

塩酸タムスロシン服用患者の意識調査に基づく剤形についての問題点

緒方郁子,^{*,a} 山崎啓之,^a 靄田敦子,^b 津崎祥一郎,^b
石松隆志,^b 平山英雄,^b 瀬尾 量^a

Some Problems for Dosage Form Based on Questionnaire Surveying about Compliance in Patients Taken Tamsulosin Hydrochloride

Ikuko OGATA,^{*,a} Keishi YAMASAKI^a, Atsuko TSURUDA^b, Shoichiro TSUZAKI^b,
Takashi ISHIMATSU^b, Hideo HIRAYAMA^b, and Hakaru SEO^a

^aLaboratory of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University,
4-22-1 Ikeda Kumamoto City 860-0082, Japan, ^bHirayama Urological Clinic,
1-24-32 Hakemiya, Kumamoto-City 861-0864, Japan

(Received March 29, 2007; Accepted October 6, 2007)

After the dosage form of tamsulosin hydrochloride was changed from a capsule to an orally disintegrating tablet (ODT, Harnal[®] D), we often received patient complaints and noted an increase in noncompliance with medication regimens. The change in dosage form appeared to cause poor compliance by patients who had become accustomed to the light pink/white capsule over many years. Therefore, we carried out a questionnaire survey of patients taking the ODT form to determine the effects of changing the dosage form and the usefulness of the ODT. Most (92%) of respondents took the ODT with water. In addition, 16% missed taking the medicine after the change in dosage form. ODT is a dosage form that is easy to take for patient with dysphagia, or those on restricted water intake. However, it appears that elderly men and patients with visual disorders cannot distinguish the ODT from other medicines and this affects patient compliance. In conclusion, all pharmaceutical companies should consider the design of medications in terms of coloration, indications, or shape in anticipation of the aging society in future, so that patients can distinguish them. Furthermore, sufficient pharmaceutical care is needed to improve both compliance and safety management for the elderly.

Key words—tamsulosin hydrochloride; orally disintegrating tablet; questionnaire survey; compliance; color

緒 言

ハルナール[®] (塩酸タムスロシン) は 1993 年 8 月より男性の前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として汎用されている。高齢男性人口の増加と前立腺肥大症に対する社会的な認識の向上により排尿障害の改善を求めて医療機関を受診する患者が増加しており,¹⁾ α_1 受容体遮断薬のニーズは益々高まってきた。ハルナール[®] は当初カプセル剤で発売されていたが 2005 年 7 月以降は口腔内崩壊錠へ剤形変更となった。口腔内崩壊錠は高齢化社会を迎えた現在、高齢者又は嚥下困難な患者でも服用し易く、また水分制限を余儀なくされている患者でも服用が可能な患者にやさしい剤形という利点が謳われている。

る。^{2,3)} しかし一方では塩酸タムスロシンの剤形変更後、1) 体調 (排尿状態) が変化した、2) 錠剤が白色になったため他剤と区別が付き難く飲み間違いが増えた、3) 水なしで服用することに不安を感じる等、口腔内崩壊錠への剤形変更による不満を訴える声が患者から聞かれるようになった。塩酸タムスロシン発売後 10 年以上が経過した現在、薄桃/白のカプセルを服用してきた患者において剤形変更が服薬に対する不安及びコンプライアンスの低下を招き、患者の体調 (排尿状態) に影響を与えている可能性がある。また口腔内崩壊錠は水なしでも服用できるという利便性は本剤でも活かされているのか、その使用実態報告は少ない。そこで剤形変更による様々な影響、口腔内崩壊錠の有用性を検証する目的で患者意識調査を実施したので報告する。

^a崇城大学薬学部医療薬剤学研究室, ^b医療法人英山会平山泌尿器科医院

*e-mail: iogata@ph.sojo-u.ac.jp

対象と方法

1. 対象

1) 平山泌尿器科医院（診療科目：泌尿器科，腎臓内科，性病科，人工透析，病床数：19床，職員数：常勤医師3名，薬剤師1名，看護師26名）を外來受診している患者。

2) 従来からハルナール®カプセル0.2mgを1ヵ月以上服用後，剤形変更により口腔内崩壊錠（ハルナール®D錠0.2mg）を服用している男性患者。

3) PTP包装のまま調剤し，投薬している患者。

以上の1)–3)にすべて該当し，かつ本研究の趣旨を説明した上で，調査に同意の得られた患者を対象として意識調査I，IIを実施した。

a) 意識調査I：同意の得られた対象者は340名，平均年齢は73.2±7.1歳（ $n=306$ ，Mean±S.D.），年齢構成はTable 1に示した。

b) 意識調査II：同意の得られた対象者は134名，平均年齢は74.2±6.9歳（ $n=134$ ，Mean±S.D.），年齢構成はTable 1に示した。

2. 方法

2-1. 意識調査I

1) 調査期間：平成17年8月22日から9月22日の間，意識調査Iを実施した。

2) 調査内容：剤形変更後の排尿時勢いの変化，排尿回数の変化，体調の変化，ハルナール®D錠の服用性，コンプライアンス状況，自分の性格，年齢の7項目で構成した（Table 2）。

3) 配布・回収方法：診察終了時及び投薬時に対象患者に調査用紙を配布し，記入後は当院の薬局にて調査用紙を回収した。回収率は100%であった。

2-2. 意識調査II

1) 調査期間：平成18年2月6日から2月13日の間，意識調査IIを実施した。

2) 調査内容：口腔内崩壊錠の服用方法，服用感，飲み易さの比較（利便性），選択理由，飲み間違いとその理由，併用薬，塩酸タムスロシン服用年数，年齢の8項目で構成した（Table 3）。なお，ハルナール®カプセルの服用年数については調査用紙回収後，患者カルテ内容と照合した。

3) 配布・回収方法：投薬時若しくは診察終了時に調査用紙を配布し，聞き取り形式の調査を実施した。調査用紙の回収は当院の薬局にて行った。回収率は100%であった。

なお，剤形変更時には対象者全員に薬剤情報提供書のほか，製薬会社作成の写真付き剤形変更告知文書を示しながら，「このお薬（ハルナール®D錠）の効き目はこれまでのハルナール®カプセルと変わりなく安全なお薬です。普通のお薬と同じように水で飲んで結構です。また，水がなくても唾液ですぐに溶けますので舌で押しつぶしながら唾液と一緒に飲み込んでも結構です。」と説明を加えた。

結果及び考察

意識調査I，IIの結果をTables 4–6にそれぞれ示す。

I-1. 日常のコンプライアンス 意識調査Iにおいて日常のコンプライアンス（ハルナール®D錠以外の処方薬も含む）について尋ねたところ，「薬の飲み忘れをしない患者（毎日服用する）」が対象者の76%であった。一方，「飲み忘れをする患者」において飲み忘れの割合は「月に1,2回」が65%

Table 1. Age Compositions of Patients in Survey I, II and Rate of Compliance in Survey I

世代	50代	60代	70代	80代	90代	未記入	平均年齢
調査I 実施時期 平成17年8月22日–9月22日 ($n=340$)	9 (56%)*	81 (68%)*	161 (79%)*	49 (86%)*	6 (83%)*	34	73.2±7.1歳 (Mean±S.D.)
調査II 実施時期 平成18年2月6日–2月13日 ($n=134$)	1	34	71	6	2	0	74.2±6.9歳 (Mean±S.D.)

* Rate of Compliance.

Table 2. Questionnaire Regimen on Survey I

ハルナール D 錠をお飲みになっている方へのアンケート

ハルナールの形（かたち）がカプセルから錠剤に変更になって1ヵ月以上が経ちました。変更後の排尿状態や体調の飲みやすさなどみなさんの現在の状態、ご意見をお聞かせ下さい。

1. お薬の形がカプセルから錠剤に変更になって以降、尿の出に変化がありましたか？
(1. 変わらない 2. 尿の勢いが悪くなった 3. 尿の勢いがよくなった)
2. 排尿の回数に変化はありましたか？
(1. 変わらない 2. 排尿の回数が減った 3. 排尿の回数が増えた)
2と3を選ばれた方にお尋ねします。具体的にはどのように排尿回数が変わりましたか？

ハルナールカプセル服用中	→	ハルナール D 錠服用後
(昼間) () 回	→	() 回
(夜間) () 回	→	() 回
3. 体調の変化はありましたか？
(1. 今までと変わらない 2. 体調の変化があった)
「体調の変化があった」を選ばれた方はどのような体調の変化があったかご記入下さい。
()
4. 錠剤（ハルナール D 錠）は以前（ハルナールカプセル）と比べて飲みやすかったですか？
(1. 飲みやすい 2. 飲みにくい 3. 特に思わない)
5. お薬を飲み忘れることがございますか？
(1. 毎日飲んでいる 2. 飲み忘れることがある)
「飲み忘れることがある」を選ばれた方はお薬の飲み忘れはどのくらいの割合でありますか？
(1. 月に1, 2回程度 2. 1週間に1回程度 3. 2, 3日に1回程度)
6. 毎日の生活、行動の中で感じるご自分の性格についてお教え下さい。
(1. 几帳面 2. マイペース 3. おおざっぱ 4. 短気 5. おおらか 6. その他)
7. 現在の年齢をご記入下さい。
() 歳
8. その他ご意見等ございましたら自由にご記入下さい。
()

と過半数を占めた。年代別のコンプライアンス状況を Table 1 に示した。70 歳未満と 70 歳以上の患者群を比較すると、70 歳以上の患者群のコンプライアンスが良好であることが判明した。

1-2. 排尿時の勢いおよび体調の変化 調査対象者全体の 8% が排尿時の勢いに変化があったと回答し、その 3/4 が「排尿の勢いが悪くなった」と疾病の悪化を訴えた。排尿回数について変化があったと回答したのは全体の 8% であり、内訳は増加・減少ともに各 4% であった。また 3 名が体調の変化を訴え、その具体的な訴え内容としては「排尿時の痛み、しびれが出てきたような気がする」、「皮膚のかゆみが増えた」、「痰がのどにつかえる」であった。ハルナール®D 錠とハルナール®カプセルとは生物学的同等性が確認されている⁴⁾ため剤形変更後も薬効は不変であると予測される。調査項目 1-4 はあくまでも自覚所見の確認であり、排尿に影響を及ぼすと考えられる併用薬及び QOL（睡眠・水分摂取量

等）調査も実施しておらず、また IPSS スコアや尿流測定等、薬剤の有効性を評価する試験も実施していないため客観的な評価はできなかった。意識調査実施時期が 8-9 月であることも排尿回数に影響を与えた因子の 1 つであると考えられ、排尿に関する訴えは剤形変更によるものとは評価し難い。しかし、病態の変化も考えられるため少数であってもこのような患者の訴えを見逃すことがないよう十分な薬学的ケアを行う必要がある。具体的には該当患者に対して再度、カプセル剤と口腔内崩壊錠の生物学的同等性並びに口腔内崩壊錠の安全性・有効性について納得いただくまで詳細に説明し、さらに医師とも十分な協議を行ったうえで他剤への変更または経過観察とした。体調の変化に関する訴えについてはいずれも α_1 受容体遮断薬の主な副作用である血圧低下及びめまい、ふらつきとはおおよそかけ離れており、添付文書にも記載されていない症状であったことから日常の患者主訴もしくは他剤による副作用を

Table 3. Questionnaire Regimen on Survey II

ハルナールの剤形変更に伴うアンケート

皆さんがお飲みになっているハルナールがカプセルから錠剤に変更されて半年が経ちました。錠剤の飲みやすさなどについてご意見・ご感想をお聞かせ下さい。

1. ハルナール D 錠はどのように御飲みになっていますか？
(水なしで飲んでいる・従来通り水で飲んでいる)
2. ハルナール D 錠の味はいかがでしょう？
(よかった・よくなかった・どちらでもない)
3. 従来のカプセル剤とハルナール D 錠はどちらが飲みやすいですか？
(錠剤が飲みやすい・カプセルが飲みやすい・どちらでもよい)
4. 錠剤またカプセル剤をお選びになった方は選んだ理由をご記入下さい。
()
5. カプセル剤から錠剤に変更になって飲み間違いが多くなりましたか？
(はい・いいえ)
お薬を飲み間違える理由をお選び下さい。
(錠剤の色・葉の形・その他)
6. ハルナール D 錠以外にお飲みになっている薬がありますか？
(ある・ない)
他にお飲みになっている薬の名前がわかればご記入下さい。
()
7. ハルナール (カプセル) を飲み始めてどのくらいになりますか？
(年 カ月)
8. 現在の年齢をご記入下さい。
() 歳
9. その他ご意見があればご自由にお書き下さい。
()

Table 4. The Results on Survey I

質問事項	結 果
1. 剤形変更後の尿の出の変化 (n=340)	変わらない 92%, 勢いが悪くなった 6%, 勢いがよくなった 2%
2. 剤形変更後の排尿回数の変化 (n=340)	変わらない 92%, 排尿回数が減った 4%, 排尿回数が増えた 4%
3. 剤形変更後の体調の変化 (n=338)	変わらない 99%, 変化があった 1%
4. ハルナール D 錠の飲みやすさ (n=340)	特に思わない 52%, 飲みやすい 41%, 飲みにくい 7%
5. ①薬の飲み忘れ (n=340)	毎日飲んでいる 76%, 飲み忘れることがある 24%
②飲み忘れの頻度 (n=83)	月に 1-2 回 65%, 1 週間に 1 回 33%, 2, 3 日に 1 回 2%
6. 自分の性格 (n=306)	マイペース 36%, 几帳面 29%, おおざっぱ 13%, 短気 8%, おおらか 8%, その他 6%

Table 5. The Results on Survey II

質問事項	結 果
1. ハルナール D 錠の服用方法	水なしで服用している 8%, 水で服用している 92%
2. ハルナールの服用感 (味)	よかった 7%, よくなかった 3%, どちらでもない 90%
3. カプセル剤と錠剤の飲みやすさの比較	錠剤がよい 49%, カプセル剤がよい 14%, どちらでもよい 37%
4. 錠剤もしくはカプセル剤を選んだ理由	Table 6 参照
5. 剤形変更後の飲み間違いが多くなったか	はい 16%, いいえ 84%
飲み間違いが多くなった理由	錠剤の色 71%, 錠剤の形 24%, 錠剤の色・形 5%
6. ハルナール D 錠以外に服用している薬剤の有無	ある 97%, なし 3%

Table 6. The Reasons for Selecting Capsule or Tablet as a Favorite Dosage Form

錠剤（ハルナールD錠）が飲みやすい理由	人数	カプセル剤（ハルナールカプセル）が飲みやすい理由	人数
1. さっと溶けて飲めるから	22	1. 他の薬と区別しやすい	4
2. 錠剤が小さいので飲みやすい	17	2. 剤形が小さいので飲みやすい	4
3. カプセルは喉につまりやすいので錠剤の方が飲みやすい	10	3. 長年カプセル剤を服用しているから	4
4. 錠剤の方がPTPシートから取り出しやすい	2	4. 錠剤はにおいがあるから	4
5. カプセルは大きすぎて飲みにくい	2	5. 錠剤はずっと喉に入る気がする	1
6. 錠剤は喉の通りがよい	2	6. 錠剤は口の中で溶けて広がるから	1
7. 特に理由はなし	3	7. 服用しやすいから	1
8. その他（以下①-⑧）各1名	8	8. 甘くないから	1
① トローチのように舌で溶かして飲めるから		9. 義歯なので錠剤は歯の間に挟まりそうな気がする	1
② カプセルはかさかさしているから		10. 嚥下困難なのでカプセルがよい	1
③ 錠剤を飲みなれているから			
④ カプセルは硬いから			
⑤ カプセルの服用には抵抗があったから			
⑥ カプセルはべたっとしているから			
⑦ 錠剤は水なしで飲めるから			
⑧ カプセルは長いので取り扱いが面倒だから			

記入した可能性が高いと推測された。

I-3. ハルナール®D錠の服用性 口腔内崩壊錠の有用性について検討した複数の報告⁵⁻⁷⁾では、大半の患者が服用し易いと回答している。ハルナール®カプセルと比較したハルナール®D錠の服用性について本調査では「飲み易い」と回答した患者（41%）が「飲み難い」と回答した患者（7%）を大きく上回っていたものの「特に思わない」が52%を占めていた。ところで、飲み難い理由としては設問の中には設定しなかったが、「その他の意見」の中にハルナール®D錠が飲み難い理由として①他の薬と間違い易い、②長くカプセル剤を服用していたので戸惑った、③色が白なので効き目が無いような気がする等の剤形・色に対する不安と、④甘くて好きではない、薬という気がしない、⑤カプセルの方がすぐに溶けるのでよい、⑥錠剤は湿気があるのでカプセルがよい等、個人的嗜好が記載されていた。「飲み難い」と訴えた患者では、口腔内崩壊錠を服用することだけでなく、これまで服用していたカプセル剤を服用できなくなることに不安を感じていることが示唆された。平成18年9月の時点で市場には17種類の口腔内崩壊錠（先発品）が発売されている。ハルナール®D錠以外の薬剤は、錠剤若しくはカプセル剤と口腔内崩壊錠の2種類があるため患者の嗜好に合わせた剤形選択が可能である。一方、ハルナール®については、カプセル剤が市場から消

え口腔内崩壊錠のみとなってしまった。朴はハルナール®D錠への剤形切り替えはおおむねよいものであり、また切り替えによる有効性への影響もないとしている。⁷⁾しかし、少数ながらも「カプセル剤がよかった」と新規剤形への切り替えに対して抵抗を示す患者が存在したことから剤形切り替えが患者に動揺を与えたことにわれわれは留意すべきである。

I-4. 患者個々の性格 患者個々の性格が排尿状態、体調の変化と心理的に関係があるのではないかと考え、6つのタイプの性格を列挙し選択してもらったが、性格と排尿状態等との間に関係は見い出せなかった。

II-1. ハルナール®D錠の服用方法 ハルナール®D錠を水なしで服用している患者は8%、残りの92%は水で服用していることが分かった。この背景には他剤同時服用が考えられる。実際、水なしで服用している患者の平均併用薬剤数は 2.1 ± 1.0 剤、水で服用している患者は 3.1 ± 2.7 剤と水で服用している患者の併用薬剤数は多く、この結果は他の口腔内崩壊錠の服用性についての報告³⁾と同様な傾向を示した。またハルナール®D錠を水なしで服用している患者の平均年齢は 65.3 ± 3.5 歳、水で服用している患者は 75.0 ± 6.9 歳であった。斉田らの意識調査によると口腔内崩壊錠を薬効別にみた場合、ベイスン®OD錠、レンドルミン®D錠、ゾーミック®RM錠は服用方法がそれぞれ食直前、就寝

前、屯用に限定され同時服用剤数が少ないため口腔内崩壊錠の利便性が生かされ有用であったとしている。⁸⁾平成18年9月現在、市販されている17種類のうち5-HT₃受容体拮抗型制吐剤、片頭痛治療薬、睡眠導入剤、糖尿病食後過血糖改善剤は服用方法が限定されているため、「水なしでも服用可能」という口腔内崩壊錠の利便性を最大限に活かすことができると思われる。一方、ハルナール®D錠をはじめとするその他の口腔内崩壊錠は服用方法が限定されており他剤との同時服用も考えられる。本調査でも明らかになったように対象患者の97%は併用薬剤があり、水なしで服用される機会は少なかった。しかし、薬剤を複数併用する場合、併用薬剤数が増えれば増えるほど処方中に口腔内崩壊錠が1種類でも含まれていると、特に嚥下力が低下している高齢者では服薬の際のリスク軽減につながる事が予期され、処方医も「水なしでも服用可能」という利点以外の有用性を期待して処方している場合も多いようである。⁹⁾

II-2. ハルナール®D錠の服用感 「ハルナール®D錠の味はよかったですか」という問いに対して、対象患者の90%が「どちらでもない」と回答した。その理由として、水を必要とする薬の同時服用が考えられた。「よかった」と回答した患者は7%と少数であり、そのうち「甘くて飲み易い」という意見が3例あった。口腔内崩壊錠の素材の中心は糖類であり、ハルナール®D錠には味・食感などの理由により清涼感のあるマンニトールが使用されている¹⁰⁾。しかし、逆にその甘さが飲み難い理由にも挙げられており、服用感については個人の嗜好が関与してくるものと思われた。

II-3. 剤形の嗜好 錠剤（口腔内崩壊錠）がよいと回答した患者は49%と約半数を占め、どちらでもよいと回答した37%を上回った。その理由として「さっと溶けて飲み易いから」が1/3（22名）を占めた。口腔内崩壊時間は1分以内であれば日常生活上ほとんど問題ないと考えられている¹⁰⁾が、他の口腔内崩壊錠と同様にハルナール®D錠も30秒以内で崩壊し、嚥下という点では全く問題がないと考えられた。しかし、剤形変更時に服薬指導を行ったにも係わらずカプセル剤を好んだ患者の中には、「錠剤はさっと喉に入って誤嚥しそうな気がする」、「嚥下困難なのでカプセルがよい」との回答もあっ

た。口腔内崩壊錠という剤形について、このように一部の患者で十分な理解が得られていないことが分かった。また、「錠剤の方が飲み易い」と回答した患者の30%が崩壊性ではなく「錠剤が小さいので飲み易い」、「カプセルは大きいので飲み難い」、「カプセルは長いので取り扱いが面倒」と剤形の大きさを理由に挙げた。以上の結果から、錠剤が飲み易いと回答した患者は服用性を重視しており、剤形選択に当たり製剤の大きさも崩壊性の次に重要な要素であることが示唆された。一方、カプセル剤が服用し易いと回答した患者は14%であった。カプセル剤は服用時に喉につかえ易いなどの問題点が指摘されているにも係わらず飲み易い主な理由として挙げられたのは、「他の薬と区別がし易いから」、「カプセルの方が尿の出がよいから」、「長年カプセル剤を服用しているから」と服用性に係わる以外の理由であった（Table 6）。色つきのカプセル剤は他剤との区別が付き易く、白内障などの視覚障害を持つ高齢者にとって服用性よりも確実に薬剤の認識ができることの方が重要な要素である。また「カプセルの方が尿の出がよいから」、「長年カプセル剤を服用しているから」という回答は、剤形の嗜好よりもむしろ、「ハルナール®カプセルは尿の出をよくする薬」という先入観も影響しているのではないと思われる。

II-4. 剤形変更によるコンプライアンスへの影響 剤形変更後、飲み間違いが増えたという回答が16%あった。飲み間違いが増えた患者にその理由を尋ねたところ、「色」が71%、「形」が24%であった。飲み間違いが増えた原因として、1)色つきのカプセル剤から他剤と見分けのつき難い白色に色調が変更されたこと、2)カプセル剤から剤形の異なる錠剤に変更されたことが挙げられる。具体的には「色が白色に変更されたため他の薬と区別ができず1日3回飲んでしまった」という回答もありコンプライアンスへの影響が示唆された。

II-5. 塩酸タムスロシン以外の併用薬 ハルナール®D錠以外の併用薬（当施設以外からの処方薬も含む）について調査した結果、調査対象者全体の97%がハルナール®D錠以外の薬剤も服用しており、平均併用薬剤数は2.3±1.0剤であった。世代別の内訳では70代が3.3±2.8剤と一番多かった。当施設においては、ハルナール®D錠以外の泌尿・生殖器用薬等が併用処方されることが多い。いずれ

も色・錠剤の大きさともにハルナール®D錠と類似しており、PTPシートから外した場合には飲み間違いをする可能性が高いことが考えられた。

総 括

以上、意識調査Ⅰ（剤形変更後1ヵ月後実施）と意識調査Ⅱ（剤形変更後6ヵ月後実施）の結果より、対象患者が「錠剤の方が飲み易い」と回答した割合はそれぞれ41%、49%で類似した値となった。一方、主に色調や剤形に起因した飲み間違いが誘発され、患者の服薬コンプライアンスに影響を与えた。また少数であったが不安を感じ体調（排尿状態）変化を訴えた患者が存在したことが明らかとなった。ハルナール®D錠服用患者の大半は60歳以上であるため、このような剤形変更の際には薬剤師として患者に対して水なしでも服用できる利便性よりも、患者背景を考慮した上で一人一人が安全かつ有効な薬物療法を長期間継続できることを重視した服薬指導を実施する必要がある。さらに患者の不安の解消のためには狭義の服薬指導に留まらず、定期的に処方内容・副作用・効果の確認を十分に行い、処方に反映させることが安全で有効な薬物療法の徹底につながると考える。また錠剤の識別性については医療過誤防止、高齢者の視覚障害等への配慮からハルナール®D錠に限らず、すべての剤形において重要性の高い特色である。今後、製剤開発の際は高齢化社会を視野に入れ、他剤との識別性向上のために、

形状・着色・表示など多方面より製剤設計を検討する必要があると思われた。

REFERENCES

- 1) Yoshida O., "Bedside Urology Second Edition," Nankodo, Tokyo, 1992, pp. 407-417.
- 2) Honda Y., Nakano M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 533-540 (1998).
- 3) Yago K., Kuroyama M., Otori K., *J. New Remed. Clin.*, **47**, 14-17 (1997).
- 4) Interview Form, Second Edition, "Harnal® D" (2005).
- 5) Nakayama O., Torii Y., Noda T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **28**, 1121-1127 (2001).
- 6) Tanaka E., Kuzutani T., Onishi A., Chiba K., Noda Y., Nabeshima T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 146-150 (2005).
- 7) Boku E., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **34**, 387-394 (2006).
- 8) Saita Y., Shinohara T., Tsutumi M., Nishimoto J., Ishibashi H., Tominaga K., Miki A., Ohtani H., Sawada Y., Abstracts of papers, the 36th Japan Pharmaceutical Association Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Hiroshima, October 2005, p. 272.
- 9) Shiga Y., Kaneko H., Fujiwara K., *J. Blood Pressure*, **13**, 911-916 (2006).
- 10) Masuda Y., *Pharm. Tech. Jpn.*, **22**, 403-412 (2006).