

---

 医薬品インタビューフォーム
 

---

劇 薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

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**

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

剤 形	素錠
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)
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
担当者の連絡先 電 話 番 号	
薬価基準収載・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日：2008年 6月20日 発 売 年 月 日：1985年12月17日

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください。

## 目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 原薬の性状に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	6
V. 治療に関する項目	10
VI. 使用上の注意に関する項目	12
VII. 薬効薬理に関する項目	18
VIII. 体内薬物動態に関する項目	19
IX. 非臨床試験に関する項目	23
X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	26
XI. 文献	27

## 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す。

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す。

### 2. 製剤の特徴及び有用性、類似薬との比較

1. 交感神経活性の亢進を抑制し、緩徐で確実な降圧効果が得られます。
2. 夜間の過剰降圧が認められず、早朝起床時の高血圧をコントロールします。
3. 体液貯留傾向が認められません。
4. 代謝系への悪影響が認められません。

### 3. 主な外国での発売状況

Wytensin® (アメリカ)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 商品名

(1) 和名

ワイテンス®錠2mg

(2) 洋名

W Y T E N S® Tablets 2mg

(3) 名称の由来

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

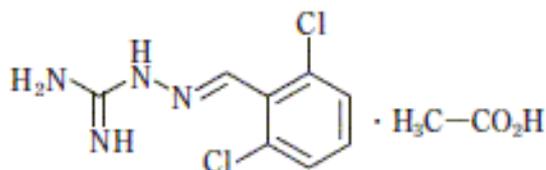
グアナベンズ酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Guanabenz Acetate (JAN)

Guanabenz (r-INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

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

### 7. CAS登録番号

23256-50-0

### Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

---

#### 1. 原薬の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

#### 2. 起源

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で、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薬である。

#### 3. 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	1 g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°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数(pKa)

8. 01±0. 03（UV法）

#### (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  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  (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)

#### 4. 原薬の安定性

##### 1. 長期保存試験

本品をかつ色ビンに入れしゃ光し、気密状態及び開放状態でそれぞれ室温条件下にて60ヵ月変化は認めなかった。

##### 2. 苛酷試験

###### (1) 温度に対する安定性

45℃、6ヵ月で何ら変化は見られず、65℃、4ヵ月でわずかに微黄色を呈したが、分解物の生成は認められなかった。

###### (2) 湿度に対する安定性

開放状態で30℃-80%RH6ヵ月で変化は認めなかった。

30℃-90%RH4ヵ月でわずかに微黄色を呈したが、分解物の生成は認めなかった。

###### (3) 光に対する安定性

本品を無色透明シャーレに入れ非しゃ光（6週間）、人工光線（300時間）及び直射日光（0.5ラングリー）により経過時にZ-異性体が認められた。

#### 5. 原薬の確認試験法

- (1) 本品の水溶液（1→1000）5mLに、尿素16g及び1-ナフトール0.2gを薄めたエタノール（95）（5→6）100mLに溶かした液0.5mLを加え、次にN-ブロムサクシンイミド試液1mLを加えるとき、液は紫色を呈する。
- (2) 本品のメタノール溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同

様の強度の吸収を認める。

(4)本品0.1gをとり、水5mL及びアンモニア試液1mLを加えて振り混ぜ、ろ過する。ろ液を希塩酸で中和した液は酢酸塩の定性反応(3)を呈する。

## 6. 原薬の純度試験法

電位差滴定法

## 7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

クロニジン塩酸塩

グアンファシン塩酸塩

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：錠剤（素錠）

規格：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。

性状：白色の割線入りの素錠

	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

### 2. 製剤上の特徴

特になし

### 3. 製剤の組成

#### (1) 原薬（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) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等

賦形剤：結晶セルロース、乳糖水和物

滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム

#### 4. 製剤の安定性

項目		ワイテンス錠 2mg			
		試験条件			
		保存状態	保存条件	保存期間	
長期 保存 試験	室温	黄かっ色の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	室温 温度 (12~29℃) 湿度 (41~89%RH)	6ヵ月	変化なし
	温度	黄かっ色のPTP包装 黄かっ色のPTP包装	45℃±1℃ 65℃±1℃	6ヵ月 "	45℃では変化なし 65℃3ヵ月目より外観淡かっ 色変化、分解物の生成は認め られなかった。
苛 酷	湿度	無色透明シャーレ (開放・しゃ光) 黄かっ色のPTP包装	30℃ 80%RH "	6ヵ月 "	6ヵ月目硬度の低下、膨潤が 認められたが、分解物の生成 は認められなかった。
		無色透明シャーレ (開放・しゃ光) 黄かっ色のPTP包装	30℃ 90%RH "	4週間 "	30℃90%RHでPTP包装の場合 若干の硬度の低下が認めら れたが外観変化なく、分解物 の生成は認められなかった。
試 験	光	無色透明密閉シャーレ (非しゃ光) 黄かっ色のPTP包装	室内散光 500~600Lux. 8時間/日	18ヵ月 "	非しゃ光状態では、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。 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。
		無色透明密閉シャーレ (非しゃ光) 黄かっ色のPTP包装	室内散光 900~1,100Lux. "	500時間 "	
		無色透明密閉シャーレ (非しゃ光) 黄かっ色のPTP包装	直射日光 "	150 ラングラー "	

#### 5. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

#### 6. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の苛酷試験において、人工光線及び直射日光下で経時的にZ-異性体が認められている。

## 7. 溶出試験

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. 製剤中の原薬確認試験

### (1) グアニジノ基（坂口反応）

本品の粉末約0.2g（グアナベンズ酢酸塩約5mg相当量）をとり、蒸留水5mLを加えて水浴中で約5分間加温して振り混ぜた後、ろ過する。ろ液に尿素16g及び1-ナフトール0.2gをエタノール(95)・水混液（5：1）100mLに溶かした液0.5mL及びN-ブロムサクシンイミド溶液（1→1,000）1mLを加えるとき、液は紫色を呈する。

### (2) 紫外可視吸光度測定法

定量法で得た試料溶液につき、日局一般試験法紫外可視吸光度測定法により抽出溶媒を対照として吸収スペクトルを測定するとき、波長272～276nmに吸収の極大を、また波長241～245nmに吸収の極小を示す。

### (3) 薄層クロマトグラフィー

本品の粉末0.3g（グアナベンズ酢酸塩約7.6mg相当量）を50mL容かつ色メスフラスコにとり、水2.5mLを加えて手で軽く振り混ぜた後、メタノール35mLを加えて30℃で30分間振り混ぜて抽出する。冷却後メタノールを加えて50mLとし、ろ過する。なお、ろ紙は先にメタノール20mLで洗浄しておく。初めのろ液10mLは捨て、次のろ液33mLをとり蒸発乾固する。次いでメタノール1mLを加えて振り混ぜて溶かし静置し、上澄液を試料溶液とする。

別にグアナベンズ酢酸塩標準品15mgにメタノール3mLを加えて溶かし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、日局一般試験法薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液各10 $\mu$ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（けい光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム・メタノール・強アンモニア水混液（80:20:1）を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。この薄層板に紫外線（主波長254nm）を照射するとき、試料溶液は標準溶液から得たスポットと同じRf値の位置にスポットを認める。なお、本試験はしゃ光下で行う。

## 10. 製剤中の原薬定量法

紫外可視吸光度測定法によるUV法（グアナベンズ酢酸塩標準品を用いる方法）本品20錠以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。本品のグアナベンズ酢酸塩（ $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$ ）約6.0mgに対応する量（約240mg）を精密に量りとり、水5mLを加えて手で軽く振り混ぜる。次に抽出溶媒

35mLを加えて、30℃で30分間振り混ぜ、室温に戻し抽出溶媒を加えて正確に50mLとする。この液をろ過し、初めのろ液20mLは捨て、次のろ液2mLを正確に量りとり抽出溶媒を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。

別にグアナベンズ酢酸塩標準品を酸化リン(V)、50℃で3時間減圧乾燥し、この約0.048gを精密に量りとり、抽出溶媒を加えて正確に100mLとする。この5mLを正確に量りとり、抽出溶媒を加えて正確に20mLとする。更にこの2mLを正確に量りとり、水0.2mL及び抽出溶媒を加えて正確に100mLとする。この5mLを正確に量りとり、抽出溶媒を加えて正確に20mLとする。更にこの2mLを正確に量りとり、水0.2mL及び抽出溶媒を加えて正確に25mLとし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、日局一般試験法紫外可視吸光度測定法により、水0.2mLに抽出溶媒を加えて正確に25mLとした溶液を対照として層長1cm、波長274nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

## 11. 力価

該当しない

## 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能・効果

本態性高血圧症

### 2. 用法・用量

#### (1)・(2)用法・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)最大使用投与量・投与期間

該当資料なし

#### ※(4)小児用量

小児等に関する安全性は確立していない。

#### ※(5)高齢者用量

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）。]

#### ※(6)臓器障害時の投与量

該当資料なし

#### ※(7)透析時の補正投与量

該当資料なし

#### ※(8)特殊患者群に対する注意

該当資料なし

#### ※(9)特別な投与方法

該当資料なし

### 3. 臨床適用

#### (1)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>。

##### 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。

##### 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。

#### ※(2)従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

本態性高血圧症29例を対象としたワイテンスとクロニジンのクロスオーバー法による比較試験においてワイテンス及びクロニジンの1日2回（朝・夕）の用法でそれぞれ1日4mg、1日0.15mgの用量は、有効性と安全性の両面よりほぼ同等であった<sup>9)</sup>。

#### ※ 4. その他の薬理作用

#### 5. 治療的特徴

- 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満足し得る有効性、安全性並びに有用性を示した。
- 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。
- 3) 耐糖能に及ぼす影響を検討した結果、悪化した例はなかった。
- 4) 長期投与試験において効果に馴れが認められず、長期にわたり安全性が優れており、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。
- 5) 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をなし得ることは優れた実用性を持つと考えられた。

## VI. 使用上の注意に関する項目

---

### 1. 警告とその理由

該当項目なし

### 2. 禁忌とその理由

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・効果に関連する使用上の注意

該当項目なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意

該当項目なし

### 5. 慎重投与とその理由

- 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っ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 [VI-9 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>10)</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>11)</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>1,2)</sup>、睡眠時間の延長<sup>1,2)</sup>、自発脳波の安静波化<sup>1,3)</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) ワイテンスの急激な中止は行わない。中止する場合は7日以上かけてワイテンスを徐々に減量する。

## 7. 相互作用

### (1) 併用療法時の注意

〔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、 プロピゾラム、 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 セチプロチンマレイン酸塩、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ロチ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。

## (2) 食物、嗜好品等による影響

アルコール（VI－7（1）参照）

## 8. 副作用

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）

	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、膀胱テネスムス、頻尿

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

## (1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

		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)
上腹部不快感	3(0.37)		3(0.02)	
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)	
精神神経系	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)
	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)	
過敏症	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)
	そ痒感	2(0.25)	3(0.02)	5(0.03)
	寝汗		1(0.01)	1(0.01)

( )内は発現率(%)

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)
その他	頸部痛		1(0.01)	1(0.01)
	浮腫	1(0.12)	8(0.05)	9(0.06)
	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)

## (2) 背景別副作用出現率

該当資料なし

## (3) 副作用発生原因及び処置方法

精神神経系の副作用は、本剤の中枢抑制作用、徐脈、不整脈は心拍数減少、心収縮力低下によるものと考えられる。過度の降圧は本剤の主作用である。他の副作用については不明。

(4)日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典

国内で見られていない副作用として、不安、運動低下、霧視、頻尿、性機能障害、女性型乳房がある。

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

特になし

15. 薬剤交付時の注意事項

薬剤交付時：  
1)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。]  
2)VI-6参照

16. 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。

## VII. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

クロニジン塩酸塩、 $\alpha$ -メチルドパ

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序 (2)効力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>14)</sup>、ウサギ摘出大動脈条片<sup>15)</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>16)</sup>：静脈内投与、ウサギ摘出標本<sup>17)</sup>）。
- 3) 高血圧自然発症ラット<sup>18)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>18)</sup>及びイヌ<sup>19)</sup>、DOCA-Salineラット<sup>18)</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. 薬理学的特徴

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。

## VIII. 体内薬物動態に関する項目

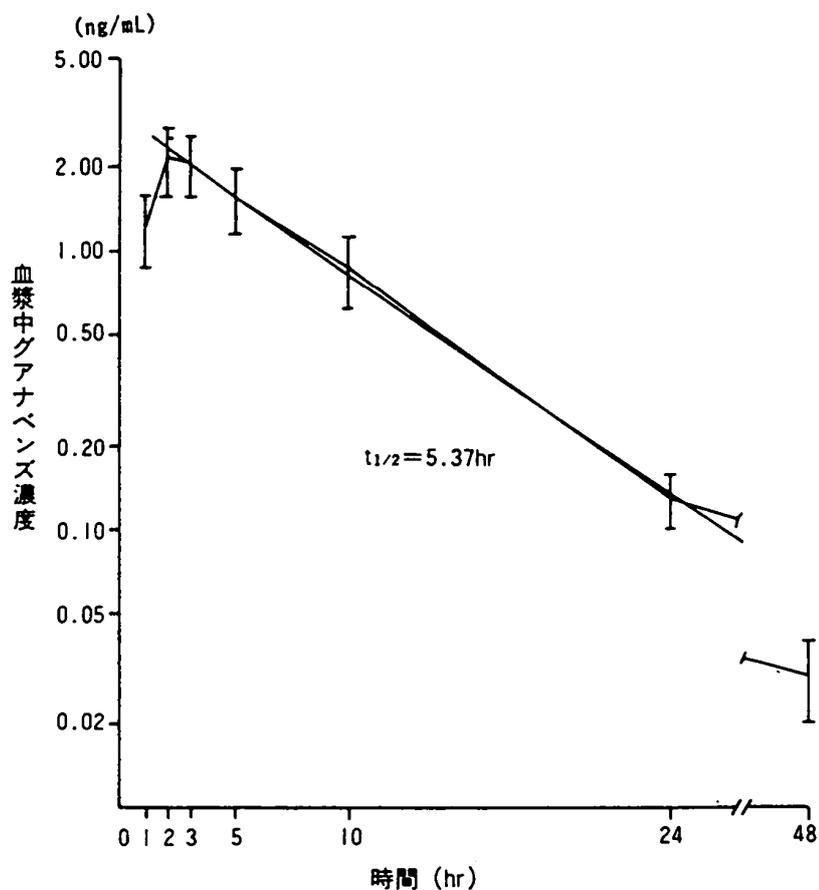
### 1. 血中濃度の推移、測定法

#### (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

健常成人男子にグアナベンズを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>10)</sup>。



グアナベンズ8mg, 1回経口投与による男子健常人の血漿中濃度 (n = 10)

#### (3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

### (2) 消失速度定数

該当資料なし

### (3) 分布容積

該当資料なし

### (4) 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>20)</sup>

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## 3. 作用発現時間

投与後2～4時間以内

## 4. 作用持続時間

8～12時間

## 5. 吸収

吸収部位：消化管<sup>20)</sup>

## 6. 分布<sup>36)</sup>

### (1) 血液－脳関門通過性

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

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) 母乳中への移行性

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

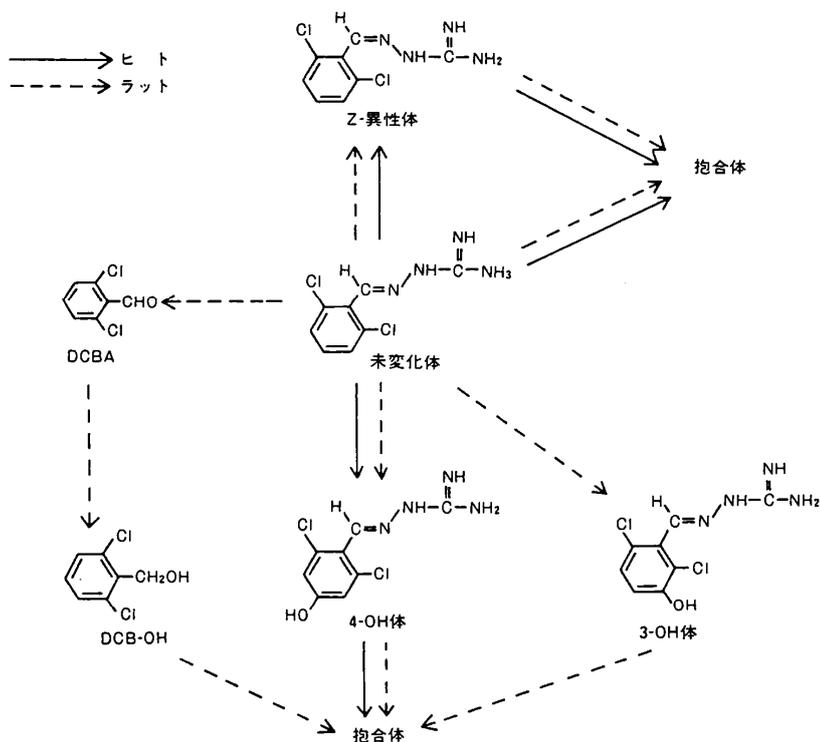
該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 7. 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) 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>11)</sup>。

### (3) 代謝物の活性の有無

該当資料なし

### (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 8. 排泄

### (1) 排泄部位 (2) 排泄率 (3) 排泄速度

健常成人男子にワイテンス (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>10)</sup>。

本品の排泄は速やかであり、投与後24時間でほぼ終了し、ヒトにおける主たる排泄経路は尿である。

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 1) 中枢神経系に対する作用<sup>1 2、1 3)</sup>

経口投与（マウス）により自発運動低下、運動協調性失調が認められている。また、静脈内投与（ウサギ）により自発脳波の安定波化が認められている。

#### 2) 呼吸、循環器系に対する作用<sup>2 1)</sup>

ラット、ウサギ、イヌ、ネコにおいて、徐脈作用が認められている。

#### 3) 消化器系に対する作用<sup>2 2)</sup>

胃及び腸の自動運動を抑制し（イヌ）、炭末輸送を抑制する（ラット）。

#### 4) 末梢神経系・血液系に対する作用<sup>2 2)</sup>

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。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>2 3)</sup>

Litchfield-Wilcoxon法（14日間観察、mg/kg）

動物	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<sup>2 3、2 4)</sup>

1) Wistar系雌雄ラット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。

2) Wistar系雌雄ラット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。

#### (3) 生殖発生毒性試験<sup>2 5~2 8)</sup>

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、器官形成期(S<sub>2</sub>)に1、5、15、30mg/kg/日、周産期・授乳期(S<sub>3</sub>)に1、2、5、8、15mg/kg/日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。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性試験<sup>2,9)</sup>

ラット及びマウスにおける試験では、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。

##### 2) 抗原性試験<sup>3,0)</sup>

モルモット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。

##### 3) 変異原性試験<sup>3,1~3,4)</sup>

微生物（サルモネラ菌及び大腸菌）における試験で、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、酵母菌における試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞における試験においては変異原性は認められていない。

##### 4) 癌原性試験

ワイテンスは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>3,5)</sup>。

### 3. 動物での体内動態

#### (1) 吸収

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>2,0)</sup>。

#### (2) 分布

経口投与後の組織内濃度は消化管及び肝で高く、次いで脾、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>2,0)</sup>。

#### (3) 代謝

VIII-7 参照

#### (4) 排泄

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>20)</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>36)</sup>

(ラット雄)

		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	0
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	2.7～4.2
	静注	23.7～45.0	11.1～14.9	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

ラットの尿、糞、胆汁、血漿及び主要臓器、ラット、ミニブタ及びサル尿及び胆汁並びにヒト尿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>10, 36, 37)</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>38, 39)</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。

#### (5) その他

## X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

---

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（外箱等に記載）

### 2. 貯法・保存条件

遮光、気密容器、室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>である。

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 4. 包装

100錠、500錠、1,000錠、3,000錠（PTP）、  
1,000錠（バラ）

### 5. 同一成分、同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：プロプラノロール塩酸塩、クロニジン塩酸塩、 $\alpha$ -メチルドパ

### 6. 製造・輸入承認年月日、承認番号

承認年月日：1985年8月22日

2008年3月13日（販売名変更）

承認番号：22000AMX00641000

### 7. 薬価基準収載年月日

1985年12月17日

2008年6月20日（販売名変更）

### 8. 再審査期間の年数

6年（1993年9月8日再審査結果通知）

### 9. 長期投与の可否

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。

### 10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2149017F1035

## XI. 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) 古田 豊、他：臨床と研究, 60(6), 2043-2048, 1983
- 10) 中島光好、他：臨床薬理, 14, 637-648, 1983
- 11) Meacham, R. H. , et al. , Clin. Pharmacol. Ther. , 27(1) , 44, 1980
- 12) 大幡勝也、他：日本薬理学雑誌, 80, 471-480, 1982
- 13) 高折修二、他：薬理と治療, 9, 1865-1875, 1981
- 14) MacDonald, A. et al. : Br. J. Pharmacol. , 71, 445-458, 1980
- 15) Sakakibara, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. , 31, 1029-1036, 1981
- 16) Baum, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 37, 31-44, 1976
- 17) Misu, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 77, 177-181, 1982
- 18) Misu, Y. et al. : 応用薬理, 24, 245-249, 1982
- 19) Baum, T. et al. : Experientia, 25, 1066-1067, 1969
- 20) 横山信治、他：医薬品研究, 13, 1190-1206, 1982
- 21) 北条雅一、他：日本薬理学雑誌, 81, 39-58, 1983
- 22) 大幡勝也、他：日本薬理学雑誌, 81, 59-78, 1983
- 23) 長坂保則、他：薬理と治療, 10, 4571-4597, 1982
- 24) 鈴木利昭、他：薬理と治療, 10, 5207-5223, 1982
- 25) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci., Suppl. II, 93-105, 1982
- 26) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci., Suppl. II, 107-121, 1982
- 27) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci., Suppl. II, 123-139, 1982
- 28) 赤塚謙一、他：J. Toxic. Sci., Suppl. II, 141-150, 1982
- 29) 金戸 洋、他：日本薬理学雑誌, 80, 405-415, 1982
- 30) 上村英一、他：(未発表)
- 31) 加藤正信、他：(未発表)
- 32) 加藤正信、他：(未発表)
- 33) Spano, P. F. : (未発表)
- 34) Lassen, L. J. : (未発表)
- 35) Nichols, R. E. et al : (未発表)
- 36) 宮元 彰、他：医薬品研究, 13, 1214-1230, 1982

37)G. de Marchi et al : Bollenttino Chimico-Farmaceutico, 113, 225-231, 1974

38)横山信治、他 : 医薬品研究, 13, 1207-1213, 1982

39)Meacham, R. H. : (未発表)

## 2. その他の参考文献

## 3. 文献請求先

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部

〒540-8575 大阪府中央区石町二丁目2番9号

TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

「日本病院薬剤師会の I F 様式に基づいて作成」

『VI. 使用上の注意に関する項目』を「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発607号）に準じ改変