

H . 参考資料

本研究の成果物として, e-TXT を作成し,
CD-ROM に収め厚生労働省へ提出した.

厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
平成 14 年度 分担研究報告書

e 添付文書「ハルナールカプセル」の作成

研究協力者：

池田 道郎 (山之内製薬株式会社 製品情報センター 所長)
橋本 真一 (山之内製薬株式会社 製品情報センター 副所長)
川地 勇 (山之内製薬株式会社 製品情報センター 課長)
水島 一高 (山之内製薬株式会社 製品情報センター)
細井 健 (山之内製薬株式会社 製品情報センター)

研究要旨

従来の紙媒体の添付文書では困難と思われる情報の相互関連性を理解しやすい体系に構造化したe添付文書の試作品を作成した。ハイパーテキスト方式やIT 技術を駆使することにより、従来の紙媒体では困難であると思われる個別情報の相互関連性を理解しやすい体系にまとめた。また、添付文書の記載事項の根拠となる裏付け情報や関連情報をリンクし、他の情報媒体も階層構造化させ統合することにより、医療従事者個々の要求度に応じて適及的に必要な情報にたどれるようにした。使用したコンテンツは既に一般に公開されている情報を元に作成した。

その結果、e 添付文書は一つの電子情報媒体でありながら、医療従事者個々の要求度に応じて効率的かつ簡便に幅広い医薬品情報を入手することが可能であり、医療従事者のみならず、医薬品情報を提供する製薬会社側にとっても非常に有用性の高いものであると考えられる。

A. 研究目的

今日、製薬企業は医療関係者に対して非常に多くの医薬品情報を提供している。しかし、日々更新される情報自体の量だけではなく、その提供媒体及び伝達方法についても多岐にわたっているため、情報を受け取りそれを利用する医療関係者にとっては、この情報の氾濫が臨床の現場において必ずしも医薬品の適正使用につながって

るとは限らないとの指摘がある。

医療用医薬品の添付文書の記載要領は平成9年4月25日付 厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」等により全面的に改訂された。しかし近年、空間的に制限のある添付文書内に盛り込まれる情報が急速に増加・複雑化してきたため、記載内容が長

大化し、各記載項目の相互関連性が不明瞭な状態で羅列されている。

製薬企業は医薬品が処方される臨床の現場に対して適正使用を推進させるような情報提供に努めなければならない。特に法的に位置づけられている最重要情報である添付文書については、個別項目の相互の関連性及び内容の記載根拠、設定根拠ができる限り記載されていることがのぞましい。しかし法的な規制があり、また文書であるために掲載できる情報量に制限があるため、添付文書のみでは医療関係者に必要としている医薬品情報を提供することは難しい。

したがって、本研究(e添付文書情報)では IT 技術を駆使し、添付文書情報をベースとした医薬品情報を構造化、階層化させ、利用者個々の要求度に応じて対応できるシステムを構築することを目指した。

B. 研究方法

動作環境や閲覧環境が利用者の端末の OS やソフトに依存しないように、標準的な HTML 形式で作成した。コンテンツは HTML、PDF、Word ファイルを使用した。本情報媒体が最終的に CD-ROM もしくは Web 上で公開されることを想定して設計した。既に一般(社外)に公開されている情報を使用した。

医療機関からの問い合わせが多い項目に関しては、詳細な情報を付加した。

1. 製作品目

前立腺肥大症の排尿障害改善剤 ハルナール®カプセル

1993 年 8 月発売 現在再審査申請中

2. 掲載情報(ファイル形式)

添付文書(PDF、DTD、SGM)

引用文献(添付文書の主要文献・各種データの参考文献)(PDF 形式)

使用上の注意改訂のお知らせ(PDF 形式)

安定性試験データ(HTML 形式)

製剤写真(PDF 形式)

インタビューフォーム(PDF 形式)

くすりのしおり(HTML、PDF、Word 形式)

海外における発売状況(HTML 形式)

海外添付文書(PDF 形式)

副作用集計報告(再審査申請時)(HTML 形式)

患者説明用資材(PDF 形式)

C. 研究結果

各項目の内容については、H. 参考資料で解説する。本試作品では、図 1 のような「戻る」ボタンを使用した。このボタンでは必ず移動元のページに戻るよう統一した。

戻り方を統一することにより、詳細な情報を参照するためにリンク先をたどって移動をしていった場合にも始めに見ていたページに戻りやすくするために統一させた。

図 2 の「TOP」ボタンは、見ているページの最上部に戻るよう設定した。

図 3 に構造イメージを示した。主要部は「ハイライト」、「添付文書本文」、「添付文書詳細資料」からなる。関連する他の情報媒体には本文または詳細資料からリンクが設定されているが、ナビゲーションから直接参照することもできる。

全てのファイルの合計サイズは約 40Mb になった。

D. 考察

現在、医療機関には非常に多くの医薬品情報が配布、伝達されている。しかし、情

報量の増加のみならず、情報の散在化・重複化の問題が指摘されている。医薬品情報の根幹となる添付文書は記載要領が平成9年4月に全面的に改訂されたが、空間的に制限のある添付文書内に盛り込まれる情報が急速に増加・複雑化してきたため、記載内容が長大化し、各記載項目の相互関連性が不明瞭な状態で羅列されている。

今回、紙媒体の添付文書では困難と思われる情報の相互関連性を理解しやすい体系に構造化したe添付文書の試作品を作成した。IT 技術を駆使することにより、添付文書の記載事項の根拠となる関連情報のリンクを設定し、他の情報媒体も階層構造化させ統合することにより、医療従事者個々の要求度に応じて遡及的に必要な情報をたどれるようにした。

その結果、添付文書に記載されている個別情報の相互関連性につき理解しやすい体系を構築することができたように思われる。

添付文書本文の冒頭に設置したハイライト(図 6 参照)は、今回の試作品で取り上げたハルナールについては警告や禁忌、使用上の注意に記載されている内容量が比較的少ない医薬品であったため、本剤に関する重要事項を1ページで収まる範囲内にコンパクトにまとめることが可能であったと思われる。しかし、抗癌剤や造影剤、インターフェロン製剤のような使用の際に十分な知識が必要な医薬品については、添付文書本文及びその詳細情報を参照する必要があるため、リンクを工夫し、今回冒頭に記載したハイライトは処方上必要な情報の一部分が記載されているという旨を明確に示すことが重要であると考えられる。

効能・効果、用法・用量の設定根拠(図 10 参照)については、本剤は「行政機関情

報公開法」の施行以前に承認された製品であるため、審査報告書や新薬承認情報が公開されていない。したがって設定の根拠となった臨床試験の成績を裏付け情報として掲載した。また、その文献イメージを参照できるようにし、添付文書詳細へのリンクも設定した。

臨床成績、薬物動態、薬効薬理の詳細情報(図 13 参照)は主にインタビューフォームからの引用であった。しかし、図表を大きく色彩を用いて表現し引用文献をリンクさせることにより、利用者にとってはより利便性が良いと考えられる。市販後に得られた重要な情報も掲載した。

その他の情報媒体については医療現場において有用なものを統合させた。医薬品によっては、特殊患者群(腎障害患者、肝障害患者、小児、高齢者等)に処方する際の注意や投与量、調整に関する情報やTDM、透析による影響に関する情報等も医療現場においては非常に有用性の高い情報であると思われる。製品情報概要等の企業が販売促進用の資材として作成しているものは、ベースは添付文書であるという観点から掲載しなかった。

次にe添付文書を医療従事者に公開する方法とその際に問題となる点についていくつか述べる。まず公開方法についてであるが、CD-ROMによる提供、web 上からデータをダウンロードする方法、web 上で公開する方法の三点が考えられる。CD-ROMによる提供では、各医療機関における保管の煩わしさや、医師、薬剤師等の医療従事者が利用するには施設内のネットワークサーバー内にデータを保存する等の必要があると思われる。また、情報が更新されるたびに新たに CD-ROM を交換

し、サーバー内のデータも更新しなければならず、また企業から医療機関まで最新の情報が届くまでに時間を要することが予想される。web からデータをダウンロードするには一製品毎の情報量が非常に多いため、時間がかかることに加え、情報が更新されるたびにダウンロードしなければならない。したがって、web 上で公開する方法が最も利用しやすいと思われる。その際には、各社のホームページに掲載するよりは、所定の場所に一括管理した方が医療従事者にとっては利用しやすいと思われる。そのためには情報の入手管理や更新作業等、運営体制を整える必要がある。

また、掲載する情報の内容と範囲の標準化も重要であると思われる。古い製品や情報量が少ない製品については情報を階層化させるe添付文書を作成することが難しいと思われた。医療従事者側が必要としている情報の内容とレベルに関してすり合わせを十分に行い、作成基準が必要になってくると考えられる。また、インフラ環境も考慮に入れると、1画面、1ファイルのサイズはできる限り小さく作成することが望ましい。

今回は、一般には公開されない試作品ということで、添付文書の主要文献、薬物動態や薬効薬理のデータの引用文献のイメージをリンクさせ掲載した。しかし実際には、それらの掲載には著作権(複製権、翻訳・翻案権、公衆送信権、譲渡権・頒布権)の許諾を得なければならず、また、e添付文書利用者が文献を複写やダウンロードする際の著作権使用料を積算させるようなシステムをe添付文書内に構築する必要がある。しかし、複写された文献の更なる第三者への譲渡等についての管理は難しい。したがって、e添付文書に掲載できる文献イメージは企業に許諾権があるものに限定するか、

または文献イメージは掲載せずに医療従事者が閲覧を希望する際には企業に複写依頼を行っていただくようにする必要がある。

e添付文書のメンテナンス、データの更新については、実際に添付文書が改訂された際には、添付文書本文のみならずインタビューフォームをはじめとする各種媒体の情報更新が行われることになる。そのため、添付文書の使用上の注意改訂のお知らせが医療機関に伝達され、添付文書が改訂された後にe添付文書内の記載事項、各種媒体の更新作業が行われるため、ある程度の更新までの時間がかからざるえないと思われる。

E. 結論

今回「添付文書等による医療用医薬品に関する情報の提供の在り方に関する研究」e添付文書情報検討分担班の協力研究者として電子化添付文書(e添付文書)の試作品を作成したが、本研究では一つの電子情報媒体から、医療従事者が個々の要求度に応じて効率的かつ簡便に幅広い医薬品情報入手することが可能となる医薬品情報体系を構築できることが示唆された。その結果、医療従事者のみならず、医薬品情報を提供する製薬会社側にとっても非常に有用性の高いものであると考えられた。また、近年、製薬企業各社が医療従事者向けのホームページを創設し、添付文書やインタビューフォーム等の最新の医薬品情報をweb上で閲覧できるような体制が進みつつある。しかし、現代のネットワーク社会においてはIT技術をさらに駆使した医薬品情報体系を構築する余地は未だ十分にあることは明らかである。製薬企業は添付文書情報をはじめとする医薬品情報を医療従事者のもとへよりよい形で提供し、医薬品の

適正使用が推進されるよう尽力していかなければならない。当研究はこの課題を解決するための大きな手がかりになるものと確信する。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

本研究課題に関する発表はない。

H. 参考資料

次項以降に本試作品の主だった画面を紹介する。

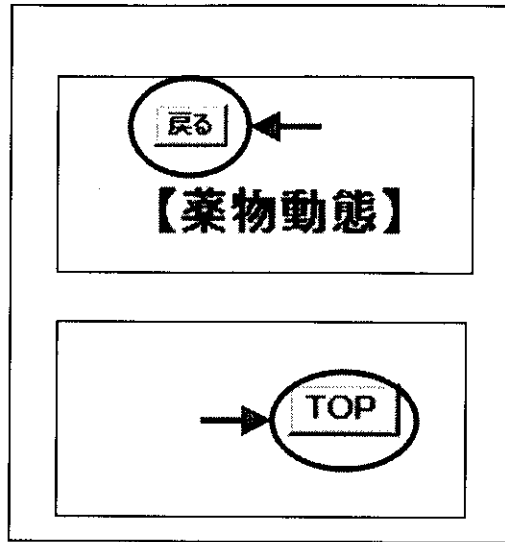
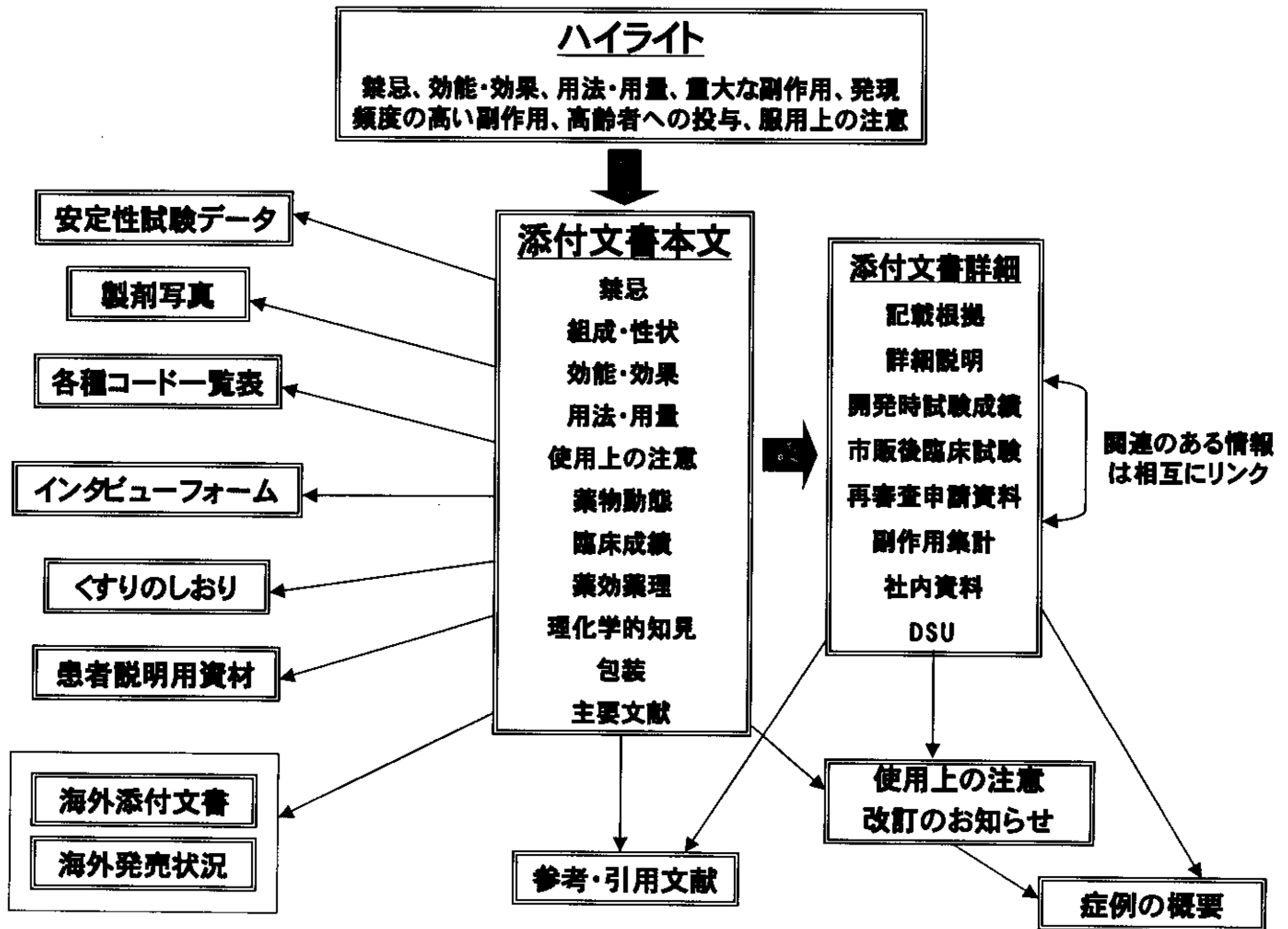


図1, 図2. 「戻る」「TOP」ボタン



Yamanouchi

添付文書(電子化添付文書) サンプル
平成14年度厚生科学研究(医薬安全総合研究事業)
「添付文書等による医薬用医薬品に関する情報の提供の在り方に関する研究」
主任研究者 慶應義塾大学病院・薬学部教授 谷川原 祐介

01mg 0.2mg
錠剤写真
製剤写真
コード一覧表及び薬価

このハイライトには、ハルナールの処方に必要な有効性・安全性情報の一部が記載されています。処方の際には以下の添付文書情報本文を参照してください。

禁忌	次の患者には投与しないこと (1) 本剤にアレルギー歴のある患者 (2) 腎機能障害のある患者(本剤の血中濃度が過度に上昇するおそれがある。)
効能・効果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
用法・用量	通常 成人には塩酸タムスロロンとして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。
重大な副作用	1) 失神・意識喪失(原因不明)・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ので、服用中十分に注意が必要とされた場合には、本剤の投与を中止する。

- ハルナール**
- 添付文書ハイライト
 - 添付文書情報
 - 製剤
 - 組成・性状
 - 効能・効果
 - 用法・用量
 - 使用上の注意
 - 薬物動態
 - 臨床成績
 - 薬効薬理
 - 有効成分に関する理化学的知見
 - 包装
 - 主要文献
 - 文献請求先
 - 添付文書ファイル
 - DTD
 - SGM
 - PDF
 - 添付文書詳細資料
 - 安定性
 - 使用上の注意
 - 薬物動態
 - 臨床成績
 - 薬効薬理
 - 副作用集計-再審査申請時
 - 使用上の注意改訂の履歴
 - その他のファイル
 - インタビューフォーム
 - くすりのしおり
 - 0.1mg / 0.2mg
 - 患者説明用資料
 - 製剤写真
 - コード一覧表及び薬価
 - 米国の添付文書
 - 海外での発売状況

- ハルナール**
- 添付文書ハイライト
 - 添付文書情報
 - 禁忌
 - 組成・性状
 - 効能・効果
 - 用法・用量
 - 使用上の注意
 - 薬物動態
 - 臨床成績
 - 薬効薬理
 - 有効成分に関する理化学的知見
 - 包装
 - 主要文献
 - 文献請求先
 - 添付文書ファイル
 - DTD
 - SGM
 - PDF

- 添付文書詳細資料
 - 安定性
 - 使用上の注意
 - 薬物動態
 - 臨床成績
 - 薬効薬理
 - 副作用集計-再審査申請時
 - 使用上の注意改訂の履歴
- その他のファイル
 - インタビューフォーム
 - くすりのしおり
 - 0.1mg / 0.2mg
 - 患者説明用資料
 - 製剤写真
 - コード一覧表及び薬価
- 米国の添付文書
 - 海外での発売状況

メニューから全ての情報へたどり着けるようにリンクさせた。

このハイライトは、ハルナールの処方に必要な有効性・安全性情報の一部が記載されています。処方の際には以下の添付文書情報本文を参照してください。

禁忌	次の患者には投与しないこと (1) 本剤に乳・乳糖等の既知歴のある患者 (2) 腎機能障害のある患者【本剤の血漿中濃度が過度に上昇するおそれがある。】
効能・効果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
用法・用量	通常、成人は1日1回、増量タムスロシンとして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。
使用上の注意	重大な副作用 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸等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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 発現頻度の高い副作用(0.1%以上) ● めまい(0.28%) ● ふらつき(感)(0.17%) ● 胸不快感(0.13%) 相互作用 併用禁忌はありません。
高齢者への投与	高齢者では腎機能が低下していることがあるので、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で持続する効果が得られない場合にはそれ以上の増量は行わず、他の適切な処置を行うこと。
薬出時の注意	カプセル中の粒をみかきしたり、カプセルを開けて服用しないよう患者に指導すること。【本剤は、増量タムスロシンの徐放性を完備した緩解放性カプセルであるため、薬物動態が変わる可能性がある。】

※2002年1月改訂(第5版)
※2000年1月改訂

規制区分
特定医薬品、要指示医薬品
(注意・医師等の処方せん
指示により使用すること)

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

ハルナール0.1mgカプセル
ハルナール0.2mgカプセル

Harnal
増量タムスロシン

貯 避光保存、密閉保存
使用期限: 有効期限表示を参照

【安定性】

※長期試験結果の安定性

■長期保存試験(0.2mgカプセル)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C RH75% (避光)	24ヶ月	瓶包装	ほとんど変化なし

■連続試験(0.2mgカプセル)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C (避光)	6ヶ月	PTP包装	溶出試験で、3及び5時間後の溶出率にわずかな低下傾向が認められた。
50°C (避光)	6ヶ月	PTP包装	溶出試験で、2、3及び5時間後の溶出率のわずかな低下傾向が認められた。
25°C RH75% (避光)	6ヶ月	PTP包装	2ヶ月の溶出試験で、2時間後溶出率に低下が認められた。
40°C RH75% (避光)	6ヶ月	PTP包装	4ヶ月からカプセル剥離がわずかに遅延を来し、ボデーの表面にわずかに凹凸が認められた。 2ヶ月の溶出試験で時間後の溶出率に低下が認められた。
白色蛍光灯下	6ヶ月	無包装	溶出試験で、3時間及び5時間後の溶出率にわずかな低下傾向が認められた。

■加速試験(0.1mgカプセル)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温 (室内20°C)	6ヶ月	瓶包装	ほとんど変化なし
40°C RH75% (避光)	6ヶ月	瓶包装	4ヶ月の溶出試験で、2、3及び5時間後の溶出率の低下が認められた。

無包装状態の安定性(0.2mgカプセル)

【保存条件・結果】

非包装状態の上記薬剤を下記保存条件で保管し、経時的な性状、含量、溶出は溶出試験を測定することにより安定性を調査した。

- 40°C、75%RH、避光、避光の保存条件で3ヶ月間保存した結果、性状、含量、溶出試験結果はほとんど変化は認められなかった。
- 25°C、75%RH、避光の保存条件で9ヶ月間保存した結果、性状、含量、溶出試験結果はほとんど変化は認められなかった。
- 温度・湿度・光照射: 1000Luxで6ヶ月間保存した結果、性状、含量、溶出試験結果はほとんど変化は認められなかった。

これらの結果から、本剤は、高温(40°C)、多湿(75%RH)、光に比較的安全な薬剤であると考えられる。

【試験結果】

保存条件	保存期間	性状	含量 (%)	溶出率 (%)		
				2時間	3時間	5時間
40°C 75%RH 避光 避光	開始時	緩解放性カプセル	99.839 8.101 4	23.870 6.25 6	54.180 7.3 1	82.188 9.83 8
	4ヶ月	変化なし	101.010 8.101 8	19.233 9.20 2	51.257 8.52 9	80.888 8.82 6
25°C 75%RH 避光	開始時	緩解放性カプセル	100 5	23.823 3.20 0	57.536 5.56 0	86.284 0.84 8
	6ヶ月	変化なし	100 4	20.521 3.24 1	56.154 8.56 7	83.794 3.85 7
温度・湿度・ 光照射: 1000Lux	開始時	緩解放性カプセル	99.839 8.101 4	23.870 6.25 6	54.180 7.3 1	82.188 9.83 8
	6ヶ月	変化なし	98.189 0.96 4	23.226 3.23 4	52.355 7.53 5	81.183 8.81 0

備考: 溶出試験は、2、3、5時間後の溶出率のデータを記載した。

無包装状態の安定性データ

インタビューフォームに記載されているデータを引用しました。また、参考資料として無包装状態の安定性試験データも掲載しました。

ハイライト

【禁忌】【詳細】

次の患者には投与しないこと

(1) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害のある患者【本剤の血漿中濃度が過度に上昇するおそれがある。】

添付文書本文

添付文書情報ハイライト

次の患者には投与しないこと

(1) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害のある患者【本剤の血漿中濃度が過度に上昇するおそれがある。】

【薬物動態】

腎機能障害患者における体内動態

健康成人7名、腎機能障害患者9名に本剤50mgを単回経口投与し、血漿中濃度および血漿中非結合型濃度の両方について比較検討した。さらに、本剤のクリアランスに及ぼす腎機能、血漿蛋白結合および経固有クリアランスの影響を評価し、腎機能障害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。

腎機能障害患者におけるハルナールの体内動態を、 α_1 -AGP濃度と血漿中総薬物のAUC ($r^2=0.641$, $p<0.001$)との間には高い相関がみられたが、 α_1 -AGP濃度と血漿中非結合薬物のAUC ($r^2=0.130$, $p=0.186$)、 C_{cr} と血漿中非結合薬物のAUC ($r^2=0.178$, $p=0.128$)との間には相関がみられなかった。腎機能障害患者における本剤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るものであることが明らかとなった。以上の結果より、腎機能障害患者では、結合型薬物の増加により本剤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。

参考：海外で販売されている本剤の添付文書には、腎機能障害のある患者への投与について禁忌の記載はない。

米国の添付文書へ

腎機能障害患者と健康成人のクレアチニンクリアランスと α_1 -AGP濃度

項目	腎機能障害患者 (n=9)	健康成人 (n=7)
腎臓物 (クレアチニンクリアランス) [ml/min]	88.1	~100
α_1 -AGP濃度 [mg/dL]	103.7	~100

腎臓物 (クレアチニンクリアランス) $p<0.001$

α_1 -AGP濃度 $p<0.05$

禁忌

※ [] で囲まれた内容は、2002年1月以降の添付文書に変更されたものです。

【1】本剤に対し過敏症の既往歴がある患者

α_1 受容体遮断薬に共通する事項と考案設定した。

【2】腎機能障害のある患者【本剤の血漿中濃度が過度に上昇するおそれがある。】

開発治療時に腎機能障害患者に本剤を経口投与した際、血漿中薬物濃度の上昇がみられたため、腎機能障害に対して禁忌とされた。

腎機能障害患者1名($C_{cr}31\sim71\text{ml/min}$)に本剤50mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は C_{cr} にはほとんど関係なかったが、2名の腎不全患者においては血漿中濃度の上昇(C_{max} で健康成人の3倍と、それに相関するAUC $_{0-\infty}$ の増大(健康成人の4倍)が認められた。他の5名の血漿中濃度推移は健康成人とほぼ同様であった。消失半減期については健康成人と比較して程度もしくは若干の延長が認められた。

腎機能障害患者に経口投与したときの血漿中濃度変化の概況

添付文書詳細(薬物動態)

添付文書詳細(使用上の注意)

禁忌についてはハイライトから本文情報へリンクし、さらに使用上の注意の詳細から薬物動態へより詳細な情報へ遡及的に辿れるようにしました。

ハイライト

添付文書本文

必要とするレベルに応じて情報を遡及的にたどることができる。

添付文書詳細 (使用上の注意)

使用上の注意 改訂のお知らせ

添付文書詳細 (薬物動態)

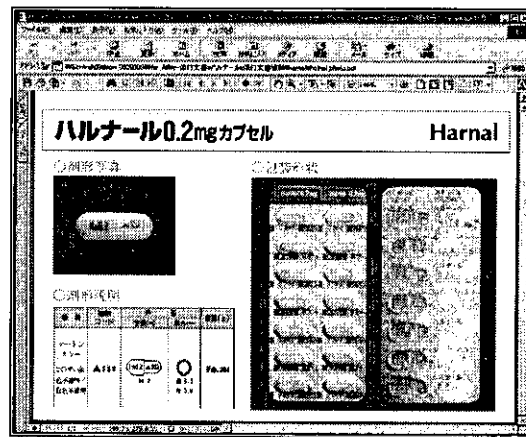
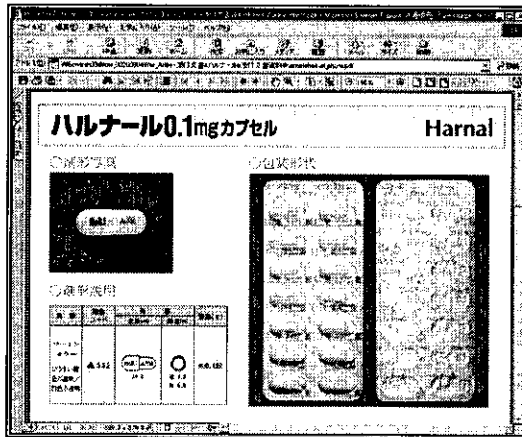
海外添付文書

参考文献

【組成・形状】 製剤写真 ①

販売名	成分・含量 1カプセル中	剤形 (mm)	色調	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別コード
ハルナール 0.1mg カプセル	塩酸 タムスロシン 0.1mg	Ha 0.1 A 552 硬カプセル 全長14.2	ごくうすい 黄色不透明 /白色不透明	蓋:5.3 身:5.0	約122	552
ハルナール 0.2mg カプセル	塩酸 タムスロシン 0.2mg	Ha 0.2 A 553 硬カプセル 全長14.2	ごくうすい 赤色不透明 /白色不透明		約204	553

カプセル本体には添加物としてラウリル硫酸ナトリウムを含有する。



【効能・効果】(設定根拠)
前立腺肥大症に伴う排尿障害

【用法・用量】(設定根拠)
通常、成人には塩酸タムスロシンとして0.2mg、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。

用法・用量設定根拠(第Ⅱ相用量設定試験)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者を対象に、ハルナールの薬液用剤を投与するために、本剤1日0.1mg、0.2mg、0.4mgの用量及びプラセボを用いて前立腺肥大症の程度が異なる患者を対象に、薬液用剤の安全性、有効性を評価した。試験の結果、副作用の発生率は、0.1mg、0.2mg、0.4mgの用量において、それぞれ10.0%、15.0%、20.0%であった。また、0.1mg、0.2mgの用量において、排尿障害の改善が認められた。試験の結果、0.2mgの用量が最も適当であると判断された。試験の結果、0.2mgの用量が最も適当であると判断された。

全投与患者

年齢	性別	全投与患者数	副作用発生数	副作用発生率
40代	男	20	2	10.0%
50代	男	14	1	7.1%
60代	男	10	1	10.0%
70代	男	10	1	10.0%
80代	男	10	1	10.0%
90代	男	10	1	10.0%
合計	男	74	7	9.5%

副作用発生率: 9.5%

効能・効果設定根拠(第Ⅱ相用量比較試験)

前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者を対象に、ハルナールの薬液用剤を投与する目的で、プラセボ対照比較試験を行った。本剤は0.2mg、1日1回経口投与する。試験の結果、排尿障害の改善が認められた。試験の結果、0.2mgの用量が最も適当であると判断された。試験の結果、0.2mgの用量が最も適当であると判断された。

全投与患者

年齢	性別	全投与患者数	副作用発生数	副作用発生率
40代	男	20	2	10.0%
50代	男	14	1	7.1%
60代	男	10	1	10.0%
70代	男	10	1	10.0%
80代	男	10	1	10.0%
90代	男	10	1	10.0%
合計	男	74	7	9.5%

副作用発生率: 9.5%

臨床成績の詳細情報へ 文献イメージへ

設定根拠となった試験の文献に記載された試験成績を掲載した。また、その文献イメージをすぐに参照できるようにした。

4. 副作用 (詳細)
 承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、本剤との関連が疑われる副作用 (臨床検査値異常を含む)は164例(2.2%)に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。
 (再審査申請時)

添付文書詳細へ

4. 副作用 (再審査申請時)

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、本剤との関連が疑われる副作用 (臨床検査値異常を含む)は164例(2.2%)に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。
 (再審査申請時)

(1) 重大な副作用
 市販後調査において、失神・意識喪失、肝機能障害の報告があったため、重大な副作用に該当し、
 使用上の注意改訂のお知らせ(2000年1月)

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

副作用名	性別	年齢	併用薬	経過及び処置	転帰
意識喪失	男	65	前立腺肥大症に伴う併用薬: バップフォー、パナルジン、ムコソルバン、バントシン散、酸化マグネシウム	本剤投与開始20日後に前座位で意識消失発作が出現し、しばらくして回復した。その後原因精査のための入院時、座位で呼びかけに反応しなくなり、血圧が70/40mmHgまで低下していた。臥位安静にして悪化がみられたが、呼びかけに反応するようになり、血圧が180/70mmHgまで、回復した。精査の結果、心臓、多発性脳梗塞に異常は認められず、本剤を中止して回復した。	回復
意識障害	男	64	前立腺肥大症に伴う併用薬: フロスタット、カルデナリン	本剤投与開始後2ヶ月後に動悸、意識障害が出現した。救急入院後の検査でECG上不整脈がみられ、テンボールが投与され症状は軽快した。その後本剤を服用すると動悸感が強く、中止で症状は改善したが、排尿困難が増悪するため服用を継続し、投与開始5ヶ月後に前立腺切除術を施行し、本剤の投与は終了とした。本剤投与中の術前検査にて心室性期外収縮多発を認められた。	回復
失神発作	男	66	前立腺肥大症に伴う併用薬: 不明	本剤投与開始後2日後にトイレで失神発作(中等度)が出現し、血圧が90mmHg台に低下して、臥位安静にして回復した。その後原因精査のため、心臓、多発性脳梗塞に異常は認められず、本剤を中止して回復した。	回復

副作用集計成績-再審査申請時

承認年月日 1993年7月2日
 再審査申請年月日 1993年4月22日

副作用名	承認時	再審査申請時	合計
めまい	20	420	520
胃不快感	20	472	492
頭痛	15	89	104
倦怠感	18	115	133
その他の副作用	272	213	220
合計	305	1,299	1,604

臨床検査値異常 (n=164)

項目	承認時	再審査申請時	合計
AST (GOT) 上昇	1 (0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.1%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)
黄疸	0	0	0
その他	1 (0.1%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)
合計	3 (0.3%)	5 (0.1%)	8 (0.1%)

副作用集計成績 (n=1,604)

副作用名	承認時	再審査申請時	合計
めまい	20	420	440
胃不快感	20	472	492
頭痛	15	89	104
倦怠感	18	115	133
その他の副作用	272	213	220
合計	305	1,299	1,604

実際の副作用発現症例の詳細情報を掲載しました。副作用集計成績は再審査申請時までの集計結果を掲載しました。

- (1) 重大な副作用
- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
 - 肝機能障害、黄疸 (頻度不明): AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸等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、本剤の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
 市販後調査において、失神・意識喪失、肝機能障害の報告があったため、重大な副作用に該当した。
 使用上の注意改訂のお知らせ(2000年1月)

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

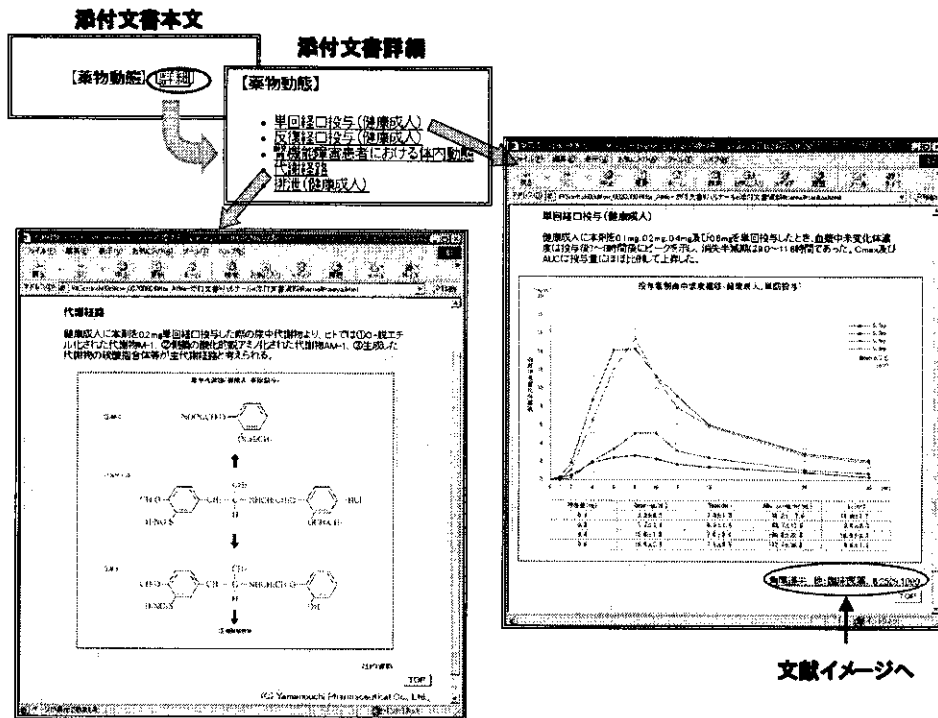
「使用上の注意改訂のお知らせ」へ

症例の概要

No.	副作用名	性別	年齢	併用薬	経過及び処置	転帰
1	意識喪失	男	65	前立腺肥大症に伴う併用薬: バップフォー、パナルジン、ムコソルバン、バントシン散、酸化マグネシウム	本剤投与開始20日後に前座位で意識消失発作が出現し、しばらくして回復した。その後原因精査のための入院時、座位で呼びかけに反応しなくなり、血圧が70/40mmHgまで低下していた。臥位安静にして悪化がみられたが、呼びかけに反応するようになり、血圧が180/70mmHgまで、回復した。精査の結果、心臓、多発性脳梗塞に異常は認められず、本剤を中止して回復した。	回復
2	意識障害	男	64	前立腺肥大症に伴う併用薬: フロスタット、カルデナリン	本剤投与開始後2ヶ月後に動悸、意識障害が出現した。救急入院後の検査でECG上不整脈がみられ、テンボールが投与され症状は軽快した。その後本剤を服用すると動悸感が強く、中止で症状は改善したが、排尿困難が増悪するため服用を継続し、投与開始5ヶ月後に前立腺切除術を施行し、本剤の投与は終了とした。本剤投与中の術前検査にて心室性期外収縮多発を認められた。	回復
3	失神発作	男	66	前立腺肥大症に伴う併用薬: 不明	本剤投与開始後2日後にトイレで失神発作(中等度)が出現し、血圧が90mmHg台に低下して、臥位安静にして回復した。その後原因精査のため、心臓、多発性脳梗塞に異常は認められず、本剤を中止して回復した。	回復

症例の概要

実際の副作用発現症例の詳細情報を掲載するとともに、添付文書改訂時の「使用上注意改訂のお知らせ」を参照できるようにしました。



添付文書本文中に記載されている薬物動態の内容を図表を多く用いて詳細に掲載しました。また、その文献イメージをすぐに参照できるようにした。

文献イメージ(PDF)

文献イメージをクリックするとイメージが表示される。

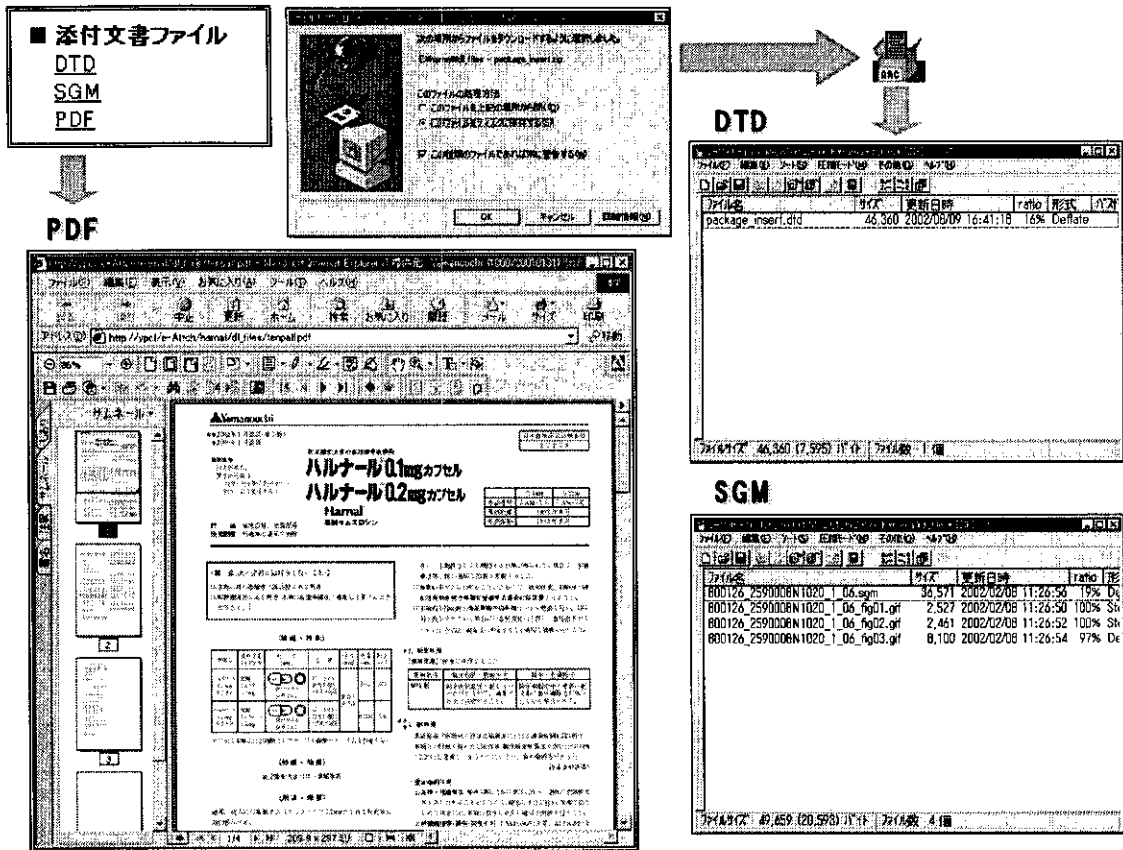
【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- ① 角尾道夫 他:臨床医薬. 6:259,1990.
- ② 角尾道夫 他:臨床医薬. 7:63,1991.
- ③ Koles, K. et al. J. Clin. Pharmacol. 36:1029,1996.
- ④ Kawachi, Y. J. Curr. Ther. Res. 59:149, 1998.
- ⑤ 河邊香月 他:泌尿器外科. 3:1247,1990.
- ⑥ Kawabe, K. et al. J. Urol. 144:908,1990.
- ⑦ 河邊香月 他:泌尿器外科. 4:201,1991.
- ⑧ Yamada, S. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 242:326,1987.
- ⑨ Honda, K. et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 328:264,1985.
- ⑩ Honda, K. et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 336:295,1987.
- ⑪ Honda, K. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 239:512,1988.
- ⑫ Honda, K. et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 330:16,1985.
- ⑬ Shibasaki, M. et al. J. Auton. Pharmacol. 12:263,1992.
- ⑭ 須藤勝美 他:Jan. J. Pharmacol. 52:131,1990.

<文献請求先>
 山之内製薬株式会社 薬事部
 〒100-8411 東京都中央区日本橋本町2-3-11

TOP



厚生労働省の医薬品情報提供ページの添付文書情報からダウンロードできるファイルと同様のデータを取得できるようにした。

戻る

使用上の注意改訂の履歴

- 2002年1月: 市販後調査により副作用症例が集積されたため、「副作用 その他副作用」の項、「過敏症」欄に「蕁麻疹」を、「その他」欄に「味覚異常、女性化乳房」を自主的に追加記載しました。また、米国添付文書に「prapriem」が記載されたため、同じく「その他」欄に「持続物起症」を自主的に追加記載しました。
- 2000年1月: 厚生省医薬安全局安全対策課長通知(医薬安第1号)平成12年1月12日付)及び自主改訂に基づき、「使用上の注意」を改訂致しました。
- 1999年3月: 第6回安全性定期報告の提出に伴い、安全性の解析対策等を改訂するとともに、市販後調査において、起立性低血圧、尿失禁の累積報告件数が増加しましたので、「使用上の注意」の「副作用」の項を自主的に追加記載致しました。
- 1997年9月: 厚生省への報告に基づき(使用上の注意)〔薬物動態〕の各項を改訂致しました。
- 1996年12月: 市販後調査により、ハルナールに由来すると思われる頭痛が発見したとの報告がありましたので注意の喚起をお願したく、「使用上の注意」を自主的に追加改訂致しました。
- 1995年1月: 使用成績調査(調査期間:平成5年7月2日～平成8年7月1日)にて、立ちくらみ、血圧低下、下痢、鼻閉、浮腫の累計報告件数が増加しましたので、「使用上の注意」の4副作用の項に自主的に追加致しました。

TOP

表示イメージ(PDF)

アイコンをクリックするとイメージが表示される。

過去に出された『使用上の注意改訂のお知らせ』を掲載することにより、添付文書改訂の履歴及び改訂理由を調べられるようにした。

くすりのしおり

0.1mgカプセル 0.2mgカプセル

2002年4月

ルナルール 0.1mgカプセル 剤 形: カプセル
 0.2mgカプセル 剤 形: カプセル
 amulsolin hydrochloride カプセルの色: うすい黄
 シート表面の記載: 社マーク
 シート裏面の記載: ハルナー

清前に作用して、尿を出やすくします。
 使う前に必ず主治医に相談してください。
 人で苦しんなどが出たことのある人、
 いる場合(薬局で買った薬も)
 て主治医に伝えてください。

必ず指示に従い、飲む時は十分な水またはぬる
 カプセルの中味をかき混ぜないようにして
 1回薬として、次の(翌日の)服用時間に1日
 絶対に2回分を一度に飲んではいけません。
 飲んだ場合、すぐに主治医または薬剤師に相談して
 特に主治医の指示を守って使用ください。
 主治医の指示なしに、自分の判断で飲むのを
 らわれることがあるので、高い所で作業や車の運転などの
 てください。

て、目的の効果以外に、望ましくない作用が出る場合もあり
 症状が気づいたら、使用をやめて、すぐに主治医に相談して
 人ましんやかゆいなどの皮膚の症状、失神、一時的に重
 い、はく、腹れやしい、目や皮膚が黄色くなる。
 症状が気づいたら、なるべく早めに主治医に相談して
 立上るとふらふらする、ふらふら感、頭が重い、眼
 する、脈がとどろく、胸が乱れる、気分が悪い、口のゆわく、便
 むくむ、のどがつかえるような感じ、息がたぎ、尿がもれる、
 のよつがつかえるようになる、初起(はつぎ)が長く続くなど。
 ・他にも何か変わったと感じたら、主治医または薬剤師に相談してください。

その他
 主治医の
 連絡先
 薬局の
 連絡先


※ここでは、知ってほしい主な事項だけが書いてあります。更に詳しく知りたい時は、主治医または薬剤師におたずねください。

[Word版](#)
[PDF版](#)

TOP

日本 RAD-AR 協議会ホームページに掲載されている「くすりのしおり」を Word 形式または PDF 形式でダウンロードできるようにしました。

表紙をクリックすると内容をPDF形式で参照することができる。

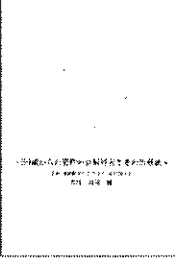


表示イメージ(PDF)

患者説明用資料

1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8

1




【おしこの出具合が気になる人の本】
 ~50歳からの男性の排尿障害とその治療法~

監修:慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学 教授 村井 勝 先生

- ・ (はじめに)
- ・ 泌尿器について
- ・ 腎臓と尿管のしくみ
- ・ 前立腺と前立腺肥大
- ・ 排尿障害とは
- ・ 排尿障害の原因
- ・ 排尿障害が進行すると
- ・ 排尿障害の検査と診断
- ・ 日本でも増えている前立腺がん
- ・ 排尿障害の治療
- ・ 排尿障害を悪化させないために

2



【男性の排尿障害とその検査・治療がわかる本】

監修:慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学 教授 村井 勝 先生

- ・ 泌尿器と前立腺の働き

医師・薬剤師等の医療関係者は患者に説明する際に利用できる資料を掲載しました。表紙をクリックすると内容を PDF 形式で参照できるようにしました。

厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
平成14年度 分担研究報告書

e添付文書「ノルバスク」の作成

研究協力者：ファイザー製薬(株)

佐藤 京子	(ファイザー製薬株式会社)	KM リソース部	部長)
石井 恵子	(ファイザー製薬株式会社)	KM リソース部	Medix チーム)
簗原 一雄	(ファイザー製薬株式会社)	医薬情報部)	
中里 有希	(ファイザー製薬株式会社)	医薬情報部)	
松尾 和文	(ファイザー製薬株式会社)	ITソリューション部)	
大津 真理	(ファイザー製薬株式会社)	KM リソース部	Medix チーム)

研究要旨

平成14年度厚生科学研究(医薬安全総合研究事業)「添付文書等による医療用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究」(主任研究者 慶應義塾大学医学部 教授・薬剤部長 谷川原 祐介先生)の事例として、ファイザー製薬(株)製品のノルバスクについてe添付文書を試作した。

キーワード:e添付文書、ノルバスク、ベシル酸アムロジピン

A. 研究目的

本研究は、平成14年度厚生科学研究(医薬安全総合研究事業)「添付文書等による医療用医薬品に関する情報提供のあり方に関する研究」(主任研究者 慶應義塾大学医学部 教授・薬剤部長 谷川原 祐介先生)の事例研究としてファイザー製薬(株)製品の「e添付文書プロトタイプ」(以下、「e添付文書」)を作成することを目的とした。

B. 研究方法

研究を行うにあたっての手順は、以下のとおりに行った。

- ①プロトタイプに使用する品目の選定
- ②作成コンセプトの決定
- ③画面リンクの決定
- ④「資料・情報源」洗い出し及び選定と加工
- ⑤中間検討
- ⑥プロトタイプの補正

⑦研究報告書作成

C. 研究報告

研究方法に従って検討した結果を以下に述べる。

(1)作成品目の選定理由

平成14年8月に再審査を終了し、種々の資料・情報のある製品「ノルバスク錠」を「e添付文書」作成品目として選定した。

(2)コンセプトの決定

「e添付文書」で報告されている内容を含めて、下記のコンセプトで作成することに決定し、それらをかなえるための全体的な工夫点を決定した。

①短時間で理解できる表示とリンクの工夫

- 添付文書で薬剤師に重要と考えられる情報を簡潔に参照できる
 - 「ハイライト」に薬剤師に重要と考えられる情報をまとめる
 - ファイザー製薬(株)が独自に作成している顧客向け医薬品情報(Q&A、肝・腎機能障害患者への適正使用情報、再審査結果概要)を活用する
- ②根拠情報に簡単にたどり着けるリンクの工夫
- 添付文書上の本文から添付文書情報の参照に飛べる
 - 関連する「資料・情報源」とリンクし参照可能とする
 - 参考文献請求画面にリンクを設置した
- ③どの「資料・情報源」を参照しているかを明確化
- 文書種類ごとにタブ付きページとし、表示しているタブメニューを異なる色で表現する事で、参照している資料を明確にした
 - 各資料にサイドメニューを作成し、表示している本文部分をサイドメニュー
- 上では異なる色で表現し、参照している箇所を明確にした
- サイトマップで全体構造を明確にする
- ④CD-ROMの環境で使える機能に限定(「e添付文書」がCD-ROMで提供する条件のため)
- Webサーバーに依存する、「検索機能」は採用しない
- ⑤どのような環境でも参照しやすいような画面の作成
- 文字色や背景に使用する色は、Webセーフカラーを使用する
 - 使用するJavaScriptの機能は、ブラウザの違い、ブラウザのバージョンの違いに左右されない基本的なものにする
 - なるべくスクロールの少ないページになるように、レイアウト幅や縦幅を設定する
- ⑥インターネット接続時に外部情報への参照を可能にする
- 関連するWebサイトに飛べる

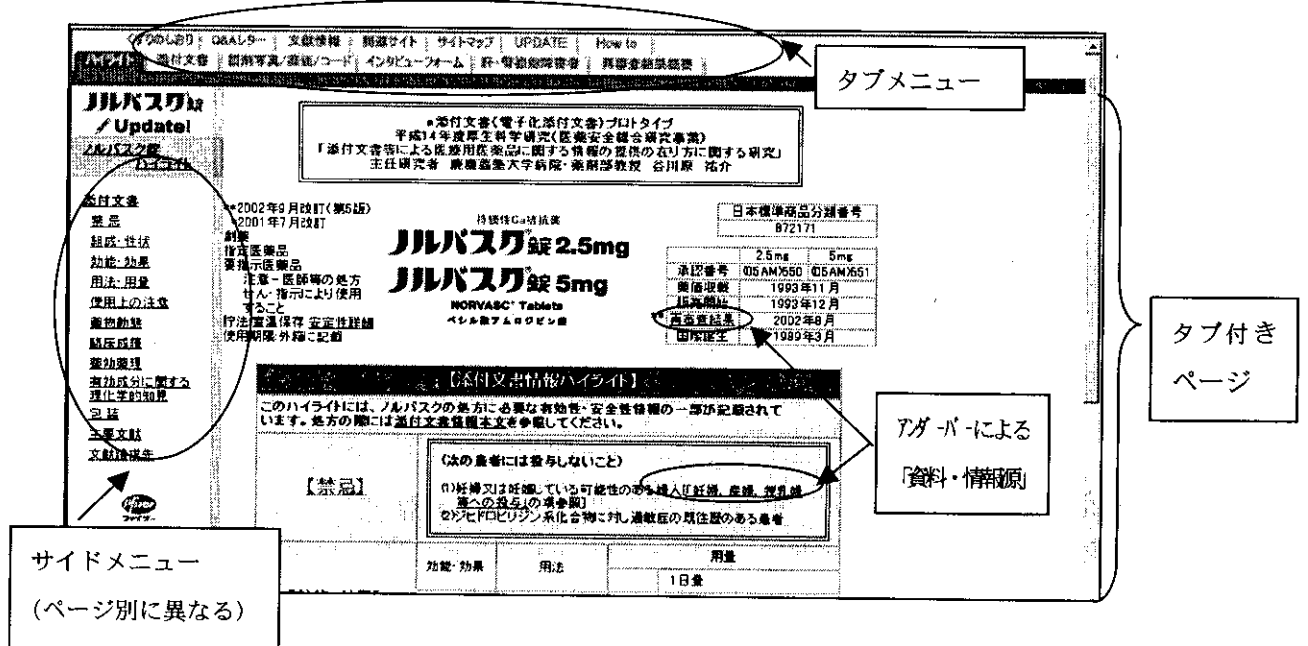


図1 「e添付文書」画面

