

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

劇薬、処方箋医薬品

ズファジラン[®]筋注5mg

DUVADILAN[®] INTRAMUSCULAR INJECTION

イソクスプリン塩酸塩注

剤形	注射剤
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	1 アンプル中イソクスプリン塩酸塩（日局）5mg/1mL（0.5W/V%）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：2009年6月9日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年9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 https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2009 年 9 月改訂（第 6 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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	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) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	7
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	7
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	7
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	7
(2) 溶解性	3	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
(3) 吸湿性	3	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
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	8
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	10
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	10
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(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	10
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	10
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	10
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	10
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	10
3. 注射剤の調製法	4	(4) 消失速度定数	10
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5) クリアランス	10
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	10
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率	10	13. 過量投与	16
3. 吸 収	11	14. 適用上の注意	16
4. 分 布	11	15. その他の注意	16
(1) 血液－脳関門通過性	11	16. その他	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	11		
(3) 乳汁への移行性	11	IX. 非臨床試験に関する項目	17
(4) 髄液への移行性	11	1. 薬理試験	17
(5) その他の組織への移行性	11	(1) 薬効薬理試験	17
5. 代 謝	11	(2) 副次的薬理試験	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	(3) 安全性薬理試験	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	12	(4) その他の薬理試験	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12	2. 毒性試験	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12	(1) 単回投与毒性試験	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12	(2) 反復投与毒性試験	17
6. 排 泄	12	(3) 生殖発生毒性試験	18
(1) 排泄部位及び経路	12	(4) その他の特殊毒性	18
(2) 排泄率	12		
(3) 排泄速度	12	X. 管理的事項に関する項目	19
7. トランスポーターに関する情報	13	1. 規制区分	19
8. 透析等による除去率	13	2. 有効期間又は使用期限	19
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	3. 貯法・保存条件	19
1. 警告内容とその理由	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14	5. 承認条件等	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	14	6. 包 装	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	14	7. 容器の材質	19
5. 慎重投与と内容とその理由	14	8. 同一成分・同効薬	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	9. 国際誕生年月日	19
7. 相互作用	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
(1) 併用禁忌とその理由	15	11. 薬価基準収載年月日	20
(2) 併用注意とその理由	15	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	20
8. 副作用	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	20
(1) 副作用の概要	15	14. 再審査期間	20
(2) 重大な副作用と初期症状	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
(3) その他の副作用	15	16. 各種コード	20
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	15	17. 保険給付上の注意	20
(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	15	XI. 文 献	21
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	15	1. 引用文献	21
9. 高齢者への投与	16	2. その他の参考文献	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16	XII. 参考資料	22
11. 小児等への投与	16	1. 主な外国での発売状況	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16	2. 海外における臨床支援情報	22
		XIII. 備 考	23
		その他の関連資料	23

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「ズファジラン注」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「ズファジラン注」から「ズファジラン筋注 5mg」に販売名の変更を申請し、2009年6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、糖尿病による末梢血管障害を改善する。

子宮収縮を抑制し、切迫流・早産、過強陣痛に効果を示す。

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

心悸亢進あるいは低血圧のある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 アンプル中イソクスプリン塩酸塩（日局）を 5mg/1mL (0.5w/v%) 含有する注射剤である（「IV.製剤に関する項目」参照）。

(4)治 療

各種循環器障害に伴う末梢循環障害、子宮収縮抑制、月経困難症等の治療に用いられるが、いずれの場合も、症状がおさまったら経口投与に切り替える（「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[®]筋注 5mg

(2)洋名

DUVADILAN[®] INTRAMUSCULAR INJECTION 5mg

(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)

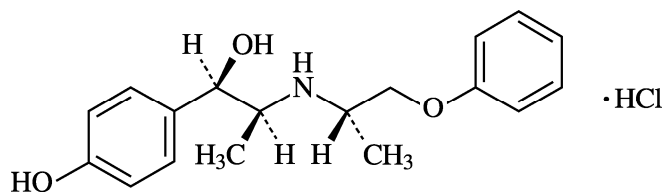
Isoxsuprine Hydrochloride (JAN)

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

剤形：注射剤

外観及び性状：

1 アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
ズファジラン 筋注 5mg	イソクスプリン 塩酸塩 (日局) 5mg/1mL (0.5 ^{w/v} %)	濃グリセリン 25.2mg	4.9~6.0	約 1	無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

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

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 電解質の濃度

1 アンプル (1mL) 中 : Cl⁻ 0.01mEq 含有

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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 〔無色アンプル、箱〕	変化なし
苛酷試験	40°C	6ヵ月	無色アンプル	pHがわずかに低下した
	室内散光	2500万lx	無色アンプル	pH及び透過率が若干低下した

*試験項目：外観、pH、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

- (1) 亜硝酸カリウム液と硫酸による呈色反応
- (2) バウリイのジアゾ試液による呈色反応
- (3) リンタンゲステン酸液による沈殿反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」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、過強陣痛）

○月経困難症

2. 用法及び用量

○循環器領域の適応の重症・急性の場合には、イソクスプリン塩酸塩として通常成人 1 回 5～10mg（1～2 アンプル）を 1 日 2～3 回筋肉内注射する。

○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 回 5～10mg（1～2 アンプル）を 1～2 時間ごとに筋肉内注射する。

○月経困難症の重症の場合には、イソクスプリン塩酸塩として通常 1 回 5～10mg（1～2 アンプル）を筋肉内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、いずれの場合も症状がおさまったら経口投与に切り替えること。

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

該当資料なし


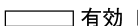
<参考：脳動脈硬化症に対する効果（経口投与）>¹⁾

症 状	有効率	50%	100%
頭 痛	50%	92%	
頭 重	52%	86%	
眩 暈	50%	75%	
肩 こ り	33%	83%	
四肢しびれ感	64%	94%	

 著効
  有効〔対象患者数：38例〕

<参考：頭部外傷後遺症に対する効果（経口投与）>²⁾

症 状	有効率	50%	100%
頭 痛	50%	75%	
頭 重	23%	68%	
眩 暈	33%	56%	

 著効
  有効〔対象患者数：38例〕

<参考：切迫流・早産に対する効果（経口投与）>³⁾



(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⁴⁾。

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

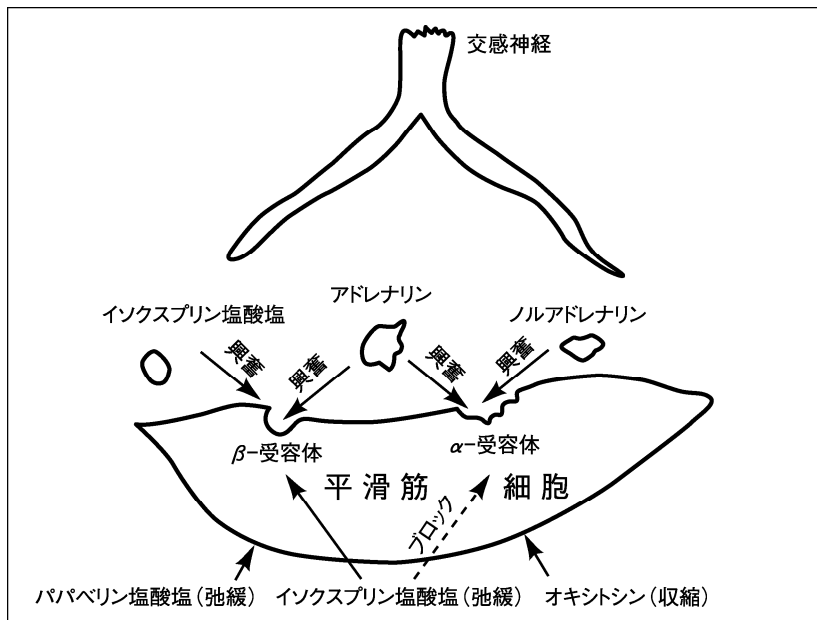
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：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^{5,6)}。また子宮筋に対しても鎮痙作用を示す⁷⁾。



(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

イソクスプリン塩酸塩の点滴静注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⁸⁻¹¹⁾。

また、赤血球変形能改善作用が認められている。

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(イヌ¹²⁾)。臨床的には脳及び末梢の血液循環動態を改善する¹³⁾。

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(ラット¹⁴⁾)。臨床的には子宮筋の異常収縮及び痙攣を改善する^{4,15)}。

(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

本剤を筋肉内注射した場合、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。

<参考：動物データ>

ラットにイソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を皮下投与した場合、血中濃度は下表のとおりであった¹⁶⁾。

投与後	総量 ($\mu\text{g/mL}$) *	遊離型	
		($\mu\text{g/mL}$) *	(%)
30分	12.3 \pm 2.7	4.2 \pm 0.3	34
60分	16.2 \pm 3.4	2.5 \pm 0.5	14
180分	8.2 \pm 2.3	1.8 \pm 0.2	22

* : 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

該当資料なし

<参考：動物データ>

0.5mmol の薬剤を等張溶液として、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¹⁶⁾。

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>¹⁰⁾

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

<参考：動物データ>

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¹⁷⁾。

(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

<参考：動物データ>

ラット (1 群 9～12 匹) にイソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を皮下注及び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、皮下注では経口に比し心臓及び脳中にやや高くみられた¹⁶⁾。

組織 投与経路	心 臓	腎 臓	肝 臓	脳	筋 肉
皮 下 注	14.9±5.0	17.2±6.4	8.3±1.3	5.7±1.2	3.7±1.0
経口投与	10.6±3.9	18.4±7.0	9.2±2.1	1.9±0.7	3.7±0.5

(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 (経口)>

ラットに ³H-イソクスプリン塩酸塩 6mg/kg を経口投与した結果、0～24 時間での尿においては総排泄量の

VII. 薬物動態に関する項目

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（経口）>

1) 尿・糞中排泄

ラットに ^3H -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 (μg)	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 ^3H -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 (μg)	累積値 (μg)	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 μg

(2)排泄率

上記「VII.6.(1)排泄部位及び経路」参照

(3)排泄速度

上記「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）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 脳出血のある患者〔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. 胎盤の早期剥離患者〔疼痛、出血、止血障害、急性貧血及びショック症状等が悪化するおそれがある。〕

解説：1. 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。

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、稀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. 胎盤の早期剥離は、正常に付着している胎盤が妊娠中、分娩中に胎児娩出に先立って剥離し、疼痛、出血、止血障害、急性貧血及びショック症状を示すものである。本剤の末梢血管拡張作用により、これらの症状が悪化するおそれがある。

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) 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 β 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) 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。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器		悪心、嘔吐	
循環器	心悸亢進	血圧低下、顔面潮紅	
精神神経系		めまい、眠気	
皮膚			発疹等
その他		月経過多	

(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。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
皮膚			発疹等

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⁴⁾（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¹⁸⁾。

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

(1) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織、神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。

2) くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(2) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

15. その他の注意

8. その他の注意

海外で本剤の点滴静注により、新生児に低血糖症、腸閉塞があらわれたとの報告がある。

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、イソプロテレノロール塩酸塩は著明抑制）、 2.5×10^{-6} 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、イソプロテレノロール塩酸塩の約 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 μ 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

LD₅₀ 値¹⁶⁾ (mg/kg)

投与経路	動物		
	マウス	ラット	イヌ
経口	1100	1750	—
腹腔内	185	—	—
静脈内	61	—	57

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考：経口投与>

9 ヶ月間投与（イヌ、ラット）¹⁶⁾

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

該当資料なし

<参考：経口投与>

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：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：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

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

(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）

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

ズファジラン筋注 5mg （1mL） 20 アンプル

7. 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ズファジラン錠 10mg

同 効 薬：（切迫流・早産）リトドリン塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

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：2009年6月9日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX00857

注：旧販売名：ズファジラン注 承認年月日：1963年3月14日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25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9日：効能・効果「頭部外傷後遺症」追加

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

該当しない

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
ズファジラン筋注 5mg	1033694020102	2172400A1033	620336901

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(3):255-260
- 12) Manley ES and Lawson JW : Arch Int Pharmacodyn Ther 1968;175(1):239-250
- 13) Elliott CG, et al. : Curr Med Res Opin 1973;1(9):554-562
- 14) Amer MS, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1974;190(2):243-248
- 15) Leep JH : West J Surg Obstet Gynecol 1963;71:vi-viii(passim),103-104
- 16) Weikel JH, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 1959;1(6):579-589
- 17) Van Petten GR, et al. : Clin Res 1972;20:914
- 18) 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の主な販売国は以下のとおりである。
 米国、イタリア、フィリピン、インド等

(Martindale 39th ed. 2017)

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