

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

## ダカルバジン注用 100

Dacarbazine Injection 100

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、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 瓶中 ダカルバジン 100mg 含有
一般名	和名：ダカルバジン 洋名：Dacarbazine
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18日（ダカルバジン注協和として 1987年2月9日〔輸入承認：1985年11月5日〕） 薬価基準収載年月日： 2006年6月9日（ダカルバジン注協和として 1985年12月17日） 発売年月日： 1986年1月7日（ダカルバジン注協和として）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical">https://www.sandoz.jp/medical</a>

本 IF は 2021 年 11 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

# 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>) 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、今後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・一部改変)

# 目 次

<p><b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1</p> <p>1. 開発の経緯 ..... 1</p> <p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2</p> <p><b>II. 名称に関する項目</b> ..... 3</p> <p>1. 販売名 ..... 3</p> <p>    (1) 和名 ..... 3</p> <p>    (2) 洋名 ..... 3</p> <p>    (3) 名称の由来 ..... 3</p> <p>2. 一般名 ..... 3</p> <p>    (1) 和名（命名法） ..... 3</p> <p>    (2) 洋名（命名法） ..... 3</p> <p>    (3) ステム ..... 3</p> <p>3. 構造式又は示性式 ..... 3</p> <p>4. 分子式及び分子量 ..... 3</p> <p>5. 化学名（命名法） ..... 3</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3</p> <p>7. CAS 登録番号 ..... 4</p> <p><b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 5</p> <p>1. 物理化学的性質 ..... 5</p> <p>    (1) 外観・性状 ..... 5</p> <p>    (2) 溶解性 ..... 5</p> <p>    (3) 吸湿性 ..... 5</p> <p>    (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ..... 5</p> <p>    (5) 酸塩基解離定数 ..... 5</p> <p>    (6) 分配係数 ..... 5</p> <p>    (7) その他の主な示性値 ..... 5</p> <p>2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 6</p> <p>3. 有効成分の確認試験法 ..... 7</p> <p>4. 有効成分の定量法 ..... 7</p> <p><b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 8</p> <p>1. 剤形 ..... 8</p> <p>    (1) 剤形の区別、外観及び性状 ..... 8</p> <p>    (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 ..... 8</p> <p>    (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 ..... 8</p> <p>2. 製剤の組成 ..... 8</p> <p>    (1) 有効成分（活性成分）の含量 ..... 8</p> <p>    (2) 添加物 ..... 8</p> <p>    (3) 電解質の濃度 ..... 8</p> <p>    (4) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 8</p> <p>    (5) その他 ..... 8</p> <p>3. 注射剤の調製法 ..... 8</p> <p>4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 8</p> <p>5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 9</p> <p>6. 溶解後の安定性 ..... 9</p> <p>7. 他剤との配合変化（物理化学的变化） ..... 14</p> <p>8. 生物学的試験法 ..... 14</p> <p>9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 14</p> <p>10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 15</p> <p>11. 力価 ..... 15</p> <p>12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 15</p>	<p>13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 15</p> <p>14. その他 ..... 15</p> <p><b>V. 治療に関する項目</b> ..... 16</p> <p>1. 効能又は効果 ..... 16</p> <p>2. 用法及び用量 ..... 16</p> <p>3. 臨床成績 ..... 17</p> <p>    (1) 臨床データパッケージ ..... 17</p> <p>    (2) 臨床効果 ..... 17</p> <p>    (3) 臨床薬理試験 ..... 20</p> <p>    (4) 探索的試験 ..... 20</p> <p>    (5) 検証的試験 ..... 20</p> <p>    (6) 治療的使用 ..... 20</p> <p><b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 21</p> <p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 21</p> <p>2. 薬理作用 ..... 21</p> <p>    (1) 作用部位・作用機序 ..... 21</p> <p>    (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 22</p> <p>    (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 24</p> <p><b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 25</p> <p>1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 25</p> <p>    (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 25</p> <p>    (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 25</p> <p>    (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 25</p> <p>    (4) 中毒域 ..... 26</p> <p>    (5) 食事・併用薬の影響 ..... 26</p> <p>    (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 ..... 26</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ ..... 26</p> <p>    (1) 解析方法 ..... 26</p> <p>    (2) 吸収速度定数 ..... 26</p> <p>    (3) バイオアベイラビリティ ..... 26</p> <p>    (4) 消失速度定数 ..... 26</p> <p>    (5) クリアランス ..... 26</p> <p>    (6) 分布容積 ..... 26</p> <p>    (7) 血漿蛋白結合率 ..... 27</p> <p>3. 吸収 ..... 27</p> <p>4. 分布 ..... 27</p> <p>    (1) 血液－脳関門通過性 ..... 27</p> <p>    (2) 血液－胎盤関門通過性 ..... 27</p> <p>    (3) 乳汁への移行性 ..... 27</p> <p>    (4) 髄液への移行性 ..... 27</p> <p>    (5) その他の組織への移行性 ..... 27</p> <p>5. 代謝 ..... 27</p> <p>    (1) 代謝部位及び代謝経路 ..... 27</p> <p>    (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ..... 28</p> <p>    (3) 初回通過効果の有無及びその割合 ..... 28</p> <p>    (4) 代謝物の活性の有無及び比率 ..... 28</p> <p>    (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ..... 29</p>
---	--

# 目 次

6. 排泄	29	X. 管理的事項に関する項目	45
(1) 排泄部位及び経路	29	1. 規制区分	45
(2) 排泄率	29	2. 有効期間又は使用期限	45
(3) 排泄速度	29	3. 貯法・保存条件	45
7. トランスポーターに関する情報	29	4. 薬剤取扱い上の注意点	45
8. 透析等による除去率	29	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	45
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>30</b>	(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）	45
1. 警告内容とその理由	30	(3) 調剤時の留意点について	45
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30	5. 承認条件等	45
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	30	6. 包装	45
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	30	7. 容器の材質	45
5. 慎重投与内容とその理由	30	8. 同一成分・同効薬	46
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	31	9. 国際誕生日	46
7. 相互作用	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
(1) 併用禁忌とその理由	31	11. 薬価基準収載年月日	46
(2) 併用注意とその理由	31	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	46
8. 副作用	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46
(1) 副作用の概要	31	14. 再審査期間	46
(2) 重大な副作用と初期症状	32	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
(3) その他の副作用	32	16. 各種コード	47
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	33	17. 保険給付上の注意	47
(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	36	<b>X I. 文献</b>	<b>48</b>
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	37	1. 引用文献	48
9. 高齢者への投与	37	2. その他の参考文献	48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37	<b>X II. 参考資料</b>	<b>49</b>
11. 小児等への投与	38	1. 主な外国での発売状況	49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38	2. 海外における臨床支援情報	50
13. 過量投与	38	<b>X III. 備考</b>	<b>52</b>
14. 適用上の注意	38	その他の関連資料	52
15. その他の注意	39		
16. その他	39		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>40</b>		
1. 薬理試験	40		
(1) 薬効薬理試験	40		
(2) 副次的薬理試験	40		
(3) 安全性薬理試験	40		
(4) その他の薬理試験	43		
2. 毒性試験	43		
(1) 単回投与毒性試験	43		
(2) 反復投与毒性試験	43		
(3) 生殖発生毒性試験	44		
(4) その他の特殊毒性	44		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ダカルバジンは、アメリカの Southern Research Institute で合成、National Cancer Institute で薬効評価され、Dome Laboratories Division, Miles Laboratories 社により申請が行われ、1975 年に FDA の承認を受けた悪性黒色腫の治療に有効な薬剤である。

本邦においては 1977 年から厚生省がん研究助成金による悪性黒色腫の治療に関する研究班〔「メラノーマ進行期における新しい治療法の研究」主任研究員：国立がんセンター・石原和之（当時）〕によってダカルバジン注（100mg/バイアル）の臨床研究が実施され、その有用性が国内でも確認されたことから、1985 年 11 月に輸入承認を取得し、1986 年 1 月に販売を開始した。

一方、本邦におけるホジキン病に対する代表的な標準的化学療法は、C-MOPP（シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン）療法、ABVD（アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）療法あるいは C-MOPP/ABVD 交代療法であるが、従来 D にあたるダカルバジンの効能・効果は承認されておらず、保険医療上の問題が生じていた。このため、関連学会等から厚生労働省（当時 厚生省）へ要望書が提出され、厚生省からの要請を受けた弊社では調査を実施した。その結果、〔①厚生省がん研究助成金による「固形癌の集学的治療の研究」班の臨床試験実施機構である JCOG（Japan Clinical Oncology Group）により C-MOPP/ABVD\*交代療法の臨床成績に関する論文が公表されている。②外国（アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ等）では既に当該効能・効果が承認されている。③国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠になり得る論文と国際機関で評価されたガイドラインが存在する。〕等を確認した。この調査結果から弊社では、本療法が「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（1999 年 2 月研第 4 号及び医薬審第 104 号）」の条件に準じ医学薬学上公知であると判断し、ダカルバジン注用 100 のホジキン病に対する効能・効果の追加に係る申請を行い、2002 年 3 月 28 日承認された。

また、CVD（シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及び本剤併用投与）療法は悪性褐色細胞腫に有効な化学療法として 1985 年に報告された。現在では、海外及び診療ガイドラインにおいて、手術不能な悪性褐色細胞腫の緩和的治療の選択肢の一つとされている。また、国内においては、海外で実施された臨床研究と同様の用法・用量で用いられ、腫瘍縮小や症状緩和等の有効性が報告されている。このことから、2012 年 10 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において評価された結果、本剤を含む CVD 療法の褐色細胞腫における有用性は医学薬学上公知であるとして、効能・効果の一部変更承認の申請を行い、2013 年 3 月に承認を取得した。

2021 年 11 月に製造販売承認がサンドファーマ株式会社に承継された。

\*：JCOG の C-MOPP/ABVD 交代療法におけるダカルバジンの一回投与量は  $250\text{mg}/\text{m}^2$  であり、ABVD 療法における国際的な一回投与量（ $375\text{mg}/\text{m}^2$ ）と異なるため、ダカルバジンの“D”には小文字の“d”を用いている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 悪性黒色腫、ホジキン病（ホジキンリンパ腫）に対して国際的にその有用性が認められている。
- (2) 悪性黒色腫のリンパ節転移例、肺転移例にも有効性を示す。（V.3. 参照）
- (3) 本剤を用いたホジキン病（ホジキンリンパ腫）に対する多剤併用化学療法（ABVD\*療法 C-MOPP\*\*/ABVd 交代療法）により、高い CR（Complete Response）率と生存率の向上が得られている。（V.3. 参照）

\*A : Adriamycin, B : Bleomycin, V : Vinblastine, D(d) : Dacarbazine

\*\*C-M : Cyclophosphamide, O : Vincristine, P : Procarbazine, P : Prednisone

- (4) 本剤を用いた褐色細胞腫に対する多剤併用化学療法（CVD 療法）により、症状の緩和や腫瘍縮小効果が認められている。（V.3. 参照）
- (5) 副作用（VIII.8. 参照）

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）また、重大な副作用としてアナフィラキシーショック、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、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。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ダカルバジン注用 100

(2) 洋名

Dacarbazine Injection 100

(3) 名称の由来

化学名「5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide」を基に命名された一般名「ダカルバジン」に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダカルバジン（JAN）

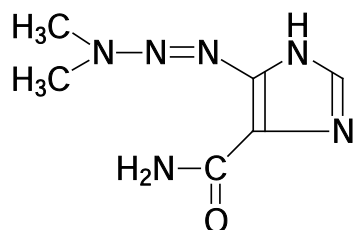
(2) 洋名（命名法）

Dacarbazine（JAN, INN）

(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>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O

分子量：182.18

### 5. 化学名（命名法）

5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：DTIC 又は DIC

開発時治験番号：NSC-45388



7. CAS 登録番号

4342-03-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 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。

##### 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶かすに必要な溶媒量 (mL)	日局表現
氷 酢 酸	5	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	80	やや溶けにくい
ジメチルホルムアミド	400	溶けにくい
メタノール	600	溶けにくい
プロピレングリコール	650	溶けにくい
水	2,500	極めて溶けにくい
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
<i>n</i> -ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない
0.01mol/L 塩酸	85	やや溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	40	やや溶けにくい
0.01mol/L 水酸化ナトリウム液	500	溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液	90	やや溶けにくい
10%クエン酸溶液	20	やや溶けやすい
1mol/L 酢酸	40	やや溶けにくい

##### (3) 吸湿性

30℃における吸湿平衡の測定結果で吸湿性を示さないことが確認されている。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 204℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.42 (pH 滴定法)

##### (6) 分配係数

logP<sub>oct</sub>=-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

##### (7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (0.1mol/L 塩酸溶液 1→100,000)

λ max=224, 275, 323nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

● 粉末状態の安定性

1. 苛酷試験

気密状態（褐色ガラス瓶、密栓）で 40℃=6 ヶ月間で保存し、試験を行った結果安定であった。開放状態（褐色ガラス瓶、開放）で 30℃, 80%RH で 6 ヶ月間保存した場合も安定であった。また、気密状態（褐色ガラス瓶、密栓）の曝光条件下では、キセノンランプ下（約 120,000 lx）5 日間保存した場合わずかに着色がみられたが気密状態（褐色ガラス瓶、密栓）の室内散光下（約 1,000 lx）6 ヶ月間保存したものは安定であった。

2. 長期保存試験

気密状態（褐色ガラス瓶、密栓）で 5℃=30 ヶ月間、15℃=12 ヶ月間保存し、試験を行った結果いずれも安定であった。

3. 加速試験

気密状態（褐色ガラス瓶、密栓）で室温=12 ヶ月間保存し、試験を行った結果安定であった。

● 水溶液の安定性

本品の各種 pH 溶液を用意し、条件を変えた 3 種類の試験を行い pH、光、温度の影響を検討した。

- ・ 褐色アンプルに入れ、25℃, 24 時間保存した試験では、酸性側でわずかに含量の低下が認められ、薄層クロマトグラフィーにおいても分解物の 2-アザヒポキサンチンが認められた。
- ・ 褐色アンプルに入れ、40℃, 24 時間保存した試験では、わずかながら外観変化（着色）が認められ、含量は低下し、分解物の 2-アザヒポキサンチンが認められた。なお、分解は酸性側で顕著であった。
- ・ 無色透明のアンプルに入れ、25℃、室内散光下（1,000 lx）、24 時間保存した試験では、酸性側において含量低下が認められ、分解物の 2-アザヒポキサンチンが認められた。

安定性試験の条件

		保存条件		保存状態	保存期間
粉末状態の安定性	苛酷試験	加温	40℃ (※2)	瓶気密 (※8)	0, 1, 3, 6 ヶ月
		加湿	30℃,80%RH (※3)	瓶開放 (※9)	0, 1, 3, 6 ヶ月
		曝光	室内散光 (※4)	瓶気密 (※10)	0, 1, 2, 3 ヶ月
	キセノンランプ (※5)		〃	0, 1, 3, 5 日	
	長期保存試験	冷所	5℃ (※6)	瓶気密 (※8)	0, 6, 12, 18, 24, 30 ヶ月
			15℃ (※2)	〃	0, 3, 6, 12 ヶ月
加速試験	室温	室温 (※7)	〃	0, 3, 6, 12 ヶ月	
水溶液 (※1) の安定性		25℃ (※2)	アンプル (※11)	0, 8, 16, 24 時間	
		40℃ (※2)	〃	0, 8, 16, 24 時間	
		室内散光 (※4)	アンプル (※12)	0, 8, 16, 24 時間	

(※1) 本品に pH2.5~8 の緩衝液を加えて、それぞれ pH2.5, 4, 6 及び 8 の溶液又は懸濁液 (10mg/mL) をつくる (本品は水に溶けにくく、特にアルカリ側では溶けないので、pH4, 6 及び 8 は懸濁状態で試験した)。

pH2.5~8 の緩衝液：0.2mol/L クエン酸液及び 0.4mol/L リン酸二ナトリウム液適当量を取り、混合し、それぞれ pH2.5, 4, 6 及び 8 に調製する。

(※2) 恒温器中に保存

(※3) 恒温恒湿器中に保存

(※4) 25℃の恒温室で蛍光灯下（約 1,000 lx）に保存

(※5) キセノンフェードメーターを使用して曝光（約 120,000 lx）

(※6) 冷室に保存

(※7) 室温保存室の条件（温度：7.3~29.7℃ 湿度：41~91%RH）

(※8) 褐色のガラス瓶に入れ、密栓して保存

(※9) 褐色のガラス瓶に入れ、ふたをしないで保存

(※10) 無色透明のガラス瓶に入れ、密栓して保存

(※11) 褐色のアンプルに入れ、溶封して保存

(※12) 無色のアンプルに入れ、溶封して保存

**3. 有効成分の確認試験法**

- (1) 呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

**4. 有効成分の定量法**

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤（凍結乾燥製剤）

性状：白色～微黄白色の多孔質の軽い塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

規格 pH 域：3.0～4.0〔本剤 1 瓶（100mg）を注射用水 10mL に溶解〕

浸透圧比：約 0.4〔本剤 1 瓶（100mg）を注射用水 10mL に溶解時の生理食塩液に対する比〕

(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 瓶中にダカルバジン 100mg を含有する。

(2) 添加物

1 瓶中に日局 D-マンニトール 50mg、日局クエン酸水和物を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

溶解方法：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。

希釈方法：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。

※参考として、「XII. 1. 主な外国での販売状況」の項目に〔2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）に対する主な外国の添付文書の「使用方法」に関する記載〕を掲載。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### 1. 苛酷試験

40℃、6 ヶ月間保存し、試験を行った結果、外観変化（着色）及び 4～5%の含量低下が認められ、薄層クロマトグラフィーにおいて、分解物の 2-アザヒポキサンチンの Rf 値と一致する位置にスポットが認められた。また、室内散光下（約 1,000 lx）3 ヶ月間及びキセノンランプ下（120,000 lx）3 日間保存した試験では、室内散光下に保存したものには変化が認められなかったが、キセノンランプ下に保存したものは、着色及び分解物の 2-アザヒポキサンチンのスポットが認められた。

#### 2. 長期保存試験

15℃、42 ヶ月保存した試験結果では、変化が認められず安定であった。

#### 3. 加速試験

室温（7.3～30.4℃）で 30 ヶ月間保存した試験では、外観、含量等にほとんど変化はなかったが、24 ヶ月目以降に分解物の 2-アザヒポキサンチンのスポットが検出された。

#### 保存安定性試験の条件

保存条件		保存状態	保存期間	
苛酷試験	加温	40℃ (※1)	褐色瓶、密封（個装）	0, 1, 3, 6 ヶ月
	曝光	室内散光 (※2)	〃	0, 1, 2, 3 ヶ月
		キセノンランプ (※3)	〃	0, 1, 3, 5 日
長期保存試験	冷所	15℃ (※1)	〃	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ヶ月
加速試験	室温	室温 (※4)	〃	0, 6, 12, 18, 24, 30 ヶ月

(※1) 恒温恒湿器中に保存

(※2) 25℃の恒温室で蛍光灯下（約 1,000 lx）に保存

(※3) キセノンフェードメーターを使用して曝光（約 120,000 lx）

(※4) 室温保存室の条件（温度：7.3～30.4℃ 湿度：36～95%RH）

### 6. 溶解後の安定性

本剤は光、熱に不安定であることから、容器は褐色瓶を用いて冷所保存を指定している。溶解後は特に分解が促進される傾向にあり、また、光分解による生成物質が投与時の血管痛の原因となっていることを示唆する報告<sup>1,2)</sup>もあることから、溶解、希釈、投与に際し、添付文書等で以下の情報提供・注意喚起を行っている。

#### 〈用法及び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。[「VIII. 14. 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。

#### 適用上の注意

##### 2) 投与時

- (3) 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。<sup>1,2)</sup>)

##### 3) 調製時

- (3) 溶解後速やかに使用すること。
- (4) 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。

## ● 安定性試験結果

## ①ダカルバジン注用 100 の溶解後の安定性試験

注射用水で溶解後、室温 (23 ± 2℃) 1,000 lx 下における透明ガラス瓶及び褐色ガラス瓶で 24 時間保存した試験では、ダカルバジンの濃度がそれぞれ 95.7%及び 97.2%であり、外観変化はそれぞれ 12 時間、24 時間後に認められた。また、冷所 (5℃) 1,000 lx においても透明ガラス瓶で保存したものは、24 時間で外観変化を示したが褐色ガラス瓶で保存したものは外観変化を認めなかった。

● 溶解条件：ダカルバジン注用 100mg/注射用水 10mL

光照射条件：約 1,000 lx

温度	容器	測定項目	n	採取時間 (h)						
				Initial	3	6	9	12	24	
室温 (23± 2℃)	透明瓶	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微帯赤色澄明	淡赤色澄明	
		pH	3	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.6	
		吸光度	430nm	2	0.011	—	—	—	—	0.024
			500nm	2	0.002	—	—	—	—	0.031
	残存率 (%)	3	100.0	100.1	98.9	99.9	97.5	95.7		
	褐色瓶	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微帯赤色澄明	
		pH	3	3.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	
		吸光度	430nm	2	0.011	—	—	—	—	0.020
			500nm	2	0.002	—	—	—	—	0.024
		残存率 (%)	3	100.0	99.8	98.9	98.3	97.7	97.2	
冷所 (5℃)		透明瓶	外観	3	無色澄明	—	—	—	無色澄明	微帯赤色澄明
	pH		3	3.5	—	—	—	3.6	3.6	
	吸光度		430nm	2	0.012	—	—	—	—	0.017
			500nm	2	0.002	—	—	—	—	0.017
	残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	99.9	100.2		
	褐色瓶	外観	3	無色澄明	—	—	—	無色澄明	無色澄明	
		pH	3	3.5	—	—	—	3.6	3.6	
		吸光度	430nm	2	0.011	—	—	—	—	0.012
			500nm	2	0.002	—	—	—	—	0.004
		残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	100.1	99.2	

—：測定せず

## ②ダカルバジン注用 100 の希釈後の安定性試験成績

注射用水で溶解後、更に生理食塩液又は 5%ブドウ糖液の輸液バックに注入して希釈し、室温 (23 ± 2℃) 及び冷所 (5℃) 下で、それぞれ 1,000 lx の曝光及びアルミホイルによる遮光を施しダカルバジンの熱及び光に対する安定性を検討した。

生理食塩液で希釈し、室温で 12 時間曝光及び遮光して保存した条件では、ダカルバジンの残存率がそれぞれ 95.2%及び 97.5%であった。一方、冷所で 24 時間曝光及び遮光した条件では残存率がそれぞれ 89.6%及び 99.2%であり、光による含量低下が認められた。また、冷所保存でも曝光したものは 24 時間で外観変化も認められている。

なお、5%ブドウ糖液で希釈した場合も同程度の変化を示していることから、本剤を希釈する場合には生理食塩液と 5%ブドウ糖液のどちらを選択しても安定性の面で大きな差はないと思われる。

これらの試験結果から、本剤の溶解・希釈後は遮光することが望ましく、調製後速やかに使用すべき薬剤であることが伺われる。また、海外の添付文書には調製後の保存に関して「4℃で 24 時間、室内で 8 時間まで」と記載されている。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1) 生理食塩液による希釈時

● 希釈条件：ダカルバジン注用 100mg/注射用水 10mL/生理食塩液 250mL

◆ 保存条件：室温 (23 ± 2°C) 1,000 lx 輸液バック曝光 (透明) 及び輸液バック遮光 (アルミホイル)

	測定項目	n	採取時間 (h)								
			Initial	0.5	1	2	3	6	8	12	
曝光	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	0.001
	残存率 (%)	3	100.0	98.9	98.8	98.9	97.0	96.9	96.2	95.2	
遮光	外観	3	無色澄明	—	—	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3	3.7	—	—	—	3.7	3.7	3.7	3.7	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	0.001
	残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	98.7	98.5	98.2	97.5	

◆ 保存条件：冷所 (5°C) 1,000 lx 輸液バック曝光 (透明) 及び輸液バック遮光 (アルミホイル)

	測定項目	n	採取時間 (h)								
			Initial	1	2	3	6	8	12	24	
曝光	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	淡赤色澄明	
	pH	3	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.004
		500nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	0.019
	残存率 (%)	3	100.0	98.0	97.7	97.1	96.5	95.3	94.5	89.6	
遮光	外観	3	無色澄明	—	—	—	—	—	無色澄明	無色澄明	
	pH	3	3.7	—	—	—	—	—	3.7	3.7	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	0.001
	残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	—	—	99.7	99.2	

—：測定せず

##### 2) 5%ブドウ糖液による希釈時

● 希釈条件：ダカルバジン注用 100mg/注射用水 10mL/5%ブドウ糖液 250mL

◆ 保存条件：室温 (23 ± 2°C) 1,000 lx、輸液バック曝光 (透明) 及び輸液バック遮光 (アルミホイル)

	測定項目	n	採取時間 (h)								
			Initial	0.5	1	2	3	6	8	12	
曝光	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
	残存率 (%)	3	100.0	98.4	98.8	98.8	98.1	96.3	95.2	94.7	
遮光	外観	3	無色澄明	—	—	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3	3.8	—	—	—	3.8	3.8	3.8	3.8	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.002
		500nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001
	残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	98.7	98.9	97.9	98.2	



## ◆ 保存条件：冷所（5℃）1,000 lx、輸液バック曝光（透明）及び輸液バック遮光（アルミホイル）

	測定項目	n	採取時間 (h)									
			Initial	1	2	3	6	8	12	24		
曝光	外観	3	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	淡赤色澄明	
	pH	3	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
	吸光度	430nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	—	0.003
	残存率 (%)	3	100.0	98.8	99.0	98.7	97.2	95.9	95.5	89.6		
遮光	外観	3	無色澄明	—	—	—	—	—	無色澄明	無色澄明		
	pH	3	3.8	—	—	—	—	—	3.8	3.8		
	吸光度	430nm	2	0.000	—	—	—	—	—	—	0.001	
		500nm	2	0.001	—	—	—	—	—	—	0.001	
	残存率 (%)	3	100.0	—	—	—	—	—	99.6	100.5		

—：測定せず

## ③希釈調製した薬液の滴下時の安定性

臨床での使用実態を想定し、室温（23 ± 2℃）1,000 lx 下において、輸液セットを用いて希釈した薬液が 15 分、30 分、60 分あるいは 120 分で滴下が終了するよう調製し、補集したそれぞれ薬液中のダカルバジンの残存率を測定した。輸液バッグの遮光器材にはアルミホイルを用いた。なお、輸液セット（ライン）は遮光せずに曝光下で行った。

また、投薬操作に影響しない程度に照明を落とした環境（日中、比較的明るい病室で窓及びベッド回りの光を透過するカーテンを引き、照明を消した状態）での薬剤投与を考慮し、室温、200 lx における安定性試験も追加して行った。

いずれの試験においても 120 分までは試験開始前に比べ変化はなかった。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1) 輸液バックをアルミホイルで遮光（滴下時）

● 希釈条件：ダカルバジン注用 100mg/注射用水 10mL + ①生理食塩液 250mL or ②5% ブドウ糖液 250mL

◆ 保存条件：室温（23 ± 2°C）1,000 lx、輸液バックのみアルミホイル遮光

希 釈 液	No	測定項目	薬液滴下時間 (min.)							
			15		30		60		120	
			Initial	End	Initial	End	Initial	End	Initial	End
①生理食塩液	1	実際の滴下時間		19'24		31'03		56'58		109'55
		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		吸光度 430nm	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.001
		500nm	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
		残存率 (%)	100.0	99.6	100.0	96.7	100.0	99.8	100.0	101.3
	2	実際の滴下時間		15'12		29'17		56'36		124'55
		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		吸光度 430nm	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.001
500nm		0.000	0.001	0.000	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	
残存率 (%)		100.0	99.2	100.0	99.1	100.0	98.6	100.0	100.4	
②5%ブドウ糖液	1	実際の滴下時間		11'59		27'20		58'37		121'32
		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
		吸光度 430nm	0.000	0.000	-0.001	-0.001	0.000	0.000	0.001	0.001
		500nm	0.001	0.000	-0.001	-0.001	0.000	-0.001	0.001	0.000
		残存率 (%)	100.0	101.3	100.0	98.7	100.0	99.2	100.0	98.8
	2	実際の滴下時間		14'47		27'58		59'20		121'52
		外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
		吸光度 430nm	0.001	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.001	0.001
500nm		0.000	0.000	-0.001	-0.002	-0.001	-0.001	0.000	0.001	
残存率 (%)		100.0	100.7	100.0	101.1	100.0	99.5	100.0	98.7	

##### 2) 室温、低い光量（200 lx）下での安定性

● 希釈条件：ダカルバジン注用 100mg/注射用水 10mL + ①生理食塩液 250mL or ②5% ブドウ糖液 250mL

◆ 保存条件：室温（23 ± 2°C）200 lx

希 釈 液	測定項目	n	薬液滴下時間 (min.)					
			Initial	15	30	60	120	
①生理食塩液	外観	2	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	2	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.000	—	—	—	-0.001
	残存率 (%)	2	100.0	100.3	100.2	99.6	100.3	
②5%ブドウ糖液	外観	2	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	2	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
	吸光度	430nm	2	0.001	—	—	—	0.001
		500nm	2	0.001	—	—	—	0.000
	残存率 (%)	2	100.0	99.4	98.7	98.9	99.3	

—：測定せず

- 参考 [本剤 1 瓶 (100mg) を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 10mL で直接溶解した時の安定性]  
(1985 年 5 月取得データ)

溶解液	保存条件	測定項目	保存時間									
			Initial	1hr	3hr	6hr	24hr	48hr	72hr	5 日	7 日	
生理食塩液 10mL	室温 (25°C) 褐色瓶遮光	外観	無色 澄明	—	—	—	—	微赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明
		pH	3.45	3.45	3.45	3.46	3.48	3.48	3.48	3.49	3.53	
		残存率 (%)	100	100.5	100.2	99.7	97.8	95.2	91.3	86.9	84.0	
	室温 (25°C) 無色透明瓶 曝光 (1,000 lx)	外観	無色 澄明	—	—	—	—	微黄 赤色	淡黄 赤色	淡黄 赤色	黄赤色	黄赤色
		pH	3.45	3.45	3.47	3.48	3.47	3.47	3.50	3.49	3.50	
		残存率 (%)	100	95.1	93.3	101.6	106.5	95.2	98.7	92.1	84.0	
5%ブドウ糖 注射液 10mL	室温 (25°C) 褐色瓶遮光	外観	無色 澄明	—	—	—	—	微赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明	淡赤色 澄明
		pH	3.53	3.54	3.54	3.54	3.56	3.56	3.56	3.60	3.62	
		残存率 (%)	100	99.0	99.4	97.6	98.7	95.9	91.7	87.0	83.8	
	室温 (25°C) 無色透明瓶 曝光 (1,000 lx)	外観	無色 澄明	—	—	—	—	微黄 赤色	淡黄 赤色	淡黄 赤色	黄赤色	黄赤色
		pH	3.55	3.55	3.55	3.56	3.54	3.56	3.57	3.60	3.60	
		残存率 (%)	100	100.7	100.9	100.3	92.3	91.9	88.3	79.5	81.1	

— : 配合直後に比べ変化なし

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤は水に対する溶解性が低いことから、他剤と混合すると結晶が析出しやすく、配合変化の多い薬剤といえる。したがって、添付文書等で以下のとおり情報提供・注意喚起を行っている。

### 適用上の注意

#### 3) 調製時

- (1) 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。
- (2) 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。

### 〔解説〕

\* : ホジキン病 (ホジキンリンパ腫) 適応追加時に行った配合変化試験において、ダカルバジン注用 100 1 瓶を注射用水 10mL に溶解したものとヘパリン又はヒドロコルチゾンコハク酸エステルを配合した場合、いずれも混合直後から白色の析出物が認められた。

※各種薬剤との配合変化を検討した詳細データは「XIII.備考」の〈附表〉〔配合変化試験成績〕をご参照ください。

## 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) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

---

## 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

製造工程由来：5-アミノイミダゾール-4-カルボキサイド

苛酷条件由来（分解物）：2-アザヒポキサンチン

5-ジアゾイミダゾール-4-カルボキサミド（光により生成する発痛物質であることを示唆する報告がある）<sup>1,2)</sup>

### 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

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

悪性黒色腫

ホジキン病（ホジキンリンパ腫）

褐色細胞腫

### 2. 用法及び用量

#### 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/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。

これを2回繰り返すことを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ビ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/m<sup>2</sup>(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。〔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 $\alpha$ 遮断薬等を投与すること。

#### 〔解説〕

1. 本剤の溶解液は光や熱に不安定であることから、光に対する安定性を確保するため容器には遮光瓶を用いている。しかしながら、調製後無色透明なシリンジ内に薬液を移して遮光せずに長時間保存した場合、著しく品質が低下する。
2. 投与時：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。<sup>1,2)</sup>  
調製時：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。
3. 本剤には骨髄機能抑制等の重篤な症状に繋がる副作用があり、適切な処置等により回復を待たなければ化学療法を継続することは困難である。
4. 褐色細胞腫患者において、CVD 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、CVD 療法開始前に $\alpha$ 遮断薬等を投与することが必要であるため追記した (2013年3月追記)。

### 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. 悪性黒色腫<sup>3,4)</sup>

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	承認時	33	24.2% (8/33)
	承認後	8	33.3% (1/3)
併 用	承認時	62	25.8% (16/62)
	承認後	169	29.4% (35/119)
合 計	承認時	95	25.3% (24/95)
	承認後	177	29.5% (36/122)

3)DTIC 研究グループ：臨床皮膚科, 36, (2), 183, (1982)

4)DTIC 研究グループ：癌と化学療法, 13, (5), 1940, (1986)

##### 2. ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)<sup>5,6)</sup>

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/m<sup>2</sup>/日であるのに対して外国の MOPP/ABVD 交代療法が 375mg/m<sup>2</sup>/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。

5)Takenaka,T,et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 30, (3), 146, (2000)

6)Canellos, G. P., et al. : N. Engl. J. Med., 327, (21), 1478, (1992)

#### <参考：上記の補足データ>

##### 1. 悪性黒色腫<sup>3,4)</sup>

本剤の臨床試験は、全国 19 施設において悪性黒色腫 199 症例を対象とし、詳細に実施された。199 例中、単独投与群は 52 例、併用投与群は 147 例であった。

##### 1) 奏効度

固型がん化学療法直接効果判定基準に基づき奏効度を判定した。

199 症例中、判定可能症例は 95 例であり、奏効率は単独投与群 24.2% (8/33)、併用投与群 25.8% (16/62)であった。

投与方法	症例数	判定可能例	奏 効 度				奏効率 (%)
			CR	PR	NC	PD	
単 独	52	33	2	6	21	4	24.2
併 用	147	62	1	15	29	17	25.8
合 計	199	95	3	21	50	21	25.3

併用投与群では、硫酸ビンクリスチン、塩酸ニムスチンとの 3 剤併用例が 111 例と多く、その奏効度は 37.5% (15/40)であった。

2) 1日投与量別効果

1日投与量 (mg)	症例数	判定 可能例	奏 効 度				奏効率 (%)
			CR	PR	NC	PD	
≤100	139	65	2	11	35	17	20.0
101~200	59	29	1	9	15	4	34.5

1日 200mg 以上の投与例は 1 例で、1日 250mg 投与で PR と判定された。

3) 総投与量別効果

総投与量 (mg)	症例数	判定 可能例	奏 効 度				奏効率 (%)
			CR	PR	NC	PD	
~ 500	78	31	0	5	19	7	16.1
501~1,000	73	35	0	7	19	9	20.0
1,001~1,500	15	10	2	1	4	3	30.0
1,501~2,000	15	7	1	2	4	0	42.9
2,001~	18	12	0	6	4	2	50.0

3)DTIC 研究グループ：臨床皮膚科, 36, (2), 183, (1982)

4)DTIC 研究グループ：癌と化学療法, 13, (5), 1940, (1986)

2. ホジキン病 (ホジキンリンパ腫) <sup>5,7,6)</sup>

本邦においてダカルバジンを含む C-MOPP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン) / ABVd (アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン) 交代療法 (JCOG8905) <sup>5)</sup> と ABVd 療法 (JCOG9305) <sup>7)</sup> の臨床試験報告があり、その成績はアメリカの大規模な無作為化比較試験による MOPP/ABVD 交代療法、ABVD 療法及び MOPP 療法の 3 群比較における各治療群の成績 <sup>6)</sup> を再現している。CR (complete response) 率及び 5 年生存率において、MOPP/ABVD 交代療法と ABVD 療法はほぼ同等の有効性を示し、いずれの療法も CR 率において MOPP 療法より優れていた (5 年生存率においては有意差なし)。なお、ダカルバジンの投与量は、外国の ABVD 療法が 375mg/m<sup>2</sup> であるのに対して、本邦の ABVd 療法は 250mg/m<sup>2</sup> であるが、その後、強力な制吐剤の開発により、本邦でも 375mg/m<sup>2</sup> 投与が行われている。

(注) 外国の MOPP 療法の M はメクロレタミンであるが、本邦では市販されていないため、シクロホスファミドが用いられている。また、“B” に当たるブレオマイシンは減量されている。

5)Takenaka,T.,et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 30, (3), 146, (2000)

7)小椋美知則, 他 : 日本癌学会総会記事, 60, No. 656, (2001)

6)Canellos, G. P., et al. : N. Engl. J. Med., 327, (21), 1478, (1992)

1) 本邦で実施された C-MOPP/ ABVd 交代療法及び ABVd 療法 (JCOG8905, 9305)

28 日を 1 コースとして、ABVd 療法は 6~8 コース投与され、C-MOPP/ ABVd 交代療法は C-MOPP 療法と ABVd 療法を交互に各 5 コース、合計 10 コース投与された。

C-MOPP 療法				ABVd 療法			
CPM	500mg/m <sup>2</sup>	div	Days 1, 8	ADM	25mg/m <sup>2</sup>	div	Days 1, 15
VCR	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	iv	Days 1, 8	BLM	9mg/m <sup>2</sup> (最大 15mg)	div	Days 1, 15
PCZ	100mg/m <sup>2</sup> (最大 150mg)	po	Days 1-14	VLB	6mg/m <sup>2</sup> (最大 10mg)	iv	Days 1, 15
PDN	40mg/m <sup>2</sup>	po	Days 1-3, 8-10	DTIC	250mg/m <sup>2</sup>	div	Days 1, 15

成績

治 療 法	CR 率	5 年全生存率
C-MOPP/ABVd 交代療法 (Stage II, III, IV) <sup>5)</sup>		
Stage II~IV	83.6% (56/67 例)	84.4%
Stage II	90.0% (36/40 例)	92.5%
Stage III, IV	74.1% (20/27 例)	73.1%
ABVd 療法 (Stage II, III, IV) <sup>7)</sup>		
Stage II~IV	79% (101/128 例)	89%

5)Takenaka,T.,et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 30, (3), 146, (2000)

7)小椋美知則, 他 : 日本癌学会総会記事, 60, No. 656, (2001)

## V. 治療に関する項目

### 2) 外国で実施された ABVD 療法、MOPP/ ABVD 交代療法及び MOPP 療法の無作為化比較試験<sup>6)</sup>

28 日を 1 コースとして、ABVD 療法あるいは MOPP 療法は 6~8 コース投与され、MOPP/ABVD 交代療法は MOPP 療法と ABVD 療法を交互に各 6 コース、合計 12 コース投与された。

MOPP 療法				ABVD 療法			
HN <sub>2</sub>	6mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 8	ADM	25mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 15
VCR	1.4mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 8	BLM	10mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 15
PCZ	100mg/m <sup>2</sup>	po	Days 1-14	VLB	6mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 15
PDN	40mg/m <sup>2</sup>	po	Days 1-14	DTIC	375mg/m <sup>2</sup>	iv	Days 1, 15

#### 成績

治 療 法	CR 率*	5 年全生存率**
対象 : Stage IIIA2, IIIB, IVA, IVB		
ABVD 療法	82% (94/115 例)	73%
MOPP/ABVD 交代療法	83% (102/123 例)	75%
MOPP 療法	67% (83/123 例)	66%

\*  $\chi^2$  検定 : P=0.006 \*\* log-rank 検定 : 有意差なし

6)Canellos, G. P., et al. : N. Engl. J. Med., 327, (21), 1478, (1992)

#### <参考 : 褐色細胞腫><sup>8)</sup>

本剤は褐色細胞腫の追加適応承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。

以下に関連する試験の概要を記す (抜粋)。

#### [海外における臨床試験等]<sup>9)</sup>

1983 年 8 月から 1995 年 12 月までに 1 施設にて登録された転移を有する悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者計 18 例を対象として、CVD レジメンの有効性及び安全性が検討された。

CVD レジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1, 2) を 21~28 日毎に投与することとされた。

有効性について、CR は 2/18 例 (11%)、PR は 8/18 例 (44%) に認められ、奏効 (CR+PR) 期間の中央値は 20 カ月であった。観察期間 (中央値 : 22 年) において、死亡 16 例、生存 1 例、調査不能例 1 例であり、治療開始からの生存期間の中央値は 3.3 年であった。また、治療開始 3 カ月後からの生存期間の中央値は奏効 (CR+PR) 例では 3.8 年、非奏効例では 1.8 年であった。なお、生化学的評価における有効率 (CR + PR) は 72% (13/18 例、内訳 : CR3 例、PR10 例) であった<sup>注)</sup>。

安全性について、主な毒性は、骨髄抑制、末梢神経障害及び消化管毒性であった。最初の 3 サイクルでそれぞれ投与開始 3~5 日目に低血圧が 4 例認められ、このうち、心臓ショック時に低血圧が認められた症例が 1 例あった。

注) CR 及び PR は、24 時間尿中カテコラミン、メタネフリン、バニルマンデル酸値に基づく評価において、当該検査値が正常範囲内となった場合を生化学的 CR、当該検査値が 50%以上減少した場合を生化学的 PR と定義した。



〔国内における臨床試験等〕<sup>10)</sup>

1985年から2006年の間に単一施設で悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫と診断された計32例を対象として、生存期間に関する検討が行われた。

CVD レジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup> 静注投与 (day1、2) を21～28日毎に投与であった。

観察期間は0.5～39.7年であり、32例における転移診断時からの75%及び50%生存期間 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ3.5年 [95%CI: 1.4年, 5.8年] 及び7.6年 [95%CI: 4.3年, 15.3年] であった。原発巣非切除例 (6例) 及び原発巣切除後に腸管出血により死亡した患者 (1例) を除いた25例のうち、CVD レジメン施行例16例と非施行例9例について、転移診断時からの生存期間を検討したところ、CVD レジメン施行例に比べて非施行例において生存率が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。なお、CVD レジメンが施行された19例においてCRは認められなかったが、尿中メタネフリンの低下等が認められた。

安全性について、CVD レジメンを施行した2例において、悪心、嘔吐及び全身倦怠感を含む重篤な副作用により投与が中止された。

8)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))

9)Huang, H., et al. : Cancer., 113, 2020, (2008)

10)Nomura, K., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 94, 2850, (2009)

## (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)

該当しない

## 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

該当しない

## 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

同種同効の薬剤はないが、作用様式が類似の化合物としてアルキル化剤がある。

注射用シクロホスファミド水和物、注射用ラニムスチン、ニムスチン塩酸塩注射用、メルファラン静注用等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：腫瘍細胞核

作用機序：

##### 1. アルキル化作用

ダカルバジンは、生体内で下図に示す代謝物を生成し、この中のジアゾメタンが腫瘍細胞の核酸をアルキル化し、抗腫瘍効果を示すと考えられている。Sarcoma 180 担癌マウスの腫瘍組織細胞マイクロゾーム画分に、ダカルバジン-ジメチル-<sup>14</sup>C と仔牛胸線 DNA を加えて反応させた場合、核酸中への放射能の取り込みが見られたが、イミダゾール骨格の2位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したダカルバジンでは核酸中への放射能の取り込みは認められず、ダカルバジンのアルキル化作用には代謝物のジアゾメタンが関与することが示唆された<sup>11)</sup>。

また、ダカルバジン-ジメチル-<sup>14</sup>C と投与したラット肝臓核酸の過塩素酸加水分解液のクロマトグラム及び同標識化学物を投与した癌患者の尿のクロマトグラムで7-メチルグアニンのピークが確認されている。このようなことからダカルバジンのアルキル化作用が類推される<sup>12)</sup>。

組織画分	核酸中の放射能 (cpm/mg)	
	ダカルバジン-ジメチル- <sup>14</sup> C	ダカルバジン-2- <sup>14</sup> C
トランスファー-RNA	120	0
DNA	340	2
リボゾーム-RNA	520	0

##### 2. 細胞周期に及ぼす影響

対数増殖期の L1210 細胞をダカルバジンの存在下で 24 時間インキュベートし、細胞周期に対するダカルバジンの影響を flow microfluorometry による DNA 含量分布の測定によって検討した。ダカルバジン 100  $\mu$ g/mL の低濃度では、細胞の増殖はコントロールの 60%に抑制され、G1 期細胞の蓄積が認められた。ダカルバジン 233  $\mu$ g/mL の高濃度では、細胞の増殖はコントロールの 27%に抑制され、G2 期細胞の蓄積も認められた。また、S 期の細胞に対する作用は認められなかった。したがって、ダカルバジンの第1の作用点は G1 期にあり、高濃度では G2 期にも作用すると考えられる<sup>11)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果

1. メラノーマに対する抗腫瘍効果<sup>13)</sup>

1) B16 メラノーマに対する抗腫瘍効果 (BDF1 マウス、i. p. - i. p.)

本剤はいずれの投与スケジュールにおいても延命効果を示した。投与スケジュール依存性は認められなかった。

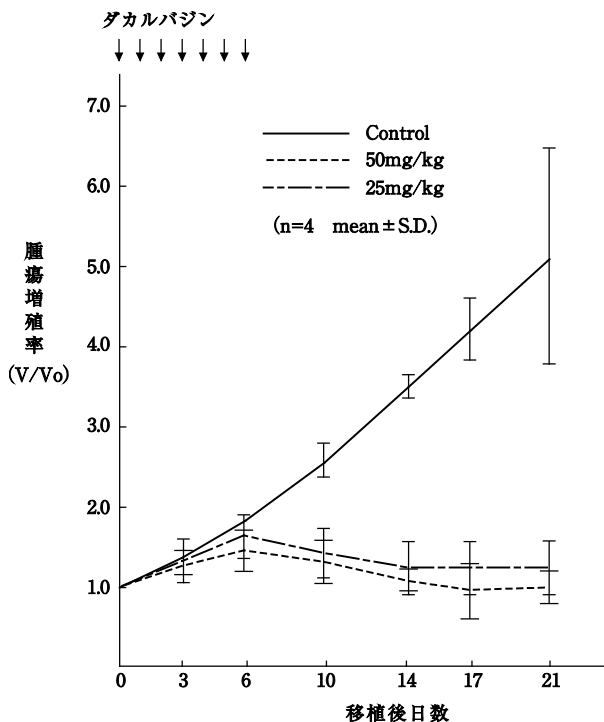
	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール	生存日数 (日)	延命率 (%) (n=5)
Control	—	—	15.2 ± 1.3	—
ダカルバジン	400	day 1	11.2 ± 4.5	—26
	200	day 1	20.0 ± 1.4	32
	100	day 1	19.0 ± 1.6	25
	50	day 1	19.5 ± 1.0	28
	200	day 1, 4, 7	22.8 ± 2.9	50
	100	day 1, 4, 7	19.8 ± 0.8	30
	50	day 1, 4, 7	22.2 ± 2.9	46
	25	day 1, 4, 7	21.8 ± 1.1	43
	100	day 1~7	20.2 ± 1.6	33
	50	day 1~7	23.2 ± 1.6	53
	25	day 1~7	21.6 ± 1.7	42
	12.5	day 1~7	20.4 ± 2.1	34
	6.25	day 1~7	20.3 ± 1.3	34

2) ノードマウス移植ヒトメラノーマ (SK-MEL-26) に対する効果 (s. c. - i. p.)

移植腫瘍体積 ( $V=a \times b^2/2$  : a=長径、b=短径) が  $100\text{mm}^3$  になった時点 (移植後 26 日目) から本剤を 7 日間連続腹腔内投与した。

効果判定は本剤投与開始時点の腫瘍体積 ( $V_0$ ) 並びに投与後の腫瘍体積 ( $V$ ) を求め、薬物投与群の  $V/V_0=T$  と対照群の  $V/V_0=C$  の比 ( $T/C$ ) によった。

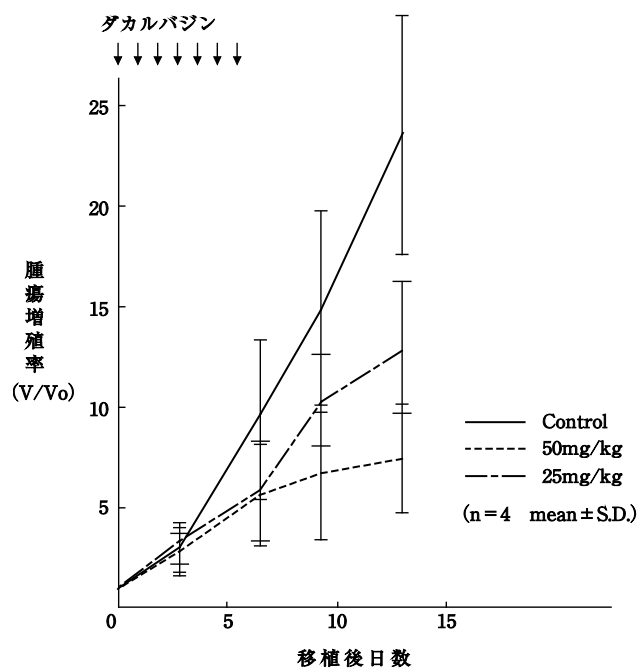
50mg/kg 投与群では投与開始 6 日目以降に、25mg/kg 投与群では 10 日目以降に有意な抑制効果を示した ( $p<0.05$ )。



3) ノードマウス移植ヒトメラノーマ (Mela3) に対する効果 (s.c. - i.p.)

移植腫瘍体積が 100mm<sup>3</sup> になった時点 (移植後 9 日目) より本剤を 7 日間連続腹腔内投与した。効果判定は SK-MEL-26 の試験に準じた。

50mg/kg 投与群では投与開始後 10 日目以降に、25mg/kg 投与群では投与開始後 14 日目以降に有意な抑制効果を示した (p<0.05)。



4) 培養メラノーマ細胞に対する増殖抑制活性

B16 メラノーマ、SK-MEL-26、MeWo、Mela3 の 4 種のメラノーマ細胞を 3×10<sup>4</sup> 個/mL 播種し、培養 1 日後にダカルバジン溶液を加えた。更に 3 日間培養後、細胞数を計測した。増殖抑制活性は 50%増殖抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) として表示した。

Cell line	IC <sub>50</sub> (モル)
MeWo	3.0×10 <sup>-3</sup>
SK-MEL-26	3.8×10 <sup>-4</sup>
Mela3	1.7×10 <sup>-3</sup>
B16 メラノーマ	> 10 <sup>-3</sup>

2. 固形腫瘍に対する効果<sup>14)</sup>

動物	腫瘍系	ダカルバジン			体重変化 (処置群/コントロール群) (g)	平均腫瘍重量 (処置群/コントロール群) (mg)	対照を 100 と した時 の腫瘍 サイズ	
		投与スケジュール	投与経路	最適投与量 (mg/kg)				
マウス	Sarcoma 180 (皮下移植)	1日1回、 連日、 1～7日目	腹腔内	100	-2.2/-2.2	323/1101	29	
				100	-1.6/+1.2	340/996	34	
				100	-2.0/+3.6	323/1348	23	
				100	-2.0/+1.8	447/1818	24	
				100	-0.8/+0.3	427/1048	50	
	Adeno carcinoma 755 (皮下移植)	1日1回、 連日、 1～11日目	腹腔内	125	-2.4/+2.2	139/1164	11	
				125	-3.7/+4.5	72/1933	3	
				125	-1.8/+2.4	239/820	29	
				125	-3.1/+0.1	213/1047	20	
				125	-3.8/+0.2	114/782	14	
	Lymphosarco ma P1798 (皮下移植)	1日1回、 連日、 1～11日目	腹腔内	100	-3.4/+1.6	0/490	0	
				75	-4.1/+1.6	0/490	0	
ラット	Walker- adenocarcino ma 256 (皮下移植)	1日1回、 連日、 1～15日目	腹腔内	500	-28/+57	2.6/5.4 (g)	48	

試験方法は NCI の Drug Research and Development Program のプロトコールに従ったものである。

3. マウス白血病に対する効果<sup>15)</sup>

腫瘍系	移植細胞数	ダカルバジン			延命率 (%)
		投与スケジュール	投与経路	最適投与量 (mg/kg)	
L1210 (MTX 耐性)	1×10 <sup>6</sup> 個 (腹腔内移植)	1日1回、連日、 1～15日目	腹腔内	87	100
L1210 (6-MP 耐性)				125	57
L1210 (6-TG 耐性)				75	85
P815	1×10 <sup>6</sup> 個 (腹腔内移植)	1日1回、連日、 1～15日目	腹腔内	100	> 45
P815 (5-FU 耐性)				100	> 95
P388	1×10 <sup>6</sup> 個 (腹腔内移植)	1日1回、連日、 1～10日目	腹腔内	100	50

注) MTX : メソトレキサート、6-MP : 6-メルカプトプリン

6-TG : 6-チオグアニン、5-FU : 5-フルオロウラシル

(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

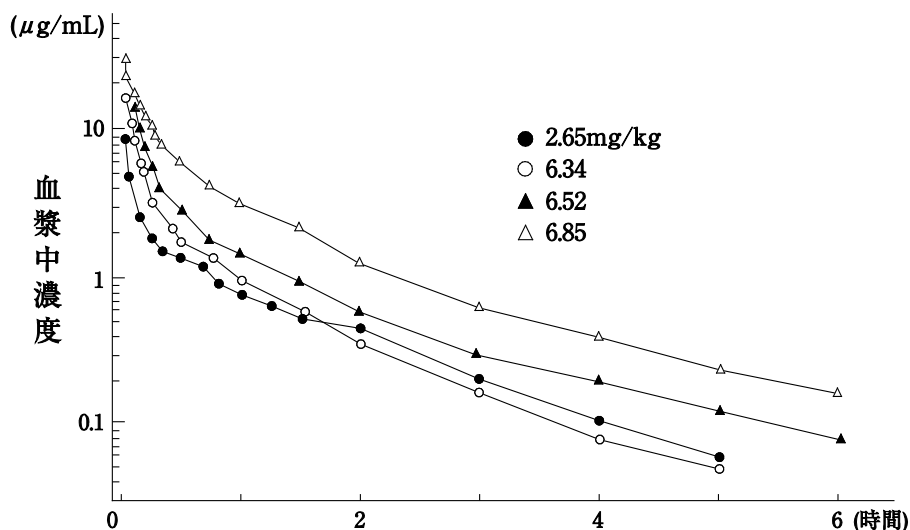
#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 血漿中濃度推移（参考：ドイツでの試験成績）<sup>16)</sup>

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。



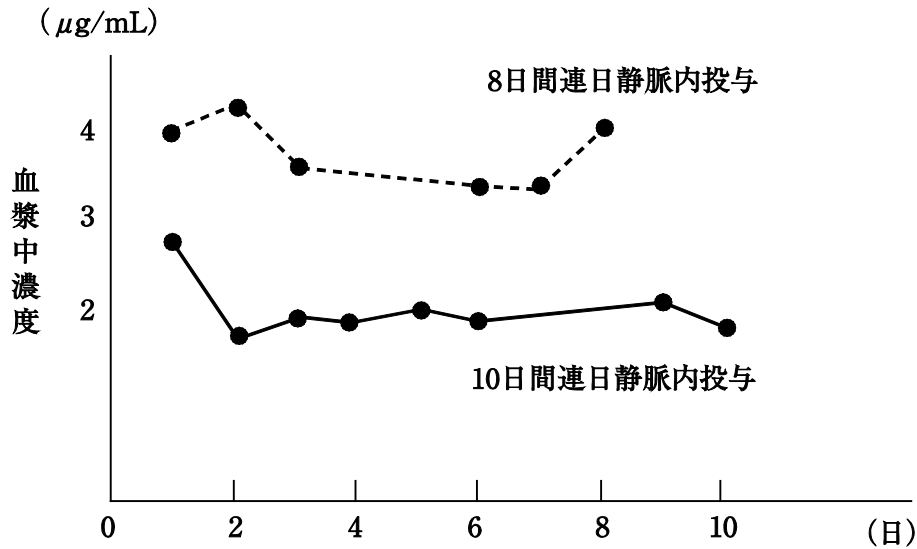
薬物動態パラメータ

半減期 (min)		Vd (L/kg)	CL (mL/min/kg)
T <sub>1/2α</sub>	T <sub>1/2β</sub>		
2.9	41.4	0.632	15.4

##### 2. 蓄積性の検討（参考：アメリカでの試験成績）<sup>17)</sup>

癌患者 2 人にダカルバジン 4.5mg/kg を 1 日 1 回 8 日間又は 10 日間連日静脈内投与したところ、図のように各投与日の投与 30 分後の血漿中濃度はほぼ一定していた。

また、投与 6 時間後の血漿中に本剤は検出されず、連続投与による蓄積は認められなかった。



## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

■ 食事の影響

該当資料なし

■ 併用薬の影響

「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 7.相互作用」の項参照

## (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

該当資料なし

## (4) 消失速度定数

 $T_{1/2\alpha} = 2.9 \text{ min}$  $T_{1/2\beta} = 41.4 \text{ min}$ （いずれも外国人データ）<sup>16)</sup>

## (5) クリアランス

CL = 15.4 mL/min/kg（外国人データ）<sup>16)</sup>

## (6) 分布容積

Vd = 0.632 L/kg（外国人データ）<sup>16)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### (7) 血漿蛋白結合率

添加濃度：0.5～5  $\mu$ g/mL

血漿蛋白結合率：約 20% (いずれも外国人データ)<sup>18)</sup>

### 3. 吸 収

該当資料なし

### 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

<参考:マウスでのデータ><sup>19)</sup>

正常マウスにダカルバジン-2-<sup>14</sup>C 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 時間後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。

組 織	放射能分布 (%投与量)	
	15 分後 (5 匹の平均)	24 時間後 (3 匹の平均)
小 腸 (内容物を含む)	9.1	2.4
肝 臓	7.2	1.0
大 腸	2.6	0.6
腎 臓	4.0	0.3
胃	1.5	0.2
その他の体組織	55.8	4.7
尿	5.9	91.7
糞	0	0.3
呼気 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0	0
総 回 収 率	86.1	101.2

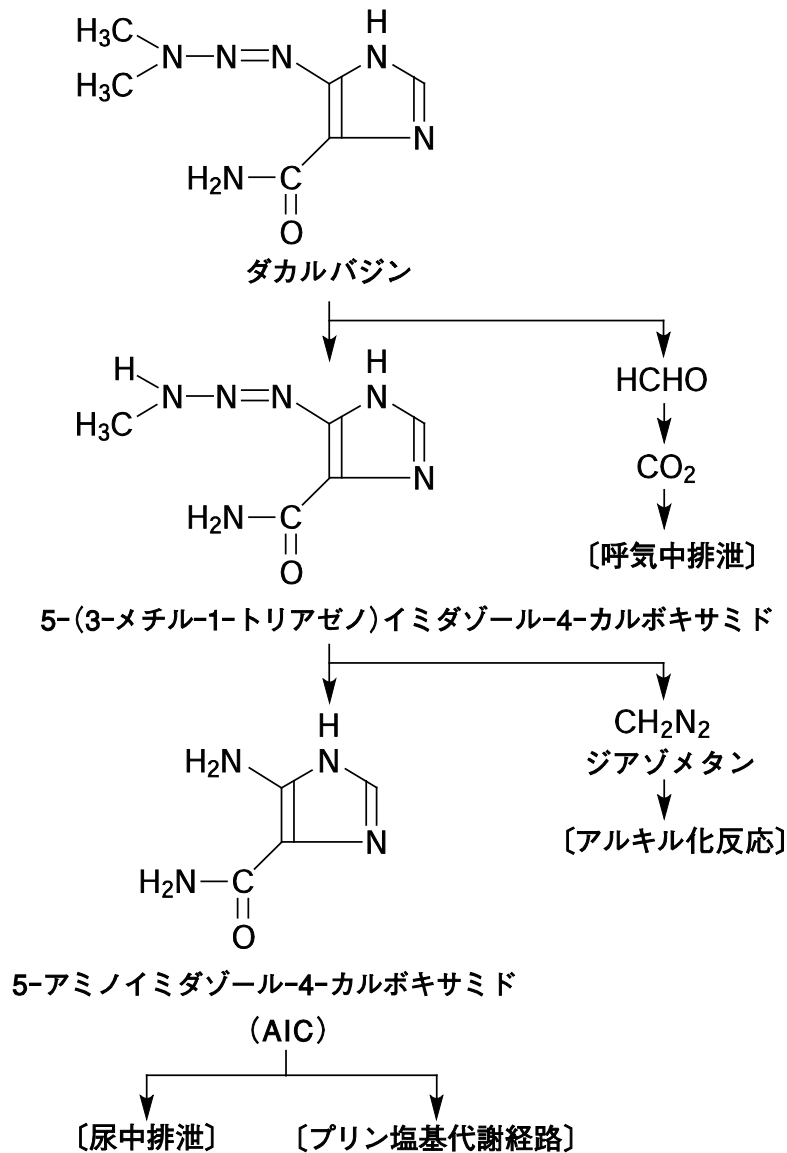
### 5. 代 謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：本品の代謝は次のように推定される<sup>11)</sup>。





癌患者にダカルバジン-2-<sup>14</sup>C 250mg/m<sup>2</sup> 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。(外国人データ)<sup>19)</sup>

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種  
該当資料なし

<参考: *in vitro*><sup>20)</sup>

本剤の代謝に関与する主な P450 分子種は CYP1A1、CYP1A2 であり、CYP2E1 も関与することが報告されている。

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当しない

- (4) 代謝物の活性の有無及び比率  
該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (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

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 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。(外国人データ)<sup>21)</sup>

### (2) 排泄率

「Ⅶ.薬物動態に関する項目 6.排泄 (1)排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

血液透析:ダカルバジンは透析により除去されることが示唆されている。透析患者にダカルバジン 180mg を 5 日間連投した場合、ダカルバジンの蓄積性は観察されなかったとの症例報告がある<sup>22)</sup>。

腹膜透析・直接血液灌流: 該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【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。

#### （解説）

がん化学療法時の一般的な注意喚起として、他の抗悪性腫瘍剤と同様に警告の項を新設し、専門医のもとで治療を行う必要性、患者選択及びインフォームドコンセントについて記載した（2013年3月新設）。

### 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. 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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 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

「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照

### 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。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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）」）等を熟読すること。

### （解説）

- 2) 本剤による治療を含め骨髄機能抑制が著しい場合には感染症、出血傾向の増悪が懸念される。
- 3) 「VIII. 11. 小児等への投与」の項記載事項
- 4) 「VIII. 11. 小児等への投与」「VIII. 15. その他の注意」の項記載事項
- 5) 本剤を褐色細胞腫に使用する際には、「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）」）等の関連文献を熟読する必要があることから追記した（2013年3月追記）。

## 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
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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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）

### （解説）

高い頻度でみられる嘔気・嘔吐、食欲不振等の消化器症状は、いずれも一過性のものであり、減量、休薬、中止により回復する例が多い。また、血管痛や静脈炎は、遮光投与によって防止可能なことがある。重大な副作用としてアナフィラキシーショック、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、肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害等が認められることがある。特に多剤併用時には頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の処置を行うことが必要である。

(2) 重大な副作用と初期症状

**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。

(解説)

(1) アナフィラキシーショック

本剤投与中あるいは投与直後に発症した例が多い。症状は、蕁麻疹、紅潮、悪寒、発熱、冷感、チアノーゼ、血圧低下、嘔吐、呼吸困難等である。対処は本剤の即時投与中止とアナフィラキシーショックに対する一般的治療である（ショック：血圧維持と気道確保等、アレルギー症状：ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与等、血圧低下：エピネフリンの投与等、呼吸困難：酸素吸入と気管支拡張剤の投与等）。発症後すぐに対処することが重要である。

(2) 骨髄機能抑制

白血球減少は投与後 16～20 日以内に起こり、最低値は 21～25 日後、その後、3～5 日で回復、一方血小板減少はおおよそ投与 16 日後に最低値に達し、その後 3～5 日で回復する（アメリカ薬局法医薬情報集より）。また、ダカルバジン単独あるいはダカルバジン併用療法時（ダカルバジンは 100mg 又は 200mg を 5 日間連日投与し、4 週間程度の休薬期間を置いて繰り返す）の白血球減少、血小板減少は投与後 1～3 週に出現し休薬期間中（投与後 4～5 週）に回復したとされている<sup>3)</sup>。投与時には末梢血検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、感染症の発症に十分注意する必要がある。血液毒性に対しては、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）製剤が有効であり、必要に応じ抗生物質を投与する。

(3) 肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害

アメリカの添付文書及び報告例を参考に記載している。初期症状としては潜在性に進行する体重増加が重要であり、黄疸、肝腫大、腹水を高率に認める<sup>23)</sup>。発症機序は明らかでないが、ダカルバジンによるアレルギー性の肝静脈炎との推察もある<sup>24)</sup>。有効な対処法はなく、対処療法が中心となる。ダカルバジンによるものではないが、肝静脈血栓症例に対し t-PA（組織プラスミノゲンアクチベータ）＋ヘパリンが有効であったとの海外報告もあるが、同時に致死的な出血のリスクも伴うとしている<sup>25)</sup>。

(3) その他の副作用

**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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

・嘔気・嘔吐

催吐性の最も強い薬剤のひとつである。投与時 1～6 時間後に始まり、24～36 時間以上続く場合がある。一般的には予防的な制吐剤の投与が必要である。

・静脈炎、血管痛

太い血管にできるだけゆっくりと注入する。また、数回にわたり投与する場合には、その都度注射部位を変更する。

血管痛を防ぐため点滴静注することも試みられている<sup>26)</sup>。ダカルバジンに光に不安定で、その光分解物が血管痛等の副作用を惹起することが指摘されているため、点滴静注の際には投与ルート全般を遮光する<sup>1, 2)</sup>。絶対的な対処はなく、経口ステロイド剤や氷冷が症状を緩和し得ることがある。

・高血圧、低血圧

褐色細胞腫に対する CVD 療法施行後に一過性の血圧変動が発現したとの報告があることから、副作用の項において、血圧変動に関する事象として「高血圧」および「低血圧」を新たに注意喚起する必要があると判断し、「循環器」の欄を設定し頻度不明区分に追記した（2013 年 3 月追記）。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

悪性黒色腫に対する再審査時データ（1994 年 3 月 4 日 結果通知）

副作用の種類と発現頻度

	単 独			併 用			全 体		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合 計	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合 計	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合 計
①調査施設数	13	22	35	12	204	216	19	215	234
②調査症例数	52	31	83	147	710	857	199	741	940
③副作用発現症例数	32	13	45	130	565	695	162	578	740
④副作用発現件数	67	24	91	406	1494	1900	473	1518	1991
⑤副作用発現症例率	61.5%	41.9%	54.2%	88.4%	79.6%	81.1%	81.4%	78.0%	78.7%

副作用の種類	単 独			併 用			全 体		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
副作用発現件数 (%)									
皮膚・皮膚付属器障害					8(1.1)	8(0.9)		8(1.1)	8(0.1)
紅 斑					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
蕁麻疹					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
脱毛(症)					6(0.8)	6(0.7)		6(0.8)	6(0.6)
色素沈着					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
中枢・末梢神経系障害	2(3.8)		2(2.4)	3(2.0)	17(2.4)	20(2.3)	5(2.5)	17(2.3)	22(2.3)
下顎運動障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
下顎痙直					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
舌痙攣					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
舌根沈下					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
痙 攣					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
頭 痛	1(1.9)		1(1.2)	2(1.4)	8(1.1)	10(1.2)	3(1.5)	8(1.1)	11(1.2)
頭重(感)					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
知覚減退	1(1.9)		1(1.2)				1(0.5)		1(0.1)
手指しびれ(感)					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
膝蓋腱反射低下					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
めまい				1(0.7)	3(0.4)	4(0.5)	1(0.5)	3(0.4)	4(0.4)
視覚障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
視力障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	単 独			併 用			全 体		
	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計
	副作用発現件数 (%)								
その他の特殊感覚障 害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
味覚異常					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
精神障害					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
不 安					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
不眠(症)					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
消化管障害	10(19.2)	7(22.6)	17(20.5)	65(44.2)	378(53.2)	443(51.7)	75(37.7)	385(52.0)	460(48.9)
消化管出血					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
嘔 気	8(15.4)	4(12.9)	12(14.5)	47(32.0)	253(35.6)	300(35.0)	55(27.6)	257(34.7)	312(33.2)
嘔 吐	3(5.8)	3(9.7)	6(7.2)	37(25.2)	247(34.8)	284(33.1)	40(20.1)	250(33.7)	290(30.9)
下 痢		1(3.2)	1(1.2)	1(0.7)	7(1.0)	8(0.9)	1(0.5)	8(1.1)	9(1.0)
口渴感					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
食欲不振	2(3.8)		2(2.4)	16(10.9)	30(4.2)	46(5.4)	18(9.0)	30(4.0)	48(5.1)
唾液分泌亢進					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
胃不快感					4(0.6)	4(0.5)		4(0.5)	4(0.4)
胃 痛	1(1.9)		1(1.2)				1(0.5)		1(0.1)
心窩部痛(心窩部 の疼痛)					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
便 秘					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
肝臓・胆管系障害	14(26.9)	3(9.7)	17(20.5)	48(32.7)	163(23.0)	211(24.6)	62(31.2)	166(22.4)	228(24.3)
LAP 上昇		1(3.2)	1(1.2)					1(0.1)	1(0.1)
肝機能障害					57(8.0)	57(6.7)		57(7.7)	57(6.1)
血清 AST(GOT)上 昇	10(19.2)	3(9.7)	13(15.7)	32(21.8)	82(11.5)	114(13.3)	42(21.1)	85(11.5)	127(13.5)
血清 ALT(GPT)上 昇	11(21.2)	3(9.7)	14(16.9)	37(25.2)	85(12.0)	122(14.2)	48(24.1)	88(11.9)	136(14.5)
血清ビリルビン上 昇	3(5.8)		3(3.6)	5(3.4)	3(0.4)	8(0.9)	8(4.0)	3(0.4)	11(1.2)
血清トランスアミ ラーゼ上昇					7(1.0)	7(0.8)		7(0.9)	7(0.7)
肝酵素上昇					3(0.4)	3(0.4)		3(0.4)	3(0.3)
γ-GTP 上昇		1(3.2)	1(1.2)		3(0.4)	3(0.4)		4(0.5)	4(0.4)
代謝・栄養障害	2(3.8)	1(3.2)	3(3.6)	28(19.0)	39(5.5)	67(7.8)	30(15.1)	40(5.4)	70(7.4)
アルカリフォスフ ァターゼ上昇	1(1.9)	1(3.2)	2(2.4)	17(11.6)	7(1.0)	24(2.8)	18(9.0)	8(1.1)	26(2.8)
LDH 上昇	1(1.9)		1(1.2)	17(11.6)	24(3.4)	41(4.8)	18(9.0)	24(3.2)	42(4.5)
血清カリウム上昇					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血中ナトリウム上 昇					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血中尿酸上昇					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血中カリウム低下					4(0.6)	4(0.5)		4(0.5)	4(0.4)
血清総蛋白減少				1(0.7)	16(2.3)	17(2.0)	1(0.5)	16(2.2)	17(1.8)
血中ナトリウム低 下					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
糖 尿					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
心・血管障害(一般)					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
血圧上昇					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
心不全					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
心拍数・心リズム障 害					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
動 悸					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
頻 脈					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血管(心臓外)障害		2(6.5)	2(2.4)	5(3.4)	76(10.7)	81(9.5)	5(2.5)	78(10.5)	83(8.8)
血管炎					5(0.7)	5(0.6)		5(0.7)	5(0.5)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	単 独			併 用			全 体		
	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計	承認時迄 の調査	承認時以 降の調査	合計
	副作用発現件数 (%)								
静脈炎					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
潮紅(フラッシング)					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血管痛		2(6.5)	2(2.4)	5(3.4)	70(9.9)	75(8.8)	5(2.5)	72(9.7)	77(8.2)
呼吸器系障害					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
間質性肺炎					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
赤血球障害	12(23.1)		12(14.5)	64(43.5)	99(13.9)	163(19.0)	76(38.2)	99(13.4)	175(18.6)
汎血球減少(症)					12(1.7)	12(1.4)		12(1.6)	12(1.3)
貧血	12(23.1)		12(14.5)	64(43.5)	42(5.9)	106(12.4)	76(38.2)	42(5.7)	118(12.6)
血色素減少					18(2.5)	18(2.1)		18(2.4)	18(1.9)
赤血球減少					38(5.4)	38(4.4)		38(5.1)	38(4.0)
ヘマトクリット値減少					17(2.4)	17(2.0)		17(2.3)	17(1.8)
網赤血球減少					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
白血球・網内系障害	6(11.5)	1(3.2)	7(8.4)	63(42.9)	238(33.5)	301(35.1)	69(34.7)	239(32.3)	308(32.8)
好中球増加		1(3.2)	1(1.2)		3(0.4)	3(0.4)		4(0.5)	4(0.4)
白血球分画変動					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
顆粒球減少(症)					7(1.0)	7(0.8)		7(0.9)	7(0.7)
好酸球減少					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
好中球減少					5(0.7)	5(0.6)		5(0.7)	5(0.5)
好酸球増多(症)		1(3.2)	1(1.2)		3(0.4)	3(0.4)		4(0.5)	4(0.4)
骨髄抑制					17(2.4)	17(2.0)		17(2.3)	17(1.8)
単球増多(症)		1(3.2)	1(1.2)		5(0.7)	5(0.6)		6(0.8)	6(0.6)
白血球減少(症)	6(11.5)		6(7.2)	63(42.9)	200(28.2)	263(30.7)	69(34.7)	200(27.0)	269(28.6)
白血球増多(症)		1(3.2)	1(1.2)		2(0.3)	2(0.2)		3(0.4)	3(0.3)
リンパ球減少					8(1.1)	8(0.9)		8(1.1)	8(0.9)
リンパ球増多(症)					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
血小板・出血凝血障害	3(5.8)		3(3.6)	31(21.1)	90(12.7)	121(14.1)	34(17.1)	90(12.1)	124(13.2)
腫瘍出血					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血小板増加					3(0.4)	3(0.4)		3(0.4)	3(0.3)
血小板減少(症)	3(5.8)		3(3.6)	31(21.1)	86(12.1)	117(13.7)	34(17.1)	86(11.6)	120(12.8)
泌尿器系障害	3(5.8)		3(3.6)	22(15.0)	13(1.8)	35(4.1)	25(12.6)	13(1.8)	38(4.0)
血中クレアチニン上昇					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
血尿					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
腎機能障害					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
蛋白尿	1(1.9)		1(1.2)	10(6.8)	3(0.4)	13(1.5)	11(5.5)	3(0.4)	14(1.5)
BUN 上昇	2(3.8)		2(2.4)	13(8.8)	7(1.0)	20(2.3)	15(7.5)	7(0.9)	22(2.3)
女性生殖(器)障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
月経不順					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
一般的全身障害	1(1.9)	1(3.2)	2(2.4)	7(4.8)	43(6.1)	50(5.8)	8(4.0)	44(5.9)	52(5.5)
体重減少					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
腰痛					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
発熱				4(2.7)	21(3.0)	25(2.9)	4(2.0)	21(2.8)	25(2.7)
倦怠(感)	1(1.9)	1(3.2)	2(2.4)	3(2.0)	17(2.4)	20(2.3)	4(2.0)	18(2.4)	22(2.3)
気分不良					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
熱感					2(0.3)	2(0.2)		2(0.3)	2(0.2)
脱力(感)					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
適用部位障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
注射部疼痛					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
抵抗機構障害					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)
感染					1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	1(0.1)



<参考：ホジキン病（ホジキンリンパ腫）承認申請時参考データ> <sup>5)</sup>

[臨床病期Ⅱ～Ⅳ症例登録 79 例を対象とした多施設共同研究（JCOG8905：C-MOPP/ABVd 交代療法）による検討]

JCOG8905 における 67 症例（適格例）に対して行われた全 300 コースの治療時に発生した副作用（毒性）の発現状況は以下のとおりである。

副作用 (毒性)	グレード/WHO 分類			
	1	2	3	4
ヘモグロビン濃度減少	23	18	6	
血小板減少	14	8	5	
白血球減少	2	6	38	19
ALT (GPT) 上昇	15	20	22	3
心毒性	3			
肺毒性	2			
発熱	14	16	1	
感染	11	1		
悪心/嘔吐	11	23	17	8
口内炎	6	4		
脱毛	29	16	3	
錯感覚 (感覚異常)	33	4		
便秘	11	4	2	
下痢	9			
発疹	5			
血管痛	2			
中枢神経障害				1

(数字：例数)

(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

単独例における患者背景別副作用発現状況（使用成績調査抜粋：31 例）

背景因子		副作用発現症例率 (%)	
性別	男	30.0	
	女	47.6	
年齢	～15 歳	100.0	
	16～64 歳	36.4	
	65 歳～	42.1	
使用理由	悪性黒色腫	合併症なし	42.1
		合併症あり	33.3
	その他	合併症なし	66.7
		合併症あり	—
1 クール投与量	～250mg	—	
	251～500mg	42.9	
	501～1000mg	28.6	
	1001mg～	50.0	
	不明	100.0	

【承認されている用法・用量（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 4 週間休薬する。これを 1 クールとし繰り返し投与する。

## VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 併用例における患者背景別副作用発現状況（使用成績調査抜粋：710 例）

背景因子		副作用発現症例率（%）	
性別	男	74.1	
	女	84.4	
年齢	～15 歳	91.7	
	16～64 歳	82.1	
	65 歳～	73.0	
使用理由	悪性黒色腫	合併症なし	79.9
		合併症あり	75.2
	その他	合併症なし	85.7
		合併症あり	77.8
1 クール投与量	～250mg	71.4	
	251～500mg	79.0	
	501～1000mg	78.6	
	1001mg～	97.1	
	不 明	80.0	

#### 【承認されている用法・用量（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 4 週間休薬する。これを 1 クールとし繰り返し投与する。

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

##### 【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

##### 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。

#### 9. 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。

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。]
- 2) 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。]

## 11. 小児等への投与

- 1) 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）。
- 2) 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）。[「重要な基本的注意」の項 3) 4) 参照]
- 3) 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）。

（解説）

- 3) 褐色細胞腫において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく安全性が確立していない（2013年3月追記）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当しない

＜参考＞

一般的には、過量投与により本剤の副作用が増強することが考えられる。

本剤の毒性を軽減するための特異的な対処方法は報告されていない。過量投与した場合には、症状により支持・対症療法等適切な処置を行う。

## 14. 適用上の注意

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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。<sup>1,2)</sup>

## 3) 調製時

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 溶解後速やかに使用すること。
- (4) 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。

### 15. その他の注意

- 1) 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。
- 2) 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。<sup>27, 28)</sup>
- 3) 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。
- 4) 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。<sup>29)</sup>

### 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

各種動物及び摘出標本を用いて一般症状、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器・血液系に対する作用、末梢神経系に対する作用、尿中電解質排泄に対する作用、血管透過性に対する作用、局所刺激作用等を検討した。

試験成績の概要を以下に示す。

試験項目 (試験方法)	動物種 (系統、性、数/群)	適用法	投与・添加量	試験成績
<b>中枢神経系への影響</b>				
<b>1. 一般症状</b>				
	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール  4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	疼痛反応、触反応の亢進（15分）、尿中潜血反応陽性（240分）。 コントロール群と同様。 " コントロール群と同様の症状に加えて、群居行動の欠如、眼瞼下垂、運動量低下。
	ラット (Wistar、雄、10)	i.v.	コントロール  4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	疼痛反応、触反応の亢進、尿中潜血反応陽性。 コントロール群と同様。 " "
<b>2. 自発運動</b>				
(Automex)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg  40mg/kg 100mg/kg	コントロール群と比較して軽度増加したが、有意差はない。 " "
<b>3. 麻酔増強作用</b>				
(ペントバルビタール)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg  100mg/kg	麻酔時間=39±9分 コントロール群と同様。 コントロール群と比較して麻酔時間延長。 "
<b>4. 抗痙攣作用</b>				
(最大電撃)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール  4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	死亡なし。 TE(強直性伸展痙攣)=13.0±1.6秒 1/10死亡、コントロール群と比較してTEの持続時間に有意差はない。 1/10死亡、" 3/10死亡、"
(ペンテトラゾール)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg  40mg/kg 100mg/kg	3/10死亡。スコア=3.4±1.2 3/10死亡、コントロール群と比較してCL(間代性痙攣)、TEの発現に有意差はない。 1/10死亡、" 2/10死亡、"

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目 (試験方法)	動物種 (系統、性、数/群)	適用法	投与・添加量	試験成績
<b>5.筋弛緩作用</b>				
(回転棒法)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール	作用なし。
(head drop 法)	ウサギ (JW、雄、5~6)		4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	" " "
<b>6.体温に対する作用</b>				
(直腸体温法)	ラット (Wistar、雄、10) ウサギ (JW、雄、5)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " " "
<b>7.脳波に対する作用</b>				
	ウサギ (JW、雄、3)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	皮質運動野では低振幅速波を主成分として高振幅徐波が出現、海馬覚醒波は不規則となり振幅増大。 コントロール群と同様。 " "
<b>自律神経系に対する作用</b>				
<b>1.摘出回腸に対する作用</b>				
(単独作用) (ACh 収縮) (Hist 収縮)	モルモット (Hartley、雄、6)	<i>In vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	単独作用なし。 拮抗作用なし。 拮抗作用なし。
<b>2.摘出子宮 (非妊娠及び妊娠) に対する作用</b>				
(自動運動)	非妊娠ラット (Wistar、雌、6) 妊娠ラット (Wistar、雌、6)	<i>In vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL $10^{-4}$ g/mL $10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL $10^{-4}$ g/mL	作用なし。 収縮高、収縮回数の抑制。 作用なし。 収縮高、収縮回数の抑制。
<b>3.摘出気管に対する作用</b>				
(単独作用) (Hist 収縮)	モルモット (Hartley、雄、6)	<i>In vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	単独作用なし。 拮抗作用なし。
<b>4.摘出輸精管に対する作用</b>				
(NA 収縮)	モルモット (Hartley、雄、6)	<i>In vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL $10^{-4}$ g/mL	作用なし。 軽度の抑制。
<b>5.瞬膜に対する作用</b>				
	ネコ (雌雄、3~7)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 作用なし。 30分後に10~15%の収縮抑制、60分後に回復。 投与直後より10~40%の収縮抑制、120分まで持続。7例中2例は50~80%の収縮抑制がみられ、120~150分後に死亡した。
<b>6.腸管輸送能に対する作用</b>				
(炭末法)	マウス (ddY、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	輸送率=48.3±9.0% コントロール群と同様。 35%増加。 23%増加。
<b>呼吸・循環器・血液系に対する作用</b>				
<b>1.摘出心房に対する作用</b>				
	モルモット (Hartley、雄、6)	<i>In vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	変時作用及び変力作用なし。

試験項目 (試験方法)	動物種 (系統、性、数/群)	適用法	投与・添加量	試験成績
<b>2.呼吸に対する作用</b>				
(麻酔下)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール  4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	投与 10 分後より増加し、60 分まで持続。 コントロール群と同様。 " "
<b>3.血圧に対する作用</b>				
(麻酔下)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg  100mg/kg	作用なし。 " 5~15 分後より 20~50mmHg の下降がみられ、60 分後も回復は認められない。 投与直後より 40~80mmHg の下降がみられ、60 分後も回復は認められない。
<b>4.心電図に対する作用</b>				
(麻酔下)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " " "
<b>5.心拍数に対する作用</b>				
(麻酔下)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " 投与直後に増加したが 10~20 分後に回復。 投与直後に約 30 回/分増加したが、10~20 分後に回復。
<b>6.血流量に対する作用</b>				
(麻酔下、左総頸動脈血流量)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール  4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	投与 10 分後より 50~70mL/分減少し、60 分まで持続。 投与 20~30 分後に減少傾向。 投与 10~20 分後より 15~30mL/分減少し、60 分まで持続。 3 例中 1 例に減少傾向。
<b>7.血流量に対する作用</b>				
(麻酔下、左大腿動脈血流量)	イヌ (ビーグル、雄、3)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " " 3 例中 1 例に減少傾向。
<b>8.溶血性試験</b>				
	ウサギ (JW、雄)	<i>In vitro</i>	0.1mg/mL 1mg/mL	溶血性なし。 "
<b>9.血液凝固系に対する作用</b>				
(プロトロンビン時間)	ラット (Wistar、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " " "
<b>末梢神経系に対する作用</b>				
<b>1.横隔膜神経筋に対する作用</b>				
(神経刺激)	ラット (Wistar、雄、10)	<i>In vitro</i>	$10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ g/mL	遮断作用なし。 (ツボクラリンについては $2 \times 10^{-6}$ g/mL で遮断作用あり。)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目 (試験方法)	動物種 (系統、性、数/群)	適用法	投与・添加量	試験成績
<b>その他の作用</b>				
<b>1.尿、尿中電解質排泄に対する作用</b>				
(尿量及び尿中 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>+</sup> )	ラット (Wistar、雄、10)	i.v.	コントロール 4mg/kg 40mg/kg 100mg/kg	作用なし。 " " "
<b>2.血管透過性に対する作用</b>				
	ラット (Wistar、雄、10)	s.c.	コントロール 0.01% 0.05% 0.1%	コントロール群と有意差はなし。 " "
<b>3.局所刺激作用</b>				
(Draize 法)	ウサギ (JW、雄、6)	点眼	0.001% 0.01% 0.1%	刺激作用なし。 " "

### (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<sup>30)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	投与経路	静脈内	腹腔内	経口
		マウス	♂ 466	668
	♀ 474	585	2,101	
ラット	♂ 500	600	2,147	
	♀ 411	521	2,660	

### (2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
反復投与毒性 <sup>31)</sup>	ラット (雌雄)	静脈内 1日1回 28日間	0.08, 0.4, 10, 50	ラット(28日間): 死亡はみられず、50mg/kg 投与群で体重増加抑制、リンパ節のリンパ球数減少、骨髄細胞の減少が認められた。
		腹腔内 1日1回 180日間	0.1, 0.3, 1.0	ラット(180日間): 1.0mg/kg 投与群で軽度の胸腺重量減少が認められた以外に特記すべき異常は認められなかった。
	イヌ(雌雄)	静脈内 1日1回 30日間	2.5, 5.0, 10, 20	イヌ(30日間): 20mg/kg 投与で死亡がみられ、10mg/kg 以上の投与群で体重減少、貧血、白血球数減少、骨髄低形成、消化管の出血、精子形成不全等の変化が認められた。



(3) 生殖発生毒性試験<sup>32)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (雌雄)	腹腔内 雄：交配前 9 週間 (2 回/週)  雌：無投与	12.5, 25, 50	50mg/kg を腹腔内投与した雄と交配した無投与の雌で吸収胚数の増加がみられた。
		腹腔内 雄：無投与  雌：交配前 14 日より妊娠 20 日目まで	7.5, 15, 30	無投与の雄と交配した 15, 30mg/kg を腹腔内投与した雌で胚又は胎児の死亡がみられた。
胚・胎児発生に関する試験	ラット (雌)	腹腔内 妊娠 6 日目より 15 日目まで	30, 50, 70	ラット:内臓異常が 70mg/kg の腹腔内投与でみられ、骨化不全が 30mg/kg よりみられた。
	ウサギ (雌)	妊娠 6 日目より 18 日目まで	2.5, 5.0, 10	ウサギ:内臓異常、水腎症が 10mg/kg の腹腔内投与でみられ、骨化不全が 2.5mg/kg よりみられた。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット (雌)	腹腔内 妊娠 15 日目より分娩後 21 日目まで	7.5, 15, 30	15mg/kg 以上の腹腔内投与で新生児の生存率の低下が認められた。

## (4) その他の特殊毒性

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	成績
抗原性	モルモット (雄)	筋肉内 3 日間隔で 5 回	0.01, 0.1, 1.0, 10	モルモットのアナフィラキシー・ショック試験、ウサギーモルモット PCA 反応、タンニン酸処理赤血球凝集反応で抗原性は認められていない。(ダカルバジン 10mg/kg までの感作による)
	ウサギ (雄)	皮下 30 日間隔で 5 回	0.01, 0.1, 1.0, 10	
癌原性 <sup>33)</sup>	マウス (雌雄) ラット (雌雄)	腹腔内 週 3 回、6 ヶ月間	25, 50  50, 100	マウスに 25, 50mg/kg、ラットに 50, 100mg/kg を週 3 回 6 ヶ月間腹腔内投与した結果、コントロール群より有意に腫瘍の発生を認めたという報告がある。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤 : 劇薬、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 : 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

3年(包装に表示の期限内に使用すること)

### 3. 貯法・保存条件

冷所保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取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)

くすりのしおり : 有り

<参考>

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

本剤は細胞障害性のある抗悪性腫瘍剤であり、直接の接触により粘膜の刺激作用、潰瘍、組織の壊死等を起こす可能性があるため、取扱いにあたっては十分な注意が必要である。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ダカルバジン注用 100 : 5 瓶(褐色瓶)

### 7. 容器の材質

バイアル : 褐色のガラス

ゴム栓 : ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ : ポリプロピレン樹脂

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：同種同効の薬剤はないが、作用様式が類似の化合物としてアルキル化剤がある。

注射用シクロホスファミド水和物、注射用ラニムスチン、ニムスチン塩酸塩注射用、メルファラン静注用等

## 9. 国際誕生年月日

明確には設定されていない。

アメリカにおいて、NCI (National Cancer Institute) が新薬許可申請企業として契約締結した Dome Laboratories Division, Miles Laboratories 社により、FDA から悪性黒色腫の治療薬として最初に承認を受けた 1975 年 5 月と考えられる。

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：1985 年 11 月 5 日 (ダカルバジン注協和として)

製造承認年月日：2006 年 1 月 18 日 (ダカルバジン注協和として 1987 年 2 月 9 日)

承認番号：21800AMX10040000

## 11. 薬価基準収載年月日

2006 年 6 月 9 日 (ダカルバジン注協和として 1985 年 12 月 17 日)

## 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

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能・効果	2002 年 3 月 28 日	ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)
用法・用量 (ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)) の追加	2002 年 3 月 28 日	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/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与し、13 日間休薬する。 これを 2 回繰り返すことを 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。
効能・効果	2013 年 3 月 25 日	褐色細胞腫
用法・用量 (褐色細胞腫) の追加	2013 年 3 月 25 日	通常成人では、シクロホスファミド水和物とビ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/m <sup>2</sup> (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。

## 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 (悪性黒色腫) 結果：1994 年 3 月 4 日

薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

悪性黒色腫 6 年：1985 年 11 月 5 日～1991 年 11 月 4 日 (終了)

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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
ダカルバジン注用 100	109050503	4219401D1031	620003750

17. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 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)DTIC 研究グループ : 臨床皮膚科, 36, (2), 183, (1982)
- 4)DTIC 研究グループ : 癌と化学療法, 13, (5), 1940, (1986)
- 5)Takenaka, T., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 30, (3), 146, (2000)
- 6)Canellos, G. P., et al. : N. Engl. J. Med., 327, (21), 1478, (1992)
- 7)小椋美知則, 他 : 日本癌学会総会記事, 60, No. 656, (2001)
- 8)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))
- 9)Huang, H., et al. : Cancer., 113, 2020, (2008)
- 10)Nomura, K., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 94, 2850, (2009)
- 11)Bono, V. H. : Cancer Treatment Reports, 60, (2), 141, (1976)
- 12)Skibba, J. L., et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 18, 707, (1971)
- 13)社内資料 : 吾妻光彦, 他 : DTIC のメラノーマに対する抗腫瘍性
- 14)Montgomery, J. A. : Cancer Treatment Reports, 60, (2), 125, (1976)
- 15)Venditti, J. M. : Cancer Treatment Reports, 60, (2), 135, (1976)
- 16>Breithaupt, H., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 9, (2), 103, (1982)
- 17)Skibba, J. L., et al. : Cancer Res., 29, (11), 1944, (1969)
- 18)Loo, T. L., et al. : Cancer Res., 28, (12), 2448, (1968)
- 19>Housholder, G. E., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 179, (2), 386, (1971)
- 20)Reid, J. M., et al. : Clin. Cancer Res., 5, (8), 2192, (1999)
- 21)Skibba, J. L., et al. : Biochemical Pharmacology, 19, (6), 2043, (1970)
- 22)山形真一, 他 : 臨床薬理, 27, (1), 241, (1996)
- 23)櫻田恵右, 他 : 医学のあゆみ, 164, (10), 761, (1993)
- 24)Mc Clay, E., et al. : Cancer Treat. Rep., 71, (2), 219, (1987)
- 25)Wadleigh, M., et al. : Curr Opin Hematol., 10, (6), 451, (2003)
- 26)Luce, J. K., et al. : Cancer Chemother Rep., 54, (2), 119, (1970)
- 27)Kulkarni, S. S., et al. : Am. J. Clin. Oncol., 20, (4), 354, (1997)
- 28)Bonadonna, G., et al. : Cancer, 36, (1), 252, (1975)
- 29)Bhatia, S., et al. : N. Engl. J. Med., 334, (12), 745, (1996)
- 30)西川 智, 他 : 薬理と治療, 9, (8), 3105, (1981)
- 31)西川 智, 他 : 薬理と治療, 9, (8), 3111, (1981)
- 32)Thompson, D. J., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 33, (2), 281, (1975)
- 33)Weisburger, J. H., et al. : Recent Results in Cancer Res., 52, 1, (1975)

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ダカルバジンはアメリカ、イギリス等で販売されているが、本邦における承認された効能・効果、用法・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。

	本邦における承認状況
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	<p><b>1. 悪性黒色腫</b> 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。</p> <p><b>2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）</b> 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/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。 これを2回繰り返すことを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。</p> <p><b>3. 褐色細胞腫</b> 通常成人では、シクロホスファミド水和物とビ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/m<sup>2</sup>(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。</p>

### 主な海外での承認・発売状況

	米国添付文書 (2020年2月)
販売名	Dacarbazine for Injection USP
剤形・含量	Dacarbazine for Injection USP is a white to an ivory colored solid which is light sensitive. Each 20mL vial contains 200mg of dacarbazine, USP(active ingredient).
発売年	1998年
効能・効果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Dacarbazine for Injection is indicated in the treatment of metastatic malignant melanoma. In addition, Dacarbazine for Injection is also indicated for Hodgkin's disease as a secondary-line therapy when used in combination with other effective agents.</p>

	米国添付文書 (2020年2月)
用法・用量	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>Malignant Melanoma</b></p> <p>The recommended dosage is 2 to 4.5mg/kg/day for 10days. Treatment may be repeated at 4week intervals.</p> <p>An alternate recommended dosage is 250mg/square meter body surface/day intravenous for 5days. Treatment may be repeated every 3weeks.</p> <p><b>Hodgkin's Disease</b></p> <p>The recommended dosage of dacarbazine for injection in the treatment of Hodgkin's Disease is 150mg/square meter body surface/day for 5days, in combination with other effective drugs. Treatment may be repeated every 4weeks. An alternative recommended dosage is 375mg/square meter body surface on day 1, in combination with other effective drugs, to be repeated every 15days. Dacarbazine for injection 200mg/vial is reconstituted with 19.7mL of sterile water for injection, USP. Dacarbazine for injection 500mg/vial is reconstituted with 49.25mL of sterile water for injection, USP. The resulting solution contains 10mg/mL of dacarbazine having a pH of 3.0 to 4.0. The calculated dose of the resulting solution is drawn into a syringe and administered only intravenously. The reconstituted solution may be further diluted with 5% dextrose injection or sodium chloride injection and administered as an intravenous infusion.</p> <p>After reconstitution and prior to use, the solution in the vial may be stored at 4°C for up to 72hours or at normal room conditions(temperature and light) for up to 8hours. If the reconstituted solution is further diluted in 5% dextrose injection or sodium chloride injection, the resulting solution may be stored at 4°C for up to 24hours or at normal room conditions for up to 8hours.</p> <p>Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.</p>

米国添付文書 (Dacarbazine for Injection USP : 2020年2月) の詳細は下記を参照のこと

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=26e91082-7698-4680-beab-07c47802f0f9>

(2021年8月確認)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報 (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、米国 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。]
- 2) 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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C※ (2020年2月 米国添付文書)
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of Drisk of drug use in pregnancy)	D (2021年4月 database)

※ : Dacarbazine for Injection USP (2020年2月 米国添付文書) の表記

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category Definitions

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

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

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

Accompanying texts should be consulted for further details.

(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、英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

- 1) 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）。
- 2) ホジキン病（ホジキンリンパ腫）：低出生体重児、新生児、乳児又は幼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]

出典	記載内容
英国の SPC (2020 年 7 月)	The safety and efficacy of dacarbazine in children/adolescents aged < 15 years have not yet been established. No special recommendations for the use of dacarbazine in the paediatric age group can be given until further data become available.

eMC website<<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1088>> (2021/8/19 アクセス)



## XIII. 備考

### その他の関連資料

<付表>〔配合変化試験成績〕

※表中の商品名は論文及び試験実施時のものを記載

#### 試験方法

##### 1. 他の注射剤との配合安定性

①ダカルバジン注用 1 バイアルを注射用蒸留水 10mL で溶解して配合薬 1 アンブルもしくは 1 バイアル (用時溶解して用いるものは用法に準じて溶解後) と混合し、室温、室内散光下で試験した。

②ダカルバジン注用 1 バイアルを注射用蒸留水 10mL に溶解してソルコーテフ 500 (500mg/4mL) 0.8mL と混合し、室温、室内散光下で試験した。

(a : 医薬ジャーナル 22(6)1197~,1986、b : 社内資料)

##### 2. 輸液との配合安定性

③ダカルバジン注用 1 バイアルを注射用蒸留水 10mL で溶解して輸液 1 ボトルまたは 1 バックと混合し、室温、室内散光下で試験した。

④ダカルバジン注用 1 バイアルを注射用蒸留水 5mL で溶解して輸液 1 ボトルまたは 1 バックと混合し、室温、室内散光下で試験した。

(a : 医薬ジャーナル 22(6)1197~,1986、b : 社内資料)

##### 3. 輸液中での他剤との配合安定性

⑤ダカルバジン注用 50mg を注射用蒸留水 5mL に溶解して各注射剤と混合し、室内、散光下で試験した。  
(社内資料)

##### 1. 他の注射剤との配合安定性

- : 変化なし、/ : 未測定

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量/容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
①	a	アクラシノン注射用	20mg/ D.W.10mL	黄橙色澄明 5.43	外観	黄橙色澄明	黄橙色澄明	黄橙色澄明	黄橙色澄明	黄橙色澄明
					pH	3.56	3.57	3.57	3.57	3.58
					残存率 (%)	100	99.3	99.0	96.5	96.4
①	a	アドリアシン注用	10mg/ D.W.5mL	赤色澄明 5.79	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
					pH	3.59	3.58	3.57	3.58	3.59
					残存率 (%)	100	98.8	97.6	96.0	92.3
①	a	注射用アブレゾリン	20mg/ D.W.2mL	無色澄明 4.24	外観	無色澄明	微橙色澄明	微橙色澄明	淡橙色澄明	橙色澄明
					pH	3.55	3.57	3.57	3.57	3.61
					残存率 (%)	100	98.8	97.8	96.3	93.9
①	a	アポブロン注射液	0.3mg/1mL	微黄色澄明 2.65	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
					pH	3.57	3.58	3.57	3.57	3.60
					残存率 (%)	100	101.6	99.1	96.9	91.2
①	a	硫酸アミカシン注射液	100mg/ D.W.1mL	無色澄明 6.72	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	淡赤色澄明
					pH	3.56	3.58	3.58	3.58	3.59
					残存率 (%)	100	100.6	99.2	100.4	98.4
①	a	イノバン注	100mg/ 5mL	無色澄明 3.84	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明
					pH	3.56	3.55	3.55	3.55	3.55
					残存率 (%)	100	97.7	97.6	96.9	93.1
①	a	注射用イホマイド 1g	1g/ D.W.25mL	無色澄明 6.14	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.65	3.63	3.67	3.66	3.74
					残存率 (%)	100	94.1	92.7	89.4	86.6

ⅩⅢ. 備考

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
①	a	インデラル注	2mg/2mL	無色澄明 3.04	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微橙色澄明
					pH	3.56	3.53	3.53	3.53	3.59
					残存率 (%)	100	100.3	98.9	98.4	95.4
①	a	ウロキナーゼ注	60,000IU/ D.W.10mL	無色澄明 7.11	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.80	3.79	3.80	3.79	3.80
					残存率 (%)	100	100.3	99.4	98.7	96.4
①	a	注射用エフオーワイ	100mg/ D.W.5mL	無色澄明 4.18	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60
					残存率 (%)	100	98.6	100.2	99.5	97.6
①	a	エホチール注射液	10mg/1mL	無色澄明 5.31	外観	無色澄明	無色澄明	微橙色澄明	微橙色澄明	微橙色澄明
					pH	3.54	3.54	3.56	3.52	3.52
					残存率 (%)	100	98.5	100.2	97.3	93.7
①	a	注射用エンドキサン	100mg/ D.W.5mL	無色澄明 5.11	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明
					pH	3.54	3.56	3.57	3.57	3.58
					残存率 (%)	100	94.8	99.3	100.3	99.3
①	a	オンコピン	1mg/添付 溶解液 10mL*	無色澄明 4.73	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.58	3.58	3.58	3.59	3.60
					残存率 (%)	100	100.5	99.4	97.4	96.2
①	a	カシワドール	200mg/ 20mL	無色澄明 5.55	外観	無色澄明	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	4.13	4.15	4.18	4.19	4.19
					残存率 (%)	100	99.7	/	/	/
①	b	1%カルボカイン注	1%/10mL 2バイアル	無色澄明 5.88	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.57	3.58	3.59	3.59	3.59
					残存率 (%)	100	97.6	95.7	97.0	96.5
①	b	キシロカイン注射液 1%	1%/10mL 2バイアル	無色澄明 6.61	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.63	3.63	3.64	3.64	3.64
					残存率 (%)	100	99.5	97.4	95.0	90.4
①	a	強力ネオミノファーゲンシー	/20mL	無色澄明 6.56	外観	白濁+++	白濁+++	白濁+++	白濁+++	白濁+++
					pH	3.93	3.91	3.89	3.84	3.92
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	ゲンタシン注	40mg/1mL	無色澄明 5.38	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
					pH	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
					残存率 (%)	100	99.6	99.3	98.9	97.4
①	a	シオマリン静注用 1g	1g/ D.W.10mL	黄色澄明 5.23	外観	微黄色澄明	濁り+	濁り+	濁り+	濁り+
					pH	4.24	4.27	4.30	4.31	4.35
					残存率 (%)	100	100.8	101.0	95.3	90.7
①	a	ジゴシン注	0.25mg/ 1mL	無色澄明 7.38	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.60	3.58	3.58	3.58	3.63
					残存率 (%)	100	99.0	97.9	95.8	92.7
①	b	スルピリン注	500mg/ 2mL	無色澄明 6.93	外観	無色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
					pH	3.65	3.67	3.69	3.73	3.80
					残存率 (%)	100	99.3	98.6	98.0	99.4
①	a	セファメジン注射用	0.5g/ D.W.5mL	4.66	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	結晶+	結晶++	結晶++
					pH	3.72	3.71	3.74	3.75	3.80
					残存率 (%)	100	100.4	100.4	99.3	98.3
①	a	セフォペラジン 1g	1g/ D.W.10mL	微黄色澄明 5.08	外観	沈殿+++	沈殿+++	沈殿+++	沈殿+++	沈殿+++
					pH	4.01	4.00	4.02	3.98	4.02
					残存率 (%)	100	/	/	/	/

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
①	a	セフメタゾン静注用	0.5g/ D.W.5mL	無色澄明 4.91	外観	黄色澄明	濁り+	濁り+	濁り+	結晶++
					pH	3.72	3.69	3.69	3.70	3.72
					残存率 (%)	100	101.0	/	/	/
①	a	ソセゴン注射液	30mg/1mL	無色澄明 4.16	外観	微橙色澄明	微橙色澄明	微橙色澄明	淡橙色澄明	結晶+
					pH	3.65	3.65	3.65	3.65	3.66
					残存率 (%)	100	97.8	96.0	97.1	91.4
②	b	ソル・コーテフ 500mg	500mg/ 4mL	無色澄明 7.4	外観	白色析出物	白色析出物	白-黄色析出物	白-黄色析出物	白-黄色析出物
					pH	4.1	4.1	4.2	4.2	4.2
					残存率 (%)	100	98.9	105.4	108.9	107.0
①	a	ソルダクトン 200mg	200mg/ D.W.2mL	10	外観	白濁+++	白濁+++	白濁+++	白濁+++	白濁+++
					pH	4.49	4.47	4.33	4.26	4.27
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	注射用ダイアモックス	500mg/ D.W.5mL	無色澄明 9.43	外観	淡黄色澄明	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	8.37	8.20	8.42	8.49	8.62
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	トブラシン注	60mg/ 1.5mL	無色澄明 5.78	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	黄色澄明
					pH	3.54	3.60	3.60	3.60	3.60
					残存率 (%)	100	100.0	98.9	99.8	98.0
①	a	トランサミン S 注	1g/10mL	無色澄明 7.75	外観	微黄色澄明	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	4.99	4.95	4.90	4.90	4.91
					残存率 (%)	100	99.5	98.5	-	-
①	a	ニドラン注射用 50mg	50mg/ D.W.10mL	微黄色澄明 3.89	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	濁り+
					pH	3.53	3.53	3.53	3.53	3.53
					残存率 (%)	100	99.0	98.8	96.3	96.7
①	a	ネオフィリン注	0.25mg/ 10mL	無色澄明 9.11	外観	微黄色澄明	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	6.53	6.32	6.34	6.34	6.32
					残存率 (%)	100	66.6	/	/	/
①	a	パニマイシン注射液	50mg/ D.W.2mL	無色澄明 7.03	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	淡赤色澄明
					pH	3.62	3.69	3.69	3.69	3.70
					残存率 (%)	100	100.2	99.6	98.7	98.2
①	a	パンスポリン静注用 1g	1g/ D.W.5mL	黄色澄明 6.4	外観	黄色澄明	沈殿+	沈殿+	結晶+	結晶++
					pH	5.11	5.22	5.20	5.22	5.27
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	パントシン注 10%	200mg/ 2mL	無色澄明 5.09	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微橙色澄明
					pH	3.85	3.83	3.83	3.84	3.85
					残存率 (%)	100	98.9	96.7	94.6	93.4
①	a	パントール注射液 500mg	500mg/ 2mL	無色澄明 5.52	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.70	3.71	3.75	3.75	3.75
					残存率 (%)	100	99.7	98.6	97.1	97.9
①	a	ピクシリン注射用	1g/ D.W.4mL	微黄色澄明 9.46	外観	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	7.09	7.64	7.72	7.72	7.75
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	ピタメジン静注用	/D.W.10mL	赤色澄明 4.58	外観	赤色澄明	赤色澄明	濁り+	濁り+	濁り+
					pH	3.85	3.86	3.86	3.87	3.88
					残存率 (%)	100	99.4	99.4	96.2	96.0
①	a	5FU 注	250mg/ 5mL	無色澄明 8.69	外観	微橙色澄明	沈殿+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	7.65	7.94	7.98	7.94	8.06
					残存率 (%)	100	98.7	/	/	/

ⅩⅢ. 備考

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
①	a	注射用フィルデシン 3mg	3mg/ D.W.3mL	無色澄明 4.99	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.58	3.58	3.58	3.58	3.59
					残存率 (%)	100	99.6	99.2	99.7	97.8
①	a	フォリアミン注射液	15mg/1mL	黄色澄明 8.33	外観	沈殿++	沈殿++	沈殿++	沈殿++	沈殿++
					pH	3.77	3.80	3.69	3.64	3.80
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	ブスコパン注射液	20mg/1mL	無色澄明 4.00	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微橙色澄明	微橙色澄明
					pH	3.55	3.55	3.58	3.53	3.54
					残存率 (%)	100	99.0	99.7	98.6	93.9
①	a	フトラフル注 400mg	400mg/ D.W.10mL	無色澄明 9.70	外観	微黄色澄明	結晶+++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	8.25	8.28	8.33	8.37	8.42
					残存率 (%)	100	99.1	68.4	/	/
①	a	プリンペラン注射液	10mg/2mL	無色澄明 3.45	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
					pH	3.54	3.53	3.54	3.54	3.54
					残存率 (%)	100	97.7	92.8	92.7	90.1
①	a	ブレオ	15mg/ D.W.5mL	無色澄明 5.15	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明
					pH	3.60	3.60	3.60	3.60	3.62
					残存率 (%)	100	100.2	100.1	101.3	99.7
①	a	水溶性プレドニン 20mg	5mg/ D.W.2mL	無色澄明 6.93	外観	沈殿++	沈殿++	沈殿++	沈殿++	沈殿++
					pH	3.82	3.80	3.66	3.66	3.79
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	注射用プロスタンディン	20 μg/ 生食 5mL	無色澄明 5.68	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微橙色澄明
					pH	3.54	3.54	3.54	3.54	3.54
					残存率 (%)	100	99.6	97.6	96.8	94.4
①	a	プロタノールL注	0.2mg/1mL	無色澄明 3.95	外観	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
					pH	3.56	3.52	3.53	3.52	3.58
					残存率 (%)	100	99.2	97.9	94.2	93.8
①	a	ベストコール静注用	1g/ D.W.10mL	黄色澄明 6.91	外観	濁り+	濁り+	濁り+	濁り+	濁り+
					pH	5.67	5.72	5.88	5.92	6.07
					残存率 (%)	100	96.9	95.1	94.4	94.4
①	a	ペブレオ注 5mg	5mg/ 生食 5mL	無色澄明 4.99	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明
					pH	3.60	3.61	3.61	3.61	3.62
					残存率 (%)	100	99.0	99.6	98.9	99.3
①	a	ペルサンチン注射液	10mg/2mL	黄色澄明 2.77	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
					pH	3.54	3.53	3.55	3.55	3.56
					残存率 (%)	100	98.4	96.4	95.2	92.7
①	a	ペントシリン注射用	1.0g/ D.W.5mL	無色澄明 6.03	外観	微黄色澄明	沈殿+++	沈殿+++	沈殿+++	沈殿+++
					pH	4.20	4.19	5.26	5.30	5.33
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	静注用ホスミシン S	2g/ D.W.10mL	無色澄明 7.39	外観	結晶++	結晶++	結晶++	結晶++	結晶++
					pH	5.11	6.13	6.36	6.43	6.48
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	ポララミン注	5mg/1mL	無色澄明 4.89	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	結晶+
					pH	3.57	3.56	3.58	3.58	3.60
					残存率 (%)	100	99.6	99.6	100.0	98.4
①	a	マイトマイシン協和 S	2mg/ D.W.5mL	青紫色澄明 6.59	外観	青紫色澄明	紫色澄明	紫色澄明	紫色澄明	紫色澄明
					pH	3.55	3.54	3.53	3.54	3.55
					残存率 (%)	100	99.9	99.8	96.4	93.0

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量/容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
①	b	マーカイン注 0.25%	0.25%/10mL 2バイアル	無色澄明 5.96	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.57	3.57	3.58	3.58	3.58
					残存率 (%)	100	99.5	95.7	98.1	97.7
①	a	メイロン	1400mg/20mL	無色澄明 7.95	外観	微黄色澄明	結晶++	結晶+++	結晶+++	結晶+++
					pH	7.43	7.43	7.62	7.88	8.37
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	メチロン注射液 10%	500mg/2mL	無色澄明 7.10	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	結晶+
					pH	3.68	3.68	3.70	3.74	3.85
					残存率 (%)	100	99.9	99.8	99.8	96.8
①	a	ラシックス注	20mg/2mL	無色澄明 9.06	外観	沈殿+	沈殿++	沈殿++	沈殿++	沈殿++
					pH	3.68	3.67	3.64	3.62	3.70
					残存率 (%)	100	/	/	/	/
①	a	ランダ注	10mg/20mL	無色澄明 3.64	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.54	3.55	3.54	3.55	3.55
					残存率 (%)	100	100.0	99.3	99.6	97.1
①	a	リンコシン注射液	300mg/1mL	無色澄明 4.59	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
					pH	3.46	3.52	3.52	3.53	3.53
					残存率 (%)	100	99.8	101.2	99.7	96.8
①	a	リンデロン注	4mg/1mL	無色澄明 7.58	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
					pH	3.68	3.67	3.66	3.66	3.67
					残存率 (%)	100	99.4	99.2	95.2	93.4
①	a	ルネトロン注射液	0.5mg/1mL	無色澄明 6.87	外観	無色澄明	結晶++	結晶++	結晶++	結晶++
					pH	3.62	3.62	3.56	3.55	3.61
					残存率 (%)	100	95.4	/	/	/

※：試験当時に添付されていた溶解液 10mL で溶解

## 2. 輸液との配合安定性

-：変化なし、/：未測定

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量/容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
④	b	アミカリック*	/100mL	無色澄明 4.63	外観	微黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄緑色澄明	淡黄緑色澄明
					pH	4.41	4.41	4.42	4.42	4.42
					残存率 (%)	100	100.1	99.7	99.7	94.9
③	b	アミゼットB 輸液	/200mL		外観	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄緑色	淡黄緑色
					pH	6.24	6.24	6.24	6.24	6.23
					残存率 (%)	100	98.9	98.3	96.8	94.4
③	a	EL-3号	/500mL	無色澄明 5.35	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明	黄色澄明
					pH	4.79	4.78	4.79	4.79	4.79
					残存率 (%)	100	102.2	100.8	99.2	92.7
③	a	クリニザルツ S	/500mL	無色澄明 7.07	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.44	5.43	5.45	5.45	5.45
					残存率 (%)	100	99.5	100.9	100.0	91.1
③	b	サヴィオゾール輸液***	/500mL	無色澄明 8.07	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.07	5.07	5.08	5.11	5.10
					残存率 (%)	100	99.4	99.0	97.6	92.2

ⅩⅢ. 備考

試験方法	文献	配合薬剤			試験項目	時間				
		商品名	含量／容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
③	a	ソリタ-T3号	/500mL	無色澄明 5.15	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.72	4.72	4.72	4.72	4.72
					残存率 (%)	100	98.8	100.9	99.6	91.8
③	b	ハイカリック NC-H 輸液	/700mL	／ ／	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.48	4.49	4.50	4.50	4.49
					残存率 (%)	100	98.6	95.8	93.7	83.1
③	b	ハイカリック NC-L 輸液	/700mL	／ ／	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.56	4.55	4.56	4.55	4.56
					残存率 (%)	100	98.6	96.4	92.8	81.3
③	b	ハイカリック NC-N 輸液	/700mL	／ ／	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.52	4.52	4.53	4.53	4.53
					残存率 (%)	100	97.2	94.4	91.6	80.4
③	a	ハイカリック液1号	/700mL	無色澄明 4.41	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.38	4.38	4.38	4.39	4.39
					残存率 (%)	100	99.6	99.2	96.7	94.5
③	a	ハイカリック液2号	/700mL	無色澄明 4.39	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.36	4.35	4.35	4.37	4.37
					残存率 (%)	100	99.1	98.2	96.9	92.8
③	a	ハイカリック液3号	/700mL	無色澄明 4.02	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.01	4.01	4.00	4.02	4.02
					残存率 (%)	100	99.3	98.6	97.5	95.3
③	b	ハルトマン液 pH:8	/500mL	無色澄明 7.8	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.92	4.93	4.94	4.94	4.94
					残存率 (%)	100	99.8	101.1	99.4	91.5
③	a	フィジオゾール3号	/500mL	無色澄明 4.53	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.39	4.39	4.41	4.41	4.41
					残存率 (%)	100	98.3	98.1	92.9	90.3
③	a	プロテアミン 12X 注射液	/200mL	無色澄明 6.11	外観	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
					pH	5.86	5.86	5.86	5.86	5.87
					残存率 (%)	100	99.5	99.1	97.9	96.1
③	a	ラクテック G 注	/500mL	無色澄明 6.68	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	4.87	4.88	4.89	4.89	4.89
					残存率 (%)	100	98.4	97.3	93.7	88.3
③	a	リンゲル液	/500mL	無色澄明 6.44	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	3.75	3.76	3.77	3.77	3.78
					残存率 (%)	100	101.2	100.8	98.2	93.6

※：ダカルバジン注用 100 を注射用水 5mL に溶解し配合相手薬と混合

※※：オリジナルデータを記載

## 3. 輸液中での他剤との配合安定性

- : 変化なし、/ : 未測定

試験方法	配合薬剤			試験項目	時間				
	商品名	含量/容量	外観・pH		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr
⑤	オンコビン ニドラン注射用 25mg 5%ブドウ糖注射液	0.5mg/添付 溶解液 5mL※ 50mg/ D.W.10mL 30mL	無色澄明 4.73	外観	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)
			微黄色澄明 3.89	pH	3.63	3.65	3.65	3.65	3.65
			無色澄明	残存率 (%)	100	99.0	98.2	98.7	96.7
⑤	オンコビン ニドラン注射用 25mg 大塚生食注	0.5mg/添付 溶解液 5mL※ 50mg/ D.W.10mL 30mL	無色澄明 4.73	外観	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)	微黄色 (細かい結 晶析出)
			微黄色澄明 3.89	pH	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61
			無色澄明 6.30	残存率 (%)	100	99.0	98.5	99.5	96.4

※：試験当時に添付されていた溶解液 10mL で溶解

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/>