Triazine 系化合物の薬理学的研究 (第 3 報¹⁾) 2-(Benzylidenehydrazino)-4-
tert-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35) の鎮痛抗炎症作用

戸部昭広, 梅津浩平

三菱化成工業株式会社中央研究所²⁾

Pharmacological Studies of Triazine Derivatives. III.¹⁾ Analgesic and Anti-
inflammatory Actions of 2-(Benzylidenehydrazino)-4-*tert*-
butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35)

AKIHIRO TOBE and KOHEI UMEZU

Central Research Laboratory, Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received September 13, 1975)

Analgesic and anti-inflammatory actions of TR-35 (2-(benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine) were examined and the results are briefly summarized as follows.

Analgesic activity of TR-35 was on the whole more potent than that of aminopyrine and comparable to that of mepyrizole in various methods of pain responses such as pressure pain on the mouse tail, electrical stimulation method in mice, and Randall-Selitto's method in rats. TR-35 expressed significant inhibitory effect in the acute edema tests in the rat hind paw. Depressant activity of carrageenin-induced edema was in the descending order of indomethacin, TR-35, mepyrizole, and aminopyrine. TR-35 also showed more potent inhibitory action than indomethacin in serotonin, dextran, and yeast edema tests. On the other hand, inhibitory action of TR-35 on the cotton-pellet granuloma was very weak compared with that of cortisone.

Concerning the other pharmacological properties, TR-35 exhibited a moderate muscle relaxant action and significantly potentiated the pentobarbital-induced sleeping time in mice. TR-35 was practically devoid of gastroulerogenic activities in rats.

It may be concluded from these results that pharmacological properties of TR-35 are similar to those of basic anti-inflammatory agents.

第 1 報³⁾において数種の triazine 誘導体が酢酸 writhing 抑制作用を示すことを報告したが、なかでも表題化合物 (TR-35) に aminopyrine に匹敵する効果が認められた。

従来、抗炎症鎮痛薬には酸性化合物が多く、これらの薬物に共通する副作用として、胃腸管障害、潰瘍形成などが認められるが、⁴⁾ 本化合物については塩基性物質であることから、酸性抗炎症鎮痛薬とは異なる作用態度を示すことが推定される。

そこで、今回 TR-35 について鎮痛抗炎症作用を中心に、その薬理学的性質を検討したので報告する。

実 験 の 部

実験材料 TR-35 (2-benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine) の構造式を Fig. 1 に示した。なお、TR-35 は水に難溶であるため、0.5% トラガント懸濁液として使用した。

その他次の薬物を使用した。

Aminopyrine (AP), indomethacin (メルク万有), mepyrizole (第一製薬), mefenamic acid (三共), diphenamisol (武田), phenylbutazone (藤沢), sodium pentobarbital (大日本), cortisone acetate (日本アップジョン),

1) 第 2 報：戸部昭広, 角田 勝, 薬誌, 96, 370 (1976).

2) Location: Hisamoto, Takatsu-ku, Kawasaki.

3) 第 1 報：戸部昭広, 薬誌, 96, 223 (1976).

4) 水島 裕, “炎症・アレルギーと治療薬,” 南江堂, 東京, 1974, pp. 194—195.

serotonin (Merck), carrageenin (Marine Colloids Inc), dextran (東京化成), yeast (オリエンタル酵母), 腸チフスパラチフス混合ワクチン (北里研究所), pontamine sky blue (東京化成).

実験方法 1. 鎮痛作用——1) 酢酸 Writhing に対する抑制作用: ddY 系雄性マウス 20—22 g 1 群 8 匹を用い, Koster ら⁵⁾ の方法に準じ, 0.6% 酢酸 0.1 ml/10 g を腹腔内投与し, 5 min 後から, 20 min 間の writhing 数を測定した.

検体は 30 min 前投与し, コントロール群との比較により抑制率を求めた.

2) 尾根部電気刺激法による疼痛反応に対する作用 (電気刺激法)⁶⁾: 円形の白金電極を間隔 5 mm でマウスの尾根部に固定し, 電気刺激装置 (MSE-3R, 日本光電) により, duration 20 msec, voltage 40 V, frequency 1 Hz の刺激を与えた. 明らかな vocalization を示すまでの時間を測定してこれを response time (以下 R.T. と略) とした.

薬物投与後 10, 20, 30, 40, 60 min に刺激を与え, 2 回以上の連続した測定時点にわたって R.T. を薬物投与前の値の 2 倍以上に延長したものを鎮痛効果ありとした.

3) 圧刺激法による疼痛反応: ddY 系雄性マウスを 1 群 8 匹とし, Green 式圧刺激装置 (野上器械店) を用いて尾根部に圧を加え, 圧力子に対するかみつき, 泣鳴などの仮性疼痛反応を示すまでの疼痛閾値圧を水銀マノメーターで測定した.

薬物投与前にあらかじめ疼痛閾値圧を測定し, 40—80 mmHg の範囲で反応するマウスを選択使用した.

薬物投与後疼痛閾値圧を測定し, 薬物投与前の疼痛閾値圧を 2 倍以上に上昇させた場合鎮痛効果陽性とした.

4) Randall-Selitto 法による炎症性疼痛反応⁷⁾: Wistar 系雄性ラット 90—110 g の一側後肢足蹠皮下に 1.5% carrageenin 0.1 ml を注入し, その 1 hr 後から 5 hr にわたって炎症足および正常足両方の疼痛閾値を測定した.

圧の変化を重量 (g) で表示する Randall-Selitto 式加圧装置 (Ugo-Basile 社) を用いて後肢に圧を加え, ラットがもがき反応を示した時の値を疼痛閾値 (g) とした.

薬物は carrageenin 投与 30 min 前に経口投与し, 薬物投与後の疼痛閾値を薬物投与前の疼痛閾値で除した値を pain threshold-index とした.

2. 抗炎症作用——1) 急性ラット後肢足浮腫に対する作用: 体重 120 g 前後の Wistar 系雄性ラットを 1 群 10 匹とし, 起炎物質を 0.1 ml 一側後肢足蹠皮下に注入して浮腫を生じさせた.

両後肢を切断して重量を測定し, 反対足を対照として浮腫強度を求め, 浮腫抑制率は 0.9% 食塩水投与群と薬物投与群の浮腫増加量の差より算出した.

薬物は起炎剤注入 30 min 前に経口投与し, 抑制率は carrageenin, dextran, yeast 注入後 3 hr, serotonin 注入後 1 hr に判定した.

起炎物質として 1.5% carrageenin, 2% dextran, 10% yeast, 10 γ serotonin を用いた.

2) 肉芽腫抑制作用⁸⁾: 体重 150 g 前後の Wistar 系雄性ラット 1 群 10 匹をエーテル麻酔し背部皮膚を両側に切開したのち, 秤量滅菌した cotton pellet を左右に一つずつ植込み縫合した.

薬物は植込み後より 8 日間連日投与し, 9 日目に殺して肉芽腫の重量 (50°, 5 hr) を乾燥重量として求め, 0.9% 食塩水投与群との比較により抑制率を求めた.

3) 副腎摘出ラットにおける Carrageenin 浮腫抑制作用: 体重 130—150 g の Wistar 系雄性ラットを用い, エーテル麻酔下に両背側を切開したのち, 両側の副腎を摘出し術後 3 日目に 1) と同様に実験した.

3. 下熱作用——Wistar 系雄性ラット 90—100 g を 1 群 6 匹として腸チフス—パラチフスワクチン 1 ml/100 g を腹腔内投与し, 直腸体温の変化をサーミスター (MGIIIA, 日本光電) を用いて測定した.

薬物はワクチン投与 1 hr 後に投与した.

4. 正常体温下降作用——ddY 系雄性マウス 1 群 6 匹を用いた.

初期直腸体温 38—39° のものを選び, サーミスターにより薬物投与後 4 hr 間にわたり体温を測定した.

5. 睡眠延長作用——ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹として, pentobarbital 45 mg/kg *i.p.* による睡眠作用に対する延長効果の有無を薬物 30 min 前処理により検討した.

睡眠時間は正向反射消失から回復までの時間とした.

6. 筋弛緩作用 (Traction Test)⁹⁾——Courvoisier ら⁹⁾ の方法に従い, ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹を用いて traction test を行なった.

なお, 薬物は 30 min 前処理した.

7. ラット胃粘膜に対する作用——Donryu 系雄性ラット 140—160 g を 1 群 8 匹として, 24 hr 間絶食後薬物を経口投与し, 7 hr 後 5% pontamine

Fig. 1. Chemical Structure of TR-35

5) R. Koster, M. Anderson, E.J. DeBeer, *Federation Proc.*, **22**, 248 (1963).

6) 笠原 明, 小島 浩, 長田恭明, 塚田 恒, 大島康夫, 薬誌, **88**, 606 (1968).

7) L.O. Randall, J.J. Selitto, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **111**, 409 (1957).

8) C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **141**, 369 (1963).

9) S. Courvoisier, R. Ducrot, L. Julou, "Psychotropic drugs," ed. by S. Garratini, V. Ghetti, Elsevier, Amsterdam, 1957, p. 373.

sky blue 1 ml を尾静脈内投与したのち撲殺した。

胃を大湾部にそって切開し、腺胃部に生ずる潰瘍あるいはエロジオンの長径 (mm) を測定し、それらの和をもって ulcer index とした。

8. 急性毒性——ddY 系雄性マウス 1 群 8 匹を用い、Litchfield-Wilcoxon 法¹⁰⁾ により LD₅₀ を求めた。

なお死亡判定は薬物投与後 72 hr に行なった。

9. 統計処理——有意差の検定には t-検定を行ない、効力比 (relative potency) の算出には 2×3 点検定法を用いた。

結 果

1) 鎮痛作用

1) 酢酸 Writhing 抑制作用 Table I に TR-35 および対照薬物の ED₅₀ と relative potency を示したが、TR-35 の抑制効果は aminopyrine よりやや弱く、mepyrizole, mefenamic acid と同程度であった。

しかしながらこれら 4 薬物間の効力には有意差は認められなかった。

2) 電気刺激法 TR-35 は aminopyrine, mepyrizole に比しやや低用量から鎮痛作用を示したが、高用量では 3 薬物に著しい差は認められなかった。

Aminopyrine の鎮痛活性を 1 とした時、TR-35 の relative potency は 1.16 (0.78—1.62), mepyrizole は 1.02 (0.89—1.18) となったが、3 者の間に有意差はなかった (Table II, Fig. 2)。

3) 圧刺激法 Table III に示したように、TR-35 は 25—50 mg/kg *i.p.* で 20—62.5% と顕著な効果を示したが、aminopyrine はこれと同様の効果を得るのに 100—140 mg/kg *i.p.* を要した。

一方経口投与時における TR-35, mepyrizole および aminopyrine の鎮痛効果 (%) は 100 mg/kg *p.o.* 投与によりそれぞれ、62.5%, 38%, 30% の順となった。

なお、TR-35 と mepyrizole の経口投与による鎮痛効果の経時変化を Fig. 3 に示したが、mepyrizole に比し

TABLE I. Effect of TR-35 and Other Agents on the Acetic Acid induced Writhing Syndrome in Mice

Compounds	ED ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	Relative potency
TR-35	54(36—81) ^{b)}	0.77(0.49—1.25) ^{b)}
Aminopyrine	42(23—76)	1.00
Mepyrizole	56(38—83)	0.75(0.48—1.18)
Mefenamate	50(34—71)	0.84(0.58—1.22)
Indomethacin	8(5.7—11.2)	5.25(3.67—7.51)

a) Compounds were administered orally.

b) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

TABLE II. Analgesic Action of TR-35, Mepyrizole and Aminopyrine on the Pain Response induced by the Electrical Stimulation Method

Compounds	TR-35			Mepyrizole			Aminopyrine		
Dose (mg/kg) ^{a)}	170	220	290	200	260	340	200	260	340
Affected used ^{b)}	3/8	4/7	5/8	2/8	5/8	6/8	3/8	4/8	6/8
ED ₅₀	215			245			250		
	(161—286) ^{c)}			(202—297)			(198—315)		
Relative potency	1.16			1.02			1.00		
	(0.78—1.62) ^{c)}			(0.89—1.18)					

a) Compounds were administered orally.

b) Number of mice showing analgesia/number of mice used.

c) 95% confidence limits

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

Fig. 2. Effect of TR-35, Mepyriazole and Aminopyrine on the Pain Response induced by the Electrical-Stimulation Method in Mice

a) Compounds were administered at 0 min.

b) R.R.T. (relative response time) = response time after drugs / response time before drugs

(A) ●—●: 170 mg/kg *p.o.*, ○—○: 220 mg/kg *p.o.*, △—△: 290 mg/kg *p.o.*

(B) ●—●: 200 mg/kg *p.o.*, ○—○: 260 mg/kg *p.o.*, △—△: 340 mg/kg *p.o.*

(C) ●—●: 200 mg/kg *p.o.*, ○—○: 260 mg/kg *p.o.*, △—△: 340 mg/kg *p.o.*

TABLE III. Effect of TR-35 and Other Agents on the Pressure Pain in Mice

Compounds	mg/kg, <i>i.p.</i>	Positive %	mg/kg, <i>p.o.</i>	Positive %
TR-35	25	20	100	62.5
	50	62.5		
Mepyriazole	60	50	100	38
Aminopyrine	100	25	100	30
	140	62.5		
Mefenamate	100	37.5		
	140	62.5

Fig. 3. Effect of TR-35 and Mepyriazole on the Time Course of Analgesic Potency by Pressure Pain in Mice

○—○: TR-35 100 mg/kg *p.o.*

●—●: mepyriazole 100 mg/kg *p.o.*

対する効果との間に有意な差は認められなかった。

Mepyriazole の正常足に対する効果は TR-35 の場合と同様 2.5 hr まで有意であったが、0—1 hr においては mepyriazole の方が強い閾値上昇効果を示した ($p < 0.05$)。

一方、aminopyrine 200 mg/kg *p.o.* の正常足に対する効果は TR-35 と比較して有意な差を認めなかったが、炎症足に対する効果は、0 および 2—2.5 hr において TR-35 との間に有意差が認められなかったものの、それ以外の時間においては TR-35 に劣っていた。

TR-35 はやや効力の持続時間が長かった。

4) Randall-Selitto 法 Fig. 4 に TR-35, mepyriazole, aminopyrine の鎮痛効果の経時変化を示した。

TR-35 100 mg/kg *p.o.* では炎症足に対し 1, 2 hr に有意な疼痛閾値の上昇 ($p < 0.01$) を示したが正常足に対しては有意な効果を示さなかった。

200 mg/kg *p.o.* の場合には炎症足に対し 4 hr 後まで、正常足に対しても 2.5 hr 後まで有意な効果を示した。

この炎症足に対する効果と正常足に対する効果を比較したところ、2 hr 以降 4 hr まで、炎症足に対する効果が正常足のそれに優っていた ($p < 0.05$)。

Mepyriazole の炎症足に対する疼痛閾値上昇効果は TR-35 の効果と同等であったが、200 mg/kg *p.o.* 投与時の正常足に対する効果は顕著で 2 hr 後まで炎症足に

Fig. 4. Effect of TR-35 and Mepyrizole on the Pain Response induced by Randall-Selitto Method in Rats

inflamed foot ○---○: control
 ●---●: treated
 normal foot ○---○: control
 ●---●: treated
 Vertical axis indicates pain threshold index.
 a) significant at $p < 0.01$
 b) significant at $p < 0.05$

TR-35 は indomethacin より弱い, 他の薬物に優る効果を示した。

一方, 副腎系の関与の有無を確認するため, 副腎摘出群と偽手術群における TR-35 50 mg/kg *p.o.* 投与時の carrageenin 浮腫抑制効果を検討したところ, 副腎摘出群 71%, 偽手術群 58% と両者間に有意な差はなく, TR-35 の抗炎症効果に副腎系が関与していることはないと考えられる。

b) Dextran, Yeast および Serotonin 浮腫抑制作用——TR-35 経口投与により, 上記 3 起炎剤による浮腫に対する抑制効果を検討したところ, 50 mg/kg *p.o.* でいずれに対しても抑制効果を示したが, なかでも serotonin 浮腫に対しては 60% と顕著な抑制を示した。

一方, carrageenin 浮腫に対し最も強い効果を有する indomethacin はこれらの浮腫に対しては有意な抑制を示さなかった (Table IV)。

c) 肉芽腫抑制作用——TR-35 50 mg/kg *p.o.* 8 日間投与により有意な肉芽腫抑制効果は認められなかったが,

TABLE IV. Anti-inflammatory Effect of IR-35 and Indomethacin on Rat paw Edema induced by Various Phlogists

Compounds	Dose (mg/kg) ^{a)}	Inhibition % against phlogists		
		Dextran	Yeast	Serotonin ^{b)}
TR-35	50	20.4	36.7	60.0
Indomethacin	20	5.4	13.3	12.5

a) Compounds were administered orally.

b) Concentration of phlogists: 2% dextran, 10% yeast, 10 γ serotonin

Fig. 5. Inhibitory Effect of TR-35 and Other Anti-Inflammatory Agents on the Rat Hind Paw Edema induced by Carrageenin

(I)=indomethacin, (T)=TR-35, (P)=phenylbutazone, (M)=mepyrizole, (A)=aminopyrine

2. 抗炎症作用

1) 急性ラット後肢足浮腫抑制作用 a) Carrageenin 浮腫に対する作用——TR-35 および対照薬物の各種用量を経口投与した時の浮腫抑制効果を Fig. 5 に用量反応曲線として示したが, 50% 抑制量 (ED_{50}) は TR-35: 25 mg/kg, aminopyrine: 220 mg/kg, mepyrizole: 130 mg/kg, phenylbutazone: 83 mg/kg, indomethacin: 9.4 mg/kg となり,

TABLE V. Effect of TR-35 and Cortisone on the Cotton-Pellet Granuloma in Rats

Compounds ^{a)}	Wet granuloma		Dry granuloma	
	Weight (mg $\pm$ S.E.)	Inhibition (%)	Weight (mg $\pm$ S.E.)	Inhibition (%)
Control	616 $\pm$ 33.4		94.1 $\pm$ 6.4	
TR-35	578 $\pm$ 33.8	6.2	87.5 $\pm$ 6.9	7.0
Cortisone	442 $\pm$ 15.8	28.2	43.5 $\pm$ 2.9	53.8 ^{b)}

a) 50 mg/kg *p.o.* for 8 daysb) significantly different from control value at $p < 0.01$

Fig. 6. Antipyretic Effect of TR-35, Aminopyrine and Mepyrizole on the Typhoid-Paratyphoid Vaccine Febrile Rats

Vaccine was administered intraperitoneally at an arrow A.

Compounds were administered orally at an arrow B (100 mg/kg *p.o.*).

●—●: control, ○—○: TR-35, □—□: mepyrizole, △—△: aminopyrine

7. ラット胃粘膜に対する作用

TR-35 50—100 mg/kg *p.o.* 投与例においては、粘膜欠損あるいは潰瘍などの胃障害はほとんど認められなかったが、対照に用いた indomethacin は 20 mg/kg *p.o.* 投与により、線状あるいは点状の潰瘍が粘膜下まで深く入り込んで線胃部全体に散在した状態となり、高度に胃障害を誘発していた (ulcer index = 46.5 ± 3.11).

8. 急性毒性

Table VII に TR-35 マウスにおける腹腔内投与および経口投与時の LD_{50} を示した。

TABLE VI. Effect of TR-35 and Other Agents on the Traction Test in Mice

Compounds	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)
TR-35	70 (48—102) ^{a)}
Mepyrizole	180 (100—324)
Diphenamisol	145 (112—188)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

対照に用いた cortisone は TR-35 と同量で 53.8% の抑制を示した ($p < 0.01$) (Table V).

3. 下熱作用

Fig. 6 に示すように、いずれも下熱作用を示したが、TR-35 の効果は mepyrizole, aminopyrine に比し弱かった。

4. 正常体温下降作用

TR-35 の体温下降作用は極めて弱く、100 mg/kg *i.p.* で 1.1° の下降を 30 min に示したにすぎなかったが、mepyrizole は同用量で 3.2° と著明な下降を示した。

しかしながら TR-35 も mepyrizole も正常体温下降作用は一過性であり、投与 60 min にはコントロールとの間に差は認められなくなった。

5. 睡眠延長作用

TR-35 は 25 mg/kg *i.p.* で 5.85 倍、50 mg/kg *i.p.* で 8.0 倍と著明な睡眠延長作用を示したが ($p < 0.01$) が、mepyrizole も同量で、3.75—3.9 倍の延長効果を示した ($p < 0.01$).

6. 筋弛緩作用

Table VI に示すごとく、TR-35 に比較的強い筋弛緩作用が認められた。

TABLE VII. Acute Toxicity of TR-35 in Mice

Compounds	LD ₅₀ (mg/kg <i>i.p.</i>)	LD ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)
TR-35	860(760—963) ^{a)}	670(549—717)
Aminopyrine	260(222—296)	540(470—621)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

中毒症状として、著しい運動失調、筋弛緩、流えん、振せんなどが認められたが、薬物投与 30—60 min 後に間代性痙攣を示して死亡する例が多く認められた。

考 察

TR-35 の鎮痛作用は酢酸 writhing 法、電気刺激法においては aminopyrine あるいは mepyrizole の効果と比較して著しい差はなかったが、圧刺激法では mepyrizole, aminopyrine より強い効果を示し、100 mg/kg *p.o.* あるいは 50 mg/kg *i.p.* で 62.5% の鎮痛作用が認められた。

一方、Randall-Selitto 法⁷⁾ においては、炎症足に対する疼痛閾値上昇効果は TR-35 と mepyrizole との間に差はなく、aminopyrine よりやや優っていたが、正常足に対する効果は mepyrizole が TR-35, aminopyrine より顕著であった。

Randall-Selitto⁷⁾ によれば、炎症足のみならず正常足に対しても閾値を上昇させる薬物には、その鎮痛作用に中枢性の関与が考えられるといわれているが、TR-35 にも正常足疼痛閾値上昇効果があること、圧刺激法などの機械的刺激法でも強い鎮痛効果が認められることを考えると、TR-35 の鎮痛作用には一部中枢性の関与があるものと推測される。

一方、TR-35 は carrageenin 浮腫法において著明な抗炎症効果を示し、その ED₅₀ は 25 mg/kg *p.o.* となり、indomethacin より弱かったが aminopyrine, mepyrizole に比べかなり強いものであった。

また、TR-35 は dextran, yeast, serotonin による浮腫に対しても、対照の indomethacin に優る効果を示し、なかでも比較的短時間に浮腫を発現し持続も短い serotonin¹¹⁾ 浮腫に対しては顕著な効果を示した。

これに対し、持続性炎症モデルとして用いた cotton-pellet による肉芽増殖に対しては有意な抑制を示さなかった。

したがって、TR-35 の抗炎症作用は mepyrizole, aminopyrine などの塩基性消炎剤と同様、急性炎症に対する効果が主たるものと考えられる。

なお、副腎摘出ラットにおいても carrageenin 浮腫抑制効果に著しい変化がなかったことを考えると、TR-35 の抗炎症作用に副腎系が関与している可能性は少ないと思われる。

TR-35 の正常体温下降作用は一過性で極めて弱かったが、下熱作用を検討したところ、mepyrizole, aminopyrine ほど顕著ではなかったが、軽度の効果を有するものと考えられた。

一方、TR-35 の睡眠延長作用を検討したところ、25 mg/kg *i.p.* で 5.7 倍の著明な延長効果を示したが mepyrizole も同量で 3.5 倍の延長効果が認められた。

また、TR-35 は比較的強い筋弛緩作用を示し、mepyrizole あるいは diphenamisol より強かった。

これらのことを考えると、TR-35 は比較的中枢抑制作用が強いことが推測され、鎮痛あるいは抗炎症作用の発現にも何らかの影響を与えているものと思われる。

従来、mepyrizole¹²⁾ benzydamine¹³⁾ あるいは diphenamisol¹⁴⁾ などの塩基性鎮痛抗炎症薬は、多かれ少なかれ中枢抑制作用を示すことが知られており、TR-35 についても塩基性鎮痛抗炎症薬としての性格を有するものと考えられる。

11) S. Garrattini, "Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs," ed. by S. Garrattini, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1965, p. 256.

12) 秋山 健, 塚田 恒, 山崎輝清, 小島 浩, 笠原 明, 明石 章, 山口邦夫, 大島康夫, 日薬理, **65**, 378 (1969).

13) B. Silvestrini, *Arzneimittel. Forshung* (Drug Research), **16**, 59 (1966).

ところで持続性炎症に著しい効果を示すステロイド剤あるいは酸性抗炎症薬はほとんどが強い胃腸管障害を示すが、⁴⁾ TR-35 には胃刺激、潰瘍形成作用はほとんど認められずこの点でも従来の抗炎症薬とは趣きを異にするものといえる。

結 論

2-benzy lidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35) の鎮痛抗炎症作用を検討し次の結論をえた。

- 1) TR-35 は酢酸 writhing 法において aminopyrine, mepyrizole に匹敵する効果を示した。
- 2) 電気刺激法における鎮痛効果は aminopyrine, mepyrizole と同等であったが、圧刺激法における鎮痛作用は aminopyrine, mepyrizole にまさった。
- 3) Randall-Selitto 法において TR-35 は炎症足に対して mepyrizole に匹敵する効果を示し、aminopyrine より強かったが、正常足に対する効果は mepyrizole に比しやや弱く aminopyrine と同等であった。
- 4) Carrageenin 浮腫に対する抗炎症作用はかなり強く、aminopyrine, mepyrizole にまさっていた。
- 5) TR-35 は他の急性炎症に対しても効果を示したが、特に serotonin 浮腫を顕著に抑制した。
- 6) TR-35 の Cotton-pellet 法に対する効果は極めて弱かった。
- 7) TR-35 に下熱作用が認められたが aminopyrine, mepyrizole より弱かった。
- 8) TR-35 に睡眠延長作用および筋弛緩作用が認められた。
- 9) TR-35 は胃障害作用を示さなかった。

謝辞 本研究にあたり御助言、御校閲を賜った東北大学、小澤 光教授に深く感謝致します。

また発表を許可され終始御助言をいただいた当社中央研究所、丹羽 丹所長、服部三郎部長および検体を合成していただいた白坂 正君に感謝致します。

14) 亀山 勉, 大柳恭子, 佐々木健一, 木皿憲佐, 日薬理, 65, 529 (1969).