

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

## 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

劇薬、  
処方せん医薬品\*

# ダカルバジン注用 100

注射用ダカルバジン

\*注意－医師等の処方せんにより使用すること

2013年3-4月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製剤の「効能・効果」、「用法・用量」が追加承認されたことに伴い使用上の注意の改訂を行いました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

(改訂箇所抜粋、下線部)

改訂後	←	改訂前
<p style="text-align: center;"><b>【 警 告 】</b></p> <p><u>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。</u></p> <p style="text-align: center;"><b>【効 能・効 果】</b></p> <p>悪性黒色腫 ホジキン病(ホジキンリンパ腫) <u>褐色細胞腫</u></p> <p style="text-align: center;"><b>【用 法・用 量】</b></p> <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。</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/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>		<p style="text-align: center;"><b>【 警 告 】</b></p> <p>該当記載なし</p> <p style="text-align: center;"><b>【効 能・効 果】</b></p> <p>悪性黒色腫 ホジキン病(ホジキンリンパ腫)</p> <p style="text-align: center;"><b>【用 法・用 量】</b></p> <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>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。</p>

改訂後	←	改訂前																																				
<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1.~3. 省略(変更なし)</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)~4) 省略(変更なし)</p> <p>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。</p> <p>4. 副作用</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略(変更なし)</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>血管痛</td> <td>静脈炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>高血圧、低血圧</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、潮紅、頭痛、発熱</td> <td>筋肉痛、インフルエンザ様症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>7. 小児等への投与</p> <p>1)~2) 省略(変更なし)</p> <p>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)。</p>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	省略(変更なし)				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		<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1.~3. 省略</p> <p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)~4) 省略</p> <p>4. 副作用</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>血管痛</td> <td>静脈炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、潮紅、頭痛、発熱</td> <td>筋肉痛、インフルエンザ様症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>7. 小児等への投与</p> <p>1)~2) 省略</p>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	省略				注射部位	血管痛	静脈炎		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%以上	0.1~5%未満	頻度不明																																			
省略(変更なし)																																						
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%以上	0.1~5%未満	頻度不明																																			
省略																																						
注射部位	血管痛	静脈炎																																				
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																																			

「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の全文(3~4ページ)をご参照ください。

## 【改訂理由】

### 1. 【効能・効果】、【用法・用量】の項

今回の【効能・効果】及び【用法・用量】の追加は、日本内分泌学会、褐色細胞腫を考える会等からCVD療法の構成薬剤であるシクロホスファミド水和物(C)、ピンクリスチン硫酸塩(V)及びダカルバジン(D)の各薬剤に対し、「褐色細胞腫」に対する効能・効果追加の要望がなされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>注1</sup>を経て、「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」において、公知申請<sup>注2</sup>を行って差し支えないとの事前評価が得られたことから、関連する2社<sup>注3</sup>とともに、医薬品製造販売承認事項一部変更承認の申請を行い、当該【効能・効果】及び【用法・用量】が医学薬学上公知であるとして承認されたことによるものです。

注1) 医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

欧米では使用が認められているが、国内では未承認の医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や、承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による「未承認薬・適応外薬」の開発促進に資することを目的として設置されたものです。

注2) 公知申請

医薬品(効能追加など)の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度です。

注3) 塩野義製薬株式会社(シクロホスファミド水和物)、日本化薬株式会社(ピンクリスチン硫酸塩)

## 2. 【警告】の項

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ました。

## 3. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項

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ました。

## 4. 「重要な基本的注意」の項

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ました。

[http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/kouchishinsei\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/kouchishinsei_index.html)

## 5. 「その他の副作用」の項

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ました。

## 6. 「小児等への投与」の項

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ため追記しました。

# 〔効能・効果〕、〔用法・用量〕及び〔使用上の注意〕全文

（下線部分：改訂箇所）

## ダカルバジン注用 100

### 【 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]

### 【 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/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/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。〔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 $\alpha$ 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)

- 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。]
- 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。]
- 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

- 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。
- 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 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。
- 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。
- 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。

### 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

- 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。
- 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。
- 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

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
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、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
- 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。)

#### 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觀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。
- 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。