

## 不整脈治療薬塩酸ソタロール

深澤 浩\*, 内藤 滋人\*

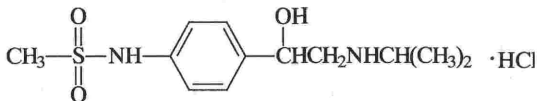
## はじめに

$\beta$ 受容体遮断作用 (Class II) とカリウムチャネル遮断作用 (Class III) を併せ持ち、心室頻拍あるいは心室細動などの致死性不整脈の治療薬として新たに開発された sotalol hydrochloride (以下 sotalol) は、図1に示す化学構造式を有する。Sotalol は水溶性で、d 体及びl 体の光学異性体があり等量のラセミ体である。

Sotalol は当初  $\beta$  受容体遮断作用を有する化合物の検索を目的とし1960年に米国の Bristol-Myers Squibb 社 (当時, Mead Johnson 社) で合成され、1974年に英国で降圧薬として初めて臨床応用された。

しかし、1970年代に心筋における電気生理学的な検討から、sotalol は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を延長させ、有効不応期を延長する作用が明らかになった。Sotalol は Vaughan Williams 分類ではカリウムチャネル遮断作用の Class III に分類されているが、sotalol の抗不整脈作用は  $\beta$  受容体遮断作用 (Class II) とカリウムチャネル遮断作用 (Class III) の両作用によるものと考えられている。

心室頻拍あるいは心室細動などの致死性の不整脈に対する臨床的検討は、1985年から開始した大



(±)-4- [(R,S)-1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl] methanesulfonamide monohydrochloride (IUPAC)

図1 塩酸 sotalol の構造式

規模臨床試験の ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring) 試験で Na チャネルを抑制する Class I の抗不整脈薬より明らかに sotalol は不整脈の再発を抑制し、更に死亡率をも低下することが示された。米国では1992年に、本邦では1998年に「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承認を取得している。我が国ではブリストル・マイヤーズスクイブ(株)からソタコールという商品名で発売されている。

体内薬物動態<sup>1)</sup>

## 1) 吸収

健常成人に sotalol 40, 80及び160 mgを単回経口投与した場合、sotalol は速やかに吸収され、最高血中濃度到達時間 (Tmax) は投与量にかかわらず2.5~2.7時間と一定であり、消失半減期は (T1/2) は7~11時間であった。最高血中濃度 (Cmax) 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加した (図2)。

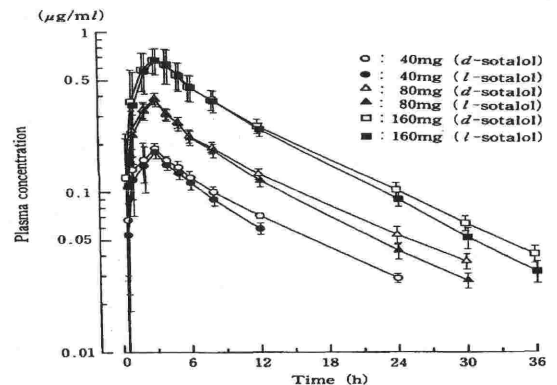


図2 Sotalol のヒト血漿中濃度の推移 (単回経口投与)

\*群馬県立循環器病センター

また、健常成人に sotalol 80 mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与した場合、4 日後には定常状態に達し、薬物動態パラメータより sotalol は反復投与により体内動態の変化、蓄積は生じないものと推定された。

2) 尿中排泄

健常成人に sotalol 40, 80 及び 160 mg を単回経口投与した場合、投与量に対する尿中未変化体の累積排泄率は、投与量にかかわらず投与後 48 時間までに約 75% が排泄された。

3) 代謝

Sotalol は生体中で安定で、血漿、尿、糞試料を用いて代謝物について検討した結果、sotalol は代謝を受けず、主として腎排泄により消失する。

薬理作用

1) 作用機序

Sotalol は、アドレナリン作動性  $\beta$  受容体遮断

(Class II) 作用、並びに心筋の活動電位を形成するカリウム電流の選択的な抑制による活動電位持続時間の延長に基づく不応期延長 (Class III) 作用の両作用により、リエントリー性の不整脈に対し上室性及び心室性に抗不整脈作用を発現すると考えられる。

2) 抗不整脈作用<sup>2,3)</sup>

Sotalol は、イヌの心筋梗塞モデルにおいて、左心耳にペースング電極を装着、刺激電極による誘発されたリエントリー性心室頻拍を用量依存的に抑制した (図 3)。また、イヌの心筋梗塞モデルにおいて、心房ペースングを施しながら心室に期外電気刺激による誘発される心室細動に対し、その閾値電流を用量依存的に上昇させた (表 1)。

3)  $\beta$  受容体遮断作用<sup>4,5)</sup>

Sotalol は、モルモットの心臓及び肺を用いた受容体結合実験において、 $\beta 1$  及び  $\beta 2$  受容体に非選択的な結合親和性を示した。また、イヌを用

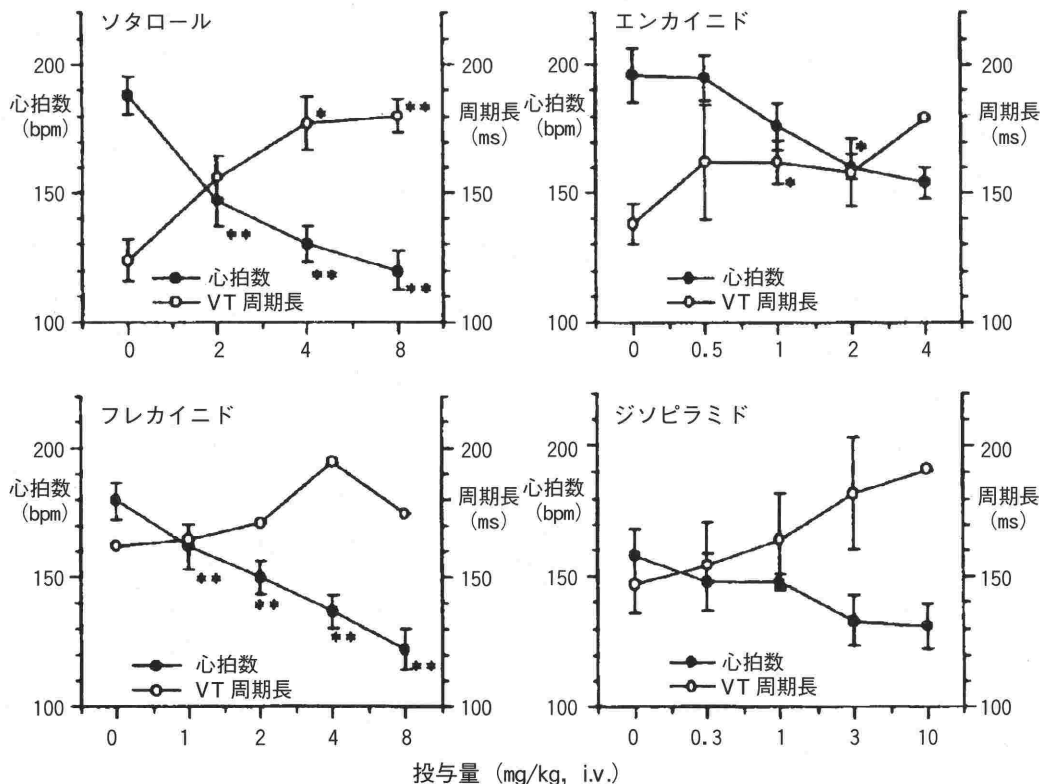


図 3 Sotalol のイヌ心筋梗塞モデルにおける心室性不整脈に対する作用 —エンカイニド、フレカイニドおよびジソピラミドとの比較—

表1 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)

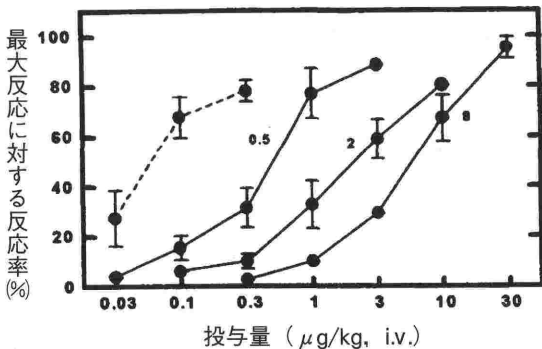


図4 Sotalolのイソプレテノール誘発による心拍数増加に対する作用

いイソプレテノールにより誘発される心拍数の増加を抑制した(図4)。

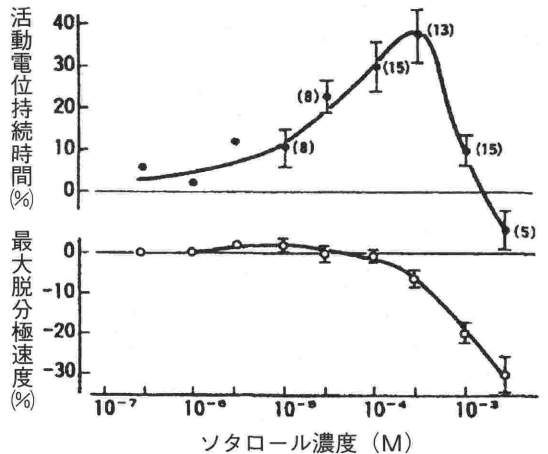


図5 Sotalolの活動電位持続時間及び最大脱分極速度に対する作用

4) 電気生理学的作用<sup>6)</sup>

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し、Sotalolは時間依存性外向カリウム電流(I<sub>k</sub>)を用量依存的に抑制した(図5)。また、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し、Sotalolは10<sup>-4</sup> M以下の濃度で活動電位持続時間を延長させた。(図6)。

β受容体遮断作用(Class II)並びにカリウムチャネル遮断(Class III)による活動電位持続時間の延長作用等について in vitro, in vivoの実験系で検討した。

5) 光学異性体の薬理作用<sup>2,5~9)</sup>

Sotalolはd体及びl体の2つの光学異性体からなるラセミ体である。それぞれの異性体に関し、

その結果、β受容体遮断作用はl体がd体より20~170倍強く、活動電位持続時間延長作用はd体がl体より1.5~3倍強かった。

臨床試験

Sotalolに関する本邦の臨床試験は、その適応

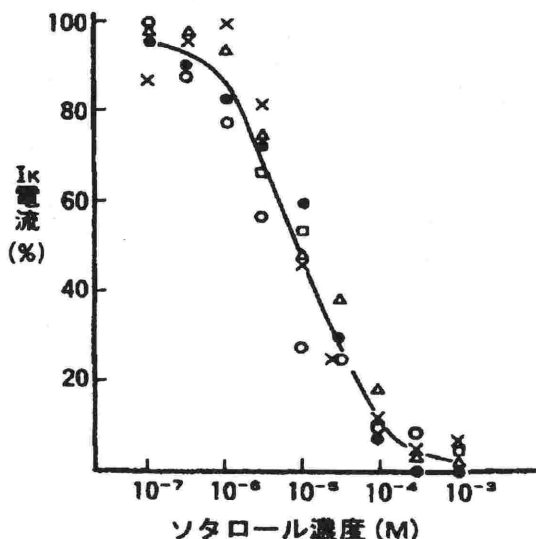


図6 Sotalolの時間依存性外向電流(Ik)に対する作用

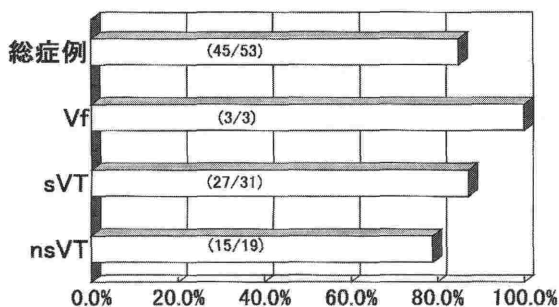


図7 Sotalol臨床試験の不整脈改善度  
用量設定試験(判定不能例を除く)

疾患から患者数が極めて少ないこと、並びに比較対照試験が困難なことより、用量設定試験と長期投与試験が実施された。

本邦の成績について、sotalolは他の抗不整脈薬(amiodaronを含む)が無効で再発性の致死的な不整脈(心室頻拍、心室細動)に対し、通常sotalolとして1日量80~320mgの2回分割経口投与で有効性を示し(図7)、その有効率は短期間の用量設定試験では全般改善度は63.4%(45/71例)、長期投与試験では61.0%(36/59例)を示した<sup>10)</sup>。

Sotalolの心室頻拍性不整脈患者に対する有効性は、Mason, J. W.らにより海外における大規模臨床試験(ESVEM試験)にて報告されている<sup>11)</sup>。ESVEM試験は2つの課題、即ち、1つは抗不整

脈薬の有効性は、電気生理学的検査ホルター心電図モニターにより効果予測に違いがあるか。2つめは心室頻拍性不整脈を治療する種々の薬物間で治療効果に違いがあるかについて検討された。

この試験成績によると、検査方法による違いは少ないが、薬物によって治療効果は異なっており、6年間の追跡調査でsotalolは他の6種のI群薬に比較し不整脈再発率は有意( $P < 0.001$ )に低かった(図8)。

## 副作用

本邦における臨床試験において152例中32例(21.1%)、40件に副作用が認められた。主な副作用症状は徐脈、心不全等の循環器症状(10.5%)、頭痛、た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%)であった。臨床検査値異常は中性脂肪(7.8%)、GOT(2.7%)、GPT(3.4%)、 $\gamma$ -GTP(1.4%)、ALP(1.4%)、LDH(1.4%)、BUN(0.7%)、尿酸(3.5%)、クレアチンキナーゼ(1.8%)の上昇であった<sup>10)</sup>。Sotalolの重大な副作用として催不整脈作用による心室細動あるいは心室頻拍、心不全、心拡大の症状が、また、外国症例でTorsades de pointesが報告されている<sup>12)</sup>。

## 考察

1989年にCAST studyにより、Vaughan Williams分類のClass Iの抗不整脈薬は、心筋梗塞後の心室性不整脈を抑制したにもかかわらず、生存率を低下させたことが報告され<sup>13)</sup>、器質的心疾患を有する患者に対してClass Iの抗不整脈薬は使用に際し十分留意する傾向となった。そこで、難治性心室性不整脈に対し注目されるようになったのがClass IIIの薬物で、カリウムチャネル遮断作用により、心筋活動電位持続時間を延長、心筋の有効不応期の延長することにより、リエントリー性の不整脈を抑制する。本邦ではClass IIIの薬物としてamiodaronが既に臨床応用されその有効性は高く評価されているが、消失半減期が長いこと並びに呼吸器系、内分泌系における心外性の副作用が懸念され、より副作用の少ないClass IIIの薬物が望まれていた。

SotalolはVaughan Williams分類でClass IIIに属するが、Class IIの作用機序である $\beta$ 受容体遮断

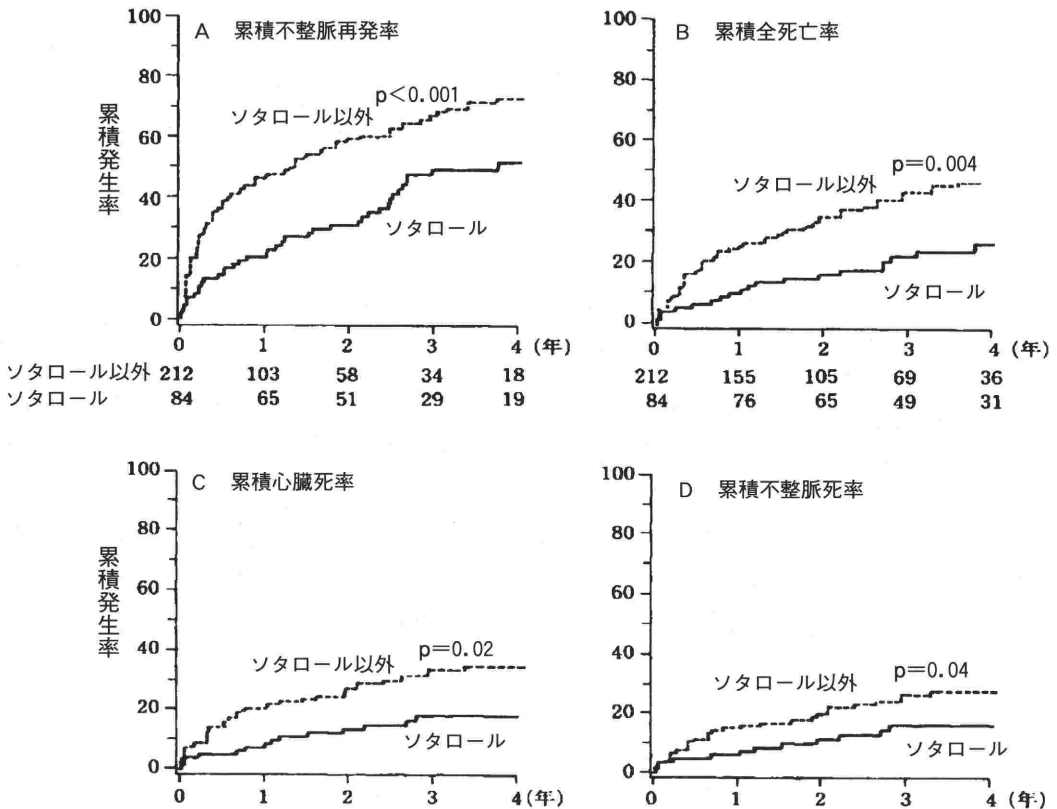


図8 ESVEM 試験成績

効果予測可能患者における sotalol 投与群と他薬物投与群の比較

累積発生率4年までで終了しているが、解析(多変量 Cox 回帰分析)は6.2年間で行った。

C, D の患者数は B と同じ。

作用を併せもつ新しい薬物である。Sotalol の抗不整脈効果については、致死性の心室性不整脈患者を対象に行われた ESVEM 試験により、その有効性が他の Class I の薬物より優れていることが示されている。

本邦においても致死性の心室性不整脈患者を対象として用量設定試験並びに長期投与試験が行われた。用量設定試験における不整脈改善度に関して、判定不能例を除いた場合、診断名別の改善率は心室細動で100.0% (3/3例)、持続性心室頻拍で87.1% (27/31例)、非持続性心室頻拍で78.9% (15/19例)と、これら不整脈が希少疾病のため症例数は少ないが高い有効性が示されている。

本邦における用量設定試験において、至適用量は1日80 mg~320 mgの分2という成績であった。米国における投与量は初回推奨用量が80 mg 1日

2回で、大部分の患者において1日用量160 mg~320 mgを2~3回に分けて使用されている。

Sotalol の安全性に関して、本邦で実施された臨床試験において、副作用の発現頻度は用量設定試験で25.8%、長期投与試験で14.3%であり、amiodaron 開発時の国内臨床試験における副作用発現率の59.8%に比較し、sotalol 安全性は amiodaron より高いものと考えられる。また、sotalol の主な副作用は徐脈であり、これは sotalol の有する  $\beta$  遮断作用に基づくもので、薬理作用の延長線上にあると考えられる。その他、sotalol では頭痛等の精神神経系の症状、嘔気等の消化器系の症状がみられるが、amiodaron で見られる様な肺線維症、甲状腺機能障害、眼の色素沈着等の重篤度の高い心外性の副作用はなく、この点において使用しやすい薬物と考えられる。

また、QTの延長が見られているが、このQT延長作用も sotalol の有するカリウムチャネル遮断作用に基づくものである。しかし、過度のQT延長は催不整脈作用と関連するため、sotalol 投与開始時あるいは増量時にはQT延長に十分注意する必要がある。

抗不整脈薬の臨床上特に問題となる催不整脈の一つに“torsades de poites”が有るが、Lazzareらはsotalolの“torsades de poites”の発現率は投与量に応じて増大し、161～320 mg/日で0.9%、321～480 mg/日で2.6%と報告している。本邦における開発時の臨床試験では“torsades de poites”の発現はなかった。

## 結 語

Sotalol はカリウムチャネル遮断作用と $\beta$ 受容体遮断作用を併せもつ新しい不整脈治療薬で、生命に危険のある再発性の心室性不整脈(心室頻拍、心室細動)に有効で、心外性の副作用の少ない有用性の高い薬物である。

但し、本薬物の臨床応用に際して、増量時には心電図上でQTの変化に十分注意する必要がある。

## 文 献

- 1) 木村雅彦, 梅村一夫, 池田康彦ら: 健常者におけるdl-sotalol 経口投与時の薬物動態学および薬動学的性質, 臨床医薬 11(12): 2521-2530, 1995
- 2) Gomoll AW: Assessment of drug effects on spontaneous and induced ventricular arrhythmias in a 24-h canine infarction model. *Arzneimittelforschung* 37(11): 787-794, 1987
- 3) Patterson E, Lucchesi BR: Antifibrillatory properties of the beta-adrenergic receptor antagonists, nadolol, sotalol, atenolol and propranolol, in the anesthetized dog. *Pharmacology* 28: 121-129, 1984
- 4) プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社社内資料: Rosenberger L. B.
- 5) Gomoll AW, Bartck MJ: Comparative  $\beta$ -blocking activities and electrophysiologic actions of racemic sotalol and optical isomers in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 132: 123-135, 1986
- 6) Carmcliet E: Electrophysiologic and voltage clamp analysis of the effects of sotalol on isolated cardiac muscle and purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 232(3): 817-825, 1985
- 7) Lathrop DA: Electromechanical characterization of the effects of racemic sotalol and its optical isomers on isolated canine ventricular trabecular muscles and Purkinje strands. *Can J Physiol Pharmacol* 63: 1506-1512, 1985
- 8) プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社社内資料: Byrne JE
- 9) プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社社内資料: Dungan KW
- 10) 加藤和三, 飯沼宏之, 井上 博ら: 生命に危険のある再発性の心室性頻脈性不整脈に対する Sotalol の臨床効果—多施設共同研究による用量設定試験および長期投与試験. *臨床医薬* 14(14): 2603-2636, 1998
- 11) Mason JW for ESVEM INVESTIGATORS: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 329(7): 452-458, 1993
- 12) MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D, et al: Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 72: 44A-55A, 1993
- 13) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406-412, 1989