

分担研究報告書

「CBRNE テロリズムに関連する化学物質の管理・運用に関する研究」

研究分担者 江川 孝
(福岡大学・薬学部・教授)

研究要旨

東日本大震災以降、危機における国の役割の強化が課題となっている。わが国は、絶え間のない国際的なテロ活動などの国際状況を背景に、CBRNE テロに関する国際動向を適確に把握し国内施策に反映することが重要な課題である。フェンタニル誘導体や第4世代神経剤を含め CBRNE テロリズムに関連する化学物質について検討すべき化学物質の候補を抽出し、対応について検討した結果、有機リン化合物の解毒剤の用法変更やフェンタニル誘導体拮抗薬のキット化が課題として挙げられた。海外でのフェンタニル誘導体拮抗薬のキット化について調査したところ、市中薬局でも点鼻キットが入手可能であることが明らかとなった。

A. 研究目的

東日本大震災以降、危機における国の役割の強化が課題となっている。わが国は、絶え間のない国際的なテロ活動などの国際状況を背景に、CBRNE テロリズム(以下、CBRNE テロ)の脅威もある。また、新型コロナウイルス感染症等の影響や健康危機管理への意識の高まりとともに、CBRNE テロに関する国際動向を適確に把握し国内施策に反映することが重要な課題である。更に、CBRNE テロで使用される危険物質についての情報収集/共有・分析・対応検討や、災害・危機管理情報等を迅速にリアルタイムに知ることができるリアルタイム危機管理情報ソリューションの利活用、サイバーテロなど従来とは異なる形態のテロリズムへの対応策についても、検討が必要である。Global Terrorism Database (GTD)は、1970年以降に世界中で発生したテロ事件の情報を含むオープンソースのデータベースであり、テロリズムとインテリジェンス研究センターとメリーランド大学テロリズムとテロリズムへの対応の研究のための国立コンソーシアム(Study of Terrorism and Responses to Terrorism: START)によって管

理されている。GTD に報告された化学テロ事件の特徴を把握し、使用された化学物質の種類、関連する罹患率と死亡率、事件の地理、意図された標的について詳しく理解することは、地域の化学テロ対策活動を開発し、最適化する際に役立つと考えられている。Zahránらは、GTD データベースを検索し、「化学」と分類された、あるいは事件の説明に「化学兵器」が含まれるテロ事件すべてを特定し、各事件を検証して8つの化学兵器カテゴリーのいずれかに分類した。1970年から2015年までの化学テロ事件の総件数を、化学剤カテゴリー、負傷者数、死亡者数、地理的地域、ターゲット別に分析した。化学剤カテゴリー別に負傷者数と致死者数、平均負傷者数と致死者数を求めた。その結果、156,772件のテロ事件がGTDに報告され、そのうち321件(0.2%)が「化学」または「化学兵器」事件として報告された。これらのうち、292件(90.1%)が分析のための包含基準を満たしていた(重複報告および化学テロ剤を伴わない事件は除外)。報告された化学剤カテゴリーは、未知の化学物質(30.5%)、腐食剤(23.3%)、催涙ガス(12.3%)、特定できないガス(11.6%)、シアン化物(8.2%)、農薬(5.5%)、金属

(6.5%)、および神経ガス(2.1%)である。このデータセットに含まれる化学テロ事件は、1 件あたり平均して 51 人の負傷者(薬剤間の平均範囲: 2.5-1622)と 7 人の死者(薬剤間の平均範囲: 0.0-224.3)をもたらした。神経ガス事件(2.1%)は、1 件あたりの死亡者数(n=224)および負傷者数(n=1622)の平均値が最も多かったと報告した。また、2002 年に発生したモスクワ劇場占拠事件(2002 年 10 月 23 日~26 日)では、ロシア連邦保安庁の特殊部隊(アルファ部隊)が突入し、KOLOKOL-1 と呼ばれる無力化ガス(非致死性)を使用した。後日、ロシア保健省によって「フェンタニル誘導体を主成分とするガスを使用した」と発表した。一方、1970~80 年代にかけてソビエト連邦で開発された第 4 世代神経剤であるノビチヨクは、VX ガスの 5~8 倍の殺傷能力を有し、2 種類の化学物質を混合して使用するバオナリ兵器として 2018 年 3 月・6 月にイギリスにてロシアの元諜報員等に対して使用された。ノビチヨクは、毒性、検知、残存性、発症までの潜伏時間などが他の神経剤と異なる可能性があると考えられている。そこで、本年度は、海外でのフェンタニル誘導体拮抗薬のキット化製剤について調査した。

B. 研究方法

CBRNE テロリズムに関連する化学物質について検討すべき化学物質の候補の検索には、PubMed、Google Scholar、CiNii 及び J-STAGE を用いた。PubMed は、NLM(米国国立医学図書館:National Library of Medicine)内の、NCBI(国立生物 科学情報センター:National Center for Biotechnology Information)が作成しているデータベースである。Google Scholar は、Google が提供する論文検索サイトであり、分野や言語を問わず、論文を幅広く検索することができる。CiNii(サイニー)は、国立情報学研究所が運営する論文

データベースである。日本語の論文や大学図書館の本、雑誌、博士論文の情報を検索することができる。J-STAGE は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)が運営する論文検索サイトで、日本国内で発行された 3,000 誌以上の幅広い分野の刊行物が公開されている。一次検索として PubMed を用いて「terrorism」、「Chemical agents」、「Organophosphate」、「Fentanyl」のキーワードで、2012 年から 2022 年の 10 年分の検索を行い、検索サイト(Google Scholar、CiNii 及び J-STAGE)にて追加情報を収集した。収集した化学物質のうち、フェンタニル誘導体拮抗薬のキット化に着目し、オーストラリアでの管理方法や運用について調査した。

(倫理面への配慮)

人を対象とした研究ではないため、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

オーストラリア政府は、Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) の一環として、Take Home Naloxone (THN) 予備研究に資金を提供した。THN の評価は、主要な評価項目に取り組むために、一次データ収集活動を併用した。量的データと質的データの両方が、消費者(THN の受領者)としてパイロットに参加した人々と、ナロキソンが提供された施設の第一線スタッフ(アクセスサイトスタッフ)から収集され、オピオイドとナロキシソンの供給と使用に関する行政データと調査データの分析を収集した。その結果、18 ヶ月間に 27,955 件のナロキソンが供給されたことが記録されており、これに対して過去 2 年間の PBS による供給は 3,579 件であった。

D. 考察

PubMed を用いて「terrorism」及び「Chemical

agents」のキーワードで、2012年から2022年の10年分の文献を検索した結果、「有機リン化合物 (Organophosphate)」とand検索で12件の論文が該当した。有機リン化合物の神経剤は、最も致命的で容易に使用できる化学兵器の一つであり、テロの世界的な脅威を考えると、有機リン化合物について基本的な理解を深めておくことが重要である。有機リン化合物には、サリン (GB)、ソマン (GD)、VX などがある。1900年代前半から半ばにかけて、化学的に類似した殺虫剤から開発され、その揮発性と兵器化の可能性が第二次世界大戦中に利用されたが、戦争中に使用されることはなかった。神経ガスの最近の使用例としては、1995年の地下鉄サリン事件、2017年の金正男暗殺事件 (VX のバイナリーフォームを使用) がある。最近では、セルゲイ・スクリパルやアレクセイ・ナヴァルニーの暗殺未遂事件で、VX よりも強力な「ノビチョク」が使用されている。G 剤、V 剤、ノビチョク剤はいずれもアセチルコリンエステラーゼ (ChE) を阻害することで致死的に作用する。ヒトでのアセチルコリンエステラーゼ作用の阻害は、神経終末での神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を阻害するため、急性ムスカリン様症状 (流涎、流涙、排尿、下痢、嘔吐、気管支漏、気管支攣縮、徐脈、縮瞳など) 及び筋肉の線維束性収縮や筋力低下など一部のニコチン様症状を引き起こす。これらの症状は曝露から数日～数週間後に神経障害が発生する可能性がある。急性ムスカリン様症状に対しては、試験的なアトロピンの投与が行われる。気管支漏および気管支攣縮は、用量調節した高用量のアトロピンを投与し、神経筋毒性にはプラリドキシムヨウ化合物の適応となる。有機リン中毒は有機リン化合物が生体内 ChE に結合してリン酸化し、アセチルコリンの分解を阻止することによりアセチルコリンが蓄積して中毒症状を起こす。プラリドキシムヨウ化合物は、このリン酸エステルを ChE より離脱させ、ChE の

酵素活性を回復させる。しかし、日本の保険診療においてサリンの解毒剤とされる「パム (プラリドキシムヨウ化合物) 静注 500mg」は、サリンへの適応がないことや筋注ができないこと等の問題がある。

一方、「terrorism」及び「Chemical agents」のキーワードと「Fentanyl」の and 検索では、4 件の論文が該当した。フェンタニル誘導体は、我が国で、全身麻酔、保険適用の範囲で全身麻酔における鎮痛、局所麻酔における鎮痛の補助及び激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛に対してフェンタニルが使用される。フェンタニル中毒 (過量投与) の症状は、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて麻薬拮抗剤 (ナロキソン、レバロルフアン等) の投与を行う。ナロキソンは、オピオイド受容体において麻薬性鎮痛剤の作用を競合的に拮抗することにより、これらの薬剤 (フェンタニル) に起因する呼吸抑制等の作用を改善する。我が国では、処方箋医薬品であり、処方箋により使用される。しかし、アメリカでは薬物の過量投与による死亡例が1999年以降倍増しており、2013年には43,982例の死亡が報告されている。これらのうち、オピオイド鎮痛薬の処方による死亡例は16,235例(37%、オキシコドン、ヒドロコドンなど)、ヘロインによるものは8,257例(19%)であった。

オーストラリア政府は、Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) の一環として、Take Home Naloxone (THN) 予備研究に資金を提供した。THNにより、オピオイド過剰摂取の危険にさらされている人、またはその可能性がある人は、処方箋や自己負担なしで、ニューサウスウェールズ州、南オーストラリア州、西オーストラリア州の薬局やその他の承認された場所から、ナロキソンを入手

することができる。THN の評価は、主要な評価項目に取り組むために、一次データ収集活動を併用した。量的データと質的データの両方が、消費者（THN の受領者）としてパイロットに参加した人々と、ナロキソンが提供された施設の第一線スタッフ（アクセスサイトスタッフ）から収集され、オピオイドとナロキソンの供給と使用に関する行政データと調査データの分析も行われた。その結果、THN 予備研究の主要な活動のほとんどは、計画通りに実施され、THN は、家庭でのナロキソンの服用を改善した。THN 予備研究では、18 ヶ月間に 27,955 件のナロキソンが供給されたことが記録されており、これに対して過去 2 年間の PBS による供給は 3,579 件であった。コストと処方箋の障壁が取り除かれたこと、様々なタイプのナロキソン製剤が幅広いアクセスサイトを通じて入手可能になったことが、THN パイロット事業の成功の鍵となった。また、ナロキソンは、オピオイド過剰摂取の状況下で少なくとも 1,649 人の過剰摂取者の蘇生が可能となり、現在までの試験的实施期間中、1 日に推定 3 人の命が救われた。

E. 結論

CBRNE テロリズムに関連する化学物質について検討すべきフェンタニル誘導体拮抗薬のキット化について海外での運用について調査した。その結果、オーストラリアでの THN 研究では様々なタイプのナロキソン製剤が幅広いアクセスサイトを通じて入手可能になったことにより、オピオイド過剰摂取の状況下で少なくとも 1,649 人の過剰摂取者の蘇生が可能となり、1 日に 3 人の命が救われたことが推定された。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 調剤と情報増刊、薬剤師の災害時の課題解決！BOOK、2023年2月29日、(株)じほう、東京、208頁、江川孝編
 - 2) Journal of pharmaceutical health care and sciences、9、Adrenaline-resistant anaphylactic shock caused by contrast medium in a patient after risperidone overdose: a case report、2023年7月12日、T Nakano, T Egawa et al
 - 3) 調剤と情報、29、災害時、薬剤師にできること、2023年8月1日、(株)じほう、江川 孝
2. 学会発表
 - 1) 近年の災害における被災地域での医薬品供給体制の新展開、日本学術会議公開シンポジウム・第15回防災学術連携シンポジウム「気候変動がもたらす災害対策・防災研究の新展開」、オンライン、2023年4月11日
 - 2) 被災地における薬剤師の役割、第7回日本老年薬学会学術大会、福岡、2023年5月20日
 - 3) 国際的人道支援における医療支援、日本災害医学会学生部会九州支部第8回災害医療セミナー、福岡、2023年6月24日
 - 4) Pharmaceutical Response to Medical Relief Operations for Ukrainian Refugees in Moldova, Forbidden City International Pharmacist Conference (2023), オンライン、2023年7月11日
 - 5) 薬剤師のための災害対策マニュアル改定と令和5年7月九州北部豪雨災害での検証、第56回日本薬剤師会学術大会、和歌山、2023年9月17日
 - 6) Pharmaceutical responses to Ukrainian Refugees in Moldova, 81st FIP WORLD CONGRESS OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, ブリスベン、2023年9月27日

- 7) Development of Disaster Pharmaceutical Care Training Programs for Pharmacist, 2023 29th FAPA, 台湾, 2023 年 10 月 27 日 16 日
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 8) International Session; Survey on trends in the use of the OTC drug in the recovery accommodation facilities for Covid-19 patients, The 33rd Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Science, 仙台, 2023 年 11 月 3 日 H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- 9) International Session; Strategies for disaster relief responses by pharmacy students in a disaster situation, The 33rd Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Science, 仙台, 2023 年 11 月 3 日 1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録 :なし。
3.その他 :なし
- 10) 救命救急センターにおける外傷患者の Augmented Renal Clearance の発現率, 第 33 回日本医療薬学会年会, 仙台, 2023 年 11 月 3 日
- 11) 国際人道支援における薬剤師の役割, 第 56 回東海薬剤師学術大会, 四日市, 2023 年 12 月 3 日
- 12) パネルディスカッション;薬剤師のための災害対策マニュアル改定と災害薬事コーディネーターの役割, 第 29 回日本災害医学会総会・学術集会, 京都, 2024 年 2 月 22 日
- 13) パネルディスカッション;令和5年九州北部豪雨災害における災害薬事コーディネーターの活動, 第 29 回日本災害医学会総会・学術集会, 京都, 2024 年 2 月 23 日
- 14) パネルディスカッション;災害研修におけるスプレッドシートを活用したクロノロ共有システムの実証実験, 第 29 回日本災害医学会総会・学術集会, 京都, 2024 年 2 月 23 日
- 15) シンポジウム;災害対策マニュアル改訂の経緯と全般的な解説, 第 11 回日本災害医療薬剤師学会学術大会, 北見, 2024 年 3 月

Nyxoid® Administration

Nyxoid® nasal spray contains **naloxone** which temporarily reverses the effect of opioid drugs such as oxycodone, morphine, codeine, fentanyl, methadone, buprenorphine, tapentadol, tramadol and heroin. It is available free from selected pharmacies and other authorised suppliers.

Like all other drugs, opioids have side effects. The most serious side effect of opioids is their effect on breathing. When the amount of opioid in the person's blood exceeds their tolerance, breathing is compromised, it slows down and it can completely stop causing death. This is commonly referred to as opioid overdose, although it can occur at any dose. This is because the dose at which breathing becomes affected varies between individuals and individuals' tolerance can also change in response to certain risk factors. Other terms for opioid overdose are opioid severe reaction, opioid slowed breathing and opioid toxicity.

RECOGNISE THE SIGNS OF OPIOID OVERDOSE/SEVERE REACTION

- body is limp / floppy
- loss of consciousness (passed out)
- slow breathing / no breathing
- gurgling / choking sounds
- pale clammy skin
- constricted pupils
- pin point (very small) pupils

RESPOND TO OPIOID OVERDOSE/SEVERE REACTION

D Danger	Is the area safe and free for hazards?
R Response	Try and gain a response. Can you hear me? Open your eyes? What is your name? Squeeze my hands? If no response, squeeze their shoulders and rub their sternum.
S Send for help	Call 000, ask for an ambulance.
A Airways	Open persons mouth and make sure it is clear. If something in mouth - place in recovery position and clear contents with finger.
B Breathing	Look - Is chest rising and falling? Listen - Put ear near mouth and nose and listen for breathing. Feel - Put hand on lower chest and feel for breathing. See other side for instructions on how to administer nyxoid. If breathing – administer naloxone and place in recovery position. If not breathing or not breathing normally - give two rescue breaths, then administer naloxone and commence CPR.
C CPR	Commence CPR - 30 chest compressions : 2 breaths Naloxone can be repeated every 2-3 minutes, and CPR continued until ambulance arrives or persons breathing returns to normal.
D Defibrillator	If available - follow instructions from machine.

- Naloxone is only a temporary solution (30 to 90 minutes) – once it wears off person can overdose again – **ALWAYS CALL AN AMBULANCE and STAY WITH THE PERSON**
- Naloxone is safe and will not cause harm if it given to someone who is not experiencing opioid overdose

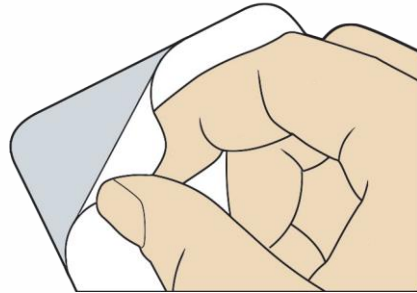
Nyxoid® Administration

1.



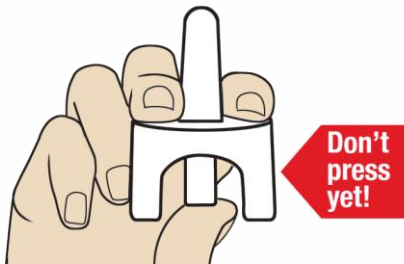
Lay person on back. Support back of neck and tilt head back. Clear anything that may be blocking their nose.

2.



Peel the back of the Nyxoid Container.

3.



Hold spray as shown. Two fingers either side of nozzle and thumb ready to push plunger
Do not press to prime or test before!!

4.



Gently insert nozzle. Press firmly on the plunger until it 'clicks'. Remove nozzle and note which nostril was used.

IF BREATHING PLACE IN THE RECOVERY POSITION

1. Raise arm



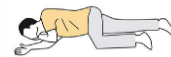
2. Support head



3. Lift leg



4. Roll over



IF NOT BREATHING and you feel comfortable commence CPR - 30 compressions + 2 breaths

Continue until ambulance arrives or person responds.

Dose can be repeated every 2 to 3 minutes if person is not responding. Use a new Nyxoid Nasal spray in the other nostril.

23_000103L

Images sourced with permission from Penington Institute.