

統合失調症治療剤

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

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

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

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

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

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%

ゾテピン製剤

Lodopin[®] Tablets 25mg・50mg・100mg, Fine Granules 10%・50%

	錠25mg	錠50mg	錠100mg
承認番号	15600AMZ01021	15600AMZ01022	15600AMZ01023
薬価収載	1981年12月		
販売開始	1982年2月		
再審査結果	1989年1月		
国際誕生	1981年12月		

	細粒10%	細粒50%
承認番号	15600AMZ01024	15600AMZ01025
薬価収載	1981年12月	
販売開始	1982年2月	
再審査結果	1989年1月	
国際誕生	1981年12月	

貯法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（錠：製造後3年、細粒：製造後5年）

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

【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。〕
- (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。〕
- * (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）（「相互作用」の項参照）
- (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ため、このような場合には全身を氷で冷やすか、又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〕

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
ロドピン錠25mg	1錠中 ゾテピン 25mg	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	1錠中 ゾテピン 50mg	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

	有効成分	添加物
ロドピン錠100mg	1錠中 ゾテピン 100mg	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%	1g中 ゾテピン 100mg	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%	1g中 ゾテピン 500mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ロドピン錠25mg	糖衣錠	白色				621
			直径	厚さ	重量	
			約5.6mm	約3.1mm	約75mg	
ロドピン錠50mg	糖衣錠	白色				651
			直径	厚さ	重量	
			約7.4mm	約4.2mm	約180mg	
ロドピン錠100mg	糖衣錠	白色				611
			直径	厚さ	重量	
			約10.0mm	約5.2mm	約370mg	

	剤形	色
ロドピン細粒10%	細粒	白色
ロドピン細粒50%	細粒	白色

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

ゾテピンとして、通常成人1日75～150mgを分割経口投与する。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝障害又は血液障害のある患者〔肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2)褐色細胞腫、動脈硬化症あるいは心疾患の疑いのある患者〔類似化合物であるフェノチアジン系化合物では血圧の急速な変動がみられることがある。〕
- (3)重症喘息、肺気腫、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。〕
- (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うけた患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6)高温環境にある患者〔高熱反応があらわれることがある。〕
- (7)脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起ることがあるので、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。
- (2)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。
- (3)制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

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

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 麻酔剤 等	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 三環系抗うつ剤 等	相互に抗コリン作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
メトクロプラミド ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くなる。
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。

(3)接触注意（接触しないように注意すること）

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

4. 副作用

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）

(1)重大な副作用

- 1)悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

2)心電図異常：心電図変化（0.1～5%未満）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（0.1%未満）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（0.1～5%未満）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（各0.1%未満）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（各0.1%未満）等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用（類薬）

1)遅発性ジスキネジア：類似化合物であるフェノチアジン系化合物では長期投与により、ときに口周部等に不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

2)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：類似化合物（フルフェナジン等）で低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることが報告されている。

(3)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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、嚥下障害、姿勢異常等）、アカシジア（静坐不能）	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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 ^{注3)}		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

注1)このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

注2)このような症状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。

注3)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. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験で新生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。]（「薬物動態」の項参照）]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

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

処置：特異的な解毒薬はないので、対症療法及び維持療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

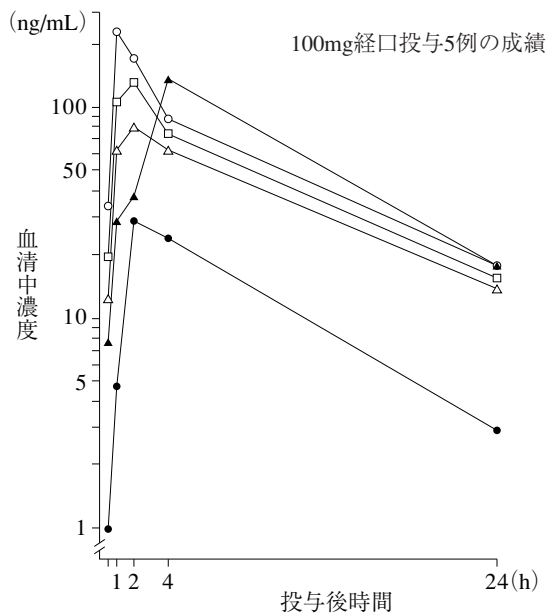
10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)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、血清中濃度は投与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²⁾。各々の血清中濃度は下図のとおりである。



(2)統合失調症患者に連続投与した場合、投与量が多くとともに血清中濃度が高いとはいえ、個人差がみられる。また、投与1週間以内に血清中濃度は定常状態に達すると考えられる³⁾。

2. 乳汁中移行

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⁴⁾。

3. 代謝及び排泄

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²⁾。

4. 蛋白結合

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⁵⁾。

【臨床成績】

統合失調症666例を対象にした一般臨床試験の概略は、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%) [%]

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。

【薬効薬理】

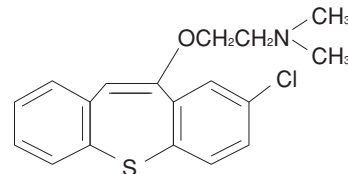
- ゾテピンは中枢神経系のドパミン受容体を遮断することにより、ラットのアポモルフィン又はメタンフェタミンによる強制咀嚼行動及び回転運動、イヌでのアポモルフィンによる嘔吐を抑制する。また、ラット脳のドパミンの代謝回転を亢進させる⁶⁾。
- ゾテピンは中枢性のセロトニン受容体に対して強い遮断作用を有し、幻覚剤のLSD(ウサギ)⁷⁽⁸⁾、メスカリン、DOM(ラット)⁹⁾並びにセロトニン作動性薬物のフェンフルラミン(ラット)¹⁰⁾、MK-212(ウサギ)⁷⁽⁸⁾、キバジン(ラット)¹¹⁾、5-HTP(マウス)¹⁰⁾等の各種作用に対する抑制は多くの場合クロルプロマジン、ハロペリドール、シプロヘプタジンよりも強い。
- 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⁶⁾⁽¹²⁾。
- 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⁶⁾。
- 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)¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゾテピン (Zotepine)

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

構造式：



分子式：C₁₈H₁₈ClNOS

分子量：331.86

融点：91~94℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH 1 1.73×10²

pH 7 5.68×10³

pH 9 1.88×10⁴

性 状：ゾテピンは白色～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-ジオキサンの溶解やすく、ジエチルエーテル又はシクロヘキサンのやや溶解やすく、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。

【包 装】

錠25mg：100錠（10錠×10）、1,000錠（バラ）

錠50mg：100錠（10錠×10）、1,000錠（バラ）

錠100mg：100錠（10錠×10）

細粒10%：100g

細粒50%：100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No.95, 1989 [R-01763]
- 2) Noda, K. et al. : Arzneimittel-Forschung 29 (10) : 1595, 1979 [LP-00018]
- 3) 田中 潔 他：臨床精神医学 10 (5) : 635, 1981 [LP-00022]
- 4) 坂本 宏 他：北陸神経精神医学雑誌 10 (1-2) : 65, 1996 [LP-00241]
- 5) 野口英世 他：社内報告書（ヒト血清・蛋白結合）(CLR860014)
- 6) Uchida, S. et al. : Arzneimittel-Forschung 29 (10) : 1588, 1979 [LP-00017]
- 7) Horita, A. et al. : 社内報告書（ウサギ・薬理作用）(CLR860003)
- 8) Horita, A. et al. : 社内報告書（ウサギ・薬理作用）(CLR860004)
- 9) 植木昭和 他：社内報告書（ラット・薬理作用）(CLR860005)
- 10) Shimomura, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 32 (3) : 405, 1982 [LP-00028]
- 11) Lai, H. et al. : Psychopharmacol. Biochem. Neurotransmitter Receptors 347, 1980 [LP-00026]
- 12) 本多文夫 他：社内報告書（ラット・薬理作用）(CLR860016)

*2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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
☎ 0120-303-711

*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