

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

統合失調症治療剤 ゾテピン製剤 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」 ZOTEPINE

剤形	フィルムコーティング剤、細粒剤					
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）					
規格・含量	ゾテピン錠 25mg「タカタ」: 1錠中ゾテピン 25mg ゾテピン錠 50mg「タカタ」: 1錠中ゾテピン 50mg ゾテピン錠 100mg「タカタ」: 1錠中ゾテピン 100mg ゾテピン細粒 10%「タカタ」: 1g 中ゾテピン 100mg ゾテピン細粒 50%「タカタ」: 1g 中ゾテピン 500mg					
一般名	和名: ゾテピン 洋名: Zotepine					
製造販売承認年月日		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」	ゾテピン細粒 10%「タカタ」	ゾテピン細粒 50%「タカタ」
薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認 年月日(販売名 変更による)	2018/7/9	2018/7/9	2018/7/9	2018/7/9	2018/7/9
	薬価基準収載 年月日(販売名 変更による)	2018/12/14	2018/12/14	2018/12/14	2018/12/14	2018/12/14
	発売年月日 (旧販売名)	1990/7/17	1990/7/17	2009/11/13	1990/7/17	2009/11/13
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元: 高田製薬株式会社					
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183			医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp		

本 IF は 2018 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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きている。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、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 IF 記載要領2008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、薬価基準収載にあわせて 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に審査・検討することとした。

2008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。
- ② IF 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。
- ②IF 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、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ある。

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、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

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	26
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	27
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	29
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	33
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	33
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	33
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	33
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	33
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	34
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	37
5. 調整法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	2. 有効期間又は使用期限	37
7. 溶出性	12	3. 貯法・保存条件	37
8. 生物学的試験法	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	5. 承認条件	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	6. 包装	37
11. 力価	16	7. 容器の材質	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	8. 同一成分・同効薬	38
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	16	9. 国際誕生年月日	38
14. その他	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
V. 治療に関する項目	17	11. 薬価基準収載年月日	38
1. 効能又は効果	17	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	39
2. 用法及び用量	17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
3. 臨床成績	17	14. 再審査期間	39
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	39
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	39
VII. 薬物動態に関する項目	20	XI. 文献	40
1. 血中濃度の推移・測定法	20	1. 引用文献	40
2. 薬物速度論的パラメータ	24	2. その他の参考文献	40
3. 吸収	24	XII. 参考資料	41
4. 分布	24	1. 主な外国での発売状況	41
5. 代謝	25	XIII. 備考	41
6. 排泄	25	1. その他の関連資料	41
7. 透析等による除去率	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾテピンは本邦において、昭和 56 年 12 月に製造承認を得て発売された。

セトウスは高田製薬株式会社が後発医薬品として企画・開発し平成 2 年 1 月に製造承認を得て、同年 7 月に塩野義製薬株式会社から発売された。その後、平成 21 年高田製薬株式会社に販売移管された。

また、医療事故防止対策に基づき、販売名をセトウス錠 25mg・50mg・100mg 及びセトウス細粒 10%・50%からゾテピン錠 25mg・50mg・100mg「タカタ」及びゾテピン細粒 10%・50%「タカタ」に変更し 2018 年 7 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 一般的には統合失調症の急性期症状(幻覚・妄想の悪化やそれに伴う精神運動興奮等)を標的
症状として使用される。
- (2) ゾテピンは、ドパミン D₂、 α_1 ノルアドレナリン受容体に加えて、セロトニン受容体に対して高い親和
性を示す。(マウス等)
- (3) 痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする。300 mg/日以上での投与量では注意を要する。
- (4) 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。主な副作用は、
発疹、皮膚そう痒感、肝障害、血圧降下、便秘、パーキンソン症候群、不眠等であった。
- (5) 重大な副作用:悪性症候群(Syndrome malin)、心電図異常、麻痺性イレウス、痙攣発作、無顆粒
球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがある。
- (6) 重大な副作用(類薬):遅発性ジスキネジア、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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」
ゾテピン細粒10%「タカタ」
ゾテピン細粒50%「タカタ」

(2) 洋名

Zotepine

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゾテピン(JAN)[局外規]

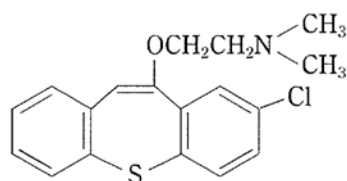
(2) 洋名（命名法）

Zotepine(JAN, INN)

(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: C₁₈H₁₈ClNOS

分子量: 331.86

5. 化学名（命名法）

2-Chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy) dibenzo [*b,f*] thiepin (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

26615-21-4

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 *		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸(100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
1,4-ジオキサン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
シクロヘキサン	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
エタノール(95)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*: 日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

40℃・75%RH で 6 ヶ月間保存した結果、吸湿性は認められない。

社内資料

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 91～94℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性 ¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
室内散光 (窓際)	無色透明シャーレ、 気密	6 ヶ月間	3 ヶ月間以上保存するとき、表面がわずかに着色したが、 分解物は検出されなかった。
室温	褐色透明瓶、気密	6 ヶ月間	ほとんど変化を認めず安定である。
40℃、75%RH	褐色透明瓶、気密	6 ヶ月間	ほとんど変化を認めず安定である。
40℃	褐色透明瓶、気密	6 ヶ月間	ほとんど変化を認めず安定である。
50℃	褐色透明瓶、気密	6 ヶ月間	ほとんど変化を認めず安定である。
10000 lx	無色透明シャーレ、 気密	30 日間	21 日間以上保存するとき、表面がわずかに着色したが、 分解物は検出されなかった。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ゾテピン」の確認試験による。










4. 有効成分の定量法

局外規「ゾテピン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	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 25 mg	1錠中 ゾテピン 50 mg	1錠中 ゾテピン 100 mg
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		
性状・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠で、においはない。		
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 5.2 mm 厚さ 約 2.6 mm	直径 約 6.7 mm 厚さ 約 3.2 mm	直径 約 8.7 mm 厚さ 約 3.5 mm
重量	約 0.06 g	約 0.11 g	約 0.22 g
識別コード	TTS-190	TTS-191	TTS-192

販売名	ゾテピン細粒 10%「タカタ」	ゾテピン細粒 50%「タカタ」
成分・分量	1 g 中 ゾテピン 100 mg	1 g 中 ゾテピン 500 mg
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
性状・剤形	白色の細粒で、においはない。	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

IV-1 (1) 剤型の区分、規格及び性状参照

(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

IV-1 (1) 剤型の区分、規格及び性状参照

(2) 添加物

IV-1 (1) 剤型の区分、規格及び性状参照

(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

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ゾテピン錠 25 mg「タカタ」、ゾテピン錠 50 mg「タカタ」及びゾテピン細粒 10%「タカタ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが確認された。また、ゾテピン錠 100mg「タカタ」及びゾテピン細粒 50%「タカタ」は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。

(1) ゾテピン錠 25 mg「タカタ」

長期保存試験²⁾

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
室温 / バラ包装 (ポリエ チレン瓶 /紙箱)	36 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		溶出試験 (%)	97.6	96.3
		含量 (%)	100.6	99.4
		硬度 (N)	78.9	76.0
		水分 (%)	2.37	2.92

無包装の安定性³⁾

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ / 遮光 気密	3 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		崩壊試験	3 分 25 秒	3 分 21 秒
		含量 (%)	96.5	97.1
		硬度 (N)	89.2	88.2
25℃ 75%RH / 遮光 開放	3 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		崩壊試験	3 分 25 秒	3 分 56 秒
		含量 (%)	96.5	98.6
		硬度 (N)	89.2	69.6

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
1000 lx / 気密	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
	崩壊試験	3 分 25 秒	2 分 12 秒
	含量 (%)	96.5	98.5
	硬度 (N)	89.2	88.2

(2) ゾテピン錠 50 mg「タカタ」

長期保存試験⁴⁾

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
室温 / バラ包装 (ポリエチレン瓶 /紙箱)	36 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		溶出試験 (%)	97.6	96.5
		含量 (%)	99.1	98.4
		硬度 (N)	118.9	118.8
		水分 (%)	2.20	2.85

無包装の安定性⁵⁾

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ / 遮光 気密	3 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		崩壊試験	4 分 33 秒	5 分 17 秒
		含量 (%)	99.0	99.0
		硬度 (N)	115.8	132.3
25℃ 75%RH / 遮光 開放	3 箇月	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
		崩壊試験	4 分 33 秒	6 分 40 秒
		含量 (%)	99.0	99.2
		硬度 (N)	115.8	113.7

(1 ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
1000 lx / 気密	性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
	崩壊試験	4 分 33 秒	3 分 14 秒
	含量 (%)	99.0	99.2
	硬度 (N)	115.8	112.7

(3) ゾテピン錠 100mg「タカタ」

加速試験⁶⁾

PTP

(3ロットの結果のまとめ)

保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ 75%RH / PTP包装 (フィルム ピロー /紙箱)	6 箇月	性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない
		確認試験①	適	適
		確認試験②	適	適
		確認試験③	適	適
		確認試験④	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性 (%)	100.2-101.3	99.1-100.6
		含量 (%)	99.6-101.1	99.7-101.4
水分 (%)	2.75-2.81	3.65-3.68		

①酢酸鉛による硫酸鉛の沈澱反応②紫外可視吸光度測定法③薄層クロマトグラフィー④炎色反応

ポリチレン瓶

(3ロットの結果のまとめ)

保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ 75%RH / バラ包装 (ポリエ チレン瓶 /紙箱)	6 箇月	性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない
		確認試験①	適	適
		確認試験②	適	適
		確認試験③	適	適
		確認試験④	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性 (%)	100.2-101.3	98.8-99.7
		含量 (%)	99.6-101.1	100.2-100.7
水分 (%)	2.75-2.81	2.98-3.26		

①酢酸鉛による硫酸鉛の沈澱反応②紫外可視吸光度測定法③薄層クロマトグラフィー④炎色反応

無包装の安定性⁷⁾

(1ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	試験開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
40℃ / 遮光 気密	性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない		
	含量 (%)	96.93	97.54	96.94	96.35
	残存率 (%)	100.0	100.6	100.0	99.4
	溶出性 (%)	97.3	96.9	96.7	97.8
	硬度 (N)	129.8	117.8	120.4	120.9
25℃ 75%RH / 遮光 開放	性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない		
	含量 (%)	96.93	99.01	98.22	98.68
	残存率 (%)	100.0	102.1	101.3	101.8
	溶出性 (%)	97.3	97.5	98.0	97.3
	硬度 (N)	129.8	85.2	90.2	89.1

(1ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
1000 lx / 気密	性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	淡黄色のフィルムコーティング錠で、 においはない	
	含量 (%)	96.93	95.90	96.82
	残存率 (%)	100.0	98.9	99.9
	溶出性 (%)	97.3	97.7	97.0
	硬度 (N)	129.8	100.4	88.2

(4) ゾテピン細粒 10%「タカタ」

長期保存試験⁸⁾

(1ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果		
			試験開始時	試験終了時	
室温 / バラ包装 (ポリエチレン瓶 /紙箱)	36 箇月	性状	白色の細粒で、 においはない	白色の細粒で、 においはない	
		粒度 試験 (%)	18号残	0.00	0.00
			30号残	0.57	0.39
			200号通	1.36	1.52
		溶出試験 (%)	88.1-92.3	86.0-90.7	
		含量 (%)	101.7	102.4	
水分 (%)	4.32	4.50			

(5) ゾテピン細粒 50%「タカタ」

加速試験⁹⁾

ポリエチレン瓶

(3ロットの結果のまとめ)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果		
			試験開始時	試験終了時	
40℃ 75%RH / バラ包装 (ポリエチレン瓶 /紙箱)	6 箇月	性状	白色の細粒で、 においはない	白色の細粒で、 においはない	
		確認試験①	適	適	
		確認試験②	適	適	
		確認試験③	適	適	
		確認試験④	適	適	
		確認試験⑤	適	適	
		溶出性 (%)	99.6-100.9	95.2-98.9	
		粒度 試験 (%)	18号残	0.0	0.0
			30号残	0.1-0.4	0.3-0.4
			200号通	1.9-3.0	0.3-0.7
含量 (%)	99.6-100.1	99.4-100.1			
水分 (%)	2.71-2.79	2.62-2.70			

①酢酸鉛による硫酸鉛の沈澱反応②紫外可視吸光度測定法③赤外線吸収スペクトル測定法

④薄層クロマトグラフィー⑤炎色反応

無包装の安定性¹⁰⁾

(1ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	試験開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
40℃ / 遮光 気密	性状	白色の細粒で、 においは ない	白色の細粒で、 においはない		
	含量 (%)	97.63	97.35	97.35	97.64
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.7	100.0
	溶出性 (%)	97.2	98.1	98.6	100.8
25℃ 75%RH / 遮光 開放	性状	白色の細粒で、 においは ない	白色の細粒で、 においはない		
	含量 (%)	97.63	97.13	97.38	97.86
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.7	100.2
	溶出性 (%)	97.2	99.0	98.2	99.2

(1ロットの成績)

保存条件 / 保存形態	試験項目	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
1000 lx / 気密	性状	白色の細粒で、 においはない	白色の細粒で、 においはない	
	含量 (%)	97.63	97.49	97.78
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.2
	溶出性 (%)	97.2	98.8	98.7

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

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

本剤（錠剤 25mg・50mg・100mg、細粒 10%・50%）は、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたゾテピン錠及びゾテピン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。（ゾテピン錠：30 分間の溶出率は 80%以上、ゾテピン細粒：15 分間の溶出率は 85%以上）

[参 考]

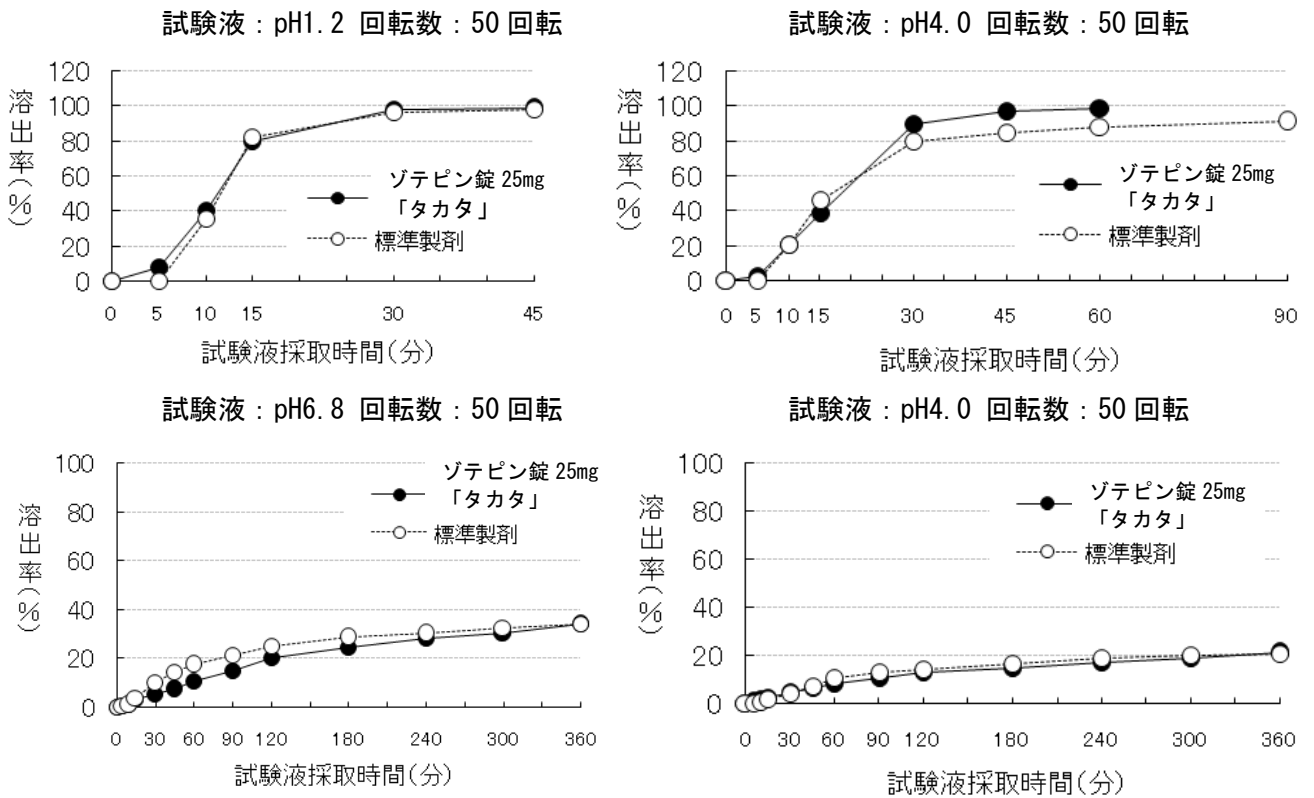
試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水

回転数：50 rpm

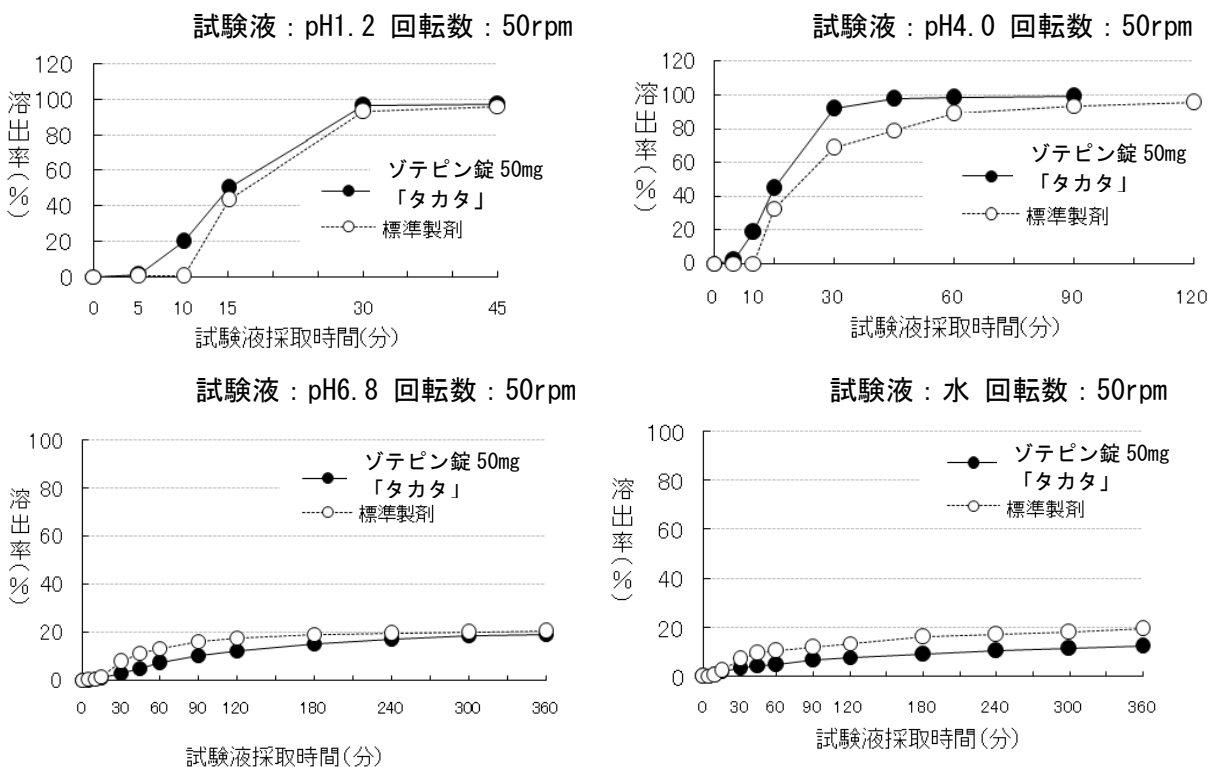
溶出試験法：日局「溶出試験法パドル法」で試験

分析法：紫外可視吸光度測定法

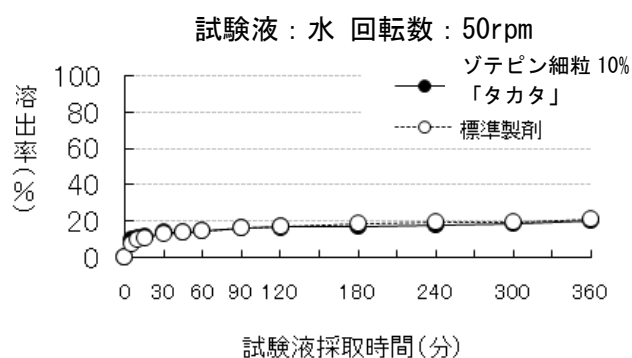
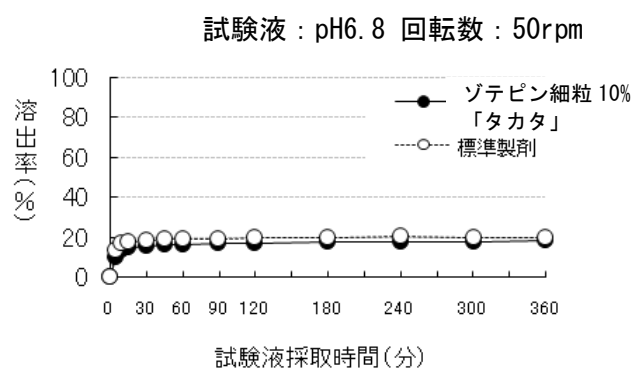
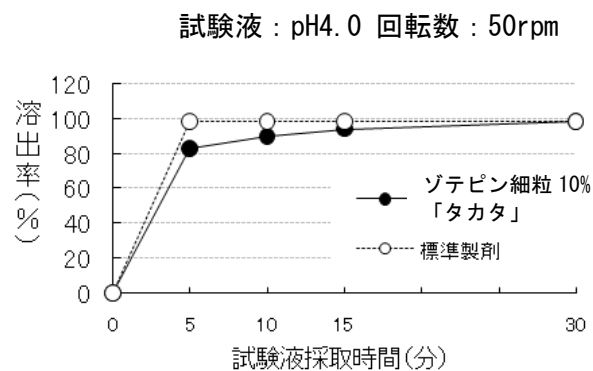
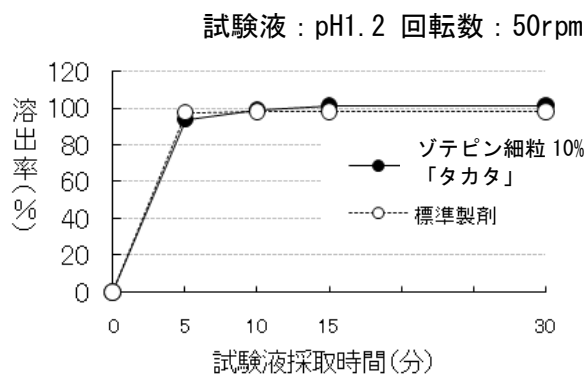
(1) ゾテピン錠 25mg 「タカタ」と標準製剤 (25mg) の溶出曲線¹¹⁾



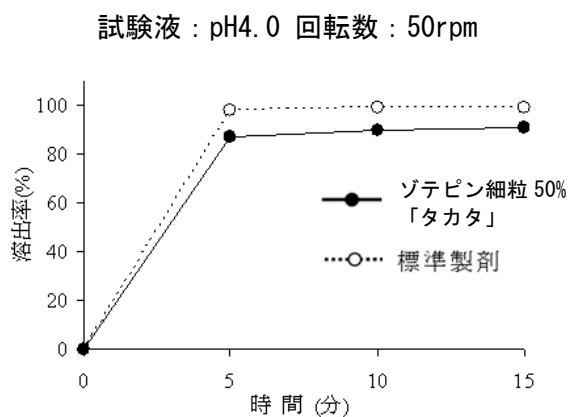
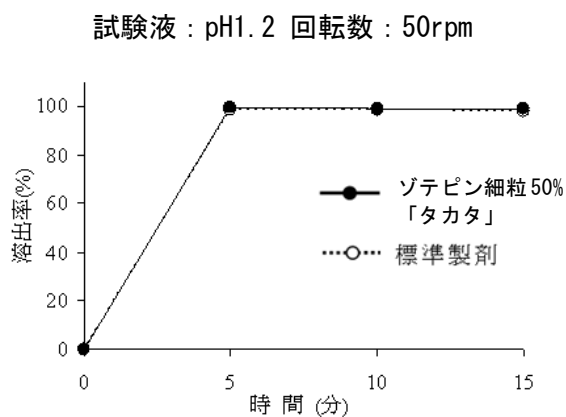
(2) ゾテピン錠 50mg 「タカタ」と標準製剤 (50mg) の溶出曲線¹²⁾



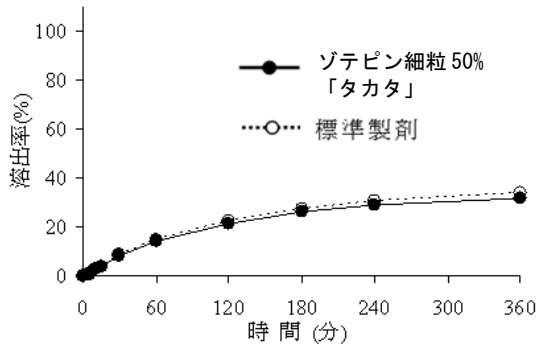
(3) ゾテピン細粒 10% 「タカタ」と標準製剤（細粒 10%）の溶出曲線¹³⁾



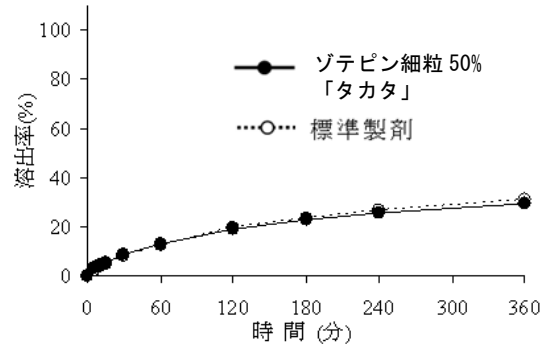
(4) ゾテピン細粒 50% 「タカタ」と標準製剤（細粒 50%）の溶出曲線¹⁴⁾



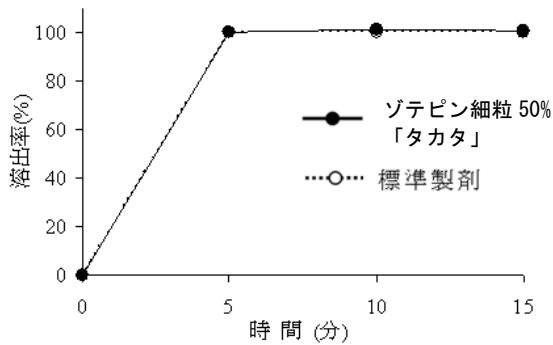
試験液：pH6.8 回転数：50rpm



試験液：水 回転数：50rpm



試験液：pH4.0 回転数：100rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)ゾテピン錠 25 mg「タカタ」、ゾテピン錠 50 mg「タカタ」、ゾテピン錠 100 mg「タカタ」

- 1) 酢酸鉛による硫化鉛の沈殿反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 薄層クロマトグラフィー
- 4) 炎色反応

(2) ゾテピン細粒 10%「タカタ」、ゾテピン細粒 50%「タカタ」

- 1) 酢酸鉛による硫化鉛の沈殿反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法
- 4) 薄層クロマトグラフィー
- 5) 炎色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

ゾテピンとして、通常成人 1 日 75 ～ 150 mg 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 450 mg まで増量することができる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

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

該当しない

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

クロルプロマジン、プロペリシアジン、レボメプロマジン、ハロペリドール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位: 脳内のドパミン受容体、セロトニン受容体及びノルアドレナリン受容体等
- 2) 作用機序: 脳内モノアミンに対する作用として、ドパミン受容体、セロトニン受容体及びノルアドレナリン受容体の遮断作用(マウス等)等を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、セロトニンのいずれにも拮抗作用を示す¹⁵⁾。

各種受容体に対する結合親和性

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

Ki: 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

マウス、ラットにみられる各種の行動はゾテピンによって抑制された¹⁵⁾。

行動薬理学的特性

アゴニスト	行動	動物	抑制作用 (50%抑制率、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

3) 薬理作用と臨床効果の関係

- ① 抗ドパミン作用は、幻覚・妄想や概念の統合障害等の陽性症状の改善に関連する。
- ② 自発運動抑制作用を含めた抗ノルアドレナリン作用は、躁状態や緊張状態の改善に関連する。
- ③ 抗セロトニン作用は、思考の貧困化や感情鈍麻等の陰性症状の改善に関連する。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

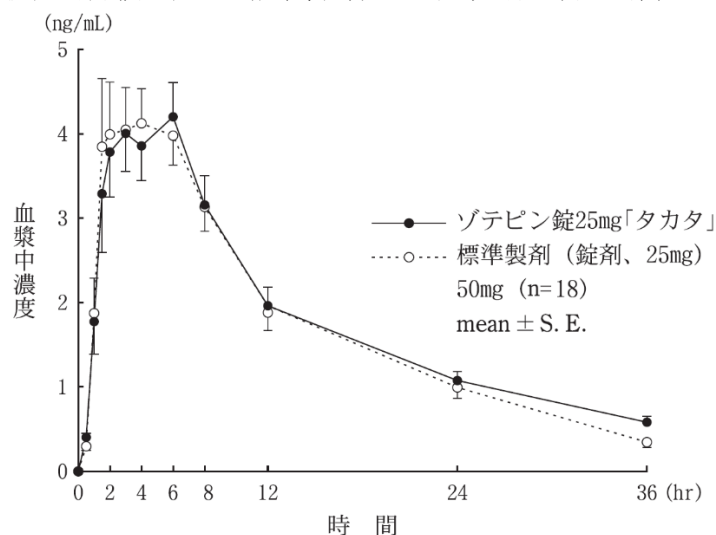
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 通常用量での血中濃度

1) 血漿中濃度(生物学的同等性試験)

① ゾテピン錠 25 mg「タカタ」

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¹⁶⁾。



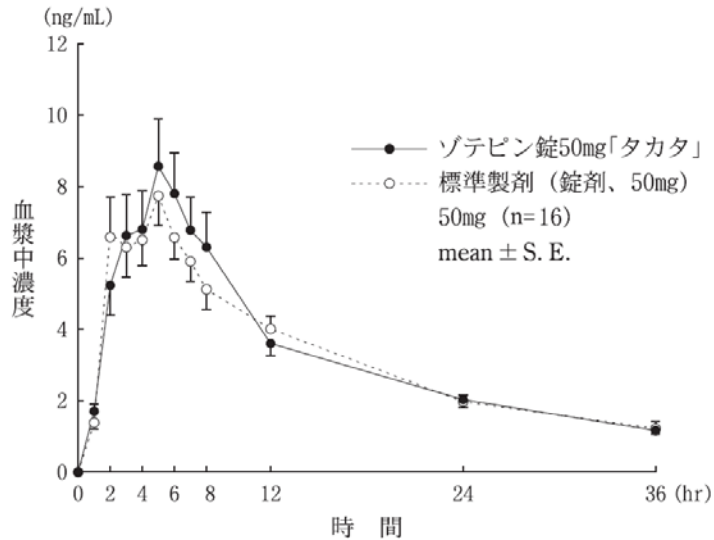
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾテピン錠 25mg 「タカタ」	65.53 ± 13.12	6.10 ± 1.37	4.1 ± 0.5	17.6 ± 3.6
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	62.71 ± 12.38	6.44 ± 1.45	4.1 ± 0.6	19.4 ± 7.4

(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。

② ゾテピン錠 50 mg「タカタ」

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¹⁷⁾。



	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (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

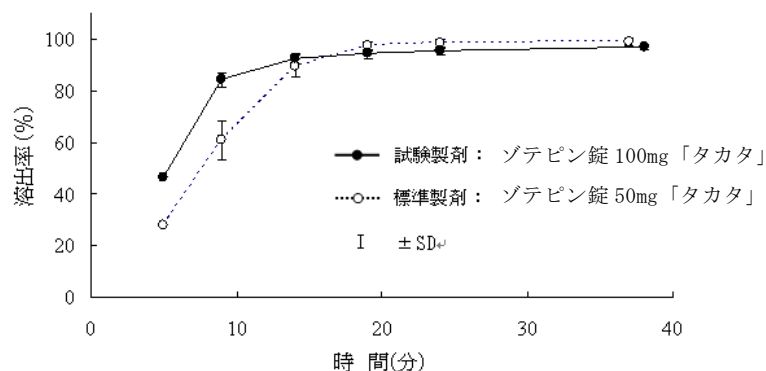
(mean ± S.E.)

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。

③ ゾテピン錠 100 mg「タカタ」

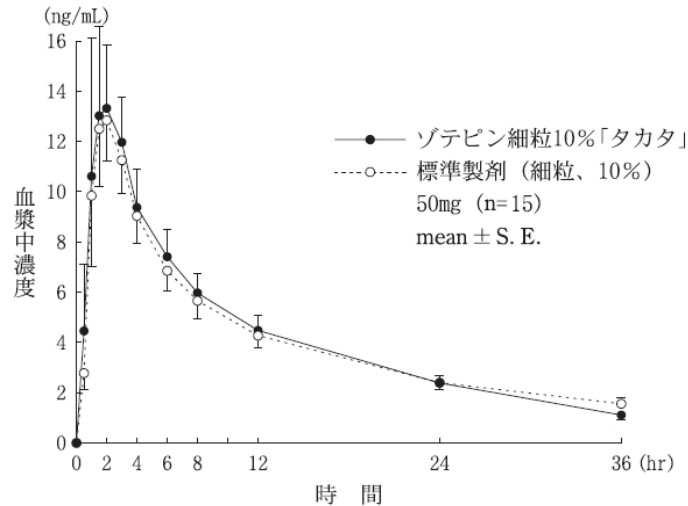
本剤はゾテピン錠 50 mg「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた¹⁸⁾。

試験液：pH1.2 回転数：50rpm



④ ゾテピン細粒 10%「タカタ」

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¹⁹⁾。



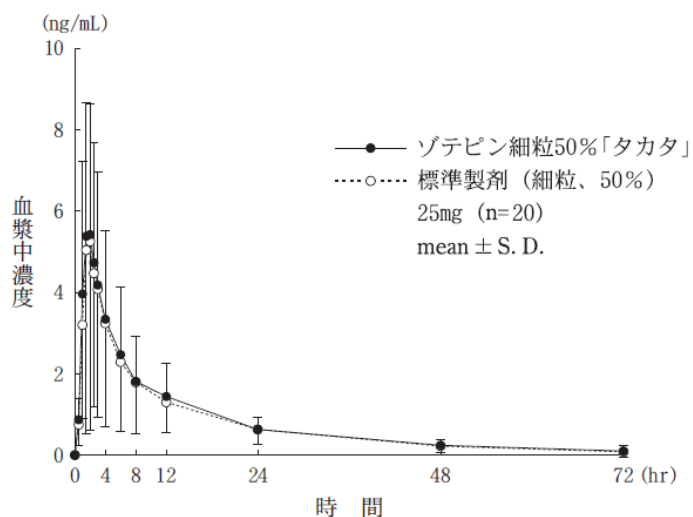
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾテピン細粒 10% 「タカタ」	153.71 ± 21.47	17.20 ± 5.16	1.9 ± 0.2	15.3 ± 2.3
標準製剤 (細粒、10%)	148.18 ± 16.67	15.23 ± 2.44	2.1 ± 0.2	18.5 ± 3.8

(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。

⑤ ゾテピン細粒 50%「タカタ」

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¹⁸⁾。



	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾレピン細粒 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。

(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

(1) コンパートメントモデル

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

25mg錠:0.047¹⁶⁾

細粒 50%:0.039±0.011kel (hr⁻¹)¹⁴⁾

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

添付文書に記載なし

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. 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。]

(解説)

本剤には中枢神経抑制作用、末梢血管拡張作用による血圧降下作用があるので、昏睡状態、循環虚脱状態を悪化させるおそれがある。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用, p. 8, 32, 33, 塩野義製薬, 大阪(1992)

2. 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。]

(解説)

本剤の中枢神経抑制作用により、バルビツール酸誘導体、麻酔剤の併用時に中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用時間の延長がみられる。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の相互作用, p. 23, 32, 塩野義製薬, 大阪(1992)

3. 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)(「7. 相互作用」の項参照)

(解説)

本剤には α 交感神経遮断作用があるので、アドレナリンの α 作用が遮断され、 β 作用が優位となり、血圧降下を起こすことがある。

[参考]

Martin, W. R. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., **130**, 37 (1960)

酒井正雄:向精神薬の相互作用, pp. 21-34, 塩野義製薬, 大阪(1992)

4. 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。〕

（解説）

本剤は体温調節中枢を抑制し、高熱反応を起こすことがある。脳炎、脳出血、脳腫瘍、頭蓋骨骨折等の脳障害により体温調節機構が損傷された患者では高熱反応があらわれやすい。

〔参考〕

Baldessarini, R. J.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed., p.411, McGraw-Hill, New York (1998)

入来正躬ほか: 生理学 2, pp. 596-597, 文光堂, 東京 (1986)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(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。〕

〔参考〕

酒井正雄ほか: 向精神薬の副作用 改訂版, pp. 42-49, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

(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。〕

（解説）

褐色細胞腫では大量のカテコールアミンが分泌され、血圧上昇を起こすことがある。類似化合物であるフェノチアジン系化合物は、抗エピネフリン作用による血圧降下作用あるいは心臓に対する直接作用を有するので、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では、血圧の急速な変動を起こすことがある。

〔参考〕

松島英介ほか: 神経精神薬理, 16 (10), 619 (1994)

中井利昭: 今日の治療指針 1997 年版(日野原重明ほか監修), p. 572, 医学書院, 東京 (1997)

(3) 重症喘息、肺気腫、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。〕

〔参考〕

瀬尾憲正ほか: 呼吸, 7 (5), 559 (1988)

上野勝彦ほか: 最新医学, 45 (5), 938 (1990)

(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。]

(解説)

本剤は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする。300 mg/日以上以上の投与量では注意を要する。

[参考]

牛島定信:治療、72 (2)、219 (1990)

(5) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用 改訂版, pp. 77-78, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

(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。]

(解説)

抗精神病薬は視床下部の体温調節中枢を抑制するので、高温多湿の環境下に置かれたとき等に突然高熱を發して虚脱状態に陥ることがある。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用 改訂版, p. 34, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

白石弘巳ほか:精神医学, 34 (6), 627 (1992)

(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。]

解説)

因果関係は不明であるが、全身状態の低下した患者において、他の抗精神病薬と共にゾテピンが投与され、悪性症候群 (Syndrome malin) が発現した症例が報告されている。

[参考]

山田賢一ほか:麻酔と蘇生, 23 (別冊), 181 (1987)

新野秀人ほか:麻酔と蘇生, 28 (別冊), 13 (1992)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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に注意すること。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用 改訂版, p. 8, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

(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、脱水状態など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。

(解説)

英国の規制機関MHRA及び欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP)において、英国での抗精神病薬の副作用自発報告(Yellow Card)データ及び全世界で公表された抗精神病薬と静脈血栓塞栓症に関する疫学研究について精査され、その結果、静脈血栓塞栓症のリスクの上昇の可能性は除外できなかったと報告されたため、本邦においても「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。」を追記し、注意喚起することにした。

(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。

(解説)

嘔吐症状が不顕性化されることがあるので、診断、治療時等に注意が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

(解説)

アドレナリンは α 及び β アドレナリン作用を有する。本剤には α アドレナリン遮断作用があるので、アドレナリンの α 作用が遮断され β 作用がそのまま残り、血管拡張作用が顕著となり低血圧が発現することがある。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の相互作用, p. 22, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

(2) 併用注意とその理由

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することがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

バルビツール酸誘導体:相互に中枢神経抑制作用を増強し、睡眠の延長と低血圧、眠気、精神機能の抑制等を起こすことがある。

麻酔剤:相互に中枢神経抑制作用を増強し、重篤な血圧低下、循環障害等を起こすことがある。

アルコール:相互に中枢神経抑制作用を増強し、種々の精神運動機能(判断力や集中性、協調運動、自動車運転能力や複雑な機械操作能力等)の低下、過鎮静、低血圧、低体温等を起こす危険性がある。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の相互作用, pp. 22-35, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤は降圧作用を有する。

(解説)

本剤は交感神経遮断作用、血管拡張作用を有し、心機能に対して抑制的に作用するため、血圧降下作用を増強して、重篤な起立性低血圧を起こすことがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。

(解説)

本剤も抗コリン作用を有するため、口渇、かすみ目、眼圧上昇(緑内障の悪化)、排尿障害、頻脈、腸管麻痺、散瞳等の作用が増強される。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の相互作用, pp. 22-35, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の相互作用, pp. 22-35, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の相互作用, pp. 22-35, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の相互作用, p. 34, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状(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共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^{20, 21)}。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、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。

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。

(3) 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、ときに口周部等の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。

(4) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明
循環器 ^{注1)}	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 ^{注2)}	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 ^{注3)}	発疹、皮膚瘙痒感
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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。

(6) 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

該当資料なし

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

5. 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

副作用

(3) その他の副作用	
種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注3)}	発疹、皮膚瘙痒感
注3) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。	

9. 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。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用 改訂版, pp. 77-78, 塩野義製薬, 大阪 (1992)

10. 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。[動物試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。]

[参考]

坂本 宏ほか:北陸神経精神医学雑誌, 10 (1-2), 65 (1996)

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 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。

14. 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。)

15. 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關与するとの報告がある。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

抗コリン作用²²⁾

1) フィゾスチグミン毒性に対する拮抗 (DS系マウス)

薬剤	ED ₅₀ (mg/kg p.o.)
ゾテピン	12.44
プロペリシアジン	2.29

2) アセチルコリンによる摘出回腸の収縮抑制 (*in vitro*) (Harley系モルモット)

薬剤	EC ₅₀ (g/mL)
ゾテピン	2.75×10^{-6}
プロペリシアジン	3.14×10^{-6}

3) アセチルコリン受容体への親和性 (*in vitro*) (Wistar系ラット脳皮質)

薬剤	Ki (nmol/mL)
ゾテピン	115
プロペリシアジン	>500

(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

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

急性毒性

(LD₅₀, mg/kg)

動物		投与経路		
		経口	静脈内	皮下
マウス (dd系)	雄	127	39	96
	雌	132	41	100
ラット (SD系)	雄	433	38	1600
	雌	384	41	1460

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に表示(3年)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照)

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

ゾテピン錠 25 mg「タカタ」	PTP 包装: 100 錠(10 錠×10) 1000 錠(10 錠×100) バラ包装: 500 錠(プラスチック瓶)
ゾテピン錠 50 mg「タカタ」	PTP 包装: 100 錠(10 錠×10) 1000 錠(10 錠×100) バラ包装: 500 錠(プラスチック瓶)
ゾテピン錠 100 mg「タカタ」	PTP 包装: 100 錠(10 錠×10) バラ包装: 100 錠(プラスチック瓶)
ゾテピン細粒 10%「タカタ」	バラ包装: 500 g(プラスチック瓶)
ゾテピン細粒 50%「タカタ」	バラ包装: 100 g(プラスチック瓶)

7. 容器の材質

ゾテピン錠 25mg・50mg・100mg「タカタ」	PTP 包装: ポリ塩化ビニルフィルム、ニトロセルロース加工 アルミニウム箔 バラ包装: ポリエチレン瓶
ゾテピン細粒 10%・50%「タカタ」	バラ包装: ポリエチレン瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロドピン錠

同効薬：クロルプロマジン、レボメプロマジン、プロペリシアジン、ハロペリドール等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	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」
承認年月日 (旧販売名)	1990年1月25日	1990年3月8日	2009年7月13日
承認年月日 (販売名変更 による)	2018年7月9日	2018年7月9日	2018年7月9日
承認番号	23000AMX00504	23000AMX00505	23000AMX00506
	ゾテピン細粒10% 「タカタ」	ゾテピン細粒50% 「タカタ」	
承認年月日 (旧販売名)	2007年2月2日	2009年7月13日	
承認年月日 (販売名変更 による)	2018年7月9日	2018年7月9日	
承認番号	23000AMX00502	23000AMX00503	

11. 薬価基準収載年月日

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」、
ゾテピン細粒 10%「タカタ」、ゾテピン細粒 50%「タカタ」(新販売名):2018年12月14日

セトウス錠 25mg(旧販売名) :1990年7月13日

セトウス錠 50mg(旧販売名) :1990年7月13日

セトウス錠 100mg(旧販売名) :2009年11月13日

セトウス細粒 10%(旧販売名) :2007年6月15日

セトウス細粒 50%(旧販売名) :2009年11月13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

該当なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当なし

14. 再審査期間

該当なし

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT コード(9 桁)	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
ゾテピン錠 25 mg 「タカタ」	101470902	1179024F1099	620147002
ゾテピン錠 50mg 「タカタ」	101475402	1179024F2095	620147502
ゾテピン錠 100mg 「タカタ」	119439501	1179024F3083	621943902
ゾテピン細粒 10% 「タカタ」	101464802	1179024C1106	620146402
ゾテピン細粒 50% 「タカタ」	119438801	1179024C2080	621943802

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬社内資料(有効成分の各種条件における安定性)
- 2) 高田製薬社内資料(25mg 長期保存試験)
- 3) 高田製薬社内資料(25mg 無包装の安定性)
- 4) 高田製薬社内資料(50mg 長期保存試験)
- 5) 高田製薬社内資料(50mg 無包装の安定性)
- 6) 高田製薬社内資料(100mg 加速試験)
- 7) 高田製薬社内資料(100mg 無包装の安定性)
- 8) 高田製薬社内資料(細粒 10% 長期保存試験)
- 9) 高田製薬社内資料(細粒 50% 加速試験)
- 10) 高田製薬社内資料(細粒 50% 無包装の安定性)
- 11) 高田製薬社内資料(錠 25mg 溶出性)
- 12) 高田製薬社内資料(錠 50mg 溶出性)
- 13) 高田製薬社内資料(細粒 10%溶出性)
- 14) 高田製薬社内資料(細粒 50%溶出性)
- 15) 永業正美ほか:Pharm. Med., **11** (9), 201 (1993)
- 16) 高田製薬社内資料 (錠 25 mg 生物学的同等性)
- 17) 高田製薬社内資料 (錠 50 mg 生物学的同等性)
- 18) 高田製薬社内資料(細粒 50%および錠 100mg 生物学的同等性)
- 19) 高田製薬社内資料 (細粒 10%生物学的同等性)
- 20) 山田賢一ほか:麻酔と蘇生, **23** (別冊), 181 (1987)
- 21) 新野秀人ほか:麻酔と蘇生, **28** (別冊), 13 (1992)
- 22) 永業正美ほか:塩野義製薬社内資料 (1993)
- 23) 高田製薬社内資料 (1989)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

表 XII-1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名
Nipolept	Aventis (現 Sanofi-Aventis)	ドイツ
Zoleptil	Orion	イギリス

Index Nominum : International Drug Directory,
18th ed., (Swiss Pharmaceutical Society ed.), p. 1275,
Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart (2004)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

MEMO

MEMO

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