

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
「化学テロ発生時に必要な薬剤の国家備蓄等の適正化の研究(23CA2019)」

分担研究報告書

「C テロに用いられる中毒物質に対する解毒剤の使用期限予測に関する研究」

研究分担者 江川 孝
(福岡大学・薬学部・教授)

研究要旨

CBERNE は、Chemical(化学)、Biological(生物)、Radiological(放射性物質)、Nuclear(核)、Explosion(爆発物)の接頭語を示す。特にCBRNテロでは、使用される物質の特性によって通常の爆発物とは異なる被害や症状が出現するため、解毒剤や治療薬などの備蓄が必要となる。現在、わが国は、潜在的な化学攻撃に対応するため、解毒剤と除染装置の備蓄を維持している。しかし、解毒剤の備蓄にかかる費用について適切な備蓄体制についての検討は行われていない。本研究では解毒剤の使用期限に着目し、解毒剤の力価についてインタビューフォームから得られる加速試験の測定結果から解毒剤の有効期限を推測し、ランニングストックの適正化について検討した結果、C テロに用いられる化学物質に対する各種解毒剤の加速試験の結果より3年以内は力価が保たれていることが推定された。

A. 研究目的

CBERNE は、Chemical(化学)、Biological(生物)、Radiological(放射性物質)、Nuclear(核)、Explosion(爆発物)の接頭語を示す。これら5つの物質を用いたテロをCBERNEテロと呼ばれる。特にCBRNテロでは、使用される物質の特性によって通常の爆発物とは異なる被害や症状が出現するため、解毒剤や治療薬などの備蓄が必要となる。米国では、公衆衛生上の緊急時に州や地域の備蓄を補完するため、戦略的国家備蓄(Strategic National Stockpile, SNS)を含むいくつかの戦略的備蓄を維持している。SNSは、抗生物質、解毒剤、抗毒素、その他の重要物資を含む、必要不可欠な医薬品を保管する国家備蓄庫を指す。一方、わが国は化学テロの脅威に対処し、十分な備えを確保するために重要な措置を講じてきた。日本は1995年に化学兵器禁止条約を批准し、以来、化学兵器の開発、製造、使用を禁止する厳格な規制を実施し、化学兵器禁止機関(OPCW)に化学産業施設を申告して定期的な査

察を受けている。1995年のオウム真理教による地下鉄サリン事件を受けて、化学兵器禁止法が制定された。現在、わが国は、潜在的な化学攻撃に対応するため、解毒剤と除染装置の備蓄を維持している。しかし、解毒剤の備蓄にかかる費用について適切な備蓄体制についての検討は行われていない。そこで、本研究では解毒剤の使用期限に着目し、解毒剤の力価についてインタビューフォームから得られる加速試験の測定結果から解毒剤の有効期限を推測し、ランニングストックの適正化について検討した。

B. 研究方法

加速試験は、製剤中で薬物が経時的に引き起こす変化の速度が促進されるような高温条件(加速条件)で変化の速度を短期間で測定し、その測定結果に基づいて通常の保存条件での安定性を予測する試験方法である。今回、薬物が化学反応によってのみ変化し、その速度の温度依存性がアレニウス式*に従う場合を想定してインタビューフォームから加速試験のデータを抽出し、

各種解毒剤の安定性を推測した。なお、計算に使用する気体乗数 $[R] = 8.3144621 \text{ J/(K}\cdot\text{mol)}$ 、温度 $[T] = 273\text{K}$ 、活性化エネルギー $[E] = 92466.4 \text{ J/mol}$ とした。また、反応速度定数には、アレニウス式が成立し、安定性に関する分解反応は1次反応で進む。また、この反応に湿度は影響しないこと。過酷試験における分解と室温での分解が同じ活性化エネルギーを有すると仮定した。なお、院内製剤については文献値を利用した。

*アレニウス式： $k = A \exp(-E/RT)$

[k:反応速度定数 A:頻度因子 E:活性化エネルギー R:気体定数 T:温度]

(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

本研究では、Cテロに用いられる有機リン酸、カーバメート系化合物に対する解毒剤としてアトロピン硫酸塩、プラリドキシムヨウ化物およびジアゼパム、シアン・シアン化合物に対する解毒剤としてヒドロキシコバラミン、ヒ素・水銀・鉛・銅・金・ビスマス・クロム・アンチモンに対する解毒剤としてジメルカプロール、鉛・水銀・銅に対する解毒剤としてペニシラミン、セシウムやタリウムに対する解毒剤としてプルシアンブルー、アニリン系化合物、ニトロベンゼン、アゾ化合物、硫酸性窒素などに対する解毒剤としてメチレンブルー、メタノールおよびエチレングリコールに対する解毒剤としてホメピゾールを調査対象とした(表 1)。それぞれの解毒剤の加速度試験の結果を表 1 に示す。アトロピン硫酸塩(アトロピン注 0.05%シリンジ「テルモ」)は室温で 37 ヶ月(長期保存試験)、プラリドキシムヨウ化物(パム静注 500 mg)が 40°Cで 6 ヶ月、ジアゼパム(ホリゾン注射薬 10 mg)が 25°Cで

42 ヶ月(長期保存試験)、ヒドロキシコバラミン(シアノキット注射用 5g セット)が 40°Cで 6 ヶ月、ジメルカプロール(バル筋注 100 mg)が 60°Cで 3 ヶ月、ペニシラミン(メタルカプターゼ Cap 100 mg)が 50°Cで 3 ヶ月、プルシアンブルー(ラディオガルダーゼ Cap 500 mg)が 40°Cで 6 ヶ月、メチレンブルー(メチレンブルー静注 50 mg)が 40°Cで 6 ヶ月、ホメピゾール(ホメピゾール点滴静注 1.5 g)が 25°Cで 60 ヶ月(長期保存試験)であった。各種解毒剤の加速試験結果をアレニウスの式に外挿すると、プラリドキシムヨウ化物(パム静注 500 mg)は 3 年、ヒドロキシコバラミン(シアノキット注射用 5g セット)が 3 年、ジメルカプロール(バル筋注 100 mg)が 12.6 年、プルシアンブルー(ラディオガルダーゼ Cap 500 mg)が 3 年、メチレンブルー(メチレンブルー静注 50 mg)が 3 年の有効期限が推測された。

D. 考察

本研究は CBERNE テロのなかでも C テロで用いられる解毒剤の使用期限に関する検証を行った。有機リン化合物およびカーバメート化合物は、消化管、肺および皮膚から吸収される。血漿および赤血球コリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの分解を妨げ、アセチルコリンがシナプスに蓄積する。カーバメート化合物は、曝露から約 48 時間以内に自然に消失するが、有機リン化合物はコリンエステラーゼに不可逆的に結合する。治療には、アトロピンが気管支攣縮および気管支漏の軽減のために十分な量で投与され、神経筋症状の軽減するためにプラリドキシムヨウ化物がアトロピンの後に投与される。また、ベンゾジアゼピン系薬剤が痙攣発作に対して使用される。シアン(CN⁻)は、3 価の鉄イオン(Fe^{3+})と強い親和性を持ち、ミトコンドリア内呼吸酵素であるシトクロム酸化酵素の Fe^{3+} と結合して酸化リン酸化能を阻害する。その結果、細胞内ミトコンドリア内におけ

るブドウ糖からのエネルギー産生が停止して酸素が組織に供給されても利用できない組織酸素代謝失調を引き起こす。シアン中毒では、解毒療法として亜硝酸・チオ硫酸療法が確立されている。亜硝酸・チオ硫酸療法は、酸化剤として亜硝酸アミルや亜硝酸ナトリウムを投与することにより、人為的にヘモグロビンの Fe^{2+} を Fe^{3+} (メトヘモグロビン) に変え、シアンメトヘモグロビンを形成させ、シアンとシクロクロムオキシダーゼの Fe^{3+} との結合を解離させる。さらに、亜硝酸アミルや亜硝酸ナトリウムに加えてロダナーゼの基質としてチオ硫酸ナトリウムを投与し、メトヘモグロビンと結合したシアンをチオシアン酸に変化させて尿中へ排泄する。しかし、チオ硫酸ナトリウムは、作用発現が遅いため、亜硝酸ナトリウムあるいはヒドロキソコバラミンとの併用が推奨されている。ヒドロキソコバラミンは、分子の三価のコバルトイオンに結合している水酸イオンとシアンイオンが置換することにより、シアノコバラミンが形成され、尿中に排泄される。ジメルカプロールは、金属イオンに対する親和性が強く、体内の諸酵素の SH 基と金属イオンの結合を阻害する。また、既に結合が起こっている場合、金属と結合して体外への排泄を促進し、阻害されていた酵素の活性を賦活する効果を示す。ジメルカプロールは、ヒ素、水銀、鉛、銅中毒に有効であることが確認されており、金、ビスマス、クロム、アンチモンによる中毒の毒性を低下させるがウランには無効である。ペニシラミンは、鉛・水銀・銅などの重金属とキレート化合物を生成しその排泄を促進させる。Wilson 病の治療では、ペニシラミン 2 分子が血清銅 1 分子と結合して可溶性のキレートを形成し、尿中排泄を促進する。プルシアンブルーは、腸管内で放射性セシウムおよびタリウムを捕獲し、体内に再吸収されないように働き、捕獲された放射性セシウムおよびタリウムはそのまま腸管内を移動し、便として体外へ排泄される。メチレンブルー(メチルチ

オニウム塩化物)はメトヘモグロビン形成物質によるメトヘモグロビン血症に対して用いられる。メチルチオニウム塩化物は、赤血球において、NADPH 還元酵素存在下でメチルチオニウム塩化物により生成したロイコメチレンブルーが、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元して、メトヘモグロビン血症を改善する。ホメピゾールは、肝臓アルコールデヒドロゲナーゼによるエチレングリコールあるいはメタノールの代謝を阻害し、それらから生成されるグリコール酸、ギ酸、シュウ酸などの有害な代謝物の生成を抑制することにより、エチレングリコール中毒あるいはメタノール中毒における中毒症状を改善する。

医薬品の使用期限は、製造された後にその安全性や有効性が保証される期間を指す。一般的に、医薬品の使用期限は製造日から数年間とされているが、具体的な期間は製品や成分によって異なる。一般的に、使用期限は、安全性の確保、有効性の確保、安定性の確保の要素を考慮して決定される。製造業者は、通常の保存条件での安定性テストに加えて、加速試験を行うことがある。加速試験により、製品の長期間の安定性を予測し、使用期限が決定される。本研究では、各種解毒剤の加速試験に着目し、製品の長期間の安定性を予測した。解毒剤の安定性試験の予測では「吉岡澄江、医薬品の安定性、p.142, 1995、南江堂」より “ $E = 22.1 \text{ kcal/mol}$ ” を参照した。その結果、各種解毒剤の加速試験の結果より 3 年以内は力価が保たれていることが推定された。ローリングストックの期間を 3 年間に延長することで非常時に用いられる解毒剤の備蓄時の費用を抑制できると考えられる。日本の備蓄の規模や構成に関する具体的な詳細は公表されていないが、本研究は化学テロリズムの脅威に対する備えと対応能力を強化するための包括的な措置の一助となる。

E. 結論

C テロに用いられる化学物質に対する各種解毒剤の加速試験の結果より3年以内は力価が保たれていることが推定された。ローリングストックの期間を3年間に延長することで非常時に用いられる解毒剤の備蓄時の費用を抑制できると考えられる。

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
- 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
- 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
- 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16日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

表 1 各種解毒剤の安定性の推測値

化学物質名	解毒剤 (成分名)	商品名	加速試験結果	推 測 値	薬価
有機リン酸 カーバメート系化合物	アトロピン硫酸 塩	アトロピン注 0.05% シリンジ「テルモ」	室温で 37 ヶ月*	3.1 年*	200 円/筒
	プラリドキシムヨ ウ化物	パム静注 500 mg	40℃で 6 ヶ月 25℃で 4.4 年*	3 年 4.4 年*	947 円/管
	ジアゼパム	ホリゾン注射薬 10 mg	25℃で 42 ヶ月*	3.5 年	83 円/管
シアン・シアン化合物	ヒドロキシコバラ ミン	シアノキット注射用 5g セット	40℃で 6 ヶ月	3 年	92,038 円/ 瓶
ヒ素・水銀・鉛・銅・金・ビス マス・クロム・アンチモン	ジメルカプロー ル	バル筋注 100 mg	60℃で 3 ヶ月	12.6 年	1,645 円/ 管
鉛・水銀・銅	ペニシラミン	メタルカプターゼ Cap 100 mg	50℃で 3 ヶ月	4.5 年	74.2 円/カ プセル
セシウム、タリウム	プルシアンブル ー	ラディオガルダーゼ Cap 500 mg	40℃で 6 ヶ月	3 年	未収載
アニリン系化合物、ニトロ ベンゼン、アゾ化合物、硫 酸性窒素など	メチレンブルー	メチレンブルー静注 50 mg (院内製剤)	40℃で 6 ヶ月	3 年	122,611 円 /管
		1%メチレンブルー 注射液	40℃で 30 週間 **	約 3 年	190 円/g
メタノール エチレングリコール	ホメピゾール	ホメピゾール点滴静 注 1.5 g	25℃で 60 ヶ月*	5 年*	140,398 円 /瓶

*長期保存試験

**斎藤百枝美ら, 院内特殊製剤に関する研究(VII)—臨床ニーズに基づいた 1%メチレンブルー注射液の添付情報の改訂一, 病院薬学 26(4), 2000