

## プロチゾラム修文抜粋

## P 33 L 6 7. 一般薬理試験 (1) 呼吸・循環器系への作用

雌雄の雑種犬 (プロチゾラム 5 mg/kg の静脈内投与、ペントバルビタール麻酔下) の頸動脈洞反射、迷走神経刺激、星状神経節の節前および節後神経刺激に対する反射性昇圧について観察したところ、頸動脈洞反射刺激 (30 秒間の閉塞) に対する血圧反応および迷走神経刺激に対する陰性変時作用にプロチゾラム投与による影響は認められなかった。また、プロチゾラムは星状神経節の節前および節後神経刺激における陽性変時作用を増強したが、有意な増強 (プロチゾラム投与後-15 分後) が認められたのは節前神経刺激に対する影響であった。

## P 36 L 3 (5) 消化器系への作用

胃液分泌 (ラット) に対する作用としては、プロチゾラム 1-10 mg/kg までの経口投与では胃液量および酸分泌量ともに影響は認められなかった。

## P 36 L 11 (6) 体性神経系への作用

局所麻酔作用は、プロチゾラム、ニトラゼパムおよびエスタゾラムで比較検討されている。モルモット (Hartley 系、雄) およびウサギ (日本白色種、雄) の目に各被験物質を 1 および 2% の濃度で 0.5 mL 滴下し、同様にもう片方の目には溶媒 (0.5% メチルセルロース) を滴下した。滴下後-10、20、30、60、90 および 120 分後に角膜をウマの尾の毛尻尾で刺激して角膜反射を確認したところ、各被験物質ともにいずれの濃度および測定ポイントにおいても角膜反射は認められ、局所麻酔作用は認められなかった。プロチゾラムの局所麻酔作用は、ニトラゼパムおよびエスタゾラムと同様の傾向を示した。(5-2)

## P 39 L 10

## 9. ヒトにおける知見について

## (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、平均体重 76 kg) により、プロチゾラム (0.1、0.3mg: 0.0013、0.0039mg/kg に相当) 及びおよびフルラゼパム (10mg: 0.013mg/kg に相当) 単回経口投与後のにおける脳波および認知・行動及び行動的影響について検討されている。

プロチゾラム 0.1、0.3mg 投与とフルラゼパム 10mg 投与により、投与 1 時間から 6 時間の間に脳波に有意な変化が現れ、その変化は 2 時間後に最も顕著であった。変化としては 8Hz 以下または 13Hz 以上の周波数領域の活性が増加し、α 波-8-11Hz 領域の活性は減少していた。脳波への影響ではプロチゾラム 0.1mg がフルラゼパム 10mg に相当し、さらにプロチゾラム 0.3mg ではこれらそのほぼ 3 倍の活性を示した。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

1 ~~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~~  
2 ~~した。~~

3 ~~脳波測定中に行われた認知機能試験などでもブロチゾラム 0.1mg から影響が認めら~~  
4 ~~れた。脳波検査においては、ブロチゾラム 0.1mg 投与によりβ波活性が高まり、ブロ~~  
5 ~~チゾラム 0.3mg 投与によりβ波及び低周波であるδ波の活性が高まることが示された。~~

6 資料番号：ブロチゾラム参考資料 1

7  
8 別のヒトボランティア（男性、20～23 歳、~~10 名人数不明~~）により、ブロチゾラム  
9 (0.0625、0.125、0.25、0.5mg) 単回経口投与後の光に対する眼瞼反射への影響が眼  
10 輪筋の電位変化によって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  
11 検討されている。眼瞼反射神経への影響は全投与群で確認された。においてプラセーボ  
12 に比べて影響が確認された。この報告書では用量群ごとの有意差検定は行われていない  
13 が、0.00625mg の変化に比べて、0.0125mg 投与のほうがより顕著であることから、  
14 ~~たぶん恐らく最小作用量は 0.0125mg であろうと考察している。他の所見として、睡眠、~~  
15 ~~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~~  
16 ~~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~~  
17 ~~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~~  
18 ~~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。）~~

19 資料番号：ブロチゾラム参考資料 2

20  
21 P41 L21

#### 22 4. ヒトにおける影響について（参照 7-9）

23 健康人ボランティアによる脳波、脳電図又は行動に対する影響が検討されている。  
24 光の眼瞼反射に対する影響を脳電図により確認した試験においては、全投与群  
25 (0.0625–0.5mg) はプラセーボと比較して影響が認められた。一番低い 0.0625mg  
26 投与群では正常時に現れる脳電図波形ピークが微細ながら眼輪筋の電位変化に影  
27 響が確認され、LOAEL は 0.0625mg/ヒト/日 (=0.00104mg/kg 体重/日=  
28 0.104 µg/kg 体重/日) であった（しかし、公表論文では 1 つ上の投与群 0.125mg  
29 を最小用量としている）。

30 (ブロチゾラムを単回経口投与し脳波検査を行ったところ、0.1mg 投与によりβ  
31 波活性が高くなったことが確認された。この試験における LOAEL は 0.1mg/ヒト  
32 /日 (=0.00166mg/kg 体重/日=1.7 µg/kg 体重/日) であった。)

33 また、ブロチゾラムは既にヒト医薬品として睡眠導入、抗不安、催眠鎮静  
34 作用を効能とし使用されている。0.25mg/ヒト/日（ヒト体重を 60kg とすると、  
35 0.0042 mg/kg 体重/日）の臨床用量で薬物依存、不穏、興奮等の副作用が報告され  
36 ている。  
37