

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

ダカルバジン注用 100

Dacarbazine Injection 100
注射用ダカルバジン

*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10040
薬価収載	2006年 6月
販売開始	1986年 1月
再審査結果	1994年 3月
効能追加	2013年 3月
警告設定	2013年 3月

【警 告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組 成・性 状】

1. 組成

ダカルバジン注用100は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

有効成分	ダカルバジン	100mg
添加物	日局D-マンニトール	50mg
	日局クエン酸水和物	

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
白色～微黄白色の多孔質の軽い塊	3.0～4.0	約0.4(生理食塩液に対する比) (本剤1瓶(100mg)を注射用水10mLに溶解)

【効 能・効 果】

悪性黒色腫
ホジキン病(ホジキンリンパ腫)
褐色細胞腫

【用 法・用 量】

1. 悪性黒色腫

通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

2. ホジキン病(ホジキンリンパ腫)

通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回 375mg/m²(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。これを2回繰り返し投与することを1コースとし、繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

3. 褐色細胞腫

通常成人では、シクロホスファミド水和物とピンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m²(体表面積)を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。これを1コースとし、繰り返し投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 注射液の調製法：ダカルバジン100mgに、日局注射用水10mLを加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。
2. 点滴静注する場合は遮光すること。〔8. 適用上の注意〕の項2)の(3)、3)の(4)参照〕
3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。
4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

【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) 肝障害又は腎障害のある患者〔障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 3) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 2) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 5) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献〔医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ダカルバジン(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))等〕等を熟読すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例(発現率78.7%)であった。主な副作用は嘔気312件(33.2%)、嘔吐290件(30.9%)、血管痛77件(8.2%)、肝機能障害57件(6.1%)、食欲不振48件(5.1%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) アナフィラキシーショック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。
- (2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、頻回に検査

を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- (3) **肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害**が報告されているので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT)上昇	Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇、血清総蛋白減少	
腎臓		BUN上昇、蛋白尿	
消化器	嘔吐、嘔気、食欲不振	下痢、胃痛	
精神神経系		ふらつき、口腔内しびれ感	顔面感覚異常
皮膚		脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹	光線過敏症
注射部位	血管痛	静脈炎	
循環器			高血圧、低血圧
その他		倦怠感、潮紅、頭痛、発熱	筋肉痛、インフルエンザ様症状

5. 高齢者への投与

高齢者では特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、肝機能障害の発現にも留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〔動物実験(ラット、ウサギ)の腹腔内投与で内臓奇形、化骨不全等の催奇形性が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

- 悪性黒色腫：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(使用経験が少ない)。
- ホジキン病(ホジキンリンパ腫)：低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。「2. 重要な基本的注意」の項(3)4)参照
- 褐色細胞腫：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(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

1) 投与経路

皮下、筋肉内投与はしないこと。

2) 投与时

- 静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- 本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。(遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。)¹²⁾

3) 調製時

- 本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。
- 本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。
- 溶解後速やかに使用すること。

- 溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液を用いる。

なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。

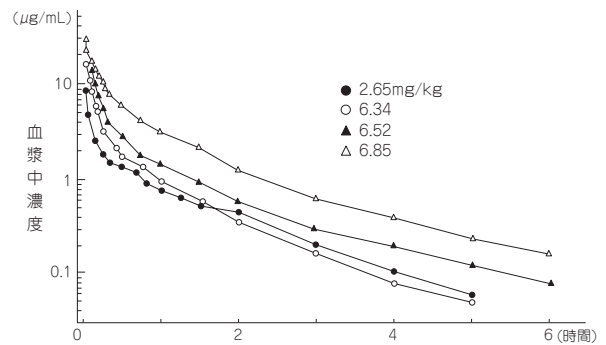
9. その他の注意

- 長期投与した患者に急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。
- 外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響(無精子症、無月経等)が認められたとの報告がある。³⁾⁴⁾
- マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。
- 外国において化学療法、放射線療法による治療を受けたホジキン病(ホジキンリンパ腫)患者の長期生存例に、固形癌が発生したとの報告がある。⁵⁾

【薬物動態】

1. 血中濃度(参考：ドイツでの試験成績)⁶⁾

癌患者4名に各々ダカルバジン2.65、6.34、6.52、6.85mg/kgを5日間連日急速静脈内投与し、各患者の5日間の経時的測定結果を平均した血漿中濃度推移は、下図のとおりである。また、更に2名の測定結果を追加して算出した薬物動態パラメータは、下表のとおりである。



薬物動態パラメータ

半減期(min)		Vd (L/kg)	CL (mL/min/kg)
T _{1/2α}	T _{1/2β}		
2.9	41.4	0.632	15.4

2. 分布

●体組織への分布(参考：マウスでのデータ)⁷⁾

正常マウスにダカルバジン-2-¹⁴C 50mg/kgを腹腔内投与した場合、15分後の放射能は、小腸>肝臓>腎臓>大腸>胃の順に高い分布を示し、24時間目にも放射能が残存した。尿中には15分後までに投与量の5.9%、24時間後までに91.7%の放射能が排泄された。

●蛋白結合率(参考：米国での試験成績)⁸⁾

添加濃度(µg/mL)	血漿蛋白結合率(%)
0.5~5	約20

3. 代謝(参考：米国での試験成績)⁷⁾

癌患者にダカルバジン-2-¹⁴C 250mg/m²を静脈内投与した場合の投与量に対する尿中代謝物の割合は、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド(AIC)(23.6%)のほか、ヒポキサンチン(3.7%)、キサンチン(1%)、尿酸(5.4%)、アデニン(5.3%)が認められた。

4. 排泄(参考：米国での試験成績)⁹⁾

癌患者3名にダカルバジン4.5mg/kgを静脈内投与した場合、24時間までに尿中に未変化体が投与量の22.2~23.0%、代謝物であるAICが14.9~28.6%(ダカルバジン換算)排泄された。

【臨床成績】

1. 悪性黒色腫¹⁰⁾¹¹⁾

承認時及び承認後の悪性黒色腫に対する臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は「固型がん化学療法直接効果判定基準」のPR以上を有効として算定した。(医薬品再審査資料, 1994年)

	症例数		有効率 (有効例/判定可能例)
	承認時	承認後	
単独	33	8	24.2% (8/33)
			33.3% (1/3)
併用	62	169	25.8% (16/62)
			29.4% (35/119)
合計	95	177	25.3% (24/95)
			29.5% (36/122)

2. ホジキン病(ホジキンリンパ腫)¹²⁾¹³⁾

本邦においてダカルバジンを含むC-MOPP/ABVd*交代療法の臨床試験報告があり、その成績は米国の大規模な無作為化比較試験によるMOPP/ABVD交代療法の成績を再現している。なお、ダカルバジンの投与量は、C-MOPP/ABVd交代療法が250mg/m²/日であるのに対して外国のMOPP/ABVD交代療法が375mg/m²/日であり、C-MOPP/ABVd交代療法では減量されている。

*: C-MOPP/ABVdのMに当たるメクロレタミンは、本邦で市販されていないことから、シクロホスファミド水和物を用いている。また、Bに当たるブレオマイシン塩酸塩は減量されている。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性^{14)~16)}

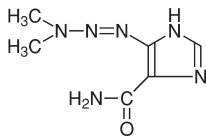
マウスによる実験で、B16メラノーマに対し延命効果を示し、またヌードマウス移植ヒトメラノーマSK-MEL-26、MeLa 3に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。マウス白血病L1210、P815、L5178、L4946に対しても延命効果を示し、固型腫瘍ではSarcoma180、Adenocarcinoma755、Lymphosarcoma P1798に対しても腫瘍縮小効果を認めた。L1210のMTX、6-MP、6-TG耐性株、P815の5-FU耐性株に対しても有効であった。

2. 作用機序¹⁷⁾

- 1) 生体内代謝で生じるジアゾメタンを介して、アルキル化作用により抗腫瘍効果を発現すると考えられている。
- 2) 細胞周期に対する影響では低濃度の場合はG₁期細胞、高濃度の場合はG₂期細胞にも作用する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ダカルバジン Dacarbazine
化学名: 5-(3, 3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide
略名: DTIC又はDIC
分子式: C₆H₁₀N₆O = 182.18
化学構造式:



性状: 白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
溶解性: 氷酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約204℃(分解)

分配係数: logP_{oct} = -0.20

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

ダカルバジン注用100:5瓶(褐色瓶)

【主要文献及び資料請求先】

〈主要文献〉

- 1) 河原昌美, 他: 臨床薬理, **32**, (1), 15, (2001)
- 2) Koriech O. M., et al.: Clinical Radiology, **32**, 53, (1981)
- 3) Kulkarni S. S., et al.: Am. J. Clin. Oncol., **20**, (4), 354, (1997)
- 4) Bonadonna G., et al.: Cancer, **36**, 252, (1975)
- 5) Bhatia S., et al.: N. Engl. J. Med., **334**, (12), 745, (1996)
- 6) Breithaupt H., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., **9**, 103, (1982)
- 7) Housholder G. E., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **179**, (2), 386, (1971)
- 8) Loo T. L., et al.: Cancer Res., **28**, 2448, (1968)
- 9) Skibba J. L., et al.: Biochemical Pharmacology, **19**, 2043, (1970)
- 10) DTIC研究グループ: 臨床皮膚科, **36**, (2), 183, (1982)
- 11) DTIC研究グループ: 癌と化学療法, **13**, (5), 1940, (1986)
- 12) Takenaka T., et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., **30**, (3), 146, (2000)
- 13) Canellos GP., et al.: N. Engl. J. Med., **327**, 1478, (1992)
- 14) 社内資料: 吾妻光彦, 他: DTICのメラノーマに対する抗腫瘍性
- 15) Montgomery J. A.: Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 125, (1976)
- 16) Venditti J. M.: Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 135, (1976)
- 17) Bono V. H.: Cancer Treatment Reports, **60**, (2), 141, (1976)

※〈資料請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

☎ 0120-982-001

FAX 03-6257-3633

※販 売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

※※製造販売

サンドファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

U04310