%的情形

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)
頭暈	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，鼻炎、腹瀉、衰弱、流鼻水。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。

肝膽的疾病：黃疸、肝功能障礙而引起AST(GOT)及ALT(GPT)值上升。

【老年人的使用】

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】

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，未觀察到對母兔或胎兒有影響。老鼠和兔子

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C_{max}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，T_{max}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代謝，血中主要代謝物為Silodosin的glucuronide和氧化代謝物。以8 mg ¹⁴C-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，和腎功能正常者相比較，腎功能不全者的Silodosin血中濃度增加(C_{max}: 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(C_{max}: 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^a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。

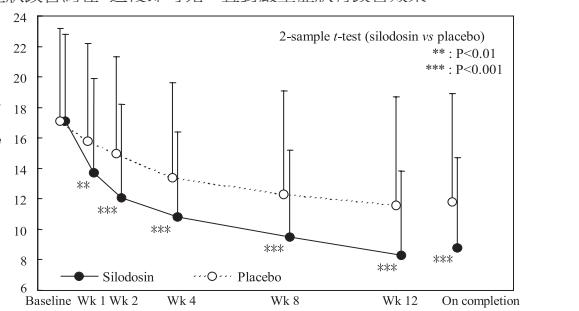


圖2. 總I-PSS在試驗期間變化情況

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						