

Benoxaprofen の一般薬理作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

木下 ゆか子・徳吉 公 司・祝 部 大 輔

田 辺 恭 子・宍 戸 尚・君 島健次郎

Dunwell らによつて見出された一連の arylbenzoxazolyl-alkanoic acids 化合物の 1 つである benoxaprofen は、抗炎症、下熱、鎮痛作用を有する新しい非ステロイド性消炎薬といわれ (Cashin ら, Highton ら, Lambert ら, Ridolfo ら), その抗炎症作用機序については indomethacin と異なる点のあることが報告されている (Ford-Hutchinson ら).

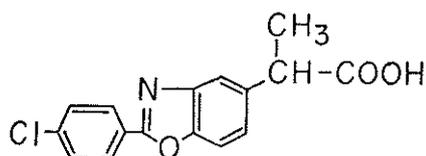


図 1. benoxaprofen の化学構造

benoxaprofen は図 1 に示すような化学構造を有する 2-(4-chlorophenyl)- α -methyl-5-benzoxazole acetic acid で、分子量 301.7, ほとんど白色の結晶性粉末で水に難溶であるが、その Na 塩 (分子量 359.7) は水に可溶である。

今回われわれは本薬物入手の機会を得たので (Eli Lilly, 塩野義製薬), その一般薬理作用について検討を加えた。

実験方法

実験動物: dd 系マウス, Wistar 系ラットおよび成熟ウサギを用いた。

実験方法: それぞれの項において詳細に記す。

使用薬物: benoxaprofen は原則として 0.2% CMC 懸濁液として経口投与したが、摘出実験および静脈内投与の際はその Na 塩の水溶液を用いた。

なお対照薬としては indomethacin を使用した (0.2% CMC 懸濁液)。

実験成績

1. 全身症状に及ぼす影響

1 群 5~10 匹のマウスを用い被検薬物経口投与 24

時間後までの全身症状を肉眼的に観察した。

benoxaprofen 100, 200 mg/kg 投与群では全身症状には変化が認められず, 400 mg/kg 投与群では 30 分後より軽度の自発運動減少が認められたが 90 分後にはほぼ回復し, その後 24 時間後まで全く変化が認められなかった。またこの間自律神経症状も認められなかった。

indomethacin 50~100 mg/kg 投与群では全身症状の変化は認められず, 200 mg/kg 投与群でも 30~90 分に至る間自発運動の軽度の低下が認められたのみであった。

2. 自発運動量に及ぼす影響

1 群 6 匹のマウスをプラスチックケージの中に入れ, 感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置 Animex activity meter (Farad Electronics, Sweden) によりその自発運動量を経時的にカウントさせた。

benoxaprofen 30~200 mg/kg を経口投与し 7 時間後までの自発運動量を調べた結果を図 2 に示すが, 自発運動量にはほとんど影響がみられなかった。

indomethacin 100~200 mg/kg 投与の際の自発運動量の変化を図 3 に示すが, 100 mg/kg では全く影響がみられず, 200 mg/kg 応用後には 30~90 分後にかけて軽度の抑制が認められた。

3. 各種けいれんに及ぼす影響

a) 最大電撃けいれん

1 群 10 匹の雄性マウスを用い, Woodbury & Davenport の装置と角膜電極により 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行い, その際みられる強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE), 間代性けいれん (clonic convulsion, CL) などに対する薬物の効果を調べた。

結果は表 1 にみられるごとく, benoxaprofen 200~400 mg/kg, indomethacin 200~400 mg/kg 経口投与 90 分後の電撃によるけいれんの発現は対照とほぼ同様で, 両者とも抗けいれん作用あるいはけいれん

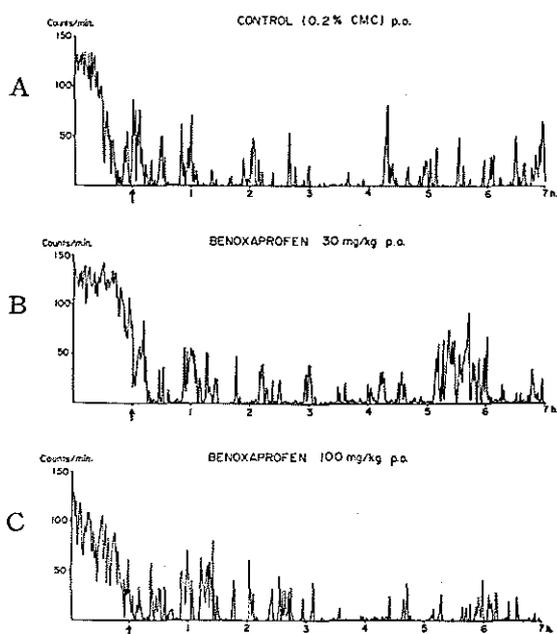


図 2. マウスの自発運動量に及ぼす benoxaprofen の影響

A : 対照,
B : benoxaprofen 30 mg/kg 経口投与,
C : 同 100 mg/kg.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (図 3 も同じ).

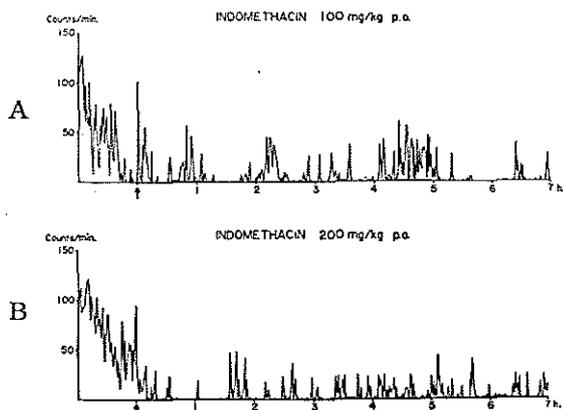


図 3. マウスの自発運動量に及ぼす indomethacin の影響

A : indomethacin 100 mg/kg 経口投与,
B : 同 200 mg/kg.

増強作用は認められなかった。

b) pentetrazol けいれん

1 群 10 匹の雄性マウスの背部皮下に pentetrazol 90 mg/kg を注射すると, 大部分は 1~2 分後から尻尾を立て体をふるわせる最小けいれん (minimal full

表 1. 最大電撃けいれんに及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例			死亡例
		TF	TE	CL 計 (%)	
対 照	20	20 (20)	(15)	20(100)	4
benoxaprofen 200	10	10 (10)	(3)	10(100)	6
400	10	10 (10)	(3)	10(100)	7
indomethacin 200	13	13 (13)	(6)	13(100)	7
400	10	10 (10)	(4)	10(100)	5

表 2. pentetrazol けいれんに及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例				死亡例
		MF	CL	TF	TE 計 (%)	
対 照	20	20 (7)	(18)	(17)	20(100)	17
benoxaprofen 200	10	7 (2)	2(5)	(7)	9(90)	8
400	10	6 1(3)	1(7)	1(8)	9(90)	10
indomethacin 200	12	10 1	1(10)	(11)	12(100)	11
400	10	10 (1)	(10)	(10)	10(100)	10

seizure, MF) が認められ, その後 2~30 分にかけて強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) および間代性けいれん (clonic, CL) をくり返し, これらの大部分が強直性伸展けいれん (TE) に移行し, TE を起こしたものはすべて死亡する。

これに対し被検薬物の各量を経口投与し, 90 分後に pentetrazol の同量を注射すると, 表 2 にみられるように, 両薬とも全く抗けいれん作用, けいれん増強作用は認められなかった。

4. 懸垂試験 (traction test) に及ぼす影響

水平に張つた直径 1.5 mm の針金にマウスを前肢だけで懸垂させ (Courvoisier ら), 10 秒以内に少なくとも 1 側の後肢を針金にかけた場合を正常とし, それ以外は後肢をかけないが, ぶら下つたままの状態と, 把握ができなくて落下するものとに区別して観察記録した。なお実験には 1 群 10 匹のマウスを用い, 被検薬の経口投与後 0.5, 1, 2, 3 時間に測定を行った。

結果は表 3 に示すごとく, benoxaprofen 100, 200 mg/kg, indomethacin 100, 200 mg/kg の 4 群すべてが正常な反応を示し, 影響は認められなかった。

表 3. 懸垂試験に及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	抑 制 例			
		0.5	1	2	3 時間
benoxaprofen 100	10	0	0	0	0
	200	0	0	0	0
indomethacin 100	10	0	0	0	0
	200	0	0	0	0

表 4. 回転棒試験に及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	落 下 例				
		投与前	1	3	6 時間	
benoxaprofen	20	10	0	0	0	0
	100	10	0	0	0	0
	200	10	0	0	0	0
indomethacin	20	10	0	0	0	0
	100	10	0	0	0	0
	200	10	0	2	3	0

5. 回転棒試験 (rotarod test) に及ぼす影響

直径 3 cm の棒を毎分 16 回転させ、その上にのせたマウスの落下時間を調べる回転棒試験を行った。マウスは 1 群 10 匹とし、あらかじめ 3 回のテストを試行し、5 分以上落下しなかつたマウスだけを選んだ。

被検薬の各量を経口投与し、1, 3, 6 時間後に回転棒試験を行ったが、結果は表 4 に示すごとく benoxaprofen では全く影響が認められず、indomethacin でも 100 mg/kg までは影響がみられなかつたが、200 mg/kg 投与群で 1~3 時間にかけて 2~3 の落下例がみられた。

6. pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

1 群 10 匹の雄性マウスを用い、pentobarbital 32 mg/kg 腹腔内に注射し、正向反射の消失を指標として睡眠開始時間および持続時間を調べた。なお実験は被検薬の各量を経口投与した 30 分後に pentobarbital の同量を注射した。

結果は表 5 に示すごとく benoxaprofen 50, 100, 200 mg/kg 投与群では対照と差異が認められなかつたが、indomethacin 50, 100 mg/kg 投与群では対照群に比べてそれぞれ有意に睡眠時間の延長が認められた。

7. 正常体温に及ぼす影響

1 群 10 匹のマウスを用い、被検薬物の各量を経口

表 5. pentobarbital 睡眠に及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	睡眠時間 (分)		
		開 始	持 続	
対 照	10	5.3±0.8	55.8±9.5	
benoxaprofen	50	10	4.0±0.6	63.9±11.7
	100	10	2.9±0.2	89.0±15.3
	200	10	2.8±0.4	51.7±8.8
indomethacin	50	10	3.8±0.2	120.1±16.4
	100	10	3.2±0.3	99.9±14.4

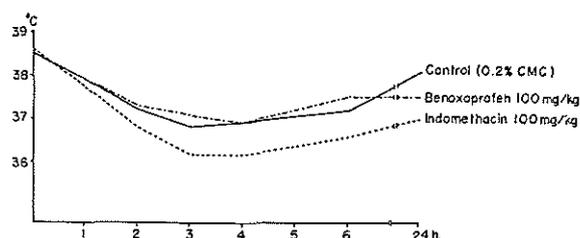


図 4. マウス体温に対する benoxaprofen の影響

実線：対照，

破線：benoxaprofen 100 mg/kg 内服，

点線：indomethacin 100 mg/kg 内服。

縦軸は温度 (°C)，横軸は時間。

投与後経時的にその直腸温を thermistor 温度計 (日本光電 MGA-III) で測定した。

benoxaprofen 20, 100, 200 mg/kg 応用群では対照とはほぼ同様な体温推移を示し全く影響が認められず、indomethacin 20, 100, 200 mg/kg でもほとんど変化が認められなかつたが、100 mg/kg 応用群のみが 2~6 時間にかけてやや体温低下を示した (図 4)。

8. 条件回避反応に及ぼす影響

1 群 10 匹のマウスを用い、pole jump method (Cook and Weidley) により 1 分間隔でブザー 5 秒 (条件刺激)、続いて電撃ショック 5 秒 (無条件刺激、20V, 200Hz) を 1 日 5 回おこない、約 3 週間訓練するとマウスは 80~85% 以上の回避反応陽性率を示すようになる。このように条件づけられたマウスを用い、薬物投与 30 分後および 3 時間後の回避反応を対照と比較した。

結果は表 6 に示すように、benoxaprofen 200 mg/kg の経口投与 30 分後では回避反応は対照よりもやや増強され、3 時間後にも軽度抑制されたが、この結果

表 6. 条件回避反応に及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	回避率 (%)		
		投与前	0.5 時間	3 時間
benoxaprofen 200	10	84	92	70
indomethacin 200	10	80	52	55

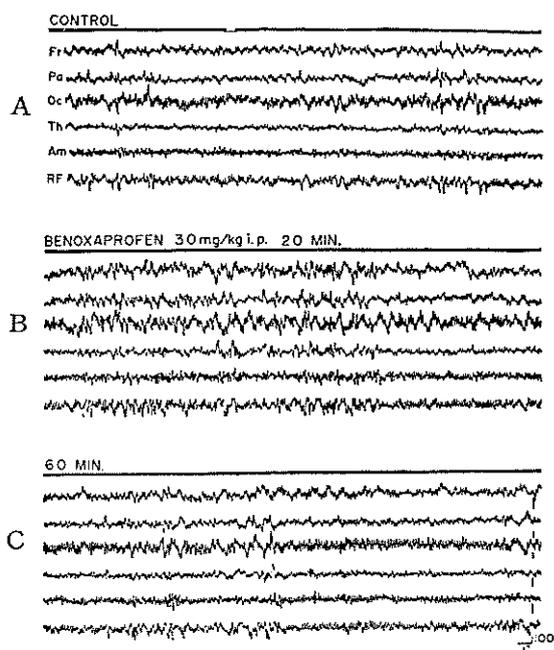


図 5. ウサギ自発脳波に対する benoxaprofen の影響

A: 対照,

B: benoxaprofen 30 mg/kg 腹腔内投与 20 分後,

C: 60 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭部, 側頭部, 後頭部) と視床, 扁桃核, 中脳網様体の誘導.

は有意の差とは認められない.

また indomethacin 200mg/kg 経口投与 30 分後には回避反応は著明に抑制された.

9. 慢性植込み脳波に対する作用

無麻酔ウサギを脳定位固定装置に腹位に固定し, 直径 0.25 mm の絶縁ステンレス製の双極電極を Gangleff & Monnier および Sawyer の map に従って皮質 3 カ所 (運動領, 視覚領, 聴覚領) および皮質下 3 ~ 4 カ所 (視床正中核, 後部視床下部, 中脳網様体, 背側海馬, 扁桃核) に植込み, 手術後約 1 週間たち全身状態の回復を待つて実験に供した. 脳内各部の電気活動はこれらの電極よりペン書 8 誘導脳波計に導き,

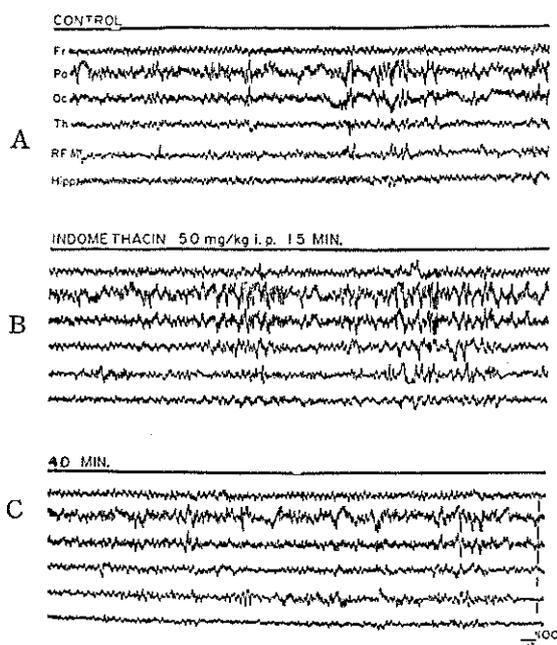


図 6. ウサギ自発脳波に対する indomethacin の影響

A: 対照,

B: indomethacin 50 mg/kg 腹腔内投与 15 分後,

C: 40 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と視床, 中脳網様体, 海馬の誘導.

自発脳波に対する影響を調べた. なお記録は毎秒 1.5 cm の速度で行なった.

benoxaprofen 10, 30, 50 mg/kg の腹腔内注射を各 5 例について行なったが, 20~40 分頃までわずかに徐波成分の増加を思わせる 1~2 例を除いて, 他はすべて 1 時間後に至るまで全く影響を認めなかつた (図 5).

indomethacin 10, 30, 50 mg/kg 腹腔内投与の場合も benoxaprofen の場合と同じく, 1 時間後に至るまでほとんど影響は認められなかつた (図 6).

10. 小腸の炭末輸送能に及ぼす影響

体重 20g 前後の雄マウス 5~7 匹を 1 群とし, 被検薬物を経口投与した 30 分後に 5% 炭末懸濁液を 0.2 ml/10g 経口投与する. その後 30 分に動物を殺して腸管を摘出し, 幽門部から炭末到達先端までの小腸の長さを測定し, 小腸全長に対する炭末移送率を算出比較した.

結果は表 7 に示すように, benoxaprofen 100 および 200 mg/kg 経口前処置後の炭末輸送能は 30 分, 2

表7. 腸管内炭末輸送に及ぼす benoxaprofen の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	輸 送 率 (%)		
		0.5	2 時間	
対 照	7	63±1		
benoxaprofen	100	5	74±4	51±6
	200	5	67±6	51±7
indomethacin	100	5	66±8	60±4
	200	5	61±4	44±6

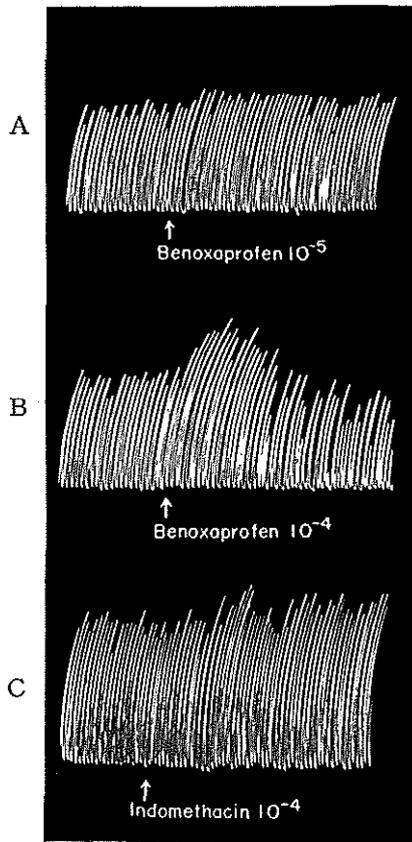


図 7. ウサギの摘出腸管運動に対する benoxaprofen および indomethacin の影響
 A : benoxaprofen 10^{-5} g/ml 応用,
 B : 同 10^{-4} g/ml 応用,
 C : indomethacin 10^{-4} g/ml 応用.

時間後においても対照と全く差が認められなかったが, indomethacin 投与群では 2 時間後の輸送能の軽度低下が認められた.

11. 平滑筋に対する作用

1) ウサギ摘出回腸

Magnus 法によりウサギ摘出小腸運動に対する影響を検討した.

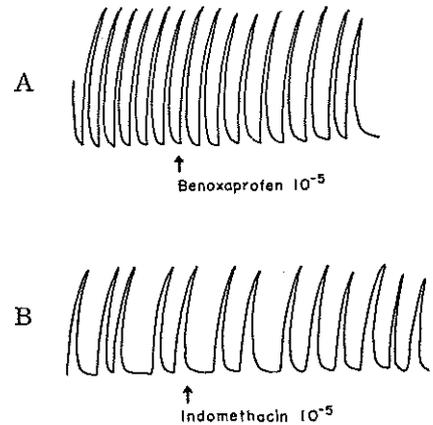


図 8. ラットの摘出子宮運動に対する benoxaprofen および indomethacin の影響
 A : benoxaprofen 10^{-5} g/ml 応用,
 B : indomethacin 10^{-5} g/ml 応用.

benoxaprofen 10^{-6} g/ml では小腸の自発運動には全く影響を与えず, 10^{-5} g/ml でもほとんど影響は認められないが, わずかに振幅の増大がみられる例があった (図 7 A). 10^{-4} g/ml では収縮増強がみられるものや収縮増大後抑制を示したものがあつたが (図 7 B), 2.5×10^{-4} g/ml では著明な抑制が認められた. indomethacin $10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml では全く影響が認められず, 10^{-4} g/ml でもほとんど影響がみられなかったが, わずかに振幅増大のみられた例があつた (図 7 C).

また両薬とも上記の用量範囲では抗 acetylcholine 作用, 抗 Barium 作用は認められなかった.

2) 非妊ラットの摘出子宮

Magnus 法により摘出非妊ラット子宮の自動運動に対する影響を調べた.

benoxaprofen $10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml では子宮収縮運動には全く影響がみられず (図 8 A), 10^{-4} g/ml では応用直後に著明な抑制が認められその後次第に回復に向つた.

indomethacin 10^{-6} g/ml では全く影響がみられず, 10^{-5} g/ml でもほとんど変化のない場合が多いが, わずかに抑制のみられる例もあり (図 8 B), 10^{-4} g/ml では著明な抑制が認められた.

また prostaglandin $F_{2\alpha}$ 10^{-7} g/ml による収縮に対する benoxaprofen の影響を調べたが, 10^{-5} g/ml では影響を認めず, 10^{-4} g/ml でやや prostaglandin の収縮を弱める傾向が認められた (図 9).

3) 妊娠ラットの摘出子宮

妊娠 10~13 日目のラットの摘出子宮を用い, 同じ

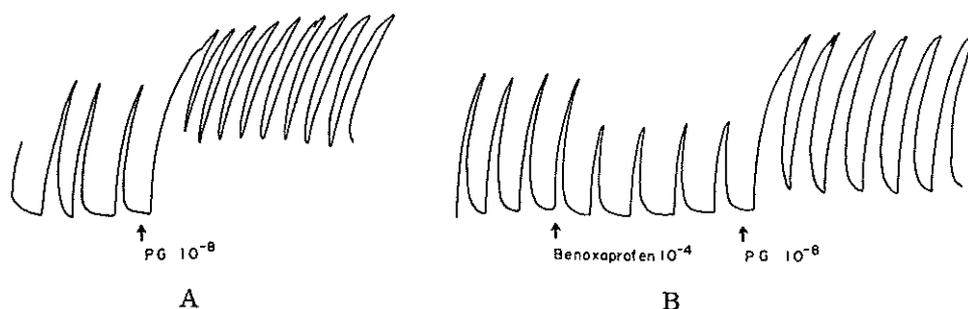


図 9. prostaglandin $F_{2\alpha}$ のラット摘出子宮収縮作用に対する benoxaprofen の影響

A : 対照 (prostaglandin $F_{2\alpha}$ 10^{-8} g/ml 応用),

B : benoxaprofen 10^{-4} g/ml, 続いて prostaglandin $F_{2\alpha}$ 10^{-8} g/ml 応用.

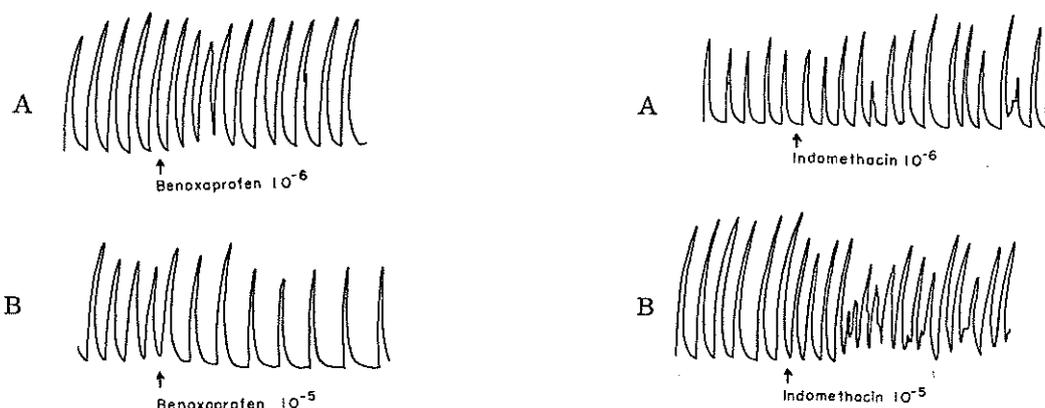


図 10. 妊娠13日目のラット摘出子宮運動に対する benoxaprofen の作用

A : benoxaprofen 10^{-6} g/ml 応用,

B : 同 10^{-5} g/ml 応用.

図 11. 妊娠13日目のラット摘出子宮運動に対する indomethacin の影響

A : indomethacin 10^{-6} g/ml 応用,

B : 同 10^{-5} g/ml 応用.

く Magnus 法により自動運動を描記させ、これに対する薬物の影響を調べた。

benoxaprofen 10^{-6} g/ml では自動運動にはほとんど影響ないが、 10^{-5} g/ml では軽度の抑制が認められた (図 10)。

indomethacin 10^{-6} g/ml では影響のないもの、わずかに子宮運動の増強を示すものなどが認められたが、 10^{-5} g/ml では振幅の縮小などの抑制を示す例が大部分であつた (図 11)。

4) ウサギ摘出子宮

Magnus 法によりウサギの摘出子宮運動を描記したが、自発運動がほとんどみられないため oxytocin 10^{-2} 単位を投与した際の子宮収縮運動に対する被検薬の影響を調べた。

benoxaprofen 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml では全く影響が認められず、 10^{-4} g/ml では著明な抑制がみられた。

indomethacin 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml でも全く影響は

みられず、 10^{-4} g/ml で抑制が認められた。

5) ウサギ生体子宮

富永の方法に従い、あらかじめ植込んだバルーン法によつて子宮収縮曲線を描記させ、これに対する benoxaprofen の影響を調べた。

benoxaprofen の 40~64 mg/kg を静注したが、40 mg/kg では全く影響が認められず、64 mg/kg でもほとんど影響がないが、わずかに抑制が認められた (図 12)。

6) ラット摘出輸精管

ラット輸精管を摘出し、 32°C の Tyrode 液を用いて Magnus 法でその運動を描記させ、これに対する薬物の効果を調べた。

benoxaprofen 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/ml は摘出輸精管に全く影響を与えず、また indomethacin 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml も同様変化が認められなかつた。

また noradrenaline 10^{-5} g/ml による輸精管の収



図 12. ウサギ生体子宮運動に及ぼす benoxaprofen 64 mg/kg 静注の影響

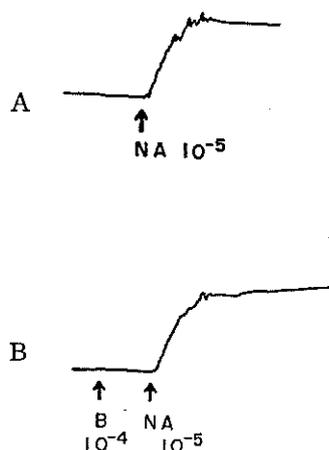


図 13. noradrenaline のラット摘出輸精管収縮作用に対する benoxaprofen の影響

A : 対照 (noradrenaline 10^{-5} g/ml 応用),
B : benoxaprofen 10^{-4} g/ml, 続いて noradrenaline 10^{-5} g/ml 応用

に対して, benoxaprofen 10^{-5} , 10^{-4} g/ml および indomethacin 10^{-5} , 10^{-4} g/ml は全く影響を与えなかつた (図 13).

12. ウサギ角膜に対する作用

ウサギ角膜に対し, 0.25% benoxaprofen (水溶液) および 0.25% indomethacin (1/10 N NaOH に溶解) をそれぞれ点眼し, 局所麻痺作用および刺激作用を検討したが, 上記作用は両薬とも全く認められなかつた。

考察および結論

今回の実験においては, benoxaprofen の中枢作用を含む一般薬理作用について検討を加えたが, その中枢作用としては全身症状観察における極めて軽度の自発運動の低下と条件回避反応における軽度の抑制が認められたのみで, 抗けいれん実験, 懸垂試験, 回転棒試験, 睡眠増強実験, 体温および慢性植込み脳波実験などにおいては全く影響が認められなかつた。これに対し, 対照薬として用いた indomethacin では自発運動量の減少, 回転棒試験での落下, 睡眠時間の延長, 条件回避反応における中等度の抑制など, ある程

度の中枢抑制作用が認められたのに比べると, benoxaprofen はほとんど中枢作用を示さない薬物といえよう。

また自律神経系に対する影響を検討した結果でも, 小腸の炭末輸送能に影響を与えず, 摘出平滑筋 (回腸, 子宮, 輸精管) の運動に対しても 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml の濃度範囲ではほとんど影響が認められず, 高濃度においてはじめて抑制がみられたが, 抗アセチルコリン作用, 抗バリウム作用, 抗ノルアドレナリン作用などは全く認められなかつた。また摘出子宮でのプロスタグランジンとの相互作用でも全く影響がみられず, さらに生体ウサギ子宮運動に対しても benoxaprofen Na の溶解限度である 64 mg/kg を応用しても全く影響を及ぼさなかつた。この様に自律神経系に対しても benoxaprofen はほとんど作用を示さなかつたが, 対照薬である indomethacin も自律神経系に対する作用は極めて弱く, 炭末輸送能の軽度抑制と高濃度における摘出臓器運動の抑制が認められるにすぎなかつた。

なおウサギの角膜に対しては, 両薬物とも麻酔作用も刺激作用も示さなかつた。

さらに呼吸血圧に対しても, 大量で軽度の血圧下降のあるほかは全く影響がなく, また脊髄反射にも影響のないことが確認されている (山本)。

以上のように, 新しい抗炎症薬である benoxaprofen は一般薬理作用 (中枢作用, 自律神経作用, その他) の極めて少ない薬物といえることができる。

文 献

- 1) Cashin, C.H., Dawson, W. and Kitchen, E.A.: J. Pharm. Pharmac. **29**, 330-336, 1977.
- 2) Cook, L. and Weidley, E.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **66**, 740-752, 1957.
- 3) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, L.: Psychotropic drugs (Garattini, S. & Ghetti, V. Ed.) p. 373, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957.
- 4) Ford-Hutchinson, A.W., Walker, J.R.,

Connor, N.S., Oliver, A.M. and Smith, M.J.H.: *J. Pharm. Pharmac.* **29**, 372-373, 1977.

- 5) Gangloff, H. and Monnier, M.: *EEG clin. Neurophysiol.* **9**, 43-58, 1957.
- 6) Highton, J. and Grahame, R.: *Rheumatology and Rehabilitation* **17**, 259-264, 1978.
- 7) Lambert, J. R. and Wright, V.: *Current Med. Resea. Opinion* **5**, 269-272, 1977.
- 8) Ridolfo, A.S., Simpson, P.J. and Cerimele, B.J.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **23**, 127, 1978.
- 9) Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J.D.: *J. Comp. Neurol.* **101**, 801-824, 1954.
- 10) 富永好之: *米子医学雑誌* **19**, 436-456, 1968.
- 11) Woodbury, D.M. and Davenport, V.D.: *Arch.int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107, 1952.
- 12) 山本研一: 未発表 (私信による)

ABSTRACT

Pharmacological studies of a new antiphlogistic
benoxaprofen

Yukako KINOSHITA, Koji TOKUYOSHI, Daisuke
HOURI, Kyoko TANABE, Hisashi SHISHIDO and
Kenjiro KIMISHIMA

*Department of Pharmacology, Tottori
University School of Medicine,
Yonago, Japan*

Benoxaprofen, a new non-steroid antiphlogistic agent, was compared with indomethacin on general pharmacological actions in mice, rats and rabbits.

Benoxaprofen showed slight suppressing effect on general behavior, but did not affect motor activity, body temperature, traction test, rotarod test, convulsion induced by electroshock and pentetrazol, sleeping time induced by pentobarbital, conditioned avoidance response and spontaneous EEGs.

Large dose application of benoxaprofen inhibited the contraction of the isolated rabbit's ileum and uterus.

Based on the above-noted results, it was considered that general pharmacological potencies of benoxaprofen were much weaker than those of indomethacin.

受付 (1979-3-3)