

## [短 報]

## ダカルバジンの投与方法変更が血管痛軽減に寄与したと考えられる 2 症例

杉原 弘記<sup>\*1</sup> 岡田 昌浩<sup>\*1</sup> 竹井 英介<sup>\*1</sup>  
 岡本 伸也<sup>\*1</sup> 村上 斗司<sup>\*2</sup> 川真田 修<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 尾道市立市民病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 姫路赤十字病院内科

<sup>\*3</sup> 尾道市立市民病院外科

(2015 年 8 月 27 日受理)

**【要旨】** ダカルバジン (dacarbazine : DTIC) は分解産物が血管痛を発現するため遮光投与が必要だが、点滴経路全般を遮光して投与したにもかかわらず、1 クール目で強い血管痛を認めた。2 クール目より DTIC 溶解液量を 500 ml から 100 ml、点滴時間を 120 分から 30 分、溶解液を生理食塩液から 5% ブドウ糖液へと投与方法を変更し、血管痛が消失した悪性黒色腫の 1 症例と、同様の变更后投与方法で血管痛を軽減できたホジキンリンパ腫への ABVD 療法施行の 1 症例を報告する。今回の試みは、治療継続、QOL 維持に有用と考えた。

キーワード：ダカルバジン (DTIC)、血管痛、投与方法変更

## 緒 言

ダカルバジン (dacarbazine : 以下、DTIC) は悪性黒色腫、ホジキンリンパ腫などの標準治療に用いられている薬剤であるが、その主な副作用の一つに血管痛が挙げられる<sup>1)</sup>。DTIC の分解産物による血管痛<sup>2)</sup> 軽減のため、添付文書においても投与時の注意事項として、「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」と記載がある<sup>3)</sup>。しかし、同添付文書には血管痛の出現率が 8.2% との記載もあり<sup>3)</sup>、DTIC は点滴静注の際に遮光投与がなされていても血管痛が出現する可能性がある。血管痛は患者に苦痛を与えるもので、投与継続を困難にする可能性がある。今回、点滴経路全般を遮光して投与したにもかかわらず、1 クール目で DTIC 投与により強い血管痛を認めた症例に対し、2 クール目より遮光投与に加えて溶解液量および種類、投与時間変更などで血管痛を消失できた悪性黒色腫の 1 症例と、この結果をもとに同様の变更后投与方法で血管痛の軽減に寄与できたと考えられる、ホジキンリンパ腫への ABVD 療法施行の 1 症例を報告する。DTIC の投与方法において、添付文書には、溶解後の希釈液は生理食塩液 (以下、生食) または 5% ブドウ糖液を用いる<sup>3)</sup> と記載はあるものの、具体的な溶解液量ならびに投与時間などは指定がなく、各施設によって選択される必要がある。

## 方 法

## ●血管痛評価方法

Numerical Rating Scale<sup>4)</sup> (以下、NRS) を用い、0 ~ 10 の 11 段階で疼痛の程度を評価した (0 : 全く疼痛なし、10 : 激しい疼痛あり)。DTIC 点滴施行後ごとに患者から聞き取りを行った。

## ●倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準じて実施し、当院の倫理委員会の承認 (承認番号 15-06) を得て実施した。また、患者へは口頭にて同意を得た。

## 症 例

## 症 例 1

## 1. 入院時所見

70 代、男性、悪性黒色腫 (T3bN2aM0/StageIIIb)。特記すべき既往歴無し。他院にて第 3 趾切除、単径部リンパ節廓清施行後、D-Feron 療法 (DTIC 200 mg/body day1 ~ 5、インターフェロン  $\beta$  300 万単位/body 局注 day1 ~ 5、28 日クール) 施行 (図 1) となる。患者持参の抗がん剤投与スケジュールの書類より、DTIC は生食 500 ml へ希釈し点滴静注にて 120 分で施行されていた。患者からの聞き取りで、その際、点滴ボトルおよび点滴ルート全般の遮光は行われていた。day1 ~ 5 において、血管痛による腕の激痛を認めた。疼痛は点滴終了後も数時間続き、ロキソプロフェン錠 60 mg 服用でも症状は軽快しなかった。投与血管ルートは右前腕であった。点滴ボトルなどは褐色半透明の遮光フィルム、点滴ルートはアルミホイルでの遮

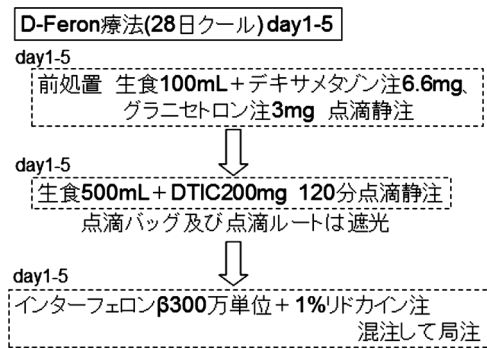


図1 1クール目のD-Feron療法レジメン(変更前)。

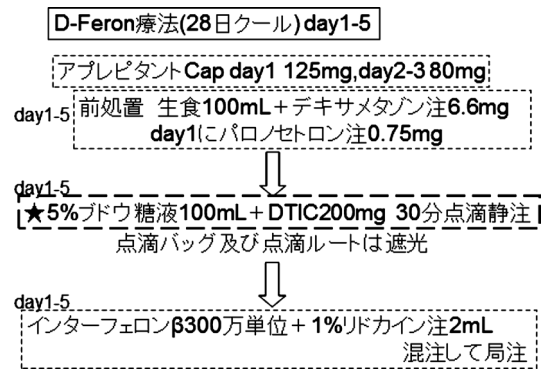


図2 2クール目以降のD-Feron療法レジメン(変更後)。

表1 D-Feron療法の1クール目と2クール目の条件比較

	1クール目(他院)	2~5クール目(当院)
DTIC投与量	200mg	200mg
生食	500ml (pH ≒ 6)	
5%ブドウ糖液		100ml (pH = 3.5 ~ 6.5)
濃度(w/v) %	0.40%	2%
点滴時間	120分	30分
ml/分	4.17ml/分	3.33ml/分
mg/分	1.67mg/分	6.67mg/分
点滴バッグおよびルート	遮光	遮光
DTIC調製後から投与までの時間	不明	15 ± 5分
実施時期	2011年2月	2011年3月~8月

光が行われていた。

## 2. 薬学的検討

●2クール目より当院にて治療継続となり、DTICの投与方法を次のように変更した。

### ① 溶解液量の変更

DTICは希釈液量が多いほど濃度が低下し分解速度が増してDTIC残存率が低下する<sup>5)</sup>との報告より、溶解液量を500mlから100mlに変更した。

### ② 点滴時間の変更

散光下では数分以内にDTICの分解がはじまり<sup>6)</sup>、DTICの分解産物は時間依存的に生成する<sup>7)</sup>。また、DTICは水溶液にすると暗所でもわずかながら分解する<sup>2)</sup>との報告より、希釈後の経過時間が長いほど分解産物の生成が増えると考え、溶解液量100mlへの減量に伴い点滴時間を120分から30分に短縮した。DTIC調製は投与直前とし、調製後は点滴ボトルを速やかに遮光フィルムで包んだ。

### ③ 溶解液の種類を変更

●薬剤は異なるがゲムシタピン(gemcitabine: 以下、GEM)による血管痛に対して溶解液を生食から5%ブドウ糖液に変更することで、血管痛の発現率が有意に減少したとの報告<sup>8)</sup>より、溶解液を生食から5%ブドウ糖液に変更した。

●遮光方法については次のようにした。

遮光方法は1クール目と同様に点滴ボトルなどはメーカー提供の褐色半透明の遮光フィルム、点滴ルートはアルミホイルでの遮光を行ったが、当院にて使用した協和発酵キリン株式会社製遮光フィルムの光透過率は可視領域(波長370~800nm)では20%以下、紫外線領域(波長200~370nm)では0%であり<sup>9)</sup>、DTICの吸収極大が240nmおよび330nmである<sup>10)</sup>ことから、DTIC溶解液の遮光には適していると判断した。変更後の治療レジメン(2~5クール目)を図2に示す。

## 3. 治療経過および薬学的検討の結果

2~5クール目の全治療期間においてDTIC投与における血管痛はNRS=0であり、全く疼痛を認めなかった。2クール目day1開始前には患者に投与方法を変更する旨を説明していたが、「1クール目と異なる抗がん剤を使用しているのでは?」と患者より質問を受けた。このことから、患者の自覚症状は無く、血管痛を完全に消失できたと判断された。投与血管ルートはすべて右前腕にて施行。5クールすべての治療を完遂。治療期間中、Grade2以上の血球減少は認めず、肝、腎障害等の非血液毒性の所見も無かった。その後、治療開始から29カ月後に再発を認めるまで、2週ごとのインターフェロンβ300万単位/body

の局注療法のみで経過観察が可能であった。1クール目と2クール目以降の条件比較について表1に示す。

治療期間中の抗がん剤レジメン登録医薬品以外の併用薬は、マグミット錠 330 mg, オメプラゾール錠 20 mg であった。

## 症例 2

### 1. 入院時所見

60代, 男性, 1.89 m<sup>2</sup>, ホジキンリンパ腫 (nodular sclerosis, Ann Arbor 分類Ⅱ期). ABVD 療法施行目的で入院となる。既往歴: MALT リンパ腫 (weekly リツキシマブ単剤療法を8回施行後にCR判定を得るが2年後に再発を認め, リツキシマブ+ベンダムスチン療法を6サイクル施行しCR判定を得る), 特発性血小板減少性紫斑病 (寛解後はプレドニゾロン 5 mg 継続中)。

### 2. 薬学的検討

症例1の変更後DTIC投与方法に準じて, ABVD 療法 (day1, day15, 28日クール, 計4クール施行) でも同様にDTICを5%ブドウ糖液100 mlに溶解し, 点滴時間は30分とした。この際のDTIC実投与量は700 mg/bodyであった。遮光投与の方法も同様とした。DTICの投与直前の調製については, DTIC以外の薬剤を先に調製して払い出しを行い, DTICは投与直前に調製するよう配慮した。ABVD療法レジメンを図3に示す。

### 3. 治療経過および薬学的検討の結果

ABVD療法1~4クール目day1までは左腕で施行しNRS=0であった。4クール目day15は右腕で施行し, 点滴終了頃にNRS=3を認めたが, 血管痛は点滴終了後速やかに消失した。1~4クール目day1まではDTIC調製後速やかに投与されていたのに対し, 4クール目day15のDTIC投与開始時間は電子カルテ看護記録の時間および聞き取りより, DTIC調製後から40分以上経過して投与されていた。治療経過は1クール目day15にGrade 4の好中球減少を認めフィルグラスチム注 75 µgを施行。投与を2日間延期。その後は予防的なフィルグラスチム注

75 µg 施行にてGrade 4の好中球減少は認めなかった。3クール目day1胸部CTにて左肺下葉に陰影を認め, プレオマイシン無しで施行。その後胸部CTにて陰影改善を確認後, 3クール目day15よりプレオマイシン再開。治療はCR判定を得, その後IFRT (計39.6 Gy) を施行した。

治療期間中の抗がん剤レジメン登録医薬品以外の併用薬は, オメプラゾール錠 20 mg, テルミサルタン錠 40 mg, アムロジピン錠 5 mg, プレドニゾロン錠 5 mg, スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠 1日1錠を週2回, センノシド錠 12 mg, 酸化マグネシウム錠 330 mg, フィルグラスチム注 75 µg であった。

## 考 察

DTICは光により分解し, その分解産物である5-diazoimidazole-4-carboxamide (以下, Diazo-IC) が血管痛の原因物質といわれる<sup>2)</sup>。DTICは水溶液にすると, 暗所でもわずかながら分解する<sup>2)</sup>。森尾ら<sup>11)</sup>は遮光下でも輸液バッグ内のDiazo-IC含有量は継時的に変化し, 30分後に約1.2倍, 60分後に約2.1倍まで含有量が上昇したと報告しており, 遮光下であってもDTIC溶解後は速やかな投与が望まれる。

今回の検証では, メーカー提供の遮光フィルムを使用した。遮光時の光透過度の問題, DTIC溶解調製時の光暴露なども懸念されるため, DTIC溶解液の点滴経路全般を遮光しても光分解産物が生成される可能性がある。これらを考慮すると, 今回試みた溶解液量減量および点滴時間の短縮は, 累積光暴露量を最小限に抑え, また血管内でのDiazo-ICの接触時間を減少させたと考えた。さらに, 新規遮光カバーの有用性を検討した森尾ら<sup>11)</sup>の報告では, 新規遮光カバーとメーカー提供の遮光カバー (協和発酵キリン株式会社製) でのDiazo-IC含有量の比較において, 30分時点では有意差を認めていない。また, 辻ら<sup>12)</sup>は, アルミホイル遮光に比してメーカー提供 (協和発酵キリン株式会社製およびテルモ株式会社製) の遮光フィルムは同程度のDiazo-IC生成抑制効果があったと報告している。これらの点からも, DTIC調製後30分程度での点滴静注が望ましい可能性がある。以上のことから, 症例2の4クール目day15でのみ血管痛を認めたのは, DTIC調製後から投与開始までの時間が40分以上経過していたことが大きな原因と推測された。また, 4クール目day15においては点滴上肢が反対側であったが, 血管痛との因果関係は不明である。

一般的に薬剤が血管痛を起こす原因として, 低いpHと高い浸透圧比が推察されている<sup>13)</sup>。DTIC 100 mgを生食または5%ブドウ糖液10 mlに直接溶解した際のpHは, 溶解後の時間経過および遮光の有無に関係なくpH ≒ 3.5で, 生食と5%ブドウ糖液とで差がない<sup>14)</sup>。浸透圧比につ



図3 ABVD療法レジメン。

表2 D-Feron療法とABVD療法の条件比較

治療レジメン	D-Feron療法	ABVD療法
DTIC投与量	200mg	375mg/m <sup>2</sup> (実投与量700mg/body)
濃度 (w/v) %	2%	7%
mg/分	6.67mg/分	23.35mg/分
前投薬	デキサメタゾン 6.6mg + グラニセトロン注 3mg	デキサメタゾン 9.9mg + パロノセトロン注 0.75mg
DTIC投与前の併用抗がん剤	なし	ドキシソルピシン, プレオマイシン, ビンブラスチン
DTIC調製後から投与までの時間	15 ± 5分	1~4クール目 day1 まで 10 ± 5分 4クール目 day15 は 40分
実施時期	2011年3月~8月	2014年3月~6月

いてみると、生食と5%ブドウ糖液の浸透圧比はほぼ等しく、溶解液を生食から5%ブドウ糖液に変更しても溶解液の浸透圧比は変わらないと考えた。しかし、症例1では1クール目に比して2クール目以降の溶解後濃度は溶解液量減量で高くなり、浸透圧比はより高くなっていてもかわらず血管痛を認めなかったことから、DTIC投与による血管痛と浸透圧比の関連性は低い可能性が示唆された。また、インタビューフォーム<sup>14)</sup>に記載のある血管痛への対処法としては、注入速度を落とすといった記載がある。変更前の注入速度が4.17ml/分であったのに対し、変更後は3.33ml/分と点滴速度が低下したことも、血管痛軽減の一助であった可能性はある。症例2のABVD療法においては、D-Feron療法と同様の変更後投与方法にて施行したが、DTICの溶解後濃度および単位時間当たりのDTIC注入量はD-Feron療法の3.5倍であった。しかし、4クール目のday15を除き血管痛は認めなかった。これに関しては旭満ら<sup>5)</sup>の報告より、濃度が高くなった反面、Diazo-IC生成が抑えられていた可能性がある。

DTICの溶解後の安定性については、DTICの分解反応は温度が高いほど促進される<sup>7)</sup>との報告もある。溶解後のDTICは25度、遮光下、3時間後で残存率99%以上、外観は無色透明で生食と5%ブドウ糖液とで安定性に差はないとの報告<sup>10)</sup>もあり、溶解液を生食から5%ブドウ糖液に変更することによる安定性には問題がないと思われた。本症例では温度管理について厳格には検討していないが、治療室の温度は27度前後で空調調節されており、また当院では、抗がん剤調製室が治療室に隣接しているため、溶解後DTICは大きな温度変化を受けずに投与されたと思われた。

GEMにおいても、生食から5%ブドウ糖液への溶解液変更による血管痛軽減のメカニズムは不明であり、必ずしもDTICと同様の現象が起きているとは限らない。溶解後薬液のpH、浸透圧、安定性およびDiazo-IC生成量の解明等が、DTICの血管痛軽減の解決策となると思われる。

血管痛を認めた際の鎮痛薬としては、症例1の1ク

ル目における患者の訴えでは、ロキソプロフェン錠が著効していない。マウスでの検証ではあるが、Diazo-IC起因性の血管痛には抗炎症作用のあるジクロフェナクは無効との報告<sup>2)</sup>もある。しかし、辻ら<sup>12)</sup>は、強いブラジキニン拮抗作用を有するザクトプロフェンは血管痛抑制に有用であり、ロキソプロフェン、ジクロフェナクにおいても抑制効果があったと報告している。今後は、NSAIDsの予防投与についても検証が必要である。

われわれが関与した2症例においては、全治療期間においてDTICによる血管痛を認めたのは1回であり、その疼痛も速やかに消失した。QOLを維持した治療継続が可能であったこと、D-Feron療法においては29カ月の無増悪期間を得られ、ABVD療法でもCRを得たことから治療効果の低減はなかったと推測され、今回のDTIC投与方法の有用性が示唆された。しかし、インタビューフォーム<sup>14)</sup>記載の諸外国の投与方法では、希釈液は生食または5%ブドウ糖液を用いるとあるが、溶解液量は200~300ml、投与時間は15~30分との記載もある。今回の投与方法変更で点滴時間を30分としたことは諸外国の投与方法と同様であったが、溶解液量を100mlとしたことは諸外国のものとは異なっていた。わが国のDTICの添付文書<sup>3)</sup>には具体的な溶解液量ならびに投与時間などの指定はないが、安全性においては、今後也十分留意して行われるべきである。

本報告は、あくまでも2症例についての報告であり、本方法が有用であると結論づけるには、多数の症例でも同様の結果が得られるか否か、さらなる比較検討のための試験などが必要である。

利益相反 (COI) : 本研究において開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 山内高弘. アルキル化薬 抗生物質. 日本臨床腫瘍学会 (編). 新臨床腫瘍学 (改訂第2版), 南江堂, 2009,

- p.289-294.
- 2) 河原昌美, 石田智之, 江本千恵, 他. Dacarbazine の光分解によって生成する発痛物質の探索. 臨床薬 2001; 32: 15-22.
  - 3) ダカルバジン注用 100. 協和発酵キリン株式会社添付文書 2009.
  - 4) 痛みの包括的評価. 日本緩和医療学会 (編), がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン, 金原出版, 2010, p.24-30.
  - 5) 旭満里子, 中島恵美, 市村藤雄, 他. 医療薬学の実践 金沢大学医学部付属病院の場合. 薬局 1997; 48: 408-413.
  - 6) Horton JK and Stevens MFG. A new light on the photo-decomposition of the antitumour drug DTIC. J. Pharm. Pharmacol. 1981; 33: 808-811.
  - 7) 幸保文治, 池ノ上美幸, 葛谷幸雄, 他. ダカルバジン注の配合変化. 医薬ジャーナル 1986; 22: 1197-1214.
  - 8) 樋野光生, 治田匡平, 吉村忠道, 他. 塩酸ゲムシタピン投与中に起こる血管痛の評価とその対策. 日病薬師会誌 2008; 44: 801-803.
  - 9) 幸保文治. 点滴用遮光カバーの実態. 医薬ジャーナル 1994; 30: 2093-2100.
  - 10) ダカルバジン注用 100. 協和発酵キリン株式会社資料 2006.
  - 11) 森尾佳代子, 津金麻実子, 岡本禎晃, 他. ダカルバジンの光分解に対する新規遮光カバーの有用性の検討. 医療薬 2013; 39(6): 381-387.
  - 12) 辻 琢己, 大坪達弥, 梅山貴生, 他. ダカルバジン投与時に生じる血管痛の抑制を目的とした投与方法. 薬誌 2014; 134(9): 981-986.
  - 13) 中田和美, 足利幸乃. 投与中に血管痛を引き起こす抗がん剤. がん看護 2003; 8: 504-508.
  - 14) ダカルバジン注用 100 インタビューフォーム. 協和発酵キリン株式会社 2005.

## Changing the Method of Administering Dacarbazine Contributed to the Reduction of Vascular Pain in Two Cases

Hiroki SUGIHARA<sup>\*1</sup>, Masahiro OKADA<sup>\*1</sup>, Eisuke TAKEI<sup>\*1</sup>, Shinya OKAMOTO<sup>\*1</sup>, Toshi MURAKAMI<sup>\*2</sup>, and Osamu KAWAMATA<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Pharmacy, Onomichi Municipal Hospital, 3-1170-177, Shintakayama, Onomichi 722-8503, Japan

<sup>\*2</sup>Department of Internal Medicine, Himeji Red Cross Hospital, 1-12-1, Shimoteno, Himeji 670-8540, Japan

<sup>\*3</sup>Department of Surgery, Onomichi Municipal Hospital, 3-1170-177, Shintakayama, Onomichi 722-8503, Japan

**Abstract:** Dacarbazine (henceforth DTIC) must be administered in the shade due to the contribution to vascular pain of its decomposition products, but even if the entire IV line is shaded, strong vascular pain is felt on the first course of treatment. In one case of malignant melanoma, however, when the quantity of the DTIC solution was reduced from 500 ml to 100 ml, IV time reduced from 120 min to 30 min, and solution switched from physiological saline to 5% dextrose solution starting with the second course of treatment, this vascular pain was reported to have disappeared. A second case, one of Hodgkin's lymphoma following an ABVD treatment protocol, employed the same method of administering DTIC as was used in the melanoma case, this time from the very first course of treatment—with the same result: elimination of vascular pain. Future trials are thought to be of use in continuation of therapy and QOL preservation.

**Key words:** dacarbazine, vascular pain, changes in the method of administering