

注) 手数料額欄の下段は、薬事法関係手数料令の条項を表したものである。

(単位:円)

区 分				手数料額		
				審査	適合性	計
医 薬 品 G M P 適 合 性 調 査	新 医 薬 品	国 内		739,800	739,800	
			17条4項1号口(1)			
		海 外		933,500 + 旅費	933,500 + 旅費	
			17条4項1号口(2)			
		国 内		666,100	666,100	
			17条4項1号イ(1)			
	海 外		844,400 + 旅費	844,400 + 旅費		
		17条4項1号イ(2)				
	承 認 一 変 輸 出 用 製 造	滅 菌 医 薬 品 ・ 滅 菌 医 薬 部 外 品	国 内	201,300	201,300	
			17条4項1号ハ(1)			
		海 外		229,800 + 旅費	229,800 + 旅費	
			17条4項1号ハ(2)			
		上 記 以 外 の 医 薬 品 ・ 医 薬 部 外 品	国 内	141,200	141,200	
			17条4項1号二(1)			
	海 外		155,400 + 旅費	155,400 + 旅費		
		17条4項1号二(2)				
	包 装 ・ 表 示 ・ 保 管 ・ 外 部 試 験 検 査 等	国 内	63,800	63,800		
		17条4項2号イ、5項1号イ				
海 外		84,800 + 旅費	84,800 + 旅費			
	17条4項2号口、5項1号口					
品 目 承 認 更 新 輸 出 用 更 新	生 物 由 来 医 薬 品 ・ 放 射 性 医 薬 品 等	基 本	国 内	436,000	436,000	
			17条4項3号イ(1)			
		海 外		554,200 + 旅費	554,200 + 旅費	
			17条4項3号イ(2)			
		品 目 追 加	国 内	30,500	30,500	
			17条4項3号イ(1)			
	海 外		30,500	30,500		
		17条4項3号イ(2)				
	滅 菌 医 薬 品 ・ 滅 菌 医 薬 部 外 品	基 本	国 内	380,000	380,000	
			17条4項3号口(1)			
		海 外		480,000 + 旅費	480,000 + 旅費	
			17条4項3号口(2)			
		品 目 追 加	国 内	12,400	12,400	
			17条4項3号口(1)			
	海 外		12,400	12,400		
		17条4項3号口(2)				
	上 記 以 外 の 医 薬 品 ・ 医 薬 部 外 品	基 本	国 内	336,500	336,500	
			17条4項3号ハ(1)			
		海 外		409,400 + 旅費	409,400 + 旅費	
			17条4項3号ハ(2)			
		品 目 追 加	国 内	9,600	9,600	
			17条4項3号ハ(1)			
	海 外		9,600	9,600		
		17条4項3号ハ(2)				
包 装 ・ 表 示 ・ 保 管 ・ 外 部 試 験 検 査 等	基 本	国 内	258,500	258,500		
		17条4項3号二(1)、5項2号イ				
	海 外		338,100 + 旅費	338,100 + 旅費		
		17条4項3号二(2)、5項2号口				
	品 目 追 加	国 内	6,700	6,700		
		17条4項3号二(1)、5項2号イ				
海 外		6,700	6,700			
	17条4項3号二(2)、5項2号口					

注) 手数料額欄の下段は、薬事法関係手数料令の条項を表したものである。

(単位:円)

区 分				手数料額				
				審査	適合性	計		
医薬品非臨床基準適合性調査								
G	L	P	国	内	2,062,400	2,062,400		
			海	外	17条3項1号イ・9項2号イ(1)			
			海	外	2,282,600 + 旅費	2,282,600 + 旅費		
					17条3項1号ロ・9項2号イ(2)			
医薬品臨床基準適合性調査								
新	G	C	P	先の申請品目	国	内	2,723,200	2,723,200
					海	外	17条3項2号イ	
				海	外	3,011,900 + 旅費	3,011,900 + 旅費	
						17条3項2号ロ		
			規格違い品目	国	内	720,800	720,800	
				海	外	17条3項2号ハ		
				海	外	751,800 + 旅費	751,800 + 旅費	
						17条3項2号ニ		
後	発	G	C	P	国	内	645,200	645,200
					海	外	17条3項2号ホ	
				海	外	950,200 + 旅費	950,200 + 旅費	
						17条3項2号ヘ		
医薬品再審査								
確	認	調	査	先の申請品目		806,600	2,673,700	3,480,300
						17条8項1号イ	17条9項1号イ	
				規格違い等品目		271,500	892,100	1,163,600
						17条8項1号ロ	17条9項1号ロ	
G	P	S	P	先の申請品目	国	内	2,193,300	2,193,300
					海	外	17条9項2号ロ(1)	
				海	外	2,409,600 + 旅費	2,409,600 + 旅費	
						17条9項2号ロ(2)		
			規格違い等品目	国	内	752,600	752,600	
				海	外	17条9項2号ロ(3)		
				海	外	772,300 + 旅費	772,300 + 旅費	
						17条9項2号ロ(4)		

別表(第4条関係)

手数料等の区分

(単位:円)

		手数料額	納付時期
対面助言			
医薬品	医薬品手続相談	1相談当たり 139,800円	対面助言実施日の日程調整後、申込までに納付
	医薬品生物学的同等性試験等相談	1相談当たり 556,000円	
	医薬品安全性相談	1相談当たり 1,782,800円	
	医薬品品質相談	1相談当たり 1,478,300円	
	医薬品第Ⅰ相試験開始前相談	1相談当たり 4,239,400円	
	医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談	1相談当たり 1,623,000円	
	医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談	1相談当たり 3,028,400円	
	医薬品第Ⅱ相試験終了後相談	1相談当たり 6,011,500円	
	医薬品申請前相談	1相談当たり 6,011,400円	
	医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談	1相談当たり 3,320,600円	
	医薬品再評価・再審査臨床試験終了時相談	1相談当たり 3,319,400円	
	医薬品追加相談	1相談当たり 2,675,600円	
	医薬品信頼性基準適合性相談	1相談当たり 2,875,500円	
	医薬品事前評価相談(品質)	1相談当たり 3,049,300円	
	医薬品事前評価相談(非臨床:毒性)	1相談当たり 2,061,100円	
	医薬品事前評価相談(非臨床:薬理)	1相談当たり 2,061,100円	
	医薬品事前評価相談(非臨床:薬物動態)	1相談当たり 2,061,100円	
	医薬品事前評価相談(第Ⅰ相試験)	1相談当たり 3,484,700円	
	医薬品事前評価相談(第Ⅱ相試験)	1相談当たり 4,497,400円	
	ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談	1相談当たり 3,028,400円	
新一般用医薬品申請前相談	1相談当たり 445,100円		
機器・体診	医療機器開発前相談	1相談当たり 135,200円	対面助言実施日の日程調整後、申込までに納付
	医療機器安全性確認相談(生物系を除く)	1相談当たり 822,100円	
	生物系医療機器安全性確認相談	1相談当たり 910,100円	
	医療機器品質相談(生物系を除く)	1相談当たり 775,400円	
	生物系医療機器品質相談	1相談当たり 921,400円	
	医療機器性能試験相談	1相談当たり 845,900円	
	医療機器臨床評価相談	1相談当たり 1,026,600円	
	医療機器探索的治験相談	1相談当たり 1,105,300円	
	医療機器治験・申請前相談	1相談当たり 2,413,000円	
	体外診断用医薬品治験・申請前相談	1相談当たり 1,594,700円	
	医療機器申請手続相談	1相談当たり 135,200円	
	体外診断用医薬品申請手続相談	1相談当たり 135,200円	
	医療機器追加相談	1相談当たり 1,130,100円	
	体外診断用医薬品追加相談	1相談当たり 927,500円	
	医療機器信頼性基準適合性相談	1相談当たり 772,900円	
	細胞・組織利用製品資料整備相談	1相談当たり 223,500円	
	簡易相談	後発医療用医薬品簡易相談	
一般用医薬品簡易相談		1相談当たり 21,000円	
医薬部外品簡易相談(殺虫・殺そ剤を含む)		1相談当たり 21,000円	
医療機器・体外診断用医薬品簡易相談		1相談当たり 34,300円	
新医薬品記載整備等簡易相談		1相談当たり 21,000円	
GMP/QMS調査簡易相談	1相談当たり 24,700円		
優先対面助言品目指定審査			
医薬品優先対面助言品目指定審査	1申請当たり 818,800円	予め納付してから機構に依頼	
医療機器・体外診断用医薬品優先対面助言品目指定審査	1申請当たり 818,800円		
安全性試験調査			
全試験項目(医薬品及び医療機器)	1施設につき	3,023,800円	予め納付してから機構に依頼
全試験項目(医薬品又は医療機器)	国内	1施設につき 2,062,400円	
	海外	1施設につき 2,282,600円+旅費	
試験項目限定	1施設につき	995,200円	
追加適合認定	1施設につき	932,600円	
医薬品等証明確認調査			
治験薬GMP証明(実地調査を伴うもの)	1施設1品目につき	739,800円	予め納付してから機構に依頼
治験薬GMP証明(実地調査を伴わないもの)	1施設1品目につき	15,100円	
医薬品製剤証明	1品目につき	15,100円	
その他の証明	1品目1事項につき	8,400円	
資料保管室の使用			
	1個室につき1日当たり	3,000円	使用期間終了後、機構からの請求により納付

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

研究分担者 近藤 久禎 国立病院機構災害医療センター

研究要旨 化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。

このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。

そこで今回、神経剤についての解毒剤については、2010年2月6日に行われた徳島県国民保護共同実動訓練において、解毒薬の早期投与を個人防護衣を装着下に warm zone で試みたので、これを検証した。また、シアンに対する解毒剤については、新しい薬剤が認証されたため、早期投与の必要性、防護服用下での可能性について検証した。

その結果、神経剤への対応においては、自動注射器の導入が望まれることが確認された。また、シアンに関しては、拮抗薬の普及状況の把握、防護服用下での試行が必要であることが示唆された。

これらの課題を更に検討し、より実地的な化学テロにおける解毒薬投与体制を確立する必要があると考えられる。

A. 研究目的

化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。

このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。

そこで今回、神経剤についての解毒剤については、2010年2月6日に行われた徳島県国民保護共同実動訓練において、解毒薬の早期投与を個人防護衣を装着下に warm zone で試みたので、これを検証した。

また、シアンに対する解毒剤については、新しい薬剤が認証されたため、早期投与の必要性、防護服用下での可能性について検証した。

B. 研究方法

1. 神経剤に対する解毒剤について

2010年2月6日に行われた徳島県国民保護共同実動訓練において、解毒薬の自動注射器のトレーナーを2種類使用して、それぞれの使用感、課題を調査した。現在、化学テロにおいて国内外で用いられている自動注射器には2種類知られている。ひとつは、商品名 Mark I kit と呼ばれるもので、硫酸アトロピンと PAM の自動注射器が大小二本セットとなっているものである（資料1）。もうひとつは、商品名 DuoDote と呼ばれるもので、硫酸アトロピンと PAM の自動注射器が1本化し

ているもの（資料2）である。最近米国では、投与の手順が簡便な（2回打ちよりも1回打ちの方が簡便であるという意）、DuoDote の導入が進んでいるが、現在日本には輸入されていない。このため、国内に DuoDote のトレーナーも存在せず、エピペントレーナーで代用した。個人防護衣を装着した医師に試用感を、従来のアンプルからシリンドリッジに吸って、投与する方法（A法）、プレフィルドシリンジに針を付けて投与する方法（B法）、硫酸アトロピンと PAM の自動注射器とを大小二本使用する方法（C法）、硫酸アトロピンと PAM の自動注射器が1本化した自動注射器を使用する方法（D法）についてアンケート調査を行った。

2. シアンに対する解毒剤について

文献検索などにより、シアンの解毒剤の情報を収集し、早期投与の必要性、防護服用下での可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては特定の個人、実験動物などを対象とした研究は行わないため倫理的問題を生じることが少ないと考えられる。しかし、研究の過程において各機関、それに所属する職員等の関与が生じる可能性があるため、人権擁護上十分配慮すると共に、必要であれば対象者に対する説明と理解を得るように努める。

C. 研究結果

1. 神経剤に対する解毒剤について

A法に対しては、実用的でない、対して、C法、D法の自動注射器であると、より容易に、早く投与できるとの回答を得た。また、B法に対しては、アンプルから吸うよりは、実用的であろうが、針を付ける手間の分、C法、D法の自動注射器より劣るとのことであった。また、C法、D法の比較では、2本よりも1本使う方が簡単で良いとの回答があり、2本の方がそれぞれの薬剤の使い分けができるので良いとの回答はなかった。この他、得られた意見としては、「自動注射器では飛び出した注射針による針刺し事故が心配。厚手の手袋をしていた際に、あわてて、うっかり刺しそうであり、キットの回収ボックスも必要」、「PAMでアナフィラキシー症状を呈した場合にエピペンも必要」、「キットのグリップが、表面がつるつるしており、滑り止めのざらついたものにしてもらいたい」などの貴重な意見を得た。

2. シアンに対する解毒剤について

従来、シアン中毒に対する拮抗剤、解毒剤としては、亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムがあげられていた。これらの薬剤は、副作用もあり、確定診断がつかない場合の安易な投与は行うべきではないとされていた。

しかし、近年、安全性の高いヒドロキシコバラミンを投与するためのキットが本邦でも承認された。当キットを用いれば、シアンに対するより早期の解毒剤の投与が可能となる。

しかし、当キットはコストの問題もある。いくつかの救急救命センターにおいてインタビューした結果、数セットしか保持できていない現状が明らかとなった。

また、投与は静脈注射であり、投与に当たっては静脈路の確保が必要である。

D. 考察

1. 神経剤に対する解毒剤について

現在、化学テロが起きた際には、A法、もしくはB法しか、実際には行えない。それは、自衛隊や東京消防庁など、組織的に自己注射器としてMark I kitを導入している場合を除いて、医療機関を含め、他の機関には導入されていないからである。これは、国内でMark I kitが薬事承認され

ておらず、国内に販売元を持たず、輸入手続きが煩雑であることによる。危機管理的に広く、自動注射器の導入を拡大するためには、薬事承認が必要であろう。今回の検証結果でも、従来のアンプルからシリンジに吸って、投与する方法やプレフィールドシリンジに針を付けて投与する方法では、迅速にかつ大量の被災者に解毒薬投与する事が困難である事が明らかとなった。また、2回打ちよりも1回打ちの方が簡便にかつ早く投与できることから、1回打ちの自動注射器の導入も望まれる。この他、キットの回収ボックス、エピペンの導入の必要性も明らかとなった。

2. シアンに対する解毒剤について

ヒドロキシコバラミンは、比較的安全性が高く、そのキットを用いれば、シアンの確定診断前に、解毒剤を投与できる可能性があることが示唆された。

しかし、コストの問題等から実際のテロ対応時に必要な量は確保されていない可能性があることが示唆された。全国における流通状況の把握と、備蓄方法などの検討が課題であることが分かった。

また、実際の投与に当たっては静脈路の確保が必要であり、防護服を着用した環境下での使用に当たっては、骨髄路などより簡便に確保できる輸液ラインのもとでの投与も検討する必要はあることが示唆された。

E. 結論

化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為である。従って、神経剤へ音対応においては、自動注射器の導入が望まれる。

また、シアンに関しては、拮抗薬の普及状況の把握、防護服着用下での試行が必要であることが示唆された。

これらの課題を更に検討し、より実地的な化学テロにおける解毒薬投与体制を確立する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

該当する情報無し

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神経剤拮抗薬自動注射器の概要

Mark - I kit (商品名) は即効性が強く、短時間で死に至らせる化学剤の神経ガスに対し速やかな解毒を行う化学剤解毒自動注射器である。

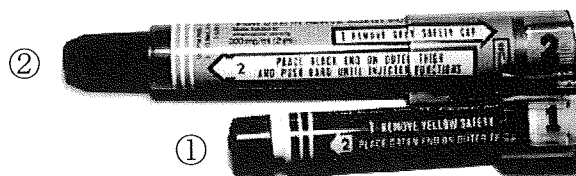
2本の自動注射器から構成されている。

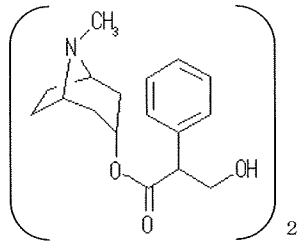
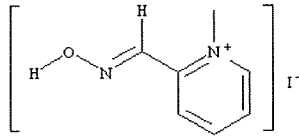
① ATROPEN : 神経剤による呼吸停止、心臓痙攣の解除

【含有】硫酸アトロピン (2.0mg/0.7ml)

② COMBOPEN : 不可逆的に結合したコリンエステラーゼと神経剤の剥離

【含有】プラリドキシム塩化物 (600mg/2ml)



<p>名称</p>	<p>① 硫酸アトロピン Atropine sulfate CAS 番号 : 5908-99-6</p>  <p>・ H₂SO₄ · H₂O</p>	<p>② プラリドキシムメチドイド Pralidoxime methiodide (PAM) CAS 番号 : 94-63-3</p>  <p>2-formyl-1-methylpyridinium iodide oxime Pralidoxime iodide (PAM)</p>
<p>解毒機序 (原理)</p>	<p>アセチルコリンは下記のムスカリン様作用、ニコチン作用、中枢神経系作用をもつが、そのうち、ムスカリン様作用と一部の中枢神経系作用に拮抗する。ニコチン様作用には効果がない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ムスカリン様作用 : 平滑筋における副交感神経節後繊維の刺激 (消化管、気管支、膀胱の平滑筋収縮、縮瞳、分泌線刺激、心房結節及び房室伝導の遅延) ・ ニコチン様作用 : 骨格筋の持続性脱分極、筋繊維性攣縮、脱力、麻痺 ・ 中枢神経系作用 : 初期には刺激、その後は抑制。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ パムはリン酸化アセチルコリンエステラーゼのリン酸基に近づき、これと結合し、自らがリン酸化されて、リン酸基をアセチルコリンエステラーゼからはがしとることによって、アセチルコリンエステラーゼの活性を回復させる。 ・ リン酸化アセチルコリンエステラーゼのリン酸基は、時間の経過とともにアセチル期を放出してイオン化パムをよせつけなくなる。この現象をエージングと呼び、こうなると PAM の効力を発揮できない。
<p>その他の薬理作用</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床容量で延髄、大脳中枢を軽度興奮させる。 ・ 消化管、胆管、膀胱、尿管等の平滑筋の攣縮を緩解し、気管支粘膜、胃液、唾液等の分泌を抑制する。 ・ 心臓に対し、低用量では通常除脈が現れるが、高容量では心拍数を増加させる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸に対する作用 : ネコに 100~150mg/kg を静脈内投与した場合に呼吸中枢の鎮静を示す。 ・ 血圧に対する作用 : ウサギに 100~200mg/kg の大量を静脈内投与した場合、一過性の血圧低下が認められた。 ・ 抹消血行動態に対する影響 : ウサギの耳介管血流実験において 10~20mg/kg で血管拡張が認められた。 ・ アセチルコリンエステラーゼ (ChE) 阻害作用 : PAM は有機リン ChE 阻害剤の作用に拮抗するが、逆に高濃度の PAM は ChE 活性を阻害することが報告されている。
<p>禁忌とその理由</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 緑内障の患者 : 抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある。 ・ 前立腺肥大による排尿障害のある患者 : 抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。 ・ 麻痺性イレウスの患者 : 抗コリン作用により消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。 ・ 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>設定されていない。</p>
<p>慎重投与とその理由</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前立腺肥大のある患者 : 抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。 ・ うっ血性心不全のある患者 : 抗コリン作用により心拍数が増加し、心臓に過負担をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。 ・ 潰瘍性大腸炎の患者 : 中毒性巨大結腸が現れることがある。 ・ 甲状腺機能亢進症の患者 : 抗コリン作用により、頻脈、体温上昇等の交感神経興奮症状が増強するおそれがある。 ・ 高温環境にある患者 : 抗コリン作用により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になるおそれがある。 ・ 重篤な心疾患のある患者 : 心筋梗塞に併発する除脈、房室伝導障害にはアトロピンはときに過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈、細動をおこすことがある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 筋無力症 : 正常人と異なる反応を示す事があるので、筋肉症状に十分注意する。

副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼：散瞳、視調節障害などの症状が現れる事がある。 ・ 消化器：口渇、悪心、嘔吐、嚥下障害等の症状が現れる事がある。 ・ 泌尿器：排尿障害があらわれることがある。 ・ 精神・神経系：頭痛、頭重感等の症状が現れる事がある。 ・ 呼吸・循環器：心悸亢進、呼吸障害等の症状が現れることがある。 ・ 過敏症：発疹等の過敏症状が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には投与を注意すること。 ・ その他：顔面紅潮があらわれることがある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胃腸：ときに嘔気、口内苦味感があらわれることがある。 ・ 循環器：ときに不整脈、胸内苦悶があらわれることがある。 ・ その他：ときに下顎疲労感、軽度不快感、ヨード過剰症状（鼻咽頭灼熱感、耳下線痛）があらわれることがある。
容量と効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.5mg：軽度除脈、口内乾燥少々、発汗抑制 ・ 1.0mg：口腔乾燥明らか、口渇、心臓促進、ときに除脈が先行、瞳孔やや散大 ・ 2.0mg：頻脈、心悸亢進、著しい口内乾燥、散瞳、近接視困難 ・ 5.0mg：上記症状すべて顕著、言語障害、頭痛、嚥下困難、不安と疲労、皮膚乾燥、熱感、排尿困難、腸蠕動の減弱 ・ ≥ 10mg：上記症状がより顕著、脈拍促進、微弱、瞳孔は殆ど閉じる、視力障害、皮膚潮紅、熱感、乾燥、歩行失調、不安、興奮、幻覚、譫妄、昏睡 	
血中濃度推移	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療上有効な血中濃度：資料なし ・ 最高血中濃度到達時間：人に硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与したとき、血漿中濃度は 20 分以内に最高に達し(11 μg/mg)、半減期は 3.8 時間である。 ・ 通常用量の血中濃度：資料なし ・ 作用発現時間：静注 45～60 秒、気管内注入 10～20 秒、筋注 5～40 分、経口 30 分～2 時間、吸入 3～5 分 ・ 作用持続時間：静注・筋注 迷走神経遮断 1～2 時間、唾液分泌抑制 4 時間 吸入 迷走神経遮断 3～6 時間 ・ 中毒症状を発現する血中濃度：資料なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 人に 10mg/kg 静脈内投与で 1 分後の血中濃度は 22 μg/ml と最高値、30 分後には 8 μg/ml。 ・ 健康成人に 15mg/kg を静脈内投与の血中半減期：0.9 時間
吸収	<p>粘膜、皮膚、腸管から速やかに吸収されるが、胃からは吸収されない。アトロピンは胃腸管（主に小腸上部）からよく吸収される。筋注後もよく吸収される。</p>	資料なし
分布	<p>血中のアトロピンの約 50%は遊離型で、残りは血漿タンパク質と結合している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血液脳関門通過性：ゆっくり通過する ・ 胎盤関門通過性：通過する ・ 母乳中への移行性：移行する 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿タンパク質との結合率：結合しない。 ・ 脳血液関門通過性：通過しにくい。 ・ 胎盤関門通過性：資料なし。 ・ 母乳中への移行性：資料なし。
代謝	<ul style="list-style-type: none"> ・ 人に硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与するとき、尿中排泄物の約 50%は未変化体であり、加水分解により生成するトロピン酸の排泄 2%以下である。 ・ 肝で代謝され、トロパ酸、トロピン、トロパ酸のエステルやグルクロン酸抱合体となる。 	<p>代謝部位：肝臓 人及び動物の血中・尿中代謝物の同定、灌流実験などの結果から、少なくとも 5 種の尿中代謝物が存在する。</p>
排泄（半減期、蓄積性）	<p>人に硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与するとき、24 時間までに投与量の 85～88%が尿中に排泄される。</p> <p>排泄半減期：2.5 時間</p>	<p>人に 20mg/kg の PAM を静脈内投与した成績では、投与量の 72～86%が最初の 30 分以内に尿中に排出された。</p> <p>排泄半減期：1 時間</p>

DuoDote™ (atropine and pralidoxime chloride injection) Auto-Injector

Rx Only



Atropine 2.1 mg/0.7 mL
Pralidoxime Chloride 600 mg/2 mL

Sterile solutions for intramuscular use only

FOR USE IN NERVE AGENT AND INSECTICIDE POISONING ONLY



THE DUODOTE AUTO-INJECTOR SHOULD BE ADMINISTERED BY EMERGENCY MEDICAL SERVICES PERSONNEL WHO HAVE HAD ADEQUATE TRAINING IN THE RECOGNITION AND TREATMENT OF NERVE AGENT OR INSECTICIDE INTOXICATION.

CAUTION! INDIVIDUALS SHOULD NOT RELY SOLELY UPON ATROPINE AND PRALIDOXIME TO PROVIDE COMPLETE PROTECTION FROM CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING.

PRIMARY PROTECTION AGAINST EXPOSURE TO CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING IS THE WEARING OF PROTECTIVE GARMENTS INCLUDING MASKS DESIGNED SPECIFICALLY FOR THIS USE.

EVACUATION AND DECONTAMINATION PROCEDURES SHOULD BE UNDERTAKEN AS SOON AS POSSIBLE. MEDICAL PERSONNEL ASSISTING EVACUATED VICTIMS OF NERVE AGENT POISONING SHOULD AVOID CONTAMINATING THEMSELVES BY EXPOSURE TO THE VICTIM'S CLOTHING.

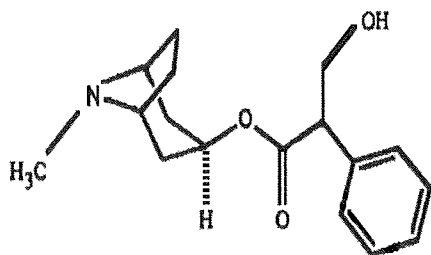
DESCRIPTION

Each prefilled DuoDote Auto-Injector provides a single intramuscular dose of atropine and pralidoxime chloride in a self-contained unit, specifically designed for administration by emergency medical services personnel.

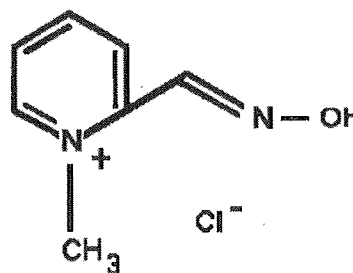
When activated, each DuoDote Auto-Injector delivers the following:

- **2.1 mg of atropine** in 0.7 mL of sterile, pyrogen-free solution containing 12.47 mg glycerin and not more than 2.8 mg phenol, citrate buffer, and Water for Injection. The pH range is 4.0 – 5.0.
- **600 mg of pralidoxime chloride** in 2 mL of sterile, pyrogen-free solution containing 40 mg benzyl alcohol, 22.5 mg glycine, and Water for Injection. The pH is adjusted with hydrochloric acid. The pH range is 2.0 to 3.0.

Atropine, an anticholinergic agent (muscarinic antagonist), occurs as white crystals, usually needle-like, or as a white, crystalline powder. It is slightly soluble in water with a molecular weight of 289.38. Atropine, a naturally occurring belladonna alkaloid, is a racemic mixture of equal parts of d- and l-hyoscyamine, with activity due almost entirely to the levo isomer of the drug. Chemically, atropine is designated as 1 α H,5 α H-Tropan-3 α -ol (\pm)-tropate. Its empirical formula is C₁₇H₂₃NO₃ and its structural formula is as follows.



atropine



pralidoxime chloride

Pralidoxime chloride, a cholinesterase reactivator, is an odorless, white to pale-yellow crystalline powder, freely soluble in water, with a molecular weight of 172.61. Chemically, pralidoxime chloride is designated as 2-formyl-l-methylpyridinium chloride oxime. Its empirical formula is C₇H₉ClN₂O and its structural formula is indicated above.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action:

Atropine. Atropine competitively blocks the effects of acetylcholine, including excess acetylcholine due to organophosphorous poisoning, at muscarinic cholinergic receptors on smooth muscle, cardiac muscle, and secretory gland cells and in peripheral autonomic ganglia and the central nervous system.

Pralidoxime. Pralidoxime reactivates acetylcholinesterase which has been inactivated by phosphorylation due to an organophosphorous nerve agent or insecticide. However, pralidoxime does not reactivate acetylcholinesterase inactivated by all organophosphorous nerve agents (e.g., soman). Reactivated acetylcholinesterase hydrolyzes excess acetylcholine resulting from organophosphorous poisoning to help restore impaired cholinergic neural function. Reactivation is clinically important because only a small proportion of active acetylcholinesterase is needed to maintain vital functions. Pralidoxime cannot reactivate phosphorylated acetylcholinesterases that have undergone a further chemical reaction known as "aging".

Pharmacodynamics:

Atropine

Atropine reduces secretions in the mouth and respiratory passages, relieves airway constriction, and may reduce centrally-mediated respiratory paralysis. In severe organophosphorous poisoning, a fully atropinized patient may develop or continue to have respiratory failure and may require artificial respiration and suctioning of airway secretions. Atropine may cause thickening of secretions.

Atropine-induced parasympathetic inhibition may be preceded by a transient phase of stimulation, especially on the heart where small doses first slow the rate before characteristic tachycardia develops due to paralysis of vagal control. Atropine increases heart rate and reduces atrioventricular conduction time. Adequate atropine doses can prevent or abolish bradycardia or asystole produced by organophosphorous nerve agents.

Atropine may decrease the degree of partial heart block which can occur after organophosphorous poisoning. In some patients with complete heart block, atropine may accelerate the idioventricular rate; in others, the rate is stabilized. In some patients with conduction defects, atropine may cause paradoxical atrioventricular (A-V) block and nodal rhythm.

Atropine will not act on the neuromuscular junction and has no effect on muscle paralysis or weakness, fasciculations or tremors; pralidoxime is intended to treat these symptoms.

Systemic doses of atropine slightly raise systolic and lower diastolic pressures and can produce significant postural hypotension. Such doses also slightly increase cardiac output and decrease central venous pressure. Atropine can dilate cutaneous blood vessels, particularly the "blush" area (atropine flush), and may inhibit sweating, thereby causing hyperthermia, particularly in a warm environment or with exercise.

Pralidoxime Chloride

Pralidoxime chloride has its most critical effect in relieving respiratory muscle paralysis. Because pralidoxime is less effective in relieving depression of the respiratory center, atropine is always required concomitantly to block the effect of accumulated acetylcholine at this site. Pralidoxime has a minor role in relieving muscarinic signs and symptoms, such as salivation or bronchospasm.

Pharmacokinetics:

Atropine

Atropine is rapidly and well absorbed after intramuscular administration. Atropine disappears rapidly from the blood and is distributed throughout the various body tissues and fluids. Single dose DuoDote pharmacokinetic and pharmacodynamic data for atropine are shown in Figure 1. The intramuscular injection site was the antero-lateral thigh.

Mean atropine plasma concentrations shown in Figure 1 indicate a plateau beginning at about 5 minutes postdose and extending through 60 minutes postdose.

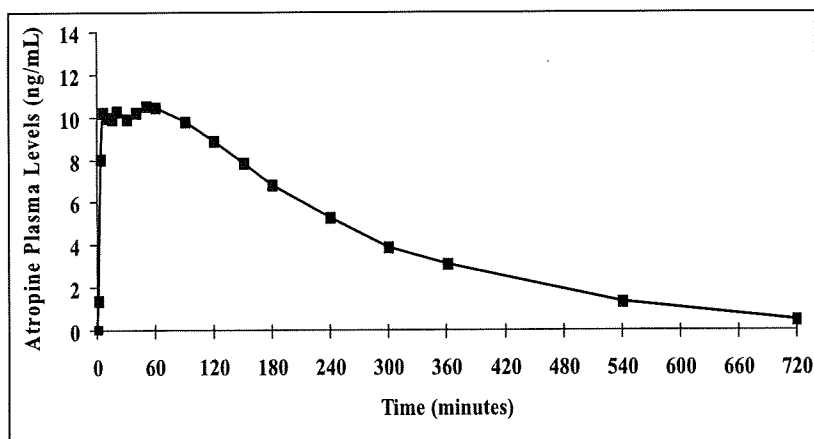


Figure 1. Mean atropine plasma concentrations after a single DuoDote intramuscular injection which delivers 2.1 mg of atropine and 600 mg pralidoxime chloride, n=24 healthy subjects [men (n=12), women (n=12)].

The C_{max} , T_{max} and $T_{1/2}$ of atropine given intramuscularly by DuoDote delivery system was 13 ± 3 ng/mL, 31 ± 30 minutes, and 2.4 ± 0.3 hours, respectively. The protein binding of atropine is 14 - 22% in plasma. DuoDote AUC_{0-inf} and C_{max} values for atropine are 15% higher in females than males. The half-life of atropine is approximately 20 minutes shorter in females than males.

In healthy volunteers, approximately 50-60% of intravenous atropine is excreted in the urine as unchanged drug with approximately 17-28% renally eliminated in the first 100 minutes. Noratropine, atropine N-oxide, tropic acid, and tropine are the reported metabolites in the urine. Much of the drug is destroyed by enzymatic hydrolysis, particularly in the liver. Half-life of intravenous atropine is 3.0 ± 0.9 hours in adults and 10.0 ± 7.3 hours in geriatric patients (65-75 years of age).

Atropine pharmacokinetics have not been evaluated in patients with renal or hepatic impairment. Since atropine is approximately equally metabolized and renally excreted, atropine elimination in patients with mild to moderate renal impairment might not differ substantially from that of healthy subjects. Patients with severe renal or hepatic impairment may eliminate atropine more slowly and might require smaller, and/or less frequent, doses after initial atropinization.

Pralidoxime Chloride

Pralidoxime chloride is rapidly absorbed after intramuscular injection. DuoDote single dose pharmacokinetic data for pralidoxime chloride 600 mg are provided in Figure 2. These data are derived from the bioavailability study described above for atropine pharmacokinetics.

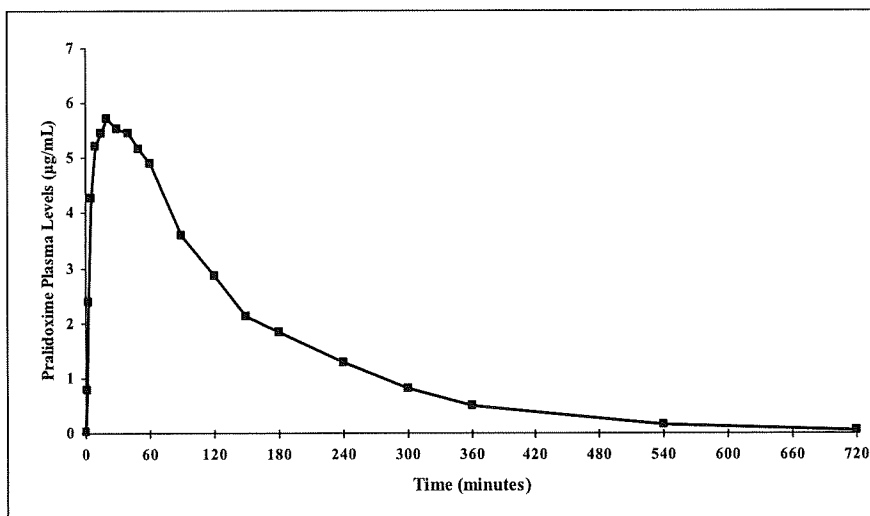


Figure 2. Mean pralidoxime plasma concentrations after a single DuoDote intramuscular injection which delivers 2.1 mg of atropine and 600 mg pralidoxime chloride, n=24 healthy subjects.

The C_{max} , T_{max} and $T_{1/2}$ of pralidoxime following 600 mg pralidoxime given intramuscularly by DuoDote delivery system was 7 ± 3 ng/mL, 28 ± 15 minutes, and 2 ± 1 hour, respectively. In the same study, a single DuoDote injection produced a mean C_{max} for pralidoxime about 36% higher in females than males. T_{max} is 23 minutes in females and 32 minutes in males. Pralidoxime half-life in males and females are 153 and 107 minutes, respectively.

In healthy volunteers, approximately 72-94% of intravenous pralidoxime is excreted unchanged in the urine, about 57-70% in the first 30 minutes, partly as metabolite. Pralidoxime is subject to active renal secretion. Elimination of pralidoxime can be reduced by the concurrent administration of organic bases, such as thiamine, but not organic acids, and can be altered by urine pH. Pralidoxime distributes into tissues and is not appreciably bound to serum protein.

Pralidoxime pharmacokinetics have not been evaluated in patients with renal or hepatic impairment. Since pralidoxime is primarily excreted in the urine, a decrease in renal function will result in increased blood levels of the drug. Thus, dose reduction should be considered for patients with renal insufficiency.

INDICATIONS AND USAGE

DuoDote is indicated for the treatment of poisoning by organophosphorous nerve agents as well as organophosphorous insecticides.

The DuoDote Auto-Injector should be administered by emergency medical services personnel who have had adequate training in the recognition and treatment of nerve agent or insecticide intoxication.

The DuoDote Auto-Injector is intended as an initial treatment of the symptoms of organophosphorous insecticide or nerve agent poisonings; definitive medical care should be sought immediately.

The DuoDote Auto-Injector should be administered as soon as symptoms of organophosphorous poisoning appear (e.g., usually tearing, excessive oral secretions, sneezing, muscle fasciculations). (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**)

INDIVIDUALS SHOULD NOT RELY SOLELY UPON ATROPINE AND PRALIDOXIME TO PROVIDE COMPLETE PROTECTION FROM CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING.

PRIMARY PROTECTION AGAINST EXPOSURE TO CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING IS THE WEARING OF PROTECTIVE GARMENTS INCLUDING MASKS DESIGNED SPECIFICALLY FOR THIS USE.

EVACUATION AND DECONTAMINATION PROCEDURES SHOULD BE UNDERTAKEN AS SOON AS POSSIBLE. MEDICAL PERSONNEL ASSISTING EVACUATED VICTIMS OF NERVE AGENT POISONING SHOULD AVOID CONTAMINATING THEMSELVES BY EXPOSURE TO THE VICTIM'S CLOTHING.

CONTRAINDICATIONS

In the presence of life-threatening poisoning by organophosphorous nerve agents or insecticides, there are no absolute contraindications to the use of DuoDote.

WARNINGS

CAUTION! INDIVIDUALS SHOULD NOT RELY SOLELY UPON ATROPINE AND PRALIDOXIME TO PROVIDE COMPLETE PROTECTION FROM CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING.

PRIMARY PROTECTION AGAINST EXPOSURE TO CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING IS THE WEARING OF PROTECTIVE GARMENTS INCLUDING MASKS DESIGNED SPECIFICALLY FOR THIS USE.

EVACUATION AND DECONTAMINATION PROCEDURES SHOULD BE UNDERTAKEN AS SOON AS POSSIBLE. MEDICAL PERSONNEL ASSISTING EVACUATED VICTIMS OF NERVE AGENT POISONING SHOULD AVOID CONTAMINATING THEMSELVES BY EXPOSURE TO THE VICTIM'S CLOTHING.

When symptoms of poisoning are not severe, DuoDote should be used with extreme caution in people with heart disease, arrhythmias, recent myocardial infarction, severe narrow angle glaucoma, pyloric stenosis, prostatic hypertrophy, significant renal insufficiency, chronic pulmonary disease, or hypersensitivity to any component of the product. Organophosphorous nerve agent poisoning often causes bradycardia but can be associated with a heart rate in the low, high, or normal range. Atropine increases heart rate and alleviates the bradycardia. In patients with a recent myocardial infarction and/or severe coronary artery disease, there is a possibility that atropine-induced tachycardia may cause ischemia, extend or initiate myocardial infarcts, and stimulate ventricular ectopy and fibrillation. In patients without cardiac disease, atropine administration is associated with the rare occurrence of ventricular ectopy or ventricular tachycardia. Conventional

systemic doses may precipitate acute glaucoma in susceptible individuals, convert partial pyloric stenosis into complete pyloric obstruction, precipitate urinary retention in individuals with prostatic hypertrophy, or cause inspiration of bronchial secretions and formation of dangerous viscid plugs in individuals with chronic lung disease.

More than one dose of DuoDote, to a maximum of three doses, may be necessary initially when symptoms are severe. **No more than three doses should be administered unless definitive medical care (e.g., hospitalization, respiratory support) is available.** (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**)

Severe difficulty in breathing after organophosphorous poisoning requires artificial respiration in addition to the use of DuoDote.

A potential hazardous effect of atropine is inhibition of sweating which, in a warm environment or with exercise, can lead to hyperthermia and heat injury.

The elderly and children may be more susceptible to the effects of atropine.

PRECAUTIONS

General: The desperate condition of the organophosphorous-poisoned individual will generally mask such minor signs and symptoms of atropine and pralidoxime treatment as have been noted in normal subjects.

Because pralidoxime is excreted in the urine, a decrease in renal function will result in increased blood levels of the drug.

DuoDote temporarily increases blood pressure, a known effect of pralidoxime. In a study of 24 healthy young adults administered a single dose of atropine and pralidoxime auto-injector intramuscularly (approximately 9 mg/kg pralidoxime chloride), diastolic blood pressure increased from baseline by 11 ± 14 mm Hg (mean \pm SD), and systolic blood pressure increased by 16 ± 19 mm Hg, at 15 minutes post-dose. Blood pressures remained elevated at these approximate levels through one hour post-dose, began to decrease at two hours post-dose and were near pre-dose baseline at four hours post-dose. Intravenous pralidoxime doses of 30-45 mg/kg can produce moderate to marked increases in diastolic and systolic blood pressure.

Laboratory Tests: If organophosphorous poisoning is known or suspected, treatment should be instituted without waiting for confirmation of the diagnosis by laboratory tests. Red blood cell and plasma cholinesterase, and urinary paranthiophenol measurements (in the case of parathion exposure) may be helpful in confirming the diagnosis and following the course of the illness. However, miosis, rhinorrhea, and/or airway symptoms due to nerve agent vapor exposure may occur with normal cholinesterase levels. Also, normal red blood cell and plasma cholinesterase values vary widely by ethnic group, age, and whether the person is pregnant. A reduction in red blood cell cholinesterase concentration to below 50% of normal is strongly suggestive of organophosphorous ester poisoning.

Drug Interactions:

When atropine and pralidoxime are used together, pralidoxime may potentiate the effect of atropine. When used in combination, signs of atropinization (flushing, mydriasis, tachycardia, dryness of the mouth and nose) may occur earlier than might be expected when atropine is used alone.

The following precautions should be kept in mind in the treatment of anticholinesterase poisoning, although they do not bear directly on the use of atropine and pralidoxime.

- Barbiturates are potentiated by the anticholinesterases; therefore, barbiturates should be used cautiously in the treatment of convulsions.
- Morphine, theophylline, aminophylline, succinylcholine, reserpine, and phenothiazine-type tranquilizers should be avoided in treating personnel with organophosphorous poisoning.
- Succinylcholine and mivacurium are metabolized by cholinesterases. Since pralidoxime reactivates cholinesterases, use of pralidoxime in organophosphorous poisoning may accelerate reversal of the neuromuscular blocking effects of succinylcholine and mivacurium.

Drug-drug interaction potential involving cytochrome P450 isozymes has not been studied.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: DuoDote is indicated for short-term emergency use only, and no adequate studies regarding the potential of atropine or pralidoxime chloride for carcinogenesis or mutagenesis have been conducted.

Impairment of Fertility:

In studies in which male rats were orally administered atropine (62.5 to 125 mg/kg) for one week prior to mating and throughout a 5-day mating period with untreated females, a dose-related decrease in fertility was observed. A no-effect dose for male reproductive toxicity was not established. The low-effect dose was 290 times (on a mg/m² basis) the dose of atropine in a single application of DuoDote (2.1 mg).

Fertility studies of atropine in females or of pralidoxime in males or females have not been conducted.

Pregnancy:

Pregnancy Category C: Adequate animal reproduction studies have not been conducted with atropine, pralidoxime, or the combination. It is not known whether pralidoxime or atropine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if they can affect reproductive capacity. Atropine readily crosses the placental barrier and enters the fetal circulation.

DuoDote should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers: Atropine has been reported to be excreted in human milk. It is not known whether pralidoxime is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when DuoDote is administered to a nursing woman.

Pediatric Use: Safety and effectiveness of DuoDote in pediatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Muscle tightness and sometimes pain may occur at the injection site.

Atropine

The most common side effects of atropine can be attributed to its antimuscarinic action. These include dryness of the mouth, blurred vision, dry eyes, photophobia, confusion, headache, dizziness, tachycardia, palpitations, flushing, urinary hesitancy or retention, constipation, abdominal pain, abdominal distention, nausea and vomiting, loss of libido, and impotence. Anhidrosis may produce heat intolerance and impairment of temperature regulation in a hot environment. Dysphagia, paralytic ileus, and acute angle closure glaucoma, maculopapular rash, petechial rash, and scarletiform rash have also been reported.

Larger or toxic doses may produce such central effects as restlessness, tremor, fatigue, locomotor difficulties, delirium followed by hallucinations, depression, and, ultimately medullary paralysis and death. Large doses can also lead to circulatory collapse. In such cases, blood pressure declines and death due to respiratory failure may ensue following paralysis and coma.

Cardiovascular adverse events reported in the literature for atropine include, but are not limited to, sinus tachycardia, palpitations, premature ventricular contractions, atrial flutter, atrial fibrillation, ventricular flutter, ventricular fibrillation, cardiac syncope, asystole, and myocardial infarction. (See PRECAUTIONS)

Hypersensitivity reactions will occasionally occur, are usually seen as skin rashes, and may progress to exfoliation. Anaphylactic reaction and laryngospasm are rare.

Pralidoxime Chloride

Pralidoxime can cause blurred vision, diplopia and impaired accommodation, dizziness, headache, drowsiness, nausea, tachycardia, increased systolic and diastolic blood pressure, muscular weakness, dry mouth, emesis, rash, dry skin, hyperventilation, decreased renal function, and decreased sweating when given parenterally to normal volunteers who have not been exposed to anticholinesterase poisons.

In several cases of organophosphorous poisoning, excitement and manic behavior have occurred immediately following recovery of consciousness, in either the presence or absence of pralidoxime administration. However, similar behavior has not been reported in subjects given pralidoxime in the absence of organophosphorous poisoning.

Elevations in SGOT and/or SGPT enzyme levels were observed in 1 of 6 normal volunteers given 1200 mg of pralidoxime intramuscularly, and in 4 of 6 volunteers given 1800 mg intramuscularly. Levels returned to normal in about two weeks. Transient elevations in creatine kinase were observed in all normal volunteers given the drug.

Atropine and Pralidoxime Chloride

When atropine and pralidoxime are used together, the signs of atropinization may occur earlier than might be expected when atropine is used alone.

INADVERTANT INJECTION

The DuoDote Auto-Injector should be administered by emergency medical services personnel to treat organophosphorous poisoning. However, an injection might be given by mistake to someone who is not poisoned.

Studies have been conducted to evaluate the effect of atropine and pralidoxime on individuals in the absence of poisoning.

Atropine 2 mg IM, roughly the equivalent of one DuoDote Auto-Injector, when given to healthy male volunteers, is associated with minimal effects on visual, motor, and mental functions, though unsteadiness walking and difficulty concentrating may occur. Atropine reduces body sweating and increases body temperature, particularly with exercise and under hot conditions.

Atropine 4 mg IM, roughly the equivalent of two DuoDote Auto-Injectors, when given to healthy male volunteers, is associated with impaired visual acuity, visual near point accommodation, logical reasoning, digital recall, learning, and cognitive reaction time. Ability to read is reduced or lost. Subjects are unsteady and need to concentrate on walking. These effects begin about 15 minutes to one hour or more post-dose.

Atropine 6 mg IM, roughly the equivalent of three DuoDote Auto-Injectors, when given to healthy male volunteers, is associated with the effects described above plus additional central effects including poor coordination, poor attention span, and visual hallucinations (colored flashes) in many subjects. Frank visual hallucinations, auditory hallucinations, disorientation, and ataxia occur in some subjects. Skilled and labor-intense tasks are performed more slowly and less efficiently. Decision making takes longer and is sometimes impaired.

It is unclear if the results of the above studies can be extrapolated to other populations. In the elderly and patients with co-morbid conditions, the effects of ≥ 2 mg atropine on the ability to see, walk and think properly are unstudied; effects may be greater in susceptible populations.

Symptoms of pralidoxime overdose may include: dizziness, blurred vision, diplopia, headache, impaired accommodation, nausea, and slight tachycardia. Transient hypertension due to pralidoxime may last several hours.

Patients who are mistakenly injected with DuoDote should avoid potentially dangerous overheating, avoid vigorous physical activity, and seek medical attention as soon as feasible.

OVERDOSAGE

Symptoms:

Atropine

Manifestations of atropine overdose are dose-related and include flushing, dry skin and mucous membranes, tachycardia, widely dilated pupils that are poorly responsive to light, blurred vision, and fever (which can sometimes be dangerously elevated). Locomotor difficulties, disorientation, hallucinations, delirium, confusion, agitation, coma, and central depression can occur and may last 48 hours or longer. In instances of severe atropine intoxication, respiratory depression, coma, circulatory collapse, and death may occur.

The fatal dose of atropine is unknown. In the treatment of organophosphorous poisoning, doses as high as 1000 mg have been given. The few deaths in adults reported in the literature were generally seen using typical clinical doses of atropine often in the setting of bradycardia associated with an acute myocardial infarction, or with larger doses, due to overheating in a setting of vigorous physical activity in a hot environment.

Pralidoxime

It may be difficult to differentiate some of the side effects due to pralidoxime from those due to organophosphorous poisoning. Symptoms of pralidoxime overdose may include: dizziness, blurred vision, diplopia, headache, impaired accommodation, nausea, and slight tachycardia. Transient hypertension due to pralidoxime may last several hours.

Treatment:

For atropine overdose, supportive treatment should be administered. If respiration is depressed, artificial respiration with oxygen is necessary. Ice bags, a hypothermia blanket, or other methods of cooling may be required to reduce atropine-induced fever, especially in children. Catheterization may be necessary if urinary retention occurs. Since atropine elimination takes place through the kidney, urinary output must be maintained and increased if possible; intravenous fluids may be indicated. Because of atropine-induced photophobia, the room should be darkened.

A short-acting barbiturate or diazepam may be needed to control marked excitement and convulsions. However, large doses for sedation should be avoided because central depressant action may coincide with the depression occurring late in severe atropine poisoning. Central stimulants are not recommended.

Physostigmine, given as an atropine antidote by slow intravenous injection of 1 to 4 mg (0.5 to 1.0 mg in children) rapidly abolishes delirium and coma caused by large doses of atropine. Since physostigmine has a short duration of action, the patient may again lapse into coma after one or two hours, and require repeated doses. Neostigmine, pilocarpine, and methacholine are of little benefit, since they do not penetrate the blood-brain barrier.

Pralidoxime-induced hypertension has been treated by administering phentolamine 5 mg intravenously, repeated if necessary due to phentolamine's short duration of action. In the absence of substantial clinical data regarding use of phentolamine to treat pralidoxime-induced hypertension, consider slow infusion to avoid precipitous corrections in blood pressure.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

THE DUODOTE AUTO-INJECTOR SHOULD BE ADMINISTERED BY EMERGENCY MEDICAL SERVICES PERSONNEL WHO HAVE HAD ADEQUATE TRAINING IN THE RECOGNITION AND TREATMENT OF NERVE AGENT OR INSECTICIDE INTOXICATION.

CAUTION! INDIVIDUALS SHOULD NOT RELY SOLELY UPON ATROPINE AND PRALIDOXIME TO PROVIDE COMPLETE PROTECTION FROM CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING.

PRIMARY PROTECTION AGAINST EXPOSURE TO CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING IS THE WEARING OF PROTECTIVE GARMENTS INCLUDING MASKS DESIGNED SPECIFICALLY FOR THIS USE.

EVACUATION AND DECONTAMINATION PROCEDURES SHOULD BE UNDERTAKEN AS SOON AS POSSIBLE. MEDICAL PERSONNEL ASSISTING EVACUATED VICTIMS OF NERVE AGENT POISONING SHOULD AVOID CONTAMINATING THEMSELVES BY EXPOSURE TO THE VICTIM'S CLOTHING.

DuoDote is indicated for the treatment of poisoning by organophosphorous nerve agents as well as organophosphorous insecticides. DuoDote should only be administered to patients experiencing symptoms of organophosphorous poisoning in a situation where exposure is known or suspected. DuoDote should be administered as soon as symptoms of organophosphorous poisoning appear.

The DuoDote Auto-Injector is intended as an initial treatment of the symptoms of organophosphorous insecticide or nerve agent poisonings; definitive medical care should be sought immediately.

NERVE AGENT AND INSECTICIDE POISONING SYMPTOMS

Common symptoms of organophosphorous exposure are listed below. Individuals may not have all symptoms:

MILD SYMPTOMS

- Blurred vision, miosis
- Excessive, unexplained teary eyes
- Excessive, unexplained runny nose
- Increased salivation such as sudden drooling
- Chest tightness or difficulty breathing
- Tremors throughout the body or muscular twitching
- Nausea and/or vomiting
- Unexplained wheezing, coughing or increased airway secretions
- Acute onset of stomach cramps
- Tachycardia or bradycardia

SEVERE SYMPTOMS

- Strange or confused behavior
- Severe difficulty breathing or copious secretions from lungs/airway
- Severe muscular twitching and general weakness
- Involuntary urination and defecation
- Convulsions
- Unconsciousness

Three (3) DuoDote Auto-Injectors should be available for use in each patient (including emergency medical services personnel) at risk for organophosphorous poisoning; one (1) for mild symptoms plus two (2) more for severe symptoms as described below. Each DuoDote Auto-Injector delivers atropine 2.1 mg plus pralidoxime chloride 600 mg.

TREATMENT OF MILD SYMPTOMS

FIRST DOSE: In the situation of known or suspected organophosphorous poisoning, administer one (1) DuoDote injection into the mid-lateral thigh if the patient experiences two or more MILD symptoms of nerve gas or insecticide exposure.

Emergency medical services personnel with mild symptoms may self-administer a single dose of DuoDote.

Wait 10 to 15 minutes for DuoDote to take effect. If, after 10 to 15 minutes, the patient does not develop any of the SEVERE symptoms listed above, no additional DuoDote injections are recommended, but definitive medical care should ordinarily be sought immediately. For emergency medical services personnel who have self-administered DuoDote, an individual decision will need to be made to determine their capacity to continue to provide emergency care.

ADDITIONAL DOSES: If, at any time after the first dose, the patient develops any of the SEVERE symptoms listed above, administer two (2) additional DuoDote injections in rapid succession, and immediately seek definitive medical care.

TREATMENT OF SEVERE SYMPTOMS

If a patient has any of the SEVERE symptoms listed above, immediately administer **three (3)** DuoDote injections into the patient's mid-lateral thigh in rapid succession, and immediately seek definitive medical care.

No more than three doses of DuoDote should be administered unless definitive medical care (e.g., hospitalization, respiratory support) is available.

Emergency care of the severely poisoned individual should include removal of oral and bronchial secretions, maintenance of a patent airway, supplemental oxygen, and, if necessary, artificial ventilation.

An anticonvulsant such as diazepam may be administered to treat convulsions if suspected in the unconscious individual. The effects of nerve agents and some insecticides can mask the motor signs of a seizure.

Close supervision of all severely poisoned patients is indicated for at least 48 to 72 hours.

INSTRUCTIONS FOR THE USE OF THE DUODOTE AUTO-INJECTOR

(Also see the illustrated Instruction Sheet for Emergency Medical Personnel)

IMPORTANT: Do Not Remove Gray Safety Release until ready to use.

CAUTION: Never touch the Green Tip (Needle End)!

- 1) Tear open the plastic pouch at any of the notches. Remove the DuoDote Auto-Injector from the pouch.
- 2) Place the DuoDote Auto-Injector in your dominant hand. (If you are right-handed, your right hand is dominant.) Firmly grasp the center of the DuoDote Auto-Injector with the Green Tip (needle end) pointing down.
- 3) With your other hand, pull off the Gray Safety Release. The DuoDote Auto-Injector is now ready to be administered.
- 4) The injection site is the mid-outer thigh area. The DuoDote Auto-Injector can inject through clothing. **However, make sure pockets at the injection site are empty.**
- 5) Swing and firmly push the Green Tip straight down (a 90° angle) against the mid-outer thigh. Continue to firmly push until you feel the DuoDote Auto-Injector trigger.
IMPORTANT: After the auto-injector triggers, hold the DuoDote Auto-Injector firmly in place against the injection site for approximately 10 seconds.
- 6) Remove the DuoDote Auto-Injector from the thigh and look at the Green Tip. If the needle is visible, the drug has been administered. If the needle is not visible, check to be sure the Gray Safety Release has been removed, and then repeat above steps beginning with Step 4, but push harder in Step 5.
- 7) After the drug has been administered, push the needle against a hard surface to bend the needle back against the DuoDote Auto-Injector.
- 8) Put the used DuoDote Auto-Injector back into the plastic pouch, if available. Leave used DuoDote Auto-Injector(s) with the patient to allow other medical personnel to see the number of DuoDote Auto-Injector(s) administered.
- 9) Immediately move yourself and the patient away from the contaminated area and seek definitive medical care for the patient.

HOW SUPPLIED

Each DuoDote Auto-Injector contains a sterile solution of atropine (2.1 mg/0.7 mL) and a sterile solution of pralidoxime chloride (600 mg/2 mL) in two separate internal chambers. When activated, the DuoDote Auto-Injector sequentially administers both drugs intramuscularly through a single needle in one injection.

DuoDote is available in a single unit carton, NDC-11704-620-01.

Each DuoDote is supplied in a pouch that provides protection from light.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [See USP Controlled Room Temperature]. Contains no latex. Keep from freezing. Protect from light.

Manufactured by:
Meridian Medical Technologies™, Inc.
Columbia, MD 21046

A wholly owned subsidiary of King Pharmaceuticals®, Inc.
1-800-776-3637

0001290

Instruction Sheet for Emergency Medical Services Personnel

THE DUODOTE AUTO-INJECTOR SHOULD BE ADMINISTERED BY EMERGENCY MEDICAL SERVICES PERSONNEL WHO HAVE HAD ADEQUATE TRAINING IN THE RECOGNITION AND TREATMENT OF NERVE AGENT OR INSECTICIDE INTOXICATION.

CAUTION! INDIVIDUALS SHOULD NOT RELY SOLELY UPON ATROPINE AND PRALDOXIME TO PROVIDE COMPLETE PROTECTION FROM CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING.

PRIMARY PROTECTION AGAINST EXPOSURE TO CHEMICAL NERVE AGENTS AND INSECTICIDE POISONING IS THE WEARING OF PROTECTIVE GARMENTS INCLUDING MASKS DESIGNED SPECIFICALLY FOR THIS USE.

EVACUATION AND DECONTAMINATION PROCEDURES SHOULD BE UNDERTAKEN AS SOON AS POSSIBLE. MEDICAL PERSONNEL ASSISTING EVACUATED VICTIMS OF NERVE AGENT POISONING SHOULD AVOID CONTAMINATING THEMSELVES BY EXPOSURE TO THE VICTIM'S CLOTHING.

DuoDote is indicated for the treatment of poisoning by organophosphorous nerve agents as well as organophosphorous insecticides. DuoDote should only be administered to patients experiencing symptoms of organophosphorous poisoning in a situation where exposure is known or suspected. DuoDote should be administered as soon as symptoms of organophosphorous poisoning appear.

NERVE AGENT AND INSECTICIDE POISONING SYMPTOMS

Common symptoms of organophosphorous exposure are listed below. Individuals may not have all symptoms:

MILD SYMPTOMS

- Blurred vision, miosis
- Excessive, unexplained teary eyes
- Excessive, unexplained runny nose
- Increased salivation such as sudden drooling
- Chest tightness or difficulty breathing
- Tremors throughout the body or muscular twitching
- Nausea and/or vomiting
- Unexplained wheezing, coughing or increased airway secretions
- Acute onset of stomach cramps
- Tachycardia or bradycardia

SEVERE SYMPTOMS

- Strange or confused behavior
- Severe difficulty breathing or copious secretions from lungs/airway
- Severe muscular twitching and general weakness
- Involuntary urination and defecation
- Convulsions
- Unconsciousness

TREATMENT OF MILD SYMPTOMS

FIRST DOSE: In the situation of known or suspected organophosphorous poisoning, administer one (1) DuoDote injection into the mid-lateral thigh if the patient experiences two or more MILD symptoms of nerve gas or insecticide exposure.

Emergency medical services personnel with mild symptoms may self-administer a single dose of DuoDote.

Wait 10 to 15 minutes for DuoDote to take effect. If, after 10 to 15 minutes, the patient does not develop any of the SEVERE symptoms listed above, no additional DuoDote injections are recommended, but definitive medical care should ordinarily be sought immediately. For emergency medical services personnel who have self-administered DuoDote, an individual decision will need to be made to determine their capacity to continue to provide emergency care.

ADDITIONAL DOSES: If, at any time after the first dose, the patient develops any of the SEVERE symptoms listed above, administer two (2) additional DuoDote injections in rapid succession, and immediately seek definitive medical care.

TREATMENT OF SEVERE SYMPTOMS

If a patient has any of the SEVERE symptoms listed above, immediately administer **three (3)** DuoDote injections into the patient's mid-lateral thigh in rapid succession, and immediately seek definitive medical care.

No more than three doses of DuoDote should be administered unless definitive medical care (e.g., hospitalization, respiratory support) is available.

Emergency care of the severely poisoned individual should include removal of oral and bronchial secretions, maintenance of a patent airway, supplemental oxygen, and, if necessary, artificial ventilation.

An anticonvulsant such as diazepam may be administered to treat convulsions if suspected in the unconscious individual. The effects of nerve agents and some insecticides can mask the motor signs of a seizure.

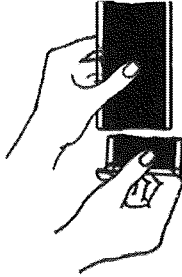
Close supervision of all severely poisoned patients is indicated for at least 48 to 72 hours.

INSTRUCTIONS FOR THE USE OF THE DUODOTE AUTO-INJECTOR

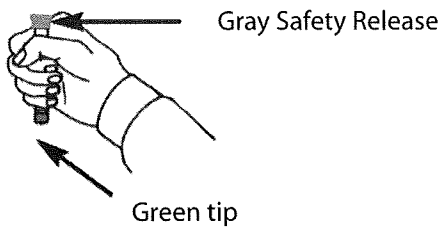
IMPORTANT: Do Not Remove Gray Safety Release until ready to use.

CAUTION: Never touch the Green Tip (Needle End)!

- 1) Tear open the plastic pouch at any of the notches. Remove the DuoDote Auto-Injector from the pouch.



- 2) Place the DuoDote Auto-Injector in your dominant hand. (If you are right-handed, your right hand is dominant.) Firmly grasp the center of the DuoDote Auto-Injector with the Green Tip (needle end) pointing down.

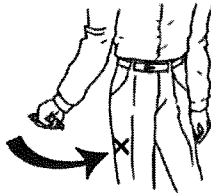


- 3) With your other hand, pull off the Gray Safety Release. The DuoDote Auto-Injector is now ready to be administered.



- 4) The injection site is the mid-outer thigh area. The DuoDote Auto-Injector can inject through clothing. **However, make sure pockets at the injection site are empty.**

Self Aid



Emergency Personnel Aid



- 5) Swing and firmly push the Green Tip straight down (a 90° angle) against the mid-outer thigh. Continue to firmly push until you feel the DuoDote Auto-Injector trigger.

Self Aid

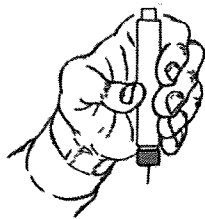


Emergency Personnel Aid

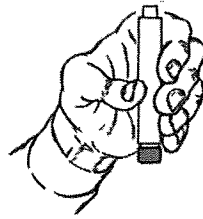


IMPORTANT: After the auto-injector triggers, hold the DuoDote Auto-Injector firmly in place against the injection site for approximately 10 seconds.

- 6) Remove the DuoDote Auto-Injector from the thigh and look at Green Tip. If the needle is visible, the drug has been administered. If the needle is not visible, check to be sure the Gray Safety Release has been removed, and then repeat above steps beginning with Step 4, but push harder in Step 5.

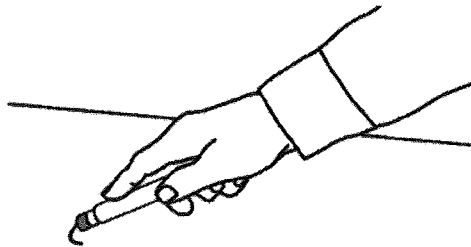


Needle visible



Needle not visible

- 7) After the drug has been administered, push the needle against a hard surface to bend the needle back against the DuoDote Auto-Injector.



- 8) Put the used DuoDote Auto-Injector back into the plastic pouch, if available. Leave used DuoDote Auto-Injector(s) with the patient to allow other medical personnel to see the number of DuoDote Auto-Injector(s) administered.
- 9) Immediately move yourself and the patient away from the contaminated area and seek definitive medical care for the patient.

DuoDote™ is a trademark of:
Meridian Medical Technologies™, Inc.
Columbia, MD 21046

A subsidiary of King Pharmaceuticals®, Inc.
1-800-776-3637

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）
分担研究報告書

「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」
研究分担者 明石真言 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター長

研究要旨

放射性核種による体内汚染の治療薬剤に関する調査をおこなった。安定ヨウ素剤、DTPA、プルシアンブルー等が対象であるが、今年度は安定ヨウ素剤に関して、外国との比較を行った。我が国では、安定ヨウ素剤による放射性ヨウ素の甲状腺への沈着阻害は効能外使用であるが、アメリカ、カナダ、フランス、ドイツ、イギリスでは効能に記載があった。また外国では、分割・溶解しやすい錠剤、もしくは液剤である等乳幼児にも配慮がされていた。放射性ヨウ素は、原子力施設における事故のみならず医療や研究でも使用され、体内汚染事故やテロ対応は不可欠である。

A. 研究目的

我が国における放射性核種による体内汚染治療薬の現状を把握し、必要な医薬品を明らかにするとともに、我が国での迅速かつ円滑な使用法を探る。

B. 研究方法

米国放射線防護機関である National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP)は、その刊行物 No. 161 Management of Persons Contaminated with Radionuclides: Handbook の中で、各放射性核種による体内汚染の治療薬を提唱している。そこで提案されているかもしくは文献調査で、我が国で必要とされているが未承認であるか入手困難なもの、また効能外使用しかできない医薬品を選び、現状分析、今後のあり方について検討した。

C. 研究結果

外国では医薬品として使用されているが、国内では未承認の放射線物質の体内除染剤は、タリウムの解毒剤であるプルシアンブルー(PB)、キレート剤として特に緊急に備蓄および使用環境を整える必要があると考えられるジエチレントリア

ミン五酢酸 (DTPA) がある。また原子力災害、医療や研究所での事故、テロ等で問題となる安定ヨウ素剤がある。今年度はヨウ素剤に関して外国の状況を検討した。

【安定ヨウ素剤】

安定ヨウ素剤 (KI もしくは KIO_3) は、経口服用できる放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みの阻害薬である。安定ヨウ素剤は、放射性ヨウ素と競合することによって放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを防ぐ。放射性ヨウ素による被ばくの可能性が高い放射線事故後には、この薬剤をできるだけ早急に投与する。我が国では、安定ヨウ素剤は指定医薬品（医師の処方箋無しには販売できない医薬品）であり、安定ヨウ素剤の適応は、ヨード欠乏による甲状腺腫、甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫、第三期梅毒、慢性気管支炎及び喘息の喀痰喀出困難であるため、放射性ヨウ素取り込みの阻害は効能外 (Off label) 使用である。そのため原子力安全委員会 は「原子力災害時における安定ヨウ素剤予防服用の考え方について」（平成 14 年 4 月）の中で、「周辺住民等が退避し集合した場所等（医療関係者がいる）において、安定

ヨウ素剤を予防的に服用することとする。」としている（下線は明石）。外国、アメリカ、カナダ、フランス、ドイツ、イギリスでは、いずれも放射性ヨウ素の甲状腺の取り込み阻害は効能に記載されている。我が国では丸薬と粉末のみであり、丸薬は分割もしにくく、粉末は苦いため乳幼児には不向きである。

1. 米国の現状

米国では、被ばく医療用のヨウ化カリウム製剤には、分割しやすい錠剤とシロップの入った液剤の両者があり、乳幼児でも飲みやすくなっている。



図1 米国安定ヨウ素剤

米国では、被ばく医療用の安定ヨウ素剤が承認されている。商標名からも効能を示している。

2. カナダの現状

カナダで承認されている安定ヨウ素剤は、ThyroSafe（スウェーデン製）と RadBlock（カナダ製）の2種類のヨウ化カリウムがあるが、このうち Burdett-Coutts International Incorporated によりカナダで製造されている RadBlock が配布用として扱われている。特に、子供が服用しやすくなるため、苦みをコーティングした錠剤（65 mg）である。

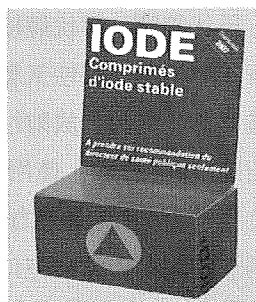


図2 カナダのヨウ素剤

配布用のパッケージが用意されている。

3. フランスの現状

錠剤は水溶性のヨウ化カリウムを賦形剤と打錠したものであり、表層コーティングなど施されていないので、水に容易に溶解する。そこで、飲料水等に溶解して服用することが推奨されている。当初は乳幼児や児童のための錠剤の分割が困難であったが、その後錠剤に十字に切れ目の入った四分分割用製剤となった。

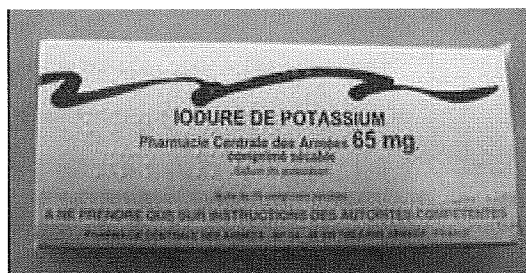


図3 フランスのヨウ素剤

非常に溶けやすいことが特徴である。

4. イギリスの現状

イギリスではヨウ素酸カリウム製剤が使用されている。子供用製剤はなく、必要量を砕いてミルク、ジャム等と混ぜ服用させることを推奨しており、また Health Protection Agency (HPA)や保健省が承認しているのは錠剤のみである。

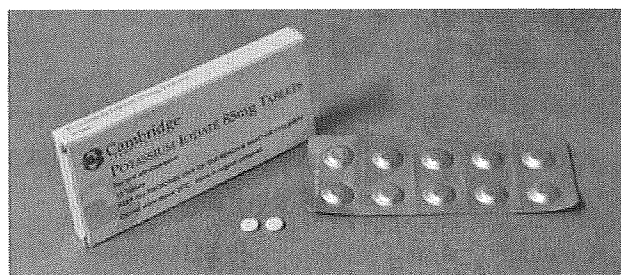


図4 イギリスのヨウ素剤

白色の非コート錠剤で十字の割れ目がいっている。

5. ドイツの現状

国産の安定ヨウ素剤もあるが価格の問題で、オーストリアのヨウ素剤を使用している。オーストリアには飲用ヨウ素剤もあるが、この錠剤はよく解けるので子供には水で溶かし飲ませることができるので、特別な液剤シロップ等は必要ないとしている。また、安定ヨウ素剤は薬局で買うことができる。