抗炎症薬に関する研究 (第4報¹⁾) 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine (Y-3642) の反復投与による
身体依存性および鎮痛作用の検討

中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕

吉富製薬株式会社研究所²⁾

Studies on Anti-inflammatory Agents. IV.¹⁾ On the Appearance of Physical Dependence and Analgesic Activity of 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine (Y-3642) by Repeated Administration

MICHIO NAKANISHI, HIROSHI IMAMURA and YUTAKA MARUYAMA

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.²⁾

(Received July 28, 1969)

Appearance of physical dependence of 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno [2,3-c]pyridine (Y-3642) was tested on rats, comparing with that of morphine as a control. Y-3642 was given orally and morphine was given subcutaneously to test animals. Decrease in body weight due to physical dependence was observed, if the administration was discontinued or otherwise when either levallorphan or Y-3642 was administered instead of morphine after a repeated administration of morphine (100 mg/kg/day) to rats twice a day. No decrease in body weight was observed in rats treated previously with repeated administration of Y-3642 (100mg/kg/day, twice a day), when the administration was stopped or levallorphan was given instead of Y-3642.

In the rat tail pressure method, the analgesic activity of Y-3642 was not changed during repeated administration of Y-3642 (50 or 100 mg/kg/day, *i.p.* once a day). But that for morphine (2.5 or 10 mg/kg/day, *i.p.* once a day) was markedly decreased. These results suggest that analgesic action of Y-3642 is similar to non-narcotic analgesic such as aminopyrine, and the compound is not a narcotic substance.

先報³⁾で 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine (Y-3642) が強力な鎮痛抗炎症作用を有することを報告した。この化合物を動物に反復投与したとき、身体依存性が発現するか否か、また動物が鎮痛作用に対する耐性を獲得するか否かの検討を試みた。

実 験 の 部

材料と方法

実験動物は先報¹⁾の通りである。なお Y-3642 は塩酸塩を使用し 1% Tween 80 溶液に懸濁し使用した。Morphine hydrochloride (日局), levallorphan (日局), は生理食塩液に溶解, 検液はすべて, 使用の都度調製した。

(I) 身体依存性 体重 130 g 前後の雄性 Donryu ラットを 1 群 10 匹とし, 以下の 4 群 (A, B, C, D) に分けそれぞれつぎのような処置をおこなった。A 群, Y-3642 5 mg/100 g/2.5 ml を 1 日 2 回朝夕に経口投与した。(100 mg/kg/day)。31 日, 36 日には投与を中断し。46 日, 56 日, 63 日には levallorphan 1 mg/100 g/1 ml (10 mg/kg/day) を, また 68 日以後には生理食塩液を 0.5 ml/100 g 背部皮下に注射した。

B 群, Y-3642 10 mg/100 g/2.5 ml を 1 日 2 回朝夕に経口投与した (200 mg/kg/day)。投与中断し, levallorphan と生理食塩液の投与の時期と投与方法および投与量は A 群と同様である。

1) 中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕, 薬誌, 90, 284 (1970)。

2) Location: 26-1, Nishigahara-1-chome, Kita-ku, Tokyo。

3) a) 中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕, 星野弘祐, 薬誌, 90, 272 (1970); b) 中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕, *ibid.*, 90, 277 (1970)。

C 群, morphine の下記各濃度溶液を 1 日 2 回朝夕に背部皮下に注射した.

- 1—6 日: 1 mg/100 g/0.5 ml (20 mg/kg/day)
- 7—12 日: 2 mg/100 g/0.5 ml (40 mg/kg/day)
- 13—18 日: 3 mg/100 g/0.5 ml (60 mg/kg/day)
- 19—26 日: 4 mg/100 g/0.5 ml (80 mg/kg/day)
- 27—30 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 31 日: 投与中断
- 32—35 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 36 日: Y-3642 を代替投与 (経口投与) (200 mg/kg/day)
- 37—45 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 46 日: levallorphan 代替投与 (背部皮下注射) 1 mg/100 g/0.5 ml (10 mg/kg/day)
- 47—55 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 56 日: levallorphan 代替投与 (背部皮下注射) 1 mg/100 g/0.5 ml (10 mg/kg/day)
- 57—62 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 63 日: levallorphan 代替投与 (背部皮下注射) 1 mg/100 g/0.5 ml (10 mg/kg/day)
- 64—67 日: 5 mg/100 g/0.5 ml (100 mg/kg/day)
- 68—71 日: 生理食塩液代替投与 (背部皮下注射) 0.5 ml/100 g

D 群, 0.85% 生理食塩液 0.5 ml/100 g を 1 日 2 回背部皮下に投与した. 投与中断, levallorphan 代替投与の時期, 方法および投与量は A 群と同様である. 以上の全群について全期間を通じラットの一般症状の観察と体重の測定および飼料, 飲水の摂取量の測定を行なった.

(II) 鎮痛作用 Green ら⁴⁾の方法による圧刺激法を用いた. 70—90 g の Donryu ラットを 1 群 10 匹, 4 群とし, (i) Y-3642 100 mg/kg *i.p.* (ii) Y-3642 50 mg/kg *i.p.* (iii) morphine 10 mg/kg *i.p.* (iv) morphine 2.5 mg/kg *i.p.* を毎日 1 回投与し, 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17 日に検体を投与する前後に圧刺激による閾値を測定した. 刺激条件および結果の表示法は前報^{3b)}と同様である.

結 果

(I) 身体依存

A, B, C, D 群の 71 日間の体重曲線を Fig. 1 に, また種々の処置 24 hr 後の体重を前日の体重と比較し, 各群の体重変化の平均値とその標準偏差を Table I に示した.

Fig. 1. Effect of Repeated Administration of Morphine and Y-3642 on Body Weight of Rats

- ▲—▲: A-group, which was orally given Y-3642 100 mg/kg/day.
- ×—×: B-group, which was orally given Y-3642 200 mg/kg/day.
- : C-group, which was subcutaneously given morphine.
- : D-group, which was a control one and given 0.5 ml of saline per 100 g of body weight by a subcutaneous injection.

なお 69, 70, 71 日目の値は 68 日の体重を基準にして求めた. A, B 群 Y-3642 100, 200 mg/kg/day 投与群に全期間を通じて, 検体経口投与後, 一般症状としては, 飼育ケージの一個所に集まる傾向が認められた他は, 特記すべき症状は認められなかった. 投与中断によって行動の異常は認められない. また, levallorphan の代替投与によっても一般症状にまったく変化なく 24 hr 後の体重減少も認められなかった. D 群 (生理食塩液群) にも行動その他に著変はなく順調な成長を示した. 投与中断や levallorphan 代替投与によっても一般症状にまったく変化なく体重減少もほとんど認められなかった. しかし 57 日, 64 日に A, B 群に若干の体重減少が認められ

4) A.F. Green, P.A. Young, *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 572 (1951).

TABLE I. Changes of Body Weight by the Various Treatments

Day	Treatment before 24 hr	A-group	B-group	C-group	D-group
32	withdrawal A, B, C, D-groups	+1.0± 4.7	+3.3±3.5	-7.2±4.3 ^{a)}	+1.5±2.7
37	withdrawal C-group: administration of Y-3642	+0.5± 4.7	+3.8±2.3	-2.8±3.8 ^{b)}	+1.1±2.6
47	administration of levallorphan	+2.5± 3.0	+1.5±2.3	-2.0±5.2	+1.8±2.9
57	do	0.0± 2.1	-1.4±3.5	-4.8±3.9 ^{b)}	-1.8±2.3
64	do	-1.3± 2.1	-1.8±3.1	-7.8±4.9 ^{a)}	-1.8±3.7
69	administration of saline	0.0± 2.3	-0.8±2.6	-6.6±4.3 ^{a)}	+0.9±4.0
70	do	+2.0± 4.3	+2.5±4.5	-5.6±7.0	+4.9±3.8
71	do	0.0±10.8	+4.3±3.1	-0.4±5.4	+6.5±4.7

All the data were presented as a difference between body weights (g) before and after the treatments (mean±standard deviation).

+: increase of body weight, -: decrease of body weight

a) $p < 0.01$ significant b) $p < 0.05$ significant

たが、D 群にも同程度の減少が認められた。C 群 (morphine 投与群) には morphine 投与初期において、行動および一般症状に抑制作用が認められたが、反復投与により興奮作用を示す動物が認められた。しかし投与量を増量した初期に再び全例に抑制作用が認められ、同一用量の反復により再び興奮作用を示す動物が認められた。この群の一般症状の特徴としては A, B, D 群が 1 個所に集まるのに対して飼育ケージ内に各動物が孤立して存在し音および接触刺激に対し敏感であった。投与の中断、Y-3642 および生理食塩液の代替投与により著明な行動の異常は認められなかった。24 hr 後の体重は 32 日、37 日および 69 日で減少が認められた。Levallorphan を代替投与した 46, 56, 63 日にはラットは抑制状態を示し、自発運動が減少した。また同時に著明な流涎が認められ、その症状は levallorphan 投与後、60—90 分までには、ほとんど回復した。24 hr 後の体重は 47 日に軽度、57 日に中程度、64 日に著明な減少が認められた。

飼料および飲水の摂取量を体重変動を測定した日の前後で比較して Table II に示した。A, B, D 群には飼料

TABLE II. Influence of Repeated Administration of Morphine and Y-3642 on Ingested Diet and Water before and after Treatment

Day	A-group		B-group		C-group		D-group	
	Water ^{a)}	Diet ^{b)}	Water	Diet	Water	Diet	Water	Diet
31	12.4	8.9	12.1	9.7	17.7	10.1	9.8	8.0
32	14.3	8.6	17.8	9.7	12.4	8.1	12.2	7.6
33	10.8	6.3	12.0	7.8	20.7	8.0	10.7	7.4
36	12.0	8.1	13.8	8.6	19.9	9.9	9.7	7.0
37	14.1	7.5	15.9	8.9	10.2	7.2	11.4	7.4
38	10.9	7.4	13.0	8.2	20.8	9.6	10.3	7.1
46	10.1	7.4	11.3	7.1	17.2	9.3	10.3	6.8
47	11.7	6.6	13.4	7.1	11.4	6.9	10.4	5.3
48	8.4	7.3	10.5	7.8	18.9	8.9	10.2	7.3
56	10.7	7.0	13.9	6.8	19.0	9.1	10.0	6.2
57	10.9	7.0	9.2	7.1	11.6	7.4	8.5	5.9
58	10.3	6.6	9.5	5.9	17.9	8.7	10.2	6.1
63	10.0	6.5	12.1	6.0	21.7	9.2	10.5	6.4
64	12.2	9.6	13.7	6.9	11.4	7.1	9.4	5.1
65	10.4	7.3	10.9	7.7	18.8	8.4	10.2	6.8

a) water: ml/100 g/day

b) diet: g/100 g/day

および飲水の摂取量への影響はほとんど認められなかったが、C 群には摂取量の減少が認められた。

(II) 鎮痛作用

Y-3642 および morphine を反復投与したラットの圧刺激法による鎮痛効果を測定した成績を Fig. 2, Fig. 3 に示した。

Fig. 2. Analgesic Activity of Y-3642 with Repeated Administration in Rat Tail Pressure Test

○—○: 100 mg/kg i.p. ×-----×: 50 mg/kg i.p.

Fig. 3. Analgesic Activity of Morphine with Repeated Administration in Rat Tail Pressure Test

○—○: 10 mg/kg i.p. ×-----×: 2.5 mg/kg i.p.

Y-3642, 50, 100 mg/kg/day 腹腔内投与による鎮痛効果は反復投与による影響をほとんど受けなかった。しかし morphine の場合 2.5, 10 mg/kg/day 腹腔内投与により 11 日目頃から鎮痛効果の減少が認められ、2.5 mg/kg/day では 13, 15, 17 日目で鎮痛効果がまったく認められていない。10 mg/kg/day では、徐々に効果の減少を示し、11, 13, 15 日目では初期と比較して 30—40% の鎮痛効果を示すにとどまった。

考 察

Y-3642 の反復投与による身体依存性、および鎮痛作用への影響について検討を行なったところ、morphine に認められる身体依存性、および鎮痛効果の減弱などの現象は Y-3642 では認められなかった。

身体依存性の検討として、morphine 投与群には投与の中断、levallorphan および生理食塩液の代替投与により一過性の体重減少、飼料および飲水の摂取量の減少が認められ、levallorphan 代替投与時には著明な流涎および自発運動の抑制が認められたが、Y-3642 投与群には反復投与によりラットが飼育ケージの 1 個所に集まる傾向を示すほかはほとんど影響がなかった。57, 64 日に Y-3642 投与群に軽度の体重減少を認めたが、生理食塩液投与群にも同程度に認められたことから、なんらかの飼育上の要因によるものと考えられる。細谷⁵⁾は morphine 反復投与後、投与の中断による体重減少は飲水量および摂食量の急激な減少に基づき、morphine に習慣し、かつ addiction を起こすものであると報告している。本実験でも morphine 投与群で類似の現象を認めたが、Y-3642 投与群では認められなかった。また morphine の一般症状として投与初期および高用量への移行時において抑制状態が認められるが、反復投与により徐々に興奮状態を呈する動物が認められ、抑制時にみられる背をまるめてうずくまる姿勢とは異なり、動物が飼育ケージ内に孤立して生活し、音および接触刺激に対して敏感に作用する傾向を示した。小栗⁶⁾はラットの自発運動の morphine 反復投与ならびにその中断による変化について検討し、morphine 反復投与により自発運動量が増加し、一方さらに投与量の増量、あるいは中断により運動量の減少を示すことをのべ、反復投与によって morphine の抑制作用に対する耐性のみが現われ、興奮作用には影響がないことを報告した。本実験で morphine 群で観察された飼育ケージ内に孤立して生活し、動物は四肢を硬直し、四肢軀幹筋の緊張性亢進様の姿勢をとることはこの化合物の興奮作用による現象としても説明し得る。

反復投与による鎮痛効果は Y-3642 ではほとんど影響がなかったが、morphine では 11 日目頃から効果の減

5) 細谷英吉, 乙部正治, 日薬理, 54, 120 § (1958).

6) 小栗 昭, 日薬理, 57, 413 (1961).

7) 高木敬次郎, 高柳一成, 阿久津 健, 薬誌, 83, 381 (1963).

弱が認められ、2.5 mg/kg/day ではまったく認められなかった。同様の報告として、高木ら⁷⁾はモルモットの前足の圧刺激法において、morphine の低用量で、また Cohin ら⁸⁾はラットを用いた熱板法において、それぞれ耐性の発現を報告している。

Whittle⁹⁾は酢酸を腹腔内に注射することによって生ずる疼痛と血管透過性亢進の両面から、麻薬性鎮痛薬と非麻薬性鎮痛薬の区別が可能であることを報告した。そこで酢酸と同様な作用と考えられる benzoquinone による疼痛反応と酢酸による血管透過性亢進に対する効果から、Y-3642 の鎮痛作用を morphine, aminopyrine と比較すると、すでに報告¹⁾したように Y-3642 と aminopyrine には鎮痛効果、血管透過性の抑制効果がともに認められるが morphine には強い鎮痛効果のみで、色素透過性抑制効果は認められない。

これらの事実と、身体依存性や鎮痛効果の減弱も認められないことから、Y-3642 の鎮痛作用の作用態度は morphine とは異なり、Whittle のいう非麻薬性鎮痛薬、aminopyrine に類似したものと考えられる。

結 論

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro thieno[2,3-c]pyridine (Y-3642) の反復投与による身体依存性、および鎮痛作用について検討しつぎの成績を得た。

1) Y-3642 の反復経口投与したラットにおいて、投与中断、levallorphan および生理食塩液の代替投与により、体重、飲水量および飼料摂取量の減少はほとんど認められない。また Y-3642 には morphine に対する代償性、および levallorphan 様の麻薬に対する拮抗性は、ともに認められなかった。

2) Y-3642 はその反復腹腔内投与により、鎮痛効果は低下しなかった。本化合物の鎮痛作用態度は非麻薬性鎮痛薬 aminopyrine に類似したものと推定される。

謝辞 本研究に御指導を得た東北大学医学部薬学科 小澤 光教授に、また実験に協力を惜しまれなかった当社研究所の各位に感謝いたします。

8) J. Cohin, C. Kornetsky, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **145**, 1 (1964).

9) B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).