

化学テロ発生時に必要な薬剤の国家備蓄等の適正化に関する研究
神経剤、オピオイドに対する海外の取り組み

研究分担者 大西 光雄(国立病院機構 大阪医療センター 救命救急センター 診療部長)

研究要旨:

化学テロに関して本邦においても何度も想定訓練がなされている。主としてサリンを想定した訓練となっている。サリンや VX、ノビチョクに代表される神経剤へ各国の準備は異なっており、米国食品医薬品局 (FDA) の承認するプラリドキシム (PAM) 以外の PAM より性能が良いとされている薬剤 (オビドキシムや HI-6) を考慮している国を複数認めた。しかし軍への配備であって市民への使用はなされておらず、臨床使用のための治験が進んでいない様子であった。エイジングが速やかなソマンに対応するための予防薬も考慮されていた。一方、2002 年のモスクワ劇場占拠事件で制圧に使用されたオピオイドの散布は、新しい化学テロの可能性を示すものであった。オピオイドに関しては、オピオイドクライシスが社会問題となっている米国では一般市民が OTC 薬品としてナロキソンの経鼻エアスプレーが使用できるようになっており、長時間作用を期待したナルメフェンの経鼻スプレーも処方薬として認可されていた。神経剤もオピオイドも縮瞳を呈することから米国ではこの2剤を鑑別するトキシドローームが周知されていた。

A. 研究目的

化学テロで想定される化学物質は、厚生労働科学研究成果データベース内の化学剤データベースを参考にすると、神経剤、びらん剤、血液剤、窒息剤、催涙剤、催吐剤、無力化剤、くしゃみ剤、新興化学剤に大分類され、神経剤の中にサリンがあり、新興化学剤としてフェンタニルやノビチョクが記載されている。本研究では、以下の2つの検討を主たる研究目的とする。

まず、サリンや VX、ノビチョクに代表される神経剤への各国の対応と抱える課題、これまでの研究からわかってきたことを調査すること。もう一つは、大量殺傷化学兵器として高いポテンシャルがあることが明らかとなっているオピオイドへの対応である。神経剤とオピオイドは共に化学テロに使用することが可能であり、被害者に縮瞳という共通した症状を有する特徴がある。正しくこの2系統の化学物質を鑑別し、可及的速やかに効果的な対応を開始しなければ死傷者が増えると考えられる。神経剤も致死性が高いが、オピオイ

ドもモスクワ占拠事件で使用されたのと同様の化学物質と投与方法が取られた場合、多くの死傷者(モスクワ劇場占拠事件では人質の16%が死亡したとされる)が発生する。化学物質が関連する事案であることを認識、候補物質を鑑別し、防護服を着た状況でも的確・速やかに薬剤を投与できるようにするための薬剤、投与方法を検討し、それらを実現するための課題を整理しなければならない。

B. 研究方法

海外で準備されている解毒薬や拮抗薬に関して調査し、その準備状況、開発された製品、想定されている課題を検討する。化学兵器等の研究発表の場である第18回 Medical Chemical Defense Conference (医学的化学物質防御会議: MCDC) がミュンヘンのドイツ連邦軍薬理学・毒物学研究所にて2023年6月28日~29日に開催されたので議論されていた知見や、研究者が過去に出席した神経剤に対する解毒薬で

ある HI-6 ワークショップ(2012 年 2 月 21 日～22 日、オタワ、カナダ)で得た知見に基づき、海外で研究が進んでいる解毒剤に関する情報を集積した。また、北米で社会問題となっているオピオイドクライシスに基づき、世界健康安全保障行動グループ(Global Health Security Action Group : GHSAG)の化学イベントワーキンググループ(Cheical Event Working Group : CEWG)によって、オピオイドの意図的放出による多数死傷者に対する公衆衛生と医療の備え(Public Health and Medical Preparedness for Mass Casualties from the Deliberate Release of Opioids)が 2023 年 5 月にまとめられた。それらに関する知見をアップデートすることを研究対象とした。

C. 研究結果

1. 神経剤に関するこれまでの知見

a. HI-6 ワークショップで得た知見

2012 年に開催された HI-6 ワークショップはカナダが主導する形で開催された。主たる目的は、

- HI-6 に関する知見の共有
 - HI-6 に関する研究データ
 - HI-6 に関する共同研究
- HI-6 の臨床使用(薬事承認)に求められる各国の必要事項
- HI-6 の製造・品質に求められる事項

であった。すなわち神経剤に対する解毒剤であるオキシム(oxime)としての HI-6 を臨床で一般市民にも使用可能にするために必要な手順を確認し、各国における今後の取り組みを検討することであった。神経剤の解毒剤としての HI-6 は臨床試験が困難であり、有機リン中毒への使用の症例報告が存在するものの使用例は少ないと言わざるを得ず、ワークショップを開催することになったようである。

参加国はカナダ、フランス、ドイツ、英国、オランダ、米国、チェコ、シンガポール、日本であり、日本以外は軍関係者の出席が多い印象であった。

まず、神経剤を使用された際の対応に関して議論された。その結果、各国の対応はかなり異なっていることが明らかとなった。神経剤が使用された、あるいは使用されることが予想される場合の兵士への予防と暴露時の対応、医療機関での対応の順に記載する。(各出席者の発言であり詳細を確認できる資料はなかった。)

- カナダ
予防:ピリドスチグミン内服
自己注射:アトロピン+HI-6、ジアゼパム
医療機関:アトロピン、PAM、ミダゾラム
- フランス
予防:ピリドスチグミン内服
自己注射:アトロピン+PAM+アビザフォン(avizafone)
医療機関:アトロピン、PAM、ジアゼパム、ミダゾラム、ケタミン)
- ドイツ
予防:言及なし
自己注射:アトロピン+オビドキシム
医療機関:アトロピン、オビドキシム
- 英国
予防:ピリドスチグミン内服
アトロピン+PAM+アビザフォン
医療機関:アトロピン、PAM、オビドキシム
- オランダ
予防:言及なし
自己注射:アトロピン+オビドキシム+アビザフォン

医療機関:アトロピン、オビドキシム、アビザフォン

- 米国
予防:ピリドスチグミン内服
自己注射:アトロピン+PAM、ジアゼパム
医療機関:アトロピン、PAM、ジアゼパム
- チェコ
予防:HI-6 貼付薬、PANPAL 内服 (PANPAL:benactzine と trihexylphenidyl、ピリドスチグミンの合剤錠)
自己注射:アトロピン+オビドキシム+ジアゼパムまたはアトロピン+HI-6+ジアゼパム
医療機関:MMB4、アトロピン、benactzine、HI-6、オビドキシム

とのことであった。チェコが HI-6 を含めて神経剤に対して使用可能とする薬剤が多く、カナダ、チェコ、スウェーデンでは HI-6 を兵士に配備しているとのことであった。

また、チェコは HI-6 自己注射キットを有しており、HI-6(750mg)とアトロピン(2mg)、ジアゼパム(10mg)が3つのチャンバーに装填されており、使用時に混和した上で筋注する。2011年に MULTIPEN HAD という名称で CHemProtect 社(チェコ)が発売した。米国の連邦補給システムにおける NSN(ナショナルストックナンバー)を有しており、6505160066376 が割り当てられている。

HI-6 に焦点が当てられている理由

現在、神経剤に対して有効であると考えられる物質は多数開発されているが、人に対する使用が考慮されている化学物質は現時点ではプラリドキシム(PAM)、オビドキシム、HI-6 の3つとされる。それぞれの有効性が検討されて

いるが、防護比(Protection Ratio)と呼ばれる数値で比較した場合、HI-6 の性能は高いとされている。防護比とは神経剤を 50%致死量(LD50)与えた動物が解毒剤を投与した場合にどの程度生存するかを示した数値であり、“化学物質を 50%致死量投与した上に解毒剤を投与”した際の生存数を“50%致死量を投与した”際の生存数で除した値となる。ワークショップでは過去の研究をもとに、タブン(GA)、サリン(GB)、ソマン(GD)、シクロサリン(GF)、VX、ロシア VX(VR)に対する防護比が示された。下記にそれぞれの神経剤に対する解毒薬の防護比を括弧内に示す。

GA: PAM(4.2)
オビドキシム(19)
HI-6(5.1)

GB: PAM(23)
オビドキシム(59)
HI-6(67)

GD: PAM(2.1)
オビドキシム(2.0)
HI-6(6.5)

GF: PAM(2.6)
オビドキシム(2.5)
HI-6(31)

VX: PAM(37)
オビドキシム(58)
HI-6(66)

VR: PAM(6.5)
オビドキシム(N/A)
HI-6(44)

これらのデータよりサリン(GB)はもとより多くの神経剤に対して HI-6 が良好な性能を示していることがわかる。HI-6 に焦点が当てられている理由である。しかしながら、この時点ではノビチヨクは話題に登っておらず、ノビチヨクに対する効果は示されなかった。ノビチヨク

も一つではなくいくつかの種類が存在することがわかっており、英国で A-234 と呼ばれるタイプが使用されたとされる。他に、A-230 や A-232 が文献で確認できるが、A-230 にメチル基が付いたものが A-232 であり、A-230 にエチル基がついたものが A-234 とされる。このノビチヨクに対する PAM、オビドキシム、HI-6 に対する性能は言及されていない。また、中国 VX である、CVX に対する性能も言及されていない。

また、HI-6 は防護比が高いが、HI-6 には二つの化合物があり、歴史的には HI-6 の 2 塩化物である HI-6 dichloride が最初に合成されていた。カナダにおいて HI-6 dichloride は 1975 年にドイツが北大西洋条約機構を通じてカナダに提供し、1988 年から 1994 年にかけて第一相臨床試験を行い、1994 年にカナダ軍へ HI-6 dichloride とアトロピンの 2 剤混合自己注射キットを配備していた。しかしながら、2 塩化物製造過程で使用されるビスクロロメチルエーテル (BCME) が世界で使用禁止となったため、2 塩化物の製造は終了することとなった。新たに、2006 年にジメタンスルホナート (DMS) の化合物 HI-6(DMS) の合成に成功し、2009 年に第一相臨床試験が終了、2010 年からカナダ軍には HI-6 (DMS) 自己注射キットが配備されることとなった。HI-6 (DMS) は 2 塩化物に比べて溶解度が高く液剤で安定している性質が示されている。先に述べた CHemProtect 社の MULTIPEN HAD も HI-6(DMS) が装填されている。

HI-6 の臨床使用に関しては、HI-6 dichloride での症例が多く、ワークショップ開催時には 76 症例が確認できるとされた。そのうち 75 症例が筋注投与であり、1 例のみ経静脈投与であった。

経静脈投与がまだ、十分に検討されておらず、動物における薬物動態の解明を始めているとのことであった。また VX やノビチヨクは経皮暴露であるが、経皮暴露の際の解毒薬の使用方法に関してはさらに検討しなければならないとのことであった。理由は、サリンのように吸入暴露した場合には血中濃度は速やかに上昇するが、経皮暴露の場合、神経剤の血中濃度の上昇は吸入に比べて緩徐であり除染しなければ吸収され続けるため、解毒薬の投与タイミングが問題となるためである。言い換えれば、暴露してすぐに解毒薬を投与しても血中濃度が上昇してくる頃には解毒薬の効果が落ちてしまっている可能性が示されていた。

予防薬に関して

神経剤に曝露する可能性のある場合に前もって予防薬を投与することが考慮されていた。実際に、湾岸戦争では神経剤であるソマン (GD) の影響を低下させるために、1 日量 90mg の臭化ピリドスチグミンが投与された。25 万から 30 万人の米兵に、5.1 万人の英兵に投与された。一方で、チェコでは CHemProtect 社が PANPAL なる製品で臭化ピリドスチグミンの錠剤 (PANPAL B)、及びベナクチジン塩酸塩 (副交感神経遮断薬) とトリヘキシフェニジル塩酸塩 (パーキンソン治療薬: 抗コリン作用を有する) の合剤 (PANPAL A) を内服することとされている。PANPAL も GD に対する薬剤として考えられており、効果は 15-30 分で認められ 8 時間継続するとされる。これは GD が GA や GB、VX に比べてアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が強く、エイジング半減期が非常に短い (約 2 分) ことから、曝露間も無くエイジングが生じ不可逆な状態になっており、自

己注射を行なっても間に合わないからと考えられる。GA の半減期は 40 時間以上、GB は約 5 時間、VX は 40 時間以上とされるため、曝露後の対応であっても自己注射の効果は期待できる。

経皮吸収型の HI-6 貼付薬 (TRANSANT) も神経剤に対する予防的使用のために開発されている。配備される国は限られていると考えられるが、兵士に対する使用を承認している。

b. ワークショップ後の動向

現在、神経剤に対する解毒薬で人に対して使用される薬剤は前術の PAM、オビドキシム、HI-6 から増えていない。このなかで PAM のみが米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の承認を受けている状況に変化はない。一方で、第 18 回 Medical Chemical Defense Conference (医学的化学物質防御会議: MCDC) では、新しく開発中である解毒剤 (オキシム) の効果や安定性、ノビチョコクへの各解毒剤の効果が検討されていたが、当然ながら動物実験での検討であり臨床使用での研究は確認できなかった。

現在の解毒剤では解決が難しい臨床上の課題は、まず各国での臨床使用が可能となるような臨床試験が進んでいないことが挙げられる。ワークショップ開催以降も HI-6 が軍に配備される国が増えたことは確認できず、また市民への使用に関する資料も確認できないことから進んでいないと考えられた。

薬理的な効果に関する課題は各オキシムが脳血液関門を通過しにくく、中枢神経症状を呈する場合の治療法とはならないことが挙げられる。中枢神経症状、すなわち痙攣に対してはベ

ンゾジアゼピン系の抗痙攣薬 (ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム) が使われるが、近年の研究では抑制性神経伝達系の作動薬、興奮性神経伝達系の拮抗薬、NMDA 拮抗薬のケタミンやガサイクリジン、テザンパネルといった抗グルタミン酸薬のような神経保護作用を持つ化合物などが候補となっている。

また、現場対応では除染が重要となるが、除染の際にウォッシュイン効果が生じる可能性に留意することが強調されている。ウォッシュイン効果とは 1985 年に Wester と Maibach によって報告されていた効果であるが、1993 年に Moody と Maibach によってこの名称が使われた。基本的には *in vitro* での研究により示された現象であるが、その原因に関してはさまざまな検討がなされている。一方、*in vitro* での研究を多数傷病者事案に対して考慮する必要があるかは十分に検討されていない。James らの 2022 年の文献によると、ウォッシュイン効果の原因に関して

- 角層の水和効果
 - 落屑、摩擦、温度のような物理的効果
 - 石鹸との相互作用や石鹸により皮膚に残留する化学物質による界面活性剤効果
 - 皮膚 pH の変化によって誘発される pH 効果
 - 物理化学的特性によって生じる物理化学的效果
 - *In vitro* のアーチファクト
- の観点から検討を行っている。

角質の水和効果とは、言い換えれば皮膚がふやけることによって化学物質を含有する水分を角質に蓄えたとの仮説に基づいている。物理的効果とは擦ることにより角質の表面が除去され皮

膚のバリア機能が損なわれ浸透しやすくなり、また擦ることによって血流が良くなり全身への吸収が増加する可能性にも届くものである。界面活性剤効果とは界面活性剤と化学物質が形成したミセルが角質の中に入り込み残留するとの仮説であり、pH 効果は酸または塩基により皮膚のバリア機能が損なわれることにもづいている。

水和効果において興味深い研究として、VX の皮膚曝露の際、ブタの実験では乾燥した皮膚とあらかじめ水で濡らした皮膚では無凶で濡らした皮膚の方が有意に VX の浸透を認めたことが挙げられる。

物理的効果に関して、石鹼水の流水で洗浄する場合に比して綿棒を用いて機械的に擦った洗浄ではウォッシュイン効果がより認められたとする報告があった。温度に関しては皮膚表面温度が低い場合は VX の浸透が低いことが示された。また、パラチオンの洗浄では暖かい石鹼水で汚染除去した場合、室温の汚染除去より化学物質の浸透が増加すると考えられた。

界面活性剤効果に関しては 2021 年に Thoros らが VX に関して、曝露 5 分後に石鹼水で除染した場合、除染なしの対照群と比べて石鹼水介入後の角質の VX の量が対照に比べて有意に減少したにも関わらず、累積浸透量が有意に多かったことを示している。ウォッシュイン効果があったとされる。

pH の効果に関する研究は殺虫剤を用いたものが挙げられているが、神経剤を用いたものは確認できなかった。

物理化学的特性に関しては、複数の研究が存在したが、興味深いものとしては化学物質が皮膚に付着した時点では浸透圧が高いため皮膚を脱水し、透過しにくくなった状態で体内への

吸収が進むが、洗浄すると薄まるため透過しやすくなるとする仮説である。

Thors らは 2020 年に VX を皮膚につけた合場合に比べて、VX を 2% 石鹼水で除染した場合、除染していない対照と比べて VX の浸透した累積量が有意に(ほぼ倍の量)多かったことが報告されていた。

最後の in vitro のアーチファクトに関しては、生体での実験と異なるための研究のリミテーションによってウォッシュイン効果が過大評価されている可能性に関する考察であるが、手についた農薬を洗浄する方法に関する研究など一部の研究を除きほぼ全てが in vitro の研究であり、神経剤を使った生体での研究は限られるため、今後も明確な見解を得ることは難しい可能性がある。

2. オピオイドに関するこれまでの知見

a. 大量殺傷兵器として使用された事件から学ぶこと

2002 年約 50 人の武装グループが観客約 800 名を人質にしてモスクワの劇場に立てこもった。三日目に劇場のエアコン通気口からガスが充満し、武装グループはガスマスクを準備していたが装着する前に意識を失い、自爆テロ用の起爆スイッチを押すこともできなかった。約 50 分後に急襲部隊がマスクなしに侵入し、大半のテロリストを 7 分で射殺し、3 名を拘束した。人質の 16%にあたる 129 名もこのガスにより死亡したとされる。これは北大西洋条約機構(NATO)の KD Raimann (ドイツ)の資料に記載されている。

現場の医療関係者にはオピオイドガスを使用したことを知らされておらず、縮瞳を呈していたことからレスキュー隊

は“神経剤が使用された”とアセスメントし報道にも流れた。

この事件で重要と考えられることは

- 大量殺傷兵器としてのオピオイドが存在する
- 縮腫を呈するために神経剤と誤認される

という2点が挙げられる。まず、前者に関して多数を無力化し、殺傷までしてしまっており救命のための現場活動としては可及的速やかにナロキソンを投与するしかないが、静脈内投与では迅速に投与することができず全く対応ができないことである。呼吸停止をきたしている可能性もあるが、舌根沈下など気道閉塞をきたしている可能性も高く、回復体位など迅速に気道閉塞を解除しナロキソンを投与する以外に対応方法するしかないのではなかろうか。

後者に関しては、心理学的バイアスが働きやすい状況が存在することが挙げられる。日本はサリン事件を経験しており、世界的にも紛争で神経剤が使われる(使われた)可能性が認められているためガスが原因で多数が影響を受けている場合、神経剤を想起しやすい。また、本邦の国民保護法第四十二条に基づく国民保護共同実働訓練において想定された状況は、原子力発電所や放射性物質に関連した事案、爆弾が使用された事案、化学剤が使用された事案がほぼ全てと考えるがサリン散布が常に想定されており、2002年にモスクワで使用されたようなオピオイドの散布は想定されていない。サリンが神経剤もオピオイドも縮腫をきたすためトキシドローームを理解した上で複数の症状から速やかに原因物質を想定しなければならない。治療に必要な薬剤が全く異なる上に時間との戦いとなるからである。

b. 米国のオピオイドクライシスと英国のノビチョコク事件

一方で、米国ではオピオイド中毒や過剰摂取による死亡が社会問題化して久しい。オピオイド過剰摂取が原因での死亡者数は2013年から急増し米国立衛生研究所(NIH)のサイトによると2022年は8万人程度となっている。すでに米国では2016年から薬物過剰摂取での死因の第一位となっており、他の薬剤による死亡を大きく引き離している。オピオイド過剰摂取への対応はナロキソン投与であるが、一般人が処方箋なしで経鼻投与や注射薬が手に入る様子である。検索する限りニューヨーク州ではナロキソン自己負担支援プログラム(N-CAP)が存在し自己負担額を気にせずにナロキソンが入手できるようになっている。米国疾病対策予防センター(CDC)が作成する“いのちを救うナロキソンで友人や家族を守ろう(Protect friends and family with lifesaving naloxone)”の映像では自宅から出かける際に鍵とスマートフォンを持っていくのと同様にナロキソンを持って行くことを推奨している。すなわち、ナロキソンは市民の誰でも使用できる状況になっていると考えることができる。そのような状況で2018年3月4日に英国ソールズベリーでノビチョコク事件が発生した。オピオイドクライシスに対してオピオイドの症状が叩き込まれている米国医療機関に、2018年8月に縮腫を呈し鑑別が必要な神経剤に関する注意喚起(オピオイドと比較したトキシドローーム、個人防護具、除染、治療法に関するリーフレット)がなされた。

c. オピオイド中毒に対する治療薬
(Opioid Overdose Reversal Medications: OORM)

オピオイド中毒に対する治療薬 (OORM)は日本ではナロキソンの静脈内投与であるが、米国は2023年3月に一般市民に対して経鼻投与のナロキソンスプレー(商品名:NARCAN)をOTC薬品として認め、無料提供を進めている。一般市民にとってナロキソンスプレーは明らかに使いやすいと考えられ、市民に対する説明もナロキソンスプレーを用いて行われている。また、注射薬のナロキソンは筋注、皮下注、静注のいずれの投与でも良いとされている。

また処方薬となるがナルメフェン(Nalmefene)をOORMとして2023年5月にFDAが承認している。これも経鼻スプレー製品でありOPVEE®との商品名で販売され、ナロキソンより半減期が長いことが利点とされる。日本ではナルメフェンはアルコール依存症、飲酒量低減薬として承認されているが、10mgの錠剤でありオピオイドを投与中あるいは依存症の患者に対しては禁忌とされる。離脱症状が増悪する可能性が示唆されており、これは米国においても注意の記載がある。形態はNARCAN®とほぼ同じであり、使用方法もほぼ同じであるが、対象年齢が12歳以上となっている。一方、NARCAN®は乳幼児を含む全ての年齢に投与可能とされている。

D. 考察

神経剤の治療薬に関して、FDAに承認されたPAM以外にオビドキシムやHI-6の使用が考慮されていた。HI-6はこの3剤の中で多くの神経剤に対して高い効果を示すことが期待されており、現時点ではチェコ、カナダ、スウェーデンの軍での使用が承認され、配備されているとのことであるが、臨床試験を行うことにより市民への使用を期待で

きるのではないかと考える。ミュンヘンで開催された第18回MCDCでもPAMに関する発表は少なく、オビドキシムやHI-6の効果、新しい神経剤に関する発表が多く、新しい薬剤開発の必要性が感じられた。中枢神経への影響をどう抑えるかといったことも、ジアゼパム等の精神作用のある薬を兵士に投与するとパフォーマンスが落ちてしまうこと、言い換えれば退避・避難などの行動が取りにくくなることも必要性につながっているのではないかと推測された。テロ等への対応においても、すでに症状が出ている場合はパフォーマンスが落ちているので避難することが困難になる可能性がある。地面に倒れていること自体が空気より重い神経剤を吸入し続けるリスクに晒されるため、できるだけ効果があり、持続性の高い薬剤を使用し、その場から離れることができる能力を維持することも求められよう。一方で、調布薬や予防薬に関して、レベルAやBの防護服を装着して対応するとしても、救助者の安全性を高める可能性が期待できるのではないだろうか。倫理的課題などハードルがあるものの汚染範囲が広い場合や範囲を特定するのが困難な場合など考慮できるのではないだろうか。また、エイジングの早いソマンへの対応はこれまで考慮されたことがないと思われるが、あらゆる状況を想定しておくことは重要である。

オピオイドへの対応はすでに述べたが、これまでの国内の事件、訓練がすべて神経剤であるため縮瞳を見ると神経剤を想起してしまう可能性があること、拮抗薬のナロキソンは経静脈投与であり大量殺傷兵器としてのオピオイドが散布された場合に全く間に合わないであろうことが懸念される。特にレベルAやBの防護服を装備して経静脈投与することはいかに練習したとしても経鼻スプレー投与に叶はずがなく、多数傷病者対応において必ず必要となる薬剤投与方法であろう。米国において一般市民がナロ

キシソンの経鼻スプレーを OTC 薬品として使用できるようになったのが 2023 年 3 月であり、一般市民の使用による知見が集積されていくものとする。本邦においてもまずは医療機関で経鼻スプレーとしてのナロキソンを使用するための薬剤の承認を含む課題を整理する必要がある。またトキシドローンを理解したオピオイドと神経剤(有機リン)の速やかな鑑別が求められると考える。

E. 結論

化学テロへ対応するための薬剤の現状を神経剤とオピオイドに関して検討した。神経剤とオピオイドは共に大量傷病者を発生した事件が存在し、神経剤は新しい化学物質が開発されている。ともに縮瞳を伴うため鑑別が必要であり、神経剤に対しては予防的な薬剤、3 種類のオキシム (PAM、オピドキシム、HI-6) が人に使用可能とされているが、PAM 以外は一般市民に使用できるだけの知見が揃っていない状況は 10 年以上前の HI-6 ワークショップが開催された頃と変わらなかった。一方、オピオイドは米国のオピオイドクライシスに対応するため現在では一般市民がナロキソンを投与できる状況になっていた。長期作用型のナルメフェンの経鼻スプレーも存在しており、オピオイド中毒への対応が変化していた。オピオイドが化学テロの薬剤として存在する以上、日本においてもナロキソンの経鼻薬の承認、導入が望まれると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 大西光雄:【トキシドローン真実はいつもひとつ!!か!?】トキシドローンの応用 ICT を利用したトキシドローンの活用「救急医学」47(4):465-471、へるす出版、2023 年 4 月

- 大西光雄:【細菌だけじゃないクリニックで注意すべき食中毒】化学物質・薬品化学物質の添加・混入による食中毒。「小児科」、64 巻 12 号
Page1284-1291、金原出版、2023 年 12 月

2. 学会発表

- 大西光雄、曾我部拓、石田健一郎、吉川吉暁、下野圭一郎、小島将裕、田中太助、小川晴香:化学物質汚染傷病者対応を目的とした強制排気システムを有する初療空間の構築。第 45 回 日本中毒学会総会・学術集会、さいたま、2023 年 7 月 15 日
- 上野由貴、井後星哉、平井優実、祝洗太朗、飯沼公英、小島将裕、曾我部拓、石田健一郎、大西光雄、吉野宗宏:中毒診療における多職種連携を更に進めるには救急初療で薬物情報提供を行う中毒担当薬剤師の導入。第 45 回日本中毒学会総会・学術集会、さいたま、2023 年 7 月 15 日
- 石田健一郎、吉川吉暁、寺尾紀昭、飯沼公英、草深進、山本幸伸、黒田愛美、大西光雄:従来型」BCP から「オールハザード型」BCP への進化の提言-コロナ禍での BCP の改訂や災害訓練を経て-。第 77 回国立病院総合医学会、広島、2023 年 10 月 21 日
- 大西光雄 ”爆傷など特殊事案を知る・・・新しい連携、深化した連携で対応するために” 第 172 回近畿救急医学研究会救急隊部会 講演 なら 1000 年会館 奈良 2023 年 5 月 26 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

- Charatan F, Nerve gas antidote a possible cause of Gulf war illness. BMJ 1999, 319, 1154
- James T et al. The wash-in effect and its significance for mass casualty decontamination. Journal of Toxicology and Environmental Health 2022, 25, 113-134
- Rescuers ‘probably used nerve gas’ The Age 10月29日 2002年
<https://www.theage.com.au/world/rescuers-probably-used-nerve-gas-20021029-gduqij.html>
(最終アクセス 2024年4月20日)
- Medical aspects of Moscow theatre hostage incident. RTO Technical Report TR-HFM-073 The Human Effects of Non-Lethal Technologies. Annex M 2006
- NIH Protect friends and family with lifesaving naloxone.
<https://www.youtube.com/watch?v=xnJ814OsZJo> (最終アクセス 2024年4月20日)
- 米国健康福祉省、米国運輸省、米国国土安全保障省 Nerve agent information for emergency medical services and hospitals. 2018年8月



chemprotect, a.s., a cukrovarnická 62, 162 00 praha 6
t +420 234 760 279 f +420 235 311 049
w www.chemprotect.eu

Three-chamber autoinjector MULTIPEN HAD

The autoinjector is a part of regular health equipment of each soldier, used for first aid in the form of selfapplication or mutual application. It is used for one time intramuscular application of the antidote matter in the field against nerve paralytical poison materials of type **G and V**.

Development of the three-chambered autoinjector

- 1st chamber** HI-6 DMS(AChE reactivator)
- 2nd chamber** anticholinergic drug (atropin)
- 3rd chamber** anticonvulsive drug (diazepam)

Technical data

Autoinjector length:	175 mm
Maximum autoinjector diameter:	29 mm
Bullet length (filled with the antidote):	92 mm
Maximum bullet diameter:	17 mm
Autoinjector weight:	77 g
Needle Length	22 mm
Application time:	10 s

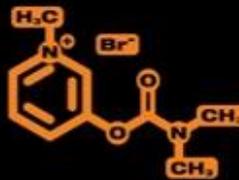
CHemProtect 社(チェコ)の HI-6 を含有する自己注射キット(MULTIPEN HAD)のリーフレットより(仕様)



chemprotect, a.s., a cukrovarnická 62, 162 00 praha 6
t +420 234 760 279 f +420 235 311 049
w www.chemprotect.eu



CHemProtect 社(チェコ)の HI-6 を含有する自己注射キット(MULTIPEN HAD)のリーフレットより(外観)



panpal



**chem
protect**

english / prophylactic antidote panpal

- long-lasting prevention against nerve agents
- prevention against failure of individual protection (protection clothing, mask etc)
- easy to apply (peroral tablets)
- used by Czech and Slovak Armed Forces (NATO countries)
- minimal side effects

Indication:
It serves for preventive administration in the case of increased risk of nerve agent exposure. It decreases the intensity of intoxication symptoms and improves the overall results of the poisoning treatment. It is aimed at people who can be exposed to nerve agents by imminent danger, especially by soman. It is also aimed at people who are sent to places contaminated by nerve agents. This prophylactic is meant to increase the protection of people in case of failure of other individual means of protection. It takes effect in 15 - 30 min, and its effect lasts for 8 hours.

Description:
The antidote is supplied in two jars containing the following tablets:

- **Jar 1 – PANPAL A** (white cylindrical tablet with a division line; active substance:



- Benactyzine hydrochloride, Trihexyphenidyle hydrochloride).
- **Jar 2 – PANPAL B** (brown lenticular film coated tablet; active substance: Pyridostigmine bromide).

Dosage:
The tablets are administered together, every time one tablet A and one tablet B. The dose can be repeated after 24 hours at the earliest.

Package: 60 tablets (30A + 30B).

Distributor for CZ:
Chemprotect a.s., Cukrovárnická 62, 162 00 Prague 6, Czech Republic
tel.: +420 234 760 279-80
rtti@chemprotect.eu, www.chemprotect.eu

Disclaimer:
This printed matter is for informative purposes only. It does not serve as instruction for use.
More info at www.chemprotect.eu.

français / l'antidote prophylactique panpal

- la protection de long durée avant les effets des neurotoxiques de guerre
- la prévention en échouant les agents de la protection individuelle (la tenue, le masque et ainsi de suite)
- l'application simple (les comprimés par voie buccale)
- utilisé aux Armées tchèques et slovaques (les états de F.O.T.A.N.)
- les effets minimaux indésirables

Indication:
Il sert à l'administration préventive avant l'exposition prévue des neurotoxiques de guerre. Il diminue l'intensité des symptômes d'intoxications et il améliore les résultats totales du guérison d'intoxications. Il est désigné pour les personnes au danger pendant d'atteinte des neurotoxiques de guerre, notamment par soman et pour les personnes qui ont été diffusés aux lieux contaminés par les neurotoxiques de guerre à l'augmentation de ses protections au cas de la défaillance d'agents utilisés de la protection individuelle. Le début d'action est pendant de 15 à 30 min, l'effet dure 8 heures.

Description:
L'antidote est fournie aux deux godets contenant les produits:

- **PANPAL A** (le comprimé blanc cylindrique au trait de division, les substances efficaces: Benactyziini hydrochloridum, Trihexyphenidyl hydrochloridum).
- **PANPAL B** (le comprimé brun lenticulaire, la substance efficace: Pyridostigmini bromidum).

Dosage:
Les comprimés se dosent ensemble, toujours un comprimé PANPAL A et un comprimé PANPAL B. La Reprise de la dose il est possible d'abord en 24 heures.

Emballage: Aux comprimés de 30p.

Distributeur pour CZ:
Chemprotect a.s., Cukrovárnická 62, 162 00 Praha 6, La République Tchèque,
tel.: +420 234 760 279-80
rtti@chemprotect.eu, www.chemprotect.eu

ソマン (GD) のようにエイジングが早い神経剤に対応するための HI-6 含有予防薬 (PANPAL) のリーフレット (錠剤 A と B を内服) CHemProtect 社のサイトより



Obrazek 7. Profylaktika PANPAL a TRANSANT. Převzato z BAJGAR, Jiří. sciencedirect.com [online]. [cit. 26.4.2019]. Dostupný na WWW: <https://www.sciencedirect.com/book/9780124160477/nerve-agents-poisoning-and-its-treatment-in-schematic-figures-and-tables>

ソマン (GD) に対する予防薬 PANPAL (左) と同目的に使用される HI-6 を含有する貼付薬 TRANSANT (右) Svobodova B et al. Prophylactic agents in the management of organophosphorus intoxication. Mil.Med.Sci.Lett. 2019, 88, 121-133

NARCAN®

Naloxone HCl Nasal Spray 4 mg

Emergency Treatment of Opioid Overdose

Important

- For Use in the nose only
- Do not test nasal spray device before use
- 1 nasal spray device contains 1 dose of medicine
- Each device sprays 1 time only

EMERGENT

For opioid emergencies, call 911. For questions on NARCAN® Nasal Spray, call 1-844-4NARCAN (1-844-462-7226) or go to www.narcan.com.
© 2023 Emergent Devices Inc. All rights reserved. NARCAN® is a registered trademark of Emergent Operations Ireland Limited, which is a subsidiary of Emergent BioSolutions Inc.

DIRECTIONS

1. CHECK

WAKE UP

▶ **Step 1: CHECK** if you suspect an overdose

 - **CHECK** for a suspected overdose: the person will not wake up or is very sleepy or not breathing well
 - » yell "Wake up!"
 - » shake the person gently
 - » if the person is not awake, go to Step 2
2. GIVE

NOSTRIL

▶ **Step 2: GIVE 1st dose in the nose**

 - **HOLD** the nasal spray device with your thumb on the bottom of the plunger
 - **INSERT** the nozzle into either **NOSTRIL**
 - **PRESS** the plunger firmly to give the 1st dose
 - 1 nasal spray device contains 1 dose
3. CALL

911

▶ **Step 3: CALL**

 - **CALL 911** immediately after giving the 1st dose
4. WATCH

2-3 minutes

▶ **Step 4: WATCH & GIVE**

 - **WAIT** 2-3 minutes after the 1st dose to give the medicine time to work
 - if the person **wakes up**: Go to Step 5
 - if the person does **not wake up**:
 - » **CONTINUE TO GIVE** doses every 2-3 minutes until the person wakes up
 - » it is safe to keep giving doses
5. STAY

911

▶ **Step 5: STAY**

 - **STAY** until ambulance arrives: even if the person wakes up
 - **GIVE** another dose if the person becomes very sleepy again
 - You may need to give all the doses in the pack

ナロキソンの経鼻スプレー製品である NARCAN® のリーフレットより。投与量は一回当たり 4mg であり日本での経静脈投与量 2mg とは異なる。

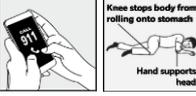


OPVEE®のサイトより

QUICK START GUIDE

Use OPVEE®(nalmeferene) Nasal Spray for known or suspected opioid overdose in adults and children 12 years of age and older.

<ul style="list-style-type: none"> • Important: OPVEE® Nasal Spray is for use in the nose only • Do not remove or test OPVEE® Nasal Spray before use 	<ul style="list-style-type: none"> • Each OPVEE® Nasal Spray has 1 dose and cannot be reused • You do not need to prime OPVEE® Nasal Spray
---	--

<p>1. Check for response</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Shout "wake up" and shake the person gently • If there is no response, slow breathing, or no breathing, lay the person flat on their back
<p>2. Prepare</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Remove OPVEE® Nasal Spray from the box • Peel off the back from the top corner to open the OPVEE® Nasal Spray blister • Hold the OPVEE® Nasal Spray with your fingers on both sides of the nozzle and your thumb on the white plunger • Do not press the plunger yet
<p>3. Give a dose in the nose</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Provide support behind the neck with your hand and tilt the person's head back • Gently insert the nozzle into one nostril until your fingers on either side of the nozzle are against the bottom of the person's nose • Push the plunger firmly all the way down until it stops to give a dose
<p>4. Call 911 and place person on their side</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Call 911 or get emergency medical help right away • Move the person on their side (recovery position) • Stay with the person until medical help arrives
<p>5. Watch and give another dose</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Wait 2 to 5 minutes to see if the person wakes up • If the person does not wake up: <ul style="list-style-type: none"> - Get a new OPVEE® Nasal Spray from the box - Give another dose in the other nostril - If more OPVEE® Nasal Sprays are available, repeat Steps 1 through 3 every 2 to 5 minutes, alternating nostrils, until the person wakes up or medical help arrives



OPVEE® is a registered trademark of Indivior Inc.
INDIVIOR® is a registered trademark of Indivior UK Limited.
© 2023 Indivior UK Limited. All Rights Reserved.
P-OPVUS00016



OPVEE®の使用方法