ダカルバジン投与における血管痛対策の検討

大坪達弥,^{*,a} 辻 琢己,^b 梅山貴生,^b 首藤みほ,^b 米須香那,^b 松本美菜子,^b
吉田侑矢,^b 坂野理絵,^b 友金幹視,^a 藤田敦夫,^a 河野武幸,^b 三上 正^a

Consideration of Preventing Local Venous Pain by Dacarbazine

Tatsuya Ohtsubo,^{*,a} Takumi Tsuji,^b Takayo Umeyama,^b Miho Sudou,^b Kana Komesu,^b Minako Matsumoto,^b
Yuya Yoshida,^b Rie Banno,^b Kanji Tomogane,^a Atsuo Fujita,^a Takeyuki Kohno,^b and Tadashi Mikami^a

^aDepartment of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital; 355-5 Kamanzadori Marutamachiagaru, Haruobi-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8026, Japan; and ^bFaculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University; 45-1 Nagaotoge-cho, Hirakata, Osaka 573-0101, Japan.

(Received August 20, 2016; Accepted November 21, 2016)

Local venous pain caused by dacarbazine (DTIC) injection is due to its photodegradation product 5-diazoimidazole-4-carboxamide (Diazo-IC). The production of Diazo-IC can be decreased by protecting the drug from light. Furthermore, the production of Diazo-IC reportedly increases with time; however, there are no studies reporting the association between the injection preparation time and local venous pain caused by the DTIC injection. We evaluated the efficacy of the following: (1) method used to shorten the injection preparation time and (2) method used to change the diluting solution for DTIC. We found that shortening the injection preparation time tended to decrease the local venous pain expression due to DTIC, and Veen F decreased the production of Diazo-IC compared with the normal saline and 5% glucose solution. These results indicate that shortening the injection preparation time may be effective in preventing the local venous pain caused by the DTIC injection; moreover, using Veen F for DTIC may also reduce the pain.

Key words—5-diazoimidazole-4-carboxamide; dacarbazine; local venous pain; photodegradation

緒 言

ダカルバジン (dacarbazine; DTIC) は悪性黒色腫、ホジキンリンパ腫、褐色細胞腫の治療に用いられる抗悪性腫瘍剤である。DTIC による血管痛は、光によって分解されて生成した 5-diazoimidazole-4-carboxamide (Diazo-IC) が原因であることが報告されている。¹⁾ また、DTIC の添付文書には、「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」と記載されている。しかし、当院でホジキンリンパ腫に対して用いられる ABVD 療法 (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) の DTIC 投与時に十分な遮光を行っているにもかかわらず、激しい血管痛を生じた症例を経験した。ABVD 療法における各薬剤の投与順序は統一されておらず、施設間で様々であ

る。当院の ABVD 療法における DTIC の投与順番は 3 番目であり、薬剤部で 4 剤を同時に調製後、投与開始まで保存していた。われわれは遮光しても時間経過とともに Diazo-IC が生成することを明らかにしており、²⁾ ABVD 療法における DTIC の投与順序を 1 番目に変更し、調製後速やかに投与できるように対策を行っている。これまでに、DTIC 投与時の血管痛抑制を目的とした投与方法については様々な報告³⁻⁶⁾があるが、DTIC を調製後速やかに投与することの臨床での有効性を評価した報告はない。そこで、当院で ABVD 療法を施行する患者 7 名を対象とし、投与準備時間と血管痛との関連性を調査した。さらに、DTIC による血管痛に対する更なる対策として Diazo-IC の生成を抑制できる輸液について検討を加えた。

方 法

1. DTIC 投与準備時間と血管痛との関連性

1-1. 対象症例 2013 年 4 月 1 日–2014 年 3 月 31 日に当院で、結節硬化型ホジキンリンパ腫に対

^a京都第二赤十字病院薬剤部、^b摂南大学薬学部病態医学科学研究室

*e-mail: ohtsubot@kyoto2.jrc.or.jp

して ABVD 療法を施行した 7 名を対象とした。対象患者の年齢は 32–84 歳（中央値：75 歳，男/女：4/3）であった。

1-2. DTIC の調製と投与準備 当院では、抗がん剤曝露対策として抗がん剤混注前に投与ルートをつけプライミングを行っており、DTIC 調製前に投与ルートを赤色フィルムで遮光し、プライミングを行う。その後、橙色フィルムで遮光したシリンジを用い DTIC を溶解し、橙色フィルムで遮光した希釈液に混注する。調製後の DTIC は病棟へ運搬され、看護師により投与される。

1-3. 投与準備時間の測定と血管痛の有無の確認 当院で ABVD 療法を施行する患者において、DTIC の無菌調製開始から投与開始までに要した時間（投与準備時間）を測定し、血管痛の有無及びその程度を確認した。DTIC 投与中に血管痛を認めれば『血管痛あり』とし、血管痛の程度を visual analogue scale（VAS）を用いて評価した。また、DTIC 投与中に血管痛を認めなければ『血管痛なし』とした。

2. Diazo-IC の生成を抑制できる輸液の検討

2-1. 材料及び器具

2-1-1. DTIC 及び Diazo-IC DTIC は、ダカルバジン注用 100 [協和発酵キリン㈱，東京（製造番号：419ABK，413ABJ）] を用いた。DTIC 及び Diazo-IC 標準品は、それぞれ Dacarbazine [東京化成工業㈱，東京（Lot. NHSUC-SN）] 及び Diazo-IC [Toront Research Chemicals Inc., Toronto (Lot. 5-RUS-143-1)] を用いた。

2-1-2. 測定機器及び測定条件 DTIC 及び Diazo-IC は、日本分光株式会社製 HPLC を用いて測定した。また、分析カラムは COSMOSIL 5C₁₈-AR-II（4.6 i.d.×250 mm）パックドカラム [ナカライテスク㈱，京都] を用いた。DTIC 及び Diazo-IC 分析に用いた移動相は、Fiore ら⁷⁾ の方法を改変し、10%アセトニトリル/0.5 M 酢酸ナトリウム溶液を用い、1.0 mL/min で送液した。DTIC 及び Diazo-IC は、それぞれ 330 nm 及び 310 nm で検出した。なお、カラム温度は 25°C、試料の注入量は 6 µL とした。

2-2. 標準液及び検量線用標準液の調製

2-2-1. 標準液の調製 標準 DTIC は、大塚生食注 [㈱大塚製薬工場，徳島]（生食）を用いて

1 mg/mL となるように溶解した。標準 Diazo-IC は、分解を抑制するため 1%クエン酸を含む生理食塩液を用いて 1 mg/mL となるように溶解した。

2-2-2. 検量線用標準液の調製 検量線用 DTIC 標準液は、標準 DTIC (1 mg/mL) を生食を用いて、0, 100, 200, 300, 400, 500 µg/mL となるよう希釈し調製した。また、検量線用 Diazo-IC 標準液は、標準 Diazo-IC (1 mg/mL) を 1%クエン酸を含む生食を用いて、0, 1, 5, 10, 15, 20 µg/mL となるよう希釈し調製した。

2-3. 試料（DTIC 溶液）の調製と測定 ダカルバジン注用 100 を 1 バイアル（100 mg）あたり 10 mL の生食を用いて溶解した。続いて、生食、大塚糖液 5% [㈱大塚製薬工場，徳島]（5% Tz），ソリタ-T3 号輸液 [味の素製薬㈱，東京]（ST3）あるいはヴィーン F 輸液 [興和㈱，東京]（VF）を用いて 1 mg/mL となるように希釈した。これらの 4 種類の DTIC 溶液（1 mg/mL）を 0.1 mL ずつ分注し、①遮光なし、②アルミホイル遮光、③橙色フィルム遮光（遮光度：59±0.7%）及び④赤色フィルム遮光（遮光度：85±1.0%）の 4 条件で、室温（25°C）、白色蛍光灯下で一定時間（0, 30, 60, 120, 180 分間）保存した。保存後、各試料中の DTIC 濃度及び Diazo-IC 濃度を HPLC で測定した。なお、各試料の測定は 3–5 回測定し、平均値を算出した。2 種類の遮光フィルム③及び④は、それぞれ、テルモ㈱及び協和発酵キリン㈱製のものを用了。

3. 統計解析 輸液の違いによる Diazo-IC の生成及び疼痛抑制効果については、それぞれ Student's *t* test 及び Mann-Whitney's *U* test を用いて統計解析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。なお、投与準備時間、VAS 値及び Diazo-IC 濃度は平均値±標準偏差で示した。

4. 倫理的事項 本研究は、ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省，平成 26 年改訂）を遵守して行った。本研究の実施に当たっては、当院に設置された倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：S24-27）。

結 果

1. DTIC の投与準備時間と血管痛発現状況 対象患者 7 名すべての投与回数は延べ 38 回、そのうち血管痛を生じたのは 3 名の患者であり、延べ

Table 1. The Association between the Preparation Time of Injection and Venous Pain Caused by the DTIC

Venous pain	The number of patients	The number of injection	The preparation time (min)
+	3	9	42±23
—	4	29	20±8
Total	7	38	

	The number of injection	Venous pain (+)		Venous pain (—)	
		The number of injection	Injection preparation time (min)	The number of injection	The preparation time (min)
Case①	9	2	40±7	7	18±6
Case②	8	1	100	7	18±9
Case③	12	6	33±7	6	17±6

9回であった (Table 1). 血管痛が生じた投与時の DTIC の投与準備時間は 42 ± 23 分であり, 血管痛が生じなかった投与時の準備時間 (20 ± 8 分) と比較して長時間であった. 同様に, 血管痛を生じた 3 名の患者の投与準備時間を個別に評価した場合, 症例 1 : 35 及び 45 分, 症例 2 : 100 分, 症例 3 : 33 ± 7 分であり, 血管痛を生じなかった場合 (症例 1 : 18 ± 6 分, 症例 2 : 18 ± 9 分, 症例 3 : 17 ± 6 分) と比較して長時間であった (Table 1). 発現した血管痛の程度 (VAS) (平均±標準偏差) は症例 1 : 30 及び 50, 症例 2 : 30, 症例 3 : 19 ± 8 であった. また, 血管痛発現時の ABVD 療法の投与回数は, 症例 1 : 3 及び 9 回目, 症例 2 : 4 回目, 症例 3 : 1-3 及び 7-9 回目であった.

2. DTIC 及び Diazo-IC の HPLC 分析の精度評価

2-1. DTIC 及び Diazo-IC の HPLC DTIC 溶液を HPLC で分析して得られた代表的なクロマトグラムを Fig. 1 (A) 及び (C) に示した. 測定波長 330 nm 及び 310 nm で分析した結果, それぞれ, 保持時間 6.5 分付近及び 3.5 分付近にピークが検出された. これらは, それぞれ, 標準 DTIC 及び標準 Diazo-IC の保持時間と一致していた.

2-2. 検量線 (測定可能域) DTIC 及び Diazo-IC の検量線は, それぞれ, $100\text{--}500 \mu\text{g/mL}$ 及び $1\text{--}20 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で良好な直線性を示した [Figs. 1 (B) and (D)].

2-3. 日内 (同時) 再現性及び日間再現性 各

検量線 1 系列, DTIC ($200, 300, 400 \mu\text{g/mL}$) 及び Diazo-IC ($1, 5, 10 \mu\text{g/mL}$) の 3 濃度の試料を各濃度 5 回分析した. 変動係数 (coefficient of variation; C.V.) は, DTIC の $200, 300$ 及び $400 \mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 2.6, 3.4 及び 2.5%, Diazo-IC の $1, 5$ 及び $10 \mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 3.0, 8.8 及び 4.4% であり, 日内 (同時) 再現性は良好であった [Table 2 (A)]. 同様に, 各検量線 1 系列と各濃度の試料を 1 日 1 回 5 日間分析した. DTIC の $200, 300$ 及び $400 \mu\text{g/mL}$ の C.V. は, それぞれ 3.3, 2.7 及び 2.0 % であり, 日間再現性は良好であった. 一方, Diazo-IC の $1, 5$ 及び $10 \mu\text{g/mL}$ の C.V. は, それぞれ 18.0, 14.2 及び 14.9% であった. これは Diazo-IC が非常に不安定であるためと考えられた [Table 2 (B)].

3. Diazo-IC の生成を抑制できる輸液の検討

3-1. DTIC の安定性 添付文書では, 溶解後の DTIC の希釈には, 生理食塩液 (生食) あるいは 5%ブドウ糖液 (5%Tz) が推奨されている. しかし, この方法を用いても Diazo-IC は生成される. そこで本研究では, 日常臨床で使用頻度の高い ST3 及び VF を DTIC の希釈に用いた. Diazo-IC の測定に先立ち, 遮光なし, アルミホイル遮光, 橙色フィルム遮光及び赤色フィルム遮光の 4 条件で保存した DTIC の安定性を調べた. その結果, 生食及び 5%Tz では DTIC の残存率は, 遮光なし, アルミホイル遮光, 橙色フィルム遮光及び赤色フィルム遮光で, 94.1–102% であり, 顕著な減少は観察されなかった [Figs. 2 (A) and (B)]. ST3 については, インタビューフォーム (IF) に室内散光下での安定性が記載されており, ほぼ同様の結果が得られた (残存率: 93.7–97.0%) [Fig. 2 (C)]. VF では, 生食, 5%Tz 及び ST3 で希釈した場合と同様に, 顕著な減少は観察されなかった (残存率: 93.9–97.8%) [Fig. 2 (D)].

3-2. Diazo-IC の生成抑制効果 遮光なしの 180 分後の Diazo-IC 濃度は, ST3 及び VF でそれぞれ, 15.5 ± 2.3 及び $10.6 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$ であり, 生食 ($5.7 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$) あるいは 5%Tz ($4.0 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$) と比較して増加した [Fig. 3 (A)]. 一方, 遮光条件下の Diazo-IC 濃度は, ST3 で希釈した場合, すべての遮光条件で, 生食あるいは 5%Tz と比較して顕著に増加した [Figs. 3 (B)–(D)] (例え

Fig. 1. Chromatograms of DTIC(A) and Diazo-IC(C) for Assay and Standard Curve for DTIC(B) and Diazo-IC(D)

ば、アルミホイル遮光、180分後のST3及び生食のDiazo-IC濃度は、それぞれ 2.5 ± 0.8 及び 1.7 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 。それに対して、VFで希釈した場合、すべての遮光条件で、生食と比較して、Diazo-ICの生成が有意 ($p < 0.05$, Student's t test) に抑制された (約20%抑制) [Figs. 3 (B)–(D)] (例えば、アルミホイル遮光、180分後のVFのDiazo-IC濃度は、 1.3 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$)。同様に、5% Tzと比較した場合、有意な差はみられなかったものの、VFによる希釈によってDiazo-ICの生成が抑制された (約10–20%)。

考 察

DTICの血管痛対策として、遮光しても時間経過

とともにDiazo-ICが生成することがわかっており、当院では、病棟専任薬剤師がABVD療法施行時には前投薬などの投与開始時間を確認し、DTICを調製後速やかに投与できるように看護師と連携している。しかし、実際には、投与準備時間にバラツキがみられた。これが要因となり、同一患者で、同一投与量のDTIC投与時においても血管痛発現の有無に相違が生じたものと考えられる。また、調査対象となったABVD療法を複数回施行した患者においてDTICの投与量、濃度、投与速度などの変更はなかったため、DTIC投与準備時間と血管痛の関係を十分に評価できたと考える。本研究では、当院においてABVD療法を施行された7症例、38回の投与において血管痛とDTIC投与準備期間との

Table 2. Within-run Reproducibility (A, $n=5$), and between-run Reproducibility (B, $n=5$) by the HPLC Analysis of DTIC and Diazo-IC

A

Theoretical value of DTIC ($\mu\text{g/mL}$)	AV ($\mu\text{g/mL}$)	S.D.	C.V. (%)
200	201	5.3	2.6
300	297	10.2	3.4
400	402	10.0	2.5

Theoretical value of Diazo-IC ($\mu\text{g/mL}$)	AV ($\mu\text{g/mL}$)	S.D.	C.V. (%)
1	1.3	0.0	3.0
5	4.9	0.4	8.8
10	9.1	0.4	4.4

B

Theoretical value of DTIC ($\mu\text{g/mL}$)	AV ($\mu\text{g/mL}$)	S.D.	C.V. (%)
200	202	6.6	3.3
300	299	8.0	2.7
400	400	8.0	2.0

Theoretical value of Diazo-IC ($\mu\text{g/mL}$)	AV ($\mu\text{g/mL}$)	S.D.	C.V. (%)
1	1.1	0.2	18.0
5	3.7	0.5	14.2
10	7.3	1.1	14.9

関係を調査した。その結果、血管痛を発現した投与で投与準備時間が長い傾向にあった。血管痛が生じた症例 1-3 においてもそれぞれ血管痛を発現しなかった投与で投与準備時間が短い傾向であった。また、血管痛発現と DTIC 投与回数との関係はみられなかった。少数例での検討であり、統計解析は行っていないが、本研究の結果から、実地臨床においても DTIC の血管痛対策として遮光だけでなく「調製後速やかに投与する」ことが重要であると考えられた。

上述のように、血管痛発現を抑制するためには、DTIC 調製後、速やかな投与が有効であることが示唆されたが、投与準備時間にかかわらず、血管痛を発現する症例を経験した。そこで、次に Diazo-IC の生成を抑制できる希釈液を検討した。DTIC の IF に生食、5% TZ, ST3 やラクテック G で希釈したときの安定性試験結果が記載されている。本研究では、IF に記載のある ST3 に加え、ラクテック G と電解質などの組成が類似し、より臨床での使用頻

Fig. 2. Stability of DTIC

Normal saline (A, $n=3$), 5% glucose solution (B, $n=3$), Solita T3 (C, $n=3$), Veen F, (D, $n=3$). No shield (○), covered with an aluminum shield (■), covered with an orange shield (▲) and covered with a red shield (●).

Fig. 3. Change in Concentration of Diazo-IC in Each Shield and Infusion Solution Condition

No shield (A, $n=3$), covered with an aluminium shield (B, $n=3$), covered with an orange shield (C, $n=3$), and covered with a red shield (D, $n=3$). * $p<0.05$, vs. Normal saline, Student's t test.

度の高い酢酸リンゲル液である VF を使用した。電解質の組成などがそれぞれ違う生食及び 5% Tz のほか 2 製剤 (ST3 及び VF) で希釈した場合の DTIC の残存率, Diazo-IC の生成量を測定した。その結果, ST3 及び VF を用いて DTIC を希釈しても, 安定性の面では大きな差はないと考えられた。また, 遮光条件下において ST3 による希釈は, 生食と比較して, Diazo-IC の生成を増加 (36.8–47.1%) させた。一方, VF で希釈した場合, 生食あるいは 5% Tz と比較して, Diazo-IC の生成が抑制された (生食: 21.1–23.5%, 5% Tz: 11.4–23.8%)。同時に, 2 種類のフィルム (橙色, 赤色) による遮光は, 遮光なしと比較して, 顕著に Diazo-IC の生成を抑制した。各遮光条件下での ST3 では, Diazo-IC 濃度が生食と比較して同様に増加したが, VF では逆に Diazo-IC 生成量は低下した。ST3 及び VF では, 電解質 (Na^+ : VF; 130 mEq/L, ST3; 35 mEq/L, Ca^{2+} : VF; 3 mEq/L, ST3; 含まれない 等) や糖質 (VF; 含まれない, ST3; 4.3%) 等の含有量が明らかに異なっており, これらの違いが Diazo-IC の生成を促進あるいは抑制している可能性も考えられる。一方, 静脈内投与時の血管痛は, pH による影響も大きいと考えられる。また, pH の変動によって析出の可能性も考えられるため, 各輸液で希釈した際の pH を測定した。その結果, どの輸液で希釈しても, 保存時間 (0–180 分) を通して顕著な変動はみられず, 析出もみられなかった。さらに, 180 分間遮光時の生食, 5% Tz, ST3 及び VF の pH は, それぞれ, 3.6, 3.7, 4.1 及び 4.9 であり, VF で希釈した場合, 最も高い pH を維持していた。したがって, pH による血管痛のリスクは, VF が最も低いと考えられる。VF は臨床で頻繁に使用される輸液であり, DTIC を VF で希釈することは比較的臨床応用し易い対策であると考えられる。本研究では, 希釈後 180 分における Diazo-IC の生成量を比較しているが, 臨床において DTIC は, 調製後速やかに投与することとなっている。一方, Diazo-IC 濃度と血管痛との関係性については報告がなく, 血管痛を生じる痛みの閾値には個人差があると考えられる。したがって, 本研究ではまず, Diazo-IC の生成を抑制できる輸液を調べるために, 2 種類の組成の異なる輸液を用い, 継続的に Diazo-IC の生成量を調べた。調製に用いる輸液の違いがどの

ように Diazo-IC の生成抑制に寄与しているかについては、今後、詳細に調べる必要があるが、本研究の結果から、遮光条件下で VF を用いて DTIC を希釈することにより、生食や 5% Tz で希釈するより血管痛を軽減できる可能性が示された。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Kawahara M., Ishida T., Emoto C., Matsushita R., Ichimura F., Kataoka O., Mukai C., Hanaoka M., Ishizaki J., Asahi M., Miyamoto K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 15–22 (2001).
- 2) Tsuji T., Ohtsubo T., Umeyama T., Sudou M., Komesu K., Matsumoto M., Yoshida Y., Banno R., Mikami T., Kohno T., *Yakugaku Zasshi*, **134**, 981–986 (2014).
- 3) Horton J. K., Stevens M. F., *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 808–811 (1981).
- 4) Islam M. S., Asker A. F., *J. Pharm. Sci. Technol.*, **48**, 38–39 (1994).
- 5) Shükla V. S., *Clin. Radiol.*, **31**, 239–240 (1980).
- 6) Morio K., Tsugane M., Okamoto Y., Kouji K., Tazumi K., Uejima E., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **39**, 381–387 (2013).
- 7) Fiore D., Jackson A. J., Didolkar M. S., Dandu V. R., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **27**, 977–979 (1985).