

高血圧症治療剤 グアナベンズ酢酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品^注

ワイテンス[®]錠2mg

WYTENS[®] Tablets 2mg

貯法：室温保存

有効期間：5年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX00641
販売開始	1985年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

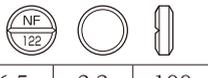
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ワイテンス錠2mg	1錠中グアナベンズ酢酸塩（日局）2.525mg（グアナベンズとして2mg）	結晶セルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識別コード
		直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)	
ワイテンス錠2mg	白色の割線入り素錠		6.5	2.3	100

4. 効能又は効果

本態性高血圧症

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、妊娠早期に胎児の吸収が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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. 相互作用

10.2 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も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は神経終末からのノルアドレナリン遊離が増加し、α ₁ 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。
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α 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満 ^{注)}	0.1%未満 ^{注)}
過敏症	発疹	顔面湿疹、蕁麻疹、そう痒
肝臓	—	AST、ALTの上昇
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき、立ちくらみ、倦怠感、脱力感、頭痛・頭重	耳鳴、不眠、ゆううつ感、振戦
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)発現頻度は使用成績調査を含む

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性10例にグアナベンズを1回8mg^{注1)}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¹⁾。

16.2 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²⁾。

16.3 分布

ラットに¹⁴C-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²⁾。未変化体は血液-脳関門を通過する²⁾。

16.5 排泄

健康成人男性にグアナベンズを1回8mg^{注1)}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¹⁾。ラットに¹⁴C-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²⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

(1)一般臨床試験

450例について実施された一般臨床試験³⁻⁶⁾において、血圧改善度は解析対象例378例中215例(56.9%)に認められている。副作用の判定が可能であった390例での副作用発現率は27.4%(107/390例)であり、主な副作用は、口渇が15.9%(62/390例)、眠気が10.0%(39/390例)であった。

(2)非盲検・非対照試験

本態性高血圧症患者25例を対象にグアナベンズを1日2回朝夕に4~8mgを経口投与した結果、降圧効果(平均血圧7mmHg以上の下降を示した症例)の有効率は64.0%(16/25例)であった。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。副作用発現率は20.0%(5/25例)であり、主な副作用は、眠気が8.0%(2/25例)であった⁷⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1)二重盲検群間比較試験

本態性高血圧症患者283例(グアナベンズ群142例、プロプラノロール群141例)を対象にグアナベンズを1日4~8mg又はプロプラノロールを1日60~120mg 12週間経口投与した結果、臨床効果が判定可能であった249例での降圧度の有効率(下降以上)はグアナベンズ群47.6%(60/126例)、プロプラノロール群38.2%(47/123例)、血圧改善度の有効率(中等度改善以上)はグアナベンズ群46.0%(58/126例)、プロプラノロール群35.0%(43/123例)であり、グアナベンズ群の有効率がプロプラノロール群と比較して大きい傾向がみられたが、有意差はみられなかった。副作用の判定が可能であった279例での副作用発現率はグアナベンズ群24.1%(34/141例)、プロプラノロール群21.7%(30/138例)であり、両群に有意差はみられなかった。主な副作用は、グアナベンズ群では口渇が11.3%(16/141例)、めまい・ふらつきが7.8%(11/141例)であった⁸⁾。

(2)二重盲検群間比較試験

本態性高血圧症患者275例(グアナベンズ群138例、クロニジン群137例)を対象にグアナベンズを1日4~8mg又はクロニジンを1日0.15~0.3mg 12週間経口投与した結果、臨床効果が判定可能であった231例での降圧度の有効率(下降以上)はグアナベンズ群61.1%(69/113例)、クロニジン群53.4%(63/118例)、血圧改善度の有効率(中等度改善以上)はグアナベンズ群63.7%(72/113例)、クロニジン群52.5%(62/118例)であり、グアナベンズ群の有効率がクロニジン群と比較して高かったが、両群に有意差はみられなかった。副作用の判定が可能であった259例での副作用発現率はグアナベンズ群26.0%(33/127例)、クロニジン群31.8%(42/132例)であり、両群に有意差はみられなかった。主な副作用は、グアナベンズ群では口渇が15.0%(19/127例)、眠気が7.1%(9/127例)、ふらつきが6.3%(8/127例)、クロニジン群では口渇が17.4%(23/132例)、眠気が9.8%(13/132例)であった⁹⁾。

(3)長期投与試験

高血圧症患者59例(本態性高血圧症58例、妊娠後高血圧症^{注1)}1例)を対象にグアナベンズ1日4~18mg^{注2)}を1年以上経口投与した結果、臨床効果が判定可能であった48例での降圧効果の有効率(中等度改善以上)は87.5%(42/48例)であった。副作用発現率は6.8%(4/59例)であり、主な副作用は、眠気が6.8%(4/59例)、口渇が5.1%(3/59例)であった¹⁰⁾。

注1)本剤の承認された効能又は効果は「本態性高血圧症」である。

注2)本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

選択的 α_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。

18.2 α_2 -アドレナリン受容体刺激作用

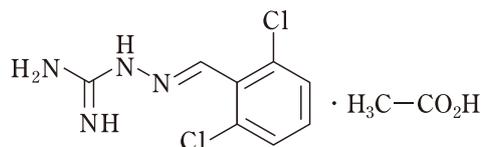
選択的 α_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有する(ラット摘出輸精管¹¹⁾、ウサギ摘出大動脈条片¹²⁾)。

18.3 血圧降下作用

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¹³⁾:静脈内投与、ウサギ摘出標本¹⁴⁾)。また、高血圧自然発症ラット¹⁵⁾、腎性高血圧ラット¹⁵⁾及びイヌ¹⁶⁾、DOCA-Salineラット¹⁵⁾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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グアナベンズ酢酸塩 (Guanabenz Acetate)
化学名：(E)-1-(2, 6-Dichlorobenzylideneamino)
guanidine monoacetate
分子式：C₈H₈Cl₂N₄ · C₂H₄O₂
分子量：291.13
化学構造式：



性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。
光によって徐々に変化する。

融 点：約 190°C (分解)

20. 取扱い上の注意

PTP 包装開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
500錠 [10錠 (PTP) × 50]
1000錠 [10錠 (PTP) × 100]
1000錠 [ガラス瓶 (褐色)、バラ]

23. 主要文献

- 1) 中島光好 他：臨床薬理. 1983 ; 14 : 637-648
- 2) 横山信治 他：医薬品研究. 1982 ; 13 : 1190-1206
- 3) 石山太朗 他：臨床と研究. 1983 ; 60 : 649-656
- 4) 五島雄一郎 他：薬理と治療. 1982 ; 10 : 4657-4674
- 5) 尾前照雄 他：臨床と研究. 1983 ; 60 : 3687-3699
- 6) 五島雄一郎 他：薬理と治療. 1982 ; 10 : 4675-4696
- 7) 金子好宏 他：循環器科. 1984 ; 16 : 85-94
- 8) 尾前照雄 他：医学のあゆみ. 1983 ; 125 : 214-239
- 9) 五島雄一郎 他：老年医学. 1982 ; 20 : 2123-2145
- 10) 河村 博 他：現代の診療. 1982 ; 24 : 1167-1195
- 11) MacDonald, A. et al. : Br J Pharmacol. 1980 ; 71 : 445-458
- 12) Sakakibara, Y. et al. : Jpn J Pharmacol. 1981 ; 31 : 1029-1036
- 13) Baum, T. et al. : Eur J Pharmacol. 1976 ; 37 : 31-44
- 14) Misu, Y. et al. : Eur J Pharmacol. 1982 ; 77 : 177-181
- 15) Misu, Y. et al. : 応用薬理. 1982 ; 24 : 245-249
- 16) Baum, T. et al. : Experientia. 1969 ; 25 : 1066-1067

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標