

*2023年10月改訂（第3版）
*2023年7月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：錠：3年、細粒：5年

統合失調症治療剤
ゾテピン製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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%

日本標準商品分類番号
871179

	錠25mg	錠50mg	錠100mg
承認番号	15600AMZ01021	15600AMZ01022	15600AMZ01023
販売開始	1982年2月		

	細粒10%	細粒50%
承認番号	15600AMZ01024	15600AMZ01025
販売開始	1982年2月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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
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)	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色調	外形・大きさ・質量			識別コード
			表面	裏面	側面	
ロドピン錠25mg	糖衣錠	白色				☒ 621
			直径	厚さ	質量	
			約5.6mm	約3.1mm	約75mg	

販売名	剤形	色調	外形・大きさ・質量			識別コード
			表面	裏面	側面	
ロドピン錠50mg	糖衣錠	白色				☒ 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				☒ 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

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水で冷やすか、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]

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。
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。

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。
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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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、口渴、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、口渴、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。

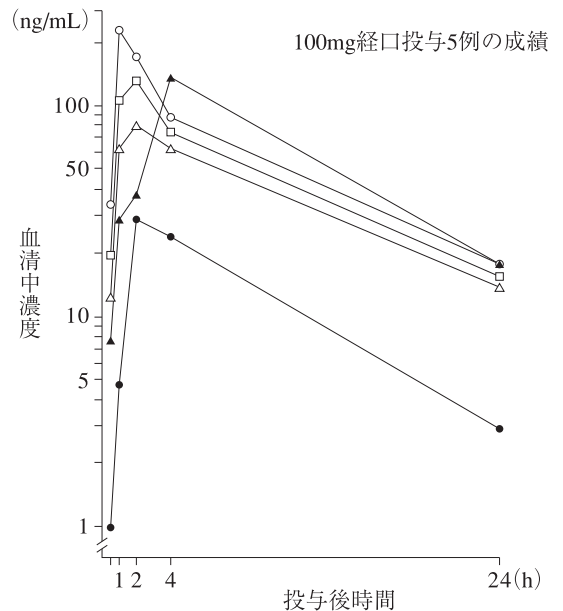
15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

統合失調症患者5例にゾテピンを100mg経口投与した場合、その消化管からの吸収は良好であり、血中濃度は投与1～4時間後にピーク(0.03～0.24 μ g/mL、平均0.129 μ g/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¹⁾。各々の血中濃度は下図のとおりである。



16.1.2 反復投与

統合失調症患者に連続投与した場合、投与量が多くと血中濃度が高いとはいえ、個人差がみられる。また、投与1週間以内に血中濃度は定常状態に達すると考えられる²⁾。

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³⁾。[9.6 参照]

16.3.2 ¹⁴C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⁴⁾。

16.4 代謝

本剤の主な代謝酵素はCYP3A4である⁵⁾。

16.5 排泄

統合失調症患者にゾテピンを経口投与後、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¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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⁶⁾。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。

18. 薬効薬理

18.1 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、ドパミン代謝回轉亢進作用及

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を示す。

18.2 ドパミン受容体遮断作用

18.2.1 ゴ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、イス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⁷⁾。

18.2.2 ゴ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^{7),8)}。

18.2.3 ゴ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⁷⁾。

18.3 セロトニン受容体遮断作用

ゴ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)}、キバジン (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。

18.4 カテコールアミンの神経終末部への取り込み抑制作用

ゴ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)⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴテピン (Zotepine)

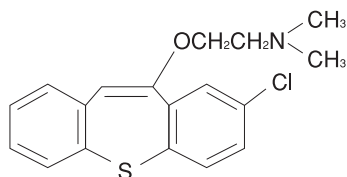
化学名：2-Chloro-11-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo [b,f] thiepin

分子式：C₁₈H₁₈ClNOS

分子量：331.86

性状：ゴテピンは白色～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-ジオキサソランに溶けやすく、ジエチルエーテル又はシクロヘキサソラ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。

化学構造式：



融点：91～94℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH1 1.73×10²

pH7 5.68×10³

pH9 1.88×10⁴

22. 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]

23. 主要文献

- 1) Noda, K. et al. : Arzneimittel-Forschung. 1979 ; 29 (10) : 1595-1600 [LP-00018]
- 2) 田中 潔 他 : 臨床精神医学. 1981 ; 10 (5) : 635-647 [LP-00022]
- 3) 坂本 宏 他 : 北陸神経精神医学雑誌. 1996 ; 10 (1-2) : 65 [LP-00241]
- 4) 野口英世 他 : 社内報告書 (ヒト血清・蛋白結合) (CLR860014)
- 5) Shiraga, T. et al. : Xenobiotica. 1999 ; 29 (3) : 217-229 [LP-00288]
- 6) 社内報告書 (ロドピンの概要 : X20-X32頁)
- 7) Uchida, S. et al. : Arzneimittel-Forschung. 1979 ; 29 (10) : 1588-1594 [LP-00017]
- 8) 本多文夫 他 : 社内報告書 (ラット・薬理作用) (CLR860016)
- 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 [LP-00028]
- 13) Lai, H. et al. : Psychopharmacol. Biochem. Neurotransmitter Receptors. 1980 ; 347-353 [LP-00026]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

LTLファーマ株式会社 コールセンター
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6丁目10番1号
フリーダイヤル 0120-303-711

26. 製造販売業者等

26.1 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