

製品情報概要

【警告】

外国の持続性心室頻拍又は心室細動の患者を対象とした臨床試験において、Torsades de pointesを4.1%(56/1,363)に発現し、その危険性は用量依存的に発現するQT時間の延長に伴い増大するとの報告があるので、【用法及び用量】、【使用上の注意】を特に留意し、Torsades de pointesを含む新たな不整脈の発現に十分注意すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 心原性ショックの患者[心原性ショックの症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 重度のうっ血性心不全の患者[心収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがあり、また、催不整脈作用により持続性心室頻拍、心室細動を起こしやすい。]
- (3) 重篤な腎障害(クレアチニン・クリアランス $<10\text{mL}/\text{min}$)のある患者[本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が高くなることにより、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (4) 高度の洞性徐脈(50拍/分未満、高度の洞不全)のある患者[本剤は洞結節抑制作用があり、これが催不整脈の誘因となるおそれがある。]
- (5) 高度の刺激伝導障害(Ⅱ～Ⅲ度の房室ブロック、高度の洞房ブロック等)のある患者[刺激伝導障害が悪化し、完全房室ブロック、心停止を起こすおそれがある。]
- (6) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支拡張抑制作用を有するため。]
- (7) 先天性又は後天性のQT延長症候群の患者[過度のQT延長により催不整脈の誘因となるおそれがある。]
- (8) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (9) 心筋抑制のある麻酔薬(シクロプロパン等)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (10) アミオダロン塩酸塩(注射)、バルデナフィル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩又はトレミフェンクエン酸塩を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、他に有用な薬物療法がない心室細動あるいは心室頻拍の患者のうち

- ・心電図上で心室細動が確認されている患者
 - ・心電図上で心室頻拍が確認されている患者のうちで、器質的心疾患を有するか又は心室頻拍発作時に失神、急激な血圧下降等の血行動態の悪化の既往があるか、あるいは直流通電の処置を必要とした患者
- に適用すること。

「効能・効果」、「用法・用量」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等の詳細はP7～13、副作用の詳細はP24～27をご参照下さい。

不整脈治療剤

処方せん医薬品

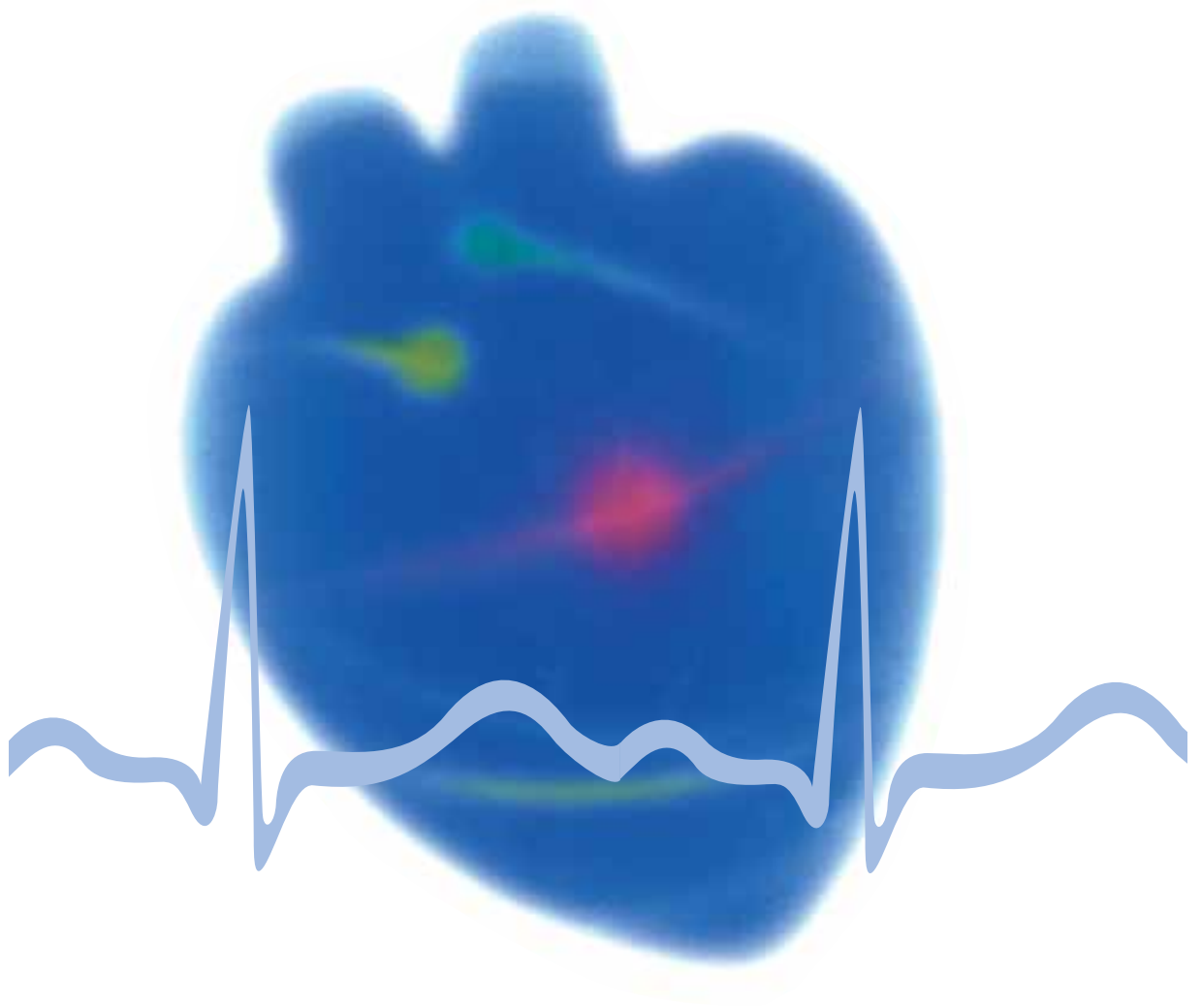
薬価基準収載

ソタコール[®]錠 40mg
80mg

SOTACOR[®] TABLETS (一般名：ソタロール塩酸塩)

注意－医師等の処方せんにより使用すること

アリストル・マイヤーズ株式会社



目次

開発の経緯	4
ソタコールの特性	5
組成・性状	6
効能又は効果	7
用法及び用量	7
警告・禁忌・使用上の注意	8
取扱い上の注意	13
臨床成績	
ソタコール臨床試験	14
用量設定試験	16
長期投与試験	18
[参考] 海外における臨床試験成績(ESVEM試験)	20
副作用	24
臨床検査値異常	25
QT延長	26
[参考] QT延長とTorsades de pointesの関連	27
相互作用	28
体内薬物動態	
血漿中濃度(ヒト)	30
分布	33
代謝	33
排泄	33
非臨床試験	
作用機序	34
薬効薬理	35
電気生理学的作用	35
抗不整脈作用	38
β 受容体遮断作用	40
心行動態に及ぼす影響	42
光学異性体の薬理作用	43
一般薬理	44
毒性	45
製剤の安定性	46
承認条件	46
関連情報	46
引用文献	47

開発の経緯

ソタコール(一般名:ソタロール塩酸塩)は、米国ミードジョンソン社(現 Bristol-Myers Squibb 社)で合成された β 受容体遮断作用と心筋カリウムチャンネル遮断作用を併せ持つ抗不整脈薬である。

本薬は当初 β 遮断薬として開発され、1974年英国で降圧薬として承認されて以来、高血圧、狭心症及び不整脈などの循環器系疾患の治療に広く用いられてきており、世界52ヵ国(1998年5月現在)で承認されている。一方、1970年代後半からの基礎研究により、本薬がカリウムチャンネル遮断作用に基づく心筋活動電位の持続時間の延長作用(Vaughan Williams分類のクラスⅢ作用)を有することが明らかになり、 β 受容体遮断作用(クラスⅡ作用)と併せた抗不整脈効果が期待されるに至った。

1980年代に入って米国において本薬の各種不整脈に対する新たな薬理的、臨床的検討が開始され、ESVEM(Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring)試験で、本薬が心室頻拍あるいは心室細動等の致死性不整脈の再発を有意に抑制し、死亡率を低下させることが確認され、1992年米国において「生命に危険のある心室性不整脈」に対する希少疾病用医薬品としての承認を取得した。

わが国では1993年に「生命に危険のある心室性頻脈性不整脈(心室頻拍及び心室細動)」に対する希少疾病用医薬品に指定され、非臨床試験、用量設定試験及び長期投与試験を経て、1998年9月に承認、1999年1月に発売の運びとなった。

ソタコール錠の特性

ソタコール錠は β 受容体遮断作用及びカリウムチャンネル遮断作用を併せもち、他の抗不整脈薬が無効又は使用できない再発性の致死性不整脈(心室頻拍、心室細動)に対し、優れた抗不整脈効果をあらわす。

1

カリウムチャンネル遮断作用(クラスⅢ作用、*in vitro*及び*in vivo*)と β 受容体遮断作用(クラスⅡ作用、*in vitro*及び*in vivo*)を併せ持つ。

カリウムチャンネル遮断作用により心筋活動電位の有効不応期を延長し、 β 受容体遮断作用により交感神経活性亢進を抑制する。

2

吸収が速やかで2～4日以内に定常状態に達し、体内で代謝を受けずに未変化体のまま腎より排泄される。(30～33頁)

3

他の抗不整脈薬が無効又は使用できない生命に危険のある再発性の不整脈(心室頻拍、心室細動)に対して高い有効性を示す。(14～23頁)

主に不整脈発作の出現頻度により評価した本剤の有効率は、用量設定試験では63.4%(45/71例)、長期投与試験では61.0%(36/59例)であった。

4

国内での臨床試験において、副作用は21.1%(評価対象152例中32例)に認められ、主な副作用は徐脈、心不全等の循環器症状(10.5%)、頭痛、立ちくらみ等の精神神経症状(7.2%)、嘔気等の消化器系症状(3.9%)、全身倦怠感、易疲労感等その他(4.6%)であった。臨床検査値異常は、中性脂肪(7.8%)、AST(GOT)上昇(2.7%)、ALT(GPT)上昇(3.4%)、 γ -GTP上昇(1.4%)、ALP上昇(1.4%)、LDH上昇(1.4%)、BUN上昇(0.7%)、尿酸上昇(3.5%)、CK(CPK)上昇(1.8%)等であった。(承認時までの集計)(24、25頁)重大な副作用として、本剤の催不整脈作用による心室細動、心室頻拍、Torsades de pointes、洞停止、完全房室ブロック、心不全、心拡大があらわれることがある。

組成・性状

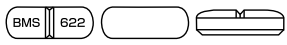
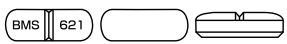
組成

ソタコール錠40mg、ソタコール錠80mgはそれぞれ1錠中ソタロール塩酸塩を40mg、80mg含有する。

添加物として、無水乳糖、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及び青色二号アルミニウムレーキを含有する。

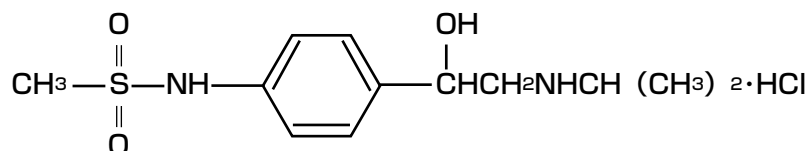
製剤の性状

本剤は、微青色でカプセル型の割線入りの素錠である。

製剤	外観	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	識別コード
ソタコール錠40mg		約10	約3	約3	約0.1	BMS622
ソタコール錠80mg		約12	約4	約4	約0.2	BMS621

有効成分に関する理化学的知見

ソタロール塩酸塩の化学構造式



一般名：ソタロール塩酸塩 sotalol hydrochloride

化学名：(±)-4-[(RS)-1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methanesulfonamide monohydrochloride

分子式：C₁₂H₂₀N₂O₃S·HCl

分子量：308.82

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

効能又は効果

生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合

心室頻拍、心室細動

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、他に有用な薬物療法がない心室細動あるいは心室頻拍の患者のうち

- ・心電図上で心室細動が確認されている患者
- ・心電図上で心室頻拍が確認されている患者のうちで、器質的心疾患を有するか又は心室頻拍発作時に失神、急激な血圧下降等の血行動態の悪化の既往があるか、あるいは直流通電の処置を必要とした患者

に適用すること。

用法及び用量

通常、成人にはソタロール塩酸塩として1日80mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は1日320mgまで漸増し、1日2回に分けて経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の用量は治療上の有効性及び忍容性を基に個々の患者に応じて増減することが望ましい。ただし、本剤による催不整脈は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は徐々に行うこと。なお、増量する場合は心電図、特にQT時間のモニタリングが出来るように、適切な期間(1~2週間)投与した後に行い、不整脈のコントロールに必要な用量以上の投与を避けるようにすること。QT時間の延長(0.55秒以上)あるいはPQの延長、徐脈、血圧低下、心拡大等の異常所見が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。

警告・禁忌・使用上の注意

2009年9月改訂の製品添付文書に基づいて作成したものです。警告・禁忌・使用上の注意の改訂にご留意下さい。

※2009年9月改訂

【警告】

外国の持続性心室頻拍又は心室細動の患者を対象とした臨床試験において、Torsades de pointesを4.1%(56/1,363)に発現し、その危険性は用量依存的に発現するQT時間の延長に伴い増大するとの報告があるので、【用法及び用量】【使用上の注意】を特に留意し、Torsades de pointesを含む新たな不整脈の発現に十分注意すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

設定根拠

本薬の作用機序の一つに、心筋カリウムチャネル遮断による活動電位持続時間の延長作用がある。活動電位持続時間の延長はQT間隔の延長を伴うが、過度の延長は生命に危険を及ぼす不整脈であるTorsades de pointesを引き起こすことが知られている。

本薬の限られた国内臨床試験において、Torsades de pointesの発現は認められていないが、外国の臨床試験において、Torsades de pointesが持続性心室頻拍／心室細動の既往のある患者の4.1%(56/1,363)に発現したことが報告されている。その発現頻度は、用量依存的にみられるQT時間(QTc)の延長に伴い増大することが認められている。従って、米国の添付文書の「催不整脈」の項及び「副作用」の項に基づいて本薬の「警告」を設定した。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)心原性ショックの患者[心原性ショックの症状を悪化させるおそれがある。]
- (2)重度のうっ血性心不全の患者[心収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがあり、また、催不整脈作用により持続性心室頻拍、心室細動を起こしやすい。]
- (3)重篤な腎障害(クレアチニン・クリアランス $<10\text{mL}/\text{min}$)のある患者[本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が高くなることにより、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (4)高度の洞性徐脈(50拍/分未満、高度の洞不全)のある患者[本剤は洞結節抑制作用があり、これが催不整脈の誘因となるおそれがある。]
- (5)高度の刺激伝導障害(Ⅱ～Ⅲ度の房室ブロック、高度の洞房ブロック等)のある患者[刺激伝導障害が悪化し、完全房室ブロック、心停止を起こすおそれがある。]
- (6)気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支拡張抑制作用を有するため。]
- (7)先天性又は後天性のQT延長症候群の患者[過度のQT延長により催不整脈の誘因となるおそれがある。]
- (8)本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (9)心筋抑制のある麻酔薬(シクロプロパン等)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (10)アミオダロン塩酸塩(注射)、バルデナフィル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩又はレミフェンクエン酸塩を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【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)

- (1)～(13)の患者においては、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに定期的に心電図検査を実施すること。
- (1) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)があり心不全を来すおそれのある患者[持続性心室頻拍、Torsades de pointes、心室細動等が発現するおそれが高いので、入院させて投与を開始すること。]
 - (2) 急性心筋梗塞(発症後2週間以内)後で左室機能不全(左室駆出率(LVEF)40%以下)を伴う患者[高用量投与により、投与初期における突然死の発生率が高いとの報告があるので、有用性が危険性を上回るか否かを十分検討すること。]
 - (3) うっ血性心不全のある患者[心収縮力の低下により、心不全を悪化させるおそれがある。]
 - (4) 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック)のある患者[本剤は房室伝導を抑制する作用を有し、刺激伝導障害を更に悪化させるおそれがあり、入院させて投与を開始すること。]
 - (5) 高齢者[入院させて投与を開始することが望ましい。](「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - (6) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。](「【薬物動態】6. 腎機能障害患者への投与方法」の項参照)
 - (7) 心電図上QT延長のみられる患者[Torsades de pointes又は持続性心室頻拍/心室細動の誘因となるおそれがある。]
 - (8) 血清カリウム、血清マグネシウムの低下のある患者[Torsades de pointes又は持続性心室頻拍/心室細動の誘因となるおそれがある。]
 - (9) 洞機能不全症候群の患者[洞徐脈、洞休止、洞停止を起こすおそれがある。]
 - (10) 糖尿病患者[低血糖の症状をマスクするおそれがあるので、血糖値に注意すること。]
 - (11) 甲状腺中毒症の患者[甲状腺機能亢進の症状をマスクするおそれがあり、また、本剤の急な投与中止により、甲状腺機能亢進の諸症状を悪化させるおそれがある。]
 - (12) アナフィラキシーの既往のある患者[種々の抗原に対するアナフィラキシーの既往のある患者では、 β 遮断薬の投与中に繰り返し受ける刺激によってより重度の反応を起こすおそれがある。これらの患者ではアレルギー反応の治療に用いられる通常のエピネフリンに対して反応を示さないおそれがある。]
 - (13) 乾癬の患者[β 遮断薬がまれに尋常性乾癬の症状を悪化させるとの報告がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。なお、本剤の対象が重篤な疾患であること、心室頻拍又は心室細動の再発、あるいは本剤による催不整脈の発現も危惧されることから入院管理下で投与を開始することが望ましい。
- (2) 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察するとともに、心機能検査(脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査、胸部X線検査等)を定期的に行うこと。
- (3) 本剤の投与を急に中止した後に、狭心症、不整脈又は心筋梗塞を誘発するおそれがあるので、本剤を長期間投与した後に投与を中止する際には徐々に減量して、観察を十分に行うこと。患者に対しては、医師の指示なしに服用を中断もしくは中止しないように注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
心筋抑制のある麻酔薬 (シクロプロパン等)	循環不全を来すおそれがあるので、併用しないこと。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
アミオダロン塩酸塩(注射) バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩	QT延長作用を増強し、心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)等を起こすおそれがある。	相加的にQTを延長させる。

(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
抗不整脈薬 (ジソピラミド、アミオダロン塩酸塩(経口)等)	不応期延長作用を増強することがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(不応期延長作用)を増強させる。
フェノチアジン系薬 (クロルプロマジン塩酸塩等) 三環系抗うつ薬 (イミプラミン塩酸塩等) アステミゾール スパルフロキサシン メシル酸ガレノキサシン水和物 三酸化ヒ素 スニチニブリンゴ酸塩 ニロチニブ塩酸塩水和物	QT延長作用を増強することがあるので、減量するなど注意する。	本剤との併用により相加的に作用(QT延長作用)を増強させる。
β 遮断薬 (プロプラノロール塩酸塩等)	β 遮断作用が増強されることがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(β 遮断作用)を増強させる。
カルシウム拮抗薬 (ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等)	房室伝導抑制、心室機能への陰性変力作用が増強され、また、低血圧が引き起こされるおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させる。
カリウム排泄型利尿剤 (フロセミド等)	血清カリウムを低下させ、Torsades de pointes又は持続性心室頻拍/心室細動の誘因となるおそれがあるので、血清カリウム値に注意を払う。	利尿剤による低カリウム血症が心室自動能を亢進させるため、本剤の副作用(催不整脈作用)発現の誘因となる。
β_2 受容体刺激薬 (サルブタモール硫酸塩等)	β_2 受容体刺激薬の作用が減弱することがあるので、併用に注意する。	本剤の非選択的 β 受容体遮断効果によりこれら β_2 受容体刺激薬の作用を減弱させる。
強心配糖体 (ジゴキシン等)	ジゴキシンの血中濃度を変化させないが、併用投与で催不整脈作用の誘因となるおそれがあるので、併用に注意する。	強心配糖体が心室自動能を亢進させるため、本剤の副作用(催不整脈作用)発現の誘因となる。
レセルピン、グアネチジン	交感神経の緊張を低下させ、過度の低血圧又は徐脈を引き起こすことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。

クロニジン塩酸塩	併用している患者においてクロニジン投与を中止するとリバウンドにより血圧上昇を増強するおそれがあるので、減量するなど注意する。	クロニジンは α_2 受容体に選択的に作用し、ノルエピネフリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコールアミンの上昇が起こる。この時、 β 受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコールアミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
インスリン及び経口血糖降下薬	本剤投与中に高血糖があらわれることがあるので、インスリン及び経口血糖降下薬を併用投与する場合は、これらの薬剤の用量の調整が必要になることがある。また、低血糖の諸症状がマスクされることがあるので、併用する場合には注意する。	患者によっては本剤の β 遮断作用により高血糖があらわれることがある。また、インスリンによる低血糖に伴う交感神経系の諸症状(頻脈等)を本剤がマスクする。
麻酔薬	本剤投与中の患者に使用する場合、重度の低血圧の持続、心臓の正常な律動への回復又は維持が困難になるおそれがあるので、併用する場合には注意する。	本剤の作用(血圧降下作用)を増強させる。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

〈国内臨床試験成績〉

国内の臨床試験において評価対象152例中32例(21.1%)、40件に副作用が認められ、投与中止例は12例であった。副作用の種類別発現頻度は、徐脈、心不全等の循環器症状(10.5%)、頭痛、立ちくらみ等の精神神経症状(7.2%)、嘔気等の消化器系症状(3.9%)、全身倦怠感、易疲労感等その他(4.6%)であった。臨床検査値異常については、中性脂肪(7.8%)、AST(GOT)(2.7%)、ALT(GPT)(3.4%)、 γ -GTP(1.4%)、ALP(1.4%)、LDH(1.4%)、BUN(0.7%)、尿酸(3.5%)、CK(CPK)(1.8%)の上昇等であった。

〈海外臨床試験成績における副作用(米国添付文書)〉

3,186例の不整脈患者(うち持続性心室頻拍1,363例)において認められた最も重要な副作用はTorsades de pointesと他の重篤な新たな心室性不整脈の発現で、発現率は心室頻拍及び心室細動患者でそれぞれ約4%、1%であった。副作用により本剤の投与を中止した症例は、全体の17%であり、本剤中止の原因となった主な副作用は、疲労(4%)、徐脈(50拍/分未満、3%)、呼吸困難(3%)、催不整脈(3%)、無力症(2%)、めまい(2%)であった。

また、1,292例の持続性心室頻拍及び心室細動患者を対象にした臨床試験において、本剤投与後に認められた有害事象(関連性の有無を問わず)のうち発現率が2%以上の有害事象とそれにより本剤の投与を中止した症例の比率を次表に記載した。

器官系	有害事象：()内は投与中止患者の百分率(n=1,292)
全身	感染(<1)、発熱(<1)、局所の疼痛(<1)
心臓血管系	呼吸困難(2)、徐脈(2)、胸痛(<1)、動悸(<1)、浮腫(1)、心電図異常(1)、低血圧(2)、催不整脈(3)、失神(1)、心不全(1)、失神前状態(<1)、末梢血管障害(<1)、心臓血管障害(<1)、血管拡張(<1)、植込み型除細動器放電(<1)、高血圧(<1)
神経系	疲労(2)、めまい(1)、無力症(1)、頭のふらつき(1)、頭痛(<1)、睡眠障害(<1)、発汗(<1)、異常精神状態(<1)、抑うつ(<1)、感覚異常(<1)、不安(<1)、気分変化(<1)、食欲障害(<1)、脳卒中発作(<1)
消化器系	悪心/嘔吐(1)、下痢(<1)、消化不良(<1)、腹痛(<1)、結腸障害(<1)、鼓腸放屁(<1)
呼吸器系	肺障害(<1)、上気道障害(<1)、喘息(<1)
尿生殖器系	尿生殖器障害(<1)、性的機能不全(<1)
代謝系	検査値異常(<1)、体重変化(<1)
筋骨格系	四肢の疼痛(<1)、背部痛(<1)
皮膚及び付属器系	発疹(<1)
血液	出血(<1)
特殊感覚	視覚障害(<1)

(1) 重大な副作用

心室細動、心室頻拍、Torsades de pointes、洞停止、完全房室ブロック、心不全、心拡大：本剤の催不整脈作用による心室細動あるいは心室頻拍、Torsades de pointes、洞停止、完全房室ブロック、心不全、心拡大の症状があらわれることがあるので、定期的に心電図検査及び胸部レントゲン検査又は心エコー検査を行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと(心室細動、心室頻拍又はTorsades de pointesの場合には下記の処置法を考慮)。

直流除細動、経静脈ペースング、エピネフリンの投与、硫酸マグネシウムの投与

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満
呼吸器		労作時の息切れ
循環器	徐脈	低血圧、QT時間の延長、胸水貯留、動悸、浮腫
肝臓	中性脂肪の上昇	肝機能異常、LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇、総蛋白量の減少、アルブミンの低下
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、下痢
精神神経系		頭痛、頭重感、めまい、立ちくらみ、頭部拍動感、傾眠傾向、意識レベルの低下
皮膚		脱毛、発疹
腎臓		BUN、尿酸の上昇
血液		白血球分画の異常(好中球の減少、リンパ球の増加、好酸球の増加)、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少
電解質		血清カリウム、血清マグネシウムの上昇
その他		全身倦怠感、易疲労感、発熱、高血糖、CK(CPK)上昇

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では肝・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ので慎重に投与すること。なお、国内では78歳以上の高齢者に対する使用経験はない(【薬物動態】6.腎機能障害患者への投与方法)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投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験及びヒトにおいて母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与中の患者では、尿中メタネフリン(カテコールアミン)の測定に分光分析を用いると見かけ上、測定値の上昇がみられることがある。このため、本剤投与中の患者に褐色細胞腫の検査を行う場合には、正確な診断が妨げられるおそれがあるので、測定には固相抽出によるHPLC等を用いること。

9. 過量投与

過量投与により徐脈、うっ血性心不全、低血圧、気管支痙攣、低血糖、Torsades de pointes等の発現が予想される。その際には、投与を中止又は減量し、十分に患者を観察すること。さらに、必要があれば以下の処置を行うこと。また、本剤は血漿蛋白にほとんど結合しないので、血漿中濃度を低下させるためには血液透析が有用である。

- (1) 徐脈：アトロピンの投与、経静脈ペーシング
- (2) 心ブロック：経静脈ペーシング
- (3) 低血圧：エピネフリン、イソプロテレノール、ノルエピネフリンの投与
- (4) 気管支痙攣：アミノフィリン、エアゾル型サルブタモールの投与
- (5) Torsades de pointes：直流除細動、経静脈ペーシング、エピネフリンの投与、硫酸マグネシウムの投与

10. 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。]

取扱い上の注意

規制区分：処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯法：室温保存

使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

ソタコール臨床試験¹⁾

患者背景

ソタコールの臨床試験は、他の抗不整脈薬が無効な再発性致死性不整脈(心室頻拍、心室細動)を対象に実施された。臨床試験としては、本薬の有効性、安全性及び至適用量を求める用量設定試験が実施され、用量設定試験において本薬が有効で安全性に特に問題ない症例を対象に長期投与試験が実施された。

患者背景は以下の通りであった(表1)。

表1 患者背景

分類		例数			
		用量設定試験	長期投与試験		
性別	男	71	51		
	女	18	12		
年齢(歳)	平均±S.D.	56.0±13.9	56.4±14.4		
診断名	再発性心室細動		8	5	
	再発性心室頻拍	持続性	54	39	
		非持続性	27	19	
基礎疾患	有無	無	6	4	
		有	83	59	
	内容(延べ)	心筋梗塞		29	20
		狭心症		3	2
		弁膜症		3	3
		心筋症	拡張型	21	14
			肥大型	5	4
不整脈源性右室異形成 その他の心筋	11		8		
心室瘤		4	2		
心室瘤 高血圧症 その他の心疾患		5	4		
		11	9		
		10	9		
失神	無	55	38		
	有	34	25		
NYHA 心機能分類	I	37	24		
	II	42	32		
	III	8	5		
	IV	2	2		
左室 駆出率	≤40%	25	20		
	40%<	27	18		
	不明	37	25		

用量設定試験時における総投与例数は91例であったが、心原性ショックを有する患者及び本薬と関係ない感染症併発による投与中止例の2例を除く89例が解析対象となった。

解析対象となった89例のうち5例は安全度のみ13例は安全度と有用度のみを解析対象とし有効性は71例、安全度は89例、有用度は84例を対象として解析を行った。

長期投与試験には68例が移行し、63例が解析対象となった。

解析対象となった63例のうち4例が安全性のみを解析対象とし、有効性は59例、安全度は63例、有用度は59例を対象として解析を行った。

不整脈改善度の判定基準

Vf発作、直流通電実施の有無、VT発作のパターンと回数、不整脈重症度の推移につき、表2、3に示した基準を参考にして判定した。なお、nsVTについては、ホルター心電図によるnsVTの回数にVPCの総出現回数などを加味して判定した。

表2 不整脈改善度の判定基準

	Vf/直流通電	sVT	nsVT
著明改善	有⇒無	有⇒無	有⇒無
改善	—	有⇒有・出現頻度が50%以上減少 ・出現頻度が50%未満減少 ～100%未満増加でVT レートが25%以上減少し た場合	有⇒有・1日当たりの出現回数が 50%以上減少
不変	有⇒有	有⇒有・出現頻度が50%未満減少 ～100%未満増加	有⇒有・1日当たりの出現回数が 50%未満減少～100% 未満増加
悪化	無⇒有	有⇒有・出現頻度が100%以上増加 ・出現頻度が50%未満減少 ～100%未満増加でVT レートが25%以上増加し た場合 無⇒有	有⇒有・1日当たりの出現回数が 100%以上増加 無⇒有

Vf：心室細動、sVT：持続性心室頻拍、nsVT：非持続性心室頻拍、VT：心室頻拍

表3 EPSおよびVPC数による不整脈改善度判定基準

	EPS	VPC (Lown分類も考慮に入れる)
著明改善	—	・1日当たりの総出現数が75%以上減少
改善	・同一波形のVTの誘発なし ・より厳しい条件で同一波形のVTの誘発有	・1日当たりの総出現数が25%以上～75% 未満減少
不変	・同一波形のVTの誘発有	・1日当たりの総出現数が25%未満減少～ 25%未満増加
悪化	・同一条件でより高度なVTの誘発有 ・より緩和な条件下で同一波形以上のVT の誘発有	・1日当たりの総出現数が25%以上増加 ・無⇒有

EPS：電気生理学的検査、VPC：心室性期外収縮

【使用上の注意】(一部抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)～(13)の患者においては、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに定期的に心電図検査を実施すること。

(1) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)があり心不全を来すおそれのある患者
[持続性心室頻拍、Torsades de pointes、心室細動等が発現するおそれが高いので、
入院させて投与を開始すること。]

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では肝・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ので慎重に投与すること。なお、国内では78歳以上の高齢者に対する使用経験はない。

「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

用量設定試験¹⁾

対象: 生命に危険のある再発性の心室頻拍及び心室細動を有し、他の抗不整脈薬が無効か使用できない患者 89 例。

投与方法: 治療期間を3期(I~III期、各1~2週間)に分け、1回40mg1日2回投与より開始し、効果不十分で忍容性が良好な場合、漸次1回80mg1日2回、1回160mg1日2回と増量。

ソタコール投与前の治療歴: 有効性解析対象例71例及びEPS等で効果判定された12例計83例の試験開始前の治療歴は表4のとおりであった。前治療ありが81例(97.6%)を占め、その内64例(77.1%)は前治療薬がすべて無効あるいは効果不明であった。

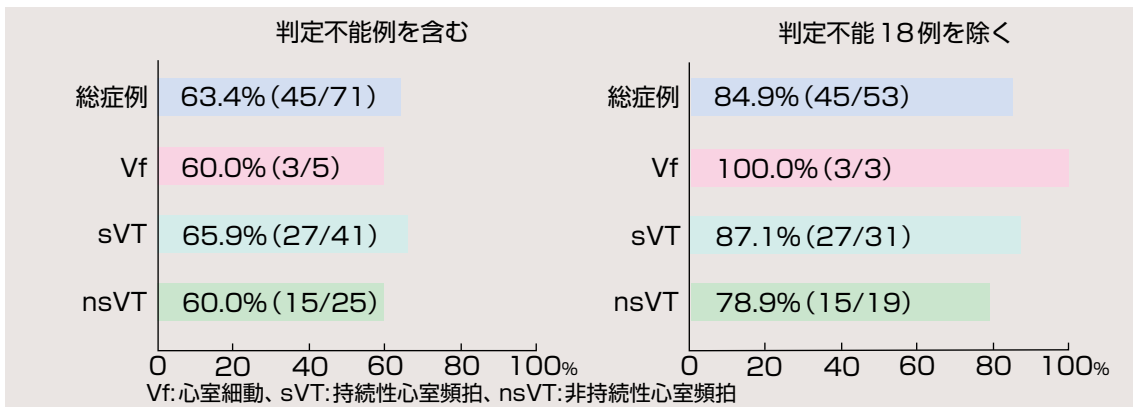
表4 不整脈治療歴の内訳

治療歴の内訳		症例数(%)
抗不整脈薬による 前治療の有無	無	2 (2.4) *
	有	81 (97.6)
抗不整脈薬による 前治療ありの症例	有効な薬剤が副作用のため投与継続不可	8
	有効な薬剤が注射薬のため継続投与が臨床上不適	5
	有効な薬剤が治験薬のため投与継続不可	4
	前治療薬がすべて無効あるいは効果不明	64

*いずれも心機能低下例で、他抗不整脈薬の使用が不可能。

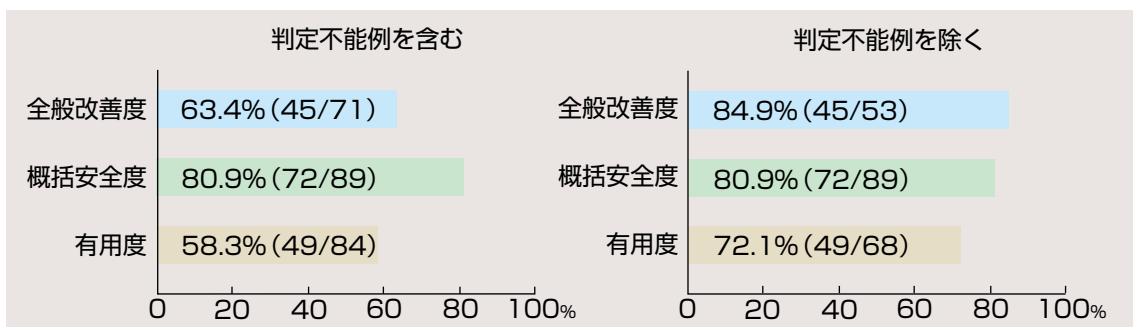
成績①: 不整脈改善度(改善以上)は、63.4%(判定不能18例を除く84.9%)であった(図1)。

図1 不整脈改善度



成績②: 全般改善度(改善以上)は、63.4%(判定不能例を除く84.9%)、概括安全度は「問題なし」80.9%、有用度(有用以上)は58.3%(判定不能例を除く72.1%)であった(図2)。

図2 全般改善度、概括安全度、有用度



「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7~13をご参照下さい。

*効果判定

不整脈改善度及び全般改善度は、「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」の4段階で判定し、改善度はいずれも「改善」以上とした。

概括安全度は「問題なし」、「やや問題あり」、「問題あり」、「重大な問題あり」の4段階で判定し、安全度は「問題なし」の症例数の割合とした。

有用度は「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用とは思わない」、「好ましくない」の5段階で判定し、有用度は「有用」以上とした。

成績(※)至適用量の判定:有効性解析対象例のうち、主治医により至適用量が判定されたのは59例であり、160mg /日が至適用量と判定された例が最も多く23例(39.0%)、続いて320mg /日が14例(23.7%)、80mg /日が13例(22.0%)の順であった(表5)。

表5 主治医により至適用量が判定された症例の内訳

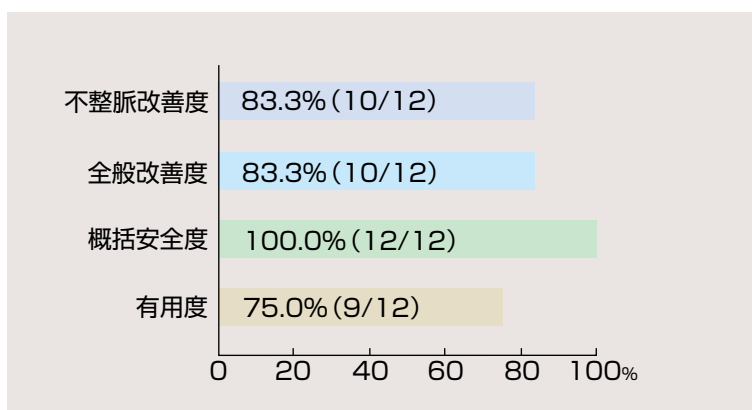
至適用量 判定例数	至適用量(mg/日)						
	20mg	40mg	80mg	160mg	240mg	320mg	400mg*
59例	1 (1.7)	2 (3.4)	13 (22.0)	23 (39.0)	5 (8.5)	14 (23.7)	1 (1.7)

(): %、※承認外用量

EPS等による効果判定

電気生理学的検査(EPS)等により効果判定された症例における成績:EPS等により効果判定された12例において、不整脈改善度及び全般改善度はいずれも83.3%であった。概括安全度において問題があった症例はなく、有用度は75.0%であった。

図3 不整脈改善度、全般改善度、概括安全度、有用度



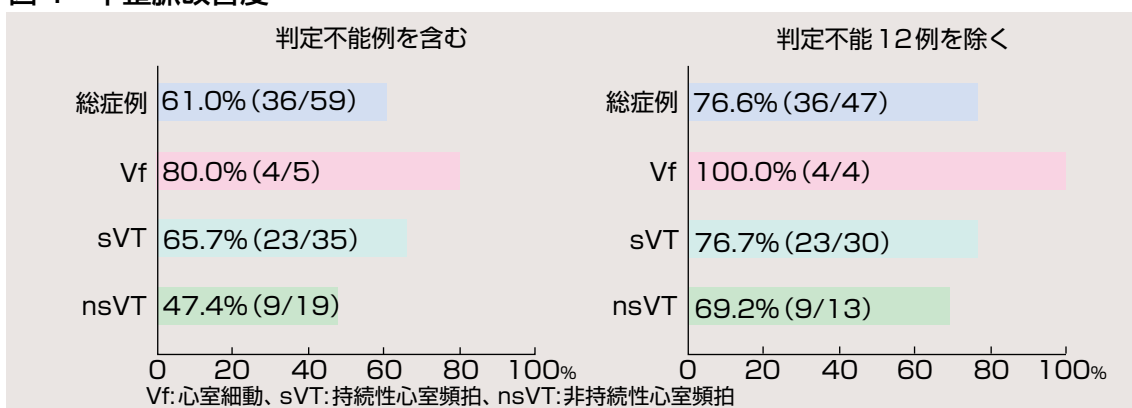
長期投与試験¹⁾

対象: 用量設定試験において効果が十分で忍容性に問題のない患者63例。

投与方法: 1回40mg 1日2回、1回80mg 1日2回、1回160mg 1日2回のいずれかとし、開始時用量は用量設定試験において推定された至適用量として、その後は症状に応じて適宜増減、6ヵ月間以上投与。

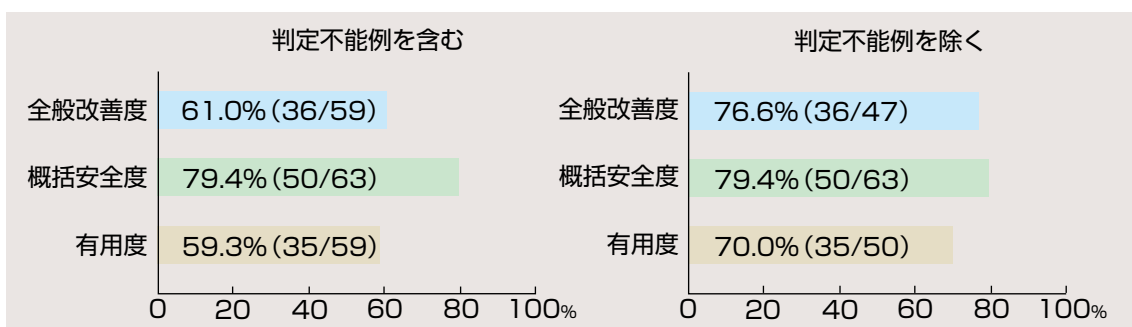
成績①: 不整脈改善度(改善以上)は、61.0%(判定不能12例を除く76.6%)であった(図4)。

図4 不整脈改善度



成績②: 全般改善度(改善以上)は、61.0%(判定不能例を除く76.6%)、概括安全度は「問題なし」79.4%、有用度(有用以上)は59.3%(判定不能例を除く70.0%)であった(図5)。

図5 全般改善度、概括安全度、有用度



***効果判定**

用量設定試験と同様に判定を行った。

「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

不整脈発作回数(社内集計)²⁾

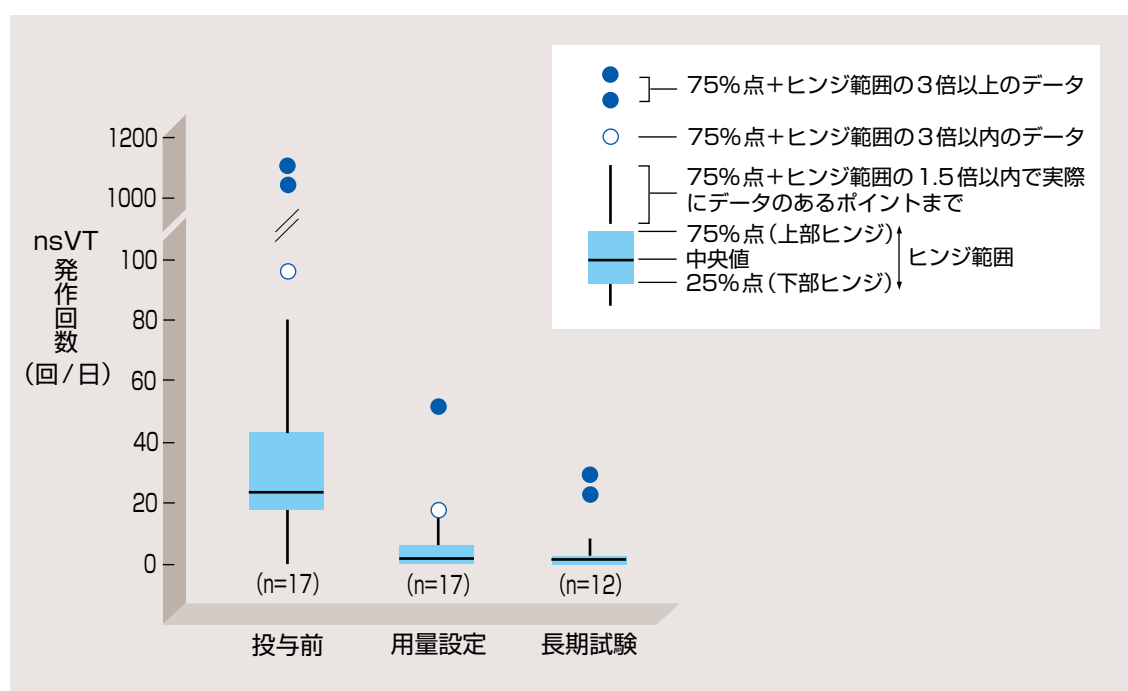
用量設定試験及び長期投与試験の全症例について、ソタコール投与前3ヵ月間及び試験期間中の自然発症の心室細動・心室頻拍発作回数について検討した。

心室細動を示した4例では投与後発作は観察されなかった。

持続性心室頻拍を示した37例において、投与後の発作発現頻度は減少した。

致死性と判定された症例における非持続性心室頻拍を示した17例において、投与前と投与後(用量設定試験判定時、長期投与試験最終判定時)で、投与後の発作回数は減少した(図6)。

図6 致死性と判定された症例における非持続性心室頻拍(nsVT)発作回数の推移



参考

海外における臨床試験成績(ESVEM試験*)³⁾

方法: 心室頻拍性不整脈を有する患者486例を電気生理学的検査群又はホルター心電図群の2群に無作為に割り付け、ソタコールを含む7種の抗不整脈薬**の有効性を検討(効果予測試験)。有効な薬剤が識別された296例について、当該薬剤を6年間投与(長期投与試験)。

* Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring

** イミプラミン、メキシレチン、ピルメノール、プロカインアミド、プロパフェノン、キニジン、ソタコール

表6 投与薬剤及び平均投与量(mg/kg/日)

投与薬剤	平均投与量(mg/kg/日)
イミプラミン	2.75
メキシレチン	11.37
ピルメノール	4.92
プロカインアミド	56.96
プロパフェノン	10.83
キニジン	27.28
ソタロール	5.59

結果①: 有効な抗不整脈薬が識別された296例において、ソタコールが有効と予測された患者比率が最も高かった(表7)。

表7 効果予測試験結果

薬物名	投薬患者数	副作用発生数(%)	試験回数*	有効率(%)		
				ホルター心電図	電気生理学的検査	合計
イミプラミン	129	55(43)	71	45	10	21
メキシレチン	226	62(27)	162	67	12	36
ピルメノール	109	25(23)	84	55	19	32
プロカインアミド	158	38(24)	116	50	26	34
プロパフェノン	220	58(26)	160	48	14	28
キニジン	157	38(24)	116	59	16	33
ソタコール	234	37(16)	196	56	35	43
P値	—	—	—	0.347	<0.001	0.015

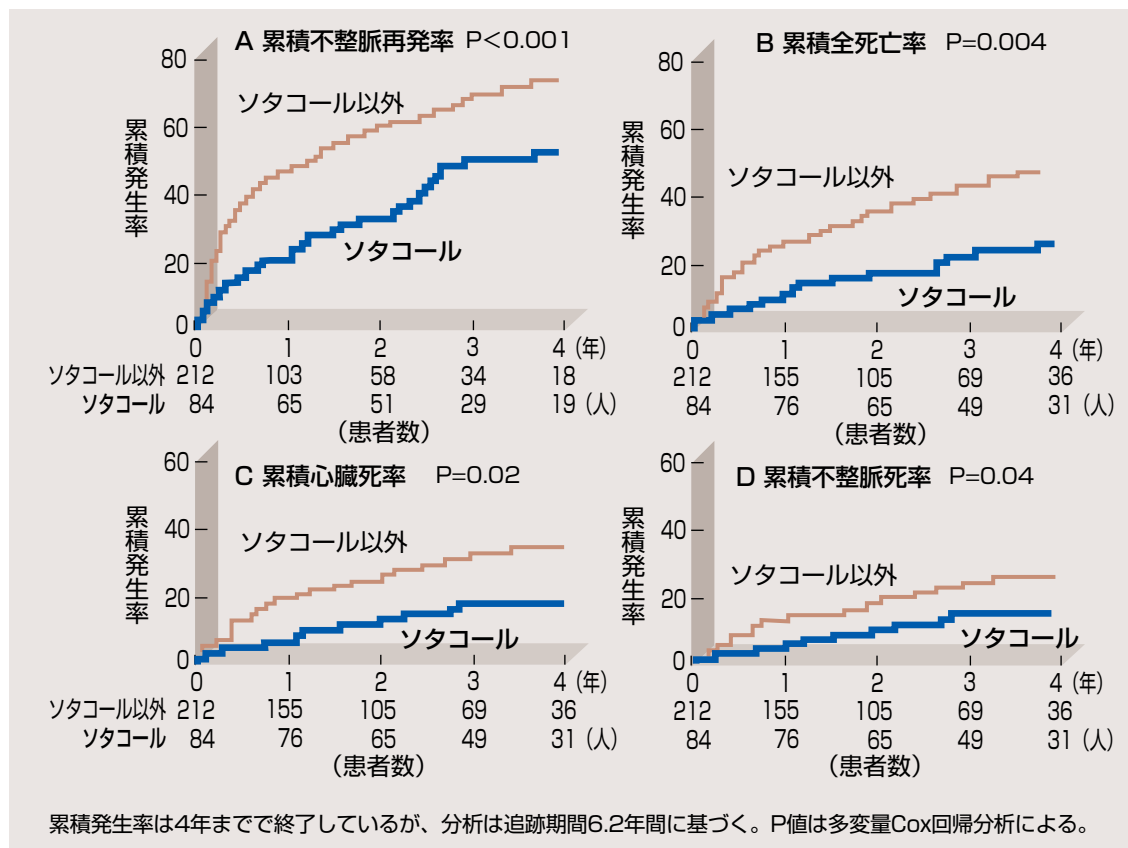
※: 副作用以外の理由で効果予測試験終了前に投薬を中止した患者もあり

本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受け、承認を受けた用量を一部上回るデータを含む外国人データを基に承認審査された医薬品です。

ソタコールの日本における承認用量1日80mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は1日320mgまで漸増し、1日2回に分けて経口投与する。

結果②: 長期投与試験ではソタコール投与群はその他の薬剤投与群に比べ不整脈の累積再発率が有意に低く、累積全死亡率、累積心臓死亡率及び累積不整脈死亡率ともに低かった(図7)。

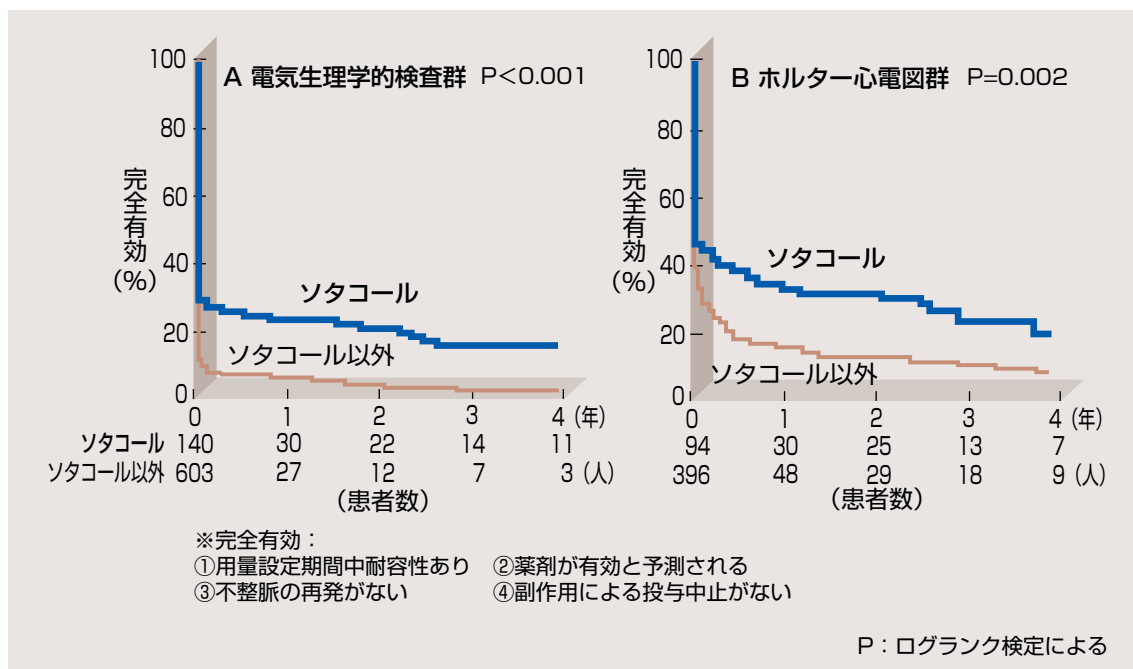
図7 長期投与試験におけるソタコール投与群と他剤投与群の各エンドポイント累積発生率の比較



参考

結果③:「完全有効」の累積率も、両検査群において他の薬剤投与群に比しソタコール投与群で有意に高かった(図8)。

図8 完全有効*の累積率



副作用

治験薬の投与中止を必要とした副作用発現率を表8に示す。

用量設定期(効果予測試験終了前の期間)でのソタコール副作用発生率は16%で、長期追跡期間中におけるソタコール副作用発生率は7%であった。

表8 治験薬の投与中止を必要とした副作用*

		イミプラミン	メキシチン	ピルメノール	カインアミド	プロパフェノ	キニジン	ソタコール	P値 ⁺	
++ 用量設定期	投与患者数	129	226	109	158	220	157	234		
	平均投与量(mg/kg/日)	2.75	11.37	4.92	56.96	10.83	27.28	5.59		
	副作用発生率 (%)	心血管	25	8	16	6	24	13	14	<0.001
全体		43	27	23	24	26	24	16	<0.001	
長期追跡期間	投与患者数 [§]	15	58	27	39	45	38	85		
	平均投与量(mg/kg/日)	2.74	10.96	4.67	56.27	10.55	26.39	5.31		
	副作用発生率 (%)	心血管	7	2	7	3	11	8	6	0.514
		全体	13	19	7	31	13	32	7	0.003

※：副作用発生率は、服薬患者数を100として算出 +：P値はF検定による

++：効果予測試験終了前の期間 §：2回以上の効果予測試験を受けた患者もあり

Torsades de pointes

全試験期間中、10例にTorsades de pointesが記録された。7例は用量設定期に発症し、うち4例がソタコール(投与群中1.7%)、2例がピルメノール(1.8%)、1例がキニジン(0.6%)であった。長期療法中に発症した3例はいずれもソタコール投与例であった(3.5%)。なお、Torsades de pointesによる死亡は認められなかった。

臨床成績

副作用¹⁾

国内の臨床試験¹⁾において、評価対象152例中32例(21.1%)、40件に副作用が認められ、投与中止例は12例であった。副作用の種類別発現頻度は、徐脈、心不全等の循環器症状(10.5%)、頭痛、立ちくらみ等の精神神経症状(7.2%)、嘔気等の消化器系症状(3.9%)、全身倦怠感、易疲労感等その他(4.6%)であった。

表9 副作用の種類別発現頻度一覧表

試験の区分		用量設定試験	長期投与試験	合計
安全性評価対象例数		89例	63例	152例
副作用発現例数		23例(25.8%)	9例(14.3%)	32例(21.1%)
副作用発現件数		31件	9件	40件
副作用の種類				
精神神経系	頭痛	2	1	3
	頭重感	1		1
	頭部拍動感	1		1
	傾眠傾向	1		1
	意識レベル低下	1		1
	めまい	1		1
	立ちくらみ	1	2	3
循環器系	徐脈	7	2	9
	低血圧	1		1
	心拡大	1		1
	心不全		1	1
	催不整脈の疑い	1		1
	胸水貯留	1		1
	息切れ		1	1
	心室細動(注)	1		1
消化器系	食思不振	1		1
	嘔気	1		1
	高血糖	1		1
	肝機能異常	2	1	3
その他	全身倦怠感	3		3
	易疲労感	2		2
	発熱	1		1
	抜け毛		1	1

(注) Adverse arrhythmic events

概括安全度で「重大な問題あり」とされた症例

用量設定試験並びに長期投与試験の概括安全度において「重大な問題あり」と判定された症例の詳細を表10に示す。

表10 「重大な問題あり」とされた症例の詳細

試験	性別・年齢	診断名	基礎疾患 合併症	NYHA 分類	発現症状	程度	発現日 (投与後)	発現時投与量	概括 安全度	因果 関係	処置及び経過
用量設定試験	男・49	Vf	心筋梗塞 狭心症 高血圧症 肝機能異常 心不全 無酸素脳症	II	意識レベル低下 全身倦怠感	高度	17日後	160mg/日	重大な問題あり	たぶんあり	意識レベル低下、全身倦怠感のため中止。処置なく中止後約1週間で改善。1か月後回復。
							17日後	160mg/日	重大な問題あり	あり	
	女・56	nsVT	なし なし	I	頭痛	高度	13日後	160mg/日	重大な問題あり	たぶんあり	頭痛のため中止。処置なく中止後翌日に消失。
							投与開始日	40mg/日	重大な問題あり	不明	Adverse arrhythmic event。40mg 1錠投与12時間後、VTからVfとなり直流通電にて除細動。
長期投与試験	男・66	sVT	拡張型心筋症 高血圧症 なし	III III	心不全	中等度	3か月後	320mg/日	重大な問題あり	たぶんあり	拡張型心筋症のため心不全を起こしやすく長期投与2か月後に発現。心不全により中止。中止後2日目に消失。

Vf：心室細動 nsVT：非持続性心室頻拍 sVT：持続性心室頻拍

「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

臨床検査値異常¹⁾

国内の臨床試験¹⁾において、臨床検査値異常は、中性脂肪(7.8%)、AST(GOT)(2.7%)、ALT(GPT)(3.4%)、 γ -GTP(1.4%)、ALP(1.4%)、LDH(1.4%)、BUN(0.7%)、尿酸(3.5%)、CK(CPK)(1.8%)の上昇等であった。

表 11 臨床検査値異常変動一覧表

試験の区分		用量設定試験		長期投与試験		合計		
対象例数		89例		62例		151例		
臨床検査値異常の種類		異常件数/測定例数	発現率(%)	異常件数/測定例数	発現率(%)	異常件数/測定例数	発現率(%)	
血液学的検査	赤血球数減少	1/86	1.2	0/59	0	1/145	0.7	
	白血球分類	好中球減少	1/69	1.4	1/42	2.4	2/111	1.8
		好酸球増加	0/68	0	1/41	2.4	1/109	0.9
		リンパ球増加	1/69	1.4	1/42	2.4	2/111	1.8
	ヘモグロビン減少	1/86	1.2	0/59	0	1/145	0.7	
ヘマトクリット	1/86	1.2	0/59	0	1/145	0.7		
血液生化学検査	AST(GOT)上昇	2/87	2.3	2/61	3.3	4/148	2.7	
	ALT(GPT)上昇	3/87	3.4	2/61	3.3	5/148	3.4	
	ALP上昇	1/83	1.2	1/60	1.7	2/143	1.4	
	LDH上昇	1/84	1.2	1/60	1.7	2/144	1.4	
	γ -GTP上昇	1/82	1.2	1/58	1.7	2/140	1.4	
	総蛋白低下	1/87	1.1	0/59	0	1/146	0.7	
	アルブミン低下	1/78	1.3	0/50	0	1/128	0.8	
	中性脂肪上昇	4/74	5.4	6/54	11.1	10/128	7.8	
	BUN上昇	0/87	0	1/62	1.6	1/149	0.7	
	尿酸上昇	2/83	2.4	3/61	4.9	5/144	3.5	
	K上昇	0/87	0	1/62	1.6	1/149	0.7	
	Mg上昇	0/54	0	1/34	2.9	1/88	1.1	
	CK(CPK)上昇	1/69	1.4	1/45	2.2	2/114	1.8	
	尿蛋白異常	1/72	1.4	0/46	0	1/118	0.8	
	尿糖異常	1/72	1.4	0/46	0	1/118	0.8	
尿沈渣赤血球異常	1/52	1.9	0/34	0	1/86	1.2		

【使用上の注意】(一部抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)～(13)の患者においては、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに定期的に心電図検査を実施すること。

(1)基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)があり心不全を来すおそれのある患者
[持続性心室頻拍、Torsades de pointes、心室細動等が発現するおそれが高いので、入院させて投与を開始すること。]

(5)高齢者[入院させて投与を開始することが望ましい。]

4. 副作用

(1) 重大な副作用

心室細動、心室頻拍、Torsades de pointes、洞停止、完全房室ブロック、心不全、心拡大:本剤の催不整脈作用による心室細動あるいは心室頻拍、Torsades de pointes、洞停止、完全房室ブロック、心不全、心拡大の症状があらわれることがあるので、定期的に心電図検査及び胸部レントゲン検査又は心エコー検査を行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと(心室細動、心室頻拍又はTorsades de pointesの場合には下記の処置法を考慮)。

直流除細動、経静脈ペースング、エピネフリンの投与、硫酸マグネシウムの投与

QT延長¹⁾

国内の臨床試験において、投与後0.55秒以上のQT延長を示した症例が用量設定試験で89例中7例(7.9%)、長期投与試験で63例中6例(9.5%)に認められた。このうち用量設定試験の1例が副作用(意識レベル低下、全身倦怠感)のため投与を中止した。

表 12 過度のQT延長(≥0.55秒)を示した症例

〈用量設定試験〉

症例	投与前QT [秒]	投与後QT [秒]				経過
1	0.43	0.60 (80)	0.52 (160)			副作用(意識レベル低下、全身倦怠感)のため投与を中止。
2	0.45	0.50 (80)	0.57 (160)	0.54 (320)		320mg/日で長期投与試験に移行後、0.55秒以上を示さなかった。
3	0.54	0.56 (80)	0.56 (160)	0.55 (40)	0.48 (20)	20mg/日で長期投与試験に移行後、0.55秒以上を示さなかった。
4	0.44	0.44 (80)	0.48 (160)	0.60 (320)		160mg/日で長期投与試験に移行後1か月目に0.46秒となり、以後0.55秒以上を示さなかった。
5	0.52	0.56 (80)	0.60 (160)			160mg/日で長期投与試験に移行後1か月目、5か月目も0.56秒であったが、安全性に問題はなかった。
6	0.42	0.40 (80)	0.40 (160)	0.48 (320)	0.56 (400*)	320mg/日で長期投与試験に移行後2か月目に0.48秒となり、以後0.55秒以上を示さなかった。
7	0.58	0.48 (80)	0.48 (160)	0.65 (320)	0.58 (240)	240mg/日で長期投与試験に移行後1か月目、2か月目は各々0.58、0.56秒であったが、安全性に問題はなかった。

(): 投与量 mg/日

※: 承認外用量

〈長期投与試験〉

症例	投与前QT [秒]	長期投与試験開始後QT [秒]						投与期間
		1か月	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	
8	0.46	0.58 (320)	0.56 (320)	0.56 (320)	0.52 (320)	—	0.50 (320)	7か月
9	0.45	0.60 (160)	0.50 (160)	0.55 (160)	0.47 (80)	0.46 (80)	0.51 (80)	7か月
10*	0.52	0.56 (160)	—	—	—	0.56 (160)	—	6か月
11*	0.42	0.58 (320)	0.48 (320)	0.46 (320)	0.48 (320)	0.48 (320)	0.50 (320)	6か月
12	0.4	0.52 (80)	0.54 (80)	0.60 (80)	0.58 (40+20)	—	0.60 (40+20)	6か月
13*	0.58	0.58 (240)	0.56 (240)	—				3か月

※: 用量設定試験時にも過度のQT延長がみられた例(5と10, 6と11, 7と13は同じ症例)。

(): 投与量 mg/日

—: 未測定

参考

QT延長とTorsades de pointesの関連²⁷⁾

外国の臨床試験において、Torsades de pointes (Tdp) が持続性心室頻拍/心室細動の既往のある患者の4.1% (56/1,363) に発現したことが報告されており、その発現頻度は用量依存的にみられるQT時間(QTc)の延長に伴い増大することが認められている。

表 13 1日投与量別Tdp発現頻度及び平均QTc

1日投与量(mg)	Tdp発現頻度	平均QTc* (msec)
80	0% (69)	463 (17)
160	0.5% (832)	467 (181)
320	1.6% (835)	473 (344)
480*	4.4% (459)	483 (234)
640*	3.7% (324)	490 (185)
>640*	5.8% (103)	512 (62)

() : 対象患者数
 ※ : 患者個々のQTc
 最高値の平均値
 * : 承認外用量

表 14 投与時のQTc延長とTdp発現率

QTc延長(msec)	Tdp発現率
500未満	1.3% (1787)
500～525	3.4% (236)
525～550	5.6% (125)
>550	10.8% (157)

表 15 QTcの投与前値からの変化とTdp発現率

QTc変化(msec)	Tdp発現率
65未満	1.6% (1516)
65～80	3.2% (158)
80～100	4.1% (146)
100～130	5.2% (115)
>130	7.1% (99)

【添付文書】(一部抜粋)

【警告】

外国の持続性心室頻拍又は心室細動の患者を対象とした臨床試験において、Torsades de pointesを4.1%(56/1,363)に発現し、その危険性は用量依存的に発現するQT時間の延長に伴い増大するとの報告があるので、【用法及び用量】、【使用上の注意】を特に留意し、Torsades de pointesを含む新たな不整脈の発現に十分注意すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の用量は治療上の有効性及び忍容性を基に個々の患者に応じて増減することが望ましい。ただし、本剤による催不整脈は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は徐々に行うこと。なお、増量する場合は心電図、特にQT時間のモニタリングが出来るように、適切な期間(1～2週間)投与した後に、不整脈のコントロールに必要な用量以上の投与を避けるようにすること。QT時間の延長(0.55秒以上)あるいはPQの延長、徐脈、血圧低下、心拡大等の異常所見が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。

相互作用

相互作用

相互作用の相手薬剤は、主に本薬と同様な作用(β 受容体遮断作用、QT時間延長作用、有効不応期延長作用等)を有する薬剤であり、危険因子はそれらの作用の増強である。

本薬の相互作用については、海外(米国、豪州)の添付文書に基づいて設定し、さらに本邦で発売されている薬剤で、本薬との相互作用の記載が添付文書にある薬剤*を追記した。

相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
心筋抑制のある麻酔薬 (シクロプロパン等)	循環不全を来すおそれがあるので、併用しないこと。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
アミオダロン塩酸塩(注射) バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩	QT延長作用を増強し、心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)等を起こすおそれがある。	相加的にQTを延長させる。

(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
抗不整脈薬 (ジソピラミド、アミオダロン塩酸塩(経口)等)	不応期延長作用を増強することがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(不応期延長作用)を増強させる。
フェノチアジン系薬 (クロルプロマジン塩酸塩等) 三環系抗うつ薬 (イミプラミン塩酸塩等) アステミゾール スパルフロキサシン メシル酸ガレノキサシン水和物 三酸化ヒ素 スニチニプリンゴ酸塩 ニロチニブ塩酸塩水和物	QT延長作用を増強することがあるので、減量するなど注意する。	本剤との併用により相加的に作用(QT延長作用)を増強させる。
β 遮断薬 (プロプラノロール塩酸塩等)	β 遮断作用が増強されることがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(β 遮断作用)を増強させる。
カルシウム拮抗薬 (ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等)	房室伝導抑制、心室機能への陰性変力作用が増強され、また、低血圧が引き起こされるおそれがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させる。
カリウム排泄型利尿剤 (フロセミド等)	血清カリウムを低下させ、Torsades de pointes又は持続性心室頻拍/心室細動の誘因となるおそれがあるので、血清カリウム値に注意を払う。	利尿剤による低カリウム血症が心室自動能を亢進させるため、本剤の副作用(催不整脈作用)発現の誘因となる。
β_2 受容体刺激薬 (サルブタモール硫酸塩等)	β_2 受容体刺激薬の作用が減弱することがあるので、併用に注意する。	本剤の非選択的 β 受容体遮断効果によりこれら β_2 受容体刺激薬の作用を減弱させる。

「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

強心配糖体 (ジゴキシン等)	ジゴキシンの血中濃度を变化させないが、併用投与で催不整脈作用の誘因となるおそれがあるので、併用に注意する。	強心配糖体が心室自動能を亢進させるため、本剤の副作用(催不整脈作用)発現の誘因となる。
レセルピン、グアネチジン	交感神経の緊張を低下させ、過度の低血圧又は徐脈を引き起こすことがあるので、減量するなど注意する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
クロニジン塩酸塩	併用している患者においてクロニジン投与を中止するとリバウンドにより血圧上昇を増強するおそれがあるので、減量するなど注意する。	クロニジンは α_2 受容体に選択的に作用し、ノルエピネフリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコールアミンの上昇が起こる。この時、 β 受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコールアミンの作用のうち、 β 受容体刺激作用が遮断され、 α 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
インスリン及び経口血糖降下薬	本剤投与中に高血糖があらわれることがあるので、インスリン及び経口血糖降下薬を併用投与する場合は、これらの薬剤の用量の調整が必要になることがある。また、低血糖の諸症状がマスクされることがあるので、併用する場合には注意する。	患者によっては本剤の β 遮断作用により高血糖があらわれることがある。また、インスリンによる低血糖に伴う交感神経系の諸症状(頻脈等)を本剤がマスクする。
麻酔薬	本剤投与中の患者に使用する場合、重度の低血圧の持続、心臓の正常な律動への回復又は維持が困難になるおそれがあるので、併用する場合には注意する。	本剤の作用(血圧降下作用)を増強させる。

体内薬物動態

血漿中濃度(ヒト)

① 健常人における単回投与試験⁴⁾

健常成人男子にソタコール40mg、80mg及び160mgを単回経口投与したとき、*d*-及び*l*-ソタコール塩酸塩の血漿中濃度推移に大きな差は認められず、投与後3時間前後で最高血漿中濃度に達し、7~11時間の半減期で消失した。C_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇し、*d*-及び*l*-ソタコール塩酸塩はともに線形性の薬物動態を示した。

図9 健常成人男子における単回経口投与時の血漿中濃度推移

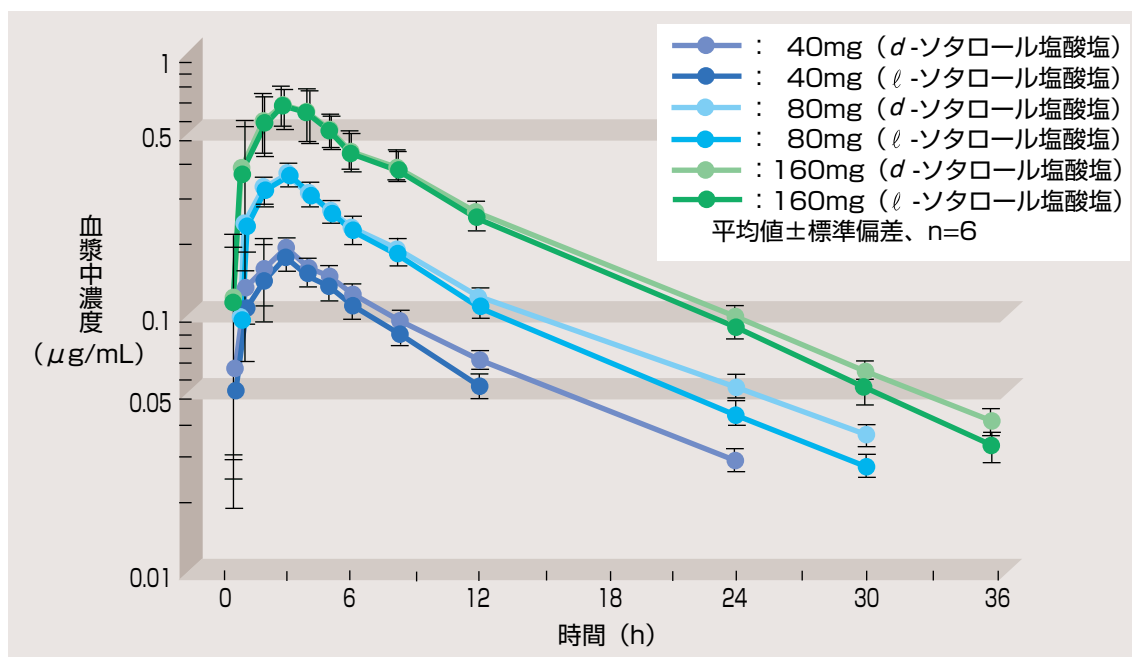


表16 健常成人男子における単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	<i>d</i> -ソタコール塩酸塩 <i>l</i> -ソタコール塩酸塩	AUC µg·h/mL	C _{max} µg/mL	T _{max} h	T _{1/2} h	CL _{T/F} mL/min	UR %	CL _R mL/min
40mg (n=6)	<i>d</i> -ソタコール塩酸塩	2.384 (0.077)	0.195 (0.020)	2.7 (0.5)	9.1 (1.2)	123.4 (4.0)	75.5 (6.1)	103.3 (4.8)
	<i>l</i> -ソタコール塩酸塩	1.900 (0.123)	0.185 (0.021)	2.7 (0.5)	7.2 (1.6)	155.2 (9.5)	76.8 (6.5)	126.4 (7.0)
80mg (n=6)	<i>d</i> -ソタコール塩酸塩	4.590 (0.277)	0.388 (0.026)	2.5 (0.8)	9.8 (0.6)	128.5 (8.1)	76.2 (6.7)	110.1 (11.0)
	<i>l</i> -ソタコール塩酸塩	4.122 (0.252)	0.383 (0.033)	2.7 (0.8)	8.5 (0.5)	143.1 (9.2)	77.4 (7.1)	120.3 (10.2)
160mg (n=6)	<i>d</i> -ソタコール塩酸塩	8.777 (0.800)	0.758 (0.116)	2.7 (1.0)	11.4 (1.9)	135.0 (13.2)	73.4 (9.3)	102.2 (7.4)
	<i>l</i> -ソタコール塩酸塩	8.040 (0.840)	0.749 (0.121)	2.7 (1.0)	8.0 (1.1)	147.8 (18.1)	74.3 (9.2)	110.6 (8.4)

平均値(標準偏差)

CL_{T/F}: 見かけの経口クリアランス CL_R: 腎クリアランス

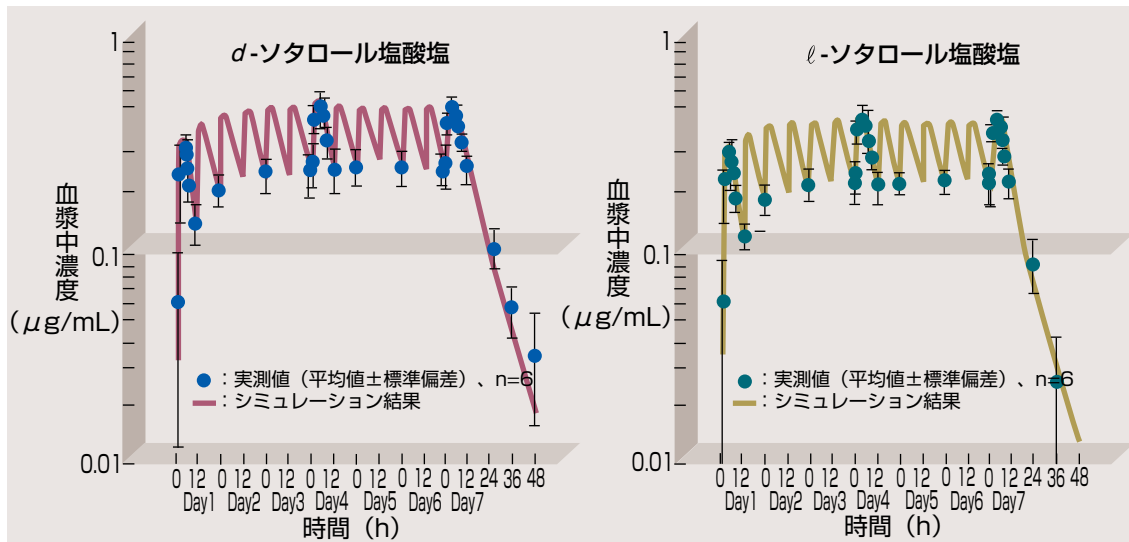
UR: 尿中排泄率、40mg及び80mg投与群はUR^{0-30h}、160mg投与群はUR^{0-48h}

「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7~13をご参照下さい。

②反復投与試験⁴⁾

健常成人男子にソタコール80mgを1日2回、7日間反復経口投与したところ、*d*-及び*l*-ソタロール塩酸塩とも血漿中濃度は少なくとも4日後には定常状態に達すると考えられ、反復投与による体内動態の変化、蓄積は生じないことが示唆された。

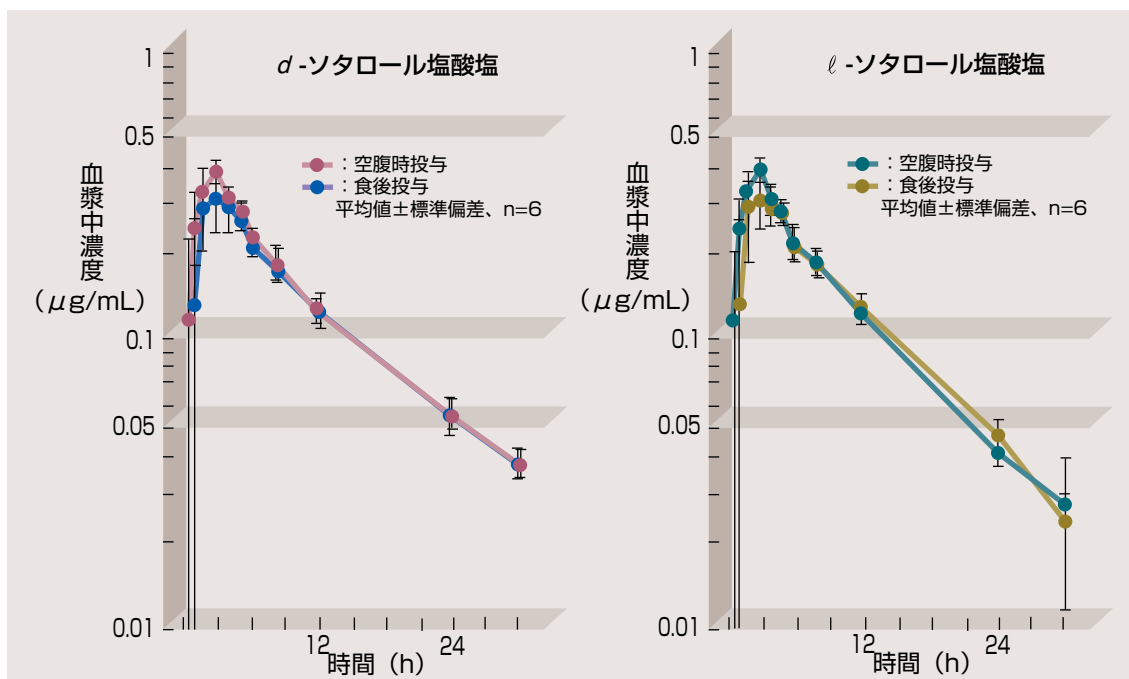
図10 健常成人男子における反復経口投与時の血漿中濃度推移(80mg1日2回投与)



③食事の影響⁴⁾

健常成人男子にソタコール80mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、二元クロスオーバー法により体内動態を比較したところ、*d*-及び*l*-ソタロール塩酸塩ともC_{max}、T_{max}、AUC、T_{1/2}、UR等すべてのパラメータで有意差は認められず、ソタコールの体内動態は食事の影響を受けにくいことが示唆された。

図11 健常成人男子における空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中濃度



「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

④腎障害患者における薬物動態(海外成績)⁵⁾

ソタコール160mgを腎障害患者に単回経口投与し、薬物動態を検討した結果、腎機能が低下するにつれて血中半減期の延長及びAUCの顕著な増大が認められた。

表 17 腎障害患者にソタコールを 160mg 単回投与した場合の薬物動態パラメータ

群 (例数)	Ccr*の範囲 (mL/min/m ²)		AUC μg·h/mL	Cmax μg/mL	Tmax h	T _{1/2} h	UR %
1群 (n=6)	0~2.2	平均値	126	1.9	3.8	33.9	6.5
		標準偏差	25	0.4	1.7	27.1	7.3
2群 (n=6)	8.5~22.6	平均値	63.9	2.0	3.4	24.2	54.6
		標準偏差	13.7	0.6	0.8	7.5	13.5
3群 (n=8)	39.3~71.4	平均値	23.0	2.0	3.0	8.1	63.9
		標準偏差	10.6	0.7	0.8	3.4	20.0

* Ccr: クレアチニンクリアランス

参考

腎機能障害患者への投与方法(外国人による成績)²⁷⁾

ソタコールは腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であるため、腎機能の障害によって消失半減期の延長を来す。このため血清クレアチニンが1.2mg/dL以上の場合、以下の表を参考に投与量を減量すること。

血清クレアチニン(mg/dL)	推奨用量
< 1.2	通常用量*
≥ 1.2 ~ < 2.3	通常用量の 3/4
≥ 2.3 ~ < 3.4	通常用量の 1/2
≥ 3.4 ~ < 5.7	通常用量の 1/4

*: 米国における通常用量は160~320mg/日

分布

①血漿蛋白結合率⁶⁾

ソタコールのヒト血漿蛋白結合率を*in vitro*で検討した結果、ソタコール1～100 μ g/mLの範囲で*d*-及び*l*-ソタロール塩酸塩の血漿蛋白結合率はともに約9%で、ソタコールは血漿蛋白とほとんど結合しない。

②胎盤通過・乳汁移行性(海外成績)⁷⁾

高血圧症^{*}の妊婦にソタコール200mgを1日1回反復経口投与し、出産時の臍帯血と母体血の血漿中ソタコール濃度を測定した結果、臍帯血漿中濃度は母体血漿中濃度に近い値で、ソタコールは胎盤を通過することが報告されている。

また、乳汁中には平均で母体血漿中濃度の5.4倍の濃度が検出され、ソタコールは乳汁中へ高濃度で移行する。

^{*}高血圧症：本邦では承認外の適応症。本邦での承認は、生命に危険のある再発性不整脈で、他の抗不整脈薬が無効か、または使用できない、心室頻拍、心室細動である。

代謝⁸⁾

ソタコールは代謝を受けず、主として腎排泄により消失する。

排泄⁴⁾

健常成人男子にソタコール40mg、80mg及び160mgを単回経口投与したとき、*d*-及び*l*-ソタロールの尿中排泄には大きな違いはみられず、投与後48時間までに投与量の約75%が未変化体のまま尿中に排泄された。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】(一部抜粋)

(3) 重篤な腎障害(クレアチニン・クリアランス<10mL/min)のある患者[本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が高くなることにより、重篤な副作用が発現するおそれがある。]

【使用上の注意】(一部抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)～(13)の患者においては、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに定期的に心電図検査を実施すること。

(6) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。]

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投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

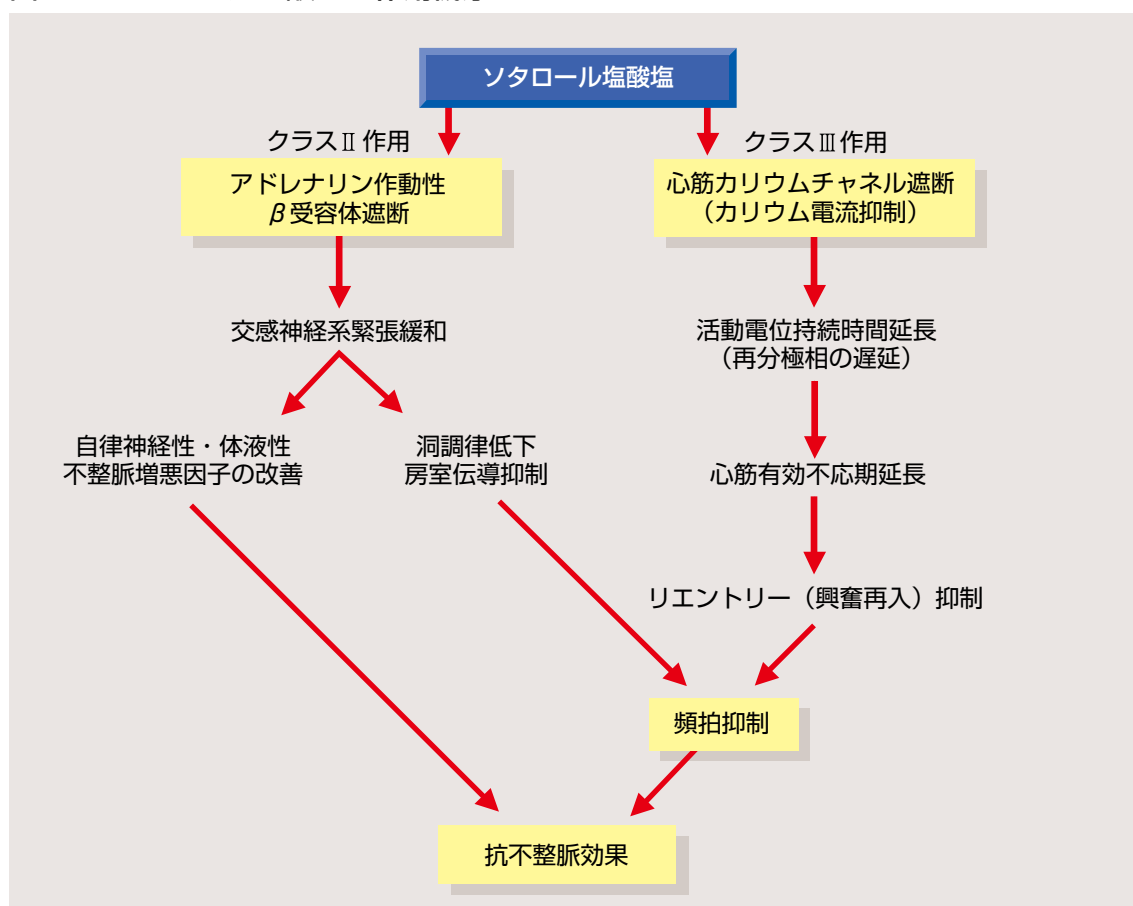
「効能・効果」、「用法・用量」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「使用上の注意」等はP7～13をご参照下さい。

作用機序

ソタロールは塩酸塩 β 受容体遮断作用(クラスII作用)及びカリウムチャンネル遮断作用を介する心筋活動電位の持続時間の延長による有効不応期の延長作用(クラスIII作用)の両作用により抗不整脈効果を現す。

- ① β 受容体遮断作用は、虚血性心疾患などに伴う交感神経緊張による自動能亢進、不応期短縮、心筋興奮性の不均質などを抑制。
- ②カリウムチャンネル遮断作用は、有効不応期延長作用によりリエントリー性心室性不整脈を抑制。

図 12 ソタロール塩酸塩の作用機序



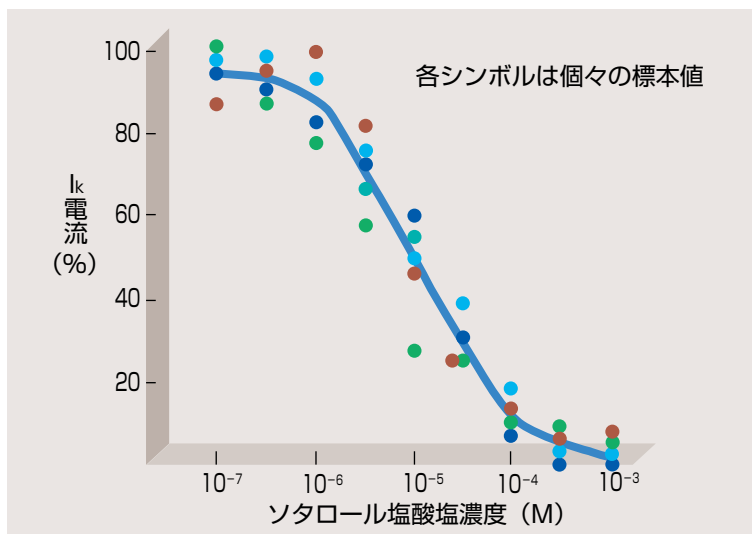
薬効薬理

電気生理学的作用

①膜電流に対する作用(ウサギ, in vitro)¹³⁾

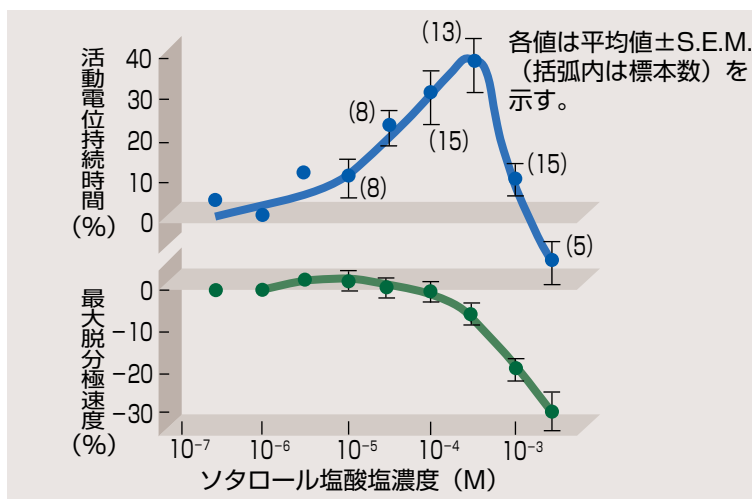
ウサギのプルキンエ線維を用い、膜電位固定法によりイオン電流に対するソタロール塩酸塩の作用を検討した結果、ソタロール塩酸塩はプルキンエ線維における時間依存性外向きカリウム電流(I_k)を用量依存的に抑制した。

図 13 ウサギのプルキンエ線維における時間依存性外向きカリウム電流(I_k)の振幅に対するソタロール塩酸塩の作用

②活動電位に対する作用(モルモット, in vitro)¹³⁾

摘出モルモット乳頭筋を用い、活動電位持続時間及び最大脱分極速度に対するソタロール塩酸塩の作用を検討した結果、ソタロール塩酸塩は 10^{-4} M以下の濃度で活動電位持続時間を延長させた。

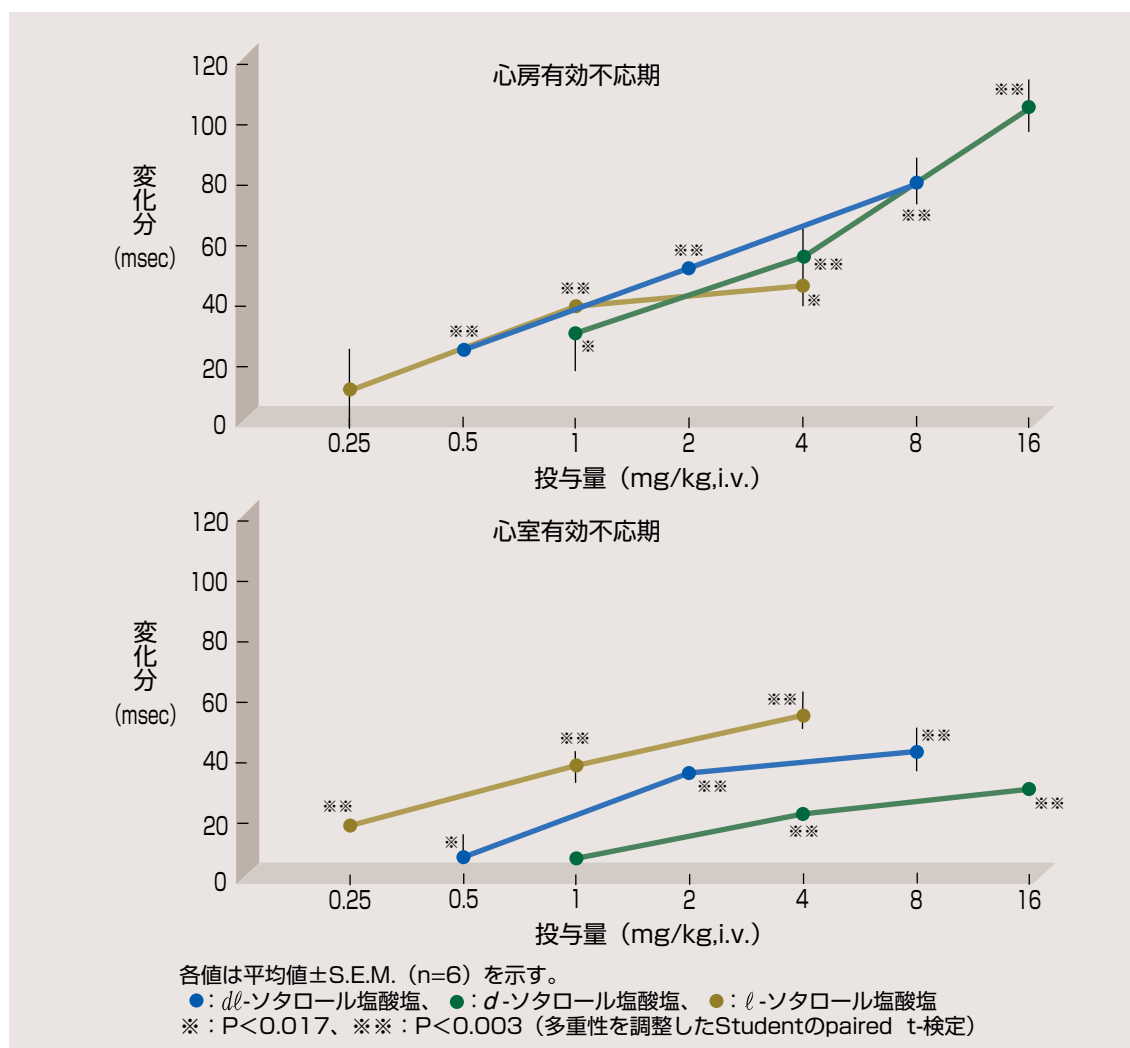
図 14 モルモット乳頭筋の活動電位持続時間及び最大脱分極速度に対するソタロール塩酸塩の作用



③有効不応期に対する作用(イヌ, *in vivo*)¹²⁾

麻酔イヌにおいて、右心房ペースング下で、心房、及び心室における有効不応期に対するソタロール塩酸塩の作用を検討した結果、ソタロール塩酸塩は心房、心室の有効不応期を用量依存的に延長した。

図 15 麻酔イヌの有効不応期に対する作用



④心電図に対する作用(モルモット, *in vivo*)^{2B)}

ウレタン麻酔モルモットを用い、各種抗不整脈薬の心電図(第II誘導)、血圧並びに心拍数に対する作用を検討した結果、ソタロール塩酸塩は2～8mg/kgの静脈内投与で、心拍数を減少させ、QTcを延長させた。

表 18 モルモット心電図に及ぼす各種抗不整脈薬の作用

被験物質(用量)	平均血圧	心拍数	PR間隔	QRS時間	QTc
ソタロール塩酸塩 (2～8mg/kg,iv)	低下 (8mg/kg)	減少	延長	不変	延長
アミオダロン塩酸塩 (5～20mg/kg,iv)	不変	減少	延長 (20mg/kg)	不変	短縮 (20mg/kg)
キニジン硫酸塩水和物 (5～10mg/kg,iv)	低下	減少	延長	不変	延長
プロプラノロール塩酸塩 (0.25～1mg/kg,iv)	低下傾向 (1mg/kg)	減少	延長	不変	延長

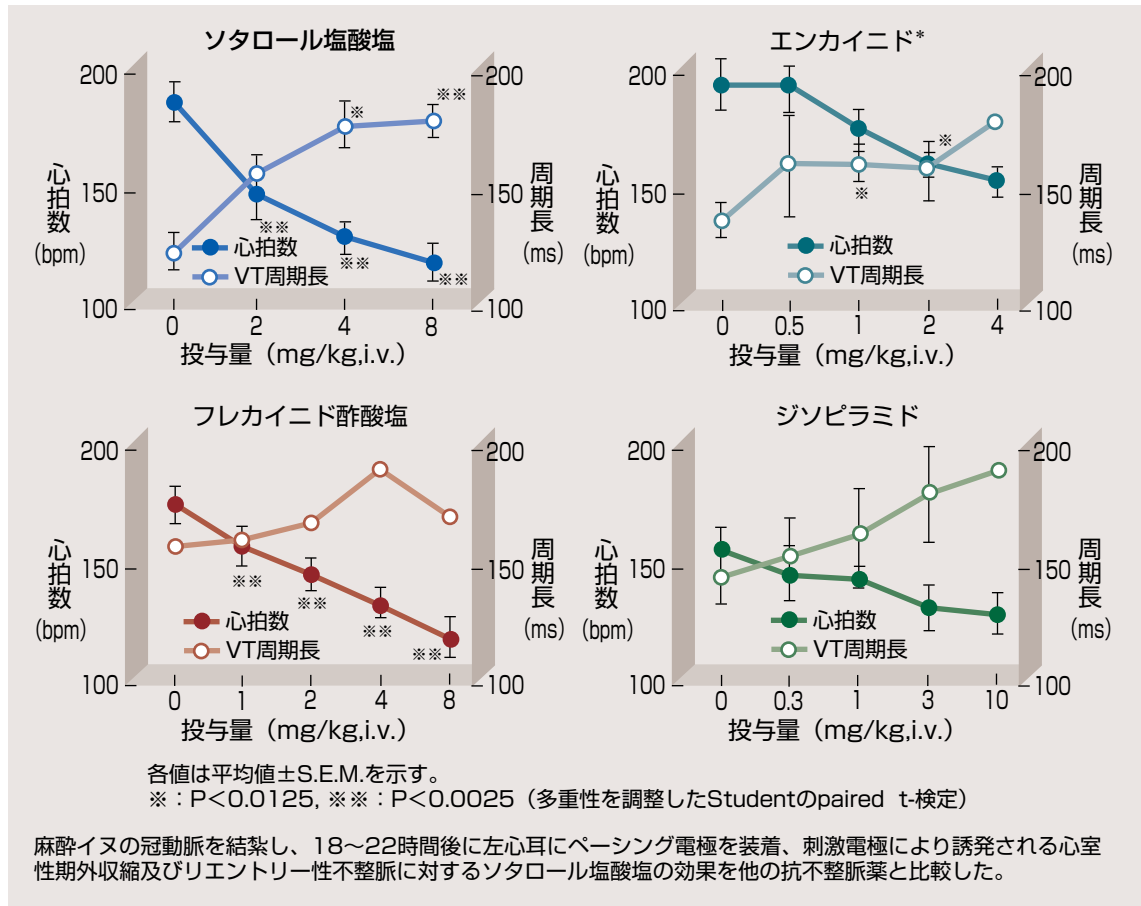
(社内資料)

抗不整脈作用

① イヌの心筋梗塞モデルにおける心室性不整脈に対する作用(イヌ, *in vivo*)⁹⁾

麻酔イヌの心筋梗塞モデルにおいて、ソタロール塩酸塩は電気刺激によるリエントリー性心室性頻拍を著明に抑制した。

図 16 心拍数及び心室頻拍の周期長に対する効果の比較

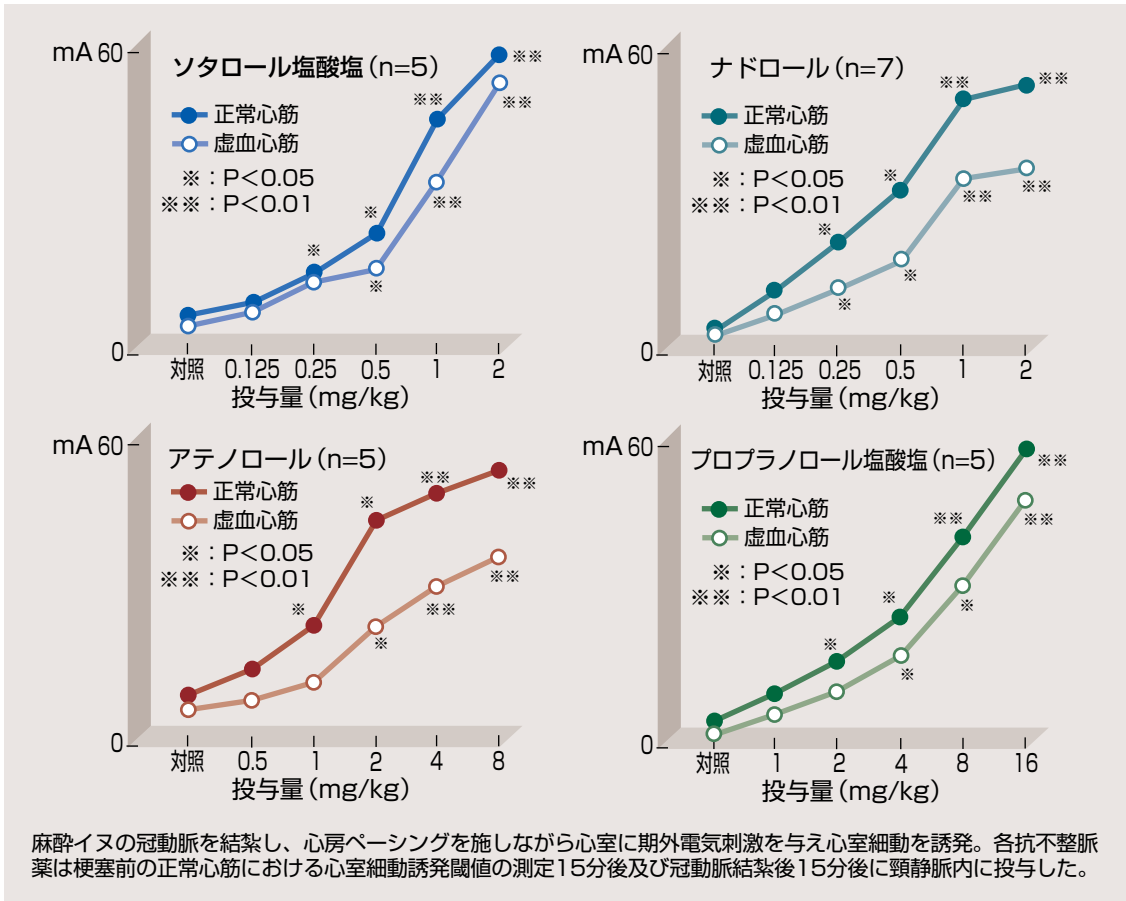


*本邦では未承認医薬品である。

②麻酔イヌの心室細動抑制作用(イヌ, *in vivo*)¹⁰⁾

麻酔イヌの心筋梗塞モデルにおいて、ソタロール塩酸塩は、他のβ遮断薬と同様、期外収縮により心室細動を誘発させるために要する閾値電流を用量依存的に上昇させた。

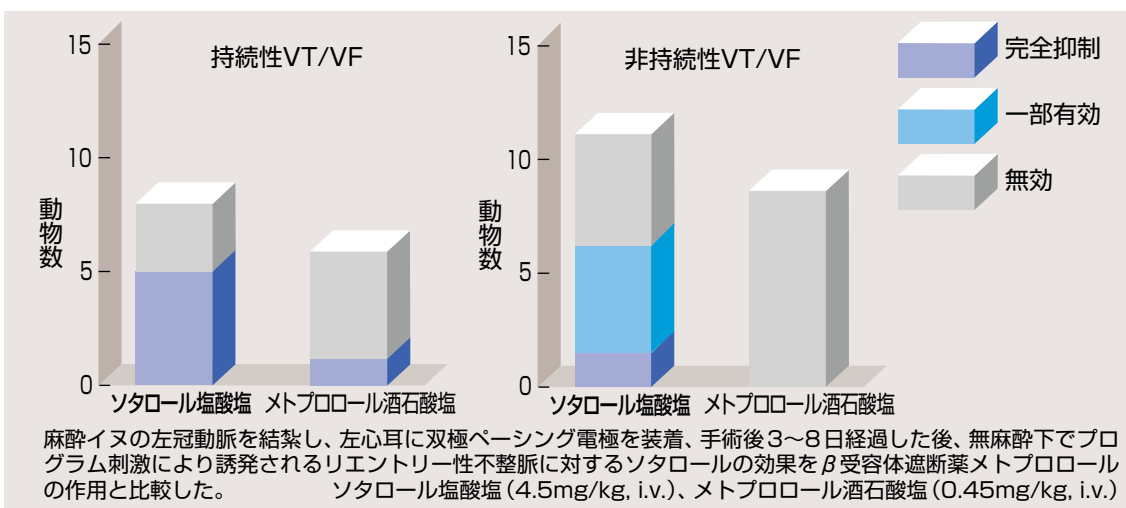
図 17 期外刺激により誘発される心室細動の発生に要する閾値電流



③イヌの心筋梗塞後期における心室性不整脈に対する作用(イヌ, *in vivo*)¹¹⁾

イヌの冠動脈結紮後3~8日後プログラム刺激により誘発されたりエントリー性心室性不整脈に対し、ソタロール塩酸塩は持続性頻拍の63%、非持続性頻拍の9%を完全に抑制し、メプロロール酒石酸塩に比べ有意(P < 0.01、 χ^2 -検定)に高い有効性を示した。

図 18 持続性及び非持続性頻拍に対するソタロール塩酸塩及びメプロロール酒石酸塩の作用の比較



β受容体遮断作用

ソタロール塩酸塩は*in vitro*の実験系においてβ₁、β₂受容体に対して非選択的結合活性を示した。また、*in vivo*におけるソタロール塩酸塩のβ遮断効力はプロプラノロール塩酸塩の1/8～1/16であった¹⁶⁾。ソタロール塩酸塩は局所麻酔作用、内因性交感神経刺激作用(ISA)を持たない。

①β受容体への結合親和性(モルモット, *in vitro*)²⁸⁾

モルモット心房におけるイソプロテレノール誘発頻拍に対し、ソタロール塩酸塩は50%阻害濃度(IC₅₀) 2×10^{-6} Mで抑制作用を示した。心臓(β₁)及び肺(β₂)における³H]-ジヒドロアルプレノールのβ受容体結合に対する阻害作用に差はみられなかった。

表19 イソプロテレノール誘発頻拍及び³H]-ジヒドロアルプレノール(³H]-DHA)のβ受容体への結合に対する作用

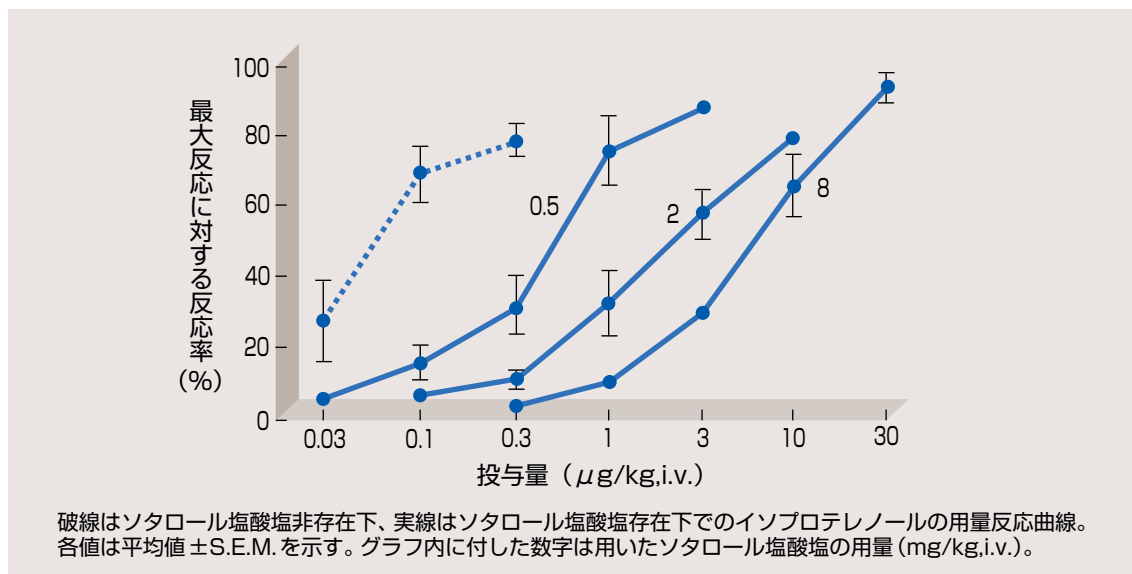
被験物質	<i>in vitro</i> モルモット心房		心臓		肺	
	IC ₅₀ (M)	n	Ki (M)	n	Ki (M)	n
溶媒(dd H ₂ O)	—	3	—	3	—	3
ソタロール塩酸塩	2×10^{-6}	4	8×10^{-7}	5	7.7×10^{-7}	3
プロプラノロール塩酸塩	2×10^{-8}	4	7.2×10^{-9}	5	6×10^{-9}	3

IC₅₀及びKi値は標準直線回帰分析により算出した。

②イソプロテレノール誘発心拍数増加に対する作用(イヌ, *in vivo*)¹²⁾

麻酔イヌにおいて、ソタロール塩酸塩はイソプロテレノールによる心拍数増加の用量反応曲線を用量依存的に右方へ移動させた。

図19 イソプロテレノール誘発心拍増加に対するソタロール塩酸塩の効果



③電気刺激及びイソプロテレノールによる心機能変化に対する作用(イヌ, *in vivo*)²⁹⁾

大動脈バイパス手術を施したイヌにおいて、ソタロール塩酸塩は電気刺激による心拍数増加を用量依存的に抑制した。同様にイソプロテレノールによる右心収縮力、心拍数、左心室 dp/dt の増加を用量依存的に抑制した。

図20 電気刺激による心拍変化に対するソタロール塩酸塩及びプロプラノロール塩酸塩の抑制作用

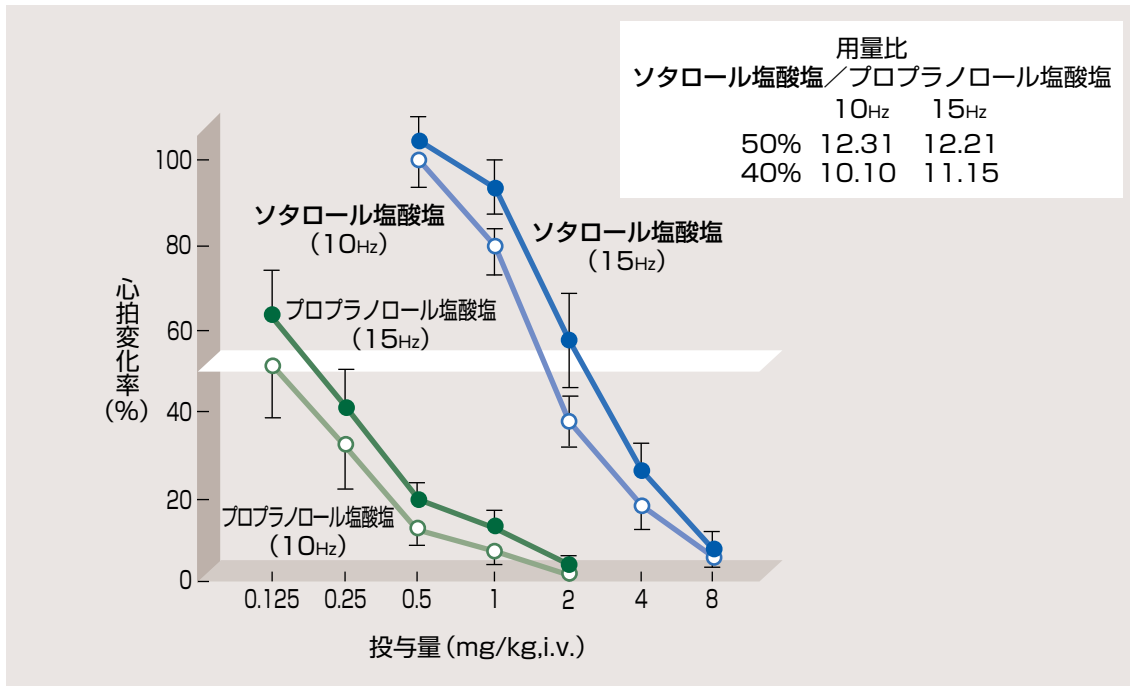
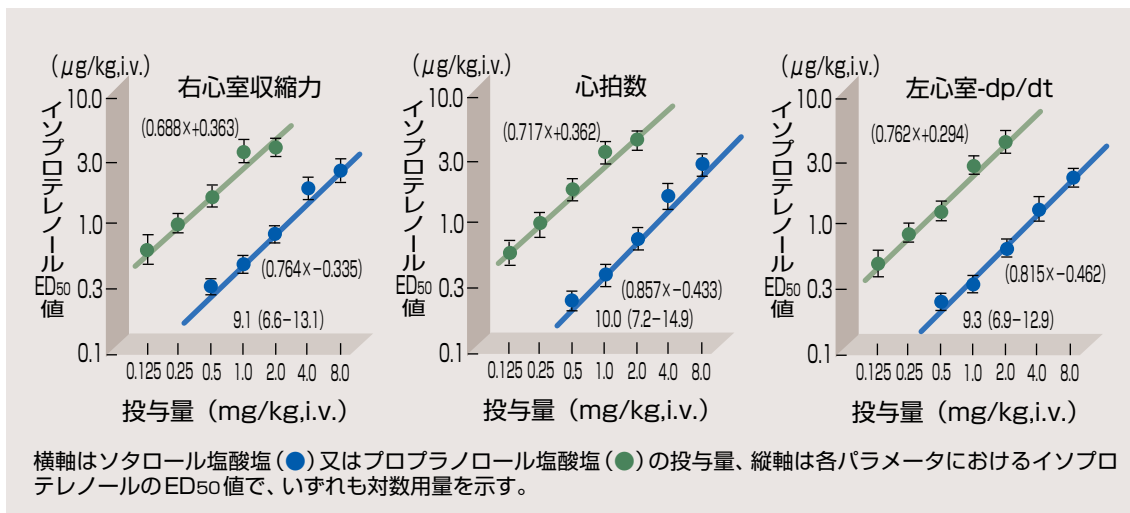


図21 イソプロテレノールによる心機能パラメータの変化に対するソタロール塩酸塩及びプロプラノロール塩酸塩の作用

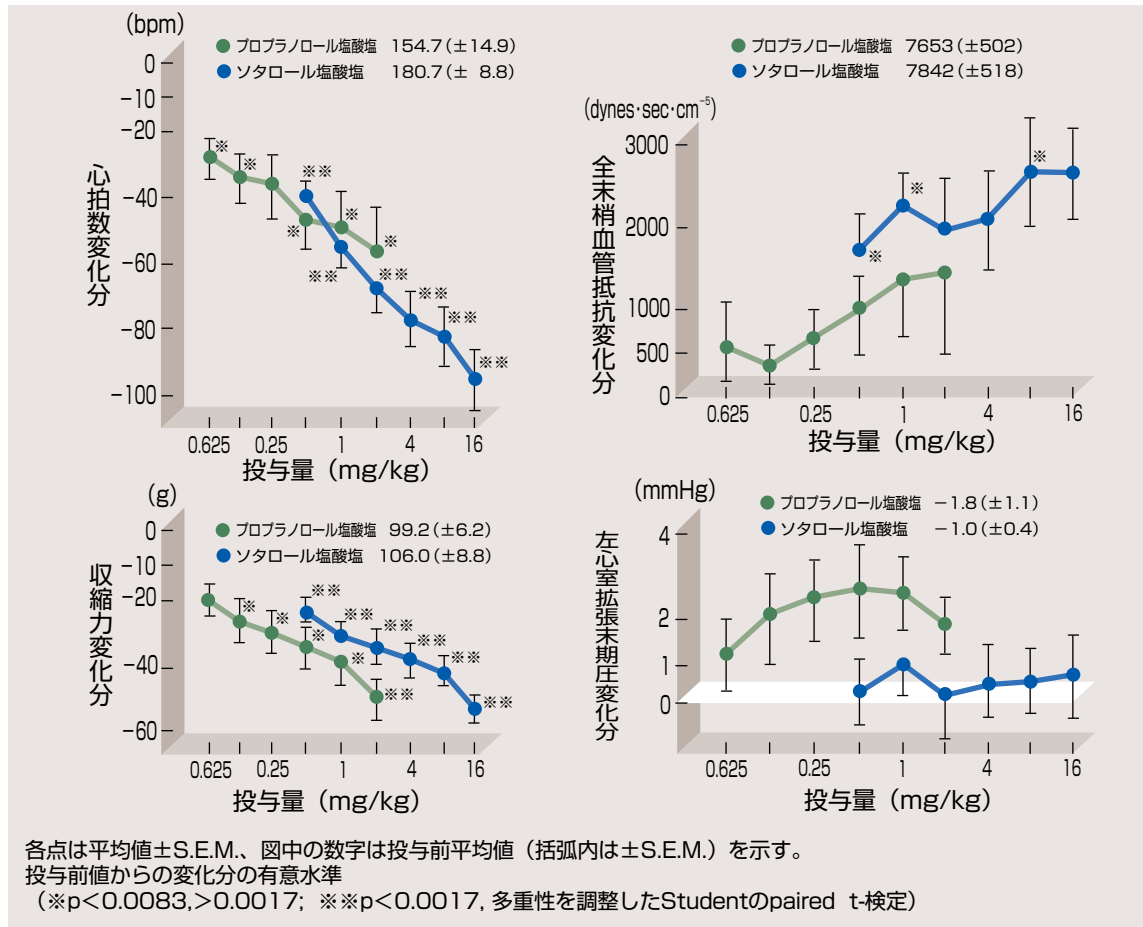


横軸はソタロール塩酸塩 (●) 又はプロプラノロール塩酸塩 (●) の投与量、縦軸は各パラメータにおけるイソプロテレノールの ED₅₀ 値で、いずれも対数用量を示す。

心行動態に及ぼす影響(イヌ, *in vivo*)¹⁴⁾

麻酔開胸イヌにおいて、ソタロール塩酸塩(0.5~16mg/kg 静脈内)は心拍数、心収縮力、収縮駆出期を減少させた。また平均動脈圧、大動脈血流量、左心室仕事量及び心室内圧上昇速度を低下させ、末梢抵抗を上昇させたが、1回拍出量、拍出仕事量及び左室拡張末期圧には明らかな影響を及ぼさなかった。

図22 血行動態及び心機能各種パラメータに対する作用



光学異性体の薬理作用^{10,12,14,15)}

ソタロール塩酸塩はラセミ体であり、2種の光学異性体 *d*-ソタロール塩酸塩及び *l*-ソタロール塩酸塩は、 β 受容体遮断活性においてそれぞれラセミ体の約1/500～1/10及び1/2～1/3の効力であったが、抗不整脈作用及び電気生理学的作用はほぼ同等であった。

表20 *d*-ソタロール塩酸塩及び *l*-ソタロール塩酸塩の各種試験における効力比較

試験項目	ソタロール塩酸塩	<i>d</i> -ソタロール塩酸塩	<i>l</i> -ソタロール塩酸塩
抗不整脈作用			
冠動脈結紮／再灌流不整脈(VT, VF)抑制	1	1～0.3	1
クロロホルム誘発心室性不整脈抑制	1	0.4	0.3
β 受容体遮断作用			
β_1 選択性(<i>in vitro</i> 受容体結合能)	1	0.002	0.4
β_2 選択性(<i>in vitro</i> 受容体結合能)	1	0.04	0.5
Iso誘発頻拍抑制(<i>in vitro</i>)	1	0.004	0.7
Iso誘発頻拍抑制(<i>in vivo</i> , pA ₂ 値)	1	0.073	1.6
Iso誘発降圧抑制(<i>in vivo</i> , pA ₂ 値)	1	0.081	3.2
電気生理学的作用			
心電図に対する作用			
QTc延長	1	0.5	1
有効不応期延長	1	1	1
活動電位持続時間延長作用(APD ₅₀)	1	1～1.5	1
(APD ₉₀)	1	2.2	0.7
作用する主な膜電流	Ik	Ik	Ik, Isi

表中の数字は投与用量を基準とし、ソタロール塩酸塩の効果を1とした場合の各異性体の相対効力を示した。

VT：心室頻拍、VF：心室細動、Iso：イソプロテレノール

一般薬理¹⁶⁾

(1)一般症状及び行動

マウス及びラットにおいて、高用量(マウス250mg/kg以上、ラット1,000mg/kg)で眼瞼下垂、鎮静、鎮痛作用などが認められた。

(2)中枢神経系

マウスにおいて500mg/kg以上で体温低下、1,000mg/kgで自発運動量及び酢酸ライジンGを抑制した。ラットでは麻酔、痙攣誘発作用を示さなかった。

(3)体性神経系

マウスに1,000mg/kgまで投与しても筋弛緩作用は示さなかった。

(4)自律神経系

モルモット摘出回腸に対して 10^{-3} Mまで直接作用を示さず、アセチルコリン及びヒスタミン収縮を 10^{-3} M、塩化バリウム収縮を 10^{-4} Mで抑制した。

(5)呼吸・循環器系

10mg/kg以上の投与で麻酔ウサギの血圧を低下させたが、投与終了30分後で前値に回復した。10～20mg/kgの投与で投与終了後60分まで心拍数を低下させた。また10mg/kg以上の投与で心電図R波の増高、R-R間隔の延長が認められた。これらの作用はソタロール塩酸塩の β 受容体遮断作用によるものと考えられた。呼吸に対しては明らかな影響を及ぼさなかった。

(6)消化器系

500mg/kg以上でマウス小腸の腸管内輸送を抑制した。

(7)水及び電解質代謝

ラットにおいて、500mg/kg以上で K^+ 排泄量を増加、pH値を低下させた。1,000mg/kgで K^+ 及び Cl^- 排泄量、尿量を増加させ、pH値を低下させた。

毒性

(1)急性毒性(LD₅₀)¹⁷⁾

LD₅₀ (mg/kg)

	マウス(♂)	ラット(♂)	ウサギ(♂♀)	イヌ(♂♀)
経口	2600	3450	1000	—
腹腔内	670	680	—	330

(2)亜急性・慢性毒性^{18,19)}

ラットに1又は12ヵ月経口投与した試験では、高用量投与群で死亡、外陰部周囲の汚れ、眼瞼下垂、体重増加抑制、尿量増加、心臓・副腎重量増加、子宮重量の減少が認められた。無毒性量は1ヵ月で雄771mg/kg/日、雌1057mg/kg/日、12ヵ月で雄193mg/kg/日、雌264mg/kg/日と推定された。

イヌに13週間又は12ヵ月経口投与した試験では、心拍数低下、収縮期血圧の低下がみられた。無毒性量は13週で45mg/kg/日以上、12ヵ月で15mg/kg/日以上と推定された。

(3)生殖発生毒性^{20,21,22,23)}

ラットの交配前及び妊娠初期投与では、1500mg/kg/日で母動物の黄体数、着床数、生存胎児数が減少した。器官形成期投与では735mg/kg/日で着床後死亡率が上昇し、生存胎児数及び出生児数の減少、出生率の低下、生後4日の生存率の低下がみられた。周産期及び授乳期投与では母動物の生殖能及び次世代(F1)の発生には影響がみられなかった。ウサギの器官形成期投与では、180mg/kg/日で母動物の流産が観察され、着床後死亡率の上昇と生存胎児数の減少、第13肋骨の発現率上昇がみられたが、120mg/kg/日以下では影響はみられなかった。F1ラットの行動学的検索では960mg/kg/日で学習能力・記憶の保持、自発運動量及び情動性に影響はみられなかった。

(4)抗原性、変異原性、がん原性²⁶⁾

モルモットの全身アナフィラキシー及び受動皮膚アナフィラキシー反応の検討ではソタロール塩酸塩の抗原性は認められなかった。

復帰突然変異試験、小核試験及びDNA障害性試験のいずれにおいても変異原性は陰性であった。

マウス及びラットの2年間のがん原性試験では、ソタロール塩酸塩投与に関連する腫瘍の発生は認められなかった。

製剤の安定性

ソタコール錠80mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
苛酷試験	加熱 (60℃)	2,4,6週	無包装	水分減少が認められた。	化学的には安定で、含量の低下及び分解物量の増加は認められなかった。
	加湿 (25℃+93%RH)	1,2,3ヵ月		吸湿、外観変化(帯微白色)、硬度低下、崩壊時間短縮・溶出遅延傾向が認められた。	
	曝光 (白色蛍光灯下)	60,120,180万Lux・hr		変化なし	
加速試験	40℃+75%RH	1,3,6ヵ月	PTP	吸湿、外観変化(帯微白色)、硬度低下、崩壊時間短縮が認められたが化学的には安定で、含量の低下及び分解産物量の増加は認められなかった。	変化なし
	30℃+60%RH	3～12ヵ月			
長期保存試験	25℃+60%RH	3～36ヵ月	PTP	変化なし	

ソタコール錠40mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
加速試験	40℃+75%RH	1,3,6ヵ月	PTP	吸湿、外観変化(帯微白色)、硬度低下、崩壊時間短縮が認められたが化学的には安定で、含量の低下及び分解産物量の増加は認められなかった。	変化なし
	30℃+60%RH	3～12ヵ月			
長期保存試験	25℃+60%RH	3～36ヵ月	PTP	変化なし	

承認条件

- (1)医療機関に対し、本剤の投与対象となる患者の選択に関し、必要な情報提供を確実にすること。
- (2)今後、再審査期間中において、国内症例が十分集積されるまでの間は、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- (3)本剤の有効性を確認するため、適切な計画による市販後の特別調査を実施し、その成績を再審査の申請資料として提出すること。

関連情報

包 装：ソタコール錠40mg / 140錠(PTP)
 :ソタコール錠80mg / 140錠(PTP)
 薬 価 基 準：収載
 承 認 番 号：ソタコール錠40mg：21000AMY00243000
 ソタコール錠80mg：21000AMY00244000

承認年月日：1998年9月30日

再審査期間：10年

製造販売元： Bristol-Myers 株式会社

引用文献

[文献請求番号]

- 1) 加藤和三 他:臨床医薬, 14(14):2603(1998) CV98-100
- 2) 社内集計資料
- 3) Mason, J.W. et al.:N. Engl. J. Med., 329(7) : 452(1993) CV93-014
- 4) 木村雅彦 他:臨床医薬,11(12) : 2521(1995) CV95-013
- 5) Blair, A. D. et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 29(4) : 457(1981) CV81-002
- 6) 清水孝容 他:薬物動態, 10(4) : 547(1995) CV95-014
- 7) O'Hare M. F. et al.:Br. J. Obstet. Gynaecol., 87 : 814(1980) CV80-003
- 8) Hanyok J. J.:Am. J. Cardiol., 72 : 19A(1993) CV93-020
- 9) Gomoll A. W. et al.:Arzneimittelforschung, 37(11) : 787(1987) CV87-001
- 10) Patterson E. et al.:Pharmacology, 28 : 121(1984) CV84-003
- 11) Cobbe S. M. et al.:Circulation, 68(4) : 865(1983) CV83-001
- 12) Gomoll A. W. et al.:Eur. J. Pharmacol., 132 : 123(1986) CV86-003
- 13) Carmeliet E.:J. Pharmacol. Exp. Therap., 232 : 817(1985) CV85-004
- 14) Gomoll A. W. et al.:Advances in beta-adrenergic blocking therapy-sotalol. CV74-001
A. G. Snart, ed., Excerpta Medica (Amsterdam), Vol.1, 6-12(1974)
- 15) Lathrop D. A. et al.:Can. J. Physiol. Pharmacol., 63(12) : 1506(1985) CV85-002
- 16) 天野 学 他:基礎と臨床, 29(14) : 3613(1995) CV95-016
- 17) 社内資料
- 18) 木村裕則 他:薬理と治療, 23(11) : 2895(1995) CV95-029
- 19) 木村裕則 他:薬理と治療, 23(11) : 2913(1995) CV95-030
- 20) 川西廣明 他:薬理と治療, 23(8) : 1995(1995) CV95-031
- 21) 五十嵐 章之 他:薬理と治療, 23(8) : 2007(1995) CV95-032
- 22) 川西廣明 他:薬理と治療, 23(8) : 2023(1995) CV95-033
- 23) 五十嵐 章之 他:薬理と治療, 23(8) : 2031(1995) CV95-034
- 24) 社内資料
- 25) Okine L. K. et al.:Toxicology Letters, 16 : 167(1983) CV83-002
- 26) Maura A. et al.:Drug Res., 35(11) : 1236(1985) CV85-003
- 27) 米国添付文書 CV97-072
- 28) 社内資料
- 29) Gomoll A. W. et al.:Arch. int. pharmacodyn., 205, 338(1993) CV73-001

文献請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー
Tel.0120-093-507

製造販売元

クリストル・マイアーズ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
新宿アイランドタワー

— [文献請求先] —

メディカル情報 TEL.0120-093-507