

貯法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示(3年)

	細粒10%	細粒50%	錠25mg	錠50mg	錠100mg
承認番号	23000AMX00502	23000AMX00503	23000AMX00504	23000AMX00505	23000AMX00506
薬価収載	2018年12月	2018年12月	2018年12月	2018年12月	2018年12月
販売開始	1990年7月	2009年11月	1990年7月	1990年7月	2009年11月

劇薬

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

統合失調症治療剤

- \*\*ゾテピン細粒10% [タカタ]
- \*\*ゾテピン細粒50% [タカタ]
- \*\*ゾテピン錠25mg [タカタ]
- \*\*ゾテピン錠50mg [タカタ]
- \*\*ゾテピン錠100mg [タカタ]

ゾテピン製剤

ZOTEPINE



【禁忌(次の患者には投与しないこと)\*】

- 昏睡状態、循環虚脱状態の患者[これらの状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体、麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。]
- アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(「3.相互作用」の項参照)
- 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

皮質下部の脳障害(脳炎、脳腫瘍、頭部外傷後遺症等)の疑いがある患者[高熱反応があらわれるおそれがあるので、このような場合には全身を氷で冷やすか、又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。]

【組成・性状】

1. 組成

品名	ゾテピン細粒10% [タカタ]	ゾテピン細粒50% [タカタ]
成分・分量	1g中 ゾテピン 100mg	1g中 ゾテピン 500mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素	乳糖水和物、デキストリン、トウモロコシデンプン、含水二酸化ケイ素

品名	ゾテピン錠 25mg [タカタ]	ゾテピン錠 50mg [タカタ]	ゾテピン錠 100mg [タカタ]
成分・分量	1錠中 ゾテピン 25mg	1錠中 ゾテピン 50mg	1錠中 ゾテピン 100mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ		

2. 製剤の性状

品名	ゾテピン細粒10% [タカタ]	ゾテピン細粒50% [タカタ]
性状	白色の細粒で、 おいはない。	白色の細粒で、 おいはない。

品名	ゾテピン錠 25mg [タカタ]	ゾテピン錠 50mg [タカタ]	ゾテピン錠 100mg [タカタ]	
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 おいはない。	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 おいはない。	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 おいはない。	
外形	表面直径	 約5.2mm	 約6.7mm	 約8.7mm
	裏面直径	 約0.06g	 約0.11g	 約0.22g
	側面厚さ	 約2.6mm	 約3.2mm	 約3.5mm
識別コード	TTS-190	TTS-191	TTS-192	

前改訂⇒

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

ゾテピンとして、通常成人 1 日75～150mgを分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが 1 日450mgまで増量することができる。

【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) 肝障害又は血液障害のある患者[肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある。]
  - (2) 褐色細胞腫、動脈硬化症あるいは心疾患の疑いのある患者[類似化合物であるフェノチアジン系化合物では血圧の急速な変動がみられることがある。]
  - (3) 重症喘息、肺炎腫、呼吸器感染症等の患者[類似化合物であるフェノチアジン系化合物では呼吸抑制があらわれることがある。]
  - (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者及び過去にロボトミーや電撃療法を受けた患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
  - (5) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
  - (6) 高温環境にある患者[高熱反応があらわれることがある。]
  - (7) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (2) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。
- (3) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。

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
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	アドレナリンはα、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用により、β受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強される。

(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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、 麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤、 三環系抗うつ剤等	相互に抗コリン作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
メトクロプラミド、 ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
ドパミン作動薬 レボドパ等	相互に作用を減弱させることがある。	本剤は抗ドパミン作用を有するため、作用が拮抗する。
アルコール 飲酒	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(3) 接触注意(接触しないように注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機燐殺虫剤	相互に作用し、有機燐殺虫剤の毒性を増強させるおそれがある。	有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し、その毒性を強めるおそれがある。

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(頻度不明)

- 1) 悪性症候群(Syndrome malin) 悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。  
本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。  
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 2) 心電図異常 心電図変化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。

今回改訂  
→

前回改訂  
→

- 3) 麻痺性イレウス 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。  
なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。
  - 4) 痙攣発作 痙攣発作があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
  - 5) 無顆粒球症、白血球減少 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
  - 6) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 重大な副作用(類薬)
- 1) 遅発性ジスキネジア 類似化合物であるフェノチアジン系化合物では長期投与により、ときに口周部等に不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
  - 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) 類似化合物(フルフェナジン等)で低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることが報告されている。
- (3) その他の副作用

	頻度不明
循環器 <sup>注1)</sup>	血圧降下、頻脈、不整脈、息苦しさ
消化器	便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、腹部不快感、下痢、口内炎、食欲亢進、腹部膨満感
肝臓 <sup>注2)</sup>	肝障害
錐体外路症状	パーキンソン症候群(手指振戦、流涎、筋強剛、運動減少、歩行障害、膏顔、仮面様顔貌等)、ジスキネジア(構音障害、眼球回転発作、嚙下障害、姿勢異常等)、アカシジア(静坐不能)
精神神経系	眠気、脳波異常、不眠、不安・焦躁、不穏・興奮、易刺激、意識障害、性欲亢進
過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、皮膚瘙癢感
自律神経系	脱力・倦怠感、口渇、めまい、頭痛・頭重、鼻閉、排尿困難、しびれ感、失禁、発汗、頻尿
内分泌	月経異常、乳汁分泌
その他	血清尿酸低下、視覚障害、浮腫、発熱、味覚異常、体重増加、体重減少、瞳孔散大

注1)観察を十分に行い、慎重に投与すること。(太字)

注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。(太字)

注3)症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

## 5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用が起りやすいので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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。[動物実験で新生児死亡率の増加が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

## 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。

## 8. 過量投与

**症状**：傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制、血圧低下、錐体外路症状があらわれる。その他、激越、情緒不安、痙攣、口渇、腸閉塞、心電図変化及び不整脈等があらわれる可能性がある。

**処置**：特異的な解毒薬はないので、対症療法及び維持療法を行う。

## 9. 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。]

## 10. その他の注意

(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

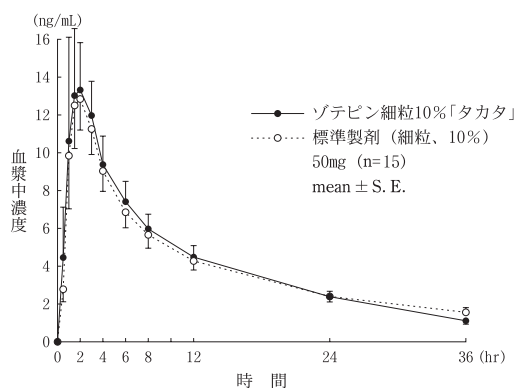
(2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 生物学的同等性試験

#### (1) ゾテピン細粒10%[タカタ]<sup>1)</sup>

本剤と標準製剤(細粒、10%)をクロスオーバー法により、健康成人男子15名にそれぞれ0.5g(ゾテピンとして50mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24及び36時間に前腕静脈から採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したゾテピンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC及びCmaxについて統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



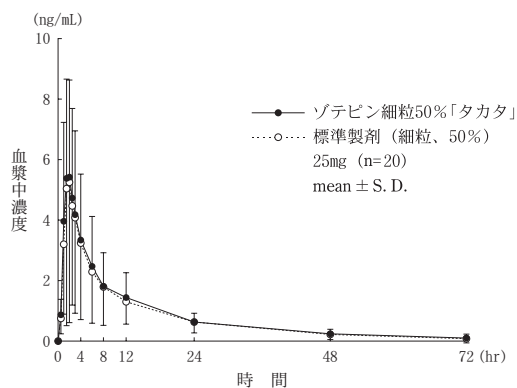
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ゾテピン細粒10%「タカタ」	153.71±21.47	17.20±5.16	1.9±0.2	15.3±2.3
標準製剤 (細粒, 10%)	148.18±16.67	15.23±2.44	2.1±0.2	18.5±3.8

(mean ± S.E.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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) ゾテピン細粒50%「タカタ」<sup>2)</sup>

本剤と標準製剤(細粒、50%)をクロスオーバー法により、健康成人男子20名にそれぞれ50mg(ゾテピンとして25mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48及び72時間に前腕静脈から採血した。LC/MSにより測定したゾテピンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC及びCmaxについて統計的評価を行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差がlog0.90~log1.11で、かつ、溶出試験で規定する全ての条件で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ゾテピン細粒50%「タカタ」	58.37±33.00	5.89±3.63	1.7±0.4	19.3±5.7
標準製剤 (細粒, 50%)	55.21±36.77	5.91±4.92	1.9±0.5	18.4±5.3

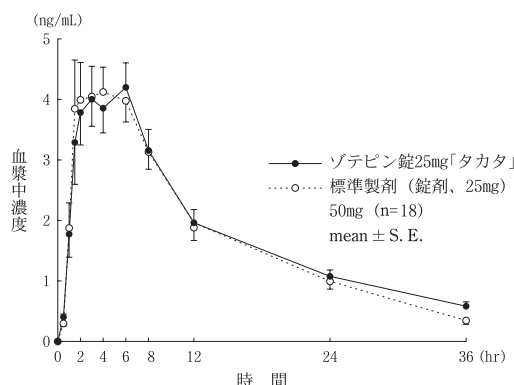
(mean ± S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

### (3) ゾテピン錠25mg「タカタ」<sup>3)</sup>

本剤と標準製剤(錠剤、25mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子18名にそれぞれ2錠(ゾテピンとして50mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24及び36

時間に前腕静脈から採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したゾテピンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC及びCmaxについて統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



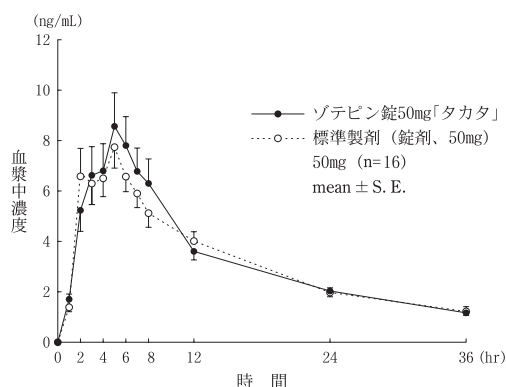
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ゾテピン錠25mg「タカタ」	65.53±13.12	6.10±1.37	4.1±0.5	17.6±3.6
標準製剤 (錠剤, 25mg)	62.71±12.38	6.44±1.45	4.1±0.6	19.4±7.4

(mean ± S.E.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

### (4) ゾテピン錠50mg「タカタ」<sup>4)</sup>

本剤と標準製剤(錠剤、50mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子16名にそれぞれ1錠(ゾテピンとして50mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後1、2、3、4、5、6、7、8、12、24及び36時間に前腕静脈から採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したゾテピンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC及びCmaxについて統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ゾテピン錠50mg「タカタ」	119.48±26.26	9.76±2.77	5.0±0.3	16.8±2.0
標準製剤 (錠剤, 50mg)	117.25±22.59	9.41±2.20	4.4±0.4	15.9±1.5

(mean ± S.E.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。



## (5) ゾテピン錠100mg「タカタ」<sup>5)</sup>

本剤はゾテピン錠50mg「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「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」に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

## 2. 溶出挙動<sup>6-10)</sup>

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたゾテピン細粒及びゾテピン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

## 【薬効薬理】

### 薬理作用

#### (1) ゾテピンの各種受容体に対する結合親和性

ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの受容体に拮抗作用を示す。<sup>11)</sup>

各種受容体に対する結合親和性

受容体	[ <sup>3</sup> H]リガンド	親和性 (K <sub>i</sub> , nmol/L)
ドパミン(D <sub>1</sub> )	SCH23390	24
ドパミン(D <sub>2</sub> )	Spiperone	3.1
ノルアドレナリン(α <sub>1</sub> )	Prazosin	3.0
セロトニン(5HT <sub>1</sub> )	Serotonin	250
セロトニン(5HT <sub>1A</sub> )	8-OHDPAT	820
セロトニン(5HT <sub>2</sub> )	Ketanserin	3.1
セロトニン(5HT <sub>2A</sub> )	Quipazine	220
ヒスタミン(H <sub>1</sub> )	Pyrilamine	250
アセチルコリン(mACh)	QNB	140
シグマ(σ)	(+)-3-PPP	1100

K<sub>i</sub>: 阻害定数

8-OHDPAT: 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)-tetralin

QNB: quinuclidinyl benzilate

3-PPP: 3-(3-hydroxyphenyl)-*N*-(1-propyl)piperidine

#### (2) ゾテピンの行動薬理学的特性<sup>11)</sup>

L-5HTP、5-MeODMT誘発行動に対する抑制作用

アゴニスト	行動	動物	抑制作用 (50%抑制量, mg/kg)
5-MeODMT	首振り運動	マウス	2.7
L-5HTP	首振り運動	マウス	0.7
L-5HTP	首振り運動	ラット	0.7
L-5HTP	後退り行動	ラット	1.2
アンフェタミン	運動亢進	マウス	5.4
アポモルフィン	よじ登り行動	マウス	2.3
—	自発運動	マウス	5.6

5-MeODMT: 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine

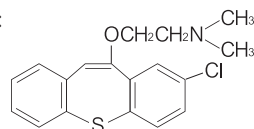
L-5HTP: L-5-hydroxytryptamine

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゾテピン(Zotepine)

化学名: 2-Chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy) dibenzo [*b,f*]thiepin

構造式:



分子式: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNOS

分子量: 331.86

性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

酢酸(100)又は1,4-ジオキサンに溶けやすく、ジエチルエーテル又はシクロヘキサンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 91～94℃

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験

#### 1. ゾテピン細粒10%「タカタ」、ゾテピン錠25mg「タカタ」、ゾテピン錠50mg「タカタ」<sup>12-14)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、3年間安定であることが確認された。

#### 2. ゾテピン細粒50%「タカタ」、ゾテピン錠100mg「タカタ」<sup>15,16)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、3年間安定であることが推測された。

## 【包装】\*

### ゾテピン細粒10%「タカタ」

バラ包装: 500g(プラスチック瓶)

### ゾテピン細粒50%「タカタ」

バラ包装: 100g(プラスチック瓶)

### ゾテピン錠25mg「タカタ」

PTP包装: 100錠(10錠×10)

バラ包装: 500錠(プラスチック瓶)

### ゾテピン錠50mg「タカタ」

PTP包装: 100錠(10錠×10)

バラ包装: 500錠(プラスチック瓶)

### ゾテピン錠100mg「タカタ」

PTP包装: 100錠(10錠×10)

バラ包装: 100錠(プラスチック瓶)

## 【主要文献】

- 1) 高田製薬(株)社内資料(細粒10%:生物学的同等性)
- 2) 高田製薬(株)社内資料(細粒50%:生物学的同等性)
- 3) 高田製薬(株)社内資料(錠25mg:生物学的同等性)
- 4) 高田製薬(株)社内資料(錠50mg:生物学的同等性)
- 5) 高田製薬(株)社内資料(錠100mg:生物学的同等性)
- 6) 高田製薬(株)社内資料(細粒10%:溶出性)
- 7) 高田製薬(株)社内資料(細粒50%:溶出性)
- 8) 高田製薬(株)社内資料(錠25mg:溶出性)
- 9) 高田製薬(株)社内資料(錠50mg:溶出性)
- 10) 高田製薬(株)社内資料(錠100mg:溶出性)
- 11) 永業正美他:Pharma Medica, 11(9):201, 1993.
- 12) 高田製薬(株)社内資料(細粒10%:安定性)
- 13) 高田製薬(株)社内資料(錠25mg:安定性)
- 14) 高田製薬(株)社内資料(錠50mg:安定性)
- 15) 高田製薬(株)社内資料(細粒50%:安定性)
- 16) 高田製薬(株)社内資料(錠100mg:安定性)

**【文献請求先】\***

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下さい。

前回  
改訂  
⇒

高田製薬株式会社 学術部

〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号

電話 0120-989-813

FAX 048-816-4183

---

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1