

不整脈治療剤

処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ソタロール 塩酸塩錠 40mg「TE」

ソタロール 塩酸塩錠 80mg「TE」

Sotalol Hydrochloride Tablets 40mg「TE」・80mg「TE」

(ソタロール塩酸塩錠)

貯 法：室温保存

使用期限：3年 (外箱に表示の使用期限内に使用すること。)

	40mg	80mg
承認番号	30300AMX00367	30300AMX00368
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		

【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・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)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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]
- 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]

【組成・性状】

販売名	ソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」	ソタロール塩酸塩錠 80mg「TE」				
成分・含量 (1錠中)	ソタロール塩酸塩 40mg	ソタロール塩酸塩 80mg				
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース					
剤形・色調	割線を有する微青色の円形のフィルムコーティング錠					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ	直径7.2mm 厚さ3.1mm 質量106mg		直径8.1mm 厚さ4.4mm 質量210mg			

【効能・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・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。

【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。]（「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」2. 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）（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（フェアストン） フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ、ジレニア）	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。	

(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） 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 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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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(いずれも頻度不明)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

(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。

	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

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。([「薬物動態」] 2. 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、経静脈ペースング
- (2)心ブロック：経静脈ペースング
- (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、経静脈ペースング、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、更には穿孔を起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。)

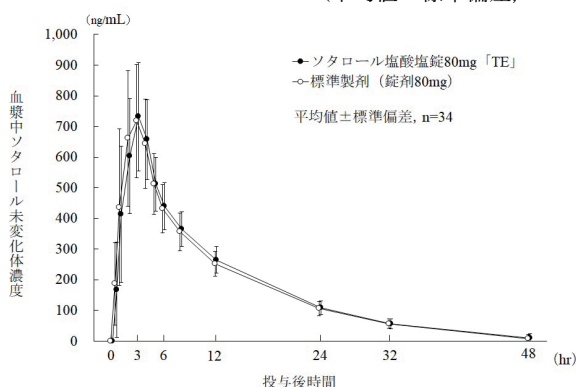
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

ソタロール塩酸塩錠80mg「TE」及び標準製剤80mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ソタロール塩酸塩として80mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾
ソタロール塩酸塩錠40mg「TE」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に基づき、ソタロール塩酸塩錠80mg「TE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ソタロール塩酸塩錠80mg「TE」	8619 ±1345	786 ±142	2.9 ±0.8	9.1 ±1.3
標準製剤 (錠剤80mg)	8502 ±1421	832 ±193	2.7 ±0.9	9.4 ±1.6

(平均値±標準偏差, n=34)



血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 腎機能障害患者への投与方法（外国人による成績）

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

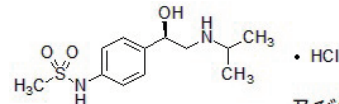
*：米国における通常用量は160~320mg/日

【薬効薬理】

ソタロールは非選択性のβ遮断薬で、かつ遅延整流K⁺電流を抑制して活動電位持続時間を延長させる。ソタロールのL体はβ遮断薬としてはD体より強力であるが、両異性体ともにK⁺チャンネル抑制薬としては同等の活性を有する。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソタロール塩酸塩 (Sotalol Hydrochloride)
化学名：(±)-4-[(RS)-1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methanesulfonanilide monohydrochloride
分子式：C₁₂H₂₀N₂O₃S・HCl
分子量：308.82
融点：約210℃（分解）
構造式：



及び鏡像異性体

性状：ソタロール塩酸塩は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、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、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、ソタロール塩酸塩錠40mg「TE」、ソタロール塩酸塩錠80mg「TE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【承認条件】

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。

【包装】

ソタロール塩酸塩錠40mg「TE」 140錠 [PTP(14錠×10)]
ソタロール塩酸塩錠80mg「TE」 140錠 [PTP(14錠×10)]

【主要文献】

- 1) トーアエイヨー社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版、廣川書店、2013、P.1071
- 3) トーアエイヨー社内資料：加速試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-293-3
電話 0120-387-999

製造販売
トーアエイヨー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地