

## プロチゾラム修文抜粋

P1 L29 頭金専門委員

## (1)雄マウスにおける投与試験(資料番号:⑥-1)

Chbb: NMRI 系雄マウス (9 匹/群) に  $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムを単回経口 (0.3、10、200 mg/kg 体重) 投与あるいは非標識プロチゾラムを 4 週間反復経口 (0.3、10、200 mg/kg 体重) 投与後、同用量の  $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムを単回経口投与した際の体内動態が調べられている。なお、本試験の投与量はマウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験 (資料番号: ④-1) と同一濃度に設定された。

$^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムの単回投与および非標識プロチゾラム 0.3、10 mg の 4 週間前投与後の  $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムの単回投与における血中最大放射活性濃度は、全血量における投与放射活性の 2.1-4.6% の範囲にあった。一方、非標識プロチゾラム 200 mg を前投与した場合の血中最大放射活性濃度は 1.0-1.6% に低下し、 $C_{\max}$  および AUC も低値が認められた。この原因として、反復投与による吸収率の低下や酵素誘導による代謝亢進が示唆された。しかしながら、 $C_{\max}$  および AUC は  $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムの単回および非標識プロチゾラムの 4 週間前投与に関わらず、いずれの用量においても線形の相関性を示した。また、 $T_{1/2}$  については、前投与の有無および投与量による差は認められず ( $T_{1/2}$ : 2.5-3.8 時間)、いずれにおいても速やかな排泄が認められた。HPLC による分析により、 $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラムの単回および非標識プロチゾラムの前投与に関わりなく主要代謝物として We964-代謝物 A (メチル基の水酸化) (22.2-30.7%) が認められ、その他に We956-代謝物 D (脱メチル体) (17.2%)、We1061-代謝物 B (ジアゼピン環の水酸化) (12.3%) および未変化体 (9.3-23%) が認められた。なお、これらの代謝物はいずれも投与後 30 分に検出されていることから、いずれの用量においてもプロチゾラムは極めて速やかに代謝されることが示唆された。一方、非標識プロチゾラムの 10 および 200 mg を前投与した時に限り、代謝パターンに変化が生じ、高極性物質 (21.4-30.5%、プロチゾラムのフェニル環が水酸化されたものと考えられる) の割合が増加した。これに伴い We1061-代謝物 B および We956-代謝物 D の割合は減少したが、We964-代謝物 A の割合に変化は認められなかった。また、非標識プロチゾラムの 200 mg の前投与では未変化体の割合 (5.3%) が減少した。このことから、マウスにおける 10 および 200 mg の 4 週間前投与では、チトクローム P450 による酵素誘導が生じている可能性が示唆された。

## P2 L21

## (2)雄ラットにおける投与試験(資料番号:⑥-2)

Sprague-Dawley 系雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識プロチゾラム 0.5 mg/kg 体重/日を単回および 7 日間反復経口投与した後の体内動態が調べられている。単回投与後の  $T_{\max}$  は 1 時間で、そのときの  $C_{\max}$  は 18.6 ng/mL であった。血中からの消失はおおむね二相性であり、 $T_{1/2}$  ( $\beta$ 相) は 10.5 時間であった。7 日間反復経口投与後の  $T_{\max}$  は最終回投与後 30 分で、そのときの  $C_{\max}$  は 51.6 ng/mL であった。血中からの消失は単回投与時と比べ緩徐であったが経時的に減衰した。(表 2)

単回投与時の組織内濃度は投与後 1 時間までにほとんどの組織で最高値を示し、胃腸管、肝

1 臓、副腎、腎臓および甲状腺に高濃度の分布が認められたが以降は経時的に減衰し、~~投与 24~~  
2 ~~時間後では極めて低値となつた。~~7 日間反復経口投与後の組織内濃度は、単回投与時と同様に  
3 最終回投与後 1 時間までに最大となり、それらの濃度も単回投与時と同程度であった。投与 4  
4 時間以降は単回投与時に比べ高値傾向にあったが経時的に減衰し、~~投与 48 時間後に~~では全ての  
5 組織で最高値の 1/10 以下となった。また、特定組織に放射能が残留することはなかった。(表  
6 3、表 4)

## 8 P3 L6

### 9 (3)ラット、イヌおよびサルにおける投与試験(資料番号:⑥-3)

10 ~~Chbb: THOM ラット(雄)に<sup>14</sup>C 標識プロチゾラムを単回経口あるいは静脈内(0.5 mg/kg~~  
11 ~~体重/日)投与した際の代謝、吸収および排泄、泌乳期のラットに単回経口(1 mg/kg 体重/日)~~  
12 ~~投与した際の血中および乳汁中への分布、雄ラットおよび妊娠ラット(妊娠 14、20 および 22~~  
13 ~~日)に単回経口あるいは静脈内(雄: 2.8 mg/kg 体重/日、妊娠雌: 3.4 mg/kg 体重/日)投与し~~  
14 ~~た際の全身オートラジオグラフィによる体内分布について調べられている。ビーグル犬(雌、~~  
15 ~~4 匹)およびアカゲザル(雄 3 頭、雌 2 頭)については、それぞれ<sup>14</sup>C 標識プロチゾラムを単~~  
16 ~~回経口(0.5 mg/kg 体重/日)投与し、ビーグル犬は投与 5 週間後に、アカゲザルでは投与 3 週~~  
17 ~~間後に同用量を単回静脈内投与したときの体内動態について調べられている。~~

18 Chbb: THOM ラット(雄、ビーグル犬(雌、4 頭)及びアカゲザル(雄 3 頭、雌 2 頭)に<sup>14</sup>C  
19 標識プロチゾラムを単回経口あるいは静脈内(0.5 mg/kg 体重/日)投与した時の体内動態につ  
20 いて調べられている。また、ラットについては胆汁中排泄率についても調べられている。

21 いずれの種においても、経口投与後のプロチゾラムは迅速かつ良好な吸収性を示し、 $C_{max}$  お  
22 よび  $T_{max}$  はそれぞれラットで 63 ng eq/mL および 0.25 時間、イヌで 83 ng eq/mL および 1  
23 時間、サルでは 167 ng eq/mL および 1 時間であった。また、経口および静脈内投与ともに血  
24 漿中総放射能の消失は二相性を示し、経口投与における第一相の  $T_{1/2}$  ( $\alpha$  相)はラットで 0.5  
25 時間、イヌで 2.3 時間、サルでは 1.3 時間、第二相の  $T_{1/2}$  ( $\beta$  相)はそれぞれ 17.5 時間、20.8  
26 時間および 17.1 時間であった。静脈内投与における第一相の  $T_{1/2}$  ( $\alpha$  相)はラットで 0.4 時間、  
27 イヌで 0.8 時間、サルでは 1.1 時間、第二相  $T_{1/2}$  ( $\beta$  相)ではそれぞれ 14.8 時間、18.4 時間お  
28 よび 18.9 時間であった。(表 6)

29 腎および糞中からの総排泄率は、経口投与ではラットで 83.6%、イヌで 93.6%、サルでは  
30 87.8%、静脈内投与ではそれぞれ 88.5%、82.6% および 87.0% であった。ラットでは腎排泄率  
31 は低く、経口および静脈内投与後 6 時間において 5-6% であった。一方、イヌおよびサルにおけ  
32 る腎排泄率はそれぞれ 49-51% および 28-34% であった。いずれの種においても、プロチゾラム  
33 は投与後 3-4 日後に完全に排泄された。

34 腸管吸収率はラットで 89%、イヌとサルでは 100% と高値を示し、いずれの種においても良  
35 好な吸収性が認められた。(表 7)

36 胆汁中排泄率はラットにおいて投与後 10 時間まで調べられており、投与後 1-2 時間で最も高  
37 く、1 時間あたりの排泄率は静脈内投与で 24.6%、経口投与では 14.3% であった。また、投与  
38 後 3 時間までに静脈内投与では 54.7%、投与後 10 時間では経口投与で 72.9%、静脈内投与で  
39 は 84.8% 胆汁中に排泄された。(表 8)

40 ラットの胆汁中代謝物、サルおよびイヌの尿中代謝物について、TLC により調べられている。  
41 ラットの胆汁およびサルの尿中に未変化体の放射活性はほとんど認められず、 $\beta$ -グルクロニ  
42 ダーゼ/アリールスルファターゼによる加水分解前は TLC 上の原点以外に放射活性は認めら  
43 れなかった。一方、イヌの尿中には未変化体と TLC 上で同じ挙動を示す放射活性体およびいく

1 つかの非抱合代謝物が認められた。グルクロニダーゼ/アリールスルファターゼによる加水分解後は、個々の代謝物は異なるものの、いずれの種においても2~3種の主要代謝物が認められた(順序変更 後ろから前)

2 ~~胆汁中排泄率はラットにおいて投与後10時間まで調べられており、投与後1-2時間で最も高く、1時間あたりの排泄率は静脈内投与で24.6%、経口投与では14.3%であった。また、投与後3時間までに静脈内投与では54.7%、投与後10時間では経口投与で72.9%、静脈内投与では84.8%胆汁中に排泄された。~~

3 (表8)

4 泌乳期のラットに単回経口(1 mg/kg 体重/日)投与した際の血中および乳汁中への分布、雄ラットおよび妊娠ラット(妊娠14、20および22日)に単回経口あるいは静脈内(雄:2.8 mg/kg 体重/日、妊娠雌:3.4 mg/kg 体重/日)投与した際の全身オートラジオグラフィによる体内分布について調べられている(順序変更 前から後ろ)。

5 血中および乳汁中排泄率は、泌乳期ラットにおいて投与後24時間まで調べられている。血中と乳汁中濃度の推移には並行性が認められ、投与後24時間までにいずれも速やかな低下が認められた。投与後4-8時間後の乳汁サンプルを用いてTLCによる分析を行なった結果、**ほとんどの大部分がプロチゾラムの代謝物でありは確認されたが**、未変化体はごく微量であった。

6 全身オートグラフィを用いた体内分布は、雄ラットを用いて投与後0.5、1、4、8および24時間後に調べられている。経口および静脈内投与ともに同様の分布パターンを示し、投与後0.5時間後には既に全身への分布が認められ、肝臓、腎臓、胃腸管および副腎で高濃度の分布が認められた。また、いずれの投与経路においても、被験物質は脳-血液関門を通過することが確認された。投与後8時間後には主に消化管および肝臓に分布が認められ、腎臓、副腎および膀胱への分布はわずかであった。その他の臓器・組織への分布はほとんど認められなかった。**妊娠14日と20日のラットにおける妊娠ラットにおける体内分布は、投与後15分および24時間に調べられており、経口および静脈内投与後、15分及び24時間後ではともに妊娠14日には胎盤への通過が認められた。**妊娠後期における放射活性の胎児および母動物への分布は同程度であった。投与後24時間後では、胎児に微量ながら放射活性が認められた。

7 ラットの胆汁中代謝物、サルおよびイヌの尿中代謝物について、TLCにより調べられている。ラットの胆汁およびサルの尿中に未変化体の放射活性はほとんど認められず、β-グルクロニダーゼ/アリールスルファターゼによる加水分解前はTLC上の原点以外に放射活性は認められなかった。一方、イヌの尿中には未変化体とTLC上で同じ挙動を示す放射活性体およびいくつかの非抱合代謝物が認められた。グルクロニダーゼ/アリールスルファターゼによる加水分解後は、個々の代謝物は異なるものの、いずれの種においても2~3種の主要代謝物が認められた。

8 <sup>14</sup>C 標識プロチゾラムのタンパク結合率が調べられている。ウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンとの結合率はそれぞれ73-87%および86-91%であった。また、ヒト血漿との結合率は89-95%であった。血中における<sup>14</sup>C 標識プロチゾラムは、主に血清アルブミンと結合した状態で存在することが示唆された。

#### 40 P4 L17

#### 41 (4)ラット、イヌ、サルおよびヒトにおける投与試験(資料番号:⑥-4)

42 Chbb: THOM ラット(計6匹)に<sup>14</sup>C 標識プロチゾラム 10 mg/kg を経口投与した後の胆汁中排泄物、雌のビーグル犬およびアカゲザル(雌雄各2例)に<sup>14</sup>C 標識プロチゾラム 10 mg/kg

1 を経口投与した後の尿中排泄物、健常ヒトボランティア（男性3名、女性1名）に<sup>14</sup>C 標識ブ  
2 ロチゾラム 0.5 mg を経口投与した後の尿中排泄物について調べられている。

3 全ての種において、ブロチゾラムはほぼ完全に代謝された。ラット、イヌ、サルおよびヒト  
4 において、主要代謝経路はブロチゾラム分子の様々な部位における水酸化とその後続く抱合  
5 であることが確認されている。未変化体は排泄されたとしても非常に微量である。質量分析法  
6 により、ラットの胆汁およびサルの尿から未変化体の<sup>14</sup>C 標識ブロチゾラムが分離同定された  
7 が、その量はラットの胆汁中で4%未満、サルの尿中では3%未満であった。イヌとヒトにおい  
8 てはさらに少なくなると考えられ、RIA を用いた検討では、ヒトにおける未変化体の腎排泄量  
9 は投与量のおよそ1%であることが確認された。

10 全ての種で認められた代謝物の中で最も多いものは ~~We964代謝物 A (メチル基の水酸化)~~ お  
11 よび ~~We1061代謝物 B (ジアゼピン環の水酸化)~~ であった。ヒトとサルにおける主要代謝物は  
12 ~~We964代謝物 A~~ (各々 $\geq 27\%$ および約46%、腎排泄) と ~~We1061代謝物 B~~ (各々 $\geq 43\%$ および  
13  $\geq 20\%$ 、腎排泄) であり、ヒトにおけるブロチゾラムの代謝はサルと非常に類似していることが  
14 確認された。また、ヒトおよびサルの尿抽出物における ~~We964代謝物 A~~ と ~~We1061代謝物 B~~ の  
15 比率はそれぞれ、およそ4:1および3:2であった。イヌにおける主要代謝物は ~~We964代謝物 A~~  
16 と ~~We1064代謝物 E~~ (各々 $\geq 43\%$ および $\geq 20\%$ 、腎排泄) であり、尿中における ~~We964代謝物~~  
17 ~~A~~ と ~~We1064代謝物 E~~ の比率は2:1以上であった。なお、~~We1064代謝物 E~~ は ~~We1061代謝物 B~~  
18 の異性体であり、~~We1061代謝物 B~~ はアルカリ媒体中で ~~We1064代謝物 E~~ に変化する。それ故、  
19 イヌの尿中から同定された ~~We1064代謝物 E~~ は 試料の抽出・精製過程幾多のクリーンアップおよ  
20 び単離過程で ~~We1061代謝物 B~~ から形成されるもので、実際に腎臓から排泄されているのものは  
21 ~~We1061代謝物 B~~ であると考えられている。 ラットの主要代謝物は、フェニルヒドロキシル基を  
22 含むブロチゾラムと ~~We1061代謝物 B~~ (各々 $\geq 14\%$ および $\geq 13\%$ 、胆汁中排泄) であった。

## 25 P9 L18

### 26 (7) ウシにおける残留試験 (資料番号: ⑦-2、⑦-3、⑦-4、⑦-5)

27 雌子牛 (約6ヶ月齢、31頭) にSPV-708 (ブロチゾラム 0.2 mg/mL 製剤) を体重 100 kg あた  
28 り常用量群 1.0 mL (有効成分として 0.2 mg、以下同じ) および2倍量群 2.0 mL (有効成分と  
29 して 0.4 mg、以下同じ) として左頸静脈内に1日1回3日間連続投与し、最終投与後2時間、  
30 1、2、3および5日後日に各群3頭から各組織・臓器 (血液、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸)  
31 を採取してブロチゾラムの経時的な残留推移を確認した。なお、~~対照群には1頭を供した。~~常  
32 用量群では、~~最終投与後2時間後日~~において全試料が検出限界未満であった。2倍量群では、  
33 最終投与後2時間目において筋肉、肝臓、腎臓、小腸および血液は検出限界未満であった。  
34 一方、脂肪については2/3例で検出限界未満、1/3例では0.001  $\mu\text{g/g}$  が検出されたが、~~表1に示~~  
35 ~~すように最終投与後1日後日~~には全例が検出限界未満となった。 (⑦-2) (表25と表26を  
36 合わせた表)

37 表1 ブロチゾラム製剤投与後の組織内残留濃度 3試行 単位: $\mu\text{g/g}$

試料		採材時点		
		2時間目	1日目	2日目
	筋肉	<0.001	<0.001	—
	肝臓	<0.001	<0.001	—
	腎臓	<0.001	<0.001	—

常用量	脂肪	<0.001	<0.001	—
	小腸	<0.001	<0.001	—
	血液	<0.001	<0.001	—
2倍量群	筋肉	<0.001	<0.001	—
	肝臓	<0.001	<0.001	—
	腎臓	<0.001	<0.001	—
	脂肪	0.001*	<0.001	<0.001
	小腸	<0.001	<0.001	—
	血液	<0.001	<0.001	—

・(\*)3例中2例が検出限界未満 ・—: 実施せず

1  
2  
3  
4 同じ試験を異なる雌子牛（約6ヶ月齢、31頭）を用いて実施された。残留試験の結果は、表  
5 2に示すようににSPV-708を体重100kgあたり常用量群1.0mLおよび2倍量群2.0mLとして  
6 左頸静脈内に1日1回3日間連続投与し、最終投与後2時間、1、2、3および5日後目に各群3  
7 頭から各組織・臓器（血液、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸）を採取してプロチゾラムの経時  
8 的残留推移を確認した。なお、対照群には1頭を供した。常用量群では、最終投与後2時間後  
9 において筋肉は検出限界未満であった。一方、肝臓については2/3例から0.001および0.003  
10 µg/gが検出され、腎臓、脂肪、小腸および血液については各1/3例から0.001-0.002 µg/gが  
11 検出された。最終投与後1日後においては、いずれの試料も検出限界未満となった。2倍量群  
12 においては、最終投与後2時間後に全試料が検出限界未満となった。（⑦-3）（表27と表  
13 28）

14  
15 表2 プロチゾラム製剤投与後の組織内残留濃度 3試行 単位:µg/g

試料		採材時点		
		2時間目	1日目	2日目
常用量	筋肉	<0.001	<0.001	—
	肝臓	0.001, 0.003*	<0.001	<0.001
	腎臓	0.002**	<0.001	<0.001
	脂肪	0.002**	<0.001	<0.001
	小腸	0.002**	<0.001	<0.001
	血液	0.001**	<0.001	<0.001
2倍量群	筋肉	<0.001	<0.001	—
	肝臓	<0.001	<0.001	—
	腎臓	<0.001	<0.001	—
	脂肪	0.001*	<0.001	—
	小腸	<0.001	<0.001	—
	血液	<0.001	<0.001	—

16 \*は3例中1例で検出限界未満、\*\*は3例中2例で検出限界未満 —: 実施せず

17  
18  
19 泌乳牛（2~6才齢、3頭/群）にSPV-708を体重100kgあたり常用量群1.0mLおよび2倍量

群 2.0 mL として、朝の搾乳直後に左頸静脈内に 3 日間連続投与した。乳汁採取は 1 回目投与前 1 回（対照）、最終投与後 12、24、36、48、60 および 72 時間後目に、血液採取は 1 回目投与前 1 回（対照）、最終投与後 15、30 分、1、2、6 および 12 時間後目に右頸静脈から行い、ブ  
 ロチゾラムの経時的な残留推移を確認した。表 3 においては乳汁では、常用量群および 2 倍量  
 群ともに最終投与後 24 時間後目まで全試料が検出限界未満であった。表 4 においては血液にお  
 いては、常用量群で最終投与後 15 分後目に全例から 0.001-0.002 µg/g、2 倍量群では 15 分お  
 よび 30 分後目に全例から 0.001-0.003 µg/g が検出されたが、最終投与後 1 時間後目にはいず  
 れも検出限界未満となった。（⑦-4）（表 29、表 30）

表3 ブロチゾラム製剤投与後の乳汁中残留濃度 単位：µg/g

	投与前	12時間	24時間	36時間
常用量	<0.001	<0.001	<0.001	—
2倍量	<0.001	<0.001	<0.001	—

表4 ブロチゾラム製剤の血液中残留濃度 単位：µg/g

	投与前	15分	30分	1時間	2時間
常用量	<0.001	0.001, 0.002, 0.002	0.001*	<0.001	<0.001
2倍量	<0.001	0.002, 0.003, 0.003	0.001, 0.002, 0.002	<0.001	<0.001

同じ試験で異なる泌乳牛（4 才齢、3 頭/群）を用いて実施された残留試験の結果は表 5 と 6  
 に示すようにに SPV-708 を体重 100 kg あたり常用量群 1.0 mL および 2 倍量群 2.0 mL として、  
 朝の搾乳直後に左頸静脈内に 1 日 1 回 3 日間連続投与した。乳汁採取は 1 回目投与前 1 回（対  
 照）、最終投与後 12、24、36、48、60 および 72 時間後目に、血液採取は 1 回目投与前 1 回（対  
 照）、最終投与後 15、30 分、1、2、6 および 12 時間後目に右頸静脈から行い、ブ  
 ロチゾラムの経時的な残留推移を確認した。乳汁では、常用量群および 2 倍量群ともに最終投与後 12 時間  
 後目で全試料が検出限界未満であった。血液においては、最終投与後 15 分後目に常用量群及び  
 の全例で 0.001 µg/g、2 倍量群では 0.002-0.003 µg/g が検出されたが、それぞれ最終投与後  
 30 分および 1 時間後目には検出限界未満となった。（⑦-5）（表 31、32）

表5 ブロチゾラム製剤投与後の乳汁中残留濃度 単位：µg/g

	投与前	12時間	24時間
常用量	<0.001	<0.001	<0.001
2倍量	<0.001	<0.001	<0.001

36 時間以降は実施せず

表6 ブロチゾラム製剤の血液中残留濃度 単位：µg/g

	投与前	15分	30分	1時間	2時間
常用量	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	—
2倍量	<0.001	0.003, 0.002, 0.002	0.002, 0.002*	<0.001	<0.001

・ —は実施せず   ・ \*3 例中 1 例で検出限界未満   ・ 6 時間以降は検査実施せず

## 8. その他

(1) ラットを用いた甲状腺機能に関する特殊毒性試験 (資料番号:⑩-1、⑩-2、⑩-3)

(2) ヒトを用いた甲状腺機能に関する特殊毒性試験 (資料番号:⑩-4)

(3) その他の甲状腺機能に関する知見 (資料番号: プロチゾラム参考資料3, 7)

下垂体-甲状腺軸が長期にわたり様々な外来性物質や生理学的な変動により攪乱された場合、ヒトのに比べてラットの甲状腺の方が、慢性的な TSH 刺激反応による増殖性病変の発生率が高いことが報告されている。また、雄ラットでは TSH の循環系中レベルが雌に比べて高いため、慢性毒性および発がん性試験において種々の薬物や化学物質を投与された場合、濾胞上皮細胞過形成および腫瘍の高い発生率が報告されている。ラットとヒトの間でみられる種差として、ヒトに比べてラットでは $T_4$ の血漿中半減期が著しく短いこと (ヒト:5-9 日、ラット:12-24 時間)、ヒトでは循環系中の $T_4$ は輸送タンパクであるサイロキシン結合グロブリン (TBG) に結合しているが、ラットではこのタンパクは存在せず、プレアルブミンやアルブミンと結合していることが挙げられる。なお、TBG の $T_4$ に対する結合親和性は、プレアルブミンに比べて約1,000 倍も高く、ヒトでは未結合の活性 $T_4$ の比率はラットに比べて低いことが知られている。

## 9. ヒトにおける知見について<sup>6)</sup> (資料番号:⑩-4)

~~健常人ボランティアによる甲状腺機能への影響が調べられており、臨床用量である 0.25 mg/日を 14 日間投与した際に甲状腺機能に影響は認められなかった。また、類薬であるジアゼパムを 12 mg/日の用量で 12~18 週間投与した場合においても、甲状腺機能に影響は認められなかった。~~

~~ヒトにおけるプロチゾラムの精神活性作用は、0.1 mg/ヒト/日 (1.7 µg/kg 体重/日、経口) である。~~

### (1) ヒトボランティア試験

健常なヒトボランティア (男性、19~29 歳、12 名) により、プロチゾラム (0.1、0.3mg) 及びフルラゼパム (10mg) 単回経口投与における脳波及び行動的影響について検討されている。

プロチゾラム 0.1mg 投与とフルラゼパム 10mg 投与とでは、脳波検査及び行動測定において差異は認められなかった。プロチゾラム 0.3mg 投与では、プロチゾラム 0.1mg 投与もしくはフルラゼパム 10mg 投与と比較すると、より強い行動的影響を伴い脳波への影響力及び持続時間においては約 3 倍の強さの作用を示した。

脳波検査においては、プロチゾラム 0.1mg 投与により  $\beta$  波活性が高まり、プロチゾラム 0.3mg 投与により  $\beta$  波及び低周波である  $\delta$  波の活性が高まることが示された。資料番号:プロチゾラム参考資料 1

別のヒトボランティア (男性、20~23 歳、人数不明) により、プロチゾラム (0.0625、0.125、0.25、0.5mg) 単回経口投与における光の眼瞼反射神経への影響について脳電図を用いて検討されている。眼瞼反射神経の影響は全投与群においてプラセボに比べて影響が確認された。他の所見として、睡眠、ぼんやりさ、運動失調についても検討されている。これらの所見についても同様に全投与群において影響が確認された。(この報告書では被験物質 0.00625mg を投与した際に脳電図に表れる特有ピークの延長が僅かながら確認されているが、0.0125mg 投与のほうがより顕著に脳電図に現れていることから、最小作用量を 0.0125mg としている。) 資料番号:プロチゾラム参考資料2)

## (2) 副作用等について

プロチゾラムはヒト医薬品として睡眠導入、抗不安、催眠沈静作用を効能として使用されている。重大な副作用として、薬物依存（0.1%未満）、不穏、興奮（0.1%未満）、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）が報告されている。また、類薬のベンゾジアゼピン系薬剤の投与では、呼吸抑制が現れることが報告されている。プロチゾラムの臨床試験および再審査終了時の副作用調査では、調査症例数 6,548 例中、副作用が報告されたのは 256 例（3.91%）であった。主な副作用は、残眠感・眠気 144 件（2.20%）、ふらつき 66 件（1.01%）、頭重感 50 件（0.76%）、だるさ 48 件（0.73%）、めまい 25 件（0.38%）、頭痛 8 件（0.12%）、倦怠感 7 件（0.11%）等であった。就眠時に服用した場合、本剤の作用が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。また、中枢神経系に対する毒性の強さと発現頻度は、一般に加齢と共に増加することが知られており、高齢者に対しては慎重投与の必要性があるとされている。

妊婦、産婦、授乳婦等、小児等への投与も慎重に投与する必要性があり、特に、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、以下①-③のような報告があることから投与しないことが望ましいとされている。

① 妊娠中にベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を持つ児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いという疫学調査の結果が報告されている。

② 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、ニトラゼパム）で報告されている。

③ 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振戦、過緊張等）が現れることがベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されている。

授乳婦への投与は以下に示す④、⑤のような報告があること、また新生児の黄疸を増強する可能性があることから避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合、授乳は避けさせることになっている。

④ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

⑤ ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されている。

低出世体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立されていない。