

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)  
総括研究報告書

「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」

研究代表者 若井聡智

(国立病院機構本部・DMAT 事務局・次長)

研究要旨

厚生労働省は化学テロの脅威に備えるべく化学テロで使用が懸念される物質に対する解毒剤備蓄を平成 24 年度厚生労働科学特別研究事業「化学テロ等健康危機事態における医薬品備蓄及び配送に関する検討」などを踏まえて平成 26 年度補正予算を皮切りに、「化学災害・テロ対応医薬品備蓄等事業」として実施してきた。また、令和元年度厚生労働科学特別研究事業「2020 年オリンピック・パラリンピック東京大会等に向けた包括的な CBRNE テロ対応能力構築のための研究」においては、医師・看護師以外の救助者が神経解毒剤自動注射器を使用できる体制等が整理された。

しかし、当該備蓄医薬品は必要性が高い一方で、多くの場合は未使用のまま廃棄されることとなる。使用期限が切れると回収・廃棄が必要となるが、一定程度備蓄量が増加した現在においては回収・廃棄のコストも増大し、備蓄量を増やすと回収・廃棄のコストも増えるため購入予算が十分に確保できない懸念がある。

本研究においては、必要な薬剤のうち、平時にも医療機関で一定程度使用される薬剤を検討する。つまり、日常の臨床現場で使用する薬剤は、各医療機関で使用した分を買い足して、常に一定程度備蓄している状態にするという、いわゆるランニングストックとできるものを検討し、削減・圧縮できた予算は、平時には稀にしか使用されないが、化学テロ等対策としては不可欠な薬剤の購入等に重点化することが可能かを検討する。また、神経解毒剤自動注射器の耐用年数等について研究し、使用期間の延長を含め、備蓄の在り方について検討を進めることで、運用の適正化につなげる。

《各分担研究概要》

● ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究

医療機関における化学テロ発生時に必要な薬剤を選定したのち、それらの薬剤の備蓄・使用状況を把握するためのアンケートの項目を検討し、アンケートを作成した。全国 765 災害拠点病院と同病院への医薬品供給を担う約 300 の医薬品卸業者にアンケート調査を実施し、医療機関における選定した化学テロ発生時に必要な薬剤の備蓄・使用状況を把握した。ランニングストックが可能な薬剤の条件を検討し、アンケートの結果からランニングストック化が可能な薬剤を選定した。加えてこれら解毒剤の加速度試験の結果を調査し、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も検討した。

● 神経解毒剤自動注射器の適正な運用方法を明らかにする研究

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 (オピドキシムや 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つ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 薬品としてナロキシ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ンドロームが周知されていた。

また、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。

#### 研究代表者

若井聡智 国立病院機構本部・DMAT 事務局・次長

#### 研究分担者

江川 孝 福岡大学・薬学部・教授

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・救命救急センター長

矢嶋祐一 国立病院機構本部・DMAT 事務局・災害医療課長

#### A. 研究目的

わが国を取り巻く国際情勢は、ウクライナ情勢をはじめとして不安定さを増しており、大阪・関西万博などの国際イベントも控え、化学・生物・放射線・核・爆発物等を用いたテロ(以下、CBRNE テロ)発生の蓋然性は高まると予想される。

厚生労働省としては特に化学テロの脅威に備えるべく化学テロで使用が懸念される物質に対する解毒剤備蓄を平成 24 年度厚生労働科学特別研究事業「化学テロ等健康危機事態における医薬品備蓄及び配送に関する検討」などを踏まえて平成 26 年度補正予算を皮切りに、「化学災害・テロ対応医薬品備蓄等事業」として実施してきた。また、令和元年度厚生労働科学特別研究事業「2020 年オリンピック・パラリンピック東京大会等に向けた包括的な CBRNE テロ対応能力構築のための研究」においては、医師・看護師以外の救助者が神経解毒剤自動注射器を使用できる体制等が整理された。

しかし、当該備蓄医薬品は必要性が高い一方で、多くの場合は未使用のまま廃棄される

こととなる。使用期限が切れると回収・廃棄が必要となるが、一定程度備蓄量が増加した現在においては回収・廃棄のコストも増大し、備蓄量を増やすと回収・廃棄のコストも増えるため購入予算が十分に確保できない懸念がある。

本研究においては、必要な薬剤のうち、平時にも医療機関で一定程度使用される薬剤を検討する。つまり、日常の臨床現場で使用する薬剤は、各医療機関で使用した分を買い足して、常に一定程度備蓄している状態にするという、いわゆるランニングストックとできるものを検討し、削減・圧縮できた予算は、平時には稀にしか使用されないが、化学テロ等対策としては不可欠な薬剤の購入等に重点化することが可能かを検討する。また、神経解毒剤自動注射器の耐用年数等について研究し、使用期間の延長を含め、備蓄の在り方について検討を進めることで、運用の適正化につなげることも目的とする。

## B. 研究方法

### ●ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究

- ◇ ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究: 若井聡智 研究代表者、矢嶋祐一 研究分担者、江川 孝 研究分担者

全国 765 災害拠点病院と同病院への医薬品供給を担う約 300 の医薬品卸業者に厚生労働省所管部局の協力も得ながら、アンケート調査を実施する。その結果として、医療機関における化学テロ発生時に必要な薬剤の備蓄・使用状況を把握する。

アンケート対象とした薬剤は、平成 21-23 年度厚生労働化学研究「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」で取り上げられた化学テロ等健康危機事態において備蓄を要する解毒剤に基づいたものとした。

アンケート項目は、医療機関に対しては「下記の薬剤について、アンケート回答時点でどの程度のストックを貴院内で保有されていますか。」「下記の薬剤について、過去 1 年間で使用期限切れにより廃棄もしくは卸に返品となった量をご回答ください。」「下記の薬剤について、過去 1 年間で使用した数量をご回答ください。」「下記の薬剤について、今後 1 年間で使用されず使用期限が切れることが見込まれる薬剤は現在のストックのうち、どの程度になりますか。」の計 4 問、医薬品卸業者に対しては「添付のエクセルに記載のある薬剤について、1 月末時点の、御社内での販売包装単位で御記載ください。」「添付のエクセルに記載のある薬剤について、過去 1 年間で使用期限切れ等

により廃棄となった量を、確認できる範囲で御記載ください。」「添付のエクセルに記載のある薬剤について、過去 1 年間で医療機関に卸した数量を確認できる範囲で御記載ください。」の計 3 問を研究班として検討したうえで発出し、回収・結果分析を行った。

(倫理面への配慮)

情報的に保秘事項も多い研究であるため、厚生労働省担当課等にも適切に判断を仰ぎながら行った。

### ●神経解毒剤自動注射器の適正な運用方法を明らかにする研究

- ◇ 神経剤、オピオイドに対する海外の取り組み: 大西 光雄 研究分担者

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 (Chemical Event Working Group : CEWG) がオピオイドの意図

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。

◇ 解毒剤の使用期限予測に関する研究  
研究: 江川 孝 研究分担者

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 J/(K・mol)、温度 [ T ] = 273K、活性化エネルギー [ E ] = 92466.4 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、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

●ランニングストック化が可能な化学テロ発生

時に必要な薬剤に関する研究

◇ ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究  
研究: 若井聡智 研究代表者、矢嶋祐一 研究分担者、江川 孝 研究分担者

まず、前提として、ランニングストックに適した薬剤とは何か、という一般論から研究班内での議論を行い、大きく下記の5点であることを整理した。具体的には、

- 1) 長期保存が可能なもの: 薬剤が長期間にわたって品質を維持できること。有効期限が長く、温度や湿度に強いもの。
- 2) 適応が広いこと: 様々な病状に対応可能な、用途が広い薬剤
- 3) 安定供給が見込めるもの: 生産中止や供給不安が少ない、一般的に広く使用されている薬剤。
- 4) 利用頻度が高いもの: 日常的によく使われる薬剤を中心に備蓄することで、定期的な入れ替えが容易になり、薬剤の有効期限切れを防ぐことができると考える。
- 5) 管理が容易なもの: 特別な保管条件が不要で、簡単に管理できる薬剤(備蓄に特別の準備ができること)

そのうえで、回収できたアンケート結果を分析していった。

災害拠点病院: 386 病院

医薬品卸: 39 業者

からの回答を得た。

分析条件としては、下記のとおりとした。

- 75%Tile 値が0の薬剤については、十分なストック・流通とは言えないと評価する。

- ストックにおいて Median が0の薬剤については、上記3)の条件に該当しないと仮に仮定する。
- 流通において、Median が0の薬剤については、上記4)の条件に該当しないと仮に仮定する
- 平均値と中央値で乖離のあるケースがほとんどであり、各医療機関・各社によってぶれが大きいことは確認できたが、今回は外れ値も含めて評価することとする

**【災害拠点病院】**

＜問1＞ 下記の薬剤について、アンケート回答時点での程度のストックを貴院内で保有されていますか→「回答時点での医療機関としてのストック数」

とした場合、検討に該当する薬剤は、

1. アトロピン製剤
  2. パム静注
  3. ジアゼパム製剤
- のみ。

これらの平均値、四分位表を下記に示す。

代表的薬剤	Average	Median	25%	75%	Max	Min
アトロピン	188	60	30	122	5,000	0
パム静注	106	10	5	25	3,600	0
ジアゼパム	83	50	28	89	1,000	0

＜問3＞

下記の薬剤について、過去1年間で使用した数量をご回答ください。

→「過去一年間の医療機関としての使用量」

検討に該当する薬剤としては、

1. アトロピン製剤
  2. ジアゼパム製剤
- のみ

代表的薬剤	Average	Median	25%	75%	Max	Min
アトロピン	547	60	37.75	431.5	68,947	0
ジアゼパム	368	210	70	424	24,788	0

問2で評価しているデッドストック歴(今後想定されるデッドストック量)に関しては、アトロピン製剤とパム静注が中央値、75%Tile 値ともに0以上とデッドストックが多い状況であった。(問4で評価している今度想定されるデッドストック量としてはいずれも該当なし)

問2: 下記の薬剤について、過去1年間で使用期限切れにより廃棄もしくは卸に返品となった量をご回答ください。→「過去一年間のデッドストック」

代表的薬剤	Average	Median	25%	75%	Max	Min
アトロピン硫酸	101	2	0	15	14,000	0

パム静注	31	10	5	25	3,600	0
------	----	----	---	----	-------	---

アトロピンについては、使用頻度も多いことから、一定程度のデッドストックとなることを各医療機関が許容していることが推測される。

パム静注については研究班内での意見交換では、おそらく我が国の化学テロという観点で、サリンは避けてはとおることができない事例であり、各医療機関も一定のデッドストックを許容する考えがあるのではないか、という意見があった。

**【医薬品卸業者】**

<問1>

左の薬剤について、1月末時点の、貴社内での  
ストック量を販売包装単位で記載してください。

→「回答時点での卸としてのストック数」

検討に該当する薬剤は以下の通り。

1, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES  
ファーマ)(10 管)

2, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES  
ファーマ)(50 管)

3, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「フソー」(扶桑薬品)  
(10 管)

4, アトロピン注 0.05%シリンジ「テルモ」(10 管)

5, パム静注 500mg(住友ファーマ)(5管)

6, ジアゼパム注射液 10mg「NIG」(日医工岐阜工  
場)(10 管)

7, セルシン注射液 5mg(武田テバ薬品)(10 管)

8, セルシン注射液 10mg(武田テバ薬品)(10 管)

9, ホリゾン注射液 10mg(丸石製薬)(10 管)

10, バル筋注 100mg「AFP」(アルフレッサファ  
ーマ)(10 管)

11, メタルカプターゼカプセル 100mg(大正製薬)  
(100CP)

12, メタルカプターゼカプセル 200mg(大正製薬)  
(100CP)

それぞれについての平均値、四分位値を示す。

薬品名		Aver age	Med ian	25 %	75 %	MIN	MA X
アトロピン硫 酸塩注 0.5mg「タナ ベ」(ニプロ ESファーマ)	10 管	64	16	1	42	0	531
アトロピン硫 酸塩注 0.6mg「タナ ベ」(ニプロ	50 管	16	4	0	13	0	107

ESファーマ)							
アトロピン硫 酸塩注 0.5mg「フソ ー」(扶桑薬 品)	10 管	21	4	0	17	0	136
アトロピン注 0.05%シリ ンジ「テル モ」	10 管	64	24	0	67	0	403
パム静注 500mg (住友ファ ーマ)	5 管	62	7	0	43	0	885
ジアゼパム 注射液 10mg「NIG」 (日医工岐 阜工場)	10 管	13	3	0	14	0	96
セルシン注 射液 5mg (武田テバ 薬品)	10 管	78	18	0	90	0	693
セルシン注 射液 10mg(武田 テバ薬品)	10 管	103	23	0	11 6	0	1,1 95
ホリゾン注 射液 10m(丸石製 薬)	10 管	98	14	3	66	0	683
バル筋注 100mg 「AFP」(アル フレッサファ ーマ)	10 管	4	1	0	3	0	59
メタルカプ タ	100	30	3	0	31	0	288

一ゼカプセル 100mg(大正製薬)	カ プ セ ル						
メタルカプターゼカプセル 200mg(大正製薬)	100 カ プ セ ル	5	1	0	6	0	35

- 14, メタルカプターゼカプセル 50mg(大正製薬)  
(100CP)
- 15, メタルカプターゼカプセル 100mg(大正製薬)  
(100CP)
- 16, メタルカプターゼカプセル 200mg(大正製薬)  
(100CP)
- 17, メチレンブルー 静注 50mg「第一三共」(1瓶)

それぞれについての平均値、四分位値を示す

<問3>

左の薬剤について、過去1年間で医療機関に卸した数量を確認できる範囲で記載してください。

→「過去一年間の卸としての流通量」

検討に該当する薬剤は下記の通り

- 1, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES ファーマ)(10 管)
- 2, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES ファーマ)(50 管)
- 3, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「フソー」(扶桑薬品)(10 管)
- 4, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「フソー」(扶桑薬品)(50 管)
- 5, アトロピン注 0.05%シリンジ「テルモ」(10 管)
- 6, パム静注 500mg(住友ファーマ)(5管)
- 7, ジアゼパム注射液5mg「NIG」(日医工岐阜工場)(10 管)
- 8, ジアゼパム注射液 10mg「NIG」(日医工岐阜工場)(10 管)
- 9, セルシン注射液 5mg(武田テバ薬品)(10 管)
- 10, セルシン注射液 10mg(武田テバ薬品)(10 管)
- 11, ホリゾン注射液 10mg(丸石製薬)(10 管)
- 12, シアノキット注射用 5g セット(メルクバイオフファーマ)(1瓶)
- 13, バル筋注 100mg「AFP」(アルフレッサファーマ)(10 管)

薬品名		Av era ge n	M ed ia n	2 5 %	75 %	M I N	M A X
アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニブ ロ ES ファーマ)	10 管	1,0 95	19 8	6 7. 5	84 1. 5	0 4 2	7 4 9
アトロピン硫酸塩注 0.6mg「タナベ」(ニブ ロ ES ファーマ)	50 管	37 4	56	4. 5	17 1	0 0 0	6 0 0
アトロピン硫酸塩注 0.5mg「フソー」(扶桑 薬品)	10 管	40 5	90	2. 7 5	27 9. 5	0 6 3	2 6 0
アトロピン硫酸塩注 0.6mg「フソー」(扶桑 薬品)	50 管	18 9	13 .5	0	11 1. 5	0 2 0	3 2 0
アトロピン注0.05%シ リンジ「テルモ」	10 管	1,1 60	27 6	1 7	96 4. 5	0 9 8	8 9 8
パム静注 500mg (住友ファーマ)	5 管	24 5	45 .5	5. 2 5	14 5. 75	0 2 0	2 2 0
ジアゼパム注射液 5mg「NIG」(日医工岐 阜工場)	10 管	21 2	41	0	24 1. 75	0 2 2	2 2 4

ジアゼパム注射液 10mg「NIG」(日医工 岐阜工場)	10 管	19 2	34	0	21 0. 5	0 3 1	1 3 2
セルシン注射液 5mg(武田テバ薬品)	10 管	1,7 57	42 6. 5	3 1. 2 5	16 85 .7 5	0 1 1 2 5	1 5 1 2 5
セルシン注射液 10mg(武田テバ薬品)	10 管	2,0 05	66 0. 5	2 0. 7 5	16 38 .2 5	0 7 0 3	1 7 0 3
セルシン注射液 10mg(武田テバ薬品)	10 管	2,0 05	66 0. 5	2 0. 7 5	16 38 .2 5	0 7 0 3	1 7 0 3
ホリゾン注射液 10mg(丸石製薬)	10 管	1,5 67	31 0	4 9. 2 5	10 11 .2 5	0 0 1 5	1 0 1 5
シアノキッド注射用5g セット (メルクバイオフィー マ)	1 瓶	8	1. 5	0	6 0	0 4 6	4 6
バル筋注 100mg 「AFP」 (アルフレッサファー マ)	10 管	17	2	0	14 .2 5	0 0 0	1 4 0
メタルカプターゼカ プセル 50mg(大正製 薬)	100 カプ セル	72	7	0	67 .2 5	0 0 8	4 6 8
メタルカプターゼカ プセル 100mg(大正 製薬)	100 カプ セル	87 3	11 7	4. 2 5	40 2 2	0 0 4	1 2 4
メタルカプターゼカ プセル 200mg(大正	100 カプ	13 7	19 .5	0	57 .2	0 1 9	1 9

製薬)	セル				5		0
メチレンブルー静注 50mg「第一三共」(第 一三共)	1管	8	1. 5	0	5. 75	0	9 5

以上より、卸の観点で、「ストック」「流通」いずれの観点からも、国家備蓄薬としてランニングストックとするに適した薬剤としては、

- 1, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES ファーマ)(10 管)
  - 2, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「タナベ」(ニプロ ES ファーマ)(50 管)
  - 3, アトロピン硫酸塩注 0.5mg「フソー」(扶桑薬品)(10 管)
  - 4, アトロピン注 0.05%シリンジ「テルモ」(10 管)
  - 5, パム静注 500mg(住友ファーマ)(5管)
  - 6, ジアゼパム注射液 10mg「NIG」(日医工岐阜工場)(10 管)
  - 7, セルシン注射液 5mg(武田テバ薬品)(10 管)
  - 8, セルシン注射液 10mg(武田テバ薬品)(10 管)
  - 9, ホリゾン注射液 10mg(丸石製薬)(10 管)
  - 10, バル筋注 100mg「AFP」(アルフレッサファーマ)(10 管)
  - 11, メタルカプターゼカプセル 100mg(大正製薬)(100CP)
  - 12, メタルカプターゼカプセル 200mg(大正製薬)(100CP)
- が上げられる。

なお、デッドストックとなっているかどうかを評価する、問2に関しては、「パム静注 500mg(住友ファーマ)(5管)」のみが

Average	Median	25%	75%	MIN	MAX
15	4	0	18	0	109

となっており、中央値、75%Tile 値ともに0以上とデッドストックが多い状況であった。

また、一方で、ランニングストックに適さないと考えられるシアノキットやメチレンブルーについても検討を行った。

#### ・シアノキット

成分としては、ビタミン B12 製剤と同一であることから、院内で使用されているビタミン B12 製剤の流用でも対応可能かを検討したが、結果的に、通常のビタミン B12 製剤では 5000 アンプルが必要であると判明し、現実的に困難であると評価した。

#### ・メチレンブルー静注

アンケート結果の中でも、院内調剤で対応しているため、常備はしていない、という意見が複数確認された。

メチレンブルー静注と院内調剤キットのコスト面では、メチレンブルー静注を 1 とすると院内製剤は 0.000077 となった。

### ●神経解毒剤自動注射器の適正な運用方法を明らかにする研究

◇ 神経剤、オピオイドに対する海外の取り組み:大西 光雄 研究分担者

#### 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)と呼ばれる数値と比較した場合、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 にエチル基が付いたものが 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 やノビチョ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)、及びバナクチジン塩酸塩 (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、ノビチョクへの各解毒剤の効果や安定性、ノビチョクへの各解毒剤の効果や安定性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。

薬理学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
  - 石鹼との相互作用や石鹼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、また擦ることで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。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
- 縮瞳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が関連した事案、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瞳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月に縮瞳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くと考えられ、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。

◇ 解毒剤の使用期限予測に関する研究:江川 孝 研究分担者、

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

### ●ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究

◇ ランニングストック化が可能な化学テロ発生時に必要な薬剤に関する研究: 若井聡智 研究代表者、矢嶋祐一 研究分担者、江川 孝 研究分担者、

研究結果を踏まえると、医療機関の視点から考えたランニングストックが可能な薬剤としては、

- 1, アトロピン製剤
  - 2, ジアゼパム製剤
- のみと言える。

一方で、医薬品卸の視点から考えたランニングストックが可能な薬剤としては、

- 1, アトロピン製剤
- 2, パム静注
- 3, ジアゼパム製剤
- 4, バル筋注
- 5, メタルカプターゼカプセル

と考えられる。

そのうえで、研究班内において議論を重ねた結果、

・即時性という意味では医療機関にストックされているもののみをランニングストック化すること

が望ましいともいえる

・一方で、日本の流通を考えれば、薬剤卸業者の視点で対応できる薬剤をランニングストックとすることだけでも即応性は維持できるとも考えられる

・ただし、あくまで本データは現時点でのサンプル抽出による評価であることから、何らかの形で一定期間ごとに継続的な調査を実施しながら評価を行い、適正なストック状況を確保することが望ましいという結論となった。

さらに、オピオイドのように、現在本邦では見られないが、海外ではテロに使用される可能性が高いとされている剤や、海外でも使用される蓋然性が高まっていく剤に対する備蓄薬に関しても、今後調査を実施していく必要があると考えられた。

そのため、当研究班としては、現時点で国家備蓄薬としてランニングストック化を提案するものとしては、

- 1, アトロピン製剤
- 2, パム静注
- 3, ジアゼパム製剤
- 4, バル筋注
- 5, メタルカプターゼカプセル

を提示することとした。

また、本来はコスト面にも言及すべきところであるが、協議を重ねたが、「国家備蓄薬の購入単価」「厚労省が必要と考える国家備蓄薬の備蓄量」は保秘の観点から提供はいただけなかったため、これらをランニングストックに変更することにより削減できるコストを当研究班としては報告できなかった。こちらは、本研究班の研究成果を踏まえて厚生労働省において検討していただくこととしたい。

また、メチレンブルー静注は、コスト面からも院内調剤に変更してはどうかという提案も行った。

いずれにせよ、市場流通は経時的経年的に変化が起こる側面もあるため、本研究と同様に、ランニングストック化が適切かどうかを評価する調査は継続的に実施される必要がある。

## ●神経解毒剤自動注射器の適正な運用方法を明らかにする研究

◇ 神経剤、オピオイドに対する海外の取り組み:大西 光雄 研究分担者

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てその

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うはずがなく、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考えられる。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。

◇ 解毒剤の使用期限予測に関する研究:江川 孝 研究分担者

◇

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(C N<sup>-</sup>)は、3 価の鉄イオン(Fe<sup>3+</sup>)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<sup>3+</sup>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<sup>2+</sup>を Fe<sup>3+</sup>(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、シアンとシトクロムオキシダーゼの Fe<sup>3+</sup>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ネ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

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ニウムには無効である。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。ウイルソン病の治療では、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紗案、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

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

(若井、矢嶋、江川)

5種類の薬剤についてランニングストック化が可能であるという評価を行った。一方で、本調査と同様の調査を継続的に行い、評価を行っていくことが国家備蓄薬のランニングストック化を安定させる意味でも重要であると考えられる。

(大西)

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。ともに縮腫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、オビドキシム、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。

(江川)

使用期限の面では、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

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【海外】

(江川 孝)

- 1) 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

## 【国内】

(江川 孝)

- 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) 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

(大西 光雄)

- 1) 大西光雄:【トキシドローム真実はいつもひとつ!!か!?!】トキシドロームの応用 ICT を利用したトキシドロームの活用「救急医学」47(4): 465-471、へるす出版、2023年4月
- 2) 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

(江川 孝)

- 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)

(大西 光雄)

- 1) 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
- 2) 上野由貴、井後星哉、平井優実、祝洸太郎、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
- 3) 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

- 4) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録 : なし。
3. その他 : なし



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

---

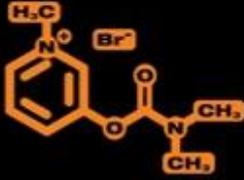
CHemProtect 社(チェコ)の HI-6 を含有する自己注射キット(MULTIPEN HAD)のリーフレットより(仕様)



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



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., Cukrovarnická 62, 162 00 Prague 6, Czech Republic  
tel.: +420 234 760 279-80  
rti@chemprotect.eu, [www.chemprotect.eu](http://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](http://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 l'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 totaux 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: Benactyzini 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., Cukrovarnická 62, 162 00 Praha 6, La République Tchéque,  
tel.: +420 234 760 279-80  
rti@chemprotect.eu, [www.chemprotect.eu](http://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](http://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

**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

**Step 2: GIVE 1<sup>st</sup> 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 1<sup>st</sup> dose
  - 1 nasal spray device contains 1 dose
3. CALL

**Step 3: CALL**

  - **CALL 911** immediately after giving the 1<sup>st</sup> dose
4. WATCH

**Step 4: WATCH & GIVE**

  - **WAIT** 2-3 minutes after the 1<sup>st</sup> 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

**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

ナロキシ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。

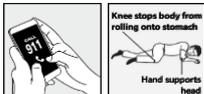


OPVEE®のサイトより

## QUICK START GUIDE

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

- Important: OPVEE® Nasal Spray is for use **in the nose only**
- Each OPVEE® Nasal Spray has 1 dose and cannot be reused
- Do not remove or test OPVEE® Nasal Spray before use
- You do not need to prime OPVEE® Nasal Spray

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



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-OPV-US-00016



OPVEE®の使用方法