

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 2013 に準拠して作成



| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | 糖衣錠 |
| 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 | 錠 0.5mg : 1錠中ブナゾシン塩酸塩 0.5mg を含有 錠 1mg : 1錠中ブナゾシン塩酸塩 1mg を含有 |
| 一般名 | 和名 : ブナゾシン塩酸塩 (JAN) ブナゾシン (INN) 洋名 : Bunazosin Hydrochloride (JAN) Bunazosin (INN) |
| 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 : 1985年4月16日 薬価基準収載年月日 : 1985年7月29日 発売年月日 : 1985年7月29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 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp |

本IFは2018年4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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

- ② IF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〕

- ① IF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。
- ② IF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 2013」(以下、「IF記載要領 2013」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 2013」は、平成25年10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 2013」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 2013」においては、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ある。

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等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、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。

(2013年4月改訂)

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、外観及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 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 (物理化学的变化)…………… 7

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…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験…………… 10
 - (4) 探索的試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 10
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 10
 - 2) 比較試験…………… 10
 - 3) 安全性試験…………… 10
 - 4) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 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)…………… 11
 - 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…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 14
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 14
 - (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…………… 14
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 15

| | |
|-------------------------------|----|
| (1) 解析方法 | 15 |
| (2) 吸収速度定数 | 15 |
| (3) バイオアベイラビリティ | 15 |
| (4) 消失速度定数 | 15 |
| (5) クリアランス | 15 |
| (6) 分布容積 | 15 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 15 |
| 3. 吸収 | 15 |
| 4. 分布 | 15 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 15 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 15 |
| (3) 乳汁への移行性 | 16 |
| (4) 髄液への移行性 | 16 |
| (5) その他の組織への移行性 | 16 |
| 5. 代謝 | 17 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 17 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 18 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 18 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 18 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 18 |
| 6. 排泄 | 18 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 18 |
| (2) 排泄率 | 18 |
| (3) 排泄速度 | 18 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 19 |
| 8. 透析等による除去率 | 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 | 20 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 20 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 20 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 20 |
| 7. 相互作用 | 21 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 21 |
| (2) 併用注意とその理由 | 21 |
| 8. 副作用 | 21 |
| (1) 副作用の概要 | 21 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 21 |
| (3) その他の副作用 | 21 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 22 |
| (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 | 22 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 22 |
| 9. 高齢者への投与 | 23 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 23 |
| 11. 小児等への投与 | 23 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 23 |
| 13. 過量投与 | 23 |
| 14. 適用上の注意 | 23 |
| 15. その他の注意 | 23 |
| 16. その他 | 23 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 薬理試験 | 24 |
| (1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) | 24 |
| (2) 副次的薬理試験 | 24 |
| (3) 安全性薬理試験 | 24 |
| (4) その他の薬理試験 | 24 |
| 2. 毒性試験 | 24 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 24 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 25 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 25 |
| (4) その他の特殊毒性 | 25 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 27 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 27 |
| 3. 貯法・保存条件 | 27 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 27 |
| (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 27 |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) | 27 |
| (3) 調剤時の留意点について | 27 |
| 5. 承認条件等 | 27 |
| 6. 包装 | 27 |
| 7. 容器の材質 | 27 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 28 |
| 9. 国際誕生年月日 | 28 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 28 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 28 |
| 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 | 28 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 28 |
| 14. 再審査期間 | 28 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 28 |
| 16. 各種コード | 29 |
| 17. 保険給付上の注意 | 29 |
| XI. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 30 |
| 2. その他の参考文献 | 30 |
| XII. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 31 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 31 |
| XIII. 備考 | |
| その他の関連資料 | 32 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブナゾシン塩酸塩は、当社で合成・開発されたキナゾリン系降圧剤である。

当社では β 遮断剤よりも α 遮断剤が高血圧治療剤として目的にかなったものであると考え、当社の研究所は α 遮断剤を開発すべく研究に注力し、1973年スクリーニングの結果、ブナゾシン塩酸塩を選出した。1975年11月より臨床試験において、有効性、安全性について、検討を開始した。その成績を基に1982年12月高血圧治療剤として製造承認申請を行い、1985年4月承認に至った。

なお、デタントールは6年間の再審査期間を終了し、有効性・安全性が確認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

本剤は、本態性高血圧症、腎性高血圧症及び褐色細胞腫による高血圧症において単独でも、24時間安定した降圧効果を示し、血圧日内リズムを乱さない。

さらにレニン・アルドステロン系を賦活せず、利尿降圧剤など他の降圧剤で無効の症例にも降圧効果を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デタントール[®]錠 0.5mg

デタントール[®]錠 1mg

(2) 洋名

Detantol[®]Tablets 0.5mg

Detantol[®]Tablets 1mg

(3) 名称の由来

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。

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）

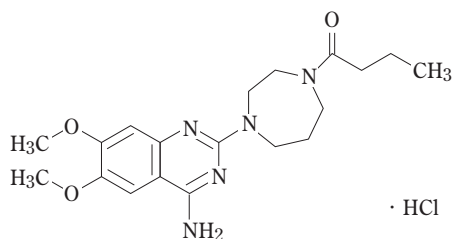
Bunazosin Hydrochloride（JAN）

Bunazosin（INN）

(3) ステム

-azosin：prazosin系の血圧降下剤

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：E-0643

別名：塩酸ブナゾシン

7. CAS登録番号

ブナゾシン塩酸塩：52712-76-2

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。

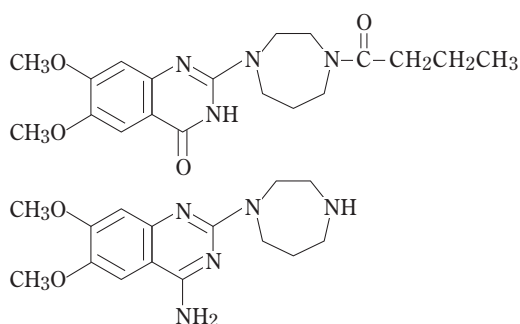
本品を温度（45℃）、湿度（40℃・90%RH）、光（1000 lx・石英製容器、1000 lx・褐色ガラスびん）の条件で3カ月保存し、外観、含量、TLCの各項目について測定した結果、光照射（1000 lx・石英製容器）の試料の外観がごくわずかに淡紅色に変化した以外は、いずれの保存条件においても変化は認められなかった。

従って本品は温度及び湿度に対し安定であるが、光に対しては外観変化（淡紅色化）を認めるので遮光保存が必要である。

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法による。







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、外観及び性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外 形 | | | 性 状 |
|-------------------|-------------|---|---|--|---------------|
| | | 表 | 裏 | 側 面 | |
| デタントール 錠 0.5mg | 糖衣錠 |  |  |  | 微黄赤色 ～帯黄赤色 |
| | E 229 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.2 100 3.5 | | | |
| デタントール 錠 1mg | 糖衣錠 |  |  |  | 白 色 |
| | E 230 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.2 100 3.5 | | | |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠 0.5mg : E 229

錠 1mg : E 230

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 0.5mg : 1錠中にブナゾシン塩酸塩 0.5mgを含有する。

錠 1mg : 1錠中にブナゾシン塩酸塩 1mgを含有する。

(2) 添加物

錠 0.5mg : 添加物としてアラビアゴム末、黄色5号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンブ、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール6000を含有する。

錠 1mg : 添加物としてアラビアゴム末、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンブ、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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

デタントール錠 0.5mg

| 試験方法 | | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 試験項目 | 結果 |
|------|----|-----------|---------------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| 長期保存 | | 25℃60%RH | PTP (UVカット ポリプロピレン及び アルミ箔) + 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変化 なし。 |
| 開封後 | 光 | 1,000lx | PTP (UVカット ポリプロピレン及び アルミ箔) | 50 日 ^{*1} | 性状 溶出試験 含量 | いずれの試験項目においても変化 なし。 |
| 無包装 | 温度 | 40℃ | ガラス瓶 (密栓) | 3 カ月 | 外観 硬度 溶出試験 含量 | いずれの試験項目においても変化 なし。 |
| | 湿度 | 25℃/75%RH | ガラス瓶 (開放) | 3 カ月 | | いずれの試験項目においても変化 なし。 |
| | 光 | 1,000lx | シャーレ (蓋) | 50 日 ^{*1} | | いずれの試験項目においても変化 なし。 |

※ 1：総照度 120 万 lx・hr 照射

デタントール錠 1mg

| 試験方法 | | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 試験項目 | 結果 |
|------|----|--|------------------------------|-------|------------------------|------------------------|
| 長期保存 | | 25℃/60%RH | PTP (ポリプロピレン 及びアルミ箔) + 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変化 なし。 |
| 無包装 | 温度 | 40℃ | ガラス瓶 (密栓) | 3 カ月 | 外観 硬度 溶出試験 含量 | いずれの試験項目においても変化 なし。 |
| | 湿度 | 25℃/75%RH | ガラス瓶 (開放) | 3 カ月 | | いずれの試験項目においても変化 なし。 |
| | 光 | 総照度 120 万 lx・ hr、総近紫外放 射エネルギー 200W・h/m ² | シャーレ (蓋) | — | | いずれの試験項目においても変化 なし。 |

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

デタントール錠 0.5mg・1mg

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

測定法 液体クロマトグラフ法

結果：本品の45分間の溶出率が以下に示す値のとき適合する。

| 剤型 | 溶出時間 | 溶出率 |
|---------|------|-------|
| 錠 0.5mg | 45分 | 80%以上 |
| 錠 1mg | 45分 | 80%以上 |

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

蛍光反応、紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当資料なし

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症

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1.5mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1日3～6mgに漸増し、1日2～3回に分割し食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は12mgまでとする。

錠0.5mg：通常成人には1日3錠より投与を始め、効果が不十分な場合は1日6～12錠まで漸増し、1日2～3回に分割し食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

錠1mg：成人には1日3～6錠を1日2～3回に分割し食後経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は12錠までとする。

なお通常の用法・用量はブナゾシン塩酸塩として1日1.5mgより投与を始め、効果不十分な場合は1日3～6mgまで漸増し、1日2～3回に分割し食後経口投与する。

〈参考〉食後投与は絶食時投与に比べて t_{max} は、 1.3 ± 0.6 時間から 2.3 ± 0.6 時間と延長した。 C_{max} は、 $18.6 \pm 6.0 \text{ ng/mL}$ 、 $19.6 \pm 9.6 \text{ ng/mL}$ とほぼ同様な結果であったが、AUCは $60.29 \pm 15.58 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ に対して $71.38 \pm 23.57 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ と約15%増加した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験（本態性高血圧症）を含む総計796例の臨床試験成績の概要は次のとおりである。

(①②③④)

1. 本態性高血圧症

本態性高血圧症に対する降圧効果は下降以上で60.5% (417/689) であり（やや下降以上を含めると78.7%）、1年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、二重盲検比較試験によって本剤の単独投与及び利尿降圧剤との併用投与で有用性が認められている。

2. 腎性高血圧症

慢性糸球体腎炎、慢性腎不全などによる腎性高血圧症に対する降圧効果は下降以上で60.0% (30/50) であった（やや下降以上を含めると76.0%）。

3. 褐色細胞腫による高血圧症

褐色細胞腫による高血圧症に対する降圧効果は下降以上で86.7% (13/15) であった。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1回投与試験では、健康成人男子9名にブナゾシン塩酸塩を1mg(3例)^{注)}、3mg(6例)、6mg(3例)を漸増的に経口投与した。1mg投与では動悸、頭重、3mgと6mgではさらに顔面のほてり、鼻閉、のぼせ、立ちくらみ、めまい、心臓の異常感覚、ねむけ、耳鳴りが自覚症状としてみとめられた。また、多重連続投与試験では、健康成人男子8名を2群にわけクロス・オーバー法により1日量1.5mg(分3)と6mg(分3)を各々5日間、計10日間投与した。1.5mg/日投与期間中に鼻閉、6mg/日投与期間中では鼻閉、目のしょぼつき、顔面のほてり、頭重、動悸、脱力感、顔がはれぼったいなどの自覚症状がみとめられた。いずれの試験における自覚症状も、ブナゾシン塩酸塩の α 遮断作用によるものと考えられ、臨床検査についても臨床上問題となるものはなかった。

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1.5mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1日3~6mgに漸増し、1日2~3回に分割し食後経口投与する。」である。

(4) 探索的試験

《初期臨床第Ⅱ相試験》

ブナゾシン塩酸塩0.75mg/日^{注)}~1.5mg/日を初回量とし、6~9mg/日^{注)}まで漸増する方法で安全性、有効性を検討した。その結果、安全性について特に問題なく降圧効果も十分期待できると判断された。

《後期臨床第Ⅱ相試験》

本態性高血圧症の患者184例を対象に、オープン試験を実施した。ブナゾシン塩酸塩3~9mg/日^{注)}を104例には単独で、80例にはサイアザイド剤併用で12週間投与した。平均血圧13mmHg以上下降したものを有効とすると、有効率は単独使用群49.4%、併用使用群が63.5%でありいずれも明らかな降圧効果が認められた。

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1.5mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1日3~6mgに漸増し、1日2~3回に分割し食後経口投与する。」である。(5)

(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

《臨床第Ⅲ相試験》

本態性高血圧症の患者366例を対象に、ブナゾシン塩酸塩の1.5mg~9mg/日^{注)}と、Hydralazineの30~180mg/日を対照として二重盲検法により、単独治療群(ブナゾシン塩酸塩群67例、hydralazine群63例)、サイアザイド剤との併用治療群(ブナゾシン塩酸塩群107例、hydralazine群109例)の二治療群で比較試験を実施した。単独治療群では降圧効果は「下降」以上を有効とすると、ブナゾシン塩酸塩群が55%、hydralazine群57%が有効で有意差なし、併用治療群では降圧効果は同様にブナゾシン塩酸塩群58%、hydralazine群61%で有意差なしであった。脈拍数もブナゾシン塩酸塩群では両治療群とも変化はなかった。ブナゾシン塩酸塩はhydralazineと同様にすぐれた降圧効果を有し、脈拍数への影響が少ないなどの特徴が確認された。

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1.5mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1日3~6mgに漸増し、1日2~3回に分割し食後経口投与する。」である。(1)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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）
該当資料なし

- 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。 (6)

| 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。

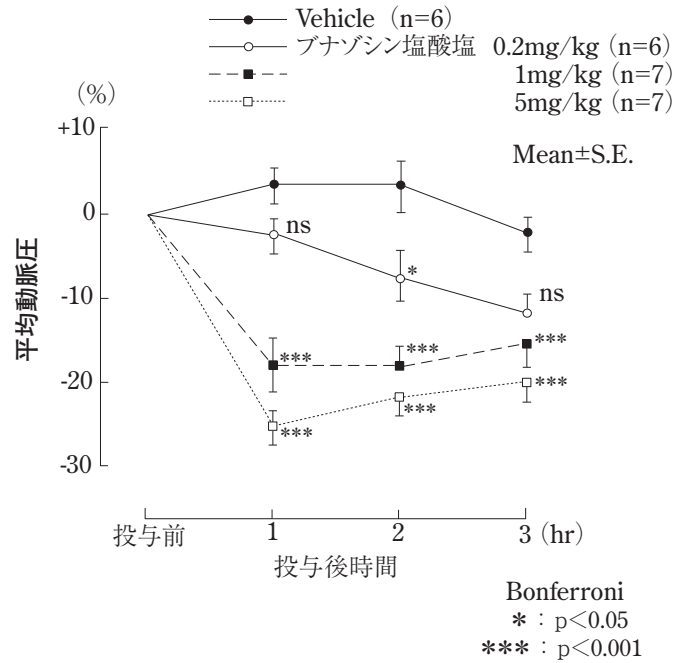
②モルモット腸間膜動脈及び腸間膜静脈を用いた *in vitro* の実験で、ブナゾシン塩酸塩は α_1 受容体を選択的に遮断し、高濃度でも α_2 受容体には影響を与えない。 (7)

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。(8)(9)(10)



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

(11)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

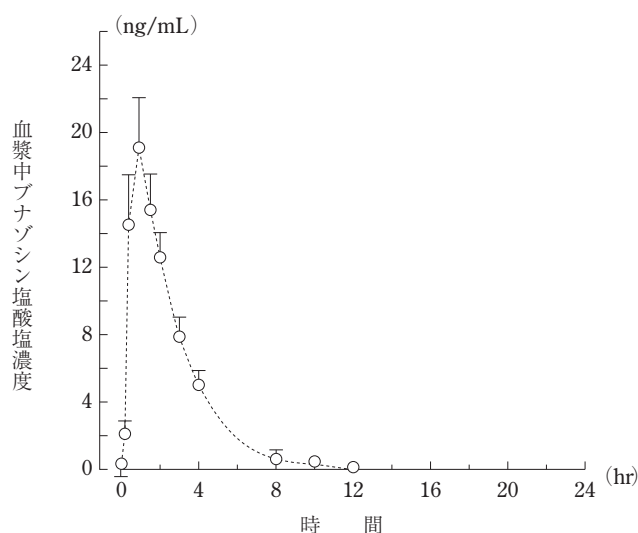
t_{max} : 0.96 ± 0.16 時間 (健康成人 12 名に 2mg 食後経口投与) (12)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 血中濃度の推移

健康成人 (12 名) に、ブナゾシン塩酸塩として 2mg (錠 1mg を 2 錠) を食後経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移は投与 1 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) 22.48 ± 2.41 ng/mL に達し、以後減少する。

消失半減期は 1.51 時間であり、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は 54.68 ± 5.72 ng · hr/mL であった。 (12)



ブナゾシン塩酸塩単回経口投与時の血中濃度推移

Mean \pm S.E., n = 12

| C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | AUC _{0-∞} (ng · hr/mL) |
|----------------------|-------------------|------------------------------------|
| 22.48 ± 2.41 | 0.96 ± 0.16 | 54.68 ± 5.72 |

2. 生物学的同等性

健康成人 (18 名) を対象に錠 0.5mg、錠 1mg の生物学的同等性を検討した。

ブナゾシン塩酸塩として 3mg 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、錠剤間に差異は認められず、同等であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル (15)

(2) 吸収速度定数

$4.95 \pm 7.05 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S.D., 文献値より算出) (12)

(3) バイオアベイラビリティ

〈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、ブナゾシン糖衣錠 2mg のヒトにおける絶対生物学的利用率は、 $44.1 \pm 7.7\%$ (n = 12, Mean \pm S.D.) であった。 (13)

(4) 消失速度定数

$0.458 \pm 0.054 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S.D., 文献値より算出) (12)

(5) クリアランス

総クリアランス：37.7L/hr (文献値より算出) (12)

(6) 分布容積

$82.4 \pm 28.2 \text{L}$ (Mean \pm S.D., 文献値より算出) (12)

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率：97.10 \pm 0.22% (平衡透析法) (12)

3. 吸収

「VII.-2.-(3) バイオアベイラビリティ」の項参照。

〈参考〉

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。

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 4mg/kg 経口投与時の脳中放射能濃度は $0.01 \mu\text{g/g}$ 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 1/10~1/20 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、 $0.24 \mu\text{g/mL}$) の時の胎児では $0.10 \mu\text{g/g}$ の放射能濃度を示し、低濃度ながら通過性が認められた。 (14)

VII. 薬物動態に関する項目

(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。 (14)

(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

〈参考〉

^{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 ($4\text{mg}/\text{kg}$) 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. |
| 精巢 | 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. |

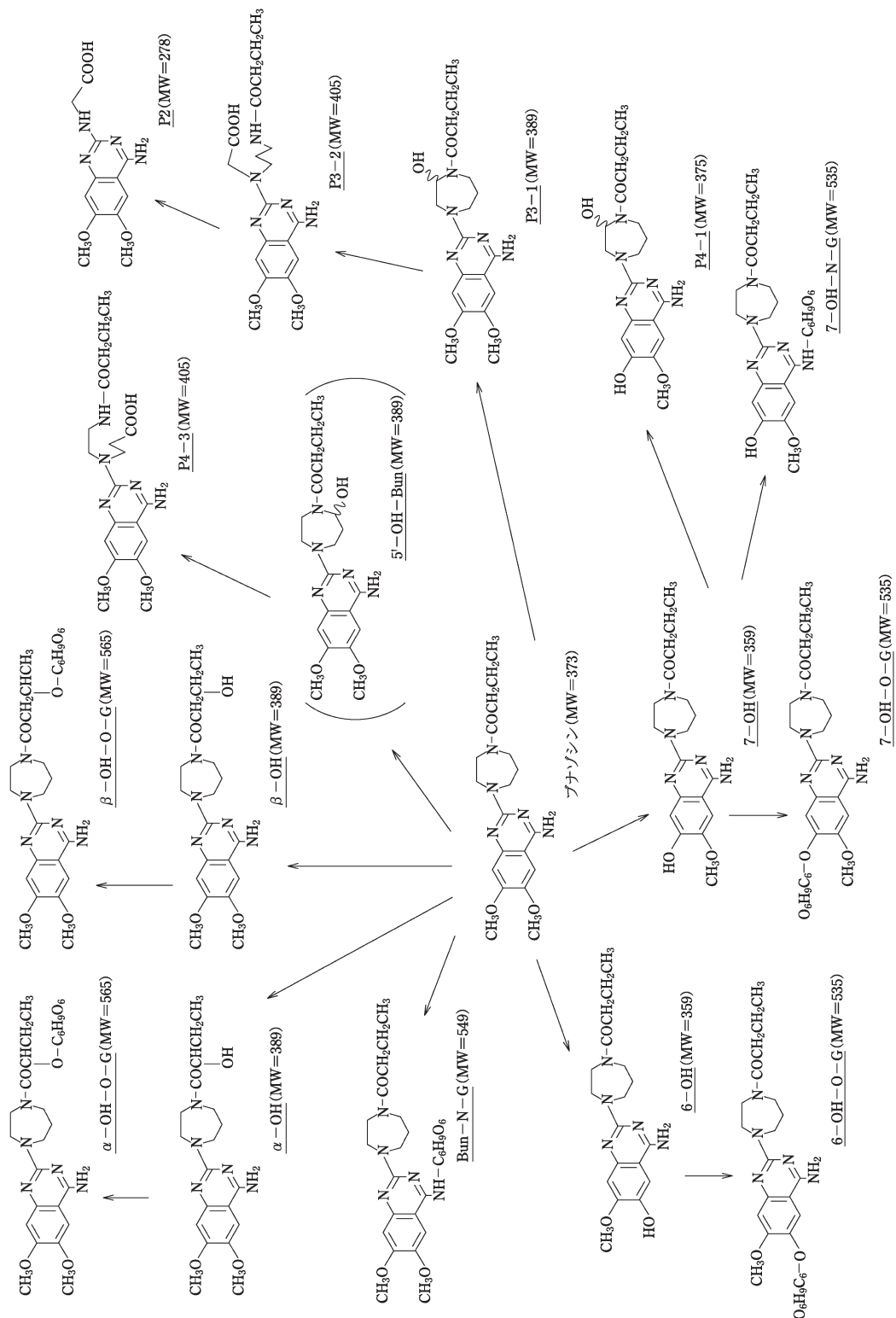
平均 \pm S.E., N.D. 検出限界以下

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)

¹⁴C-ブナゾシン塩酸塩 2.0mg を健康成人男子 3 名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。



ヒトにおけるブナゾシンの推定代謝経路

(15)

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。(14)

(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糖衣錠の生物学的利用率が $44.1 \pm 7.7\%$ ($n=12$, Mean \pm S.D.) であったことから、初回通過効果は平均約 56% と考えられる。(13)

(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 $1/10 \sim 1/500$ 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

ヒトにブナゾシン塩酸塩を 3mg 経口投与した時、未変化体の尿中排泄率は投与後 24 時間以内で約 0.7% であり、投与量の大部分が吸収・分布後、肝で代謝をうけて、代謝物として糞中排泄されるものと考えられた。

〈参考〉 外国人のデータ (ドイツ)

^{14}C -ブナゾシン塩酸塩を健康成人男子 3 名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。(15)

(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。

VII. 薬物動態に関する項目

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。

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)
(Mean, n=3)

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析

〈参考〉

血液透析を受けている慢性腎不全患者 11 例の透析開始前 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康成人での $t_{1/2\beta}$ (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。

(16)

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。また、慢性肝炎合併症例において、本剤投与中にAST(GOT)、ALT(GPT)が上昇したとの報告がある。

(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。

(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。 | 併用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。 |

(17)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 11,025 例中、296 例（2.68%）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%未満）、意識喪失（頻度不明）（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、倦怠感、眠気 | 頭重、しびれ感、意識低下、耳鳴 | 脱力感、不眠 |
| 循環器 | 動悸、立ちくらみ、起立性低血圧 | 頰脈、胸部不快感、胸部圧迫感 | 低血圧 |
| 消化器 | 悪心、口渇 | 腹痛、胃部不快感、下痢、便秘、食欲不振、嘔吐 | |
| 肝臓 | | AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等 | γ-GTPの上昇等 |
| 泌尿器 | | 頻尿 | 尿失禁、夜間尿 |
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹、痒痒 | |
| その他 | 鼻閉、浮腫 | 顔面潮紅、肩こり、かすみ目、発汗、息苦しさ | のぼせ |

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

〔副作用及び臨床検査値の変動〕

総症例 11,025 例中、296 例（2.68%）に副作用が報告された。

主な副作用はめまい・眩暈 51 件（0.46%）、動悸 46 件（0.42%）、立ちくらみ 37 件（0.34%）、悪心 22 件（0.20%）、頭痛 20 件（0.18%）、ふらつき 17 件（0.15%）、口渇 14 件（0.13%）、鼻閉 13 件（0.12%）、倦怠感 16 件（0.15%）等であった。

また、臨床検査値の変動はAST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各 4 件（0.04%）等であった。

(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

副作用発現状況

（調査期間：1985 年 4 月 16 日～1991 年 4 月 15 日）

| | | | |
|--------------|------------|------------------|-----------|
| 調査施設数 | 1,422 | 〔消化管障害〕 | 62 (0.56) |
| 調査症例数 | 11,025 | 悪心 | 22 (0.20) |
| 副作用発症例数 | 296 | 嘔吐 | 2 (0.02) |
| 副作用発現件数 | 400 | 胸やけ | 2 (0.02) |
| 副作用発現症例数(%) | 2.68 | 下痢 | 7 (0.06) |
| 〔皮膚・付属器官障害〕 | 10 (0.09) | 口唇びらん | 1 (0.01) |
| 発疹 | 9 (0.08) | 口唇腫脹 | 1 (0.01) |
| 瘙癢感 | 3 (0.03) | 口渇 | 14 (0.13) |
| 〔筋・骨格系障害〕 | 1 (0.01) | 食欲不振 | 3 (0.03) |
| 関節痛 | 1 (0.01) | 腹部不快感 | 9 (0.08) |
| 〔中枢・末梢神経系障害〕 | 125 (1.13) | 胃部不快 | 8 (0.07) |
| めまい | 42 (0.38) | 便秘 | 4 (0.04) |
| 眩暈 | 9 (0.08) | 〔肝臓・胆管系障害〕 | 5 (0.05) |
| ふらつき | 17 (0.15) | AST（GOT）上昇 | 4 (0.04) |
| 立ちくらみ | 37 (0.34) | ALT（GPT）上昇 | 4 (0.04) |
| 頭痛 | 20 (0.18) | 〔心・血管障害〕 | 18 (0.16) |
| 頭重 | 8 (0.07) | 顔面蒼白 | 1 (0.01) |
| 頭がボーッとする | 2 (0.02) | 起立性低血圧 | 12 (0.11) |
| 肩こり | 4 (0.04) | 起立性失神 | 4 (0.04) |
| 手のこわばり | 1 (0.01) | 心胸比増大 | 1 (0.01) |
| 手足のしびれ感 | 3 (0.03) | 〔心筋・心内膜・心膜・弁膜障害〕 | 3 (0.03) |
| 〔自律神経系障害〕 | 55 (0.50) | 狭心症悪化 | 3 (0.03) |
| 心悸亢進 | 46 (0.42) | 〔呼吸器系障害〕 | 14 (0.13) |
| 頻脈 | 6 (0.05) | 鼻閉 | 13 (0.12) |
| 冷汗・発汗 | 2 (0.02) | 呼吸困難 | 1 (0.01) |
| 意識の低下 | 1 (0.01) | 〔泌尿器系障害〕 | 5 (0.05) |
| 流涙 | 1 (0.01) | 蛋白尿 | 1 (0.01) |
| 〔視覚障害〕 | 5 (0.05) | 頻尿 | 4 (0.04) |
| 羞明 | 1 (0.01) | 〔一般的全身障害〕 | 43 (0.39) |
| 霧視（感） | 3 (0.03) | 倦怠感 | 16 (0.15) |
| 目の異常 | 1 (0.01) | 顔面浮腫 | 2 (0.02) |
| 〔聴覚・前庭障害〕 | 1 (0.01) | 顔臉浮腫 | 6 (0.05) |
| 耳鳴り | 1 (0.01) | 胸部不快感 | 4 (0.04) |
| 〔その他の特殊感覚障害〕 | 1 (0.01) | 胸部圧迫感 | 3 (0.03) |
| 苦味 | 1 (0.01) | 四肢浮腫 | 4 (0.04) |
| 〔精神障害〕 | 13 (0.12) | 浮腫 | 1 (0.01) |
| 眠気 | 14 (0.13) | 顔面紅潮 | 10 (0.09) |

（1991 年 4 月集計）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・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。
- ・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。
- ・確立した試験法はない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

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（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、低用量から投与を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。

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。

(18)

(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

14. 適用上の注意

薬剤交付時（錠）

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

該当資料なし

Ⅹ. 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唾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

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 |

(19)

区. 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。(20)

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。(21)

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。(22)

(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。(23)

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。(18)

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。(24)

(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

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

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：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

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

外箱開封後は光を遮り保存すること(光により退色することがある)。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当資料なし

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

デタントール錠 0.5mg …… 100錠 (PTP)

デタントール錠 1mg …… 100錠 (PTP)・1,000錠 (PTP)

7. 容器の材質

(1) デタントール錠 0.5mg

PTP：UVカットポリプロピレン、アルミ箔

(2) デタントール錠 1mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

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R錠 3mg、同錠 6mg（徐放錠、エーザイ）

同効薬： α_1 遮断薬

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

9. 国際誕生年月日

該当しない

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：1985年4月16日

承認番号：デタントール錠 0.5mg 16000AMZ00600000

デタントール錠 1mg 16000AMZ00601000

11. 薬価基準収載年月日

1985年7月29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：1992年6月3日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれかにも該当しない。

14. 再審査期間

6年間（1985年4月16日～1991年4月15日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

| 包 装 | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------|-----------------|-----------------------|-----------|
| デタントール錠 0.5mg | | | |
| PTP 100T | 1029369 01 0203 | 2149 015F 1028 | 612140435 |
| デタントール錠 1mg | | | |
| PTP 100T | 1029383 01 0203 | | |
| PTP 1000T | 1029383 01 0202 | 2149 015F 2024 | 612140436 |

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 金子好宏ら：医学のあゆみ， | 124, 216 (1983) | DTA-0087 |
| ② 池田隆夫ら：診療と新薬， | 19, 3133 (1982) | DTA-0096 |
| ③ Kawasaki, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 20, 399 (1981) | DTA-0110 |
| ④ 木田 修ら：臨牀と研究， | 58, 2906 (1981) | DTA-0129 |
| ⑤ 金子好宏ら：Prog. Med., | 2, 533 (1982) | DTA-0088 |
| ⑥ Shoji, T. : Jpn. J. Pharmacol., | 31, 361 (1981) | DTA-0050 |
| ⑦ Suzuki, H. et al. : Gen. Pharmacol., | 18, 171 (1987) | DTA-0176 |
| ⑧ Igarashi, T. et al. : Jpn. Circ. J., | 41, 903 (1977) | DTA-0041 |
| ⑨ 南 勝ら：基礎と臨牀， | 18, 2849 (1984) | DTA-0048 |
| ⑩ 南 勝ら：基礎と臨牀， | 19, 6972 (1985) | DTA-0160 |
| ⑪ Nakai, M. et al. : Clin. Exp. Hypertens. Part A, | 8, 981 (1986) | DTA-0166 |
| ⑫ 朝野芳郎ら：薬理と治療， | 20, 4939 (1992) | DTA-0347 |
| ⑬ Morishita, N. et al. : Drug Invest., | 6, 5 (1993) | DTA-0348 |
| ⑭ 大和千靱ら：応用薬理， | 30, 257 (1985) | DTA-0157 |
| ⑮ Morishita, N. et al. : Drug Invest., | 5, 296 (1993) | DTA-0352 |
| ⑯ 高木信嘉ら：臨牀薬理， | 20, 235 (1989) | DTA-0274 |
| ⑰ Nokhodian, A. et al. : Drug Invest., | 6, 362 (1993) | DTA-0333 |
| ⑱ 見上 孝ら：基礎と臨牀， | 17, 914 (1983) | DTA-0027 |
| ⑲ 中尾啓造ら：基礎と臨牀， | 17, 843 (1983) | DTA-0013 |
| ⑳ 中尾啓造ら：基礎と臨牀， | 17, 849 (1983) | DTA-0020 |
| ㉑ 中尾啓造ら：基礎と臨牀， | 17, 866 (1983) | DTA-0022 |
| ㉒ 知本忠士ら：基礎と臨牀， | 17, 885 (1983) | DTA-0017 |
| ㉓ 岡田文弘ら：基礎と臨牀， | 17, 907 (1983) | DTA-0025 |
| ㉔ 見上 孝ら：基礎と臨牀， | 17, 930 (1983) | DTA-0031 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2010年時点、ドイツで発売されている。

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