

ホーム及び日本中毒学会の「中毒医療ガイドライン（中毒起因物質別標準治療）（2008年作成）」は、2) WHO 推奨の用法・用量と類似の代替用法・用量に該当する。

1) WHO 推奨用法・用量

初回投与：少なくとも 30 mg/kg を静注。

継続投与：初回投与後 8 mg/kg/hr 以上で持続点滴。 1) 5)

2) WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量

初回投与：1～2 g (20～40 mg/kg) を生理食塩水 100 mL に溶解し、15～30 分間かけて静注 (Howland, 2006)。

継続投与：1 g/hr で点滴静注 (Pawar ら, 2006)。あるいは、生理食塩水で 2.5% 溶液（肺水腫を発症している場合は 5% 溶液を推奨）として 500 mg/hr で点滴静注 (Howland, 2006)。 1) 5)

ただし、日本の市販製剤（パム静注 500mg）は 2.5% 溶液であり、5% 溶液には調製できない。

3) 高用量持続投与

比較的重症の有機リン中毒において、間欠的投与と比較してアトロピンの必要量が少なく、人工呼吸器管理の期間も短いとの調査結果が報告されている。

初回投与：2g（プラリドキシム塩化物またはヨウ化物として）を単回投与。

継続投与：続けて48時間にわたり1g/hrで持続点滴。その後、人工呼吸器から離脱するまで、4時間毎に1g投与。 1) 5)

(4) 参考情報

A) 継続投与の期間：コリン作動性症状が消失した後、少なくとも24時間は投与を継続するべきである。投与中止後はコリン作動性症状の再発に注意して観察する。 1) 5)

数日間にわたる継続投与が必要となることもある (Namba et al, 1971)。 1) 5)

投与期間には一律の基準はなく、原因物質や中毒症状の程度によって個々に調節する。 2)

B) 投与例における最大投与量：1回量 2 g、1日量 30 g、7日間で 81 g 8)

C) 最大推奨投与量は成人で12 g/24 hrとの記述 (S. Sweetman, 2002) があるが、重症の場合に適用される上記の1)～3)の用法・用量では、この最大推奨投与量を上回る。 1) 5)

D) プラリドキシム (PAM) は各種の塩化合物として合成され、塩の種類によって有効成分中のプラリドキシム量が異なる（プラリドキシム塩化物中のプラリドキシム量はプラリドキシムヨウ化物の1.53倍）。しかし、投与量に関して塩の種類を考慮した記載は各資料（参考資料1) 2) 5)）にない。

0-4 使用上の注意(禁忌、副作用、一般的注意)とその理由

- ・ 1時間以内に 2 g 以上投与すると顕著に血圧が上昇する恐れがある。 4)
- ・ 副作用として、頻脈、嘔気、嘔吐、視覚障害等が出現するが、重症の中毒者にはいずれも問題となる症状ではない。 4)

0-5 解毒機序(原理)

3) 4) 6)

- ・ PAM はリン酸化アセチルコリンエステラーゼのリン酸基と結合し、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解離させることにより、活性を回復させる。
- ・ 起因物質の種類により再活性化効果に差がみられる。リン酸化アセチルコリンエ

テラーゼのリン酸基は、時間の経過とともにアルキル基を放出してイオン化し、PAM をよせつけなくなるためである。この現象をエージング (aging) と呼ぶ。

#### 0-6 その他

・パム静注 500 mg <大日本住友製薬>

7)

1) 貯法：室温保存

2) 有効期間：4年間

3) 包装：5アンプル

#### 13. 参考資料

- 1) ORGANOPHOSPHATES. (Last Modified: September 11, 2012) In: POISINDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 2013-03-07).
- 2) 白川洋一:-2- 農薬 有機リン. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp138-146.
- 3) 中毒百科：事例・病態・治療、1991、2001
- 4) Sidell FR & Borak J: Chemical warfare agents. Ann Emerg Med, 21, 865-871, 1992
- 5) Editorial Staff: MILITARY NERVE AGENTS POISINDEX® Managements, (Last Modified: September 11, 2012). In: POISINDEX® System. Truven Health Analytics Inc., Ann Arbor, Michigan, <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>, (参照 2013-03-07).
- 6) 大日本住友製薬：パム静注500 mg インタビューフォーム 2009年1月(改訂第3版)。(参照 2012-11-08)
- 7) 大日本住友製薬：パム静注500 mg 添付文書 2009年1月改訂(第10版)。(参照 2003-01-11)
- 8) 住友製薬：パム注射液住友 インタビューフォーム 1998年10月改訂。

#### 14. 作成日

20130331

ID G008\_0204\_a

## サリン 概要版

### 0. 概要

- ・サリンはタブン、ソマン、VX と同類で、神経剤に分類される。
- ・強いアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、吸入半数致死量 (LCt50) で表される毒性は、VX>ソマン>サリン>タブンの順に強い。 1)
- ・無色、無臭の液体で最も気化しやすい。非常に作用が速く、吸入曝露、皮膚曝露、経口摂取によって、全身症状を呈する。 2)
- ・酸または酸性溶液と接触すると、フッ化水素を遊離する。また、加熱すると刺激性のフューム(フッ化物、リンの酸化物)を遊離し、肺水腫を引き起こす。 2) 3)
- ・二次汚染を防ぐため、患者と接する者は防護を怠ってはならない(レベルD)。
- ・臨床症状は重症の有機リン剤中毒に準じ、治療もそれと同様に硫酸アトロピンやプラリドキシム(PAM)を投与する。
- ・下記の症状の右へ行くほど重症である。  
縮瞳→鼻汁→気管支痙攣→分泌亢進→呼吸障害→痙攣→呼吸停止 4)

### 0.8. 毒性

吸入曝露時が特に毒性が強いが、皮膚、眼に対しても浸透し強い作用を示す。

吸入ヒト半数致死量(LCt50)：100mg-分/m(3) 5) 6)

皮膚浸透ヒト推定半数致死量(LD50)：(液体)1700mg/人 5)

### 0.9. 中毒学的薬理作用

不可逆的にアセチルコリンエステラーゼと結合し、自律神経節、中枢神経系、神経筋接合部にアセチルコリンを蓄積させ、中毒症状を引き起こす。 7)

### 0.11. 中毒症状

有機リン剤中毒と同様の症状を示し、縮瞳は必発である。 1) 7)

縮瞳、視覚障害(うす暗いとか、ぼんやりするなど)、倦怠、脱力、下痢、腹痛、嘔気、筋痙攣、発汗、鼻汁過多、流涙、流涎、気道内分泌物の過剰、気管支痙攣、呼吸困難、意識消失、痙攣、弛緩性麻痺、尿失禁、無呼吸。

蒸気曝露時：低濃度の蒸気曝露で、数秒～数分の間に、縮瞳、視覚障害、鼻汁過多、各種の程度の呼吸困難を来す。

高濃度の蒸気では、1～2分で意識を消失し、その後、痙攣、弛緩性麻痺、無呼吸を来す。縮瞳、流涙、流涎、鼻汁や気道内分泌物の過剰もあり、発汗、筋線維束性攣縮、尿失禁などがおこる。5) 8)

皮膚曝露時：症状発現までに数時間以上を要する。極めて少量の場合、初期症状がなく、曝露部位のみ、筋線維束性攣縮、発汗を認めることがある。多量では、次いで嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、全身発汗、倦怠感がみられることがある。極めて大量または致死量に近い量では、10～30分の無症状期のあとに突然、意識消失、痙攣、弛緩性麻痺、無呼吸を起こす。 8) 5)

#### [検査]

血漿中または赤血球中コリンエステラーゼ(ChE)値をモニターする。

特に赤血球ChE値の低下は有用。 7) 8) 軽症中毒では相関性は低い、30%以下に低下した患者の50%に全身症状が発現する。 8) 9)

胸部X線検査、動脈血液ガス、心電図モニター 7)

## 0.12. 治療法

### ・ 除染

- 皮膚曝露時：  
・ 石鹼と大量の水で洗浄する。  
・ 汚染された衣類は除去し、密封処理する。  
・ 現場での除染にはイオン交換樹脂・活性炭充填パッドでの拭き取りが勧められている。  
・ 従来は次亜塩素酸塩 0.5%液（家庭用漂白剤は水で 10 倍希釈）を使用後、水で十分すすぐように推奨されていたが、現在では勧められない。 7) 8)

眼曝露時：大量の微温湯または生理食塩液で 15～30 分洗眼する。 7) 4) 10)

- ・ 農薬の有機リン剤中毒と同様に、硫酸アトロピンやプラリドキシム (PAM) を投与する。
- ・ 呼吸循環管理

人工呼吸管理で、筋弛緩剤が必要な場合、神経筋遮断剤スキサメトニウム（サクシニルコリン）の使用は（コリンエステラーゼ阻害剤によってスキサメトニウムの分解が阻害され）呼吸筋麻痺を遷延させるので避けるべきである。11) ミダゾラムかプロポフォールを麻酔導入剤として使用する。十分な補液を行う。

- ・ 対症療法 7) 8)

痙攣のコントロール：ジアゼパム投与

気管支痙攣：アトロピン投与で不十分であれば、交感神経刺激薬や気管支拡張薬を使用

不整脈対策：心電図モニター、一般的な不整脈治療

肺水腫の監視

極軽症（縮腫のみ）：トロピカミド・塩酸フェニレフリン（ミドリリン® P 点眼液）、塩酸シクロペントラート（サイプレジン® 1%点眼液）を点眼。または治療を必要としない。 4)

[観察期間または治療終了時期] 8) 5)

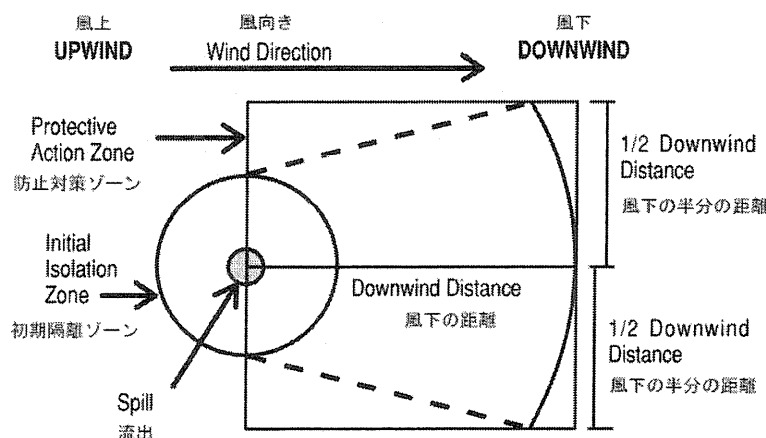
吸入曝露では症状発現は早く、ほとんどの場合、医療機関到着時まで重症化する。縮腫以外の症状がすべて消失するまで、入院・経過観察を行う。縮腫はまれに数週間持続することがある。

皮膚曝露の場合、症状発現までには 10 数時間かかるので、少なくとも 10 数時間は経過観察する。

## 0.15. その他

### 1) 初期隔離

- ・ 初期隔離と保護活動の距離 12)



## サリン（兵器として使用する場合）

- ・少量の漏出（小梱包からの流出または大梱包からの少量流出、2 kg (4.4 lbs) まで）：  
まず周囲 60 m (200 feet) を隔離し、ついで日中は風下方向 0.4 km (0.3 miles) にいる人々、夜間は 1.1 km (0.7 miles) にいる人々を保護する。
- ・大量の漏出（大梱包からの流出または多数の小梱包からの流出、25 kg (55 lbs) まで）：  
まず周囲 400 m (1250 feet) を隔離し、ついで日中は風下方向 2.1 km (1.3 miles) にいる人々、夜間は 4.9 km (3.0 miles) にいる人々を保護する。

## 16. 参考資料

- 1) 脇本直樹、太尾田正彦：防衛衛生, 42 (12) : 507-516, 1995
- 2) MEDITEXT (R) : Medical Management : SARIN, Vol. 98, 1998
- 3) NIOSH : Registry Effects of Chemical Substance, Vol. 39, 1998
- 4) 聖路加国際病院：サリン中毒の救急診療の記録（日本医事新報 No. 3706 号より抜粋）, 1995
- 5) US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases : Medical Aspect of chemical and Biological Warfare, 1997
- 6) Venzke, B. V. : First Responder Chem-Bio Handbook, Tempest Publishing, 1998
- 7) POISINDEX : WARFARE AGENTS, VOL. 103, 2000
- 8) Sidell, F. R. : Management of Chemical Warfare Agent Casualties, HB Publishing, 1995
- 9) Sidell, F. R., Borak, J. : Chemical Warfare Agents : II. Nerve Agents, Annals of Emergency Medicine, 21 (7) : 128-134, 1992
- 10) 松本市地域包括医療協議会、有毒ガス対策特別委員会より入手資料
- 11) Neil A. et.al., A review of Organophosphate poisoning, Medical Toxicology, 3 : 350-375, 1988
- 12) Emergency Response Guidebook 2012. <http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照：2013-03-31)

## 17. 作成日

20130331  
ID 038300\_0203\_a

## 医師向け医療情報

### 1. 各解毒剤情報（詳細版）

- 1) アトロピン硫酸塩
- 2) プラリドキシム (PAM)
- 3) ヒドロキシコバラミン
- 4) ジメルカプロール
- 5) ペニシラミン
- 6) ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(不溶性プルシアンブルー)

### 2. 各中毒起因化学物質（詳細版）

#### A. 神経剤・有機リン系化合物

- ①サリン
- ②ソマン
- ③タブン
- ④VX
- ⑤有機リン剤

#### B. 血液剤(シアン化合物)

- ⑥シアン化水素
- ⑦塩化シアン

#### C. ヒ素化合物

- ⑧レイサイト（びらん剤）
- ⑨ヒ素化合物

#### D. その他（水銀・鉛・銅・タリウム）

- ⑩昇汞(塩化第二水銀)
- ⑪水銀化合物
- ⑫鉛化合物
- ⑬硫酸銅
- ⑭銅化合物
- ⑮タリウム化合物

## プラリドキシム (PAM) 詳細版

### 1. 名称

- 1-1 一般名： プラリドキシムヨウ化メチル Pralidoxime methiodide  
1-2 化学名： 2-Formyl-1-methylpyridinium iodide oxime  
1-3 別名： Pralidoxime iodide  
略号： PAM、2PAM1  
1-4 CAS登録番号： 94-63-3  
1-5 代表的商品名：  
・パム静注 500 mg (R) <大日本住友製薬> 15)  
1アンプル (20 mL) 中 プラリドキシムヨウ化メチル 500 mg 含有  
(プラリドキシムとして 259.7mg/20mL)

#### (参考)

アメリカでは以下の製剤がある。

- 1) PROTOPAM Chloride (pralidoxime chloride) for Injection <Baxter Healthcare Corporation>  
Pralidoxime chloride 1 g/バイアル 31)  
(プラリドキシムとして 794.6mg/バイアル)
- 2) PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION (AUTO-INJECTOR) <Meridian Medical Technologies, Inc.>  
訓練を受けた救急隊等の救急医療従事者や軍人が曝露現場で初期対応するための自動注射器  
自動注射器 1本 (2 mL) 中 Pralidoxime chloride 600 mg 32)  
(プラリドキシムとして 476.8mg/2mL)
- 3) DuoDote™ (atropine and pralidoxime chloride injection) Auto-Injector <Meridian Medical Technologies, Inc.>  
訓練を受けた救急隊等の救急医療従事者が曝露現場で初期対応するための自動注射器  
自動注射器 1本に次の2種類の薬剤溶液が個別に封入されている。  
2 mL 中 Pralidoxime chloride 600 mg  
(プラリドキシムとして 476.8mg)  
0.7 mL 中 atropine 2.1 mg 33)

#### (注意) プラリドキシム (PAM) の種類に関して

- 1) PAMは各種の塩化合物として合成され、日本ではヨウ化物 (Pralidoxime iodide;パム静注500 mg) が販売されている。23)  
諸外国では塩化物 (pralidoxime chloride:アメリカ、カナダ) やメシル酸塩 (pralidoxime mesilate:イギリス)、メチル硫酸塩 (pralidoxime methylsulfate:フランス、イタリア) も使用 35) されており、塩の種類によってプラリドキシムの量が異なる。
- 2) プラリドキシム塩1g中のプラリドキシム量  
プラリドキシムヨウ化物 (分子量264.06) 1g中519.43mg  
プラリドキシム塩化物 (分子量172.61) 1g中794.62mg  
プラリドキシムヨウ化物 (日本の市販製剤の有効成分) 中のプラリドキシム

量を1とした時、プラリドキシム塩化物中のプラリドキシム量は1.53である。

## 2. 適応

### 2-1 適応する中毒起因物質名

- 1) 有機リン剤
- 2) 化学兵器の神経剤 (サリン、タブン、ソマン、VX等)

1) 有機リン剤の中毒 については、適応症と PAM の有効性に関して以下を参照。

#### a) 適応症

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合 16)

具体的な見解はないが、「重症の有機リン剤中毒が疑われる場合」とは、過去の報告から以下のような場合をさすと思われる。

- ・ニコチン様症状 (筋線維性攣縮、筋力低下、頻脈、呼吸不全等) が出現している場合 17)
- ・来院時の症状が気分不良や嘔吐のみなど比較的軽度でも、ChE 値が極端な低値である場合 18) 19)
- ・原液 (希釈していない製剤) の意図的摂取の場合 (数十 g 単位で摂取すれば致死的となるため 16))

#### b) PAM の有効性について

- ・PAMの有効性は確立しているわけではない (これまでに対照群のある臨床試験は2つしかなく、しかもいずれの試験もPAMの有効性を示さなかった)。また、有効性に疑問を呈する臨床研究報告も多いが、これらの大部分は研究デザイン等に問題がある。したがって大規模なランダム化比較試験で結論が出るまでは、日本中毒学会が作成した「中毒医療ガイドライン (中毒起因物質別標準治療) (2008年作成)」による投与法を推奨する。 16)
  - ・PAMはムスカリン様症状だけでなく、ニコチン様症状 (呼吸麻痺等) に拮抗する可能性があるが、脳へはほとんど移行しない (血液脳関門を通過しにくい) ため、中枢神経症状には効果がない。 16) 24) 25)
- 住友化学工業のラットによる実験 (未発表) では、脊椎管内投与によりPAMの脳への移行が確認され、MEPを15分以内に全例が死亡する75 mg/kg投与しても全例が生存した。脳のコリンエステラーゼ活性も有意に増加したことが認められた。 26)

### 2-2 使用開始の基準

可能な限り早期に使用する 4) 6)

有機リン剤の中毒：曝露後 36 時間以内が理想的であるが、2～6 日後でも有益性を認めた例がある (Borowitz, 1988; De Kort et al, 1988; Namba et al, 1971; Amos & Hall, 1965) 34)

化学兵器の神経剤の中毒：1～3 時間以内の使用がより効果的 35)

### 2-3 効果が疑わしい症例 4)

- ・有機リン剤のうち、ジプロピルグループ (プロパホス) はエイジング (aging) が非常に速いため PAM の効果が期待できない
- ・ジメトキシ (CYAP, MPP, MEP, ESP, DMTP, DDVP, DEP 等) は、aging が速いので、早期に使う以外効果は期待できない
- ・神経剤のソマン (aging が早い)、タブン (オピドキシム有効)



ソマン中毒では aging が速やかに起こる (約 2 分) ので、症状出現後では、PAM の効果は期待できない。 6)

### 3. 薬効・薬理作用

#### 3-1 解毒作用機序

- ・ PAM 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ルキル基を放してイオン化し、PAM をよせつけなくなる。この現象をエイジング (aging) と呼び、aging が起きると PAM は効力を発揮できない 4)
- インタビューフォームによる資料 15)

- a. 作用機序：有機リン剤中毒によるコリンエステラーゼ阻害の回復による中毒症状発現の抑制及び死亡率の低下
- b. 効果を裏付ける試験成績 (作用部位、作用機序)

	脳 ChE	肝 ChE	腎 ChE	筋肉 ChE
Ethyl-parathion	良好	良好	良好	良好
Methyl-parathion	無効	良好	良好	やや良好
EPN	やや良好	やや良好	やや良好	無効
TEPP	やや良好	無効	やや良好	良好
Pestox-3	無効	無効	無効	無効
Malathion	無効	良好	良好	やや良好
Diazinon	無効	無効	やや良好	無効
Dipterex	やや良好	無効	やや良好	やや良好

#### 3-2 その他の薬理作用 15)

- a. 呼吸に対する作用  
ネコに 100~150 mg/kg を静脈内投与した場合に呼吸中枢の鎮静を示す
- b. 血圧に対する作用  
ウサギに 100~200 mg/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
- c. 末梢血行動態に対する影響  
ウサギの耳介血管灌流実験において PAM 10~20 mg/kg で血管拡張が認められた
- d. ChE 阻害作用  
PAM は有機リンによる ChE 阻害作用に拮抗するが、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

### 4. 入手法・調整法

#### 4-1 製造会社及び連絡先

大日本住友製薬 (2009/08 現在)

### 5. 使用法

#### 5-1 用法・用量

### 5-1-1 用法・用量

用法・用量に関しては様々な議論があり、統一見解には至っていない。

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合は、できるだけ早期に有効血中濃度 4 mg/mL (37) を維持するよう十分な量を使用、十分な期間にわたって投与を持続することが推奨される。(16)

#### (1) パム静注 500 mg<大日本住友製薬>の添付文書にある用法・用量

プラリドキシムヨウ化物として、通常成人 1 回 1g を静脈内に徐々に注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。 (36)

インタビューフォームには次の用法・用量が参考として掲載されている。 (15)

初回投与：1~2g (小児では 20~40mg/kg) を生食 100mL に溶解し、15~30 分間かけて点滴静注または 5 分間かけて徐々に静注する。パム投与初期には呼吸管理を十分に行う。

継続投与：投与後 1 時間経過しても十分な効果が得られない場合、再び初回と同様の投与を行う。それでも筋力低下が残る時は、慎重に追加投与を行う。0.5g/hr の点滴静注により 1 日 12g まで投与可能。

なお、継続投与の期間、最大用量は、本項の (4) 参考情報の A)~C) を参照。

#### (2) 日本中毒学会が作成した「有機リン (農薬)」の「中毒医療ガイドライン (中毒起因物質別標準治療) (2008年作成)」による用法・用量 (16)

(上記 (1) のインタビューフォーム掲載の用法・用量と同じ)

成人：初回量 1~2 g (20~40 mg/kg) を 15~30 分かけて静注後、1 時間に 500 mg の割合で持続静注する。 (16)

なお、継続投与の期間、最大用量は、本項の (4) 参考情報の A)~C) を参照。

#### (3) 海外の市販製剤や臨床で検討されている用法・用量は次の 3 種類である。

1) WHO 推奨用法・用量

2) WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量

3) 高用量持続投与

日本の市販製剤 (パム静注 500 mg<大日本住友製薬>) の添付文書、インタビューフォーム及び日本中毒学会の「中毒医療ガイドライン (中毒起因物質別標準治療) (2008 年作成)」は、2) WHO 推奨の用法・用量と類似の代替用法・用量に該当する。米国の中毒情報データベース「Poisindex (R)」には、上記の 3 種類が有機リン剤と神経剤に対する用法・用量として掲載されている (2013 年 3 月 7 日現在)。 (34) (35)

#### 1) WHO 推奨用法・用量

初回投与：少なくとも 30 mg/kg を静注。

継続投与：初回投与後 8 mg/kg/hr 以上で持続点滴。

#### 2) WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量 (詳細は (4) 参考情報の E) を参照)

初回投与：1~2 g (20~40 mg/kg) を生理食塩水 100 mL に溶解し、15~30 分間かけて静注 (Howland, 2006)。

継続投与：1 g/hr で点滴静注 (Pawar ら, 2006)。あるいは、生理食塩水で 2.5% 溶液 (肺水腫を発症している場合は 5% 溶液を推奨) として 500 mg/hr で点滴静注 (Howland, 2006)。

ただし、日本の市販製剤 (パム静注 500mg) は 2.5% 溶液であり、5% 溶液には調製できない。

#### 3) 高用量持続投与

比較的重症の有機リン中毒において、間欠的投与 (以下の下線部の 48 時間のみ 4 時間ごとに 1g/hr を 1 回投与。他の用法・用量は同じ) と比較してアトロピンの

必要量が少なく、人工呼吸器管理の期間も短いとの調査結果が報告されている。  
初回投与：2g（プラリドキシム塩化物またはヨウ化物として）を単回投与。  
継続投与：続けて48時間にわたり1g/hrで持続点滴。その後、人工呼吸器から離脱するまで、4時間毎に1g投与。

#### (4) 参考情報

A) 継続投与の期間：コリン作動性症状が消失した後、少なくとも24時間は投与を継続するべきである。投与中止後はコリン作動性症状の再発に注意して観察する。 34) 35)

数日間にわたる継続投与が必要となることもある (Namba et al, 1971)。 34) 35)

投与期間には一律の基準はなく、原因物質や中毒症状の程度によって個々に調節する。 16)

B) 投与例における最大投与量：1回量 2 g、1日量 30 g、7日間で 81 g 1)

C) 最大推奨投与量は成人で12 g/24 hrとの記述 (S. Sweetman, 2002) があるが、重症の場合に適用される上記の1)～3)の用法・用量では、この最大推奨投与量を上回る。 34) 35)

D) プラリドキシム (PAM) は各種の塩化合物として合成され、塩の種類によって有効成分中のプラリドキシム量が異なる。しかし、投与量に関して塩の種類を考慮した記載は各資料 (参考資料16) 20) 34) 35)) にない。

日本ではヨウ化物、アメリカやカナダでは塩化物を有効成分とする製剤が市販されている。

プラリドキシム塩化物中のプラリドキシム量は、プラリドキシムヨウ化物の1.53倍。

E) WHO推奨用法・用量と類似の代替用法・用量の詳細

投与経路：静注。静注が困難な場合は筋注または皮下注。 34) 35)

一般に追加投与が必要となるため静脈内投与が好ましい。 34) 35)

化学テロなど大規模化学災害時には、被災現場等での緊急処置に自動注射器製剤 (PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION、DuoDote™) が筋注される。

日本の市販製剤 (パム静注500mg) は筋注には適用できない。

理由：静注用製剤であり承認された用法ではない。また、25mg/mLの注射剤であり、筋注用注射液の濃度300 mg/mLに調製できない。

筋注の詳細は、以下のF) 米国FDA承認製剤 PROTOPAM Chlorideの筋注の場合、G) 米国FDA承認の自動注射器製剤の用法・用量を参照。

成人： 34) 35)

初回投与：1～2 g (20～40 mg/kg) を生理食塩水100 mLに溶解し、15～30分かけて静注 (Howland, 2006)。静注が出来ない場合は1 g (重症の場合2 gまで増量) を筋注 (Haddad, 1990, S. Sweetman, 2002)。

継続投与：点滴投与する用法と間欠的に投与する用法がある。点滴投与が一般に好ましい (Eddleston et al, 2008)。

点滴投与：1 g/hr投与 (Pawarら, 2006)。あるいは、生理食塩水で2.5%溶液 (肺水腫を発症している場合は5%溶液を推奨) として500 mg/hr投与 (Howland, 2006)。

間欠的投与：筋力低下、あるいは線維束性攣縮が消失しない場合に初回投与の1時間後に初回と同量を追加投与する。3～8時間毎に

追加投与する。

小児：

34) 35)

初回投与：20～50 mg/kg (最大2 g) を生理食塩水で5%溶液とし、30分以上かけて静注 (Howland, 2006)。

継続投与：点滴持続投与する用法と間欠的に投与する用法がある。

点滴持続投与：10～20 mg/mL溶液として、10～20 mg/kg/hr 投与 (Farrar ら, 1990 Schexnayderら, 1998)。

間欠的投与：筋力低下が改善されない場合、約1時間後に同量 (20～50 mg/kg) を投与。その後は必要に応じて10～12時間毎に投与。

F) 米国FDA承認製剤 PROTOPAM Chloride (pralidoxime chloride) for Injection (R) (Pralidoxime chloride 1 g/バイアル) の用法・用量 31)

投与経路：徐々に静注する。静注が困難な場合は筋注または皮下注。

静注の場合：

注射液調製法：1バイアル (1g) を注射用水20mLに溶解して50mg/mLに調製。これをさらに生理食塩水にて全量100mLとなるよう調製 (投与量が1gなら10mg/mL、2gなら20mg/mLとなる)。

急速投与が必要な場合や、輸液療法中や肺水腫を合併した場合には、最大濃度50 mg/mLを用いてよい。この場合は少なくとも5分間以上かけて投与する。

但し、日本の市販製剤パム静注500mgはプラリドキシムヨウ化物として25mg/mLの濃度であり使用できない。

成人

初回投与：1～2 g (20～40 mg/kg) を10～20mg/mLの注射液に調製して15～30分間かけて静注。

継続投与：筋力低下が改善しない場合は、1時間後に1～2 gを追加投与する。それでも筋力低下が持続する場合は、10～12時間毎に追加投与が可能。

小児 (16歳以下)：初回投与後、点滴投与または間欠的に投与する用法がある。

初回投与：20～50 mg/kg (最大2 gまで) を15～30分間かけて静注。

継続投与：

点滴投与：初回投与に続いて10～20mg/kg/hrにて点滴投与。

間欠的に投与：筋力低下が改善されない場合、約1時間後に同量 (20～50mg/kg) を投与。その後は必要に応じて10～12時間毎に投与。

筋注の場合：

注射液の調整法：1バイアル (1g) を注射用水3.3mLに溶解して約300 mg/mLに調製。

重症 (錯乱、重篤な呼吸困難または肺や気道の分泌過多、重篤な筋攣縮、尿・便の失禁、痙攣、意識喪失) の場合：

初回投与：成人および体重40kg以上の小児 (16歳以下) には600mg (2mL) を3回、計1800 mgを筋注。

体重40kg未満の小児 (16歳以下) には15mg/kgを3回、計45mg/kgを筋注。

継続投与：症状が持続する場合には、直近の筋注の1時間後に上記の初回投与を必要に応じて繰り返す。 31)

ソマン以外の神経剤中毒では、通常1回から2回追加投与する。

6/16

6) 10)

軽症（縮瞳：霧視・目の痛み、流涙過多、鼻汁過多、流涎、胸部絞扼感、呼吸困難、全身の振戦、筋攣縮、嘔気・嘔吐、気道分泌物の過多）の場合：  
初回投与：成人および体重40kg以上の小児（16歳以下）では600mg（2mL）を、体重40kg未満の小児（16歳以下）には15mg/kgを筋注。

継続投与：15分間観察して、軽症の症状が持続する場合、600mgを追加投与。

その後15分間観察して軽症の症状が持続する場合は、同様に投与（初回を含め計3回）。その後も症状が持続する場合、直近の筋注後1時間の時点で、600mg×3回の上記のコースを開始する。

初回投与後、重症の症状が出現した際には、成人および体重40kg以上の小児（16歳以下）では直ちに600mgを2回、体重40kg未満の小児（16歳以下）には直ちに15mg/kgを2回筋注する。

（注意）日本の市販製剤（パム静注500mg）は筋注には適用できない。

理由：静注用製剤であり承認された用法ではない。また、25 mg/mLの注射剤であり、筋注用注射液の濃度300 mg/mLに調製できない。

G) 米国FDA承認の自動注射器製剤 PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION (AUTO-INJECTOR) または DuoDote™ (atropine and pralidoxime chloride injection)  
Auto-Injectorの用法・用量：被災現場等での緊急処置に使用される

成人 32) 33)

重症（症状は上記F）の筋注の場合と同じ）：1本600mg（2mL）を3回、計1800 mgを筋注。直ちに医療機関での診療を受ける。

軽症（症状は上記F）の筋注の場合と同じ）：1本600mg（2mL）を筋注。

15分間観察して、重症の症状が出現していない場合、追加投与は不要で、直ちに医療機関での診療を受ける。

初回投与後、重症の症状が出現した際には、直ちに600mgを2回筋注して、直ちに医療機関での診療を受ける。

10歳未満の小児には過量投与となるため使用しない。 34)

#### 5-1-2 小児用量

「5-1-1 用法・用量」参照

#### 5-1-3 高齢者用量

該当資料なし

#### 5-1-4 透析時の補正投与量

該当資料なし

#### 5-1-5 特殊患者群に対する注意 1)

- ・カーバメート剤等、非有機リン剤の中毒に対しては無効
- ・妊娠、授乳に関する注意：

類似化合物（プラリドキシム-2-メタンシルホネート）を家兔に大量投与した時に胎仔へ移行することが認められているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

#### 5-1-6 特別な投与方法 1)

該当資料なし

#### 5-2 作用発現時間、作用持続時間

作用発現時間

7/16

- ・ PAM の作用は、通常投与後 10～40 分で出現する。 9) 24)
- ・ パム静注 500 mg (大日本住友製薬) のインタビューフォームによると作用発現時間は投与直後。 15)

#### 作用持続時間

- ・ PAM を 30 mg/kg 投与すると、10 mg/L 以上の血中濃度が約 30 分間持続する。 23)
- ・ パム静注 500 mg (大日本住友製薬) のインタビューフォームによると作用持続時間は 30～60 分。 15)

血中半減期 : 約 1 時間 1)

### 5-3 効果判定の基準

- ・ 有効濃度 4  $\mu$ g/mL 4) 5)

PAM の有効血中濃度は従来 4 mg/L とされてきたが、最近の研究でその 3 倍以上 (pralidoxime chloride で 13.8 mg/L 21)) が必要であるといわれているため、少量では効果がないかもしれない。 16)

参考) Worek ら 22) は、obidoxime (PAM と同様に oxim の一種) の有効血漿中濃度を 10～20  $\mu$ M (副作用は認めない濃度)、効果の面で obidoxime 8.3  $\mu$ M が PAM 170  $\mu$ M と同等 22) としている (PAM の MW=137.2 として計算すると PAM 有効血漿中濃度は 28.1～56.2 mg/L となる。)

別の症例報告では重症有機リン中毒患者の AChE 再活性のためには 40 mg/L の血中濃度が必要であると考えられている。 23)

なお、血中濃度を安定させるためには間欠投与よりも持続投与が望ましい。 23)

### 5-4 使用中止基準 (最大投与量、投与期間等)

- ・ 使用例における最大投与量 : 1 回量 2 g、1 日量 30 g、7 日間で 81 g 1)

## 6. 使用上の注意

### 6-1 一般的注意とその理由

- ・ PAM とアトロピン硫酸塩を併用すると相乗効果が得られるとする文献もある。29) ただし、PAM とアトロピン硫酸塩を混注して投与すると、アトロピン硫酸塩の薬効発現が遅延することがあるので注意する (PAM の局所血管収縮作用が、アトロピン硫酸塩の組織移行を遅らせる) 13)

### 6-2 禁忌とその理由

該当資料なし

### 6-3 慎重投与とその理由 1)

- ・ 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こと

### 6-4 副作用

- ・ PAM 自身も弱い ChE 阻害作用を持つため、大量に投与すると神経筋接合部に対して遮断作用を示し、呼吸停止が起こりうる 27)。PAM 大量投与による動物実験では死亡例がある 24) が、常用量 (1～2 g) の範囲では ChE 阻害作用はほとんど認められない。 23) 27)
- ・ 急速な静注 (0.5 g/min 以上) は、めまい、頭痛、複視、嘔吐、頻脈、

- 喉頭痙攣、筋硬直、一過性の神経筋遮断作用を引き起こす。 24) 28)
- ・各種PAM（プラリドキシムヨウ化メチル、pralidoxime chloride、pralidoxime mesilate）を健常人に1.5～10 g経口投与したところ、プラリドキシムヨウ化メチルのみで鼻感冒、咽頭灼熱感、耳下腺痛などのヨード中毒症状がみられたとする報告や、プラリドキシムヨウ化メチルを健常人に15～20 mg/kgで静脈内投与すると、めまい、霧視、複視、眼調節障害、頭痛などが生じたとの報告がある。 23)
  - ・そのほか、30 mg/kgの静脈内投与で血圧上昇や心電図異常が報告されている。 23)
  - ・PAMの毒性は低い(マウス静注LD50 145 mg/kg 26))が、PAMの副作用を有機リンによる症状やアトロピンによる副作用と区別することは困難である。 15)
  - ・パム静注500 mg（大日本住友製薬）のインタビューフォームに記載のある副作用は以下のとおり。 15)
    - 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：時に下顎疲労感、軽度不快感、ヨード過剰症状（鼻咽頭灼熱感、耳下腺痛）があらわれることがある

#### 6-5 高齢者への使用に関する注意

未作成

#### 6-6 妊婦・授乳婦への使用に関する注意

妊娠、授乳に関する注意：

類似化合物（プラリドキシム-2-メタンシルホネート）を家兔に大量投与した時に胎仔へ移行することが認められているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

#### 6-7 小児への使用に関する注意

未作成

#### 6-8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等）

- ・常識的に配合が好ましくない薬剤：ヨード剤、アルカリ性の薬剤（炭酸水素ナトリウムなど）
- ・アトロピンと併用する必要がある場合は、混注しないこと  
（混注により、PAMの局所血管収縮作用がアトロピン硫酸塩の組織移行を遅らせ、薬効発現が遅延することがある） 13)
- ・食物による影響：資料なし
- ・臨床検査値に対する影響：

注意：PAM使用時の血糖測定について

PAMによる治療中に、血糖測定値に誤差を認めたとの報告があり、血糖測定器の種類により異常値を示すことがある。異常値としては、高値を示すことが多いが、低値を示す機種もある。偽高値に対して行ったインスリン投与が結果的に過剰となり、低血糖が発現した症例が報告されている。 11) 12) 14)

PAM使用時に血糖値を測定する場合は、血糖測定器の添付文書等を

確認する、複数の検査装置を使用する等で測定誤差による過誤を防ぐよう留意する。 11)

(症例) 血糖測定値の偽高値に対するインスリン投与が過剰となった症例：50代、女性、糖尿病の既往あり

有機リン中毒にてPAM(1gを急速静注後、9日目まで0.5g/hrで点滴静注)を投与された。

投与8日目に検査室測定血糖値(30mg/dL)と、自己検査用グルコース測定器による血糖値(183mg/dL)に乖離が見られ、自己検査用グルコース測定による再検査を行い、その血糖値(171mg/dL)に基づき、インスリン投与等の治療を継続した。その後、下顎呼吸(低酸素血症を疑う所見はなし)、血圧低下、瞳孔散大、対光反射消失(脳出血、脳浮腫などの所見はなし)となった。

投与9日目に、検査室測定血糖値(16mg/dL)と自己検査用グルコース測定器による血糖値(193mg/dL)に乖離を認め、一連の症状の変化が低血糖によるものと考え、ブドウ糖を注射し、インスリンとPAMの投与を中止した。

その後、血糖値は正常化した。意識レベルは昏睡が持続、投与中止2日目には多臓器不全となり全身状態が悪化し、投与中止3日目に死亡。

死因：有機リン中毒、多臓器不全、低血糖が経過に影響を及ぼした可能性あり。 11)

(PAMが血糖測定値に及ぼす影響のin vitroにおける検討)

・簡易血糖測定器15機種についての検討

ヘパリン全血にPAMを段階的に添加し、15機種で3重測定して検討。

GOD電極法が最も強く正の影響を受け、GDH-NAD電極法は、一部の機器を除き、高濃度域で正の影響を受けた。この原因として、PAM中のヨードイオンが電子的なノイズとなり、機器に正誤差を与えたと考えられている。

他の比色法およびGDH-NAD電極法では、影響を受けなかった。

12)

## 6-9 過量投与時・長期投与時 1)

・中毒症状を発現する血中濃度：資料なし

・2g以上の大量を使用する場合には、PAMの毒性、とくにChE阻害作用が問題になるが、動物実験ではパラチオン中毒の場合、PAMを大量に用いても悪影響はみられず、ヒト中毒例でも全くそのような阻害作用は認められていない。

## 6-10 その他 未作成

## 7. 毒性

### 7-1 急性毒性 1)

経口 マウス LD50：1650 mg/kg

静注 マウス LD50：159 mg/kg



皮下 マウス LD50 : 340 mg/kg  
腹腔内マウス LD50 : 247 mg/kg

#### 7-2 亜急性毒性 1)

ダイコクネズミ (体重 60±10 g 雌) に対して PAM 5、10、30 mg/kg/日、4 週間投与したが、観察期間中の体重曲線及び剖検による組織所見など、対照と比較して全く差異が認められなかった。

#### 7-3 慢性毒性

該当資料なし

#### 7-4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等)

該当資料なし

### 8. 体内動態

#### 8-1 前臨床試験 1)

##### 8-1-1 血中濃度推移

該当資料なし

##### 8-1-2 吸収

マウスに PAM 2 mg/体重 20 g を尾静注した場合、注射終了直後に 295  $\mu$ g/mL と最高値を示し、30 分後は 30  $\mu$ g/mL であった。

##### 8-1-3 分布

###### 1) 体組織への分布

- ・マウスに PAM 100 mg/kg を静注し、経時的に PAM の組織内濃度を追跡した結果、肝、腎、脳、脾中の濃度は、血中濃度より少し遅れて 2~5 分でピークに達し、その後はほぼ同様の小ピークを経て急速に減少し、筋肉内濃度は他臓器に比べてやや低かった。
- ・ウサギに PAM 80mg/kg を静注した場合の PAM 組織内濃度は心、肺で 10 分、脳、腎、筋肉では 30 分でピークを示し、急速に減少して 3 時間でほとんど認められなくなり、脳・脊髄液中へは血中濃度の約 1/10 位が分布した。

###### 2) 脳血液関門の通過性

- ・血中に存在する濃度 (10.6±4.9  $\mu$ g/mL) の 5~10% が脳内各部 (大脳皮質、灰白質、中脳橋、後四丘体、小脳皮質、尾状核、海馬、視床-視床下部) に分布しており、中脳橋部、尾状核、海馬、視床-視床下部においては、有機リン剤 (Dipterex) 処置により明らかにその濃度が増加する ( $P>0.05\sim0.01$ ) ことが報告されている。

###### 3) 胎盤関門通過性

PAM については行われていない

##### 8-1-4 代謝

該当資料なし

##### 8-1-5 排泄 (半減期、蓄積性)

- ・マウスに 14C-PAM を静脈内投与した際の排泄状況は 24 時間までの尿中に 72%、糞中に 5% 以下、呼気中に 0.2% 以下が排泄され、腸-胆汁中に分泌され、腸肝循環を示すことが報告されている。

## 8-2 第一相臨床試験 1)

### 8-2-1 血中濃度推移

- ・ヒトに 10 mg/kg 静脈内投与で 1 分後の血中濃度は 22  $\mu$ g/mL と最高値、30 分後は 8  $\mu$ g/mL。
- ・健康成人に 15 mg/kg を静脈内投与の血中半減期：約 0.9 時間

### 8-2-2 吸収

該当資料なし

### 8-2-3 分布

- ・血漿タンパク質との結合率：該当資料なし 1)  
結合しない 8) 9)
- ・脳血液関門通過性：該当資料なし 1)  
通過しにくい 8) 9)
- ・胎盤関門通過性：該当資料なし 1)
- ・母乳中への移行率：該当資料なし 1)

### 8-2-4 代謝

代謝部位：肝臓

ヒト及び動物の血中・尿中代謝物の同定、肝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

N-methylpyridinium-2-aldoxime  
N-methylpyridinium-2-nitrile  
N-methylpyridinium-2-carboxamide  
N-methylpyridinium-2-aldehyde  
N-methyl-2-pyridone  
N-methylpyridinium-2-carboxylic acid

### 8-2-5 排泄（半減期、蓄積性）

- ・ヒトに 20 mg/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 分以内に尿中に排泄された 1)
  - ・消失半減期：1~3 hr 8)、 1.2 hr 9)

## 8-3 臨床試験

### 8-3-1 血中濃度推移

### 8-3-2 吸収

### 8-3-3 分布

### 8-3-4 代謝

### 8-3-5 排泄（半減期、蓄積性）

## 9. 物理化学的性質

### 9-1 原薬に関する項目 1)

#### 9-1-1 性状・外観

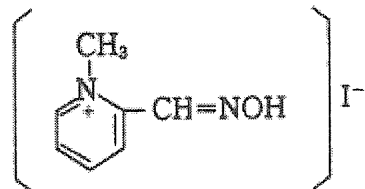
黄色の結晶または結晶性粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

#### 9-1-2 化学式：—

#### 9-1-3 分子式：C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O

#### 9-1-4 分子量：264.07

9-1-5 構造式：



9-1-6 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、  
エーテルまたはクロロホルムにほとんど溶けない

(1 g は水 20 mL に溶け、水溶液は pH 約 7.5 を示す)

9-1-7 吸湿性：なし

9-1-8 融点：約 216°C (分解)

9-1-9 酸塩基解離定数：pKa 8.9

9-1-10 分配係数：資料なし

9-1-11 その他の主な示性値：なし

9-1-12 原薬の安定性 (光及び温度)

水溶液は光によって変化しやすい  
温度、湿度に対しては安定

9-2 製剤に関する項目 (2) 3) 4) 5) 15)

「パム静注 500 mg」(大日本住友製薬)

9-2-1 性状・外観

無色～微黄色澄明

9-2-2 製剤の組成 (原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等)

1 管 (20 mL) 中 プラリドキシムヨウ化メチル (PAM) 500 mg を含有  
添加物：日局注射用水 (15)

9-2-3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤の pH 及び安定な pH

浸透圧比 0.5～0.6 (0.9% 生理食塩水に対する比) (15)

製剤の pH 3.0～5.0

安定な pH 域 3.0～5.0

9-2-4 製剤の安定性 (光及び温度)

光によって変化しやすい (褐色アンプル使用)

室温試験：室温 (年間平均気温約 20°C) での経時変化試験の結果、パム注射液の分解は 1.2%/年であり 4 年間安定であった。 (15)

過酷試験：パム注射液の安定性は保存温度に依存し、小実験における加速安定性試験によると、パム注射液の分解は 25°C で 2.0%/年、30°C で 3.9%/年が予測されることから、25°C では約 2 年間、30°C では約 1 年間安定であると推測される。 (15)

低温時保存：10°C で 7 日間保存した経時変化試験では結晶析出は認めなかった。

5°C では 5～7 日間保存ですべてに黄色結晶が析出した。しかし、アンプルを室温放置すると結晶は再溶解し、結晶は本剤の成分であるプラリドキシムヨウ化物であるため、再溶解すれば品質上問題はない。 (15)

9-2-5 他剤との配合変化

メイロン（黄変）、ヨード剤と配合変化  
アルカリ性の薬剤（炭酸水素ナトリウム）で黄変分解  
（生理食塩水、リンゲル液、リンゲル糖液、ブドウ糖液で希釈可能）

9-2-6 その他  
該当資料なし

## 10. 取扱い上の注意、包装

「パム静注 500 mg」（大日本住友製薬）

10-1 有効期間又は使用期限

4年 15)

10-2 貯法、保存条件

室温保存 15)

10-3 包装

5アンプル 15)

## 11. 分析法

11-1 血中濃度測定法

未作成

11-2 確認試験法、定量法 15)

11-2-1 有効成分の確認試験法、定量法

局外規「プラリドキシムヨウ化メチル」による。

11-2-2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法

局外規「プラリドキシムヨウ化メチル」による。

## 12. 評価

12-1 有用性の評価

12-1-1 症例上の評価（症例報告：有効例と無効例、転帰等）

12-1-2 その他の文献上の評価

12-2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）

12-3 その他の治療法との比較

12-3-1 類似薬との比較

12-3-2 その他の治療法との比較

12-4 その他

## 13. 参考資料

- 1) 住友製薬：パム注射液住友 インタビューフォーム 1998年10月改訂。
- 2) 日本医薬品集：日本医薬情報センター、2002、25ed
- 3) RTECS, 2002
- 4) 中毒百科：事例・病態・治療、1991、2001
- 5) Medical Toxicology：1997、2ndEd
- 6) Sidell FR & Borak J：Chemical warfare agents. Ann Emerg Med, 21, 865-871, 1992
- 7) POISINDEX：DRUGS USED IN TOXICOLOGY、NERV AGENT ANTIDOTES、VOL. 114、2002
- 8) Martindale：Pharmaceutical Press 33rded
- 9) USP
- 10) Sidell FR et al：Medical aspects of chemical and biological warfare,