

再審査結果及び使用上の注意等改訂のお知らせ

不整脈治療剤
ソタコール[®]錠40mg
ソタコール[®]錠80mg
SOTACOR[®] TABLETS
(ソタロール塩酸塩錠)

ブリistol・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

この度、不整脈治療剤 ソタコール錠40mg・80mg（一般名：ソタロール塩酸塩）の再審査結果が平成24年3月26日付で通知されましたので、お知らせいたします。また、再審査結果通知に伴う自主改訂及びその他の自主改訂を行うことと致しましたので、併せてご案内申し上げます。

■再審査結果のお知らせ

本剤の再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない（カテゴリー1：本剤の有効性、安全性等については特に問題ない（有用性が認められる））とされました。「効能又は効果」、「用法及び用量」は現行の承認のとおりで変更はありません。

ソタコール錠40mg・80mg

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
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。

■使用上の注意等改訂の概要（自主改訂）（詳細については2ページ以降をご参照ください。）

・【禁忌】の項

・フィンゴリモド塩酸塩を追記しました。

・【使用上の注意】

1. 相互作用

- 1) 併用禁忌にフィンゴリモド塩酸塩を追記しました。
- 2) 併用注意に塩酸シプロフロキサシンを追記しました。

2. 副作用

- 1) 副作用の概要に＜再審査終了時＞を追記し、＜海外臨床試験成績＞を削除しました。
- 2) 再審査終了時の集計結果に基づき、副作用発現頻度を更新しました。
- 3) 「その他の副作用」の「感覚器」に「味覚異常」を追記しました。

3. 「高齢者への投与」の項を記載整備しました。

・【承認条件】

製造販売後調査に関する記載を削除しました。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

■改訂内容

改訂部分抜粋

改訂後 (下線部:改訂)	改訂前																								
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1)~(9) 略 (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又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>相加的にQTを延長させる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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 塩酸シプロフロキサシン 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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 副作用の概要 <承認時> 略</p> <p><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。</p> <p>「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。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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を延長させる。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 塩酸シプロフロキサシン 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。	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1)~(9) 略 (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]</p> <p>【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相加的にQTを延長させる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 副作用の概要 (承認時まで) <国内臨床試験成績> 略</p> <p>←追記</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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を延長させる。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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 塩酸シプロフロキサシン 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。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
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。																							

改訂後（下線部：改訂）	改訂前（一部：削除）																								
<p style="text-align: center;">削除→</p>	<p>＜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。</p> <table border="1" data-bbox="821 638 1444 1512"> <thead> <tr> <th>器官系</th> <th>有害事象：（ ）内は投与中止患者の百分率（n=1,292）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td> <td>感染（<1）、発熱（<1）、局所の疼痛（<1）</td> </tr> <tr> <td>心臓血管系</td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>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）、脳卒発作（<1）</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>肺障害（<1）、上気道障害（<1）、喘息（<1）</td> </tr> <tr> <td>尿生殖器系</td> <td>尿生殖器障害（<1）、性的機能不全（<1）</td> </tr> <tr> <td>代謝系</td> <td>検査値異常（<1）、体重変化（<1）</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>四肢の疼痛（<1）、背部痛（<1）</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び付属器系</td> <td>発疹（<1）</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>出血（<1）</td> </tr> <tr> <td>特殊感覚</td> <td>視覚障害（<1）</td> </tr> </tbody> </table>	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）
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）																								
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）。</p> <p>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</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）。</p> <p>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</p>																								

改訂後（下線部：改訂、波線部：記載箇所変更）

改訂前（一部：削除）

(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	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， <u>総蛋白量減少</u>	
消化器	悪心	腹痛，下痢	嘔吐，消化不良， <u>鼓腸放屁</u>
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， <u>頭重感</u> ， <u>頭部拍動感</u>	無力症，睡眠障害， <u>抑うつ</u> ， <u>感覚異常</u> ，不安
感覚器			視覚障害， <u>味覚異常</u>
皮膚	発疹	脱毛	
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）	<u>赤血球数減少</u> ， <u>ヘモグロビン減少</u> ， <u>ヘマトクリット減少</u>	
電解質		<u>血清カリウム増加</u> ， <u>血清マグネシウム増加</u>	
その他	全身倦怠感，易疲労感，発熱，CK (CPK) 上昇	<u>高血糖</u>	

(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（【薬物動態】6. 腎機能障害患者への投与方法」の項参照）。

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）。

【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。

【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。

■改訂理由

【禁忌】及び「相互作用」の「併用禁忌」

フィンゴリモド塩酸塩承認に伴い、相互作用の整合性を図りました。

本剤とフィンゴリモド塩酸塩を併用した場合、フィンゴリモド塩酸塩による投与開始時の心拍数低下により、Torsades de pointes等の重篤な不整脈が生じる可能性が否定できないため、併用投与しないよう追記し注意喚起を行うこととしました。

【使用上の注意】

1. 「相互作用」の「併用注意」

本剤と塩酸シプロフロキサシンの併用によりQT延長作用が増強するおそれがあるため追記し注意喚起を行うこととしました。

2. 副作用の概要に<再審査終了時>として使用成績調査の結果を反映し追記及び海外臨床試験成績を削除しました。

3. 再審査終了時の集計結果に基づき、副作用発現頻度を更新及び「その他の副作用」の項の頻度区分を変更しました。

「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の集計に基づき更新し、「その他の副作用」の頻度区分を0.1～3%未満、0.1%未満、頻度不明に変更しました。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「頻度不明」として記載しました。

また、副作用の概要<海外臨床試験成績>に記載していた有害事象のうち、海外で認められている副作用について「頻度不明」として記載しました。

4. 「その他の副作用」の「感覚器」に「味覚異常」を追記しました。

海外市販後副作用集積データに基づき味覚異常が集積され、CCDS*に記載されていることから味覚異常を追記し注意喚起を行うこととしました。

5. 「高齢者への投与」の項を記載整備しました。

使用成績調査において、78歳以上の高齢者に対する使用例が報告されたため記載整備しました。

【承認条件】

再審査結果公示に伴い、製造販売後調査に関する記載を削除しました。

本剤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、又は使用できない場合に投与される薬剤であるため、本剤の投与対象となる患者の選択には注意が必要です。本剤を適正にご使用いただくため、引き続き【承認条件】として医療機関に必要な情報提供を行っていく所存です。

*CCDS (Company Core Data Sheet)：企業中核データシート

「使用上の注意」改訂の内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.209に掲載されます。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書及びDSUが掲載されます。