

1日1回型 α_1 遮断降圧剤

デタントールR錠3mg
デタントールR錠6mg **Detantol[®]R**

〈ブナゾシン塩酸塩徐放性製剤〉

〔貯 法〕 室温保存
PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注〕 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠3mg	錠6mg
承認番号	20700AMZ00013000	20700AMZ00014000
薬価収載	1995年3月	1995年3月
販売開始	1995年5月	1995年5月
再審査結果	2001年12月	
国際誕生	1985年4月	

【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

***【組成・性状】**

1. 組成

錠3mg：本剤は、1錠中にブナゾシン塩酸塩3mgを含有する白色徐放性のフィルムコーティング錠である。添加物としてエチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、精製セラック、タルク、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

錠6mg：本剤は、1錠中にブナゾシン塩酸塩6mgを含有する白色徐放性のフィルムコーティング錠である。添加物としてエチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、精製セラック、タルク、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

***2. 製剤の性状**

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
デタントールR 錠3mg	フィルム コーティング錠				白 色
	—注1)	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 5.6 83 3.1			
デタントールR 錠6mg	フィルム コーティング錠				白 色
	—注2)	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2 166 3.9			

注1) 「デタントールR3」の印字あり

注2) 「デタントールR6」の印字あり

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝障害のある患者
〔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。〕
- 腎機能障害のある患者
〔腎機能障害者では最高血中濃度が上昇することがある。「薬物動態」の項3参照〕
- 高齢者
〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 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（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 投与初期又は用量の急増時等に立ちくらみ、めまい、悪心、また、胸部不快感、呼吸困難等があらわれることがある。その際は仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講ずる。また必要に応じて、患者の合併症、既往歴等を十分に考慮のうえ、昇圧剤の投与等の対症療法を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 他の降圧剤	作用が増強されるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的な降圧作用の増強による。
リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下することがある。
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 バルデナフィル塩酸塩水和物 シルデナフィル塩酸塩水和物	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。

（裏面につづく）

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

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

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

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

6. 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）で催奇形作用が報告されている。〕

(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。

〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 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）。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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

(2) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

9. 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。

【薬物動態】

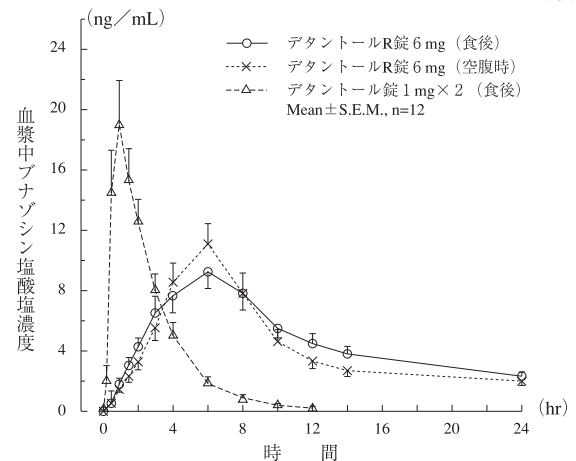
1. 血中濃度

(1) 健康成人における生物学的利用性

健康成人男子（12名）にデタントール錠1mg2錠及びデタントールR錠6mg1錠を経口投与し血漿中濃度推移を比較した結果、デタントールRの相対的生物学的利用率は81.1%であり、平均滞留時間（MRT）から持続性を有することが示された。 (1)

(2) 食事効果

健康成人男子（12名）にデタントールR錠6mg1錠を空腹時及び食後経口投与した結果、食事による影響は認められなかった。 (1)



ブナゾシン塩酸塩単回経口投与時の血中濃度推移

ブナゾシン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

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

MRT : Mean residence time (平均滞留時間)

1) AUC_(0-∞), 2) AUC_(0-48h) n = 12, Mean ± S. E.M.

2. 生物学的同等性

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

3. 腎機能障害患者における体内動態

高血圧症患者（腎機能正常〔NRF〕6名、腎機能障害〔IRF〕5名）にデタントールR錠6mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、投与初日ならびに8日目において、腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、最高血漿中濃度の上昇が認められた。 (2)

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

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

Mean ± S.E.M., n = 5 ~ 6
 単回投与と反復投与はpaired t-test
 NRF群とIRF群はStudent's t-test

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む総症例466例の臨床試験成績の概要は次のとおりである（降圧効果はいずれも下降以上であり、判定不能例を除く）。(③④⑤⑥⑦)

1. 軽症・中等症本態性高血圧症

軽症・中等症の本態性高血圧症に対する降圧効果は63.2% (225/356例)であった。本剤単独投与と他剤併用投与を比較した試験では、単独投与例の降圧効果は49.4% (38/77例)、利尿薬併用例73.7% (28/38例)、β遮断薬併用例57.9% (11/19例)であった。6ヵ月以上の長期投与例においても安定した降圧効果を示した。また、二重盲検比較試験では、デタントールR (3~9mg、1日1回)とデタントール (1.5~6mg、1日3回分服)を比較した結果、同等の降圧効果、有用性が認められた。(③④⑤)

2. 重症高血圧症

重症高血圧症に対する降圧効果は80.6% (25/31例)であった。(⑥)

3. 腎障害を伴う高血圧症

腎障害を伴う高血圧症に対する降圧効果は69.2% (18/26例)であった。(⑦)

【薬効薬理】

1. 心血管系のα₁受容体を選択的に遮断する

(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α₁受容体を選択的に遮断し、α₂受容体には影響を与えない。このため、交感神経末端のα₂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ささない。(⑧)

(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α₁受容体を選択的に遮断し、高濃度でもα₂受容体には影響を与えない。(⑨)

2. 末梢血管抵抗を減少し、降圧作用を示す

ブナゾシン塩酸塩は末梢血管のα₁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。(⑩⑪⑫)

【有効成分に関する理化学的知見】

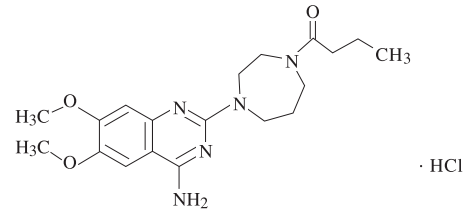
一般名：ブナゾシン塩酸塩 (Bunazosin Hydrochloride)

化学名：4-Amino-2-(4-butanoyl-1, 4-diazepan-1-yl)-6, 7-dimethoxyquinazoline monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₇N₅O₃·HCl

分子量：409.91

構造式：



物理化学的性状：

ブナゾシン塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。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。

融点：約273℃ (分解)

分配係数：0.215 (水-1-オクタノール系)

**【包装】

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

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

【主要文献】

- | | 文献請求番号 |
|--|--------------------------|
| ① 朝野芳郎ら：薬理と治療, | 20, 4939 (1992) DTA-0347 |
| ② 塩之入洋ら：基礎と臨床, | 27, 2211 (1993) DTA-0366 |
| ③ 石井當男ら：基礎と臨床, | 26, 5047 (1992) DTA-0356 |
| ④ 蔵本 築ら：基礎と臨床, | 27, 1605 (1993) DTA-0368 |
| ⑤ 金子好宏ら：基礎と臨床, | 26, 5379 (1992) DTA-0363 |
| ⑥ 石井當男ら：基礎と臨床, | 26, 5349 (1992) DTA-0364 |
| ⑦ 武田忠直ら：基礎と臨床, | 26, 5365 (1992) DTA-0365 |
| ⑧ Shoji, T. : Jpn. J. Pharmacol., | 31, 361 (1981) DTA-0050 |
| ⑨ Suzuki, H. et al. : Gen. Pharmacol., | 18, 171 (1987) DTA-0176 |
| ⑩ Igarashi, T. et al. : Jpn. Circ. J., | 41, 903 (1977) DTA-0041 |
| ⑪ 南 勝ら：基礎と臨床, | 18, 2849 (1984) DTA-0048 |
| ⑫ 南 勝ら：基礎と臨床, | 19, 6972 (1985) DTA-0160 |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

製造販売元



エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川4-6-10

