

2016年4月改訂（第24版）

## 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

痙性麻痺緩下剤・悪性症候群治療剤

# ダントリウム<sup>®</sup>カプセル25mg

## Dantrium<sup>®</sup> Capsules 25mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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カプセル中に有効成分 日局ダントロレンナトリウム水和物25mgを含有
一般名	和名：ダントロレンナトリウム水和物(JAN) 洋名：Dantrolene Sodium Hydrate(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：2006年1月30日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年6月9日(販売名変更による) 発売年月日：1981年1月7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター TEL：0120-889-009 ※受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・年末年始を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.orphanpacific.com/">http://www.orphanpacific.com/</a>

本 IF は 2015 年 10 月改訂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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<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・医療環境が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、添付文書で赤字・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	6. 排泄	15
1. 開発の経緯	1	7. トランスポーターに関する情報	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8. 透析等による除去率	16
II. 名称に関する項目	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 販売名	2	1. 警告内容とその理由	17
2. 一般名	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 構造式又は示性式	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 分子式及び分子量	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 化学名（命名法）	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. CAS登録番号	2	7. 相互作用	18
III. 有効成分に関する項目	3	8. 副作用	19
1. 物理化学的性質	3	9. 高齢者への投与	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
3. 有効成分の確認試験法	4	11. 小児等への投与	23
4. 有効成分の定量法	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
IV. 製剤に関する項目	5	13. 過量投与	23
1. 剤形	5	14. 適用上の注意	23
2. 製剤の組成	5	15. その他の注意	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	16. その他	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 薬理試験	25
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 毒性試験	25
7. 溶出性	7	X. 管理的事項に関する項目	27
8. 生物学的試験法	7	1. 規制区分	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	2. 有効期間又は使用期限	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	3. 貯法・保存条件	27
11. 力価	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 承認条件等	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	6. 包装	27
14. その他	8	7. 容器の材質	27
V. 治療に関する項目	9	8. 同一成分・同効薬	27
1. 効能又は効果	9	9. 国際誕生年月日	27
2. 用法及び用量	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
3. 臨床成績	9	11. 薬価基準収載年月日	27
VI. 薬効薬理に関する項目	11	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	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
2. 薬理作用	11	14. 再審査期間	28
VII. 薬物動態に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
1. 血中濃度の推移・測定法	13	16. 各種コード	28
2. 薬物速度論的パラメータ	13	17. 保険給付上の注意	28
3. 吸収	14		
4. 分布	14		
5. 代謝	14		

## 目 次

---

X I . 文献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
X II . 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	33
X III . 備考	34
その他の関連資料	34

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1967年 Norwich Pharmacal Company の H.R.Snyder 等により開発されたダントロレンナトリウム水和物はそれまでの中枢性筋弛緩剤とは異なり、末梢筋弛緩剤であるといわれている。その作用部位については神経-筋接合部より更に末梢にあり、筋における E-C カップリングの部位への直接作用により筋弛緩作用を発揮する最初の薬物とされており、神経-筋接合部に対しては影響なく、おそらく T-システムから筋小胞体への刺激伝達を抑制することにより、その効果を示すものであらうと推定されている。一方、*in vitro* 実験により効果と安全性において高い評価を得られ、また、1970年以來臨床使用報告も数多くなされ、痙性麻痺への有用性が広く認められて、1974年にはアメリカ、イギリスで製造販売許可を取得。ついで世界各国で許可・販売されている。

わが国では、山之内製薬(現アステラス製薬)が1973年より Norwich Pharmacal Company(現プロクター・アンド・ギャンブル・ファーマシューティカルズ社)が米国 FDA に提出した資料を入手し、1974年4月より毒性・薬理学的研究中心に基礎実験を、1975年1月より臨床薬理学的検討を開始し、ついで拡大臨床実験を経て1976年9月よりトルペリゾン塩酸塩を対照薬とする二重盲験を行った結果、臨床的有用性が確認され、「痙性麻痺及び全身こむら返り病」に対して、1980年10月に原体「ダントロレンナトリウム」の輸入承認及び「ダントリウムカプセル 25」「ダントリウムカプセル 50」の製品名にて製造承認を得た。その後市販後使用成績調査を行い、1988年1月に再審査にて製造承認時と同様の効能・効果等が承認された。一方、「悪性高熱症」については、1985年4月に希少疾病治療薬として「ダントリウム注射用」が製造承認を得た。この「悪性高熱症」と症状の類似性がある「悪性症候群」について、1982年以來多くの症例報告がなされていた。国内でも、適応取得前より使用例の報告や厚生省悪性症候群研究班の実態調査、動物モデルによる有効性を示唆する報告がなされる等の状況の中、「悪性症候群治療薬」の開発として1991年より臨床試験を、1992年6月より効力薬理試験を実施し、1994年7月に「悪性症候群」の追加適応を取得した。

なお、販売名については厚生省薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」(平成12年9月)に基づく販売名の変更承認を2006年1月に取得し、新販売名を「ダントリウムカプセル 25mg」「ダントリウムカプセル 50mg」とした。その後、「ダントリウムカプセル 50mg」は2014年3月に販売を中止した。

原体は、日本薬局方第12改正に「ダントロレンナトリウム」として記載されたことにより承認整理を行い、日本薬局方第15局改正で「ダントロレンナトリウム水和物」名称変更となった。

2015年10月、株式会社オーファンパシフィックはダントリウムカプセル 25mg の製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 痙性麻痺および全身こむら返り病に対する有効性が認められた。

(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)

2. 本剤は、選択的に筋弛緩作用を示した。(マウス)

(「VI.2.(2)1筋弛緩作用」の項参照)

3. 悪性症候群に対して、注射剤の静脈内投与後、継続投与が必要で経口投与が可能な場合に投与することができる。

(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)

4. 承認時及び市販後の使用成績調査における副作用発現率は、痙性麻痺、全身こむら返り病では14.96%(879/5,877例)であり、悪性症候群では20.30%(107/527例)であった。

(再審査結果通知：痙性麻痺及び全身こむら返り病 1988年1月、悪性症候群 2008年2月)

なお、重大は副作用としては、黄疸、肝障害、PIE症候群、胸膜炎、イレウス、呼吸不全、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダントリウムカプセル 25mg

#### (2) 洋名

Dantrium Capsules 25mg

#### (3) 名称の由来

一般名 Dantrolene Sodium の下線部より Dantrium と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ダントロレンナトリウム水和物(JAN)

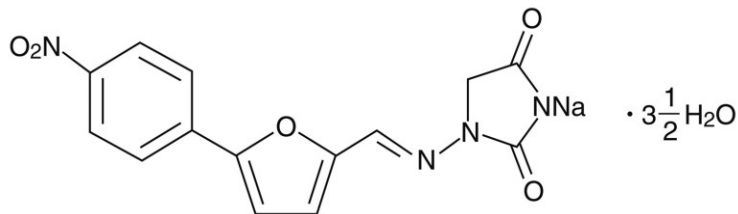
#### (2) 洋名（命名法）

Dantrolene Sodium Hydrate(JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub> · 3 $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O

分子量：399.29

### 5. 化学名（命名法）

Monosodium 3-[5-(4-nitrophenyl)furan-2-ylmethylene]amino-2,5-dioxo-1,3-imidazolidinate hemiheptahydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

F-440、YM166(開発番号)

### 7. CAS 登録番号

14663-23-1 [Dantrolene Sodium Hydrate]

24868-20-0 [Dantrolene sodium]

7261-97-4 [Dantrolene]

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ダントロレンナトリウム水和物は、帯黄だいたい色～濃だいたい色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ダントロレンナトリウム水和物はプロピレングリコールにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水又は酢酸(100)に極めて溶けにくく、アセトン、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

無水物は吸湿性が強く、相対湿度 63%では $3\frac{1}{2}$ モルの水分を吸湿する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点を示さない。

200℃までは変化が認められず 200℃以上になると試料全体が徐々に黒かつ色化し、以後黒色化の度合を増し、融解しながら分解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 6.6

本品は水に溶けにくいのでエタノール・水混液に溶かしたのち塩酸で滴定し、半中和点外挿法により遊離酸型(ダントロレン)としてのみかけの解離恒数(pKa)を測定した。

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH : 9.54～10.36

吸光度 :  $E_{1cm}^{1\%}$  (381nm) : 840～875

溶媒	メタノール			0.1N 水酸化ナトリウム液		
	225	309	381	225	311	395
吸収極大波長(nm)	225	309	381	225	311	395
$E_{1cm}^{1\%}$	372	404	851	432	471	720

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	褐色ガラス瓶 気密	30 箇月	いずれの試験項目もほとんど変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 気密	6 箇月	いずれの試験項目もほとんど変化を認めなかった。
			褐色ガラス瓶 開放		
		50℃	褐色ガラス瓶 気密	6 箇月	
			褐色ガラス瓶 開放		
	湿度	40℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 開放	6 箇月	色調の変化が認められたが、その他の試験項目に変化は認めなかった。
	光	室内散乱光 直射日光	無色ガラス製 シャーレ	6 箇月	いずれの試験項目もほとんど変化を認めなかった。

測定項目：性状、吸光度、溶状、薄層クロマトグラフィー、乾燥減量、含量



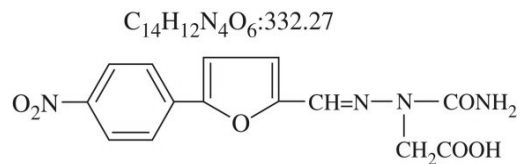
### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

\*F-524

原体中にわずかに含まれており、経時変化によって生成する分解物である。

5-(p-nitrophenyl)-2-furaldehyde-2-carboxymethyl-semicarbazone



#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ダントロレンナトリウム水和物」確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法


日局「ダントロレンナトリウム水和物」純度試験による。

## 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：硬カプセル剤

販売名	色調		外形	
			号数	重量
ダントリウムカプセル 25mg	だいたい色/ うすいかっ色		3号	0.29g

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験：8分以内日局一般試験法第33項崩壊試験法(4)カプセル剤により試験を行なうとき、これに適合する。

硬度：該当資料なし

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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

1カプセル中に日局ダントロレンナトリウム水和物25mgを含有する。

#### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日薬発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日日薬連発第170号)に基づき、添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、  
ラウリル硫酸ナトリウム、赤色3号、黄色5号、ゼラチン

#### (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

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP包装及び プラスチック瓶	60箇月	いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。
苛酷試験	温湿度	PTP包装	6箇月	内容物の外観がわずかに変化が認められたが、その他の試験項目にほとんど変化を認めなかった。
			6箇月	
	光	直射日光	無色透明ガラス瓶 気密	3箇月

測定項目：性状、崩壊試験、含量

#### IV. 製剤に関する項目

(参考資料) ダントリウムカプセル 25mg のカプセル内容物の安定性試験結果

##### 【試験要旨】

ダントリウムカプセル 25mg のカプセルより取り出した粉末を用いて、粉末状態における安定性を確認した結果、5°C 59%RH、25°C 75%RH 及び 30°C 92%RH の保管条件では 30 日後においても性状及び定量値において変化は認められなかった。

以上の結果より、ダントリウムカプセル 25mg より取り出した粉末の安定性については確認されたが、粉末を保管し使用する際には、保管容器の気密性の確保、乾燥剤の使用等の吸湿に対する対策が必要であると考える。

保管条件：5°C59%RH（遮光）

保存期間 (日)	0	1	3	7	14	30
試験項目						
性状	うすい だいだい色 の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	98.9	101.9	100.0	99.5	99.1	100.1
残存率 (%)	100.0	103.0	101.1	100.6	100.2	101.2

保管条件：25°C75%RH（遮光）

保存期間 (日)	0	1	3	7	14	30
試験項目						
性状	うすい だいだい色 の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	98.9	101.9	100.5	100.0	100.0	100.0
残存率 (%)	100.0	103.0	101.1	101.1	101.1	101.1

保管条件：30°C92%RH（遮光）

保存期間 (日)	0	1	3	7	14	30
試験項目						
性状	うすい だいだい色 の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	98.9	101.7	98.7	99.3	100.2	100.3
残存率 (%)	100.0	102.8	99.8	100.4	101.3	101.4

#### IV. 製剤に関する項目

##### 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

（参考情報）

(1) ダントリウムカプセル 25 mg 2 カプセルの内容物に EFC 乳糖を賦形して 10g とし、  
25°C/75%RH の条件下で保管したときの残存率は以下のとおりであったとする報告がある<sup>1)</sup>。

乳糖賦形時のダントロレン残存率

	7 日後	14 日後	21 日後	30 日後
25°C/75%RH	95.6±2.7%	96.8±2.0%	100.1±5.4%	101.0±5.1%

0 日目：残存率 100±3%  
平均値±標準偏差 (n=3)

(2) ダントリウムカプセル 25 mg の内容物を塩酸トルペリゾンおよび乳糖と配合したとき、退色および含量低下がみられたとする報告がある<sup>1)</sup>。

1) 平川 雅章 他：病院薬学, 22(2), 521-526, 1996

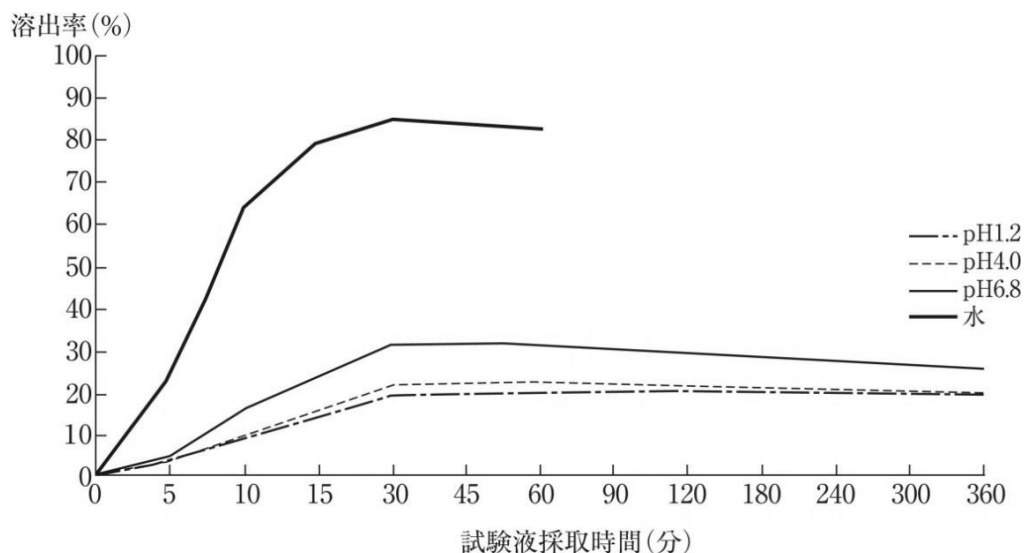
##### 7. 溶出性

（方法）溶出試験法第2法（シンカーを用いる）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：水

（結果）45分での溶出率が85%以上の溶出規格を満たすときは適合。



##### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)ニトロ基の還元反応
- (2)融点の測定(ダントロレンとして)
- (3)紫外可視吸光度測定法(極大波長：223～227nm、307～311nm、379～383nm)
- (4)ナトリウム塩の定性反応

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

##### 11. 力価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

分解物として、僅かに F-524 が混入している。(「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の項参照)

F-524 : 5-(p-nitrophenyl)-2-furaldehyde-2-carboxymethyl semicarbazone

##### 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

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### ・ 下記疾患に伴う痙性麻痺

脳血管障害後遺症、脳性麻痺、外傷後遺症(頭部外傷、脊髄損傷)、頸部脊椎症、後縦靱帯骨化症、脊髄小脳変性症、痙性脊髄麻痺、脊髄炎、脊髄症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、スモン(SMON)、潜水病

#### ・ 全身こむら返り病

#### ・ 悪性症候群

### 2. 用法及び用量

#### ・ 痙性麻痺及び全身こむら返り病

通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として1日1回25mgより投与を始め、1週毎に25mgずつ増量し(1日2~3回に分割投与)維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は150mgとし3回に分割投与する。

#### ・ 悪性症候群

ダントロレンナトリウム水和物注射剤の静脈内投与後、継続投与が必要で経口投与が可能な場合、通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として1回25mg又は50mgを1日3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) 痙性麻痺、全身こむら返り病

各種疾患に対し二重盲検比較試験を含む臨床試験を実施し、有用性が認められた<sup>2)</sup>。

疾患名		有効以上
痙性麻痺	脳血管障害後遺症	51.1%(97/190)
	脳性麻痺	31.9%(29/ 91)
	外傷後遺症(頭部外傷、脊髄損傷)	35.9%(23/ 64)
	頸部脊椎症	45.0%( 9/ 20)
	後縦靱帯骨化症	75.0%( 3/ 4)
	脊髄小脳変性症	58.3%( 7/ 12)
	痙性脊髄麻痺	41.2%(21/ 51)
	脊髄炎	60.0%( 6/ 10)
	脊髄症	50.0%( 5/ 10)
	筋萎縮性側索硬化症	36.4%( 4/ 11)
	多発性硬化症	35.5%(11/ 31)
	スモン(SMON)	30.0%( 3/ 10)
潜水病	80.0%( 4/ 5)	
全身こむら返り病		100% ( 6/ 6)

2) 里吉 啓二郎 他：医学のあゆみ, 104(4), 294-306, 1978

##### 2) 悪性症候群

悪性症候群患者に対する臨床試験において、静脈内投与後、継続投与が必要で経口投与が可能な患者12例に対して経口投与を実施した。注射液の効果をほぼ維持できた症例は91.7%(11/12)であった<sup>3)</sup>。

3) 山脇 成人 他：基礎と臨床, 27(3), 1045-1066, 1993

## V. 治療に関する項目

---

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

#### 1) 痙性麻痺

痙性麻痺 74 例、その他の疾患(主として錐体外路系障害)13 例の計 87 例について本剤を初回 12.5mg または 25mg 1 日 1 回投与から始め、1 週ごとに増量して至適用量で維持することにした結果、本剤の使用は 1 日量 25mg より始め、1 週ごとに副作用をチェックしつつ漸増するのが適切で、副作用の出現率を考慮すると 1 日量 150mg までに止めるのが安全であると考えられた<sup>4)</sup>。

4) 祖父江 逸郎 他：総合臨床, 25(11), 2410-2418, 1976

#### 2) 悪性症候群

悪性症候群患者 27 例を対象に適切な投与方法及び副作用などの使用上の注意点を明確にする事を目的に臨床治験を実施した結果、投与方法としては、初期治療では、静注用ダントロレンナトリウムを初回 量 40mg から使用し、症状に応じて適宜増量し、投与期間としては 7 日間が目安となること、また維持治療としては、点滴静注終了時から本剤を 1 回 25mg を 1 日 3 回、2~3 週間投与し、その間に精神症状に対する向精神薬治療を慎重に開始し、悪性症候群の症状再燃がないことを確認して治療を終了することが望ましいと考えられた<sup>3)</sup>。

3) 山脇 成人 他：基礎と臨床, 27(3), 1045-1066, 1993

### (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

脳性および脊髄性麻痺に対して塩酸トルペリゾンに対照薬として効果と安全性について二重盲検試験法により検討を加えた結果 **Dontorolene Sodium** は痙性麻痺に対し有効な薬剤であり安全性についても対照薬とほぼ同様の成績を示した<sup>2)</sup>。

2) 里吉 宮二郎 他：医学のあゆみ, 104(4), 294-306, 1978

#### 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）

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試験の概要

該当資料なし

## 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

トルペリゾン塩酸塩、バクロフェン、アフロクアロン、チザニジン塩酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

骨格筋の興奮-収縮連関に直接作用することが、種々の実験により証明されており<sup>5-7)</sup>、この興奮-収縮連関のどの部位に作用するかについての現在までの研究では、筋小胞体からカルシウムイオンが遊離する機構を抑え、トロポニンに結合するカルシウムイオンを減少させることが示唆され<sup>6,8)</sup>、特にT-システムから筋小胞体に信号が伝達される場がダントロレンナトリウム水和物の主作用部位と推定されている<sup>7,9)</sup>。ダントロレンナトリウム水和物は末梢性の筋弛緩薬であり、細胞膜の興奮から筋小胞体のカルシウムイオン遊離に到る興奮伝達を遮断すると考えられている。この他、ダントロレンナトリウム水和物は筋小胞体カルシウムイオン遊離機構の抑制、筋細胞膜でのカルシウムイオン流入抑制及びミトコンドリアのカルシウムイオン取組みを促進するともいわれている。ダントロレンナトリウムは悪性高熱症のヒト骨格筋において、これらの作用機序により悪性高熱症の諸症状を抑制するものと示唆されている。悪性症候群の原因として、骨格筋における筋小胞体からのカルシウムイオン遊離亢進並びに中枢神経系における細胞内カルシウムイオン濃度上昇に伴うドパミン-セロトニン神経活性の不均衡が推定されている。ダントロレンナトリウム水和物は骨格筋において筋小胞体からのカルシウムイオン遊離を抑制し、中枢神経系において細胞内カルシウムイオン濃度上昇を抑制し神経伝達物質の遊離亢進を抑制する結果、ドパミン-セロトニン神経活性の不均衡を改善するものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 筋弛緩作用

##### ① 筋弛緩作用及び協調運動失調作用（マウス）<sup>10,11)</sup>

マウスにおいて、morphine による挙尾反応に対する抑制作用より筋弛緩作用を、また、回転棒滞留試験より協調運動失調作用を検討したところ、ダントロレンナトリウム水和物はクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、ツボクラリン等に比し、より選択的に筋弛緩作用を発揮することが示された。

マウス挙尾反応による筋弛緩剤の効果と安全性 (i. p.)<sup>11)</sup>

薬剤	ED <sub>50</sub> (mg/kg) 挙尾反応	ED <sub>50</sub> (mg/kg) 協調運動失調	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (72 時間)	MRE <sup>a)</sup> 指数	安全指数 <sup>b)</sup>
ペントバルビタールナトリウム	29.0 <sup>c)</sup>	11.0	122	0.3	4.2
ジアゼパム	8.0	4.0	327	0.5	39.0
メフェネシン	130.0 <sup>c)</sup>	8.6	394	0.7	3.0
バクロフェン	8.0	4.0	90	0.5	11.2
ツボクラリン	0.2	0.2	0.5	1.0	2.1
ダントロレンナトリウム	37.2	62.0	1,390	1.7	37.0

a) MRE(筋弛緩作用)指数=ED<sub>50</sub>(協調運動失調)/ED<sub>50</sub>(挙尾反応)

b) 安全指数=LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>(挙尾反応)

c) 正向反射が失われるまで挙尾反応への影響はみられなかった。

##### ② 骨格筋に対する作用（ウシガエル：in vitro）<sup>12)</sup>

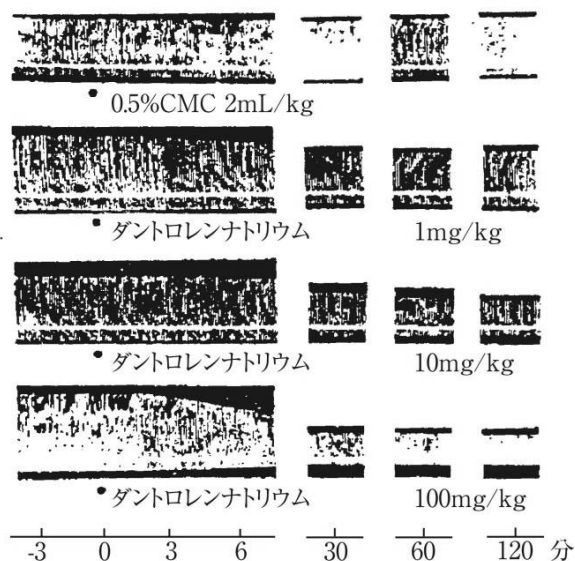
ウシガエル腓骨神経第四長指伸筋標本及びラット横隔膜神経標本の単収縮に対し強い抑制作用が認められた。

ダントロレンナトリウム水和物 1~100mg/kg をラットの十二指腸内に投与すると、坐骨神経刺激による前脛骨筋の単収縮は徐々に抑制され、約 30 分後に最大に達し、この作用は 120 分後まで持続した。ダントロレンナトリウム水和物の筋弛緩作用は、ある程度用量依存性であったが、大量投与（静注、十二指腸投与）によっても、単収縮の完全抑制は認められなかった。また、筋直接刺激により生ずる単収縮に対しても、間接刺激と同様の抑制効果が認められている。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 前脛骨筋の間接刺激による単収縮に対する作用(ラット in situ)



#### 2) 脊髄機能に対する作用(ラット、ネコ、ウシガエル)<sup>12,13)</sup>

ダントロレンナトリウム水和物は、ラット、ネコ、ウシガエルを用いた実験で、脊髄反射電位にほとんど影響を与えなかったが、ラットの左側坐骨神経刺激により誘発された右側下肢の伸展運動(交叉伸展反射)を持続して抑制した。この交叉伸展反射抑制作用は、脊髄反射電位を抑制していないことより、ダントロレンナトリウム水和物の末梢性筋弛緩作用に起因していると考えられる。

#### 3) 実験的固縮の抑制作用(ネコ: *in vitro*)<sup>13,14)</sup>

ダントロレンナトリウム水和物は、ネコの除脳固縮及びラットの貧血性除脳固縮を抑制した。

#### 4) 悪性症候群に対する作用

##### ① 悪性症候群モデルにおける改善作用(ラット)<sup>14-16)</sup>

ラット悪性症候群モデルにおいて、体温上昇、筋硬直及び血清クレアチンホスホキナーゼ活性の上昇を抑制した。

##### ② 細胞内カルシウムイオン動態に対する作用(カエル、マウス: *in vitro*)

カエルの骨格筋において、急速冷却による拘縮を抑制した<sup>17)</sup>。一方、マウスの培養神経芽細胞<sup>18)</sup>及び脳シナプトソーム<sup>19)</sup>において、それぞれC48/80及びベラトリンによる細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を抑制した。また、視床下部切片において、ベラトリンによるセロトニンの遊離を抑制した<sup>20)</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

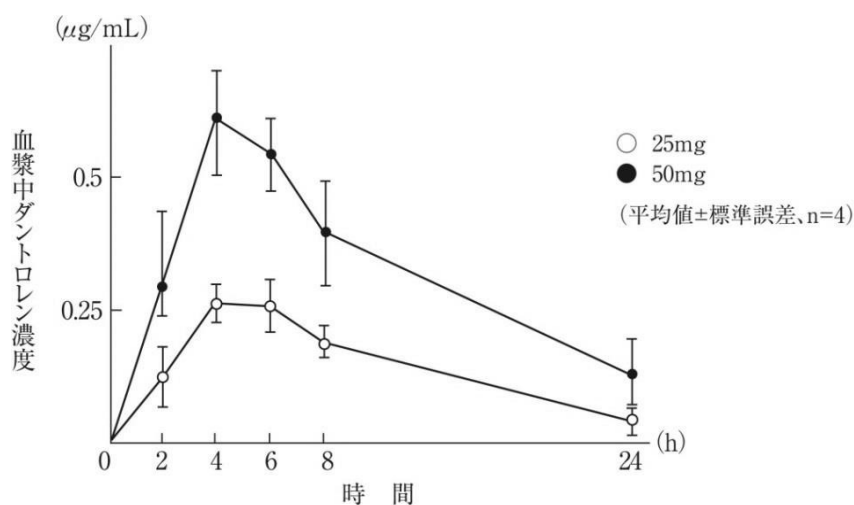
#### (2) 最高血中濃度到達時間

4～5時間<sup>21)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤の25mg及び50mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、4時間後に最高値(0.27 $\mu$ g/mL及び0.60 $\mu$ g/mL)を示し、半減期はそれぞれ6時間及び7時間であった<sup>21)</sup>。

ダントリウム健康成人に経口投与したときの血漿中ダントロレン濃度



#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響 1)

##### 食事の影響

該当資料なし

##### 2) 併用薬の影響

該当しない

#### (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

健康成人に本剤の25mg及び50mgを単回経口投与した際の血漿中濃度曲線下の面積(AUC)は、3.26 $\mu$ g $\cdot$ h/mL及び7.08 $\mu$ g $\cdot$ h/mLであり、各時間における血漿中濃度及びAUCはともに投与量に比例していた<sup>21)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (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

約96%(ヒト)

## 3. 吸収

吸収部位：消化管

吸収率：70%<sup>22)</sup>

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (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

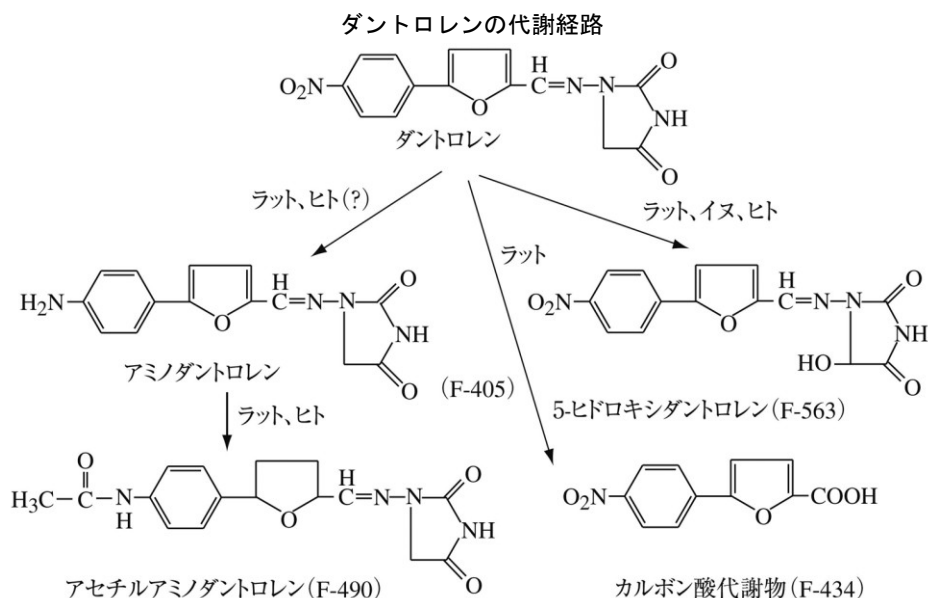
該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ラット、イヌ、ヒトにダントロレンナトリウム水和物を静脈内投与したときの尿(ラット、イヌ、ヒト)、胆汁(ラット)、糞(ヒト)中に検出された代謝物から推定した代謝経路を次頁に示した。ダントロレンナトリウム水和物の代謝は次頁のとおり、主として3つの経路により代謝され、主代謝物は5-ヒドロキシダントロレン(F-563)およびアセチルアミノダントロレン(F-490)であり、その他の代謝物はほとんどない。尿中に排泄されるものはほとんど代謝物である<sup>23,24)</sup>。

VII. 薬物動態に関する項目



ヒトにおける尿中代謝物は、主として5-ヒドロキシダントロレンであり、アセチルアミノダントロレンも少量検出された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種  
CYP1A1、CYP1A2、CYP3A<sup>25)</sup>

(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  
<参考>(マウス)<sup>26)</sup>

代謝物の薬効は表に示すとおり、ほとんど認められないか、極めて弱い。

ダントロレンナトリウム水和物及び代謝物の筋弛緩作用(マウス)

試料	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>#</sup>
	筋弛緩作用
ダントロレンナトリウム水和物	15.5(9.9-24.3)
F-490	500<
F-563	230(153-345)

# 試料の腹腔内投与30分後に morphine 15mg/kg(S.C.)を投与したときの挙尾反応に対する50%抑制用量( )は95%信頼限界

(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

1)健康成人に本剤25mg及び50mgを経口投与したとき、投与後24時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ1.0%及び1.4%であった。主な代謝物は、5-ヒドロキシダントロレン(F-563)ならびにアセチルアミノダントロレン(F-490)であり、尿中排泄率は、25mg及び50mg投与時でそれぞれF-563が12.8%及び14.0%、F-490が2.6%及び2.8%であった<sup>21)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

2) ヒトに  $^{14}\text{C}$ -ダントロレンナトリウム 100mg 経口投与したさい、放射能は尿中に 72 時間までに 34.2%、糞中には 120 時間までに 50.8%が排泄され、総排泄率は 85.0%であった。尿中排泄部分のうち 97%は 48 時間以内に、糞中排泄部分のうち 98%は 72 時間以内に排泄された<sup>27)</sup>。

注) 本剤の痙性麻痺及び全身こむら返り病に対して承認された用量は 1 日 1 回 25mg より投与を始め 1 日最高投与量は 150mg である。本剤の悪性症候群に対して承認された用量は 1 回 25mg 又は 50mg を 1 日 3 回投与である。

排泄 (ヒト、100mg P. 0)

	時間(h)				
	24	48	72	96	120
尿	24.7	33.3	34.2	34.2	34.2
糞	1.2	34.3	49.8	50.6	50.8
計	25.9	67.6	84.0	84.8	85.0

(% 3 例の平均)

3) 45-50%が胆汁中に排泄される<sup>22)</sup>。

### (2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験において、ダントロレンは、BCRP の基質であるが、P-gp の基質ではない<sup>28)</sup>。また、BCRP 及び OATP1B1 及び又は OATP1B3 に対する阻害作用を示した<sup>29)</sup>。

## 8. 透析等による除去率

ほとんど除去されない<sup>30)</sup>。

## 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)閉塞性肺疾患あるいは心疾患により、著しい心肺機能低下のみられる患者〔本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2)筋無力症状のある患者〔本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3)肝疾患のある患者〔本剤による肝障害が疑われる症例が報告されている。〕
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1)本剤の薬理作用より考えて、これらの患者を「禁忌」の項に記載して注意喚起することとした。
- (2)本剤の薬理作用より考えて、これらの患者を「禁忌」の項に記載して注意喚起することとした。
- (3)外国においても記載されており、また国内臨床試験でも本剤による肝障害が疑われる症例が報告されているため、これらの患者を「禁忌」の項に記載して注意喚起することとした。
- (4)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤と同一成分を含有する薬剤が投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与してショック等の副作用があらわれたとの報告はないが、「重大な副作用」の項にショック、アナフィラキシーに関する注意が記載されていることから、これらの患者を「禁忌」の項に記載して注意喚起することとした。

### 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

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝障害もしくは肝機能異常が以前にみられた患者〔本剤による肝障害が疑われる症例が報告されている。〕
- (2)腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕
- (3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (4)慢性下痢症状のみられる患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5)他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)イレウスのある患者〔本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

- (1) 外国においても記載されており、また国内臨床試験でも本剤による肝障害が疑われる症例が報告されているため設定した。
- (2) 一般に腎障害のある患者では、薬剤投与の際、蓄積性のおそれがあることより設定した。
- (3) 「高齢者への投与」の項を新設した際に記載した。
- (4) 国内臨床試験において下痢が中止原因となった症例が多く、PDRにも副作用として下痢の記述があるため設定した。  
＜参考：PDR＞下痢はひどくなる時があり、時には一時的に本剤による治療を中止せねばならないかもしれない。もし本剤の反復投与で下痢がみられた場合、治療はたぶん永続的にやめるべきである。
- (5) 他剤で過敏症の見られた患者では、本剤によっても起こす可能性が高いと考えられたため設定した。
- (6) 重大な副作用の項に「イレウス」の記載があるため、より注意喚起をするため記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与は少量より開始し、投与開始後は肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン等)を定期的に行うこと。  
 なお、異常がみられた場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 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。
- (3) 悪性症候群患者において呼吸不全があらわれたとの報告があるので、呼吸管理を実施しながら本剤を投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(解説)

- (1)国内外にて肝障害が報告されている。定期的な肝機能検査の実施により重篤な肝障害を防ぎうると推察するため重要な基本的注意の冒頭に設定した。
- (2)同効薬および外国においての記載を参考に設定した。
- (3)市販後の副作用症例が報告されたため、重要は基本的注意に呼吸不全について記載し、重大な副作用の項にも呼吸不全を記載した。

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

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
エストロジェン	重篤な肝障害が多いとの報告がある。	機序不明
筋弛緩作用のある薬物 ジアゼパム等のベンゾジアゼピン系化合物 トルペリゾン塩酸塩 クロルメザノン 等	作用が増強されることがある。	薬理的(筋弛緩作用)な相加作用による。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル 等	高カリウム血症に伴う心室細動、循環虚脱等があらわれることがある。	高カリウム血症を来すと考えられる。
向精神薬	呼吸中枢抑制作用を増強する可能性がある。	薬理的(呼吸中枢抑制作用)な相加作用による。

(解説)

【エストロジェン】

外国の報告で、本剤との併用症例に重篤な肝障害が多いとされているため設定した。

【筋弛緩作用のある薬物】

同効薬では作用が増強されることがあるので注意喚起のため設定した。

【カルシウム拮抗剤】

動物実験において、カルシウム拮抗剤併用時に心室細動を生じたとの報告があり、また、外国においてダントリウム注射剤とカルシウム拮抗剤との併用により、高カリウム血症に伴う心筋抑制(心停止を含む)が発現したとの臨床文献報告があることから設定した。

【向精神薬】

抗パーキンソン病薬を併用した症例で呼吸不全の報告があり、これが併用により呼吸中枢抑制作用を増強したために発症したものであるかどうか不明であったことから設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### ・痙性麻痺及び全身こむら返り病

承認時及び市販後の使用成績調査、計 5,877 例中、副作用発現症例(臨床検査値異常を含む)は、879 例(15.0%)、1,415 件であった。そのうち主なものは、脱力感、全身倦怠感、ふらふら感等であった。  
(再審査結果通知：1988 年 1 月)

##### ・悪性症候群

承認時及び市販後の使用成績調査、計 527 例(注射剤併用例を含む)中、副作用発現症例(臨床検査値異常を含む)は、107 例(20.3%)、190 件であった。

(再審査結果通知：2008 年 2 月)

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **黄疸(0.1%未満)、肝障害(頻度不明)**：黄疸、肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的に行い、異常がみられた場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与すること。
- 2) **PIE 症候群(頻度不明)**：PIE 症候群(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸痛、胸水貯留、好酸球増多等を伴う症状)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、適切な処置を行うこと。
- 3) **胸膜炎(頻度不明)**：胸膜炎があらわれることがあるので、胸痛、胸水貯留等が認められた場合には観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 4) **イレウス(0.1%未満)**：イレウス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、適切な処置を行うこと。
- 5) **呼吸不全(0.1～5%未満)**：悪性症候群患者への投与において、呼吸不全があらわれることがあるので、呼吸不全が疑われた場合には臨床症状及び血液ガス等のデータを参考に、呼吸管理を実施しながら本剤を投与すること。
- 6) **ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)**：ショック、アナフィラキシー(顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難等)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し、適切な処置を行うこと。

#### (解説)

- 1) 承認時、国内臨床試験、外国での報告より「肝障害」を記載し、再審査申請時に「黄疸」を追記、再審査結果にて「GOT、GPT の上昇等の肝機能異常」を追記した。添付文書の「重大な副作用」新設により「黄疸、肝障害」とし、その後、文言整備として「肝機能障害、黄疸」に変更して注意喚起のため設定した。
- 3) 市販後に副作用症例が集積されたため記載した。
- 4) 市販後に副作用症例が集積されたため記載した。
- 5) 市販後の副作用症例が報告されたため、重要な基本的注意に呼吸不全について記載し、重大な副作用の項にも呼吸不全を追加記載した。
- 6) 市販後に副作用症例が報告されたため記載した。



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		眠気、めまい、頭痛、頭がボーッとする、言語障害、痙攣	疲労感、不眠、精神錯乱、酩酊感、多幸感	抑うつ、神経過敏、てんかん発作
消化器		食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、下痢、腹部膨満感、腹痛、胃痛、嚥下困難	流涎、消化管出血	腹部痙攣
肝臓		肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)		
泌尿器		頻尿、尿失禁	排尿困難	夜尿症、勃起困難、結晶尿
循環器		静脈炎	心悸亢進	頻脈、血圧変動
外皮系				発汗、毛髪異常成長
感覚器		しびれ感、視力障害	複視、味覚異常	流涙
呼吸器				咳嗽、呼吸困難、胸痛、胸水貯留
血液		血小板減少	赤血球減少	好酸球増多
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、そう痒感等	光線過敏症	
その他	脱力感	倦怠感、ふらふら感、熱感	窒息感、浮腫、悪寒、発熱	背痛

注)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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

1)瘧性麻痺、全身こむら返り病

	承認時迄の状況	使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
調査症例数	591	5,286	5,877
副作用等の発現症例数	273	606	879
副作用等の発現件数	452	963	1,415
副作用等の発現症例率(%)	46.19	11.46	14.96

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
<b>精神神経系</b>	70(11.84)	174(3.29)	244(4.15)
眠気	28(4.74)	57(1.08)	85(1.45)
めまい	16(2.71)	44(0.83)	60(1.02)
不眠	1(0.17)	0	1(0.02)
頭痛	15(2.54)	23(0.44)	38(0.65)
頭痛感	3(0.51)	0	3(0.05)
頭重	0	9(0.17)	9(0.15)
言語障害	4(0.68)	12(0.23)	16(0.27)
痙攣	1(0.17)	3(0.06)	4(0.07)
振戦	0	1(0.02)	1(0.02)
振戦増強	0	1(0.02)	1(0.02)
多幸感	1(0.17)	0	1(0.02)
酩酊感	0	4(0.08)	4(0.07)
浮遊感	0	4(0.08)	4(0.07)
錯乱	1(0.17)	0	1(0.02)
情緒不安定	0	2(0.04)	2(0.03)
疲労感	0	3(0.06)	3(0.05)
不随意運動	0	1(0.02)	1(0.02)
意識がぼやける	0	1(0.02)	1(0.02)
ぼんやりする	0	2(0.04)	2(0.03)
頭がボーッとする	0	7(0.13)	7(0.12)
<b>消化器</b>	124(20.98)	213(4.03)	337(5.73)
下痢	30(5.08)	38(0.72)	68(1.16)
食欲不振	38(6.43)	53(1.00)	91(1.55)
便秘	9(1.52)	3(0.06)	12(0.20)
悪心	29(4.91)	44(0.83)	73(1.24)
嘔吐	3(0.51)	9(0.17)	12(0.20)
腹部膨満感	3(0.51)	11(0.21)	14(0.24)
胃部不快感	0	7(0.13)	7(0.12)
腹部不快感	0	2(0.04)	2(0.03)
心窩部痛	1(0.17)	1(0.02)	2(0.03)
心窩部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
腹痛	3(0.51)	13(0.25)	16(0.27)
胃痛	0	7(0.13)	7(0.12)
胃もたれ	0	4(0.08)	4(0.07)
胸やけ	0	3(0.06)	3(0.05)
胃腸障害	2(0.34)	3(0.06)	5(0.09)
消化器症状	0	2(0.04)	2(0.03)
口渇	0	1(0.02)	1(0.02)
嚥下困難	5(0.85)	2(0.04)	7(0.12)
イレウス	0	1(0.02)	1(0.02)
吐血	0	2(0.04)	2(0.03)
下血	0	1(0.02)	1(0.02)
流涎	1(0.17)	3(0.06)	4(0.07)
便失禁	0	2(0.04)	2(0.03)
<b>肝臓</b>	8(1.35)	59(1.12)	67(1.14)
肝機能障害	8(1.35)	57(1.08)	65(1.11)
黄疸	0	1(0.02)	1(0.02)
肝腫大	0	1(0.02)	1(0.02)
<b>泌尿器系</b>	6(1.02)	24(0.45)	30(0.51)
尿失禁	1(0.17)	6(0.11)	7(0.12)
頻尿	3(0.51)	8(0.15)	11(0.19)
排尿困難	1(0.17)	2(0.04)	3(0.05)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
膀胱障害	0	1(0.02)	1(0.02)
残尿感	0	2(0.04)	2(0.03)
尿閉	0	1(0.02)	1(0.02)
BUN上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
尿蛋白	0	2(0.04)	2(0.03)
尿道痛	0	1(0.02)	1(0.02)
亀頭包皮炎	1(0.17)	0	1(0.02)
<b>循環器系</b>	0	3(0.06)	3(0.05)
心悸亢進	0	2(0.04)	2(0.03)
プレシヨック	0	1(0.02)	1(0.02)
<b>全身症状</b>	218(36.89)	389(7.36)	607(10.33)
脱力感	139(23.52)	221(4.07)	360(6.13)
全身倦怠感	38(6.43)	91(1.72)	129(2.19)
ふらふら感	41(6.94)	77(1.46)	118(2.01)
<b>感覚器系</b>	13(2.20)	14(0.26)	27(0.46)
視力障害	5(0.85)	2(0.04)	7(0.12)
複視	1(0.17)	2(0.04)	3(0.05)
霧視	0	3(0.06)	3(0.05)
羞明	0	1(0.02)	1(0.02)
しびれ感	3(0.51)	4(0.08)	7(0.12)
顔のびりびり感	0	1(0.02)	1(0.02)
足がじんじんする	0	1(0.02)	1(0.02)
味覚異常	2(0.34)	0	2(0.03)
耳閉塞感	1(0.17)	0	1(0.02)
鼻づまり	1(0.17)	0	1(0.02)
<b>血液</b>	0	5(0.09)	5(0.09)
赤血球減少	0	1(0.02)	1(0.02)
赤血球増多	0	1(0.02)	1(0.02)
白血球増多	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板減少	0	2(0.04)	2(0.03)
<b>過敏症</b>	6(1.02)	45(0.85)	51(0.87)
発疹	4(0.68)	27(0.51)	31(0.53)
そう痒感	2(0.34)	17(0.32)	19(0.32)
光線過敏症	0	1(0.02)	1(0.02)
<b>その他</b>	7(1.18)	37(0.70)	44(0.75)
熱感	4(0.68)	8(0.15)	12(0.20)
呼吸困難	0	1(0.02)	1(0.02)
胸苦しい	0	1(0.02)	1(0.02)
息苦しい	0	1(0.02)	1(0.02)
前胸部異和感	0	1(0.02)	1(0.02)
胸部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
むくみ感	3(0.51)	1(0.02)	4(0.07)
浮腫	0	3(0.06)	3(0.05)
筋力低下	0	9(0.17)	9(0.15)
筋萎縮	0	1(0.02)	1(0.02)
気力低下	0	3(0.06)	3(0.05)
冷汗	0	1(0.02)	1(0.02)
冷感	0	1(0.02)	1(0.02)
口周囲不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
体重減少	0	1(0.02)	1(0.02)
目がしょぼしょぼする	0	1(0.02)	1(0.02)
肩こり	0	1(0.02)	1(0.02)
脱毛	0	1(0.02)	1(0.02)

注1)期間：1980年10月25日～1986年10月31日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2)悪性症候群

	承認時迄の状況	使用成績調査 <sup>注2)</sup>	合計
調査症例数	27	500	527
副作用等の発現症例数	15	92	107
副作用等の発現件数	58	132	190
副作用等の発現症例率(%)	55.56	18.40	20.30

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時までの状況	使用成績調査 <sup>注2)</sup>	合計
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.20)	1 (0.19)
播種性血管内凝固	0	1(0.20)	1(0.19)
代謝および栄養障害	3 (11.11)	2 (0.40)	5 (0.95)
食欲減退	0	1(0.20)	1(0.19)
低ナトリウム血症	1(3.70)	0	1(0.19)
低カリウム血症	2(7.41)	1(0.20)	3(0.57)
低クロール血症	1(3.70)	0	1(0.19)
精神障害	0	2 (0.40)	2 (0.38)
睡眠障害	0	1(0.20)	1(0.19)
幻覚	0	1(0.20)	1(0.19)
妄想	0	1(0.20)	1(0.19)
神経系障害	1 (3.70)	14 (2.80)	15 (2.85)
筋緊張亢進	0	1(0.20)	1(0.19)
痙攣	0	5(1.00)	5(0.95)
強直性痙攣	1(3.70)	2(0.40)	3(0.57)
大発作痙攣	0	1(0.20)	1(0.19)
意識レベルの低下	0	1(0.20)	1(0.19)
浮動性めまい	0	2(0.40)	2(0.38)
頭痛	0	3(0.60)	3(0.57)
心臓障害	0	6 (1.20)	6 (1.14)
急性心不全	0	1(0.20)	1(0.19)
心不全	0	1(0.20)	1(0.19)
心室性期外収縮	0	1(0.20)	1(0.19)
上室性頻脈	0	1(0.20)	1(0.19)
徐脈	0	2(0.40)	2(0.38)
血管障害	0	9 (1.80)	9 (1.71)
ショック	0	1(0.20)	1(0.19)
静脈炎	0	8(1.60)	8(1.52)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.41)	20 (4.00)	22 (4.17)
喘息	0	2(0.40)	2(0.38)
呼吸不全	2(7.41)	16(3.20)	18(3.42)
喀出	0	1(0.20)	1(0.19)
無気肺	0	1(0.20)	1(0.19)
胃腸障害	0	14 (2.80)	14 (2.66)
悪心	0	4(0.80)	4(0.76)
嘔吐	0	2(0.40)	2(0.38)
嚥下障害	0	2(0.40)	2(0.38)
便秘	0	1(0.20)	1(0.19)
胃腸出血	0	3(0.60)	3(0.57)
麻痺性イレウス	0	2(0.40)	2(0.38)
潰瘍性大腸炎	0	1(0.20)	1(0.19)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時までの状況	使用成績調査 <sup>注2)</sup>	合計
肝胆道系障害	0	31 (6.20)	31 (5.88)
黄疸	0	1(0.20)	1(0.19)
肝機能異常	0	25(5.00)	25(4.74)
肝障害	0	5(1.00)	5(0.95)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.40)	2 (0.38)
発疹	0	2(0.40)	2(0.38)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.20)	1 (0.19)
筋脱力	0	1(0.20)	1(0.19)
全身障害および投与局所様態	0	3 (0.60)	3 (0.57)
悪寒	0	1(0.20)	1(0.19)
異常高熱	0	1(0.20)	1(0.19)
無力症	0	2(0.40)	2(0.38)
臨床検査	12 (44.44)	16 (3.20)	28 (5.31)
肝機能検査異常	0	1(0.20)	1(0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(25.93)	5(1.00)	12(2.28)
アテニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(29.63)	6(1.20)	14(2.66)
血中ビリルビン増加	1 (3.70)	0	1(0.19)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	4(14.81)	0	4(0.76)
γグルタミルトランスフェラーゼ上昇	6(22.22)	1(0.20)	7(1.33)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(18.52)	0	5(0.95)
アルブミン・グロブリン比異常	2 (7.41)	0	2(0.38)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (7.41)	0	2(0.38)
血清コレステロール増加	1 (3.70)	0	1(0.19)
血清コレステロール減少	1 (3.70)	0	1(0.19)
血清総蛋白減少	1 (3.70)	0	1(0.19)
血中尿酸減少	2 (7.41)	0	2(0.38)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0	1(0.20)	1(0.19)
血中トリグリセライド増加	1 (3.70)	0	1(0.19)
赤血球数減少	0	1(0.20)	1(0.19)
ヘモグロビン低下	1 (3.70)	0	1(0.19)
ヘマトクリット増加	1 (3.70)	0	1(0.19)
白血球数増加	1 (3.70)	1(0.20)	2(0.38)
血小板数増加	2 (7.41)	1(0.20)	3(0.57)
血小板数減少	1 (3.70)	5(1.00)	6(1.14)
血中尿素増加	0	1(0.20)	1(0.19)
クレアチニン低下	1 (3.70)	0	1(0.19)
尿中蛋白陽性	1 (3.70)	0	1(0.19)
血沈亢進	1 (3.70)	0	1(0.19)
C-反応性蛋白増加	1 (3.70)	0	1(0.19)

注2)期間：1994年7月1日～2004年6月30日

(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  
<禁忌>

(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### < 慎重投与 >

(5)他の薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者

### < その他の副作用 >

**過敏症**：発疹、そう痒感等の症状があらわれた場合投与を中止する。

## 9. 高齢者への投与

高齢者では、低用量(例えば 1 回 25mg)から投与を開始し、増量にあたっては患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

### (解説)

高齢者は一般的に肝機能が低下しているため、注意喚起のために記載した。

## 10. 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(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。]

### (解説)

(1)外国においても記載しており、国内臨床使用例も少なく、妊婦への投与報告もないため設定した。

(2)ラットにおいて、本剤が乳汁中へ移行することが認められているため設定した。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### (解説)

小児等に対する安全性が確立されていないため注意喚起のために記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 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。]

### (解説)

一般的留意事項として記載した。

本剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 15. その他の注意

- (1)1日用量200mgを超えて投与したとき、肝障害発生頻度が高くなるとの報告がある。
- (2)ラットを用いた30カ月間長期がん原性試験及び18カ月間慢性毒性試験において、本剤のがん原性を示唆する所見が認められたとの報告がある。一方、マウスを用いた24カ月間長期がん原性試験では、本剤のがん原性を示唆する所見は認められなかった。
- (3)細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性であった。

(解説)

(1)1日用量200mgを超えた用量投与と、200mg以下の容量投与を比較すると、200mgを超えた用量投与で肝障害発生頻度が高いと報告されていることから記載した。

(2)(3)＜動物及び細菌等を用いた毒性試験の結果について＞<sup>31)</sup>

本剤の発がん性評価のため、承認時にラット及びマウスを用いたがん原性試験が実施されている。この承認に際しては、がん原性に関連する試験結果及びがん原性のスクリーニング試験である遺伝毒性試験成績について添付文書への記載は必要とされなかった。しかしながら、米国の添付文書にがん原性試験及び遺伝毒性試験の結果が記載されていることをふまえ、当局と相談の結果、これらの情報を添付文書に記載して情報提供を行うこととした。

### 16. その他

該当しない

## 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」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) 中枢神経への作用<sup>10,12)</sup>

軽度の抗痙れん作用、oxotremorine による振せんに対する抑制及び麻酔増強作用を示したが、条件回避反応、脳波には影響を与えなかった。

2) 自律神経系への作用<sup>10,13)</sup>

副交感神経及び交感神経に対する遮断あるいは増強作用は認められなかった。

3) 心筋・腸管の運動<sup>10,12)</sup>

摘出実験では、大量で自動運動に対し抑制の傾向を示したが、生体では影響を与えなかった。

4) その他<sup>10,12,32)</sup>

直腸体温の低下、消化管輸送能の抑制、胃液分泌の軽度抑制及びヒスタミンによる摘出気管の収縮に対する抑制作用を示したが、呼吸・循環器系、血液凝固時間及び赤血球膜抵抗性に対しては作用を及ぼさなかった。また、消炎作用、局所麻酔作用、局所刺激作用及び抗菌作用なども認められなかった。

(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

急性毒性<sup>33)</sup>

動物種	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
		経口	皮下注射	腹腔内注射	静脈内注射
ラット	雄	10,243	> 16,000	455	> 50
	雌	7,431	> 16,000	413	> 50
マウス	雄	8,113	> 16,000	698	> 50
	雌	9,936	> 16,000	534	> 50

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性<sup>34)</sup>

ラットに 34 日間連日経口投与(10、30、63、125、500、2,000mg/kg/day)したときの本剤の最大無作用量は125mg/kg/dayであり、500mg/kg/day以上の投与群では、体重増加の抑制、尿あるいは腎組織中への黄色結晶様物質(ダントロレン及びその代謝物)の出現、及びこれに伴う腎の異物反応がみられた。

2) 慢性毒性<sup>34)</sup>

ラットに 26 週間連日経口投与(10、30、63、125、500mg/kg/day)したときの本剤の最大無作用量は10mg/kg/dayで、これ以上の投与群では体重の増加の抑制がみられた。亜急性毒性試験(500mg/kg/day以上の投与群)でみられた腎における変化は 125mg/kg/day 以上投与群においてみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>35)</sup>

ラットにおいて、6mg/kg 投与群では異常は認められないが、60mg/kg 投与群の雄で投与期間後半より筋弛緩による脱力、自発運動の減少、体重増加の有意な抑制がみられた。F<sub>0</sub> の繁殖能には影響なく、胎仔への致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用も認められなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 胎仔器官形成期投与試験

ラットにおいて、6mg/kg 投与群では異常は認められないが、60mg/kg 投与群で F<sub>0</sub> の体重増加の抑制、摂餌量の減少、F<sub>1</sub> の胎仔体重の抑制がみられた。また 20 及び 60mg/kg 投与群で F<sub>1</sub> の腰助骨変異が有意に高値だったが、その発現は用量に依存しなかった。その他の胎仔、出生仔への影響、F<sub>1</sub> 繁殖能および F<sub>2</sub> への影響は認められなかった<sup>36)</sup>。

ウサギでは、60mg/kg 投与群でも、F<sub>0</sub> に影響がないが、60mg/kg 投与群で F<sub>1</sub> の腰助骨変異が有意に高値だった。しかし、その発現は用量に依存せず、胎仔致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用は認められなかった<sup>37)</sup>。

### 3) 周産期・授乳期投与試験<sup>35)</sup>

ラットでは、6mg/kg 投与群では異常は認められないが、20mg/kg 投与群で F<sub>0</sub> の摂餌量の減少、60mg/kg 投与群で F<sub>0</sub> の体重増加の抑制、摂水量の減少がみられた。F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> は何ら影響は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 肝毒性<sup>38)</sup>

ラットの亜急性及び慢性毒性試験において、それぞれ 500mg/kg/day 及び 63mg/kg/day 以上の投与群で、軽度の肝体重比重量の増加がみられたが、肝組織所見では核および原形質濃縮、有糸分裂像の増加、微細脂肪滴の出現など生理的にもある程度みられる変化だけであった。

### 2) 抗原性試験<sup>39)</sup>

モルモットにおけるアナフィラキシー反応および PCA 反応は陰性であった。

### 3) 身体依存性試験<sup>39)</sup>

ラットでの試験では、モルヒネ型依存形成能およびバルビツレート型依存性形成能のいずれも認められなかった。

### 4) 催腫瘍性試験<sup>31)</sup>

ラットを用いた 30 カ月間長期がん原性試験及び 18 カ月間慢性毒性試験において、本剤のがん原性を示唆する所見が認められたとの報告がある。一方、マウスを用いた 24 カ月間長期がん原性試験では、本剤のがん原性を示唆する所見は認められなかった。

### 5) 復帰突然変異試験<sup>31)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性であった。

### 6) 局所刺激性<sup>40)</sup>

0.33mg/mL の濃度でウサギ筋肉内に注射したとき、非常に弱い局所障害が認められ、また前記濃度の溶液に人赤血球を 37°C 30 分孵置することにより極めて軽度な溶血を認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

- 〔製 剤〕 ダントリウムカプセル25mg：  
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〕 ダントロレンナトリウム水和物：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について  
該当しない
- (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」の項を参照のこと  
患者向医薬品ガイド：有り、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

100カプセル(10カプセル×10)、500カプセル(バラ)、1,000カプセル(10カプセル×100)

### 7. 容器の材質

PTP：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミ  
バラ：キャップ－ブリキ、ボトル－ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ダントリウム静注用20mg  
同効薬：トルペリゾン塩酸塩、バクロフェン、アフロクアロン、チザニジン塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

1974年1月31日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月
ダントリウムカプセル 25mg	2006年1月30日 (販売名変更による)	21800AMX10077	2006年6月9日
(旧製品)ダントリウム 25	1980年10月25日*	(55AM)第1602号	1980年12月25日

\*製造承認年月日



## X. 管理的事項に関する項目

### 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

1994年7月1日 効能追加「悪性症候群」

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査>

	痙性麻痺、全身こむら返り病	悪性症候群
公表年月日	1988年1月4日	2008年2月26日
内 容	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。	

### 14. 再審査期間

<痙性麻痺、全身こむら返り病>

6年間：1980年10月25日～1986年10月24日(終了)

<悪性症候群>

10年間：1994年7月1日～2004年6月30日(終了)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9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
ダントリウムカプセル 25mg	101718202	1229002M1036	620003574

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 平川 雅章 他：病院薬学, 22(2), 521-526, 1996 [DN-1161]
- 2) 里吉 宮二郎 他：医学のあゆみ, 104(4), 294-306, 1978 [JP-H01635A-B]
- 3) 山脇 成人 他：基礎と臨床, 27(3), 1045-1066, 1993 [DN-0509]
- 4) 祖父江 逸郎 他：総合臨床, 25(11), 2410-2418, 1976 [JP-F05862]
- 5) Ellis K. O. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 275, 83-94, 1972 [DN-0473]
- 6) Ellis K. O. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 274, 107-109, 1972 [DN-0474]
- 7) Takauji, M., et al : Jpn. J. Physiol., 25, 747-758, 1975 [DN-0475]
- 8) Brocklehurst L : Nature., 254, 364, 1975 [DN-0477]
- 9) Ebashi, S. : Ann. Rev. Physiol., 38, 293-373, 1976 [DN-0497]
- 10) 高木 徳一：応用薬理, 13(4), 525-538, 1977 [DN-0448]
- 11) Ellis, K. O. et al : Arch. Phys. Med. Rehabil., 55, 362-369, 1974 [DN-0479]
- 12) 福田 英臣 他：応用薬理, 14(3), 503-514, 1977 [JP-G05376]
- 13) 加藤 正道：北海道医学雑誌, 52(1), 59-62, 1977 [DN-0480]
- 14) 加藤 匡宏 他：麻酔と蘇生, 24(3), 179-185, 1988 [SJA-00986]
- 15) 小山 司 他：神経化学, 27(1) 308-309, 1988 [DN-0205]
- 16) 小澤 由紀子 他：基礎と臨床, 28(8), 2349-2354, 1994 [DN-0801]
- 17) Homma I. et al : Jpn. J. Physiol., 26, 53-61, 1976 [DN-0476]
- 18) 林 輝男 他：麻酔と蘇生, 29, 21-24, 1993 [DN-0797]
- 19) 加藤 匡宏 他：麻酔と蘇生, 24, 301-307, 1988 [DN-0203]
- 20) 山脇 成人 他：麻酔と蘇生, 23, 159-163, 1987 [DN-0004]
- 21) 社内報告書(D197700205-02.00)
- 22) DyKES MHM : JAMA, 231(8), 862-864, 1975 [DN-0062]
- 23) 浅利 遙 他：麻酔と蘇生, 20, 255-266, 1984 [DN-0401]
- 24) 樋口 三郎 他：基礎と臨床, 18(5), 2041-2056, 1984 [DN-0424]
- 25) Jayyosi, Z. et al : Drug Metabolism and Disposition, 21(5), 939-945, 1993 [DN-01770]
- 26) 社内報告書(D197700163-02.00)
- 27) 社内報告書(DIR080023)
- 28) Xiao, G. et al : Drug Metabolism and Disposition, 40(4), 779-787, 2012 [DN-01914]
- 29) Badolo, L. et al : European Journal of Pharmaceutical Sciences, 40(4), 282-288, 2010 [DN-01913]
- 30) 前田 佳代子 他：日本集中治療医学会雑誌, 5, P322, 1998 [DN-01313]
- 31) 社内報告書(DIR140139)
- 32) 砂野 哲 他：日薬理誌, 73, 665-674, 1977 [JP-G5478]
- 33) 斉藤 知一 他：基礎と臨床, 11(11), 3065-3070, 1977 [JP-H00389]
- 34) 社内報告書(DIR080016)
- 35) 社内報告書(DIR090243)
- 36) 永岡 隆晴 他：基礎と臨床, 11(8), 2218-2230, 1977 [DN-0471]
- 37) 永岡 隆晴 他：基礎と臨床, 11(8), 2212-2217, 1977 [JP-G04786]
- 38) 坂本 元子 他：基礎と臨床, 11(10), 2691-2722, 1977 [JP-06267]
- 39) 社内報告書(DIR080006)
- 40) 社内報告書(DIR080005)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

##### ・ 下記疾患に伴う痙性麻痺

脳血管障害後遺症、脳性麻痺、外傷後遺症(頭部外傷、脊髄損傷)、頸部脊椎症、後縦靭帯骨化症、脊髄小脳変性症、痙性脊髄麻痺、脊髄炎、脊髄症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、スモン(SMON)、潜水病

##### ・ 全身こむら返り病

##### ・ 悪性症候群

#### 用法及び用量

##### ・ 痙性麻痺及び全身こむら返り病

通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として1日1回25mgより投与を始め、1週毎に25mgずつ増量し(1日2~3回に分割投与)維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は150mgとし3回に分割投与する。

##### ・ 悪性症候群

ダントロレンナトリウム水和物注射剤の静脈内投与後、継続投与が必要で経口投与が可能な場合、通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として1回25mg又は50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

国名	アメリカ
製品名	Dantrium® (dantrolene sodium) capsules
効能・効果	<p>In Chronic Spasticity: Dantrium is indicated in controlling the manifestations of clinical spasticity resulting from upper motor neuron disorders (e.g., spinal cord injury, stroke, cerebral palsy, or multiple sclerosis). It is of particular benefit to the patient whose functional rehabilitation has been retarded by the sequelae of spasticity. Such patients must have presumably reversible spasticity where relief of spasticity will aid in restoring residual function. Dantrium is not indicated in the treatment of skeletal muscle spasm resulting from rheumatic disorders. If improvement occurs, it will ordinarily occur within the dosage titration (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), and will be manifested by a decrease in the severity of spasticity and the ability to resume a daily function not quite attainable without Dantrium.</p> <p>Occasionally, subtle but meaningful improvement in spasticity may occur with Dantrium therapy. In such instances, information regarding improvement should be solicited from the patient and those who are in constant daily contact and attendance with him.</p> <p>Brief withdrawal of Dantrium for a period of 2 to 4 days will frequently demonstrate exacerbation of the manifestations of spasticity and may serve to confirm a clinical impression.</p> <p>A decision to continue the administration of Dantrium on a long-term basis is justified if introduction of the drug into the patient's regimen:</p> <p>produces a significant reduction in painful and/or disabling spasticity such as clonus, or permits a significant reduction in the intensity and/or degree of nursing care required, or rids the patient of any annoying manifestation of spasticity considered important by the patient himself.</p> <p>In Malignant Hyperthermia: Oral Dantrium is also indicated preoperatively to prevent or attenuate the development of signs of malignant hyperthermia in known, or strongly suspect, malignant hyperthermia susceptible patients who require anesthesia and/or surgery. Currently accepted clinical practices in the management of such patients must still be adhered to (careful monitoring for early signs of malignant hyperthermia, minimizing exposure to triggering mechanisms and prompt use of intravenous dantrolene sodium and indicated supportive measures should signs of malignant hyperthermia appear); see also the package insert for Dantrium® (dantrolene sodium) Intravenous.</p> <p>Oral Dantrium should be administered following a malignant hyperthermic crisis to prevent recurrence of the signs of malignant hyperthermia.</p>

X II. 参考資料

用法・用量	<p>For Use in Chronic Spasticity: Prior to the administration of Dantrium, consideration should be given to the potential response to treatment. A decrease in spasticity sufficient to allow a daily function not otherwise attainable should be the therapeutic goal of treatment with Dantrium. Refer to INDICATIONS AND USAGE section for description of response to be anticipated.</p> <p>It is important to establish a therapeutic goal (regain and maintain a specific function such as therapeutic exercise program, utilization of braces, transfer maneuvers, etc.) before beginning Dantrium therapy.</p> <p>Dosage should be increased until the maximum performance compatible with the dysfunction due to underlying disease is achieved. No further increase in dosage is then indicated.</p> <p>Usual Dosage: It is important that the dosage be titrated and individualized for maximum effect. The lowest dose compatible with optimal response is recommended.</p> <p>In view of the potential for liver damage in long-term Dantrium use, therapy should be stopped if benefits are not evident within 45 days.</p> <p>Adults: The following gradual titration schedule is suggested. Some patients will not respond until higher daily dosage is achieved. Each dosage level should be maintained for seven days to determine the patient's response. If no further benefit is observed at the next higher dose, dosage should be decreased to the previous lower dose.</p> <p>25 mg once daily for seven days, then  25 mg t.i.d. for seven days  50 mg t.i.d. for seven days  100 mg t.i.d.</p> <p>Therapy with a dose four times daily may be necessary for some individuals. Doses higher than 100 mg four times daily should not be used. (See Box Warning.)</p> <p>Pediatric Patients: The following gradual titration schedule is suggested. Some patients will not respond until higher daily dosage is achieved. Each dosage level should be maintained for seven days to determine the patient's response. If no further benefit is observed at the next higher dose, dosage should be decreased to the previous lower dose.</p> <p>0.5 mg/kg once daily for seven days, then  0.5 mg/kg t.i.d. for seven days  1 mg/kg t.i.d. for seven days  2 mg/kg t.i.d.</p> <p>Therapy with a dose four times daily may be necessary for some individuals. Doses higher than 100 mg four times daily should not be used. (See Box Warning.)</p> <p>For Malignant Hyperthermia:  Preoperatively: Administer 4 to 8 mg/kg/day of oral Dantrium in 3 or 4 divided doses for one or two days prior to surgery, with the last dose being given approximately 3 to 4 hours before scheduled surgery with a minimum of water.</p> <p>This dosage will usually be associated with skeletal muscle weakness and sedation (sleepiness or drowsiness); adjustment can usually be made within the recommended dosage range to avoid incapacitation or excessive gastrointestinal irritation (including nausea and/or vomiting).</p> <p>Post Crisis Follow-up: Oral Dantrium should also be administered following a malignant hyperthermia crisis, in doses of 4 to 8 mg/kg per day in four divided doses, for a one to three day period to prevent recurrence of the manifestations of malignant hyperthermia.</p>
規格	<p>25-mg opaque, orange and tan capsules: bottle of 100  50-mg opaque, orange and tan capsules: bottle of 100  100-mg opaque, orange and tan capsules: bottle of 100</p>
会社名	<p>JHP Pharmaceuticals, LLC Rochester, MI 48307</p>
承認年月日	<p>1974 年</p>

2013 年 2 月現在

Par Sterile Products : Dantrium<sup>®</sup> Capsules

<<http://www.parsterileproducts.com/products/assets/pdf/PI/2015/PI-Dantrium-Capsules.pdf>> (2015/6/25 アクセス)

×Ⅱ. 参考資料

国名	イギリス														
製品名	Dantrium Capsules 25 mg Dantrium Capsules 100 mg														
効能・効果	the treatment of chronic, severe spasticity of skeletal muscle in adults														
用法・用量	<p><u>Dosage for Use in Spasticity for Adults</u></p> <p>For the individual patient the lowest dose compatible with optimal response is recommended. A recommended dosage increment scale is shown below:</p> <table border="1"> <tr> <td>1st week</td> <td>One 25 mg capsule daily</td> </tr> <tr> <td>2nd week</td> <td>One 25 mg capsule twice daily</td> </tr> <tr> <td>3rd week</td> <td>Two 25 mg capsules twice daily</td> </tr> <tr> <td>4th week</td> <td>Two 25 mg capsules three times daily</td> </tr> <tr> <td>5th week</td> <td>Three 25 mg capsules three times daily</td> </tr> <tr> <td>6th week</td> <td>Three 25 mg capsules four times daily</td> </tr> <tr> <td>7th week</td> <td>One 100 mg capsule four times daily.</td> </tr> </table> <p>Each dosage level should be maintained for seven days in order to determine the patient's response. Therapy with a dose four times daily may offer maximum benefit to some patients. Maximum daily dose should not exceed 400 mg. In view of the potential for hepatotoxicity in long term use, if no observable benefit is derived from the administration of Dantrium after a total of 6-8 weeks, therapy should be discontinued.</p> <p>A similar dosage titration schedule should be used with the elderly.</p> <p>Dantrium is not recommended for use in children.</p>	1st week	One 25 mg capsule daily	2nd week	One 25 mg capsule twice daily	3rd week	Two 25 mg capsules twice daily	4th week	Two 25 mg capsules three times daily	5th week	Three 25 mg capsules three times daily	6th week	Three 25 mg capsules four times daily	7th week	One 100 mg capsule four times daily.
1st week	One 25 mg capsule daily														
2nd week	One 25 mg capsule twice daily														
3rd week	Two 25 mg capsules twice daily														
4th week	Two 25 mg capsules three times daily														
5th week	Three 25 mg capsules three times daily														
6th week	Three 25 mg capsules four times daily														
7th week	One 100 mg capsule four times daily.														
規格	Capsules 25 mg, 100 mg														
会社名	Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101CA Amsterdam ZO The Netherlands														
承認年月日	1989年10月25日														

2014年9月現在

The electronic Medicines Compendium (eMC) : Dantrium 25mg Capsules  
 <<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1610>> (2015/6/24 アクセス)

The electronic Medicines Compendium (eMC) : Dantrium 100mg Capsules  
 <<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24849>> (2015/6/24 アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

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り、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕  
 (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。〕

出典分類	分類
FDA : Pregnancy Category	C(2009 年)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2(2012 年 7 月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC と異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013 年 2 月)	Pediatric Patients: The following gradual titration schedule is suggested. Some patients will not respond until higher daily dosage is achieved. Each dosage level should be maintained for seven days to determine the patient's response. If no further benefit is observed at the next higher dose, dosage should be decreased to the previous lower dose. 0.5 mg/kg once daily for seven days, then 0.5 mg/kg t.i.d. for seven days 1 mg/kg t.i.d. for seven days 2 mg/kg t.i.d.
英国の SPC (2014 年 9 月)	Dantrium is not recommended for use in children.

Par Sterile Products : Dantrium<sup>®</sup> Capsules

<<http://www.parsterileproducts.com/products/assets/pdf/PI/2015/PI-Dantrium-Capsules.pdf>> (2015/6/25 アクセス)

## X II. 参考資料

---

The electronic Medicines Compendium (eMC) : Dantrium 25mg Capsules  
< <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1610> > (2015/6/24 アクセス)

The electronic Medicines Compendium (eMC) : Dantrium 100mg Capsules  
< <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24849> > (2015/6/24 アクセス)

## X III. 備考

---

その他の関連資料  
該当資料なし

製造販売 **株式会社 オーフアンパシフィック**

東京都港区芝浦1-1-1

[資料請求先] DIセンター/東京都港区芝浦1-1-1

TEL 0120-889-009

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)

2016年4月改訂

DNC110102ky(B)