●特集／排尿障害の新しい概念とその薬物治療

5. 選択的 α_{1A} アドレナリン受容体遮断薬,
Silodosin の下部尿路症状改善作用

キッセイ薬品工業株式会社製品戦略部

秋 山 克 良

Improvement of Lower Urinary Tract Symptoms by
Selective α_{1A} -adrenoceptor Antagonist, Silodosin

Katsuyoshi AKIYAMA

Department of Strategic Product Planning, Kissei Pharmaceutical Co., LTD.
19-48 Yoshino, Matsumoto, Nagano 399-8710, Japan

α_1 -Adrenoceptors, in particular the α_{1A} -subtype, show a pronounced expression and promote contraction of the bladder neck, urethra and prostate to enhance bladder outlet resistance, especially in elderly men with an enlarged prostate. On the other hand, the α_{1B} -subtype is reported to help maintain vascular smooth muscle tone. Therefore, α_{1A} -subtype-selective antagonist was suggested to be useful for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Silodosin can selectively bind to α_{1A} -subtype with sub-nanomolar affinity. Clinical studies have clearly indicated that silodosin achieves significant improvement in LUTS associated with BPH, as well as quality of life. The improvements were observed in both voiding and storage symptoms. This higher selectivity for the α_{1A} -subtype contributing to inhibition of sympathetic nerve stimulation resulted in significant relaxation of the muscle tone of lower urinary tract tissues. In addition, the clinical effects were observed in the earlier treatment phase, and not only in the mild cases, but also in severe symptoms.

This article reviews the therapeutic usefulness of silodosin for LUTS associated with BPH from the preclinical and clinical points of view, which are supported by its higher affinity and selectivity for the α_{1A} -subtype.

Key words : silodosin, KMD-3213, α_1 -adrenoceptor, LUTS, BPH

1. はじめに

蓄尿・排尿は複雑な神経系メカニズムにより制御されており、その中でも前立腺・尿道に存在する交感神経 α_1 アドレナリン受容体（以下 α_1 受容体）は尿の禁制を保持するために重要な役割を果たす。一方で、高齢男性に高率に発症する前立腺肥大症（Benign Prostatic Hyperplasia : BPH）においては、肥大前立腺による機械的閉塞のみならず、交感神経の活動から α_1 受容体を介して機能的閉塞も惹起されるため下部尿路通過障害（Bladder Outlet Obstruction : BOO）が発生し、結果として QOL を低下させる下部尿路症状（Lower Uri-

nary Tract Symptoms : LUTS = 排尿症状・蓄尿症状・排尿後症状）に悩まされることとなる¹⁾。このことから、 α_1 受容体遮断薬は BPH に伴う LUTS に対して世界中で薬物療法の第一選択薬として広く使用されるようになった²⁾。また、 α_1 受容体は血管にも豊富に存在し血圧調節に関与していることは古典的事実である。 α_1 受容体には3種のサブタイプ（ α_{1A} 、 α_{1B} および α_{1D} ）が存在し、下部尿路機能には α_{1A} が^{3,4)}、血圧調節にはとくに高齢者では α_{1B} がおもに関与していることがわかってきており⁵⁻⁷⁾、すなわち α_{1A} サブタイプに選択性が高い薬剤は下部尿路選択性が高い = 副作用（血圧低下）が少なく LUTS を効率的に改善できると考えられた。

Table 1 Affinity of α_1 -adrenoceptor antagonists at cloned human α_1 -adrenoceptors⁸⁾

Antagonists	K_i (nmol/L)		
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Prazosin	0.17 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.066 ± 0
WB4101	0.21 ± 0.03	3.5 ± 0.3	0.26 ± 0.02
5-Methyurapidil	0.89 ± 0.08	39 ± 3	10 ± 2
Phentolamine	2.7 ± 0.1	33 ± 3	6.9 ± 0.9
(+)-Niguldipine	0.74 ± 0.13	220 ± 19	40 ± 9
Tamsulosin	0.019 ± 0.002	0.29 ± 0.02	0.063 ± 0.011
Silodosin	0.036 ± 0.010	21 ± 5	2.0 ± 0.4

Inhibition of specific [¹²⁵I]-HEAT binding by α_1 -adrenoceptor antagonists was determined in membrane preparations from cultured CHO cells stably transfected with the cloned human α_{1A} , α_{1B} or α_{1D} -adrenoceptors.

Each value is the mean ± standard error of three to five different experiments.

キッセイ薬品工業(株)では、1990年代初頭に下部尿路選択性の高い α_1 受容体拮抗薬(以下 α_1 遮断薬)の創製を目指してプロジェクトを発足し、選択的 α_{1A} 遮断薬 silodosin (開発コード: KMD-3213)を見いだし、2006年5月よりユリーフ®として第一三共(株)と共同販売を開始した。

本稿では、基礎および臨床両面より、高い α_{1A} サブタイプ選択性に裏付けられた silodosin の LUTS 改善作用および臨床的有用性についてレビューする。

2. Silodosin の α_{1A} サブタイプ選択性および下部尿路選択性

1) ヒト α_{1A} サブタイプ選択性

Shibata らは、3種のヒト α_1 サブタイプをそれぞれ発現した CHO (chinese hamster ovary) 細胞の膜画分を用い、[¹²⁵I]-HEAT を放射性標識リガンドとして各サブタイプに対する silodosin および各 α_1 遮断薬の親和性を測定した⁸⁾。Silodosin の α_{1A} サブタイプ親和性は tamsulosin に匹敵するうえ、 α_{1B} および α_{1D} に比較してそれぞれ 583 倍および 56 倍高く、同時に検討された化合物の中で最も α_{1A} 選択性が高かった (Table 1)。後に、Tatemichi らによりマウス由来 LM (tk-) 細胞に発現したヒト α_1 受容体各サブタイプおよび [³H]-prazosin を用いた受容体結合試験においても同様の結果が再確認された⁹⁾。Alfuzosin, terazosin, doxazosin の文献値¹⁰⁾と比較しても、silodosin は現在 BPH に伴う LUTS に対して適応を有する薬剤の中で最も α_{1A} 選択性が高い。

2) *In vitro* ヒト前立腺選択性

Murata ら¹¹⁾は、[³H]-silodosin を用いヒト摘出前立腺および大動脈において飽和結合実験を行い、[³H]-

prazosin と比較した。前立腺においては、[³H]-silodosin は [³H]-prazosin より低い濃度で飽和結合に達するものの、大動脈においては飽和に達しなかった。[³H]-prazosin をリガンドとして用いた際の結合置換実験では、前立腺の α_1 受容体に対する親和性は大動脈のそれに比較して、tamsulosin は 8.3 倍であったのに対し、silodosin は 210 倍高値であった。さらに、ヒト摘出前立腺の noradrenaline 誘発収縮に対する拮抗作用は腸管動脈のそれに比較して tamsulosin は 2.6 倍だったのに対し silodosin は 150 倍高値だった。同時に検討した prazosin および BMY7378 の各組織における解離定数も考慮すると、前立腺はおもに α_{1A} サブタイプが存在し収縮機能にも関与し、血管では α_{1B} サブタイプが収縮に関与するという過去の報告^{6,12)}と一致する。

一方、もう1つのサブタイプ: α_{1L} の存在が報告されている¹³⁾。これは現在では α_{1A} サブタイプが組織に発現した場合の“表現形”であり、とくに前立腺では α_{1L} として機能していることが確認されている^{14,15)}。すなわち、LUTS 改善には α_{1L} にも高い拮抗作用を有することが必要である。この点、silodosin は Murata ら¹⁶⁾ および Morishima ら¹⁷⁾により、 α_{1L} にも高い拮抗作用を示すことが報告されている。Silodosin と同時期に BPH/LUTS に対して開発されていた α_{1A} 選択性の高い候補物質がいくつか存在したが、これまでに開発に成功したものは silodosin 以外にはない。1例として、RS-17053 は受容体結合試験においては α_{1A} サブタイプに高親和性・選択性であったが、ヒト摘出前立腺の α_1 受容体を介する収縮の拮抗作用は低親和性であった¹⁴⁾。これら silodosin 以外の選択的 α_{1A} 遮断薬の開発が成功しなかった真の理由は明らかにされていない。

Table 2 The area under the specific binding curve (AUC_{0-120}) in rat tissues from 0 to 120 min after i. v. injection of [3H]-silodosin and [3H]-prazosin¹⁸⁾

Tissue	AUC_{0-120} of Specific Binding	
	[3H]-silodosin	[3H]-prazosin
	min · fmol/mg tissue	
Prostate	34.9 ± 3.2**	14.7 ± 2.6
Vas deferens	43.5 ± 6.5	58.0 ± 7.6
Aorta	12.4 ± 2.3**	41.5 ± 7.6
Submaxillary gland	123 ± 16**	39.6 ± 7.3
Spleen	7.7 ± 2.8***	101 ± 18
Heart	185 ± 18	257 ± 47
Lung	162 ± 17**	96.1 ± 7.4
Liver	0.5 ± 3.2**	37.6 ± 11.8
Kidney	140 ± 20	137 ± 29

The AUC_{0-120} values were calculated from the mean values of specific binding at 10, 60 and 120 min after administration.

Each values represents the mean ± S. D. of 10 to 12 rats.

Asterisks show a significant difference from the value for [3H]-prazosin, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

が、少なくとも α_{1L} という α_{1A} サブタイプの“表現形”に対しても高親和性を示すことが必要であると考えられる。

3) *In vivo* 特異的受容体結合

Yamada ら¹⁸⁾は、62.9 $\mu\text{mol/kg}$ の phentolamine または溶媒を腹腔内投与後、[3H]-silodosin または [3H]-prazosin を静脈内投与し、各組織結合放射能を測定することにより、ラットの生体各組織における各リガンドの特異的 α_1 受容体結合量および受容体占有率を比較した。それぞれの特異的受容体結合推移曲線下面積 (AUC_{0-120}) は、血流に左右される組織があるものの、相対的に α_{1A} がおもに発現している組織（前立腺、顎下腺）では silodosin が、 α_{1A} 以外のサブタイプがおもに発現している組織（大動脈、肝臓、脾臓）では prazosin の特異的結合量が高かった (Table 2)。各放射性リガンドの前立腺への特異的結合は投与用量依存的に増加した。著者らが報告しているラットにおける phenylephrine 誘発尿道内圧上昇抑制作用¹⁹⁾と *in vivo* 特異的受容体結合を対比すると、silodosin および prazosin とともに用量一反応性に相関が認められた。また、Okura らは、silodosin の経口投与後、血漿中濃度は時間とともに減衰し 24 時間後には検出限界以下になるにも関わらず、前立腺における特異的受容体占有率は 24 時間後でも 60% 以上の持続性を示すことを報告した²⁰⁾。Silodosin の前立腺の特異的 α_1 受容体結合は持続的であり、血中動態とは必ずしも一致しないことが示された。

以上、筆者らが報告した phenylephrine 誘発尿道内

Fig. 1 The time-course of changes in the total IPSS²¹⁾

圧上昇抑制作用の効力¹⁹⁾も考慮すると、silodosin は $\alpha_{1A/L}$ サブタイプに対し高い親和性および選択性を有する薬剤であり、生体に投与された場合、選択的かつ持続的に前立腺の $\alpha_{1A/L}$ 受容体を遮断し、効率的に下部尿路の緊張を取り除くことが可能であると推察された。

3. 日本における第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲験プラセボ比較試験成績²¹⁾

50 歳以上の BPH 患者を対象に 12 週間投与の試験を実施した。IPSS (International Prostatic Symptom Score) の投与前後の変化量を主要評価項目とし、silodosin 8 mg/日 分 2 群のプラセボ群に対する優越性および tamsulosin 0.2 mg/日 分 1 群に対する非劣性を検証した。

IPSS の投与前値からの変化量推移を Fig. 1 に示す。

Table 3 Change in efficacy measures from baseline²¹⁾

Variable	Silodosin	Tamsulosin	Placebo	P*
N	175	192	89	
Total IPSS at LOCF	-8.3±6.4	-6.8±5.7	-5.3±6.7	<0.001
Total IPSS at week 1	-3.4±4.2	-2.7±4.1	-1.2±3.4	<0.001
Total IPSS at week 2	-4.9±4.9	-3.7±4.4	-2.2±4.1	<0.001
IPSS voiding symptoms	-5.8±4.6	-4.8±4.1	-3.8±4.8	<0.001
IPSS storage symptoms	-2.5±2.9	-2.1±2.6	-1.5±2.6	<0.006
n/N (%) patients with ≥25% improvement in IPSS	133/174 (76.4%)	126/192 (65.6%)	45/89 (50.6%)	<0.001
IPSS in severe (IPSS≥20) patients	-12.4±7.3	-10.1±6.1	-8.7±8.4	0.044
IPSS in moderate (8-19) patients	-6.3±4.9	-5.3±4.9	-3.8±5.3	0.001
QOL score	-1.7±1.4	-1.4±1.3	-1.1±1.2	0.002
Qmax [§]	-1.70±3.31	2.60±3.98	0.26±2.21	0.005

Data given as mean ± standard deviation or n/N (%).

*Silodosin vs placebo

§Values from the subgroup analysis of patients with a change of voided volume from baseline of <50%.

IPSS : International prostatic symptom score

LOCF : Last observation carried forward

Silodosin 群では、プラセボ群と比較して投与1週目から投与期間を通して有意な低下が認められた。最終評価時変化量は、silodosin 群 -8.3, tamsulosin 群 -6.8, プラセボ群 -5.3 であり、解析の結果、目的とした有効性が証明された。QOL スコアに対しても同様の結果であった。また、Table 3 に示すように、silodosin 群は排尿症状（排尿後症状も含む）のみならず蓄尿症状も、また中等症 (IPSS: 8~19) のみならず重症 (IPSS ≥20) の患者においても有意な改善が認められた。最大尿流率 (Qmax) もプラセボ群に比して有意に改善した（投与前後の測定時排尿量差が50%未満の患者サブグループにおける post-hoc 解析）。副作用発現率は silodosin 群で 69.7%, tamsulosin 群で 47.4%, プラセボ群で 36.4% であった。Silodosin 群で最も多くみられた副作用は射精障害で、tamsulosin 群より高頻度（それぞれ 22.3% 対 1.6%）であったが、射精障害による投与中止は5例（2.9%）であり、服薬コンプライアンスに大きく影響を及ぼす事象ではないと考えられた。本事象は投与終了または中止により回復するものであった。収縮期/拡張期血圧および心拍数に対しては、silodosin 群と tamsulosin 群に差は認められなかった。

本試験成績より、silodosin は LUTS に対して非常に優れた改善効果を有すること、外科的治療が考慮される患者においても症状を改善できる可能性があることが示された。また、 α_1 遮断薬投与で最も懸念される

低血圧の発現率が低かったことより、silodosin は BPH に伴う LUTS の治療において、明らかにその臨床的有用性が支持されるものであった。

4. 下部尿路症状改善機序

α_1 遮断薬の排尿症状改善作用は、前立腺部の α_1 受容体を遮断することにより平滑筋収縮を抑制し排尿抵抗を低下することで説明が可能であるが、蓄尿症状（昼間頻尿・夜間頻尿・尿意切迫感）を改善するメカニズムについては多くの議論がある。これには、膀胱に発現する α_{1D} サブタイプの抑制がその機序として有力視されたこともあったが^{22,23)}、 α_{1D} の mRNA の発現量や α_1 受容体を介する膀胱収縮がムスカリン受容体を介する収縮に比して無視できるほど小さいことなどより、現時点では懐疑的である²⁴⁾。ほかに考えられるメカニズムとして、仙髄レベルでの α_{1D} 受容体遮断作用²⁵⁾、膀胱血流改善作用²⁶⁾、膀胱上皮からの α_{1D} サブタイプを介する ATP 放出の抑制などが推測されていた²⁷⁾。しかしながら、 α_{1A} サブタイプに選択的な silodosin が、第Ⅲ相臨床試験において排尿症状のみならず蓄尿症状改善作用もプラセボ群に比して有意に高いことが確認されたことより、上記仮説以外に α_{1A} サブタイプ遮断が蓄尿症状を改善するメカニズムの1つであると推察された。以下にそのメカニズムを説明できる実験的事実を紹介する。

Fig. 2 Typical cystometrography recordings before (A) and after 0.01 (B) or 0.1 (C) mg/kg silodosin was given intravenously (i. v.) in BPH rats³¹⁾

1) 蓄尿症状改善作用：尿道求心路の役割

Yokoyama らは tamsulosin を用い、前立腺部尿道における C 線維への知覚入力の抑制が蓄尿症状改善メカニズムとして有力であることを報告し²⁸⁾、その後以下のように silodosin を用いて本事実を検証した。

雌ラット中大脳動脈閉塞による脳梗塞モデルでは膀胱容量が低下した。本モデルに silodosin を静脈内投与すると用量依存的に膀胱容量の増大が認められたが、膀胱収縮圧には影響しなかった。あらかじめ C 線維を脱感作した場合は silodosin の効果が消失した。Silodosin の仙髄内投与でも同様の結果が得られた²⁹⁾。また、膀胱内圧および尿道内圧を別々に測定できるモデルにおいて、尿道内に PGE₂ を灌流すると排尿反射の亢進が惹起された。この状態で silodosin を静脈内投与したところ、C 線維を脱感作せず尿道内に灌流した群において、用量依存的に排尿間隔が延長し膀胱収縮圧が低下した。一方、膀胱内に PGE₂ を投与したモデルにおいては、C 線維の脱感作の有無にかかわらず silodosin の作用は認められなかった。この結果より、silodosin は膀胱由来ではなく尿道由来の C 線維への入力を抑制することにより、仙髄反射路を介して蓄尿症状を改善するものと考察された³⁰⁾。

2) 前立腺肥大ラットに発現する蓄尿時排尿筋過活動の改善作用

Tatemichi らは、雄性 SD ラットに testosterone および 17 β -estradiol を 1 カ月間処置して前立腺肥大を惹起し下部尿路機能を評価した³¹⁾。前立腺肥大群では非肥大群に比して静止時尿道内圧が有意に増加したう

え、phenylephrine 誘発尿道内圧上昇値も有意に増加した。ウレタン麻酔下にて Pressure-Flow Study を実施したところ、高頻度に蓄尿時排尿筋過活動（無排尿収縮）が認められたが、これは silodosin の静脈内投与により用量依存的に減少した (Fig. 2)。また、最大尿流時膀胱内圧も低下した。

Yokoyama らの研究結果と併せて考察すると、前立腺が肥大した場合、機械的および機能的圧迫により尿道部のトーンスが上昇し、それが引き金となって C 線維を介した求心性刺激が惹起され、蓄尿時排尿筋過活動が発生するものと推察される。Silodosin は、前立腺の α_{1A} を選択的に遮断することにより前立腺部のトーンスを低下させ、結果として C 線維への求心性刺激が低下し、蓄尿時排尿筋過活動＝蓄尿症状を改善するものと考えられる。

ヒトにおいても、加齢に伴う交感神経活動の亢進状態が肥大した前立腺組織に豊富に存在する α_{1A} サブタイプを刺激して排尿症状を惹起し、かつ肥大前立腺による物理的刺激も加わって C 線維への知覚入力を促進して排尿筋過活動（蓄尿症状）が発生するものと推察される (Fig. 3)。Silodosin は前立腺の α_{1A} サブタイプを強力かつ選択的に遮断することにより、効率的に前立腺部圧が低下し、結果として前立腺部尿道からの知覚入力の閾値を上昇させ C 線維の発火を抑制する考えると、蓄尿症状改善機序の説明が容易である。

5. 最近の知見

ユリーフ[®]市販後に実施された臨床研究について以下に紹介する。

1) Pressure-Flow Study による蓄尿・排尿機能改善の検証³²⁾

Matsukawa らは、65 例の BPH 患者に silodosin 8 mg/日 分 2 を 28 日間投与し、その前後で Pressure-Flow Study を実施した。Silodosin 投与前後で、Qmax は 5.8 mL/sec から 9.7 mL/sec に有意に増大し、PdetQmax（最大尿流時排尿筋圧）は 73.9 cmH₂O から 52.4 cmH₂O に有意に低下し、下部尿路閉塞の改善が認められた。また、21 例に排尿筋無抑制収縮が認められたが、silodosin 投与により 14 例が消失した。さらに IPSS および QOL スコアも有意に改善した（それぞれ 17.8 から 9.8, 5.1 から 3.2）。

本研究より、silodosin は機能的下部尿路閉塞を軽減することにより、排尿機能および膀胱蓄尿機能を改善することが再確認された。

Fig. 3 尿道求心性知覚神経を介した排尿筋過活動（蓄尿症状）の発現メカニズムおよび silodosin の作用部位

2) Silodosin 服用後の早期効果に関する研究 (SELECTIVITY Study)

既存の α_1 遮断薬でも即効性に関する報告はあるが、1 週目以前の早期の効果発現に関する報告は少ない。小川らの研究グループは、silodosin の使用実態下における多施設共同研究を実施し、投与早期における改善効果を検討した³³⁾。

BPH 患者 187 例を対象に 8 mg/日 分 2 を 2 週間経口投与し、1 日、2 日、3 日および 14 日目（投与開始日を 0 日）に IPSS、QOL を調査した。有効性解析対象集団 166 例の IPSS（服用開始時平均 18.9 点）および QOL（同 4.8 点）は服用翌日より有意に低下し、14 日目にはそれぞれ 12.0 点および 3.6 点まで低下した。本集団のうち、83 例は他の α_1 遮断薬が効果不十分のため silodosin に切り替えた症例であったため、新規に silodosin を投与された患者（83 例）と 2 群に分けて効力を比較したところ、2 群間の IPSS 変化量はいずれの観察日においても有意差はなく、切替群においても新規群に匹敵する有効性が認められた。また、排尿症状および蓄尿症状に分けた解析においても、両症状とも服用翌日より投与期間を通じて有意な改善作用が認められた。さらに蓄尿症状のすべてが 3 点以上の「蓄尿症状重症例」31 例を抽出して解析したところ、排尿症状のみならず蓄尿症状も早期より有意に改善した。

本試験より、silodosin は BPH に伴う LUTS に対して中・長期の服用で有用であるばかりでなく、服用開始後早期にその有効性を実感できる薬剤であることが示された。また、新規患者のみならず他剤の効果が不

十分で切り替えた患者にも優れた効果を期待できることが推察された。

なお、silodosin の投与早期の有効性については、Takao らが類似の報告をしている³⁴⁾。

6. 終わりに

以上、silodosin の LUTS 改善作用は、silodosin が α_{1A} サブタイプに高い親和性および選択性を有することにより、前立腺部の α_{1A} サブタイプを効率的に遮断し、またそれにより知覚入力反射が低下することにより蓄尿症状が改善されると考察されることを市販後の臨床研究報告も交えて紹介した。

Silodosin は、選択的 α_{1A} 遮断薬として BPH/LUTS に対して臨床的有用性を示した最初の薬剤である。高い α_{1A} 選択性が高い下部尿路選択性の条件であるという仮説は silodosin によって証明されたと言っても過言ではない。最近、米国における臨床試験データに関して、投与開始早期より LUTS および他覚所見全般が改善されること、高齢者に対して最も注意を要する循環器系副作用の発現リスクが低いこと等が報告され³⁵⁾、2009 年 4 月より RapafloTM として発売されたところである。

今後 silodosin が LUTS に苦しむ BPH 患者の QOL 向上に寄与することを期待するとともに、 α_1 受容体の機能解明の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-

- adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol*. 2007 ; **4** : 368-78.
- 2) Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004 ; **171** : 1029-35.
- 3) Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*. 1993 ; **150** : 546-51.
- 4) Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, et al. Quantification and distribution of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate : comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol*. 1996 ; **119** : 793-803.
- 5) Faure C, Gouhier C, Langer SZ, Graham D. Quantification of alpha1-adrenoceptor subtypes in human tissues by competitive RT-PCR analysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 ; **213** : 935-43.
- 6) Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Komeyama T, Koizumi T, Takeda M. Pharmacological evidence of distinct alpha1-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol*. 1994 ; **113** : 723-28.
- 7) Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, Funk BL, Cozart KL, D'Amico EB, et al. Subtype specific regulation of human vascular alpha (1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*. 1999 ; **100** : 2336-43.
- 8) Shibata K, Foglar R, Horie K, Obika K, Sakamoto A, Ogawa S, et al. KMD-3213, a novel, potent, alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist : characterization using recombinant human alpha1-adrenoceptors and native tissues. *Mol Pharmacol*. 1995 ; **48** : 250-8.
- 9) Tatemichi S, Kobayashi K, Maezawa A, Kobayashi M, Yamazaki Y, Shibata N. [Alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213)]. *Yakugaku Zasshi*. 2006 ; **126** : 209-16, in Japanese.
- 10) Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A, Tsujimoto G. Use of recombinant alpha1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol*. 1995 ; **288** : 201-7.
- 11) Murata S, Taniguchi T, Takahashi M, Okada K, Akiyama K, Muramatsu I. Tissue selectivity of KMD-3213, an alpha (1)-adrenoceptor antagonist, in human prostate and vasculature. *J Urol*. 2000 ; **164** : 578-83.
- 12) Marshall I, Burt RP, Chapple CR. Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha1A-(alpha1C-) adrenoceptor subtype. *Br J Pharmacol*. 1995 ; **115** : 781-6.
- 13) Muramatsu I, Ohmura T, Hashimoto S, Ohshita M. Functional subclassification of vascular α_1 -adrenoceptors. *Pharmacol Commun*. 1995 ; **6** : 23-8.
- 14) Ford AP, Arredondo NF, Blue DR Jr, Bonhous DW, Jasper J, Kava MS, et al. RS-17053 (N-[2-(2-cyclopropylmethoxyphenoxy)ethyl]-5-chloro-alpha, alpha-dimethyl-1H-indole-3-ethanamine hydrochloride), a selective alpha1A-adrenoceptor antagonist, displays low affinity for functional alpha1-adrenoceptors in human prostate : implications for adrenoceptor classification. *Mol Pharmacol*. 1996 ; **49** : 209-15.
- 15) Ford AP, Daniels DV, Chang DJ, Gever JR, Jasper JR, Lesnick JD, et al. Pharmacological pleiotropism of the human recombinant alpha1A-adrenoceptor : implications for alpha1-adrenoceptor classification. *Br J Pharmacol*. 1997 ; **121** : 1127-35.
- 16) Murata S, Taniguchi T, Muramatsu I. Pharmacological analysis of the novel, selective alpha1-adrenoceptor antagonist, KMD-3213, and its suitability as tritiated radioligand. *Br J Pharmacol*. 1999 ; **127** : 19-26.
- 17) Morishima S, Tanaka T, Yamamoto H, Suzuki F, Akino H, Yokoyama O, et al. Identification of alpha-1L and alpha-1A adrenoceptors in human prostate by tissue segment binding. *J Urol*. 2007 ; **177** : 377-81.
- 18) Yamada S, Okura T, Kimura R. In vivo demonstration of alpha (1A)-adrenoceptor subtype selectivity of KMD-3213 in rat tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 ; **296** : 160-7.
- 19) Akiyama K, Hora M, Tatemichi S, Masuda N, Nakamura S, Yamagishi R, et al. KMD-3213, a uroselective and long-acting alpha (1a)-adrenoceptor antagonist, tested in a novel rat model. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 ; **291** : 81-91.
- 20) Okura T, Yamada S, Abe Y, Kimura R. Selective and sustained occupancy of prostatic alpha1-adrenoceptors by oral administration of KMD-3213 and its plasma concentration in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2002 ; **54** : 975-82.
- 21) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y : Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, an new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia : results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*. 2006 ; **98** : 1019-24.
- 22) Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol*. 1998 ; **160** : 937-43.
- 23) Hampel C, Dolber PC, Smith MP, Savic SL, Throff JW, Thor KB, et al. Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2002 ; **167** : 1513-21.
- 24) Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol*. 2003 ; **170** : 649-53.
- 25) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ashitomi K, Hatano T, Ogawa Y. Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and-1D adrenergic receptor antagonists on bladder activity in rats. *Neurosci Lett*. 2002 ; **328** : 74-6.
- 26) Das AK, Leggett RE, Whitbeck C, Eagen G, Levin RM. Effect of doxazosin on rat bladder function after partial outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*. 2002 ; **21** : 160-6.
- 27) Ishihama H, Momota Y, Yanase H, Wang X, de Groat WC, Kawatani M. Activation of alpha1D adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex. *J Urol*. 2006 ; **175** : 358-64.
- 28) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol*. 2007 ; **177** : 771-5.
- 29) 金田大生, アニワルユスフ, 塩山力也, 松田陽介, 中井正治, 棚瀬和弥ほか. 新規 α_1 -blocker, Silodosin (KMD-3213) の detrusor overactivity に対する効果について. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2006 ; **97** : 303 (371), in Japanese.
- 30) Yokoyama O, Nagase K, Akino H. Pathophysiology of the lower urinary tract dysfunction. *J Pharmacol Sci*. 2007 ; **103** : Suppl 1 : 40 (S3A1-1).
- 31) Tatemichi S, Akiyama K, Kobayashi M, Yamazaki Y, Yokoyama O, Uruno T. A selective alpha1A-adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2006 ; **176** : 1236-41.
- 32) Matsukawa Y, Hattori R, Komatsu T, Asai K, Okumura K, Yamamoto T, et al. Early efficacy of silodosin on storage and

- voiding function in patients with benign prostatic hyperplasia, based on pressure-flow study. *J Urol.* 2009 ; **181** : Suppl 1 : 694.
- 33) 小川毅彦, 上村博司, 佐野太, 星野耕二, 喜多かおる, 林成彦ほか. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するシロドシンの服用後早期効果に関する多施設共同臨床研究 (SELECTIVITY) : Silodosin Early Effectiveness and Safety Multi Center Trial in Yokohama. *泌尿紀要.* 2008 ; **54** : 757-64.
- 34) Takao T, Tsujimura A, Kiuchi H, Matsuoka Y, Miyagawa Y, Nonomura N, et al. Early efficacy of silodosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2008 ; **15** : 992-6.
- 35) Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia : pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol.* 2009 ; **181** : 2634-40.