

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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

統合失調症治療剤
ゾテピン製剤

劇薬

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用する)

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 Fine Granules, Tablets "TAKATA"



2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
- 2.1 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。]
 - 2.2 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。]
 - * 2.3 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) [10.1 参照]
 - 2.4 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ゾテピン細粒 10% [タカタ]	1g 中 ゾテピン 100mg	乳糖水和物、トウモロコシデンブ、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素
ゾテピン細粒 50% [タカタ]	1g 中 ゾテピン 500mg	乳糖水和物、デキストリン、トウモロコシデンブ、含水二酸化ケイ素
販売名	有効成分	添加剤
ゾテピン錠 25mg [タカタ]	1錠中 ゾテピン 25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンブ、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
ゾテピン錠 50mg [タカタ]	1錠中 ゾテピン 50mg	乳糖水和物、トウモロコシデンブ、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
ゾテピン錠 100mg [タカタ]	1錠中 ゾテピン 100mg	乳糖水和物、トウモロコシデンブ、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

3.2 製剤の性状

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

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

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。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。

9.1.2 血液障害のある患者

血液障害を悪化させるおそれがある。

* 9.1.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、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。

9.1.4 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。

9.1.5 てんかん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うけた患者

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.6 高温環境にある患者

高熱反応があらわれることがある。

9.1.7 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。[11.1.1 参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.6 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で新生仔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（新生児薬物離脱症候群）や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.1 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。錐体外路症状等の副作用が起こりやすい。

10. 相互作用

* 10.1 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）（ボスミン） [2.3 参照]	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。

* 10.2 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。

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なる。
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。
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ので、接触しないように注意すること。	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。
* アドレナリン含有 歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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おそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

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。[9.1.7 参照]

11.1.2 心電図異常（0.1～5%未満）

11.1.3 麻痺性イレウス（0.1%未満）

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。[8.2 参照]

11.1.4 痙攣発作（0.1～5%未満）

11.1.5 無顆粒球症、白血球減少（各0.1%未満）

11.1.6 肺塞栓症、深部静脈血栓症（各0.1%未満）

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。[9.1.8 参照]

11.1.7 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

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。

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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あるので、このような場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧低下、 頻脈	不整脈、息苦しさ

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
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		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、嚥下障害、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・焦燥、不穏・興奮、易刺激、意識障害	性欲亢進
過敏症		発疹	皮膚そう痒感
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

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果に基づいている。

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

(1) ソテピン細粒 10%「タカタ」

ソテピン細粒 10%「タカタ」とロドピン細粒 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（ソテピンとして 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ソ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¹⁾。

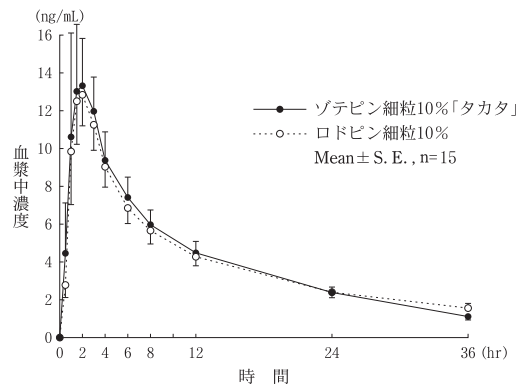


図 16-1 血漿中濃度（細粒 10%）

表 16-1 薬物動態パラメータ（細粒 10%）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ソテピン細粒 10% 「タカタ」	153.71±21.47	17.20±5.16	1.9±0.2	15.3±2.3
ロドピン細粒 10%	148.18±16.67	15.23±2.44	2.1±0.2	18.5±3.8

(Mean±S.E., n=15)

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) ソテピン細粒 50%「タカタ」

ソテピン細粒 50%「タカタ」とロドピン細粒 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（ソテピンとして 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 により測定したソ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²⁾。

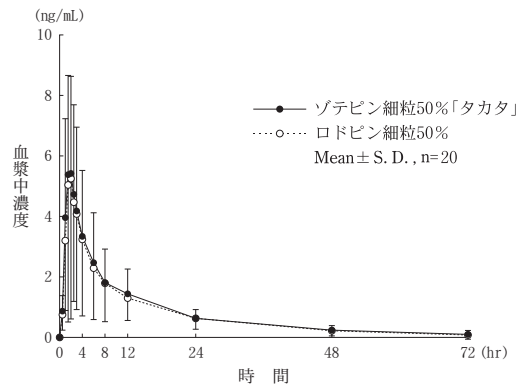


図 16-2 血漿中濃度（細粒 50%）

表 16-2 薬物動態パラメータ（細粒 50%）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ソテピン細粒 50% 「タカタ」	58.37±33.00	5.89±3.63	1.7±0.4	19.3±5.7
ロドピン細粒 50%	55.21±36.77	5.91±4.92	1.9±0.5	18.4±5.3

(Mean±S.D., n=20)

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) ソテピン錠 25mg「タカタ」

ソテピン錠 25mg「タカタ」とロドピン錠 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（ソテピンとして 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ソ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³⁾。

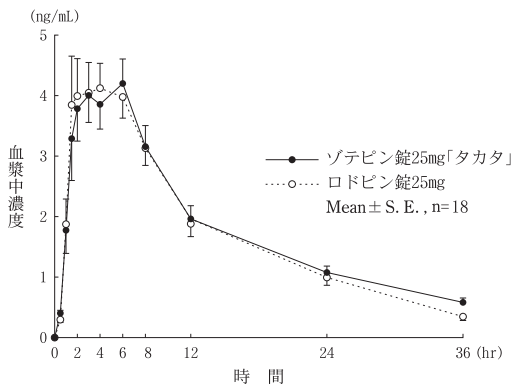


図 16-3 血漿中濃度 (錠 25mg)

表 16-3 薬物動態パラメータ (錠 25mg)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	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
ロドピン錠 25mg	62.71±12.38	6.44±1.45	4.1±0.6	19.4±7.4

(Mean ± S.E., n=18)

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」

ゾテピン錠 50mg 「タカタ」とロドピン錠 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⁴⁾。

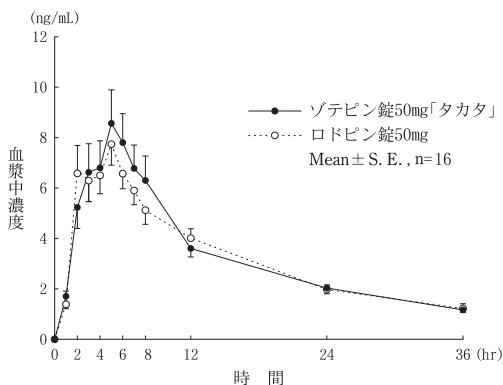


図 16-4 血漿中濃度 (錠 50mg)

表 16-4 薬物動態パラメータ (錠 50mg)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	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
ロドピン錠 50mg	117.25±22.59	9.41±2.20	4.4±0.4	15.9±1.5

(Mean ± S.E., n=16)

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。

16.3 分布

16.3.1 気分障害患者に 1 日 100mg 投与したとき母乳中への移行が認められている⁵⁾。[9.6 参照]

16.8 その他

ゾテピン錠 100mg 「タカタ」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⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゾテピンはドパミン D₂ 受容体よりもセロトニン(5-HT)_{2A} 受容体に対する親和性が相対的に高い。さらに、ドパミン D₁、アドレナリン α₁、α₂、ムスカリン性アセチルコリン M₁、ヒスタミン H₁ 受容体などにも非特異的に高い親和性を有している⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゾテピン (Zotepine)

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

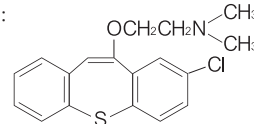
分子式：C₁₈H₁₈ClNOS

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。

化学構造式：



融点：91～94℃

22. 包装

〈ゾテピン細粒 10% 「タカタ」〉

500g [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ゾテピン細粒 50% 「タカタ」〉

100g [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ゾテピン錠 25mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [プラスチック瓶、バラ]

〈ゾテピン錠 50mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [プラスチック瓶、バラ]

〈ゾテピン錠 100mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

100 錠 [プラスチック瓶、バラ]

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験 (ゾテピン細粒 10% 「タカタ」)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ゾテピン細粒 50% 「タカタ」)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ゾテピン錠 25mg 「タカタ」)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ゾテピン錠 50mg 「タカタ」)
- 坂本宏 他：北陸神経精神医学雑誌 1996；10 (1-2)：65
- 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (ゾテピン錠 100mg 「タカタ」)
- 黒木俊秀：Pharma Medica 1999；17(8)：131-136

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1