日本標準商品分類番号
871179

2025 年 5 月改訂(第 19 版)

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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

統合失調症治療剤
ゾテピン製剤

ロドピン®錠25mg
ロドピン®錠50mg
ロドピン®錠100mg
ロドピン®細粒10%
ロドピン®細粒50%

Lodopin® Tablets 25mg·50mg·100mg, Fine Granules 10%·50%

剤形	糖衣錠、細粒剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	ロドピン錠 25mg　：1 錠中にゾテピン 25mg を含有する。 ロドピン錠 50mg　：1 錠中にゾテピン 50mg を含有する。 ロドピン錠 100mg　：1 錠中にゾテピン 100mg を含有する。 ロドピン細粒 10%　：1g 中にゾテピン 100mg を含有する。 ロドピン細粒 50%　：1g 中にゾテピン 500mg を含有する。
一般名	和　名：ゾテピン　(JAN) 洋　名：Zotepine　(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1981 年 12 月 7 日 薬価基準収載年月日：1981 年 12 月 28 日 販売開始年月日：1982 年 2 月 22 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：LTL ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	LTL ファーマ株式会社 コールセンター　TEL 0120-303-711 受付時間　9:00～17:30 (土・日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ　https://www.ltl-pharma.com/

本 IF は 2025 年 4 月改訂の注意事項等情報(電子添文)の記載に基づき改訂しました。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文を閲覧できます。
〔代表としてロドピン錠 25mg　100 錠販売包装単位の GS1 バーコードを記載〕

(01)14987919100270

IF 利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 ･････････････････ 1
1. 開発の経緯･････････････････････････････ 1
2. 製品の治療学的特性･････････････････････ 1
3. 製品の製剤学的特性･････････････････････ 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性･････････ 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項･････ 1
6. ＲＭＰの概要･･････････････････････････ 2

Ⅱ．名称に関する項目 ･････････････････ 3
1. 販売名･････････････････････････････････ 3
2. 一般名･････････････････････････････････ 3
3. 構造式又は示性式･･････････････････････ 3
4. 分子式及び分子量･･････････････････････ 3
5. 化学名（命名法）又は本質･･････････････ 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号･･････････ 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 ･････････････ 4
1. 物理化学的性質････････････････････････ 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性･････ 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法･･････････ 4

Ⅳ．製剤に関する項目 ･････････････････ 5
1. 剤形･･････････････････････････････････ 5
2. 製剤の組成････････････････････････････ 6
3. 添付溶解液の組成及び容量･･････････････ 6
4. 力価･･････････････････････････････････ 6
5. 混入する可能性のある夾雑物････････････ 7
6. 製剤の各種条件下における安定性････････ 7
7. 調製法及び溶解後の安定性･･････････････ 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）･････ 7
9. 溶出性････････････････････････････････ 8
10. 容器・包装･･････････････････････････ 10
11. 別途提供される資材類･･･････････････ 11
12. その他･･････････････････････････････ 11

Ⅴ．治療に関する項目 ･････････････････ 12
1. 効能又は効果･････････････････････････ 12
2. 効能又は効果に関連する注意････････････ 12
3. 用法及び用量･････････････････････････ 12
4. 用法及び用量に関連する注意････････････ 12
5. 臨床成績･････････････････････････････ 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･････････････ 14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群････ 14
2. 薬理作用･････････････････････････････ 14

Ⅶ．薬物動態に関する項目･･････････････ 17
1. 血中濃度の推移･･････････････････････ 17
2. 薬物速度論的パラメータ･･････････････ 18
3. 母集団（ポピュレーション）解析･･････････ 18
4. 吸収･････････････････････････････････ 18
5. 分布･････････････････････････････････ 19
6. 代謝･････････････････････････････････ 20
7. 排泄･････････････････････････････････ 21
8. トランスポーターに関する情報･･････････ 21
9. 透析等による除去率･･････････････････ 21
10. 特定の背景を有する患者･･････････････ 22
11. その他･･････････････････････････････ 22

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目・ 23
1. 警告内容とその理由･･････････････････ 23
2. 禁忌内容とその理由･･････････････････ 23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由････ 23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由････ 23
5. 重要な基本的注意とその理由･･････････ 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意･････ 24
7. 相互作用･････････････････････････････ 26
8. 副作用･･･････････････････････････････ 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響･･･････････････ 31
10. 過量投与･･･････････････････････････ 31
11. 適用上の注意･･･････････････････････ 32
12. その他の注意･･･････････････････････ 32

Ⅸ．非臨床試験に関する項目･･･････････ 33
1. 薬理試験･････････････････････････････ 33
2. 毒性試験･････････････････････････････ 33

Ⅹ．管理的事項に関する項目･･･････････ 35
1. 規制区分･････････････････････････････ 35
2. 有効期間･････････････････････････････ 35
3. 包装状態での貯法･････････････････････ 35
4. 取扱い上の注意･･･････････････････････ 35
5. 患者向け資材･････････････････････････ 35
6. 同一成分・同効薬･････････････････････ 35
7. 国際誕生年月日･･･････････････････････ 35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日･････････････ 35
9. 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･･･････････････････ 35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容･･･････････････････････････ 35

11. 再審査期間 36
12. 投薬期間制限に関する情報 36
13. 各種コード 36
14. 保険給付上の注意 36

ＸＩ．文献 37
1. 引用文献 37
2. その他の参考文献 38

ＸⅡ．参考資料 39
1. 主な外国での発売状況 39
2. 海外における臨床支援情報 39

ＸⅢ．備考 40
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 40
2. その他の関連資料 40

略語表

略語	フルスペル	略語内容
ACh	acetylcholine	アセチルコリン
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
AUC	area under the curve	曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
^{14}C	Carbon-14	炭素の放射性同位体
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンフォスフォキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	薬物代謝酵素
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	CYP の分子種の一種で、薬物を代謝する主要な酵素の 1 つ
D_2	dopamine D2	ドパミン D2 (脳に存在するドパミン D)
DA	dopamine	ドパミン
ECG	Electrocardiogram	心電図
ED_{50}	Effective Dose 50%	臨床的有効性 (50%の作用を生じるために必要な薬物濃度)
EEG	ElectroEncephaloGraphy	脳波
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン (神経伝達物質のセロトニン)
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
in vitro	in vitro	イン・ビトロ：試験管内で
in vivo	in vivo	イン・ビボ：生体内で
iv	Intravenous	静脈内投与
LAP	Leucine Aminopeptidase	ロイシンアミノペプチノーゼ：たんぱく質分解酵素
LD_{50}	Lethal Dose 50	50%致死量
LDH	L-lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LSD	ドイツ語　Lysergsäurediethylamid	リゼルギン酸ジエチルアミド (半合成の幻覚剤)
NA	noradrenaline	ノルアドレナリン
pH	potential of hydrogen	水素イオン指数 (溶液の酸性・アルカリ性を示す指数)
pKa	pKa	酸塩基解離定数
po	ラテン語　per os	経口投与
PTP	press through pack	PTP 包装シート
QTc	QT correction	補正 QT 時間
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Manegement Plan	医薬品リスク管理計画書
rpm	rotations per minute	毎分回転数
$t_{1/2}$	half life	半減期
TdP	torsades de pointes	トルサード・ド・ポワンツ型心室頻拍
T_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロルプロマジンが統合失調症の治療に導入された1952年以降、三環構造の抗精神病薬の開発ではmiddle ring の七員環への変環、二重結合の導入などの修飾が行われ、種々の誘導体が合成されていた。藤沢薬品(現 アステラス製薬)研究所においてもこの基本骨格に注目し、各種誘導体を合成してスクリーニングを行った中から、ゾテピンが初めてのチエピン系抗精神病薬として可能性を有することを見いだした。

引き続いて 1971 年より毒性試験、催奇形性試験等を実施し、これらの結果と薬理学的性質から、ゾテピンは臨床面において従来のフェノチアジン系と同等の抗精神病作用を発揮すると示唆されたため、1972 年より臨床試験を開始した。その結果、ゾテピンは既存の抗精神病薬と比較して同等以上の効果を有し、忍容性が良好であることが示され、統合失調症に対し有用性を有することが確認された。

1979 年 9 月に製造承認申請を行い、統合失調症に対し優れた有用性が確認され 1981 年 12 月 7 日に承認を取得し、1982 年 2 月より販売が開始された。承認後 1987 年 12 月まで 6 年間にわたり使用成績調査を実施し、1988 年 2 月に再審査申請を行った結果、薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないことが確認され、1989 年 1 月再審査結果を得た。

2018 年 4 月、LTL ファーマ株式会社はロドピン錠 25mg、同 50mg、同 100mg、ロドピン細粒 10%、同 50%の製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1)抗ドパミン作用、抗セロトニン(5-HT)作用を有する(ラット)。

(「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照)

(2)統合失調症の症状に優れた臨床効果を示す。

(「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照)

(3)総症例 6,037 例中副作用が報告されたのは 1,712 例で、発現頻度は 28.36%であった。主な副作用は眠気 334 例(5.53%)、脱力・倦怠感 197 例(3.26%)、不眠 182 例(3.01%)、口渇 177 例(2.93%)、便秘 171 例(2.83%)、めまい 156 例(2.58%)等である [1)]。 (再審査結果通知：1989 年 1 月)

重大な副作用として悪性症候群(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、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)が報告されている。 (「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

ロドピン錠 25mg・50mg・100mg
ロドピン細粒 10%・50%

（2）洋名

Lodopin Tablets 25mg・50mg・100mg
Lodopin Fine Granules 10%・50%

（3）名称の由来

特になし

2. 一般名

（1）和名（命名法）

ゾテピン　(JAN)

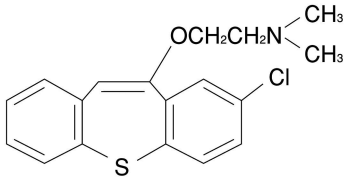
（2）洋名（命名法）

Zotepine　(JAN)
zotepine　(INN)

（3）ステム

-pine：三環系抗うつ薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{18}ClNOS$
分子量：331.86

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：FR001314

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

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。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

各種 pH 条件下の溶解性

条件	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
溶解度	10.0mg/mL	4.45mg/mL	0.004mg/mL	0.002mg/mL

各 pH 溶媒の緩衝液は酢酸ナトリウム－塩酸緩衝液で調整

（3）吸湿性

37℃、相対湿度 100％で含水量は約 0.1％以下であり、吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：91～94℃

（5）酸塩基解離定数

p*K*a：7.0(第三アミノ基、測定溶媒：2-プロパノール/水混液(2：1))

（6）分配係数

1-オクタノール/水系

pH	pH1	pH7	pH9
分配係数	1.73×10^{2}	5.68×10^{3}	1.88×10^{4}

（7）その他の主な示性値

吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$(264nm)：550(メタノール溶液)
　　$E^{1\%}_{1cm}$(298nm)：188(メタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	無色透明ガラス瓶(密栓)	60 箇月	各項目とも変化は規格内であった。
苛酷試験	温度	50℃	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	各項目とも変化は規格内であった。
	湿度	30℃、90％RH	無色透明ガラス瓶(開栓)	6 箇月	各項目とも変化は規格内であった。
	光	室内散光	無色透明ガラス瓶(密栓)	3 箇月	各項目とも変化は規格内であった。

測定項目：性状、溶状、含量、水分(30℃、90％RH のみ)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応
(2)紫外可視吸光度測定法
　吸収極大波長 261～265nm、268～272nm
(3)炎色反応試験

定量法

電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

ロドピン錠　：糖衣錠
ロドピン細粒：細粒剤

（2）製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形・大きさ・質量		
ロドピン錠 25mg	糖衣錠	白色	表面	裏面	側面
			LT 621		
			直径	厚さ	質量
			約 5.6mm	約 3.1mm	約 75mg
ロドピン錠 50mg	糖衣錠	白色	表面	裏面	側面
			LT 651		
			直径	厚さ	質量
			約 7.4mm	約 4.2mm	約 180mg
ロドピン錠 100mg	糖衣錠	白色	表面	裏面	側面
			LT 611		
			直径	厚さ	質量
			約 10.0mm	約 5.2mm	約 370mg

販売名	剤形	色調
ロドピン細粒 10%	細粒	白色
ロドピン細粒 50%	細粒	白色

（3）識別コード

ロドピン錠 25mg　：LT621(錠剤、PTP シート記載)
ロドピン錠 50mg　：LT651(錠剤、PTP シート記載)
ロドピン錠 100mg：LT611(錠剤、PTP シート記載)

(4) 製剤の物性

販売名	硬度(kgW)	崩壊試験*
ロドピン錠 25mg	約 5	10 分以内
ロドピン錠 50mg	約 7	15 分以内
ロドピン錠 100mg	約 8	15 分以内

＊試験液：日局 水

販売名	比容(mL/g)		安息角(°)	逃飛率(%)	粒度分布(%)		
	タッピング前	タッピング後			32 号残留	32 号～150 号	200 号通過
ロドピン細粒 10%	約 2.1	約 1.8	約 37	約 27	1 以下	90 以上	2 以下
ロドピン細粒 50%	約 2.0	約 1.7	約 38	約 24	1 以下	90 以上	2 以下

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ロドピン錠 25mg	ゾテピン 25mg (1 錠中)	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、白糖、アラビアゴム、タルク、酸化チタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、カルナウバロウ
ロドピン錠 50mg	ゾテピン 50mg (1 錠中)	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、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、白糖、アラビアゴム、タルク、酸化チタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、カルナウバロウ
ロドピン錠 100mg	ゾテピン 100mg (1 錠中)	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、白糖、アラビアゴム、タルク、酸化チタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、カルナウバロウ
ロドピン細粒 10%	ゾテピン 100mg (1g 中)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デキストリン
ロドピン細粒 50%	ゾテピン 500mg (1g 中)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

＜ロドピン錠 25mg、50mg、100mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1		25℃、60%RH	PTP 包装	36 箇月	いずれの測定項目の変化は規格内であった。
苛酷試験*2	温度	50℃	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	各項目とも変化は規格内であった。
	湿度	30℃、82%RH	無色透明ガラス瓶(開栓)	3 箇月	
	光	室内散光	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	
無包装*3	温度	40℃	遮光、気密容器	3 箇月	いずれの測定項目の変化は規格内であった。
	湿度	30℃、75%RH	遮光(開放)	3 箇月	硬度の上昇が認められたが、試験項目の変化は規格内であった。
	光	1000 lx/h	シャーレ(開放)	25 日	いずれの測定項目の変化は規格内であった。

［測定項目］*1：性状、溶出試験、含量
*2：性状、崩壊試験、含量、水分(30℃、82%RH のみ)＜添加物変更前ロドピン錠 25mg・50mg・100mg で実施＞
*3：性状、硬度、崩壊試験、含量＜添加物変更前のロドピン錠 50mg、100mg で実施＞

＜ロドピン細粒 10%、50%＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	ガラス瓶	60 箇月	いずれの測定項目の変化は規格内であった。
苛酷試験	温度	50℃	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	各項目とも変化は規格内であった。
	湿度	30℃、82%RH	無色透明ガラス瓶(開栓)	3 箇月	
	光	室内散光	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	

測定項目：性状、定量、薄層クロマトグラフィー(長期のみ)、水分(30℃、82%RH のみ)＜添加物変更前のロドピン細粒 10%/50%で実施＞

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

＜細粒 10%、50%＞

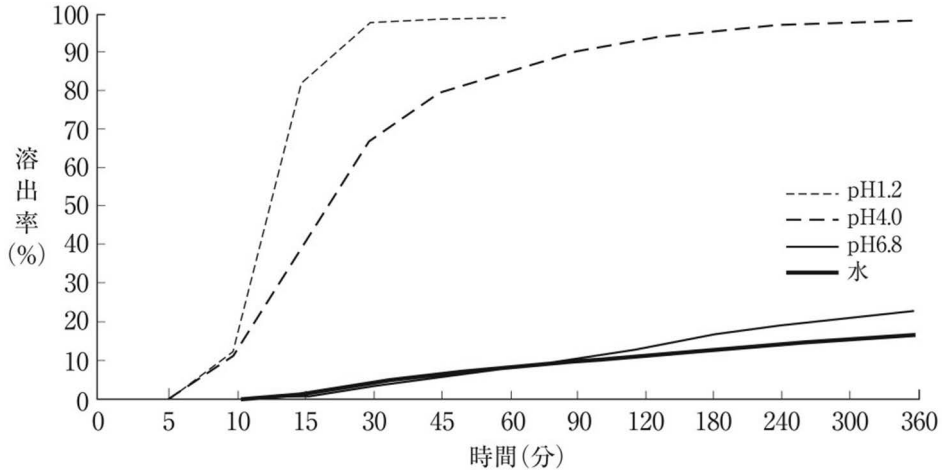
配合変化表については、「LTL ファーマ株式会社医療関係者向けホームページ」のロドピン細粒製品情報を参照ください。

10%細粒　https://www.ltl-pharma.com/common/pdf/product/lodopin/lodopin_fg_10_bct.pdf
50%細粒　https://www.ltl-pharma.com/common/pdf/product/lodopin/lodopin_fg_50_bct.pdf

9. 溶出性

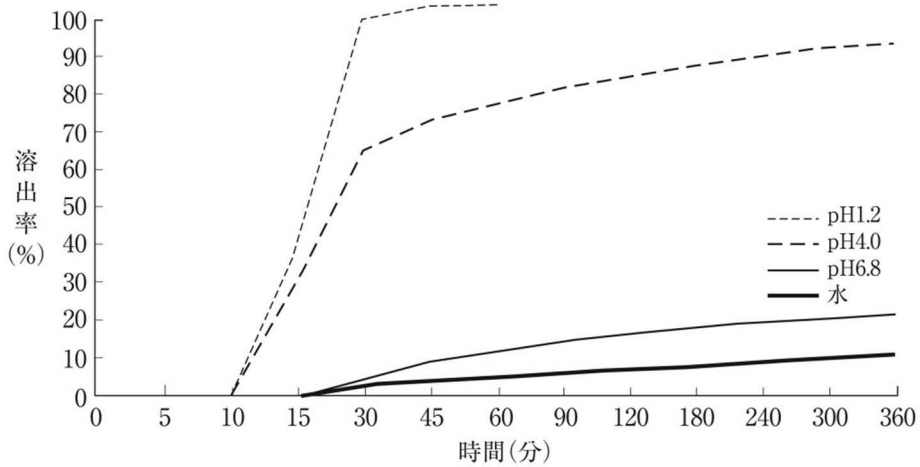
＜ゾテピン錠 25mg＞

方　法：日局　溶出試験法第 2 法(パドル法)
条　件：回転数　50rpm
試験液：溶出試験法の第 1 液 900mL
溶出率：30 分間で 80%以上

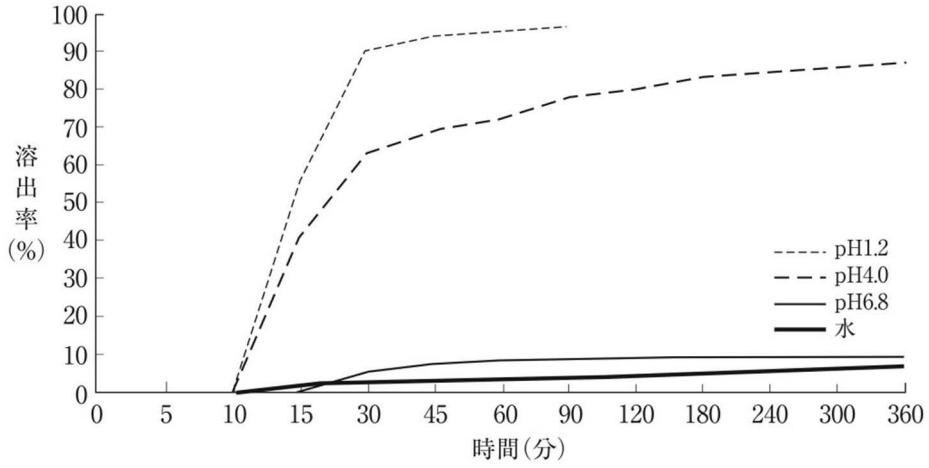


＜ゾテピン錠 50mg＞

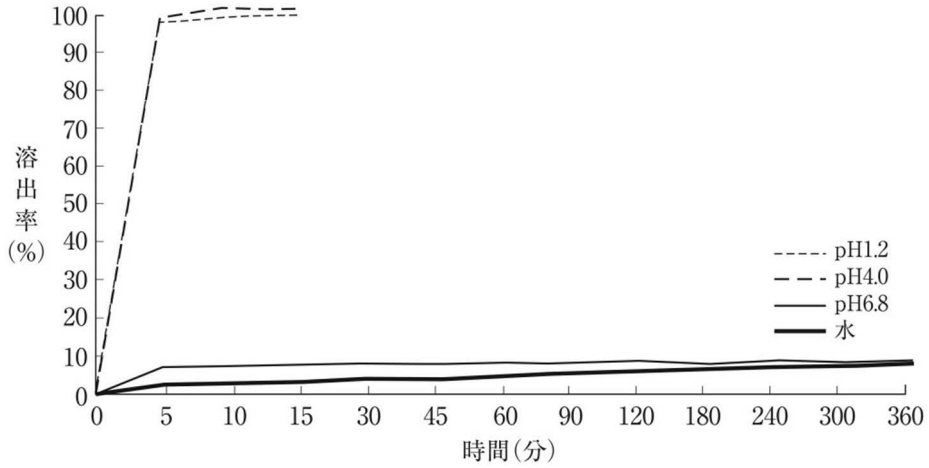
方　法：日局　溶出試験法第 2 法(パドル法)
条　件：回転数　50rpm
試験液：溶出試験法の第 1 液
溶出率：30 分間で 80%以上



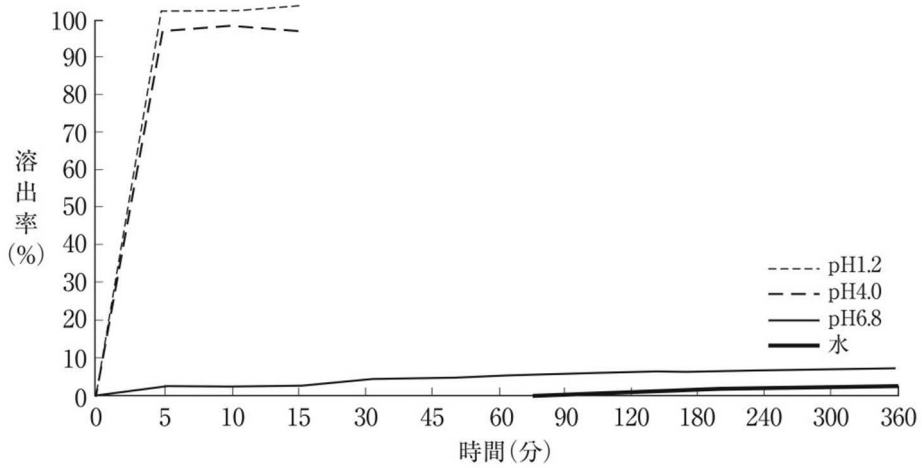
＜ゾテピン錠 100mg＞
方　法：日局　溶出試験法第 2 法(パドル法)
条　件：回転数　50rpm
試験液：溶出試験法の第 1 液 900mL
溶出率：45 分間で 75%以上



＜ゾテピン細粒 10%＞
方　法：日局　溶出試験法第 2 法(パドル法)
条　件：回転数　50rpm
試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液
溶出率：15 分間で 85%以上



＜ゾテピン細粒 50%＞
方　法：日局　溶出試験法第 2 法(パドル法)
条　件：回転数　50rpm
試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液
溶出率：15 分間で 85%以上



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

＜ロドピン錠 25mg＞
100 錠 [10 錠(PTP)×10]
1,000 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]
＜ロドピン錠 50mg＞
100 錠 [10 錠(PTP)×10]
1,000 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]
＜ロドピン錠 100mg＞
100 錠 [10 錠(PTP)×10]
＜ロドピン細粒 10%＞
100g [瓶、細粒、乾燥剤セットキャップ]
＜ロドピン細粒 50%＞
100g [瓶、細粒、乾燥剤セットキャップ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜ロドピン錠 25mg・50mg・100mg＞
PTP シート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム
キャップ：ブリキ、瓶：ガラス、詰め物：ポリエチレン
＜ロドピン細粒 10%・50%＞
キャップ：ブリキ、瓶：ガラス、乾燥剤容器：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験 [2)]

健康成人 7 例に対して忍容性を検討した結果、ゾテピンを 5～20mg/日、1～7 日間の投与範囲では、軽度の眠気、倦怠感の訴えがあった以外、本剤による影響はみられなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験 [2)]

統合失調症患者 34 例を含む精神疾患患者 40 例を対象に、ゾテピンを 10～30mg/日から開始し 240mg/日まで漸増して本剤単独又は他の向精神薬との併用で投与した。投与期間は 3～421 日であった。その結果、本剤は 30～120mg/日の用量範囲で幻覚、妄想、疎通性の欠如、自発性欠如、興奮、躁状態などに幅広く作用を及ぼすことが示された。副作用の種類は従来の抗精神病薬とほぼ同様であり、その程度は概して軽度であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床試験 [3)]

統合失調症 666 例を対象にした一般臨床試験（27 試験）の概略は、以下のとおりである。

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
単独投与群	92 (22.1)	82 (41.7)	81 (61.2)	130	32 [7.7]	417
併用投与群	12 (4.8)	41 (21.3)	83 (54.6)	81	32 [12.9]	249
計	104 (15.6)	123 (34.1)	164 (58.7)	211	64 [9.6]	666

(累積%)　[%]

試験においては、ロドピン(以下、本剤) 1 日 10～750mg(平均 132.4mg)から投与が開始され、最高 30～800mg(平均 221.1mg)まで漸増するか、初回量が維持され、1～1,118 日間(平均 204.6 日)主として 1 日 3 回毎食後分割して投与された。なお、本剤投与前にどの薬剤にも反応しなかった、いわゆる難治症例の 20%に中等度以上の改善が認められた。また、二重盲検試験によって、本剤の有用性が認められている。

②無作為化並行用量反応試験 [4)]

統合失調症患者を対象にチオリダジンを対照薬とした二重盲検比較試験及び、オープン試験を実施した。二重盲検比較試験では、統合失調症患者 23 例を対象に交叉法によりチオリダジンと比較した。両薬剤とも 75mg/日から開始し、固定可変法にて 225mg/日まで漸増して 5 週間投与した(プロトコールの規定では最高 300mg/日まで投与可)。その結果、概括優劣比較、全般改善度、症状別改善度において両薬剤間に有意差は認められなかった [4)]。また、オープン試験でも検討された結果、本剤の至適用量は 75～300mg/日の範囲であると考えられた [5)]。

③比較試験

プロペリシアジン [6)]、ペルフェナジン [7)]を対照薬として、統合失調症患者を対象に二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は最終全般改善度、各週全般改善度、有用性において、これらの対照薬と有意差が認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

dibenzo[*b*, *f*]thiepin 系

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

作用部位：脳内ドパミン受容体、脳内セロトニン受容体及びカテコールアミン作動性神経の終末部

作用機序：脳内モノアミンに対する作用として、ドパミン受容体やセロトニン受容体の遮断作用、ドパミン代謝回転亢進作用及びカテコールアミンの神経終末部への取り込み抑制作用等を示す。

（2）薬効を裏付ける試験成績

1)抗ドパミン作用(ラット)[8)]

ゾテピンは強力な抗ドパミン作用を有し、ドパミン様刺激物質であるアポモルフィン投与による強制咀嚼行動を抑制する(ラット)。ED_{50} で比較した場合、チオリダジンより明らかに強くプロペリシアジン、クロルプロマジンとほぼ同程度であった。

強制咀嚼行動抑制作用（ラット、p. o.）

薬物	ED_{50}(mg/kg)	効力比※
ゾテピン	20.9	1.3
Chlorpromazine	26.6	1.0
Propericiazine	50.3	0.53
Thioridazine	＞500	＜0.06
Haloperidol	1.2	21.6

※クロルプロマジンを 1.0 とした場合の効力比

2)麻酔遷延作用(マウス)[8)]

鎮静催眠作用のモデルと考えられているマウスの麻酔遷延作用ではゾテピンはクロルプロマジンより弱く、ハロペリドールと同程度であった。

バルビツレート麻酔遷延作用（マウス、p. o.）

薬物	増強作用(ED_{50}：mg/kg)
ゾテピン	24.2(0.29)
Chlorpromazine	7.0(1.0)
Haloperidol	約 25(0.28)

(　)はクロルプロマジンを 1.0 とした場合の効力比

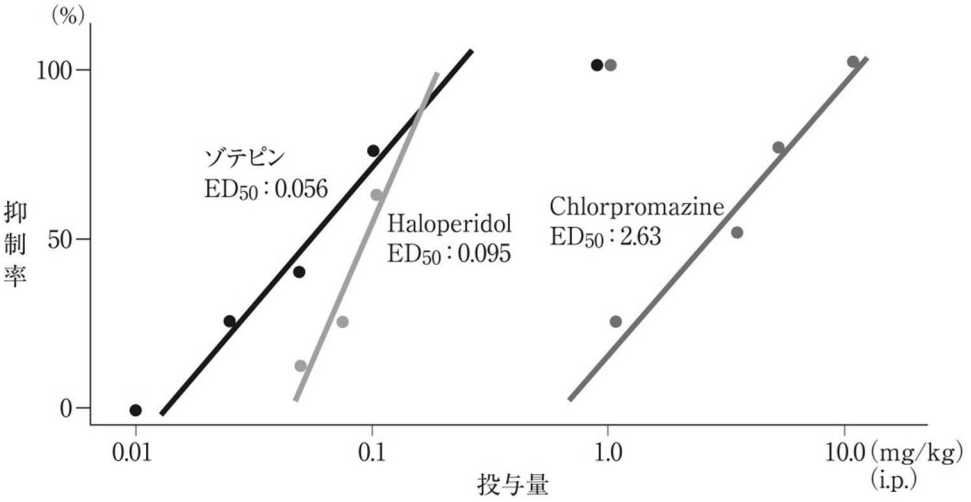
3)幻覚誘発剤に対する抑制作用(ウサギ、ラット)[9-11)]

ゾテピンは LSD、メスカリン、DOM(2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine)などの幻覚誘発剤によって惹起される動物の異常行動を明らかに抑制する。

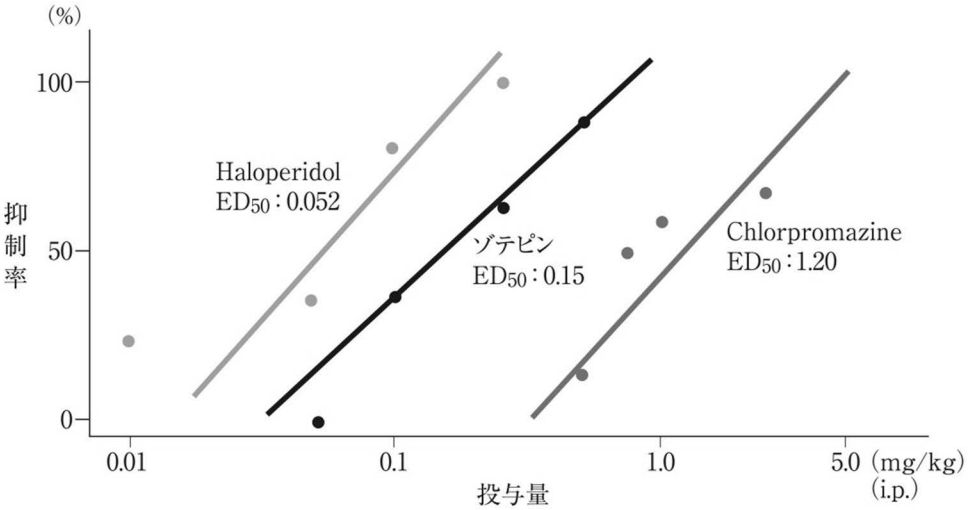
LSD による興奮症状に対する作用（ウサギ、i. v.）

ゾテピン	Chlorpromazine
0.5mg/kg 以上で抑制あり	5.0mg/kg で抑制作用なし

Mescaline による首振り運動に対する作用(ラット、i.p.)



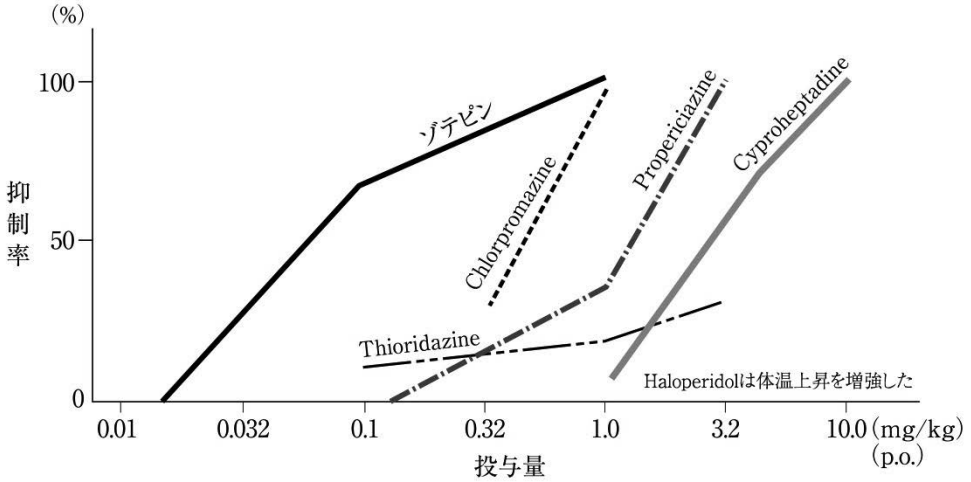
DOM による首振り運動に対する作用(ラット、i.p.)



4)抗セロトニン作用(ラット)[9,10,12,13)]

ゾテピンは中枢性セロトニン受容体に対して強い遮断作用を有し、セロトニン作動物質であるフェンフルラミン、MK-212、キパジンなどの各種作用に対する抑制は、クロルプロマジン、ハロペリドールより強い。

Fenfluramine による体温上昇に対する作用(ラット、p.o.)



5)抗精神病薬の薬理学的作用

ゾテピンは鎮静、抗躁効果の強い薬物である。比較的少量投与で顕著な抗躁効果を示し、過量投与ではうつ病相をきたすことを認めている[14]。鎮静作用と抗躁作用は必ずしも一致したものではなく、ゾテピンは抗躁作用の方が鋭利と考えられる。

表は、DA、NA、5-HT、ACh 受容体との阻害作用をゾテピン、Chlorpromazine、Haloperidol、Sulpiride、Clozapine で比較した結果、ゾテピンの抗 5-HT 力価が強いことを示している(Chlorpromazine の力価を 1.0 として比較)[15]。

また、5-HT 受容体は更に 5-HT_1 と 5-HT_2 に細分され、強力な 5-HT_1 受容体阻害作用がゾテピンの特徴である。

	行動及び一般薬理学的研究			中枢受容体結合研究			
	抗DA	抗NA	抗5-HT	抗DA	抗NA	抗5-HT	抗ACh
ゾテピン	1.3	－	10	1.0	－	10	－
Chlorpromazine	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Haloperidol	40	0.2	0.6	15	0.53	0.40	0.11
Sulpiride	0.014	－	0.0028	0.58	－	0.00081	－
Clozapine	0.10	0.58	1.1	0.36	－	1.4	24.2

6)ドパミン受容体遮断作用

①ゾテピンは中枢神経系のドパミン受容体を遮断することにより、ラットのアポモルフィン又はメタンフェタミンによる強制咀嚼行動及び回転運動、イヌでのアポモルフィンによる嘔吐を抑制する。また、ラット脳のドパミンの代謝回転を亢進させる[8]。

②ゾテピンはマウスの自発運動、回転棒上での平衡保持、ラットの徘徊運動や立ち上り運動(open field test)、条件回避反応、嗅球摘除ラットでの muricide 行動等を抑制し、この作用はクロルプロマジンと同程度である。しかし、マウスでのバルビツレート睡眠に対する増強作用はクロルプロマジンより弱い[8,16]。

③ゾテピンのラットでのカタレプシー惹起作用は、ペルフェナジン、ハロペリドール、チオチキセンより弱い[8]。

7)セロトニン受容体遮断作用

ゾテピンは中枢性のセロトニン受容体に対して強い遮断作用を有し、幻覚剤の LSD(ウサギ)[9,10]、メスカリン、DOM(ラット)[11]並びにセロトニン作動性薬物のフェンフルラミン(ラット)[12]、MK-212(ウサギ)[9,10]、キパジン(ラット)[13]、5HTP(マウス)[12]等の各種作用に対する抑制は多くの場合クロルプロマジン、ハロペリドール、シプロヘプタジンよりも強い。

8)カテコールアミンの神経終末部への取り込み抑制作用

ゾテピンはノルアドレナリン、ドパミン及びセロトニンの神経終末部への取り込みを抑制する(ラット)[16]。

(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

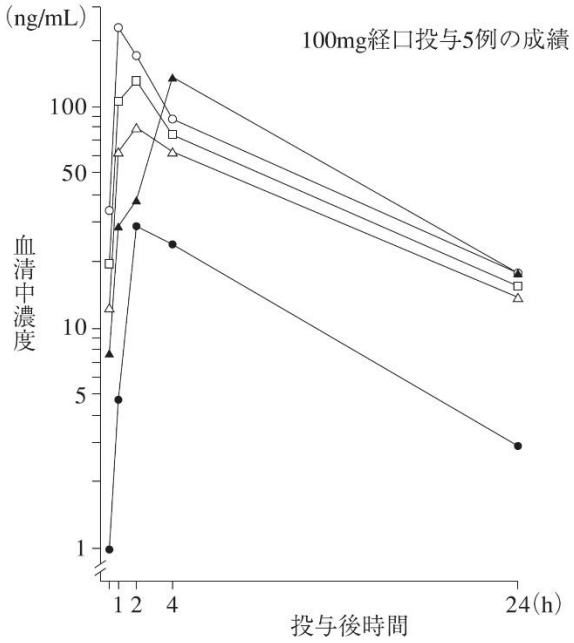
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)単回経口投与[17)]

統合失調症患者 5 例(27～43 歳)にゾテピン 100mg を単回経口投与した場合、その消化管からの吸収は良好であり、血清中濃度は投与 1～4 時間後にピーク(0.03～0.24μg/mL、平均 0.129μg/mL)に達する。その後徐々に減少し、投与 24 時間後には最高血清中濃度のおよそ 1/10 となり、ヒトでの血清からのゾテピンの消失半減期は約 8 時間であった。



(外国人データ)[18)]

健康成人 24 例にゾテピン 25mg、50mg、100mg を単回経口投与した場合、約 2 時間で最高血中濃度に到達し、消失半減期は約 14 時間であった。

外国人における薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25mg	7.8±8.7	2.1±1.3	123.0±90.3	14.1±4.8
50mg	13.2±14.2	2.2±1.5	159.0±139.2	12.8±1.7
100mg	30.9±27.6	2.0±1.1	316.3±278.1	13.0±2.1

2)反復投与[19)]

統合失調症患者 8 例にゾテピン(150～400mg/日)を連続経口投与した場合、投与量が多くとも血清中濃度が高いとはいえず、個人差がみられる。また、投与 1 週間以内に血清中濃度は定常状態に達すると考えられる。

（3）中毒域
該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響
「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法
該当資料なし

（2）吸収速度定数
該当資料なし

（3）消失速度定数
該当資料なし

（4）クリアランス
4.6±4.2l/h/kg(健康成人男性 14 例にゾテピン 25mg 単回経口投与時の平均値±SD)[20)]

（5）分布容積
109±59.0 l/kg(健康成人男性 14 例にゾテピン 25mg 単回経口投与時の平均値±SD)[20)]

（6）その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法
該当資料なし

（2）パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：消化管
吸 収 率：該当資料なし
腸肝循環：該当資料なし
バイオアベイラビリティ：低いと推定される[20)]。

＜参考＞ (ラット、マウス、イヌ)[17)]
ラット、マウス及びイヌにおける放射能の尿中排泄率はかなり低く、胆汁を介する糞中への排泄が、未変化体及び代謝物の主な排泄経路と考えられる。また、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能は腸内で再吸収されて腸肝循環することが認められている。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞　(ラット、マウス)

ラット及びマウスに ^{14}C 標識ゾテピン 16mg/kg を経口投与すると、放射能及び未変化体の組織濃度はそれぞれ投与 30 分及び 15～30 分でピークに達し、放射能濃度は肝臓で最も高い。未変化体の組織濃度は血清中よりかなり高く、脳内濃度は血清中濃度の約 20～30 倍高くなる [17]。

また、ラットに ^{14}C 標識ゾテピン 10mg/kg を 1 日 1 回、21 日間連続経口投与した成績では、各回投与 24 時間後の組織内放射能濃度は反復投与によりやや増加する傾向がみられるが、投与 14 日目と 21 日目の濃度の間には有意差は認められない [21]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞　(ラット、マウス)[22]

妊娠ラット及びマウスに ^{14}C 標識ゾテピン 2mg/kg を静脈内投与すると、放射能は胎盤、胎仔へ移行するが、その濃度は時間の経過と共に減少する。

(3) 乳汁への移行性

気分障害患者 1 例にゾテピン 1 日 100mg を 3 回に分割して経口投与したとき、母乳中への移行が認められており、血中濃度 12.8～29.2ng/mL に対して母乳中濃度は 60.1～66.1ng/mL であった [23]。

＜参考＞　(ラット)[21]

分娩後のラットに ^{14}C 標識ゾテピン 10mg/kg を経口投与した時、乳汁中放射能濃度は血中濃度の約 1/2 であり、投与 6 時間後に最高値を示した後、血中濃度の減少に伴って低下する。

(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

＜参考＞　(ラット)[21]

ラットに ^{14}C 標識ゾテピン 10mg/kg を 1 日 1 回経口投与したときの 1 日目、7 日目、14 日目及び 21 日目の投与 24 時間後における組織内放射能濃度

（μg eq/g 又は mL）

組織	1 日目	7 日目	14 日目	21 日目
血清	0.34±0.09	0.48±0.02	0.48±0.04	0.51±0.13
全血	0.25±0.07	0.34±0.03	0.34±0.01	0.40±0.10
大脳	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
小脳	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
下垂体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
眼球	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
顎下腺	0.07±0.02	0.17±0.05	0.20±0.04	0.18±0.05
甲状腺	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
胸腺	0.05±0.00	n.d.	0.40±0.15	n.d.
心臓	0.07±0.01	0.16±0.02	0.17±0.02	0.22±0.02
肺臓	0.17±0.03	0.34±0.03	0.66±0.19	0.42±0.06
肝臓	1.78±0.12	2.84±0.67	5.07±0.25	5.00±0.65
腎臓	0.53±0.10	1.47±0.13	1.92±0.14	2.17±0.11
副腎	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脾臓	0.06±0.00	0.17±0.04	0.34±0.04	0.33±0.04
膵臓	0.05±0.01	n.d.	0.14±0.01	0.15±0.01
胃	0.15±0.03	0.16±0.05	n.d.	0.27±0.15
小腸	1.03±0.41	1.47±0.53	9.35±4.33	0.36±0.07
大腸	0.18±0.04	0.84±0.26	1.55±0.66	2.76±0.75
筋肉	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
褐色細胞	0.23±0.08	0.23±0.17	0.37±0.08	0.33±0.08
白色細胞	0.13±0.04	0.75±0.18	0.59±0.18	0.37±0.09
皮膚	0.16±0.03	0.22±0.02	0.32±0.06	n.d.
前立腺	n.d.	n.d.	0.12±0.02	0.15±0.02
膀胱	0.19±0.04	0.18±0.02	0.24±0.04	n.d.
精巣	0.09±0.01	0.12±0.01	0.14±0.02	0.15±0.01
精巣上体	0.10±0.01	0.18±0.03	0.21±0.03	0.20±0.04

n.d.：検出限界以下　　平均値±S.E.(n=3)

(6) 血漿蛋白結合率

^{14}C 標識ゾテピンの *in vitro* での蛋白結合率は高く、ヒト血清アルブミンとの結合率は約 97%である(*in vitro*)[24]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ゾテピンは体内でかなり代謝される。N-脱メチル化、N 又は S-酸化の他、芳香環の水酸化及びそれに続く抱合が主要な代謝経路であり、活性代謝物であるノルゾテピンが主要代謝物である[25]。

統合失調症患者 1 例にゾテピン 125mg 錠を経口投与したときの、8 時間後の血漿中のゾテピン、ノルゾテピン濃度は、それぞれ 53.2 及び 13.6ng/mL となった[26]。

（2）代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム発現系を用いた試験結果より、主に CYP3A4 が関与し、1A2、2B6、2C9、2D6、2C19 及び 3A5 がマイナーな分子種として関与すると考えられる [27]。

（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活性比、存在比率

主要代謝物であるノルゾテピンはゾテピンと同様の薬理活性を示した [28]。

活性の IC_{50} 値(nM)

	zotepine	norzotepine	3-hydroxyzotepine
抗 5-HT_2 活性	24.7	28.5	4.5
抗 D_2 活性	17.1	115.6	1.9

活性代謝物の速度論的パラメータ（外国人データ）[18]

健康成人 24 例において、ゾテピン 25、50、100mg 単回経口投与後のゾテピン及びノルゾテピンの薬物動態を検討した。

ゾテピン及びノルゾテピンの血漿濃度を hplc-ms(高速液体クロマトグラフ質量分析)で測定した。

		ゾテピン			ノルゾテピン		
	単位	25mg	50mg	100mg	25mg	50mg	100mg
C_{max}	ng/mL	7.8	13.2	30.9	0.9	2.1	5.0
T_{max}	h	2.1	2.2	2.0	5.2	2.9	2.4
$AUC_{(0-\infty)}$	ng・h/mL	123.0[a]	159.0[b]	316.3	36.5[c]	48.3[d]	93.4[e]
$t_{1/2}$	h	14.1[a]	12.8[b]	13.0	16.9[c]	16.4[d]	18.7[e]

a : n=14、b : n=19、c : n=6、d : n=14、e : n=23

7. 排泄

排泄部位及び経路

主に糞中から排泄される [17]。

＜参考＞　(ラット、マウス、イヌ)[17]

ラット、マウス及びイヌにおける放射能の尿中排泄率はかなり低く、胆汁を介する糞中への排泄が、未変化体及び代謝物の主な排泄経路と考えられる。また、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能は腸内で再吸収されて腸肝循環することが認められている。

排泄率

ヒトの尿中には塩酸加水分解によりケトン体、ケトン体-S-オキシド体及び 7 又は 8-ヒドロキシケトン体を生ずる代謝物がゾテピン投与量の約 17%排泄されており、この中ではヒドロキシケトン体を生ずる代謝物が最も多い [17,25]。

統合失調症患者 5 例にゾテピン 100mg を経口投与後、0～24 時間の尿への未変化体の排泄率は投与量の 0.03～0.07%で、大部分が代謝物であった [17]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢患者（外国人データ）[29)]

健康高齢者(平均70歳)12例にゾテピンを50mg単回経口投与し、若年者(平均26歳)12例と比較した場合、高齢者においては若年者に比し最高血中濃度、及びAUCの増加がみられた。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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は除く）［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

(解説)

2.1 本剤は中枢神経抑制作用を有しているため、昏睡状態が悪化するおそれがある。
2.2 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、バルビツール酸誘導体、麻酔剤の併用により、中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用持続時間の延長がみられるおそれがある。
2.3 本剤と構造が類似しているフェノチアジン系薬剤はアドレナリンの作用を逆転させ、血圧低下を起こすことがある。アドレナリン含有歯科麻酔薬との併用を抗精神病薬側で併用禁忌としているのは過度の注意喚起となっているおそれがあり、アドレナリン含有歯科麻酔薬側に揃える形で、併用注意とすることが適切と判断され、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は除くとの記載になった[a,b,c] (2023 年 10 月)。
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により過敏作用が再発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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］

(解説)

8.1 フェノチアジン系及びその類似構造を持つ薬剤に共通する事項であり、このような副作用は自動車の運転や危険を伴う機械操作に従事する者にとって重大な事故の原因となる可能性があるため、事故防止の観点から注意喚起している。
8.2 イヌのアポモルヒネによる嘔吐に対する本剤の抑制作用は、クロルプロマジンよりやや弱いが、チオリダジンの約 2.5 倍である[8]。従って、本剤は薬物中毒や腸閉塞、脳腫瘍の患者での嘔吐症状を隠蔽する可能性があるので、注意する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

9.1.5 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］

(解説)

9.1.1 ゾテピンは化学構造及び作用がフェノチアジン系薬剤に類似しているため、これらの薬剤に準じて記載した。

9.1.2 フェノチアジン系薬剤では顆粒球減少をはじめとする血液障害が報告されており、本剤は構造及び作用が類似しているため、フェノチアジン系薬剤に準じて記載している。

9.1.3 本剤は動物実験でクロルプロマジンと同程度の血圧下降作用が認められており[30]、これらの患者に投与することにより、血圧の急速な変動を起こす可能性があると考えられる。
「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」において、従来、褐色細胞腫とパラガングリオーマの総称として慣用的に用いられてきた「褐色細胞腫」について、新たに「褐色細胞腫・パラガングリオーマ」と定義された。

9.1.4 本剤は動物実験で呼吸抑制が認められており、フェノチアジン系薬剤に準じて記載した。抵抗力の弱い幼小児では特に注意が必要である。

9.1.5 一般的にこれらの患者では neuroleptics を投与する際に痙攣が起こりやすいと考えられているため、本剤を投与する際にはできるだけ低用量からはじめ、必要に応じて漸減漸増する方式をとるなどの予防策が必要である。

9.1.6 フェノチアジン系薬剤を服用中の患者が高温多湿の状況におかれた時など、突然高熱を発していわゆる「熱射病(heat stroke)」の形をとり、虚脱状態に陥り時には死亡することが報告されている。本剤はフェノチアジン系薬剤に類似した構造を有するため、これに準じて記載している。

9.1.7 一般的に、脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者では悪性症候群が起こりやすいとされている。

9.1.8 欧州各国において抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされ、これを踏まえ、国内においても血栓塞栓症関連の注意喚起を行うこととした。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)
フェノチアジン系薬剤では肝機能障害の発現・悪化が報告されており、本剤は構造及び作用が類似しているため、フェノチアジン系薬剤に準じて記載している。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)
ゾテピンを妊娠ラットの周産期及び授乳期に経口投与した実験で、8mg/kg 以上の投与群で授乳初期に仔死亡率の増加が認められている[31]。これは本剤の中枢抑制作用により母体の哺育行動が緩慢になったためと考えられている。また、分娩後のラットに ^{14}C ゾテピン 10mg/kg を経口投与すると、乳汁中へ移行することが確認されている[21]。この現象は他の精神神経用剤でもみられており、本剤特有のものではない。
一方、動物実験で本剤には催奇形性は認められていないが[32]、ラットにおいて上記のような作用が認められているため、これら女性には投与を避けることが望ましい。
2010 年 12 月に米国規制当局(FDA)より、抗精神病薬を妊娠後期に使用した際の新生児における離脱症状や錐体外路症状の発現リスクについて注意喚起がなされた。これを踏まえ、国内においても当局により同様の検討がなされた結果、抗精神病薬全般での注意喚起が必要と判断されたことから、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項に、その旨を追記することとなった。

(6) 授乳婦

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］

(解説)
「Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性」及び「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

(解説)
一般に高齢者では、薬物の吸収・分布・反応性・排泄などすべてに対する許容量が低下するので、薬物効果も敏感であるのと同時に、副作用の発現も強い。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

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は除く）（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。

（2）併用注意とその理由

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。
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。
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。

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(2) その他の副作用

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		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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査 (1981 年 12 月 7 日～ 1987 年 12 月 6 日)	計
調査施設数	67	377	444
調査症例数	861	5,176	6,037
副作用発現症例数	393	1,319	1,712
副作用発現件数	849	2,227	3,076
副作用発現症例率(%)	45.64	25.48	28.36

副作用等の種類	発現症例数・件数(%)		
皮膚付属器官障害	5(0.58)	9(0.17)	14(0.23)
皮膚そう痒(症)	3(0.35)	－	3(0.05)
発疹	2(0.23)	9(0.17)	11(0.18)
筋骨格系障害	－	4(0.08)	4(0.07)
姿勢異常	－	4(0.08)	4(0.07)
中枢末梢神経系障害	190(22.07)	569(10.99)	759(12.57)
EEG 異常	－	26(0.50)	26(0.43)
運動減少	5(0.58)	7(0.14)	12(0.20)
アカシジア	37(4.30)	73(1.41)	110(1.82)
ジスキネジア	8(0.93)	13(0.25)	21(0.35)
眼球回転発作	3(0.35)	23(0.44)	26(0.43)
ジストニア	2(0.23)	5(0.10)	7(0.12)
筋強剛	34(3.95)	13(0.25)	47(0.78)
痙攣	16(1.86)	101(1.95)	117(1.94)
構音障害	27(3.14)	113(2.18)	140(2.32)
意識不明	－	2(0.04)	2(0.03)
意識障害	－	7(0.14)	7(0.12)
感覚異常	－	11(0.21)	11(0.18)
心気症	－	3(0.06)	3(0.05)
手指振戦	59(6.85)	77(1.49)	136(2.25)
パーキンソン症候群	31(3.60)	38(0.73)	69(1.14)
頭痛	15(1.74)	22(0.43)	37(0.61)
しびれ(感)	4(0.46)	14(0.27)	18(0.30)
歩行異常	5(0.58)	13(0.25)	18(0.30)
めまい	30(3.48)	126(2.43)	156(2.58)
自律神経系障害	89(10.34)	202(3.90)	291(4.82)
口渇	39(4.53)	138(2.67)	177(2.93)
流涎	48(5.57)	58(1.12)	106(1.76)
尿失禁	－	7(0.14)	7(0.12)
発汗	4(0.46)	1(0.02)	5(0.08)
便失禁	－	1(0.02)	1(0.02)
流涙	－	2(0.04)	2(0.03)
視覚障害	10(1.16)	25(0.48)	35(0.58)
結膜充血	－	1(0.02)	1(0.02)
瞳孔散大	1(0.12)	－	1(0.02)
視力異常	9(1.05)	17(0.33)	26(0.43)

副作用等の種類	発現症例数・件数(%)		
調節異常	－	5(0.10)	5(0.08)
複視	－	3(0.06)	3(0.05)
その他の特殊感覚障害	**－**	3(0.06)	3(0.05)
味覚異常	－	3(0.06)	3(0.05)
精神障害	185(21.49)	385(7.44)	570(9.44)
衒奇(症状)	－	1(0.02)	1(0.02)
眠気	58(6.74)	276(5.33)	334(5.53)
幻覚	－	6(0.12)	6(0.10)
健忘(症)	－	4(0.08)	4(0.07)
思考異常	－	2(0.04)	2(0.03)
自殺企図	－	2(0.04)	2(0.03)
神経過敏(症)	28(3.25)	40(0.77)	68(1.13)
精神病性反応	－	3(0.06)	3(0.05)
せん妄	－	4(0.08)	4(0.07)
不安	14(1.63)	12(0.23)	26(0.43)
インポテンス	－	2(0.04)	2(0.03)
不眠(症)	127(14.75)	55(1.06)	182(3.01)
妄想	－	5(0.10)	5(0.08)
抑うつ状態	－	2(0.04)	2(0.03)
性欲亢進	6(0.70)	－	6(0.10)
精神活動の減退	－	2(0.04)	2(0.03)
ぼんやり	－	4(0.08)	4(0.07)
昼間冴えすぎる	－	1(0.02)	1(0.02)
軽薄	－	1(0.02)	1(0.02)
胃腸系障害	110(12.78)	157(3.03)	267(4.42)
嚥下障害	－	6(0.12)	6(0.10)
悪心	6(0.70)	11(0.21)	17(0.28)
嘔吐	26(3.02)	7(0.14)	33(0.55)
下痢	－	5(0.10)	5(0.08)
口内炎	2(0.23)	4(0.08)	6(0.10)
消化不良	3(0.35)	2(0.04)	5(0.08)
食欲亢進	－	6(0.12)	6(0.10)
食欲不振	28(3.25)	11(0.21)	39(0.65)
舌炎	－	1(0.02)	1(0.02)
腹部不快感	2(0.23)	7(0.14)	9(0.15)
便秘	68(7.90)	103(1.99)	171(2.83)
腹部膨満感	2(0.23)	3(0.06)	5(0.08)
麻痺性イレウス	－	6(0.12)	6(0.10)
肝臓・胆管系障害	**－**	141(2.72)	141(2.34)
肝機能障害	－	5(0.10)	5(0.08)
肝障害	－	2(0.04)	2(0.03)
血清 AST(GOT)上昇	－	82(1.58)	82(1.36)
血清 ALT(GPT)上昇	－	128(2.47)	128(2.12)
チモール混濁反応異常	－	1(0.02)	1(0.02)
ビリルビン値上昇	－	1(0.02)	1(0.02)

副作用等の種類	発現症例数・件数(%)		
ウロビリノーゲン陽性	－	2(0.04)	2(0.03)
γ-GTP 上昇	－	9(0.17)	9(0.15)
コリンエステラーゼ値の上昇	－	1(0.02)	1(0.02)
コリンエステラーゼ値の低下	－	1(0.02)	1(0.02)
LAP 上昇	－	3(0.06)	3(0.05)
代謝・栄養障害	－	73(1.41)	73(1.21)
アルカリフォスファターゼ上昇	－	13(0.25)	13(0.22)
CK(CPK)上昇	－	2(0.04)	2(0.03)
血糖上昇	－	1(0.02)	1(0.02)
血中尿酸上昇	－	1(0.02)	1(0.02)
低クロール血症	－	1(0.02)	1(0.02)
血清総蛋白減少	－	3(0.06)	3(0.05)
血中ナトリウム低下	－	1(0.02)	1(0.02)
尿糖	－	2(0.04)	2(0.03)
血清マグネシウム上昇	－	1(0.02)	1(0.02)
尿酸値低下	－	49(0.95)	49(0.81)
心・血管障害	2(0.23)	45(0.87)	47(0.78)
ECG 異常	－	13(0.25)	13(0.22)
血圧上昇	－	4(0.08)	4(0.07)
チアノーゼ	－	1(0.02)	1(0.02)
血圧低下	2(0.23)	27(0.52)	29(0.48)
脈拍微弱	－	1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	19(2.21)	30(0.58)	49(0.81)
頻脈	18(2.09)	29(0.56)	47(0.78)
不整脈	2(0.23)	1(0.02)	3(0.05)
呼吸器系障害	11(1.28)	18(0.35)	29(0.48)
息苦しい	1(0.12)	5(0.10)	6(0.10)
頻呼吸	－	1(0.02)	1(0.02)
咳嗽	－	1(0.02)	1(0.02)
鼻汁	－	2(0.04)	2(0.03)
鼻閉	10(1.16)	9(0.17)	19(0.31)
赤血球障害	－	24(0.46)	24(0.40)
血色素増加	－	1(0.02)	1(0.02)
血色素減少	－	11(0.21)	11(0.18)
赤血球増多(症)	－	1(0.02)	1(0.02)
赤血球減少	－	17(0.33)	17(0.28)
ヘマトクリット値上昇	－	2(0.04)	2(0.03)
ヘマトクリット値減少	－	8(0.15)	8(0.13)
白血球・網内系障害	－	39(0.75)	39(0.65)
好中球減少	－	1(0.02)	1(0.02)
好酸球増多(症)	－	4(0.08)	4(0.07)
白血球増多(症)	－	25(0.48)	25(0.41)
白血球減少(症)	－	9(0.17)	9(0.15)

副作用等の種類	発現症例数・件数(%)		
血小板・出血凝血障害	―	5(0.10)	5(0.08)
血小板増加	―	2(0.04)	2(0.03)
血小板減少(症)	―	3(0.06)	3(0.05)
泌尿器系障害	9(1.05)	21(0.41)	30(0.50)
血中クレアチニン上昇	―	1(0.02)	1(0.02)
血中クレアチニン低下	―	2(0.04)	2(0.03)
尿閉	2(0.23)	7(0.14)	9(0.15)
排尿困難	6(0.70)	8(0.15)	14(0.23)
BUN 上昇	―	2(0.04)	2(0.03)
頻尿	1(0.12)	1(0.02)	2(0.03)
女性生殖障害	―	7(0.14)	7(0.12)
月経異常	―	5(0.10)	5(0.08)
非産褥性乳汁分泌	―	2(0.04)	2(0.03)
一般的全身障害	54(6.27)	179(3.46)	233(3.86)
胸内苦悶感	1(0.12)	7(0.14)	8(0.13)
体重減少	1(0.12)	1(0.02)	2(0.03)
体重増加	―	4(0.08)	4(0.07)
発熱	―	4(0.08)	4(0.07)
倦怠(感)	33(3.83)	122(2.36)	155(2.57)
浮腫	6(0.70)	9(0.17)	15(0.25)
顔面潮紅	―	1(0.02)	1(0.02)
脱力(感)	14(1.63)	28(0.54)	42(0.70)
Syndrome malin	―	2(0.04)	2(0.03)
CRP 陽性	―	1(0.02)	1(0.02)
意欲減退	―	2(0.04)	2(0.03)
顔色不良	―	1(0.02)	1(0.02)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)

＜参考＞　過量投与の症例 [33)]

3 歳、男。体重 14kg。夕方、本剤約 10 錠(1 錠 50mg)を誤飲(翌朝判明)。夕食をとらず就寝し、翌朝になっても目をさまさず、入院。入院時、体温 35.6℃、縮瞳、血圧 140/50、意識障害、脱力、手指振戦、後弓反張様動作、頻脈が認められた。臨床検査結果は異常なし。持続輸液のみで経過観察。乏尿がみられたのでフロセミド使用。入院 2 日目、時々開眼するも呼応せず。3 日目、開眼時間延長し、呼吸あり。その後徐々に回復し、入院 10 日目退院。

11. 適用上の注意

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。

(解説)
日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 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。

(解説)
15.1.1 抗精神病薬は、様々な心電図異常を生じさせることが知られており、突然死との関係が指摘されている。特に急性房室ブロック、QTc 延長症候群、TdP(Torsade de pointes)との関係が深いと考えられている。
15.1.2 FDA は 4 つの非定型抗精神病薬(アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン)についての 17 の臨床試験の成績を解析し、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 倍高かったとの結果を得たことから、2005 年 4 月 11 日付で、米国における全ての非定型抗精神病薬の製造業者に対し、この危険性の情報と認知症に関連した精神症状を有する高齢者に対する使用は適応外であることを警告(Boxed Warning)に記載するよう要求した。その後も FDA は追加情報のレビューを継続した結果、2008 年 6 月 16 日付 FDA ARERT で、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ことを通知した。
上記の注意喚起の対象は、当初「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」とされていたが、「かかりつけ医のための BPSD に対する向精神病薬使用ガイドライン(第 2 版)」の記載に合わせるのが妥当との医薬品医療機器総合機構の判断により、2024 年 10 月、「高齢認知症患者」に変更された。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

(1)ゾテピンはモルモットの摘出心房標本、イヌの心肺標本等でクロルプロマジン、チオリダジン、プロペリシアジン、ハロペリドールのいずれよりも抑制作用が弱い[8)]。

(2)ゾテピンのイヌでの胃液分泌抑制作用はクロルプロマジンより弱く、唾液分泌や平滑筋臓器の自動運動の抑制作用については、両剤の間に差は認められない[30,34)]。

(3)ゾテピンはラット[8)]及びヒト[35,36)]において、クロルプロマジンと同程度に血清プロラクチン値を上昇させるが、その他ヒトでの内分泌機能への影響はみられない。

(3) 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

単回投与毒性 LD_{50}(mg/kg)[32)]

種 / 性 / 経路	マウス		ラット	
	雄(n＝10)	雌(n＝10)	雄(n＝10)	雌(n＝10)
静脈内	43.3	44.1	39.7	36.8
腹腔内	40.0	36.2	97.0	121
皮　下	84.9	106	2,080	1,290
経　口	108	140	458	306

(2) 反復投与毒性試験

SD 系ラットに 16～250mg/kg を 1 ヵ月間、8～64mg/kg を 3 ヵ月間、4～64mg/kg を 6 ヵ月間経口投与した試験では、16mg/kg 以上の投与群で体重増加度の減少、乳腺の増生、子宮重量の減少がみられたが、これらの変化は投与中止後回復している[31,32)]。

ビーグル犬に 16～64mg/kg を 1 ヵ月間、4～64mg/kg を 6 ヵ月間経口投与した試験では、16mg/kg 以上の投与群の雌で乳房の発達、乳汁分泌がみられている。64mg/kg を 6 ヵ月間投与した雄 1 例で肝機能障害がみられたが、投与中止によりほぼ回復している[32)]。

(3) 遺伝毒性試験

1) ゾテピンは、細菌を用いた感受性試験及び復帰変異性試験[37)]ならびにマウスでの優性致死試験[38)]のいずれにおいても突然変異誘発性を示さなかった。

2) ゾテピンの HeLa 細胞及び L-1210 細胞に対する生育阻害作用は、他の neuroleptica と比較して同程度かやや弱い[39)]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌の JCL-Sprague-Dawley 系ラットに、交配前 14 日より妊娠成立後 7 日まで、各 24 例ずつゾテピンを 5.2mg/kg/日、10mg/kg/日、18mg/kg/日経口投与した試験において、18mg/kg 投与群では妊娠率が低下し、黄体数が小さく、未着床卵率が大きかった。この受胎能の低下は雌に起因するものと考えられた。なお、投与を 2 週間休止してから交配させた試験では交尾成立時期、妊振率及びその他の観察でも薬物の影響は認められなかった。胎仔の外形、内臓及び骨格観察では薬物の影響は認められなかった [40)]。

2) 胚・胎児発生に関する試験

雌の JCL-Sprague-Dawley 系ラットにゾテピン(4、8、16mg/kg/日)を妊娠 7～17 日の間に、各 30 例ずつ経口投与した。各群 20 例の妊娠動物を妊娠 21 日目に屠殺して胎仔の異常を調べた。残りの 10 例ずつは正常出産させ、出産と授乳について評価した。

異常や死亡は認められず、着床数、胎仔の生存数など、コントロール群と有意な差は認めらなかった。胎仔の異常はコントロール群を含め認められたが(ゾテピン群：水腎症、脳脱出症)、両群間に有意差は認められなかった。胎児の平均体重は 16mg/kg 投与群でコントロール群より低かった。出産後の胎仔は正常に成長し、生殖機能も正常で、異常は認められなかった [32)]。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

・雌のニュージーランド白ウサギにゾテピン(8、32、64mg/kg/日)を妊娠 6～18 日の間に、各 10 例ずつ投与した。妊娠動物は妊娠 29 日目に屠殺して、胎仔の異常を調べた。
異常や死亡は認められなかった。胎児の平均体重は 8mg/kg 群でコントロール群より高かった。胎児の異常は認められなかった [32)]。

・雌の JCL-Sprague-Dawley 系ラットに、授乳期に、各 20 例ずつゾテピンを 4mg/kg/日、8mg/kg/日、16mg/kg/日経口投与した試験において、授乳期間中には 16mg/kg 投与群で体重増加度及び摂餌量が対照群よりやや少なかった。また、薬物投与群では出産後に生仔を放置する例がみられ、授乳期間中に同腹仔の全例が死亡した母体が投与量に相関して多く、8 及び 16mg/kg 投与群では授乳期間中の仔死亡率が対照群に比べて有意に大きかった。
生存した新生仔の成長は出生日より生後 70 日まで投与各群と対照群との間に特に差はみられず、行動及び外形にも薬物によると思われる異常は認められなかった [41)]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

マウス、モルモット及びラットを用いた実験で、ゾテピンは細胞性抗体又は体液性抗体を産生させる抗原性、ならびにゾテピン自身に対する体液性抗体と反応してアレルギー反応を起こす抗原性のいずれをも示さないことが判明している [42)]。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ロドピン錠 25mg、ロドピン錠 50mg、ロドピン錠 100mg、ロドピン細粒 10%、ロドピン細粒 50%
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)

有効成分：ゾテピン
劇薬

2. 有効期間

錠：3 年、細粒：5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発品に一物二名称の製品はない
同　効　薬：(非定型抗精神病薬)
アリピプラゾール (エビリファイ)、リスペリドン (リスパダール)、ペロスピロン (ルーラン)、オランザピン (ジプレキサ)、クエチアピンフマル酸塩 (セロクエル)、クロザピン (クロザリル)、他

7. 国際誕生年月日

1981 年 12 月 7 日(国内開発)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロドピン錠　25mg	1981 年 12 月 7 日	15600AMZ01021	1981 年 12 月 28 日	1982 年 2 月 22 日 (製造販売承認承継 2018 年 4 月 1 日)
ロドピン錠　50mg		15600AMZ01022		
ロドピン錠 100mg		15600AMZ01023		
ロドピン細粒 10%		15600AMZ01024		
ロドピン細粒 50%		15600AMZ01025		

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1989 年 1 月 4 日
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1981 年 12 月 7 日～1987 年 12 月 6 日(6 年、終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13 桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ロドピン錠 25mg	1179024F1030	1179024F1030	1014716030101(PTP) 1014716030201(バラ)	611170468
ロドピン錠 50mg	1179024F2036	1179024F2036	1014761030101(PTP) 1014761030201(バラ)	611170469
ロドピン錠 100mg	1179024F3024	1179024F3024	1014808030101(PTP)	611170467
ロドピン細粒 10%	1179024C1033	1179024C1033	1014655030101	611170465
ロドピン細粒 50%	1179024C2021	1179024C2021	1014693030101	611170466

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1989；No.95［R01763］
2）社内報告書(DIR120227)
3）社内報告書(ロドピンの概要：X20-X32頁)
4）社内報告書(DIR120225)
5）社内報告書(DIR120226)
6）岩永 正武 他：臨床精神医学 1980；9(8)：873-891［LP00011］
7）今井 英彦 他：神経精神薬理 1980；2(3)：285-299［LP00012］
8）Uchida, S. et al.：Arzneimittel-Forschung 1979；29(10)：1588-1594［LP00017］(PMID: 42413)
9）Horita, A. et al.：社内報告書(ウサギ・薬理作用)(CLR860003)
10）Horita, A. et al.：社内報告書(ウサギ・薬理作用)(CLR860004)
11）植木 昭和 他：社内報告書(ラット・薬理作用)(CLR860005)
12）Shimomura, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1982；32(3)：405-412［LP00028］(PMID: 6125612)
13）Lai, H. et al.：Psychopharmacol. Biochem. Neurotransmitter Receptors 1980：347-353［LP00026］
14）氏家 寛 他：臨床精神医学 1983；12(12)：1575-1586［LP00036］
15）大月 三郎 他：神経精神薬理 1983；5(5)：301-343［LP00180］
16）本多 文夫 他：社内報告書(ラット・薬理作用)(CLR860016)
17）Noda, K. et al.：Arzneimittel-Forschung 1979；29(10)：1595-1600［LP00018］(PMID: 42414)
18）Hind, I. D. et al.：Eur. Neuropsychopharmacol. 1998；8(Suppl.2)：S306［LP00283］
19）田中 潔 他：臨床精神医学 1981；10(5)：635-647［LP00022］
20）Tanaka, O. et al.：Ther. Drug. Monit. 1998；20(1)：117-119［LP00259］(PMID: 9485566)
21）社内報告書(CLR860012)
22）社内報告書(CLR860015)
23）坂本 宏 他：北陸神経精神医学雑誌 1996；10(1-2)：65［LP00241］
24）野口 英世 他：社内報告書(ヒト血清・蛋白結合)(CLR860014)
25）社内報告書(CLR860013)
26）Chou Y W, et al.：J. Chromatogr. A. 2005；1087(1-2)：189-196［LP00435］(PMID: 16130713)
27）Shiraga, T. et al.：Xenobiotica 1999；29(3)：217-229［LP00288］(PMID: 10219963)
28）鈴木 英伸 他：臨床精神薬理 2003；6(12)：1595-1605［LP00429］
29）Prakash, A. et al.：CNS Drugs 1998；9(2)：153-175［LP00260］
30）社内報告書(CLR860017)
31）社内報告書(CLR860006)
32）Fukuhara, K. et al.：Arzneimittel-Forschung 1979；29(10)：1600-1606［LP00019］(PMID: 42415)
33）高田 功二 他：小児科診療 1988；51(6)：1259-1261［LP00121］
34）社内報告書(CLR860018)
35）中村 充男 他：神経精神薬理 1980；2(3)：301-312［LP00024］
36）児玉 隆児 他：精神医学 1980；22(8)：843-856［LP00020］
37）社内報告書(CLR860009)
38）社内報告書(CLR860010)
39）社内報告書(CLR860011)
40）社内報告書(CLR860007)
41）社内報告書(CLR860008)
42）社内報告書(CLR860019)

2. その他の参考文献

α受容体遮断作用を有する抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する文献
a）一戸 達也 他：日本歯科麻酔学会雑誌 2014；42(2)：190-195
b）Higuchi, H. et al.：Anesth. Prog. 2014；61(4)：150-154
c）Shionoya, Y. et al.：Anesth. Prog. 2021；68(3)：141-145

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 7 月現在、ゾテピンについて当社とライセンス関係のある海外の企業から発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

2010 年 12 月に米国規制当局(FDA)より、抗精神病薬を妊娠後期に使用した際の新生児における離脱症状や錐体外路症状の発現リスクについて注意喚起がなされた。

(http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm　参照)

（2）小児等に関する記載

該当資料なし

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

LDX1306hjA