

# 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

脳・末梢血行動態改善剤、子宮鎮痙剤

日本薬局方 イソクスプリン塩酸塩錠

## ズファジラン<sup>®</sup>錠10mg

DUVADILAN<sup>®</sup> TABLETS

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 イソクスプリン塩酸塩（日局）10mg 含有
一般名	和名：イソクスプリン塩酸塩（JAN） 洋名：Isoxsuprine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2008 年 6 月改訂（第 5 版）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

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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か審査・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。

②IF 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	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5
1. 販売名	2	14. その他	5
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	6
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	6
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	6
2. 一般名	2	3. 臨床成績	6
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	6
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	7
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	7
4) 患者・病態別試験	7	4) 治療の使用	7
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)	7	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)	7
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	7	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	7
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	8
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	8
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	8
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	9
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	9
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	9
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	9
(5) 食事・併用薬の影響	9	(5) 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	9
(6) 分布容積	9	2. 薬物速度論的パラメータ	9
(7) 血漿蛋白結合率	9	(1) 解析方法	9
(1) 剤 形	4	(2) 吸収速度定数	9
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(3) バイオアベイラビリティ	9
(2) 製剤の物性	4	(4) 消失速度定数	9
(3) 識別コード	4	(5) クリアランス	9
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	4	(6) 分布容積	9
2. 製剤の組成	4	(7) 血漿蛋白結合率	9
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4		
(2) 添加物	4		
(3) その他	4		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4		
4. 製剤の各種条件下における安定性	4		
5. 調製法及び溶解後の安定性	4		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	5		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		

3. 吸 収 .....	10	13. 過量投与 .....	15
4. 分 布 .....	10	14. 適用上の注意 .....	15
(1) 血液－脳関門通過性 .....	10	15. その他の注意 .....	15
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	10	16. その他 .....	15
(3) 乳汁への移行性 .....	10		
(4) 髄液への移行性 .....	10		
(5) その他の組織への移行性 .....	10		
5. 代 謝 .....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	16
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	11	1. 薬理試験 .....	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	11	(1) 薬効薬理試験 .....	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	11	(2) 副次的薬理試験 .....	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	11	(3) 安全性薬理試験 .....	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	11	(4) その他の薬理試験 .....	16
6. 排 泄 .....	11	2. 毒性試験 .....	16
(1) 排泄部位及び経路 .....	11	(1) 単回投与毒性試験 .....	16
(2) 排泄率 .....	12	(2) 反復投与毒性試験 .....	16
(3) 排泄速度 .....	12	(3) 生殖発生毒性試験 .....	17
7. トランスポーターに関する情報 .....	12	(4) その他の特殊毒性 .....	17
8. 透析等による除去率 .....	12		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	18
1. 警告内容とその理由 .....	13	1. 規制区分 .....	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	13	2. 有効期間又は使用期限 .....	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	13	3. 貯法・保存条件 .....	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	18
5. 慎重投与内容とその理由 .....	13	5. 承認条件等 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	13	6. 包 装 .....	18
7. 相互作用 .....	14	7. 容器の材質 .....	18
(1) 併用禁忌とその理由 .....	14	8. 同一成分・同効薬 .....	18
(2) 併用注意とその理由 .....	14	9. 国際誕生年月日 .....	18
8. 副作用 .....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	19
(1) 副作用の概要 .....	14	11. 薬価基準収載年月日 .....	19
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	14	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 .....	19
(3) その他の副作用 .....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	14	14. 再審査期間 .....	19
(5) 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 .....	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	15	16. 各種コード .....	19
9. 高齢者への投与 .....	15	17. 保険給付上の注意 .....	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	15		
11. 小児等への投与 .....	15	<b>XI. 文 献</b> .....	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	15	1. 引用文献 .....	20
		2. その他の参考文献 .....	20
		<b>XII. 参考資料</b> .....	21
		1. 主な外国での発売状況 .....	21
		2. 海外における臨床支援情報 .....	21
		<b>XIII. 備 考</b> .....	22
		その他の関連資料 .....	22

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はオランダのフィリップス・デューファー社で開発された脳・末梢血行動態改善剤、子宮鎮痙剤である。

1963年3月製造承認を取得し、1963年5月「ズファジラン錠」として発売された。1990年9月に再評価結果の通知を受けている。

なお、医療事故防止対策として「ズファジラン錠」から「ズファジラン錠 10mg」に販売名の変更を申請し、2008年3月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

頭部外傷後遺症に伴う随伴症状を改善する。

ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、血栓性静脈炎、静脈血栓症、レイノー病、レイノー症候群、凍瘡・凍傷、特発性脱疽、糖尿病等による末梢血管障害に伴う末梢循環障害を改善する。

子宮収縮を抑制し、切迫流・早産に効果を示す。

月経困難症を改善する（「V.治療に関する項目」参照）。

#### (2)安全性

心悸亢進、分娩直後の患者、脳出血あるいは低血圧の患者には慎重に投与する（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

#### (3)製 剤

1錠中イソクスプリン塩酸塩（日局）を10mg含有する錠剤（素錠）である（「IV.製剤に関する項目」参照）。

#### (4)治 療

循環器領域の適応及び月経困難症には、イソクスプリン塩酸塩として通常1回10～20mgを1日3～4回経口投与する。子宮収縮の抑制には、イソクスプリン塩酸塩として通常1日量30～60mgを3～4回に分けて経口投与する（「V.治療に関する項目」参照）。

#### (5)薬理学

血液レオロジー的性状の改善作用、血管拡張作用、子宮筋弛緩作用を有する（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1)和名

ズファジラン®錠 10mg

(2)洋名

DUVADILAN® TABLETS 10mg

(3)名称の由来

不明

### 2. 一般名

(1)和名(命名法)

イソクスプリン塩酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

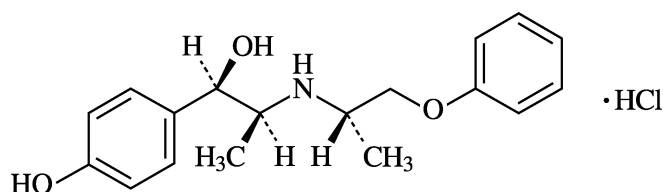
Isoxsuprine Hydrochloride (JAN)

isoxsuprine (INN)

(3)ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 337.84

### 5. 化学名(命名法)

(1*RS*,2*SR*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-{[(2*SR*)-1-phenoxypropan-2-yl]amino}propan-1-ol monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

579-56-6 (Isoxsuprine Hydrochloride)

395-28-8 (Isoxsuprine)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ギ酸又はメタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

吸湿しにくい

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 204℃（分解）

##### (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

メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「イソクスプリン塩酸塩」による

#### 4. 有効成分の定量法

日局「イソクスプリン塩酸塩」による



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	1錠中の有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ズファジラン錠 10mg	イソクスプリン塩酸塩 (日局) 10mg	素錠 (割線入)	白色				D 304
				9.0	2.8	235	

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」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

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、メチルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

## (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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*	25°C/60%RH	3年	最終包装 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup>	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	瓶+カートン	
苛酷試験	25°C/75%RH	6ヵ月	瓶	
	25°C/75%RH	30日	シャーレ開放	
	室内散光	60万 lx・hr	瓶	

\*試験項目：外観、溶出試験、含量

最終包装<sup>1)</sup>：PTP+アルミピロー+箱

最終包装<sup>2)</sup>：プラボトル+箱

## 5. 調製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）

該当しない

7. 溶出性

日局「イソクスプリン塩酸塩錠」による

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

日局「イソクスプリン塩酸塩錠」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「イソクスプリン塩酸塩錠」による

11. 力 価

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. 注意が必要な容器・外観が特殊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

○下記に伴う随伴症状

頭部外傷後遺症

○下記に伴う末梢循環障害

ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、血栓性静脈炎、静脈血栓症、レイノー病及びレイノー症候群、凍瘡・凍傷、特発性脱疽、糖尿病による末梢血管障害

○子宮収縮の抑制（切迫流・早産）

○月経困難症

### 2. 用法及び用量

○循環器領域の適応には、イソクスプリン塩酸塩として通常成人1回10～20mgを1日3～4回経口投与する。

○子宮収縮の抑制には、イソクスプリン塩酸塩として通常1日量30～60mgを3～4回に分けて経口投与する。

○月経困難症には、イソクスプリン塩酸塩として通常1回10～20mgを1日3～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

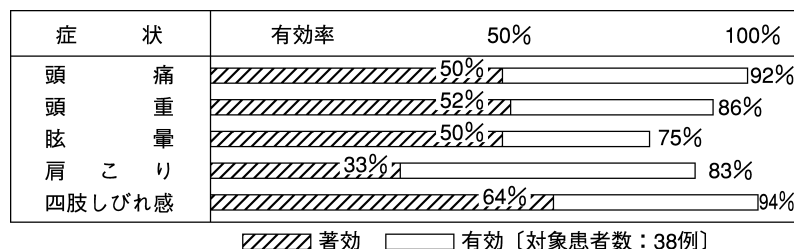
### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

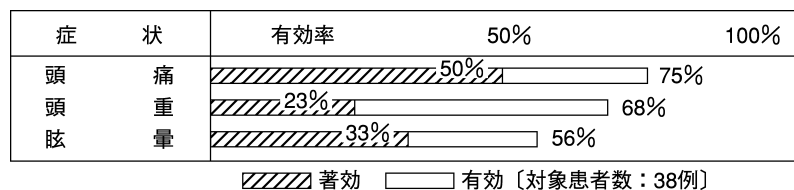
該当しない

#### (2)臨床効果

##### 1) 脳動脈硬化症に対する効果<sup>1)</sup>



##### 2) 頭部外傷後遺症に対する効果<sup>2)</sup>



3) 切迫流早産に対する効果<sup>3)</sup>

症 状	有効率	50%	100%
陣痛様疼痛	83%		
子宮緊満	71%		
腹部膨満	63%		
下腹痛	50%		
腰痛	73%		
出血	80%		

□ 有効〔対象患者数：31例〕

## (3)臨床薬理試験

該当資料なし

## (4)探索的試験

該当資料なし

## (5)検証的試験

## 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）

本剤の再評価に際し、切迫流産に対する本剤の有用性をプラセボを対照として検討した。全般改善度では注射剤は71.4%、プラセボは21.4%であり、経口剤では81.3%、プラセボは47.1%であり、注射剤、経口剤ともにプラセボに対し有意な改善率を示した<sup>4)</sup>。

## 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

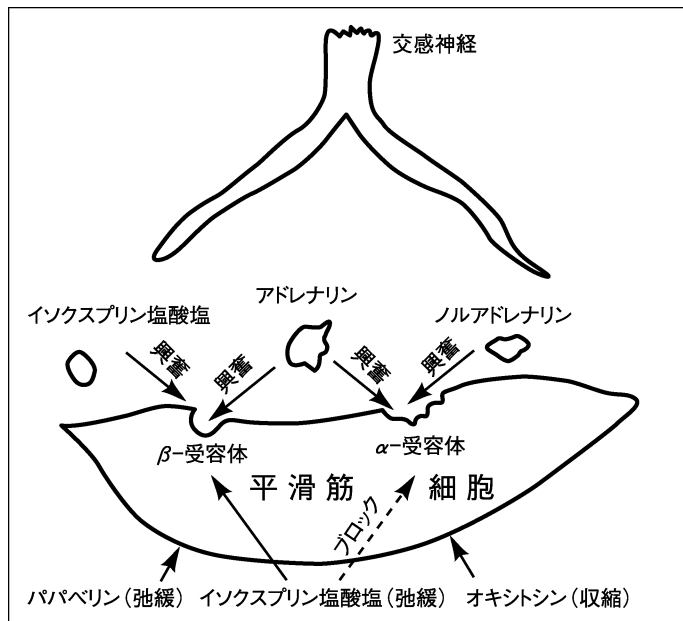
パパペリン塩酸塩

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋のβ-受容体

作用機序：イソクスプリン塩酸塩には中枢作用、神経節遮断作用及び副交感神経興奮作用はなく、血管平滑筋のアドレナリン系薬物受容体のβ-受容体を興奮させ、α-受容体を抑制する。いわゆるmicrocirculatory regulatorとして働き、脳・末梢血行動態を改善する<sup>5,6)</sup>。また子宮筋に対しても鎮痙作用を示す<sup>7)</sup>。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 血液レオロジー的性状の改善作用

経口投与により血液粘度低下作用が認められ、血液の流動性を高め、微小循環領域における血流を確保する<sup>8-11)</sup>。

また、脳循環障害例に1日60mgを連続経口投与した場合、2週及び4週後に赤血球変形能の有意な改善が認められている<sup>12)</sup>。

2) 血管拡張作用

血管拡張作用は神経節の遮断作用によるものではなく、主として血管平滑筋への直接作用による<sup>13)</sup>(イヌ)。臨床的には脳及び末梢の血液循環動態を改善する<sup>14)</sup>。

3) 子宮筋弛緩作用

子宮筋の薬物受容体に直接作用し、β-mimetic作用(β受容体刺激作用)を主とした平滑筋弛緩作用を示す<sup>15)</sup>(ラット)。臨床的には子宮筋の異常収縮及び痙攣を改善する<sup>4,16)</sup>。

(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

1時間以内

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

本剤を経口投与した場合、胃腸管から速やかに吸収され、1時間以内に最高血漿中濃度に達する。血漿中からの半減期は約1.5時間である。

## &lt;参考：動物データ&gt;

ラットにイソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を経口投与した場合、血中濃度は下表のとおりであった<sup>17)</sup>。

投与後	総量 ( $\mu\text{g/mL}$ ) *	遊離型	
		( $\mu\text{g/mL}$ ) *	(%)
30分	12.0 $\pm$ 3.1	2.7 $\pm$ 0.3	22
60分	17.8 $\pm$ 4.7	3.7 $\pm$ 0.9	23
180分	13.6 $\pm$ 3.1	2.9 $\pm$ 0.2	21

\* : mean $\pm$ SE

## (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)解析方法

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

該当資料なし

## (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

## (1)吸収部位

胃腸管

## (2)吸収率

該当資料なし

&lt;参考：動物データ&gt;

0.5mmol の薬剤を等張塩溶液として、1mL/min の速度で麻酔ラットの全小腸を通過灌流させた時のイソクスプリン塩酸塩の吸収率は 37.3%であった<sup>17)</sup>。

## 4. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>10)</sup>

ラットでは通過する。

「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

## (2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

&lt;参考：動物データ&gt;

ヒツジ

Van Petten らはイソクスプリン塩酸塩 (0.5mg/kg)、ニリドリン (0.25mg/kg)、バメタン (0.5mg/kg) をそれぞれ妊娠母動物に静注し、心電図に異常はみられないが、母動物では血圧が低下し、約 1～2 時間持続する頻脈を観察し、胎児では徐脈、頻脈がみられた。胎児の徐脈、頻脈はバメタンを母動物に静注しても、みられず、胎児に直接投与した時のみ観察され、この差異は薬剤の胎盤通過速度の差によるものであろうと報告している<sup>18)</sup>。

## (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

&lt;参考：動物データ&gt;

ラット (1 群 9～12 匹) にイソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を経口投与した場合の 1 時間後の組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は次表のとおりであった<sup>17)</sup>。

投与経路 \ 組織	心 臓	腎 臓	肝 臓	脳	筋 肉
	経口投与	10.6±3.9	18.4±7.0	9.2±2.1	1.9±0.7

(mean±SE)

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ラットに  $^3\text{H}$ -イソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を経口投与した結果、0～24 時間で尿においては総排泄量の 16% が未変化体、55～66%がグルクロン酸抱合体であり、残り 25～30%は水溶性抱合体、おそらく硫酸抱合体と考えられている。

## (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

主に尿中へ排泄される。

＜参考：動物データ＞

## 1) 尿・糞中排泄

ラットに  $^3\text{H}$ -イソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を経口投与した結果、尿・糞中排泄量は、両者あわせて 24 時間で 54.2%、72 時間で 73.8%であった。

項目	投与後時間 (時)	回収放射能 (cpm)	イソクスプリン 当量 ( $\mu\text{g}$ )	投与量に対する%	
尿中総 排泄量	0 ～ 24	379.500	484.5	26.1	} 34.3
	24 ～ 72	119.500	152.5	8.2	
糞中総 排泄量	0 ～ 24	409.263	523.1	28.1	} 39.5
	24 ～ 72	166.369	212.3	11.4	

## 2) 胆汁中排泄

ラットに  $^3\text{H}$ -イソクスプリン塩酸塩を水溶液とし、6mg/kg を経口投与した場合の胆汁中排泄は次表のとおりで、累積排泄率は 10 時間後ほぼ一定値を示した。この値は 0～24 時間の糞中回収率とほぼ等しいので、吸収薬物は抱合体として胆汁中に排泄されたものと推定される。

投与後時間 (時)	胆汁量 (mL)	イソクスプリン 当量 ( $\mu\text{g}$ )	累積値 ( $\mu\text{g}$ )	投与量に対する 累積 %
0～ 1	0.45	57	57	5.0
1～ 2	0.45	123	180	15.8
2～ 4	0.72	52	232	20.3
4～ 6	0.77	15	247	21.6
6～ 8	0.79	8.4	255.4	22.4
8～10	0.57	6.9	262.3	23.0
10～24	1.55	10	272.3	23.9

投与量：1140 $\mu\text{g}$



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (2)排泄率

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」参照

### (3)排泄速度

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

## 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. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心悸亢進のある患者 [心拍数、心拍出量が増大するため症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 分娩直後の患者 [分娩直後の出血を助長するおそれがある。]
- (3) 脳出血のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 低血圧の患者 [一過性の血圧低下があらわれることがある。]

**解説：**(1) 本剤は $\beta$ 受容体に作用し、心拍数・心拍出量を増大するため心悸亢進状態を悪化させるおそれがある。  
 (2) 分娩後2時間までの出血量は通常200～300mLであるが、時として500mL以上の異常出血がみられ、まれに死に至ることもある。異常出血の原因として、軟産道の損傷、弛緩出血、胎盤遺残、子宮破裂などがある。本剤の末梢血管拡張作用及び子宮筋弛緩作用により、分娩後の出血を助長するおそれがある。  
 (3) 本剤の末梢血管拡張作用により、脳出血を助長するおそれがある。  
 (4) 本剤は脳及び四肢末梢の血管拡張作用を有するため、血圧下降が発現することがあるので、低血圧の患者に投与する場合には、患者の血圧状態を十分チェックしながら慎重に投与する必要がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

頭蓋内出血の疑いのある患者には、止血が完成したと推定される発作後10日ないし2週間頃から投与すること。

**解説：**脳血管拡張作用を有する薬剤は、頭蓋内出血急性期（発作後およそ10日～2週間）には、脳浮腫を助長するおそれや再出血の可能性を考慮し、投与禁忌とされている。なお、止血が完了した後は脳循環を改善する目的で用いられる。本剤においても脳血管拡張作用（血液循環動態の改善）が認められているので、頭蓋内出血の疑いのある患者には注意が必要である。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
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
β 刺激薬	本剤の作用が増強されるおそれがある。	β 受容体刺激の増強によると考えられている。
β 遮断薬	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	β 受容体での阻害によると考えられている。

解説：β 刺激薬

本剤はβ受容体に作用し効果を発現するので、他のβ刺激薬との併用により本剤の作用が増強されることが考えられる。

β 遮断薬

本剤はβ受容体に作用し効果を発現するので、他のβ遮断薬との併用により本剤のβ受容体刺激作用と拮抗し、本剤の作用が減弱されることが考えられる。

8. 副作用

(1)副作用の概要

該当しない

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

4. 副作用 [文献集計による（再審査対象外）]			
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
消化器	悪心、食欲不振、下痢	胃痛、嘔吐	口内炎、舌炎
循環器	心悸亢進、顔面潮紅	血圧低下	
精神神経系	頭痛（頭重感）、めまい、眠気	倦怠感	
皮膚	発汗	発疹等	
その他		月経過多	

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)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

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 4. 副作用 [文献集計による（再審査対象外）]

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
皮膚	発汗	発疹等	

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

## 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠 12 週未満の妊婦には投与しないこと。（12 週未満の投与に関する安全性は確立していない。）

解説：本剤を妊娠 12 週未満の妊婦に投与して、実際に重大な副作用が起こったわけではないが、本剤の比較試験<sup>4)</sup>（再評価）でも 12 週未満の妊婦は対象外であり、その安全性は確立していない。また、一般に妊娠初期の治療は安静第一で、この時期薬剤投与は好ましくないとされている<sup>19)</sup>。

## 11.小児等への投与

該当資料なし

## 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13.過量投与

該当資料なし

## 14.適用上の注意

## 7. 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、更には穿孔をお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

該当しない

## 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

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 脳波に対する影響

ネコにイソクスプリン塩酸塩 0.1mg/kg を急速静注しても影響は認められず、1mg/kg では著明な血圧下降による虚血性酸素欠乏のためか、可逆的な、かなりのリズム障害が認められた。

2) 血糖値に対する影響

インスリンで治療中の糖尿病患者に本剤 10mg を 1 回筋肉内投与しても血糖値に影響は認められなかった。同様にトルブタミドで治療中の糖尿病患者に本剤 1 回 10mg を 1 日 3 回 4 週間投与しても血糖値に影響は認められなかった。

3) 腸運動に対する影響

本剤は血圧を著明に下降させる量でウサギの生体位腸管運動に対し影響を与えず（パパベリン塩酸塩、イソプレテレンール塩酸塩は著明抑制）、 $2.5 \times 10^{-6} \text{g/mL}$  でウサギの摘出腸管の緊張低下及び運動抑制を示し、その強度はパパベリン塩酸塩の約 1/10、イソプレテレンール塩酸塩の約 1/25 であった。

4) 気管支に対する影響

モルモットの摘出気管支はイソクスプリン塩酸塩  $10 \mu\text{g/mL}$  投与により弛緩する。

(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

LD <sub>50</sub> 値 <sup>17)</sup>		(mg/kg)		
動物		マウス	ラット	イヌ
投与経路				
経口		1100	1750	—
腹腔内		185	—	—
静脈内		61	—	57

(2)反復投与毒性試験

9 ヶ月間投与（イヌ、ラット）<sup>17)</sup>

ラット及びイヌに 9 ヶ月連続経口投与し、一般状態、血液、尿、諸臓器などを検討した結果、ラットでは 600mg/kg、イヌでは 400mg/kg までの用量では異常は認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期

該当資料なし

2) 器官形成期

ラット及びウサギによる試験では、200mg/kg 経口投与で催奇形性作用は認められなかった。

3) 周産期・授乳期

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

製 剤：該当しない  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ズファジラン錠 10mg：（PTP） 1000 錠  
（プラスチックボトル） 100 錠  
（日本薬局方イソクスプリン塩酸塩錠）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム  
プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリエチレンキャップ  
詰め物；ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ズファジラン筋注 5mg  
同 効 薬：（末梢循環障害）ヘプロニカート 等  
（切迫流・早産）リトドリン塩酸塩 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

製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX00798

注：旧販売名：ズファジラン錠 承認年月日：1963年3月14日

## 11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20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

1964年3月14日：効能・効果「頭部外傷後遺症」追加

用法・用量「切迫流産、早産、子宮痙攣には注射で抑制した後、1日1～2錠服用する」から「切迫流産、早産、子宮痙攣には注射で抑制後、1日3～6錠を3～4回に分服」に変更

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1990年9月5日

内容：「効能・効果」「用法・用量」の記載が整備された

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	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
ズファジラン錠 10mg	1033656020103（PTP1000錠） 1033656020202（プラスチックボトル100錠）	2172002F1053	620006947

## 17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 百瀬元大ほか：現代の臨床 1968;2(8):542-544
- 2) 外山香澄、根本弘之：臨床と研究 1968;45(8):1851-1853
- 3) 八神喜昭ほか：臨床と研究 1965;42(10):1972-1976
- 4) 千村哲朗ほか：産婦人科の世界 1993;45(3):237-255
- 5) Ariëns EJ, et al. : Arzneimittelforschung 1963;13:541-546
- 6) Waelen MJ, et al. : Arzneimittelforschung 1964;14:11-19
- 7) 森下宗司：Medical Digest 1965; 臨時増刊(80-K):6-10
- 8) Schlichting K and Heidrich H : Vasa 1976;5(1):51-53
- 9) de Quiros JF and Hess H : Fortschr Med 1976;94(29):1661-1664
- 10) Di Perri T, et al. : Pharmatherapeutica 1977;1(7):447-452
- 11) Di Perri T, et al. : Br J Clin Pharmacol 1978;5:255-260
- 12) 小松俊一ほか：Prog Med 1982;2(7):1123-1130
- 13) Manley ES and Lawson JW : Arch Int Pharmacodyn Ther 1968;175(1):239-250
- 14) Elliott CG, et al. : Curr Med Res Opin 1973;1(9):554-562
- 15) Amer MS, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1974;190(2):243-248
- 16) Leep JH : West J Surg Obstet Gynecol 1963;71:vi-viii(passim),103-104
- 17) Weikel JH, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 1959;1(6):579-589
- 18) Van Petten GR, et al. : Clin Res 1972;20:914
- 19) 高杉益充：医薬ジャーナル 1988;24(3):595-600

### 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

イソクスプリン塩酸塩製剤は、ポルトガル、米国、インド、メキシコ等で販売されている。

国名	製品名
ポルトガル	Dilum
米国	Vasodilan, Voxsuprine
インド	Adilin
メキシコ	Vadosilan

(Martindale 38th ed. 2014)

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類基準	C	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
-------------	---	--

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

## 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊娠 12 週未満の妊婦には投与しないこと。（12 週未満の投与に関する安全性は確立していない。）

## 小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132