鎮痛薬配合剤の効力に関する基礎的研究¹⁾

笠原 明, 小島 浩, 長田恭明, 塚田 恒, 大島康夫

第一製薬株式会社中央研究所²⁾

Experimental Studies on the Effects of Combined Analgesics¹⁾

AKIRA KASAHARA, HIROSHI KOJIMA, YASUAKI OSADA,

WATARU TSUKADA, and YASUO OSHIMA

Central Research Laboratory, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received October 19, 1967)

Examinations were made on the analgesic effect of 10 kinds of antifebrile-analgesic now in common use and their combinations, and the effect of a combined use of several kinds of other compounds. The most effective among the pharmaceuticals used was aminopyrine, and a mixture of 2—4 kinds of antifebrile-analgesics showed the same/or weaker analgesic action than aminopyrine. Analgesic action of a mixture of aminopyrine, ethoxybenzamide, and *p*-acetamidophenol was clearly augmented by the combined use of caffeine or a alimemazine, but not by scopolamine or oxolamine. Some pharmacological activity of an analgesic mixture prepared according to the result of these experiments was compared with those of the known analgesic mixtures.

頭痛, 生理痛などの軽度の疼痛に対し現在広く使われている鎮痛薬配合剤の成分は, 数種の下熱性鎮痛薬を基本成分とし, これに鎮静催眠薬, カフェインなどの中枢興奮薬, 抗ヒスタミン薬, 鎮咳薬, ビタミンなどをそれぞれ目的に応じて加えたものが大部分をしめている. その代表的なものには, アセチルサリチル酸, フェナセチン, カフェインを組合せた APC 処方がある. 鎮痛薬配合剤の各成分は, 異なる作用点に作用するために, Bürgi の法則により全体としての鎮痛効果は増強され, 各成分の用量が低減し, さらに種々の調和性が増加するといわれている.³⁾ しかしこのことを支持するような鎮痛薬配合剤の各成分間の相互作用に関する実験は非常に少ない. このことは, アセチルサリチル酸のような弱い鎮痛効力のものも検出できる検定法がなかったこと, また疼痛の生理学的機構解明の不完全に伴う下熱性鎮痛薬の中枢神経系における作用点の不明確性などに起因すると考えられる.

そこでわれわれは実験的に効力の証明された鎮痛薬配合剤の創製を目指し, 既存の下熱性鎮痛薬相互間およびそのほかの数種化合物との相互作用を, 主として鎮痛作用の面から再検討した. さらに, このようにしてえられた鎮痛薬配合剤の二, 三の薬理作用を既知の鎮痛薬配合剤と比較した.

実験の部

実験材料

急性毒性および鎮痛作用の測定には生後 4—7 週, 体重 15—30 g の ddN 系雄マウス (日本クレア K.K.) を用い, 抗炎症作用の実験には生後 7—9 週, 体重 100—200 g の呑竜系雄ラット (日本ラット K.K.) を, また下熱性試験には体重 2—3 kg の白色短毛雄ウサギ (船橋農場) を用いた. 試験薬物はアミノピリン, アンチピリン, スルピリン, ビラビタール, アセチルサリチル酸, サリチルアミド, エトキシベンズアミド, フェナセチン, ラクチルフェネチジン, パラアセチルアミノフェノール, カフェイン, アリメマジン [DL-10-(3'-dimethylamino-2'-methylpropyl)-phenothiazine tartarate], スコポラミン (臭化水素酸塩) およびオキシトラミン (3-phenyl-5-diethylaminoethyl-1,2,4-oxadiazol citrate) である. そのほか市販の鎮痛薬配合剤 2 種 (III および IV) を用いた.

1) 日本薬学会第85年年会で発表, 徳島, 1965年10月.

2) Location: Minamifunabori-cho, Edogawa-ku, Tokyo.

3) B. Helwig, "Moderne Arzneimittel," Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H., Stuttgart, 1956, p. 5.

実験方法

1. **鎮痛作用** 高木等の圧刺激法⁴⁾ および電気刺激法⁵⁾ を用いたが、圧刺激法では加圧速度は 10 mmHg/sec で、薬物投与前に 15 min 間隔で 2 回閾値を測定し、2 回の反応閾値が 40—80 mmHg の範囲にあったマウスを選び、1 群 10 匹で実験した。結果の推計学的処理は 4 点法および *t*-検定によった。電気刺激法は出力電圧 25 V, 40 msec, 1 cps の矩形波でマウス尾根部を刺激し、マウスがなき声を発するまでに要した pulse の数を閾値とした。まず薬物投与前に 15 min 間隔で 3 回閾値を測定し、3 回の閾値がいずれも 3 以下であったマウスを選び、1 群 10—15 匹で実験した。効果の判定は、閾値が 5 以上のマウスを鎮痛陽性とし、陽性反応率から ED₅₀ および効力比を Litchfield-Wilcoxon 法⁶⁾ により算出した。薬物（水溶液または難溶性の場合には 10% アラビヤゴムに懸濁）はすべて腹腔内に投与した。

2. **抗炎症作用** 1 群 6 匹のラットを用い、起炎薬の 0.75% ホルムアルデヒド水溶液を 0.1 ml ずつ無麻酔ラットの左足趾に皮下注射し、右足は無処置対照とした。ホルムアルデヒド水溶液注射後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, および 24 hr 後の両足首の体積を Buttle の方法⁷⁾ により測定し、4 点法および *t*-検定によって推計学的処理を行なった。薬物（10% アラビヤゴムに懸濁）はすべて起炎薬投与前 15 min に腹腔内注射した。

3. **下熱作用** 1 群 5 匹のウサギを用い、T.T.G. 10 μg/kg を無菌的に耳静脈内に注射し、1.5 hr 後に薬物（10% アラビヤゴムに懸濁）を腹腔内に投与し、6 hr 後まで 30 min 間隔で体温の変化を観察した。体温はサーミスター体温計を用い、肛門から 7 cm の部位の直腸温を測定した。下熱効力比は、体温曲線によって形成される面積を指標とし、4 点法で算出した。

4. **急性毒性** 1 群 9—10 匹のマウスを用い、薬物を 10% アラビヤゴムに懸濁して経口投与し、48 hr 後の死亡率から、Litchfield-Wilcoxon 法で LD₅₀ を算出した。

以上の実験はすべて 24±1°, 湿度 50—55% の恒温恒湿実験室で行なった。

実験結果

1. **単独投与時の鎮痛作用** 10 種の下熱性鎮痛薬の効力を測定した結果、Table I に示す成績を得た。すなわち圧刺激法と電気刺激法の成績とはほぼ近似していた。ピラゾロン誘導体ではアミノピリンが最も強く、アンチピリン、スルピリンの順に効力が低下し、鎮痛薬配合剤ではあるがピラビタールの効力もアミノピリンの 60—80% 程度であった。アニリン系誘導体の効力は著しく弱く、アミノピリンの 20—40% 程度であり、しかも閾値の上昇が著明な用量では運動失調、正向反射の消失などが認められた。またサリチル酸誘導体ではアセチルサリチル酸の効力が最も低く、最小致死量を投与しても有意の閾値上昇は認められなかった。サリチルアミドはアミノピリンの約 40% の効力を、エトキシベンズアミドはアミノピリンと同等あるいはやや劣る効力を示し、鎮痛有効量で四肢麻痺などがみられた。

TABLE I. Analgesic Activity of Antipyretic Analgesics in Mice (Intraperitoneal Injection)

Group	Compound	Potency ratio	
		Pressure method	E.S. method ^{a)}
Pyrazolone derivatives	Aminopyrine	1	1
	Antipyrine	0.28 (0.20—0.36)	0.53 (0.34—0.83)
	Sulpyrine	<0.10	0.08 (0.05—0.12)
	Pyribital	0.62 (0.52—0.75)	0.78 (0.71—0.86)
Aniline derivatives	Phenacetin	≐0.20	≐0.30
	Lactylphenetidine	0.24 (0.21—0.29)	≐0.40
	<i>p</i> -Acetylaminophenol	0.18 (0.16—0.21)	≐0.20
Salicylic acid derivatives	Acetylsalicylic acid	<0.30	<0.30
	Salicylamide	0.37 (0.33—0.42)	0.39 (0.25—0.59)
	Ethoxybenzamide	0.61 (0.47—0.80)	1.07 (0.82—1.39)

a) E.S. method: electric stimulation method

Figures in parentheses are the 95% fiducial limit.

2. **下熱性鎮痛薬の混合物の鎮痛作用** アミノピリンと非ピラゾロン系鎮痛薬との等モル混合物を 6 種作成し、その効力を圧刺激法で検討したところ、Table II に示す結果を得た。すなわちアミノピリン単独の効力と同

4) 高木敬次郎, 亀山 勉, 矢野剗二, 薬誌, 78, 553 (1958).

5) 小沢 光, 日薬理誌, 49, 67§ (1953).

6) J.T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 96, 99 (1949).

7) G.A.H. Buttle, *Nature*, 179, 629 (1957).

等の効力を示したものは、それぞれフェナセチン、パラアセチルアミノフェノールおよびエトキシベンズアミドとの組合せであり、そのほかの組み合わせではアミノピリン単独の効力よりわずかに劣っていた。しかしアミノピリン、フェナセチン、パラアセチルアミノフェノールおよびエトキシベンズアミドの各用量作用直線および上記混合物の用量作用直線から、Williams⁸⁾の考えに従って各成分間の相互作用を検討したところ、相加的協力作用の範囲内にあることを確認した。

TABLE II. Analgesic Activity of Equimolecular Mixture of Aminopyrine and Another Compound in Mice (Pressure Method, Intraperitoneal Injection)

Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)	Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)
Aminopyrine	1	Aminopyrine + Acetylsalicylic acid	0.72 (0.56—0.85)
Aminopyrine + Phenacetin	0.93 (0.75—1.15)	Aminopyrine + Salicylamide	0.73 (0.60—0.89)
Aminopyrine + Lactylphenetidin	0.81 (0.68—0.96)	Aminopyrine + Ethoxybenzamide	0.94 (0.74—1.27)
Aminopyrine + <i>p</i> -Acetylaminophenol	0.91 (0.76—1.09)		

TABLE III. Composition of Test Materials

Component	Test material						
	A	B	C	D	E	F	G
Aminopyrine	1 ^{a)}		0.5				
Pyrabital		1	0.5				
Phenacetin					1	1	
<i>p</i> -Acetylaminophenol	2	2	2	2	1	1	1
Salicylamide				1		1	
Ethoxybenzamide	1	1	1	1	1	1	1

a) Each value indicates the weight ratio.

Fig. 1. Analgesic Activity of Test Materials A to G in Mice (Pressure Method)

つぎにアミノピリン、ピラピタル、フェナセチン、パラアセチルアミノフェノール、サリチルアミドおよびエトキシベンズアミドの6種の鎮痛薬を2—4種混合した7種の検体(A—G)について、その鎮痛効力を圧刺激法で比較した。配合割合はTable IIIに示すとおりである。

すなわちFig. 1に示す用量作用直線から明らかなように、これら検体の効力はすべてアミノピリン単独より劣っていた。アミノピリンを含むA, BおよびCの効力は、アミノピリンを含まないD, E, FおよびGより大であり、A, BおよびCの中ではAの効力が最も大であった。またD, E, FおよびGの中ではFおよびGが同程度の効力を示し、DおよびEよりやや強かった。

3. 検体Aに対するカフェイン、アリメマジン、オキソラミンおよびスコボラミンの併用効果

i) カフェインの併用効果 検体Aにカフェインを1:0.25(重量比、以下同様)の割合で混合したものの効力を圧刺激法で測定すると、Table IVに示すようにカフェイン40 mg/kg単独投与では鎮痛効果はみられなかったが、Aの160 mg/kgと併用した場合には閾値の上昇は増加された。また電気刺激法においてもA+カフェインのED₅₀は195 mg/kgであったが、この中のAの含量は156 mgでありA単独のED₅₀ 237

8) M.W. Williams, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1, 447 (1960).

TABLE IV. Effect of Caffein on Analgesic Activity of Test Material A (Intraperitoneal Injection)

1) Pressure method

Treatment	Pain threshold (mean $\pm$ S.E.), ^{a)} mmHg
Control (10% acacia)	94 $\pm$ 2.7
Caffein, 40 mg/kg	98 $\pm$ 4.6
Test material A, 160 mg/kg	175 $\pm$ 9.7
Test material A, 160 mg/kg + caffein, 40 mg/kg	211 $\pm$ 10.8 ^{b)}

2) Electric stimulation method

Test material	ED ₅₀ (95% fiducial limit), mg/kg
A	237 (177—318)
A + Caffein (1 : 0.25)	195 (156—244) (A = 156 mg/kg) ^{b)}

a) S.E.: standard error

b) Significantly different from the value in test material A ($P < 0.05$)

mg/kg とは有意の差があり、圧刺激法の場合と同様にカフェインは A の効力を増強していることを認めた。

ii) アリメマジンの併用効果 検体 A にアリメマジンを 1:0.005 および 1:0.03 の割合で混合した場合の鎮痛増強効果は、ともに全くみられなかった。しかし 1:0.05 に増加すると、Table V に示すように明らかに効力の増強が認められた。

TABLE V. Effect of Alimemazine Tartarate on Analgesic Activity of Test material A (Pressure Method, Intraperitoneal Injection)

Experiment No.	Treatment	Pain threshold (Mean $\pm$ S.E., ^{a)} mmHg
1	Control (10% acacia)	99 $\pm$ 6.1
	Alim., ^{b)} 1 mg/kg	111 $\pm$ 7.0
	Test material A, 200 mg/kg	227 $\pm$ 7.2
	Test material A, 200 mg/kg + Alim., 1 mg/kg	212 $\pm$ 10.7
2	Control (10% acacia)	109 $\pm$ 6.7
	Alim., 8 mg/kg	144 $\pm$ 7.5
	Test material A, 160 mg/kg	190 $\pm$ 15.8
	Test material A, 160 mg/kg + Alim., 8 mg/kg	239 $\pm$ 7.7 ^{c)}

a) S.E.: standard error

b) Alim.: alimemazine tartarate

c) Significantly different from the value in test material A ($P < 0.05$)

iii) スコボラミンおよびオキシラミンの併用効果 Table VI に示すように、検体 A にスコボラミンを 1:0.00025 の比で混合した場合は、圧刺激法および電気刺激法のいずれでもスコボラミンの鎮痛増強効果は全くみられず、また検体 A にオキシラミンを 1:0.125 の割合で混合した場合にも、増強効果はみられなかった。

4. 鎮痛薬配合剤の作用 上記の実験成績からアミノピリンを含む混合物およびアミノピリンを含まない混合物のうち、それぞれ最も効力が強かった A および G を選び、これに鎮痛増強効果の認められたカフェインおよびアリメマジンを配合した鎮痛薬配合剤 I および II を作成し、これらの鎮痛作用、抗炎症作用、下熱作用および急性毒性を既知の鎮痛薬配合剤 III および IV と比較した。これら 4 つの鎮痛薬配合剤の成分を Table VII に示す。

i) 鎮痛作用 I, II, III および IV の鎮痛効力は Table VIII に示すように、圧刺激法および電気刺激法のいずれにおいても 4 者の効力間には有意差がなかった。

ii) 抗炎症作用 検体用量と起炎薬投与後 1 および 2 hr の平均腫脹率との関係を III でしらべた結果、140—400 mg/kg の用量範囲で直線性が認められたので ($P < 0.05$), 140 および 280 mg/kg 投与時の上記平均腫

TABLE VI. Effect of Scopolamine Hydrobromide and Oxolamine Citrate on Analgesic Activity of Test Material A

1) Pressure method

Treatment	Pain threshold (mean $\pm$ S.E.), ^{a)} mmHg
Control (10% acacia)	89 $\pm$ 9.5
Scop., ^{b)} 0.05 mg/kg	103 $\pm$ 4.4
Test material A, 200 mg/kg	225 $\pm$ 8.8
Test material A, 200 mg/kg + Scop., 0.05 mg/kg	211 $\pm$ 10.6
Control (10% acacia)	97 $\pm$ 3.1
Oxl., ^{c)} 17.5 mg/kg	109 $\pm$ 4.7
Test material A, 140 mg/kg	190 $\pm$ 8.7
Test material A, 140 mg/kg + Oxl., 17.5 mg/kg	193 $\pm$ 13.7

2) Electric stimulation method

Test material	ED ₅₀ (95% fiducial limit), mg/kg
A	237 (177—318)
A + Scop. ^{b)} (1 : 0.00025)	202 (171—239) (A=202 mg/kg)
A + Oxl. ^{c)} (1 : 0.125)	192 (151—243) (A=171 mg/kg)

a) S.E.: standard error

b) Scop.: scopolamine hydrobromide

c) Oxl.: oxolamine citrate

TABLE VII. Composition of Test Materials (%)

Component	Test material			
	I	II	III	IV
Aminopyrine	19.96		12.98	
Ethoxybenzamide	19.96	39.92		42.86
<i>p</i> -Acetylaminophenol	39.92	39.92		
Caffein	19.96	19.96	16.83	7.14
Alimemazine tartrate	0.20	0.20		
Ethylhexabital•Aminopyrine			22.12	
Phenacetin			48.08	
Bucetin				42.86
Dibenzoylthiamine				7.14

TABLE VIII. Analgesic Activity of Test Materials in Mice (Intraperitoneal Injection)

Test material	Pressure method (Potency ratio)	E.S. method ^{a)} ED ₅₀ , mg/kg
I	1.03 (0.88—1.20)	228 (182—285)
II	0.81 (0.64—1.01)	251 (201—314)
III	0.99 (0.88—1.01)	242 (203—288)
IV	1.00	192 (154—240)

a) E.S. method: electric stimulation method

Figures in parentheses are the 95% fiducial limit.

TABLE IX. Inhibition of Formaldehyde Induced Edema by Test Materials in Rats (Intraperitoneal Injection)

Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)	Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)
I	1.09 (0.76—1.60)	IV	1.05 (0.75—1.50)
II	1.05 (0.72—1.56)	III	1.00

脹率を用いて4点法により III に対する I, II および IV の効力比を算出した結果, Table IX に示すように各検体のホルムアルデヒド浮腫に対する抑制効果は同程度であった。

iii) 下熱作用 ウサギに T.T.G. 10 μ g/kg を静脈内注射後 1.5 hr に III を 140—280 mg/kg 腹腔内注射し, III の投与後 30 min—4.5 hr における体温曲線および横軸でかこまれた面積と用量との関係を示らべた結果, 直線性が認められたので ($P < 0.05$), 4点法により III に対する I, II および IV の効力を比較した。Fig. 2 に各検体 280 mg/kg 投与時の体温の経時的变化を示し, Table X には各検体とも 140 および 280 mg/kg の 2 用量を用いて, 4 点法で算出した効力比を示す。すなわち I および III の下熱作用は同程度であるが, II および IV はそれらの約 $\frac{1}{2}$ の効力を示すにすぎなかった。

iv) 急性毒性 検体 I, II, III および IV のマウスに対する経口毒性は Table XI に示すように, II の毒性が最も強く, ついで III, I の順に低下し, IV の毒性はほかの三者にくらべて $\frac{1}{2}$ 以下であった。

Fig. 2. Antipyretic Activity of Test Materials in Rabbits (Intraperitoneal Injection)

— Control (10% acacia)
 x — I
 ○ — II
 ● — III

TABLE X. Antipyretic Activity of Test Materials in Rabbits (Intraperitoneal Injection)

Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)	Test material	Potency ratio (95% fiducial limit)
I	0.91 (0.51—1.85)	IV	0.54 (0.07—0.91)
II	0.41 (0.06—0.70)	III	1.00

TABLE XI. Acute Toxicity of Test Materials in Mice (Oral Administration)

Test material	LD ₅₀ (95% fiducial limit), g/kg	Test material	LD ₅₀ (95% fiducial limit), g/kg
I	1.64 (1.42—1.90)	III	1.31 (1.15—1.48)
II	1.08 (0.99—1.18)	IV	4.05 (3.64—4.52)

考

察

われわれはマウスを用い圧刺激法と電気刺激法で既知下熱性鎮痛薬の効力を検討した結果, ピラゾロン系鎮痛薬ではアミノピリンが最も強く, アンチピリンはアミノピリンの 30—50% 程度, スルピリンはさらに弱くアミノピリンの約 $\frac{1}{10}$ 程度であり, これらの成績は林⁹⁾の成績と近似していた。またピラビタールの圧刺激法による効力比はアミノピリンの 62% であり, ピラビタール中のアミノピリンの含量 72% と比較すると, 以上の実験から

9) 林 五朗, 日薬理誌, 59, 253 (1963).

はピラピタル中のバルピタルがアミノピリンの鎮痛作用を増強するという結果は得られなかった。三並¹⁰⁾もマウスにおける実験でバルピタルはアミノピリンの鎮痛作用に対し、むしろ拮抗的に作用すると報告している。

アニリン誘導体であるフェナセチン、ラクチルフェネチジンおよびパラアセチルアミノフェノールの鎮痛効力はアミノピリンの約 20% 程度と考えられ、三者間の優劣は認められず、しかも鎮痛有効量では運動失調、正向反射の消失などの中毒様症状がみられた。

サリチル酸誘導体では、エトキシベンズアミドが最も強力であり、圧刺激法ではアミノピリンの 60%，電気刺激法ではアミノピリンと同等の効力であった。Kurbjuweit 等¹¹⁾ は、マウスの熱板法でエトキシベンズアミドの鎮痛効力はアミノピリンの 1.2 倍と報告しており、われわれの電気刺激法での結果と近似している。なおアセチルサリチル酸の作用は非常に弱く、われわれの実験条件下ではほとんど鎮痛効果を認めなかった。一方サリチル酸誘導体においても、鎮痛有効量で正向反射の消失などの中枢抑制作用がみられた。

つぎに最も強力であったアミノピリンとアニリン系あるいはサリチル酸系鎮痛薬 1 種との等モル混合物の効力を検討したところ、これらの 2 成分間の相互作用はいずれも相加的協力作用の範囲内と推定された。藤村¹²⁾ は、エトキシベンズアミドと N- β -hydroxybutylphenetidine (bucetin) との間に特異的鎮痛相乗効果があるが、両者のいずれかを同量のアミノピリンに置きかえるか、bucetin をフェナセチンあるいはパラアセチルアミノフェノールに置きかえた場合には、いずれも相乗効果が認められなかったと報告している。われわれの結果もこれと一致し、相乗効果をもたらず組合せはなかった。またアミノピリン、アニリン系鎮痛薬およびサリチル酸系鎮痛薬を 2—4 種組合せた計 7 種の混合物を作り、その効力を測定したところ、いずれもアミノピリン単独投与の場合より劣っていたが、このなかで最も強力であったのはアミノピリン、エトキシベンズアミドおよびパラアセチルアミノフェノールの組合せ (A) であった。3 薬物を配合した場合の相互作用を解析する方法は、高木等¹³⁾ によって考案され、アセチルサリチル酸、スルピリンおよびパラアセチルアミノフェノールの配合剤の鎮痛作用は相乗的であることが示されたが、われわれは上記の組合せ (A) についてこの点まだ検討していない。

つぎにわれわれは A に対する数種薬物の併用効果を検討した。まずカフェイン単独では鎮痛作用を示さない用量で、A の効力を増加することを認めた。Williams⁸⁾ は APC 処方において、カフェインがアセチルサリチル酸およびフェナセチンの効力に対してはむしろ拮抗的に作用している可能性を示唆し、また Fuchs 等¹⁴⁾ もアセチルサリチル酸およびフェナセチンとの併用時には増強はないと報告している。しかし Giertz 等¹⁵⁾ はマウスでカフェインはアミノピリンの鎮痛効果を増強したと報告し、また藤村¹²⁾ もカフェインはエトキシベンズアミド、bucetin および dibenzoylthiamine の組合せの鎮痛効果を増加することを報告している。このようにカフェインの増強効果が認められる場合と認められない場合があるが、これらは実験条件によって左右されるのか、あるいは組合せられた薬物の種類によって異なるのかは明らかでない。

A に対するフェノチアジン系抗ヒスタミン薬アリメマジンの併用効果については、1:0.05 以上の混合比で増強効果のあることが認められ、またアリメジンは単独でも 4 mg/kg 以上の用量で鎮痛閾値の有意な上昇が確認された。同じくフェノチアジン系の薬物であるクロルプロマジンでも鎮痛作用が認められている。¹⁶⁾ フェノチアジン系薬物の併用効果に関しては、クロルプロマジンがモルヒネ、アセチルサリチル酸、サリチルアミドおよびフェナセチンの鎮痛効果を増強したという報告¹⁷⁾ がある一方、プロメサジンが、ペチジンの鎮痛効果を減少させたという報告も¹⁸⁾ あるが、われわれの結果および以上の報告から判断して、フェノチアジン系の抗ヒスタミン薬

10) 三並達夫, 日薬理誌, 34, 285 (1942).

11) H.G. Kurbjuweit, G. Kroneberg, M. Spingler, *Arzneimittel Forsch.*, 10, 820 (1960).

12) 藤村 一, 日薬理誌, 62, 123 (1966).

13) 高木敬次郎, 高柳一成, 萱岡節子, 岡部 進, 重信弘毅, 深尾 孝, 川島紘一郎, 日本薬学会第86年年会, 仙台で発表, 1966年10月.

14) H.R. Fuchs, H. Giertz, *Arzneimittel Forsch.*, 10, 527 (1960).

15) H. Giertz, I. Jurna, *Naturwissenschaften*, 44, 445 (1957).

16) J.G. Leme, M. Rocha e Silva, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 734 (1961).

17) S. Courvoisier, J. Fournel, R. Ducrot, M. Kolsky, P. Koetschet, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 92, 305 (1953).

18) J. Moore, J.W. Dundee, *Brit. J. Anaesthesia*, 33, 3 (1961) [*C.A.*, 55, 14693^a (1961)].

には鎮痛増強作用があるものと考えられる。またモルヒネやバルビタールなどの麻酔性薬物と配合すると著しい鎮静、鎮痛作用を示す¹⁹⁾といわれているスコポラミンは、混合比が低すぎたためか A の鎮痛作用に対する増強はまったく認められなかった。

以上の成績に基づいてわれわれは鎮痛薬配合剤 I (A にカフェインおよびアリメマジンを加えたもの) および II (G にカフェインおよびアリメマジンを加えたもの) を作成し、二、三の薬理学的性状を既知鎮痛薬配合剤の III および IV と比較した。その結果 I, II, III および IV の鎮痛効力には有意の差は認められず、またラットのホルムアルデヒド浮腫に対する I, II, III および IV の抑制効果にも有意差はなかった。しかし、T.T.G. 発熱ウサギに対する下熱作用にはかなりの差がみられた。すなわち I および III の効力は、II および IV の約 2 倍であり、アミノピリンを含有しているものの方が下熱作用が強いことを示している。われわれは各成分別下熱作用を比較しなかったが、Kurbjuweit 等¹¹⁾ は、エトキシベンズアミドの下熱作用は発熱ウサギでアミノピリンの約 $\frac{1}{6}$ であると報告しており、bucetin の下熱作用¹²⁾ もあまり強くないので、上述の結果は II および IV にはアミノピリンやこれに匹敵する下熱効果を示す薬物が含まれないことによるものと考えられる。

マウスにおける急性経口毒性は II が最も強く、ついで I および III が同程度であり、IV はとくに弱かった。このことは、これら 4 種の鎮痛薬配合剤の共通成分でありまた毒性の強いカフェインの含量が、IV において最も少ないこと (I, II および III の $\frac{1}{2}$ 以下)、また IV の主成分である bucetin の毒性がフェナセチンの $\frac{1}{6}$ であること²⁰⁾ などと関係しているのであろう。

以上の実験は、毒性実験を除いてすべて腹腔内注射で行なわれた。したがって実際の適用方法である内服の場合には、配合された各薬物の消化管からの吸収速度など複雑な要因が関与するので、腹腔内注射と同様な結果が得られるかどうかについての確証はないが、以上の実験により主として各薬物の鎮痛に関する相互作用を明示し得たと考える。

結 論

常用されている 10 種の下熱性鎮痛薬を各種組合せた場合の鎮痛効力および数種の薬物の鎮痛効果におよぼす影響を、マウスを用いて圧刺激法および電気刺激法により検討した。さらに本実験で鎮痛増強効果のみられた成分を配合して作成した 2 種の鎮痛薬配合剤の二、三の薬理作用を既知の鎮痛薬配合剤と比較し、つぎの結果を得た。

1) アミノピリン、アンチピリン、スルピリン、ピラビタール、フェナセチン、ラクチルフェネチジン、パラアセチルアミノフェノール、アセチルサリチル酸、サリチルアミドおよびエトキシベンズアミドのうち、鎮痛効力の最も強かったものはアミノピリンであり、エトキシベンズアミドはアミノピリンと同等ないしやや弱い効力を示し、そのほかの薬物はすべてアミノピリンより劣っていた。

2) 上記 10 種の鎮痛薬を 2—4 種組合せた混合物の鎮痛効力は、アミノピリンと同等ないしは弱く、一般にアミノピリンを含まないものの効力は弱かった。

3) カフェインとアリメマジンはアミノピリン、エトキシベンズアミドおよびパラアセチルアミノフェノールの 3 者混合物の鎮痛効力を増強したが、スコポラミンおよびオキシラミンには増強作用は認められなかった。

4) 新鎮痛薬配合剤 I および II のマウスにおける鎮痛作用とラット足蹠ホルムアルデヒド浮腫に対する抑制効果は、既知の鎮痛薬配合剤 III および IV の効果と同程度であった。

5) T.T.G. 投与発熱ウサギに対する下熱効果は、I と III が最も強く、II および IV はこれらより弱かったが、その差は強力な下熱作用をもつアミノピリンの有無によるものと推察された。

6) I, II, III および IV のマウス急性毒性 (経口) は、II>III>I>IV の順に強かった。

謝辞 終わりに、本研究の発表を許可された第一製薬株式会社社長 石黒武雄博士、終始御鞭撻下さった同研究開発本部長 宮武一夫博士および同中央研究所長 清水正夫博士に深く感謝します。

19) 森島庫太, 荻生規矩夫, “薬理学,” 改訂 第 30 版, 南江堂, 東京, 1954, p. 323.

20) 藤村 一, 薬学研究, 37, 32 (1966).