抗不安薬の動物試験と健康人における 光眼輪筋反射

—— ID-622 の作用の検討 ——

田 中 正 敏^{*1} 磯 崎 宏^{*2} 水 木 泰^{*3}
津 田 彰^{*1} 稲 永 和 豊^{*3}

(受付: 1980 年 12 月 25 日)

Changes in Averaged Photopalpebral Reflex in Man by A New Benzo-
diazepine Derivative, ID-622

Masatoshi TANAKA^{*1}, Hiroshi ISOZAKI^{*2}, Yasushi MIZUKI^{*3},
Akira TSUDA^{*1} and Kazutoyo INANAGA^{*3}

^{*1} Department of Pharmacology, Kurume University School of Medicine

^{*2} Center of Clinical Laboratory, Kurume University School of Medicine

^{*3} Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine

The authors have predicted the clinical effects of some anxiolytic drugs by analyses of changes in the averaged photopalpebral reflex (PPR) observed in healthy human adults administered these drugs. In the present study, effects of a new benzodiazepine derivative, ID-622, which possess a potent antagonistic action to pentetrazol-induced convulsions in mice, on PPR were investigated in 8 normal male subjects aged 32-45 years. One mg and 2 mg of ID-662, 5 mg of diazepam and inert placebo were given to the subject 30 min after the lunch in a double-blind, cross-over design. PPR was recorded bipolarly from the electrodes placed on the right upper and lower palpebrae before and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 hr after drug administration. Two latencies, i. e., P₁ and P₂ latencies, and the amplitude of PPR were measured. They were also requested to fulfil the questionnaire for self-assessments of drug effects. Diazepam 5 mg, ID-622 1 mg and 2 mg statistically

^{*1} 久留米大学医学部薬理学教室

〒830 久留米市旭町 67

^{*2} 同 中央臨床検査部

^{*3} 同 精神神経科教室

significantly prolonged both the latencies as compared with placebo but failed to exhibit the significant alteration on the amplitude. Statistically significant prolongations of P_1 and P_2 latencies were observed by diazepam 5 mg as compared with both doses of ID-622. All the subjective symptoms were slight, however, among them the drowsiness and vagueness induced by diazepam 5 mg were relatively potent. These results suggest that ID-622 possess an anxiolytic action, however, 5 mg of diazepam seems to be more potent than the used doses of ID-622 and it is considered to be not always suitable to determine the equipotent dose based on the anti-pentetrazol action in mice alone.

Key words : benzodiazepines, ID-622, diazepam, photopalpebral reflex, prediction

はじめに

向精神薬が臨床に応用されて四半世紀になる。その間のこの分野における発展はめざましいものがあり、数多くの向精神薬が出現し、向精神薬を中心とした薬物療法は、精神医学や心身医学の領域で重要な治療法としての地位を確保したといえる。また、これらの薬物を使用した薬理学的方法により、精神分裂病やうつ病の根底に存在する生化学的な病態も少しずつではあるが明らかにされつつある。

現在使用されている向精神薬の数は膨大なものであり、なかでも抗不安薬は精神医学や心身医学の分野だけでなく、その他の科においても頻繁に使用されており、その種類も多い。

ところで、抗不安薬の臨床効果を実際に患者に使用する前に予測することは重要なことであるが困難なことでもある。そのための方法として大別すると動物試験によるものと健康成人を対象とした臨床試験とがあり得る¹⁾。著者らは従来から主として、benzodiazepine 系の抗不安薬や抗うつ薬の光眼輪筋反射 (photopalpebral reflex, PPR) に及ぼす影響から、臨床効果の予測を行ってきた^{2)~10)}。PPR は意識レベルの変化と関連して敏感に変化することから^{11)~13)}、これらの薬物の意識レベルに及ぼす影響について検討するための有効な臨床薬理学的方法である。

一方、向精神薬の動物における薬理作用を検討していく上で、動物の行動は最も重要な指標の一つと考えられる。抗不安薬についても、いくつかの行動薬理学的方法があるが、その中で、果してどのような行動薬理学的方法が、臨床における抗不安効果と関連しているかは興味ある問題である。今回対象とした ID-622 は、従来の benzodiazepine 系誘導体の中の standard drug と思われる diazepam に比べて、抗ペンテトラゾール痙攣作用および foot shock によるマウスの馴化作用が、自発運動抑制や正向反射抑制作用に比べて、選択的に強い薬物である¹⁴⁾¹⁵⁾。

このように diazepam とはかなり行動薬理学的 profile を異にする ID-622 の PPR に及ぼす影響について検討を加えることにより、各種の動物の行動薬理学的方法と PPR との関連性、さらに ID-622 の臨床的効果の予測について明らかにすることを今回の目的とした。

方 法

1. 被験者

被験者は年齢 32 歳から 45 歳まで (平均 38.9 歳) の健康な男子成人の volunteer 8 名である。被験者としての特性をみるためすべての被験者に Taylor の Manifest Anxiety Scale (MAS) および Maudsley Personality Inventory (MPI) を施行したが MAS の不安得点は 13.4 ± 6.72 (平均

値±標準偏差), MPI の E (外向性) 尺度, N (神経質傾向) 尺度はそれぞれ 28.6 ± 3.91 , 15.0 ± 4.89 であった。

2. 使用薬物と試験デザイン

使用した薬物は新しい benzodiazepine 系誘導体である 1-(β -methylsulfonyl-ethyl)-5-(*o*-fluorophenyl)-7-chloro-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (ID-622) で, その化学構造を Fig. 1 に示す. 対照薬としては diazepam を使用した. 各薬物の用量は下記の通りである. ID-622 の投与量は動物試験成績および第 I 相試験成績を参考にしたが⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾, diazepam との等力価量を設定するためには抗ペンテトラゾール痙攣の成績を重視した。

- (1) ID-622 1 mg
- (2) ID-622 2 mg
- (3) Diazepam 5 mg
- (4) Placebo

各薬物は識別不能な同一カプセル製剤として各被験者に double-blind, cross-over 法で投与された. 薬物の割り付けは 4 名を 1 つのグループにしたラテン方格によった。

3. PPR の記録

PPR はほぼ従来の報告の通りであり, 被験者を

Fig. 1 ID-622 の化学構造.

薄暗い部屋に安静臥床させ, 一方の円板電極 (G_2) を右上眼瞼中央部に, 他方の円板電極 (G_1) を右下眼瞼鼻側部に装着し, 眼前 10 cm の距離から脳波用ストロボスコープにより, 毎秒 1 回の頻度で閃光刺激を加え, 得られた電位変化を脳波用増幅器を通して, 医用電子計算機 (ATAC 502) に導き加算平均を行った. 加算回数は 100 回とし, 分析時間は 250 msec とした. 得られた反応曲線は X-Y recorder 上に拡大記録した. 従来の報告と同様, PPR の二つの振れ, つまり P_1 , P_2 の潜時 (P_1 潜時, P_2 潜時) と P_1 - P_2 間の振幅について検討を加えた。

4. 試験順序

被験者は全員同一の昼食を午前 11 時 30 分にとり, 正午前後に対照となる PPR の記録を行い, その直後に各薬物を服用した. 服薬後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 hr に PPR を記録した。

さらに, 従来より著者らが使用している自己評価用紙を用いて, 服薬後の自覚的变化を眠気, 脱力感, 億劫, 気分のおちつき, 頭がぼんやりするの 5 項目について, 服薬前の状態を 0 とした 7 段階法で記載させるようにした。

5. 統計的解析

統計的解析は P_1 , P_2 両潜時について薬物, 個体, 投与後時間を三要因とした三元配置の分散分析を適用し, さらに Tukey's test を適用して各薬物間の比較を行った。

結 果

1. PPR の変化

服薬後の P_1 潜時の変化を Fig. 2 に示す. Placebo 服用時には比較的变化に乏しいが P_1 潜時は軽度の短縮傾向を示し, 服薬後 3, 4 hr して服薬前値に復している. P_1 潜時への影響がもっとも顕著なのは diazepam 5 mg 服薬時で, 服薬後 P_1 潜時は延長し, 2 hr をピークにして, 3 hr では回復している. 4 hr 後に再び延長しているが, これには他の要因の関与が大きいものと思われる. Tab. 1 に各 parameters についての統計的解析結果を示す. 薬物, 個体, 薬物×個体の交互作用で

Tab. 1 P₁ 潜時および P₂ 潜時の分散分析表と Tukey's test の結果

Source of Variance	P ₁ latency					P ₂ latency				
	SS	df	MS	Fo	P	SS	df	MS	Fo	P
Drug (D)	50.92	3	16.97	20.70	P < 0.01	47.99	3	16.00	21.05	P < 0.01
Time (T)	2.59	5	0.52	0.63		2.20	5	0.44	0.58	
Individual (I)	169.95	7	9.99	12.18	P < 0.01	74.79	7	10.68	14.05	P < 0.01
D×T	14.84	15	0.99	1.21		33.30	15	2.22	2.92	P < 0.01
D×I	286.99	21	13.67	16.67	P < 0.01	291.29	21	13.87	18.25	P < 0.01
T×I	37.84	35	1.08	1.32		32.06	35	0.92	1.21	
Residual	86.31	105	0.82			79.66	105	0.76		
Total	549.44	191				561.29	191			
Tukey's test (α=0.05)	PL<ID(1)*, PL<ID(2), PL<DZP ID(1)<DZP, ID(2)<DZP					PL<ID(1), PL<ID(2), PL<DZP ID(1)<DZP, ID(2)<DZP				

*Abbreviations are; PL=placebo, ID(1)=ID-622 1 mg, ID(2)=ID-622 2 mg, DZP=diazepam 5 mg

Fig. 2 P₁ 潜時の服薬後の経時的変化。 Fig. 3 P₂ 潜時の服薬後の経時的変化。

有意な差がみられた。また Tukey の多重比較では placebo に対しては各薬物とも有意な差がみられ、さらに diazepam 5 mg は ID-622 の両用量に対して有意な差を示した。このように P₁ 潜時に関しては、diazepam 5 mg は placebo, ID-622 に比べて明らかに潜時を延長させた。しかし ID-622 の場合には、placebo に対して有意な差があり、方向としては潜時延長の方向であると考え

られるが 1 mg と 2 mg との間には dose dependent な関係はみられなかった。

P₂ 潜時の変化を Fig. 3 に示す。Placebo 服用後 P₂ 潜時は軽度の短縮後、軽度の延長を示した。Diazepam 5 mg の服薬では、明らかに P₂ 潜時は延長し、そのピークは服薬 3 hr 後であり、4 hr 後はやや回復してくる傾向にある。ID-622 では、1 mg 服用の場合、placebo 服用に比べると明らかに

Fig. 4 自己評価の服薬後の経時的変化.

P₂ 潜時が延長する傾向を示し, 2 mg でも placebo に比べると潜時延長の方向の変化が出現するが, 1 mg との間には dose dependent な関係はみられなかった. 統計的解析の結果は Tab. 1 に示す通り, 薬物, 個体, 薬物×個体, 薬物×時間の項目で有意な差がみられ, Tukey の多重比較では, P₁ 潜時と同様に, 各薬物とも placebo に対して有意な差があり, さらに diazepam 5 mg は ID-622 の 1 mg および 2 mg に対して有意な差を示した.

(P₁-P₂) 振幅の結果の図は略すが, 頂点潜時に比べて振幅の変動が大きかった. Diazepam 5 mg では placebo に比べて明らかな振幅の抑制がみられ, 2 hr でピークとなり次第に回復した. ID-622 では 1 mg である程度の振幅の抑制が服薬 3, 4 hr 後にみられた. 2 mg では, 服薬後 2-3 hr に placebo より振幅抑制は強いが, やはり頂点潜時と同様 1 mg との間には dose dependent な関係はみられなかった. これらの変化はバラツキが大きく有意な差はみられなかった.

2. 自覚症状の変化

Fig. 4 に示す通り, 気分のおちつき (calm), ふらつき (ataxic), 脱力感 (weak) などの自覚症状の出現はきわめて軽微であった. 眠気 (drowsy) に関しては diazepam 5 mg 服薬後にもっとも顕著であり, ピーク時間は服薬 2~3 hr 後で程度はそれ程強いものではない. ID-622 の場合 2 mg が 1 mg より強く dose dependent ではあるが, 程度そのものは軽微である. 頭がぼんやりした感じ (vague) も, 服薬後 2 hr に眠気と類似した出現の仕方をしている.

以上のように, 自覚的な変化に関しては, すべて軽微であるが, diazepam 5 mg 服用の際の眠気はある程度明瞭に出現したといえる.

考 察

今回使用した薬物である ID-622 は住友化学工業株式会社に新しく合成された benzodiazepine 系の誘導体であり, 化学名は 1-(β -methylsulfonyl-ethyl)-5-(o-fluorophenyl)-7-chloro-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one で化学構造

は Fig. 1 に示した通りである。

主な行動薬理学的作用を diazepam と比較してみると¹⁴⁾¹⁵⁾ diazepam に比べて, ID-622 は最大電撃けいれん抑制作用, 自発運動抑制作用, 正向反射抑制作用, 懸垂法による筋弛緩作用がかなり弱く, 逆にペンテトラゾールけいれん抑制作用や foot shock によるマウスの闘争行動の抑制などが強い薬物といえる。もう少し詳細に行動薬理学的作用について検討してみると, マウスの抗ペンテトラゾールけいれん作用の効力比は, diazepam : ID-622 = 1 : 3 であり, メジマイドけいれん抑制に対しては diazepam の 2.5 倍である。同じ抗けいれん作用でも, 最大電撃けいれんに対する抑制作用は diazepam の 0.4 倍と弱い。したがって, 少なくとも diazepam に比べてペンテトラゾールけいれん抑制作用は選択的に強く, 約 3 倍と考えられる。

馴化作用については, foot shock によるマウスの闘争行動を指標にしたときの馴化作用は強力であり, ID-622 は diazepam の 3.3 倍程度の効力を有する。動物の攻撃行動を抑制する作用は一括して馴化作用といわれるが, 対象とされる攻撃行動の種類により作用がかなり異なることには留意しておく必要がある。ID-622 の場合も, マウスの隔離飼育によって誘発される攻撃行動を指標にすると, 馴化作用は diazepam の 12 倍近くになるが, 中隔野破壊ラットや嗅球摘出ラットの馴化作用は, diazepam を 1 にしたとき, ID-622 ではそれぞれ 0.1, 0.03 ときわめて弱い。粗暴なサルでは ID-622 は diazepam の 1.4 倍位の馴化作用を示す。したがって馴化作用の中では, foot shock や隔離飼育によるマウスの闘争行動, つまり affective aggression と呼ばれる攻撃行動の抑制作用が diazepam に比べて選択的に強く, その約 3 倍程度である。ところで, diazepam に比べて極端に作用が弱いのはマウスの自発運動抑制や正向反射の抑制などであり, 特に正向反射の抑制作用はきわめて弱く 1600 mg/kg の経口投与によっても ED₅₀ 値が求められなかったとされる。

したがって, 動物行動薬理学的作用を以下にま

とめてみると,

ID-622 の活性が diazepam の活性の 3 倍近い
行動薬理学的作用

抗ペンテトラゾールけいれん作用

抗メジマイド作用

馴化作用 (foot shock によるマウスの闘争行動)

馴化作用 (隔離飼育マウスの闘争行動)

ID-622 の活性が diazepam の活性の 1.5 倍前後の行動薬理学的作用

馴化作用 (粗暴サル)

筋弛緩作用 (マウスの回転棒法)

麻酔増強 (ヘキソバルビタール麻酔増強・クロルプロチキセン麻酔増強)

ID-622 の活性が diazepam の活性の半分以下の行動薬理作用

最大電撃けいれんけいれん抑制

馴化作用 (中隔破壊ラット, 嗅球摘出ラット)

筋弛緩作用 (マウスによる懸垂法)

自発運動の抑制 (マウス)

正向反射抑制 (マウス)

これらの作用の中で Randall and Schallek (1968)¹⁶⁾ は臨床的な抗不安効果との関連性でペンテトラゾールけいれん抑制作用を挙げている。また臨床的に覚醒水準への影響との関連性を考慮すると, 自発運動抑制や正向反射抑制や睡眠・麻酔増強作用などが考えられる。ID-622 の場合これらの薬理作用がきわめて対照的であり, 抗ペンテトラゾールけいれん作用が選択的に強く, 自発運動抑制や正向反射消失作用がほとんどみられないことから, これらの動物試験と PPR との関連性を検討する上で興味ある薬物であるといえる。さらに, もし抗ペンテトラゾールけいれん作用が臨床的な抗不安効果と深い関連性を有する最もすぐれた指標であるなら ID-622 は臨床的な抗不安作用は選択的にすぐれており, しかも眠気などの副作用はきわめて少ない薬物である可能性が示唆されていることになる。

PPR の結果をみても, diazepam 5 mg では, placebo, ID-622 1 mg, 2 mg に対して有意に

潜時を延長させ、(P_1 - P_2) 振幅も抑制した。この結果は著者らが多くの benzodiazepine 系誘導体について報告してきた結果と一致している。ID-622 に関しては、1 mg, 2 mg とともに服薬後の変化の方向に関しては潜時延長、振幅減少であり、diazepam と同様の方向の変化を示すが、程度が異なり diazepam の変化が明瞭であるのに対して、ID-622 のそれは弱く、1 mg と 2 mg との間に dose dependent な関係もみられなかった。これらの結果から、ID-622 の 1 mg あるいは 2 mg は placebo と有意な差がみられることから、PPR の潜時を延長させるとしてもその影響はきわめて軽度であると考えられる。このことは自覚的变化からも裏付けられる。

著者らは、prazepam を対象として動物の行動薬理学的作用と PPR の P_1 潜時および P_2 潜時の変化について比較した⁸⁾。その結果、prazepam と diazepam との活性比が比較的類似する作用は、 P_1 潜時については正向反射の抑制、自発運動抑制 (Animex 法)、回転棒試験であり、 P_2 潜時については抗ペンテトラゾールけいれん作用、ヘキソバルビタールによる麻酔増強作用であった。そのため著者らも抗ペンテトラゾールけいれん作用は臨床効果を考える上で一つの重要な指標であると考えた。

もし、抗ペンテトラゾールけいれん作用が diazepam に比べて ID-622 の方が 3 倍強いことを基準にして両薬物の用量を計算すると、diazepam を 5 mg 使用する際の ID-622 の用量は約 1.7 mg であり、その意味からは今回使用した ID-622 の 1 mg および 2 mg という用量の設定は妥当であろう。むしろ、そのような配慮の上から今回の用量を決定したわけであるが、PPR への影響から考慮すると、ID-622 の今回の用量を服用した際の作用は軽微であり、1 mg と 2 mg との間には dose dependent な関係もみられず、1 mg と 2 mg との用量の幅が、PPR の結果に反映される程の用量の幅として妥当性を有していないものと考えられる。したがって、抗ペンテトラゾールけいれん作用を基準にした今回の用量の設定は、必ず

しも妥当ではなかった可能性も残る。

ID-622 の 1 mg あるいは 2 mg の PPR への影響が少なくことからいくつかの臨床的効果の予測が可能であろう。

一つは、PPR が覚醒レベルと密接に関連することから考えると、ID-622 は臨床的に眠気やだるさや hang over などの副作用が少ない可能性が大きいことである。

もう一つは臨床的抗不安効果についての予測である。その際、PPR がどの程度臨床的な抗不安効果をとらえる指標になり得るかという問題がある。前述した通り、PPR は確かに意識レベルあるいは覚醒レベルと密接な関係にある。しかし、覚醒レベルの低下、つまり、sedation がどの程度抗不安作用と関連しているのか、あるいは全般的な覚醒水準の低下からどの程度抗不安作用を分離することができるのかということは重要な課題である。しかし一方では不安水準が正常範囲にある健康な被験者を対象としたとき、抗不安薬の抗不安効果がどのような形で出現するかは難しい問題であり、著者らは従来からこれを覚醒水準の低下としてとらえようとしてきた。そして経験的には PPR の頂点潜時の延長は臨床的抗不安効果とかなり併行するものであった。もしそうであるなら、ペンテトラゾールけいれん抑制作用を基準にして設定した ID-622 の用量は、PPR の結果から考えると、臨床的に抗不安効果をもたらすためには少ない可能性がある。

著者らが報告した prazepam の PPR についての検討結果では、prazepam と diazepam の PPR 潜時延長の活性比は抗ペンテトラゾールけいれん作用の活性比と類似していたが、同時に正向反射の抑制、自発運動抑制、回転棒試験、ヘキソバルビタール麻酔増強の活性比とも類似していた。ID-622 についても、馴化作用 (粗暴サル)、筋弛緩作用、麻酔増強作用などの抗ペンテトラゾール作用以外の行動薬理学的作用を基準として diazepam との相対的用量を検討したら、diazepam 5 mg に対して ID-622 の 4-5 mg を設定できる。その際には少なくとも今回使用した 1, 2 mg で PPR 潜

時の延長の方向性はみられるのであるから PPR への影響はさらに明らかになる可能性があるものと推察される。したがって ID-622 に関しては今後の用量の検討が必要であるように思われ、臨床試験を行う場合、今回の 1 mg, 2 mg のみでなく、さらにそれより多い用量での試みが必要であろう。

ただ今回の結果と従来の結果とをあわせて考えると、特に選択的に抗ペンテトラゾールけいれん作用が強い薬物で、しかもその作用の強さを基準に、臨床的作用量を設定すると問題があるようにも考えられ、他の行動薬理学的結果についても配慮することが必要であろう。その意味からは、抗ペンテトラゾールけいれん作用は、抗不安薬としての動物の行動薬理試験上、必要条件であるとしても、十分条件ではない可能性があるものと考えられる。

まとめ

年齢 32 歳から 45 歳（平均 38.9 歳）の健康な男子被験者 8 名を対象として、新しい benzodiazepine 系誘導体である ID-662 の光眼輪筋反射 (PPR) に及ぼす影響について、diazepam と比較検討した。ID-622 1 mg, 2 mg, diazepam 5 mg それに inert placebo の 4 種の薬物を double blind, cross-over 法で投与し、投与前後の PPR の P_1 , P_2 両潜時、振幅、服薬後の自覚的变化について検討した。その結果、 P_1 , P_2 両潜時とも placebo に比して、各薬物服用後は有意な延長を示し、さらに、diazepam 5 mg は ID-622 1 mg および 2 mg に対して両潜時の有意な延長を示した。これらの結果から ID-622 は臨床的抗不安作用が期待出来るが、投与用量について検討する必要があること、動物の抗ペンテトラゾールけいれん作用を基準として臨床的用量を決定するのは必ずしも妥当でないことなどが示唆された。

謝辞：本試験で使用した薬物を提供していただいた住友工業株式会社に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 田中正敏：前臨床試験からの薬物の臨床効果の予測—抗不安薬を中心として—。心身医学, **19**：15-22 (1979)。
- 2) 磯崎 宏, 田中正敏, 水木 泰ほか：光眼輪筋反射による向精神薬の作用の臨床薬理学的検討—Sulpiride による頂点潜時短縮効果について—。臨床と研究, **55**：1136-1143 (1978)。
- 3) 水木 泰, 磯崎 宏, 田中正敏ほか：Trimetozine の光眼輪筋反射に及ぼす影響。臨床精神医学, **7**：375-380 (1978)。
- 4) 田中正敏, 佐藤襄一, 磯崎 宏ほか：光眼輪筋反射の臨床薬理学への応用—光眼輪筋反射を指標とした抗不安剤の検討—。臨床薬理, **5**：345-347 (1974)。
- 5) 田中正敏, 平井知子, 稲永和豊ほか：睡眠導入剤の臨床薬理学的研究—Flurazepam の光眼輪筋反射に及ぼす影響—。精神医学, **16**：193-202 (1974)。
- 6) 田中正敏, 磯崎 宏, 佐藤襄一ほか：光眼輪筋反射による抗不安剤の臨床効果の予測。臨床薬理, **7**：47-48 (1976)。
- 7) Tanaka, M., Isozaki, H. and Inanaga, K. : Effects of ID-540 on averaged photopalpebral reflex in man. Japan. J. Pharmacol., **27**：517-522 (1977)。
- 8) 田中正敏, 磯崎 宏, 稲永和豊：Prazepam による光眼輪筋反射の頂点潜時延長について—抗不安効果との関連性—。臨床薬理, **8**：455-451 (1977)。
- 9) Tanaka, M., Isozaki, H. and Inanaga, K. et al. : The effects of a new benzodiazepine derivative, ID-540 on the averaged photopalpebral reflex in man. Psychopharmacology, **58**：217-222 (1978)。
- 10) 田中正敏, 磯崎 宏, 水木 泰ほか：新しい抗うつ薬 nomifensine の光眼輪筋反射に及ぼす影響。臨床と研究, **57**：1338-1344 (1980)。
- 11) Inanaga, K. and Mukasa, H. : Study on the photopalpebral responses to flicker and its neurological application. Kurume Med. J., **10**：29-36 (1963)。
- 12) 田中正敏, 佐藤襄一, 稲永和豊ほか：意識レベルと光眼輪筋反射。脳波と筋電図, **2**：281 (1974)。
- 13) 佐藤襄一, 田中正敏：光眼輪筋反射について—健康成人における基礎的研究—。臨床脳波, **19**：634-642 (1977)。
- 14) Asami, Y., Otsuka, M., Akatsu, M. et al. : The synthesis and pharmacology of a novel benzodiazepine derivative, 1-(β -methylsulfon-

- ylethyl)-5-(o-fluorophenyl)-7-chloro-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (ID-622). *Arzneim.-Forsch.*, **25** : 534-539 (1975).
- 15) 新向精薬 ID-622. 住友化学工業株式会社医薬事業部, (1975).
- 16) Randall, L. O. and Schallek, W. : Pharmacological activity of certain benzodiazepines. *In* Efron, D. H. (ed.), *Psychopharmacology : A Review of Progress 1957-1967*, Public Health Service Publication No. 1836, pp. 153-184 (1968).