

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

不整脈治療剤

**ソタコール<sup>®</sup>錠40mg**  
**ソタコール<sup>®</sup>錠80mg**  
**SOTACOR<sup>®</sup> TABLETS**

剤 形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ソタロール塩酸塩として40mgまたは80mgを含有
一般名	和名：ソタロール塩酸塩（JAN） 洋名：Sotalol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：平成10年9月30日 薬価基準収載年月日：平成10年11月27日 発売年月日：平成11年1月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical">https://www.sandoz.jp/medical</a>

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処している。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

## 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯……………	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………	7
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名……………	9
(1) 和名……………	9
(2) 洋名……………	9
(3) 名称の由来……………	9
2. 一般名……………	9
(1) 和名(命名法)……………	9
(2) 洋名(命名法)……………	9
(3) ステム……………	9
3. 構造式又は示性式……………	9
4. 分子式及び分子量……………	9
5. 化学名(命名法)……………	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………	9
7. CAS登録番号……………	9
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質……………	10
(1) 外観・性状……………	10
(2) 溶解性……………	10
(3) 吸湿性……………	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……………	10
(5) 酸塩基解離定数……………	11
(6) 分配係数……………	11
(7) その他の主な示性値……………	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………	11
3. 有効成分の確認試験法……………	11
4. 有効成分の定量法……………	12
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形……………	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状……………	13
(2) 製剤の物性……………	13
(3) 識別コード……………	13
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等……………	13
2. 製剤の組成……………	13
(1) 有効成分(活性成分)の含量……………	13
(2) 添加物……………	13
(3) その他……………	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………	13
4. 製剤の各種条件下における安定性……………	14
5. 調整法及び溶解後の安定性……………	14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………	14
7. 溶出性……………	14
8. 生物学的試験法……………	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………	15
10. 製剤中の有効成分の定量法……………	15
11. 力価……………	15
12. 混入する可能性のある夾雑物……………	15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………	15
14. その他……………	15
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果……………	16
2. 用法及び用量……………	16
3. 臨床成績……………	17
(1) 臨床データパッケージ……………	17
(2) 臨床効果……………	17
(3) 臨床薬理試験……………	18
(4) 探索的試験……………	19
(5) 検証的試験……………	19
1) 無作為化並行用量反応試験……………	19
2) 比較試験……………	19
3) 安全性試験……………	19
4) 患者・病態別試験……………	19
(6) 治療的使用……………	20
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)……………	20
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要……………	20

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 22
2. 薬理作用…………… 22
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 22
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 22
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 31

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 32
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 32
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 32
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 32
  - (4) 中毒域…………… 35
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 35
  - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 36
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 36
  - (1) 解析方法…………… 36
  - (2) 吸収速度定数…………… 36
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 36
  - (4) 消失速度定数…………… 36
  - (5) クリアランス…………… 36
  - (6) 分布容積…………… 36
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 36
3. 吸収…………… 37
4. 分布…………… 37
  - (1) 血液-脳関門通過性…………… 37
  - (2) 血液-胎盤関門通過性…………… 37
  - (3) 乳汁への移行性…………… 37
  - (4) 髄液への移行性…………… 37
  - (5) その他の組織への移行性…………… 38
5. 代謝…………… 39
  - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 39
  - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種…………… 39
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合…………… 39

- (4) 代謝物の活性の有無及び比率…………… 39
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ…………… 39
6. 排泄…………… 39
  - (1) 排泄部位及び経路…………… 39
  - (2) 排泄率…………… 39
  - (3) 排泄速度…………… 39
7. トランスポーターに関する情報…………… 39
8. 透析等による除去率…………… 40

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 41
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 43
5. 慎重投与内容とその理由…………… 43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 45
7. 相互作用…………… 46
  - (1) 併用禁忌とその理由…………… 46
  - (2) 併用注意とその理由…………… 47
8. 副作用…………… 48
  - (1) 副作用の概要…………… 48
  - (2) 重大な副作用と初期症状…………… 48
  - (3) その他の副作用…………… 49
  - (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧…………… 50
  - (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度…………… 52
  - (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法…………… 52
9. 高齢者への投与…………… 53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 53
11. 小児等への投与…………… 53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 53

13. 過量投与	53	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
14. 適用上の注意	54	16. 各種コード	59
15. その他の注意	54	17. 保険給付上の注意	59
16. その他	54	X I . 文献	
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		1. 引用文献	60
1. 薬理試験	55	2. その他の参考文献	61
(1) 薬効薬理試験	56	X II . 参考資料	
(2) 副次的薬理試験	56	1. 主な外国での発売状況	62
(3) 安全性薬理試験	56	2. 海外における臨床支援情報	64
(4) その他の薬理試験	56	X III . 備考	
2. 毒性試験	56	その他の関連資料	65
(1) 単回投与毒性試験	56		
(2) 反復投与毒性試験	56		
(3) 生殖発生毒性試験	57		
(4) その他の特殊毒性	57		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	58		
2. 有効期間又は使用期限	58		
3. 貯法・保存条件	58		
4. 薬剤取扱い上の注意点	58		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	58		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	58		
(3) 調剤時の留意点について	58		
5. 承認条件等	58		
6. 包装	58		
7. 容器の材質	58		
8. 同一成分・同効薬	58		
9. 国際誕生年月日	59		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59		
11. 薬価基準収載年月日	59		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	59		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	59		
14. 再審査期間	59		

# I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ソタロール塩酸塩（ソタコール<sup>®</sup>）は1960年に米国ミードジョンソン社（現米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社）で合成された $\beta$ 受容体遮断作用と心筋カリウムチャネル遮断作用を併せ持つ抗不整脈薬である。

当初 $\beta$ 遮断薬として開発され、1974年英国で降圧薬として承認を取得して以来2006年10月現在世界56か国で高血圧症、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た。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Class III作用）を有することが明らかになり、 $\beta$ 受容体遮断作用（Class 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、心室頻拍あるいは心室細動など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。2019年9月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ株式会社）に承継された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)  $\beta$ 受容体遮断作用（Class II作用）とカリウムチャネル遮断作用（Class III作用）を併せもつ不整脈治療剤である。

$\beta$ 受容体遮断作用により交感神経活性亢進を抑制し、カリウムチャネル遮断作用により心筋活動電位の有効不応期を延長する。（VI.2.参照）

(2) 本剤は*d*-体、*l*-体の各異性体1：1からなるラセミ体である。

カリウムチャネル遮断作用は*d*-体、*l*-体それぞれがほぼ同等の効力を有し、 $\beta$ 受容体遮断作用は*l*-体の方が強い。（VI.2.参照）

(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心室頻拍や心室細動に対して高い有効性を示す。

用量設定試験(63.4%)、長期投与試験(61.0%)の改善率を示した。（V.3.参照）

(4) 国内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、主な症状は徐脈、心不全などの循環器症状（10.5%）、頭痛、立ちくらみなどの精神神経症状（7.2%）などであった。重大な副作用として、心室細動、心室頻拍、心不全、心拡大が認められた。（承認時集計）（VIII.8.参照）

(5) 外国での臨床試験において、心室頻拍性不整脈患者を対象とした大規模試験ESVEM試験<sup>2)</sup>で、不整脈再発率、心臓死率及び不整脈死率は有意に低かった。

副作用発現率は効果予測試験（16%）、長期投与試験（7%）

また、重大な副作用としてTorsades de pointesが報告された。（V.3.参照）

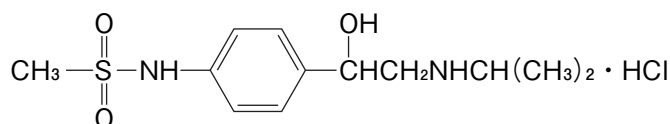


## II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名：ソタコール錠40mg  
ソタコール錠80mg  
(2) 洋名：SOTACOR TABLETS 40mg  
SOTACOR TABLETS 80mg  
(3) 名称の由来  
一般名の sotalol と心臓の意味の cor を合成し命名した。

2. 一般名 (1) 和名 (命名法)：ソタロール塩酸塩 (JAN)  
(2) 洋名 (命名法)：Sotalol Hydrochloride (JAN)  
(3) ステム：不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl  
分子量：308.82

### 5. 化学名 (命名法)

(±)-4-[(*RS*)-1-Hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methanesulfonanilide  
monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：MJ1999

### 7. CAS登録番号

959-24-0 (sotalol hydrochloride)      3930-20-9 (sotalol)

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末

#### (2) 溶解性

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。

ソタロール塩酸塩の各種有機溶媒に対する溶解度（20℃）

溶媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局の表現
水	2	溶けやすい
メタノール	5	溶けやすい
エタノール	29	やや溶けやすい
アセトニトリル	9,000	極めて溶けにくい
エーテル	11,000 以上	ほとんど溶けない

ソタロール塩酸塩の各種 pH 緩衝液に対する溶解度（20℃）

pH	溶解度 (mg/mL)
1	479
4	484
7	489
10	155
13	111

#### (3) 吸湿性

各種湿度下で4週間保存し重量変化を測定した結果、吸湿性はほとんど認められなかった。

吸湿性（25℃）

相対湿度 (% RH)	0	11	33	53	75	94
重量増 (%)	0.01	0.04	0.06	0.00	0.42	1.75

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

210℃付近で発泡（分解）しながら融解が観察されたが、融点は明確でなかった。

### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 8.14$  (メタンスルホンアミド)

$pK_{a2} = 9.83$  (アミン)

### (6) 分配係数

n-オクタノール／水系の分配係数は以下のとおりで、pH9でわずかにn-オクタノール層に分配された。

ソタロール塩酸塩の分配係数 (24℃)

pH	1.1	4.2	6.8	9.2	12.8
分配係数	0.00	0.01	0.02	0.19	0.00

### (7) その他の主な示性値

旋光性及び光学異性体

ソタロール塩酸塩は、不斉炭素を1個有するラセミ体であり、その水溶液及びエタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

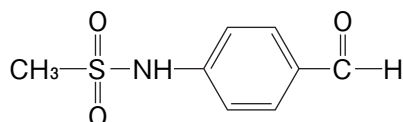
各種条件下におけるソタロール塩酸塩の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃, 75%RH	1年	気密容器	変化なし
40℃, 75%RH	6ヵ月	気密容器	変化なし
60℃	6週	シャーレ開放	外観上わずかに黄色味を帯びる傾向を示した他変化なし
25℃, 93%RH	3ヵ月	シャーレ開放	外観上わずかに固化し黄色味を帯びる傾向を示した他変化なし
白色蛍光灯	180万Lux・hr	シャーレ開放	変化なし

強制分解による生成物

溶液状態の加温 (60℃) 保存でわずかにアルデヒド体の生成が認められた。

アルデヒド体の構造式：



## 3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法 (極大吸収波長：194～198nm 及び 226～230nm)

赤外吸収スペクトル測定法 (標準品のスペクトルとの同一性で確認)

日局一般試験法 「塩化物の定性反応」で陽性を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより試験を行う

内標準溶液：カフェインの水／アセトニトリル混液（4：1）溶液（9→2000）  
（操作条件）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長238nm）

カラム：内径約4mm、長さ約30cmのステンレス管に10 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：1-オクタンスルホン酸ナトリウム1.08gを水約70mLに溶かした後、酢酸（100）10mLを加え、更に水を加えて800mLとし、アセトニトリル200mLを加える。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


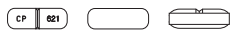
#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区 別：錠剤（素錠）

規 格：1錠中にソタロール塩酸塩40mgまたは80mgを含有する。

性 状：微青色でカプセル型の割線入りの素錠。

においはなく、味は苦い。

販売名	外観	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
ソタコール錠 40mg		約 10	約 3	約 3	約 0.1	CP 622
ソタコール錠 80mg		約 12	約 4	約 4	約 0.2	CP 621

#### (2) 製剤の物性

本剤は日局崩壊試験法により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード

ソタコール錠40mg CP 622

ソタコール錠80mg CP 621

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中ソタロール塩酸塩を40mgまたは80mg含有する。

#### (2) 添加物

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。

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（ソタコール錠）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃, 60%RH	3年	PTP包装	変化なし
30℃, 60%RH	1年	PTP包装	変化なし
40℃, 75%RH	6ヵ月	PTP包装	3ヵ月目で錠剤表面の光沢が低下、6ヵ月目で微青白色となり錠剤表面の光沢が低下したが含量低下及び分解物量の増加は認められなかった。
60℃	6週	シャーレ開放	変化なし
25℃, 93%RH	3ヵ月	シャーレ開放	1ヵ月目で微青白色となり、錠剤表面の光沢が低下 3ヵ月目で膨潤及びひび割れも認められたが含量低下及び分解物量の増加は認められなかった。
白色蛍光灯	180万Lux・hr	シャーレ開放	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

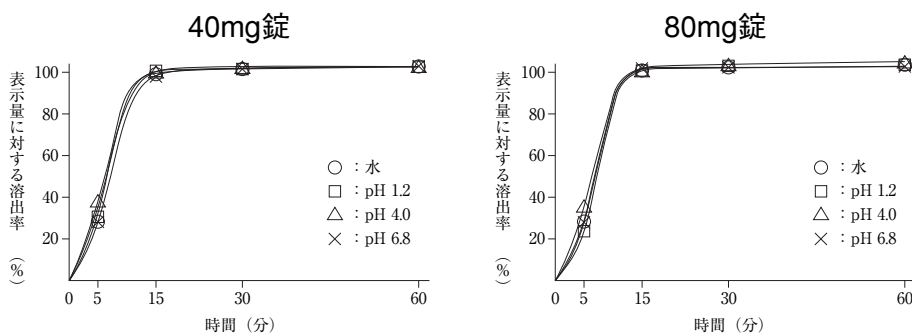
該当資料なし

7. 溶出性

試験法：日局一般試験法溶出試験法第二法（パドル回転数：毎分50回転）

試験液：水、pH1.2 pH4.0 pH6.8（900mL）

結果：いずれの試験液においても、15分以内にほぼ100%溶出した。



## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

試験法：薄層クロマトグラフィー

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：クロロホルム／メタノール混液（7：3）

検出法：紫外線照射（主波長：254nm）

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

試験法：液体クロマトグラフィー

内標準溶液：カフェイン溶液（9→5000）

（操作条件）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238nm）

カラム：内径約4mm、長さ約30cmのステンレス管に10 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液／アセトニトリル混液（23：2）

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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。

### 2. 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。



### 3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床効果

国内臨床試験成績<sup>1)</sup>

日本国内において、他の抗不整脈薬が無効あるいは副作用のため使用できなかった生命に危険のある再発性の頻脈性不整脈（心室頻拍、心室細動）患者を対象とした臨床試験を実施し、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以下のとおりであった。

試験名	疾患名	有効率
用量設定試験	心室細動	60.0% (3/5)
	心室頻拍	63.6% (42/66)
	合計	63.4% (45/71)
長期投与試験	心室細動	80.0% (4/5)
	心室頻拍	59.3% (32/54)
	合計	61.0% (36/59)

( ) : 改善以上の症例数 / 対象症例数

海外臨床試験成績<sup>2)</sup>

海外において無作為臨床試験 [Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) 試験] が実施され、再発性心室細動及び持続性心室頻拍患者486例に本剤並びに他の抗不整脈剤が順次投与され、効果が予測可能と判断された296例に対しその有効な薬剤の長期投与を行い、その間の不整脈の再発及び死亡等が比較検討された。本剤の1年累積不整脈再発率は20%と最も低く、また6.2年間の追跡期間中の累積不整脈再発率、死亡のリスクについても他の投与群の合計に比べ低値を示した。

### (3) 臨床薬理試験<sup>3)</sup>

#### 1) 単回経口投与試験

健常成人男子 18 名に対して本剤を空腹時単回経口投与 (40mg、80mg、160mg) 及び食後単回経口投与 (80mg) した結果は以下のとおりであった。

項 目	内 容
心電図所見	12 誘導心電図：QT、QTc 及び RR 間隔は投与前と比較し、投与後 2～4 時間まで有意な延長が認められた。P 幅、PQ 及び QRS については大きな変化は認められなかった。 24 時間連続心電図：特記すべき所見なし。 心エコー：特記すべき所見なし。
血圧・脈拍	血圧：臥位における収縮期血圧は 80mg、160mg 投与後 8 時間まで、拡張期血圧は 3 用量とも投与後 8～12 時間まで有意な低下が認められた。 脈拍：臥位における脈拍数は 3 用量とも投与後 4 時間まで、有意な減少が認められた。
随伴症状	12 例中 4 例 (5 件) に以下の症状がみられたが、いずれも軽度の一過性のもので、本剤との関連性については、立ちくらみ様症状は「なし」、他の症状は「不明」とされた。 頭痛 2 件 (80mg)、頭重感 1 件 (80mg)、立ちくらみ様症状 1 件 (40mg)、頭がボーとする感じ 1 件 (80mg)
臨床検査値異常	本薬投与に関連した異常変動は認められなかった。

#### 2) 反復経口投与試験

健常成人男子 6 名に対して本剤を 1 回 80mg、1 日 2 回、7 日間 (計 13 回) 反復経口投与した結果は以下のとおりであった。

項 目	内 容
心電図所見	12 誘導心電図：QT 及び RR 間隔は投与前と比較し、投与後 2～4 時間まで有意な延長が認められた。QTc、P 幅、PQ 及び QRS については大きな変化は認められなかった。 24 時間連続心電図：特記すべき所見なし。 心エコー：特記すべき所見なし。
血圧・脈拍	血圧：臥位において収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与期間中及び最終投与後は 30 時間まで有意な低下が認められた。 脈拍：臥位での脈拍は初回及び第 3 回、5 回、7 回投与後の 4 時間で、最終投与時では、2、4、6、8 及び 36 時間後で有意な減少が認められた。
随伴症状	6 例中 1 例に軽度の軟便がみられたが、本剤との関連性については「なし」と判断された。
臨床検査値異常	4 例に GPT の上昇が認められたが、本薬との関連性は「なし」と判断された。

#### (4) 探索的試験<sup>1)</sup>

用量設定試験は、生命に危険のある再発性の心室頻拍及び心室細動を有する患者89名を対象に米国での承認用量を参考に80mg/日、160mg/日、320mg/日の3用量を用いて3～6週間投与し至適用量について検討した結果、改善度解析対象例71例において、全般改善度における改善率は規定以外の用量を用いた少数例を除いて、80mg/日で71.4% (10/14例)、160mg/日で65.6% (21/32例)、320mg/日で64.7% (11/17例) と用量間に大きな違いはなかった。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

未実施

##### 2) 比較試験

未実施

##### 3) 安全性試験<sup>1)</sup>

用量設定試験において本剤が有効で忍容性に問題のない症例を対象に、原則として用量設定試験で至適用量と判断された用量で6ヵ月間投与し安全性を検討した結果、解析対象例63例中9例 (14.3%) に副作用がみられ、主なものは用量設定試験と同様、除脈 (2例)、立ちくらみ (2例) などであり、いずれも減量あるいは中止等により、消失、改善あるいは軽減し、不可逆的なものはみられなかった。また、投与期間に依存して副作用の発現率が増加する傾向もみられなかった。

##### 4) 患者・病態別試験

未実施

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

#### 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行うこと。
- ② 今後、再審査期間中において、国内症例が十分収集されるまでの間は、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。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

#### 実施予定の調査の内容

##### ① アンケート調査

本調査の目的は投与対象となる患者の選択に当たり、本剤の効能・効果が厳密に守られているかどうかを確認するため、市販後開始直後から納入された施設の担当医師に対して聞き取り調査を実施する。

目標収集症例は100例とし、目標収集症例数に達した時点で終了する。

本調査はアンケート調査で「公正競争規約運用基準Ⅲ－4の第4その他医学、薬学調査・研究等の（2）アンケート調査」を厳守して実施する。

##### ② 使用成績調査

本調査の目的は未知の副作用の検出、使用実態化での副作用発現頻度、有効性、安全性に影響を与える要因について検討する。調査方法は対象患者数等が少ないと考えられるので、可能な限り全ての納入施設に対して調査を依頼し、調査期間中可能な限り全ての投与症例を収集する全例調査方式とする。

観察期間は6ヶ月、目標症例数は1000症例とし、調査期間は10年間とする。

③ 特別調査

本調査は承認時に症例数の少なかった長期投与症例について、効能・効果及び禁忌等の適格条件と合致した対象患者を厳密に選定して、安全性及び有効性について検討する。

観察期間は3年間、1年毎に評価し、目標症例数は100症例とする。

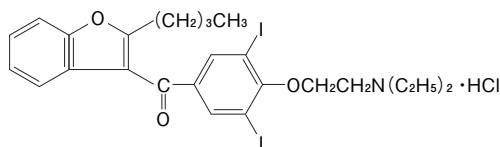
また、上記の対象患者を選定できる施設を登録し、投与開始後1ヶ月以内に症例を登録する中央登録方式で実施する。

使用成績調査とは平行して実施し、調査期間は6年間とする。

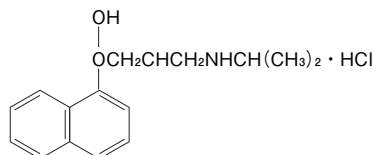
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- 1) カリウムチャンネル遮断薬（アミオダロン）
- 2)  $\beta$  受容体遮断薬（プロプラノロール等）



アミオダロン塩酸塩の構造式



日本薬局方プロプラノロール塩酸塩の構造式

### 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序

本剤は、非選択的なアドレナリン作動性  $\beta$  受容体遮断作用（Class II 作用）を示すと同時に、心筋の活動電位を形成するカリウム電流を選択的に抑制することによって活動電位持続時間を延長させ、その結果として不応期延長作用（Class III 作用）を示す。これら2つの作用により心臓不整脈を抑制する。

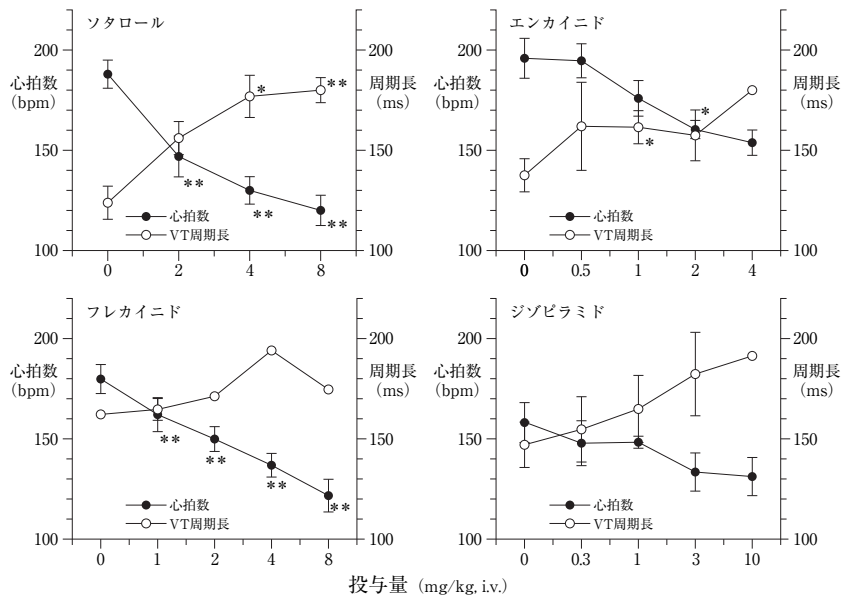
### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 抗不整脈作用

##### ① 24時間梗塞モデルにおける心室性不整脈に対する作用（イヌ）<sup>4)</sup>

刺激電極により誘発される心室性期外収縮及びリエントリー性不整脈に対する作用を検討した結果、本薬の累積静脈内投与（2～8mg/kg）により、心拍数を減少させたが、心室性の期外拍動に対する抑制作用は弱く、リエントリー性心室頻拍の抑制に対しては著効を示した。

## 心拍数および心室性頻拍の周期長に対する作用

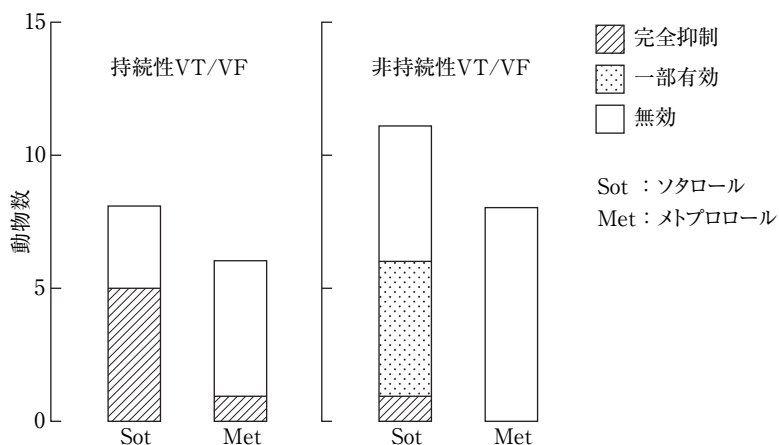


各値は平均値±S.E.M.を示す。  
 \* :  $p < 0.0125$     \*\* :  $p < 0.0025$  (多重性を調整したStudentのpaired t-検定)

## ② 心筋梗塞後期における心室性不整脈に対する作用 (イヌ)<sup>5)</sup>

プログラム刺激により誘発されるリエントリー性不整脈に対する作用を検討した結果、本薬 (4.5mg/kg) の静脈内投与により、持続性頻拍の63%、非持続性頻拍の9%を完全に抑制し、非持続性頻拍の45%に部分的な有効性を示した。

## 持続性および非持続性頻拍に対する作用の比較



③ 心室細動抑制作用 (イヌ)<sup>6)</sup>

期外電気刺激を与えて誘発される心室頻拍及び心室細動に対する作用を検討した結果、本薬の静脈内投与 (0.125 ~ 2mg/kg) により、心筋の正常領域及び急性梗塞領域ともに心室細動誘発閾値を上昇させた。

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

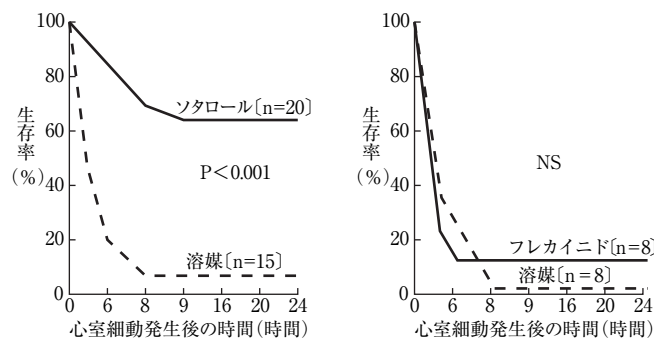
ソタロール (n=5) mg/kg	Control	0.125	0.25	0.5	1	2
VFT-N (mA)	6.4±0.9	9±3	16±4*	24±9*	47±14**	60±0**
VFT-I (mA)	5.2±1.8	8±6	15±7	17±3*	34±14**	55±5**
ナドロール (n=7) mg/kg	Control	0.125	0.25	0.5	1	2
VFT-N (mA)	5.7±2.0	13±4	22±9*	32±9*	51±14**	55±12**
VFT-I (mA)	3.4±1.3	8±5	13±7*	19±8*	34±16**	37±11**
アテノロール (n=5) mg/kg	Control	0.5	1	2	4	8
VFT-N (mA)	7.0±4.2	13±5	22±3*	45±16*	50±15**	55±11**
VFT-I (mA)	4.6±1.3	7±4	10±3	22±10*	30±12**	37±19**
プロプラノロール (n=5) mg/kg	Control	1	2	4	8	16
VFT-N (mA)	4.8±1.1	10±4	17±7*	26±5*	42±7**	60±0**
VFT-I (mA)	2.2±0.8	7±5	12±7	18±5*	32±10*	49±9**

VFT-N : 正常心筋で測定された心室細動の発生閾値電流  
 VFT-I : 虚血心筋で測定された心室細動の発生閾値電流  
 表中の値は平均値± S.E.M.を示す  
 \* : P < 0.05  
 \*\* : P < 0.01 (分散分析)

④ 心室細動及び心臓突然死に対する作用 (イヌ)<sup>7), 8)</sup>

プログラム電気刺激を与えて誘発される心室頻拍 (心室頻拍モデル) 及び心室細動 (心臓突然死モデル) に対する作用を検討した結果、本薬 (2 ~ 8mg/kg) の静脈内投与により、心室性頻拍の発生を抑制し、心臓突然死モデルにおいては24時間の総生存率を上昇させた。

心臓突然死モデルにおける24時間の生存率の比較



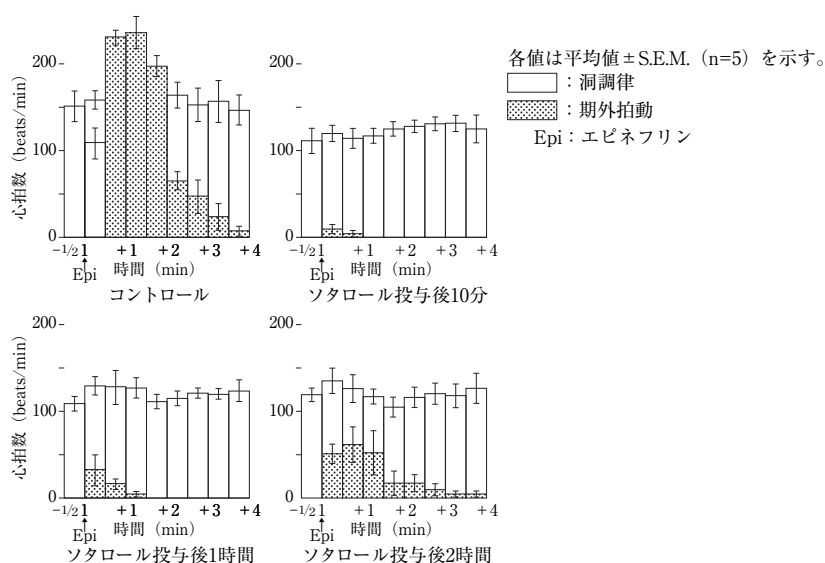
ソタロール2mg/kg (i.v. n=7) 又は8mg/kg (i.v. n=13) 投与後の総生存率及びフレカイニド2mg/kg (i.v. n=8) 投与後の生存率を示す。  
 p<0.001 (Fisherの直接確率計算)、NS: 有意差なし



⑤ エピネフリン誘発心室性不整脈に対する作用 (イヌ)<sup>9)</sup>

エピネフリン誘発心室性不整脈に対する作用を検討した結果、本薬 (2mg/kg) の静脈内投与は単源性あるいは多源性の心室頻拍を有意に抑制した。

エピネフリン誘発心室性不整脈に対する作用



2)  $\beta$  受容体遮断作用

①  $\beta$  受容体への結合親和性 (モルモット in vitro)<sup>27)</sup>

イソプロテレノール誘発頻拍に対する作用及び [<sup>3</sup>H]-ジヒドロアルプレノロールの  $\beta$  受容体への結合に対する本薬の作用を検討した結果、 $2 \times 10^{-6}$  M ( $IC_{50}$ ) の濃度でイソプロテレノール誘発頻拍を抑制し、 $\beta_1$  受容体 (心臓) 及び  $\beta_2$  受容体 (肺) に対する選択性は認められなかった。また、 $\beta$  受容体遮断活性はプロプラノロールの約 1/100 であった。

$\beta$  受容体への結合に対する作用

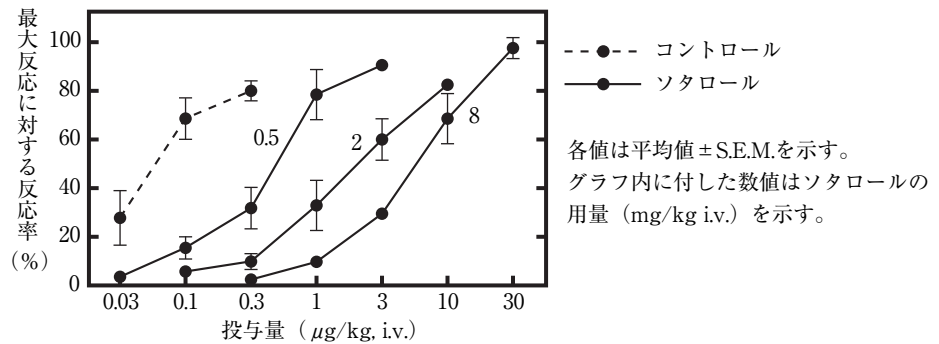
被験物質	in vitro		
	モルモット心臓	心臓	肺
	$IC_{50}$ (M)	Ki (M)	Ki (M)
溶媒 (dd H <sub>2</sub> O)	—	—	—
ソタロール	$2 \times 10^{-6}$	$8 \times 10^{-7}$	$7.7 \times 10^{-7}$
プロプラノロール	$2 \times 10^{-8}$	$7.2 \times 10^{-9}$	$6 \times 10^{-9}$

$IC_{50}$  及び Ki 値は標準直線回帰分析により算出 (社内資料)

②  $\beta$  受容体遮断作用 (イヌ)<sup>10)、11)</sup>

イソプロテレノール誘発の心拍増加及び降圧効果に対する拮抗作用を検討した結果、本薬 (0.5 ~ 8mg/kg) の静脈内投与は心拍増加及び降圧作用の用量反応曲線を右方へ平行移動させた。

イソプロテレノール誘発心拍増加に対するソタロールの効果



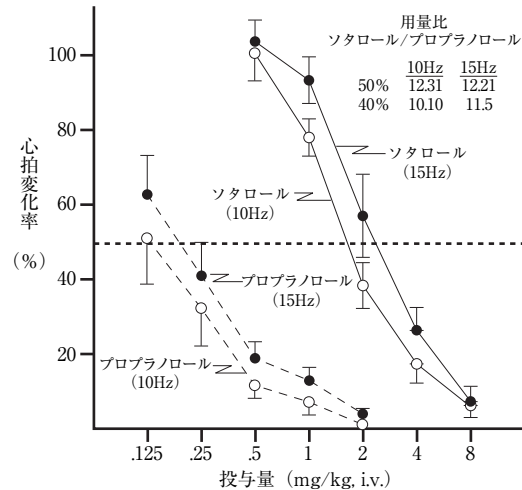
また、電気刺激による心拍増加並びにイソプロテレノール静脈内投与により誘発される心拍 (HR)、右心室収縮力 (CF) 及び左心室内圧上昇速度 (LVdp/dt) の変化に対する本薬の拮抗作用を検討した結果、心拍上昇作用に対する本薬の抑制作用は用量比でプロプラノロールの1/8 ~ 1/16であり、イソプロテレノールによるCF、LVdp/dt、HRの増加を抑制した。

麻酔下のイヌにおけるイソプロテレノール誘発反応に対するソタロールの拮抗作用

	pA <sub>2</sub>	モル強度* (x10 <sup>-7</sup> M)
イソプロテレノール誘発心拍増加	6.59	2.56
イソプロテレノール誘発降圧	6.62	2.42

\* : モル強度は pA<sub>2</sub> 値の逆対数から算出した。

ペーシングによる心拍変化に対するソタロール及び  
プロプラノロールの抑制作用



麻酔イヌにおけるHR及びLVdp/dtに対するソタロールとプロプラノロールの作用の比較

試験条件	投与前からの変化率 (%)			
	ソタロール (8mg/kg)		プロプラノロール (1mg/kg)	
	HR	LVdp/dt	HR	LVdp/dt
自発心拍	44	18	22	26
一定ペーシング	—	22	—	34

3) 電気生理学的作用

① 心電図、心臓内刺激伝導時間及び有効不応期に対する作用

a) 心電図に対する作用 (モルモット)<sup>28)</sup>

血圧、心拍数並びにPR間隔、QRS幅及びQTcに対する本薬の作用を検討した結果、本薬 (2 ~ 8mg/kg) の静脈内投与で心拍を有意に減少させ、QTcを延長させた。また、PR間隔も延長傾向を示した。平均血圧の有意な低下は本薬8mg/kg投与時に認められた。

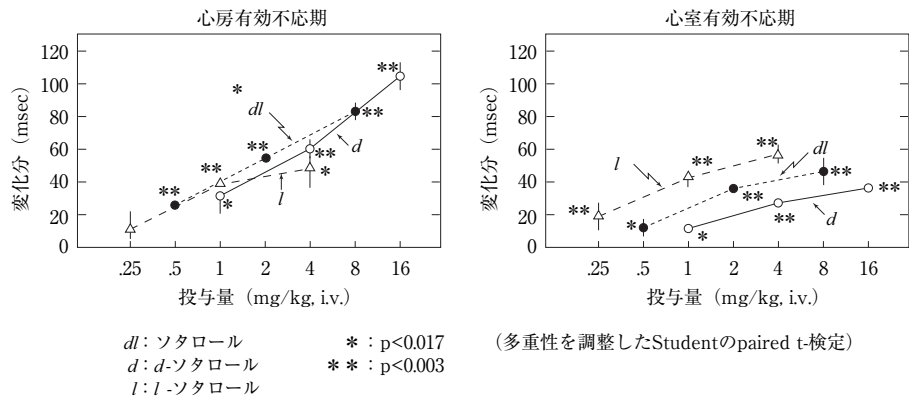
心電図に及ぼす各種抗不整脈薬の作用 (モルモット)

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 (2~8mg/kg iv)	低下 (8mg/kg)	減少	延長	不変	延長
アミオダロン (5~20mg/kg iv)	不変	減少	延長 (20mg/kg)	不変	短縮 (20mg/kg)
キニジン (5~10mg/kg iv)	低下	減少	延長	不変	延長
プロプラノロール (0.25~1mg/kg iv)	低下傾向 (1mg/kg)	減少	延長	不変	延長

b) 有効不応期に対する作用 (イヌ)<sup>10)</sup>

心房、心室における有効不応期に対する本薬の作用を検討した結果、本薬 (0.5 ~ 8mg/kg) を静脈内投与により、心室有効不応期 (V-ERP) 及び心房有効不応期 (A-ERP) を延長させた。

麻醉イヌの有効不応期に対する作用



② 活動電位に対する作用の機械的及び電気生理学的特徴 (イヌ)<sup>12)</sup>

発生張力、最大拡張期電位 (MDP)、活動電位振幅 (APA)、50及び90%再分極時の活動電位持続時間 (APD<sub>50</sub>及びAPD<sub>90</sub>)、及び活動電位の最大脱分極速度 (dv/dtmax) に対する本薬の作用を検討した結果、本薬 (10<sup>-8</sup> ~ 10<sup>-3</sup>M) の槽内投与は活動電位持続時間を濃度依存的に増加させ、心室筋に基本ペースンク (2Hz) で発生した張力を濃度依存的に増大したが、プルキンエ線維では低頻度刺激 (0.5 ~ 0.33Hz) 時にもみ発生張力を増大させた。一方、本薬はMDP、APA、オーバーシュート及びdv/dtmaxに有意な影響を及ぼさなかった。

心室筋及びプルキンエ線維におけるAPD<sub>50</sub>及びAPD<sub>90</sub>に対する作用

	心室小柱筋		プルキンエ線維	
	APD <sub>50</sub> (msec)	APD <sub>90</sub> (msec)	APD <sub>50</sub> (msec)	APD <sub>90</sub> (msec)
処置前	123.3 ± 4.5	174.2 ± 2.5	181.3 ± 11.6	260.0 ± 12.7
10 <sup>-6</sup> M (30min)	136.7 ± 6.0	178.3 ± 5.1	202.1 ± 9.1 *	287.1 ± 11.1 **
10 <sup>-5</sup> M (30min)	145.8 ± 4.9 *	190.0 ± 4.4	264.6 ± 47.8	367.9 ± 28.4 *
10 <sup>-4</sup> M (30min)	161.7 ± 3.5 **	214.2 ± 4.5 **	440.0 ± 47.4 *	475.4 ± 24.6 **
洗浄後	160.8 ± 2.0 **	218.3 ± 1.2 **	430.8 ± 45.9 *	500.0 ± 0.0 **
EC <sub>50</sub>	12.9 ± 7.2 μM	23.4 ± 5.8 μM	232.1 ± 40.0 μM	144.3 ± 13.0 μM

各値は平均値 ± S.E.M. (n=6) を示す。

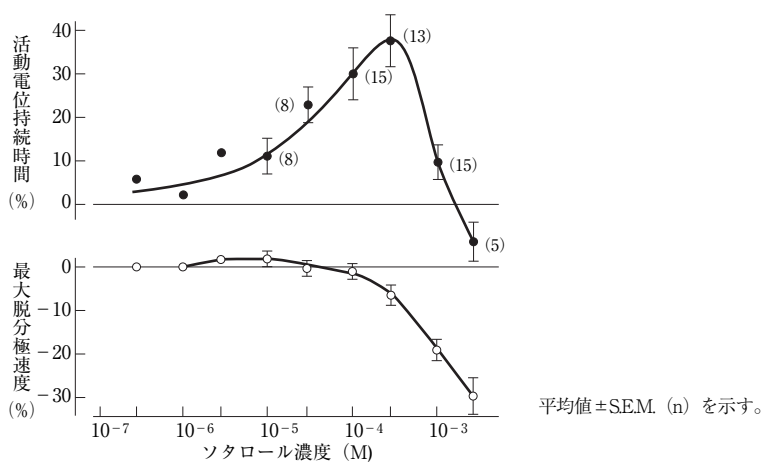
\* : p<0.01

\*\* : p<0.001 (Student の paired t-検定)

③ 膜電流に対する作用 (モルモット、ヒツジ、ウサギ)<sup>13)</sup>

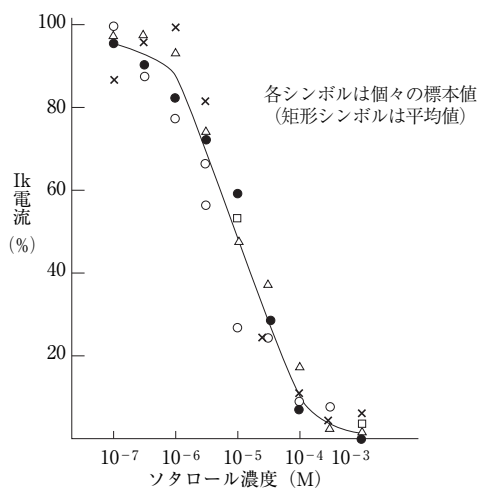
モルモット乳頭筋の活動電位に対する作用及びイオン電流に対する作用を検討した結果、本薬 $10^{-4}$ M以下の濃度で活動電位持続時間を延長させ、 $10^{-3}$ M以上の濃度では最大脱分極速度を減少させ、それに付随して二次的に活動電位持続時間を短縮させた。ヒツジ及びウサギのプルキンエ線維においても同様の作用が認められた。

活動電位持続時間及び最大脱分極速度に対する作用 (モルモット)



さらに、ウサギのプルキンエ線維を用いて膜電位固定法によりイオン電流に対する作用も検討した。本薬は $I_k$ を $10^{-5}$ Mで最大抑制の50%まで抑制し、 $10^{-4}$ Mでほぼ完全に抑制した。時間依存性外向きカリウム電流 ( $I_k$ ) の振幅に対する本薬の濃度反応相関を以下に示した。

時間依存性外向きK電流 ( $I_k$ ) の振幅に対する作用

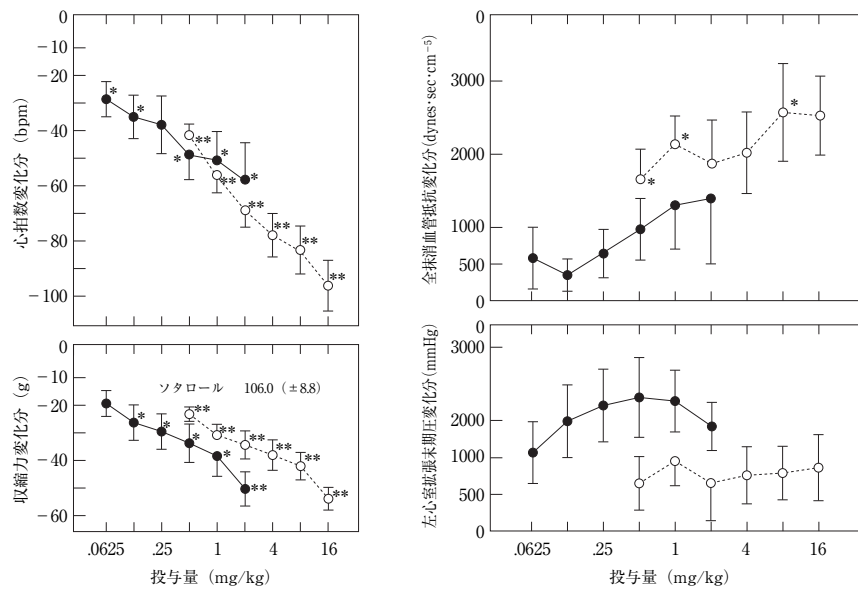


#### 4) 循環器系に対する作用

##### ① 心機能各種パラメータに及ぼす影響 (イヌ)<sup>11)</sup>

末梢血行動態及び心機能に対する本薬の作用を検討した結果、本薬(0.5mg ~ 16mg)の静脈内投与により収縮力、心拍数を減少させ、心拍に依存する心機能を抑制した。左心室拡張末期圧に対しては、不変かあるいは減少させた。

各種血行動態及び心機能各種パラメータに対する作用



各値は平均値±S.E.M. \* : p<0.0083 \*\* : p<0.0017 (多重性を調整したStudentのpaired t-検定)

5) 光学異性体の薬理作用<sup>10)、12)、13)、27)、29)、30)</sup>

本薬の光学異性体 *d*-sotalol 及び *l*-sotalol の各種試験における効力をラセミ体のソタロールと比較した。

*d*-ソタロール及び*l*-ソタロールの効力比較

試験項目	ソタロール	<i>d</i> -ソタロール	<i>l</i> -ソタロール
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
$\beta$ 受容体遮断作用			
$\beta_1$ 選択性 (in vitro 受容体結合能)	1	0.002	0.4
$\beta_2$ 選択性 (in vitro 受容体結合能)	1	0.04	0.5
Iso 誘発頻拍抑制 (in vitro)	1	0.004	0.7
Iso 誘発頻拍抑制 (in vivo, pA2値)	1	0.073	1.6
Iso 誘発頻拍抑制 (in vivo, pA2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 <sub>50</sub> )	1	1~1.5	1
(APD <sub>90</sub> )	1	2.2	0.7
作用する主な膜電流	I <sub>k</sub>	I <sub>k</sub>	I <sub>k</sub> , I <sub>si</sub>

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法<sup>3)</sup>

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

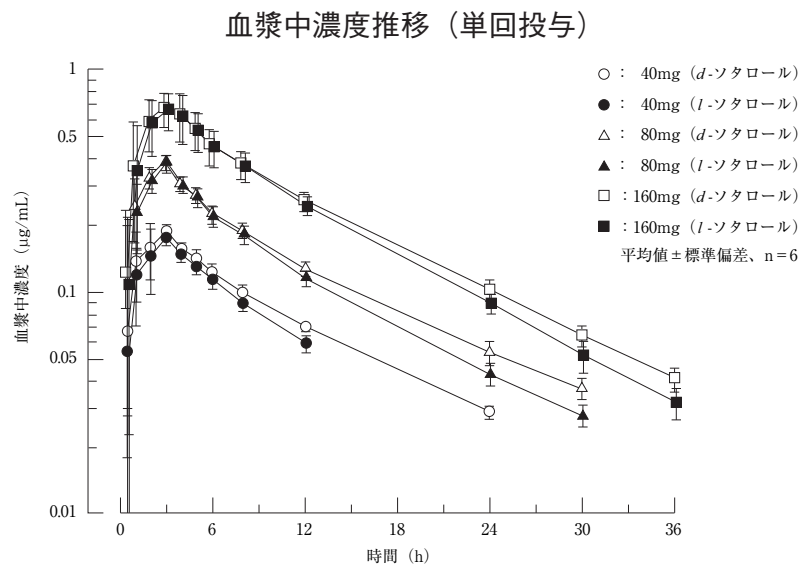
#### (2) 最高血中濃度到達時間

約3時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健常成人男子に本剤40、80及び160mgを単回経口投与したとき、*d*-及び*l*-ソタロール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<sub>max</sub>及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇し、*d*-及び*l*-ソタロールはともに線形性の薬物動態を示した。

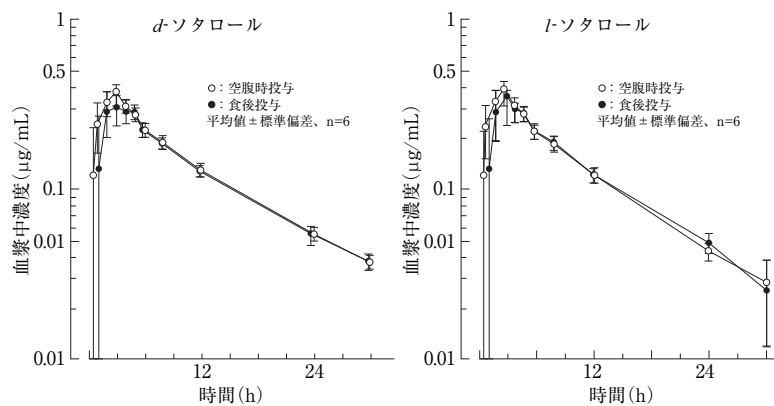




## 2) 食事の影響

健常成人男子に本剤80mgで絶食時及び非絶食時に単回経口投与した結果、すべてのパラメーターで有意差は検出されず、食事による影響を受けにくいものと考えられた。

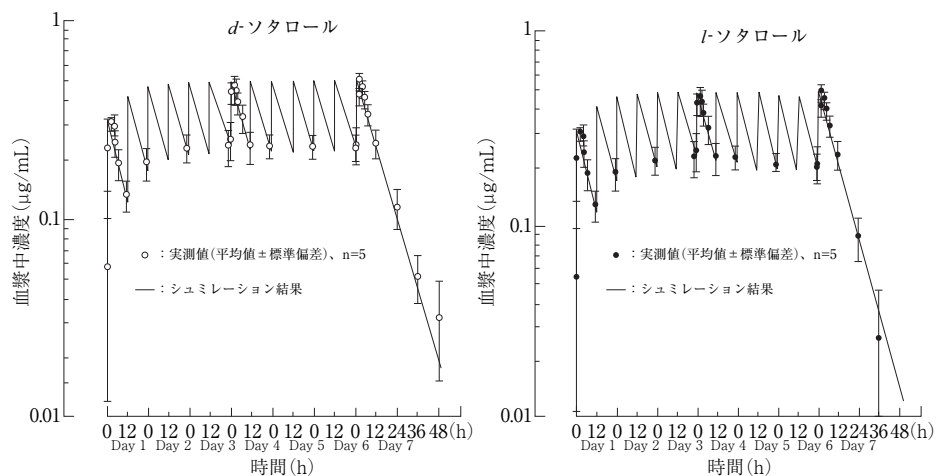
血漿中濃度推移（食事の影響）



## 3) 反復投与

健常成人男子に本剤80mgで1日2回、7日間（計13回）反復経口投与した結果、単回投与時の血漿中濃度と反復投与時の実測値はよく一致したことから、蓄積は生じないものと推定された。また、反復投与4日後には血中濃度は定常状態に達するものと考えられた。

血漿中濃度推移（反復投与）

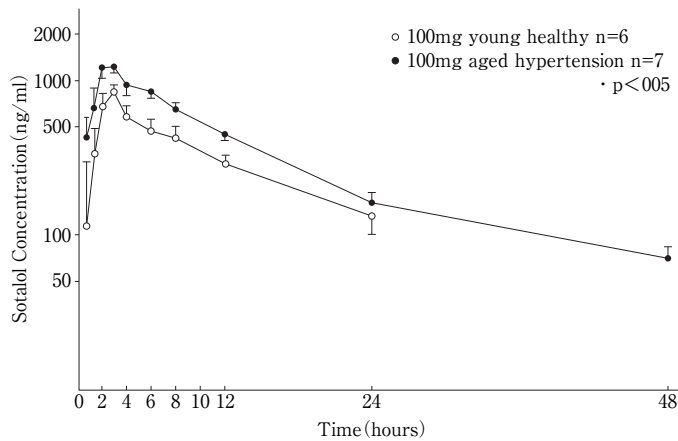


#### 4) 高齢者<sup>26)</sup>

高齢高血圧患者（60-74歳）と健常成人（19-35歳）にソタロール塩酸塩を160mg単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを示す。

高齢者群の血漿中濃度は健常成人群の血漿中濃度を常に上回り、高齢者の $T_{1/2}$ 、AUCは11.4時間、 $875.0\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ で、健常成人群の7.1時間、 $626.8\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ と比較し、それぞれ、1.6倍及び1.4倍延長又は増加するという成績が得られている<sup>10)</sup>。

血漿中濃度推移（高齢者）



薬物動態パラメータ（高齢者）

群 (例数)		AUC $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	Cmax $\mu\text{g}/\text{mL}$	Tmax h	$T_{1/2}$ h	Vdss l/kg	$CL_T$ mL/min/kg
健常成人 (n=6)	平均値	626.8	0.89	2.5 <sup>*1</sup>	7.1 <sup>*1</sup>	1.76 <sup>*2</sup>	5.93 <sup>*1</sup>
	標準誤差	115.7	0.13	0.3	0.9	0.25	1.00
高齢高血圧患者 (n=7)	平均値	875.0	1.42	2.9 <sup>*3</sup>	11.4 <sup>*3</sup>	0.94 <sup>*4</sup>	3.32 <sup>*3</sup>
	標準誤差	87.6	0.12	1.6	1.6	0.21	0.23

\*1:n=12(80mg投与6例を含む)、\*2:n=4、\*3:n=9(80mg投与2例を含む)、\*4:n=5

### 5) 腎障害者（海外での成績）<sup>17)</sup>

腎障害患者に本剤160mgで単回投与したときの、薬物動態パラメータを示す。

腎機能が低下するにつれて $T_{1/2}$ 、AUCの顕著な増加が認められた。

従って、これら中等度以上の腎障害を有する患者に対しては投与間隔を延長するなどの対応が必要と考えられた。

#### 薬物動態パラメータ（腎障害者）

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

Ccr: クレアチンクリアランス

### 6) 腎機能障害患者への投与方法（外国人による成績）<sup>17)</sup>

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以上の場合は、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

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
 該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>3)</sup>

### 薬物速度論的パラメータ<sup>3)</sup>

群 (例数)	<i>d</i> -sotalol <i>l</i> -sotalol	AUC μg·h/mL	Cmax μg/mL	Tmax h	T <sub>1/2</sub> h	CL <sub>T</sub> /F mL/min	UR %	CL <sub>R</sub> mL/min
40mg (n=6)	<i>d</i> -sotalol	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> -sotalol	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> -sotalol	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> -sotalol	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> -sotalol	8.777 (0.8)	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> -sotalol	8.040 (0.84)	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<sub>T</sub>/F:見かけの経口クリアランス CL<sub>R</sub>:腎クリアランス  
 UR:尿中排泄率、40mg及び80mg投与群はUR<sub>0-30h</sub>、160mg投与群はUR<sub>0-48h</sub>

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積<sup>16)</sup>

1.2 ~ 2.4L/kg

#### (7) 血漿蛋白結合率<sup>4)</sup>

本剤のヒト血漿蛋白結合率を in vitro で検討した結果、本剤1 ~ 100μg/mLの範囲で*d*-及び*l*-sotalolの血漿蛋白結合率はともに約9%で、本剤は血漿蛋白とほとんど結合しない。

### 3. 吸収<sup>31)</sup>

吸収部位

腸管

吸収率

約70% (ラット)

腸肝循環

腸肝循環は認められていない

### 4. 分布<sup>31)</sup>

(1) 血液-脳関門通過性

ほとんど通過しない (ラット)。

(2) 血液-胎盤関門通過性<sup>15)</sup>

高血圧症の妊婦に本剤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ロ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、本剤は胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性<sup>15)</sup>

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、本剤は乳汁中へ高濃度で移行する。

(4) 髄液への移行性

ほとんど移行しない (ラット)。

## (5) その他の組織への移行性

雄性ラットにおける $\alpha$ - $^{14}$ C-ソタロール単回経口投与後の臓器・組織内放射能濃度分布

組 織	濃 度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )					
	0.5 時間	3 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	3.59 ± 1.13	3.17 ± 0.687	1.03 ± 0.304	0.122 ± 0.034	0.027 ± 0.008	N.D.
血液	3.59 ± 1.20	3.20 ± 0.658	0.818 ± 0.341	0.085 ± 0.022	N.D.	N.D.
大脳	0.245 ± 0.020	0.510 ± 0.091	0.362 ± 0.098	0.129 ± 0.024	0.042 ± 0.037	0.054 ± 0.006
小脳	0.291 ± 0.016	0.570 ± 0.062	0.435 ± 0.121	0.157 ± 0.033	0.084 ± 0.020	0.072 ± 0.004
下垂体	5.09 ± 1.54	16.1 ± 2.30	7.03 ± 1.36	N.D.	N.D.	N.D.
脳脊髄液	0.234 ± 0.064	0.292 ± 0.088	0.132 ± 0.017	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	0.648 ± 0.107	2.24 ± 1.14	0.957 ± 0.282	0.133 ± 0.017	N.D.	N.D.
ハーパー腺	2.76 ± 0.659	4.01 ± 1.79	2.53 ± 1.14	2.02 ± 0.653	0.266 ± 0.050	0.044 ± 0.038
甲状腺	4.42 ± 1.31	5.68 ± 1.66	3.45 ± 1.03	0.311 ± 0.538	N.D.	N.D.
唾液腺	6.02 ± 1.98	15.4 ± 3.00	13.4 ± 3.36	0.243 ± 0.032	0.053 ± 0.006	0.028 ± 0.001
胸腺	3.23 ± 0.928	5.01 ± 1.33	1.86 ± 0.570	0.254 ± 0.036	0.123 ± 0.027	0.034 ± 0.005
気管	5.29 ± 3.04	4.23 ± 1.13	2.41 ± 0.357	0.501 ± 0.184	0.077 ± 0.133	N.D.
心臓	4.54 ± 2.20	4.88 ± 0.925	1.37 ± 0.507	0.110 ± 0.017	0.035 ± 0.031	0.026 ± 0.004
肺	5.45 ± 1.65	5.00 ± 0.828	1.57 ± 0.545	0.189 ± 0.007	0.053 ± 0.016	N.D.
肝臓	14.5 ± 3.21	10.3 ± 1.05	3.27 ± 1.04	0.529 ± 0.196	0.167 ± 0.038	0.092 ± 0.019
腎臓	18.6 ± 4.49	17.9 ± 3.85	7.06 ± 5.93	0.346 ± 0.039	0.094 ± 0.018	0.040 ± 0.002
副腎	6.37 ± 1.77	8.69 ± 1.51	6.05 ± 1.85	1.60 ± 0.211	0.582 ± 0.189	N.D.
脾臓	6.40 ± 1.75	6.02 ± 1.35	1.77 ± 0.784	0.219 ± 0.044	0.069 ± 0.006	0.035 ± 0.005
膵臓	5.98 ± 1.24	9.03 ± 1.36	3.98 ± 0.971	0.177 ± 0.036	0.057 ± 0.005	0.028 ± 0.002
脂肪	0.845 ± 0.171	0.900 ± 0.181	0.384 ± 0.096	0.223 ± 0.051	0.125 ± 0.021	0.096 ± 0.017
褐色脂肪	3.22 ± 1.35	4.23 ± 1.13	1.30 ± 0.386	0.223 ± 0.038	0.036 ± 0.007	0.021 ± 0.010
筋肉(腿)	2.30 ± 0.952	4.71 ± 1.02	2.06 ± 0.895	0.122 ± 0.010	0.040 ± 0.003	N.D.
皮膚(背)	2.58 ± 0.834	3.47 ± 0.544	1.83 ± 0.789	0.327 ± 0.023	0.105 ± 0.010	N.D.
骨髄(大腿骨)	8.42 ± 5.95	6.13 ± 1.23	2.74 ± 0.700	0.519 ± 0.025	0.087 ± 0.150	N.D.
大腿骨	2.22 ± 0.519	2.48 ± 0.567	1.68 ± 1.03	0.219 ± 0.016	0.094 ± 0.006	0.044 ± 0.005
大動脈	3.98 ± 5.90	2.24 ± 1.90	0.950 ± 1.29	0.046 ± 0.080	0.028 ± 0.049	N.D.
膀胱	10.0 ± 0.662	26.3 ± 9.44	11.2 ± 7.44	0.298 ± 0.079	N.D.	N.D.
精巣	0.876 ± 0.146	2.19 ± 0.444	2.34 ± 0.397	0.716 ± 0.109	0.066 ± 0.014	0.028 ± 0.024
精巣上体	1.94 ± 1.01	4.16 ± 0.808	2.57 ± 0.631	0.292 ± 0.057	0.089 ± 0.018	0.062 ± 0.012
前立腺	3.54 ± 1.49	5.44 ± 1.20	4.03 ± 1.16	0.746 ± 0.153	0.111 ± 0.023	N.D.
胃	5.20 ± 1.78	12.3 ± 2.47	5.20 ± 0.839	0.458 ± 0.178	0.070 ± 0.012	N.D.
小腸	1.94 ± 50.4	9.25 ± 3.47	9.80 ± 6.21	0.927 ± 0.183	0.064 ± 0.006	N.D.
大腸	4.29 ± 0.785	6.37 ± 1.79	16.5 ± 4.44	0.771 ± 0.165	0.062 ± 0.019	N.D.

投与量34mg/kg、平均値±標準偏差、n=3、N.D.: 検出されず。

## 5. 代謝<sup>3)、16)</sup>

### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は代謝を受けず、主として腎排泄により消失する。血漿、尿、糞資料を用いた代謝物の検索を行った結果、代謝物は検出されなかった。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ほとんどなし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄<sup>3)</sup>

健常成人男子に本剤40、80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。

### (1) 排泄部位及び経路

腎

### (2) 排泄率

約75%

### (3) 排泄速度

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。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

血液透析<sup>17)</sup>

腎不全患者における、血液透析により施行後の血中濃度は施行前の57.6%に減少した。



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【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。

（理由）

米国の添付文書「催不整脈」の項及び「副作用」の項に基づいて設定した。

なお、副作用が認められた場合の処置方法については「過量投与」の項に準じて設定した。以下に本剤の用量別のTorsades de pointesの発現頻度及びQTc間隔を示した。

持続性VT/VF患者における用量別Torsades de pointes発現率及び平均QTc間隔

1日投与量(mg)	Torsades de pointes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

\*各患者における投与中の最高値

\*\*QTcについては米国添付文書で使用されている単位で記載した承認された1日投与量は80mg～320mgである

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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<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。]

- (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、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

（理由）

本剤は非選択性の $\beta$ 遮断作用を有しているため上記の禁忌が設定されている。

- (1)  $\beta$ 遮断薬に共通の注意事項として設定した。
- (2) 米国添付文書の「うっ血性心不全」の項に基づき設定した。
- (3) 本剤の排泄経路が腎臓であるため、米国添付文書の「腎障害における投与」の項に基づいて設定した。
- (4) 豪州の添付文書の「禁忌」の項に当該記載があること及び本剤も $\beta$ 遮断作用を有することから設定した。
- (5) 米国の添付文書の「伝導障害及び洞機能不全症候群」の項及び本剤も $\beta$ 遮断作用を有することから設定した。
- (6) 米国の添付文書の「非アレルギー性気管支痙攣」の項及び豪州の添付文書の「禁忌」の当該記載さらに本剤も $\beta$ 遮断作用を有することから設定した。
- (7) 豪州の添付文書の「禁忌」の項に当該記載があることから設定した。
- (8) 豪州の添付文書の「禁忌」の項に当該記載があることから設定した。
- (9) 「併用禁忌」として記載した薬剤については、注意喚起を行うために「禁忌」の項にも追加記載した。
- (10) 「併用禁忌」として記載した薬剤については、注意喚起を行うために「禁忌」の項にも追加記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

(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。

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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ため、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、洞停止をおこすおそれがある。〕
- (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、 $\beta$ 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 [ $\beta$ 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。]

(理 由)

- (1) 本剤の $\beta$ 遮断作用により心筋の収縮力が低下するおそれがあるため設定した。
- (2) 海外において、急性心筋梗塞の患者を対象にした本剤320mg1日1回投与による大規模臨床試験 (n = 1,456)<sup>25)</sup> 及び心筋梗塞後のハイリスクの患者 (LVEF  $\leq$  40%) に高用量 (640mg/day) 投与した小規模無作為試験 (n = 17) では、早期の突然死が増加するということが示唆されているため設定した。
- (3) 米国添付文書の「うっ血性心不全」の項に基づき設定した。
- (4) 米国添付文書の「洞機能不全症候群」の項に基づき設定した。
- (5) 同種同効薬の「一般的注意」又は「重要な基本的注意」の記載に準じて設定した。
- (6) 米国添付文書の「腎障害における投与」の項に基づき設定した。
- (7) 米国添付文書の「催不整脈」の項及び豪州添付文書の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (8) 米国添付文書の「慎重投与」の当該記載に基づき設定した。
- (9) 米国添付文書の「洞機能不全症候群」の項に基づき設定した。
- (10) 米国添付文書の「糖尿病」の項および本剤の $\beta$ 遮断作用に基づき設定した。
- (11) 米国添付文書の「甲状腺中毒症」の項および本剤の $\beta$ 遮断作用に基づき設定した。
- (12) 米国添付文書の「アナフィラキシー」の項に基づき設定した。
- (13) 豪州の添付文書の「慎重投与」の当該記載に基づき設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

### (理 由)

- (1) 本剤の適応症は生命に危険のある疾患であることから、緊急時に十分な対応が可能な施設において十分な経験のある医師により本剤が使用されることが望ましいことを考慮し、米国の添付文書の「用法・用量」の項を参考にするとともに同種同効薬の「一般的注意」又は「重要な基本的注意」の項に準じて設定した。
- (2) 本剤の使用に当たっては、患者の基礎疾患や病態に応じた適切な用量を選択し、上記のような重篤な副作用発現を避けるように、米国の添付文書の「用法・用量」の項及び、同種同効薬の「一般的注意」又は「重要な基本的注意」の項に準じて設定した。
- (3) 下記に基づいて設定した。
  - ・米国の添付文書の「 $\beta$ 遮断作用に関する注意」の項
  - ・本剤の有する $\beta$ 遮断作用を主作用とする日本薬局方プロプラノロール塩酸塩の「一般的注意」に同様の記載があること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床経過・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) (アンカロン注) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス) トレミフェンクエン酸塩 (フェアストーン) フィンゴリモド塩酸塩 (イムセラ、ジレニア) ラスクフロキサシン塩酸塩 (注射)（ラスビック）	QT 延長を増強し、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 延長作用を増強 させる。
エリグルスタット酒石酸塩 (サデルガ)	QT 延長等を生じるおそれがある。	
シボニモド フマル酸 (メーゼント)	Torsades de pointes 等の重篤な不 整脈を生じるおそれがある。	シボニモド フマル酸の投与 により心拍数が減少するた め、併用により不整脈を増強 するおそれがある。

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床経過・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） メシル酸ガレノキサシン水和物 シプロフロキサシン塩酸塩 ラスクフロキサシン塩酸塩（経口） 三酸化ヒ素 スニチニプリング酸塩 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。	相加的に作用（QT 延長作用）を増強させる。
$\beta$ 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩等）	$\beta$ 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（ $\beta$ 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。
$\beta_2$ 受容体刺激薬（サルブタモール硫酸塩等）	$\beta_2$ 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 $\beta$ 受容体遮断効果によりこれら $\beta_2$ 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 $\alpha_2$ 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、 $\beta$ 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、 $\beta$ 受容体刺激作用が遮断され、 $\alpha$ 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 $\beta$ 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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要<sup>1)</sup>

#### 〈承認時〉

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%）、 $\gamma$ -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。

#### 〈再審査終了時〉

市販後の使用成績調査において副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は、11.5%（133/1,154例）であり、主なものは、徐脈1.6%、心不全1.4%、心室性頻脈1.1%、洞性徐脈0.6%、心電図QT延長0.6%、肝機能異常0.5%であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認までの国内臨床試験及び使用成績調査計1,306例に基づく。国内自発報告及び海外で認められている副作用については頻度不明とした。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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（0.2%）あるいは心室頻拍（1.0%）、Torsades de pointes（0.2%）、洞停止（0.3%）、完全房室ブロック（0.1%）、心不全（1.3%）、心拡大（0.2%）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、経静脈ペーシング、エピネフリンの投与、硫酸マグネシウムの投与



### (3) その他の副作用

#### 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	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	労作時の息切れ	喘息	呼吸困難
循環器	徐脈、QT 時間延長、 低血圧、動悸	胸水貯留、浮腫	胸痛、心電図異常、 失神
肝臓	中性脂肪上昇、 肝機能異常、 AST (GOT) 増加、 ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、 LDH 増加、 ALP 増加	アルブミン低下、 総蛋白量減少	
消化器	悪心	腹痛、下痢	嘔吐、消化不良、 鼓腸放屁
精神神経系	めまい、頭痛、 立ちくらみ、傾眠傾向	意識レベル低下、 頭重感、頭部拍動感	無力症、睡眠障害、 抑うつ、感覚異常、 不安
感覚器			視覚障害、味覚異常
皮膚	発疹	脱毛	そう痒、多汗症
腎臓	尿酸上昇、BUN 上昇		
血液	白血球分画異常（好中 球減少、リンパ球増加、 好酸球増加）	赤血球数減少、 ヘモグロビン減少、 ヘマトクリット減少	
電解質		血清カリウム増加、 血清マグネシウム増加	
その他	全身倦怠感、易疲労感、 発熱、CK (CPK) 上昇	高血糖	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用一覧表

項目	時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	合 計
調査施設数※		34	172	202
調査症例数		152	1154	1306
副作用等の発現症例数		47	133	180
副作用等の発現件数		87	170	257
副作用等の発現症例率		30.92%	11.53	13.78
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
<b>血液およびリンパ系障害</b>			<b>1例(0.09%)</b>	<b>1例(0.08%)</b>
好酸球増加症			1(0.09%)	1(0.08%)
<b>代謝および栄養障害</b>		<b>1例(0.66%)</b>	<b>4例(0.35%)</b>	<b>5例(0.38%)</b>
*脱水			1(0.09%)	1(0.08%)
高血糖	1(0.66%)			1(0.08%)
高尿酸血症			2(0.17%)	2(0.15%)
*食欲減退	1(0.66%)		1(0.09%)	2(0.15%)
<b>神経系障害</b>		<b>10例(6.58%)</b>	<b>8例(0.69%)</b>	<b>18例(1.38%)</b>
*小脳梗塞			1(0.09%)	1(0.08%)
*脳梗塞			1(0.09%)	1(0.08%)
意識レベルの低下	1(0.66%)			1(0.08%)
浮動性めまい	1(0.66%)		4(0.35%)	5(0.38%)
体位性めまい	3(1.97%)			3(0.23%)
頭痛	4(2.63%)			4(0.31%)
傾眠	1(0.66%)		1(0.09%)	2(0.15%)
*一過性脳虚血発作			1(0.09%)	1(0.08%)
<b>心臓障害</b>		<b>13例(8.55%)</b>	<b>73例(6.33%)</b>	<b>86例(6.58%)</b>
*大動脈弁閉鎖不全症			1(0.09%)	1(0.08%)
不整脈	1(0.66%)			1(0.08%)
*心房細動			2(0.17%)	2(0.15%)
*心房粗動			1(0.09%)	1(0.08%)
房室ブロック			1(0.09%)	1(0.08%)
完全房室ブロック			1(0.09%)	1(0.08%)
徐脈	6(3.95%)		19(1.65%)	25(1.91%)
*心停止			2(0.17%)	2(0.15%)
心不全	1(0.66%)		16(1.39%)	17(1.30%)
慢性心不全			1(0.09%)	1(0.08%)
うっ血性心不全			3(0.26%)	3(0.23%)
心拡大	1(0.66%)		2(0.17%)	3(0.23%)
*低心拍出量症候群			1(0.09%)	1(0.08%)
*心筋梗塞			1(0.09%)	1(0.08%)
動悸			2(0.17%)	2(0.15%)
*プリンツメタル狭心症			1(0.09%)	1(0.08%)
洞停止			4(0.35%)	4(0.31%)
洞性徐脈	3(1.97%)		7(0.61%)	10(0.77%)
トルサード ポアン			3(0.26%)	3(0.23%)
心室性期外収縮			1(0.09%)	1(0.08%)
心室細動	1(0.66%)		2(0.17%)	3(0.23%)
心室性頻脈			13(1.13%)	13(1.00%)
<b>血管障害</b>		<b>1例(0.66%)</b>	<b>5例(0.43%)</b>	<b>6例(0.46%)</b>
低血圧	1(0.66%)		4(0.35%)	5(0.38%)
*ショック			1(0.09%)	1(0.08%)

項 目	時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	合 計
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		<b>2例 (1.32%)</b>	<b>9例 (0.78%)</b>	<b>11例 (0.84%)</b>
*喘息			1 (0.09%)	1 (0.08%)
咳嗽			1 (0.09%)	1 (0.08%)
労作性呼吸困難		1 (0.66%)	1 (0.09%)	2 (0.15%)
*間質性肺疾患			4 (0.35%)	4 (0.31%)
胸水		1 (0.66%)		1 (0.08%)
*肺うっ血			1 (0.09%)	1 (0.08%)
*呼吸不全			1 (0.09%)	1 (0.08%)
<b>胃腸障害</b>		<b>1例 (0.66%)</b>	<b>6例 (0.52%)</b>	<b>7例 (0.54%)</b>
*腹部不快感			1 (0.09%)	1 (0.08%)
腹痛			1 (0.09%)	1 (0.08%)
下痢			1 (0.09%)	1 (0.08%)
*出血性十二指腸潰瘍			1 (0.09%)	1 (0.08%)
悪心		1 (0.66%)	2 (0.17%)	3 (0.23%)
*急性膵炎			1 (0.09%)	1 (0.08%)
<b>肝胆道系障害</b>		<b>2例 (1.32%)</b>	<b>6例 (0.52%)</b>	<b>8例 (0.61%)</b>
肝機能異常			6 (0.52%)	6 (0.46%)
肝障害		2 (1.32%)		2 (0.15%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		<b>1例 (0.66%)</b>	<b>3例 (0.26%)</b>	<b>4例 (0.31%)</b>
脱毛症		1 (0.66%)		1 (0.08%)
湿疹			1 (0.09%)	1 (0.08%)
発疹			1 (0.09%)	1 (0.08%)
全身性皮疹			1 (0.09%)	1 (0.08%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>			<b>1例 (0.09%)</b>	<b>1例 (0.08%)</b>
*重感			1 (0.09%)	1 (0.08%)
<b>腎および尿路障害</b>			<b>7例 (0.61%)</b>	<b>7例 (0.54%)</b>
*急性腎不全			1 (0.09%)	1 (0.08%)
*慢性腎不全			2 (0.17%)	2 (0.15%)
*腎機能障害			4 (0.35%)	4 (0.31%)
<b>全身障害および投与局所様態</b>		<b>6例 (3.95%)</b>	<b>7例 (0.61%)</b>	<b>13例 (1.00%)</b>
*胸部不快感			1 (0.09%)	1 (0.08%)
*死亡			1 (0.09%)	1 (0.08%)
疲労		2 (1.32%)		2 (0.15%)
異常感			1 (0.09%)	1 (0.08%)
倦怠感		3 (1.97%)		3 (0.23%)
浮腫			1 (0.09%)	1 (0.08%)
発熱		1 (0.66%)	1 (0.09%)	2 (0.15%)
*突然死			2 (0.17%)	2 (0.15%)
<b>臨床検査</b>		<b>23例 (15.13%)</b>	<b>20例 (1.73%)</b>	<b>43例 (3.29%)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		5 (3.29%)	3 (0.26%)	8 (0.61%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		4 (2.63%)	4 (0.35%)	8 (0.61%)
血中アルブミン減少		1 (0.66%)		1 (0.08%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		2 (1.32%)		2 (0.15%)
*血中クレアチニン増加			3 (0.26%)	3 (0.23%)
血中乳酸脱水素酵素増加		2 (1.32%)		2 (0.15%)
血中マグネシウム増加		1 (0.66%)		1 (0.08%)
血中カリウム増加		1 (0.66%)		1 (0.08%)
血中トリグリセリド増加		10 (6.58%)	3 (0.26%)	13 (1.00%)
血中尿素増加		1 (0.66%)	1 (0.09%)	2 (0.15%)
血中尿酸増加		5 (3.29%)		5 (0.38%)
*心電図正常 <sup>注)</sup>			1 (0.09%)	1 (0.08%)
心電図Q T延長			7 (0.61%)	7 (0.54%)
*心電図T波逆転			1 (0.09%)	1 (0.08%)

項 目	時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	合 計
好酸球数増加		1(0.66%)	1(0.09%)	2(0.15%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2(1.32%)	1(0.09%)	3(0.23%)
尿中ブドウ糖陽性		1(0.66%)		1(0.08%)
ヘマトクリット減少		1(0.66%)		1(0.08%)
ヘモグロビン減少		1(0.66%)		1(0.08%)
肝機能検査異常		1(0.66%)		1(0.08%)
リンパ球数増加		2(1.32%)		2(0.15%)
好中球数減少		2(1.32%)		2(0.15%)
総蛋白減少		1(0.66%)		1(0.08%)
赤血球数減少		1(0.66%)		1(0.08%)
*白血球数増加			1(0.09%)	1(0.08%)
尿中蛋白陽性		1(0.66%)		1(0.08%)
心電図P Q間隔延長			1(0.09%)	1(0.08%)
血中アルカリホスファターゼ増加		2(1.32%)		2(0.15%)
尿沈渣異常		1(0.66%)		1(0.08%)
<b>外科および内科処置</b>			<b>1例(0.09%)</b>	<b>1例(0.08%)</b>
*心臓除細動			1(0.09%)	1(0.08%)

MedDRA/J Ver.11.0 SOC及びPTで集計

\*使用上の注意から予測できない副作用

※同一施設の異なる診療科は複数施設として集計した。

注) MedDRA/J LLT「U波出現」

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

### 用量別副作用発現率

試 験	20 ≤ < 80mg/日	80mg/日	120mg/日	160mg/日	160 < ≤ 240mg/日	320mg/日	400mg/日
用量設定 試験	40% (2/5例)	7.2% (6/83例)	なし	25% (18/72例)	0% (0/7例)	13.9% (5/36例)	0% (0/2例)
長期投与 試験	0% (0/4例)	7.1% (1/14例)	0% (0/1例)	22.6% (7/31例)	0% (0/5例)	5.9% (1/17例)	0% (0/1例)

承認された1日用量は80mg～320mg

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

### 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（「【薬物動態】6. 腎機能障害患者への投与方法」の項参照）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。]

## 11. 小児等への投与

### 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）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 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。

### 13. 過量投与

#### 適量投与

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

### 14. 適用上の注意

#### 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。]

### 15. その他の注意

該当資料なし

### 16. その他

なし

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### ソタロールの一般薬理作用

試験項目	動物種	例数	投与経路	投与用量	試験成績		
一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	250mg/kg 以上で眼瞼下垂 500mg/kg 以上で鎮静、反応性低下 1000mg/kg で筋弛緩、鎮静作用、 伏臥位		
	ラット	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	1000mg/kg で鎮静、鎮痛作用、眼瞼下垂、散瞳		
中枢神経系及び体性神経系	自発運動に及ぼす影響	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	1000mg/kg で投与後 30 分～ 90 分 の自発運動量減少	
	麻酔作用	誘発作用	マウス ラット	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
		協力及び拮抗作用 (チオペンタール睡眠)	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
		誘発作用	マウス ラット	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
	麻酔作用	協力及び拮抗作用 (最大電撃痙攣)	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
		協力及び拮抗作用 (ペンテトラゾール痙攣)	マウス	7	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
		感覚に及ぼす影響 (酢酸ライジング)	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	1000mg/kg でライジングを抑制
	体温に及ぼす影響	マウス	7～8	p. o.	250,500, 1000mg/kg	500mg/kg で投与後60分、1000mg/kg で投与後30分～ 180分の体温低下	
	筋弛緩	懸垂法	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	作用なし
			平滑筋	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット	4	in vitro
呼吸・循環器系	呼吸運動、血圧、血流量、 心拍数及び心電図に 及ぼす影響	ウサギ	3～4	i. v.	10,20mg/kg	呼吸に著明な影響なし 血圧が10mg/kg 以上の投与開始とともに低下し、 10mg/kg では投与終了後 30 分で回復、 20mg/kg では投与終了後 60 分で回復 心拍数が10mg/kg 以上の投与開始とともに 低下し、投与終了後 60 分まで継続血流量が 10mg/kg 以上で軽度に減少 心電図の R 波の増大及び R-R 間隔の延長が 10mg/kg 以上の投与終了後 15 分をピークに発現	
消化器系	炭末輸送能に及ぼす 影響	マウス	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	500mg/kg 以上で炭末移動率を抑制	
水及び電解質代謝に 及ぼす影響	ラット	5	p. o.	250,500, 1000mg/kg	500mg/kg で 0～3 時間尿の K <sup>+</sup> 排泄量増加、 pH 値減少、0～6 時間尿の K <sup>+</sup> 排泄量増加 1000mg/kg で 0～3 時間尿の K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄 量増加、pH 値減少、3～6 時間尿の尿量増加及 び Cl <sup>-</sup> 排泄量増加、0～6 時間尿の K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄量増加		

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理試験に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>19)～24)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて検討したところ、それぞれのLD<sub>50</sub>値は以下の表に示すとおりであった。死亡の主な原因は、いずれの動物種でも呼吸不全によるものと考えられた。

動物	投与方法	性	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
マウス	経口	雄	135 - 4000	2600
	腹腔内	雄	25 - 800	670
ラット	経口	雄	230 - 4000	3450
	腹腔内	雄	43.6 - 870	680
ウサギ	経口	雄・雌	500 - 2000	1000
イヌ	経口	雄・雌	絶食 50 - 200	>200(致死量)
		雄	非絶食50 - 200	>200(致死量)
	腹腔内	雄・雌	25 - 450	330

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける1ヵ月間、イヌにおける13週間または12ヵ月間の経口投与により、ラットでは本薬投与による死亡、外陰部周囲の汚れ、眼瞼下垂、体重の増加抑制、尿量の増加、心臓・副腎重量の増加、子宮重量の減少が認められた。イヌでは12ヵ月間投与で心拍数の減少及び収縮期血圧の低下がみられ、本薬のβ受容体遮断効果に基づく所見と考えられた。

動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
ラット	経口 1ヵ月間	雄60 - 2315 雌60 - 3170	771 1057
	経口 1ヵ月間	雄60 - 771 雌60 - 1075	193 264
イヌ	経口(ゼラチンカプセル)	5 - 45	45以上
	13週間	5 - 75	15



### (3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)
Seg. I	ラット	経口	375 - 1500	A:♂375 ♀750 B:750 C:750
Seg. II	ラット	経口	60 - 735	A:60 B:210 C:210
	ウサギ	経口	60 - 735	A:180以上 B:120 C:120
Seg. III	ラット	経口	60 - 960	A:60未満 B:960以上 C:960以上
ラットの行動学的検索に及ぼす影響	ラット	経口	60 - 960	ラットの学習能力・記憶の保持、自発運動及び情動性に影響なし

### (4) その他の特殊毒性

1) 依存性

実施せず。

2) 抗原性

本薬単独若しくは、本薬とアジュバントとの乳化液をモルモットに感作し、全身アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応を検討したところ、いずれの反応もみられず、本薬の抗原性は認められなかった。

3) 局所刺激性

実施せず。

4) 変異原性

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、本薬の変異原性は陰性であった。

5) がん原性

マウス及びラットの2年間がん原性試験のいずれにおいても、本薬の投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製 剤：ソタコール錠40mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ソタコール錠80mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない
2. 有効期間又は使用期限  
使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件  
室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点
  - (1) 薬局での取扱い上の留意点について  
該当しない
  - (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）  
「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」参照  
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
  - (3) 調剤時の留意点について  
該当しない
5. 承認条件等  
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  
確実にを行うこと。
6. 包装  
ソタコール錠40mg：140錠 PTP  
ソタコール錠80mg：140錠 PTP
7. 容器の材質  
PTP：ポリ塩化ビニル+ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
8. 同一成分・同効薬  
同一成分：なし  
同 効 薬： $\beta$ 遮断薬（日本薬局方プロプラノロール塩酸塩等）及び  
アミオダロン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1973年8月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

ソタコール錠40mg：1998年9月30日

ソタコール錠80mg：1998年9月30日

承認番号 ソタコール錠40mg：21000AMY00243000

ソタコール錠80mg：21000AMY00244000

11. 薬価基準収載年月日

ソタコール錠40mg：1998年11月27日

ソタコール錠80mg：1998年11月27日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当せず

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2012年3月26日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも

該当しない

14. 再審査期間

10年（1998年9月30日～2008年9月29日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与日数の制限なし

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ソタコール錠40mg	102613903	2129013F1026	610421339
ソタコール錠80mg	102614603	2129013F2022	610421340

17. 保険給付上の注意

なし

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 加藤和三他：臨床医薬,14 (14), 2603 (1998)
- 2) Mason J.W.et al : N.Engl.J.Med.,329 (7), 452 (1993)
- 3) 木村雅彦他：臨床医薬,11 (12), 2521 (1995)
- 4) Gomoll A.W.et a : Arzneimittel forschung,37 (11), 787 (1987)
- 5) Cobbe S.M.et al : Circulation,68 (4), 865 (1983)
- 6) Patterson E.et al : Pharmacology,28,121 (1984)
- 7) Patterson E.et al : J.Pharmacol.Exp.Therap.,230 (2), 519 (1984)
- 8) Antonaccio M.J.et al : Am.J.Cardiol,72,27A (1993)
- 9) Somani P.et al : J.Pharmacol.Exp.Therap.151,32 (1966)
- 10) Gomoll A.W.et al : Eur.J.Pharmacol,132,123 (1986)
- 11) Gomoll A.W.et al : Excerpta Medica, (Amsterdam), 6-12 (1974)
- 12) Lathrop D.A.et al : Can.J.Physiol.Pharmacol,63 (12), 1506 (1985)
- 13) Carmeliet E. : J.Pharmacol.Exp.Therap,232 (3), 817 (1985)
- 14) 清水孝容他：薬物動態,10 (4), 547 (1995)
- 15) O'Hare M.F.et al : British J.Obstet.Gynecol.,87,814 (1980)
- 16) Hanyok J.J. : Am.J.Cardiol.,72,19A (1993)
- 17) Blair A.D. et al : Clin.Pharmacol.Ther.,29 (4), 457 (1981)
- 18) 天野 学他：基礎と臨床,29 (14), 3613 (1995)
- 19) 木村裕則他：薬理と治療,23 (11), 2895 (1995)
- 20) 木村裕則他：薬理と治療,23 (11), 2913 (1995)
- 21) 川西廣明他：薬理と治療,23 (8), 1995 (1995)
- 22) 五十嵐章之他：薬理と治療,23 (8), 2007 (1995)
- 23) 川西廣明他：薬理と治療,23 (8), 2023 (1995)
- 24) 五十嵐章之他：薬理と治療,23 (8), 2031 (1995)
- 25) MacNeil.D.J.et al : Am.J.Cardiol,72,44A (1993)
- 26) Ishizaki T.et al : J.Pharmacol.Exp.Therap.,212,173 (1980)

## 2. その他の参考文献

- 27) 社内資料：Rosenberger L.B.
- 28) 社内資料：Gomoll A.W.
- 29) 社内資料：Byrne J.E.
- 30) 社内資料：Dungan K.W.
- 31) 社内資料：唐澤良夫

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本薬は世界56カ国において承認を取得しているが、「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ているのは米国のみである。

国名	販売名 (販売年)	会社名	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
米 国	BETAPACE (1992)	Bayer Health Care Pharmaceuticals	錠剤	80mg 120mg 160mg 240mg	生命に危険のある 心室性頻脈性不整 脈	初回推奨用量は80mg1日2回である。適切な評価の後に必要に応じて、240又は320mg/日まで増量(120～160mg1日2回)できる。大部分の患者において1日用量160～320mgを2回に分けて服用することにより治療効果が得られる。生命に危険のある難治性の心室性不整脈患者では480～640mg/日が必要なことがあるが、このような高用量は増加する副作用、特に催不整脈の危険が増加するので得られる有効性が優ると思われる場合にのみ処方すべきである。本薬は消失半減期が長いので1日2回以上の投与は通常必要ない。
カ ナ ダ	SOTACOR (1979)	BMS	錠剤	80mg 160mg	生命に危険のある 心室性頻脈性不整 脈	初回推奨用量は80mg1日2回投与である。適切な評価の後に必要に応じて、240又は320mg/日まで増量(120～160mg1日2回)できる。大部分の患者において1日用量160～320mgを2回に分けて服用することにより治療効果が得られる。生命に危険のある難治性の心室性不整脈患者では480～640mg/日が必要なことがあるが、このような高用量は副作用、特に催不整脈の危険性が増加するので得られる有効性が優ると思われる場合にのみ処方すべきである。本薬は消失半減期が長いので1日2回以上の投与は通常必要ない。

国名	販売名 (販売年)	会社名	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
オーストラリア	SOTACOR (1985)	BMS	錠剤	80mg 160mg	上室性及び心室性不整脈の予防及び治療	初回推奨用量は 80mg 1 日 2 回投与である。適切な評価の後に必要に応じて、240 又は 320mg/ 日まで増量 (120 ~ 160mg 1 日 2 回) できる。大部分の患者において 1 日用量 160 ~ 320mg を 2 回に分けて服用することにより治療効果が得られる。生命に危険のある難治性の心室性不整脈患者では 480 ~ 640mg/ 日が必要なことがあるが、このような高用量は副作用、特に催不整脈の危険性が増加するので得られる有効性が優ると思われる場合にのみ処方すべきである。本薬は消失半減期が長いので 1 日 2 回以上の投与は通常必要ない。
フランス	SOTACOR (1978)	BMS	錠剤	80mg 160mg	1. 生命に危険のある心室頻脈 2. 心不全症状が認められない症候性、無症候性心室頻脈、及び上室性頻脈	初回投与量は 80mg 1 錠又は 2 錠である。過半数の患者は 160 ~ 320mg を 1 日 2 回服用することにより治療効果が得られる。生命に危険のある症状が認められる患者では 480 ~ 640mg/ 日の間で調整できる。この場合には本剤の投与によるメリット/ デメリットを評価・考慮する必要がある。
ドイツ	SOTALEX (1995)	BMS	錠剤	80mg 160mg	1. 治療を要する症候性頻脈性上室性不整脈 ・房室結節性頻拍 ・WPW 症候群の上室性頻拍 ・発作性心房細動 2. 重症症候性頻脈性心室性不整脈及び有効性が確認された場合の予防投与	不整脈の治療には 1 日 1 回 80mg を 2 ~ 3 回投与が推奨される。効果が不十分な場合は、1 日 1 回 160mg を 1 日 3 回に増量。

国名	販売名 (販売年)	会社名	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
イギリス	SOTACOR (1974)	BMS	錠剤	80mg 160mg	1. 心室性不整脈 生命に危険のある心室性頻脈性不整脈、症候性非持続性頻脈性不整脈 2. 上室性頻拍 ・発作性心房頻拍・心房細動・房室結節リエントリー性頻拍・副伝導路性頻拍・心手術後の発作性上室性頻拍の予防 ・心房細動／粗動の徐細動後の正常洞調律の維持	初回投与量は80mg/日の単回投与又は1日2回(12時間毎)投与である。大部分の患者は1日用量160～320mgを2回に分けて服用する。生命に危険のある難治性の心室性不整脈患者では480～640mg/日が必要なことがあるが、このような高用量は専門医の監視下で使用されるべきで、副作用、特に催不整脈の危険性が増加するので得られる有効性が優ると思われる場合にのみ処方すべきである。
イタリア	SOTALEX (1975)	BMS	錠剤	80mg	1. 発作性上室性頻拍の予防 2. 心房細動／粗動発現後の洞調律(結節)リズムの維持管理 3. 生命に危険のある又は症候性心室性頻脈の発症予防	初回投与量は80mg/日の単回投与又は1日2回(12時間毎)投与である。大部分の患者は1日用量160～320mgを2回に分けて服用する。生命に危険のある難治性の心室性不整脈患者では480～640mg/日が必要なことがあるが、このような高用量は専門医の監視下で使用されるべきで、副作用、特に催不整脈の危険性が増加するので得られる有効性が優ると思われる場合にのみ処方すべきである。

## 2. 海外における臨床支援情報



## **XIII. 備考**

その他の関連資料

特になし

販 売  
**サンド株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売  
**サンドファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>