

2018年7月改訂(第23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

悪性高熱症治療剤・悪性症候群治療剤

ダントリウム[®] 静注用20mg

Dantrium[®] 20mg for Intravenous Injection

剤形	用時溶解型注射剤
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	ダントリウム静注用 20mg は、1 バイアル中に日局 ダントロレンナトリウム水和物 20mg を含有する。
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：1985年9月3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 http://www.orphanpacific.com/

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があり、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	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	17
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収	17
1. 販売名	2	4. 分布	17
2. 一般名	2	5. 代謝	20
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	22
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	23
5. 化学名（命名法）	2	8. 透析等による除去率	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
7. CAS登録番号	2	1. 警告内容とその理由	24
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	24
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 慎重投与内容とその理由	24
4. 有効成分の定量法	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
IV. 製剤に関する項目	5	7. 相互作用	25
1. 剤形	5	8. 副作用	25
2. 製剤の組成	5	9. 高齢者への投与	29
3. 注射剤の調製法	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	11. 小児等への投与	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
6. 溶解後の安定性	7	13. 過量投与	29
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	14. 適用上の注意	29
8. 生物学的試験法	7	15. その他の注意	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	16. その他	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	31
11. 力価	8	1. 薬理試験	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 毒性試験	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	X. 管理的事項に関する項目	33
14. その他	8	1. 規制区分	33
V. 治療に関する項目	9	2. 有効期間又は使用期限	33
1. 効能又は効果	9	3. 貯法・保存条件	33
2. 用法及び用量	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
3. 臨床成績	9	5. 承認条件等	33
VI. 薬効薬理に関する項目	12	6. 包装	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	7. 容器の材質	33
2. 薬理作用	12	8. 同一成分・同効薬	33

目次

9.	国際誕生年月日	33
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	33
11.	薬価基準収載年月日	33
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	34
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
14.	再審査期間	34
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16.	各種コード	34
17.	保険給付上の注意	34
X I .	文献	35
1.	引用文献	35
2.	その他の参考文献	36
X II .	参考資料	37
1.	主な外国での発売状況	37
2.	海外における臨床支援情報	38
X III .	備考	38
	その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1946年にメフェネシンが世に出て以来数多くの中枢性筋弛緩剤が開発され、痙性麻痺の治療に供されてきたが満足すべき効果を得る薬剤ではなかったため、永年にわたりその薬剤の出現が多く臨床家から強く望まれていた。

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ろ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、「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「ダントロリウムカプセル 25」「ダントロリウムカプセル 50」の製品名にて製造承認を得た。一方、「悪性高熱症」については、専門医から高い評価が得られ、1985年4月に希少疾病治療薬として注射剤の製造承認を取得し、「ダントロリウム注射用」の販売名で1985年9月に発売された。その後、平成12年9月19日付医薬発第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扱いについて」に基づく販売名の製造承認を2006年1月に取得し、新販売名を「ダントロリウム静注用 20mg」とした。

なお、有効成分である「ダントロレンナトリウム水和物」は第12改正日本薬局方(1991)より「ダントロレンナトリウム」として記載され、その後、第15改正日本薬局方(2006)で「ダントロレンナトリウム水和物」に名称変更となった。

2015年10月、株式会社オーファンパシフィックはダントロリウム静注用 20mg 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. 悪性症候群に対し、55.6%(最終全般改善度：改善以上)の改善率を示した。
(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)
2. 本剤は、ラット悪性症候群モデルにおいて、体温上昇・筋硬直を抑制した。(ラット)
(「VI. 2. (2)3)①悪性症候群モデルにおける改善作用(ラット)」の項参照)
3. 悪性高熱症に対し 82.6%(総合判定結果：有効以上)の有効率を示した。
(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)
4. ハロタン誘発による悪性高熱症に対し、筋収縮抑制作用及び解熱作用を示した。(ブタ)
(「VI. 2. (2)2)悪性高熱に関する作用」の項参照)
5. 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(臨床検査値異常を含む)は、悪性高熱症では 11.8%(35/296 例)であり、悪性症候群(経口剤併用例を含む)では 18.8%(207/1,100 例)であった。
(再審査結果通知：悪性高熱症 1992年12月、悪性症候群 2008年2月)
なお、重大な副作用として、呼吸不全、ショック・アナフィラキシー、イレウスが報告されている。
(「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

ダントリウム静注用 20mg

(2) 洋名

Dantrium 20mg for Intravenous Injection

(3) 名称の由来

一般名 Dantrolene Sodium Hydrate 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)

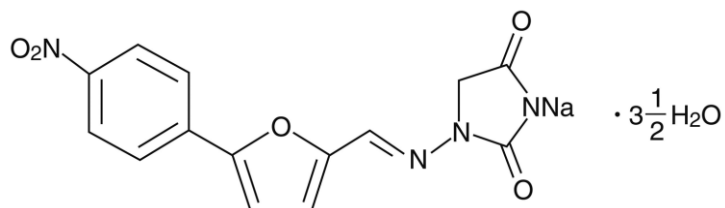
(2) 洋名（命名法）

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：C₁₄H₉N₄NaO₅ · 3 $\frac{1}{2}$ H₂O

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

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っ色化し、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		
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		色調の変化及び薄層クロマトグラフィーで F-524*の僅かな増加を認められたが、その他の試験項目に変化は認めなかった。
			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。	
			無色ガラス製 シャーレ			6 箇月
光	室内散乱光	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。			
	直射日光					

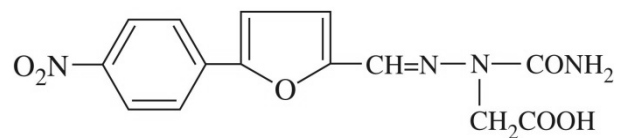
試験項目：性状、吸光度、溶状、薄層クロマトグラフィー、乾燥減量、含量

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」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」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

剤形の区別：用時溶解型注射用製剤

性状：本剤は淡黄色及びだいたい色の多孔性の固体又は粉末

容器：無色バイアルーガラス、ゴム栓ー合成ゴム

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

<日局 注射用水 60mL に本剤 20mg 溶解した時>

pH：9.0～10.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約 1

(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

1 バイアル中に日局 ダントロレンナトリウム水和物 20mg 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 日薬連発第 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)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

D-マンニトール適量、pH 調節剤

(3) 電解質の濃度

原薬ダントロレンナトリウム水和物に由来する Na のみである。

(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

<溶液調製法>

通常、1 バイアルに日局 注射用水 60mL を加え、振り混ぜ、溶液が澄明になったことを確認の後、使用する。

<添付文書：適用上の注意-調整時より>

本剤の溶解に際しては、日局 注射用水以外を使用しないこと。

(「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照)

IV. 製剤に関する項目

(参考情報)

ダントリウム静注用20mgは、60mLよりも少量の注射用水でも溶解するが、浸透圧が高くなることが確認されている。

ダントリウム静注用20mgの溶解性（30～60mL注射用水）

注射用水の容量	外観	pH	浸透圧 (mOsm)	定量 (%)
30mL	黄色澄明の液	10.0	590	99.8
40mL	黄色澄明の液	10.1	446	102.8
50mL	黄色澄明の液	9.9	351	102.2
60mL	黄色澄明の液	9.9	297	104.2

ダントリウム静注用20mgは、60mLよりも多量の注射用水でも溶解するが、浸透圧が低くなることが確認されている。

ダントリウム注射用20mgの溶解性（100～200mL注射用水）

注射用水の容量	外観	pH	浸透圧 (mOsm)	定量 (%)
100mL	黄色澄明の液	9.9	165	98.3
200mL	黄色澄明の液	9.6	85	102.5

また、生理食塩液および5%ブドウ糖液では以下の外観変化が認められることが確認されている。

生理食塩液への溶解性

生理食塩液量	観察項目	観察結果（配合直後）
30mL	外観	沈殿*
	pH	9.8
50mL	外観	沈殿*
	pH	9.7
100mL	外観	沈殿*
	pH	9.7
200mL	外観	沈殿*
	pH	9.4

* ダントリウム静注用20mgの全量が溶解せず、沈殿する。

5%ブドウ糖注射液への溶解性

5%ブドウ糖液量	観察項目	観察結果（配合直後）
30mL	外観	黄色澄明**
	pH	9.3
	浸透圧 (mOsm)	909
50mL	外観	黄色澄明**
	pH	9.1
	浸透圧 (mOsm)	651
100mL	外観	黄色澄明**
	pH	8.9
	浸透圧 (mOsm)	473
200mL	外観	黄色澄明**
	pH	8.4
	浸透圧 (mOsm)	378

** 30分以内に沈殿発生

IV. 製剤に関する項目

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

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C 60%RH	無色ガラスバイアル 密栓	36 箇月	類縁物質、不溶性微粒子及び含量にわずかな変化が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度		50°C	3 箇月	含量の低下及び分解生成物 F-524 ^{b)} の生成が認められたが、その他の試験項目にほとんど変化を認めなかった。
			40°C	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。
	湿度		40°C 75%RH	6 箇月	わずかに含量の低下が認められたが、その他の試験項目にほとんど変化を認めなかった。
	光		人工光線 ^{a)}	10 時間	いずれの試験項目もほとんど変化を認めなかった。

a)約 5400mWmin/cm²

b)「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の項参照

試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、不溶性微粒子、含量(苛酷試験では確認試験、純度試験、薄層クロマトグラフィーにより分解物の検索を実施)

6. 溶解後の安定性

本品を注射用蒸留水 60mL に溶解して、各保存条件での安定性を検討した。

保存条件	保存期間	結果
5°C	48 時間	24 時間までは各項目ともに変化は認められなかった。48 時間で含量の僅かな低下(約 2%)及び加水分解生成物 F-524 の増加(約 2%)が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。
25°C、室内散乱光		6 時間までは各項目ともに変化は認められなかった。48 時間で含量の低下(約 6%)及び加水分解生成物 F-524 の増加(約 8%)が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。
25°C、遮光		6 時間までは各項目ともに変化は認められなかった。48 時間で含量の低下(約 6%)及び加水分解生成物 F-524 の増加(約 8%)が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。
40°C		48 時間で含量の低下(約 20%)及び加水分解生成物 F-524 の増加(約 20%)が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、含量、分解物の検索

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤使用に際しては、混注を避け、単独投与すること。

(「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照)

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)ニトロ基の還元反応

(2)紫外可視吸光度測定法(極大波長：306～310nm、378～382nm)

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

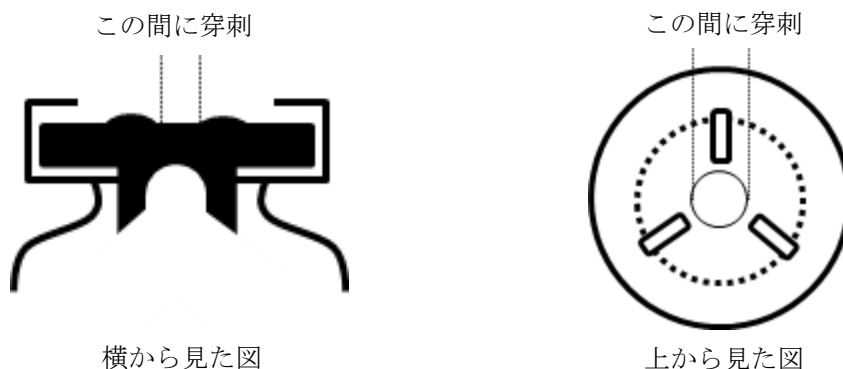
12. 混入する可能性のある夾雑物

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-carboxymethylsemicarbazone

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のためゴム栓に注射針を穿刺する際には、以下の図に示すようにゴム栓の中心部にある丸いくぼみに針を垂直に穿刺すること。ゴム栓の周辺部に穿刺するとゴム栓がバイアル内に脱落する原因になる場合があるので注意すること。



14. その他

バイアルに貼付のラベルは吊り具機能を付与した「ハンガーラベル」である。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・麻酔時における悪性高熱症
- ・悪性症候群

2. 用法及び用量

・麻酔時における悪性高熱症

通常、ダントロレンナトリウム水和物として、初回量 1mg/kg を静脈内投与し、症状の改善が認められない場合には、1mg/kg ずつ静脈内に追加投与する。

なお、症状により適宜増減できるが、投与総量は 7mg/kg までとする。

・悪性症候群

通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として、初回量 40mg を静脈内投与し、症状の改善が認められない場合には、20mg ずつ追加投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1日総投与量は 200mg までとする。通常 7 日以内の投与とする。

<溶液調製法>

通常、1 パイアルに日局 注射用水 60mL を加え、振り混ぜ、溶液が澄明になったことを確認の後、使用する。

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)悪性高熱症患者 23 例についての臨床試験の概要は次のとおりであった¹⁻²³⁾。

- ① 有効率(有効以上)は 82.6%(19 例/23 例)であり、やや有効以上は 95.7%(22 例/23 例)で、無効例は 1 例のみであった。
- ② 本邦における悪性高熱症による死亡は、従来の治療では約 50%(59 例/118 例: 1980 年 10 月 31 日までの全症例)に認められているのに対し、本剤使用例では 8.7%(2 例/23 例)と明らかな低下が認められた。
- ③ 本剤使用例 23 例の投与量は、最低 0.71mg/kg、最高 6.3mg/kg、平均 2.32mg/kg であった。

<臨床試験成績>

悪性高熱症患者 23 例についてダントロレンナトリウム水和物の静脈内投与による有効性を検討した結果、総合判定結果では著効 11 例(47.8%)、有効 8 例(34.8%)、やや有効 3 例(13.0%)、無効 1 例(4.4%)で、有効以上 82.6%、やや有効以上 95.7%であった。

上述の効果判定基準に従い判定した結果、23 例の本剤治験例において、高い有効率(有効以上 82.6%、やや有効以上 95.7%)が認められ、本剤が悪性高熱症に有効な薬剤であることが証明されたと考えられる。なお、担当医判定においては著効 11 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

副作用は、1 例に軽度の傾眠が認められたのみで、副作用発現率は 4.3%(1 例/23 例)と低率であった。

一方、悪性高熱症において、治療の有効性の重要な指標となる死亡率は、従来の治療(1980 年 10 月 31 日迄の集計)では 50%(59 例/118 例)、早期診断、早期治療が比較的行なわれるようになった最近(1976 年~1980 年の集計)でも 24.3%(9 例/37 例)と報告されているのに対し、本剤治験 23 例では 8.7%(2 例/23 例)と明らかに低率であった。

注)本剤の麻酔時における悪性高熱症に対して承認された用量は初回量 1mg/kg(投与総量は 7mg/kg まで)である。

V. 治療に関する項目

臨床症状別効果

臨床症状	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計
体温	7 (35.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	3	23 (20)*
頻脈	6 (30.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	3	23 (20)*
アシドーシス	0 (0.0)	15 (88.2)	0	2 (11.8)	6	23 (17)*
筋強直	1 (10.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	0	13	23 (10)*
ミオグロビン	5 (27.8)	7 (38.8)	5 (27.8)	1 (5.6)	5	23 (18)*
総合判定	11 (47.8)	8 (34.8)	3 (13.0)	1 (4.4)	0	23 (23)*

(*)判定可能例 ()該当例/判定例×100=%を示す。

- 1) 石橋 俊元 他：麻酔と蘇生, 18(2), 83-90, 1982
- 2) 堀部 和夫 他：臨床麻酔, 6(7), 914-916, 1982
- 3) 三枝 陸朗 他：臨床麻酔, 8(10), 1435-1440, 1983
- 4) 山本 達郎 他：麻酔と蘇生, 20(2), 141-145, 1984
- 5) 江口 千恵子 他：麻酔と蘇生, 20(2), 147-154, 1984
- 6) 奥 史郎 他：臨床麻酔, 8(8), 1009-1013, 1984
- 7) 水上 智 他：麻酔と蘇生, 20, 93-97, 1984
- 8) 香川 豊明 他：麻酔と蘇生, 20(3), 215-219, 1984
- 9) 永井 一成 他：麻酔と蘇生, 20, 109-114, 1984
- 10) 野見 山延 他：麻酔と蘇生, 20(1), 1-6, 1985
- 11) 小笠原 盛夫 他：麻酔と蘇生, 20, 99-107, 1984
- 12) 千村 なほみ 他：麻酔と蘇生, 20, 73-76, 1984
- 13) 野口 宏 他：麻酔と蘇生, 20(3), 221-228, 1984
- 14) 坂本 賢一 他：麻酔と蘇生, 20, 65-71, 1984
- 15) 田村 和義 他：臨床麻酔, 8(7), 876-879, 1984
- 16) 三井 かおる 他：麻酔と蘇生, 20, 59-64, 1984
- 17) 山下 浩 他：麻酔と蘇生, 20, 83-91, 1984
- 18) 野田 万里 他：麻酔と蘇生, 20, 77-80, 1984
- 19) 土手 健太郎 他：麻酔と蘇生, 20(1), 46-49, 1984
- 20) 滝 和美 他：臨床麻酔, 8(6), 732-734, 1984
- 21) 廣方 洋一郎 他：臨床と研究, 61(8), 2537-2540, 1984
- 22) 曾谷 治之 他：麻酔と蘇生, 20(1), 50-54, 1984
- 23) 高橋 俊一 他：臨床麻酔, 8(6), 727-731, 1984

2)悪性症候群患者 27 例についての臨床試験の概要は次のとおりであった²⁴⁾。

最終全般改善度における改善率(改善以上)は 55.6%(やや改善以上：77.8%(21 例/27 例))であった。

<臨床試験成績>

悪性症候群患者 27 例を対象にダントロレンナトリウム水和物の点滴静注による有効性を検討した結果、筋強剛、寡黙寡動、発汗、流涎、意識障害の中等度以上の重症度の割合は、いずれも投与前に比し約 1/2 に低下しており、臨床症状の明らかな改善が認められた。本剤投与後の体温は、投与前に比し低下しており、更に 27 例中 26 例において CK 値の減少がみられ、筋障害・筋組織破壊が緩解していることが示された。最終全般改善度は、「改善」以上の改善率が 55.6%(15/27 例)、「やや改善」以上の改善率は 77.8%(21/27 例)と本剤の効果が認められ、本剤が悪性症候群に対して有効であったことから、本試験での死亡率も 3.7%(1/27 例)と低かった。

V. 治療に関する項目

推定原因薬剤の薬効別最終全般改善度(注射剤)

	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	合計
抗精神病薬	4 (23.5)	7 (41.2)	3 (17.6)	3 (17.6)			17
抗精神病薬+抗うつ薬	1 (50.0)			1 (50.0)			2
抗精神病薬+抗不安薬			1 (100.0)				1
抗精神病薬+塩酸チアプリド		1 (100.0)					1
抗精神病薬+抗パーキンソン 病薬+抗不安薬		1 (50.0)	1 (50.0)				2
抗パーキンソン病薬中断	1 (25.0)		1 (25.0)	1 (25.0)		1 (25.0)	4
合 計	6 (22.2)	9 (33.3)	6 (22.2)	5 (18.5)		1 (3.7)	27

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

(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)

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

ダントロレンナトリウム水和物は、直接刺激及び間接刺激による骨格筋の収縮を同程度抑制し、ダントロレンナトリウム水和物によりもはや単収縮の誘発されないような骨格筋でも膜の電気的性質は変化せず依然として活動電位がおこること、神経筋接合部作用薬(ツボクラリン、エドロホニウム)の用量-反応曲線に影響を及ぼさないことより、その作用部位は神経筋接合部より末梢にあると考えられる。さらに、ダントロレンナトリウム水和物は、NO₃の収縮増強作用やカフェイン拘縮に拮抗し、プロカインの筋弛緩作用を増強したが、筋小胞体のCa²⁺遊離や取り込み及び筋原線維のATPase活性には直接影響を与えなかったことから、興奮-収縮連関(E-C Coupling)に作用すると推定されている²⁵⁻²⁸⁾。

- ・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込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水和物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（正常マウス）

モルヒネによる挙尾反応及び協調運動に及ぼす影響²⁹⁾

本剤の静脈内投与(20mg/kg)はモルヒネによるマウスの挙尾反応を抑制したが(表-1)、協調運動には影響を与えず(表-2)、両作用の解離がみられた。このことから、本剤は骨格筋の緊張亢進を抑制するが、運動失調を誘発し難いと考えられる。同様の成績は、経口及び腹腔内投与時にも報告されている。

表-1 ダントロレンナトリウム水和物のモルヒネによるマウス挙尾反応に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg, iv)	動物数	挙尾反応をしたマウス数								
			15	30	60	90	120	150	180	210	240(分)*
ダントロレン	0	10	7	9	10	10	9	6	5	4	3
ナトリウム	2	10	6	8	10	9	10	5	6	2	3
水和物	20	10	1	2	3	4	4	3	4	2	2

*モルヒネ(15mg/kg, SC)投与後の時間、モルヒネはダントロレンナトリウム水和物投与10分後に投与した。

表-2 ダントロレンナトリウム水和物のマウス協調運動に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg, iv)	動物数	協調運動失調マウス数						
			0.5	1	2	3	4	(時間)**	
ダントロレン	0	10	0	0	0	0	0		
ナトリウム	2	10	0	0	0	0	0		
水和物	20	10	0	0	0	0	0		

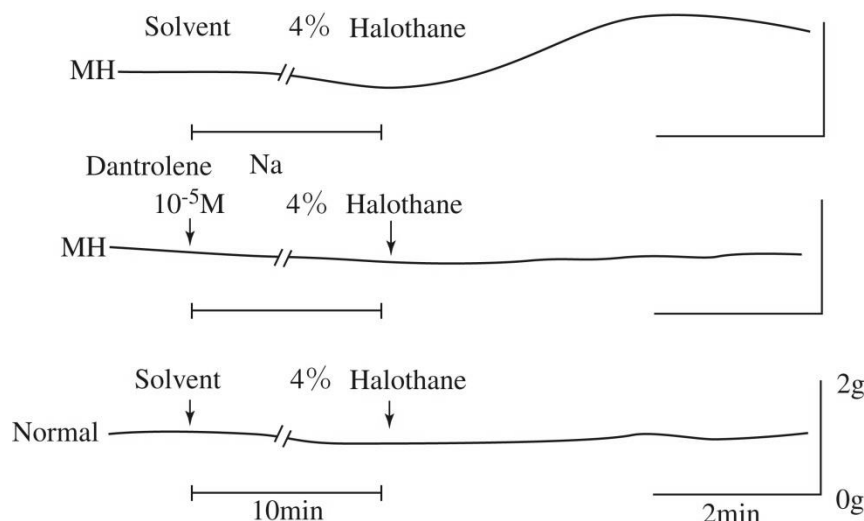
**ダントロレンナトリウム水和物投与後の時間

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 悪性高熱に関する作用

① 摘出実験（悪性高熱感受性ブタ）²⁹⁾

ハロタン吸入試験で悪性高熱感受性陽性と診断された Berkshire 種ブタの摘出骨格筋(半膜様筋)はハロタンの通気により顕著な収縮反応をしめした。本剤(10 μ M)の前処置はこの反応を強く抑制した。



悪性高熱感受性(MH)及び正常ブタの摘出骨格筋の緊張に及ぼす
ダントロレンナトリウム水和物の影響

② 生体実験（悪性高熱感受性ブタ）³⁰⁾

Landrace 種ブタのハロタン吸入及びスキサメトニウム静脈内投与による筋の強直及び不整脈、血圧低下、血液酸素及び炭酸ガス分圧の変化、及びアシドーシスなどに対して本剤は優れた治療効果を示し、死亡を阻止した。

ハロタン及びスキサメトニウムによるブタ悪性高熱症状に対する
ダントロレンナトリウム水和物の緩解作用

(n=1)

パラメーター (unit)	ハロタン及びスキサメトニウム処置後の時間					
	0	3	5	7	10	15分
BP (mmHg)	150/120	55/35	185/125	140/65	100/50	100/50
HR (bpm)	240	240	240	210	204	216
不整脈	-	VPC	-	-	-	-
PA (mmHg)	30/25	24/10	33/20	32/15	25/14	22/10
PAWP (mmHg)	15	18	22	14	17	14
CVP (mmH ₂ O)	22	27	35	26	27	26
CO (L/min)	2.05	1.65	2.59	3.11	2.83	2.15
pH	7.042	7.076	7.024	6.999	7.299	7.289
PaO ₂ (mmHg)	205.5	349.4	303.7	284.6	485.4	498.5
PaCO ₂ (mmHg)	39.0	86.6	152.4	207.0	49.9	41.5
HCO ₂ (mEq/L)	24.0	25.3	39.5	50.8	24.5	20.2
BE (mEq/L)	+0.3	-5.3	+6.1	+15.5	-1.4	-5.7
呼吸回数 (count min)	20	20	30	30	40	30

BP：血圧、HR：心拍数、PA：肺動脈圧、PAWP：肺動脈導入圧、CVP：中心静脈圧、
CO：心拍出量、PaO₂：動脈血酸素分圧、PaCO₂：動脈血炭酸ガス分圧、HCO₂：重炭酸濃度、
BE：過剰塩基濃度、VPC：心室性不整脈

ダントロレンナトリウム水和物(5mg/kg, iv)及び重炭酸ナトリウム(2mEq/kg, iv)はハロタン及びサクシニルコリン処置後3~5分の間に投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 悪性症候群

① 悪性症候群モデルにおける改善作用 (ラット) ^{31,32)}

ラット悪性症候群モデルにおいて、本剤は体温上昇、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。

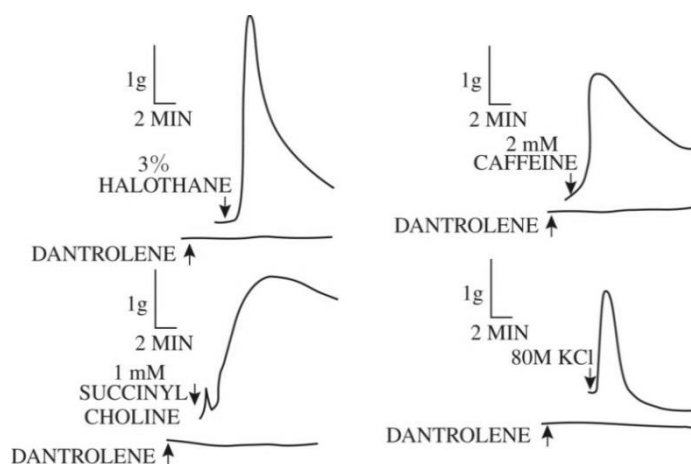
② 細胞内カルシウム動態に対する作用 (カエル、マウス、ヒト)

i) カエルの骨格筋において、本剤は急速冷却による拘縮を抑制した ²⁸⁾。

ii) マウスの培養神経芽細胞 ³³⁾及びラットの脳シナプトゾーム ³⁴⁾において、本剤はそれぞれ C48/80 及びベラトリンによる細胞内カルシウムイオンの濃度の上昇を抑制した。また、視索前視床下部へのベラトリン注入による体温上昇の抑制 ³⁵⁾及び視床下部切片において、本剤はベラトリンによるセロトニンの遊離を抑制した ³⁶⁾。

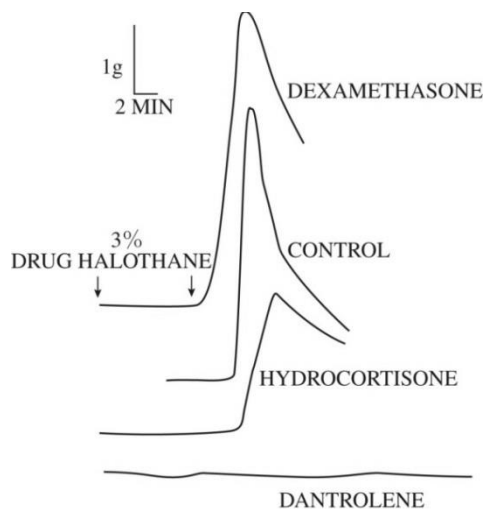
iii) 悪性高熱感受性ヒト ^{注 1)}の摘出骨格筋(側広筋)はハロタン、カフェイン、サクシニルコリン及び塩化カリウムにより収縮した。本剤(6 μ M)は筋拘縮を顕著に抑制した ^{37,38)}。

注 1) 悪性高熱症の既往歴のあるヒト



悪性高熱感受性ヒト ^{注 1)} 摘出骨格筋の
ハロタン誘発拘縮に対するダントロレンナトリウム水和物の影響

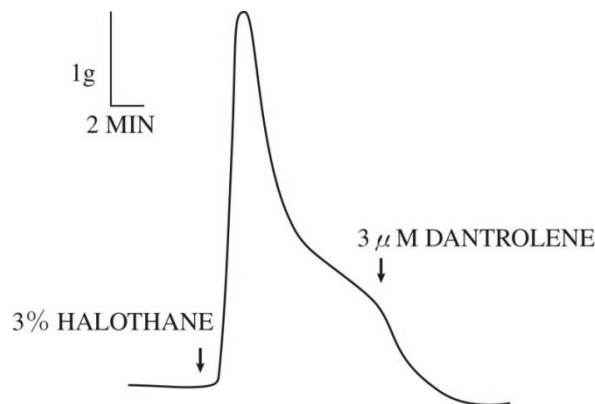
ハロタン誘発の筋拘縮に対する本剤(6 μ M)の抑制作用はヒドロコーチゾン(552 μ M)及びデキサメサゾン(77.5 μ M)よりも強力であった ^{37,38)}。



悪性高熱感受性ヒト ^{注 1)} 摘出骨格筋のハロタン誘発拘縮に対する
ダントロレンナトリウム水和物、ヒドロコーチゾン及びデキサメサゾンの影響

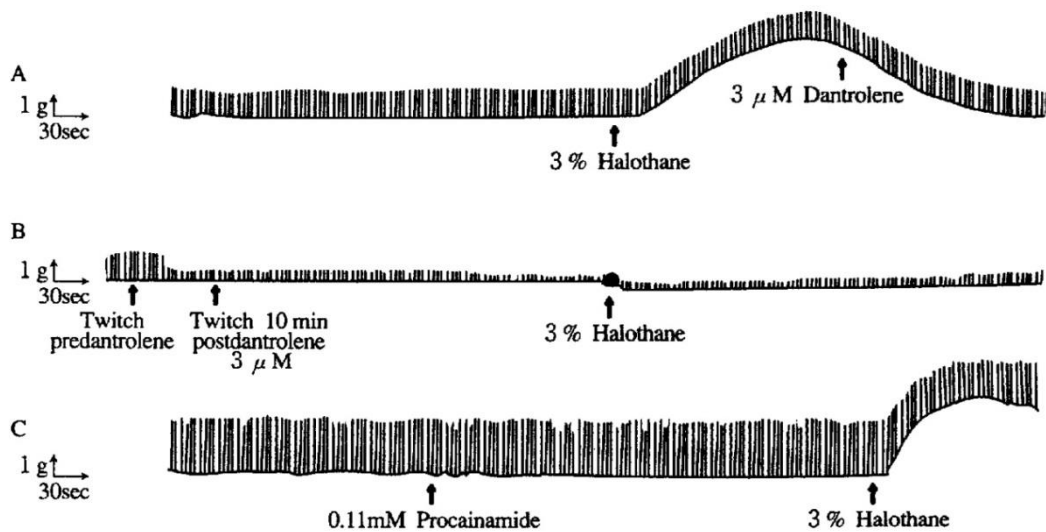
VI. 薬効薬理に関する項目

これらの実験では本剤の投与はハロタン適用前に行ったが、ハロタンによる拘縮が形成された後に本剤を投与した場合にも拘縮は抑制された^{37,38)}。



悪性高熱感受性ヒト^{注1)}抽出骨格筋の
ハロタン誘発拘縮に対するダントロレンナトリウム水和物の弛緩作用

また、骨格筋(側広筋)の単収縮を行いながらハロタンを作用させた場合にも、本剤(3 μ M)は筋拘縮を抑制した。これと同じ実験において、プロカインアミドの抑制作用は全く認められなかった^{37,38)}。



悪性高熱感受性ヒト^{注2)}抽出骨格筋に間接刺激を加えながら、ハロタンを作用させた時の
筋拘縮に対するダントロレンナトリウム水和物及びプロカインアミドの作用

注2)悪性高熱症の家族歴を有するヒト

(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

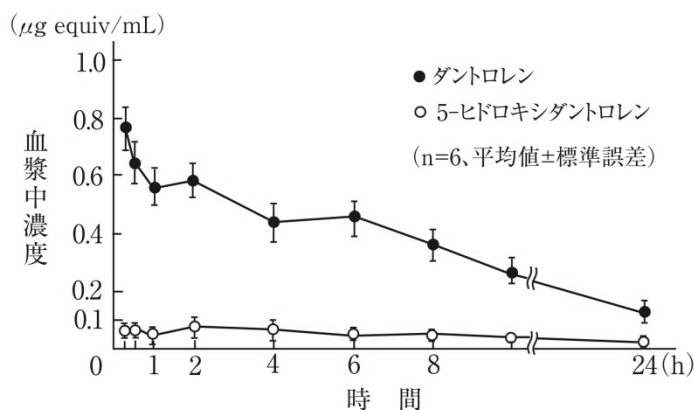
1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
症例、症状により異なる。
- (2) 最高血中濃度到達時間
静注用につき投与直後。
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤 25mg を静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 15 分値で約 0.77 μ g/mL に達したのち漸減傾向を示し、半減期は 6.08 時間、AUC は 7.09 μ g \cdot hr/mL であった。一方、主代謝物である 5-ヒドロキシダントロレン濃度は投与後いずれの時間においてもダントロレンに比べて低値であった³⁹⁾。

注)本剤の麻酔時における悪性高熱症に対して承認された用量は初回量 1mg/kg(投与総量は 7mg/kg まで)である。

本剤の悪性症候群に対して承認された用量は初回量 40mg/kg(症状の改善が認められない場合には 20mg ずつ追加投与、総投与量は 200mg まで)である。



- (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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ
「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照
- (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

該当資料なし

4. 分布

該当資料なし

<参考>(ラット)

1) 体組織への分布⁴⁰⁾

ラットに¹⁴C-ダントロレンナトリウム水和物 1mg/kg を静脈内投与したときの臓器内放射能濃度は、投与後 15 分で副腎、腎臓、肝臓、大動脈で高く、中枢神経系及び白色脂肪で低かった(表)。さらに 1 日 1 回 7 日間連続静脈内投与後 4 時間の臓器内濃度は、肺臓、肝臓及び胃で初回投与時の 1.67~3.06 倍高かったが、その他の臓器では顕著な差は認められなかった。24 時間では、全血、血漿、顎下腺、肺臓、肝臓、腎臓、胃、小腸、精巣で初回投与時の 1.86~4.63 倍高かった。24 時間以後の消失は、大動脈では他の臓器に比べて緩慢であった。以上の結果はすでに行われている経口投与の結果とほぼ同様であった。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物 1mg/kg を単回静脈内投与したときの臓器内放射能濃度
(n=3、平均値±S.E.)

臓器	臓器内放射能濃度(ng equiv. of dantrolene sodium/g or mL)			
	15min	4hr	24hr	96hr
血漿	2,597.0 ± 106.7	136.1 ± 9.3	18.0 ± 1.5	2.6 ± 0.3
全血	2,091.5 ± 71.6	84.9 ± 12.1	8.3 ± 1.5	N.D.
大脳	129.4 ± 9.2	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	138.1 ± 12.3	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	622.3 ± 91.6	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	128.3 ± 19.5	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	946.9 ± 73.2	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	240.8 ± 37.3	14.1 ± 3.0	N.D.	N.D.
顎下腺	1,396.6 ± 11.3	24.2 ± 5.2	4.5 ± 0.2	N.D.
胸腺	812.4 ± 16.4	16.0 ± 2.6	N.D.	N.D.
心臓	1,702.7 ± 30.9	34.0 ± 1.1	N.D.	N.D.
肺臓	1,504.3 ± 145.1	197.3 ± 33.0	94.5 ± 9.5	32.3 ± 2.9
肝臓	2,875.3 ± 23.4	729.7 ± 45.1	194.0 ± 7.2	70.5 ± 6.2
腎臓	3,000.1 ± 182.2	552.3 ± 60.3	142.9 ± 22.0	70.5 ± 9.2
脾臓	1,120.8 ± 16.6	20.5 ± 1.9	N.D.	N.D.
膵臓	1,467.1 ± 32.2	30.0 ± 3.8	N.D.	N.D.
胃	967.0 ± 57.6	31.8 ± 8.7	7.6 ± 0.7	N.D.
副腎	3,862.4 ± 35.5	62.5 ± 11.8	N.D.	N.D.
白色脂肪	499.9 ± 8.5	10.9 ± 1.9	N.D.	N.D.
小腸	1,467.1 ± 69.9	88.8 ± 16.6	N.D.	N.D.
精巣	189.4 ± 10.8	32.1 ± 2.1	3.2 ± 0.3	1.0 ± 0.1
精巣上体	635.3 ± 14.6	44.8 ± 4.4	6.1 ± 0.4	N.D.
前立腺	894.7 ± 56.2	22.5 ± 3.3	N.D.	N.D.
骨格筋	857.3 ± 21.2	19.3 ± 3.0	N.D.	N.D.
仙棘筋	829.4 ± 17.8	18.3 ± 2.4	N.D.	N.D.
皮膚	1,018.2 ± 37.6	42.3 ± 8.6	6.0 ± 0.1	5.5 ± 1.7
大動脈	2,469.5 ± 164.4	86.8 ± 18.0	N.D.	N.D.

N.D. : Not Detected

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ラットに ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物 1mg/kg を 1日1回
7日間連続静脈内投与したときの7日目の臓器内放射能濃度

(n=3、平均値±S.E.)

臓器	臓器内放射能濃度(ng equiv.of dantrolene sodium/g or mL)			
	15min	4hr	24hr	96hr
血漿	2,619.8 ± 70.8	147.8± 11.2	33.4± 0.7	9.9± 0.9
全血	1,904.4 ± 46.8	85.9± 16.2	22.1± 1.4	N.D.
大脳	122.6 ± 18.7	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	143.3 ± 41.2	5.0± 1.0	N.D.	N.D.
下垂体	1,015.4 ± 172.2	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	125.2 ± 20.1	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	1,139.9 ± 81.0	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	186.5 ± 13.1	16.5± 2.9	6.4± 0.3	N.D.
顎下腺	1,234.4 ± 207.8	39.8± 8.1	15.3± 1.0	7.5± 0.5
胸腺	808.6 ± 240.0	20.5± 4.0	9.6± 0.5	4.2± 0.2
心臓	1,176.9 ± 36.6	40.1± 9.9	15.3± 0.8	5.5± 1.8
肺臓	1,305.6 ± 299.4	565.7±112.4	271.1±58.1	44.5± 4.9
肝臓	2,979.4 ± 284.3	1,221.7± 98.2	630.0±12.7	231.0±14.8
腎臓	4,617.8 ± 926.8	1,391.3±336.9	662.1±20.8	399.2±59.6
脾臓	752.2 ± 83.6	38.8± 6.8	21.0± 1.1	12.2± 0.9
膵臓	1,370.9 ± 67.1	40.1± 7.3	14.5± 0.9	7.0± 0.2
胃	993.3 ± 239.1	97.2± 18.8	29.4± 2.8	14.4± 1.7
副腎	3,706.7 ± 489.6	69.7± 15.4	N.D.	N.D.
白色脂肪	381.5 ± 73.4	17.2± 5.2	N.D.	N.D.
小腸	2,609.8 ± 361.4	52.5± 3.8	12.9± 2.7	4.5± 0.6
精巣	184.4 ± 5.6	31.7± 5.1	9.2± 0.1	4.5± 0.3
精巣上体	730.2 ± 93.4	54.4± 8.1	15.8± 0.7	8.1± 0.2
前立腺	943.7 ± 64.4	46.1± 14.4	10.0± 1.0	N.D.
骨格筋	706.8 ± 103.2	20.2± 4.5	8.5± 0.3	N.D.
仙棘筋	815.5 ± 167.9	19.6± 5.1	7.5± 0.3	N.D.
皮膚	769.8 ± 260.5	59.1± 5.5	60.0± 6.9	24.2± 2.9
大動脈	1,623.4 ± 303.4	209.5± 57.9	96.4±16.1	90.8±26.7

N.D. : Not Detected

2) 全身オートラジオグラフィ (ラット)

ラットに ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物 1mg/kg を静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィによる放射能の分布傾向は、単回投与時の臓器内放射能測定結果を矛盾なく説明しうるものであった。また単回投与及び連続投与いずれも、腎皮質に高い放射活性が、肝臓に不均一な分布が認められた。この現象はすでに行われている経口投与時にも認められたものであった。

(1) 血液-脳関門通過性

脳への移行はわずかであり、血液-脳関門は機能していると考えられる。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)⁴¹⁾

静脈内投与での資料はないが、経口投与では以下の通りである。

妊娠 13 日目および 19 日目の雌ラットに ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物 1mg/kg 経口投与したさいの放射能の胎仔への移行は表に示すとおり、わずかに移行する。

VII. 薬物動態に関する項目

胎仔への移行(ラット、1mg/kg P.O.)

組織	0.5		4		24	
	13日目	19日目	13日目	19日目	13日目	19日目
母体血漿	1.31	0.99	0.34	0.38	0.01	0.01
胎 仔	0.10	0.19	0.04	0.07	N.D.	N.D.
胎 盤	0.44	0.38	0.20	0.24	N.D.	0.01
羊 水	0.03	0.04	0.03	0.02	N.D.	0.01
母体卵巣	0.72	0.61	0.20	0.21	0.01	0.01
〃 子宮	0.69	0.63	0.34	0.32	0.01	0.02
〃 肝	2.14	2.01	1.22	1.10	0.23	0.26
〃 腎	2.29	1.67	0.93	0.97	0.14	0.21

(ダントロレンとしての $\mu\text{g/mL}$ 、3例の平均)

N.D. : Not Detected

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)⁴¹⁾

静脈内投与での資料はないが、経口投与では以下の通りである。

分娩後14日目の雌ラットに¹⁴C-ダントロレンナトリウム水和物1mg/kgを経口投与したさいの乳汁中放射能濃度の推移は下表のとおりで、乳汁中濃度は2時間で最高に達したのち徐々に減少し、24時間後には最高値の約4%の値を示した。乳汁中濃度は同時に測定した血中濃度に比し、かなり高く、2時間の最高濃度時に約9倍に達した。

乳汁への移行(ラット、1mg/kg P.O.)

試料	0.5	1	2	4	6	24
乳 汁	1.76	3.54	6.01	5.02	2.53	0.21
血 液	0.84	0.78	0.69	0.43	0.26	0.02

(ダントロレンとしての $\mu\text{g/mL}$ 、3例の平均)

(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

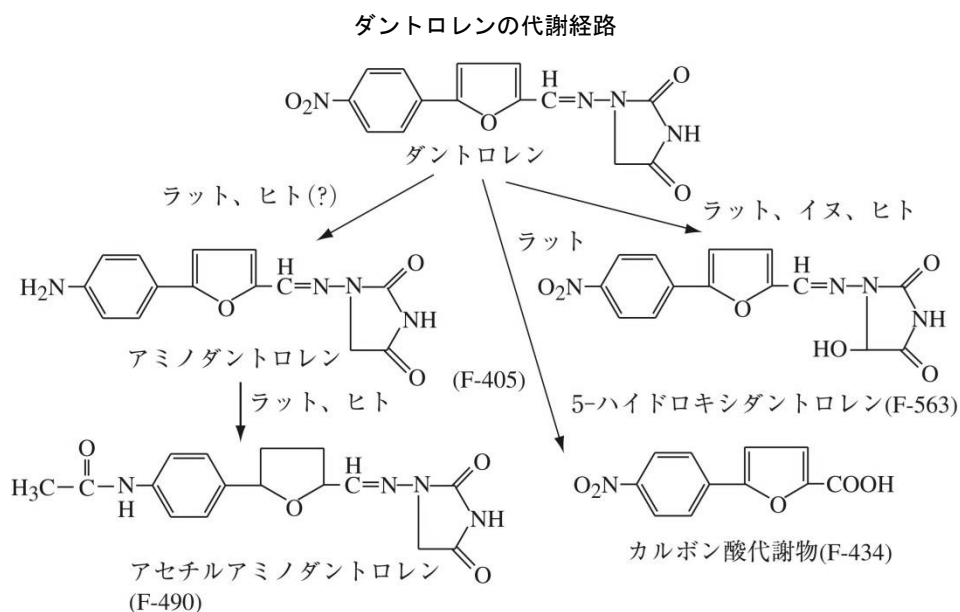
該当資料なし

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。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³⁹⁾。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⁴⁰⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
CYP1A1、CYP1A2、CYP3A⁴²⁾

(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
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。
<参考>(マウス)

ダントロレンナトリウム水和物及び代謝物のマウスにおける筋弛緩作用⁴³⁾

試料	ED ₃₀ (mg/kg) [#]
	筋弛緩作用
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

ラットとウサギの尿中代謝物を比較するとラットにおいては F-563 が F-490 の約 2 倍をしめるが、ウサギにおいては逆に F-490 が F-563 よりも多い。ヒトでの結果を考え合せるとこの両種のうちではラットにおける代謝のパターンの方がヒトに近いといえる^{39,40)}。

ラット：F-563 > F-490 > 未変化体

ウサギ：F-490 > F-563 > 未変化体

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人データ>

健康成人に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物注射用製剤 25mg を静脈内投与したとき、放射能は尿中へ投与量の 51.6%(0~72 時間)、糞便中へ 32.9%(0~120 時間)が排泄された。さらに同じ被験者に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物カプセル 25mg を経口投与したとき尿中への放射能の排泄率は 56.7%、糞便中への放射能の排泄率は 31.7%と静脈内投与の場合とほぼ同じ値を示し、放射能の排泄率に投与経路による差は認められなかった⁴⁴⁾。

注)本剤の麻酔時における悪性高熱症に対して承認された用量は初回量 1mg/kg(投与総量は 7mg/kg まで)である。

本剤の悪性症候群に対して承認された用量は初回量 40mg/kg(症状の改善が認められない場合には 20mg ずつ追加投与、総投与量は 200mg まで)である。

健康成人に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物を 25mg 静脈内及び
経口投与したときの尿、糞中への放射能の排泄率

(外国で実施した試験) (n=3、平均値±S.D.)

時間(hr)	投与量に対する排泄率(%)			
	静脈内投与		経口投与	
	尿	糞便	尿	糞便
0- 24	45.91±15.55	0.00	51.55±6.31	0.00
24- 48	4.59± 4.93	9.38±13.28	3.97±1.72	1.02± 1.35
48- 72	1.08± 0.85	13.42±13.02	1.21±0.65	6.42± 5.21
72- 96	—	6.45± 8.13	—	17.66±15.34
96-120	—	3.63± 2.83	—	6.61± 5.93
総排泄率	51.58± 9.85	32.88± 4.00	56.73±4.53	31.71±17.99

<外国人データ>

健康成人に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物注射用製剤 25mg を静脈内投与したとき、尿中へ未変化体が 1.2%、5-ヒドロキシダントロレンが 21.6%、アセチルアミノダントロレンが 0.5%排泄された。糞便中へは未変化体が 0.1%、5-ヒドロキシダントロレンが 2.2%、アセチルアミノダントロレンが 10.8%排泄された。また同じ被験者に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物カプセル 25mg を経口投与したときの尿及び糞便中への未変化体及び代謝物を測定したが、尿中への未変化体の排泄率が静脈内投与したときにくらべて多少少なかったが、排泄パターンに投与経路による差は認められなかった⁴⁴⁾。

健康成人に ^{14}C -ダントロレンナトリウム水和物 25mg を静脈内投与したときの
尿及び糞便中の未変化体及び代謝物の排泄率

(外国で実施した試験)

(n=3、平均値±S.D.)

時間(hr)	投与量に対する排泄率(%)					
	尿			糞便		
	未変化体	5-ヒドロキシ ダントロレン	アセチルアミノ ダントロレン	未変化体	5-ヒドロキシ ダントロレン	アセチルアミノ ダントロレン
0- 24	1.17±0.38	20.26±5.68	0.15±0.19	0.00	0.00	0.00
24- 48	0.04±0.08	1.17±1.93	0.19±0.33	0.03±0.05	0.50±0.44	3.90±5.69
48- 72	0.02±0.03	0.13±0.22	0.16±0.27	0.02±0.03	0.32±0.56	3.67±3.44
72- 96	—	—	—	0.06±0.11	0.96±1.59	2.22±2.44
96-120	—	—	—	0.02±0.03	0.35±0.30	0.95±0.79
0-120	1.23±0.29	21.55±3.62	0.50±0.53	0.13±0.22	2.16±2.50	10.83±7.94
総排泄率	23.28±4.42			13.11±9.64		

VII. 薬物動態に関する項目

一方、健康成人男子 6 名に本剤 25mg を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに尿中へ排泄されたダントロレンは、投与量の 0.15% と少なく、主代謝物の 5-ヒドロキシダントロレンは 13.1% であった³⁹⁾。

注) 本剤の麻酔時における悪性高熱症に対して承認された用量は初回量 1mg/kg (投与総量は 7mg/kg まで) である。

本剤の悪性症候群に対して承認された用量は初回量 40mg/kg (症状の改善が認められない場合には 20mg ずつ追加投与、総投与量は 200mg まで) である。

健康人にダントロレンナトリウム水和物を 25mg を静脈内投与したときの 尿中への未変化体及び 5-ヒドロキシダントロレンの排泄率

(n=6、平均値±S.D.)

被 験 者	投与量に対する排泄率(%)			
	未変化体		5-ヒドロキシダントロレン	
	0-10hr	10-24hr	0-10hr	10-24hr
1	0.17	0.12	5.24	4.79
2	0.10	0.04	7.01	5.73
3	0.08	0.04	8.17	5.76
4	0.10	0.04	9.12	5.76
5	0.05	0.12	2.85	6.43
6	0.04	N.D.	14.15	3.70
平均値	0.09±0.02	0.06±0.02	7.76±1.57	5.36±0.39
総排泄率	0.15±0.03		13.12±1.30	

N.D. : Not Detected

(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⁴⁵⁾。また、BCRP 及び OATP1B1 及び/又は OATP1B3 に対する阻害作用を示した⁴⁶⁾。

8. 透析等による除去率

ほとんど除去されない⁴⁷⁾

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肺機能障害特に閉塞性肺疾患、及び心筋疾患による重篤な心機能障害の患者〔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〔本剤投与により肝障害を増悪させることがある。〕
- (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5)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)外国における本剤の経口剤の使用上の注意で「肺機能障害特に閉塞性肺疾患、及び心筋疾患による重篤な心機能障害の患者には注意して使うべきである」とされていることから設定した。本剤の薬理作用より考えて、このような患者には投与しないこととした。
- (2)本剤経口剤では、薬理作用よりこのような患者には禁忌であるが、救命を最優先とし、慎重に投与すべきであることから設定した。
- (3)外国における本剤経口剤の使用上の注意で記載されており、また、本剤による肝機能障害、肝機能異常が報告されている。本剤経口剤では、このような患者には禁忌であるが、救命を最優先とし、慎重に投与すべきであることから設定した。
- (4)「高齢者への投与」の項を新設するに伴い、「慎重投与」の項へも記載をして注意喚起を行った。
- (5)重大な副作用の項に「イレウス」を追記するに伴い、「慎重投与」の項にも記載して、より注意喚起することとした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)悪性症候群患者への投与にあたっては静脈内投与後、継続投与が必要でかつ経口投与が可能な場合には、ダントロレンナトリウム水和物カプセル剤を投与すること。
- (2)悪性症候群患者への投与にあたっては過量にならないように注意すること。（2日目40mg投与で過量のために呼吸不全を生じたとの報告がある。）
- (3)副作用として呼吸不全を生じたとの報告があるので、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。
- (4)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、救命を最優先とすることから、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- (1)経口で継続投与可能な場合には、カプセル剤に切り替えるよう設定した。
- (2)初回投与量 40mg で症状の改善がみられたが、2 日目 40mg で過量のため呼吸不全を生じたとの報告があったために設定した。
- (3)動物実験においてダントロレンナトリウムは呼吸不全を惹起しなかったという報告があり、また臨床において本剤による呼吸筋抑制はほとんどないという報告があるが、呼吸不全が認められた症例があったことから設定した。
- (4)注射剤投与において本剤と関連性が否定できないと判断された臨床検査値異常変動のうち主なものは肝機能検査値異常であり、GOT、GPT、Al-P、LDH、 γ -GTP、LAP の上昇がみられたため設定した。

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
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)

【カルシウム拮抗剤】

動物実験で、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○悪性高熱症

承認時及び市販後の使用成績調査、計 296 例中、副作用発現症例(臨床検査値異常を含む)は 35 例(11.8%)、46 件であった。
(再審査結果通知：1992 年 12 月)

○悪性症候群

承認時及び市販後の使用成績調査、計 1,100 例(経口剤併用例を含む)中、副作用発現症例(臨床検査値異常を含む)は 207 例(18.8%)、340 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1)呼吸不全(0.1～5%未満)：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。
- 2)ショック、アナフィラキシー(0.1～5%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。
- 3)イレウス(0.1～5%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。

(解説)

- 1)臨床において本剤による呼吸筋抑制はほとんどないという報告があるが、呼吸不全が認められた症例があったことから、「重要な基本的注意」の項に呼吸不全について記載し、「重大な副作用」の項に設定した。
- 2)市販後に副作用症例が集積されたため記載した。
- 3)市販後に副作用症例が集積されたため記載した。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹		
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇等)			
血液		血小板減少		
精神神経系		強直性痙攣、眠気、頭痛		
消化器		食欲不振、悪心、嘔吐、消化管出血		
循環器		静脈炎	血圧低下	
呼吸器				胸水貯留
その他		発熱、脱力感	悪寒	

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)悪性高熱症

	承認時迄の状況	使用成績調査 ^{注1)}	合計
調査症例数	23	273	296
副作用等の発現症例数	1	34	35
副作用等の発現件数	1	45	46
副作用等の発現症例率(%)	4.35	12.45	11.82

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
発疹	0	3(1.10)	3(1.01)
小水疱	0	1(0.37)	1(0.34)
中枢・末梢神経系障害			
下肢しびれ(感)	0	1(0.37)	1(0.34)
構語障害	0	1(0.37)	1(0.34)
自律神経系障害			
麻痺性イレウス	0	1(0.37)	1(0.34)
神経障害			
傾眠	1(4.35)	2(0.73)	3(1.01)
消化管障害			
嘔気	0	1(0.37)	1(0.34)
嘔吐	0	1(0.37)	1(0.34)
膵機能障害	0	1(0.37)	1(0.34)
肝臓・胆管系障害			
肝機能異常	0	2(0.73)	2(0.68)
AST(GOT)上昇	0	1(0.37)	1(0.34)
ALT(GPT)上昇	0	2(0.73)	2(0.68)
肝障害	0	2(0.73)	2(0.68)
肝機能障害	0	10(3.66)	10(3.38)
肝酵素上昇	0	1(0.37)	1(0.34)
ZTT 上昇	0	1(0.37)	1(0.34)
肝障害の悪化	0	1(0.37)	1(0.34)
黄疸	0	1(0.37)	1(0.34)
代謝・栄養障害			
低カリウム血症	0	1(0.37)	1(0.34)
血清鉄低下	0	1(0.37)	1(0.34)
血管(心臓外)障害			
静脈炎	0	1(0.37)	1(0.34)
静脈血管壁肥厚	0	1(0.37)	1(0.34)
呼吸器系障害			
呼吸抑制	0	1(0.37)	1(0.34)
呼吸不全	0	1(0.37)	1(0.34)
間質性肺炎	0	1(0.37)	1(0.34)
無気肺	0	1(0.37)	1(0.34)
白血球・網内系障害			
顆粒球減少(症)	0	1(0.37)	1(0.34)
白血球増多(症)	0	1(0.37)	1(0.34)
血小板・出血凝血障害			
播種性血管内凝固症候群	0	1(0.37)	1(0.34)
一般的全身障害			
疼痛	0	1(0.37)	1(0.34)

注1)期間：1985年4月17日～1991年4月16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 ^{注2)}	合計
調査症例数	27	1,073	1,100
副作用等の発現症例数	15	192	207
副作用等の発現件数	58	282	340
副作用等の発現症例率(%)	55.56	17.89	18.82

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 ^{注2)}	合計
感染症および寄生虫症	0	1(0.09)	1(0.09)
肺炎	0	1(0.09)	1(0.09)
血液およびリンパ系障害	0	2(0.19)	2(0.18)
播種性血管内凝固	0	2(0.19)	2(0.18)
代謝および栄養障害	3(11.11)	9(0.84)	12(1.09)
食欲不振	0	1(0.09)	1(0.09)
食欲減退	0	2(0.19)	2(0.18)
高ナトリウム血症	0	1(0.09)	1(0.09)
低ナトリウム血症	1(3.70)	1(0.09)	2(0.18)
低カリウム血症	2(7.41)	3(0.28)	5(0.45)
低クロール血症	1(3.70)	1(0.09)	2(0.18)
高血糖	0	1(0.09)	1(0.09)
電解質失調	0	1(0.09)	1(0.09)
精神障害	0	6(0.56)	6(0.55)
ディスフェミア	0	1(0.09)	1(0.09)
睡眠障害	0	1(0.09)	1(0.09)
譫妄	0	1(0.09)	1(0.09)
多幸気分	0	1(0.09)	1(0.09)
幻覚	0	1(0.09)	1(0.09)
妄想	0	1(0.09)	1(0.09)
錯乱状態	0	1(0.09)	1(0.09)
神経系障害	1(3.70)	31(2.89)	32(2.90)
筋緊張亢進	0	1(0.09)	1(0.09)
痙攣	0	12(1.12)	12(1.09)
強直性痙攣	1(3.70)	5(0.47)	6(0.55)
大発作痙攣	0	1(0.09)	1(0.09)
構音障害	0	1(0.09)	1(0.09)
傾眠	0	4(0.37)	4(0.36)
意識レベルの低下	0	2(0.19)	2(0.18)
振戦	0	1(0.09)	1(0.09)
感覚減退	0	2(0.19)	2(0.18)
浮動性めまい	0	2(0.19)	2(0.18)
頭痛	0	3(0.28)	3(0.27)
眼障害	0	2(0.19)	2(0.18)
注視麻痺	0	1(0.09)	1(0.09)
視覚障害	0	1(0.09)	1(0.09)
心臓障害	0	9(0.84)	9(0.82)
急性心不全	0	1(0.09)	1(0.09)
心不全	0	1(0.09)	1(0.09)
心筋梗塞	0	1(0.09)	1(0.09)
房室ブロック	0	1(0.09)	1(0.09)
房室解離	0	1(0.09)	1(0.09)
心室性期外収縮	0	1(0.09)	1(0.09)
上質性頻脈	0	1(0.09)	1(0.09)
徐脈	0	2(0.19)	2(0.18)
血管障害	0	11(1.03)	11(1.00)
ショック	0	2(0.19)	2(0.18)
静脈炎	0	9(0.84)	9(0.82)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(7.41)	45(4.19)	47(4.27)
喘息	0	2(0.19)	2(0.18)
呼吸不全	2(7.41)	39(3.63)	41(3.73)
無呼吸	0	1(0.09)	1(0.09)
喀出	0	2(0.19)	2(0.18)
無気肺	0	1(0.09)	1(0.09)

注2)期間：1994年7月1日～2004年6月30日

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 ^{注2)}	合計
胃腸障害	0	20(1.86)	20(1.82)
悪心	0	5(0.47)	5(0.45)
嘔吐	0	3(0.28)	3(0.27)
嚥下障害	0	3(0.28)	3(0.27)
便秘	0	1(0.09)	1(0.09)
胃腸出血	0	4(0.37)	4(0.36)
麻痺性イレウス	0	5(0.47)	5(0.45)
潰瘍性大腸炎	0	1(0.09)	1(0.09)
肝胆道系障害	0	64(5.96)	64(5.82)
黄疸	0	1(0.09)	1(0.09)
肝機能異常	0	50(4.66)	50(4.55)
肝障害	0	13(1.21)	13(1.18)
皮膚および皮下組織障害	0	9(0.84)	9(0.82)
発疹	0	8(0.75)	8(0.73)
紅斑性皮疹	0	1(0.09)	1(0.09)
ばら色秕疹	0	1(0.09)	1(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.09)	1(0.09)
筋脱力	0	1(0.09)	1(0.09)
腎および尿路障害	0	3(0.28)	3(0.27)
腎機能障害	0	1(0.09)	1(0.09)
急性腎不全	0	1(0.09)	1(0.09)
尿閉	0	1(0.09)	1(0.09)
全身障害および投与局所様態	0	8(0.75)	8(0.73)
悪寒	0	1(0.09)	1(0.09)
疼痛	0	1(0.09)	1(0.09)
発熱	0	3(0.28)	3(0.27)
異常高熱	0	1(0.09)	1(0.09)
倦怠感	0	2(0.19)	2(0.18)
無力症	0	3(0.28)	3(0.27)
熱感	0	1(0.09)	1(0.09)
臨床検査	12(44.44)	33(3.08)	45(4.09)
肝機能検査異常	0	3(0.28)	3(0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(25.93)	13(1.21)	20(1.82)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(29.63)	16(1.49)	24(2.18)
血中ビリルビン増加	1(3.70)	2(0.19)	3(0.27)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	4(14.81)	0	4(0.36)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	6(22.22)	1(0.09)	7(0.64)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(18.52)	0	5(0.45)
アルブミン・グロブリン比異常	2(7.41)	0	2(0.18)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(7.41)	0	2(0.18)
血清コレステロール増加	1(3.70)	0	1(0.09)
血清コレステロール減少	1(3.70)	0	1(0.09)
血清総蛋白減少	1(3.70)	0	1(0.09)
血中尿酸減少	2(7.41)	0	2(0.18)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0	1(0.09)	1(0.09)
血中トリグリセライド増加	1(3.70)	0	1(0.09)
血圧低下	0	1(0.09)	1(0.09)
赤血球数減少	0	1(0.09)	1(0.09)
ヘモグロビン低下	1(3.70)	0	1(0.09)
ヘマトクリット増加	1(3.70)	0	1(0.09)
白血球数増加	1(3.70)	2(0.19)	3(0.27)
血小板数増加	2(7.41)	1(0.09)	3(0.27)
血小板数減少	1(3.70)	6(0.56)	7(0.64)
血中尿素増加	0	1(0.09)	1(0.09)
クレアチニン低下	1(3.70)	0	1(0.09)
尿中蛋白陽性	1(3.70)	0	1(0.09)
血沈亢進	1(3.70)	0	1(0.09)
C-反応性蛋白増加	1(3.70)	0	1(0.09)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
＜重大な副作用＞

2) ショック、アナフィラキシー(0.1～5%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。

＜その他の副作用＞

過敏症：(0.1～5%未満)発疹があらわれることがある。

9. 高齢者への投与

高齢者では、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では、生理機能が低下している。]

(解説)

本剤経口剤には先に「高齢者への投与」の項を記載しており、外国の添付文書にも記載されたため、注意喚起のため設定した。

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投与すること。[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

該当しない

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

適用上の注意

(1) 調製時：本剤の溶解に際しては、日局 注射用水以外を使用しないこと。また、本剤使用に際しては、混注を避け、単独投与すること。
(2) 投与時：本剤は、溶解時 pH が高く(約 9.5)、血管外に漏出した場合に壊死、腫脹、発赤等を起こすおそれがあるので、静脈内投与に際しては溶液が血管外の組織へ漏れないよう厳重に注意すること。
(3) 保存時：溶解後の溶液を保存する場合は、直射日光を避け、5℃から 30℃の温度条件にて保存し、6 時間以内に使用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

(1)外国の添付文書等を参考に設定した。

本剤は溶解性が悪いため日局 注射用水以外(ブドウ糖、生理食塩液)を使用すると白濁を生じることから設定した。

(2)外国の添付文書等を参考に設定した。

(3)外国の添付文書等を参考に設定した。

15. その他の注意

- (1)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。
- (2)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)

<動物及び細菌等を用いた毒性試験の結果について>⁴⁸⁾

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

本剤は、中枢神経系、呼吸器及び循環器系、自律神経系、泌尿生殖器系、消化器系等に対して、顕著な作用を示さなかった⁴⁹⁻⁵²。

1) 中枢神経系への作用

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

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

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、生体位では影響を与えなかった。

4) その他

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

単回投与毒性試験^{52,53}：

動物種	性別	LD ₅₀ (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

イヌに本剤を 40mg/kg(投与液量 80mL/kg)を最高 2.5mg/kg/分の速度で静脈内投与した実験では、筋弛緩作用によると考えられる歩行のふらつき、並びに一過性軽度の体重減少がみられたが、いずれの臓器にも毒性はみられなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性⁵⁴⁾ :

イスに本剤を 5、10、20mg/kg(最大投与液量 40mL/kg)を 1 カ月間静脈内投与した試験で、10mg/kg までは投与部位の軽度の障害以外に毒性はみられなかったが、20mg/kg では 4 例中 1 例の肝臓に軽度の胆管周囲炎がみられた。

2) 慢性毒性 :

本剤は効能・効果より、長期運用されることが考えられないので、慢性毒性試験は実施されなかった。

<参考>(経口投与における慢性毒性)⁵⁵⁾

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 であり、30mg/kg/day 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

ラットの器官形成期に本剤を最大 5mg/kg を静脈内投与したが、胎仔に対する影響はみられなかった⁵⁶⁾。また、経口投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験では、最大 60mg/kg 本剤投与量においても影響はみられなかった⁵⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性⁵⁷⁾

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°C30 分孵置することにより極めて軽度な溶血を認められた。

2) 抗原性試験⁵⁸⁾

モルモットにおけるアナフィラキシー反応及および PCA 反応は陰性であった。

3) 身体依存性試験⁵⁸⁾

ラットの試験では、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⁴⁸⁾

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⁴⁸⁾

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

〔製 剤〕：ダントリウム静注用 20mg：
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

遮光、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

＜添付文書：適用上の注意-調整時より＞

溶解後の溶液を保存する場合は、直射日光を避け、5℃から 30℃の温度条件にて保存し、6 時間以内に使用すること(「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照)。

(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)

該当しない

(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

5 バイアル

7. 容器の材質

キャップ－ポリプロピレン+アルミ、ゴム栓－合成ゴム、バイアル－ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ダントリウムカプセル 25mg

同 効 薬：なし

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	薬価基準収載年月日
ダントリウム静注用 20mg	2006 年 1 月 30 日 (販売名変更による)	21800AMX10138	2006 年 6 月 9 日
(旧販売名)ダントリウム注射用	1985 年 4 月 16 日*	(60AM 輸)第 57 号	1985 年 7 月 29 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

「悪性症候群」の効能追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

《再審査結果》

	悪性高熱症	悪性症候群
公 表 年 月 日	1992年12月2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

＜悪性高熱症＞

6年間：1985年4月16日～1991年4月15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

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
ダントリウム静注用 20mg	1017335020101	1229402D1039	620003753

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 石橋 俊元 他：麻酔と蘇生, 18(2), 83-90, 1982 [DN-0461]
- 2) 堀部 和夫 他：臨床麻酔, 6(7), 914-916, 1982 [SC-01136]
- 3) 三枝 陸朗 他：臨床麻酔, 8(10), 1435-1440, 1983 [JI-L83243699]
- 4) 山本 達郎 他：麻酔と蘇生, 20(2), 141-145, 1984 [DN-0415]
- 5) 江口 千恵子 他：麻酔と蘇生, 20(2), 147-154, 1984 [DN-0403]
- 6) 奥 史郎 他：臨床麻酔, 8(8), 1009-1013, 1984 [DN-0402]
- 7) 水上 智 他：麻酔と蘇生, 20, 93-97, 1984 [DN-0373]
- 8) 香川 豊明 他：麻酔と蘇生, 20(3), 215-219, 1984 [DN-0405]
- 9) 永井 一成 他：麻酔と蘇生, 20, 109-114, 1984 [SC-01023]
- 10) 野見 山延 他：麻酔と蘇生, 20(1), 1-6, 1985 [DN-0467]
- 11) 小笠原 盛夫 他：麻酔と蘇生, 20, 99-107, 1984 [SC-01024]
- 12) 千村 なほみ 他：麻酔と蘇生, 20, 73-76, 1984 [DN-0462]
- 13) 野口 宏 他：麻酔と蘇生, 20(3), 221-228, 1984 [DN-0375]
- 14) 坂本 賢一 他：麻酔と蘇生, 20, 65-71, 1984 [DN-0367]
- 15) 田村 和義 他：臨床麻酔, 8(7), 876-879, 1984 [DN-0417]
- 16) 三井 かおる 他：麻酔と蘇生, 20, 59-64, 1984 [DN-0387]
- 17) 山下 浩 他：麻酔と蘇生, 20, 83-91, 1984 [SC-01031]
- 18) 野田 萬里 他：麻酔と蘇生, 20, 77-80, 1984 [SC-01017]
- 19) 土手 健太郎 他：麻酔と蘇生, 20(1), 46-49, 1984 [DN-0412]
- 20) 滝 和美 他：臨床麻酔, 8(6), 732-734, 1984 [SC-01071]
- 21) 廣方 洋一郎 他：臨床と研究, 61(8), 2537-2540, 1984 [DN-0604]
- 22) 曾谷 治之 他：麻酔と蘇生, 20(1), 50-54, 1984 [DN-0414]
- 23) 高橋 俊一 他：臨床麻酔, 8(6), 727-731, 1984 [DN-0466]
- 24) 山脇 成人 他：基礎と臨床, 27(3), 1045-1066, 1993 [DN-0509]
- 25) Ellis, K. O., et al : Pharmacol, 275, 83-94, 1972 [DN-0473]
- 26) Ellis, K. O., et al : Pharmacol, 274, 107-109, 1972 [DN-0474]
- 27) Takauji, M., et al : JPN J Physiol., 25, 747-758, 1975 [DN-0475]
- 28) Homma, I., et al : JPN J Physiol., 26, 53-61, 1976 [DN-0476]
- 29) 井田 昶 他：基礎と臨床, 18(6), 2418-2422, 1984 [DN-0418]
- 30) 田中 亮 他：悪性高熱研究の進歩IV, 47-52, 1983 [DN-0465]
- 31) 山本実：基礎と臨床, 28(8), 2349-2354, 1994 [DN-0801]
- 32) 小山 司 他：神経化学, 27(1), 308-309, 1988 [DN-0205]
- 33) 林 輝男 他：麻酔と蘇生, 29, 21-24, 1993 [DN-0797]
- 34) 加藤 匡宏 他：麻酔と蘇生, 24(4), 301-307, 1988 [DN-0203]
- 35) 加藤 匡宏 他：麻酔と蘇生, 24(3), 179-185, 1988 [SJA-00986]
- 36) 山脇 成人 他：麻酔と蘇生, 23, 159-163, 1987 [DN-0004]
- 37) Austin, K. L., et al : Anaesth. Intens. Care., 5(3), 207-213, 1977 [DN-0610]
- 38) Nelson, T. E., et al : Anesthesiology, 50(2), 118-122, 1979 [DN-0611]
- 39) 浅利 遥 他：麻酔と蘇生, 20(4), 255-266, 1984 [DN-0401]
- 40) 樋口 三郎 他：基礎と臨床, 18(5), 2041-2056, 1984 [DN-0424]
- 41) 黒沢 敏 他：基礎と臨床, 11(11), 3101-3120, 1977 [JP-H00393]
- 42) Z Jayyosi, et. al : Drug Metabolism and Disposition, 21(5), 939-945, 1993
- 43) 社内報告書(D197700163-02.00)
- 44) 社内報告書(D199403175-02.00)
- 45) Xiao, G. et al : Drug Metabolism and Disposition, 40(4), 779-787, 2012 [DN-01914]
- 46) Badolo, L. et al : European Journal of Pharmaceutical Sciences, 40(4), 282-288, 2010 [DN-01913]
- 47) 前田 佳代子 他：日本集中治療医学会雑誌 5, P322, 1998 [DN-01313]

X I . 文献

- 48) 社内報告書(DIR140139)
- 49) 福田 英臣 他：応用薬理, 14(3), 503-514, 1977 [JP-G05376]
- 50) 加藤 正道：北海道医学雑誌, 52(1), 59-62, 1977 [DN-0480]
- 51) 高木 徳一：応用薬理, 13(4), 525-538, 1977 [DN-0084]
- 52) 砂野 哲 他：日本薬理学雑誌, 73(6), 665-674, 1977 [JP-G5478]
- 53) 斉藤 知一：基礎と臨床, 11(11), 3065-3070, 1977 [JP-H00389]
- 54) 吉田 俊夫 他：基礎と臨床, 18(6), 2405-2417, 1984 [DN-0419]
- 55) 坂本 元子 他：基礎と臨床, 11(10), 2691-2722, 1977 [JP-06267]
- 56) 社内報告書(DIR090243)
- 57) 社内報告書(DIR080005)
- 58) 社内報告書(DIR080006)

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

本邦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、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

- ・麻酔時における悪性高熱症
- ・悪性症候群

【用法・用量】

- ・麻酔時における悪性高熱症

通常、ダントロレンナトリウム水和物として、初回量 1mg/kg を静脈内投与し、症状の改善が認められない場合には、1mg/kg ずつ静脈内に追加投与する。

なお、症状により適宜増減できるが、投与総量は 7mg/kg までとする。

- ・悪性症候群

通常、成人にはダントロレンナトリウム水和物として、初回量 40mg を静脈内投与し、症状の改善が認められない場合には、20mg ずつ追加投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1日総投与量は 200mg までとする。通常 7 日以内の投与とする。

<溶液調製法>

通常、1 バイアルに日局 注射用水 60mL を加え、振り混ぜ、溶液が澄明になったことを確認の後、使用する。

国名	アメリカ
製品名	Dantrium® Intravenous (dantrolene sodium for injection)
効能・効果	Dantrium Intravenous is indicated, along with appropriate supportive measures, for the management of the fulminant hypermetabolism of skeletal muscle characteristic of malignant hyperthermia crises in patients of all ages. Dantrium Intravenous should be administered by continuous rapid intravenous push as soon as the malignant hyperthermia reaction is recognized (i.e., tachycardia, tachypnea, central venous desaturation, hypercarbia, metabolic acidosis, skeletal muscle rigidity, increased utilization of anesthesia circuit carbon dioxide absorber, cyanosis and mottling of the skin, and, in many cases, fever). Dantrium Intravenous is also indicated preoperatively, and sometimes postoperatively, to prevent or attenuate the development of clinical and laboratory signs of malignant hyperthermia in individuals judged to be malignant hyperthermia susceptible.
用法・用量	As soon as the malignant hyperthermia reaction is recognized, all anesthetic agents should be discontinued; the administration of 100% oxygen is recommended. Dantrium Intravenous should be administered by continuous rapid intravenous push beginning at a minimum dose of 1 mg/kg, and continuing until symptoms subside or the maximum cumulative dose of 10 mg/kg has been reached. If the physiologic and metabolic abnormalities reappear, the regimen may be repeated. It is important to note that administration of Dantrium Intravenous should be continuous until symptoms subside. The effective dose to reverse the crisis is directly dependent upon the individual's degree of susceptibility to malignant hyperthermia, the amount and time of exposure to the triggering agent, and the time elapsed between onset of the crisis and initiation of treatment.
規格	Dantrium Intravenous (NDC 42023-123-06) is available in vials containing a sterile lyophilized mixture of 20 mg dantrolene sodium, 3000 mg mannitol, and sufficient sodium hydroxide to yield a pH of approximately 9.5 when reconstituted with 60 mL sterile water for injection USP (without a bacteriostatic agent).
会社名	JHP Pharmaceuticals, LLC Rochester, MI 48307
承認年月日	1979年9月19日

2013年9月現在

Par Sterile Products : Dantrium IV

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

X II. 参考資料

国名	イギリス
製品名	Dantrium Intravenous 20 mg
効能・効果	For the treatment of malignant hyperthermia
用法・用量	As soon as the malignant hyperthermia syndrome is recognised all anaesthetic agents should be discontinued. An initial Dantrium Intravenous dose of 1 mg/kg should be given rapidly into the vein. If the physiological and metabolic abnormalities persist or reappear, this dose may be repeated up to a cumulative dose of 10 mg/kg. Clinical experience to date has shown that the average dose of Dantrium Intravenous required to reverse the manifestations of malignant hyperthermia has been 2.5 mg/kg. If a relapse or recurrence occurs, Dantrium Intravenous should be re-administered at the last effective dose. Dantrium Intravenous is not recommended for use in children.
規格	Each vial contains 20 mg dantrolene sodium.
会社名	Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101CA Amsterdam ZO The Netherlands
承認年月日	1980年2月14日

The electronic Medicines Compendium (eMC) : Dantrium Intravenous

2014年9月現在

< <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1609> > (2015/6/24アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報 (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通りであり、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投与すること。〔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

該当資料なし

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)

2018年7月改訂

DNI110102ky(B)