

## 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

### 高血圧症治療剤

# ワイテンス<sup>®</sup>錠 2mg

(グアナベンズ酢酸塩錠)

WYTENS<sup>®</sup> Tablets 2mg

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中「日本薬局方」グアナベンズ酢酸塩2.525mg (グアナベンズとして 2mg) を含有
一般名	和名：グアナベンズ酢酸塩 (JAN) 洋名：Guanabenz Acetate (JAN)
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：2008年 3月13日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日：1985年12月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/">http://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/</a>

本 IF は 2015 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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医療機器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。
- 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 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
2. 一般名	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	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
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
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	32
2. 薬理作用	32
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	33
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 吸収	34
4. 分布	34
5. 代謝	35
6. 排泄	35
7. トランスポーターに関する情報	37
8. 透析等による除去率	37

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	38
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与内容とその理由	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
7. 相互作用	39
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
13. 過量投与	43
14. 適用上の注意	43
15. その他の注意	43
16. その他	43
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47
XI. 文献	
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備考	
その他の関連資料	51

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ワイテンス錠 2mg は米国ワイス社で開発されたアミノグアニジン系化合物、グアナベンズ酢酸塩製剤で、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体を選択的に刺激する血管運動調節型降圧剤である。

本剤は緩徐な降圧効果と安定した血圧コントロールがみられ、軽症から中等症の本態性高血圧症の基礎治療薬として、幅広く使用し得る降圧剤である。

なお、2008年6月に販売名をワイテンス錠からワイテンス錠 2mg に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 一般臨床試験の成績から、軽症ないし中等症高血圧症に対して、単独投与でも、また、サイアザイド系利尿降圧薬との併用投与でも有効性、安全性並びに有用性を示した。〔11-21 頁参照〕
2. 血圧日内変動幅、血圧日内較差に対しても影響を与えず、日内変動のパターンにもほとんど影響を及ぼさなかった。〔10 頁参照〕
3. 長期投与試験において最長3年の長期にわたる安全性が認められ、また、各種臨床薬理試験の成績から、臓器機能や代謝機能に悪影響を及ぼさなかった。〔29 頁参照〕
4. 1日2回、朝・夕の投与で24時間にわたって十分な血圧コントロールが得られた。〔11-21 頁参照〕
5. 調査症例 15,358 例中 822 例 (5.4%) に副作用が報告されている。その主なものは口渇等の消化器症状 2.9%、眠気、めまい等の精神神経系症状 2.8%、発疹等の過敏症状 0.2%である。(再審査終了時)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ワイテンス<sup>®</sup>錠 2mg

#### (2) 洋名

WY T E N S<sup>®</sup> Tablets 2mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

グアナベンズ酢酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

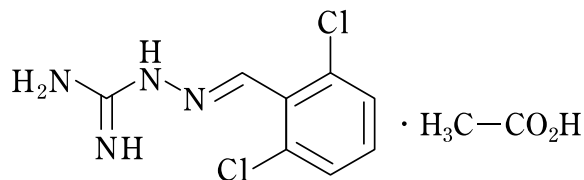
Guanabenz Acetate (JAN)

Guanabenz (r-INN)

#### (3) ステム

高血圧治療薬 (グアニジン誘導体) : guan-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$

分子量 : 291.13

### 5. 化学名 (命名法)

(*E*)-1-(2,6-Dichlorobenzylideneamino)guanidine monoacetate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

WY-8678 (治験番号)

### 7. CAS登録番号

23256-50-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

光によって徐々に変化する。

##### (2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日局の表現
酢酸(100)	1. 1mL	溶 け や す い
メタノール	11. 5mL	やや溶けやすい
エタノール(95)	25. 3mL	〃
イソプロピルアミン	44. 2mL	やや溶けにくい
1-ブタノール	101. 6mL	〃
アセトン	2, 840mL	極めて溶けにくい
クロロホルム	>10, 000mL	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	〃	〃
酢酸エチル	〃	〃
ヘキサン	〃	〃
ベンゼン	〃	〃
水	224mL	溶 け に く い

##### (3) 吸湿性

吸湿性なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 190℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数 (pKa)

8. 01±0. 03（UV法）

（グアニジウムイオン）

7. 91±0. 06（中和滴定法）

（グアニジウムイオン）

5. 64±0. 04（中和滴定法）

（酢酸イオン）



#### (6) 分配係数

p H	酢酸エチル／緩衝液	クロロホルム／緩衝液
3.0	0.07	0
5.0	0.09	0.02
6.0	0.56	0.08
7.0	3.97	0.52
8.0	35.06	3.25
9.0	—	8.07
11.0	—	13.22

#### (7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (277nm) : 370~390 (乾燥後 10mg、メタノール、1,000mL)

(日局一般試験法紫外可視吸光度測定法)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	褐色ビンに入れ遮光 気密状態及び開放状態	60 ヶ月	変化なし
苛 酷 試 験	温度	45°C		6 ヶ月	変化なし 微黄色を呈すも分解物の生成なし
		65°C		4 ヶ月	
酷 試 験	湿度	30°C-80%RH	開放状態	6 ヶ月	変化なし
		30°C-90%RH		4 ヶ月	わずかに微黄色を呈すも分解物の 生成なし
光 試 験	光	非遮光 人工光線 直射日光	無色透明シャーレ	6 週間 300 時間 0.5 ラングリー	経過時に Z-異性体がみられた

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) グアニジノ基 (坂口反応)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法
- (4) 酢酸塩の定性反応 (3)

#### 4. 有効成分の定量法




電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

	表	裏	側面
外形			
大きさ	直径：6.5mm		厚さ：2.3mm
質量	100mg		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

N F 122

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中「日本薬局方」グアナベンズ酢酸塩 2.525mg（グアナベンズとして 2mg）を含有する。

#### (2) 添加物

結晶セルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

#### (3) その他

特になし

### 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

項目		試験条件			
		保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	室温	温度 (12~29℃)	60ヵ月	黄褐色のPTP包装（片面着色硬質塩化ビニル、片面PTP用アルミ箔）後OPP*袋に封入し、紙箱に納入  *OPP袋： ポリプロピレン・ポリエチレンラミネート	変化なし
		湿度 (41~89%RH)			
苛酷試験	温度	45℃±1℃	6ヵ月	黄褐色のPTP包装	変化なし
		65℃±1℃			3ヵ月目より外観淡褐色変化、分解物の生成は認められなかった。
	湿度	30℃ 80%RH	6ヵ月	無色透明シャーレ（開放・遮光）	6ヶ月目では吸湿による硬度の低下、膨潤が認められたが、分解物の生成は認められなかった。
				黄褐色PTP包装	若干の硬度の低下が認められたが外観変化はなく、分解物の生成は認められなかった。
光	室内散光 500~600Lux 8時間/日	18ヵ月	無色透明密閉シャーレ（非遮光）	非遮光状態では、外観上着色が認められ、TLC上Z-異性体のスポットが検出され、経時的にその割合が増加した。	
		500時間			
		150 ラングリー			
	室内散光 500~600Lux 8時間/日	18ヵ月	黄褐色PTP包装		PTP包装の場合は、TLC上わずかに分解物のスポットが検出されたが、グアナベンズ酢酸塩の含量低下は認められなかった。
		500時間			
		150 ラングリー			

#### 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（物理化学的変化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。

試験液－水、回転数－毎分 50 回転

### 溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
2mg	30分	70%以上

\*グアナベンズとして

## 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

- (1) グアニジノ基 (坂口反応)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

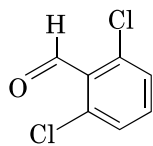
紫外可視吸光度測定法によるUV法

## 11. 力価

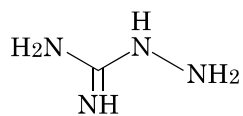
該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

混在が予想される主な類縁物質には、2,6-dichlorobenzaldehyde [1] と aminoguanidine [2] がある。

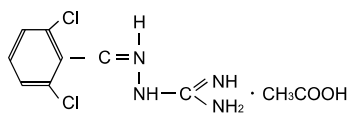


[1]



[2]

光によって徐々に Z-異性体に変化 (TLC で検出) する。



(Z-異性体)

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

本態性高血圧症

### 2. 用法及び用量

グアナベンズとして、通常成人 1 回 2mg 1 日 2 回経口投与する。効果が不十分な場合は、1 回 4mg 1 日 2 回に増量する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1. 本態性高血圧症に対する効果

387 例について実施された一般臨床試験<sup>1~4)</sup>において、378 例中 215 例 (56.9%) に降圧効果が認められている。また、二重盲検試験により本剤の有用性が認められている<sup>5,6)</sup>。

1) 石山太郎、他：臨床と研究, 60, 649-656, 1983

2) 五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4657-4674, 1982

3) 尾前照雄、他：臨床と研究, 60, 3687-3699, 1983

4) 五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4675-4696, 1982

5) 尾前照雄、他：医学のあゆみ, 125(3), 214-239, 1983

6) 五島雄一郎、他：老年医学, 20(12), 2123-2145, 1982

##### 2. 血圧の日内変動に及ぼす影響<sup>7)</sup>

本剤 1 回 2 又は 4mg 1 日 2 回 (朝夕) 投与例において、血圧の日内変動に影響を及ぼすことなく、血圧を下降させることが認められている。

7) 金子好宏、他：循環器科, 16(1), 85-94, 1984

##### 3. 長期投与例における降圧効果<sup>8)</sup>

1 年以上の長期投与例において、血圧のコントロールは良好であることが認められている。

8) 河村 博、他：現代の診療, 24, 1167-1195, 1982

### (3) 臨床薬理試験

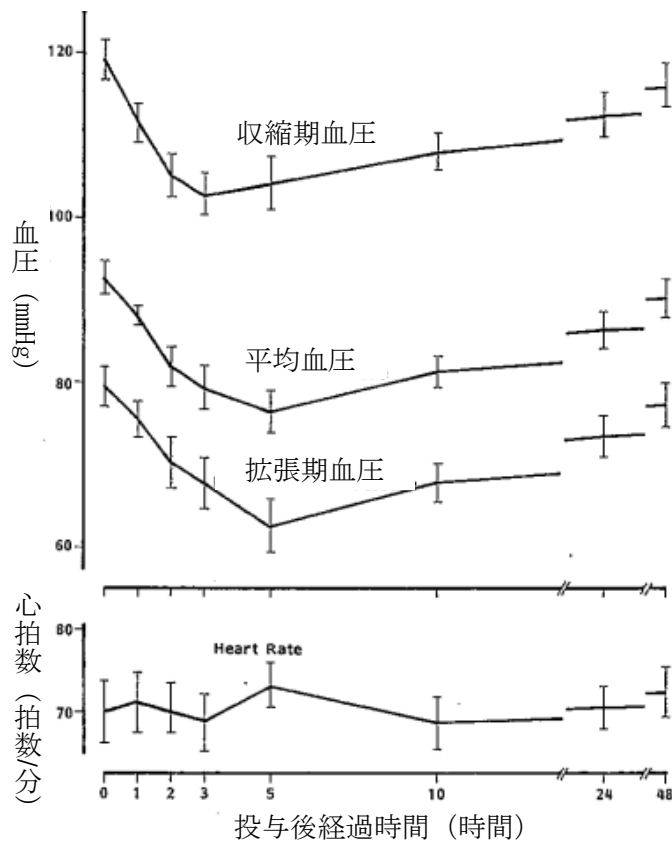
#### ① グアナベンズ経口投与の血圧日内変動に及ぼす影響<sup>7)</sup>

本態性高血圧症入院患者 25 例に対し、グアナベンズ 4mg/日（1 回 2mg、朝夕 2 回；効果不十分の場合には 8 mg/日に増量）の経口投与を開始し、効果が安定した時点で血圧の日内変動を 7 時、9 時、11 時、13 時、15 時、17 時、19 時、21 時および翌朝 7 時に測定した。1 日の全血圧測定値の最大値と最小値の差を血圧日内較差として検討した結果、本剤投与前後の血圧日内較差に有意な変化を認めなかった。また、血圧日内較差と 1 日の全血圧測定値の平均値との比についても検討したが、いずれにおいても有意な変化を示さなかった。副作用は 5 例に発現し、主なものは眠気、口渇、食欲不振等であった。

7) 金子好宏、他：循環器科, 16(1), 85-94, 1984

②健康成人男性 10 例に対して本剤 8mg を単回投与した結果、服薬 1 時間後に収縮期血圧および拡張期血圧の低下傾向を認め、収縮期血圧の最大低下は 3 時間後で、投与開始前の 119.1mmHg から 102.7mmHg へ、拡張期血圧の最大低下は 5 時間後で、79.2mmHg から 62.6mmHg といずれも有意に低下した ( $P < 0.01$ )<sup>9)</sup>。

9) 中島光好、他：臨床薬理, 14, 637-648, 1983



(4) 探索的試験

- ・第Ⅱ相初期パイロット試験（用量反応探索試験）<sup>1)</sup>

1) 石山太朗、他：臨床と研究, 60, 649-656, 1983

試験デザイン	多施設第Ⅱ相パイロット試験（国内 5 施設）																		
対 象	高血圧症患者 86 例（外来 81 例、入院 5 例）																		
主な登録基準	高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上）																		
主な除外基準	未成年者、妊婦または妊娠の可能性のある女性、妊娠を希望する女性、授乳婦、重症心疾患、重症肝障害、重症腎障害または重症脳血管障害を有する者、医師が対象として不適当と判断した者。																		
試 験 方 法	<p>グアナベンズ 8mg/日（朝夕分 2）から開始し、必要に応じて増量または減量。医師の判断で初回投与量を 4mg/日または 12mg/日<sup>注)</sup>から開始しても良いこととした。</p> <p>①単独投与群（本剤単独投与）、②併用投与群（従来からの連用薬剤と併用）及び③切替投与群（従来からの連用薬剤を中止し、本剤単独投与に切り替え）治療期は 12 週間。</p>																		
評 価 項 目	血圧（2 週間毎に測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図検査等																		
結 果	<p>開始用量別成績の検討</p> <p>開始用量 4mg 投与群と 8mg 投与群では有効率および副作用出現率に有意な差はみられなかったが、副作用中止率は開始用量が多いほど高い傾向がみられた。</p> <p style="text-align: center;">初回投与量別による成績の検討</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>有 効 率</th> <th>副作用出現率</th> <th>副作用による中止率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4mg/日、分 2</td> <td>60% ( 9/15)</td> <td>53% ( 8/15)</td> <td>0% ( 0/15)</td> </tr> <tr> <td>8mg/日、分 2</td> <td>58% (35/60) &gt;検定 n. s.</td> <td>43% (29/67) &gt;検定 n. s.</td> <td>10% ( 7/67)</td> </tr> <tr> <td>12mg/日、分 3</td> <td>————</td> <td>100% (2/2)</td> <td>100% (2/ 2)</td> </tr> </tbody> </table>				有 効 率	副作用出現率	副作用による中止率	4mg/日、分 2	60% ( 9/15)	53% ( 8/15)	0% ( 0/15)	8mg/日、分 2	58% (35/60) >検定 n. s.	43% (29/67) >検定 n. s.	10% ( 7/67)	12mg/日、分 3	————	100% (2/2)	100% (2/ 2)
	有 効 率	副作用出現率	副作用による中止率																
4mg/日、分 2	60% ( 9/15)	53% ( 8/15)	0% ( 0/15)																
8mg/日、分 2	58% (35/60) >検定 n. s.	43% (29/67) >検定 n. s.	10% ( 7/67)																
12mg/日、分 3	————	100% (2/2)	100% (2/ 2)																

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験

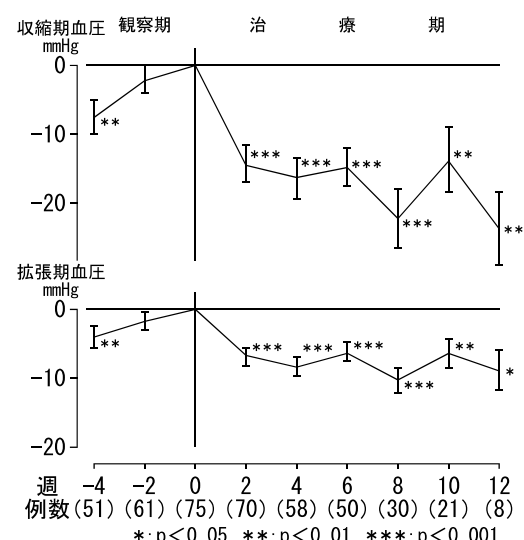
- ①第Ⅱ相初期パイロット試験（用量反応探索試験）<sup>1)</sup>

1) 石山太朗、他：臨床と研究, 60, 649-656, 1983

試験デザイン	多施設第Ⅱ相パイロット試験（国内 5 施設）		
対 象	高血圧症患者 86 例（外来 81 例、入院 5 例）		
主な登録基準	高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上）		
主な除外基準	未成年者、妊婦または妊娠の可能性のある女性、妊娠を希望する女性、授乳婦、重症心疾患、重症肝障害、重症腎障害または重症脳血管障害を有する者、医師が対象として不適当と判断した者。		
試 験 方 法	<p>グアナベンズ 8mg/日（朝夕分 2）から開始し、必要に応じて増量または減量。医師の判断で初回投与量を 4mg/日または 12mg/日<sup>注)</sup>から開始しても良いこととした。</p> <p>①単独投与群（本剤単独投与）、②併用投与群（従来からの連用薬剤と併用）及び③切替投与群（従来からの連用薬剤を中止し、本剤単独投与に切り替え）治療期は 12 週間。</p>		

注) ワイテンス錠 2mg の承認用法・用量は以下のとおりである。  
 通常成人 1 回 2mg 1 日 2 回経口投与する。効果が不十分な場合は、1 回 4mg 1 日 2 回に増量する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。



評価項目	血圧（2週間毎に測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図検査等																																																																						
結果	<p>1) 血圧の推移 投与開始前と比較して、2週間後では収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意な血圧低下作用が認められた（<math>P &lt; 0.001</math>）。</p>  <p style="text-align: center;">Guanabenz 投与による血圧の推移 (平均 ± 標準偏差)</p> <p>2) 心拍数の推移 投与開始前の心拍数（平均±標準誤差）は <math>71.4 \pm 1.5</math> であったが、6週後には <math>66.3 \pm 1.2</math> となり、投与開始前と比較して有意な減少が認められたが（<math>P &lt; 0.01</math>）、その後増加し、投与前値に復した。</p> <p>3) 全般改善度 軽度改善以上を有効とした場合の有効率は69%（52/75例）であった。</p> <table border="1" data-bbox="718 1276 1244 1489" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5">全 般 改 善 度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著</td> <td>明</td> <td>改</td> <td>善</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>等</td> <td>度</td> <td>改</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>軽</td> <td>度</td> <td>改</td> <td>善</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>不</td> <td></td> <td></td> <td>善</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>悪</td> <td></td> <td></td> <td>変</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">計</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p>4) 全般有用度 やや有用を有用とした場合の有用率は61%（51/84例）であった。</p> <table border="1" data-bbox="710 1624 1244 1836" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5">全 般 有 用 度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>極</td> <td>め</td> <td>て</td> <td>有</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>有</td> <td></td> <td></td> <td>用</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>や</td> <td>や</td> <td>有</td> <td>用</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>無</td> <td></td> <td></td> <td>用</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>使</td> <td>用</td> <td>不</td> <td>可</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">計</td> <td>84</td> </tr> </tbody> </table>	全 般 改 善 度					著	明	改	善	13	中	等	度	改	27	軽	度	改	善	12	不			善	23	悪			変	0	計				75	全 般 有 用 度					極	め	て	有	5	有			用	31	や	や	有	用	15	無			用	24	使	用	不	可	9	計				84
全 般 改 善 度																																																																							
著	明	改	善	13																																																																			
中	等	度	改	27																																																																			
軽	度	改	善	12																																																																			
不			善	23																																																																			
悪			変	0																																																																			
計				75																																																																			
全 般 有 用 度																																																																							
極	め	て	有	5																																																																			
有			用	31																																																																			
や	や	有	用	15																																																																			
無			用	24																																																																			
使	用	不	可	9																																																																			
計				84																																																																			

5) 副作用

副作用発現率は48% (40/84例)であった。主なものは口内乾燥感および眠気などであった。副作用による投与中止は11% (9/84例)であったが、投与中止後、症状は全て消失した。

副作用の出現状況 (84例中)

		26例	30%
口内乾燥感		26例	30%
眠気		15	17
倦怠感		5	6
ふらつき		4	5
口苦感		2	2
下肢倦怠感		2	2
脱力感		1	1
めまい		1	1
浮腫		1	1
空腹感		1	1
悪心		1	1
便秘		1	1
下痢		1	1
膀胱結石		1	1
足趾しびれ感		1	1

②高血圧症に対する第Ⅱ相初期単盲検オープン試験<sup>2)</sup>

2)五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4657-4674, 1982

試験デザイン	多施設第Ⅱ相初期単盲検オープン試験（国内6施設）																																
対 象	二次性高血圧症を含む高血圧症患者 42 例（本態性 39 例、腎性 3 例）																																
主な登録基準	利尿降圧剤のみで血圧コントロール不十分な高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上）																																
主な除外基準	重症高血圧、妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳婦、重症心疾患、重症肝障害、重症腎障害を有する者、急性脳血管障害の合併症を有する者、MAO 阻害薬・三環系抗うつ薬を服用中の者、その他医師が対象として不適当と判断した者。																																
試 験 方 法	グアナベンズ 4 または 6mg/日（朝夕分 2）から開始し、2~16mg/日 <sup>注)</sup> の範囲で、8 週間以上投与した。（本剤単独治療群 31 例、従来からの投与薬剤と併用治療群 11 例）																																
評 価 項 目	座位血圧、自覚症状、脈拍数、臨床検査、副作用等。																																
結 果	<p>1. 血圧・脈拍の推移</p> <p>平均血圧（収縮期/拡張期）は、投与開始前 168.0/100.1mmHg、2 週目 158.7/94.4mmHg、4 週目 161.6/92.3mmHg、6 週目 162.7/95.9mmHg、8 週目 156.1/91.6mmHg、10 週目 153.2/94.5mmHg、12 週目 152.0/89.1mmHg であり、2 週目から 12 週目まで、いずれも有意な下降がみとめられた（<math>P &lt; 0.001</math>、t 検定）。</p> <p>脈拍は投与 6 週目で有意な低下が認められた（<math>P &lt; 0.05</math>、t 検定）。</p> <table border="1"> <caption>Figure 1: Change in Blood Pressure and Pulse Rate</caption> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>前</th> <th>2 週</th> <th>4 週</th> <th>6 週</th> <th>8 週</th> <th>10 週</th> <th>12 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 (mmHg)</td> <td>168.0</td> <td>158.7</td> <td>161.6</td> <td>162.7</td> <td>156.1</td> <td>153.2</td> <td>152.0</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧 (mmHg)</td> <td>100.1</td> <td>94.4</td> <td>92.3</td> <td>95.9</td> <td>91.6</td> <td>94.5</td> <td>89.1</td> </tr> <tr> <td>脈拍数 (拍/分)</td> <td>~76</td> <td>~77</td> <td>~76</td> <td>~72</td> <td>~76</td> <td>~75</td> <td>~81</td> </tr> </tbody> </table> <p>† : <math>P &lt; 0.1</math>  * : <math>P &lt; 0.05</math>  ** : <math>P &lt; 0.01</math>  *** : <math>P &lt; 0.001</math></p>	項目	前	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	収縮期血圧 (mmHg)	168.0	158.7	161.6	162.7	156.1	153.2	152.0	拡張期血圧 (mmHg)	100.1	94.4	92.3	95.9	91.6	94.5	89.1	脈拍数 (拍/分)	~76	~77	~76	~72	~76	~75	~81
項目	前	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週																										
収縮期血圧 (mmHg)	168.0	158.7	161.6	162.7	156.1	153.2	152.0																										
拡張期血圧 (mmHg)	100.1	94.4	92.3	95.9	91.6	94.5	89.1																										
脈拍数 (拍/分)	~76	~77	~76	~72	~76	~75	~81																										

注) ワイテンス錠 2mg の承認用法・用量は以下のとおりである。

通常成人 1 回 2mg 1 日 2 回経口投与する。効果が不十分な場合は、1 回 4mg 1 日 2 回に増量する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

2. 降圧効果

やや下降以上を有効とした場合の有効率は 74.4%であった。単独治療群および併用治療群の有効率はそれぞれ 71.0%および 87.5%であった。

降圧効果判定基準

判定	1	2	3	4	5	6	7
	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇
収縮期圧 (mmHg)	-30 以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30 以上
拡張期圧 (mmHg)	-15 以上	-14~-10	-9~-5	±4	+5~+9	+10~+14	+15 以上
平均血圧 (mmHg)	-20 以上	-19~-13	-12~-7	±6	+7~+12	+13~+19	+20 以上

3. 自覚症状改善度

自覚症状の改善率は 80% (16/20 例) であった。

自覚症状改善度

	なし →なし	よく なった	変わ らない	悪く なった	改善率(%)
全 例	19	16	4	0	16/20(80.0)
単独治療	16	13	2	0	13/15(86.7)
併用治療	3	3	2	0	3/5 (60.0)

4. 全般改善度

中等度改善以上は 59% (23/39 例) であった。

5. 概括安全度

副作用発現率は 11.9% (5/42 例) であり、主なものは口渇および不眠などであり、副作用による中止は 2.4% (1/42 例) であった。

副作用発現項目 (単独 31, 併用 11)

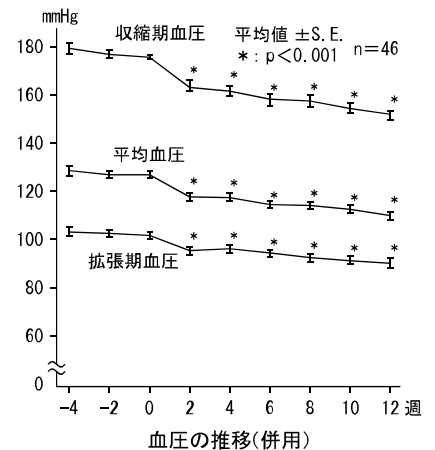
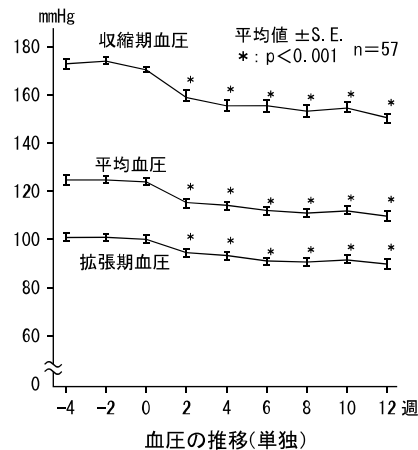
	単独(%)	併用(%)	合計(%)
発 現 例	1 (3.2)	4(36.4)	5(11.9)
口 渇	1 (3.2)	2(18.2)	3( 7.1)
眠 気	0	3(27.3)	3( 7.1)
発 不 眠	1 (3.2)	0	1( 2.4)
現 めまい・ふらつき	0	1( 9.1)	1( 2.4)
項 立ちくらみ	0	1( 9.1)	1( 2.4)
目 倦怠感	0	1( 9.1)	1( 2.4)
下肢の痛み	0	1( 9.1)	1( 2.4)
肩 こり	0	1( 9.1)	1( 2.4)
手のしびれ	0	1( 9.1)	1( 2.4)

※副作用による中止 1例 (2.4%)

③高血圧症に対する多施設非盲検試験<sup>3)</sup>

3)尾前照雄、他：臨床と研究, 60, 3687-3699, 1983

試験デザイン	多施設第Ⅱ相非盲検試験（国内 35 施設）
対 象	二次性高血圧を含む高血圧症患者 140 例（単独治療群 77 例、併用治療群 63 例） 解析対象例：107 例
主な登録基準	高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上）25 歳以上 70 歳未満
主な除外基準	重症高血圧、妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳婦、重症心疾患、急性 脳血管障害の合併症を有する者、その他医師が対象として不適当と判断した者。
試 験 方 法	<p>本剤 2mg 錠を用い、以下のスケジュールに従って 12 週間投与を行った。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><b>単 独</b></p> <p style="text-align: center;"><b>併 用</b></p> <p style="text-align: center;">試験方法</p> </div>
評 価 項 目	血圧（臥位または座位 2 週間毎測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図 検査等
結 果	1. 血圧の推移 投与 12 週後における血圧は 2 週時と比較して、いずれも有意に低下した（い ずれも $P < 0.001$ ）。



## 2. 降圧効果

「著明下降」「中等度下降」を有効とすると、有効率は 54.2% (単独治療群 55.0%および併用治療群 53.2%) であった。

降 圧 度

( ) : %

	著明下降	中等度下降	軽度下降	不 変	軽度上昇	中等度上昇	著明上昇	判定不能	中等度下降以上
全例	23	35	37	9	1	0	0	2	58/107 (54.2)
単独	13	20	16	8	1	0	0	2	33/ 60 (55.0)
併用	10	15	21	1	0	0	0	0	25/ 47 (53.2)

降 圧 度 判 定 基 準

判 定	1	2	3	4	5	6	7
	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇
収縮期圧 (mmHg)	-30 以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30 以上
拡張期圧 (mmHg)	-15 以上	-14~-10	- 9~- 5	±4	+ 5~+ 9	+10~+14	+15 以上
平均血圧 (mmHg)	-20 以上	-19~-13	-12~- 7	±6	+ 7~+12	+13~+19	+20 以上

## 3. 自覚症状、概括安全度、有用度

全例 (単独治療群および併用治療群) の自覚症状改善度は 44.9% (47.8% および 40.6%)、概括安全度は 75.7%、有用度は 57.0% (61.7%および 51.1%) であった。

自 覚 症 状

	なし→なし	改 善	不 変	悪 化	判定不能	改 善 率
全 例	29	35	37	3	3	35/78 (44.9)
単 独	14	22	18	3	3	22/46 (47.8)
併 用	15	13	19	0	0	13/32 (40.6)

概 括 安 全 度

	な し	軽 い	中 等 度	強 い	判定不能	安 全 度
全 例	81	21	5	0	0	81/107 (75.7)
単 独	46	12	2	0	0	46/60 (76.7)
併 用	35	9	3	0	0	35/47 (74.5)

有 用 度

	極めて有用	有 用	やや有用	無 用	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	有 用 以 上
全 例	20	41	31	13	0	0	0	2	61/107 (57.0)
単 独	13	24	10	11	0	0	0	2	37/60 (61.7)
併 用	7	17	21	2	0	0	0	0	24/47 (51.1)

単独 vs 併用 : N. S. ( $\chi^2$ 検定)

4. 副作用

副作用発現率は 24.3% (26/107 例) であり主なものは口渇および眠気などであり、副作用による中止例はなかった。

副作用一覧表

副作用発現例数 26/107 (24.3%)  
副作用による中止例 0例

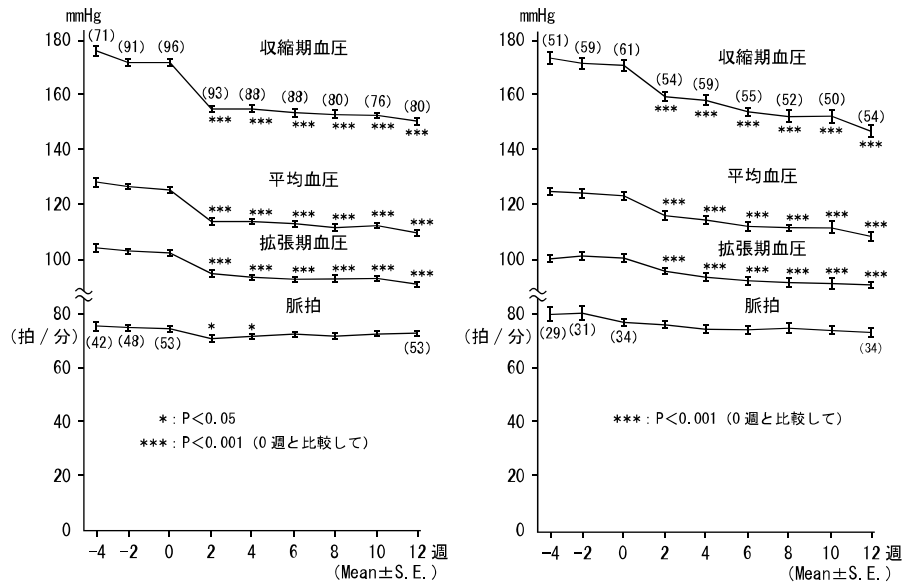
種 類	単 独 例数 (%)	併 用 例数 (%)	計 例数 (%)
対 象 例 数	60	47	107
総副作用出現例数	14 (23.3)	12 (25.5)	26 (24.3)
口 渇	7 (11.7)	8 (17.0)	15 (14.0)
眠 気	5 (8.3)	5 (10.6)	10 (9.3)
めまい・ふらつき	2 (3.3)	2 (4.3)	4 (3.7)
倦 怠 感	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (2.8)
口 苦 感	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (2.8)
鼻 閉	1 (1.7)	0	1 (0.9)
下 痢	1 (1.7)	0	1 (0.9)
脱 力 感	1 (1.7)	0	1 (0.9)
動 悸	1 (1.7)	0	1 (0.9)

④高血圧症に対する多施設非盲検試験<sup>4)</sup>

4) 五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4675-4696, 1982

試験デザイン	多施設第Ⅱ相非盲検試験（国内 44 施設）																																								
対 象	高血圧症患者 182 例（単独治療群 107 例、併用治療群 75 例；本態性 180 例、二次性 2 例）解析対象例：157 例																																								
主な登録基準	利尿降圧薬のみでは血圧コントロール不十分な高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上）で血圧の安定している患者、25 歳以上 70 歳未満																																								
主な除外基準	重症高血圧、妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳婦、重症心疾患、重症肝障害や腎障害、急性脳血管障害の合併症を有する者、その他医師が対象として不適当と判断した者。																																								
試 験 方 法	<p>本剤 2mg 錠を用い、以下のスケジュールに従って 12 週間投与を行った。併用群では試験期間中、サイアザイド系利尿降圧薬を、用量を変更せずに投与した。</p> <p style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 150px;">観 察 期</td> <td style="width: 100px;">治 療 期</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-4</td> <td style="text-align: center;">0 2 4 6 8 10 12 週</td> </tr> </table> </p> <p style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 100px;">Placebo 錠 2T/日、朝夕分 2</td> <td style="width: 100px;">①</td> <td style="width: 100px;">②</td> <td style="width: 100px;">③</td> <td style="width: 100px;">④</td> <td style="width: 100px;">G 1T/日、朝夕分 2</td> <td style="width: 100px;">G 2T/日、朝夕分 2</td> <td style="width: 100px;">G 3T/日、朝 1 夕 2 または 朝 2 夕 1</td> <td style="width: 100px;">G 4T/日、朝夕分 2</td> </tr> </table> </p> <p style="text-align: center;">--&gt; 効果が強すぎる場合、—&gt; 有効な場合、.....&gt; 無効な場合</p>	観 察 期	治 療 期	-4	0 2 4 6 8 10 12 週	Placebo 錠 2T/日、朝夕分 2	①	②	③	④	G 1T/日、朝夕分 2	G 2T/日、朝夕分 2	G 3T/日、朝 1 夕 2 または 朝 2 夕 1	G 4T/日、朝夕分 2																											
観 察 期	治 療 期																																								
-4	0 2 4 6 8 10 12 週																																								
Placebo 錠 2T/日、朝夕分 2	①	②	③	④	G 1T/日、朝夕分 2	G 2T/日、朝夕分 2	G 3T/日、朝 1 夕 2 または 朝 2 夕 1	G 4T/日、朝夕分 2																																	
評 価 項 目	<p>座位血圧（2 週間毎に測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図検査等なお、降圧判定基準は下記の通りである。</p> <p style="text-align: center;"><b>降圧度判定基準</b></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="border: none;">判定</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;">血圧</td> <td>著明下降</td> <td>下 降</td> <td>やや下降</td> <td>不 変</td> <td>やや上昇</td> <td>上 昇</td> <td>著明上昇</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">収縮期圧 (mmHg)</td> <td>-30 以上</td> <td>-29~-20</td> <td>-19~-10</td> <td>± 9</td> <td>+10~+19</td> <td>+20~+29</td> <td>+30 以上</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">拡張期圧 (mmHg)</td> <td>-15 以上</td> <td>-14~-10</td> <td>- 9~- 5</td> <td>± 4</td> <td>+ 5~+ 9</td> <td>+10~+14</td> <td>+15 以上</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">平均血圧 (mmHg)</td> <td>-20 以上</td> <td>-19~-13</td> <td>-12~- 7</td> <td>± 6</td> <td>+ 7~+12</td> <td>+13~+19</td> <td>+20 以上</td> </tr> </tbody> </table>	判定	1	2	3	4	5	6	7	血圧	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇	収縮期圧 (mmHg)	-30 以上	-29~-20	-19~-10	± 9	+10~+19	+20~+29	+30 以上	拡張期圧 (mmHg)	-15 以上	-14~-10	- 9~- 5	± 4	+ 5~+ 9	+10~+14	+15 以上	平均血圧 (mmHg)	-20 以上	-19~-13	-12~- 7	± 6	+ 7~+12	+13~+19	+20 以上
判定	1	2	3	4	5	6	7																																		
血圧	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇																																		
収縮期圧 (mmHg)	-30 以上	-29~-20	-19~-10	± 9	+10~+19	+20~+29	+30 以上																																		
拡張期圧 (mmHg)	-15 以上	-14~-10	- 9~- 5	± 4	+ 5~+ 9	+10~+14	+15 以上																																		
平均血圧 (mmHg)	-20 以上	-19~-13	-12~- 7	± 6	+ 7~+12	+13~+19	+20 以上																																		
結 果	<p>1. 血圧の推移</p> <p>投与 12 週後における血圧は投与開始前と比較して、いずれも有意に低下した（いずれも <math>P &lt; 0.001</math>）。</p>																																								





坐位血圧および脈拍数の経時変化（単独群）

坐位血圧および脈拍数の経時変化（併用群）

2. 降圧度、降圧効果、自覚症状、概括安全度、有用度  
有効性の結果は、以下のとおりである。

主治医による効果判定

1. 降圧度

	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇	下降以上
全例	33	53	47	23	1	0	0	86/157(56.1%)
単独	20	30	33	12	1	0	0	50/96(52.1%)
併用	13	23	14	11	0	0	0	36/61(59.0%)

2. 降圧効果

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	中等度改善以上
全例	35	53	47	22	0	88/157(56.1%)
単独	21	32	32	11	0	53/96(55.2%)
併用	14	21	15	11	0	35/61(57.4%)

3. 自覚症状

	なし→なし	よくなった	変わらない	悪くなった	改善例
全例	80	50	27	0	50/77(64.9%)
単独	48	32	16	0	32/48(66.7%)
併用	32	18	11	0	18/29(62.1%)

4. 概括安全度(副作用)

	なし	軽度	中等度	重症	軽度以上
全例	121	30	5	1	36/157(22.9%)
単独	79	14	2	1	17/96(17.7%)
併用	42	16	3	0	19/61(31.1%)

5. 有用度

	極めて有用	有用	やや有用	無用	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	有用以上
全例	30	58	49	19	0	1	0	88/157(56.1%)
単独	19	33	35	8	0	1	0	52/96(54.2%)
併用	11	25	14	11	0	0	0	36/61(59.0%)

### 3. 副作用

副作用発現率は22.9% (36/157例)で、主なものは口渇および眠気であり、副作用による投与中止は0.6% (1例)であった。この1例は重篤な口渇により投与中止に至ったが、中止後ジルチアゼムの投与により口渇は消失した。

副作用一覧表

		単 独 (%)	併 用 (%)	合 計 (%)
副作用発現例		17(17.7)	19(31.1)	36(22.9)
副作用 の 症 状	口 渇	8( 8.3)	9(14.8)	17(10.8)
	眠 気	3( 3.1)	7(11.5)	10( 6.4)
	めまい・ふらつき	3( 3.1)	1( 1.6)	4( 2.5)
	倦 怠 感	2( 2.1)	0( 0 )	2( 1.3)
	立 ち くらみ	1( 1.0)	1( 1.6)	2( 1.3)
	口 苦 感	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	癢 痒 感	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	ふるえ・振戦	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	ゆううつ感	1( 1.0)	2( 3.3)	3( 1.9)
	手指のしびれ	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	脱 力 感	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	胸 や け	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
	不 眠	1( 1.0)	0( 0 )	1( 0.6)
じんましん	0( 0 )	1( 1.6)	1( 0.6)	

副作用調査例数157例(単独96, 併用61), うち副作用のため投与中止例1例(発生頻度0.6%)

2) 比較試験

①本態性高血圧症グアナベンズの使用経験：クロニジンとのクロスオーバー法による比較<sup>10)</sup>

10)古田 豊、他：臨床と研究, 60(6), 2043-2048, 1983

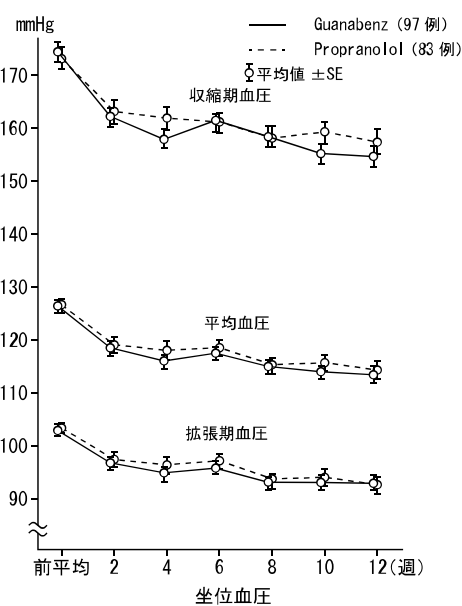
試験デザイン	第Ⅱ相クロスオーバー比較試験（単施設）
対 象	本態性高血圧症患者 29 例（年齢 35-71 歳、男性 10 例女性 19 例）
主な登録基準	本態性高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上）
主な除外基準	重篤な合併症を有する者
試 験 方 法	患者を 3 群に分け、Ⅰ群 8 例およびⅡ群 10 例をクロスオーバー試験対象例、Ⅲ群 11 例を単独投与試験群に組み入れた。 投与前の観察期間 4 週間の後、6 週間の第Ⅰ治療期、さらに 6 週間の第Ⅱ治療期の計 12 週間の投与を行った。 Ⅰ群：第Ⅰ治療期にグアナベンズを、第Ⅱ治療期にクロニジンを投与。 Ⅱ群：第Ⅰ治療期にクロニジンを、第Ⅱ治療期にグアナベンズを投与。 Ⅲ群：両治療期ともグアナベンズを投与。 投与薬剤：グアナベンズ 4mg/日、クロニジン 0.15mg/日をいずれも朝夕 2 回に分けて経口投与。
評 価 項 目	座位血圧（2 週間毎測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図検査等
結 果	<p>1. 血圧の推移・降圧効果</p> <p>血圧の推移：各群ともに有意な血圧低下を示した。 降圧効果：やや下降以上で評価した降圧効果は、Ⅰ群（グアナベンズ先行）で 88.9%（16 例）、Ⅱ群（クロニジン先行）で 72.2%（13 例）であり、両群に有意差はみられなかった。</p> <p style="text-align: center;">I 群 (G→C)                      II 群 (C→G)                      III 群 (guanabenz 単独)</p> <p>2. 副作用</p> <p>副作用発現率はⅠ群（グアナベンズ先行）で 34.5%（10/29 例）、Ⅱ群（クロニジン先行）で 33.3%（6/18 例）であり、ほぼ同程度の発現頻度であった。主なものは両群とも口渇が最も多かった。</p>

副作用一覧表						
薬 剤	guanabenz			clonidine		
症 例 数	29			18		
副作用発現例数	10/29 (34.5%)			6/18 (33.3%)		
副作用中止例数	1 ( 3.4%)			0		
種類 \ 程度	強い	弱い	計 (%)	強い	弱い	計 (%)
口 渇	2	5	7(24.1)	5	1	6 (33.3)
めまい・立ちくらみ	1		1( 3.4)			
発 疹	1		1( 3.4)			
手 の ふ る え		1	1( 3.4)			
便 秘	1		1( 3.4)			
延 発 現 例 数	5	6	11	5	1	6

②本態性高血圧症に対するグアナベンズ単独投与の臨床効果（プロプラノロールとの比較試験）<sup>5)</sup>

5) 尾前照雄、他：医学のあゆみ, 125(3), 214-239, 1983

試験デザイン	多施設二重盲検群間比較試験（国内 53 施設）																																																						
対 象	軽度ないし中等症本態性高血圧症 283 例（本剤[G]群 142 例、プロプラノロール [P]群 141 例） 解析対象例：安全性 279 例（G 群 141 例、P 群 138 例） 有効性 249 例（G 群 126 例、P 群 123 例） 有用性 253 例（G 群 127 例、P 群 126 例）																																																						
主な登録基準	軽度ないし中等症本態性高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 95mmHg 以上）30 歳以上 69 歳以下																																																						
主な除外基準	重症高血圧、心不全の病歴、アレルギー疾患、気管支喘息、重篤な肝・腎・副腎疾患、膠原病、脳卒中等を有する者、その他医師が対象として不適当と判断した者。																																																						
試 験 方 法	<p>プラセボ錠、グアナベンズ 2mg 錠、プロプラノロール 20mg 錠を用い、下記のスケジュールに従い 12 週間投与を行った。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr> <td rowspan="2">観 察 期</td> <td colspan="2">治 験 期</td> </tr> <tr> <td>I 期</td> <td>II 期</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">-4                      0            2            4            6            8            10            12(週)</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr> <td>薬 剤</td> <td>Placebo</td> <td colspan="2">実 薬</td> </tr> <tr> <td>朝</td> <td>[P]</td> <td>[G] または [S]</td> <td>[G] または [S]</td> </tr> <tr> <td>昼</td> <td>[P]</td> <td>[G] または [S]</td> <td>[G] または [S]</td> </tr> <tr> <td>夕</td> <td>[P]</td> <td>[G] または [S]</td> <td>[G] または [S]</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"> <small>[P] : Placebo 錠  [G] : Guanabenz 2mg 錠  [S] : Propranolol 20mg 錠</small> </p> <p style="text-align: center;">試験スケジュール</p> </div>	観 察 期	治 験 期		I 期	II 期	薬 剤	Placebo	実 薬		朝	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]	昼	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]	夕	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]																																	
観 察 期	治 験 期																																																						
	I 期	II 期																																																					
薬 剤	Placebo	実 薬																																																					
朝	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]																																																				
昼	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]																																																				
夕	[P]	[G] または [S]	[G] または [S]																																																				
評 価 項 目	<p>血圧（座位 2 週間毎測定）、自覚症状、脈拍数、臨床検査、心電図検査等とし、降圧度は下記の判定基準を用いた。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="7">降 圧 度 判 定 基 準</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">判定</th> <th rowspan="2">判定</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血 圧</td> <td></td> <td>著明下降</td> <td>下 降</td> <td>やや下降</td> <td>不 変</td> <td>やや上昇</td> <td>上 昇</td> <td>著明上昇</td> </tr> <tr> <td>収縮期圧 (mmHg)</td> <td></td> <td>-30 以上</td> <td>-29~-20</td> <td>-19~-10</td> <td>± 9</td> <td>+10~+19</td> <td>+20~+29</td> <td>+30 以上</td> </tr> <tr> <td>拡張期圧 (mmHg)</td> <td></td> <td>-15 以上</td> <td>-14~-10</td> <td>-9~-5</td> <td>± 4</td> <td>+5~+9</td> <td>+10~+14</td> <td>+15 以上</td> </tr> <tr> <td>平均血圧 (mmHg)</td> <td></td> <td>-20 以上</td> <td>-19~-13</td> <td>-12~-7</td> <td>± 6</td> <td>+7~+12</td> <td>+13~+19</td> <td>+20 以上</td> </tr> </tbody> </table>			降 圧 度 判 定 基 準							判定	判定	1	2	3	4	5	6	7	血 圧		著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇	収縮期圧 (mmHg)		-30 以上	-29~-20	-19~-10	± 9	+10~+19	+20~+29	+30 以上	拡張期圧 (mmHg)		-15 以上	-14~-10	-9~-5	± 4	+5~+9	+10~+14	+15 以上	平均血圧 (mmHg)		-20 以上	-19~-13	-12~-7	± 6	+7~+12	+13~+19	+20 以上
		降 圧 度 判 定 基 準																																																					
判定	判定	1	2	3	4	5	6	7																																															
		血 圧		著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇																																													
収縮期圧 (mmHg)		-30 以上	-29~-20	-19~-10	± 9	+10~+19	+20~+29	+30 以上																																															
拡張期圧 (mmHg)		-15 以上	-14~-10	-9~-5	± 4	+5~+9	+10~+14	+15 以上																																															
平均血圧 (mmHg)		-20 以上	-19~-13	-12~-7	± 6	+7~+12	+13~+19	+20 以上																																															
結 果	<p>1. 血圧の推移</p> <p>投与開始 2 週時において両群とも有意に下降し（いずれも <math>P &lt; 0.001</math> ; t 検定）、4 週および 10 週時における収縮期血圧の低下は G 群が有意に大きかった (<math>P &lt; 0.05</math> ; t 検定)。</p>																																																						



2. 主治医判定（降圧度、血圧改善度、自覚症状、概括安全度、有用度）

- ・降圧度：下降以上を有効とすると、有効率はG群 47.6%、P群 38.2%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・血圧改善度：中等度改善以上を有効とすると、有効率はG群 46.0%、P群 35.0%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・自覚症状改善度：自覚症状改善率はG群 48.6%、P群 40.3%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・概括安全度：副作用なしはG群 68.8%、P群 73.9%、副作用ありはG群 24.8%、P群 18.1%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・有用度：有用以上を有用とすると、有用率はG群 45.7%、P群 36.5%であり、両群に有意差はみられなかった。

3. 副作用

副作用発現率はG群 24.1% (34/141例)、P群 21.7% (30/138例)であり、両群に有意差はみられなかった。口渇および眠気がP群よりもG群で有意に多く（口渇： $P < 0.001$ ；U検定、 $P < 0.05$ ； $\chi^2$ 検定、眠気： $P < 0.05$ ；U検定）、徐脈の発現頻度はP群で高かった（ $P < 0.05$ ；U検定）。副作用による中止例はG群 4例、P群 6例であったが、いずれも投与中止後消失または改善が認められた。

副作用一覧表

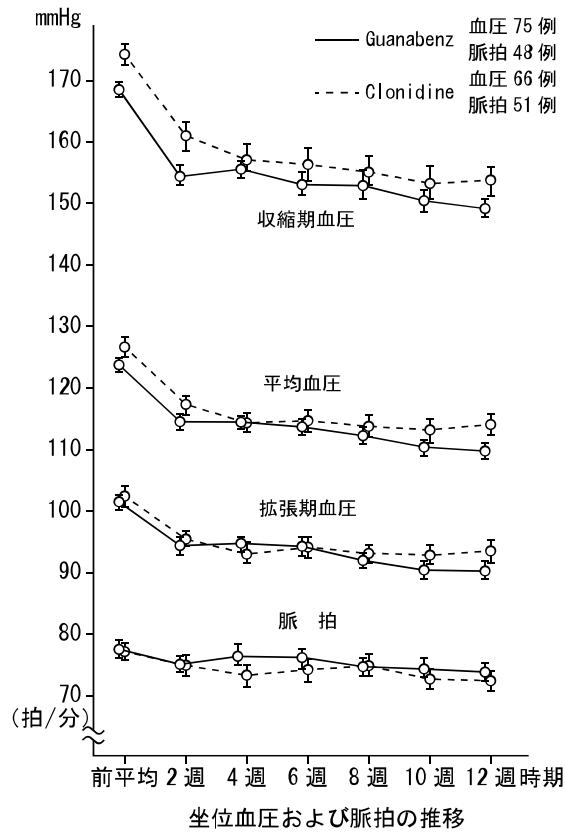
薬 劑		Guanabenz				Propranolol				検 定
症 例 数		141				138				
副 作 用 発 現 例 数		34/141(24.1%)				30/138(21.7%)				NS
副 作 用 中 止 例 数		4/141( 2.8%)				6/138( 4.3%)				NS
種 類	程 度	軽 度	中 等 度	重 篤	計 (%)	軽 度	中 等 度	重 篤	計 (%)	
		中 枢 神 経 系	口 渴	14	1	1	16 (11.3)	2	0	
	めまい・ふらつき	10	0	1	11 ( 7.8)	4	0	1	5 (3.6)	
	眠 気	2	0	2	4 ( 2.8)	0	0	0	0 ( 0 )	G<P,U: p<0.05
	倦怠・脱力感	2	0	2	4 ( 2.8)	2	0	1	3 (2.2)	NS
	立ちくらみ	3	0	0	3 ( 2.1)	2	0	2	4 (2.9)	NS
	頭痛・頭重	2	0	1	3 ( 2.1)	2	1	0	3 (2.2)	NS
	不 眠	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	1	2 (1.4)	NS
心 循 系	徐 脈	1	0	0	1 ( 0.7)	6	0	0	6 (4.3)	G>P,U: p<0.05
	動 悸	0	0	1	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
消 化 器 系	悪 心	1	0	0	1 ( 0.7)	2	0	0	2 (1.4)	NS
	食 欲 不 振	1	0	0	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
	上腹部不快感	1	0	1	2 ( 1.4)	1	0	0	1 (0.7)	NS
	胃腸不快感	1	0	0	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
	胸 や け	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
	便 秘	0	0	1	1 ( 0.7)	1	0	0	1 (0.7)	NS
	下痢・軟便	1	0	0	1 ( 0.7)	1	0	0	1 (0.7)	NS
	腹 痛	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
	心窩部痛	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
そ の 他	目のチカチカ感	0	0	0	0 ( 0 )	0	0	1	1 (0.7)	NS
	肩 こ り	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
	四肢冷感	1	0	0	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
	浮 腫	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
	胸 痛	1	0	0	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
	腰 痛	1	0	0	1 ( 0.7)	0	0	0	0 ( 0 )	NS
	下肢筋肉痛	0	0	0	0 ( 0 )	1	0	0	1 (0.7)	NS
異 物 感	0	0	0	0 ( 0 )	0	0	1	1 (0.7)	NS	
延 発 現 件 数		42	1	10	53	30	1	7	38	

③本態性高血圧症に対するサイアザイド系利尿降圧薬併用時の効果（クロニジンとの比較試験）<sup>6)</sup>

6) 五島雄一郎、他：老年医学, 20(12), 2123-2145, 1982

試験デザイン	多施設二重盲検群間比較試験（国内 55 施設）																																								
対 象	本態性高血圧症外来患者 275 例（グアナベンズ[G]群 138 例、クロニジン[C]群 137 例）解析対象例：有効性 231 例（G 群 113 例、C 群 118 例）、安全性 259 例（G 群 127 例、C 群 132 例）、有用性 234 例（G 群 114 例、C 群 120 例）																																								
主な登録基準	サイアザイド系利尿降圧薬でコントロール不十分な高血圧症患者（収縮期血圧 160mmHg 以上かつ拡張期血圧 95mmHg 以上）30 歳以上 69 歳以下																																								
主な除外基準	重症高血圧、妊婦、重症の脳・心・腎・肝障害などを有する者。																																								
試 験 方 法	<p>本剤 2mg 錠またはクロニジン 0.075mg 錠を用い、以下のスケジュールに従って 12 週間投与を行った。I 期は 1 回 1 錠、1 日 2 回投与、I 期（6 週間）で降圧効果が得られず、副作用がなかった場合、II 期（6 週間）では 1 回 2 錠、1 日 2 回に増量。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;">観 察 期</td> <td colspan="2" style="border: none;">治 療 期</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">I 期</td> <td style="border: none;">II 期</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">-4</td> <td style="border: none;">0</td> <td style="border: none;">6</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td colspan="2" style="border: none;">12 週</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td colspan="2" style="border: none;">← 実 薬 投 与 →</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td colspan="2" style="border: none;">← サイアザイド系利尿降圧薬 →</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">投与量</td> <td style="border: none;">朝 夕</td> <td style="border: none;">朝 夕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">(●) または (○)</td> <td style="border: none;">(▲) または (△)</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td colspan="2" style="border: none;">増量時</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">朝 夕</td> <td style="border: none;">朝 夕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">(●●) または (○○)</td> <td style="border: none;">(▲▲) または (△△)</td> </tr> </table> <p>(●)グアナベンズ実薬錠 (▲)クロニジン実薬錠 (○)グアナベンズプラセボ錠 (△)クロニジンプラセボ錠</p> <p>投与スケジュール</p> </div>	観 察 期	治 療 期			I 期	II 期	-4	0	6		12 週			← 実 薬 投 与 →			← サイアザイド系利尿降圧薬 →		投与量	朝 夕	朝 夕		(●) または (○)	(▲) または (△)		増量時			朝 夕	朝 夕		(●●) または (○○)	(▲▲) または (△△)							
観 察 期	治 療 期																																								
	I 期	II 期																																							
-4	0	6																																							
	12 週																																								
	← 実 薬 投 与 →																																								
	← サイアザイド系利尿降圧薬 →																																								
投与量	朝 夕	朝 夕																																							
	(●) または (○)	(▲) または (△)																																							
	増量時																																								
	朝 夕	朝 夕																																							
	(●●) または (○○)	(▲▲) または (△△)																																							
評 価 項 目	<p>座位血圧・脈拍（2 週間毎測定）、高血圧重症度（WHO 基準、東大三内科分類、NYHA 心機能分類で評価）、自覚症状、副作用。降圧度判定は下記の基準に従った。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <caption>降圧度判定基準</caption> <thead> <tr> <th>判定</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血 圧</td> <td>著明下降</td> <td>下 降</td> <td>やや下降</td> <td>不 変</td> <td>やや上昇</td> <td>上 昇</td> <td>著明上昇</td> </tr> <tr> <td>収縮期圧 (mmHg)</td> <td>-30以上</td> <td>-29~-20</td> <td>-19~-10</td> <td>±9</td> <td>+10~+19</td> <td>+20~+29</td> <td>+30以上</td> </tr> <tr> <td>拡張期圧 (mmHg)</td> <td>-15以上</td> <td>-14~-10</td> <td>-9~-5</td> <td>±4</td> <td>+5~+9</td> <td>+10~+14</td> <td>+15以上</td> </tr> <tr> <td>平均血圧 (mmHg)</td> <td>-20以上</td> <td>-19~-13</td> <td>-12~-7</td> <td>±6</td> <td>+7~+12</td> <td>+13~+19</td> <td>+20以上</td> </tr> </tbody> </table> </div>	判定	1	2	3	4	5	6	7	血 圧	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇	収縮期圧 (mmHg)	-30以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30以上	拡張期圧 (mmHg)	-15以上	-14~-10	-9~-5	±4	+5~+9	+10~+14	+15以上	平均血圧 (mmHg)	-20以上	-19~-13	-12~-7	±6	+7~+12	+13~+19	+20以上
判定	1	2	3	4	5	6	7																																		
血 圧	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇																																		
収縮期圧 (mmHg)	-30以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30以上																																		
拡張期圧 (mmHg)	-15以上	-14~-10	-9~-5	±4	+5~+9	+10~+14	+15以上																																		
平均血圧 (mmHg)	-20以上	-19~-13	-12~-7	±6	+7~+12	+13~+19	+20以上																																		
結 果	<p>1. 血圧の推移</p> <p>両群とも投与開始前と比較して 2 週目で既に有意に下降し（いずれも <math>P &lt; 0.01</math> ; t 検定）、12 週まで安定して徐々に下降を続けた。両群間の血圧値に有意差はなかった。</p>																																								





2. 主治医判定（降圧度、血圧改善度、自覚症状、概括安全度、有用度）

- ・降圧度：下降以上を有効とすると、有効率はG群 61.1%、C群 53.4%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・血圧改善度：中等度改善以上を有効とすると、有効率はG群 63.7%、C群 52.5%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・自覚症状改善度：自覚症状改善率はG群 62.7%、C群 69.1%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・概括安全度：副作用なしはG群 70.1%、C群 64.4%、副作用ありはG群 27.6%、C群 33.3%であり、両群に有意差はみられなかった。
- ・有用度：有用以上を有用とすると、有用率はG群 64.9%、C群 51.7%であり、両群に有意差はみられなかった。

3. 副作用

副作用発現率はG群 26.0%（33/127例）、C群 31.8%（42/132例）であり、両群に有意差はみられなかった。投与中止例はG群 6例、C群 10例で両群に有意差はみられなかった。発現した副作用も両群に有意差はみられなかった。

副作用一覧表

症 例 数	Guanabenz				Clonidine				検 定	
	127				132					
副作用発現例数	33/127 (26.0%)				42/132 (31.8%)				N. S.	
副作用中止例数	6/127 (4.7%)				10/132 (7.6%)				N. S.	
種 類	程 度				程 度					
	軽度	中等度	重篤	計 (%)	軽度	中等度	重篤	計 (%)		
中 枢・自 律 神 經 系	口 渴	19	0	0	19 (15.0)	21	0	2	23 (17.4)	N. S.
	ね む け	8	0	1	9 (7.1)	10	0	3	13 (9.8)	N. S.
	ふ ら つ き	5	0	3	8 (6.3)	1	0	2	3 (2.3)	N. S.
	め ま い	2	0	1	3 (2.4)	3	0	1	4 (3.0)	N. S.
	倦 怠 感	3	0	0	3 (2.4)	1	0	1	2 (1.5)	N. S.
	腕 力 感	0	0	1	1 (0.8)	1	0	2	3 (2.3)	N. S.
	立 く ら み	3	0	1	4 (3.1)	0	0	1	1 (0.8)	N. S.
	耳 鳴	1	0	1	2 (1.6)	0	0	0	0 (0)	N. S.
	不 眠	1	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0 (0)	N. S.
	ゆううつ感	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	N. S.
顔のほてり	1	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0 (0)	N. S.	
心 循 系	起立性低血圧	0	0	0	0 (0)	2	0	0	2 (1.5)	N. S.
	心悸亢進	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	N. S.
消 化 器 系	食 欲 不 振	2	0	1	3 (2.4)	2	0	1	3 (2.3)	N. S.
	悪 心	1	0	2	3 (2.4)	3	0	1	4 (3.0)	N. S.
	上腹部不快感	1	0	0	1 (0.8)	2	0	1	3 (2.3)	N. S.
	腹 痛	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	N. S.
	便 秘	1	0	0	1 (0.8)	1	0	1	2 (1.5)	N. S.
	下 痢	0	0	1	1 (0.8)	0	0	0	0 (0)	N. S.
	胃 部 膨 満 感	0	0	0	0 (0)	0	0	1	1 (0.8)	N. S.
胸 や け	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	N. S.	
そ の 他	四肢しびれ感	0	0	0	0 (0)	2	0	1	3 (2.3)	G<C U:P<0.10 N. S.
	肩 こ り	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	
	皮膚のかゆみ	1	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0 (0)	
	顔 面 湿 疹	1	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0 (0)	
	目のチカチカ感	0	0	0	0 (0)	1	0	0	1 (0.8)	
	両側前腕の痛み	0	0	0	0 (0)	0	0	1	1 (0.8)	
延 発 現 件 数	50	0	12	62	55	0	19	74		

3) 安全性試験

グアナベンズの長期投与における臨床効果の検討<sup>8)</sup>

8) 河村 博、他：現代の診療, 24, 1167-1195, 1982

試験デザイン	多施設オープン長期 (1~3年) 投与試験 (国内 17 施設)																																							
対 象	過去の第Ⅱ相試験の対象となった高血圧症患者等 59 例 (第Ⅱ相パイロット試験 6 例、後期第Ⅱ相オープン試験 31 例、多施設二重盲検比較試験 10 例、新規追加 12 例)																																							
主な登録基準	高血圧症患者 (WHO 基準 I ~ II 期)、年齢 70 歳未満。																																							
主な除外基準	過去の第Ⅱ相試験の基準に準じる。																																							
試 験 方 法	前に行われた臨床試験の最終投与量および用法を長期間維持することを原則とした。投与期間は最短 1 年とし、最長 3 年を目標とし可能な限り継続投与とした。投与量変更なしの患者群を I 群、投与量変更ありの患者群を II 群としてサブグループ解析も行った。(投与期間: 1-2 年 33 例、2-3 年 14 例、3 年以上 12 例)																																							
評 価 項 目	降圧効果の変化、副作用、臨床検査値の推移。降圧度の判定基準は下記の通り。 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <caption>降圧度判定基準</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> <tr> <th>著明下降</th> <th>下 降</th> <th>やや下降</th> <th>不 変</th> <th>やや上昇</th> <th>上 昇</th> <th>著明上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期圧 (mmHg)</td> <td>-30以上</td> <td>-29~-20</td> <td>-19~-10</td> <td>±9</td> <td>+10~+19</td> <td>+20~+29</td> <td>+30以上</td> </tr> <tr> <td>拡張期圧 (mmHg)</td> <td>-15以上</td> <td>-14~-10</td> <td>-9~-5</td> <td>±4</td> <td>+5~+9</td> <td>+10~+14</td> <td>+15以上</td> </tr> <tr> <td>平均血圧 (mmHg)</td> <td>-20以上</td> <td>-19~-13</td> <td>-12~-7</td> <td>±6</td> <td>+7~+12</td> <td>+13~+19</td> <td>+20以上</td> </tr> </tbody> </table>	判定	1	2	3	4	5	6	7	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇	収縮期圧 (mmHg)	-30以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30以上	拡張期圧 (mmHg)	-15以上	-14~-10	-9~-5	±4	+5~+9	+10~+14	+15以上	平均血圧 (mmHg)	-20以上	-19~-13	-12~-7	±6	+7~+12	+13~+19	+20以上
判定	1		2	3	4	5	6	7																																
	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇																																	
収縮期圧 (mmHg)	-30以上	-29~-20	-19~-10	±9	+10~+19	+20~+29	+30以上																																	
拡張期圧 (mmHg)	-15以上	-14~-10	-9~-5	±4	+5~+9	+10~+14	+15以上																																	
平均血圧 (mmHg)	-20以上	-19~-13	-12~-7	±6	+7~+12	+13~+19	+20以上																																	
結 果	<p>1. 血圧の推移</p> <p>前の試験の投与前値と比較して、収縮期血圧は 167.9mmHg から投与 3 ヶ月後に 148.5mmHg へ有意に低下し (P&lt;0.001)、その後さらに徐々に下降して 36 ヶ月後には 140.6mmHg となった。拡張期血圧は 100.0mmHg から投与 3 ヶ月後に 91.2mmHg へ有意に低下し (P&lt;0.001)、その後さらに徐々に下降して 36 ヶ月後には 83.4mmHg となった。</p>																																							

2. 降圧効果・降圧度・血圧正常化

- ・降圧効果：中等度改善以上の有効率は 87.8% (36/41 例) であった。
- ・降圧度（下降以上を有効とする有効率）：投与 3 ヶ月（前段階の臨床試験の最終時点）における有効率は 60.4%、6 ヶ月後 52.1%、12 ヶ月後 60.4%、18 ヶ月後 64.3%、24 ヶ月後 70.0%、30 ヶ月後 82.4% および 36 ヶ月後 77.8% であった。
- ・血圧正常化（150/90mmHg 以下）：投与 3 ヶ月（前段階の臨床試験の最終時点）における有効率は 62.5%、6 ヶ月後 68.8%、12 ヶ月後 62.5%、24 ヶ月後 81.0% および 36 ヶ月後 88.9% であった。

3. 副作用

長期投与試験開始後の副作用発現率は 6.8% (4/59 例) であり主なものは眠気 6.8% (4 件)、口渇 5.1% (3 件) およびふらつき 1.7% (1 件) であり、中止例はなく、1 例で投与量減量（副作用消失）を要した以外、他の症例では継続投与が可能であった。

副作用

	内 容	発現件数	発現率 (%)
集 計 群	眠 気	3	3/54( 5.6%)
	口 渇	2	2/54( 3.7%)
非集計群	眠 気	1	1/ 5(20.0%)
	口 渇	1	1/ 5(20.0%)
	ふらつき	1	1/ 5(20.0%)
合 計	眠 気	4	4/59( 6.8%)
	口 渇	3	3/59( 5.1%)
	ふらつき	1	1/59( 1.7%)

(6) 治療的使用

該当資料なし

## 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

クロニジン塩酸塩、メチルドパ水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

選択的  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する高血圧症治療剤である。

中枢の  $\alpha_2$  受容体を刺激することによって、末梢交感神経の緊張を低下させて降圧作用を現す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 選択的  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する（ラット摘出輸精管<sup>11)</sup>、ウサギ摘出大動脈条片<sup>12)</sup>）。

2) 中枢部位に作用して遠心性交感神経活動を低下させるとともに交感神経終末における神経伝達を遮断することにより血圧を低下させる（麻酔ネコ<sup>13)</sup>：静脈内投与、ウサギ摘出標本<sup>14)</sup>）。

3) 高血圧自然発症ラット<sup>15)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>15)</sup>及びイヌ<sup>16)</sup>、DOCA-Saline ラット<sup>15)</sup>において、経口投与によりいずれもほぼ同程度の持続性降圧作用を有する。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

##### 作用発現時間

投与後 2～4 時間以内

##### 作用持続時間

8～12 時間

## 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

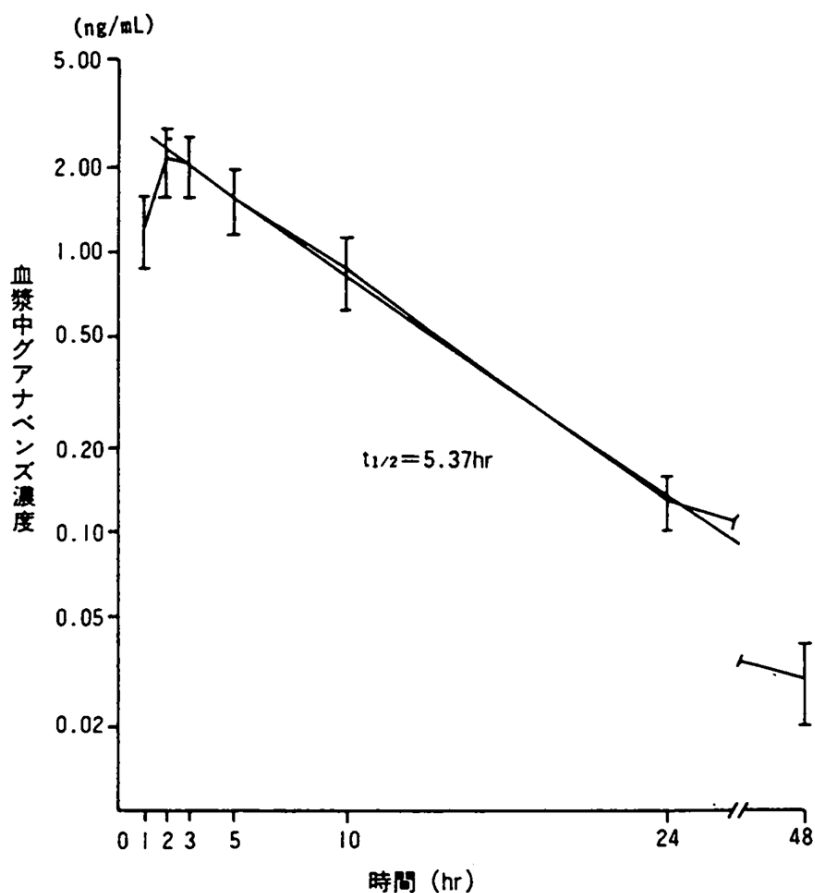
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与後 2 時間<sup>9)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性にグアナベンズを 1 回 8mg 経口投与した場合、血漿中濃度は投与後 2 時間で最高値 (2.14ng/mL) に達し、血漿中半減期は約 5.4 時間である<sup>9)</sup>。



グアナベンズ 8mg, 1 回経口投与による健康成人男性の血漿中濃度 (n = 10)

#### (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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

血漿中濃度 50～500ng/mL の範囲で 58.0～60.3% である (in vitro)<sup>17)</sup>

## 3. 吸収

吸収部位：消化管<sup>17)</sup>

〈参考〉

ラット経口投与による吸収は良好かつ速やかである。その主たる吸収部位は小腸である。27%の消化管再吸収があり、腸肝循環の関与が考えられる<sup>17)</sup>。

## 4. 分布<sup>18)</sup>

### (1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

未変化体は容易に通過する (ラット)。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

胎児への移行は極めて少ない [投与量の 0.01% 以下である (ラット)]。

### (3) 乳汁への移行性

〈参考〉

乳汁中への移行は極めて少ない [投与量の 0.02% 以下である (ラット)]。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

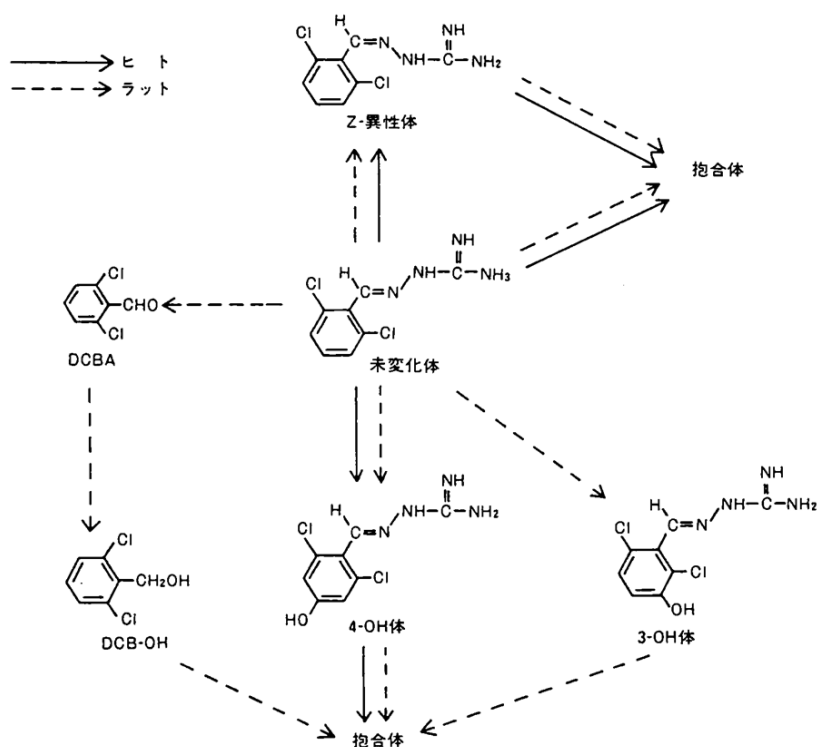
該当資料なし

〈参考〉

ラットに <sup>14</sup>C-グアナベンズ酢酸塩を経口投与後の組織内濃度は消化管及び肝で高く、次いで膵、腎、肺、脾、血液及び血漿でやや高く、中枢神経系及び眼球では低い<sup>17)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路



Z-異性体 (Z)-[(2,6-ジクロロベンジリデン)アミノ]グアニジン  
 4-OH体 (E)-[(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)アミノ]グアニジン  
 DCBA 2,6-ジクロロベンズアルデヒド  
 DCB-OH 2,6-ジクロロベンジルアルコール

### (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

経口投与された投与量の約 97% が初回通過効果を受ける<sup>19)</sup>。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (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

尿中及び糞中 (主たる排泄経路は尿中)



## (2) 排泄率

健康成人男性にワイテンス (2mg 含有) 4錠 1回経口投与した時の未変化体及び主要代謝物の尿中累積排泄率は、投与後 48 時間までにはほぼプラトーに達し、投与量の約 41%である。尿中代謝物は主として 4-ヒドロキシグアナベンズ及びその抱合体であり、未変化体はわずかである<sup>16)</sup>。

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-グアナベンズ酢酸塩を経口投与後 24時間までに投与量の約 90%が糞便及び尿中に排泄される<sup>17)</sup>。

尿中、糞中並びに各組織ごとの総放射能に対する主代謝物の比率<sup>18)</sup>

		未変化体 (%)	代 謝 物 (%)			
			4-ヒドロキシ グアナベンズ	3-ヒドロキシ グアナベンズ	抱合体	その他
尿	経口	0.5~ 1.2	6.5~14.8	0.2~0.7	83.3~92.8	N. D.
	静注	7.6~16.8	6.3~ 9.2	0.1~0.2	75.7~82.8	0.2~0.3
糞	経口	1.5	61.0	5.8	31.6	0.1
	静注	1.8	52.7	7.5	37.9	0.1
胆汁	経口	0.1~ 0.2	2.1~ 2.3	0.1~0.2	97.4~97.5	N. D.
血液	経口	1.5~ 1.6	0.8~ 1.1	0.3~0.4	96.8~97.3	0.1~0.2
	静注	19.8~59.2	0.9~ 1.2	0.3~0.6	39.1~78.6	0.1~0.2
肝	経口	31.3~64.0	10.5~16.6	3.2~6.5	19.6~43.3	0.8~3.4
	静注	23.7~45.0	11.1~15.8	3.2~7.3	32.1~61.6	0.4~0.9
肺	経口	44.6~62.9	5.0~ 6.8	3.0~4.7	25.9~45.0	0.6~1.5
	静注	89.3~91.0	0.2~ 0.5	N. D.	7.7~ 9.6	0.8~1.1
心	経口	42.9~52.0	4.4~ 6.1	1.2~1.4	38.3~49.8	1.7~2.2
	静注	88.4~96.1	0.3~ 2.4	N. D.	2.6~ 8.4	0.8~1.0
脾	経口	46.2~58.8	7.6~ 8.1	1.3~3.3	30.4~41.3	1.1~1.9
	静注	85.2~89.7	1.1~ 1.6	N. D.	10.7~11.9	1.4~1.8
腎	経口	11.4~16.1	9.3~10.3	1.6~3.1	70.9~74.0	1.5~2.9
	静注	88.3~91.0	0.4~ 0.7	N. D.	6.7~10.0	1.3~1.8
脳	経口	89.7~90.9	1.0~ 1.5	0.7~0.8	5.6~ 6.0	1.8~2.0
	静注	94.6~95.9	0.4	N. D.	1.7~ 2.9	1.9~2.1

(ラット雄)

ラットの尿、糞、胆汁、血液及び主要臓器における検討の結果、いずれにおいても主代謝物は 4-ヒドロキシグアナベンズ(4-OH 体)の抱合体であった。

経口投与後の尿中遊離未変化体量は極めて少なかった(ラットで投与量の 0.4%及び 0.8~2.7%)<sup>16, 18, 20)</sup>。

肝薬物代謝酵素活性は、連続投与(ラット、経口、2mg/kg、30日間)においても影響を受けなかった<sup>21, 22)</sup>。

4-ヒドロキシグアナベンズおよび Z-異性体の降圧作用は極めて弱いものである。

(3) 排泄速度

尿中累積排泄率は投与後 48 時間までにはほぼプラトーに達し、投与量の約 41%である。<sup>9)</sup>

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

該当資料なし

## 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）

#### 【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(理由)本剤投与による過敏症の既往歴がある場合、再度、過敏症を起こす可能性があるため投与禁忌とされている。

### 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[肝初回通過効果を受けにくくなり、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者[排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 3) 狭心症、心筋梗塞の患者[動物実験で心拍数減少と心収縮力低下が認められているので、症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 高血圧以外の原因による心不全のある患者[動物実験で心拍数減少と心収縮力低下が認められているので、症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 虚血性心疾患およびうつ血性心不全の既往歴のある患者[動物実験で心拍数減少と心収縮力低下が認められているので、症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 脳血管障害のある患者[血圧下降に基づく脳血流量の低下により、脳梗塞を惹起するおそれがある。]
- 7) 高齢者（VIII-9. 「高齢者への投与」の項参照）

(理由) 1) 本剤は主に肝で代謝され、肝初回通過効果を受けやすい<sup>9)</sup>とされている。本剤は、経口投与された投与量の97%が門脈を経て肝へ移行し、残りの3%が未変化体として体循環に入り、薬効を発揮する<sup>19)</sup>。従って、肝障害のある患者に投与した場合、肝での代謝能が低下していると考えられるので、体循環への未変化体の移行の割合が高くなり、血中濃度が上昇する可能性がある。

2) 本剤の主な排泄経路は腎であるので、腎機能障害のある患者では注意する。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 眠気、めまい、ふらつき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は注意させること。
- 2) 類似化合物（クロニジン）を投与している患者で急に投与を中止すると、まれに血圧の上昇、神経過敏、頻脈、不安感、頭痛等のリバウンド現象があらわれることが知られているので、本剤の使用にあたっては、投与を中止しなければならない場合には、高血圧治療で一般に行われているように、投与量を徐々に減らすこと。

(理由) 1) 一般薬理試験で、運動協調性の失調<sup>23)</sup>、睡眠時間の延長<sup>23)</sup>、自発脳波の安静波化<sup>24)</sup>等、各種の中枢抑制作用が認められている。このことから、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する患者に対する注意喚起である。

2) 急激な中止は行わない。中止する場合は7日以上かけて徐々に減量する。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (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
中枢神経抑制薬 バルビタール、チオペンタールナトリウム、モルヒネ塩酸塩水和物、プロチゾラム、ジアゼパム等	相互に作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、眠気、めまい、ふらつき等の症状が認められた場合、本剤又は中枢神経抑制薬を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	本剤は一般薬理試験で各種の中枢抑制作用を示したチオペンタールによる睡眠時間の延長作用が認められているため、薬力学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
アルコール	相互に作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、眠気、めまい、ふらつき等の症状が認められた場合、本剤を減量又はアルコールを中止するなど適切な処置を行う。	本剤は一般薬理試験で各種の中枢抑制作用を示したチオペンタールによる睡眠時間の延長作用が認められているため、薬力学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩等	本剤投与中止後のリバウンド現象が強められるおそれがあるので、投与を中止する場合にはβ遮断剤を先に中止し、数日間経過を観察した後、本剤の投与を中止する。 また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないように注意すること。	本剤は交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を抑制する。このため、本剤を先に中止した場合神経終末からのノルアドレナリン遊離が増加し、α <sub>1</sub> 刺激効果(血管収縮等)が発現する。他方、β遮断作用は残っているため、β刺激効果(血管拡張作用等)は発現しないことから、過度の血圧上昇等が発現するおそれがあると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗うつ剤 セチプチリンマレイ ン酸塩、ミアンセリ ン塩酸塩等	本剤の降圧効果が減弱するおそれがある。 患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇等の症状が認められた場合、他剤への変更、又は抗うつ剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	動物実験(モルモット摘出回腸)で、類似化合物(クロニジン)の $\alpha_2$ 刺激作用が抗うつ剤セチプチリンマレイン酸塩により競合的に拮抗されることが報告されており、本剤でも同様のことが生じると考えられている。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されることがある。	共に降圧作用を有するため。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

調査症例 15,358 例中 822 例(5.4%)に副作用が報告されている。その主なものは口渇等の消化器症状 2.9%、眠気、めまい等の精神神経系症状 2.8%、発疹等の過敏症状 0.2%である。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	顔面湿疹、蕁麻疹、そう痒
肝 臓	—	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき、立ちくらみ、けん怠感、脱力感、頭痛・頭重	耳鳴、不眠、ゆううつ感、振せん
循環器	—	動悸、胸痛、徐脈、不整脈、過度の降圧
消化器	口渇、腹部不快感、悪心	食欲不振、下痢、便秘、嘔吐、胸やけ、苦味感、胃痛
その他	—	肩こり、腰痛、筋肉痛、しびれ感、四肢冷感、鼻閉、呼吸困難、顔面潮紅、浮腫、膀胱テネスマス、頻尿

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		承認時迄の調査	市販後調査	合計
	調査症例数	815	14608	15358
	副作用発現症例数	196(24.05)	626(4.29)	822(5.35)
	副作用発現件数	307	742	1049
消化器系	口 渴	110(13.50)	210(1.44)	320(2.08)
	口 内 乾 燥		28(0.19)	28(0.18)
	口 唇 の あ れ		1(0.01)	1(0.01)
	舌 の 着 色		1(0.01)	1(0.01)
	嘔 気	5(0.61)	25(0.17)	30(0.20)
	嘔 吐		3(0.02)	3(0.02)
	食 欲 不 振	5(0.61)	7(0.05)	12(0.08)
	胸 や け	1(0.12)	4(0.03)	5(0.03)
	下 痢 ・ 軟 便	4(0.49)	6(0.04)	10(0.07)
	便 秘	4(0.49)	6(0.04)	10(0.07)
	胃 痛		5(0.03)	5(0.03)
	腹 痛		1(0.01)	1(0.01)
	胃 不 快 感		6(0.04)	6(0.04)
	心 窩 部 不 快 感		1(0.01)	1(0.01)
	腹 部 膨 満 感		3(0.02)	3(0.02)
	精神神経系	上 腹 部 不 快 感	3(0.37)	
胃 腸 不 快 感		1(0.12)		1(0.01)
空 腹 感		1(0.12)		1(0.01)
口 苦 感		6(0.74)	7(0.05)	13(0.08)
めまい・ふらつき		39(4.79)	86(0.59)	125(0.81)
立 ち くら み		10(1.23)	13(0.09)	23(0.15)
し び れ 感		3(0.37)	7(0.05)	10(0.07)
ふるえ・振せん		2(0.25)	2(0.01)	4(0.03)
肩 こ り		1(0.12)	1(0.01)	2(0.01)
体 の こ わ ば り			1(0.01)	1(0.01)
まぶたがひっぱられる感じ			1(0.01)	1(0.01)
過敏症	眠 気	58(7.12)	101(0.69)	159(1.04)
	浮 遊 感		1(0.01)	1(0.01)
	不 安 感		1(0.01)	1(0.01)
	思 考 減 退		1(0.01)	1(0.01)
	ゆ う う つ 感	3(0.37)	5(0.03)	8(0.05)
	不 眠	3(0.37)	1(0.01)	4(0.03)
	耳 鳴	2(0.25)	3(0.02)	5(0.03)
	湿 疹	2(0.25)	2(0.01)	4(0.03)
発 疹	1(0.12)	20(0.14)	21(0.14)	
蕁 麻 疹	1(0.12)	2(0.01)	3(0.02)	
そ う 痒 感	2(0.25)	3(0.02)	5(0.03)	
寝 汗		1(0.01)	1(0.01)	

( ) 内は発現率 (%)

		承認時迄の調査	市販後調査	合計
循環器系	徐脈	1(0.12)	12(0.08)	13(0.08)
	頻脈		1(0.01)	1(0.01)
	心悸亢進	2(0.25)	11(0.08)	13(0.08)
	不整脈		1(0.01)	1(0.01)
	心室性期外収縮		1(0.01)	1(0.01)
	血圧低下		5(0.03)	5(0.03)
一般全身	けん怠・脱力感	23(2.82)	48(0.33)	71(0.46)
	下肢けん怠感	2(0.25)		2(0.01)
	頭痛・頭重	3(0.37)	33(0.23)	36(0.23)
	顔面潮紅	1(0.12)	10(0.07)	11(0.07)
	ほてり		2(0.01)	2(0.01)
	胸部痛	1(0.12)	2(0.01)	3(0.02)
	胸部不快感		1(0.01)	1(0.01)
	腰部痛	1(0.12)		1(0.01)
	頸部痛		1(0.01)	1(0.01)
浮腫	1(0.12)	8(0.05)	9(0.06)	
その他の	咽頭異常感		3(0.02)	3(0.02)
	呼吸困難		2(0.01)	2(0.01)
	喀痰排出困難		1(0.01)	1(0.01)
	鼻閉	2(0.25)	4(0.03)	6(0.04)
	頻尿		5(0.03)	5(0.03)
	膀胱テネスムス	1(0.12)		1(0.01)
	視調節障害		1(0.01)	1(0.01)
	目の違和感		2(0.01)	2(0.01)
	眼底が圧迫される感じ、不快感		1(0.01)	1(0.01)
	下肢筋肉痛	1(0.12)		1(0.01)
	潮紅		2(0.01)	2(0.01)
四肢冷感	1(0.12)		1(0.01)	
手指の蒼白		1(0.01)	1(0.01)	
臨床検査	肝機能障害		6(0.04)	6(0.04)
	トランスアミナーゼ値上昇		2(0.01)	2(0.01)
	LDH上昇		1(0.01)	1(0.01)
	CPK上昇		1(0.01)	1(0.01)
	Al-P上昇		1(0.01)	1(0.01)
	血中クレアチニン上昇		2(0.01)	2(0.01)
	血中尿酸上昇		1(0.01)	1(0.01)
	尿糖陽性		2(0.01)	2(0.01)
	血糖上昇		2(0.01)	2(0.01)

( )内は発現率(%)

(1991年8月 社内集計)

(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

該当資料なし

#### (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. 発疹、顔面湿疹、蕁麻疹、そう痒が発現した場合には、投与を中止すること。

#### 9. 高齢者への投与

高齢者では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。[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）。]

#### 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。[動物実験（ラット）で、妊娠早期に胚胎児の吸収が報告されている。]
- 2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[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

小児等に関する安全性は確立していない。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

#### 13. 過量投与

症状：副作用症状（低血圧、傾眠、嗜眠、過敏症、徐脈等）が強くあらわれる。また、縮瞳があらわれることがある。

処置：胃洗浄及び経口活性炭、昇圧薬、輸液の投与が有効な場合がある。

#### 14. 適用上の注意

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へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 15. その他の注意

小児喘息の既往を有する高血圧患者で、本剤の投与により喘鳴がみられたという報告がある。

#### 16. その他

特になし



## Ⅸ. 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) 中枢神経系に対する作用

経口投与（ラット（5～20匹/群））により自発運動低下、運動協調性失調が認められている<sup>23)</sup>。

また、静脈内投与（ウサギ）により自発脳波の安静波化が認められている<sup>24)</sup>。

##### 2) 呼吸、循環器系に対する作用

ラット（4～15匹/群）、ウサギ（6～8匹/群）、イヌ（4匹/群）、ネコ（4匹/群）において、徐脈作用が認められている<sup>25)</sup>。

##### 3) 消化器系に対する作用

胃及び腸の自動運動を抑制し（イヌ）、炭末輸送を抑制した（ラット（10～12匹/群））<sup>26)</sup>。

##### 4) 末梢神経系・血液系に対する作用

末梢神経系及び血液系に対しては、多くの動物種において、特に作用は認められていない<sup>26)</sup>。

#### (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<sup>27)</sup>

LD<sub>50</sub>値 Litchfield-Wilcoxon法（14日間観察、mg/kg）

動物（10匹/群）	性	経口	皮下	腹腔
マウス （ddy系）	♂	260	91	82
	♀	328	89	75
ラット （Wistar系）	♂	330	115	69
	♀	238	84	62

## (2) 反復投与毒性試験

- 1) Wistar 系雌雄ラット（雌雄各 15 匹/群；3.75mg/kg 群は雌雄各 10 匹/群）にグアナベンズ酢酸塩 3.75、7.5、15、30、60mg/kg/日を 90 日間連続経口投与した実験では、7.5mg/kg 以上で自発運動減少、体重増加抑制、尿糖出現が認められ、増量により更に各種症状が出現したが、それら症状はいずれも休薬により消失ないし軽減した。  
最大無作用量は 3.75mg/kg と考えられる<sup>27)</sup>。
- 2) Wistar 系雌雄ラット（雌雄各 20 匹/群）にグアナベンズ酢酸塩 1、3、10mg/kg/日を 9 ヶ月間連続経口投与した実験では、3mg/kg 以上で体重増加抑制、10mg/kg で流涎、立毛並びに筋弛緩を伴った鎮静症状が認められた。  
病理組織学的検査においては、中毒性の変化あるいは発癌性を示唆する変化は認められなかった。  
休薬により各種症状は消失ないし軽減した。  
最大無作用量は 1mg/kg と考えられる<sup>28)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

Wistar 系ラットにおける妊娠前・妊娠初期(S<sub>1</sub>)にグアナベンズ酢酸塩 1、5、15、30mg/kg/日（雌雄各 22～26 匹/群）<sup>29)</sup>、器官形成期(S<sub>2</sub>)に 1、5、15、30mg/kg/日（31～37 匹/群）<sup>30)</sup>、周産期・授乳期(S<sub>3</sub>)に 1、2、5、8、15mg/kg/日（20～22 匹/群）<sup>31)</sup> を各々経口投与した実験では、(S<sub>2</sub>)において 5mg/kg 以上で投与初期に胚胎児の吸収が認められ、(S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>)、(S<sub>3</sub>)ともに 8～15mg/kg 以上で母体に対する体重増加の抑制並びにそれに起因すると思われる生殖機能上の影響（着床数の低下、胎児体重の減少、生存児の減少等）は認められたが、催奇形性作用はなく、また、受精率、受胎能力、胎児発育、生後発育、行動、学習等に異常を認めず、F<sub>1</sub>の生殖能力にも異常は認められていない。また、日本白色ウサギの器官形成期に 1、5、8、10mg/kg/日を投与した実験では、10mg/kg で母体の運動量の低下、鎮静等の症状が観察された以外、特記すべき異常は認められていない（10～12 匹/群）<sup>32)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 依存性試験

ラット（12 匹/群）及びマウス（5 匹/群）における試験では、モルヒネ型およびバルビタール型の身体的依存形成能はなく、薬物依存性は認められなかった<sup>33)</sup>。

### 2) 抗原性試験

モルモット（3 匹/群）のアジュバント併用による感作 (IgG) 及び A1 ゲル併用による感作 (IgE) により抗体産生を検討したが、ワイテンスに対する抗体の産生は認められなかった<sup>34)</sup>。

### 3) 変異原性試験

微生物（サルモネラ菌及び大腸菌）における試験<sup>35)</sup> で、代謝活性化を与えた場合にサルモネラの 2 菌株で弱い変異原性が認められたが、マウス小核試験<sup>36)</sup>、酵母菌における試験<sup>37)</sup> 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞における試験<sup>38)</sup> においては変異原性は認められていない。

### 4) 癌原性試験

変異原性はないので、癌原性試験は実施しなかったが、米国において 2 年間にわたる癌原性試験を兼ねたラット慢性毒性試験で癌原性は認められていない<sup>39)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

有効成分：劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（外箱等に記載）

### 3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器、室温保存

### 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

該当しない

#### (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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

100錠、500錠、1,000錠（PTP）

1,000錠（バラ）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ：褐色ガラス瓶

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：クロニジン塩酸塩、メチルドパ水和物

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ワイテンス錠 2mg 製造販売承認年月日：2008年3月13日

承認番号：22000AMX00641000

(旧販売名) ワイテンス錠 製造販売承認年月日：1985年8月22日

11. 薬価基準収載年月日

ワイテンス錠 2mg：2008年6月20日

(旧販売名) ワイテンス錠：1985年12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

1993年9月8日再審査結果通知

薬事法第14条第2項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6年（1985年8月22日～1991年8月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、「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。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁) コード	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
ワイテンス錠 2mg	102944401	2149017F1035	620007160

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 石山太朗、他：臨床と研究, 60, 649-656, 1983
- 2) 五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4657-4674, 1982
- 3) 尾前照雄、他：臨床と研究, 60, 3687-3699, 1983
- 4) 五島雄一郎、他：薬理と治療, 10, 4675-4696, 1982
- 5) 尾前照雄、他：医学のあゆみ, 125(3), 214-239, 1983
- 6) 五島雄一郎、他：老年医学, 20(12), 2123-2145, 1982
- 7) 金子好宏、他：循環器科, 16(1), 85-94, 1984
- 8) 河村 博、他：現代の診療, 24, 1167-1195, 1982
- 9) 中島光好、他：臨床薬理, 14, 637-648, 1983
- 10) 古田 豊、他：臨床と研究, 60(6), 2043-2048, 1983
- 11) MacDonald, A. et al. : Br. J. Pharmacol. , 71, 445-458, 1980
- 12) Sakakibara, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. , 31, 1029-1036, 1981
- 13) Baum, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 37, 31-44, 1976
- 14) Misu, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 77, 177-181, 1982
- 15) Misu, Y. et al. : 応用薬理, 24, 245-249, 1982
- 16) Baum, T. et al. : Experientia, 25, 1066-1067, 1969
- 17) 横山信治、他：医薬品研究, 13, 1190-1206, 1982
- 18) 宮元 彰、他：医薬品研究, 13, 1214-1230, 1982
- 19) Meacham, R. H. , et al. , Clin. Pharmacol. Ther. , 27(1), 44, 1980
- 20) G. de Marchi et al : Bollenttino Chimico-Farmaceutico, 113, 225-231, 1974
- 21) 横山信治、他：医薬品研究, 13, 1207-1213, 1982
- 22) Meacham, R. H. : (未発表)
- 23) 大幡勝也、他：日本薬理学雑誌, 80, 471-480, 1982
- 24) 高折修二、他：薬理と治療, 9, 1865-1875, 1981
- 25) 北条雅一、他：日本薬理学雑誌, 81, 39-58, 1983
- 26) 大幡勝也、他：日本薬理学雑誌, 81, 59-78, 1983
- 27) 長坂保則、他：薬理と治療, 10, 4571-4597, 1982
- 28) 鈴木利昭、他：薬理と治療, 10, 5207-5223, 1982
- 29) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci. , Suppl. II, 93-105, 1982
- 30) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci. , Suppl. II, 107-121, 1982
- 31) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci. , Suppl. II, 123-139, 1982
- 32) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci. , Suppl. II, 141-150, 1982
- 33) 金戸 洋、他：日本薬理学雑誌, 80, 405-415, 1982
- 34) 上村英一、他：(未発表)
- 35) 加藤正信、他：(未発表)

36)加藤正信、他：(未発表)

37)Spano, P. F. : (未発表)

38)Lassen, L. J. : (未発表)

39)Nichols, R. E. et al : (未発表)

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

1998年6月現在

国名	米国
販売名	Guanabenz Acetate
会社名	Ani Pharma Inc
承認年月日	1995年4月7日
剤型	錠剤
含量	4mg、8mg
効能又は効果	高血圧症(単剤またはサイアザイド系薬剤と併用)
用法及び用量	開始用量4mg、1日2回を単剤またはサイアザイド系利尿薬と併用。患者の状態に応じて適宜増減。効果が見られない場合は、投与量を1-2週毎に4~8mg/日ずつ増量。極量：32mg、1日2回。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

<p><b>【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。〔動物実験(ラット)で、妊娠早期に胚胎児の吸収が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>
--

	分類
FDA : Pregnancy Category	C*1 (1998年6月)
オーストラリア分類	なし*2 (2017年6月)

\*1. Guanabenz acetate tablets USP

\*2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

参考：分類の概要

FDA : C

Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

### XⅢ. 備 考

---

その他の関連資料

資料なし