

- Diseases. *Journal of Disaster Research* 4:315-321, 2009
- 6) Morimoto, K., Saijo, M.: Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan. *Journal of Disaster Research* 4:346-357, 2009
- 7) Yagi, T., Hattori, H., Ohira, M., Nakamichi, K., Takayama-Ito, M., Saijo, M., Shimizu, T., Ito, D., Takahashi, K., Suzuki, N.: Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir. *Clinical Neurology and Neurosurgery* (in press)
- 8) 川上 浩司. 「米国における感染症対策とワクチン行政の方針」次世代ワクチンの最新応用技術. 神谷齊監修, シーエムシー出版, in press, 2010.
- 9) 川上 浩司. 「FDAにおける抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際」抗体医薬品における規格試験法・製造と承認申請, サイエンス&テクノロジー社, pp 143-151, 2009.
- 10) Saito T. Research on Preparedness for Bioterrorism-Associated Events in Japan: Smallpox Vaccine Preparedness (Review). *Journal of Disaster Research*. 2009;4(5):329-336.
2. 学会発表
- 1) 塩田智之、森川茂、飯塚愛恵、倉根一郎、西條政幸：293T細胞を用いたHSV-1 組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第19回日本抗ウイルス療法研究会, 東京 (2009. 6)
- 2) Bukbuk DN, Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, George A, Shuetsu F, Mizutani T, Kurata T, Kurane I, Morkawa S. Recombinant nucleocapsid protein-based diagnosis of and seroepidemiological study on Lassa fever. The 109th ASM General Meeting, Philadelphia, PA (2009.05)
- 3) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Iizuka I, Shiota T, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Pathology of monkeypox in nonhuman primates leading to the difference in virulence between Gongo Basin and West African strains. 43rd Annual Meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science Program and Special Minisymposium on enterovirus 71, Philadelphia, PA (2009.07)
- 4) 西條政幸, 網至康, 須崎百合子, 永田典代, 長谷川秀樹, 新村靖彦. 横手公幸, 飯塚愛恵, 塩田智之, 佐多徹太郎, 倉田毅, 倉根一郎, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8およびLister株免疫時におけるIMVおよびEEV蛋白に対する抗体応答とサル痘予防効果. 第13回日本ワクチン学会学術総会, 札幌 (2009. 09)
- 5) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中のJCポリオーマウイルスを検出

- するためのリアルタイムPCR検査系の確立と進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断支援. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 6) 酒井宏治, 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 松井珠乃, 網康至, 平井理香, 須崎百合子, 水谷哲也, 福士秀悦, 緒方もも子. 西條政幸, 藤本嗣人, 山田靖子, 岡部信彦, 佐多徹太郎, 倉根一郎, 森川茂. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 7) 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 西條政幸, 森川茂, 佐藤由子, 佐多徹太郎. SARS-CoV感染動物における宿主Th1/Th2バランスと重症化の関連. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 8) 塩田智之, 飯塚愛恵, 森川茂, 倉根一郎, 水口雅, 西條政幸. 293T細胞を用いた単純ヘルペスウイルスならびに水痘帯状疱疹ウイルス組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 9) 森川茂, 福士秀悦, 酒井宏治, 永田典代, 長谷川秀樹, 松井珠乃, 水谷哲也, 平井理香, 網康至, 緒方もも子, 西條政幸, 山田靖子, 岡部信彦, 佐多徹太郎, 倉根一郎. カニクイザルの致死的イヌジステンパーウイルス感染事例の解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 10) 飯塚愛恵, 塩田智之, 西條政幸, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 倉根一郎, 水口雅, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8株の温度感受性に関する解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 11) 水谷哲也, 前田健, 渡辺俊平, 久和茂, 吉川泰弘, 明石博臣, 中内美名, 酒井宏治, 福士秀悦, 緒方もも子, 西條政幸, 倉根一郎, 森川茂. ウイルスの網羅的検出法 (RDV法ver 3.1) を用いたコウモリ由来新規 β ヘルペスウイルスの同定第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 12) 中内美名, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 倉根一郎, Austin Ure, Victor Romanowski, 森川茂. 南米出血熱の実験室診断法の開発. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 13) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 定位微量投与系を用いたマウスポリオーマウイルスの脳における持続感染様式の解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 14) 岩田奈織子, 永田典代, 辻隆裕, 長谷川秀樹, 佐藤由子, 横田恭子, 水谷哲也, 西條政幸, 森川茂, 佐多徹太郎. SARS-CoV感染動物モデルを用いたUV不活化SARS-CoVの免疫効果と副作用について. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 15) 佐山勇輔, 福士秀悦, 斎藤麻理子, 飯塚愛恵, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 鈴木陽, 神垣太郎, 玉記雷太, 倉根一郎, 押谷仁, 森川茂. フィリピンのレストンエボラウイルス感染症のウイルス遺伝子解析と感染状況の実態

調査. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009. 10)

- 16) 西條政幸, 網康至, 須崎百合子, 塩田智之, 飯塚愛恵, 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 緒方もも子, 福士秀悦, 水谷哲也, 倉根一郎, 佐多徹太郎, 倉田毅, 森川茂. コンゴ盆地型および西アフリカ型サル痘ウイルスの臓器親和性と病原性. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009. 10)
- 17) Saito T. Research and Developments in Smallpox Vaccine LC16m8. Global Health Security Initiative Public Health Emergency Medical Countermeasures Workshop. November 4-5, 2009. Washington ,DC, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究
分担研究報告書

化学物質・化学剤対処医薬品の供給について

研究分担者	黒木由美子	(財) 日本中毒情報センター	施設長
研究協力者	飯田 薫	(財) 日本中毒情報センター	係長
研究協力者	遠藤容子	(財) 日本中毒情報センター	施設長
研究協力者	今田優子	(財) 日本中毒情報センター	係長
研究協力者	荒木浩之	(財) 日本中毒情報センター	係長
研究協力者	奥村 徹	川崎医科大学	客員研究教授
研究協力者	吉岡敏治	(財) 日本中毒情報センター	専務理事

研究要旨 本分担研究では、化学テロにおける急性中毒の治療を行う解毒剤・拮抗剤についてその国内外の現状を調査し、対化学テロ医療対処の一環として、国内未承認の解毒剤・拮抗剤の早期国内承認や開発への提言、および必要な解毒剤・拮抗剤の備蓄や供給体制などに関する問題点を検討する。

1. 化学物質による中毒の未承認解毒剤・拮抗剤

2008年に開催された北海道洞爺湖サミット医療対策における化学テロ用解毒剤・拮抗剤の準備状況、ならびに The International Programme on Chemical Safety による解毒剤・拮抗剤評価による国内解毒剤・拮抗剤の承認状況について現状調査を実施した。その結果、メチレンブルー、プルシアンブルー、フォメピゾール、ジゴキシン特異抗体、フィズスチグミン注射剤など、および Mark I キット[アトロピン、プラリドキシムのオートインジェクター]の国内未承認解毒剤・拮抗剤の国内早期承認が必要であることが判明した。

2. 国内未承認解毒剤・拮抗剤の早期承認要望申請

厚生労働省から発出された「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望」に沿って必要な解毒剤・拮抗剤を検討し、メチレンブルー、プルシアンブルー、フォメピゾール、Mark I キットの4種について要望書を作成し提出した。化学テロ対策用の国内未承認の解毒剤・拮抗剤の承認が進まない理由として、承認審査費用が高額、需要が少なく、また承認申請に時間がかかるため製造販売企業が見つからない点、患者が発生しないため治験が実施できないのでオーファンドラッグ指定が受けられない点などが挙げられた。

3. 迅速な医療対処

化学テロが疑われるものの原因物質が不明な場合に、発災現場における患者症状などの情報を迅速に入手して原因物質を推定し、解毒剤・拮抗剤による緊急医療対処が実施できることを目的として以下4つの資料を作成した。1)避難所 スクリーニング問診票（化学災害用）、2)化学災害用 症状、身体所見時間経過記録、3)化学災害・テロ 2次トリアージ早見表、4)化学災害用 診療記録。

本分担研究では、化学テロにおける急性中毒の治療を行う解毒剤・拮抗剤についてその国内外の現状を調査し、対化学テロ医療対処の一環として国内で早期承認が必要と考えられた4種の解毒剤・拮抗剤について厚生労働省へ早期承認要望書を提出した。

今後、さらに対化学テロ医療対処に必要な解毒剤・拮抗剤の備蓄や供給体制などに関する検討を進め提言を行う予定である。

A. 研究目的

医療上の必要性が高い医薬品のうち、海外では承認されているが国内では未承認の医薬品、あるいは承認された効能・効果または用法・用量が異なる医薬品は、国内の患者に早急に提供できるよう、その承認や開発を促進すべきである。

しかしながら、特に健康危機管理の分野における NBC テロ対処医薬品は、医薬品としての市場性が低い、患者の症例数が少ない、治験が困難、さらに予測不能な危機発生時の大量需要など、その特殊性の理由から充分整備されているとは言い難い状態が続いている。

化学テロ対処医薬品である解毒剤・拮抗剤の分野においても同様であり、これまでも必要性の提言がなされてきたが¹⁻³⁾、未だ十分な対策は施されていない。

そこで、本分担研究では、化学テロ発生時における急性中毒の治療を行う解毒剤・拮抗剤についてその国内外の現状を調査し、国内未承認の解毒剤・拮抗剤の早期国内承認や開発への提言、さらに必要な解毒剤・拮抗剤の備蓄や供給体制などに関する問題点を検討する。

B. 研究方法

1. 化学物質による中毒の未承認解毒剤・拮抗剤

2008 年に開催された北海道洞爺湖サミット医療対策における化学テロ用解毒剤・拮抗剤の準備状況および国内の実態調査⁴⁻¹⁰⁾、ならびに The International Programme on Chemical Safety (以下 IPCS と略す、国際化学物質安全性計画) による解毒剤・拮抗剤評価¹¹⁾に基づき、国内解毒剤・拮抗剤の承認状況などについて現状調査を実施した。

2. 国内未承認解毒剤・拮抗剤の早期承認要望申請

2009 年 6 月 18 日、厚生労働省医政局研究開発振興課医薬食品局審査管理課 から

発出された「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望」に基づき、必要な解毒剤・拮抗剤を検討し、要望書を作成した。

3. 迅速な医療対処

化学テロが疑われるものの原因物質が不明な場合に、発災現場における患者症状などの情報を迅速に入手して原因物質を推定し、解毒剤・拮抗剤による緊急医療対処が実施できることを目的とした資料の作成を検討する。

C. 研究結果

1. 化学物質による中毒の未承認解毒剤・拮抗剤

(1) 北海道洞爺湖サミット医療対策における化学テロ用解毒剤・拮抗剤の準備状況調査

1998 年度厚生科学研究費補助金 (厚生科学特別研究事業)「原因不明の中毒事故における情報提供体制のあり方と発生初期の分析法に関する研究」(主任研究者:吉岡敏治)¹⁾で提唱された救命救急センターで備蓄すべき解毒剤・拮抗剤のうち、2000 年 7 月九州・沖縄サミット開催時に、救急医療体制の一環として準備された解毒剤・拮抗剤の一覧を表 1 に示す。

2000 年当時に国内未承認の解毒剤・拮抗剤であったヒドロキソコバラミン (シアン中毒用)、メチレンブルー (アニリン中毒等によるメトヘモグロビン血症用)、プルシアンブルー (タリウム中毒用)、フォメピゾール (エチレングリコール・メタノール中毒用) などが、医師の個人輸入として準備された。輸入の数量は、首脳および上級シェルパへの緊急対応分とされた。

また、サリンなどの神経剤への緊急対応用としてアトロピンのプレフィールドシリンジも初めて準備された。

その後、2008 年 3 月には、シアン中毒の解毒剤であるヒドロキソコバラミン (商品名:シアンキット) が国内承認された。

2008年7月に開催された北海道洞爺湖サミット開催時においても救急医療体制の一環として、NBCテロ対応班において、解毒剤・拮抗剤の準備が行われた。

化学テロ関連で準備した解毒剤・拮抗剤の一覧を表2に示す。

国内未承認の解毒剤・拮抗剤のうち医師の個人輸入として準備したものは、メチレンブルー、プルシアンブルーであった。

フォメピゾールは必要とされたもののエタノール投与の代替療法が海外で実施されているため、今回の準備は見送られた。

また、数量は、首脳および首脳婦人対応、あるいは上級シェルパ対応想定で必要数が準備された。

(2) IPCS 評価による解毒剤・拮抗剤の優先順位による国内解毒剤・拮抗剤の現状調査

中毒の治療薬については、IPCSが各国で使用されている48の治療薬を、その使用の緊急性(A、B、C)と有効性(1、2、3)について評価し、1996年版のリストを公表している¹¹⁾。

緊急性分類：

- A: Required to be immediately available (within 30 minutes)
- B: Required to be available within 2 hours
- C: Required to be available within 6 hours

有効性分類：

- 1: Effectiveness well documented
- 2: Widely used, but requiring further research concerning effectiveness and/or indications
- 3: Questionable usefulness

表3には、IPCSの評価と適応となる中毒起因物質をあわせて示した。

さらに表4に、国内未承認の主な解毒剤・拮抗剤を一覧にした。

国内未承認の主な解毒剤・拮抗剤については、メチレンブルー、プルシアンブルー、

フォメピゾール、ジゴキシン特異抗体、フィゾスチグミン注射剤、亜硝酸ナトリウム注射液などであり、これらの早期承認が必要であることが判明した。

また、特にサリンなどの神経剤による化学テロ対処の医療現場においては、米軍が使用しているオートインジェクターであるMark Iキット[アトロピン、プラリドキシム、ジアゼパム]が必要と考えられる。

Mark Iキットは現在国内では、自衛隊および東京消防庁が輸入し備蓄しているが、個人輸入の形態をとっており、薬事法での承認には至っていない点が問題である。

2. 国内未承認解毒剤・拮抗剤の早期承認要望申請

厚生労働省による未承認薬と適応外薬の開発要望の募集は、英・米・独・仏の4カ国のいずれかで承認または保険適用されている医療上の必要性の高い医薬品が対象であり、1)公知申請、2)公的開発支援、3)その他(迅速審査など)に区分して、国内への迅速導入を図ることを目的としている。

対象となる医薬品は、医療上の必要性が高いことが条件となり、判断基準は「適応疾病の重篤性」「医療上の有用性」の両要件を満たすことである。重篤性については、1)生命に重大な影響がある、2)病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす、3)その他日常生活に著しい影響を及ぼす、のいずれかである。また、有用性については、1)既存の治療が国内にない、2)欧米の臨床試験で有効性・安全性等が既存療法と比べて明らかに優れている、3)欧米において標準的療法に位置づけられている、のいずれかに該当しなければならない。

要望提出に際しては、追加治験の有無等の評価材料にするため、文献等の安全性や有効性の根拠も必要になり、記載項目は、1)医薬品名、2)会社名、3)承認国・保険適用国、4)効能・効果、5)用法・用量、6)文献・学会発表・国内外学会ガイドライン、

7)医療上の必要性の基準該当性の7項目である。

本研究では、医療上の必要性の一環として危機管理の観点からの必要性の項目を加え、緊急性の高い未承認の医薬品の早期開発要望として、以下の4品目について取りまとめた。概要を表5に示す。

なお、厚生労働省へは、日本中毒学会と日本中毒情報センターの連名で要望書を提出した。現在、申請企業を探している段階である。

- 1) メチレンブルー (資料1)
- 2) フォメピゾール (資料2)
- 3) プルシアンブルー (資料3)
- 4) Mark I キット[アトロピン、プラリドキシム] (資料4)

プルシアンブルーは、すでに2009年12月に日本メジフィジックスが放射性セシウムの適応で承認申請を行った。今後、タリウム中毒について、適応の追加申請が検討される予定である。なお、現在IPCSからプルシアンブルー解毒剤ガイドラインのパブリックコメントが募集されているところである(2010年3月20日締切)¹²⁾。

3. 迅速な医療対処

化学テロが疑われるものの原因物質が不明な場合に、発災現場における患者症状などの情報を迅速に入手して原因物質を推定し、解毒剤・拮抗剤による緊急医療対処、および医療機関への中毒情報提供を行うことなどを目的として、以下の4種類の資料を作成した。

- 1) 避難所 スクリーニング問診票
[化学災害用] (資料5)
- 2) 化学災害用 症状、身体所見時間経過記録 (資料6)
- 3) 化学災害・テロ 2次トリアージ早見表 (資料7)
- 4) 化学災害用 診療記録 (資料8)

また、本4つの資料を日本中毒情報センターホームページ

(<http://www.j-poison-ic.or.jp>)にて公開した。

D. 考察

日本で承認されている解毒剤・拮抗剤の現状を調査し、IPCSの解毒剤・拮抗剤評価ステータスに基づいて、早期承認を要望すべき優先順位を検討した結果、メチレンブルー、プルシアンブルー、フォメピゾール、ジゴキシン特異抗体、フィズスチグミン注射剤、亜硝酸ナトリウム注射液などが、早期承認の必要があると考えられた。

今回は、厚生労働省へ1)メチレンブルー、2)フォメピゾール、3)プルシアンブルーに加え、神経剤の解毒剤・拮抗剤キットである4)Mark I キット[アトロピン、プラリドキシム]の4品目について、日本中毒学会と日本中毒情報センターとの連名で、早期承認要望書を提出した。

国内で未承認の解毒剤・拮抗剤を使用する際の大きな問題点として、医師が個人輸入した未承認解毒剤・拮抗剤の使用する場合あるいは医薬品の適応外の使用や院内製剤を使用する場合は、その使用責任が医師個人にかせられる点が挙げられる。

また、未承認薬の使用、適応外の使用、院内製剤の使用により副作用が発生した場合は、副作用に対する法的補償がない点も重要な問題点である。

次に、国内未承認の解毒剤・拮抗剤の承認申請の問題点としては、承認審査等に係る手数料および相談手数料等が高額(資料9、資料10)^{13,14)}であり、かつ、医薬品としての需要が少なく、また、通常通りに申請すれば他の医薬品同様に承認までに時間がかかる(いわゆるドラッグラグ)などの問題等の理由から、製造販売企業が見つからない点が挙げられる。

一般に新医薬品の申請費用は約3,100万円、効能追加の一編申請の場合でも約1,300万円の申請費用が必要であり、企業にとっては極めて大きな負担である。

さらに、健康危機管理に関する医薬品は、オーファンドラッグと異なり患者の発生が望めないため、治験を行うことが不可能である。そのためオーファンドラッグ指定など開発費用軽減など様々な特典が受けられない点も挙げられる。

これらを鑑み、健康危機管理に係わる緊急を要する医薬品に関しては、オーファンドラッグなどとは異なる枠組みで、承認審査費用の軽減、および迅速審査を実施する体制が必要であると考えられる。

今回、本分担研究では、厚生労働省へ早期承認要望書を提出したが、今後も厚生労働省へ申請中の解毒剤・拮抗剤について行政の動向および企業の動向について、フォローしていくことが必要であろう。

また、対化学テロ用の解毒剤・拮抗剤は、使用が予測される数量が少なく、ヒドロキソコバラミンのように国内で承認されたものの1製品約8万円と高価な解毒剤・拮抗剤もあり、各種解毒剤・拮抗剤を個々の医療機関で購入して備蓄するのは極めて困難である。

これらの対化学テロ用の解毒剤・拮抗剤は、生物テロやパンデミック対応のワクチンや抗毒素同様に、国家備蓄として準備することが必要であると考えられる。

当然のことながら、国家備蓄する場合は、解毒剤・拮抗剤の種類と数量の想定を行うシナリオが必要である。

また、備蓄・供給施設は24時間365日稼働できることが重要である。例えば、24時間365日化学物質による急性中毒の情報提供を実施している財団法人日本中毒情報センターへ国の委託事業として備える、あるいは、ボツリヌス抗毒素の備蓄と同様に、地域毎に国と契約した備蓄・配送場所を設けることなど、健康危機が発生した場合に迅速に供給できる体制を構築する必要がある。

米国では、1999年に始まった米国戦略的薬剤備蓄計画（35億ドル規模）が実施され

ており、解毒剤・拮抗剤、抗菌剤、抗毒素、抗ウイルス剤、ワクチン、医療材料が対象となっている。この中でCHEM-PACKプログラムは、97%の国民に30分以内で化学兵器の神経剤の解毒剤・拮抗剤（アトロピン、プラリドキシム、ジアゼパム）を届けようというコンセプトのプログラムである。

次年度はさらに解毒剤・拮抗剤の備蓄および供給体制について検討を進める予定である。また、化学テロ危機事態における解毒剤・拮抗剤使用に関する現場使用や副作用被害対応など、法整備の問題点の抽出も行いたいと考える。

E. 結論

化学テロにおける急性中毒の治療を行う解毒剤・拮抗剤についてその国内外の現状を調査し、国内未承認の解毒剤・拮抗剤のうち1)メチレンブルー、2)フォメピゾール、3)プルシアンブルー、4)Mark Iキット[アトロピン、プラリドキシム]について早期に承認が必要と考え、早期承認要望書を厚生労働省へ提出した。

今後、さらに対化学テロ医療対応に必要な解毒剤・拮抗剤の備蓄や供給体制などに関する検討を進め提言を行う予定である。

参考文献

- 1) 吉岡敏治、遠藤容子、後藤京子：解毒剤の再検討：とくにわが国で入手困難な解毒剤とその取り扱いについて、平成10年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）原因不明の中毒事故における情報提供体制のあり方と発生初期の分析法に関する研究報告書、1999.
- 2) 吉岡敏治、池内尚司、石沢淳子、辻川明子、遠藤容子、黒木由美子：沖縄サミットの救急医療体制－化学物質による中毒を含むテロ対策について、救急医療ジャーナル 2000；8：17-20.
- 3) 黒木由美子、遠藤容子、真殿かおり、田

- 村満代, 村上美奈子, 大橋教良, 吉岡敏治, 杉本 侃:わが国で承認されていない解毒剤—九州・沖縄サミット時に準備した解毒剤. 中毒研究, 2001;14:259-267.
- 4) 吉岡敏治, 嶋津岳士, 黒木由美子, 荒木浩之, 飯田薫:【北海道洞爺湖サミット】北海道洞爺湖サミット 2008 における NBC 災害・テロ対策 化学兵器対策を中心に. 日本集団災害医学会誌, 2008;13(2): 163-171.
- 5) 嶋津岳士, 黒木由美子, 飯田薫, 荒木浩之, 吉岡敏治:続・北海道洞爺湖サミットの救急医療体制 NBC テロ対策. 救急医療ジャーナル, 2008;16(6):58-59.
- 6) 黒木由美子, 遠藤容子, 吉岡敏治:急性中毒の拮抗薬—最近の話題— ヒドロキソコバラミン. 中毒研究, 2008; 21: 353-359.
- 7) 福本真理子:急性中毒の拮抗薬—最近の話題— アセチルシステイン. 中毒研究, 2008; 21: 361-366.
- 8) 清田和也:急性中毒の拮抗薬—最近の話題— メチレンブルー. 中毒研究, 2008; 21: 367-372.
- 9) 伊関憲, 杉浦明日美, 永野達也:急性中毒の拮抗薬—最近の話題— フルマゼニル. 中毒研究, 2008; 21: 373-378.
- 10) 遠藤容子, 黒木由美子, 吉岡敏治:急性中毒の拮抗薬—最近の話題— 外国で認可、日本で未認可の拮抗薬. 中毒研究, 2008; 21: 379-386.
- 11) Jenny Pronczuk de Garbino, John A. Haines, Dag Jacobsen, et al.: Evaluation of Antidotes : Activities of the International Programme on Chemical Safety. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 333-43.
- 12) IPCS ホームページ: Opportunity to comment on IPCS Antidote Monograph, prussian blue, http://www.who.int/ipcs/poisons/antidote_peer_review_2/en/index.html (2010 年 2 月 28 日)
- 13) 医薬品医療機器総合機構ホームページ: 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) に基づく医薬品、医薬部外品又は化粧品の審査等に係る手数料: http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/fee/file/35_tesuryoiyaku.pdf (2010 年 2 月 28 日)
- 14) 医薬品医療機器総合機構ホームページ: 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) に基づく医薬品、医薬部外品又は化粧品の審査等に係る手数料: http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/file/8_tesuryo.pdf (2010 年 2 月 28 日)
- F. 健康危機情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 2000年九州・沖縄サミット時に準備した解毒剤・拮抗剤^{2,3)}

中毒起因物質	解毒剤・拮抗剤：一般名／商品名	薬事法
有機リン、カーバメート系化合物 (農業用品、化学兵器：サリン、VX、ソマン、タブン)	プラリドキシムヨウ化合物／PAM注射液 アトロピン硫酸塩／硫酸アトロピン注射液 ／アトロピンプレフィードシリンジ	未承認 未承認
シアン化合物 (工業用品、化学兵器：血液剤)	ヒドロキソコバラミン／Cyanokit 亜硝酸アミル吸入液・亜硝酸ナトリウム注射液・ チオ硫酸ナトリウム注射液／Cyanide antidote package	未承認 未承認
ヒ素、鉛、水銀化合物等	ジメルカプロール／バル注100mg	
重金属類	パニシラミン／メタルカプターゼ	
鉛化合物	エデト酸カルシウムニナトリウム／ブライアンS注	
タリウム化合物	プルシアンブルー／Antidotum Thalli	未承認
アニン化合物、等	メチレンブルー／Methylene blue inj.	未承認
メタノール、エチレングリコール	4-メチルピラゾール(フォメピゾール)／Antizol	未承認

その他：天然痘ワクチン、肺ペスト用ニューキノン系薬、ボツリヌス抗毒素血清、ハブクラゲ・オコゼ等各種抗血清

表2 2008年北海道洞爺湖サミット時に準備した解毒剤・拮抗剤^{4,5)}

中毒起因物質	解毒剤・拮抗剤：一般名／商品名	薬事法		中毒本部・派遣医	
		人数	必要数	人数	必要数
有機リン、カーバメート系化合物 (農業用品、化学兵器：サリン、VX、 ソマン、タブン)	アトロピン硫酸塩／アトロピン硫酸塩注0.5mg「タナベ」	100人	2,000A	100人	2,000A
	／アトロピン注0.05%シリンジ「テルモ」	100人	2,000A	100人	2,000A
	プラリドキシムヨウ化物／PAM静注500mg	100人	1,000A	100人	1,000A
	ジアゼパム／セルシン注射液10mg	100人	400A	100人	400A
シアン化合物	亜硝酸アミル／亜硝酸アミル「三共」	20人	20A	20人	20A
	チオ硫酸ナトリウム／デトキソール	20人	100A	20人	100A
	ヒドロキソコバラミン／シアノキッド	50人	50セット	50人	50セット
	ジメルカプロール／バル注第一	50人	250A	50人	250A
ヒ素	ジメルカプロール／バル軟膏(10%) [院内製剤]		160g		160g
鉛化合物	エデト酸カルシウムニナトリウム／ブライアン注	50人	50A	50人	50A
重金属類	ペニシラミン／メタルカプターゼ100	60人	300cap	60人	300cap
タリウム・放射性セシウム	プルシアンブルー／Antidotum Thalli	100人	1800cap	100人	1800cap
メトヘモグロビン血症 (アニリン化合物等)	メチレンブルー／Methylene blue inj. (10mg/mL, 10mL vial)	20人	20vial	20人	20vial

表3 IPCS解毒剤・拮抗剤評価リストと日本での承認状況

解毒剤・拮抗剤	主要適応または病理学的状態	ステータス	日本における承認状況	製品名(日本)
4-メチルピラゾール(フォメピゾール)*#	エチレングリコール、メタノール	A1	未承認	
β遮断剤(β-1およびβ-2、短時間作用型が望ましい) (プロプラノロール)	β-アドレナリン作動薬	A1	適応なし	
亜硝酸ナトリウム*#	シアン化物	A1	未承認	
アトロピン*#	有機リン化合物とカーバメート剤	A1	承認	アトロピン硫酸塩「タナベ」
イソプレナリン(イソプロテレノール)	β遮断剤	A1	適応なし	プロタノール
エタノール*	メタノール、エチレングリコール	A1	適応なし	
エドト酸ニコバルト*	シアン化物	A1	未承認	
塩化メチルチオニウム(メチレンブルー)#	外ヘモグロビン血症	A1	未承認	
グルカゴン	β遮断剤	A1	適応なし	グルカゴン
グルコース(高浸透圧)	インスリン	A1	未承認	
グルコン酸カルシウムまたは他の水溶性カルシウム塩	フッ化水素、フッ化物、シウウ酸塩	A1	適応なし	カルチコール
酸素*	シアン化物、一酸化炭素、硫化水素	A1	承認 (ただし、適応は酸素欠乏による諸症状の改善)	
ジゴキシン特異抗体(Fab断片)	ジゴキシン/ジギトキシン、他のジギタリス配糖体	A1	未承認	
チオ硫酸ナトリウム*#	シアン化物	A1	承認	デトキソール
ナロキソン*	麻薬	A1	承認	塩酸ナロキソン
ニトロプルシッドナトリウム	麦角(エルゴチン)中毒	A1	適応なし	ニトロプロ
ヒドロキソコバラミン*	シアン化物	A1	承認	シアノキット注射用セット
フィオステグミン	アトロピンおよび誘導体による中枢性抗コリン作動性症候群	A1	未承認	
フェントラミン	α-アドレナリン作動薬	A1	適応なし	レギチーン
ブレナルテロール	β遮断剤	A1	未承認	
硫酸プロタミン	ヘパリン	A1	承認	ノボ・硫酸プロタミン
アセチルシステイン*	パラセタモール(アセトアミノフェン)	B1	承認	アセチルシステイン内容液
デフェロキサミン*#	鉄	B1	適応なし	デスフェール
ネオスチグミン	神経筋遮断薬(クラレ様作用)末梢性抗コリン作用	B1	承認 (ただし、適応は非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗)	ワゴスチグミン
フルマゼニル*	ベンゾジアゼピン系化合物	B1	承認	アネキセート
メチオニン*#	パラセタモール(アセトアミノフェン)	B1	承認 (ただし、適応は薬物中毒)	レ-メチオニンZ
葉酸*	葉酸拮抗剤	B1	適応なし	フォリアミン
フィトナジオン(ビタミンK ₁)	クマリン誘導体	C1	承認	ケーワン
ベニシラミン*#	銅(ウィルソン病)	C1	承認	メタルカプターゼ
亜硝酸アミル*	シアン化物	A2	承認	亜硝酸アミル
ジアゼパム*	有機リン化合物	A2	承認	セルシン
ダントロレン*	薬剤誘発性の高体温	A2	適応なし	ダントリウム
ピリドキシン*	イソニアジド、ヒドラジン化合物	A2	承認	ビーシックス
4-ジメチルアミノフェノール(4-DMAP)*	シアン化物	A2 or B2	未承認	
オピドキシム*	有機リン化合物	B2	未承認	
シリピニン	アマニチン	B2	未承認	
ブラリドキシム*	有機リン化合物	B2	承認	バム
ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)カリウム(プルシアンブルー C:177520)#	タリウム	B2	未承認	
ユニチオール(Unithiol)(DMPS)	コバルト、金、鉛、水銀(無機)、ニッケル	B2	未承認	
サクシマー(DMSA)	水銀(有機、無機)	B2		
エドト酸カルシウム二ナトリウム(CaNa ₂ -EDTA)	鉛	C2	承認	ブライアン
高圧酸素	一酸化炭素	C2		
トリエンチン(トリエチレンテトラミン)	銅(ウィルソン病)	C2	承認	メタライト
ジメルカプロール*#	ヒ素	B3	承認	バル
ベンジルペニシリン	アマニチン	B3	適応なし	ペニシリンGカリウム
N-アセチルペニシラミン*	水銀(無機および蒸気)	C3	未承認	
サクシマー(DMSA)	アンチモン、ヒ素、ビスマス、カドミウム、コバルト、銅、金、鉛、白金、銀	C3	未承認	
ペント酸(DTPA)	コバルト	C3	未承認	

*評価または評価段階、#WHO必須医薬品モデルリストに記載されている医薬品(1995).

Jenny Pronczuk de Garbino, John A. Haines, Dag Jacobsen, et al. : Evaluation of Antidotes : Activities of the International Programme on

A: Required to be immediately available (within 30 minutes)

B: Required to be available within 2 hours

C: Required to be available within 6 hours

1: Effectiveness well documented

2: Widely used, but requiring further research concerning effectiveness and/or indications

3: Questionable usefulness

表4 国内未承認の主な解毒剤・拮抗剤

解毒剤・拮抗剤	主要適応または病理学的状態	ステータス	備考(日本での治療現状、その他)
塩化メチルチオニウム(メチレンブルー)#	メトヘモグロビン血症	A1	代替療法なし、 院内製剤として使用している医療機関がある
4-メチルピラゾール(フォメピゾール)*#	エチレングリコール、メタノール	A1	特異的治療としてエタノールの投与を行う
ジゴキシン特異抗体(Fab断片)	ジゴキシン/ジギトキシン、他のジギタリス配糖体	A1	対症療法、代替療法なし、高価
フィソスチグミン	アトロピンおよび誘導体による中枢性抗コリン作動性症候群	A1	末梢性のものを使用している
プレナルテロール	β遮断剤	A1	他のβブロッカー
グルコース(高浸透圧)	インスリン	A1	グルコースの投与
亜硝酸ナトリウム#	シアン化物	A1	シアン中毒の解毒剤としてヒドロキソコバロラミンあり、 院内製剤として使用している医療機関がある
エデト酸ニコバルト*	シアン化物	A1	シアン中毒の解毒剤としてヒドロキソコバロラミンあり
4-ジメチルアミノフェノール(4-DMAP)*	シアン化物	A2 or B2	シアン中毒の解毒剤としてヒドロキソコバロラミンあり
ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)カリウム(プルシアンブルー C177520)#	タリウム	B2	代替療法なし
オピドキシム*	有機リン化合物	B2	有機リン中毒の解毒剤としてプラリドキシム
シリピニン	アミニチン	B2	対症療法
ユニチオール(Unithiol)(OMPS)	コバルト、金、鉛、水銀(無機)、ニッケル	B2	他のキレート剤を使用
サグシマー(DMSA)	水銀(有機、無機)	B2	他のキレート剤を使用
N-アセチルペニシラミン*	水銀(無機および蒸気)	C3	他のキレート剤を使用
サクシマー(DMSA)	アンチモン、ヒ素、ビスマス、カドミウム、コバルト、銅、金、鉛、白金、銀	C3	他のキレート剤を使用
ペンテト酸(DTPA)	コバルト	C3	他のキレート剤を使用

*評価または評価段階。 #WHO必須医薬品モデルリストに記載されている医薬品(1995)。

Jenny Pronczuk de Garbino, John A. Haines, Dag Jacobsen, et al. : Evaluation of Antidotes : Activities of the International Programme on

A: Required to be immediately available (within 30 minutes)

B: Required to be available within 2 hours

C: Required to be available within 6 hours

1: Effectiveness well documented

2: Widely used, but requiring further research concerning effectiveness and/or indications

3: Questionable usefulness

表5-1-1 未承認薬・適応外薬の要望（総括表）

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の 承認等状況	文献・学会発表等のエビデンスに 基づく安全性・有効性の評価(概要)	医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)
1	Methylene Blue	Methylene Blue Injection, 1%	Akorn, Inc.	薬剤性*のメトヘモグロ ビン血症の治療薬 *アニリン、ニトロベン ゼン、アニリン系除草剤 (DCPA他)、二酸化窒 素、亜硝酸塩、硝酸塩 等メトヘモグロビン血症 を誘発する薬剤	薬剤性のメトヘモグ ロビン血症において シアノーゼ、他の何 らかの症状のある患 者、および無症状 の場合でも、メトヘ モグロビン濃度が20 ～30%以上の場合 に投与する。 初回投与：メチレン ブルー1～2mg/kg (1%メチレンブルー 液0.1～0.2mL/kg) を5分以上かけて ゆっくり静注。 追加投与：効果が 不十分な場合は、1 時間後に同量を反 復投与する。(通常 は1時間以内に症 状の改善がみられ る。) 通常最大投与量： 7mg/kgまで。	米：承認 英：承認 独：承認 仏：承認	・The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO、ILO、 UNEPの共同プロジェクト)が作成して公 開している中毒情報データベースIPCS INTOX Databankでは、メトヘモグロビン 血症の治療ガイドに特異的解毒剤とし て用法・用量とともに掲載している。 ・欧米では、中毒の標準的療法に位置 づけられている。IPCSによる解毒剤評 価ステータスはAI(30分以内に投与す べき特異的な解毒剤で、有用性が確立 している)である。 ・日本中毒学会機関誌「中毒研究」にメ チレンブルーに関する最近の話題が総 括されている。	1. 適応外薬の重篤性 ・メトヘモグロビン血症を起すアニリン類等の化学物質 は、農薬や工業用品をはじめ、医薬品、美術工業用品等 様々な製品に含まれているため、小児の誤飲でもメトヘモグ ロビン血症が報告されている。また、経口摂取、吸入、皮 膚のあらゆる経路の曝露でメトヘモグロビン血症を引き起 こすことが報告されている。 ・血中メトヘモグロビン濃度が70%台で死亡例が報告され ているが、50～70%台を認めた症例においてメチレンブ ルーを投与して血中メトヘモグロビン濃度が速やかに低 下し救命できた症例が報告されている。 2. 医療上の有用性 ・適応外薬であるメトヘモグロビン血症の特異的な解毒剤 である。メトヘモグロビン血症は、アニリン、ニトロベンゼ ン、二酸化窒素等による中毒の時に発現する場合があ る。 ・国内における既存の療法はない。 3. 危機管理上の重要性 ・工場や化学災害等で発生する集団中毒のみならず、ロ ケット推進剤が日本国内に落下した場合は、燃料の1-1- ジメチルヒドРАЗジンおよび酸化剤の赤連硝酸から発生する 二酸化窒素による中毒の発生が懸念されること、厚生 労働省および防衛法人日本中毒情報センターから医療 関係者へ北朝鮮の飛翔体に関する情報として提供されて いる。危機管理上、二酸化窒素によるメトヘモグロビン血 症の解毒剤であるメチレンブルー注射液の国内承認およ び備蓄が必要である。 ・2000年九州・沖縄サミットおよび2008年北海道洞爺湖サ ミットにおける現地救急医療対策の一環で、首脳および上 級シエルバハに対する化学テロ対策用解毒剤としてメチレン ブルー注射液も準備されたが、本薬剤は国内未承認薬で あったため、海外から医師の個人輸入で調達せざるを なかつた。医療機関で調製された院内製剤のメチレンブ ルー注射液を各国首脳等に使用するのは問題があり、世 界的な標準治療を施すために、今後も首脳および上級 シエルバハに対する化学テロ対策用解毒剤として必要であ る。早期の国内承認が求められる。

表5-2 未承認薬・適応外薬の要望(総括表)

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の 承認等状況	文献・学会発表等のエビデンスに 基づく安全性・有効性の評価(概要)	医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)
2	Atropine、 Pralidoxime Chloride	Mark I Nerve Agent Antidote Kit (atropine and pralidoxime chloride injection)	Meridian Medical Technologies, Inc. (輸入代理 店: 双日エーロ スペース)	有機リン剤(神経剤/ 殺虫剤)中毒の治療薬	Mark I 神経剤解毒剤キット は、Atropen自動注射器(ア トロピン塩酸塩2.0mg/0.7ml) 1本、Pralidoxime Chloride自 動注射器(プラリドキシム塩 化物600mg/2ml)1本から構 成される。 初回投与: Atropen自動注 射器(アトロピン塩酸塩 2.0mg/0.7ml)を取り出し、 大腿部の外側に強く突き、薬剤 が投与されるまで、少なくとも 10秒間は保持した後、自動 注射器を抜く。 続いて、Pralidoxime Chloride自動注射器(プラリ ドキシム塩化物600mg/2ml) を大腿部の外側に強く突き、薬 剤が投与されるまで、少なく とも10秒間は保持した後、自 動注射器を抜く。 注射した部位を数秒間マッ サージュする。 追加投与: Atropen自動注射 器の初回投与から10分後、 重篤な症状が再現している 場合は、2、3本目を追加投 与する。 Pralidoxime Chloride自動注 射器 投与15分後に神経剤による 症状が継続している場合 は、追加投与する。さらに15 分後、症状が継続している 場合は追加投与し、計3回投 与後も症状が強く場合は、そ れ以上の投与を行わず、医 師の診察を受ける。	米: 承認 英: 一 独: 一 仏: 一	・アトロピンは、欧米では、中毒の標準 的療法に位置づけられている。The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO, ILO, UNEPの共同 プロジェクト)による解毒剤評価ステー タスはA1(30分以内に投与すべき特異的 な解毒剤で、広く使用されている)であ る。 ・プラリドキシムは、欧米では、中毒の標 準的療法に位置づけられている。IPCS による解毒剤評価ステータスはB2(2時 間以内に投与すべき特異的な解毒剤 で、広く使用されている)である。	1. 適応症の重篤性 ・サリンなどの有機リン系化学兵器神経剤、および有 機リン系殺虫剤等による中毒では、その解毒剤の緊 急投与ができない状況下では、重症化し、死亡する 場合がある。 2. 医療上の有用性 ・硫酸アトロピンおよび有機リン系殺虫剤等の特異的 な解毒剤である。 ・神経剤の対応では通常の救命処置であるABC (Airway - Breathing - Circulation)の順で治療にあ たっても、気管挿管により気道確保、換気が困難とな るため、DDABC (Deconamination - Drug - Airway - Breathing - Circulation)の順番で、先に解毒剤であ る硫酸アトロピンを投与して気道分泌を抑え、気管挿 管を解除してから換気を行うとされている8)。解毒剤 の早期投与の観点からMark I 神経剤解毒剤キット は有用である。 ・国内では、有機リン剤による化学テロ・事件や大規 模化学災害時など多数の患者が発生時に、初動 対応者や医療従事者が、緊急対応でできる自動注射器 型の解毒剤キット(硫酸アトロピン、プラリドキシムの セット)がない。 3. 危機管理上の重要性 ・自衛隊および東京消防庁では、有機リン剤による化 学テロ・事件等への危機管理対策として、すでに本解 毒剤キットを備蓄しているが、国内未承認解毒剤であ るため、毎回薬監証明を取得して、輸入し備蓄してい る。中毒患者が多数発生した場合に、自動注射器型の解 毒剤キットは、発生現場および医療機関において、早 期に治療を開始できるため、極めて有用である。ま た、現在備蓄されている本解毒剤が使用されて副作 用が発現した場合の救済措置の観点からも、本解毒 剤キットの早期の承認が望まれる。 ・米国で解毒薬準備プロジェクトとして進められている "CHEMPACK"プログラムでは、Mark I 神経剤解毒 剤キットが備蓄用コンテナに備蓄されており、全米で 1,300以上の拠所に合計2,000コンテナ(145万人分の 解毒薬)が配備されている。

表5-3 未承認薬・適応外薬の要望(総括表)

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の 承認等状況	文献・学会発表等のエビデンスに 基づく安全性・有効性の評価(概要)	医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)
3	Prussian blue	Antidotum Thallii-Heyl (独国)、 Radiogardas e(米国)	・Antidotum Thallii-Heyl: Heyl Chemisch- pharmazeutisch e Fabrik GmbH (独国) ・Radiogardase: Heyltex (米 国)	タリウム中毒の治療薬 (排泄率を増加させる)	・3gを1日3回経口投 与。なお、2～12歳 の小児は1gを1日3 回経口投与。 ・投与は出来るだけ 速やかに開始し、最 低30日間継続すべ きで、その後の投与 は主治医の判断に よる。	米:承認 英:承認 独:承認 仏:承認	<p>文獻・学会発表等のエビデンスに 基づく安全性・有効性の評価(概要)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO、ILO、 UNEPの共同プロジェクト)が作成して公 開している中毒情報データベースIPCS INTOX Databankでは、タリウムの中毒 情報モグラフィの治療の項(10. MANAGEMENT)にプルシアンブルー を解毒剤による治療の第1番目に掲載し ており、その有効性が評価されている。 ・欧米では、中毒の標準的療法に位置 づけられている。IPCSによるタリウム中 毒の解毒剤評価ステータスはB2(2時間 以内に投与すべき特異的な解毒剤で、 広く使用されている)である。 	<p>医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 適応疾病の重篤性 ・適応疾病であるタリウム中毒は、初期症 状が軽微なため自殺企図の場合を除くと 曝露そのものに気づかず、医療機関の受 診が遅れる症例が散見される。タリウム中 毒において曝露後数日～1週間程度で出 現する多発性神経障害は難治性であり、 曝露後数カ月～数年経過しても回復しない 症例が報告されている。 2. 医療上の有用性 ・プルシアンブルーは、タリウム中毒におい て、体内の毒物の排泄を増加する特異的 な薬剤である。 ・国内における既存の療法は少ない。 3. 危機管理上の重要性 ・無味無臭のタリウムは、意図的に飲料等 に混入され、摂取した患者がタリウム中毒と なり死亡する等の事件がすでに国内で発 生している。化学テロ・事件に対する危機 管理上、特異的解毒剤であるプルシアン ブルーの早期承認が望まれる。

表5-4 未承認薬・適応外薬の要望（総括表）

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の 承認等状況	文献・学会発表等のエビデンスに 基づく安全性・有効性の評価(概要)	医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)
4	Fomepizole (4-methyl pyrazole)	Antizol (米 国、英国、 独国)、 Fomepizole (仏国)	Antizol: Paladin (カナ ダ、全世界)、 Cambridge Laboratories (英国、他欧 州)、Swedish Orphan (ス ウェーデン、他 北欧)、Jazz Pharmaceutical s (米国) ・ Fomepizole: Eusa Pharm (仏国)	エチレングリコール中 毒およびメタノール中 毒の治療薬 (エチレングリコール、メ タノールの代謝阻害)	1. 15mg/kgの初回投与後に 10mg/kgを12時間ごとに回 投与、その後15mg/kgを12 時間ごとに血中エチレングリ コールまたはメタノール濃度 が検出限界以下になるま まで投与する。 2. または20mg/dl未満でか つ血液pHが正常で無症状 になるまで投与する。 Antizolは1回用量を少なくとも 100mLの生理食塩液注射液か、 5%ブドウ糖注射液で希釈 し、1回の投与は30分以上 かけてゆっくり静注する。 ・血液透析を実施する場合 の用法・用量 血液透析開始時は、最後の 投与から透析開始までの経 過時間が6時間までなら投与 しない、6時間以上の場合は 次回に予定している用量を 投与する。 血液透析中は、用量はその ままで投与間隔を4時間に短 縮して投与する。 血液透析終了時は、最後の 投与から血液透析終了まで の時間が1時間までの場合 は投与しない、1～3時間の 場合は次回に予定している 用量の2分の1を投与し、3時 間を越える場合は次回に予 定している用量を投与する。 血液透析終了後の維持投与 は、最後の投与から12時間 の時点を、次回に予定して いる用量を投与する。	米・承認 英・承認 独・承認 仏・承認	・アメリカ臨床中毒学会が作成したエチ レングリコール中毒の治療ガイドライン、 メタノール中毒の治療ガイドラインにフオ メピゾールが特異的解毒剤として掲載さ れている。欧米ではフオメピゾールを第 一選択薬として推奨する傾向にあり、ア メリカ中毒センター連合の年間受信報 告におけるフオメピゾール投与の症例 数は経年的に増加している。 ・欧米では、中毒の標準的療法に位置 づけられている。The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO, ILO, UNEPの共同プロジェクト) による解毒剤評価スタータスはA1 (30分 以内に投与すべき特異的な解毒剤で、 有用性が確立している)である。	1. 適応疾病の重篤性 ・適応疾病であるエチレングリコール中毒 およびメタノール中毒は、古くから死亡例 が多数報告されており、視神経障害による 視力障害を来した症例報告も多い。 2. 医療上の有用性 ・エチレングリコール中毒およびメタノール 中毒において、静脈内投与が可能な特異 的解毒剤である。 ・国内における既存の療法は、エタノール の経口投与によりメタノールの代謝を阻害 する治療法と血液透析によるエチレングリ コール、メタノールおよび毒性代謝物の除 去のみである。エタノールの経口投与は、 緊急時に迅速性に欠け、かつ、患者によつ てはエタノール中毒を発現する可能性があ る。また、血液透析は施行できる施設に限 定され迅速性に欠ける。 3. 危機管理上の重要性 ・エチレングリコールまたはメタノールが、 意図的に水や飲料等に混入される化学テ ロおよび事件が発生した場合に備え、危機 管理上、緊急時に迅速に投与が可能な静 脈内投与製剤であるフオメピゾールの早期 承認が望まれる。

未承認薬の要望

要望者	日本中毒学会、財団法人日本中毒情報センター	
優先順位	1位(全4要望中)	
医薬品名	成分名	Methylene Blue
	販売名	Methylene Blue Injection, 1%
会社名	Akorn. Inc.	
承認国	米国	
効能・効果	薬剤性*のメトヘモグロビン血症 *アニリン、ニトロベンゼン、アニリン系除草剤(DCPA他)、 二酸化窒素、亜硝酸塩、硝酸塩等メトヘモグロビン血症を誘発する薬剤	
用法・用量	薬剤性のメトヘモグロビン血症においてチアノーゼ、他の何らかの症状のある患者、および無症状の場合でも、メトヘモグロビン濃度が20~30%以上の場合に投与する。 初回投与：メチレンブルー1~2mg/kg(1%メチレンブルー液0.1~0.2mL/kg)を5分以上かけてゆっくり静注。 追加投与：効果が不十分な場合は、1時間後に同量を反復投与する。 (通常は1時間以内に症状の改善がみられる。) 通常最大投与量：7mg/kgまで。	
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	<p>(1)無作為化比較試験等の公表論文(論文ごと)</p> <p>(2)教科書等(標準的治療としての記載のあるものごと)</p> <ul style="list-style-type: none"> POISINDEX®中毒データベースにおいて、メトヘモグロビン血症の特異的な治療薬として、記載されている。なお、POISINDEX®はアメリカ合衆国の全ての中毒センター、および世界の多くの中毒センターが採用しているデータベースで、専門家により評価、レビューされたエビデンスに基づくデータを収載している(年4回の更新により最新の情報が閲覧可能である)。 1) Editorial Staff: Methemoglobinemia (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2009]). DRUGDEX®において、メトヘモグロビン血症の特異的な治療薬として、記載されている。なお、DRUGDEX®は世界中の専門家により独自にレビューされたエビデンスに基づく、バイアスのない医薬品情報であり、適応外処方や類似薬剤との比較データなど日本では少ない情報も収載されている。1997年には米国議会で医薬品情報の基準として公定書に認定され、またFDAに認定されてい 	

	<p>る医薬品の適応外処方指標としても認定された信頼性のあるデータベースである。</p> <p>2) Editorial Staff: Methylene blue. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2009]).</p> <p>(3) peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと)</p> <p>(4) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO, ILO, UNEP の共同プロジェクト) が作成して公開している中毒情報データベース IPCS INTOX Databank では、メトヘモグロビン血症の治療ガイドとしてメチレンブルーを特異的解毒剤として用法・用量とともに掲載している³⁾。 <p>3) Ad N.P. van Heijst et al: Methaemoglobinaemia (Treatment Guides) In: IPCS INTOX Databank. http://www.intox.org/databank/documents/treat/treate/trt36_e.htm (参照 2009-07-27).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本中毒学会機関誌「中毒研究」にメチレンブルーに関する最近の話題が総括されている⁴⁾。 <p>4) 清田和也:【急性中毒の拮抗薬 最近の話題】メチレンブルー(MB). 中毒研究 2008; 21: 367-372.</p> <p>(5) (1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米では、中毒の標準的療法に位置づけられている。The International Programme on Chemical Safety (IPCS: WHO, ILO, UNEP の共同プロジェクト) による解毒剤評価ステータスは A1 (30 分以内に投与すべき特異的な解毒剤で、有用性が確立している) である⁵⁾。 <p>5) Jenny Pronczuk de Garbino, John A. Haines, Dag Jacobsen, et al. : Evaluation of Antidotes : Activities of the International Programme on Chemical Safety. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 333-343.</p> <p>(6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案 特になし</p>
--	--

医療上の必要性に係る基準への該当性

1. 適応疾病の重篤性

- ・メトヘモグロビン血症を起こすアニリン類等の化学物質は、農薬や工業用品をはじめ、医薬品、美術工芸用品等様々な製品に含有されるため、小児の誤飲でもメトヘモグロビン血症が報告されている⁶⁾⁷⁾。また、経口摂取、吸入、皮膚のあらゆる経路の曝露でメトヘモグロビン血症を引き起こすことが報告されている⁸⁾⁹⁾。
 - ・メトヘモグロビン血症は、血中メトヘモグロビン濃度が70%台で死亡例が報告されている¹⁰⁻¹²⁾が、血中メトヘモグロビン濃度が50~70%台に上昇しても、メチレンブルー投与により速やかに血中メトヘモグロビン濃度を低下させることで救命できた症例が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。
- 6) Dahshan A, Donovan GK.: Severe methemoglobinemia complicating topical benzocaine use during endoscopy in a toddler: a case report and review of the literature..Pediatrics. 2006; 117: e806-9.
- 7) Spiller Henry, Rodgers George, Willias Danetta, et. al.: Methemoglobinemia due to malachite green ingestion in a child., Clinical toxicology. (Philadelphia, Pa.) 2008; 46: 320-321.
- 8) 坂井靖夫, 鈴木潤一, 大松正宏, 他: 急性アニリン中毒の2例.中毒研究 1991; 4: 265-268.
- 9) 熊谷和美, 金田浩太郎, 井上健, 他: 排気ガス吸入によりメトヘモグロビン血症と一酸化炭素中毒を合併した1症例.日本救急医学会雑誌 2005; 16: 62-65.
- 10) Dixon DS, Reisch RF, Santinga PH. : Fatal methemoglobinemia resulting from ingestion of isobutyl nitrite, a "room odorizer" widely used for recreational purposes., Journal of forensic sciences 1981;26:587-93.
- 11) Saito T, Takeichi S, Yukawa N,et al.:Fatal methemoglobinemia caused by liniment solutions containing sodium nitrite., Journal of forensic sciences 1996; 41: 169-71.
- 12) Saito T, Takeichi S, Osawa M,et al. : A case of fatal methemoglobinemia of unknown origin but presumably due to ingestion of nitrate., International journal of legal medicine. 2000; 113: 164-7.
- 13) 横尾直樹, 中谷寿男, 葛西猛, 他: アニリン中毒の2症例における血中ケトン体比の推移. 救急医学 1987; 11: 1963-1967.
- 14) Mier R J: Treatment of aniline poisoning with exchange transfusion., Journal of Toxicology Clinical Toxicology. 1988; 26: 357-364.
- 15) 宮軒将, 仲村広毅, 熊田恵介, 他: メチレンブルーの経口投与が著効し