

2. この臨床試験の目的

慢性心不全の患者さんでのβ遮断薬の処方仕方あるいはβ遮断薬の効果を調べるために臨床試験が計画され、更に、薬に関わる遺伝子との関係を調べることで、β遮断薬の慢性心不全の治療効果を検討し適切な治療方法を確立することを目的に、今回この遺伝子検査が計画されました。

この説明文書をもとに、遺伝子解析検査について説明いたします。分からないことがありましたら、ご遠慮なさらずに何でも質問してください。

□ **遺伝子と病気について:** 父親と母親から半分ずつ受け継いだ遺伝子という設計図をもとにして、あなたの体は作られています。体を作る遺伝情報は細胞の核の中にあります。細胞の核に含まれている DNA(デオキシリボ核酸)には人体の設計図である遺伝情報がたくさん含まれています。その遺伝情報のうち、ある一つの遺伝情報をつかさどる DNA 配列を遺伝子と言います。完成した体を維持しているのも遺伝子の働きです。遺伝子は安定なものですが、長い時間の間には少しずつ変化します。まれに、遺伝子の変化が病気を引き起こすことがあります。親が病気でなくとも、親から子供に伝わった遺伝子が偶然に変化して、病気の原因となることもあります。人の遺伝子の数は 3 万-4 万個で、遺伝子として意味を持つのはその 5%と推定されています。また、2 人以上のヒトの遺伝子を比較すると 99.9%は同じですが、残り 0.1%は個人の間で差があると言われています。遺伝子内に 1 つでも違いが存在すれば、突然変異となり、遺伝子機能に影響をもたらすことがあります。また、いくつかの遺伝子の変異が組み合わせると生活習慣病になりやすいことが知られています。遺伝子の変化が病気とならないで、遺伝子の性質の違いとなって現れることもあります。例えば、血液型の A, B, O, AB 型の違いもわずかな遺伝子の変化に基づいています。その他、病気とは直接の関係がなくとも、病気にかかりやすいとか、薬の効き方が悪いとか、副作用が出やすいなどということも遺伝子に関係することが分かってきました。

□ **遺伝子検査・解析の目的と意義:** 遺伝子の変化が関係する病気であることが疑われる場合、検査をすることで、病気にかかりやすいとか薬の効き方が悪いとかを前もって知ることができ、病気の診断や治療の役に立つと考えられる場合に、遺伝子検査・解析を行います。特に、個々の人で病気のかかりやすさや薬に対する反応を予測することができれば、使用する薬の量や投与の仕方を前もって知ることができるものと考えられます。薬を効く人に効く量を投与する、いわゆる「テーラー・メイドの医療」という、より効率的で効果の期待できる医療が可能になります。病気の成り立ちや薬

の効果に関係する遺伝子は数多くありますが、まだ、どの病気にはどの遺伝子を知ると良いのか、多くのことが分かっておりません。そこで、わたくしどもの遺伝子検査・解析の第1の目的は、遺伝病を見つけることではなく、各個人に対する薬の効き方や病気のかかりやすさを決めている因子を見つけることにあります。また、これから服用していただくβ遮断薬は、欧米での臨床試験により、服用すると心臓の働きがよくなり、長生きできるとの結果が報告されています。しかし同時に、β遮断薬の体内での代謝には欧米人と日本人とでは、人種差が大きく、また、同じ人種でも個人差が大きいことが分かっています。一方、どのような人で効いて、逆にどのような人では副作用が現れやすいか検討段階にあります。一般的には、70%程度の方で効果が期待でき、10-20%の人では効果が期待できず、同じく10-20%の人ではかえって症状が悪化することも知られています。わたくしどもの遺伝子検査・解析の第2の目的は、心不全の患者さんで、どれほどの量のβ遮断薬を服用すると、副作用なく、より良い効果を得ることができるか知ることです。

- **検査の方法**：遺伝子の解析は、皆様から通常の検査用採血と同じように、約10mlの血液を採らせていただき分析することで可能です。採血は、病気の方に一般的に行っていることで特殊なことではありません。血液の主に白血球からDNAを取り出し、保存します。保存や管理の段階では個人情報が出漏れないよう万全の体制を整えます。具体的には、プライバシー保護のため、血液を採取した後で、遺伝子解析に用いる試料に番号を付け、どなたの血液であるか分からないように匿名化し、整理・保存します。氏名・番号の管理には個人識別情報管理者を置き、守秘義務を厳格に確保します。さらに、検査から得られた成績を公表する場合でも、個人名が漏れることがないようにし、個人のプライバシーの保護については充分配慮します。また、記載されている目的以外に使用されることはありません。遺伝子解析用の検査以外に、薬物の血液中の濃度を調べたりしますが、遺伝子解析以外は心不全患者さんに通常行う検査を行います。
- **検査の外部委託**：遺伝子検査・解析は北海道大学附属病院（医学研究科を含む）または大阪大学大学院薬学研究科で行いますが、項目によっては分析できないものがあります。その場合、検査・解析を行っている他の検査機関や研究施設に依頼することがあります。
- **検査の費用**：研究目的で検査を行うものについては、あなた或いはご家族に経済的な負担をお掛けすることはありません。また、謝金もありません。それ以外で、費用の負担が必要な場合は具体的に説明いたします。

- **遺伝子検査・解析結果の説明**：結果が出るまでには時間がかかります。解析結果は、あなたのご希望に応じて主治医がお伝えします。また、遺伝子検査をしても、解析した結果によっては、診断や治療には直接繋がらない場合も考えられます。直接の利益は皆様には還元されない場合でも、薬の丁度良い適切な服用方法が分かれば、今後、同じ病気で苦しんでいる人へも多大な貢献ができる可能性があります。

- **遺伝子検査・解析の利益と不利益、およびプライバシーの保護**：遺伝子検査・解析によって病気の診断が確定した場合や治療に結びつけられる場合、病気に合わせた対策をたてやすくなり、また、治療に用いる薬剤や量を決めやすくなります。その一方で、検査結果をあなた以外の人を知ることにより、就職・結婚・保険への加入・ご家族の不安など、予測できない不利益をこうむる可能性をご心配になるかも知れませんが、今回の遺伝子検査は、遺伝子の変化が病気になるかどうかではなく、遺伝子の性質の違いを解析するためのものです。あなたおよびご家族が不利益をこうむらないように、あなたの血液試料と検査結果は匿名化して保管し、試料と検査結果のみからあなたを特定できないようにいたします。また、あなたの同意がない限り、個人の検査結果を決して他の人にはお知らせしません。また、電話などによる外部からの問い合わせにも応じません。

- **検査の任意性、同意撤回の自由**：ご自身の血液を遺伝子検査・解析に使用することを許可するかどうかは、あなた自身の自由意思でお決め下さい。遺伝子検査・解析を受けるかどうかは、あくまでも自由です。遺伝子検査・解析に同意されなくとも何ら不利益を受けるものではありません。遺伝子検査・解析に同意した後でも、いつでもその同意を撤回することができますし、そのことによって何ら不利益を受けるものではありません。同意を撤回された場合、試料は破棄します。

- **遺伝子検査の代わりとなる検査**：各個人の最も適切な服用量をあらかじめ知るためには、遺伝子解析することが現在、最も有効と考えられることは先に述べた通りです。それに代わりうる有効な方法がないのも現状です。また、この検査は通常の採血検査と同じで、それ以上の危険性はありません。

- **学術発表など**：遺伝子の分析結果や病気に関する情報は病気に関する基礎資料として利用され、学会や医学雑誌などで発表されることがあります。この場合、すでにお話ししたように個人情報はずべて匿名化しますので、個人が特定されることはありません。研究により生じた知的財産権や経済的利益は、資料提供者には属しません。

- **記録の保管・管理・責任者**：検査・解析結果は北海道大学附属病院循環器内科または大阪大学大学院薬学研究科で厳重に保管管理いたします。個人識別情報管理者が責任をもって情報管理を行います。また、個人情報以外の本件に関する全体の情報管理は岡本 洋（北海道大学附属病院・講師）が責任をもって行います。
- **残った試料の取り扱いと研究協力の依頼**：検査・解析後に残った試料は原則として匿名化して破棄します。また、検査の結果、診断に至らなかったりした場合においては、5年を限度として保管した上で破棄します。ただし、もしあなたの同意が得られれば、この貴重な試料を今後の遺伝子解析研究のために大切にに使わせていただきたいと思います。この場合は、北海道大学大学院医学研究科の「医の倫理委員会」の承認を得た場合のみに使用いたします。試料は匿名化しておりますので、試料からあなたが特定されることはありません。試料の今後の研究利用に同意いただけましたら、別紙の「保存と使用」に関する同意事項に協力意志を表明していただくようお願い申し上げます。
- **遺伝カウンセリング**：もし、あなたの病気のことや遺伝の問題に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがありましたら、遠慮なく主治医に申し出てください。遺伝カウンセリングを受けることができます。

これ以外に、わからないことがありましたら何でも説明担当者や主治医に聞いてください。

〈担当医師・相談窓口〉

○ ○ ○ ○ 病院循環器内科
住所 ○○市○○区○○丁目
TEL: ○○○-○○○-○○○○
FAX: ○○○-○○○-○○○○

<医師用>(2枚複写の1)

慢性心不全(まんせいしんふぜん)の患者さんを対象とした
β(ベータ)遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験
心不全の個別医療のための遺伝子解析に関する研究
-血液の採取、保存と使用に関する同意文書-

〇〇〇〇〇〇病院院長 杉原 平樹 殿

I. 私は、遺伝子検査を含めた検査の目的及び方法、また、その内容について充分説明を受け了解いたしました。(説明を受け、理解された項目□内にレ点を付けて下さい。)

- 遺伝子と病気について
- 遺伝子検査・解析の目的と意義
- 検査の方法
- 検査の外部委託
- 検査の費用
- 遺伝子検査・解析結果の説明
- 遺伝子検査の利益と不利益、およびプライバシーの保護
- 検査の任意性、同意撤回の自由
- 遺伝子検査の代わりとなる検査
- 学術発表など
- 記録の保管・管理・責任者
- 残った試料の取り扱いと研究協力の依頼
- 遺伝カウンセリング

II. I. ですべての項目に印をお付けいただいた方は、次をお読みいただき同意いただける項目の□にレ点をお付け下さい。

- 血液を今回の「遺伝子解析研究」に限定して使用しても良い。
- 血液を今後の「遺伝子解析研究」を含む医学研究のために使用しても良い。

上記の条件で、医学研究のための血液の「保存と使用」を承諾致します。

本人：(署名または記名・捺印)	
同意日：西暦 年 月 日 氏名 _____	印 _____
住所 _____	
電話番号 _____	

説明者：(または記名・捺印)

説明日：西暦 年 月 日 氏名 _____ 印 _____

所属 〇〇〇〇〇〇病院循環器内科 職名 _____

<患者用> (2 枚複写の 2)

慢性心不全 (まんせいしんふぜん) の患者さんを対象とした
β (ベータ) 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験
心不全の個別医療のための遺伝子解析に関する研究
-血液の採取、保存と使用に関する同意文書-

〇〇〇〇〇〇病院院長 杉原 平樹 殿

I. 私は、遺伝子検査を含めた検査の目的及び方法、また、その内容について充分説明を受け了解いたしました。(説明を受け、理解された項目□内にレ点を付けて下さい。)

- 遺伝子と病気について
- 遺伝子検査・解析の目的と意義
- 検査の方法
- 検査の外部委託
- 検査の費用
- 遺伝子検査・解析結果の説明
- 遺伝子検査の利益と不利益、およびプライバシーの保護
- 検査の任意性、同意撤回の自由
- 遺伝子検査の代わりとなる検査
- 学術発表など
- 記録の保管・管理・責任者
- 残った試料の取り扱いと研究協力の依頼
- 遺伝カウンセリング

II. I. ですべての項目に印をお付けいただいた方は、次をお読みいただき同意いただける項目の□にレ点をお付け下さい。

- 血液を今回の「遺伝子解析研究」に限定して使用しても良い。
- 血液を今後の「遺伝子解析研究」を含む医学研究のために使用しても良い。

上記の条件で、医学研究のための血液の「保存と使用」を承諾致します。

本人：(署名または記名・捺印)	
同意日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名 _____	印
住所 _____	
電話番号 _____	

説明者：(または記名・捺印)

説明日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名 _____ 印

所属 〇〇〇〇〇〇病院循環器内科 職名 _____

別添資料 4

アーティスト添付文書

アーティスト錠 1.25mg／アーティスト錠 2.5mg／アーティスト錠 10mg／アーティスト錠 20mg

作成又は改訂年月

**2002年12月改訂（第5版）

*2002年10月改訂

日本標準商品分類番号

872149

日本標準商品分類番号等

再審査結果公表年月（最新）

*アーティスト錠 1.25mg、アーティスト錠 2.5mg 再審査期間中

*アーティスト錠 10mg 2002年3月 再審査期間中^{注)}

アーティスト錠 20mg 2002年3月

*注) 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

効能又は効果追加承認年月（最新）

*アーティスト錠 10mg 2002年10月

国際誕生年月

1990年4月

薬効分類名

アーティスト錠 1.25mg、アーティスト錠 2.5mg 慢性心不全治療剤

アーティスト錠 10mg 持続性 高血圧・狭心症治療剤、慢性心不全治療剤

アーティスト錠 20mg 持続性 高血圧・狭心症治療剤

承認等

販売名

アーティスト錠 1.25mg

販売名コード

2149032F3024

承認・許可番号

承認番号

*21400AMZ00625000

商標名

Artist Tablets 1.25mg

薬価基準収載年月

**2002年12月

販売開始年月

**2002年12月

貯法・使用期限等

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

規制区分

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

組成

*1錠中カルベジロール含量 1.25mg

*添加物 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ

性状

*剤形 フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）


*色 黄色

*大きさ（mm） 10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）

*重量（mg） 約135

*外形 

*識別コード D316

*アーティスト錠 1.25mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
1.25mg	注1)	フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）	黄色	10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）	約135		D316

注 1) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ

販売名 アーティスト錠 2.5mg

販売名コード 2149032F4020

承認・許可番号

承認番号 *21400AMZ00626000

商標名 Artist Tablets 2.5mg

薬価基準収載年月 **2002年12月

販売開始年月 **2002年12月

貯法・使用期限等

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

規制区分

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

組成

*1錠中カルベジロール含量 2.5mg

*添加物 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

性状

*剤形 フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）


*色 白色～微黄白色

*大きさ（mm） 10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）

*重量（mg） 約135

*外形 

*識別コード D317

*アーティスト錠 2.5mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
2.5mg	注2)	フィルムコーティング錠（だ円形・割線入）	白色～微黄白色	10.1（長径）、5.1（短径）、3.1（厚さ）	約135		D317

注 2) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

販売名 アーティスト錠 10mg

販売名コード 2149032F1021

承認・許可番号

承認番号 (05AM) 0009

商標名 Artist Tablets 10mg

薬価基準収載年月 1993年3月

販売開始年月 1993年5月

貯法・使用期限等

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

規制区分

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

組成

1錠中カルベジロール含量 10mg

添加物 *乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ

性状

剤形 フィルムコーティング錠

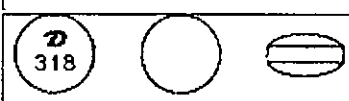
色 黄色

大きさ (mm) 6.8 (直径)、3.7 (厚さ)

重量 (mg) 約 117



識別コード D318

アーティスト錠 10mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ (mm)	重量 (mg)	外形	識別コード
10mg	*注1)	フィルムコーティング錠	黄色	6.8 (直径)、3.7 (厚さ)	約 117		D318

*注1) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ

販売名 アーティスト錠 20mg

販売名コード 2149032F2028

承認・許可番号

承認番号 (05AM) 0010

商標名 Artist Tablets 20mg

薬価基準収載年月 1993年3月

販売開始年月 1993年5月

貯法・使用期限等

貯法 室温保存

使用期限 外装に記載

規制区分

指定医薬品

要指示医薬品 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

組成

1錠中カルベジロール含量 20mg

添加物 *乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

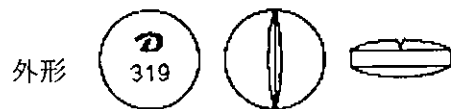
性状

剤形 フィルムコーティング錠（割線入）

色 白色～微黄白色

大きさ（mm）8.6（直径）、3.3（厚さ）

重量（mg）約169



識別コード D319

アーチスト錠 20mg の組成及び性状							
1錠中カルベジロール含量	添加物	剤形	色	大きさ（mm）	重量（mg）	外形	識別コード
20mg	*注2)	フィルムコーティング錠（割線入）	白色～微黄白色	8.6（直径）、3.3（厚さ）	約169		D319

*注2) 乳糖，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，タルク，プロピレングリコール，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素，カルナウバロウ

一般的名称

カルベジロール錠

警告

*慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

禁忌

（次の患者には投与しないこと）

1. 気管支喘息，気管支痙攣のおそれのある患者
〔気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発，悪化を起こすおそれがある。〕
2. 糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者
〔心収縮力の抑制が増強されるおそれがある。〕
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（II，III度），洞房ブロックのある患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
4. 心原性ショックの患者
〔循環不全症が悪化するおそれがある。〕
5. *強心薬または血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者
〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕
6. *非代償性の心不全患者
〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕
7. 肺高血圧による右心不全のある患者
〔心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。〕
8. *未治療の褐色細胞腫の患者
（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
9. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
10. *本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果

効能又は効果／用法及び用量

1. ○本態性高血圧症（軽症～中等症）
カルベジロールとして，通常，成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。
2. ○腎実質性高血圧症
カルベジロールとして，通常，成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。
3. ○狭心症
カルベジロールとして，通常，成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。
4. *○次の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，利尿薬，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

表「＜参考＞」参照。

*カルベジロールとして、通常、成人1回1.25mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg、2.5mg、5mgまたは10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

表「＜参考＞」参照。

*＜参考＞効能・効果				
効能・効果	錠 1.25mg	錠 2.5mg	錠 10mg	錠 20mg
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	—	—	○	○
腎実質性高血圧症	—	—	○	○
狭心症	—	—	○	○
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	—

○：効能あり

—：効能なし

*＜参考＞用法・用量			
適応症	投与方法	1回投与量	投与錠数
本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症	1日1回投与	10mg	錠10mg：1錠または錠20mg：0.5錠
本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症	1日1回投与	20mg	錠10mg：2錠または錠20mg：1錠
狭心症	1日1回投与	20mg	錠10mg：2錠または錠20mg：1錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	1.25mg	錠1.25mg：1錠または錠2.5mg：0.5錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	2.5mg	錠1.25mg：2錠または錠2.5mg：1錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	5mg	錠1.25mg：4錠または錠2.5mg：2錠
虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全	1日2回投与	10mg	錠2.5mg：4錠または錠10mg：1錠

用法及び用量に関連する使用上の注意

1. *褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 α 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断薬を併用すること。
2. *慢性心不全を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症または狭心症の患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. *慢性心不全の場合
 - (1) 慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1回1.25mgまたはさらに低用量の、1日2回投与から開始し、忍容性および治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。
 - (2) 本剤の投与初期および増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動、および腎機能の悪化が起りやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
 - (3) 本剤の投与初期または増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量または中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
 - (4) 本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mgまたは1.25mg、1日2回まで1～2週間かけて減量し中止すること。
 - (5) 2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

使用上の注意

慎重投与

（次の患者には慎重に投与すること）

1. 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者
〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
2. *糖尿病を合併した慢性心不全患者
〔血糖値が変動するおそれがある。〕
3. 重篤な肝機能障害のある患者
〔血中濃度が上昇するので、投与量を減るか投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能が悪化するおそれがある。〕
4. 重篤な腎機能障害のある患者
〔血中濃度の上昇が報告されている（「薬物動態」の項参照）。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。〕
5. 房室ブロック（I度）のある患者
〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕

6. 徐脈のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. *末梢循環障害のある患者（レイノー症候群，間欠性跛行症等）
〔末梢血管の拡張を抑制し，症状を悪化させるおそれがある。〕
8. *過度に血圧の低い患者
〔血圧をさらに低下させるおそれがある。〕
9. 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

重要な基本的注意

1. *投与が長期にわたる場合は，心機能検査（脈拍，血圧，心電図，X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈となったときおよび低血圧を起こした場合には，十分な観察を行い本剤を減量または中止すること（本項の2）参照）。また，必要に応じアトロピン，ドブタミン，イソプロテレンオール，エピネフリン等を使用すること。なお，肝機能，腎機能，血液像等に注意すること。
2. *狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において，本剤の投与を急に中止した場合，狭心症発作の頻発・悪化，まれに心筋梗塞，および短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため，中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し，観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。
3. 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
4. *甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると，症状を悪化させることがあるので中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し，観察を十分に行うこと。
5. *めまい・ふらつきがあらわれることがあるので，本剤投与中の患者（特に投与初期や増量時）には，自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。
6. *慢性心不全の場合
 - (1) 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので，本剤の投与初期および増量時は入院下で行うこと。
 - (2) 左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については，原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

相互作用

併用注意

（併用に注意すること）

1. 薬剤名等

交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤（レセルピン等）

臨床症状・措置方法

交感神経系に対し，過剰の抑制をきたすことがある。

用量を調節する。

機序・危険因子

相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。

2. 薬剤名等

血糖降下薬

臨床症状・措置方法

血糖降下作用が増強されることがある。

機序・危険因子

非選択性 β 遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。

3. 薬剤名等

カルシウム拮抗薬（塩酸ベラパミル等）

臨床症状・措置方法

相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。

機序・危険因子

相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。

4. 薬剤名等

*ヒドララジン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子

ヒドララジンにより、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。

5. 薬剤名等

クロニジン

臨床症状・措置方法

クロニジン中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。

クロニジンから本剤へ変更する場合、クロニジンを中止した数日後から本剤を投与する。

また、本剤中止後数日間はクロニジンを中止しない。

機序・危険因子

クロニジン中止により末梢でのノルエピネフリン遊離が増加するが、 β 遮断薬併用の場合、ノルエピネフリンの作用のうち、 α 刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。

6. 薬剤名等

クラス I 抗不整脈薬（ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等）

臨床症状・措置方法

過度の心機能抑制作用があらわれることがある。

用量を調節する。

機序・危険因子

相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。

7. 薬剤名等

*アミオダロン

臨床症状・措置方法

心刺激伝導抑制障害（徐脈、心停止等）があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。

機序・危険因子

アミオダロンにより、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。

8. 薬剤名等

*シクロスポリン

臨床症状・措置方法

シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。

用量を調節する。

機序・危険因子

機序不明。

9. 薬剤名等

リファンピシン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱されるおそれがある。

機序・危険因子

リファンピシンにより、薬物代謝酵素 P450（主に CYP3A4）が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。

10. 薬剤名等

*シメチジン

臨床症状・措置方法

本剤の作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子

シメチジンにより、薬物代謝酵素 P450 が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。

11. 薬剤名等

ジギタリス製剤（ジゴキシン等）

臨床症状・措置方法

心刺激伝導抑制障害（徐脈，房室ブロック等）があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し，中毒症状が発現する可能性もある。
用量を調節する。

機序・危険因子

相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。
また，ジギタリスの生物学的利用率が上昇し，血中濃度が上昇すると考えられている。

副作用

副作用等発現状況の概要

1. <本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，狭心症>

承認前の調査 1,329 例中報告された副作用は 6.2%（82 例）で，主な副作用はめまい 1.6%（21 件），全身けん怠感 0.8%（10 件），眠気 0.8%（10 件），頭痛 0.6%（8 件）等の精神神経系症状，徐脈 0.6%（8 件）等の循環器症状，発疹 0.7%（9 件）等の過敏症状，喘息様症状 0.2%（2 件）等の呼吸器症状等であった。

承認後における使用成績調査（6 年間）5,243 例中報告された副作用は 4.7%（246 例）で，主な副作用はめまい 0.8%（44 件），頭痛 0.4%（20 件）等の精神神経系症状，徐脈 0.6%（31 件），低血圧 0.5%（27 件）等の循環器症状，悪心 0.2%（11 件）等の消化器症状等であった。

2. *<慢性心不全>

○国内データ：承認前の調査 259 例中報告された副作用は 40.2%（104 例）で，主な副作用はめまい 8.9%（23 件）等の精神神経系症状，心不全の悪化 9.3%（24 件），動悸 2.7%（7 件），徐脈 2.7%（7 件），血圧低下 1.9%（5 件）等の循環器症状，糖尿病悪化 2.3%（6 件）等の代謝系症状および全身けん怠感 1.9%（5 件）等のその他の症状等であった。また，主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇 20.5%（36/176），尿糖 10.7%（18/169），総コレステロール上昇 7.0%（13/187），CK（CPK）上昇 6.2%（11/178），クレアチニン上昇 4.7%（9/192）等であった（プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載）。

○海外データ（FDA 申請時データ）：海外で実施された主に軽症～中等症を対象とした第 II 相試験および第 III 相試験において，本剤 6.25～100mg/日を投与された 1,869 例中報告された副作用は 54.9%（1,027 例）で，主な副作用はめまい 21.1%（394 件），頭痛 4.4%（82 件）等の精神神経系症状，心不全 9.3%（174 件），低血圧 7.0%（130 件），徐脈 6.3%（117 件）等の循環器症状，血糖値上昇 2.1%（39 件），体重増加 3.3%（62 件）等の代謝系症状，呼吸困難 12.0%（225 件）等の呼吸器症状，嘔気 4.0%（74 件），下痢 3.3%（61 件）等の

消化器症状，疲労 16.2%（302 件），無力症 4.4%（82 件）等のその他の症状等であった。また，海外で実施された重症を対象とした第 III 相試験において，本剤 6.25～50mg/日を投与された 1,156 例中報告された副作用は 44.1%（510 例）で，主な副作用は無力症 5.5%（64 件）等の一般的全身症状，低血圧 9.3%（107 件），徐脈 8.3%（96 件），うっ血性心不全 4.2%（49 件），失神 3.7%（43 件）等の循環器症状，めまい 16.4%（190 件），頭痛 2.1%（24 件）等の精神神経系症状，呼吸困難 3.6%（42 件）等の呼吸器症状等であった。

重大な副作用

1. 高度な徐脈
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 2. 完全房室ブロック
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 3. 心不全
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 4. *心停止
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 5. 肝機能障害，黄疸
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 6. *アナフィラキシー様症状
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
1. 上記 1)～4) について重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので，心機能検査（脈拍，血圧，心電図，X線等）を定期的に行い，このような症状があらわれた場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 2. 上記 5) について，AST（GOT），ALT（GPT）， γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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。
 3. *上記 6) について，アナフィラキシー様症状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。

その他の副作用

1. 過敏症
0.1～5%未満
発疹等
2. 過敏症
0.1%未満
そう痒感等
3. *循環器
0.1～5%未満
徐脈，低血圧
4. *循環器
0.1%未満
動悸，頻脈，心房細動，期外収縮，脚ブロック，血圧上昇，心胸比増大，顔面潮紅，四肢冷感
5. *循環器
頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
房室ブロック，狭心症
6. *呼吸器
0.1～5%未満
喘息様症状，咳嗽
7. *呼吸器

- 0.1%未満
呼吸困難，息切れ，鼻閉
- 8. *精神神経系
 - 0.1～5%未満
めまい，眠気，頭痛
- 9. *精神神経系
 - 0.1%未満
失神，不眠，抑うつ，注意力低下，異常感覚（四肢のしびれ感等）
- 10. 消化器
 - 0.1～5%未満
悪心，胃部不快感
- 11. 消化器
 - 0.1%未満
嘔吐，便秘，下痢，食欲不振，腹痛
- 12. *代謝
 - 0.1～5%未満
血糖値上昇，尿酸上昇，CK（CPK）上昇，総コレステロール上昇
- 13. *代謝
 - 0.1%未満
低血糖，尿糖，A/P上昇，LDH上昇，トリグリセリド上昇，カリウム上昇
- 14. *代謝
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
糖尿病悪化，カリウム低下，ナトリウム低下
- 15. 肝臓
 - 0.1～5%未満
AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇等
- 16. *腎臓・泌尿器
 - 0.1～5%未満
腎機能障害（BUN上昇，クレアチニン上昇等）
- 17. *腎臓・泌尿器
 - 0.1%未満
尿失禁，頻尿，蛋白尿
- 18. *血液
 - 0.1%未満
貧血，白血球減少
- 19. *血液
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
血小板減少
- 20. 眼
 - 0.1%未満
霧視
- 21. *眼
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
涙液分泌減少
- 22. *その他
 - 0.1～5%未満
浮腫，脱力感，けん怠感
- 23. *その他
 - 0.1%未満
勃起不全，耳鳴，疲労感，胸痛，疼痛，発汗，口渇