

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

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[®]錠10mg
DUVADILAN[®] Tablets 10mg

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	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・販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2008年6月20日(販売名変更による)
	販売開始年月日	1963年5月17日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:アルフレッサ 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	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/	

本IFは2023年8月作成(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム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(<http://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 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

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

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

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 効能又は効果に関連する注意……………8
3. 用法及び用量……………8
4. 用法及び用量に関連する注意……………8
5. 臨床成績……………9

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……………11
2. 薬理作用……………11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………12
2. 薬物速度論的パラメータ……………12
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………13
4. 吸収……………13
5. 分布……………13
6. 代謝……………14
7. 排泄……………14
8. トランスポーターに関する情報……………15
9. 透析等による除去率……………15
10. 特定の背景を有する患者……………15
11. その他……………15

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……………16
2. 禁忌内容とその理由……………16
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………16
5. 重要な基本的注意とその理由……………16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………16
7. 相互作用……………17
8. 副作用……………18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………18
10. 過量投与……………18
11. 適用上の注意……………18
12. その他の注意……………18

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験20
2. 毒性試験20

Ⅺ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分22
2. 有効期間22
3. 包装状態での貯法22
4. 取扱い上の注意22
5. 患者向け資材22
6. 同一成分・同効薬22
7. 国際誕生年月日22
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22
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23
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容23
11. 再審査期間23
12. 投薬期間制限に関する情報23
13. 各種コード23
14. 保険給付上の注意23

Ⅻ. 文献

1. 引用文献24
2. その他の参考文献24

Ⅼ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況25
2. 海外における臨床支援情報25

Ⅽ. 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26
2. その他の関連資料26

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する.)

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」の項参照）。

(2)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」の項参照）。

(3)安全性

主な副作用は悪心、食欲不振、下痢、胃痛、嘔吐、口内炎、舌炎、心悸亢進、顔面潮紅、血圧低下、頭痛（頭重感）、めまい、眠気、倦怠感、発汗、発疹等、月経過多であった。（「VII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」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

I. 概要に関する項目

(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（RMP 策定対象外の事例）

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)

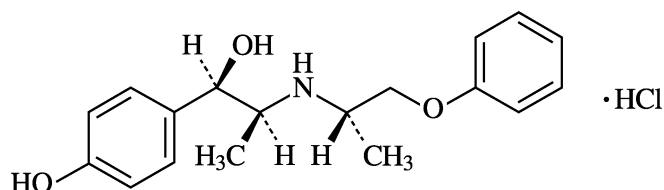
Isoxsuprine Hydrochloride (JAN)

Isoxsuprine (INN)

(3) ステム(stem)

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)又は本質

(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

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

pKa₁：8.1（第二アミノ基、滴定法）

pKa₂：10.1（フェノール性水酸基、滴定法）

(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, 定量法

確認試験法

- ・ 亜硝酸カリウム液と 2N 硫酸を加えた後、アンモニアアルカリ性とするとき黄色を呈する。
- ・ 炭酸水素ナトリウム試液を加えてアルカリ性とし、バウリイのジアゾ試液を加えると黄色を呈する。
- ・ リンタングステン酸液を加えると白沈を生ずる。
- ・ メタノールに溶かし、風乾後、n-ブタノール・アンモニア・水を溶媒とし、16 時間上昇法により展開する。乾燥した後、炭酸水素ナトリウム試液を噴霧し乾燥後、バウリイのジアゾ試液を噴霧するとき単一の黄色の斑点を生ずる。

定量法

日本薬局方 一般試験法による

- ・ 窒素定量法


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
ズファジラン錠 10mg	白色の割線 入り素錠			
		9.0	2.8	235

(3) 識別コード

	ズファジラン錠 10mg
識別コード	AFP 304
表示部位	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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
ズファジラン錠10mg	1 錠中イソクスプリン 塩酸塩 (日局) 10mg	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

(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

IV. 製剤に関する項目

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

※試験項目：外観、溶出試験、含量

	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 ¹⁾²⁾	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	

最終包装¹⁾：PTP+アルミピロー+箱

最終包装²⁾：プラボトル+箱

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(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格塩酸イソクスプリン 10mg 錠溶出試験による

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

該当しない

(2) 包装

ズファジラン錠 10mg : 1000錠 [10錠 (PTP) × 100]

100錠 [プラスチック瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

プラスチック瓶 : 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

IV. 製剤に関する項目

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

○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. 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

〈循環器領域の適応〉

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〉

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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

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

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

臨床効果

① 脳動脈硬化症に対する効果

数ヵ月から数年の間、レセルピン或いはレセルピンとサイアザイドを使用しても血圧の動揺のあるもの 21 例、及び血圧は上記薬剤の使用で安定しているが、脳動脈硬化症によると思われる精神神経学的な諸症状が消失しない 10 例を対象とした有効率は次のとおりである。

症状	総数	有効	
		著効	軽快
頭痛	12	6	5
頭重	7	4	2
眩暈	8	4	2
肩こり	6	2	3
四肢しびれ感	11	7	3

(対象患者数：31 例)

② 頭部外傷後遺症に対する効果

頭部外傷後遺症の愁訴に対する有効率は次のとおりである。

症状	総数	著効	やや有効
頭痛	20	10	5
頭重	22	5	10
眩暈	9	3	2

(対象患者数：38 例)

③ 切迫流早産に対する効果

切迫流早産と診断された 38 例及び頸管無力拡大症の診断で妊娠時に Shirodkar 氏手術

V. 治療に関する項目

を施行した術後患者 11 例を対象とした有効率は次のとおりである¹⁾。

症状	総数	有効	有効率
陣痛様疼痛	6	5	-
子宮緊満	31	22	71.0%
腹部膨満	16	10	62.5%
下腹痛	22	11	50.0%
腰痛	11	8	72.7%
出血	30	24	80.0%

(対象患者数：49 例)

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

該当資料なし

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

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²⁾。

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

パパベリン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・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

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。microcirculatory regulatorとして働き、脳・末梢血行動態を改善する^{3,4)}。また子宮筋に対しても鎮痙作用を示す。

(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

末梢閉塞性動脈疾患患者へ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した^{5~8)}。

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た⁹⁾。

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¹⁰⁾ (イヌ)。また、脳血管疾患患者を対象とした海外臨床試験において、脳及び末梢の血液循環動態を改善した¹¹⁾。

3) 子宮筋弛緩作用

子宮筋の薬物受容体に直接作用し、 β 受容体刺激作用を主とした平滑筋弛緩作用を示す¹²⁾ (ラット)。また、切迫流産患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、子宮筋の異常収縮及び痙攣を改善した²⁾。

(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

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。

<参考：ラット>

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¹³⁾。

投与後	総量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) *	遊離型	
		($\mu\text{g}/\text{mL}$) *	(%)
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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

(1)吸収部位

胃腸管

(2)吸収率

該当資料なし

<参考：ラット>

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¹³⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットでは通過する⁷⁾。

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：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¹⁴⁾。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：ラット>

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¹³⁾。

組織 投与経路	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	3.7±0.5

(mean±SE)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット>

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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

主に尿中へ排泄される。

<参考：ラット>

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
	24～72	119.500	152.5	8.2
糞中総 排泄量	0～24	409.263	523.1	28.1
	24～72	166.369	212.3	11.4

34.3 }
39.5 } 73.8

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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： $1140\mu\text{g}$

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

該当資料なし

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 妊婦 12 週未満の妊婦 [9.5 参照]

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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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 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。

9.1.2 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。

9.1.3 脳出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 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：9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠 12 週未満の妊婦には投与しないこと。 [2.1 参照]

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²⁾(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¹⁵⁾とされている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
β 刺激薬 サルブタモール等	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 メトプロロール等	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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
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

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

設定されていない

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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) 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。

(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

LD₅₀ 値¹³⁾ (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

9 ヶ月間投与（イヌ、ラット）

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¹³⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:無し、くすりのしおり:有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

不明

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

	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
旧販売名 ズファジラン錠	1963年3月14日	13800AZZ00996	1963年4月1日	1963年5月17日
販売名変更 ズファジラン錠 10mg	2008年3月13日 (販売名変更による)	22000AMX00798	2008年6月20日 (販売名変更による)	2008年6月20日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2022年11月1日

X. 管理的事項に関する項目

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

効能追加及び用法用量の変更 1964年3月14日

追加された効能・効果

頭部外傷後遺症

変更された用法・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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ズファジラン 錠 10mg	2172002F1053	2172002F1053	103365603	620006947

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 八神喜昭 他 : 臨床と研究. 1965;42(10):1972-1976
- 2) 千村哲朗 他 : 産婦人科の世界. 1993;45(3):237-255
- 3) Ariëns EJ, et al. : Arzneimittelforschung. 1963;13:541-546 (PMID: 14013772)
- 4) Waelen MJ, et al. : Arzneimittelforschung. 1964;14:11-19 (PMID: 14223682)
- 5) Schlichting K and Heidrich H : Vasa. 1976;5(1):51-53 (PMID: 973411)
- 6) de Quiros JF and Hess H : Fortschr Med. 1976;94(29):1661-1664 (PMID: 992539)
- 7) Di Perri T, et al. : Pharmatherapeutica. 1977;1(7):447-452
- 8) Di Perri T, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1978;5(3):255-260 (PMID: 656271)
- 9) 小松俊一 他 : Prog Med. 1982;2(7):1123-1130
- 10) Manley ES and Lawson JW : Arch Int Pharmacodyn Ther. 1968;175(1):239-250 (PMID: 4387239)
- 11) Elliott CG, et al. : Curr Med Res Opin. 1973;1(9):554-562 (PMID: 4779252)
- 12) Amer MS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1974;190(2):243-248 (PMID: 4155764)
- 13) Weikel JH, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1959;1(6):579-589
- 14) Van Petten GR, et al. : Clin Res. 1972;20:914
- 15) 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

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

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

(1)妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本における「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊娠 12 週未満の妊婦 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠 12 週未満の妊婦には投与しないこと。[2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(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) 粉碎

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(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

該当しない

