

処方せん医薬品
 注意－医師等の処方せんにより
 使用すること

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

注射用ダントロレンナトリウム水和物

Dantrium® 20mg for Intravenous Injection

貯 法：遮光、室温保存
 使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

日本標準商品分類番号	
8 7 1 2 2 9	
承認番号	21800AMX10138
薬価収載	2006年 6 月
販売開始	1985年 9 月
再審査結果	2008年 2 月
効能追加	1994年 7 月
国際誕生	1974年 1 月

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1バイアル中）	添加物（1バイアル中）
日局 ダントロレンナトリウム水和物 20mg	D-マンニトール 適量、 pH調節剤

2. 製剤の性状

本剤は淡黄色及びだいたい色の多孔性の固体又は粉末で、用時溶解して用いる注射用製剤である。

容器：無色バイアル

本剤を日局 注射用水に溶解したときのpH及び浸透圧比は下表のとおりである。

含量/溶解液量	溶解液	pH	浸透圧比*
20mg/60mL	日局 注射用水	9.0～10.5	約1

※生理食塩液に対する比

【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。

【使用上の注意】

1. 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

○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。

(1) 重大な副作用

- 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、アナフィラキシー様症状 (0.1～5 %未満) : ショック、アナフィラキシー様症状 (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。

(2) 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		発疹等		
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	

5. 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。]

6. 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。]

7. 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。

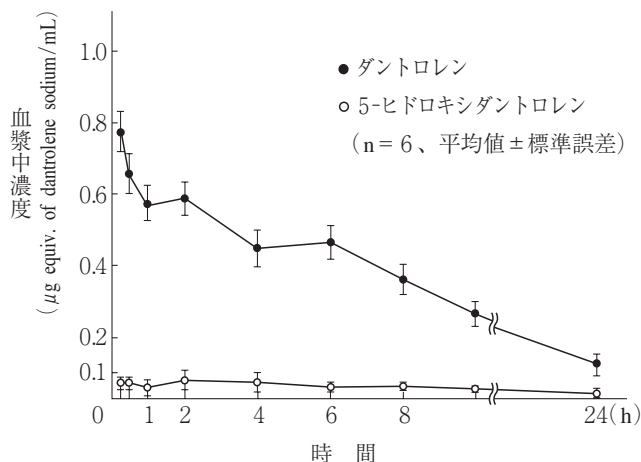
(2) 投与時 : 本剤は、溶解時 pH が高く (約 9.5)、血管外に漏出した場合に壊死、腫脹、発赤等を起こすおそれがあるので、静脈内投与に際しては溶液が血管外の組織へ漏れないよう厳重に注意すること。

(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。

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

健康成人に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、血漿中未変化体濃度は投与 15 分値で約 0.77 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 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¹⁾。



2. 代謝、排泄

健康成人に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、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 0.2% 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¹⁾。一方、¹⁴C-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、放射能は尿中に投与量の 51.6% (0～72 時間)、糞便中に 32.9% (0～120 時間) が排泄された²⁾。

【臨床成績】

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) 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 0.71 mg/kg、最高 6.3 mg/kg、平均 2.32 mg/kg であった。

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。

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³⁾。

【薬 効 薬 理】

1. 悪性高熱症

マウスのモルヒネによる挙尾反応を顕著に抑制し、協調運動には影響を与えず、自発運動を軽度抑制した。また、ハロタンによる悪性高熱症ブタ摘出骨格筋の収縮を抑制した⁴⁾。悪性高熱症の主な原因として、骨格筋細胞内に存在する筋小胞体からのカルシウムイオン遊離亢進が推定されている。一方、ダントロレンナトリウム水和物は骨格筋の興奮-収縮連関に作用し、筋小胞体からのカルシウムイオン遊離を抑制することが知られており、この作用によって悪性高熱症に対して効果を発揮するものと考えられる。

2.悪性症候群

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^{5) 6)}。

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⁷⁾。一方、マウスの培養神経芽細胞⁸⁾及びラットの脳シナプトソーム⁹⁾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¹⁰⁾及び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¹¹⁾。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し、体温上昇及び筋硬直を抑制する可能性も推定されている。

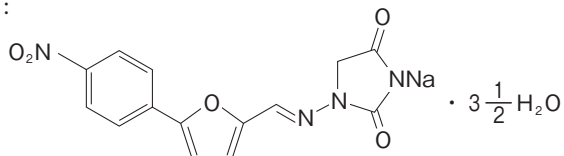
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダントロレンナトリウム水和物

(Dantrolene Sodium Hydrate)

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

構造式：



分子式：C₁₄H₉N₄NaO₅ · 3 $\frac{1}{2}$ H₂O

分子量：399.29

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。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。

【包 装】

5 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) 浅利 遥 他：麻酔と蘇生 **20**(4)：255, 1984 [DN-0401]
- 2) 社内報告書（健康成人・薬物動態）
(D199403175-02.00, 1976)
- 3) 山脇成人 他：基礎と臨床 **27**(3)：1045, 1993 [DN-0509]
- 4) 井田 昶 他：基礎と臨床 **18**(6)：2418, 1984 [DN-0418]
- 5) 小山 司 他：神経化学 **27**(1)：308, 1988 [DN-0205]
- 6) 小澤由紀子 他：基礎と臨床 **28**(8)：2349, 1994 [DN-0801]
- 7) Homma, I. et al.: Jpn. J. Physiol. **26**：53, 1976 [DN-0476]
- 8) 林 輝男 他：麻酔と蘇生 **29**：21, 1993 [DN-0797]
- 9) 加藤匡宏 他：麻酔と蘇生 **24**(4)：301, 1988 [DN-0203]
- 10) 加藤匡宏 他：麻酔と蘇生 **24**(3)：179, 1988 [SJA-00986]
- 11) 山脇成人 他：麻酔と蘇生 **23**：159, 1987 [DN-0004]

2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

31256KnG
DN031617Z01