

REPORT
報告

細胞毒性(変異原性)医薬品の 取扱いマニュアル

前薬剤業務委員会 (平成4～5年)

担当役員	中島新一郎	山梨医科大学病院
委員長	加野 弘道	前国家公務員等共済組合連合会虎の門病院
副委員長	樺山 照一	杏林大学医学部付属病院
小委員長	吉野 清高	順天堂大学医学部附属順天堂医院
委員	今井 宗一	国立がんセンター中央病院
	加賀谷 肇	北里大学病院
	根津 雅和	東京医科歯科大学医学部附属病院
	水野 恵司	東京都立大久保病院
	柳川 忠二	聖マリアンナ医科大学東横病院

I. はじめに

細胞毒性医薬品という言葉は比較的新しい言葉である。現在、発癌性医薬品、変異原性医薬品、催奇形性医薬品など色々な名前でよばれているが、要は細胞の核のなかに入ってDNAに影響を与える医薬品のことである。医薬品では免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬の多くと、ビタミンA誘導体の一部がこの範疇にはいる。

1979年フィンランドのFalckは、シクロフォスファミドやビンクリスチンなどの抗悪性腫瘍薬の化学療法にたずさわった看護婦の尿中に、エームテストで変異原性物質が正常者の2～3倍検出されたと報告し、継続的かつ低濃度の接触によるこれらの医薬品の危険性を示唆した。以来、この報告の評価についての論争がなされてきたが、現在まで、その危険性を明らかにする科学的根拠は得られていない。

しかし、欧米諸国では、医療従事者の発癌が証明されるまで発癌の危険性が指摘されている医薬品の被曝を放置しておくわけにはいかないということから、各国で勧告や規制が次々と発表された。現在、イギリス、オーストラリア、アメリカをはじめ、すでに先進17ヶ国がこれらの医薬品取扱いのガイドラインを作成しているといわれている。

では、わが国の安全対策はというと、いまだになんの法的規制もなされていない。1992年日本病院薬剤師会学術委員会が病院薬剤師を対象に作成した「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」が唯一の指針である。

危険性の高い医薬品として放射性医薬品がある。しかし、放射性医薬品については、すでに十分な検討がつかされており、医療従事者への防護対策も十分なされているといえる。また、B型肝炎をはじめとするウイルスについても各医療機関で、すでに十分な対応策がたてられ、医療従事者の保護がなされているといつてよい。これらへの対応も初期の段階では十分な保証のないまま、各々の医療機関が医療従事者の安全を守るため多くのリスクを負っていた筈である。細胞毒性医薬品についても、我々はもっと認識を深め、多くのリスクを負いながらも業務を行っている医療従事者の健康と、さらには社会環境への影響に配慮する必要がある。

このマニュアルは前記の「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」に、より具体性をもたせ、日常業務に取り入れやすいように作成した。各医療機関での独自の安全対策の作成に反映されるよう希望する。

II. 細胞毒性医薬品の取扱い

○内用剤

1. 一般的注意

- 1) 分包品が市販されている場合はできる限りこれを用いる。その旨医師に協力を求める。
- 2) 装置瓶への充填は行わず、製品の容器をそのまま用いる。やむを得ず装置瓶を使用する場合は、落下しても壊れない容器を使用し、蓋はネジ蓋とする。また、装置瓶にシールを貼るなどして他の医薬品との識別を容易にしておく。
- 3) 裸錠・裸カプセルは手袋を着用するか、ピンセットで取り扱う。
- 4) 錠剤の分割および粉砕、カプセル剤の内容物の取り出しはできる限りさける。

2. 作業環境

- 1) 粉塵を作業員および他の者が吸引しないように配慮する。
- 2) 集塵装置付き調剤台・作業台を装備する。
- 3) クリーンベンチは適当でないが止むを得ず使用する場合は、作業時に送風を停止し、作業点と目の間に遮蔽ガラスを置く。

望ましい作業環境

- ・無塵調剤用ユニットの導入を考慮する。
- ・専用のコーナーを設け、安全キャビネットを装備する。

3. 作業

- 1) マスク、手袋、帽子（できればメガネ）を着用する。
- 2) 使用する器具・用具は使い捨てとするが、使い捨てにできない器具・用具（乳鉢、乳棒、薬匙など）は専用とする。また混和機の一般医薬品との共用は避ける。
- 3) 秤量には使い捨ての秤量紙を色分けするなどして、秤量者以外への適当な伝達方法を工夫する。
- 4) 作業終了後の作業台などは水を含んだ専用のタオルなどで清掃する。
- 5) 使い捨ての器具・用具は基準にしたがい廃棄する。（105頁廃棄方法の項参照）
- 6) 使い捨てにできない器具・用具は作業終了時に十分に水洗する。

7) 分包は集塵装置つきの分包機を使用し、分包機を一般医薬品と共用する場合、使用の都度、乳糖などで洗う。（パッカー型分包機を除く）

8) 裸錠・裸カプセルの自動錠剤分包機への装着はさける。

○外用剤

1. 一般的注意

- 1) 包装品が市販されている場合はできる限りこれを用いる。
- 2) 外用剤は小分け作業にとどめ、混合しないことが望ましい。

2. 作業環境

- 1) 専用のコーナーを設け、作業する。
- 2) 作業は作業用シート上で行う。
- 3) クリーンベンチは適当でないが止むを得ず使用する場合は、作業時に送風を停止し、作業点と目の間に遮蔽ガラスを置く。

望ましい作業環境

- ・専用のコーナーを設け、安全キャビネットを装備する。

3. 作業

- 1) マスク、手袋、帽子（できればメガネ）を着用する。
- 2) 使用する器具・用具は使い捨てとするが、使い捨てにできない器具・用具（乳鉢、乳棒、薬匙）は専用とする。
- 3) 秤量には色分けした秤量紙を使用する。
- 4) 作業終了後の作業台などは水を含んだ専用のタオルなどで清掃する。
- 5) 使い捨ての器具・用具は基準にしたがい廃棄する。（105頁廃棄方法の項参照）
- 6) 使い捨てにできない器具・用具は作業終了時に、十分に水洗する。
- 7) 混和機を一般医薬品と共用する場合は一般医薬品の汚染に十分注意する。

望ましい作業

- ・混和機は専用とする。

○注射剤

1. 一般的注意

- 1) 搬送中破損しないよう、適切な防護策を講ずる。
- 2) 搬送にはエアージャクター等を使用しない。また、なるべく専用のボックスを用

いることが望ましい。

- 3) 保管中に地震・災害等により破損しないような対策を講ずる。

2. 注射剤の調製

1) 作業環境

専用のコーナーを設け、ビニール等で仕切る。

- 2) クリーンベンチは適当でないがやむを得ず使用する場合は、作業時に送風を停止し、作業点と目の間に遮蔽ガラスを置く。また2台ある場合は1台を専用とする。

望ましい作業環境

・専用のコーナーを設け、安全キャビネットを装備する。

3. 作業

- 1) マスク、手袋、帽子（できればメガネ）を着用する。
- 2) 作業用シートの上で作業する。
- 3) 使用する器具・用具は使い捨てとするが、使い捨てにできない器具・用具は専用とする。
- 4) ルアーロック式（注射針ねじ込み式）の注射器を用いる。
- 5) アンブルをカットする時は、アンブルの頂部を軽くたたき頂部に薬液を残さないようにし、頸部をガーゼで覆いカットする。
- 6) バイアルは調製時、内圧を上昇させないようにする。また、溶解を必要とする注射薬はなるべくピンホールは1回とする。
- 7) バイアルゴム栓上に薬液が漏れた場合には速やかにガーゼなどで拭き取る。
- 8) 点滴瓶等に薬液を注入する場合は、所定の針刺位置に垂直に注射針を刺し、外に漏出しないよう細心の注意を払う。
- 9) 院内製剤用として凍結乾燥処理をした注射剤を使用する場合はなるべく塊として取り出す。
- 10) 院内製剤用として使用したバイアルで残薬がでた場合はバイアルに戻し、キャップをして廃棄する。
- 11) 使用済みの器具・用具は基準にしたがい廃棄する。（105頁廃棄方法の項参照）
- 12) 注射器のなかの残薬は液剤の場合は注射針のなかの液剤を十分に吸引したのち注射

針をとりはずし、注射器に入れたまま廃棄する。市販専用キャップを装着し、廃棄するのが望ましい。

- 13) 注射針は他の一般注射剤で使用した注射針の処理と同様とする。

14) 使い捨てにできない器具・用具は作業終了時に十分に水洗する。

15) 作業終了後の作業台は水を含んだタオルなどで清掃する。

III. 汚染時の処置

1. 皮膚、手指などに付着した時は、ただちに流水で洗い流し、さらに石鹸で洗う。
2. 目に入った時は、直ちに水中に顔を付け、まばたきを繰り返す。あるいは流水で十分に洗い流す。必要に応じて眼科を受診する。組織障害の強い薬剤（117頁抗悪性腫瘍剤の取扱い上の注意度別一覧表参照）には特に注意する。
3. 白衣、衣服に付着した時は、直ちにゴム手袋を着用し、付着部位を流水で洗い、さらに洗剤で洗う。高度に汚染したまま洗濯機などで、他のものと一緒に洗わないこと。
4. 床、作業台などを汚染した時は、ゴム手袋やビニール袋で手指を覆い、汚染箇所をペーパータオルなどで拭き取る。さらに水を含んだタオルで拭き取る。また、溶解性を考慮し、アルコール綿、無毒化剤（119頁抗悪性腫瘍剤の原薬溶解性一覧表参照）で拭き取る。
5. 拭き取りに使用したタオルなどは基準に従い廃棄する。（105頁廃棄方法の項参照）

IV. 廃棄方法

1. マスク、手袋、作業用シート、拭き取り用のペーパータオル、洗浄用乳糖などの使い捨てのものは付着物が飛散しないように注意し、専用のゴミ袋に入れる。
2. 注射筒、連結管、原料の包装材料（アンブル、バイアル、軟膏チューブ）は専用のゴミ袋に入れる。
3. 注射器のなかの残薬はアンブルやバイアルに戻さず、そのまま専用のゴミ袋に入れる。市販専用キャップを装着し、廃棄するのが

望ましい。

4. 投与中止や処方変更による未使用の薬剤はそのまま専用のゴミ袋に入れる。

V. 廃棄物の処理

1. 処理の方法

1) 化学的無毒化処理

化学的処理により細胞毒性物質の無毒化は不確実であることと分解物の毒性が定かではなく、数種（119頁抗悪性腫瘍剤の原薬溶解性一覧表参照）の細胞毒性物質以外は十分な方法とはいえない。化学的無毒化処理は工業的に常に一定の物量が廃棄される場合や、実験的に少量の廃棄などに適応される方法であり、病院のように多種類小容量、多剤混合などの場合は適さない。

2) 焼却処理

細胞毒性物質の無毒化に現在最も信頼できる方法である。なお、焼却の条件として、米国では炉内温度が1,000度以上と規定されているが、わが国では特に基準はない。

現在、廃棄物処理法のなかでは炉内温度を800度以上と定められていることから正しく守られていれば特に問題はない。その規定が守られず、不完全燃焼のまま焼却灰になることがあるので注意が必要である。

3) 下水道への放流

細胞毒性物質の下水道への放流は活性汚泥への影響と、その後環境中に流出した場合、生物環境にどのような影響を与えるかの点にある。いまだすべての薬剤についての環境への影響は報告されていないが、米国では放射性物質と同等にあつかうように定められている。

2. 実際の対応

1) 焼却処理を先ず考える

毒性の強い薬剤でもほぼ300度以上で融解・分解し無毒化される。

できる限り焼却処理が望ましいが、点滴瓶などに100ml以上残存している場合、焼却炉の温度低下を招く恐れがあり注意が必要である。

(1)細胞毒性物質に汚染された物はすべて防水性・難貫通性容器に入れ、取扱者に危険のないように工夫し、焼却処理する。

(2)難貫通性の容器に入れた以後は他の医療廃

棄物の処分ルートでよいが、院内、院外を問わず、焼却処理されていることを確認しておく。(106頁医療廃棄物処理ガイドライン参照)

2) 下水道への放流

最近、イフォスファミド、シクロフォスファミド、ダカルバジンなどのアルキル化剤について活性汚泥に対する影響はないとの報告もあるが、すべての細胞毒性物質の活性汚泥への影響についての報告はない。また、自然界への影響についても知られていない。当面、器具の洗浄等、最小限にとどめるべきであろう。

VI. 付 録

1. 医療廃棄物処理ガイドライン

平成元年11月13日 衛環第174号

各都道府県知事・政令市長あて

厚生省生活衛生局水道環境部長通知に添付

1章 総 則

1. 1 目 的

本ガイドラインは、医療関係機関から排出される医療廃棄物のうち感染症を生ずるおそれがある廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）について、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（以下「廃棄物処理法」という。）に沿って適正に処理するために必要な具体的な手順等を定めることにより、生活環境の保全及び公衆衛生の向上を図ることを目的とする。

1. 2 用語の定義

1. 「医療関係機関」とは、病院、診療所、衛生検査所、医療関係研究所等をいう。
2. 「医療廃棄物」とは、医療関係機関における医療行為等に伴って発生する廃棄物をいう。
3. 「感染性廃棄物」とは、医療廃棄物のうち、感染症を生ずるおそれのある廃棄物をいう。
4. 「廃棄物」とは、廃棄物処理法で定めのごみ、粗大ごみ、燃えがら、汚でい、ふん尿、廃油、廃酸、廃アルカリ、動物の死体その他の汚物又は不要物であって、固形状又は液状のもの（放射性物質及びこれによって汚染された物を除く）をいう。
5. 「産業廃棄物」とは、事業活動に伴って生ずる廃棄物のうち、燃えがら、汚でい、廃油、廃酸、

廃アルカリ，廃プラスチック類，その他政令で定める廃棄物の19種類をいう。

6. 「一般廃棄物」とは，産業廃棄物以外の廃棄物をいう。

1. 3 適用範囲

1. 本ガイドラインは，感染性廃棄物について適用する。

2. 本ガイドラインは，感染性廃棄物の排出事業者である医療関係機関，医療関係機関内で感染性廃棄物を取扱う清掃業者及び感染性廃棄物を排出事業者から委託を受けて処理する処理業者等を対象とする。

1. 4 感染性廃棄物の範囲

感染性廃棄物とは，「血液，血清，血漿及び体液（「血液等」という。以下同じ），並びに血液製剤（全血製剤，血液成分製剤）」，「手術等により排出される病理廃棄物」，「血液等が付着した鋭利なもの」，「病原微生物に関連した試験・検査等に用いられた試験器具，培地」「透析器具」及び「その他血液等が付着したもの」が廃棄物として排出されたものをいう。

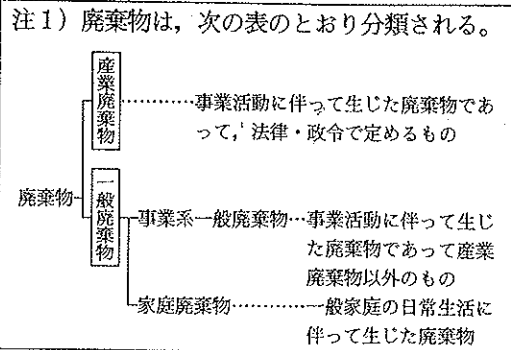
注) 感染性廃棄物の種類と具体例は次のとおりである。

廃棄物の種類	例
血液等，血液製剤	血液，血清，血漿，体液（精液，組織液等），血清製剤（全血製剤，血液成分製剤）
手術等により排出される病理廃棄物	臓器・組織
血液等が付着した鋭利なもの	注射針，メス，試験管，シャーレ，ガラスくず等
病原微生物に関連した試験・検査等に用いられた試験器具，培地	実験，検査等に使用した試験管，培地，シャーレ等
透析器具	チューブ，フィルター等
その他血液等が付着したもの	実験・手術用手袋等のディスプレイ製品，脱脂綿，ガーゼ，包帯等

2章 廃棄物処理に関する一般的事項

2. 1 廃棄物の処理方法

すべての廃棄物は，廃棄物処理法に基づいて適正に処理しなければならない。

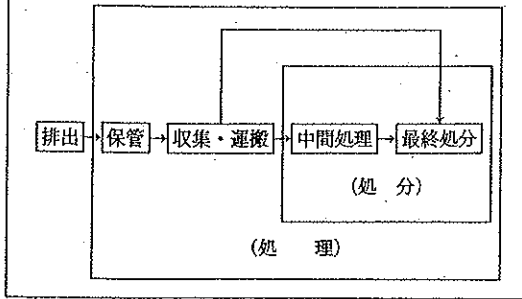


医療関係機関から発生する主な廃棄物

種類	例
燃えがら	焼却残灰
汚でい	血液（凝固したものに限る），検査室や実験室などの排水処理施設から発生する汚でい，その他でい状の廃棄物
廃油	アルコール，キシロール，クロロホルムなどの有機溶剤，灯油，重油，ガソリンなどの燃料油，入院患者の給食に使った食料油，冷凍機やポンプなどの潤滑油，その他の油
廃酸	レントゲン定着廃液，ホルマリン，クロム硫酸，その他の酸性の廃液
廃アルカリ	レントゲン現像廃液，血液検査廃液，廃血液（凝固していない状態のもの），その他のアルカリ性の廃液
廃プラスチック類	合成樹脂製の器具，レントゲンフィルム，ビニールチューブ，その他の合成樹脂製のもの
ガラスくず及び陶磁器くず	アンプル，ガラス製の器具，びん，その他のガラス製のもの，ギブス用石膏，陶磁器の器具，その他の陶磁器製のもの
金属くず	金属製機械器具，注射針，金属性ベッド，その他の金属製のもの
ゴムくず	天然ゴムの器具類
ばいじん	大気汚染防止法第2条第2項のばい煙発生施設及び汚でい，廃油等の産業廃棄物の焼却施設の集じん施設で回収したもの
一般廃棄物	紙くず類，厨芥，繊維くず（包帯，ガーゼ，脱脂綿，リネン類），木くず，これらを焼却した「燃えがら」，皮革類，実験動物の死体など

注2) 廃棄物の処理とは，廃棄物が発生してから最終的に処分されるまでの行為，すなわ

ち、廃棄物の「保管」、「収集・運搬」及び「処分」までの一連の流れをいう。



2. 2 廃棄物の処理体制

医療関係機関は、医療行為等によって生じた廃棄物を自らの責任において適正に処理しなければならない。

1. 一般廃棄物は、市町村の指示に従って処理するものとする。
2. 産業廃棄物は、排出事業者が自らの責任の下で、自ら又は他者に委託して処理するものとする。

3章 医療関係機関における感染性廃棄物の管理

3. 1 感染性廃棄物の管理体制

医療関係機関の管理者等は、施設内より排出される感染性廃棄物を適正に処理するために、管理責任者を置き管理体制の充実を図るものとする。

3. 2 感染性廃棄物の管理に関わる基本的事項

(1) 処理計画

病院、衛生検査所及び医療関係研究所の管理者等は、施設内で発生する感染性廃棄物の種類、発生量等を把握し、感染性廃棄物の適正な処理が行われるよう処理計画を定めるものとする。

(2) 管理規程の作成

病院、衛生検査所及び医療関係研究所の管理者等は、施設内における感染性廃棄物の取扱いについて、必要に応じて管理規程を作成するものとする。

(3) 処理状況の把握

医療関係機関の管理者等は、感染性廃棄物の処理が適正に行われているかどうかを常に把握し、処理に関する記録の作成及び保存を行うものとする。

4章 医療関係機関の施設内における感染性廃棄物の処理

4. 1 分別

感染性廃棄物は他の廃棄物と分別して排出するものとする。

4. 2 施設内における収集・運搬

1. 感染性廃棄物の施設内における収集・運搬は、運搬途中で内容物が飛散・流出するおそれのない容器で行うものとする。
2. 使用した容器は定期的に消毒するものとする。

4. 3 梱包

感染性廃棄物の梱包は次のとおりとし、梱包に用いる容器又は材料は感染性廃棄物の性状に応じて適切なものを選択するものとする。

- (1) 注射針、メス等の鋭利なものは、危険を防止するために耐貫通性のある堅牢な容器を使用する。
- (2) 固形状のものは、丈夫なプラスチック袋を二重にして使用する。
- (3) 液状又はでい状のものは、廃液等が漏洩しない密閉容器を使用する。

4. 4 表示

感染性廃棄物を梱包した容器及びこれを収納する容器には、感染性廃棄物であることを表示するものとする。

注) 関係者が感染性廃棄物であることを識別できるように、梱包容器にはマーク等を付けるものとする。マークは全国共通のものが望ましいため、次のバイオハザードマークを推奨する。



バイオハザードマーク

4. 5 保管

1. 感染性廃棄物の保管は極力短期間とする。
2. 感染性廃棄物の保管場所は、関係者以外立入れないように配慮し、感染性廃棄物は他の廃棄物と区別して保管する。
3. 病院、衛生検査所、医療関係研究所における感染性廃棄物の保管場所には、関係者の見やすい箇所に感染性廃棄物の存在を表示するとともに取扱いの注意事項を記載するものとする。

注) 感染性廃棄物の保管場所には、次の例を参考にして取扱い注意の表示を行う。

注意

- 感染性廃棄物保管場所につき関係者以外立入禁止
- 許可なくして梱包容器等の持出し禁止
- 梱包容器等は破損しないよう慎重に取扱うこと
- 梱包容器等の破損等を見つけた場合は下記へ連絡して下さい。

管理責任者
連絡先 TEL

表示の例

4.6 施設内処理

感染性廃棄物は、原則として、医療関係機関の施設内にある焼却施設、オートクレーブ等を用いて滅菌処理するものとする。

5章 感染性廃棄物処理の委託

5.1 委託契約

1. 医療関係機関は、感染性廃棄物の処理を自ら行わず他人に委託する場合は、廃棄物処理法に定める委託基準に基づき事前に委託契約を締結しなければならない。
2. 感染性廃棄物の収集・運搬の委託を受けた者は、他人に収集・運搬を再委託しないものとする。

5.2 委託の実施

1. 医療関係機関は、感染性廃棄物の処理を委託するとき、廃棄物の種類、量、性状、取扱い方法等をマニフェスト（積荷目録）により告知するものとする。
2. 医療関係機関は、感染性廃棄物が適正に処理されたことを、処理業者から返送されるマニフェストにより確認するものとする。

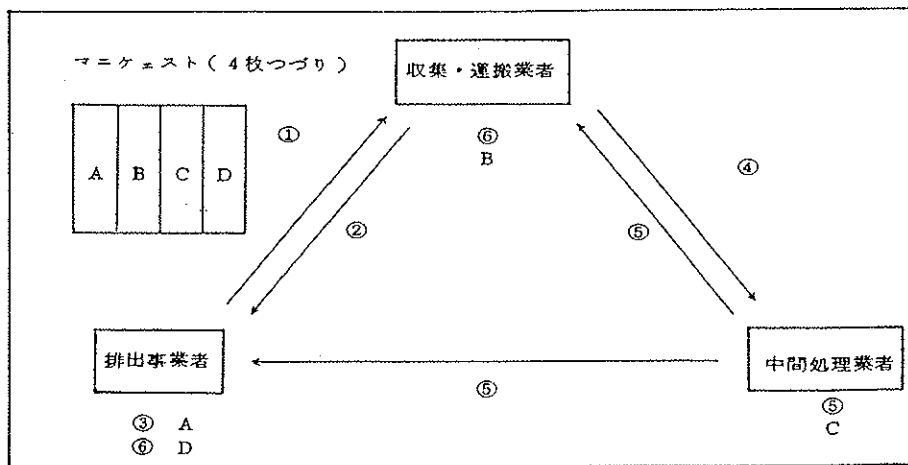
注1) 感染性廃棄物の処理の流れを適確に把握し、適正に処理されたことを確認するために、医療関係機関は感染性廃棄物の処理を委託する際には、収集・運搬業者に対しマニフェスト（A～D票）を交付する。

注2) 医療関係機関はマニフェストA票と中間処理業者から返送されるマニフェストD票をつき合わせることで感染性廃棄物が

適正に処理されたことを確認する。

注3) 医療関係機関は使用したマニフェストを2年間程度保存することが望ましい。

注4) 感染性廃棄物の処理の流れを的確に把握し、適正に処理されたことを確認するための有効な方法としてマニフェストシステムがある。



マニフェストの仕組 (例)

(参考)

マニフェストシステムとは、積荷の名称、数量、性状、発送地から到着地までの経路、取扱上の注意事項等を記載したマニフェスト(積荷目録)を積荷とともに流通させ、通過する地点で行方不明にならないようチェックを行うとともに、取扱上の注意事項等が確実に伝達されることを確保するための仕組みである。その概要は次のとおりである。

- ① 排出事業者は4部複写のマニフェストに必要事項を記入し、署名した後、廃棄物とともに4枚とも収集・運搬業者に渡す。
- ② 収集・運搬業者は、マニフェストに署名

し、4枚のうち1枚を排出事業者に渡す。

- ③ 排出事業者は収集・運搬業者から戻ってきた1枚を保管する。：A
- ④ 収集・運搬業者はマニフェストの残りの3枚を廃棄物とともに処分業者に渡す。
- ⑤ 中間処理業者はマニフェストに署名し、収集・運搬業者、排出事業者にそれぞれ1枚ずつ戻し、残り1枚は自らが保管する。：C
- ⑥ 排出事業者及び収集・運搬業者は、処分業者から戻ってきたマニフェストD、Bをそれぞれ保管する。

6章 処理業者等が行う感染性廃棄物の収集・運搬

6.1 収集・運搬

- 1. 収集運搬業者等は、感染性廃棄物の運搬にあたって、他の廃棄物等と混載してはならない。但し、感染性廃棄物と他の廃棄物等が混載されたものをすべて感染性廃棄物の処分方法に従って処分する場合はこの限りでない。
- 2. 収集運搬業者等は運搬途中で積換・保管を行わず焼却施設等へ直送することが望ましい。

6.2 運搬車両等

収集・運搬する車両等は、感染性廃棄物の梱包容器が車両等より落下するおそれのない構造を有するものとする。

7章 処理業者等が行う感染性廃棄物の処分

- 1. 感染性廃棄物は、焼却施設等によって滅菌処理しなければならない。
- 2. 焼却施設で感染性廃棄物を焼却する場合、梱包された状態のままで行うものとする。
- 3. 焼却処理は、適切な性能を有する焼却施設を用いて行うとともに、処理施設は適正に維持管理されなければならない。
- 4. 焼却等処理後の残渣物は、埋立処分するものとする。

2. 抗がん剤の血管外漏出時の処置法について

(国立がんセンター中央病院：医薬品情報, Vol.

3-No.11より転載)

抗がん剤は基本的に細胞毒性作用を有する薬物であるため、薬物を血管外に漏出した場合には重篤な局所の皮膚傷害を引き起こす。傷害の程度は、小範囲な皮膚の褪色から痛みを伴う局所の炎症、さらには潰瘍、皮膚、腱などの重篤な組織壊死にまで及ぶものがあり、薬物の種類や漏出量、被曝した期間等によって異なる。血管外に漏出した場合に生じる損傷の程度を表1に示す。表1の潰瘍を形成する薬物はしばしば皮膚の灼熱感が数時間も持続し、数日間から数週間後に漏出部位は赤く堅くなる。赤くなった部位は徐々に縮小するか、または潰瘍や壊死へと悪化するという経過をとる。早期においては局所の過敏症か薬物の漏出によるものを区別するのが困難なため、漏出の可能性を考慮に入れ局所反応を治療すべきである。薬物を漏出した場合の処置や治療法に関して多くの報告がある。それらの報告は傷害部位である腕を上げた状態に保つこと、または冷却あるいは温めるような特に薬物を用いない処置法、漏出した薬物に対する特別な解毒剤を用いるような保存的な治療法や、皮膚切除や植皮のような外科的な治療法と大きく分類することができる。しかし、血管外漏出に対する確立された治療法は未だになく、血管外漏出はまず第一にその発生を予防すること、万一発生した場合には早期に治療し組織のダメージを減少させることが重要である。そして、血管

外漏出によって生じた損傷は医原性疾患の要因を含むこと、また患者側の心理的負担を軽減する意味から手術のような外科的治療よりは、まずは保存的治療を試みることにより組織損傷の軽減を図るべきであると考えられている。

漏出した場合には以下の治療法が一般的に勧められている。^{1)~4)}

- 1) ただちに投与を中止する。針は固定したままで、浸潤した部位と同様にチューブ内や針に残存する薬物を抜き去るために3~5mlの血液を吸引除去する。
- 2) 可能な場合は浸潤している薬物をできる限り回収するため、皮下の水疱を25または27ゲージのシリンジを用いて吸引除去する。
- 3) 漏出した薬物に対する適当な解毒剤を浸潤した部位に注入する。(可能であれば漏出をおこし

たIVニードルを介して投与する。)

- 4) 針を抜き去る。
- 5) 24~48時間、漏出部位を氷などで冷却し腕を上げた状態に保つ。(ただしビンカルカロイド類の漏出では温めるほうが有効であるとする動物実験の報告もある)
- 6) 必要があれば適切な鎮痛剤を投与する。
- 7) 5~7日間漏出部位を頻繁にチェックする。遅発性の漏出反応を早期に認識するために痛み、過敏性、紅斑、潰瘍形成、血管と神経の損傷、関節の機能に特に注意を払いfollow upする。また一方で、血管外漏出に関して熟知している形成外科医と早い時期に相談し、もしも漏出が広範囲であったり痛みや紅斑が1~2週間以上つづき潰瘍に悪化するようであったら外科的処置を考慮すべきである。⁶⁾

表1 血管外漏出後に損傷を惹起する抗がん剤²⁾⁶⁾⁶²⁾

潰瘍を形成する薬物	刺激性の薬物	一般に生じない薬物
コスメゲン	ミスラマイシン	ダカルバジン ²⁾
アドリアシン	ノバントロン ¹⁾	ストレプトゾシン ²⁾
ダウノマイシン	アクラシノン	キロサイド
ファルモルピシン	アリプラチン、ランダ	メソトレキセート
マイトマイシンS	5-FU ^{1),2)}	エンドキサン
オンコピン	ペプシド ²⁾	テニボサイド ²⁾
エクザール	プレオ ²⁾	ロイナーゼ
フィルデシン		インターフェロン- α (スミフェロン)
		インターロイキン-2 ²⁾
		(イムネース, セロイク)

- 1) 血管外に漏出した場合に柔軟組織が潰瘍化したという臨床報告がまれにある薬物
- 2) 時折、局所の静脈炎や柔軟組織の刺激の原因となるが潰瘍までには悪化しない薬物

表2 抗がん剤による血管外漏出後の損傷の経過²⁾⁶⁾

薬剤	反応の型	炎症の開始	症状	反応の持続時間
コスメゲン	潰瘍, recall	1~2週	疼痛	数週
ダウノマイシン	潰瘍	1~2週	疼痛	数週
アドリアシン	潰瘍, recall	1~2週	疼痛	数週
5-FU	褪色	1週	疼痛なし	1週
ミスラマイシン	潰瘍	1週	疼痛	数週
マイトマイシンS	潰瘍, recall	1週	疼痛	数週
エクザール	潰瘍	12~24時間	疼痛	数週
オンコピン	潰瘍	12~24時間	疼痛	数週

recall: 以前の放射線照射による局所作用が薬物により再度活性化されること。
このような場合は以前に照射していない部位に注射すべきである。

3) の“漏出した薬物に対する適当な解毒剤を浸潤した部位に注入する”に関して当センター皮膚科の石原医長は以下の解毒剤を皮下注射することを試みている。⁵⁾

- | | |
|----------------------|-------------|
| a) ソル・コーテフ 100~200mg | } 総量 4~8 ml |
| またはプレドニン 20~50mg | |
| またはリンデロン 2~4 mg | |
| b) 生理食塩液 | } ぐらいに調製 |
| (ときに1~2%塩酸プロカインを混注) | |

薬物の種類、漏出量、漏出範囲により副腎皮質ホルモンの量や総量を増減する。その投与方法は図1に示す通り、実際の漏出範囲より大きめに、また、中枢部に向かってやや範囲を広げて局注する。もし、疼痛が強い時には、1~2%の塩酸プロカインを混注して行なう。局注後は0.1%リバノール液で湿布(冷湿布)し、翌日からは副腎皮質ホルモンの外用剤を塗布して、その上から0.1%リバノール液にて1日2回湿布を行い、原則として1週間継続する。もし、翌日も発赤、腫脹が残るようであれば注射を反復する。同時にステロイドの経口剤を投与する。石原医長は、セレスタミン錠を6錠から開始している。⁶⁾

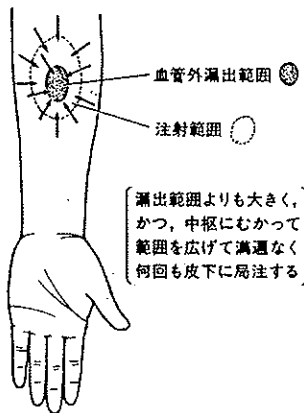


図1

保存的な治療法が無効であった場合には外科的処置を考慮する。皮膚に壊死を生じた場合、小範囲であれば切除縫合、広範囲であれば遊離植皮を行なう。難治性の潰瘍では壊死が深く骨や腱にまで及ぶことがあるので皮弁がよい適応となる。壊死が進行する場合、壊死組織の切除は周囲の皮膚や腱、筋、などの組織へのダメージを和らげるのに最も良い方法である。薬物が浸潤している組織

を被曝していない組織と区別することが大切であり、患部を十分に切除しきれない場合には脱落、壊死を繰り返すので再手術が必要となる。したがって、切除する場合は壊死組織のみでなく紅斑部分を含んだ組織を切除するのがよい。また、最近では蛍光物質であるフルオレセインや液体クロマトグラフィを用いて、少なくともアントラサイクリン系の薬物において、その浸潤した範囲を測定する研究が報告されている。⁶⁾

血管外漏出は高い頻度で生じるものではないが、万一発生した場合は患者に大きな苦痛を与え、患者のquality of lifeを低下させる。血管外漏出における確立した治療法はなく、今後の研究に期待するとともに現時点では注意深い予防が重要である。万一生じた場合の参考に報告されている治療法を薬物別に示し、損傷した場合の経過を表2にまとめた。

<ドキシソルピシン> [アドリアシン: ADM]

ドキシソルピシンは、血管外漏出を生じた場合に最も問題になる抗がん剤である。重篤で治療しにくい壊死を形成する可能性があり、その発生率は患者の6%にのぼると報告する文献も見られる。⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 治療が難しく、かなりの時間を有するため早い時期での壊死組織切除と皮膚移植の必要性が示唆されている。その場合、化学療法のスケジュールと皮膚移植のタイミングが重要であり、ドキシソルピシンの損傷組織と治療に関する研究に基づき、⁷⁾⁸⁾ 投与前7日間と投与後5日間は外科的処理を避けた方が好ましいと考えている臨床医もいる。³⁴⁾

解毒剤として、ハイドロコチゾンなどのグルココルチコステロイド^{10)~12)}や炭酸水素ナトリウム⁶⁶⁾等の局所的な注入や、DMSO⁹⁾¹³⁾の塗布などが多くの臨床報告で提唱されている。

漏出部位を冷却するか温めるかについて、マウスで対照試験を行なった結果、皮膚を局所的に38°Cから17°Cへ冷却した場合、ドキシソルピシンが惹起する潰瘍が著しく縮小するのに対し、44°Cへおだやかに温めた場合には潰瘍が有意に悪化した。¹⁴⁾ 患部を冷却してもドキシソルピシンの皮膚内濃度を低下させないというin vivoの報告¹⁴⁾もあるが、ドキシソルピシンががん細胞に及ぼす毒性は25°C以下の時に著しく減退するというin vitroでの報告¹⁵⁾もあり、他の様々な臨床結果からも冷却

することはドキソルビシン漏出の治療に適していると考えられている。

〈ダウノルビシン〉[ダウノマイシン：DNR(DM)]

ダウノルビシンはドキソルビシンと同様に重篤な潰瘍を形成する薬物として知られており、^{16)~18)}モルモットではドキソルビシンよりもさらに重篤な結果を引き起こす可能性が強いという報告もある。¹⁷⁾臨床症状の大部分は投与中の重篤な痛みであり、しばしば漏出していなくても静脈炎を生じる。¹⁶⁾輸液により希釈したり、ダウノルビシン投与後にヘパリンやヒドロコチゾンを投与してもこの反応を減らすことはできないとの報告もある。¹⁷⁾

治療法についてはドキソルビシンとほぼ同様であると考えられるが、マウスでの実験においてはDMSOが唯一の解毒剤であり、炭酸水素ナトリウム、ヘパリン、ヒアルロニダーゼ、イソプロテレンール、冷却等は解毒剤として効果がないと報告している。¹⁸⁾また、患部を温めることは潰瘍をいっそう悪化させる。¹⁹⁾

〈エピルビシン〉[ファルモルビシン：EPI]

エピルビシンの第II相試験で4%の症例が静脈炎を生じており、漏出をおこした1例は壊死まで至らない局所痛や紅斑を生じたと報告している。²⁰⁾壊死を起こしたケースレポートも報告されていることから、²¹⁾化学的に同じアントラサイクリン系であるドキソルビシンと同様、重篤な潰瘍を形成する薬物である可能性も示唆されている。

〈ミトキサントロン〉[ノバントロン：MIT(MXT)]

漏出を起こした13症例のうち3例(23%)が局所の損傷を生じたという報告もある。⁶⁾しかし、一般的には血管外に漏出した場合でも、その直後に痛みはなく皮膚が青く褪色する程度であり、壊死まで悪化しないといわれている。したがって長期にわたるfollow upや解毒剤による局所治療を必要としない。

a) DMSO (dimethylsulfoxide)：局所用の抗炎症剤で、鎮痛作用、抗炎症作用、吸収を増強させる目的で用いられる。本邦では未発売。

〈マイトマイシン〉[マイトマイシンS：MMC]

マイトマイシンを血管外に漏出した場合の臨床症状はアントラサイクリン系薬物のものと類似し

ている。²²⁾皮膚損傷は数週間をかけてゆっくりと進行し、組織の深部まで影響する潰瘍を形成する。神経や腱へのダメージを防ぐために外科的切除がしばしば必要となる。⁶⁾

マイトマイシンを漏出した前腕部位が無痛性であるにも関わらず太陽光線の被曝により症状が悪化した症例²³⁾や、またアルコールの飲用で潰瘍が悪化した症例が報告されている。²⁴⁾この反応は漏出部位の痛みが消散した3ヵ月後に起こっている。

解毒剤としてDMSOの局所的な塗布が動物実験で有効であると報告されているが臨床的な確認は得られていない。症例数は少ないがドキソルビシンを漏出したケースにおけるDMSOの安全性が証明されていること、²⁵⁾マイトマイシンを漏出した場合の潰瘍が重篤であること²⁶⁾を考慮して、マイトマイシンの漏出が生じた場合にはDMSOを利用することが議論されている。同様に動物実験でチオ硫酸ナトリウムが有効であるといわれている²⁷⁾が、ヒドロコチゾンは効果がないとする報告もある。²⁸⁾²⁹⁾

〈シスプラチン〉[プリプラチン、ランダ：CDDP]

シスプラチンは血管外へ漏出しても潰瘍を形成せず、漏出による皮膚損傷は一般に問題にならないと考えられている。しかし、シスプラチン投与中の漏出によって組織の蜂巣炎、静脈炎や壊死が生じたというケースも少数例報告されている。^{30)~33)}

万一大量の溶液を不注意に漏出した場合には、シスプラチンを不活性化することで知られているチオ硫酸ナトリウムを解毒剤として局所投与し、潰瘍を直ちに治療すべきだとする報告もある。³⁵⁾局所シスプラチンの解毒剤としての用量は確立されていないが、適量として10%チオ硫酸ナトリウム2mlが提唱されている。

〈ビンカアルカロイド系(ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン)〉[オンコピン：VCR]、[エクザール：VBL]、[フィルデシン：VDS]

ビンカアルカロイド系薬物を漏出した場合、特徴として激しい痛みや紅斑、局所の腫脹が数分以内に現われる。数日後に皮膚に水疱が形成され、数週間以上をかけてゆっくりと治癒していく。⁶⁾³⁶⁾

効果的な解毒剤³⁷⁾としてはヒドロコチゾン、

ヒアルロニダーゼ、生理食塩液などがあげられている。ヒアルロニダーゼは組織に浸潤した薬物の吸収や移行を促進する薬剤であり、生理食塩液は薬物を希釈することで有効だといわれている。ビンカアルカロイドの場合は漏出した部位の吸収を促進する点において、皮膚を温めることも効果があり、逆に皮膚の冷却は潰瘍を有意に悪化させたとする報告もある。³⁷⁾

〈エトポサイド・テニポサイド〉[ベブシド：VP-16]、[テニポサイド：VM-26]

エトポサイドとテニポサイドは、それぞれ注射部位での静脈炎や局所の腫脹を生じ、³⁸⁾エトポサイドについては壊死を起こす可能性が証明されている。²¹⁾これらの薬物は高濃度の溶液が漏出した場合にのみ小さな皮膚潰瘍を形成すると動物実験で報告されている。⁶⁾通常は大量の輸液で希釈して用いるため、エトポサイドやテニポサイドを臨床的に用いた場合の漏出では、皮膚潰瘍はほとんど形成されない。万一これらの薬物の高濃度溶液が大量に漏出した場合、ヒアルロニダーゼの皮下注は局所の痛みや腫脹を防ぐのに有効である。⁶⁾³⁹⁾

〈ダカルバジン〉[ダカルバジン：DTIC]

ダカルバジンはミクロソームの酸化酵素によって活性体であるジアゾメタンに代謝されるが、光によっても活性体に変化する。無色透明な輸液容器を用いたダカルバジンの点滴によって生じる重篤な静脈炎の原因として、この光による活性経路が推定されている。⁴⁰⁾しかし、静脈炎や組織への刺激はまれで潰瘍まで悪化することは少なく、漏出による壊死に関する報告はほとんどない。したがって、投与後患部を光線から防ぐように注意するという保存的な方法で処置される。⁶⁾

〈フルオロウラシル〉[5-FU]

フルオロウラシルは重篤な局所損傷を惹起しないが、患者の2～5%において部位が青味を帯びた灰色に褪色するという過度の色素沈着がみられる。⁴¹⁾しばしばこの反応はフルオロウラシルの投与部位を太陽光線に被曝することによって生じるが、その原理は明らかではない。軽症で遅発性の静脈炎が化学療法10～14日後に観察される。軽い痛みは静脈炎を伴い1週間程度つづくが壊死を注意する必要はないといわれている。²⁾

〈ミスラマイシン・プリカマイシン〉[Mith-racin]

ミスラマイシンを漏出した場合の症状は、アントラサイクリン系薬物の場合と類似しているが、時間的により早く出現する。漏出部位の炎症や紅斑は、48時間以内に観察されると報告されている。²⁾

引用文献

- 1) RUDOLPH R et al. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation Injuries: a review. *J Clin Oncol.* 1987 ; 5 : 1116.
- 2) IGNOFFO Rj et al. Therapy of rocal toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat Rev.* 1980 ; 7 : 17.
- 3) VAN SLOTTEN-HARWOOD K et al. Treatment of chemotherapy extravasation :current status. *Cancer Treat Rep.* 1984 ; 939 : 7-8.
- 4) LOUGHLIN SP et al. Administration of cancer chemotherapy agents. In: DORR RT et al. *Cancer Chemotherapy Handbook.* New York: Elsevier; 1982 : 183.
- 5) 石原和之ら、抗がん剤の血管外漏出による障害と予防, 最新医学, 1986 ; 41 : 2636-2641.
- 6) DORR RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev.* 1990 ; 4 : 41-60.
- 7) DEVEREUX DF et al. The quantitative and quantitative impairment of wound healing by Adriamycin. *Cancer.* 1979 ; 43 : 932-938.
- 8) DEVEREUX DF et al. Time dependent effects of Adriamycin and x-raytherapy on wound healing in the rat. *Cancer.* 1980 ; 45 : 2805-2510.
- 9) DEVEREUX DF et al. A study of Adriamycin-reduced wound breaking strength in rats. *Cancer.* 1980 ; 45 : 2811-2815.
- 10) RUDOLPH DF et al. Skin ulcers due to adriamycin. *Cancer.* 1976 ; 38 : 1087-1094.
- 11) REILLY JJ et al. Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation. *Cancer.* 1977 ; 40 : 2053-2056.
- 12) BARLOCK AL et al. Nursing management of adriamycin extravasation. *American Journal of Nursing.* 1979 ; 137 : 94-96.

- 13) MILLAR BC et al. The application of rapid lysis techniques in radiobiology. IV. The effect of glycerol and DMSO on Chinese hamster cells survival and DNA single-strand break production. *Radiation Research*. 1981 ; 86 : 506-514.
- 14) DORR RT et al. Cold protection and heat enhancement of doxorubicin skin toxicity in the mouse. *Cancer Treat Rep*. 1985 ; 69 : 431-437.
- 15) LANE P et al. Temperature dependence studies of adriamycin uptake and cytotoxicity. *Cancer Research*. 1987 ; 47 : 4038-4042.
- 16) LIPPMAN M et al. High dose daunorubicin (NSC-83142) in the treatment of advanced acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1972 ; 56 : 755-760.
- 17) BARR RD et al. Soft tissue necrosis induced by extravasated cancer chemotherapeutic agent. *Journal of the National Cancer Institute*. 1981 ; 66 : 1129-1136.
- 18) SOBLE MJ et al. Dose-dependent skin ulcers in mice treated with DNA binding antitumor antibiotics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987 ; 20 : 33-36.
- 19) OHNOSHI T et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and anthracycline antibiotics human tumor cells. *Journal of The National Cancer Institute*. 1985 ; 74 : 275-281.
- 20) DELLA CUNA GR et al. Clinical evaluation of 4-epi-doxorubicin in advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 1983 ; 1 : 349-353.
- 21) PREUSS P et al. Cytostatic extravasation. *Annals of Plastic Surgery*. 1987 ; 19 : 323-329.
- 22) BOWERS DG et al. Adriamycin extravasation. *Plast Reconstr Surg*. 1978 ; 61 : 86-92.
- 23) FULLER B et al. Mitomycin C extravasation exacerbated by sunlight. *Annals of Internal Medicine*. 1981 ; 94 : 542.
- 24) HATIBOGLU I et al. Use of sodium thiosulfate as a neutralizing agent during regional administration of nitrogen mustard: An experimental study. *Annals of Surgery*. 1962 ; 156 : 994-1001.
- 25) OLVER IN et al. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *Journal of Clinical Oncology*. 1988 ; 6 : 1732-1735.
- 26) ARGENTA LC et al. Mitomycin C extravasation injuries. *Cancer*. 1983 ; 51 : 1080-1082.
- 27) FUJITA H. Comparative studies on the blood level, tissue distribution, excretion, and inactivation of anticancer drugs. *Jap J Oncol*. 1971 ; 12 : 151-162.
- 28) IGNOFFO RJ et al. A model for skin toxicity of antineoplastic drugs: Doxorubicin (DOX), mitomycin C (MMC), and vincristine (VCR). *Clinical Research*. 1981 ; 29 : 437A.
- 29) DORR RT et al. Mitomycin C skin toxicity studies in mice: Reduced ulceration and altered pharmacokinetics with topical dimethylsulfoxide. *Journal of Clinical Oncology*. 1986 ; 4 : 1399-1404.
- 30) ALGARRA SM. Cutaneous necrosis after intraarterial treatment with cisplatin. *Cancer Treat Rep*. 1986 ; 70 : 687-688.
- 31) LEWIS KP et al. Cellulitis and fibrosis due to cis-diamminedichloroplatinum (II) (platinol) infiltration. *Cancer Treat Rep*. 1980 ; 64 : 1162-1163.
- 32) LOUVET C et al. Complications tissulaires de l'extravasation de cisplatine. *La Presse Med*. 1989 ; 18 : 725-726.
- 33) LEYDEN M et al. Full-thickness skin necrosis due to inadvertent interstitial infusion of cisplatin. *Cancer Treat Rep*. 1983 ; 67 : 199.
- 34) DAVID L et al. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer*. 1982 ; 49 : 1796-1799.
- 35) HOWELL SB et al. Effect of sodium thiosulfate on cis-dichlorodiammine platinum (II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia. *Cancer Treat Rep*. 1980 ; 64 : 611-616.
- 36) LARSON DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer*. 1982 ; 49 : 1796-1799.

- 37) DORR RT et al. Vinca alkaloid skin toxicity: Antidote and drug disposition studies in the mouse. Journal of the National Cancer Institute. 1985 ; 74 : 113-120.
- 38) ROZENCWEIG M et al. VM-26 and VP-16-213 : A comparative analysis. Cancer. 1977 ; 40 : 334-342.
- 39) DORR RT et al. Skin ulceration potential without therapeutic anticancer activity for epipodophyllotoxin commercial diluents. Investigational New Drugs. 1983 ; 1 : 151-159.
- 40) BAIRD GM et al. Photodegradation of dacarbazine. The Lancet. 1978 ; ii:681(letter)
- 41) HRUSHESKY WJ et al. Serpentine supravenuous 5-Fluorouracil(NSC 19893) hyperpigmentation. Cancer Treat Rep. 1976 ; 60 : 639.
- 42) BARTOWSKI-DODDS L et al. Use of sodium bicarbonate as a means of ameliorating doxorubicin-induced dermal necrosis in rats. Cancer Chemother Pharmacol. 1980 ; 4 : 179-181.
- 43) SVINGEN BA et al. Protection against adriamycin-induced skin necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and α -tocopherol. Cancer Res. 1979 ; 41 : 3395-3399.
- 44) SIEGEL DM et al. Characteristics and effect of anti-inflammatory drugs on adriamycin-induced inflammation in the mouse paw. Inflammation, 1978 ; 4 ; 233-248.
- 45) BARLOCK AL et al. Nursing management of adriamycin extravasation. Am J Nurs. 1979 ; 79 : 94-96.
- 46) WANG JJ et al. Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer. 1971 ; 28 : 837-843.
- 47) TSAVARIS NB et al. Conservative approach to the treatment of chemotherapy induced extravasation. J Dermatol Surg Oncol. 1990 ; 16 : 519-522.
- 48) ZWEIG JL et al. An apparently effective countermeasure for doxorubicin extravasation(letter). J Am Med Assoc. 1978 ; 239 : 2116.
- 49) GAZE NR. Tissue necrosis caused by commonly used intravenous infusions. Lancet. 1978 ; 2 : 417-419.
- 50) DOOR RT et al. Pharmacologic antidotes to experimental doxorubicin skin toxicity: a suggested role for beta-adrenergic compounds. Cancer Treat Rep. 1981 ; 65 ; 1001-1006.
- 51) DESAI MH et al. Prevention of adriamycin-induced skin ulcers in the rat with dimethylsulfoxide. Proc Am Assoc Cancer Res AND ASCO. 1981 ; 22 : 70.
- 52) DESAI MH et al. Prevention of adriamycin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethylsulfoxide(DMSO). Cancer Treat Rep. 1982 ; 66 : 1371-1374.
- 53) DORR RT et al. Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse. Cancer Treat Rep. 1983 ; 67 : 499-501.
- 54) OLVER IN et al. Use of dimethyl sulfoxide in limiting tissue damage caused by extravasation of doxorubicin. Cancer Treat Rep. 1983 ; 67 : 407-408.
- 55) LAWRENCE HJ et al. Dimethyl sulfoxide in extravasation of anthracycline Agents. Ann Intern Med. 1983 ; 98 : 1026.
- 56) VANSLOTEN KL et al. Treatment of doxorubicin extravasation in rat model. In proceedings of the oncology Nursing Society. 1982.
- 57) LARSON DL et al. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. Cancer. 1982 ; 49 : 1796-1799.
- 58) 関口直男ら, 抗癌剤注射液の血管外漏出. 日本医事新報. 1988 ; 3375 : 37-40.
- 59) DORR RT et al. Vinca alkaloid ulceration: experimental mouse models and effects of local antidotes. Proc ASCO. 1982 ; 1 : 428.
- 60) LEYDEN M et al. Cutaneous necrosis after intraarterial treatment with cisplatin. Cancer Treat Rep. 1986 ; 70 : 687.
- 61) FIELDS S et al. Local soft tissue toxicity following cisplatin extravasation(letter). J Natl Cancer Inst. 1990 ; 82(20) : 1649-1650.

62) KERRY VH et al. Treatment of chemotherapy extravasation: Current status. *Cancer Treat Rep.* 1984 ; 68 : 939-945.

63) LUDWIG CV et al. Prevention of ocytotoxic drug-induced skin ulcers with dimethylsulfoxide(DMSO) and alpha-tocopherol. *European Journal of Clinical Oncology.* 1987 ; 23 : 327-329.

64) ALGENTA LC et al. Mitomycin C extravasation injuries. *Cancer.*1983 ; 51 : 1080-1082.

65) 白髭勝世. 抗癌剤静注漏出時の対策. *Medico.* 1976 ; 7 : 2587-2588.

66) JACK IZ et al. An apparently effective countermeasure for doxorubicin extravasation.

JAMA. 1978 ; 239(20) : 2116.

67) WILLIAM CD et al. Medical management of malignant disease, *Manual of medical therapeutics.* 26th Edition:372.

68) 石原和之ら. 抗癌剤の血管外漏出とその対策. *Skin Cancer.* 1992 ; 7(1) : 117-128.

3. 抗悪性腫瘍剤の取扱い上の注意度別一覧表

次に示す一覧表は日本病院薬剤師会学術委員会第1小委員会により編纂された『抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針』（平成3年度）の抗悪性腫瘍剤一覧表をもとにし、さらに一部を追加し作成したものである。

わが国で市販されている抗悪性腫瘍剤を取扱い上の注意度別、剤形別に示してある。

注意度別判定基準		
ランク	判定基準	注意度
A	1, 毒薬指定となっているもの 2, 催奇形性または発癌性がヒトで報告されているもの（または疑われているもの） 3, その他, 取扱い上の注意事項で特に留意すべきもの 上記のいずれかに該当するもの	取り扱う上で注意を要するもの
B	動物による変異原性 (in vitroまたはin vivo), 催奇形性または発癌性のいずれかの実験でpositiveな報告があるもので, Aに該当しないもの	取り扱う上でやや注意を要するもの
C	変異原性, 催奇形性, または発癌性のいずれもnegativeで, 特に毒性が強くないもの	普通の薬剤と同じ取扱いでよいもの

A. 取り扱う上で注意を要するもの

○注射薬

- | | |
|---------------------|---------------------|
| アクラシノン注 (メルシャン-山之内) | ビンプラスチン注 (杏林) |
| アドリアシン注 (協和発酵) | 5-Fu注 (協和発酵) |
| イホマイド注 (塩野義) | フィルデシン注 (塩野義) |
| エクザール注 (塩野義) | フトラフル注 (大鵬) |
| エンドキサン注 (塩野義) | ブリブラチン注 (プリストルスクイブ) |
| オンコピン注 (塩野義) | プレオ注 (日本化薬) |
| カンプト注 (ヤクルト) | 油性プレオ注 (日本化薬) |
| コスメゲン注 (万有) | ベプシド注 (プリストルスクイブ) |
| スマンクス動注用 (山之内) | ペプレオ注 (日本化薬) |
| ダウノマイシン注 (明治製薬) | ホンバン注 (杏林) |
| チオイノシー注 (森下-ルセル) | マイトマイシンS注 (協和発酵) |

デスパミン注 (住友)	メソトレキセート注 (日本レダリー)
テラルピシン注 (明治製菓)	ラストット注 (日本化薬)
トボテシン注 (第一製薬)	ランダ注 (日本化薬)
ネオカルチノスタチン注 (科薬一山之内)	ロイナーゼ注 (協和発酵)
ノバントロン注 (日本レダリー)	
パラプラチン注 (プリストルスクイブ)	
ピノルビン注 (三薬一日本化薬)	

○内服薬

アルケラン錠 (ウェルカム一住友)	ベブシドSカプセル (プリストルスクイブ)
エンドキサソ末 (塩野義)	ホンバン錠 (杏林)
エンドキサソP錠 (塩野義)	マイトマイシン錠 (協和発酵)
チオイノシー散 (森下一ルセル)	マブリン散 (日本レダリー)
チノイノシー錠 (森下一ルセル)	ミフロール錠 (三井)
テスパミン錠 (森下一ルセル)	ミフロール細粒 (三井)
ナツランカプセル (日本ロシュ)	メソトレキセート錠 (日本レダリー)
5-Fu錠 (協和発酵)	ヤマフル錠 (山之内)
5-Fuドライシロップ (協和発酵)	ヤマフル細粒 (山之内)
フトラフルカプセル (大鵬)	ユーエフティカプセル (大鵬)
フトラフルE錠 (大鵬)	ユーエフティE顆粒 (大鵬)
フトラフル細粒 (大鵬)	ラストットSカプセル (日本化薬)
フトラフルE顆粒 (大鵬)	ロイゲリン散 (日本レダリー)
フルツロンカプセル (日本ロシュ)	

○外用薬

5-Fu軟膏 (協和発酵)	フトラフルEズボ (大鵬)
5-Fu坐剤 (協和発酵)	ブレオS軟膏 (日本化薬)
フトラフルズボ (大鵬)	

B. 取り扱う上でやや注意を要するもの

○注射薬

イムネース (塩野義)	ダカルバジン注 (協和発酵)
エスキノン注 (三共)	チオドロール (塩野義)
キロサイド注 (日本新薬)	トヨマイシン注 (武田)
サイトサル注 (住友一アップジョン)	ナイトロミン注 (吉富)
サイメリン注 (東京田辺)	ニドラン注 (三共)
サンラビン注 (旭化成)	ファルモルピシン (協和発酵)
セロイク (武田)	

○内服薬

エスキノン錠 (三共)	ヒスロンH錠 (協和発酵)
エストラサイトカプセル (日本新薬)	プロスタール錠 (帝国臓器)
スタラシドカプセル (日本化薬)	プロスタールL錠 (帝国臓器)
チオデロンカプセル (塩野義)	プロテクトン錠 (吉富)

●ルバデックス錠 (ゼネカ)	プロペラ200錠 (住友-アッジョン)
●ルバデックスD錠 (ゼネカ)	ペラゾリン細粒 (全薬工業)
●ハイドレアカプセル (プリストルスクイブ)	ミエプロールカプセル (杏林)

C. 普通の薬剤と同じ扱いでよいもの

○注射薬

IFN α モチダ (持田)	ソニフィラン注 (科研製薬)
IFN β モチダ (持田)	ゾラデックスデポ (ゼネカ)
イムノマックス γ (塩野義)	ビオガンマ (マルホ)
イントロンA (シェーリングプラウ)	ピシバニール (中外)
オーアイエフ (大塚)	フェロン (東レ-第一製薬)
キャンフェロンA (武田)	リユープリン注 (武田)
スミフェロン (住友)	レンチナン (味の素-森下ルセル, 山之内)
ロフェロンA (日本ロシユ)	

○内用薬

オダイン錠 (日本化薬)	クレスチン (呉羽-三共)
オベプリム錠 (ルセル-森下ルセル)	ベスタチンカプセル (日本化薬)
グルカロン錠 (中外)	

4. 抗悪性腫瘍剤の原薬溶解性一覧表

商品名	水	エタノール	無毒化剤
アクラシノン	溶ける	溶けない	
アドリアシン	やや溶けにくい	溶けない	次亜塩素酸Na
アルケラン	溶けにくい	溶けにくい	
イホマイド	溶ける	溶ける	
イムネース	溶ける	?	
イムノマックス γ	溶ける	?	
IFN α モチダ	溶ける	?	
IFN β モチダ	溶ける	?	
イントロンA	溶ける	?	
エクザール	溶ける	溶けない	
エスキノン	溶けない	溶けにくい	
エストラサイト	溶ける	溶けない	
エンドキサン	溶ける	溶ける	
オーアイエフ	溶ける	?	
オダイン	溶けない	溶ける	
オベプリム	溶けない	溶ける	
オンコピン	溶ける	溶けない	
カンプト	溶けにくい	溶けにくい	
キャンフォロンA	溶ける	?	
キロサイド	溶ける	溶けない	
グルカロン	溶けない	溶けにくい	
クレスチン	やや溶けにくい	?	

コスメゲン	溶けない	溶ける	
サイトサール	溶ける	溶けない	
サイメリン	溶ける	溶ける	
サンラピン	溶けない	溶けない	
スタラシド	溶ける	溶けにくい	
スマンクス	溶ける	溶けない	
スミフェロン	溶ける	?	
セロイク	溶ける	?	
ソニフィラン	溶ける	溶けない	
ゾラデックス	溶ける	溶けにくい	
ダウノマイシン	溶ける	溶けにくい	
ダカルバジン	溶けない	?	次亜塩素酸Na
チオイノシー	溶けにくい	溶けない	
チオデロン	溶けない	?	
チオドロール	溶けない	やや溶けにくい	
テスパミン	溶ける	溶ける	
テラルピシン	溶けない	溶けない	
トポテシン	溶けにくい	溶けにくい	
トヨマイシン	溶けない	溶ける	
ナイトロミン	溶ける	溶ける	
ナツラン	溶ける	溶けにくい	
ニドラン	溶ける	溶けにくい	
ネオカルチノスタチン	溶ける	溶けない	
ノパントロン	やや溶けにくい	溶けない	
ノルバデックス	溶けない	溶けにくい	
ハイドレア	溶ける	溶けにくい	
パラプラチン	やや溶けにくい	溶けない	
ピオガンマ	溶ける	?	
ピシバニール	溶けない	溶けない	
ヒスロンH	溶けない	溶けにくい	
ピノルピン	溶けない	溶けない	
ピンプラスチン	溶ける	溶けない	
5-Fu	やや溶けにくい	溶けにくい	次亜塩素酸Na
ファルモルピシン	溶ける	溶けにくい	次亜塩素酸Na
フィルデシン	溶ける	やや溶けにくい	
フェロン	溶ける	?	
フトラフル	やや溶けにくい	やや溶けにくい	次亜塩素酸Na
プリプラチン	溶けにくい	溶けない	チオ硫酸Na
フルツロン	溶ける	やや溶けにくい	
ブレオ	溶ける	溶けない	
プロスタール	溶けない	溶けにくい	
プロテクトン	溶ける	やや溶けにくい	
プロペラ200	溶けない	溶けにくい	
ベスタチン	溶けにくい	溶けない	

ペブシド	溶けない	溶けにくい	
プレオ	溶ける	溶けない	
ペラゾリン	溶けない	溶けない	
ホンバン	溶けにくい	溶ける	
マイトマイシン	溶けにくい	溶けにくい	次亜塩素酸Na
マプリン	溶けない	溶けない	
ミエプロール	溶けにくい	溶けにくい	
ミフロール	溶けない	やや溶けにくい	
メソトレキセート	溶けない	溶けない	
ヤマフル	溶けない	やや溶けにくい	
ユーエフティ	*溶けにくい	*溶けない	
ラストット	溶けない	溶けにくい	
ラング	溶けにくい	溶けない	
リュープリン	溶ける	溶ける	
レンチナン	†溶けない	†溶けない	
ロイケリン	溶けない	?	
ロイナーゼ	溶ける	溶けない	
ロフェロンA	溶ける	?	

溶解性

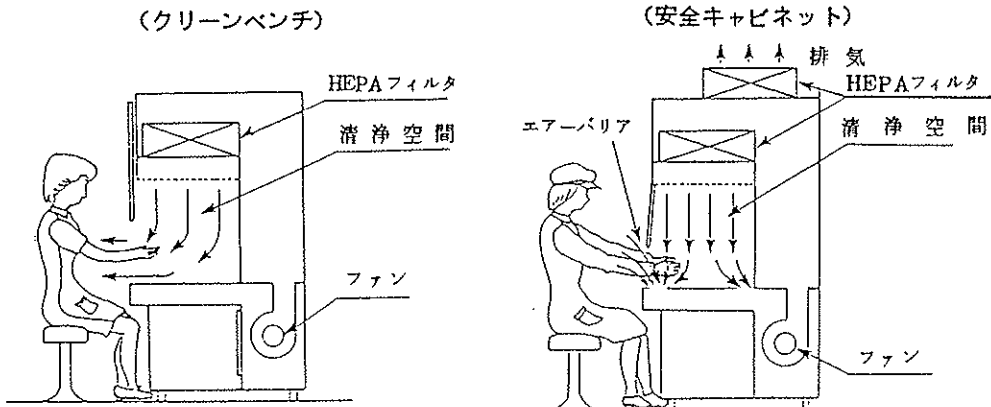
溶ける(極めて溶けやすい・溶けやすい・やや溶けやすい), やや溶けにくい, 溶けにくい, 溶けない(極めて溶けにくい・ほとんど溶けない), *ウラシルの溶解性, †0.5N NaOHに溶ける

5. 安全キャビネットについて

抗悪性腫瘍剤の調製には高い無菌性と作業者の安全性が要求される。

クリーンベンチは高い無菌性は確保できるが、空気が作業者の方向に流れるため、作業者の安全性を確保するには適さない。

安全キャビネットはエアバリアが空気の作業者側への流出を遮断することで、作業者の安全性が保証されている。(下図参照)



クリーンベンチと安全キャビネットの相異

安全キャビネットの使い方

1. 設備

抗悪性腫瘍剤の取扱い(調剤, 製剤, 注射剤の混合調製)には, 無菌性と作業者の安全性を考慮した構造のものを用いる。また, これに付随する設備として手洗い場が必要である。

2. 設置場所

- 1) 人通りの少ない場所, できれば一定の目的で使用される場所(例えば無菌室あるいは独立した部屋)に設置。
- 2) 手洗いの場所が近くにある場所。
- 3) 予防衣(滅菌衣)に着替えることができるスペースがある場所。

3. 操作手順

- 1) スイッチを入れる。
- 2) キャビネットの作業面をアルコールで清拭し, 30分の空運転を行う。
- 3) 予防衣, マスク, 帽子, 手袋を装着する。
- 4) キャビネット内に入れる物は必要最小限とし, 気流を乱さないように心掛ける。
- 5) 作業はフードの15cm以上の内側で行う。
- 6) 作業終了後, 滅菌水でキャビネット内部を清拭後, ガーゼで水分を取り去り, アルコールで拭く。アルコールが乾燥した後スイッチを切る。

4. 注意点

- 1) HEPAフィルターに医薬品がかからないように注意する。
- 2) プレフィルターの保守は汚染の程度にも

よるが月に1~2回行う。

- 3) キャビネット本体は年に1~2回定期点検を行う。

6. 無塵調剤用ユニットについて

無塵調剤用ユニットの目的は無塵の空気を調剤室に供給し, さらに, 調剤室内の空気をほぼ無塵の状態の下界に放出, 一部を再利用するシステムである。

一般的にこのシステムは5つのユニットにより構成される。

1. カルモラミナールシーリングユニット

調剤室内への空気の供給部分である。ここには高性能HEPAフィルターが使用される。

2. 無塵パネルユニット

調剤室内の空気の下界への放出口である。ラフなプレフィルターもしくはフィレドンフィルターが使用される。

3. 循環ユニット

送風機構であり, 一般的に可変風量方式が採用される。

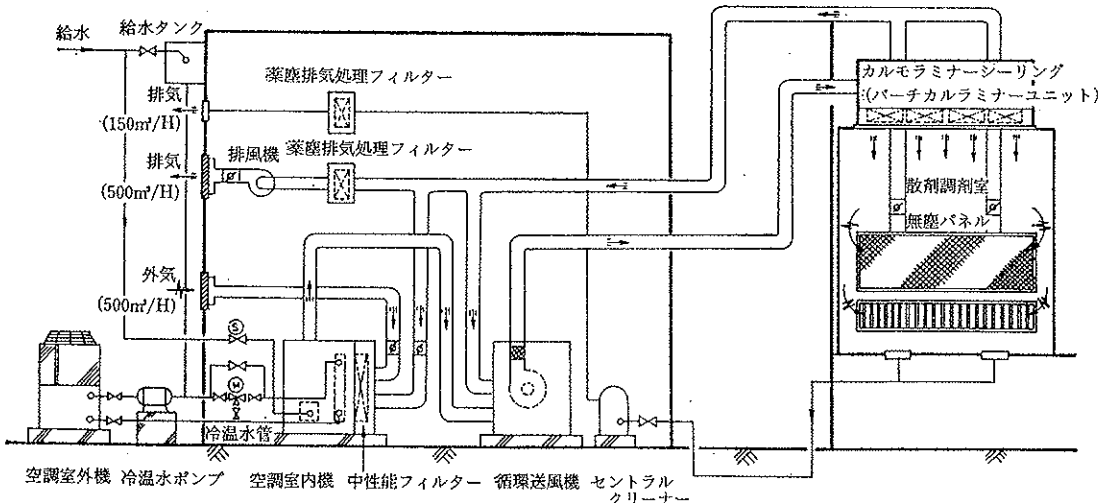
4. 熱源ユニット

室温調節機構であり, 一般的に冷温水を利用する方式が採用される。

5. 排気処理ユニット

薬塵排気処理機構で中性能フィルターと高性能HEPAフィルターを使用し, 調剤室から送り出される薬塵を除去し, 下界に放出する。

(下図参照)



無塵調剤室調システムフローシート 大黒正夫ほか: 調剤室の除塵装置。

ファルマシア Vol.22, No.10(1986)より引用