

日本標準商品分類番号

87259

2024年4月改訂(第14版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

前立腺肥大症の排尿障害改善剤
タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠ハルナール[®]D錠0.1mgハルナール[®]D錠0.2mgHarnal[®]D Tablets 0.1mg・0.2mg

剤形	口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ハルナールD錠0.1mg: 1錠中に日局タムスロシン塩酸塩0.1mgを含有する。 ハルナールD錠0.2mg: 1錠中に日局タムスロシン塩酸塩0.2mgを含有する。
一般名	和名:タムスロシン塩酸塩(JAN) 洋名:Tamsulosin Hydrochloride(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2004年9月16日 薬価基準収載年月日:2005年6月10日 販売開始年月日:2005年6月14日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売:アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2024年4月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ハルナールD錠



(01)14987233006487

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	13
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
6. RMPの概要	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収	17
1. 販売名	2	5. 分布	17
2. 一般名	2	6. 代謝	18
3. 構造式又は示性式	2	7. 排泄	19
4. 分子式及び分子量	2	8. トランスポーターに関する情報	19
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 透析等による除去率	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 特定の背景を有する患者	20
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他	20
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	2. 禁忌内容とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
2. 製剤の組成	5	5. 重要な基本的注意とその理由	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
4. 力価	6	7. 相互作用	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 副作用	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 過量投与	25
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	11. 適用上の注意	25
9. 溶出性	7	12. その他の注意	25
10. 容器・包装	7	IX. 非臨床試験に関する項目	26
11. 別途提供される資材類	7	1. 薬理試験	26
12. その他	7	2. 毒性試験	26
V. 治療に関する項目	8	X. 管理的事項に関する項目	27
1. 効能又は効果	8	1. 規制区分	27
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. 有効期間	27
3. 用法及び用量	8	3. 包装状態での貯法	27
4. 用法及び用量に関連する注意	8	4. 取扱い上の注意	27
5. 臨床成績	9	5. 患者向け資材	27
		6. 同一成分・同効薬	27
		7. 国際誕生年月日	27

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	27
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	27
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	28
11.	再審査期間	28
12.	投薬期間制限に関する情報	28
13.	各種コード	28
14.	保険給付上の注意	28
X I.	文献	29
1.	引用文献	29
2.	その他の参考文献	29
X II.	参考資料	30
1.	主な外国での発売状況	30
2.	海外における臨床支援情報	31
X III.	備考	33
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	33
2.	その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タムスロシン塩酸塩は1980年に山之内製薬(現 アステラス製薬)により発見されたスルファモイルフェネチルアミン誘導体の α_1 受容体遮断薬であり、平滑筋の α_1 受容体に対して強力な拮抗作用を有する。タムスロシン塩酸塩は下部尿路平滑筋収縮に対する弛緩作用を示すことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤として開発が進められ、本邦及び欧米の主要国等90ヶ国以上で承認、販売されている。本邦においては1993年7月にハルナール0.1mgカプセルとハルナール0.2mgカプセルが『前立腺肥大症に伴う排尿障害』の効能又は効果で承認され、2003年11月26日に再審査が終了している。なお、本邦での再審査終了までの市販後調査における副作用発現率は2.2%であった。

タムスロシン塩酸塩はその効能又は効果から、高齢者に投与される頻度が極めて高い薬剤である。そこで服用時に唾液のみでも速やかに口腔内で崩れ、嚥下機能が低下している患者にも抵抗なく服用することが可能と考えられる口腔内崩壊剤を開発する臨床的意義は高いものと考え、本剤の開発を行った。

1995年に山之内製薬(現 アステラス製薬)により確立された口腔内崩壊錠技術により、内部の徐放粒を損なわず、口腔内の唾液で速やかに崩壊して懸濁液状態になる口腔内崩壊錠の製造が可能となった。

2. 製品の治療学的特性

(1)前立腺・尿道平滑筋に選択的な α_1 ブロッカーである。

麻酔イヌにおいて、 α_1 受容体刺激薬による尿道内圧上昇を拡張期血圧上昇よりも13倍強く抑制した(イヌ、*in vitro*)。

(「VI. 2. (2)2)下部尿路(尿道・膀胱)及び前立腺に対する作用」の項参照)

(2)前立腺肥大症に伴う尿線の狭小化と勢いの低下、排尿痛、残尿感などに、優れた改善効果を示す。

(「V. 5. (3)用量反応探索試験」及び「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)

(3)重大な副作用としては、失神・意識喪失、肝機能障害、黄疸が報告されている。

(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1)1日1回1錠の、服用しやすい口腔内崩壊錠である。

(「IV. 1. 剤形」及び「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照)

(2)徐放性製剤により、投与7～8時間後に血漿中未変化体濃度のピークを示す。

(「VII. 1. (2)1)単回経口投与」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハルナール D 錠 0.1mg、ハルナール D 錠 0.2mg

(2) 洋名

Harnal D Tablets 0.1mg、Harnal D Tablets 0.2mg

(3) 名称の由来

「ハルン(尿)がよく出るようになる薬剤」、「尿の出方が青春(ハル)時代のようになる薬剤」よりハルナールと命名。

「D」は Orally Disintegrating Tablet(口腔内崩壊錠)及び Development(進化)の意味

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タムスロシン塩酸塩 (JAN)

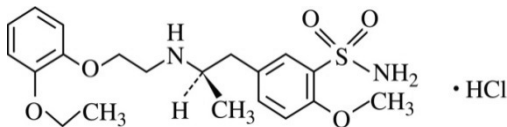
(2) 洋名 (命名法)

Tamsulosin Hydrochloride (JAN)、tamsulosin (INN)

(3) ステム (stem)

antihypertensive substances, prazosin derivatives : -azosin 関連

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₈N₂O₅S · HCl

分子量 : 444.97

5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-{{(2*R*)-2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl}}-2-methoxybenzenesulfonamide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : YM617

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶である。

(2) 溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方による表現
ギ酸	2.03	溶けやすい
水	84.5	やや溶けにくい
酢酸(100)	813	溶けにくい
エタノール(99.5)	2,100	極めて溶けにくい

pH*	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による表現
1.1	2.55	392	溶けにくい
3.0	10.7	93.5	やや溶けにくい
4.0	11.3	88.5	やや溶けにくい
5.1	10.9	91.7	やや溶けにくい
6.2	8.39	119	溶けにくい
7.1	3.53	283	溶けにくい
8.6	0.106	9,430	極めて溶けにくい
10.1	0.0908	11,000	ほとんど溶けない
11.8	1.73	578	溶けにくい
12.6	10.6	94.3	やや溶けにくい

* : pH 1.1 ; 0.1N 塩酸、pH3.0~11.8 ; Britton-Robinson 広域緩衝液
pH12.6 ; 0.1N 水酸化ナトリウム

(3) 吸湿性

本品を 25℃で相対湿度 84%及び 93%の条件下に保存し、その重量を測定した結果、7 日後の重量変化率はそれぞれ 0.05%及び 0.04%であり、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 230℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 8.37、pKa₂ : 10.23

(6) 分配係数

測定温度 37℃

水層の pH	1.1	3.3	5.1	6.9	8.8	10.5
1-オクタノール	0.168	0.0161	0.100	3.25	63.2	37.6

pH1.1 は 0.1N 塩酸、pH3.3~10.5 は Britton-Robinson 広域緩衝液を使用した。

(7) その他の主な示性値

旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$: -17.5~-20.5° (乾燥後、0.15g、水、加温、冷後、20mL、100mm)

吸光度 :	溶媒	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	ϵ
	水	224	357	15,900
		279	98	4,320
	メタノール	225	382	17,000
		280	100	4,450

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

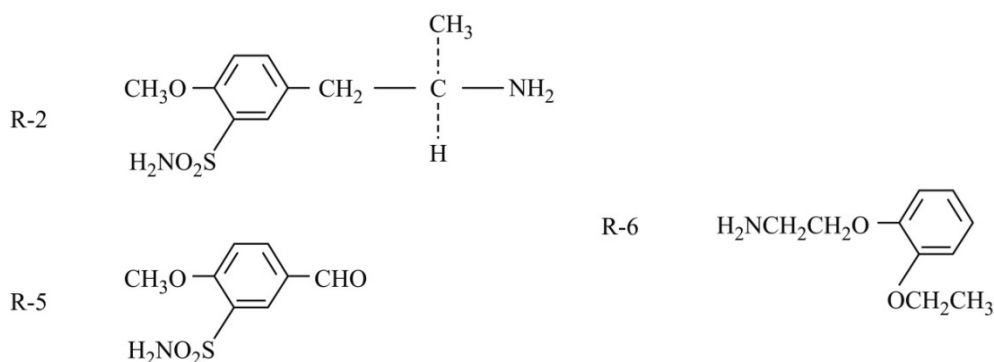
固体状態の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温(室内光)	ポリエチレン袋、密閉	36 箇月	規格内	
加速試験	40℃、75%RH(遮光)	ポリエチレン袋、密閉	6 箇月	規格内	
	室温(室内光)	ポリエチレン袋、密閉	18 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	40℃(遮光)	プラボトル、密栓	6 箇月	規格内
		50℃(遮光)	プラボトル、密栓	6 箇月	規格内
	湿度	40℃、75%RH(遮光)	プラボトル、開放	6 箇月	規格内
	光	白色蛍光灯下	シャーレ	6 箇月	規格内
近紫外線蛍光灯下		シャーレ	3 日	規格内	

水溶液中の安定性

溶媒	光照射条件	温度	溶媒の前処理	保存期間	残存率(%)	
0.1N 塩酸	遮光	25℃	未処理	7 日	99.8	
		加熱還流		8 時間	99.3	
0.1N 水酸化ナトリウム	遮光	25℃	未処理	24 時間	99.6	
		加熱還流		8 時間	100.0	
水	遮光	25℃	未処理	28 日	8 時間	100.9
		加熱還流			8 時間	99.2
	白色蛍光灯下	約 32℃	酸素置換	3 日		100.1
		室温	アルゴン置換 酸素置換		97.9	
近紫外線 蛍光灯下	約 32℃	アルゴン置換 酸素置換		97.4		
				51.0		
					23.3	

水溶液を白色蛍光灯下及び近紫外線蛍光灯下で保存したとき生成した分解物は、次の 3 種である。



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「タムスロシン塩酸塩」の確認試験法による。

定量法

日局「タムスロシン塩酸塩」の定量法による。







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠(徐放性製剤)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別コード
			表	裏	側面				
ハルナール D錠 0.1mg	口腔内 崩壊錠	白色				7.5	3.3	0.12	★ HA0.1
ハルナール D錠 0.2mg	口腔内 崩壊錠	白色				8.5	4.2	0.20	★ HA0.2

(3) 識別コード

ハルナール D錠 0.1mg：表示部位：錠剤／表示内容：★ HA0.1

ハルナール D錠 0.2mg：表示部位：錠剤／表示内容：★ HA0.2

(4) 製剤の物性

〔硬 度〕 0.1mg 錠 2～4kp

0.2mg 錠 3～5kp

〔口腔内崩壊時間〕 30 秒以内

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
ハルナール D錠 0.1mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.1mg	セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、D-マンニトール、乳糖水和物、アメ粉、ステアリン酸カルシウム
ハルナール D錠 0.2mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.2mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

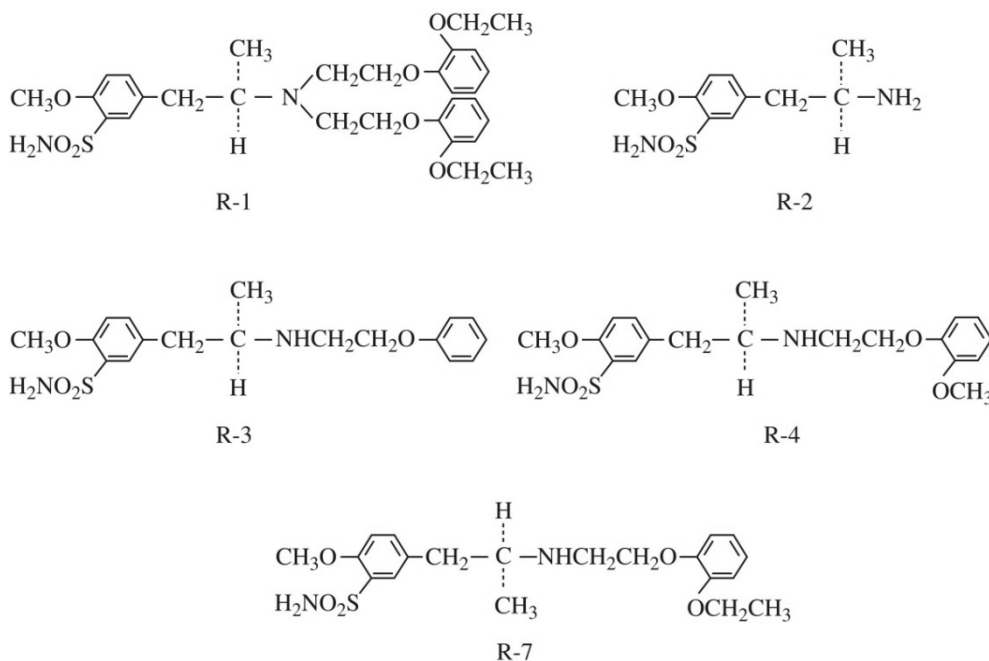
IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の製造工程中に R-1～R-4 及び R-7 の混入が予想される。原薬を分析したところ不純物の含量は、最も多い R-4 が 0.04～0.07% で、R-1～R-3 及び光学異性体である R-7 はいずれも 0.02% 以下であった。



6. 製剤の各種条件下における安定性

ハルナール D 錠 0.1mg、0.2mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH(暗所)	PTP・メタル包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内*1
		プラスチックボトル (乾燥剤入り、密栓)		
苛酷試験	温度	50℃(暗所)	6 箇月	規格内*2
	温湿度	40℃、75%RH(暗所)		
	光	昼光色蛍光灯*3	ガラス製シャーレ*4	8 週

*1：測定項目は、性状、類縁物質、崩壊特性、溶出性、含量、微生物限度

*2：測定項目は、性状、確認、分解物の検索、崩壊特性、溶出性、水分、硬度、含量、微生物限度、光学異性体

*3：1,000±100lx になるように調光し、連続照射した。

*4：ガラス製のシャーレに入れ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

本剤は、酸性領域ではほとんど溶出せず、中性領域では徐放性の溶出挙動を示す。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<ハルナールD錠0.1mg>140錠(14錠×10、乾燥剤入り)

<ハルナールD錠0.2mg>140錠(14錠×10、乾燥剤入り)、300錠(バラ、乾燥剤入り)、
560錠(14錠×40、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP包装]

PTP：表－ポリプロピレン、裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ブリキ、パッキン：ポリエチレン、詰め物：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

5.2 前立腺肥大症の診断・診療については、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(解説)

食後投与の最高血漿中濃度(C_{max})は空腹時投与の C_{max} の 69.2%であり、また、空腹時投与に対する食後投与の相対的バイオアベイラビリティは、血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)から求めると 83.0%、尿中排泄率から求めると 84.4%であり、食事によって本薬剤のバイオアベイラビリティはわずかに低下することが明らかになった¹⁾。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

無作為化並行用量反応二重盲検比較試験において、前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者 289 例を対象に、タムスロシン塩酸塩 0.1mg(L 群)、0.2mg(M 群)、0.4mg(H 群)とプラセボ(p 群)の 4 群比較を行なった。有効性において、0.2mg まで用量依存性がみられ、0.2mg と 0.4mg においては、ほぼ同等の成績であった。また、概括安全度において、安全性に問題があると判定されたのは、0.1mg 2 例(3.0%)及び 0.4mg 2 例(2.9%)であり、0.4mg まで安全性には問題はなかった。以上のことから臨床至適用量は 1 日 0.2mg、1 日 1 回であると判断した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

注)本剤の承認された用法及び用量:通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者で腎機能が低下している場合は 0.1mg から投与を開始し、経過を十分に観察した後に 0.2mg に増量すること。0.2mg で期待する効果が得られない場合にはそれ以上の増量を行わず、他の適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) ハルナールカプセル承認時

試験名		対象	概要
第 I 相試験	乳糖倍散 単回経口投与試験	健康成人男子 14 例	タムスロシン塩酸塩乳糖倍散の忍容性、安全性の検討 単回経口投与試験、単盲検比較試験
	徐放性製剤 単回経口投与試験	健康成人男子 24 例	タムスロシン塩酸塩徐放性製剤の忍容性、安全性の検討 単回経口投与試験、単盲検比較試験
	徐放性製剤 連続経口投与試験	健康成人男子 10 例	タムスロシン塩酸塩徐放性製剤の忍容性、安全性の検討 連続経口投与試験(1 回/日 7 日間)、単盲検比較試験
第 II 相用量設定試験		前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 289 例	前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する至適用量の検討 二重盲検比較試験(対照薬：プラセボ) 徐放性製剤連続経口投与試験(1 回/日 4 週間)、4 群比較
第 III 相試験	二重盲検比較試験	前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 244 例	第 II 相試験より至適用法・用量とした投与量における有用性の検討 二重盲検比較試験(対照薬：プラセボ) 徐放性製剤連続経口投与試験 (1 回/日 4~6 週間)
	単盲検比較試験	前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 122 例	作用機序の異なるアンチアンドロゲン剤との排尿障害改善効果の比較及び両薬剤の併用効果の検討 徐放性製剤連続経口投与試験 (1 回/日 16 週間)
長期投与試験		下部尿路通過障害患者 139 例 (前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症、その他)	下部尿路通過障害に対する長期投与時の有効性及び安全性を検討 徐放性製剤連続経口投与試験(1 回/日 1 年間)、非盲検試験

2) ハルナール D 錠

試験名	概要
薬物動態試験	ハルナール D 錠とハルナールカプセルとの生物学的同等性

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

① 乳糖倍散単回投与試験²⁾

健康成人男性 14 例を対象に、タムスロシン塩酸塩乳糖倍散 0.05mg、0.1mg、0.2mg を絶食下单回投与した。結果、臥位血圧・脈拍数には 0.2mg までは大きな変動はみられなかったが、0.1mg 以上で立位血圧の低下と立位脈拍数の増加が認められた。起立性低血圧はプラセボで 7 例中 1 例に、0.1mg で 4 例中 1 例に、0.2mg で 4 例中 2 例にみられたが臥床により回復した。また、0.2mg 投与により体温の平均値が上昇した。その他、心電図、臨床検査値には影響を及ぼさなかった。

② 徐放性製剤単回投与試験³⁾

健康成人男性 24 例を対象に、タムスロシン塩酸塩徐放性製剤(ハルナールカプセル)を 0.1mg、0.2mg、0.4mg、0.6mg 単回経口投与した。結果、臥位血圧・脈拍数には 0.6mg までは大きな変動はみられなかったが、0.2mg 以上で立位血圧の低下と立位脈拍数の増加が認められた。起立性低血圧は 0.4mg で 4 例中 1 例に、0.6mg で 4 例中 2 例にみられたが、いずれも一過性で臥床により症状は回復した。心電図所見においては 0.6mg 投与の 4 例中 1 例に心房性期外収縮がみられた以外に異常所見はみられなかった。臨床検査値については、0.2mg 投与の 4 例中 1 例で白血球数の減少を認めたが、投与後に回復、その他にも基準値を外れる項目があったが、臨床的に問題はなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2) 反復投与⁴⁾

健康成人男性 10 例を対象に、1 日 1 回毎朝食後ハルナールカプセル 0.2mg を 2 カプセル、7 日間連続経口投与した結果、本剤投与時に、頭重感が 1 例、頭痛が 1 例、鼻閉感が 3 例、腹部不快感が 1 例、咽頭発赤が 2 例、発熱が 1 例にみられたが、血圧・脈拍・体温・心電図に特に問題はなかった。また血漿中未変化体濃度の解析曲線より、本剤は 1 日 1 回投与が十分可能であり、かつ蓄積性がないことが示唆された。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 用量反応探索試験

無作為化並行用量反応試験⁵⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者 289 例を対象に、ハルナールカプセル 1 日 1 回 0.1mg、0.2mg、0.4mg の 3 用量及びプラセボを用いて朝食後 4 週間経口投与した二重盲検試験において、ハルナールカプセルの有効性は 0.2mg まで用量依存性がみられ、0.2mg と 0.4mg でほぼ同等であった。自覚症状改善度は 9 項目(昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿意切迫感、排尿開始の遅延、尿線の中絶、終末時滴下、尿線の狭小化と勢いの低下、排尿痛、残尿感)の変化に基づいて主治医が判定した。その結果、0.4mg 群でプラセボ群に優る傾向($p < 0.1$)が認められた。他覚所見改善度は、尿流率及び残尿量の変化に基づいて主治医が判定した。その結果、0.2mg 群、0.4mg 群でほぼ同等の成績であり、0.2mg 群、0.4mg ともにプラセボ群に比し有意に優っていた($p < 0.01$ 及び 0.05)。自覚症状改善度及び他覚所見改善度を総合して主治医が判定した全般改善度は、0.2mg 群、0.4mg 群でほぼ同等の成績であった。副作用及び臨床検査成績などを総合して主治医が判定した概括安全度に、用量依存性は認められなかった。全般改善度と概括安全度を総合して主治医が判定した有用性は、0.2mg 群、0.4mg 群でほぼ同等の成績であり、以上の結果からハルナールカプセルの用量は 0.2mg が妥当であると判断された。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相二重盲検比較試験⁶⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者 244 例を対象に、ハルナールカプセル 0.2mg を 1 日 1 回朝食後に 4～6 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験において、ハルナールカプセルはプラセボに比し、自覚症状(患者の印象)及び他覚所見ともに有意に改善し、安全性ではプラセボとほぼ同等の結果であった。

2) 安全性試験

長期投与試験⁷⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者 139 例を対象に、ハルナールカプセルを治療第Ⅰ期は Flexible dose で 6 ヶ月間(24 週間)とし 0.1mg/日より投与を開始して、4 週ごとに増量の検討を行い、治療第Ⅱ期は、Fixed dose で 6 ヶ月間とし、(治療第Ⅰ期と治療第Ⅱ期で合計 1 年)治療第Ⅰ期終了時の用量で増減を行わず投与した。その結果、長期投与においても本剤の効果は持続し、安全性も高いことが確認された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査(ハルナールカプセル)

安全性については 4,173 例が解析対象とされ、副作用発現率は 2.13%(89/4,173 例)であり、発現した主な副作用は、めまい(12 件)、胃不快感(9 件)、ふらつき(感)及びふらふら(感)(各 5 件)等であった。有効性については、安全性解析対象症例から効果判定不能症例等 432 例を除いた 3,741 例が解析対象とされた。ハルナールカプセル投与前後の自覚症状(昼間・夜間排尿回数、尿意切迫感等)及び他覚所見(排尿量、排尿時間等)の変化を基に、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で効果判定され、有効率は 89.41%(3,345/3,741 例)であった。

② 特別調査(ハルナールカプセル)

長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的に投与期間を原則 18 ヶ月として「長期使用に関する調査」が実施された。

安全性については 321 例が解析対象とされ、副作用発現率は 2.49%(8/321 例)であった。

有効性については、安全性解析対象症例から総合改善度判定不能症例 42 例を除いた 279 例が解析対象とされた。有効性の評価は、ハルナールカプセル投与前後の自覚症状及び他覚所見の変化を基に、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で判定され、有効性解析対象症例 279 例から総合改善度未記載症例等 8 例を除いた 271 例の有効率(「中等度改善」以上)は 55.72%(151/271 例)であった。また、投与期間として設定した 18 ヶ月以上投与した症例における有効率は 77.32%(75/97 例)であった。

③ 特別調査(ハルナールカプセル)⁸⁾

新たな評価指標〔国際前立腺症状スコア(I-PSS)及び QOL スコア〕を用いた大規模調査による有効性と安全性の評価

2004 年 10 月から 2005 年 12 月まで実施した。安全性解析対象 9,946 例中 285 例(2.9%)に 343 件の副作用が認められ、重篤な副作用は 4 例(0.04%)に 4 件発現したが、本剤と因果関係が明らかな症例はなかった。主な副作用は種類別に見ると、浮動性めまい 75 件、体位性めまい 34 件、胃不快感 12 件、頭痛、起立性低血圧が各 10 例等であった。副作用 343 件の重症度は、軽微 272 件、中等度 64 件、重篤 4 件、程度不明 3 件であった。重篤な副作用は死亡、脳出血、イレウス、出血性胃潰瘍であった。

有効性解析対象 5,368 例について I-PSS 及び QOL スコア評価を行い、ともに有意な改善が認められた。I-PSS に基づく自覚症状の改善度は、著効 19.3%、有効以上 53.4%、やや有効以上 80.1%、不変/悪化 19.9%であった。QOL スコアの改善度は著効 16.3%、有効以上 37.2%、やや有効以上 83.8%、不変/悪化 16.2%であった。

V. 治療に関する項目

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

1) 国内第Ⅱ及びⅢ相試験

前立腺部の尿道内圧を有意に減少させ⁹⁾、用量依存的な尿流率及び残尿量の改善が認められた^{5,10)}。全般改善度の解析対象 276 例の成績を次に示した。また、二重盲検比較試験の結果、ハルナール 0.2mg カプセル 1 日 1 回投与において有用性が認められた⁶⁾。

投与方法	中等度改善以上
0.1mg 1 日 1 回投与	28.3%(15/ 53)
0.2mg 1 日 1 回投与	37.3%(62/166)
0.4mg 1 日 1 回投与	38.6%(22/ 57)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2) 市販後臨床試験¹¹⁾ (ハルナールカプセル)

腎障害患者におけるハルナールの体内動態を、血漿中濃度及び血漿中非結合型濃度の双方について検討し、健康被験者と比較した。更に、ハルナールカプセルのクリアランスに及ぼす腎機能、血漿蛋白結合及び肝固有クリアランスの影響を評価し、腎機能患者において本剤の血漿中濃度が変化する機構についても詳細に検討した。その結果、腎障害患者における血漿中総薬物の C_{max} 及び $AUC(C_{max,t}$ 及び $AUC_t)$ は、健康被験者よりもそれぞれ 73% 及び 211% 高かったが、血漿中非結合薬物の C_{max} 及び $AUC(C_{max,u}$ 及び $AUC_u)$ はほぼ等しかった。 α_1 -AGP 濃度と AUC_t との間には高い相関がみられたが ($r^2=0.641$, $p<0.001$)、 α_1 -AGP 濃度と $AUC_{u,0-36}$ ($r^2=0.130$, $p=0.186$)、 Ccr と $AUC_{u,0-36}$ ($r=0.173$, $p=0.123$) との間には相関がみられなかった。腎障害患者におけるハルナールカプセルの体内動態の変化は、 α_1 -AGP 濃度の変動に起因する蛋白結合の変化により生じ、腎排泄能の低下により生じるものではないことが明らかとなった。以上、腎機能障害患者では、蛋白結合率の増加によりハルナールカプセルの血漿中総薬物濃度は増加するが、薬理作用に直接関与する血漿中非結合型濃度はほとんど変化しないことが確認された。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミダゾリン系 α 受容体遮断剤：フェントラミン

ハロアルキルアミン系 α 受容体遮断剤：フェノキシベンザミン^註

キナゾリン系 α 受容体遮断剤：テラゾシン、プラゾシン、ブナゾシン等

フェニルピペラジン系 α 受容体遮断剤：ウラピジル、ナフトピジル等

注)未承認薬である。

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前立腺・尿道平滑筋

作用機序：尿道及び前立腺部の α_1 受容体を遮断することにより、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 交感神経 α 受容体遮断作用 (*in vitro*)^{12,13)}

ラット脳膜標本での受容体結合実験及びウサギ大動脈標本での摘出実験において、タムスロシン塩酸塩 [R(-)-YM-12617] は、 α_1 受容体を選択的かつ競合的に遮断し、その作用はプラゾシン塩酸塩より 1/2.2 ~22 倍、フェントラミンメシル酸塩より 45~140 倍強力であった。なお、ウサギ大動脈、ラット輸精管及びモルモット腸管標本での摘出実験において、本薬は α_2 受容体よりも α_1 受容体に対して 5,400~24,000 倍の選択性を示した。

2) 下部尿路（尿道・膀胱）及び前立腺に対する作用

ヒト前立腺膜標本での受容体結合実験において、タムスロシン塩酸塩 [R(-)-YM-12617] はプラゾシン塩酸塩より 2.2 倍、フェントラミンメシル酸塩より 40 倍強い α_1 受容体遮断作用を示した¹⁴⁾。また、摘出ウサギ尿道、前立腺及び膀胱基部平滑筋標本での摘出実験において、タムスロシン塩酸塩 [R(-)-YM-12617] はプラゾシン塩酸塩より 23~98 倍、フェントラミンメシル酸塩より 87~320 倍強い α_1 受容体遮断作用を示した(*in vitro*)^{15,16)}。

また、麻酔イヌにおいて、タムスロシン塩酸塩 [R(-)-YM-12617] は α_1 受容体刺激薬による尿道内圧上昇を拡張期血圧上昇よりも 13 倍強く抑制した¹⁷⁾。

3) 排尿障害改善作用（イヌ、ラット）^{18,19)}

タムスロシン塩酸塩は、麻酔雄性イヌにおいて、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させた。一方、麻酔ラットにおいて、律動的膀胱収縮及び膀胱内圧曲線に影響を及ぼさなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間²⁰⁾

無麻酔イヌにおいて、フェニレフリン誘発尿道内圧上昇に対する経口投与時の作用を検討した結果、タムスロシン塩酸塩は投与後速やかな尿道内圧上昇抑制作用を示した。

100 μ g/kg 投与時の抑制は 8 時間持続した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

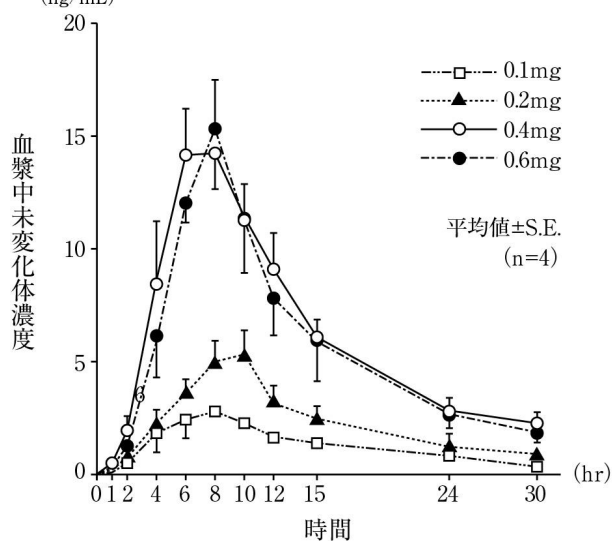
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与³⁾

健康成人にハルナールカプセルを0.1mg～0.6mg 経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与7～8時間後にピークを示し、半減期は9.0～11.6時間であった。C_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇した。

ハルナールカプセル単回経口投与(食後)時の血漿中未変化体濃度
(ng/mL)



ハルナールカプセルの臨床用量での薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-30h} (ng · hr/mL)	MRT (hr)
0.1	7.0±1.3	3.2±0.5	11.6±1.7	38.2±7.0	19.4±1.2
0.2	8.0±1.4	5.7±1.1	9.0±2.3	63.7±12.0	16.8±2.8
0.4	7.0±0.6	15.6±1.9	10.8±3.3	186.3±22.3	18.1±4.4
0.6	7.5±0.5	15.6±2.1	9.8±1.2	172.7±30.3	16.2±1.2

(n=4、平均値±S.E.)

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 連続経口投与⁴⁾

健康成人にハルナール 0.4mg カプセル(0.2mg×2 カプセル)を 1日 1回 7日間連続投与したとき、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24h} がわずかに増加したが、血漿中濃度推移は 4 日目 で定常状態に到達した。

ハルナールカプセル連続経口投与時の血漿中未変化体の薬動力学定数
(0.4mg を 1日 1回朝食後、7日間連続投与)

薬動力学定数	1 日目	4 日目	7 日目
T_{max} (hr)	7.33±0.42	7.33±0.84	6.67±0.67
C_{max} (ng/mL)	13.2±2.1	13.4±2.4	16.5±3.8
C_{24h} (ng/mL)	2.4±0.6	3.2±0.8*	3.2±0.9
$t_{1/2}$ (hr)	7.31±0.55	8.29±0.65	8.35±0.78*
AUC_{0-24h} (ng・hr/mL)	141.6±24.3	177.9±37.0	191.1±41.7*
MRT_{0-24h} (hr)	10.8±0.3	10.4±0.3	10.0±0.3

(n=6、平均値±S.E.)

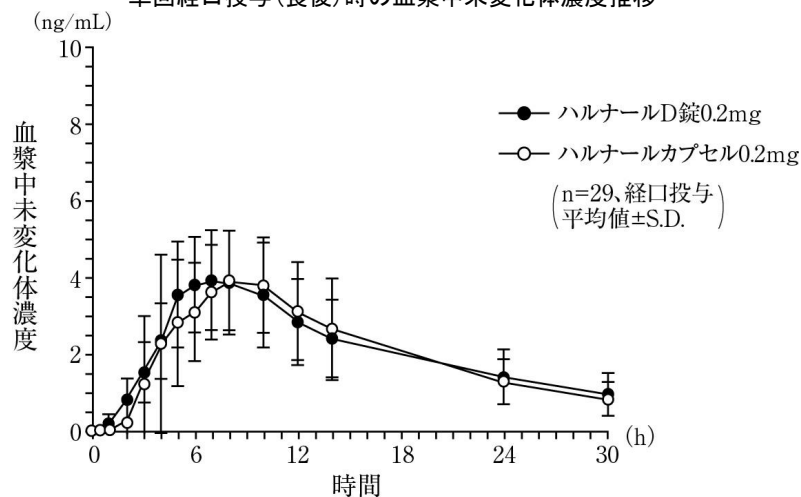
* : 1 日目の値との間に有意差あり(対応のある t 検定、 $p < 0.05$)

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1日 1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3) ハルナール D 錠とハルナールカプセルとの生物学的同等性²¹⁻²⁴⁾

健康成人に対しクロスオーバー法にて、ハルナール D 錠 0.2mg あるいはハルナールカプセル 0.2mg の単回経口投与時の血漿中未変化体濃度推移を比較検討した。タムスロシン塩酸塩の C_{max} 及び AUC において両剤間に差は認められず、D 錠とカプセル剤の生物学的同等性が示された。

ハルナール D 錠及びハルナールカプセルの
単回経口投与(食後)時の血漿中未変化体濃度推移²¹⁾



製 剤	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^{a)}$ (hr)	T_{max} (hr)
ハルナール D 錠 0.2mg	0.2mg	4.34±1.32	63.5±22.9	11.70±2.96	7.00±2.04
ハルナール 0.2mg カプセル	0.2mg	4.71±1.81	62.0±20.8	10.27±3.27	7.83±2.42

a) n=28

(n=29、平均値±S.D.)

AUC_t : 最終サンプリング時点までの AUC

(3) 中毒域

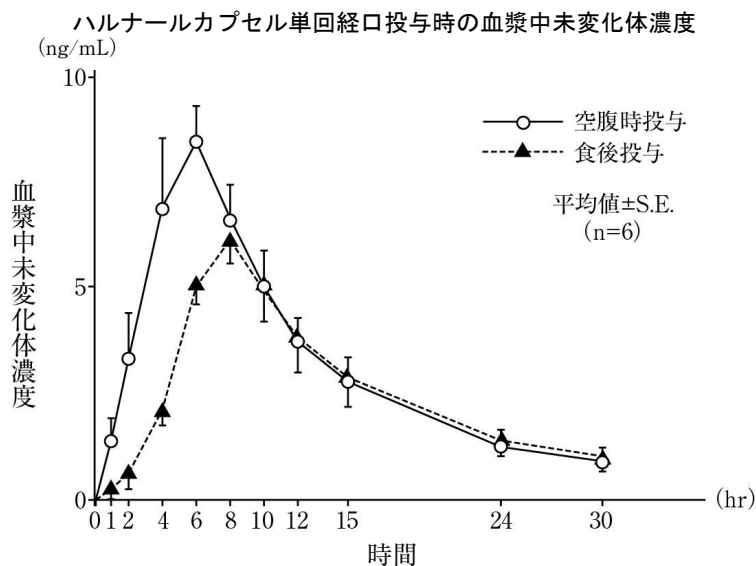
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響²⁵⁾

健康成人にハルナール 0.2mg カプセルを空腹時と食後にクロスオーバー法で単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を比較した結果、食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与の場合の 83% であり、ハルナールカプセルのバイオアベイラビリティは食事の摂取によりやや低下するものと考えられた。



薬動力学定数	空腹時投与	食後投与
T_{max} (hr)	5.7±0.3	7.3±0.7
C_{max} (ng/mL)	9.1±1.3	6.3±0.7*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	113.9±20.7	94.5±14.8
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	14.7±0.7	18.0±1.2*

(n=6、平均値±S.E.)

* : 空腹時投与の値との間に有意差あり(対応のある t 検定、 $p < 0.05$)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ²⁶⁾

健康成人男性10名にハルナール0.4mgカプセルを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは100±19%(平均値±S.D.)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 口腔内からの吸収²⁷⁾

健康成人10名にハルナールD錠0.2mgを水150mLとともに服用させたとき(服用群)と、口腔内で3分間滞留させた後、嚥下させずに残存薬剤を唾液及びすすぎ液とともに回収したとき(回収群)の血漿中未変化体濃度を比較して、口腔内粘膜吸収の有無を検討した。

ハルナールD錠0.2mg非嚥下時において、唾液中薬物回収率の平均値は100.4%、また、ハルナールD錠0.2mg嚥下時に対する非嚥下時の C_{max} 比及び AUC_t 比の平均値はいずれも0%であったことより、口腔内粘膜からの吸収はないと考えられた。

5. 分布

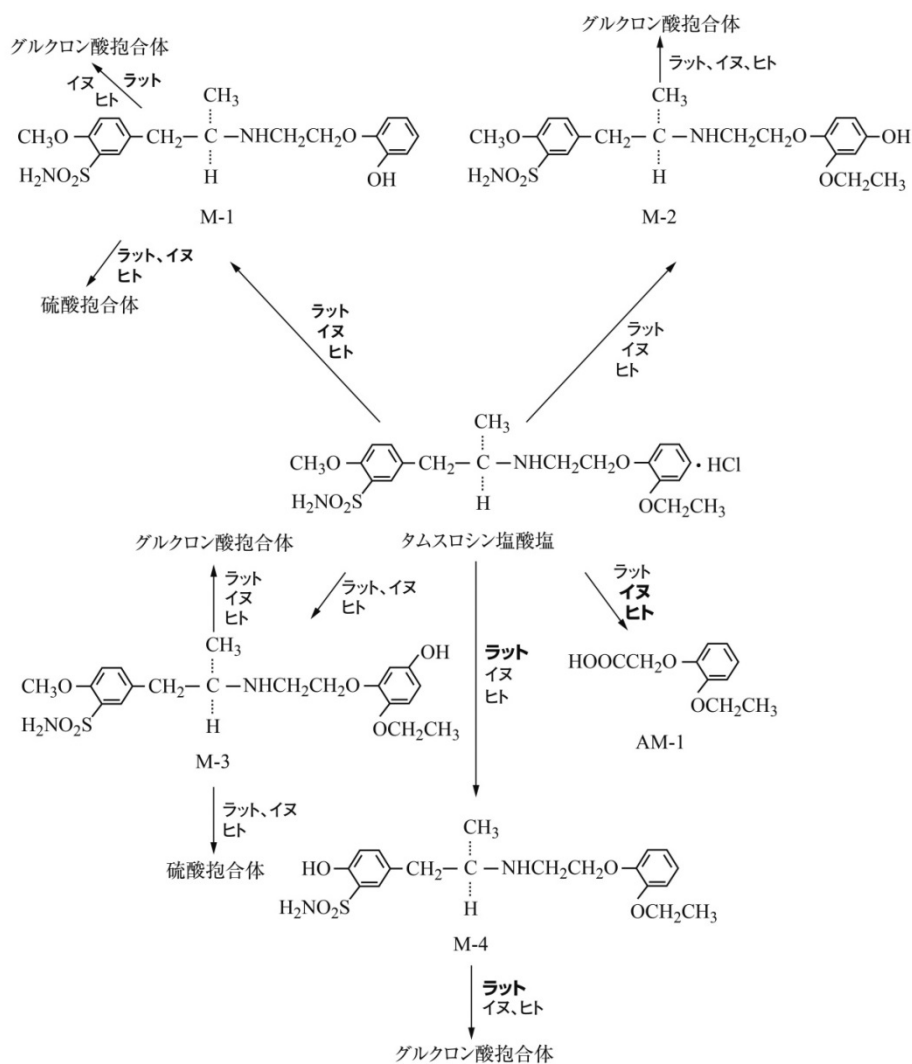
- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
ヒト血漿²⁸⁾
(*in vitro*) 93.7～95.4%
(*in vivo*) 95.2～98.1%

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁹⁾

ヒトでは芳香環に置換したエトキシ基の O-脱エチル化、側鎖の酸化的脱アミノ化、更に生成した代謝物の硫酸抱合又はグルクロン酸抱合等が主代謝経路と考えられる(太文字は主代謝経路)。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁰⁾

タムスロシンの代謝は主に CYP3A4 と 2D6 が関与していると考えられた。

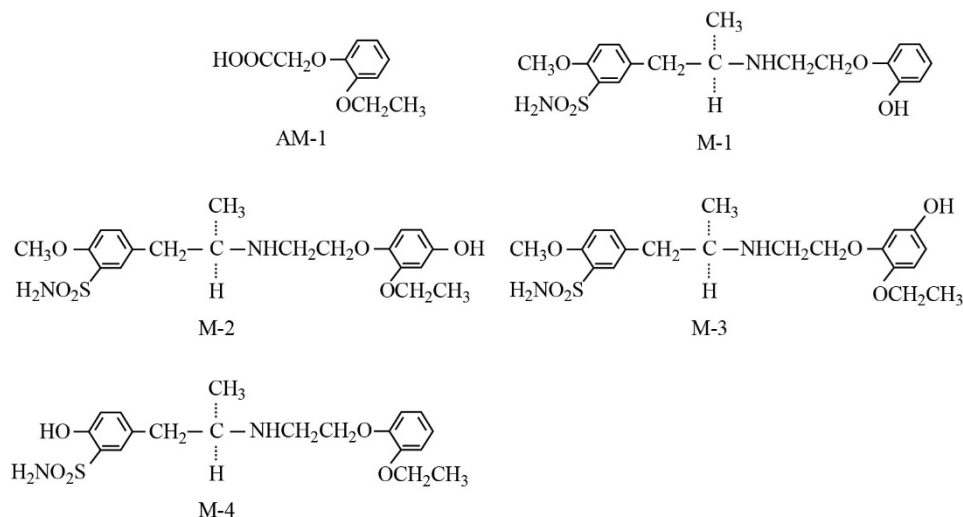
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

α_1 受容体遮断作用の検討において、代謝物 AM-1 は遮断活性を示さなかったが、代謝物(M-1~M-4)及び副生成物(R-4)はタムスロシン塩酸塩の約 1/50 から同等の α_1 受容体遮断作用を示した^{31,32)}。



活性比率

タムスロシン \approx M-4 > M-1 > M-2 \approx M-3 >> AM-1³²⁾

存在比率

タムスロシン(81.0%)、M-1-Sul(2.4%)、AM-1(1.7%)、M-1(1.6%)、M-2(0.8%)³³⁾

7. 排泄

健康成人にハルナールカプセルを 0.1~0.6mg 経口投与したとき、投与後 30 時間までの未変化体の尿中排泄率は 12.18~14.21% とほぼ一定であった³⁾。また、連続経口投与したときも尿中排泄率に大きな変動は認められなかった⁴⁾。

外国人では単回経口投与後の尿及び糞中に投与量のそれぞれ 76.4 及び 21.4% の放射能が排泄された³³⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

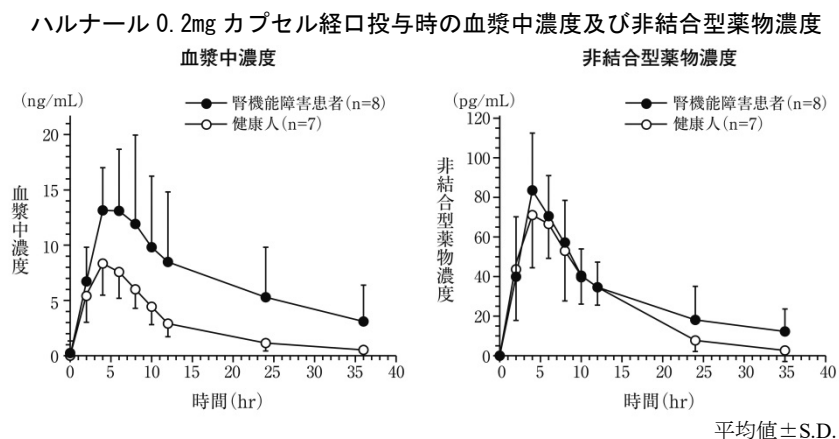
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者¹¹⁾

腎機能障害患者 11 名(薬物動態解析対象：8 名)、腎機能正常者 7 名にハルナール 0.2mg カプセルを経口投与したとき、腎機能重度障害者の 2 名でタムスロシン塩酸塩の血漿中薬物濃度の上昇がみられた。この血漿中薬物濃度の上昇は、血漿中 α_1 -AGP(α_1 酸性糖蛋白)との蛋白結合による可能性があり、血漿中薬物濃度と α_1 -AGP 濃度の間には高い相関が認められた。なお、血圧低下はみられなかった。

また、タムスロシン塩酸塩の薬効あるいは副作用発現に直接関与すると考える非結合型薬物濃度は、血漿中 α_1 -AGP 濃度に関わらず腎機能正常者のそれとほぼ同様であった。



薬動力学定数		腎機能正常者 (n=7)	腎機能障害患者 (n=8)	有意差
血漿中薬物	C _{max} (ng/mL)	9.1±2.2	15.7±7.1	*
	AUC(ng・hr/mL)	108±36	336±265	*
	T _{max} (hr)	4.6±1.0	4.8±1.5	NS
非結合型薬物	C _{max} (pg/mL)	80±26	90±26	NS
	AUC ₀₋₃₆ (pg・hr/mL)	899±242	1,108±415	NS
	T _{max} (hr)	5.7±1.4	4.8±1.5	NS

* : 対応のない t 検定、 $p < 0.05$

NS : not significant

(平均値±S.D.)

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

α_1 受容体遮断薬に共通する事項と考え設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。

8.2 立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。[9.1.1 参照]

8.3 めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.4 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

（解説）

8.1 本剤の作用機序(α_1 受容体遮断作用)より設定した。

8.2 ハルナールカプセルの第I相試験成績及び α_1 受容体遮断作用を有する類薬の一般的注意を参考に設定した。

8.3 α_1 受容体遮断作用を有する類薬の一般的注意を参考に設定した。

8.4 ハルナールカプセルの臨床試験では、他の降圧剤との併用によっても血圧の大きな変動はみられなかったが、本薬の作用機序を考慮して設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 起立性低血圧のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.2 参照]

（解説）

起立性低血圧のある患者において、本剤の α_1 受容体遮断作用が起立性低血圧を惹起させる可能性があることより設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.1 参照]

(解説)

本剤は代謝物が尿中に排泄されること、重篤な腎機能障害を有する患者への使用例が極めて少ないこと、及び海外の添付文書との整合性等を勘案し、注意喚起のため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤は肝臓で代謝されることから、重度な代謝障害のある患者では、血中濃度の上昇に伴う血圧低下等の発現に注意喚起が必要であると考え設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

腎機能が低下していることがある。 [7.、16.6.1 参照]

(解説)

高齢者では、腎機能が低下している場合が多いことをふまえ、本項に記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 [8.4 参照]	起立性低血圧が起こるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 バルденаフィル塩酸塩水和物 等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 失神・意識喪失(頻度不明)

血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST上昇、ALT上昇、黄疸等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、ふらふら感	立ちくらみ、頭痛、眠気、いらいら感、しびれ感
循環器	頻脈	血圧低下、起立性低血圧、動悸、不整脈
過敏症	発疹	そう痒感、蕁麻疹、多形紅斑、血管浮腫
消化器	胃不快感、嘔気、嘔吐、胃重感、胃痛、食欲不振、嚥下障害	口渇、便秘、下痢
その他	咽頭灼焼感、全身倦怠感	鼻閉、浮腫、尿失禁、味覚異常、女性化乳房、持続勃起症、射精障害、術中虹彩緊張低下症候群、霧視、視力障害、ほてり、熱感、灼熱感、胸部不快感

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ハルナールカプセル副作用発現頻度一覧表

	承認時*	市販後 (1993年7月2日～ 1999年7月1日)
調査施設数	58	459
調査症例数	551	4,173
副作用等の発現症例数	15	89
副作用等の発現件数	18	113
副作用等の発現症例率(%)	2.72	2.13

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)	
	承認時	市販後
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.18)	5(0.12)
湿疹増悪	0	1(0.02)
そう痒感	0	2(0.05)
発疹	1(0.18)	2(0.05)
中枢・末梢神経系障害	4(0.73)	27(0.65)
眩暈	0	1(0.02)
頭痛	0	2(0.05)
頭重(感)	0	3(0.07)
めまい	1(0.18)	12(0.29)
立ちくらみ	0	3(0.07)
ふらつき(感)	0	5(0.12)
ふらふら(感)	3(0.54)	5(0.12)
精神障害	0	4(0.10)
眠気	0	3(0.07)
不穏	0	1(0.02)
消化管障害	8(1.45)	22(0.53)
口角炎	0	1(0.02)
下痢	0	4(0.10)
歯肉腫脹	0	1(0.02)
口渇	0	1(0.02)
胃もたれ感	0	1(0.02)
口渇感	0	1(0.02)
食欲不振	1(0.18)	1(0.02)
胃不快感	1(0.18)	9(0.22)
胃痛	1(0.18)	1(0.02)
腹部不快感	0	1(0.02)
胃腸症状	0	1(0.02)
便秘	1(0.18)	1(0.02)
悪心・嘔吐	2(0.36)	0
胃重感	1(0.18)	0
嚥下障害	1(0.18)	0
肝臓・胆管系障害	0	4(0.10)
AST(GOT)上昇	0	2(0.05)
ALT(GPT)上昇	0	4(0.10)
代謝・栄養障害	0	2(0.05)
血中尿酸上昇	0	2(0.05)
電解質異常	0	1(0.02)
心・血管障害(一般)	0	5(0.12)
起立性低血圧	0	2(0.05)
低血圧	0	2(0.05)
血圧低下	0	1(0.02)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)	
	承認時	市販後
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1(0.02)
狭心症	0	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	1(0.18)	3(0.07)
動悸	0	2(0.05)
頻脈	1(0.18)	1(0.02)
呼吸器系障害	1(0.18)	5(0.12)
痰	0	1(0.02)
胸部X線像異常	0	1(0.02)
呼吸困難	0	1(0.02)
息切れ	0	1(0.02)
咳	0	1(0.02)
鼻閉	0	2(0.05)
咽頭灼熱感	1(0.18)	0
赤血球障害	1(0.18)	1(0.02)
ヘモグロビン減少	0	1(0.02)
赤血球異常	1(0.18)	0
白血球・網内系障害	1(0.18)	0
異型リンパ球	1(0.18)	0
泌尿器系障害	0	9(0.22)
血中クレアチニン上昇	0	3(0.07)
排尿障害	0	1(0.02)
BUN 上昇	0	2(0.05)
尿失禁	0	2(0.05)
頻尿	0	1(0.02)
尿意切迫	0	2(0.05)
男性生殖(器)障害	0	2(0.05)
勃起力減退	0	1(0.02)
前立腺炎	0	1(0.02)
一般的全身障害	1(0.18)	11(0.26)
胸痛	0	1(0.02)
眼瞼浮腫	0	1(0.02)
胸部痛	0	1(0.02)
前胸部痛	0	1(0.02)
倦怠(感)	0	2(0.05)
気分不良	0	2(0.05)
全身倦怠(感)	1(0.18)	2(0.05)
不快感	0	1(0.02)

太字は例数、細字は件数

※Ⅱ相用量設定試験、Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、単盲検比較試験）、長期投与試験、尿流動態試験の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1. 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛み砕かずに服用させること。本剤はタムスロシン塩酸塩の徐放性粒を含有しており、噛み砕いた際に徐放性粒が壊れ、薬物動態が変わる可能性がある。

14.1.3 本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

14.1.1 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。

(解説)

市販後において「術中虹彩緊張低下症候群」の発現が集積されたため、「その他の副作用」の項に記載された。

「術中虹彩緊張低下症候群」は、 α_1 遮断薬を服用している患者に発現しているとの国内外の報告があり、ほとんどの場合発現の可能性が念頭にあり適切な対処を行えば、重篤な眼の合併症の発症を避けることができる事象であると考えられるため、更に「その他の注意」の項にも記載し注意喚起をした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿・生殖器系に対して、本薬の有する α_1 受容体遮断作用により、縮瞳、眼瞼下垂及び血圧降下作用等を示した³⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験³⁵⁾

動物	投与経路	経口		静脈内		皮下	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス		1,023	1,220	98	103	254	275
ラット		650	787	70	78	395	347
イヌ		2、20、200、1,000 で 死亡例なし		—	—	—	—

LD₅₀(mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

ラット(雄 15~155mg/kg/日、雌 19~178mg/kg/日)またイヌ(2~200mg/kg/日)の 12 ヶ月間経口投与試験を行った。最大無影響量はラットでは雄 50mg/kg/日、雌 58mg/kg/日、イヌで 20mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験³⁶⁾

In vitro、*in vivo* の試験において変異原性あるいは DNA 損傷性を示唆する所見は認められなかった。

(4) がん原性試験³⁷⁾

マウス 24 ヶ月間癌原性試験では、雌において乳腺腫瘍の発現頻度が 45.2mg/kg/日以上で増加した。ラット 24 ヶ月間癌原性試験でもマウスと同様、雌の乳腺腫瘍が増加した。これらは本薬のプロラクチン分泌亢進作用に関連して発生したものと考えられた。また雌雄の単核球性白血病の発現頻度が増加した。

(5) 生殖発生毒性試験

- 1) 妊娠前、妊娠初期投与試験(ラット 10~300mg/kg/日)において雄では一部の動物が死亡する 300mg/kg で受胎率の低下が認められたが、雄性腺に組織学的な異常所見はなく、休薬により受胎率も回復した。雌では 100mg/kg 以上で交尾成立に要する日数の延長、受胎率の低下、300mg/kg では交尾率の低下もみられたが、これらの変化はすべて休薬により回復した³⁸⁾。
- 2) 器官形成期投与試験(ラット 10~300mg/kg/日、ウサギ 0.1~50mg/kg/日)において催奇形作用は認められなかった^{39,40)}。
- 3) 周産期・授乳期投与試験(ラット 10~300mg/kg/日)において母体の一部が死亡する 300mg/kg で出生率が低下したが、出生児の体重増加抑制、生殖能には異常を認めなかった⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験⁴²⁾

ウサギの眼粘膜を用いた試験において異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁴³⁾

モルモット、マウスを用いた試験において異常は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハルナール D 錠 0.1mg、ハルナール D 錠 0.2mg
処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：タムスロシン塩酸塩
劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP 品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。
ボトル品は乾燥剤で品質保持をはかっているため、蓋を開けたままにしないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材
リーフ「ハルナール D 錠を服用される患者様へ」
(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬

先発医薬品名：レギチーン注射液 5mg、カルデナリン錠 0.5mg・1mg・2mg・4mg、カルデナリン OD 錠 0.5mg・1mg・2mg・4mg、バソメット錠 0.25mg・0.5mg・1mg・2mg、ミニプレス錠 0.5mg・1mg、デタントール 0.01% 点眼液、デタントール R 錠 3mg・6mg、デタントール錠 0.5mg・1mg、エブランチルカプセル 15mg・30mg、フリバス錠 25mg・50mg・75mg、フリバス OD 錠 25mg・50mg・75mg、ユリーフ錠 2mg・4mg、ユリーフ OD 錠 2mg・4mg

7. 国際誕生年月日

1993年7月2日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハルナール D 錠 0.1mg	2004年9月16日	21600AMZ00554	2005年6月10日	2005年6月14日
ハルナール D 錠 0.2mg	2004年9月16日	21600AMZ00555	2005年6月10日	2005年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

<参考>

2003年11月26日 再審査結果通知(ハルナールカプセルとして通知)

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知され終了した。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ハルナール D錠 0.1mg	2590008F1026	2590008F1026	116671201	620002535
ハルナール D錠 0.2mg	2590008F2022	2590008F2022	116672901	620002536

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書(D199100746-01.00)
- 2) 角尾 道夫 他：臨床医薬 1990 ; 6(12) : 2503-2528 [HA-0010]
- 3) 角尾 道夫 他：臨床医薬 1990 ; 6(12) : 2529-2551 [HA-0011]
- 4) 角尾 道夫 他：臨床医薬 1991 ; 7(1) : 63-83 [HA-0012]
- 5) 河邊 香月 他：泌尿器外科 1991 ; 4(2) : 231-242 [HA-0026]
- 6) 河邊 香月 他：泌尿器外科 1990 ; 3(10) : 1247-1259 [HA-0027]
- 7) 吉田 修 他：泌尿器科紀要 1991 ; 37(4) : 421-429 [HA-0008]
- 8) アステラス製薬株式会社 育薬研究所 市販後調査センター：新薬と臨牀 2006 ; 55(3) : 403-426 [HA-05558]
- 9) Kawachi, Y. : Curr. Ther. Res. 1998 ; 59(3) : 149-161 [HA-04828]
- 10) Kawabe, K. et al. : J. Urol. 1990 ; 144(4) : 908-912 (PMID : 1697914) [HA-0038]
- 11) Koiso, K. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 36(11) : 1029-1038 (PMID : 8973992) [HA-00314]
- 12) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985 ; 328(3) : 264-272 (PMID : 2858821) [HA-0036]
- 13) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1987 ; 336(3) : 295-302 (PMID : 2891044) [HA-0035]
- 14) Yamada, S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987 ; 242(1) : 326-330 (PMID : 2441028) [HA-0003]
- 15) Honda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986 ; 239(2) : 512-516 (PMID : 2877084) [HA-0006]
- 16) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985 ; 330(1) : 16-21 (PMID : 2864637) [HA-0004]
- 17) Shibasaki, M. et al. : J. Auton. Pharmacol. 1992 ; 12(4) : 263-268 (PMID : 1355094) [HA-0037]
- 18) Sudoh, K. et al. : J. Auton. Pharmacol. 1996 ; 16(3) : 147-154 (PMID : 8884461) [HA-00242]
- 19) Sudoh, K. et al. : Gen. Pharmacol. 1997 ; 28(4) : 521-524 (PMID : 9147019) [HA-07004]
- 20) Shuichi SATO. et al. : Biol. Pharm. Bull. 2007 ; 30(3) : 481-486 (PMID : 17329842) [HA-05744]
- 21) 横山 修 他：薬理と治療 2005 ; 33(6) : 521-526 [HA-05486]
- 22) 横山 修 他：薬理と治療 2005 ; 33(6) : 527-533 [HA-05483]
- 23) 横山 修 他：薬理と治療 2005 ; 33(6) : 535-540 [HA-05485]
- 24) 社内報告書(DIR190268)
- 25) 社内報告書(DIR070079)
- 26) van Hoogdalem, E.J. et al. : J. Pharm. Sci. 1997 ; 86(10) : 1156-1161 (PMID : 9344174) [HA-04818]
- 27) 社内報告書(DIR070088)
- 28) 社内報告書(DIR070080)
- 29) 社内報告書(DIR070119)
- 30) Franco-Salinas, G. et al. : Clinical Pharmacokinetics 2010 ; 49(3) : 177-188 (PMID : 20170206) [HA-06276]
- 31) 社内報告書(DIR070120)
- 32) Taguchi, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 ; 280(1) : 1-5 (PMID : 8996174) [HA-00241]
- 33) Soeishi, Y. et al. : Xenobiotica 1996 ; 26(6) : 637-645 (PMID : 8810034) [HA-00253]
- 34) 佐藤 修一 他：基礎と臨床 1990 ; 24(10) : 5227-5243 [HA-0001]
- 35) 社内報告書(DIR070121)
- 36) 社内報告書(DIR070122)
- 37) 社内報告書(DIR070114)
- 38) 社内報告書(DIR070117)
- 39) 渡辺 毅 他：応用薬理 1991 ; 41(1) : 31-37 [HA-0032]
- 40) 伊藤 伸：応用薬理 1991 ; 41(1) : 39-42 [HA-0031]
- 41) 社内報告書(DIR070118)
- 42) 社内報告書(DIR070115)
- 43) 社内報告書(DIR070116)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

6. 用法及び用量

通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

米国における発売状況

国名	米国
会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
販売名	FLOMAX®
剤形・規格	Capsules : 0.4mg
発売年月日	1997年8月1日
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none">• FLOMAX is an α_1 adrenoceptor antagonist indicated for treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia• FLOMAX capsules are not indicated for the treatment of hypertension
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">• 0.4 mg once daily taken approximately one-half hour following the same meal each day. FLOMAX capsules should not be crushed, chewed or opened.• Can be increased to 0.8 mg once daily for patients who fail to respond to the 0.4 mg dose after 2 to 4 weeks of dosing.• If discontinued or interrupted for several days, therapy should start again with the 0.4 mg once-daily dose.

米国添付文書(2018年12月改訂)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020579s033lbl.pdf (2024年3月アクセス)

英国における発売状況

国名	英国
会社名	Astellas Pharma Ltd.
販売名	Flomaxtra® XL, 400 micrograms, film-coated prolonged-release tablet
剤形・規格	Film-coated prolonged-release tablet. Approximately 9 mm, round, bi-convex, yellow, film-coated tablets debossed with the code '04'.
発売年月日	2005年7月11日
効能又は効果	Flomaxtra XL in indicated in adults for the treatment of functional symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH).
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> One tablet daily, to be taken with or without food. <i>Paediatric Population</i> The safety and efficacy of tamsulosin in children <18 years have not been established. <u>Method of administration</u> For oral use. The tablet should be swallowed whole and should not be crunched or chewed as this will interfere with the prolonged release of the active ingredient.

英国添付文書(2022年12月改訂)

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/97/smpc> (2024年3月アクセス)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

X II. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文に「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載はなく、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	<p>8.1 Pregnancy <i>Risk Summary</i> FLOMAX is not indicated for use in women. There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of FLOMAX in pregnant women. No adverse developmental effects were observed in animal studies in which tamsulosin hydrochloride was administered to rats or rabbits during the period of organogenesis (GD 7 to 17 in the rat and GD 6 to 18 in the rabbit) [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><i>Data</i> Administration of tamsulosin hydrochloride to pregnant female rats during the period of organogenesis at dose levels up to approximately 50 times the human therapeutic AUC exposure (300 mg/kg/day) revealed no evidence of harm to the fetus. Administration of tamsulosin hydrochloride to pregnant rabbits during the period of organogenesis at dose levels up to 50 mg/kg/day produced no evidence of fetal harm.</p> <p>8.2 Lactation FLOMAX is not indicated for use in women. There are no data on the presence of tamsulosin hydrochloride in human milk, the effects of tamsulosin hydrochloride on the breastfed infant, or the effects of tamsulosin hydrochloride on milk production. Tamsulosin hydrochloride is present in the milk of lactating rats [see Data].</p> <p><i>Data</i> Oral administration of radiolabeled tamsulosin hydrochloride to rats demonstrated that tamsulosin hydrochloride and/or its metabolites are excreted into the milk of rats.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <i>Infertility</i> <u>Males</u> Abnormal ejaculation including ejaculation failure, ejaculation disorder, retrograde ejaculation, and ejaculation decrease has been associated with FLOMAX. Studies in rats revealed significantly reduced fertility in males considered to be due to impairment of ejaculation, which was reversible. <u>Females</u> FLOMAX is not indicated for use in women. Female fertility in rats was significantly reduced, considered to be due to impairment of fertilization.</p>

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2(2024年3月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文に「9.7 小児等」の項の記載はない。米国の添付文書及び英国の SPC における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	<p>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>FLOMAX capsules are not indicated for use in pediatric populations.</p> <p>Efficacy and positive benefit/risk of tamsulosin hydrochloride was not demonstrated in two studies conducted in patients 2 years to 16 years of age with elevated detrusor leak point pressure (>40cm H₂O) associated with known neurological disorder (e.g., spina bifida). Patients in both studies were treated on a weight-based mg/kg schema (0.025mg, 0.05mg, 0.1mg, 0.2mg, or 0.4mg tamsulosin hydrochloride) for the reduction in detrusor leak point pressure below 40cm H₂O. In a randomized, double-blind, placebo-controlled, 14-week, pharmacokinetic, safety and efficacy study in 161 patients, no statistically significant difference in the proportion of responders was observed between groups receiving tamsulosin hydrochloride and placebo. In an open-label, 12-month safety study, 87 patients were treated with tamsulosin hydrochloride. The most frequently reported adverse events (≥5%) from the pooled data of both studies were urinary tract infection, vomiting, pyrexia, headache, nasopharyngitis, cough, pharyngitis, influenza, diarrhea, abdominal pain, and constipation.</p>
英国の SPC (2022年12月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Paediatric Population</i></p> <p>The safety and efficacy of tamsulosin in children <18 years have not been established.</p> <p>5. Pharmacological properties</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric Population</u></p> <p>A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study was performed in children with neuropathic bladder. A total of 161 children (with an age of 2 to 16 years) were randomized and treated at 1 of 3 dose levels of tamsulosin (low [0.001 to 0.002mg/kg], medium [0.002 to 0.004mg/kg], and high [0.004 to 0.008mg/kg]), or placebo. The primary endpoint was number of patients who decreased their detrusor leak point pressure (LPP) to <40 cm H₂O based upon two evaluations on the same day. Secondary endpoints were: Actual and percent change from baseline in detrusor leak point pressure, improvement or stabilization of hydronephrosis and hydroureter and change in urine volumes obtained by catheterisation and number of times wet at time of catheterisation as recorded in catheterisation diaries. No statistically significant difference was found between the placebo group and any of the 3 tamsulosin dose groups for either the primary or any secondary endpoints. No dose response was observed for any dose level.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

粉砕は不可。本剤は徐放性製剤である。「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・リーフ「ハルナール D 錠を服用される患者様へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

ハルナール D 錠 0.1mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/ha-d/index_ha-d-01

ハルナール D 錠 0.2mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/ha-d/index_ha-d-02

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号