Nicorandil の狭心症に対する臨床的検討

一、多施設二重盲検比較試験 一

村 尾 覚^{*1} 木 村 栄 一^{*2}

(受付：1981年12月2日)

Clinical Effect of Nicorandil on Angina Pectoris

一、A Double Blind Trial in Comparison with Propranolol 一

Satoru MURAO^{*1} and Eiichi KIMURA^{*2}

^{*1} Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Tokyo University

^{*2} First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Anti-anginal effect of nicorandil was evaluated by a double blind trial in comparison with propranolol in 80 patients with angina pectoris. Nicorandil was given in a daily dose of 15-45 mg to 36 patients and propranolol in a daily dose of 30-90 mg to 44 patients, both divided into three doses, for a period of 3 weeks. Inactive placebo was given in the 1st and 2nd weeks, either 15 mg nicorandil or 30 mg propranolol was given in the 3rd week, either 30 mg nicorandil or 60 mg propranolol was given in the 4th week, and variable doses (the same dose as that used in the 4th week or 50% increase or decrease of the dose used in the 4th week) were given in the 5th week, and the following results were obtained:

1. There was no significant difference in background between nicorandil and propranolol groups.

2. Decrease in number of anginal attacks/week in the 4th and 5th weeks in nicorandil group was significantly larger than that in propranolol group. Reduction of nitroglycerin consumption in the former group, however, was not significantly larger

^{*1} 東京大学医学部第二内科
〒130 東京都文京区本郷 7-3-1

^{*2} 日本医科大学第一内科

than that in the latter group.

3. The rate of global improvement was 94.4% with nicorandil and 77.3% with propranolol. The difference in rate of improvement was statistically significant ($z=2.4785$, U-test).

4. Improvement in ischemic ST change was observed in 45.8% in nicorandil group and in 56.0% in propranolol group. However, the difference in rate of improvement was not significant.

5. Adverse side-effects such as headache and gastrointestinal disturbance were observed in 13.5% of nicorandil group, and those such as general malaise and gastrointestinal disturbance in 16.7% of propranolol group. The difference in rate of side-effects between two groups, however, was not significant. Laboratory examinations revealed no abnormal findings indicative of clinical significance in both groups.

6. The rate of usefulness assessed from global improvement and adverse side-effects was 91.7% with nicorandil and 77.3% with propranolol. The difference in usefulness between these two groups was statistically significant ($z=2.1777$, U-test).

The results indicate that anti-anginal effect of nicorandil is superior to propranolol.

Key words : nicorandil, propranolol, double blind study, angina pectoris

狭心症をはじめとする虚血性心疾患は、欧米のみならず我が国においても増加傾向にある。一方、本疾患の病態生理の研究の進歩と相俟って、多くの虚血性心疾患治療剤が開発されて来ている。これら薬剤のうち、亜硝酸剤、 β -受容体遮断剤、抗 Ca^{++} 剤が狭心症治療に頻用されている。しかしながら、 β -受容体遮断剤や抗 Ca^{++} 剤は心機能抑制や刺激伝導障害など臨床上注意すべき作用も有しており、また一方亜硝酸剤は効果の持続が短く狭心発作の予防効果は不充分であることが多い。

Nicorandil (SG-75) はこれらの欠陥を補う目的で我が国で合成された新しい抗狭心症剤である¹⁾。本剤はニコチン酸アミド誘導体であり (Fig. 1)、麻酔犬では静脈内投与で冠血流増加が $10 \mu\text{g/kg}$ より用量依存的に認められ、その増加パターンは nitroglycerin などの亜硝酸剤とは全く異なり一相性で持続は長く²⁾、麻酔犬の十二指腸内投与や無麻酔犬での経口投与によっても明らかな冠血流の増加が認められている^{3,4)}。また本剤はイヌにお

N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester)
Molecular formula : $C_8H_9N_3O_4$
Molecular weight : 121.18

Fig. 1 Molecular structure, formula and weight of nicorandil.

ける狭窄冠動脈の周期性血流減少を抑制し⁵⁾、ミニブタ、ラットの acetylcholine による冠動脈スパズムを解除する作用を有し^{6,7)}、太い冠動脈により強く作用する⁸⁾。本剤の降圧作用は弱く、刺激伝導系を抑制せず²⁾、ごく弱い心筋収縮抑制作用を有してはいるが⁴⁾、消化管平滑筋弛緩作用は抗 Ca^{++} 剤などに比しはるかに弱く、冠動脈平滑筋により選択的に作用すると報告されている¹⁰⁾。本剤には adenosine 増強作用は認められず^{11,12)}、冠動脈平滑筋内 cAMP や cGMP に対する作用もなく¹³⁾、抗 Ca^{++} 作用は nitroglycerin の 1/50 と弱い^{2,8)}。しかしながら、冠動脈平滑筋の過分極作

用を有し、また、貯蔵 Ca^{++} の移動を抑制する作用を有している¹⁴⁾。前者の作用は nitroglycerin には認められず、これらの知見から、冠血流増加作用は主に冠動脈平滑筋の過分極作用によることが推定されており¹⁴⁾、したがって本剤は全く新しい範疇に入る冠拡張剤と考えられる。

一方、多施設による、狭心症治療剤としての予備臨床試験、有効量検討試験において狭心症発作予防効果が認められ、また、安全性を損う程度の副作用も認められなかった¹⁵⁾ので今回、nicorandil の狭心症に対する治療効果をさらに客観的に評価するため、多施設二重盲検法により、prop-

Tab. 1 研究施設および研究者

世 話 人：村 尾 覚（東京大学 第二内科）

木 村 栄 一（日本医科大学 第一内科）

コントローラー：佐久間 昭（東京医科歯科大学 難治疾患研究所）

札幌医科大学	第二内科	飯 村 攻
北海道大学	循環器内科	安 田 壽 一
秋田大学	第二内科	金 沢 知 博
東北大学	第一内科	瀧 島 任
自治医科大学	循環器内科	細 田 瑳 一
筑波大学	内 科	伊 藤 巖
千葉大学	第三内科	稲 垣 義 明
日本医科大学	第一内科	早 川 弘 一 * 1
東京大学	第二内科	内 田 康 美 * 1
（東京警察病院	循環器センター	井 上 清）
東京医科歯科大学	第二内科	谷 口 興 一
昭和大学	第三内科	新 谷 博 一
昭和大学藤ヶ丘病院	内 科	長 田 洋 文 * 1
心臓血管研究所		加 藤 和 三 * 1
杏林大学	第二内科	石 川 恭 三
帝京大学	第二内科	宮 下 英 夫
横浜市立大学	第二内科	博 田 定
新潟大学	第一内科	田 村 康 二 * 2
京都大学	第三内科	河 合 忠 一
"	"	神 原 啓 文 * 1
大阪大学	第一内科	阿 部 裕
国立循環器病センター		榊 原 博
和歌山県立医科大学	循環器内科	増 山 善 明
神戸大学	第一内科	上 羽 康 之 * 3
鳥取大学	第一内科	真 柴 裕 人
山口大学	第二内科	楠 川 禮 道
徳島大学	第二内科	森 博 愛
九州大学	循環器内科	中 村 元 臣
九州大学 温泉治療学研究所	気候内科	矢 永 尚 士
久留米大学	第三内科	戸 嶋 裕 徳
長崎大学	第三内科	橋 場 邦 武
鹿児島大学	第一内科	田 中 弘 允

* 1 中央委員

* 2 現：山梨医科大学 内科

* 3 現：神戸大学附属医療短期大学

ranolol を対照薬として比較検討した

試験方法

1. 試験実施施設

本試験参加の施設、担当者は Tab. 1 に示す通りである。

対象患者の選択

明らかな狭心症発作を有する狭心症患者で下記の全ての条件を満たすものを対象患者とし、試験開始にあたっては患者の了解を得た。

1) 観察期間中狭心症発作が毎週必ず 4 回以上あるもの

2) 狭心発作に対し nitroglycerin (または isosorbide dinitrate) の舌下投与が有効であるもの

3) 自然発作時あるいは運動負荷時の心電図に虚血性 ST 変化があるもの

4) 年齢が 35 歳以上 79 歳以下で患者日誌の記入可能なこと

なお、下記の症例は除外した。

1) 発作 6 ヶ月以内の新鮮心筋梗塞

2) 切迫梗塞あるいは狭心発作が極めて頻回なもの

3) 心不全

4) 収縮期血圧 180 mmHg 以上、または拡張期血圧 110 mmHg 以上のもの

5) 弁膜疾患、心筋症

6) 心ブロック

7) 徐脈 (50/min 以下)

8) コントロールできない糖尿病

9) 甲状腺機能亢進および低下症

10) 気管支喘息

11) 肝腎機能障害

12) 血液疾患

13) 緑内障

14) 妊娠および授乳中の女子

15) Digitalis 製剤使用中のもの (心電図による効果判定が不能のため)

16) その他 (間歇性跛行症など) 本試験の対象として不適と思われる症例

3. 使用薬剤および包装

被験薬は nicorandil (Fig. 1) 5 mg, 10 mg, 15 mg をそれぞれに含有する錠剤 (中外製薬), 対照薬の propranolol は 10 mg, 20 mg, 30 mg をそれぞれ含有する錠剤 (中外製薬) とし, ダブル・ダミー法を用いた。これらの実薬とその対応する placebo との外観などによる識別不能性はコントローラーにより確認された。さらに無作為に抜き取った被試験薬および対照薬については第三者機関において外観, 含量試験, 溶出試験等を行い適正な試験薬であることが確認された。

4. 試験方法

全試験期間は原則として 5 週間とした。投薬前観察期間である第 1 週, 第 2 週は観察期間用 placebo 錠を 1 日 3 回各 1 錠を服用させた。第 1 治療期 (第 3 週) は nicorandil 5 mg 錠および propranolol の placebo 錠を 3 回各 1 錠, または nicorandil の placebo 錠と propranolol 10 mg 錠を 3 回各 1 錠を服用とし, 第 2 治療期 (第 4 週) では nicorandil 10 mg 錠と propranolol の placebo 錠 3 回各 1 錠ないしは nicorandil 錠 20 mg 錠 3 回各 1 錠ずつと第 3 週の 2 倍に増量して服用させた。第 3 治療期 (第 5 週) は変量期とし, 第 4 週の半量, 第 4 週と同量, 第 4 週の 5 割増量のいずれかを患者の病症を考慮して用量を定めた。

5. 治療薬剤の割付け

割付けはコントローラーにより無作為に行われ, 割付け表はコントローラーにより厳重に保管された。

6. 併用薬剤

全試験期間を通して, β -受容体遮断剤, 抗 Ca^{++} 剤, 亜硝酸剤 (舌下投与を除く) などの抗狭心症剤, quinidine などの抗不整脈薬, いわゆる冠拡張薬, 陽性変力作用を有する薬剤は併用を禁止した。なお, 従来から使用中の鎮静薬, 降圧薬, 利尿薬, 抗糖尿病薬, 脱コレステロール薬および抗凝血薬などの併用は可としたが, 試験中の変法変量または中途からの追加は禁止した。

観察項目

試験期間中患者日誌を患者自身に毎日記入さ

せ、一週間毎に来院させて下記の項目をチェックした。

1) 自覚症状

発作回数、その強さ、発作出現時刻と持続時間、亜硝酸剤消費量、患者自身による運動能力の改善の程度、全般改善度を患者日誌により調べた。

2) 他覚所見

i) 血圧、心拍数、心電図

血圧は臥位にて毎週同一条件で測定した。また、血圧測定時に心拍数も測定した。安静時心電図記録と胸部レ線撮影は観察期間第2週後と治療終了時に行った。運動負荷時心電図も同時点で行ったが、試験期間を通し同一負荷量とし、最も変動する誘導での変化を計測した。なお、安静時、自然発作時あるいは運動負荷時の心電図は中央委員会に提出させ、異常の有無を判定した。

ii) 臨床検査

血液検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数）、肝機能（GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、総蛋白、総ビリルビン）、腎機能（血清クレアチニン、BUN）、尿検査（蛋白、糖）を観察期間第2週後と試験終了時に行った。

iii) 副作用および随伴症状

患者日誌および問診により自覚症状ないし副作用の有無を調査し、その発現をみたときは、種類、発現時期、程度、薬剤との関連性およびその処理内容、経過を調査表に記録した。

8. 効果判定法

1) 全般改善度、週別改善度

狭心発作の経過および検査所見の変化を実薬投与期の各週につき、観察期間第2週と担当医が総合的に比較して、全般改善度と週別改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階に評価した。

2) 有用度

上述の全般改善度と副作用の発現の有無、およびその程度を勘案した有用度を「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「無用」、「使用禁止」の5段階に分けて評価した。

Tab. 2 患者の背景

項 目	分 類	薬 剤		X ² test (平均については U-test)
		Nico.	Prop.	
性 別	男	24	34	N.S.
	女	12	10	
年 令	36 — 39	1	1	N.S.
	40 — 49	6	4	
	50 — 59	17	19	
	60 — 69	10	12	
	70 — 79	2	8	
	平 均	56.6	59.2	N.S.
入 院 外 来	入 院	8	8	N.S.
	外 来	27	35	
	入院→外来	1	1	
診 断 名	労 働 性 狭 心 症	17	22	N.S.
	労 働 性 狭 心 症 後	5	3	
	労 働 性 狭 心 症 後	13	15	
	安 静 性 狭 心 症	0	1	
	異 型	1	1	
	異型+労作	0	1	
狭 心 症 初 発 後 月 数	0 — 3	10	12	N.S.
	4 — 6	6	3	
	7 — 12	6	8	
	13 — 180	13	20	
	平 均	29.8	29.3	N.S.
心 筋 梗 塞	既往歴 なし	31	40	N.S.
	既往歴 あり	5	4	
合 併 症	高血圧 なし	21	23	N.S.
	高血圧 あり	15	21	
	糖尿病 なし	33	41	N.S.
	糖尿病 あり	3	3	
	高脂血症 なし	24	34	N.S.
	高脂血症 あり	12	10	
	その他 なし	34	41	N.S.
	その他 あり	2	3	
計		36	44	

Nico: Nicorandil
Prop: Propranolol

3) 主要項目についての判定

発作回数、亜硝酸剤消費量、心拍数、血圧値については、投薬前観察期第2週と実薬投与期を比較した。また、心電図についても、観察期間と試験終了時の安静時および運動負荷時のST偏位の差を比較した。この際、 $\Delta ST_0 = \Delta ST_2 - \Delta ST_1$ (ΔST_1 = 観察期間中のST偏位, ΔST_2 = 試験終了時ST偏位, ΔST_0 = ST偏位の差)を求め、著明改善 ($ST_0 \geq 1.0 \text{ mm}$)、改善 ($1.0 \text{ mm} > ST_0 \geq 0.5 \text{ mm}$)、不変 ($0.5 \text{ mm} > \Delta ST_0 \geq -0.5 \text{ mm}$)、悪化 ($-0.5 \text{ mm} \geq \Delta ST_0$) とした。

4) 資料提出

試験終了後、使用薬剤照合前に調査表、心電図記録の複写を中央委員会に提出し、全試験症例について中央委員会が検討を加え、除外、中止など

の問題症例についてのその採否を決定した。なお、除外例は副作用の有無の検討に加えた。

5) 薬剤照合

薬剤照合は以上の評価および除外症例の検討が全て終了した後に、全担当医立ち会いのもと、コントローラーにより行われた。

6) 解析

発作回数、亜硝酸剤消費量、心拍数および血圧値の群内比較については Wilcoxon の符号付き順位検定で、全般改善度、週別改善度、有用度、副作用、発作回数、亜硝酸消費量および心電図改善度の群間比較については Mann-Whitney の U-test (Wilcoxon の順位と検定)、分割表 χ^2 -test、Fisher の直接確率法でそれぞれ検定し、比較あたりの危険率両側 5% 以下 ($p \leq 0.05$) を有意の差ありとした。

試験結果

1. 除外症例

昭和 54 年 2 月から同 56 年 5 月までに 30 施設において 112 例の試験が行われた。このうち中央委員会で採用された症例は 80 例で、他の 32 例は解析対象から除外された。除外理由は、発作回数不足が 12 例と最も多く、次いで、狭心症自然発作あるいは運動負荷時の心電図に虚血性変化を認

めないもの 11 例、新鮮心筋梗塞 3 例などであった。なお、発作回数は規定以上であった観察期間が 4 日から 11 日と 2 週間に満たなかった nicorandil 群 4 例、propranolol 群 6 例、および発作回数頻発、副作用などのために第 4 週以後の試験が行えなかった nicorandil 群 6 例、propranolol 群 9 例は、中央委員会が薬効評価の対象とみなしうると判断し解析症例に加えた。

2. 患者の背景

解析対象 80 例の内訳は nicorandil 群 36 例、propranolol 群 44 例であったが、Tab. 2 に示した如く性別、年齢、入院・外来の別、診断名、狭心症発作発症後の月数、心筋梗塞の既往の有無、合併症のいずれも両群間に有意差を認めず比較可能と判断した。

3. 全般改善度、週別改善度および有用度

1) 全般改善度

全般改善度を nicorandil 群と propranolol 群間で比較した結果、U-test により前者が後者より有意に改善度が大であった ($p = 0.0132$)。また、「著明改善」で比較すると nicorandil 群 33.3%、propranolol 群 9.1% とその差が顕著であった ($p = 0.0157$ χ^2 -test, $p = 0.0106$ Fisher の直接確率法) (Tab. 3)。

第 5 週の投与量別による全般改善度は、第 4 週

Tab. 3 全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上
Nicorandil	12	12	10	2	0	36	33.3%	66.7%	94.4%
Propranolol	4	19	11	8	2	44	9.1%	52.3%	77.3%

推計学的検討

U-test		著明改善 計	中等度改善以上 計	軽度改善以上 計
$z = 2.4785$	χ^2 test	$p = 0.0157$	N.S.	$p = 0.0680$
$p = 0.0132$	Fisher の直接確率	$p = 0.0106$	N.S.	$p = 0.0560$

Tab.4 週別改善度

週	薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上	
3週	N	3	11	15	7	0	36	8.3%	38.9%	80.6%	
	P	3	9	16	15	1	44	6.8%	27.3%	63.6%	
	U-test							χ ² test			
	z=1.5858 p=0.1128							N.S.	N.S.	N.S.	
								Fisherの直接確率			
							N.S.	N.S.	N.S.		
4週	N	9	12	12	3	0	36	25.0%	58.3%	91.7%	
	P	5	12	12	12	0	41	12.2%	41.5%	70.7%	
	U-test							χ ² test			
	z=2.1482 p=0.0317							N.S.	N.S.	p=0.0428	
								Fisherの直接確率			
							N.S.	N.S.	p=0.0239		
5週	N	12	9	5	4	0	30	40.0%	70.0%	86.7%	
	P	4	16	7	7	1	35	11.4%	57.1%	77.1%	
	U-test							χ ² test			
	z=2.1090 p=0.0349							p=0.0175	N.S.	N.S.	
								Fisherの直接確率			
							p=0.0101	N.S.	N.S.		

N:Nicorandil
P:Propranolol

N: Nicorandil
P: Propranolol

と同量投与群の「著明改善」、増量投与群の「中等度改善」以上で nicorandil 群は 56.3% (16 例中 9 例), 71.4% (14 例中 10 例) と propranolol 群の 16.7% (18 例中 3 例), 25.0% (16 例中 4 例) に比較して, それぞれ有意に改善度が大きであった ($P=0.0402$, 0.0295 χ^2 -test, $P=0.0299$, 0.0261 Fisher の直接確立法). なお, 減量投与例は propranolol 群 1 例のみであったため, 比較は困難であった.

次に週別の改善度を両薬剤間で比較したところ, nicorandil 1 日 15 mg または propranolol 30 mg 投与を行った第 3 週目では「軽度改善」以上が nicorandil 群 80.6%, propranolol 群 63.6%

で前者の占める比率が高かったが, 両群間に有意差は認められなかった. Nicorandil 30 mg ないしは propranolol 60 mg 投与を行った第 4 週の改善度は U-test で nicorandil 群が有意に大で ($P=0.0317$), 「軽度改善」以上も nicorandil 群 91.9% であり有意に大であった ($P=0.0428$ χ^2 -test, $P=0.0239$ Fisher の直接確立法). 一方, 変量期とした第 5 週目では U-test で nicorandil 群の改善度が有意に大で ($P=0.0349$), 「著明改善」での比較でも nicorandil 群は 40.0% で propranolol 群 11.4% と比較して改善度が大きであった ($P=0.0175$ χ^2 -test, $P=0.0101$ Fisher の直接確率法) (Tab.4).

Fig. 2 生命表解析による累積著効率。

以上の成績を生命表解析¹⁶⁾による累積著効率として示したのが Fig. 2 であるが、図上のごとく「著明改善」を著効とした場合でも、図下段のごとく「中等度改善」を著効とした場合でもいずれも第4、第5週における累積著効率は nicorandil 群で大なる傾向を得た。

同じ狭心症でも、その病型により薬剤の効果が異なる場合があるので、労作狭心症、労作兼安静狭心症、異型狭心症、安静狭心症（異型狭心症を除く）、異型＋労作狭心症の5型に分類し、nicorandil 群と propranolol 群間で全般改善度を比較した。その結果、労作狭心症では両群間で有意差は認めなかったが、労作兼安静狭心症における「軽度改善」以上では nicorandil 群が100%の改善率を示したのに対し propranolol 群では62.5%で両群間に有意の差を認めた ($P=0.0436$ χ^2 -test, $P=0.0205$ Fisher の直接確率法) (Tab. 5)。なお、他の病型については症例数が少ないため統計的解析は不能であった。

2) 有用度

Tab. 6 に5段階評価された有用度の判定結果

を示したが、U-test で nicorandil 群が propranolol 群に比し有意に高く ($P=0.0295$)、特に「極めて有用」以上に占める比率は nicorandil 群 27.8% に対し propranolol 群は 9.1% で前者の有用度が有意に大であった ($P=0.0391$ Fisher の直接確立法)。

4. 発作回数、亜硝酸剤消費量

第5週までの試験を終了した nicorandil 群 27 例、propranolol 群 32 例について各週毎の発作回数を比較した。発作回数は観察期間第1週、第2週とも両群間で有意差は認められなかった。治療期間である第3、4、5週では、両群とも発作回数は用量依存的に減少しており観察期第2週と比較して有意に減少した (Fig. 3 上段)。また、発作回数減少の程度は nicorandil 群 52.1%、64.5%、73.2% と propranolol 群 42.7%、45.0%、50.5% に比較して各週とも大であり、特に第4、5週では発作回数減少率に有意差が認められた (Fig. 3 下段)。

一方、亜硝酸剤消費量についても観察期間中両群で差は認められなかったが、観察期間第2週と比較して治療期間中両群で消費量は有意に減少した。また、特に第4週目における消費量減少の程度は nicorandil 群 69.4% と propranolol 群 41.4% のそれと比較し大であったが、有意差は認められなかった (Fig. 4)。

5. 心拍数・血圧

第5週までの試験を終了し調査表に心拍数、血圧の変化の記載のあった症例につき検討した。心拍数の変化を観察期第2週と比較したところ、nicorandil 群では第4、5週目で有意に減少したが、その程度は軽度であった。一方、propranolol 群では第3、4、5週いずれの週においても明らかに有意の減少を示した (Fig. 5)。血圧は nicorandil 群で有意の変化は認められなかったが、propranolol 群では第4週で拡張期血圧が、また、第5週では収縮期血圧、拡張期血圧いずれもが有意に下降した (Fig. 6)。

6. 心電図変化

運動負荷時に伴う心電図 ST 偏位の度合は

Tab.5 病型別全般改善度

症 名	薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上	
労 作 狭 心 症	N	8	8	4	2	0	22	36.4%	72.7%	90.9%	
	P	4	11	6	3	1	25	16.0%	60.0%	84.0%	
	U-test						z=1.4664 p=0.1425	χ ² test			
								N.S.	N.S.	N.S.	
								Fisherの直接確率			
N.S.								N.S.	N.S.		
労 作 兼 安 静 狭 心 症	N	3	4	6	0	0	13	23.1%	53.8%	100.0%	
	P	0	7	3	5	1	16	0.0%	43.8%	62.5%	
	U-test						z=1.7695 p=0.0768	χ ² test			
								N.S.	N.S.	p=0.0436	
								Fisherの直接確率			
p=0.0783								N.S.	p=0.0205		

異型狭心症

薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上
N	1	0	0	0	0	1	100.0%	100.0%	100.0%
P	0	0	1	0	0	1	0.0%	0.0%	100.0%

安静狭心症

薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上
P	0	1	0	0	0	1	0.0%	100.0%	100.0%

異型+労作狭心症

薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	著明改善	中等度改善以上	軽度改善以上
P	0	0	1	0	0	1	0.0%	0.0%	100.0%

N: Nicorandil
P: Propranolol

Tab.6 有用度

	極めて有用	有 用	やや有用	無 用	使用禁止	計	極めて有用	有用以上	やや有用以上
Nicorandil	10	13	10	2	1	36	27.8%	63.9%	91.7%
Propranolol	4	17	13	8	2	44	9.1%	47.7%	77.3%

推計学的検討

U-test		極めて有用 計	有用以上 計	やや有用以上 計
z=2.1772	χ ² test	p=0.0584	N.S.	N.S.
p=0.0295	Fisherの直接確率	p=0.0391	N.S.	N.S.

Fig. 3 上図：Nicorandil, propranolol 投与に伴う週あたりの発作回数の変化. 第1, 第2週は観察期間.

下図：発作回数の減少率 (基準は第2週の値).

nicorandil 群, propranolol 群共に投薬後で減少した (Fig. 7). ただし, 両群間で ST 偏位の減少の程度からみた改善度には有意差を認めなかった (Tab. 7).

7. 心胸郭係数

両群において心胸郭係数は治療前後で有意差はみられなかった.

8. 副作用

副作用が出現した症例とその頻度を Tab. 8 に

示す. 副作用出現例は, nicorandil 群では 52 例中 7 例 (13.5%) で, このうち頭痛, 頭重が 5 例と最も多く, そのうち 1 例では投薬を 2 週間で中止せざるを得なかった. 一方, propranolol 群では 60 例中 10 例 (16.7%) で, 全身倦怠感が 5 例と最も多く, 投与を中止せざるを得なかった例が 1 例, 第 5 週目に減量が必要だった例が 1 例みられた. なお, 両群間の副作用の出現率には有意差はみられなかった.

Fig. 4 上図：Nicorandil と propranolol 投与に伴う nitroglycerin 消費量の変化。
下図：減少率。

Fig. 5 Nicorandil と propranolol 投与に伴う心拍数の変化。

Fig. 6 Nicorandil と propranolol 投与に伴う血圧の変化.

Fig. 7 Nicorandil と propranolol 投与前後におけるST偏位の変化との比較.

Tab. 7 ST 偏位の差 ($\Delta ST_0 = \Delta ST_2 - \Delta ST_1$)

	著明改善	改善	不変	悪化	計	著明改善以上	改善以上
Nicorandil	5	6	11	2	24	20.8%	45.8%
Propranolol	7	7	6	5	25	28.0%	56.0%

著明改善: $\Delta ST_0 \geq 1.0\text{mm}$
 改善: $1.0\text{mm} > \Delta ST_0 \geq 0.5\text{mm}$
 不変: $0.5\text{mm} > \Delta ST_0 > -0.5\text{mm}$
 悪化: $-0.5\text{mm} \geq \Delta ST_0$

9. 臨床検査成績

Nicorandil 群で GOT ないしは GPT 上昇 4 例, propranolol 群で GOT, GPT 上昇例 1 例,

Tab. 8 副作用一覧表

薬剤	割り付け	性	年齢	症 状	程 度*
Nicorandil	18-6	男	55	頭痛	
	22-6	男	46	頭痛	
	24-5	女	49	頭痛	投与中止 (2週間投与)
	26-3	男	71	頭重感・便秘	
	28-5	男	59	胃腸症状	
	31-6	男	61	頭痛	
	32-4	女	52	全身倦怠感	
Propranolol	2-3	男	54	便秘	
	6-1	男	60	胃腸症状	
	10-2	男	63	全身倦怠感	
	16-4	男	57	全身倦怠感・脱力	
	20-4	男	40	全身倦怠感・眩暈	
	21-1	男	74	動悸	
	22-3	男	50	心室性期外収縮	投与中止 (5日間投与)
	26-1	男	52	全身倦怠感・胸部圧迫感	
	26-4	男	61	全身倦怠感・無気力	減量投与 (第5週)
	33-1	男	60	肩こり・後頭部痛	

*空白は継続投与が可能であった例

BUN 上昇例 2 例が認められた。このうち 3 例は心筋梗塞ないし慢性肝障害がありこれらが原因とみなされた。他の 4 例は、薬剤によるのか否かは判定不能であった (Tab. 9)。

また試験前後の各種臨床検査の平均値では, nicorandil 群でヘモグロビンと赤血球数の減少傾

Fig. 8 臨床検査成績

Tab. 9 臨床検査値異常例

薬 剤	割り付けNo.	性	年齢	検査項目	検 査 値	主治医のコメント
Nico.	4-2	男	73	GOT GPT	17 → 270u/ml 9 → 43u/ml	急性心筋梗塞のため。
	8-1	男	71	GPT	42 → 151u/ml	投与前より肝障害あり。 現在(81年5/22)SG-75投与中 でGOT22, GPT18。
	17-7	女	51	GOT GPT	28 → 50u/ml 24 → 39u/ml	再投与していないので薬剤の 影響が否かに関しては、なん ともいえない。
	32-4	女	52	GOT	28 → 70u/ml	状態に異常が認められなかつ たため気にならなかった。
Prop.	15-2	女	70	GOT GPT	206 → 135u/ml 227 → 146u/ml	投与前より肝障害あり。
	23-3	男	53	BUN	15 → 26mg/dl	原因不明。
	27-3	男	53	BUN	16 → 24mg/dl	薬剤の影響があったかもしれ ない。現在(81年5月)亜硝酸 剤投与で正常にもどっている。

Nico: Nicorandil
Prop: Propranolol

向を, propranolol 群でアルカリフォスファターゼの上昇を認めたがいずれも正常範囲内での変動であった (Fig. 8).

考 案

狭心症に対する薬剤の効果を評価する場合, 通常すでにその効果が確認されている薬剤を対照薬として二重盲検法による群間比較試験が行われている。この場合, 客観的かつ厳密に評価するためには被験薬の用量が至適用量かどうか, また, 対照薬の用量に対して等価かどうか問題となる。Nicorandil の狭心症に対する至適用量については, すでに行われた多施設における初期第Ⅱ相試験の結果から1日量15~30mgと推定されている¹⁵⁾。対照薬として使用した propranolol の狭心症に対する効果は世界的に確立しており, その常用量は30~120mg/日とされている。しかし, 本邦で実施された狭心症に対する二重盲検試験における propranolol の用量¹⁷⁾¹⁸⁾を参考とし, さらに多量では心不全が惹起され得ることも考慮した結果, propranolol の用量は30~90mg/日と設定す

るのが適当であると判断され, これに対応する nicorandil の用量は15~45mg/日と設定した。

今回の比較試験の結果から, 我が国で新しく合成された nicorandil は, 1日投与量15mgで狭心症発作回数を有意に減少させ, 増量により用量依存性に発作回数を減少させる傾向を示した。本試験における propranolol 群による全般改善度(「軽度改善」以上)は77.3%で, 本邦における他の試験成績の66~82%とよく一致していたが¹⁷⁾, 本試験における nicorandil による全般改善度は propranolol のそれよりも有意に大であることが判明し, 特に「著明改善」に占める比率が高かった。また, 有用度からみても nicorandil は propranolol と比較して, 有意に優れていることが判明した。

狭心症の病型別比較では, 労作狭心症においては nicorandil と propranolol 間で全般改善度に有意差は認められなかったが, 労作狭心症に卓効を示すとされている propranolol は84.0%(「軽度改善」以上)に対し, nicorandil 群は90.9%と同等以上の効果がみられた。さらに, 労作兼安静

狭心症では nicorandil が propranolol よりその効果が優れていた。安静狭心症，異型狭心症などの症例は少なく比較できなかったため，必ずしも断定はできないが，以上の成績は nicorandil が安静時にも発作が起こる病型の狭心症により効果を発揮することを推定せしめる。

心拍数および血圧は nicorandil, propranolol のいずれの群でも減少したが，その程度は propranolol 群で大なる傾向を示した。

また，ST 偏位からみた心電図の改善度は nicorandil 群 45.8%，propranolol 群 56.0%と両群間で有意差は認められず，したがって，心電図の改善という面からみた優劣は明らかではなかった。

副作用についてみると，従来の試験におけると同様 propranolol では全身倦怠感が最も多く出現した。一方，nicorandil では血管拡張作用によると考えられる頭痛が最も多くみられたが，投薬を中止せざるを得なかった例は 1 例のみで，2 例では投与継続中に自然に消失した。副作用出現率は propranolol 群 16.7%，nicorandil 群 13.5%と nicorandil 群で低い傾向を示した。また，臨床検査値では，nicorandil 群で GOT, GPT 上昇を示した例を 4 例認めたが，3 例は他の要因によると考えられ，1 例はその原因が不明であった。また，ヘモグロビン，赤血球数の減少を認めたが，正常範囲内での変化であり，臨床的に問題になる程度のものではなかった。

以上のことから，nicorandil は重篤な副作用を来たさない薬剤であり，かつ，1 日量 30～45 mg で propranolol 60～90 mg よりも優れた抗狭心症作用を有する薬剤であると結論される。

要 約

我が国で発見，開発された nicorandil (15～45 mg/日，3 分服) の狭心症に対する臨床効果を propranolol (30～90 mg/日，3 分服) のそれと比較するため，多施設二重盲検法を行い下記の成績を得た。

1) 試験の対象として採用された症例は

nicorandil 群 36 例，propranolol 群 44 例であった。観察期間は，原則として 2 週間，第 3 週は nicorandil 15 mg ないしは propranolol 30 mg，第 4 週は nicorandil 30 mg または propranolol 60 mg と増量し，第 5 週は変量期とした。

2) 狭心症発作回数は両群とも有意の減少を示し，その減少率は第 4，第 5 週において nicorandil 群の方が有意に大であった。亜硝酸剤消費量も有意の減少を示したが，両群間に有意差は認められなかった。

3) 全般改善度では，著明改善率において，nicorandil 群の方が有意に大であり，第 4，第 5 週における週別改善度も nicorandil 群で有意に大であった。

4) 有用度も nicorandil 群が有意に大であった (U-test)。特に，「極めて有用」に占める比率が有意に高かった。

5) 心拍数は両群で，血圧は propranolol 群で減少した。その度合は propranolol 群で大なる傾向を示した。

6) ST 偏位からみた心電図改善率は nicorandil 群 45.8%，propranolol 群 56.0%と有意差はなかった。

7) 副作用出現率は nicorandil 群 13.5%，propranolol 群 16.7%と有意差はなかった。Nicorandil の副作用としては頭痛が最も多かった。副作用に基づく投薬中止ないし減量は nicorandil 群 1 例，propranolol 群 2 例であった。

以上，nicorandil はニコチン酸誘導体の亜硝酸エステルではあるが，nitroglycerin などの亜硝酸剤とは薬理作用が異なるため，抗狭心症剤分類において新しいカテゴリーに入るとみなされ，臨床上有用な薬剤と判断された。

なお，本試験に用いた propranolol 錠は星薬科大学薬剤学教室・永井恒司教授により含量試験，崩壊試験，溶出試験のいずれも市販 propranolol 錠の条件に適合することが証明されるとともに，市販 propranolol 錠と生物学的に同等であることも確認された。ここに付記し，感謝の意を表する。

文 献

- 1) 永野洋幸, 松永功ほか: 新規物質, 虚血性心疾患治療剤 (SG-75) の合成と生理活性. 日本薬学会第 98 年会講演要旨集, 232 (1978).
- 2) Uchida, Y., Yoshimoto, N., Murao, S.: Effect of SG-75 on coronary circulation., *Jap. Heart J.*, 19: 112-124 (1978).
- 3) 佐藤慶祐, 柳沢輝行, 平則夫ほか: 新冠血管拡張剤 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) の心循環に対する作用. *心臓*, 12: 371-380(1980).
- 4) 上野昭, 野中和子: 経口冠拡張薬の冠血行増加効果についての疑問, *脈管学*, 20: 523(1980).
- 5) Uchida, Y., Yoshimoto, N., Murao, S.: Effects of antianginal agents on cyclical reductions of coronary blood flow. *Jap. Heart J.*, 19: 904-912 (1978).
- 6) Sakai, K., Aono, J., Akima, M. et al.: Effects of a new coronary vasodilator N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (SG-75) on the cardiohaemodynamics and intracoronary methacholine-induced vasoconstriction in miniature pigs. *J. Cardiovascular Pharmacol.*, in press.
- 7) Aono, J., Akima, M., Sakai, K.: The effect of N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (SG-75) on a new experimental model of angina pectoris in the intact anesthetized rat. *Jap. J. Pharmacol.*, 31: 823-830 (1981).
- 8) Nakagawa, Y., Takeda, K., Katano, Y. et al.: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on the cardiovascular system. *Jap. Heart J.*, 20: 881-895 (1979).
- 9) Sakanashi, M., Araki, H., Horio, Y. et al.: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) on dog coronary artery and cat papillary muscle. *Jap. Heart J.*, 20: 549-556 (1979).
- 10) 内田康美: 抗狭心薬の有する Ca^{2+} 作用の臓器選択性. *脈管学*, 16: 429 (1976).
- 11) Sakanashi, M., Yoshikawa, Y. et al.: Effects of SG-75 on cardiac function and myocardial metabolism of dog. *応用薬理*, 15: 385-389 (1978).
- 12) Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, N.: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75), a new antianginal drug, on the cyclic AMP phosphodiesterase activity. *Tohoku J. Exp. Med.*, 130: 199-201 (1980).
- 13) Kobayashi, A., Ogawa, K., Yamazaki, N.: The effects of dilazep and SG-75 on cyclic nucleotides in the coronary artery. *Jap. Heart J.*, 21: 85-94 (1980).
- 14) Furukawa, K., Itoh, T., Kajiwarra, M. et al.: Vasodilating actions of 2-nicotinamidoethyl nitrate on porcine and guinea pig coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218: 248-259 (1980).
- 15) 村尾寛, 木村栄一, 春見健一ほか: SG-75 の狭心症に対する臨床検討—多施設による初期第Ⅱ相試験成績—. *臨床と研究*, 58: 218-232(1981).
- 16) 富永祐民ほか: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—. 蟹書房, 東京, (1980).
- 17) 木村栄一, 新谷博一: 新しい β -blocker, Plactolol の二重盲検法による効果判定. *心臓*, 7: 214-225 (1975).
- 18) 花岡和一郎: 労作性狭心症に対する β_1 選択性遮断剤 metoprolol の臨床効果—二重盲検法による propranolol との比較—. *臨床評価*, 7: 109-135 (1979).
- 19) 蔵本築, 松下哲: 各種 β 遮断剤の特長と使用法. *治療学*, 1: 565-576 (1978).