Eptazocine (*l*-1, 4-dimethyl-10-hydroxy-2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro-1, 6-methano-1 H-4-benzazonine) の薬理作用

第4報 Eptazocine の抗侵害作用に対する Naloxone の拮抗作用について

鍋島 俊隆, 山田 重行, 山口 和政, 松野 聖, 亀山 勉

名城大学薬学部薬品作用学教室*

榊 原 曩 人, 松 本 昌 世

愛知学院大学歯学部薬理学教室**

(昭和58年2月8日〔特〕)

要約: eptazocine (*l*-1, 4-dimethyl-10-hydroxy-2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro-1, 6-methano-1 H-4-benzazonine) が麻薬性鎮痛薬または麻薬拮抗性鎮痛薬のどちらに属するか, eptazocine の抗侵害作用に対する naloxone の拮抗および morphine の作用に対する eptazocine の作用を検討した。マウスでの熱板法, および圧刺激法, ラットでの tail-flick 法では, eptazocine の抗侵害作用は morphine のそれと同様に naloxone で完全に拮抗された。一方, マウスでの酢酸 writhing 法において morphine の ED50 値は naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) 前処置により, 有意に上昇したが, eptazocine, pentazocine のそれは, naloxone 1.0 mg/kg (s.c.) を前処置しても有意な上昇が認められなかった。また, 酢酸 writhing 法における naloxone の pA_2 値は, eptazocine < pentazocine < morphine であった。一方, 圧刺激法での morphine の抗侵害作用は, eptazocine によって用量依存的に拮抗された。さらにまた, morphine の自発運動亢進作用も eptazocine によって拮抗された。以上の結果より, eptazocine は opiate agonist ではなく opiate agonist-antagonist に属するものと思われる。

緒 言

eptazocine (*l*-1, 4-dimethyl-10-hydroxy-2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro-1, 6-methano-1H-4-benzazonine) は, homobenzomorphane 誘導体に属する化合物であり, morphine の約 1/3, pentazocine の 1~2 倍に相当する強力な抗侵害作用を示し, その作用持続時間は, pentazocine および morphine とほぼ同程度である¹⁾。

一方, eptazocine の中枢作用は, pentazocine と多くの点で類似しているが, morphine とは明らかに異なっている²⁾。また, eptazocine は脳内の monoamine と密接な関連性を有する reserpine による眼瞼下垂, あるいは methamphetamine の群居毒性に拮抗し, morphine および pentazocine とは異なる作用を示すことも認められている³⁾。さらに, 亀山らは, eptazocine の鎮痛作用発現機序を catecholamine 神経系との関連のもとに検討し, eptazocine の鎮痛作用は pentazocine や morphine とは異なった機序で発現することを示唆している³⁾。一方, serotonin 神経系については, eptazocine の serotonin 神経に対する作用は morphine および pentazocine の作用に類似するが, 一部, 作用態度を異にすることが報告されている⁴⁾。

これらのことより eptazocine は morphine や pentazocine とは少なくとも一部異なった作用機序を有する化合物であると考えられる²⁻⁴⁾。そこで今回われわれは, eptazocine の鎮痛作用をさらに明らかにする目的で, eptazocine の抗侵害作用が麻薬拮抗薬である naloxone で拮抗されるかどうか, また eptazocine が morphine の作用に拮抗するかどうかを検討し, eptazocine が麻薬性鎮痛薬および麻薬拮抗性鎮痛薬のいずれに近い性質を有するかを naloxone の pA_2 値を求め, morphine および pentazocine と比較検討した。

* ㊦468 名古屋市天白区天白町八事裏山15

** ㊦464 名古屋市千種区末盛通2-11

実験材料および実験方法

A. 使用動物

実験には, ddY 系雄性マウス(体重 18~22 g, 静岡実験動物)および Wistar 系雄性ラット(体重 100~150 g, 静岡実験動物)を 1 群 10 匹以上使用した。

B. 使用薬物

薬物は, eptazocine (*l*-1,4-dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1H-4-benzazonine)・HBr, 日本医薬品工業), morphine・HCl (塩野義), pentazocine (三共), naloxone・HCl (Endo Laboratories Inc. Garden City, New York) を使用した。なお, 薬物はすべて生理食塩液に溶解し皮下投与した。eptazocine および morphine の用量は熱板法, tail-flick 法および圧刺激法での ED50 値⁹⁾をそれぞれの試験法で使用した。また, 実験はすべて飼育室と同じ条件(室温 23±1°C, 湿度 55±2.5%)を保った実験室で行なった。

C. 実験方法

1. 熱板法

Takagi and Kameyama の方法⁵⁾に準じて行なった。マウスを 55±1°C の熱板上(夏目製作所製)に置き, 熱刺激によるマウスの後肢の異常反応(足の振戦および後肢の足底をなめる動作)を疼痛閾値の判定基準とし, その反応時間(秒)を測定した。実験には, 反応時間が 3~7 秒のマウスをあらかじめ選んで一群 10 匹として使用した。なお, naloxone による拮抗実験では, naloxone を頸部皮下投与後直ちに被検薬物を背部皮下に投与した。疼痛閾値(秒)は被検薬物投与 30 分後に測定した。

2. tail-flick 法

D'Amour and Smith 法⁶⁾に基づき, ラットの尾尖部に黒マジックを塗り, そこに輻射熱を照射(Socrel 社製)してから尾を動かすまでの時間(秒)を測定し疼痛閾値を求めた。なお, 実験には, 熱照射して 2~5 秒で尾を動かす動物をあらかじめ選んで使用し, naloxone による拮抗実験では naloxone を頸部皮下に投与後直ちに被検薬物を背部皮下に投与した。なお, 薬物の投与は hot plate 法と同様に行なった。疼痛閾値(秒)は被検薬物投与後, 30 分間隔で 3 回測定した。

3. 圧刺激法

高木ら⁷⁾の改良型圧刺激装置(夏目製作所製)を用いて, マウスの尾根部に圧力を加え, もがき, 刺激部位への咬みつきなどの疼痛反応を示す圧力を測定し, 疼痛反応閾値(mmHg)とした。実験には, 50~80 mmHg の圧力で反応する動物をあらかじめ選んで使用し, naloxone による拮抗実験では naloxone を頸部皮下に投与後直ちに被検薬物を背部皮下に投与した。また, morphine に対する eptazocine の拮抗実験では, eptazocine を morphine の頸部皮下投与後直ちに背部皮下に投与した。疼痛反応閾値は被検薬物投与後, 30 分間隔で 3 回測定した。

4. 酢酸 writhing 法

Anderson and De Beer の方法⁸⁾に準じて行なった。被検薬物を皮下投与 20 分後にマウスに 0.7% 酢酸-生理食塩液を 0.1 ml/10 g の割合で腹腔内注射し投与 10 分後から 10 分間に発現する writhing の回数を数え, control 群と比較した。naloxone による拮抗実験では, naloxone を頸部皮下投与後直ちに被検薬物を背部皮下に投与した。

抑制率は次式より算出した。

$$\text{抑制率} = \left(\frac{A-B}{A} \right) \times 100$$

A : control 群の writhing 数

B : 薬物投与群の writhing 数

なお, 50% 抑制用量(ED50)は Litchfield-Wilcoxon 法⁹⁾によって算出した。また, 異なった用量での naloxone 存在下での被検薬物 ED50 を算出し, Smits and Takemori¹⁰⁾に準じて pA₂ 値を求めた。

5. Automex 法

Automex activity monitor (Columbus 社製)を用いてマウスの平面的な自発運動に及ぼす被検薬物の影響について検討した。被検薬物投与後直ちに Automex 測定ケージに入れ 5 分毎に 45 分間カウント数を記録した。

なお、最初の 15 分間の行動量はマウスの測定ケージに対する探索行動によるものとして除外し、15 分後から 45 分後までの 30 分間のカウント数を自発運動量として測定した。morphine に対する eptazocine の拮抗実験では、morphine の頸部皮下投与後直ちに eptazocine を背部皮下に投与した。

6. 統計処理

統計処理は、データを危険率 5 % で棄却検定した後、Student の *t*-test で検定した。なお、酢酸 writhing 法での ED50 値間の有意差検定は Litchfield-Wilcoxon 法⁹⁾に従って行なった。

実験結果

A. naloxone による eptazocine, pentazocine および morphine の抗侵害作用に対する拮抗

1. 熱板法

Fig. 1 に示す様にマウスでの熱板法で、eptazocine 20 mg/kg (s.c.) および morphine 10 mg/kg (s.c.) を投与すると疼痛閾値が有意に上昇した。一方、この eptazocine および morphine の抗侵害作用は naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) および 1.0 mg/kg (s.c.) の前処置により完全に拮抗された。なお、naloxone 0.5 mg/kg 単独では疼痛閾値になんら影響を与えなかったが、1.0 mg/kg では疼痛閾値が低下した。

Fig. 1 Antagonism of naloxone against the analgesic effects of eptazocine and morphine in mice (hot plate method). Mice were administered naloxone, s.c., just before the treatment with eptazocine or morphine. nal: naloxone, mor: morphine, ept: eptazocine. *** $P < 0.001$ vs pre-drug. *** $P < 0.001$ vs morphine alone. ### $P < 0.001$ vs eptazocine alone.

2. tail-flick 法

ラットでの tail-flick 法では、eptazocine 20 mg/kg を投与すると、その 30, 60, 90 分後において疼痛閾値が有意に上昇した (Fig. 2)。一方、この eptazocine の抗侵害作用は naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) を前処置すると完全に拮抗された。同様に morphine 5.0 mg/kg 投与 30 分後には疼痛閾値が有意に上昇したが、naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) を前処置すると、この morphine 作用は完全に拮抗された。

Fig. 2 Antagonism of naloxone against the analgesic effects of eptazocine and morphine in rats (tail-flick method). Rats were administered naloxone, s.c., just before the treatment with eptazocine or morphine. Values are the means $\pm$ S.E. from 10 experiments. Experiment with morphine: $\bigcirc$ —, control; $\square$ —, 5 mg/kg morphine, s.c.; $\bullet$ —, 0.5 mg/kg naloxone, s.c.; $\blacktriangle$ —, naloxone+morphine. Experiment with eptazocine: $\bigcirc$ —, control; $\blacksquare$ —, 20 mg/kg eptazocine, s.c.; $\bullet$ —, 0.5 mg/kg naloxone, s.c.; $\triangle$ —, naloxone+eptazocine. *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$ vs pre-drug; *** $P < 0.001$ vs morphine alone; ### $P < 0.001$, ## $P < 0.01$, # $P < 0.02$ vs eptazocine alone.

3. 圧刺激法

Fig. 3 に示す様にマウスでの圧刺激法では, eptazocine 20 mg/kg を投与すると, 30 および 60 分後に疼痛閾値が有意に上昇した. 一方, この eptazocine の抗侵害作用は, naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) を前処置すると拮抗された. 同様に, morphine 10 mg/kg の投与 30 および 60 分後に疼痛閾値が有意に上昇し, この作用は, naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) を前処置すると拮抗された. しかし, naloxone の拮抗作用は, eptazocine では投与後 30 分, morphine では投与後 30 および 60 分においてのみ認められたが, eptazocine 投与後 60 分, morphine 投与後 90 分の点では, その拮抗作用は認められなかった.

4. 酢酸 writhing 法

酢酸 writhing 法における被検薬物の異なった用量の naloxone 存在下での用量反応曲線を Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6 に, また, pA_2 plots を Fig. 7 に示した. Table 1 には, これらの図より得られた ED_{50} および pA_2 値をまとめた. Fig. 4 および Table 1 から明らかな様に eptazocine による writhing 抑制作用は naloxone で拮抗されにくく, その ED_{50} は naloxone 1.0 mg/kg 存在下でも有意に増加せず, 2.0 mg/kg 以上で有意に増加した. 同様な傾向は, pentazocine でも認められた. 一方, morphine による writhing 抑制作用は, naloxone で容易に拮抗され, morphine の ED_{50} は naloxone 0.5 mg/kg 存在下ですでに有意に増加し, naloxone の用量に依存して増加した. 一方, Fig. 7 より得られた pA_2 値は, Table 1 に示した様に eptazocine 5.53, pentazocine 5.63 および, morphine 5.88 であり, eptazocine の値は pentazocine よりも小さかった.

B. eptazocine による morphine の抗侵害作用および自発運動亢進作用に対する拮抗

圧刺激法を利用して eptazocine が morphine の抗侵害作用に拮抗するかどうか検討したところ, eptazocine

Fig. 3 Antagonism of naloxone against the analgesic effects of eptazocine and morphine in mice (pressure method). Mice were administered naloxone just before the treatment with eptazocine or morphine. Values are the means $\pm$ S.E. from 10 experiments. Experiment with morphine: —○—, control; —□—, 10 mg/kg morphine, s.c.; —●—, 0.5 mg/kg naloxone, s.c.; —■—, naloxone + morphine. Experiment with eptazocine: —○—, control; —△—, 20 mg/kg eptazocine, s.c.; —●—, 0.5 mg/kg naloxone, s.c.; —▲—, naloxone + eptazocine. *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$ vs pre-drug; *** $P < 0.001$ vs morphine alone; ### $P < 0.001$ vs eptazocine alone.

Fig. 4 Dose-response curves for the inhibitory effects of eptazocine on the acetic acid-induced writhing in the absence or presence of various doses of naloxone. —○—: eptazocine alone, —●—: 1 mg/kg naloxone + eptazocine, —△—: 2 mg/kg naloxone + eptazocine, —▲—: 4 mg/kg naloxone + eptazocine, —□—: 6 mg/kg naloxone + eptazocine.

単独でも抗侵害作用を示すのにもかかわらず (Fig. 3), eptazocine は用量依存的に morphine の抗侵害作用に拮抗し, eptazocine 30 mg/kg では有意な差が得られた (Fig. 8). 一方, morphine の自発運動亢進作用に対する eptazocine の作用を検討したところ, Fig. 9 に示す結果が得られた. morphine 20 mg/kg および eptazocine 30 mg/kg は, それぞれ単独投与で対照群に比べて有意にマウスの自発運動を亢進するのにもかかわらず, 両者を併用すると eptazocine は, morphine の自発運動亢進作用に拮抗した.

Fig. 5 Dose-response curves for the inhibitory effects of pentazocine on acetic acid-induced writhing in the absence or presence of various doses of naloxone. —○—: pentazocine alone, —●—: 1 mg/kg naloxone + pentazocine, —△—: 2 mg/kg naloxone + pentazocine, —▲—: 4 mg/kg naloxone + pentazocine.

Fig. 6 Dose-response curves for the inhibitory effects of morphine on acetic acid-induced writhing in the absence or presence of various doses of naloxone. —○—: morphine alone, —●—: 0.5 mg/kg naloxone + morphine, —△—: 1 mg/kg naloxone + morphine, —▲—: 2 mg/kg naloxone + morphine, —□—: 4 mg/kg naloxone + morphine.

Fig. 7 Quantitative antagonism of naloxone against analgesic effects of pentazocine, morphine and pentazocine and computation of pA_2 values. —○—: pentazocine, —△—: morphine, —●—: pentazocine.

Table 1 Quantitative antagonism of naloxone against the analgesic effects of eptazocine, morphine and pentazocine and computation of pA_2 value

Drug	Dose of naloxone (mg/kg)	ED50 (mg/kg, 95% C.L.)	Apparent pA_2 value
Eptazocine	None	1.3 (1.0~ 1.7)	5.53
	1.0	1.5 (1.1~ 2.0)	
	2.0	4.4 (2.6~ 7.3)**	
	4.0	9.4 (5.6~15.7)**	
	6.0	13.2 (8.8~19.8)**	
Pentazocine	None	1.8 (1.2~ 2.7)	5.63
	1.0	3.4 (1.8~ 6.2)	
	2.0	17.0 (10.2~28.4)**	
	4.0	31.9 (23.5~43.3)**	
Morphine	None	0.5 (0.4~ 0.7)	5.88
	0.5	1.0 (0.6~ 1.6)##	
	1.0	2.5 (1.5~ 4.2)##	
	2.0	6.0 (3.3~11.1)##	
	3.0	8.6 (4.7~15.9)##	

** : values significantly different from eptazocine alone. **: values significantly different from pentazocine alone. ## : values significantly different from morphine alone.

Fig. 8 Antagonism of eptazocine against the morphine-induced analgesic effect in mice (pressure method). Mice were administered eptazocine just before the treatment with morphine. Values are the means $\pm$ S.E. from 10 experiments. — $\triangle$ —: 5 mg/kg morphine, s.c., — $\circ$ —: morphine + 20 mg/kg eptazocine, s.c., — $\bullet$ —: morphine + 30 mg/kg eptazocine, s.c. ** $P < 0.01$ vs morphine alone.

考 察

緒言で述べた様に eptazocine は強い鎮痛作用を有していることが報告されているが¹⁾, morphine のような麻薬に属するのか, それとも pentazocine と同様に麻薬拮抗性鎮痛薬に属するかどうか詳細に検討されてい

Fig. 9 Antagonism of eptazocine against morphine-induced hyperactivity in mice (Automex method). Values are the means $\pm$ S.E. from 10 experiments. —○—: control, —●—: 20 mg/kg morphine, s.c., —△—: 30 mg/kg eptazocine, s.c., —▲—: morphine + eptazocine, *** P < 0.001, * P < 0.05 vs control. ** P < 0.01. * P < 0.05 vs morphine alone.

い。麻薬拮抗性鎮痛薬や解熱性鎮痛薬は、化学的的刺激による疼痛を容易に抑制するが、圧刺激法、熱板法および tail-flick 法などの脊髓反射を指標とする実験法では麻薬性鎮痛薬に比べて抗侵害作用が現われにくいと言われている¹¹⁾。野沢¹²⁾および亀山ら¹³⁾の報告によると eptazocine は強い酢酸 writhing 抑制作用を有するが、圧刺激法では morphine が強い抗侵害作用を示したのに対し、eptazocine および pentazocine は、比較的弱い抗侵害作用しか示さず、一方、eptazocine は弱い解熱作用を有するので¹²⁾、麻薬拮抗性鎮痛薬または解熱性鎮痛薬に分類される。しかし、麻薬拮抗性鎮痛薬や解熱性鎮痛薬では、圧刺激法と同じ様に抗侵害作用が検出されにくいとされている熱板法や tail-flick 法など熱刺激法において、pentazocine は用量依存的な抗侵害作用を示さなかったのに対し、eptazocine は比較的低用量で用量依存的な抗侵害作用を示した¹⁻³⁾。以上のことから eptazocine は化学的および熱刺激により惹起される仮性疼痛に対し、比較的強い抗侵害作用を有していると考えられ、これらの点では麻薬性鎮痛薬に近い薬効スペクトルを示した。そこでマウスでの酢酸 writhing 法、熱板法、圧刺激法、ラットでの tail-flick 法を用いて eptazocine の抗侵害作用に対する naloxone の拮抗および morphine の薬理作用に対する eptazocine の拮抗実験を行ない eptazocine が麻薬拮抗性鎮痛薬に分類されるか、麻薬性鎮痛薬に分類されるかどうか検討した。熱板法、圧刺激法および tail-flick 法での eptazocine および morphine の抗侵害作用は、naloxone 0.5 mg/kg によって拮抗された。このことより、eptazocine は麻薬性鎮痛薬に近い性質を有することが示唆された。しかし、マウスの酢酸 writhing 法における eptazocine, morphine および pentazocine の抗侵害作用に対する naloxone の作用を検討したところ morphine の ED₅₀ 値は naloxone 0.5 mg/kg (s.c.) 前処置により ED₅₀ 値の有意な増加、すなわち naloxone で拮抗されたが、eptazocine および pentazocine では naloxone 1.0 mg/kg (s.c.) 前処置によっても ED₅₀ 値の有意な増加は認められなかった。また、Smits and Takemori¹⁰⁾ に準じて求めた pA₂ 値は、eptazocine が 5.53 で morphine の 5.88 および pentazocine の 5.63 と比べて最も小さい値を示した。なお morphine および、pentazocine の pA₂ 値は Takemori らの結果とほぼ一致した。Takemori ら¹³⁾は、pA₂ 値の大小によって麻薬性鎮痛薬と麻薬拮抗性鎮痛薬が分類できるとしており、彼らの説に従うと、eptazocine の pA₂ 値は pentazocine に近く、eptazocine は pentazocine を始めとする麻薬拮抗性鎮痛薬と類似の性質を有することが示唆された。さらに eptazocine そ

れ自身が圧刺激法で抗侵害作用を示すにもかかわらず, morphine の抗侵害作用に拮抗すること, また, eptazocine 単独で自発運動亢進作用を示すのにもかかわらず, morphine の自発運動亢進作用に拮抗することも認められた。

以上の結果より, eptazocine の抗侵害作用は一部 morphine と共通する受容体を介している可能性もあるが, 主に pentazocine と共通した作用機序を介して抗侵害作用を現わしているものと考えられる。morphine は主に μ 受容体を pentazocine は主に κ または σ 受容体を介して薬理作用を発現するといわれており¹⁴⁾, eptazocine についても今後どの受容体を介して薬理作用を発現しているか検討すれば, これら3者の鎮痛薬の作用態度の相違点をさらに明らかに出来るものと思われる。一方, 麻薬拮抗性鎮痛薬である pentazocine にも最近, 薬物依存性や耐性形成が認められており医療上問題となっている¹⁵⁾。morphine と同程度の強力な抗侵害作用を有する eptazocine が morphine や pentazocine とは異なり, 薬物依存や耐性形成が認められなければ患者にとり福音である。今後, eptazocine の反復投与による耐性依存性, 形成能について, morphine および pentazocine との関連のもとに比較検討したい。

謝辞: eptazocine を提供下さいました日本医薬品工業株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) 野沢 勉, 大野 孝明, 水橋 徹男, 池田 政男, 五味 保男: 応用薬理 **19**, 973 (1980)
- 2) 野沢 勉, 大野 孝明, 水橋 徹男, 池田 政男, 五味 保男: 応用薬理 **19**, 983 (1980)
- 3) 亀山 勉, 鍋島 俊隆, 山口 和政, 鵜飼 良, 奥山 茂, 榊原 曩人: 日薬理誌 **78**, 599 (1981)
- 4) 亀山 勉, 鍋島 俊隆, 山口 和政, 鎌田 勝雄, 鵜飼 良, 奥山 茂, 榊原 曩人: 日薬理誌 **78**, 613 (1981)
- 5) TAKAGI, K. AND KAMEYAMA, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **7**, 680 (1959)
- 6) D'AMOUR, F. E. AND SMITH, D. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **72**, 74 (1941)
- 7) 高木敬次郎, 亀山 勉, 矢野 剋二: 薬学雑誌 **78**, 553 (1958)
- 8) ANDERSON, M. AND DE BEER, E. J.: *Fed. Proc.* **18**, 412 (1959)
- 9) LITCHFIELD, J. J. AND WILCOXON, F.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **96**, 99 (1949)
- 10) SMITS, S. E. AND TAKEMORI, A. E.: *Br. J. Pharmacol.* **39**, 627 (1970)
- 11) HARRIS, L. S. AND PIERSON, A. K.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **143**, 141 (1964)
- 12) 亀山 勉, 鍋島 俊隆, 山口 和政, 鎌田 勝雄, 奥山 茂, 辻 久直, 榊原 曩人: 日薬理誌 **78**, 629 (1981)
- 13) TAKEMORI, A. E., HAYASHI, G. AND SMITS, S. E.: *Eur. J. Pharmacol.* **20**, 85 (1972)
- 14) SNYDER, S. H. AND GOODMAN, R. R.: *J. Neurochem.* **35**, 5 (1980)
- 15) 森 温理, 佐藤 譲二: 神経精神薬理 **3**, 427 (1981)

Abstract—Toshitaka NABESHIMA, Shigeyuki YAMADA, Kazumasa YAMAGUCHI, Kiyoshi MATSUNO, Tsutomu KAMEYAMA, Sakihito SAKAKIBARA* and Shosei MATSUMOTO* (Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, Tenpaku-ku, Nagoya 468 and *Department of Pharmacology, Aichi-Gakuin University, Dental-School, Nagoya 464, Japan). Pharmacological action of eptazocine (*l*-1,4-dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1H-4-benzazonine). (IV) Narcotic agonist and antagonist-actions of eptazocine. *Folia pharmacol. japon.* 81, 411~420 (1983)

It was investigated whether the analgesic effects of eptazocine were antagonized by treatment with naloxone, one of the opiate antagonists, and whether morphine-induced effects were affected by eptazocine. The analgesic effects of eptazocine, similar to those of morphine, were completely antagonized by treatment with 0.5 mg/kg naloxone, s.c., as determined by the hot plate and pressure methods in mice and by the tail-flick method in rats. In contrast, as tested by the acetic acid-induced writhing method in mice, the analgesic effect of eptazocine, similar to that of pentazocine, was not antagonized by treatment with 1.0 mg/kg naloxone, s.c., while that of morphine was antagonized by 0.5 mg/kg naloxone, s.c. Using the acetic acid-induced writhing method in mice, the pA_2 values of naloxone were found to be the following order: eptazocine < pentazocine < morphine. In addition, the analgesic effect of morphine was dose-dependently antagonized by the treatment with eptazocine as determined by the pressure method. Furthermore, the stimulating effect of morphine on spontaneous locomotor activity was also antagonized by eptazocine. These results suggest that eptazocine may be classified as one of the opiate agonist-antagonists.