中枢性筋弛緩剤 HY-770 の健常人における自覚効果の検討—Diazepam, placebo との二重盲検比較試験—

平 賀 興 吾*¹ 森 温 理*²

三 浦 貞 則*³ 柳 田 知 司*⁴

(受付: 1992 年 5 月 25 日) (特別掲載)

Subjective Effects of HY-770, a Centrally Acting Muscle Relaxant, in Healthy Volunteers—Double Blind Comparative Study vs. Diazepam and Placebo—

Kougo HIRAGA*¹ Atsuyoshi MORI*² Sadanori MIURA*³ and Tomoji YANAGITA*⁴

*¹ Japan Clinical Clinic, 9 Rokken-cho, Kasukabe-shi, Saitama 344, Japan

*² Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

*³ Department of Psychiatry, School of Medicine, Kitasato University

*⁴ Preclinical Research Division, Central Institute for Experimental Animals

The subjective effects of HY-770, a centrally acting muscle relaxant, were studied in 12 healthy volunteers under the double blind procedure, as an aid to assess psychic dependence potential of the drug in humans.

The dosages of HY-770 used were 50 mg and 200 mg. As the control drugs, 10 mg of diazepam and placebo preparations were used. These drugs were orally administered as a single dosage.

As the result, no subjective effects were observed with 50 mg of HY-770. With 200 mg of HY-770, a mild "wellbeing" in one subject out of 12 and a mild "drunkenness" in two subjects were observed. With 10 mg of diazepam, a mild "wellbeing" in one subject and a mild to moderate "drunkenness" in three subjects were observed. In addition, a mild to moderate "euphoria" in two subjects and a moderate "preference" in two subjects were observed only with diazepam.

These results may indicate that the subjective effects which may be relevant to psychic dependence potential are weaker with HY-770 than diazepam.

Key words: HY-770, diazepam, subjective effect, psychic dependence potential, healthy volunteers

*¹ 日本薬理診療所治験総括医師 〒344 埼玉県春日部市六軒町 9 番地

*² 東京慈恵会医科大学精神医学教室

*³ 北里大学医学部精神科学教室

*⁴ コントローラー: 実験動物中央研究所前臨床研究部

緒 言

新規中枢性筋弛緩剤 HY-770 は、5 員環状アミン（ピロリジン）を有するプロピオフェノン誘導体で、薬理的には、脊髄もしくは上位中枢に作用して、 α , γ -固縮緩解作用、脊髄反射抑制作用等を示し^{1,2)}、これら薬理作用より、臨床的には痙性麻痺および筋緊張性疼痛を有する腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎等に対する有用性が期待されている^{3,4)}。

一方、本剤が中枢神経系に対する作用を有していることから⁵⁾、アカゲザルおよびラットを用いて薬物依存性を検索した。その結果、身体依存性は認められなかったが、サルの静脈内自己投与実験において比較的弱い強化効果が認められたことより⁶⁾、本剤の自覚効果を、健常人を対象に、diazepam および placebo を対象とする二重盲検法により検索した。

なお、HY-770 のヒトにおける投与量は、1 回 50~100 mg、1 日 3 回投与が予定されていることから、自覚効果の検討には、最高用量として 200 mg を単回投与することにした。そのため、200 mg 単回投与時の安全性を確認する目的で、健常人を対象とした予備試験を行った。

予備試験

1. 方 法

1) 実施施設

日本薬理診療所において、施設内治験審査委員会の承認後、1990 年 8 月に実施した。

2) 被験者

年齢 21 歳から 23 歳までの健常成人男子 3 名を対象とした (Tab. 1)。

3) 被験者の選択

志願者のなかから所定の条件を満たす者を対象

に問診、聴・打診、胸部 X 線、心電図、臨床検査等の事前検診を実施し、治験担当医師が適切と判断した者を対象とした。

4) 同 意

試験に先立って、あらかじめ試験の内容および GCP に定められた事項について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で被験者本人の自由意思による同意を文書で得た。

5) 試験薬剤および投与方法

(1) 試験薬剤

HY-770 50 mg 錠：1 錠中に HY-770 50 mg 含有

(2) 投与方法

投与前夜より 10 時間以上絶食とし、HY-770 50 mg 錠 4 錠 (200 mg) を、経口にて水約 150 ml¹とともに投与した。治験担当医師は、服用を確認後、空包を回収して、所定の薬剤が投与されたことを確認した。

6) 観察・測定項目

Fig. 1 に示すスケジュールに従い、採血（血漿中薬物濃度測定用）、問診、聴・打診、自覚効果アンケート調査 (Tab. 2)、握力検査、理学的検査、臨床検査を実施した。

なお、自覚効果アンケート調査、握力検査の実施時期については、ヒトにおける HY-770 の吸収・排泄試験の結果より⁹⁾、投与後 1 時間目とした。

2. 試験成績

1) 自覚症状、他覚所見

全被験者とも異常は認められなかった。

2) 握力検査 (Fig. 2)

被験者 No. 1, 3 の投与後 1 時間目において次のとおり左右両腕の握力低下が認められた。

No. 1	投与前 (右): 50 kg, (左): 44 kg
	投与後 (右): 40 kg, (左): 36 kg

Tab. 1 被験者一覧 (予備試験)

被験者 No.	氏名	性別	年齢	体重	身長	問診、聴・打診	血 圧 (mmHg)	脈 拍 (/分)	心 電 図 胸部 X 線	臨床検査	備 考
1	YY	男	21	58	174	異常なし	106/53	77	異常なし	正 常	
2	DM	男	23	63	170	異常なし	100/46	69	異常なし	正 常	
3	MM	男	21	68	170	異常なし	118/56	86	異常なし	正 常	

検 査 項 目	事前 検診	前 日	第 1 日 目										第 2 日	追 跡 検 診	
		17:00	9:30	10:30	11:30	12:30	13:30	15:30	17:30	21:30	9:30				
		入 院	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24			
投 薬	○		↑											○	
血 中 濃 度 採 血		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
臨 床 検 査		○											○		
問 診 , 聴 ・ 打 診		○											○		
血 圧 , 脈 拍 , 体 温		○	○		○	○		○		○	○	○			
体 重		○	○												○
握 力		○	○		○										○
自 覚 効 果					○										
心 電 図		○	○												○
胸 部 X 線		○													
入 院		└─┬──													

Fig. 1 試験スケジュールおよび検査項目（予備試験）.

No. 3 投与前（右）：45 kg,（左）：50 kg
 投与後（右）：34 kg,（左）：39 kg

また、左腕の握力は24時間目でも回復しなかった。

3) 理学的検査

血圧、脈拍、体温、体重、心電図については、全被験者とも異常は認められなかった。

4) 自覚効果アンケート調査

全被験者とも肯定回答例は認めなかった。

5) 臨床検査

全被験者とも異常は認められなかった。

Fig. 2 握力（右手一，左手…）.

Fig. 3 血漿中濃度推移.

6) 血漿中薬物濃度測定結果 (Fig. 3)

HY-770 未変化体の血漿中濃度測定は北陸製薬（株）中央研究所にて実施した。濃度推移は、Fig. 3 に示すとおりで、各被験者とも投与後1時間目に最高血中濃度に達した。

3. 小 括

健康成人男子3名を対象として、HY-770 を200 mg 単回投与した結果、握力検査において3

例中 2 例に軽度の握力低下が認められた以外、自覚症状、他覚所見、理学的検査、自覚効果アンケート調査、臨床検査において、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

なお、握力検査において 3 例中 2 例に軽度の握力低下が認められたことより、自覚効果検討試験においても、握力検査を実施することとした。

自覚効果検討試験

1. 方法

1) 実施施設

日本薬理診療所において、施設内治験審査委員会で承認後、1990 年 9～10 月の間に実施した。

2) 被験者

年齢 21 歳から 26 歳までの健常成人男子 12 名を対象とした (Tab. 3)。

被験者の選択ならびに同意の取得については予備試験と同様とした。

3) 試験薬剤

HY-770 50 mg 錠：1 錠中に HY-770 50 mg 含有

HY-770 プラセボ錠：HY-770 50 mg 錠と外観上識別不能のプラセボ錠

Diazepam 5 mg 錠：1 錠中に diazepam 5 mg 含有

Diazepam プラセボ錠：diazepam 5 mg 錠と外観上識別不能のプラセボ錠

なお、両試験薬剤の実薬とプラセボとの識別不

能性はコントローラーにより確認された。また、両試験薬剤の含有量等の適合性の確認は、コントローラーが任意に採取した検体について、金沢大学薬学部製剤学教室辻彰教授により行われ、いずれも試験薬剤として適合することが保証された。

Diazepam 5 mg 錠およびそのプラセボ錠は、山之内製薬(株)、HY-770 50 mg 錠およびそのプラセボ錠は北陸製薬(株)より提供を受けた。

4) 投与量設定の根拠

自覚効果検討試験の目的から考えて、試験薬剤の高用量は自覚効果の発現が確認できるような可及的大量であることが望ましいとされていることより^{7,8)}、現在までの HY-770 の臨床試験成績を検討した。その結果、痙性麻痺に対しては 1 日量 300 mg (1 回 100 mg)、筋緊張性疼痛に対しては 1 日量 150 mg (1 回 50 mg) と報告されていることより^{3,4)}、2 用量を設定した。すなわち、高用量は痙性麻痺に用いられる 1 回常用量の倍量の 200 mg とし、低用量は筋緊張性疼痛に用いられる 1 回常用量の 50 mg とした。

一方、diazepam の用量については、比較対照薬として自覚効果を確認しうる用量であることを考慮し^{7,8)}、diazepam の通常 1 回用量 5 mg の倍量である 10 mg とした。

5) 実施方法

(1) 試験デザイン (Fig. 4)

HY-770 低用量 (L)、HY-770 高用量 (H)、

Tab. 3 被験者一覧 (自覚効果検討試験)

薬剤 No.	被験者 No.	氏名	性別	年齢	体重	身長	問診聴・打診	血 圧 (mmHg)	脈 拍 (/分)	心 電 図 胸部 X 線	臨床検査	備 考
1	4	T S	男	22	62	165	異常なし	103/65	78	異常なし	正 常	
2	5	H N	男	23	74	178	異常なし	117/59	68	異常なし	正 常	
3	6	K S u	男	26	57	173	異常なし	104/56	66	異常なし	正 常	
4	7	R S	男	23	60	178	異常なし	122/68	70	異常なし	正 常	
5	8	M N	男	22	78	173	異常なし	124/68	70	異常なし	正 常	
6	9	K M	男	22	74	180	異常なし	120/71	74	異常なし	正 常	
7	10	N A	男	22	60	172	異常なし	129/63	84	異常なし	正 常	
8	11	S S	男	21	60	172	異常なし	123/62	71	異常なし	正 常	
9	12	T O	男	24	72	172	異常なし	110/59	91	異常なし	正 常	
10	13	N S	男	22	63	183	異常なし	103/63	79	異常なし	正 常	
11	14	K S a	男	24	61	179	異常なし	127/79	77	異常なし	正 常	
12	15	K H	男	21	55	165	異常なし	112/64	83	異常なし	正 常

1)第1セッションのみ
2)最終投与後24時間後のみ

Fig. 4 試験スケジュールおよび検査項目(自覚効果検討試験).

diazepam (D) および placebo (P) の4種類の薬剤が、4回のセッションの間にいずれの被験者にも1回ずつ投与されるデザインとした。セッションとセッションの間隔は1週間とした。

薬剤の投与順序は被験者を3名ずつの4群に分けて、これらにあらかじめランダム化したラテン方格法に従って、4種類の薬剤を割り付け、二重盲検法により実施した。

4種類の試験薬剤の各包の構成は外観上識別不能とし、割付けによる投与順序に従って1袋に4包をつめた。

(2) 被験者の割付け

各群ともコントローラーがマイコンによる乱数プログラムに従って被験者の無作為割付けを行い、各群にそれぞれ3名の被験者を配置した。割付け表はコントローラーが試験終了時まで密封・保管した。

なお、不測の事態に備えて、割付け表の写が密封されたまま治験総括医師にあずけられた。

(3) 投与方法

各セッションとも投与前夜より10時間以上絶食とし、治験担当医師の指示のもとに、被験者に配付された薬剤の当該セッションの薬包の内容

を、経口にて水約150mlとともに投与した。治験担当医師は服用を確認後、空包を回収して所定の薬剤が投与されたことを確認した。

6) 観察・測定項目

Fig. 4に示すスケジュールに従い、自覚効果アンケート調査、タッピング検査、握力検査、問診、聴・打診、理学的検査、臨床検査を実施した。

また、服薬確認のため、各セッションにおいて投与後1時間目に採血を行い、HY-770およびdiazepamの血漿中濃度を測定した。

なお、自覚効果アンケート調査、タッピング検査、握力検査の実施時期については、ヒトにおける吸収・排泄試験⁹⁾ならびに予備試験の結果より、毎投与後1時間目とした。

7) 被験者の管理

被験者には次の事項を遵守させた。

(1) 試験に備えて1週間前より定められた事項を遵守するよう健康維持に務めるとともに、1週間前から治験終了時まで他剤の使用を禁止した。

(2) 投与前日より退院後3日間は、アルコールを禁止とし、退院後1週間は深酒を禁止した。

(3) 試験期間中、車の運転、カフェイン含有

飲料の摂取および激しい運動を禁止した。

(4) 入院中の飲食は、診療所が用意したもののみに限定した。

8) 開封および解析方法

試験終了後、データが全部出揃ったことを確認の後、コントローラー、治験総括医師の出席のもとに開封した。なお、治験総括医師にあずけられた割付け表の写は、密封されたままであることがコントローラーにより確認された。

開封後、回収されたアンケート、タッピング検査、握力、血圧、脈拍、体温について、薬剤別ならびにセッション別に集計し、その結果を解析した。

アンケート調査の回答については、少し(+), かなり(++), 非常に(+++)を肯定回答とし、+を1点、++を2点、+++を3点と重みづけて集計した。

解析方法として、アンケート調査に対しては、Wilcoxon 1 標本検定、その他の項目に対しては、paired-t 検定を用いた。有意水準は $P < 0.05$ とした。

9) HY-770 の依存性評価委員会

柳田知司 (実中研・前臨床研究部), 森温理 (東京慈恵会医科大学), 三浦貞則 (北里大学医学部), 平賀興吾 (日本薬理診療所) の4名からなるHY-770 依存性評価委員会を設けた。自覚効果のアンケート調査による肯定回答の合計点数ならびに肯定回答の項目の関連性を検討し、HY-770 の自覚効果について評価した。

2. 試験成績

1) 実施経過

各セッションとも脱落はなく、試験は予定どおり完了した。

なお、第1セッションと第2セッションとの休薬期間中に風邪をひいた例が1例認められたが、本被験者は第2セッション開始時には喉がイガイガする程度で、他覚所見は認められず、治験担当医師により、軽症のため試験を継続して差し支えないと判断された。

2) 自覚効果

自覚効果アンケート集計結果の薬剤間比較、セ

ッション間比較および被験者ごとの検討を行い、以下のとおりの成績を得た。

(1) 薬剤間比較

① アンケート I (Tab. 4-1)

肯定回答について重みづけて得られた合計点数は HY-770 低用量群(L) 12 点, HY-770 高用量群(H) 42 点, diazepam 群(D) 54 点, placebo 群(P) 7 点であり, L, P に比べて, D, H で高い点数が得られた。D, H 間では有意ではないが, D のほうが高い値であった。

項目別では I-2「動作が鈍ったように感じますか」、I-3「体や手足が重くてだるいような感じがしますか」、I-4「手足の力が抜けたような感じがしますか」、I-10「ねむいですか」で, D が, P もしくは L に対して肯定回答が多かった。

H については I-10「ねむいですか」で, P, L に対して肯定回答が多かった。

② アンケート II (Tab. 4-2)

肯定回答について重みづけて得られた合計点数は L 6 点, H 27 点, D 41 点, P 9 点であり, L, P に比べて, D, H で高い点数が得られた。D, H 間では有意ではないが, D のほうが高い値であった。

項目別では II-12「この薬を飲むと何となくぼんやりしているような気分ですか」、II-14「いつもより動くのがおっくうな感じがしますか」で, D が, P ならびに L に対して肯定回答が多かった。

また, II-12「この薬を飲むと何となくぼんやりしているような気分ですか」については, D が, H に対して肯定回答が多かった。

③ アンケート III (Tab. 4-3)

「好ましい感じ」について肯定回答を示した例は D の2例のみで, いずれも中等度であった。

(2) セッション間比較

① アンケート I (Tab. 5-1)

肯定回答について重みづけて得られた合計点数は第1セッション群(S1) 44 点, 第2セッション群(S2) 23 点, 第3セッション群(S3) 27 点, 第4セッション群(S4) 21 点であり, S2, S3, S4 に比べて, S1 で高い点数が得られた。

Tab. 4-1 アンケートⅠ（身体的自覚症状）の回答結果：薬剤別

		HY-770 低用量 (L)				HY-770 高用量 (H)				Diazepam (D)				Placebo (P)				Wilcoxon 1 標本検定	
		非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ		
1	身体や手足の動きが軽くなったような感じがしますか				12			2	10			2	10			2	10		
2	動作が鈍ったように感じますか			2	10		2	2	8		4	3	5				12	D>P* D>L* H>P+	
3	体や手足が重くてだるいような感じがしますか			1	11		3	1	8		3	5	4				12	D>P* D>L* H>P+	
4	手足の力が抜けたような感じがしますか			3	9		2	4	6		1	7	4		1	1	10	D>P+ D>L*	
5	舌がもつれしゃべりにくいような感じがしますか				12			1	11			1	11				12		
6	体がゆれるような感じがしますか			1	11			2	10			4	8				12	D>P+	
7	めまいがしますか			1	11			4	8			2	10				12	H>P+	
8	頭が重くなったように感じますか				12			1	11			3	9				12		
9	身体や手足がしびれるような感じがしますか				12			1	11				12				12		
10	ねむいですか			4	8		3	4	5		3	5	4			2	10	D>P* D>L* H>P* H>L*	
合 計				12	108		10	22	88		11	32	77		1	5	114	** : P<0.01 * : P<0.05 † : P<0.10	
重みづけた 合計点	[非常に:3- かなり:2 少し:1-]			12	—		20	22	—		22	32	—		2	5	—		
		12				42				54				7					

Wilcoxon の 2 標本検定 D>P** D>L** H>P** H>L**
Kruskal-Wallis の H 検定** (Schéffe の多重比較 D>P** D>L** H>P** H>L**)

項目別でもほぼ同様の傾向が認められた。

② アンケートⅡ (Tab. 5-2)

肯定回答について重みづけして得られた合計点数は S1 で 39 点, S2 で 19 点, S3 で 17 点, S4 で 8 点であり, アンケートⅠと同じように, S2, S3, S4 に比べて, S1 で高い点数が得られた。また, S2 が S4 より高い点数であることも認められた。

項目別でもほぼ同様の傾向が認められた。

③ アンケートⅢ (Tab. 5-3)

肯定回答を示した 2 例は, それぞれ S1, S3 1 例ずつであった。

(3) 被験者ごとの検討

被験者ごとの成績を Tab. 6 に示した。

この成績について, 依存性評価委員会において, 肯定回答のあった被験者について依存性の有無が検討された。個々の検討に先立って, アンケートⅡの 3, 4 は多幸福感, 5 は陶酔感, 6 は酩酊感, 7~10 は昂揚感を示し, 依存性に関連の深い項目は上記およびアンケートⅢであると考えられることが確認された。

個々の被験者について検討した結果, P および L については自覚効果に問題ないとされた。

H と D については, H では, 軽度の多幸福感 1 例, 軽度の酩酊感 2 例が認められたが, D での, 軽度の多幸福感 1 例, 軽度~中等度の陶酔感 2 例,

Tab. 4-2 アンケートⅡ（精神的自覚症状）の回答結果：薬剤別

		HY-770 低用量 (L)				HY-770 高用量 (H)				Diazepam (D)				Placebo (P)				Wilcoxon 1 標本検定
		非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	
1	この薬を飲むと口数やからだの動きが多くなりますか				12				12			1	11				12	
2	この薬を飲むと気が大きくなりますか				12				12				12				12	
3	この薬を飲むと薬しような気分になれますか				12			1	11				12			1	11	
4	この薬を飲むと幸せな感じがしますか				12			1	11			1	11				12	
5	この薬を飲むとうっとりとしたようないい気分になりますか				12				12	1	1	10					12	
6	この薬を飲むと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか				12			2	10	1	2	9					12	
7	いつもよりすらすらものが言えるような感じがしますか				12				12				12				12	
8	この薬を飲むと頭がはっきりするような感じがしますか				12			1	11				12			1	11	
9	この薬を飲むとよくよした気分がはれて自信がわいたような感じがしますか				12				12				12			1	11	
10	この薬を飲むと疲れがとれて元気がでてきたような感じがしますか				12				12				12			1	11	
11	この薬を飲むと気持ちがおちつきますか				12			2	10			2	10			2	10	
12	この薬を飲むと何となくぼんやりしているような気分ですか			2	10		1	3	8		1	9	2			2	10	D > P** D > L** D > H*
13	細かいことを考えるのがおっくうな感じがしますか			1	11			4	8			4	8				12	D > P* H > P†
14	いつもより動くのがおっくうな感じがしますか			2	10		2	2	8		2	6	4				12	D > P* D > L* H > P†
15	この薬を飲むといつもより元気がないような感じがしますか				12			1	11			2	10				12	
16	この薬を飲むといらいらした気分がしますか				12				12				12				12	
17	顔が重く、たれてくるような感じがしますか			1	11		1	1	10		1	1	10			1	11	
18	この薬を飲むと気持ちの沈むような感じがしますか				12			1	11				12				12	
合 計				6	210		4	19	193		6	29	181			9	207	** : P < 0.01
重みつけた 合計点	非常に : 3-			6	—		8	19	—		12	29	—			9	—	* : P < 0.05
	かなり : 2 少 し : 1-			6			27				41				9			† : P < 0.10

Wilcoxon の 2 標本検定 D > P** D > L** H > P* H > L**

Kruskal-Wallis の H 検定** (Schéffe の多重比較 D > P** D > L** H > L*)

Tab. 4-3 アンケートⅢ（好ましい感じ）の回答結果：薬剤別

著 明 中 等 度 軽 度 な し			
HY-770 低用量 (L)			12
HY-770 高用量 (H)			12
Diazepam (D)	2		10
Placebo (P)			12

Tab. 5-1 アンケートⅠ（身体的自覚症状）の回答結果：セッション別

		第1セッション (S1)				第2セッション (S2)				第3セッション (S3)				第4セッション (S4)				Wilcoxon 1 標本検定
		非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	
1	身体や手足の動きが軽くなったような感じがしますか			2	10			4	8				12				12	S2>S3* S2>S4*
2	動作が鈍ったように感じますか		1	3	8		1	1	10		3	1	8		1	2	9	
3	体や手足が重くてだるいような感じがしますか		1	4	7		1	1	10		3	1	8		1	1	10	
4	手足の力が抜けたような感じがしますか		2	6	4		1	3	8			3	9		1	3	8	S1>S3*
5	舌がもつれしゃべりにくいような感じがしますか			1	11				12			1	11				12	
6	体がゆれるような感じがしますか			3	9			2	10			1	11			1	11	
7	めまいがしますか			3	9			2	10			1	11			1	11	
8	頭が重くなったように感じますか			3	9				12			1	11				12	
9	体や手足がしびれるような感じがしますか				12				12				12			1	11	
10	ねむいですか		4	3	5		1	2	9			6	6		1	4	7	S1>S2* S1>S3*
合 計			8	28	84		4	15	101		6	15	99		4	13	103	** : P<0.01 * : P<0.05 † : P<0.10
重みづけた合計点		非常に : 3 かなり : 2 少し : 1	16	28	—		8	15	—		12	15	—		8	13	—	
			44				23				27				21			

Wilcoxon の 2 標本検定 S1>S2* S1>S3* S1>S4**

Kruskal-Wallis の H 検定** (Schéffe の多重比較 S1>S2* S1>S4*)

軽度～中等度の酩酊感 3 例および中等度の好ましい感じ 2 例と比較すると、H による依存性に関連すると思われる自覚効果は D の場合より明らかに弱いと判断された。

なお、H で認められた多幸感および酩酊感は初回のセッションにおいてのみ認められ、2 回目以降のセッションでは認められていないことから、

H には順序効果も一部考えられると判断された。

3) タッピング検査、握力、血圧、脈拍、体温 (Tab. 7)

(1) タッピング検査

右手については、L、H、P でタッピング回数の増加を認めた。一方、D については減少を認めた。

Tab. 5-2 アンケートⅡ（精神的自覚症状）の回答結果：セッション別

		第1セッション (S1)				第2セッション (S2)				第3セッション (S3)				第4セッション (S4)				Wilcoxon 1 標本検定
		非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	非常に	かなり	少し	いいえ	
1	この薬を飲むと口数やからだの動きが多くなりますか				12			1	11				12				12	
2	この薬を飲むと気が大きくなりますか				12				12				12				12	
3	この薬を飲むと楽しいような気分になれますか			2	10				12				12				12	
4	この薬を飲むと幸せな感じがしますか			2	10				12				12				12	
5	この薬を飲むとうっとりしたようないい気分になりますか		1		11			1	11				12				12	
6	この薬を飲むと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか			3	9			1	11		1		11				12	
7	いつもよりすらすらものが言えるような感じがしますか				12				12				12				12	
8	この薬を飲むと頭がはっきりするような感じがしますか				12			2	10				12				12	
9	この薬を飲むとよくよした気分がはれて自信がわいたような感じがしますか				12			1	11				12				12	
10	この薬を飲むと疲れがとれて元気がでてきたような感じがしますか				12			1	11				12				12	
11	この薬を飲むと気持ちがおちつきますか			3	9			2	10				12			1	11	
12	この薬を飲むと何となくぼんやりしているような気分ですか		2	4	6			3	9			5	7			4	8	
13	細かいことを考えるのがおっくうな感じですか			6	6			2	10			1	11				12	S1>S2* S1>S3* S1>S4*
14	いつもより動くのがおっくうな感じがしますか		2	4	6			2	10		1	4	7		1		11	S1>S2*
15	この薬を飲むといつもより元気がないような感じですか			2	10				12			1	11				12	
16	この薬を飲むといらいらした気分がしますか				12				12				12				12	
17	脇が重く、たれてくるような感じがしますか		1	1	10		1	1	10			1	11			1	11	
18	この薬を飲むと気持ちの沈むような感じがしますか				12				12			1	11				12	
合 計			6	27	183		1	17	198		2	13	201		1	6	209	** : P<0.01
重みづけた 合計点	非常に : 3-		12	27	—		2	17	—		4	13	—		2	6	—	* : P<0.05
	かなり : 2 少 し : 1-		39				19				17				8			† : P<0.10

Wilcoxon の 2 標本検定 S1>S2* S1>S3** S1>S4** S2>S4*

Kruskal-Wallis の H検定** (Schéffe の多重比較 S1>S2† S1>S3* S1>S4**)

Tab. 5-3 アンケートⅢ（好ましい感じ）の回答結果：セッション別

	著 明	中 等 度	軽 度	な し
第1セッション（S1）		1		11
第2セッション（S2）				12
第3セッション（S3）		1		11
第4セッション（S4）				12

Tab. 6 アンケート調査の被験者別成績

I, II（++++：非常に ++：かなり +：少し 空白：いいえ）
Ⅲ（++++：著明 ++：中等度 +：軽度 空白：なし）

被 験 者	セ ッ シ ョ ン	薬 剤	Ⅰ（身体的自覚症状）										Ⅱ（精神的自覚症状）															Ⅲ		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		16	17
4	1	D		+	+	+		+		+	++												+			+	+			
	2	P																												
	3	H		+	+	+					+																			
	4	L		+		+					+																			
5	1	H	+				+				++		++			+					+	++	+	+			++			
	2	D		++	++	+					++											+	+	+			++			
	3	L									+											+					+			
	4	P									+											+	+				+			
6	1	P																												
	2	L																												
	3	D								+		+														+				
	4	H																												
7	1	D		++	+	++		+			+			++	++	+					+	++	+	++	++	++			++	
	2	P	+																	++	++	++								
	3	H		++	++	+		+												++	++	++		+	+	+		+		
	4	L					+																							
8	1	H	+	+	++	++		++	+		++					+					+	+	+	++				+		
	2	D	+	+	+	+		+			+					++	+					+		+				+		
	3	L									+																			
	4	P																								+				
9	1	P																												
	2	L																												
	3	D		++	++		+															+		+						
	4	H		++	++	++	++				++											+		++						

左手についてはPでのみ増加を認め、Dでは右手同様、減少を認めた。Hでは回数変化はほとんど認められなかった。

(2) 握力

Dにおいて、1時間後に右手の握力低下が認められた。

(3) 血圧、脈拍、体温

血圧については、Dの24時間後で収縮期血圧の上昇、脈拍については、Hの1、24時間後、D

の1時間後で増加、体温については、Pの1、24時間後で上昇が認められたが、いずれも、個々の被験者でみると、臨床的に問題となる変動はみられなかった。

4) 血漿中濃度

12名の平均血漿中濃度は、LでHY-770が0.47±0.08 ng/ml、HでHY-770が10.84±2.76 ng/ml、Dでdiazepamが0.32±0.02 μg/mlであり、ヒトでの吸収・排泄試験におけるHY-770⁹⁾

Tab. 7 タッピング検査, 握力, 血圧, 脈拍, 体温

タッピング検査(右) (回/分)				タッピング検査(左) (回/分)				** : P < 0.01 * : P < 0.05 † : P < 0.10 平均 ± SE
薬剤	投与前	1時間後	差 (t 検査)	薬剤	投与前	1時間後	差 (t 検査)	
			1時間後				1時間後	
L	244.6 ± 11.1	259.4 ± 10.2	14.8 ± 4.0**	L	228.9 ± 9.6	234.3 ± 11.2	5.4 ± 3.8	
H	245.0 ± 10.2	255.8 ± 10.8	10.8 ± 3.3**	H	227.0 ± 10.3	227.6 ± 9.4	0.6 ± 5.5	
D	244.3 ± 10.8	243.4 ± 11.0	-0.9 ± 3.4	D	223.8 ± 9.9	223.2 ± 10.0	-0.6 ± 5.6	
P	251.6 ± 12.5	259.8 ± 11.2	8.3 ± 3.3*	P	222.9 ± 12.7	239.6 ± 10.1	16.7 ± 6.9*	

握力(右) (kg)

薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	58.0 ± 1.3	57.0 ± 1.4	58.5 ± 1.3	-1.0 ± 1.1	0.5 ± 1.2
H	59.2 ± 1.1	56.5 ± 1.7	58.3 ± 1.2	-2.7 ± 1.6	-0.9 ± 0.8
D	58.7 ± 1.0	56.0 ± 1.7	57.3 ± 1.5	-2.7 ± 1.0*	-1.4 ± 1.0
P	58.3 ± 1.1	58.9 ± 1.1	57.7 ± 1.7	0.6 ± 0.6	-0.6 ± 0.9

握力(左) (kg)

薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	55.3 ± 1.3	55.8 ± 1.1	55.9 ± 1.0	0.5 ± 1.1	0.6 ± 1.1
H	56.5 ± 1.4	53.6 ± 1.4	54.7 ± 1.4	-2.9 ± 1.6†	-1.8 ± 1.5
D	56.4 ± 1.1	55.8 ± 1.4	55.8 ± 1.1	-0.7 ± 1.0	-0.6 ± 1.2
P	55.2 ± 1.2	55.9 ± 1.4	55.8 ± 1.9	0.8 ± 1.1	0.6 ± 1.2

収縮期血圧 (mmHg)

薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	104.8 ± 1.7	104.9 ± 2.9	105.4 ± 2.8	0.1 ± 2.7	0.6 ± 1.9
H	103.4 ± 2.6	102.0 ± 2.2	103.5 ± 2.7	-1.4 ± 1.9	0.1 ± 2.1
D	101.0 ± 1.5	100.0 ± 2.2	106.3 ± 2.5	-1.0 ± 1.8	5.3 ± 1.7**
P	103.8 ± 2.7	102.9 ± 2.1	106.4 ± 4.2	-0.8 ± 1.9	2.7 ± 2.3

拡張期血圧 (mmHg)

薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	58.6 ± 1.3	58.6 ± 1.4	57.3 ± 2.4	0.0 ± 1.2	-1.3 ± 1.8
H	55.7 ± 1.7	55.9 ± 1.9	57.4 ± 2.3	0.3 ± 1.2	1.8 ± 1.2
D	56.8 ± 1.3	56.8 ± 2.1	58.6 ± 1.8	0.0 ± 1.5	1.8 ± 1.1
P	57.8 ± 1.8	58.8 ± 2.1	59.0 ± 2.2	1.0 ± 1.1	1.2 ± 1.4

(Tab. 7 つづき)

脈 拍 (/分)					
薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	69.6±2.6	66.8±2.3	70.1±3.0	-2.8±1.6	0.5±2.6
H	63.7±1.9	68.3±1.4	68.3±1.8	4.6±1.3**	4.6±2.0*
D	69.8±2.5	76.8±3.1	72.3±3.4	6.9±3.1*	2.5±2.9
P	64.0±1.6	61.5±1.7	65.4±2.3	-2.5±1.7	1.4±1.5

体 温 (℃)					
薬剤	投与前	1時間後	24時間後	差 (t 検定)	
				1時間後	24時間後
L	35.74±0.11	35.78±0.12	36.02±0.11	0.04±0.15	0.28±0.13*
H	35.75±0.06	35.82±0.10	35.90±0.10	0.07±0.09	0.15±0.08*
D	35.83±0.06	35.83±0.09	35.93±0.07	-0.01±0.08	0.10±0.10
P	35.63±0.10	35.88±0.11	35.98±0.08	0.25±0.09* 0.35±0.08**	

および diazepam⁷⁾の成績と比較すると、両薬剤が十分吸収されていることが確認された。

5) 異常所見

試験前および試験終了後に実施した臨床検査および試験期間中の被験者の状態に、いずれも異常所見は認められなかった。

考 察

中枢性筋弛緩剤 HY-770 について、アカゲザルおよびラットを用いて薬物依存性を検索した結果、身体依存性は認められなかったが、サル of 静脈内自己投与実験において比較的弱い強化効果が認められた⁶⁾。このことより、ヒトにおける精神依存性検索の一方法として用いられている自覚効果の検索^{7,8)}を、健康成人男子 12 名を対象に、diazepam および placebo を対照とする二重盲検法により行った。

これにより得られたおもな結果をまとめると次のとおりである。

- 1) 各セッションとも脱落は 1 例もなく、試験は予定どおり完了した。
- 2) 握力、血圧、脈拍、体温、臨床検査、被験者の状態について異常所見は認められなかった。
- 3) 試験薬剤の運動機能に対する作用をみるために実施したタッピング検査の結果、diazepam

(10 mg) では両手に、HY-770 の高用量 (200 mg) では左手に筋弛緩作用に基づくと考えられる抑制が認められた。

4) 自覚効果のアンケート調査では、HY-770 の低用量 (50 mg) では、問題となる自覚効果のないことが確認された。HY-770 の高用量では身体的自覚症状として中枢抑制症状、精神的自覚症状として軽度の多幸感ならびに酩酊感が認められた。一方、diazepam ではこれらの症状が軽度から中等度であるのに加えて、「陶酔感」ならびに「好ましい感じ」が認められた。

以上より、依存性評価委員会において、HY-770 は、高用量において軽度の自覚効果が認められたが、diazepam で認められたような陶酔感および好ましい感じが認められていないことより、依存性に関連すると思われる HY-770 の自覚効果は diazepam より明らかに弱いと判断された。

今回の試験で得られた diazepam の成績、すなわち、アンケート I (身体的自覚症状)、II (精神的自覚症状) の重みづけした合計点数ならびに肯定回答項目は、先に報告されている tizanidine の場合⁸⁾と近似していることが認められ、diazepam の成績は再現性の高いことがうかがえた。

なお、薬剤の依存性については、今回の健康人を対象とした自覚効果検討試験のみで評価される

ものではなく、長期治験ならびに市販後の使用例における臨床観察とをあわせて判断する必要があると考えられた。

要 約

中枢性筋弛緩剤 HY-770 について、ヒトにおける精神依存性検索の一方として用いられている自覚効果の検索を、健常人を対象に、二重盲検法にて検討した。

HY-770 の用量としては、50 mg と 200 mg を、対照薬としては diazepam 10 mg および placebo を用い、単回経口投与とした。

その結果、HY-770 の 50 mg では、自覚効果に問題のないことが確認された。HY-770 の 200 mg では、軽度の多幸感 1 例、軽度の酩酊感 2 例が、diazepam 10 mg では、軽度の多幸感 1 例、軽度～中等度の酩酊感 3 例、さらに軽度～中等度の陶酔感 2 例、中等度の好ましい感じ 2 例が認められた。

以上より、精神依存性に関連すると考えられている自覚効果に関し、HY-770 の自覚効果は diazepam より弱いと考えられた。

文 献

- 1) Morikawa, K., Oshita, M. and Yamazaki, M. et al.: Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4'-ethyl-2-methyl-

3-pyrrolidinopropiophenone hydrochloride. *Arzneim.-Forsch.*, **37** (I): 331-336 (1987).

- 2) 山崎光雄, 玉川正次, 村山 智ほか: 中枢性筋弛緩剤 4'-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinopropiophenone hydrochloride (HY-770) のネコでの実験的固縮に対する作用. 社内報.
- 3) 安藤一也, 古和久幸, 柳澤信夫ほか: HY-770 (塩酸イナペリゾン) の痙性麻痺に対するプラセボを対象とした多施設二重盲検比較試験—後期第Ⅱ相試験—. 新薬と臨床, **41**: 750-775 (1992).
- 4) 青木虎吉, 河路 渡, 菅原幸子ほか: 中枢性筋弛緩剤 HY-770 の腰背痛症, 頸肩腕症候群および肩関節周囲炎に対する臨床薬効評価—臨床初期および後期第Ⅱ相試験—. 新薬と臨床, **41**: 1467-1484 (1992).
- 5) 橋本繁輝, 大下政文, 岩永裕氏ほか: 中枢性筋弛緩薬 4'-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinopropiophenone hydrochloride (HY-770) の一般薬理作用(1)—中枢神経系及び呼吸・循環器系に対する作用—. 社内報.
- 6) 若狭芳男, 川口 武, 安東 潔ほか: HY-770 のアカゲザルおよびラットにおける依存性試験. 社内報.
- 7) 柳田知司, 山村秀夫, 五十嵐省吾: 中枢性筋弛緩薬 Tizanidine (DS103-282) の健常人における自覚効果の検討—Diazepam, Placebo との二重盲検比較試験—. 臨床薬理, **17**: 509-525 (1986).
- 8) 柳田知司, 加藤伸勝, 稲永和豊ほか: 中枢性筋弛緩薬 Afloqualone (HQ-495) の自覚効果の検討—健常人における Diazepam, Placebo との二重盲検比較試験—. 臨床薬理, **11**: 181-195 (1980).
- 9) 森本真平, 内田健三: 中枢性筋弛緩剤 HY-770 の臨床第Ⅰ相試験. 新薬と臨床, **41**: 1450-1465 (1992).