

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 2008 に準拠して作成

1日1回型 α_1 遮断降圧剤

デタントール[®]R錠 3mg

デタントール[®]R錠 6mg

〈ブナゾシン塩酸塩徐放性製剤〉

Detantol[®]R

剤形	徐放性フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	錠 3mg : 1錠中ブナゾシン塩酸塩 3mg を含有 錠 6mg : 1錠中ブナゾシン塩酸塩 6mg を含有
一般名	和名 : ブナゾシン塩酸塩 洋名 : Bunazosin Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日 : 1995年1月20日 薬価基準収載年月日 : 1995年3月17日 発売年月日 : 1995年5月16日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元 : エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 お客様ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-4946 http://www.eisai.co.jp

本IFは2009年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式〕

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF記載要領 2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 8
7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8

9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 9
14. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 10
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 10
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 11
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 11
 - 2) 比較試験…………… 11
 - 3) 安全性試験…………… 11
 - 4) 患者・病態別試験…………… 12
 - (6) 治療的使用…………… 12
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 12
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 12

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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 13
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 15
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 15
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 15
 - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 15
 - (4) 中毒域…………… 16
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 17
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
 - (1) コンパートメントモデル…………… 17

(2) 吸収速度定数	17
(3) バイオアベイラビリティ	17
(4) 消失速度定数	17
(5) クリアランス	17
(6) 分布容積	17
(7) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	17
4. 分布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位及び経路	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	23
8. 副作用	23
(1) 副作用の概要	23
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	29
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	29
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	29
(1) 単回投与毒性試験	29
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	30

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
(1) 薬局での取扱いについて	32
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
12. 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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33

16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34
XI. 文献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
XIII. 備考	
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高血圧症の治療効果を減少させる最も重要な要素の1つとして服薬コンプライアンスの低下が挙げられる。高血圧症患者を対象とした降圧薬のコンプライアンス調査の結果では朝、夕、昼の順に服薬コンプライアンスは低下し、したがって降圧薬の服薬は1日1回朝のみ、又は1日2回朝、夕とすることが望ましいと報告されている。既に市販されているデタントール（ブナゾシン塩酸塩：当社で合成・開発したキナゾリン系降圧剤。1985年承認・発売）の半減期は約2時間と短いため1日3回の服用が必要なことから、当社では1984年から徐放性製剤の開発に着手した。本剤は、徐放化により1日1回の投与で確実な降圧効果の持続が認められ、服薬コンプライアンスの向上による良好な血圧コントロールが期待できる。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤の有効成分ブナゾシン塩酸塩は、心血管系の α_1 受容体に対するノルアドレナリン結合を選択的に遮断し、ノルアドレナリン作用の抑制により総末梢血管抵抗を下げて降圧作用を示す。
2. 本剤は、消化管内で速やかに崩壊し多数の徐放性顆粒に分散するマルチプルユニットシステムを採用することにより、緩徐で安定した吸収が得られることに成功した徐放性経口降圧剤である。高い生物学的利用率を維持することができ、また吸収に食事の影響を受けない。
3. 本剤は、軽症・中等症本態性高血圧症に対し1日1回の投与で24時間後も安定した降圧効果を示す。また、腎障害を伴う高血圧症、重症高血圧症においても降圧効果が認められている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デタントール[®] R錠 3mg

デタントール[®] R錠 6mg

(2) 洋名

Detantol[®] R Tablets 3mg

Detantol[®] R Tablets 6mg

(3) 名称の由来

本品の速放錠であるデタントールは、血管緊張緩和・血圧降下剤である。

「国際関係における緊張緩和（デタント）をもたらす道具（ツール）」より、デタントールと命名した。

本剤はデタントールの徐放性製剤であることより、Retard（持続性）の頭文字のRをとって、デタントールRと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブナゾシン塩酸塩（JAN）

ブナゾシン（INN）

(2) 洋名（命名法）

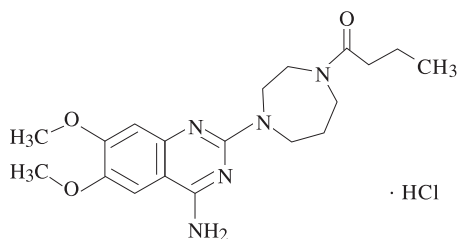
Bunazosin Hydrochloride（JAN）

Bunazosin（INN）

(3) ステム

抗高血圧薬、プラゾシン誘導体：-azosin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₇N₅O₃ · HCl

分子量：409.91

5. 化学名（命名法）

4-Amino-2-(4-butanoyl-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline monohydrochloride
(IUPAC 命名法による)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E1015

別名：塩酸ブナゾシン

7. CAS登録番号

ブナゾシン塩酸塩：72712-76-2

ブナゾシン：80755-51-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はギ酸に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	ブナゾシン塩酸塩 1g を溶解するのに必要な溶媒量 (mL)
ギ 酸	0.8
水	110~130
メ タ ノ ー ル	130~160
エタノール (99.5)	1,000~1,200

(3) 吸湿性

吸湿平衡を測定したところ相対湿度 90% 以下の状態では、ほとんど吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 273℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.7（測定法：電位差滴定法）

(6) 分配係数

溶 媒	分 配 率
1-オクタノール：水 = 1：1	0.215
クロロホルム：水 = 1：1	0.334

(7) その他の主な示性値

1. 旋光性

旋光性を示さない。

2. 吸光度

λ max：244~246nm、328~332nm (0.1mol/L塩酸溶液)

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

1. 安定性

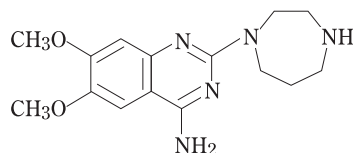
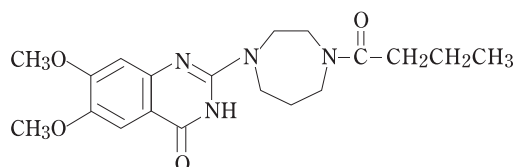
本品は室温長期保存で含量低下を認めず安定である。

本品を温度（45℃）、湿度（40℃／90%RH）、光（1000 lx・石英製容器、1000 lx・褐色ガラスびん）の条件で3カ月保存し、外観、含量、TLCの各項目について測定した結果、光照射（1000 lx・石英製容器）の試料の外観がごくわずかに淡紅色に変化した以外は、いずれの保存条件においても変化は認められなかった。

2. 溶液中での安定性

本品の各種pH溶液（0.05%）を調製し、密栓して60℃で10日間保存したところ、pH2～10の範囲では安定であった。

強酸性域及び強アルカリ性域の分解物として下記の物質が確認された。



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ブナゾシン塩酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ブナゾシン塩酸塩」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、規格及び性状

錠 3mg：本剤は白色徐放性のフィルムコート錠である。

錠 6mg：本剤は白色徐放性のフィルムコート錠である。

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
デタントールR 錠 3mg	フィルム コート錠				白 色
	E 41	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 5.6 83 3.1			
デタントールR 錠 6mg	フィルム コート錠				白 色
	E 43	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2 166 3.9			

(2) 製剤の物性

硬度

錠 3mg：29N 以上

錠 6mg：49N 以上

(3) 識別コード

錠 3mg：E 41

錠 6mg：E 43

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 3mg：1 錠中にブナゾシン塩酸塩 3mg を含有する。

錠 6mg：1 錠中にブナゾシン塩酸塩 6mg を含有する。

(2) 添加物

錠 3mg：エチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、精製セラック、タルク、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

錠 6mg：エチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、精製セラック、タルク、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

(3) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

デタントールR錠 3mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋 +紙箱	36 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
		ポリエチレン容器+ 乾燥剤+紙箱			いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
開封後	湿度	25℃/75%RH	6 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
	光	1,000 lx	50 日*		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
苛酷	温度 湿度	40℃/90%RH	3 カ月	性状 溶出試験 含量	0.5 カ月後錠剤表面に濡れ確認、 3 カ月後溶出率増加規格値外、 含量ほとんど変化なし。
無包装	温度	40℃	3 カ月	外観 溶出試験 硬度 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし
	湿度	25℃/75%RH	3 カ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
	光	1,000 lx+ 6W/m ²	50 日+2 日***		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。

※：白色蛍光ランプを 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)照射

***：白色蛍光ランプを 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)、近紫外ランプを 2 日間(近紫外放射エネルギー200W・h/m²)照射

デタントールR錠 6mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋 +紙箱	36 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
開封後	温度 湿度	40℃/75%RH	3 カ月	性状 溶出試験 含量	1 カ月後溶出率増加規格値外、 その他の試験項目においてはほとんど変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	6 カ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
	光	1,000 lx	50 日*		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
無包装	温度	40℃	3 カ月	外観 溶出試験 硬度 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	3 カ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
	光	1,000 lx+ 6W/m ²	50 日+2 日***		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。

※：白色蛍光ランプを 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)照射

***：白色蛍光ランプを 50 日間(総照度 120 万 lx・hr)、近紫外ランプを 2 日間(近紫外放射エネルギー200W・h/m²)照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局 (14 局) 溶出試験法第 2 法 (パドル法) により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 リン酸緩衝液 (pH5.5)

測定法 液体クロマトグラフ法

結果：本品の 2 時間後の溶出率が 10~35%、4 時間後の溶出率が 35~65%、8 時間後の溶出率が 70% 以上のとき適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 蛍光反応

定量法の項で得た試料溶液に紫外線 (主波長 365nm) を照射するとき、溶液は青色の蛍光を発する。

2. 紫外吸収スペクトル

本品の粉砕物のラウリル硫酸ナトリウム溶液*による抽出液は波長 243~247nm に極大吸収を示す。

*ラウリル硫酸ナトリウム溶液

ラウリル硫酸ナトリウム 1.44g をとり、水 200mL に溶かし、酢酸 (100) 10mL 及びアセトニトリル 500mL を加え、更に水を加えて正確に 1000mL とする。

10. 製剤中の有効成分の定量法

3mg 錠の定量法 (HPLC 法)

本品 5 錠を 50mL [100mL*] メスフラスコにとり、これに内標準溶液 5mL [10mL*] を正確に加え、更に水 15mL [30mL*] を加えて 20 分間超音波処理を行い錠剤を崩壊させる。この液にエタノール(99.5)25mL [50mL*] を加え、更に、40 分間超音波抽出を行い、冷後、エタノール(99.5)を加えて 50mL [100mL*] とし、ろ過する。はじめのろ液 10mL を捨て、次のろ液 3mL をとり、水/エタノール(99.5)混液(4:6)を加えて 50mL とし、試料溶液とする。別に、定量用ブナゾシン塩酸塩約 0.06g を精密に量り、内標準溶液 20mL を正確に加え、更に水 20mL 及びエタノール(99.5)を加えて 100mL とする。この液 3mL をとり、水/エタノール(99.5)混液(4:6)を加えて 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク高に対するブナゾシン塩酸塩のピーク高比 Q_T 及び Q_S を求める。

内標準溶液：プロカイン塩酸塩溶液 (8 → 500)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液

IV. 製剤に関する項目

流量：約 1mL/分（ブナゾシン塩酸塩の保持時間が、5～7分になるように調整する）
カラムの選定：標準溶液 10 μLにつき、上記の条件で操作し、ブナゾシン塩酸塩と内標準物質のピークの分離度を求めるとき、2.0 以上のものを用いる。

$$\text{本品 5錠中のブナゾシン塩酸塩の量 (mg)} = \text{定量用ブナゾシン塩酸塩の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{4[2^*]}$$

* []内は 6mg 錠の定量法の数値をあらわす

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

〈参考〉

「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として1日1回3～9mgを経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、1日最高投与量は9mgまでとする。

〈参考〉デタントールR錠の吸収に食事による影響は認められない。 (①)

「Ⅶ.-1.-③ 臨床成績で確認された血中濃度」の項参照。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む総症例 466 例の臨床試験成績の概要は次のとおりである (有効率はいずれも判定不能例を除く)。 (②③④⑤⑥)

1. 軽症・中等症本態性高血圧症

軽症・中等症の本態性高血圧症に対する有効率は 63.2% (225/356 例) であった。本剤単独投与と他剤併用投与を比較した試験では、単独投与例の有効率は 49.4% (38/77 例)、利尿薬併用例 73.7% (28/38 例)、β遮断薬併用例 57.9% (11/19 例) であった。6 カ月以上の長期投与例においても安定した降圧効果を示した。また、二重盲検比較試験では、デタントール R (3～9mg、1 日 1 回) とデタントール (1.5～6mg、1 日 3 回分服) を比較した結果、同等の降圧効果、有用性が認められた。 (②③④)

2. 重症高血圧症

重症高血圧症に対する有効率は 80.6% (25/31 例) であった。 (⑤)

3. 腎障害を伴う高血圧症

腎障害を伴う高血圧症に対する有効率は 69.2% (18/26 例) であった。 (⑥)
(※腎機能障害のある患者には、慎重に投与すること。)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子 6 名にクロスオーバー法によりデタントール R 6mg (3mg×2) 及びデタントール 2mg を単回投与、また境界域高血圧ボランティア 8 名にデタントール R 6mg 1 日 1 回 8 日間の反復投与試験を行った結果、忍容性は良好であった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

①至適用量検討試験

軽症及び中等症本態性高血圧症の患者 89 例を対象に初回投与量を 1.5mg^{注)} として、3mg、6mg を漸増的に 1 日 1 回 8～12 週間投与して、至適用量を検討した。その結果、1.5mg^{注)} 投与では特記すべき副作用は認められなかったが、有効率は 25.6% で、初回投与量の有効率として通常必要とされる 30% に満たない成績であった。3mg 及び 6mg での有効率はそれぞれ 35.4%、46.3% であり、初回投与量は 3mg が妥当と判断されたが、最高用量に関しては 6mg では効果不十分と考えられた。また同時に実施した 39 例を対象としたサイアザイド系利尿薬、23 例を対象とした β 遮断薬との併用試験においては、それぞれ薬剤との併用により本薬の効果が増強されることが認められた。

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として 1 日 1 回 3～9mg を経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、1 日最高投与量は 9mg までとする。」である。

V. 治療に関する項目

② 血圧日内変動試験

本態性高血圧症の患者 21 名を対象に、初回投与量を 1.5mg^{注)} として、十分な降圧効果が得られない場合は、3mg、6mg に増量し、降圧効果と血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。最高投与量の 6mg 投与時における投与 24 時間後の血圧には有意な低下が認められず、有効率は 50.0% で、十分な持続と降圧効果が得られなかった。そこで、最高投与量を 9mg として 26 例を対象に再試験を実施したところ、9mg 投与時における有効率は 66.7% であった。このように、9mg に増量することにより、より大きな降圧効果が認められたことから、デタントール R の最高投与量としては 6mg では不十分であり、9mg が妥当であると考えられた。また、血圧日内変動の推移からデタントール R の効果は 24 時間後においても持続する事が明らかであり、また収縮期血圧の日内変動幅、日内較差も有意に減少した。

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として 1 日 1 回 3~9mg を経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、1 日最高投与量は 9mg までとする。」である。

③ 初回投与量検討試験

軽症・中等症本態性高血圧症の患者を対象に、17 例は初回投与量を 1.5mg^{注)} とし、また 16 例は初回投与量を 3mg とし、3mg、6mg、9mg を漸増的に 8 週間投与して、主として安全性を確認した。いずれの初回投与量においても、初回投与量投与時に副作用はみられず、安全性に差はなかった。

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として 1 日 1 回 3~9mg を経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、1 日最高投与量は 9mg までとする。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

軽症・中等症本態性高血圧症の患者 224 例を対象に、二重盲検法によりデタントール R およびデタントール錠の有効性、安全性及び有用性を比較検討した。デタントール R 群は初回投与量 3mg から 6mg、9mg へ漸増、デタントール錠群の投与量は初回投与量 1.5mg から 3mg、6mg へ漸増した。その結果、有効率はデタントール R 群 59.6%、デタントール錠群 54.8% で、判定不能例を除くとそれぞれ 68.6%、62.4% と有意差はなかった。安全性では「全く問題がない」がデタントール R 群 73.7%、デタントール錠群 80.0% で、判定不能例を除くとそれぞれ 81.1%、87.6% であり有意差は認められなかった。有用度はデタントール R 群 53.5%、デタントール錠群 52.2% で判定不能例を除くとそれぞれ 58.2%、57.1% と差は認められなかった。このことからデタントール R の 1 日 1 回 3~9mg 投与は有効性、安全性、有用性のいずれにおいてもデタントール錠の 1 日 1.5~6mg (分 3) 投与と同等であることが明らかになった。(4)

3) 安全性試験

長期投与試験

軽症及び中等度の本態性高血圧症患者を対象に、ブナゾシン塩酸塩徐放性製剤 3~9mg 単独投与、あるいは利尿剤併用投与による一般臨床試験を実施し、それに引き続き、43 例について総投与期間を 1 年間とする長期投与試験を実施した。その結果、有効率は単独投与群で 76.7% (23/30 例)、利尿剤併用で 77.8% (7/9 例) であり、一般臨床試験終了時と同等の有効率が維持されていた。長期投与上問題のある副作用も認められず、本態性高血圧症患者の長期治療において有用性が高い薬剤であると考えられた。(3)

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

特殊な高血圧症に対する臨床試験として、重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症を対象とした一般臨床試験を実施した。いずれの試験も 3mg、6mg、9mg を漸増的に投与した。その結果、重症高血圧症では 80.6% (25/31 例)、腎障害を伴う高血圧症では 69.2% (18/26 例) の有効率が得られた。安全性にも特に問題はなかったことから、本薬はこれらの高血圧症に対しても 1 日 1 回、3～9mg の投与で有効であると考えられた。 (⑤⑥)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査

平成 7 年 6 月 1 日から収集予定症例数 3,000 例の使用成績調査を中央登録方式で実施した。安全性集計対象症例 3,351 例の副作用発現症例率は 4.89% であった。重篤な副作用は 1.30% (3/231 件) であり、内容はめまい、失神の 1 例と洞性徐脈の 1 例であった。高齢者、腎障害を合併する患者、肝障害を合併する患者における副作用発現症例率は、それぞれ高齢者以外、腎障害を合併しない患者、肝障害を合併しない患者における副作用発現症例率と、差は認められなかった。有効性対象症例 2,719 例の有効率は 67.5% (1,836/2,719 例) であり、承認時までの調査結果 60.2% (268 例/445 例) に比し有意に高かった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

α 遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブナゾシン塩酸塩の降圧作用は主として選択的な末梢性 α_1 交感神経抑制作用による。

心血管系の α_1 受容体に対するノルアドレナリン結合を選択的に遮断し、血管緊張の緩解により末梢血管抵抗を減少させて降圧作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 心血管系の α_1 受容体を選択的に遮断する (*in vitro*)

①ラット輸精管を用いた *in vitro* の実験で、ブナゾシン塩酸塩は α_1 受容体を選択的に遮断し、 α_2 受容体には影響を与えない。

このため、交感神経末端の α_2 受容体を介するノルアドレナリンのネガティブ・フィードバック機構を阻害しないため、ノルアドレナリンの過剰放出を起こさない。 (7)

α 遮断薬	シナプス前 α 受容体親和性		
	濃度 (mol/L)	pA ₂	例数
ブナゾシン	10 ⁻⁶	6.09 ± 0.05	6
プラゾシン	10 ⁻⁶	6.03 ± 0.07	5
フェントラミン	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶	7.86 ± 0.06	10
トラゾリン	10 ⁻⁶	6.55 ± 0.06	5
ヨヒンビン	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶	7.53 ± 0.07	10

α 遮断薬	シナプス後 α 受容体親和性			選択性※
	濃度 (mol/L)	pA ₂	例数	
ブナゾシン	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷	8.63 ± 0.05	10	0.0029
プラゾシン	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷	8.54 ± 0.04	10	0.0031
フェントラミン	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶	7.52 ± 0.04	10	2.19
トラゾリン	10 ⁻⁵	5.52 ± 0.09	5	10.7
ヨヒンビン	10 ⁻⁵	5.80 ± 0.10	5	53.7

※数字が小さいほどシナプス後 α 受容体に対する選択性が高くなる。

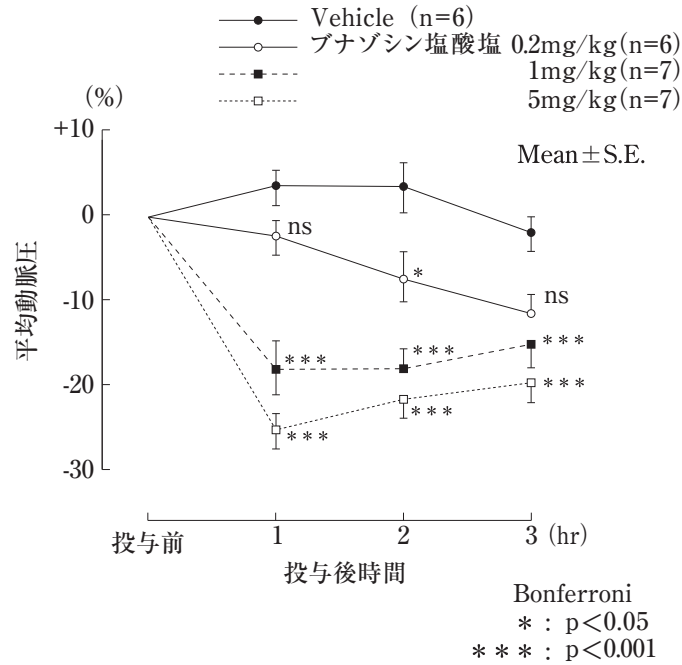
②モルモット腸間膜動脈及び腸間膜静脈を用いた *in vitro* の実験で、ブナゾシン塩酸塩は α_1 受容体を選択的に遮断し、高濃度でも α_2 受容体には影響を与えない。 (8)

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 末梢血管抵抗を減少し、降圧作用を示す（ラット、イヌ）

ブナゾシン塩酸塩は末梢血管の α_1 受容体を選択的に遮断し、血管を拡張させ、自然発症高血圧ラット、DOCA・食塩高血圧ラット、腎性高血圧イヌにおいて降圧作用を示す。

さらにブナゾシン塩酸塩は、降圧に伴う生体反応である体液性昇圧因子を増加させない。(9)(10)(11)



自然発症高血圧ラット (SHR) における
ブナゾシン塩酸塩経口投与後の降圧作用

(12)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

〈参考〉外国人（ドイツ）のデータ

軽症から中等症の高血圧患者 16 例を対象に、各 4 例ずつプラセボ、ブナゾシンの徐放製剤 3mg/日、6mg/日、12mg/日^{注)} いずれかを投与し、初回経口投与時と、8 週間投与時のブナゾシン血中濃度と効果の関係を調べた。

初回投与時の EC₅₀ は、4.6 ± 2.0ng/mL であり、定常状態では 9.1 ± 7.3ng/mL まで増加した。

拡張期血圧が 90mmHg 以下に低下するか、少なくとも 10mmHg 以上低下した患者は、3mg/日投与の患者 4 例中 2 例、6mg/日投与した患者は 3 例中 1 例、12mg/日^{注)} 投与した患者は 4 例中 3 例であった。初回投与時の C_{max} は 2~6 時間後で 0.9~22.9ng/mL であり、12mg/日^{注)} 投与例で最も高い値が得られたが、用量と C_{max} の間に相関関係は見られなかった。投与前の平均動脈血圧とブナゾシン投与下での最大降圧効果 E_{max} には相関関係が認められたが、ブナゾシン投与量と血中濃度、効果には相関は認められなかった。 (13)

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として 1 日 1 回 3~9mg を経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、1 日最高投与量は 9mg までとする。」である。

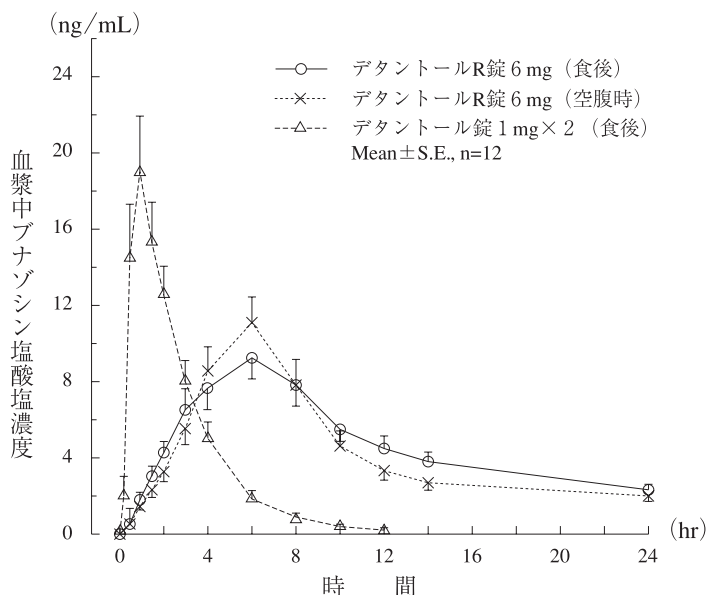
(2) 最高血中濃度到達時間

t_{max} : 5.25 ± 0.54 時間 (健康成人 12 名に 6mg 食後経口投与) (1)

(3) 臨床成績で確認された血中濃度

1. 健康成人における生物学的利用性

健康成人 (12 名) にデタントール錠 1mg 2 錠及びデタントール R 錠 6mg 1 錠を経口投与し血漿中濃度推移を比較した結果、デタントール R 錠の相対的生物学的利用率は 81.1% であり、C_{max}、t_{max}、平均滞留時間 (MRT) などの指標において持続性を有することが示された。またデタントール R 錠の吸収に食事による影響は認められなかった。 (1)



ブナゾシン塩酸塩単回経口投与時の血中濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ブナゾシン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤 投与条件	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	R.B.A. (%)	MRT (hr)
デタントールR錠 6.0mg(食後)	10.19 ± 1.10	5.25 ± 0.54	132.73 ± 15.42 ²⁾	81.07 ± 5.98	13.02 ± 0.66
デタントールR錠 6.0mg(空腹時)	11.38 ± 1.32	6.00 ± 0.35	123.03 ± 16.50 ²⁾	74.05 ± 5.24	12.77 ± 0.66
デタントール錠 2.0mg(食後)	22.48 ± 2.41	0.96 ± 0.16	54.68 ± 5.72 ¹⁾	100.00 ± 0.00	2.60 ± 0.15

R.B.A. : Relative bioavailability (相対的生物学的利用率)

MRT : Mean residence time (平均滞留時間)

1) AUC_(0-∞)、2) AUC_(0-48h)

n = 12, Mean ± S.E.M.

2. 生物学的安全性

健康成人 (24 名) を対象にデタントールR錠 3mg と同錠 6mg の生物学的安全性を検査した。ブナゾシン塩酸塩として 6mg を各々1 回経口投与し、血漿中濃度推移を比較したところ両製剤は同等であった。

3. 腎機能障害患者における体内動態

高血圧症患者 (腎機能正常 [NRF] 6 名、腎機能障害 [IRF] 5 名) にデタントールR錠 6mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、投与初日ならびに 8 日目において、腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、最高血漿中濃度 (C_{max}) の上昇が認められた。 (14)

NRF 群、IRF 群のデタントールR錠 6mg 単回、反復投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)		AUC _{0~24} (ng・hr/mL)	
	NRF 群	IRF 群	NRF 群	IRF 群	NRF 群	IRF 群
単回 投与	10.1 ± 2.0	15.9 ± 1.2	3.7 ± 0.3	4.4 ± 1.0	115.5 ± 20.2	184.1 ± 25.4
反復 投与	10.7 ± 2.3	19.5 ± 1.9	6.0 ± 1.4	4.0 ± 1.1	138.4 ± 32.4	246.4 ± 49.0

p < 0.05 (C_{max} 単回投与、反復投与)
 N.S. (t_{max}、AUC_{0~24} 単回投与、反復投与)

Mean ± S.E.

単回投与と反復投与は paired t-test

NRF 群と IRF 群は Student's t-test

4. 健康高齢者における薬物動態

ブナゾシン塩酸塩徐放製剤 6mg を健康若年者 (22~39 歳、n = 12)、健康高齢者 (64~78 歳、n = 47) に投与した結果、高齢者の AUC、C_{max} は、若年者と比較して有意に高かった (AUC は男性 1.9 倍、女性 1.9 倍。C_{max} は男性 2.0 倍、女性 1.9 倍)。この差は高齢者におけるブナゾシンのクリアランス減少によるものと思われた。高齢者において血中濃度が定常状態に達したのは、反復経口投与 (ブナゾシン徐放製剤 6mg/日投与) 開始 9 日後であった。高齢者では、投与後 6~8 時間で収縮期/拡張期血圧の中等度から顕著な低下が認められた (仰臥位 : 18/15mmHg、立位 : 32/15mmHg)。また、立位心拍数は 15 拍/分増加した。高齢者では、血圧低下作用が、より顕著であった。 (15)

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人（12名）にデタントール錠 1mg 2錠及びデタントールR錠 6mg 1錠を経口投与し血漿中濃度推移を比較した結果、デタントールR錠の相対的生物学的利用率は81.1%であった。 (①)

〈参考〉外国人のデータ（ドイツ）

ブナゾシン塩酸塩 1mg 静脈内投与時のAUCとの比較で、ブナゾシンリタード 6mg のヒトにおける絶対生物学的利用率は、 $44.6 \pm 10.6\%$ ($n = 12$, Mean \pm S.D.) であった。 (①⑥)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

総クリアランス： $15.8 \pm 8.2 \text{ mL} / \text{min} / \text{kg}$ （健康成人 12名に 6mg 食後経口投与）

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率： $97.24 \pm 0.16\%$ （平衡透析法）

(①)

3. 吸収

〈参考〉

「VII.-2.-(3) バイオアベイラビリティ」の項参照。

2頭のビーグル犬にブナゾシン塩酸塩水溶液（12mg/1頭）をそれぞれ経口投与及び静注し、経口投与時及び静注時のAUCの比から生物学的利用率を求めると0.33及び0.23であった。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

〈参考〉

ラット、ウサギとも脳への移行はきわめて少ない。

ラットに ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 $4\text{mg}/\text{kg}$ 経口投与時の脳中放射能濃度は $0.01\ \mu\text{g}/\text{g}$ 以下（血漿中濃度の $1/10$ 以下）であった。

ウサギの場合は血漿中濃度の $1/10\sim 1/20$ であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠ラットにおける血中ピーク（0.5 時間後、 $0.24\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ）の時の胎児では $0.10\ \mu\text{g}/\text{g}$ の放射能濃度を示し、低濃度ながら通過性が認められた。 (17)

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

自然分娩後 13~14 日目の雌性ラットに ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 $4\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与後、その乳児に吸乳させた。

乳児の血中放射能濃度は最高値の 4 時間後でも $0.004\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、母ラットの血中濃度（1 時間後、 $0.125\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ）に比べて著しく低かったが、乳児の肝には母ラットの血中の $1/3$ 、乳児血中の約 10 倍濃度の放射能が存在した。 (17)

(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

^{14}C -ブナゾシン塩酸塩（ $4\text{mg}/\text{kg}$ ）を経口投与すると、ラットの場合、肝に最も高く、腎、副腎がこれに次ぐがウサギにおいては腎に最高濃度が認められた。

ラットにおける ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩経口投与時の組織中放射能濃度 (μg ブナゾシン塩酸塩当量/g or mL)

臓器	投 与 後 時 間 (hr)				
	1	2	4	8	168
脳	0.011 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.004 ± 0.000	N.D.
精巣	0.029 ± 0.003	0.024 ± 0.005	0.055 ± 0.003	0.054 ± 0.001	極微量
脂肪	0.058 ± 0.007	0.061 ± 0.007	0.070 ± 0.019	0.032 ± 0.011	N.D.
副腎	0.651 ± 0.059	0.438 ± 0.067	0.544 ± 0.143	0.287 ± 0.032	N.D.
筋	0.136 ± 0.012	0.090 ± 0.005	0.100 ± 0.021	0.026 ± 0.002	N.D.
心臓	0.220 ± 0.010	0.153 ± 0.021	0.133 ± 0.030	0.055 ± 0.010	極微量
肺	0.355 ± 0.050	0.244 ± 0.025	0.189 ± 0.041	0.073 ± 0.001	N.D.
脾臓	0.338 ± 0.017	0.234 ± 0.019	0.214 ± 0.039	0.096 ± 0.008	極微量
膵臓	0.383 ± 0.033	0.241 ± 0.048	0.224 ± 0.057	0.082 ± 0.004	極微量
腎臓	1.352 ± 0.089	0.778 ± 0.050	0.676 ± 0.194	0.333 ± 0.070	0.033 ± 0.003
肝臓	3.928 ± 0.339	3.321 ± 0.500	3.349 ± 0.647	2.387 ± 0.137	0.097 ± 0.017
胃	3.644 ± 0.280	2.389 ± 0.555	0.491 ± 0.033	0.297 ± 0.018	N.D.
小腸	1.669 ± 0.327	1.352 ± 0.221	0.936 ± 0.307	0.297 ± 0.092	N.D.
血漿	0.130 ± 0.011	0.104 ± 0.009	0.110 ± 0.011	0.050 ± 0.004	N.D.

平均 \pm S.E., N.D. 検出限界以下

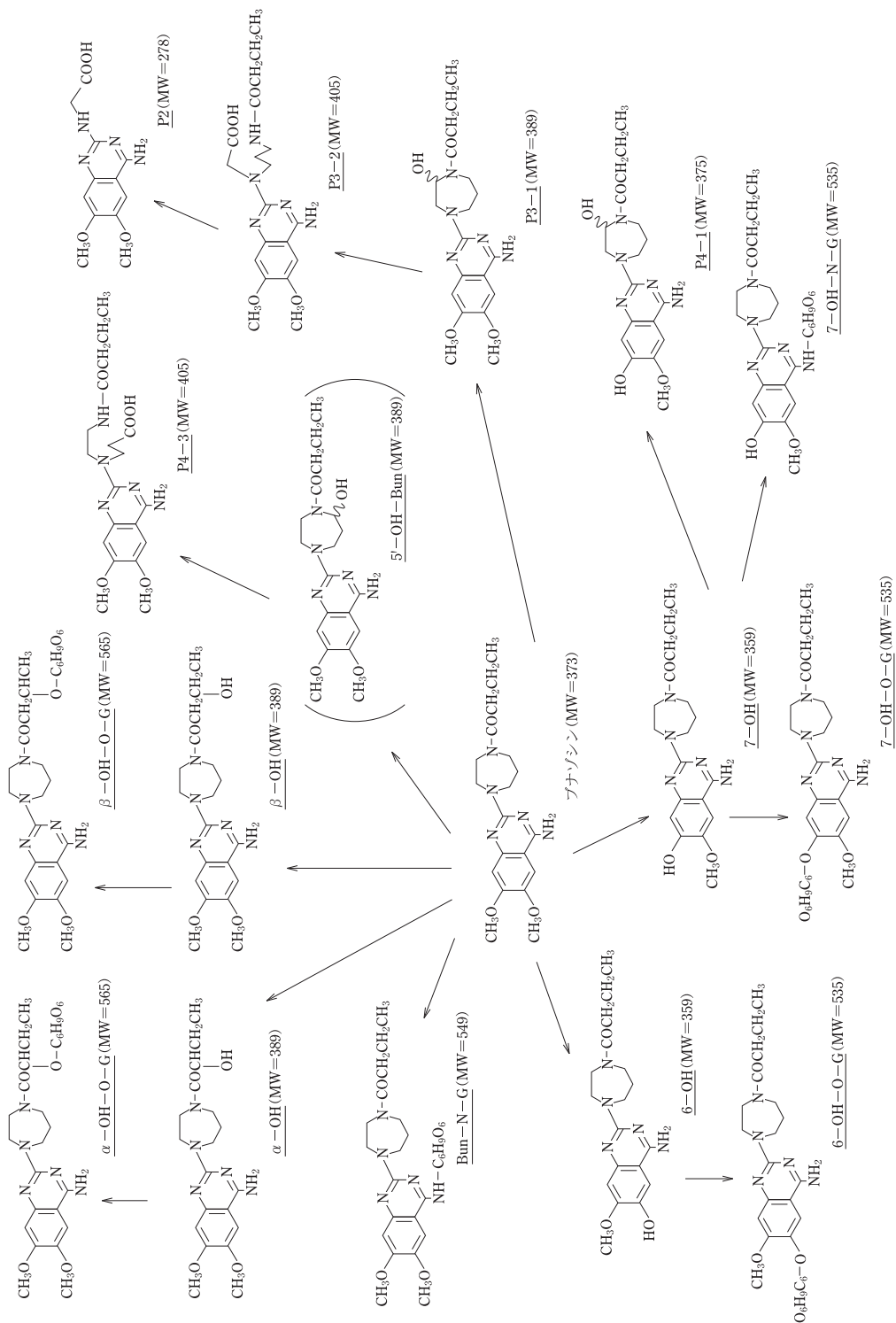
VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) 外国人のデータ (ドイツ)

^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 2.0mg を健康成人男子 3 例に投与した際の代謝物の観察結果から、ブナゾシン塩酸塩は他のキナゾリン誘導体同様、一次代謝経路において脱メチル化、脱水化されていた。尿中に回収された代謝物は、*N*-グルクロン酸抱合体などであった。糞中には、6 位あるいは 7 位の脱メチル体などさまざまな代謝物が見出された。*O*-グルクロン酸抱合体は尿中及び糞中に同程度の量が存在する一方で、*N*-グルクロン酸抱合体は尿中に豊富であった。



(18)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

ラット及びウサギでは、本薬自身がN-グルクロン酸抱合を受ける経路、及びキナゾリン環の6位あるいは7位のメトキシ基が脱メチル化を受け、次いでグルクロン酸抱合される経路が主であった。また、大量を連続投与した場合にも肝薬物代謝酵素活性を上昇させることはなかった。(17)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考〉外国人のデータ (ドイツ)

ブナゾシン塩酸塩静注時のAUCとの比較でブナゾシンリタードの生物学的利用率が $44.6 \pm 10.6\%$ ($n = 12$, Mean \pm S.D.)であったことから、初回通過効果は平均約55%と考えられる。(16)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈参考〉

ラットを用いた*in vitro*及び*in vivo*における6-デスメチルブナゾシン及び7-デスメチルブナゾシンの活性は、未変化体であるブナゾシンの1/10~1/500であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎 (尿) 及び肝 (糞)

(2) 排泄率

ヒトにデタントールR錠6mgを経口投与した時、未変化体の尿中排泄率は投与後48時間以内で1%前後であった。(1)

〈参考〉外国人のデータ (ドイツ)

^{14}C -ブナゾシン塩酸塩をヒト3例に経口投与した結果では、投与後1週間までに尿中に $36.50 \pm 0.85\%$ 、糞中に $58.32 \pm 4.59\%$ (計 $94.80 \pm 4.58\%$ 、Mean \pm S.D.)排泄された。(18)

(3) 排泄速度

〈参考〉

^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 (4mg/kg) をラットに経口投与すると、尿及び糞中への放射能の排泄率は、24時間後にそれぞれ9.9%及び68.4%であった。

7日後は尿中10.9%及び糞中78.4%であり、総排泄率の約90%は1日以内に排泄された。ウサギの場合は7日後までに尿中へ25.5%、糞中へ61.2%が排泄された。

尿・糞 (0-3日) 及び胆汁 (0-8時間) 中の代謝物は下表に示した。

VII. 薬物動態に関する項目

ラット及びウサギにおける ^{14}C -ブナゾシン塩酸塩 (4mg/kg) 投与後の尿・胆汁・糞中代謝物

代謝物	ラット			ウサギ	
	尿 (経口)	胆汁 (経口)	糞 (静注)	尿 (経口)	糞 (経口)
ブナゾシン	0.3	0.5	9.9	0.6	2.6
非極性代謝物					
I (7-O-デスメチルブナゾシン)	1.1	2.3	6.2	0.4	4.2
II	0.3	0.5	3.9	0.4	2.4
III	0.1	0.4	1.3	0.2	1.7
IV (6-O-デスメチルブナゾシン)	0.3	0.7	3.7	0.7	8.2
V (β -ヒドロキシブナゾシン)	0.1	0.2	0.9	0.2	1.4
VI (α -ヒドロキシブナゾシン)	0.2	0.4	1.2	0.3	1.7
極性代謝物					
N-ブナゾシングルクロナイド	0.8	3.1	5.0	13.3	29.4
O-グルクロナイド I	1.1	29.7	14.0	2.0	4.7
N-グルクロナイド I	5.8	40.6	30.2	3.4	9.1
O-グルクロナイド II	0.4	3.0	0.7	0.3	0.2
O-グルクロナイド IV	0.3	5.6	0.8	2.4	1.2
総排泄率	10.8	87.0	77.8	24.2	66.8

尿と糞は投与後3日、胆汁は8時間までの試料を分析に用いた。

(% 排泄率)

7. 透析等による除去率

血液透析

血液透析を受けている慢性腎不全患者 11 名の透析開始前 1 時間に、ブナゾシン 0.5mg を単回経口投与した際のブナゾシン血中濃度を検討した。 $t_{1/2\beta}$ は 2.40 ± 1.7 時間であり、従来より報告されている健常人での $t_{1/2\beta}$ (1.9 時間)(中島：1983) と差がないと考えられ、ブナゾシンは透析により除去されにくいと考えられた。

(19)

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症の既往歴のある患者では、再投与によって重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 肝障害のある患者

（解説）

本剤は主として肝で抱合を受けて糞中に排泄されるので、肝機能の低下している患者では血中濃度が上昇するおそれがある。

(2) 腎機能障害のある患者

（解説）

腎機能障害者では最高血中濃度が上昇することがある。「VII.-1.-(3) 臨床成績で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照

(4) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を投与中の患者

（解説）

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与初期又は用量の急増時等に起立性低血圧に基づく立ちくらみ、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人には注意を与えること。
- (2) 起立性低血圧があらわれることがあるので、臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い、体位変換による血圧変化を考慮し、坐位にて血圧をコントロールすること。
- (3) 投与初期又は用量の急増時等に立ちくらみ、めまい、悪心、また、胸部不快感、呼吸困難等があらわれることがある。その際は仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講ずる。また必要に応じて、患者の合併症、既往歴等を十分に考慮のうえ、昇圧剤の投与等の対症療法を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
利尿剤 他の降圧剤	作用が増強されるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的な降圧作用の増強による。
リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下することがある。
ホスホジエステラーゼ5 阻害作用を有する薬剤 バルデナフィル塩酸塩 水和物 シルデナフィルクエン 酸塩等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	相手薬剤の血管拡張作用により、本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。

(20)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 3,817 例中、223 例（5.84%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

失神、意識喪失 失神（0.1～5%未満）、意識喪失（0.1%未満）（多くは一過性の血圧低下による）があらわれることがあるので、そのような場合には本剤の投与を中止し、仰臥位をとらせるなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、頭痛、不眠、倦怠感、眠気、耳鳴、頭重	しびれ感、意識低下、脱力感	
循環器	立ちくらみ、動悸、頻脈、低血圧	胸部圧迫感、胸部不快感、起立性低血圧	
消化器	悪心	嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢、口渇、便秘	腹痛
肝 臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇等	
泌尿器	頻尿	夜間尿、尿失禁	
過敏症 ^{注)}	発疹	痒疹	
その他	顔面潮紅、浮腫、のぼせ	肩こり、発汗、かすみ目	鼻閉、息苦しさ

注) このような場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表

時期	承認時	使用成績調査 (1995年6月1日～ 1998年6月30日)	合計
調査施設数	136	553	678
調査症例数	466	3351	3817
副作用発現症例数	59	164	223
副作用発現件数	78	231	309
副作用発現症例率	12.66	4.89	5.84

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害] 症例 (%)	5 (1.07)	3 (0.09)	8 (0.21)
かゆみ		2 (0.06)	2 (0.05)
発疹	5 (1.07)	1 (0.03)	6 (0.16)
[筋・骨格系障害] 症例 (%)	1 (0.21)		1 (0.03)
関節痛	1 (0.21)		1 (0.03)
[中枢・末梢神経系障害] 症例 (%)	28 (6.01)	79 (2.36)	107 (2.80)
肩こり	1 (0.21)		1 (0.03)
もうろう状態		1 (0.03)	1 (0.03)
意識低下		3 (0.09)	3 (0.08)
手指振戦		1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	12 (2.58)	12 (0.36)	24 (0.63)
頭重 (感)	1 (0.21)	4 (0.12)	5 (0.13)
口内しびれ (感)		1 (0.03)	1 (0.03)
しびれ (感)	1 (0.21)		1 (0.03)
上肢しびれ (感)		1 (0.03)	1 (0.03)
めまい	6 (1.29)	40 (1.19)	46 (1.21)
立ちくらみ	10 (2.15)	36 (1.07)	46 (1.21)
[自律神経系障害] 症例 (%)	9 (1.93)	27 (0.81)	36 (0.94)
動悸	6 (1.29)	22 (0.66)	28 (0.73)
発汗	1 (0.21)	2 (0.06)	3 (0.08)
冷汗		1 (0.03)	1 (0.03)
頻脈	2 (0.43)	5 (0.15)	7 (0.18)
[視覚障害] 症例 (%)		5 (0.15)	5 (0.13)
眼球充血		1 (0.03)	1 (0.03)
霧視 (感)		3 (0.09)	3 (0.08)
眼球重感		1 (0.03)	1 (0.03)
[聴覚・前庭障害] 症例 (%)	2 (0.43)	3 (0.09)	5 (0.13)
耳鳴	2 (0.43)	2 (0.06)	4 (0.10)
難聴		1 (0.03)	1 (0.03)
[その他の特殊感覚障害] 症例 (%)	1 (0.21)		1 (0.03)
苦味	1 (0.21)		1 (0.03)
[精神障害] 症例 (%)	5 (1.07)	7 (0.21)	12 (0.31)
眠気		7 (0.21)	7 (0.18)
不眠 (症)	5 (1.07)	1 (0.03)	6 (0.16)
[消化管障害] 症例 (%)	11 (2.36)	13 (0.39)	24 (0.63)
悪心	4 (0.86)	7 (0.21)	11 (0.29)
嘔吐	1 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.05)
下痢	2 (0.43)		2 (0.05)
口渇		2 (0.06)	2 (0.05)
胃もたれ感		1 (0.03)	1 (0.03)
食欲不振	1 (0.21)	2 (0.06)	3 (0.08)
舌荒れ		1 (0.03)	1 (0.03)
胃部不快感	2 (0.43)		2 (0.05)
便秘	1 (0.21)		1 (0.03)
便異常		1 (0.03)	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率（％）		
[肝臓・胆管系障害] 症例（％）		7 (0.21)	7 (0.18)
肝機能異常		2 (0.06)	2 (0.05)
肝機能障害の増悪		1 (0.03)	1 (0.03)
肝障害		2 (0.06)	2 (0.05)
AST(GOT)上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
γ-GTP上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
[代謝・栄養障害] 症例（％）		2 (0.06)	2 (0.05)
Al-P上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
LDH上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
[心・血管障害(一般)] 症例（％）	2 (0.43)	11 (0.33)	13 (0.34)
起立性低血圧		1 (0.03)	1 (0.03)
意識喪失		2 (0.06)	2 (0.05)
起立性失神	1 (0.21)	5 (0.15)	6 (0.16)
低血圧	1 (0.21)	3 (0.09)	4 (0.10)
[心拍数・心リズム障害] 症例（％）	1 (0.21)	4 (0.12)	5 (0.13)
心室性期外収縮		1 (0.03)	1 (0.03)
洞性徐脈		1 (0.03)	1 (0.03)
心室性不整脈		1 (0.03)	1 (0.03)
不整脈	1 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.05)
[泌尿器系障害] 症例（％）		17 (0.51)	17 (0.45)
血中クレアチニン上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿		1 (0.03)	1 (0.03)
尿臭		1 (0.03)	1 (0.03)
尿失禁		3 (0.09)	3 (0.08)
BUN上昇		2 (0.06)	2 (0.05)
夜間頻尿		2 (0.06)	2 (0.05)
頻尿		9 (0.27)	9 (0.24)
[一般的全身障害] 症例（％）	10 (2.15)	21 (0.63)	31 (0.81)
悪寒		1 (0.03)	1 (0.03)
胸部圧迫感		1 (0.03)	1 (0.03)
胸部不快感		2 (0.06)	2 (0.05)
胸苦しさ		1 (0.03)	1 (0.03)
倦怠（感）	2 (0.43)	6 (0.18)	8 (0.21)
浮腫	3 (0.64)	2 (0.06)	5 (0.13)
顔のほてり		2 (0.06)	2 (0.05)
顔面潮紅	4 (0.86)	1 (0.03)	5 (0.13)
のぼせ（感）	1 (0.21)	3 (0.09)	4 (0.10)
下肢浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)
下肢脱力感		1 (0.03)	1 (0.03)
脱力（感）		2 (0.06)	2 (0.05)
眼窩周囲浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)
[抵抗機構障害] 症例（％）		1 (0.03)	1 (0.03)
ヘルペスウイルス感染症		1 (0.03)	1 (0.03)

(1999年4月 エーザイ集計)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現状況

背景因子		副作用発現症例率 (%)	
合計		(164/3351)	4.89
性別	男	(73/1639)	4.45
	女	(91/1712)	5.32
年齢1	～39	(7/101)	6.93
	40～49	(14/411)	3.41
	50～59	(39/766)	5.09
	60～69	(56/1063)	5.27
	70～	(47/1009)	4.66
	不明	(1/1)	100
年齢2	0～64	(92/1785)	5.15
	65～	(71/1565)	4.54
	不明	(1/1)	100
診療区分	入院	(10/202)	4.95
	外来	(152/3112)	4.88
	入院⇔外来	(2/37)	5.41
WHO病期分類	第Ⅰ期	(88/1802)	4.88
	第Ⅱ期	(43/938)	4.58
	第Ⅲ期	(22/390)	5.64
	不明	(11/221)	4.98
罹病期間	～1年未満	(17/346)	4.91
	1年～5年未満	(40/764)	5.24
	5年～10年未満	(22/429)	5.13
	10年～	(21/485)	4.33
	不明	(64/1327)	4.82
合併症有無	なし	(68/1317)	5.16
	あり	(96/2034)	4.72
アレルギー素因有無	なし	(153/3198)	4.78
	あり	(11/151)	7.28
	不明	(0/2)	0
デタントールR初期投与量	3mg	(102/2041)	5
	6mg	(61/1277)	4.78
	9mg	(1/20)	5
	12mg	(0/13)	0
デタントールR最大投与量	3mg	(90/1777)	5.06
	6mg	(71/1505)	4.72
	9mg	(3/51)	5.88
	12mg	(0/18)	0
併用薬剤有無	なし	(33/732)	4.51
	あり	(131/2619)	5
調査前降圧剤治療	なし	(52/1136)	4.58
	あり	(112/2215)	5.06
調査前収縮期血圧	～140mmHg未満	(9/192)	4.69
	140mmHg～160mmHg未満	(45/806)	5.58
	160mmHg～180mmHg未満	(68/1601)	4.25
	180mmHg～210mmHg未満	(36/687)	5.24
	210mmHg～	(4/61)	6.56
	不明	(2/4)	50
調査前拡張期血圧	～90mmHg未満	(40/869)	4.6
	90mmHg～95mmHg未満	(34/753)	4.52
	95mmHg～105mmHg未満	(60/1207)	4.97
	105mmHg～120mmHg未満	(27/438)	6.16
	120mmHg～	(1/80)	1.25
	不明	(2/4)	50
調査前平均血圧	～107mmHg未満	(7/115)	6.09
	107mmHg～117mmHg未満	(15/268)	5.6
	117mmHg～130mmHg未満	(54/1180)	4.58
	130mmHg～150mmHg未満	(75/1570)	4.78
	150mmHg～	(11/214)	5.14
	不明	(2/4)	50

(1999年4月 エーザイ集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
2. まれに発疹等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量（3mg／日）から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

1. 高齢者では、一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞が起こるおそれがある）。
2. 高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。
（腎機能障害のある患者については「VII.-1.-（3）臨床成績で確認された血中濃度」の項参照）。
3. 高齢者では、十分に経過観察を行い、慎重に増量するなど注意すること。なお、過度の降圧が認められた場合には、減量又は投与を中止するか、他の降圧剤への変更を考慮すること（「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。

(2)

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。

（解説）

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

(1) 服用時

本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って副作用が発生しやすくなるおそれがあるため、本剤はかまずに服用させること。

(2) 薬剤交付時

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に刺入し、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報告されている）

15. その他の注意

(1) 類似化合物（プラゾシン塩酸塩）で腎及びその他の動脈狭窄、脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧患者で、急性熱性多発性関節炎がみられた1例報告がある。

(2) 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。

16. その他

なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1. 中枢作用

中枢神経系に対する抑制作用がある（マウス、ラット）。

すなわち、マウスではブナゾシン塩酸塩は10mg/kg (p.o.) 以上でメタンフェタミン拮抗を示し、さらに40mg/kg (p.o.) 以上でgrooming行動抑制、ペントバルビタール麻酔延長、抗酢酸writhing作用、自発運動抑制作用及びモルヒネによる挙尾、鎮痛に拮抗した。

ブナゾシン塩酸塩は160mg/kg (p.o.) 以上で体温下降を示した。

2. 消化器系に対する影響

血圧低下によると考えられる膵液分泌抑制作用がみられる

(100 µg/kg, i.v., イヌ)。

幽門結紮ラットの胃酸、ペプシン分泌に対し経口1mg/kgは影響しないが10mg/kgで30~40%抑制した。

3. 血液系に対する影響

ウサギ血小板のADPによる凝集に対して抑制作用がある

(1.25×10^{-5} g/mL)。

凝固、線溶系には作用しない。

4. 脂質代謝に対する影響

コレステロール負荷SHRに1、10mg/kg (p.o., 8時間)を投与し検査したが、特に影響はみられない。

5. 抗アセチルコリン作用、抗バリウム作用、抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、抗オキシトシン作用及びβ-ブロック作用はない。

(4) 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

以下にブナゾシン塩酸塩をマウスおよびラットに投与した時の急性毒性試験結果を示す。

(22)

LD₅₀ (mg/kg)

動物種	性	経口	筋肉内	静脈内	皮下内
マウス (ICR)	雄	1,201	660	57.0	730
	雌	1,250	598	80.0	630
ラット (Wistar)	雄	980	205	51.2~64.0	430
	雌	1,280	152	50.0	365

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

SD系ラット雌雄に1、10、100mg/kg/日を5週間経口投与したところ、1mg/kgでは影響はみられず、10mg/kg以上では肝の重量増加、100mg/kgでは肝細胞の腫大、血漿中コレステロールの増加などが認められたが、休薬により回復した。(23)

ビーグル雌雄に3、10、30、100mg/kg/日を5週間経口投与したところ、30mg/kg以上では嘔吐、流涎、自発運動低下がみられたが、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

2) 慢性毒性

SD系ラット雌雄に1、3、10、30mg/kg/日を6カ月間ないし12カ月間経口投与したところ、10mg/kg以上では脾臓の重量増加、肝細胞の腫大、30mg/kgでは腎臓、副腎の重量増加などの変化が認められた。(24)

ビーグル雌雄に1、5、25mg/kg/日を54週間経口投与したところ、25mg/kgで嘔吐、自発運動抑制、瞬膜弛緩、流涎がみられたが、休薬により回復し、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査などでは影響を認めなかった。(25)

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験

SD系ラットの妊娠前及び妊娠初期に6.25、25、100mg/kg/日を経口投与したところ、親動物では25mg/kg以上で妊娠率の低下が認められた。

しかし、雌雄への単独投与ではその低下が発現しないことから、その影響は軽微なものと考えられた。

胎児発生には異常はみられなかった。(26)

2. 胎児の器官形成期投与試験

妊娠SD系ラットの器官形成期に6.25、25、50、100、200、400mg/kg/日を経口投与したところ、25mg/kg以上で母動物の肝、腎への影響とともに新生児の発育遅延作用が示唆された。

また、100mg/kg以上で胚致死が認められた。(21)

妊娠12~17日の期間を12~13日、13~14日、14~15日及び15~17日目に分割し、各時期に200mg/kgを短期投与したところ、各投与群において催奇形性が認められた。

3. 周産期及び授乳期投与試験

妊娠SD系ラットの周産・授乳期に6.25、25、50、100mg/kg/日を経口投与したが、新生児の行動並びに機能発達、形態及び生殖能に異常は認められなかった。

また、25mg/kg以上で母動物の肝及び腎への影響と50mg/kg以上で哺育への影響が認められた。(27)

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

ブナゾシン塩酸塩はフロインド完全アジュバント処理免疫によってもモルモット及びウサギにおいて抗原性は認められなかった。

2. 依存性試験

該当資料なし

3. 変異原性試験

DNA修復能試験では*Bacillus subtilis* (H17、M45) 及び*Escherichia coli* (W3110、P3478) の両指標菌で抗菌性や致死感受性に差は認められなかった。復帰変異性試験では、*Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1358) 及び*Escherichia coli* (WP₂/uvr) で代謝活性化法で

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

も復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、マウスを用いた小核試験（200、400、800mg/kg）でも小核を有する赤血球の増加は認められなかった。

4. 癌原性試験

ラット及びマウスを用いた104週間投与による癌原性試験（1、10、100mg/kg）を実施したが、薬物投与による腫瘍発生率の増加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：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

服用時

本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って副作用が発生しやすくなるおそれがあるため、本剤はかまずに服用させること。（「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

デタントールR錠 3mg……………100錠（PTP）・140錠（PTP14T×10）・500錠（PTP・バラ）
700錠（PTP14T×50）

デタントールR錠 6mg……………100錠（PTP）・140錠（PTP14T×10）・500錠（PTP）

7. 容器の材質

(1) デタントールR錠 3mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン

セットキャップ（乾燥剤容器付きキャップ）：ポリエチレン

(2) デタントールR錠 6mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミラミネート

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：デタントール錠 0.5mg、同錠 1mg (エーザイ)

同効薬： α_1 遮断薬

一般名	薬剤名	販売会社
プラゾシン塩酸塩	ミニプレス錠	ファイザー
テラゾシン塩酸塩水和物	バソメット錠	田辺三菱
ドキサゾシンメシル酸塩	カルデナリン錠	ファイザー

9. 国際誕生年月日

1985年4月16日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1995年1月20日

承認番号：デタントールR錠 3mg 20700AMZ00013000
デタントールR錠 6mg 20700AMZ00014000

11. 薬価基準収載年月日

1995年3月17日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2001年12月10日

再審査結果の内容：薬事法第14号第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

4年間（1995年1月20日～1999年1月19日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

包 装	JANコード (メーカーコード：028)	基準番号 (HOT番号)	RSS販売 包装コード	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
デタントールR錠 3mg					
PTP 100T	4987 028 234210	1029406 01 0201	14987 028 234217		
PTP 500T	4987 028 234227	1029406 01 0202	14987 028 234224		
PTP 140T	4987 028 234319	1029406 01 0302	14987 028 234316	2149 015G 1023	610407005
PTP 700T	4987 028 234234	1029406 01 0301	14987 028 234231		
バラ 500T	4987 028 234241	1029406 01 0101	14987 028 234248		
デタントールR錠 6mg					
PTP 100T	4987 028 234258	1029413 01 0201	14987 028 234255		
PTP 500T	4987 028 234265	1029413 01 0202	14987 028 234262	2149 015G 2020	610407006
PTP 140T	4987 028 234333	1029413 01 0302	14987 028 234330		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

		文献請求番号
① 朝野芳郎ら：薬理と治療，	20, 4939 (1992)	DTA-0347
② 石井當男ら：基礎と臨床，	26, 5047 (1992)	DTA-0356
③ 蔵本 築ら：基礎と臨床，	27, 1605 (1993)	DTA-0368
④ 金子好宏ら：基礎と臨床，	26, 5379 (1992)	DTA-0363
⑤ 石井當男ら：基礎と臨床，	26, 5349 (1992)	DTA-0364
⑥ 武田忠直ら：基礎と臨床，	26, 5365 (1992)	DTA-0365
⑦ Shoji, T. : Jpn. J. Pharmacol.,	31, 361 (1981)	DTA-0050
⑧ Suzuki, H. et al. : Gen. Pharmacol.,	18, 171 (1987)	DTA-0176
⑨ Igarashi, T. et al. : Jpn. Circ. J.,	41, 903 (1977)	DTA-0041
⑩ 南 勝ら：基礎と臨床，	18, 2849 (1984)	DTA-0048
⑪ 南 勝ら：基礎と臨床，	19, 6972 (1985)	DTA-0160
⑫ Nakai, M. et al. : Clin. Exp. Hypertens. Part A,	8, 981 (1986)	DTA-0166
⑬ Harder, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,	32, 38 (1994)	DTA-0375
⑭ 塩之入洋ら：基礎と臨床，	27, 2211 (1993)	DTA-0366
⑮ Morishita, N., et al. : Drug Invest.,	6, 62 (1993)	DTA-0378
⑯ Morishita, N., et al. : Drug Invest.,	6, 5 (1993)	DTA-0348
⑰ 大和千鞆ら：応用薬理，	30, 257 (1985)	DTA-0157
⑱ Morishita, N., et al. : Drug Invest.,	5, 296 (1993)	DTA-0352
⑲ 高木信嘉ら：臨床薬理，	20, 235 (1989)	DTA-0274
⑳ Nokhodian, A. et al. : Drug Invest.,	6, 362 (1993)	DTA-0333
㉑ 見上 孝ら：基礎と臨床，	17, 914 (1983)	DTA-0027
㉒ 中尾啓造ら：基礎と臨床，	17, 843 (1983)	DTA-0013
㉓ 中尾啓造ら：基礎と臨床，	17, 849 (1983)	DTA-0020
㉔ 中尾啓造ら：基礎と臨床，	17, 866 (1983)	DTA-0022
㉕ 知本忠士ら：基礎と臨床，	17, 885 (1983)	DTA-0017
㉖ 岡田文弘ら：基礎と臨床，	17, 907 (1983)	DTA-0025
㉗ 見上 孝ら：基礎と臨床，	17, 930 (1983)	DTA-0031

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2011年9月現在、ドイツ、台湾で発売されている。主要国での発売状況を以下に示す。

国名	ドイツ	台湾
販売名	Andante	Detantol R
販売会社	エーザイ	
剤形・規格	錠 3mg、6mg	錠 3mg
発売年月	1992年12月(承認)	2003年10月
効能・効果	本態性高血圧症	高血圧症
用法・用量	標準用量：ブナゾシン塩酸塩として1日1回6mg（6mg錠1錠または3mg錠2錠）を投与する。2～4週を経過しても十分な降圧降下が得られない場合、ブナゾシン塩酸塩として各用量を6mgまたは12mgに倍加するか、あるいは他の抗高血圧薬を追加使用する。	通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として1日1回3～9mgを経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、1日最高投与量は9mgまでとする。
〈参考〉日本における発売状況 販売名：デタントールR錠 3mg、デタントールR錠 6mg 販売会社：エーザイ株式会社 剤形・規格：フィルムコート錠 3mg、6mg 効能・効果：高血圧症 用法・用量：通常、成人にはブナゾシン塩酸塩として1日1回3～9mgを経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、1日最高投与量は9mgまでとする。		

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10