Nadolol (PS-527) の狭心症に対する効果 —多施設二重盲検群間比較試験による検討—

新 谷 博 一^{*1} 吉 田 文 英^{*2} 水 野 康^{*3}
福 崎 恒^{*4} 安 田 寿 一^{*5} 蔵 本 築^{*6}
戸 嶋 裕 徳^{*7} 村 田 和 彦^{*8} 佐 久 間 昭^{*9}

(受付: 1984 年 6 月 11 日)

Efficacy of Nadolol (PS-527) in Treatment of Angina Pectoris —A Multicenter Double-Blind Group-Comparison Study—

Hirokazu NIITANI^{*1} Fumihide YOSHIDA^{*2} Yasushi MIZUNO^{*3}
Hisashi FUKUZAKI^{*4} Hisakazu YASUDA^{*5} Kizuku KURAMOTO^{*6}
Hironori TOSHIMA^{*7} Kazuhiko MURATA^{*8} and Akira SAKUMA^{*9}

^{*1} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Showa University

^{*2} Department of Internal Medicine, Toyosu Hospital, Showa University

^{*3} Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita-Gakuen University

^{*4} The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kobe University

^{*5} Department of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

^{*6} Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

^{*7} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

^{*8} The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gunma University

^{*9} Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

The anti-anginal effect of nadolol was compared with that of propranolol. The present study was carried out as a multicenter, double-blind group-comparison, with the following results.

1. The subjects were primarily patients with effort angina. Nadolol was administered in a single daily dose of 30 mg, while propranolol was administered in a daily dosage of 30 mg given in 3 divided doses, for 4 weeks each. When no effect was noted by the end of 2 weeks of treatment, the daily dosage of each was increased to 60 mg.
2. There was no significant difference between the nadolol and propranolol groups in terms of clinical usefulness. The usefulness rate in the nadolol group was 80.0% (28/35), while it was 64.9% (24/37) in the propranolol group.
3. In the evaluation performed by the physician-in-charge, the global improvement rates were 77.1% (27/35) for nadolol and 62.2% (23/37) for propranolol groups. There was no significant difference between these two rates. However, when only the cases of effort angina were considered, nadolol appeared to be superior to propranolol.
4. Heart rate was found to be significantly decreased in both the nadolol and propranolol groups from the end of the first week of treatment in comparison with the rate prior to the drug treatment period. As for blood pressure, in the propranolol group significant decrease was seen only in the systolic blood pressure at the end of the 4th week of treatment, whereas in the nadolol group significant decrease was seen in both the systolic and diastolic blood pressures at the end of 2 weeks of treatment.
5. Concerning the safety of the drug regimen, the percentages of patients not showing any side effects of the drug were 86.0% (43/50) for the nadolol group and 92.3% (48/52) for the propranolol group. This difference was not statistically significant.

In consideration of the fact that the nadolol regimen of a single daily dose gave these good results, it is concluded that nadolol is a more useful drug than propranolol for the clinical treatment of patients with angina pectoris.

Key words : nadolol, propranolol, angina pectoris, multicenter double-blind group-comparison study

はじめに

近年、 β 遮断薬が狭心症、高血圧、不整脈などの治療分野で広く用いられていることは周知の事実である。しかし、多くの β 遮断薬は、血中半減期が2~6 hrと短く、1日3~4回服用しなければ

ならないという煩雑さがあった。

Nadolol (PS-527) は、米国スクイブ社で開発された内因性交感神経刺激作用、膜安定化作用、心臓選択性などをすべて持ち合わせていない β 遮断薬で¹⁾²⁾、その構造式はFig. 1のごとくである。その特徴として、1)作用時間が長いこと²⁾³⁾、2)

Fig. 1 構造式.

心筋抑制作用の少ないこと⁴⁾, 3) 腎血流量を増加させること²⁾⁵⁾, 4) ほとんど代謝されることなく排泄されること²⁾⁶⁾⁷⁾があげられる.

今回、我々は nadolol 1 日 1 回投与時の狭心症に対する治療効果を客観的に評価するために、propranolol を対照薬として多施設二重盲検・群間比較法による試験を行ったので、その成績を報告する.

対象ならびに方法

今回の試験の対象は、原則として、70 歳未満の労作狭心症患者（ただし、労作狭心症が主体の労作・安静狭心症は含む）を対象とし、入院・外来の別は問わないが、試験期間中変更しないものとした. 昭和 57 年 4 月より昭和 58 年 8 月まで 42 施設において試験が実施された (Tab. 1).

1) 対象

対象症例の選択にあたっては、次の諸条件をみたすものとした.

①発作時または運動負荷試験時に虚血性 ST 変化を示すもの、②狭心症発作が 1 週間に 4 回以上で、発作回数が安定しているもの（ただし、発作が 1 日 5 回以上の重症例は除外する）、③発作に対しては、nitroglycerin 舌下投与が有効なもの、④患者の同意が得られたもの.

また、次の各項目に該当する症例については、患者の安全性、評価の確実性を考慮し、除外するものとした.

①気管支喘息、気管支痙攣の恐れのある場合、②安静狭心症、③うっ血性心不全、④発作後 6 カ

月未満の心筋梗塞、⑤心ブロック、著しい徐脈 (55 拍未満/分)、⑥弁膜症および先天性心疾患などの器質性心疾患、⑦腎機能障害、⑧重篤な肝障害、⑨レイノー症候群および間歇性跛行症、⑩血糖降下剤を使用中の糖尿病および低血糖をおこす可能性のある場合、⑪甲状腺疾患、⑫妊婦および妊娠の疑いがある場合、⑬その他、主治医が試験に組み入れることが不適当と判断した場合.

2) 試験薬剤

試験薬剤は nadolol の 30 mg, 60 mg 錠と対照薬剤として propranolol の 10 mg, 20 mg 錠を用い、ダブルダミー法を採用した.

Nadolol は米国スクイブ社より、対照薬の propranolol は ICI ファーマ社よりともに原末を提供され、大日本製薬株式会社において製剤化されたものである. なお propranolol の bioavailability は市販のインデラル錠と変わらないことが大日本製薬において確認され、コントローラーの承認を得た. これらの薬剤は白色フィルム錠で、プラセボ錠は外観、臭、味などにおいて実薬と識別が困難であった. さらに任意に抜き取った試験薬剤を、第三者機関である星薬科大学薬剤学教室において含量試験、崩壊試験および溶出試験を実施し、規格に適合することが確認された.

試験薬剤の投与錠数を朝 2 錠、昼 1 錠、夜 1 錠に統一するため、両群の薬剤とも朝・昼・夜用の各包装を用意し、1 回分ずつの 1 包とし、nadolol では朝用に nadolol の実薬と propranolol のプラセボを入れた. Propranolol の場合には朝用に propranolol の実薬と nadolol のプラセボ、昼および夜用に propranolol の実薬を入れた.

3) 併用薬

①発作時の nitroglycerin（または硝酸イソソルビド）舌下錠、②試験前より使用の降圧利尿薬、抗凝血薬、動脈硬化薬、鎮静薬については、その用法用量を変更することなく継続使用してもよいが、試験期間中の用量変更または他剤の追加は、原則として行わないこととした.

Tab. 1 Nadolol 研究会 (狭心症) 参加施設

施 設 名	科 名	参 加 医 師
北 海 道 大 学	循環器内科	安田 寿一** 下野 恒
札 幌 医 科 大 学	第 2 内 科	飯村 攻, 東海林哲郎
秋 田 大 学	第 2 内 科	金沢 知博, 三浦 傳
山 形 大 学	第 1 内 科	安井 昭二, 久保田 功
福 島 県 立 医 科 大 学	第 1 内 科	刈米 重夫, 待井 一男
群 馬 大 学	第 2 内 科	村田 和彦** 鈴木 忠
自 治 医 科 大 学	循環器内科	細田 達一, 野田 敏剛
千 葉 大 学	第 3 内 科	稲垣 義明, 斎藤 俊弘
日 本 医 科 大 学	第 1 内 科	早川 弘一, 岸田 浩, 鈴木 健
東 京 大 学	第 3 内 科	矢崎 義雄, 永井 良三
東京医科歯科大学	第 2 内 科	谷口 興一, 丹羽 明博
昭 和 大 学	第 3 内 科	新谷 博一*, 吉田 文英*** 長谷川武志, 小沢 興
昭和大学藤が丘病院	内 科	長田 洋文, 兼坂 茂
東 邦 大 学	第 3 内 科	関 清, 二宮 健次
東京都養育院附属病院	内 科	蔵本 繁** 中原 賢一 ¹⁾
心 臓 血 管 研 究 所		加藤 和三, 飯沼 宏之
北 里 大 学	内 科	木川田隆一, 露崎 輝夫
聖マリアンナ医科大学	第 2 内 科	須階 二郎, 三宅 良彦
東 海 大 学	第 1 内 科	五島雄一郎, 兼本 成斌
山 梨 医 科 大 学	第 2 内 科	田村 康二
富山医科薬科大学	第 2 内 科	杉本 恒明 ²⁾ 浦岡 忠夫 ³⁾ 金木 英輔
金 沢 医 科 大 学	循環器内科	村上 暎二, 竹越 襄, 野村 正幸
浜 松 医 科 大 学	第 3 内 科	山崎 昇
名 古 屋 大 学	第 1 内 科	外畑 麻, 近藤 照夫, 都築 雅人
名古屋保健衛生大学	第 2 内 科	小川 宏一, 小高 和宣
愛知医科大学	内 科	水野 康** 野村 雅則, 宮城 裕, 近藤 武
岐 阜 大 学	第 3 内 科	渡辺 務, 小林 正
国立循環器病センター	第 2 内 科	平川 千里, 後藤 紘司
大阪府立成人病センター	内 科	平盛 勝彦, 斎藤 宗靖
桜 橋 渡 辺 病 院	循環器内科	戸山 靖一, 鈴木 恵子
近 畿 大 学	第 1 内 科	南野 隆三, 上木 昇 ⁴⁾ 井上 宏子
神 戸 大 学	第 1 内 科	香取 諒, 金政 健
兵 庫 医 科 大 学	第 1 内 科	福岡 恒** 小林 克也
岡 山 大 学	中央検査部	岩崎 忠昭
徳 島 大 学	第 2 内 科	原岡 昭一, 斎藤 大治
鳥 取 大 学	第 1 内 科	森 博愛
山 口 大 学	第 2 内 科	真柴 裕人, 秦 正
九 州 大 学	循環器内科	楠川 禮道, 久萬田俊明
九州大学生体防医研	気候内科	中村 元臣, 荒木 春夫, 早田 暢
久 留 米 大 学	第 3 内 科	矢永 尚士
長 崎 大 学	第 3 内 科	戸嶋 裕徳** 池田 秀夫, 大北 泰夫
		橋場 邦武, 矢野 捷介, 賀来 俊, 萬木 信人

*: 代表世話人 ** : 世話人

*** : 論文執筆者

1) 宇佐高田医師会病院

3) 現 大洲市医師会中央病院 内科

2) 現 東京大学第2内科

4) 現 兵庫医科大学第三内科

Tab. 2 試験方法

		2 週 間	2 週 間	2 週 間	
		観 察 期	治 療 I 期	治 療 II 期	
				継 続 用	増 量 用
Nadolol 群 (30~60mg/日)	朝	⊗	□ ○	□ ○	□ ○
	昼	⊗	○	○	○
	夜	⊗	○	○	○
Propranolol 群 (30~60mg/日)	朝	⊗	□ ○	□ ○	□ ○
	昼	⊗	○	○	○
	夜	⊗	○	○	○

⊗ 観察期用 placebo錠

□ Nadolol 30mg錠

○ Propranolol 10mg錠

□ Nadolol 60mg錠

○ Propranolol 20mg錠

□ Nadolol 30mg錠 Placebo

○ Propranolol 10mg錠 Placebo

□ Nadolol 60mg錠 Placebo

○ Propranolol 20mg錠 Placebo

4)併用禁止薬

①本剤の薬効評価に影響を及ぼす薬剤

a) β 遮断薬, b)持続性硝酸製剤, c)冠拡張薬,
d)カルシウム拮抗薬

②相互作用の認められる薬剤

Rauwolfia 製剤 (reserpine, rescinnamine など), 三環系抗うつ薬, MAO 阻害薬など.

5)投与方法

i) Nadolol と propranolol の群間比較法としての投与方法 (Tab. 2).

まず, 2 週間の観察期に試験薬と外観の異なる観察期用プラセボ錠を 1 日 3 回食後に投与し, 発作時の nitroglycerin (硝酸イソソルビド) 舌下錠以外の抗狭心症薬の投与を中止した. その間に狭心症発作について十分な観察を行い, 症例としての適否を決定した. 次いで, 4 週間の治療期に入った. 最初の 2 週間を治療 I 期, 次の 2 週間を治療 II 期とした. 治療 I 期では治療 I 期用試験薬 (nadolol 30 mg/日, propranolol 30 mg/日) を投与し, この治療 I 期第 2 週で発作の消失が認められれば, 治療 II 期は治療 II 期—継続用試験薬 (nadolol 30 mg/日, propranolol 30 mg/日) を 2 週間投与し, 終了とした.

また, 治療 I 期第 2 週で発作の消失がなく忍容

性が充分と判断された場合には, 治療 II 期—増量用試験薬 (nadolol 60 mg/日, propranolol 60 mg/日) に増量し, 2 週間つづけた.

ii)減量または中止

心拍数の減少 (50 拍未満/分), 過度の血圧下降, 副作用の発現, 症状の悪化, 他疾患などの併発などの場合には, 主治医の判断で試験薬を減量するか, 投与を中止することとした. 減量に際しては, 治療 II 期—増量用試験薬を投与している場合は, 治療 II 期—継続用試験薬に減量することとし, 治療 I 期用試験薬ならびに治療 II 期—継続用試験薬を投与している場合で減量の必要を認めた時は, 投薬を中止した.

ただし, これらの場合には減量, 中止の経過と, それに対する処置などを調査表に記載することとした. なお, β 遮断薬の急激な中断による狭心症悪化, 心筋梗塞の発症などが報告されているので, 徐々に減量していくことが望ましい⁸⁾とした.

6)薬剤の割り付け

薬剤は 4 症例分を 1 単位として, コントローラーが無作為に割り付けを行った. Key code はコントローラーが密封保管した.

7)観察項目および期間

患者は原則として 1 週毎に来院させ, 以下の項

目についてチェックを行った。

i) 患者日記を前もって患者に渡し、発作の回数、状況、nitroglycerinの使用頻度、有効性、身体活動、患者の印象について記載させ、来院時にチェックした。

ii) 原則として、1週毎に血圧、心拍数の測定を行った。心電図については、安静、運動負荷心電図を観察期第2週、治療Ⅰ期(第2週)、Ⅱ期(第4週)に記録した。心電図は12誘導のうちもっとも変化の強い誘導部位でSTの変化を実測し、運動負荷方法、負荷量は、試験期間中変更しないものとした。

iii) 臨床検査については、観察期と治療Ⅱ期終了時に実施した。検査項目としては、血液の赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分類像、血清のNa, K, Cl, 尿酸, GOT, GPT, Al-P, LDH, CPK, 総ビリルビン、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、尿の蛋白、糖、沈渣、胸部X線(心胸郭比)などを取り上げた。

8) 副作用

試験期間中、試験薬によると思われる臨床症状が発現した場合には、調査表に症状の程度、期間、処置、試験薬の減量、中止等につき記入した。

9) 効果判定

効果判定は試験終了時に以下の項目について行った。

i) 患者自身の印象

a) 非常に良かった, b) 良かった, c) やや良かった, d) 変らなかった, e) 悪かった

ii) 全般改善度(観察期と比較して)

a) 著明改善, b) 改善, c) やや改善, d) 不変, e) 悪化

iii) 安全度

副作用および臨床検査成績を考慮し安全性を4段階に評価した。

a) まったく副作用なし, b) 軽い副作用で治療そのまま, c) 減量を要した, d) 中止した

iv) 有用度

有用度は全般改善度と安全度を加味して評価し

た。

a) 非常に有用, b) 有用, c) やや有用, d) 無用, e) 禁使用

10) 不完全症例の取り扱い

以下のような症例は除外、脱落、中止例として取り扱った。

除外: a) 対象選択基準を満足しないもの

b) 除外規定に抵触するもの

脱落: 途中で来院しなくなったもの

中止: 重篤な副作用、合併症の併発、症状の悪化などにより投薬を中止したもの

脱落、中止例は、その月日、理由およびその後の処置、経過などを調査表に記載し、その時点で、全般改善度、概括安全度、有用度などの各項目について可能な限り判定を行った。また、来院しなくなった症例は追跡調査(手紙または電話)し、その理由を明らかにすることにした。

これらの脱落、中止例および除外例のデータの取り扱いについては試験終了後、開票前に世話人会で協議決定した。

11) 中央判定

Key code 開票前に全症例の調査表、心電図を回収し、心電図については1例毎に虚血性ST変化の有無を判定した。また、調査表の内容に疑問のある症例については担当医に問い合わせの上、採否を決定した。

採用例については、全般改善度、有用度判定について重回帰分析により求めた予測値と実測値(主治医の判定)を比べ、著しく隔たっている症例は担当医に判定の再検討を依頼した。

12) 解析方法

解析は症例の背景については、分割表 χ^2 -testとt-testを用いて行った。全般改善度、患者の印象、安全度判定、有用度判定については、Wilcoxonの順位和検定、分割表 χ^2 -test, Fischerの直接確率法を、発作回数の推移、nitroglycerin使用量の推移、血圧・心拍数の推移については群内比較paired t-testを、発作回数の減少については群間比較t-testを、それぞれ用いて検討した。また、有意水準については両側危険率5%, すな

わち $P \leq 0.05$ とした。

試験成績

1) 症例の構成

Fig. 2 に示すごとく総投与例数は nadolol 50 例, propranolol 52 例であった。このうち除外症例は nadolol 15 例, propranolol 15 例で、その内訳は Tab. 3 に示したごとく、発作時または負荷時に心電図虚血性 ST 変化を認めなかった症例が nadolol で 10 例, propranolol で 11 例、観察期発作回数不足が nadolol で 3 例, propranolol で 2 例あり、さらに観察期発作回数不安定例は nadolol で 1 例, propranolol で 1 例であった。また、併用薬違反での除外は nadolol で Adalat, propranolol では Herbesser 併用のそれぞれ 1 例ずつであった。これらの症例は有効性、有用性の検討から除外した。

なお、70 歳を越えるが他の基準を満足し、問題なく試験を終了した nadolol 8 例, propranolol 4 例は有効性、有用性の検討症例として採用した。

また、投薬開始後なんらかの理由で中止となった症例は、nadolol で 3 例, propranolol で 1 例であった。Nadolol の 3 例は副作用中止 1 例（起立性低血圧と脱力感）、安静狭心症の状態となり中止 1 例、また、患者の都合により中止が 1 例であった。また、propranolol では副作用（胃痛）による中止が 1 例であった。

Fig. 2 症例の構成。

これらの中止例の内、安静狭心症となった 1 例は投与 4 日で中止されたが、症状悪化として採用し、他の中止例はすべて 2 週間以上投与されており、これらの症例も採用とした。

この結果、有効性、有用性の検討症例数としては nadolol 35 例, propranolol 37 例となった。なお、安全性については除外症例も含めた nadolol 50 例, propranolol 52 例で検討した。

2) 患者背景

患者背景因子 12 項目につき、Tab. 4 のごとく検討したが、nadolol と propranolol の両群間に有意差のみられた項目はなく、両群の比較は可能と判断した。

3) 全般改善度

Nadolol 35 例, propranolol 37 例につき検討した結果、改善以上は nadolol 27 例 (77.1%), propranolol 23 例 (62.2%) であったが両群間に有意差は認められなかった (Tab. 5)。

次に労作狭心症のみについて見ると (Tab. 5)、改善以上は nadolol 26 例中 22 例 (84.6%), propranolol 29 例中 18 例 (62.1%) を示し、改善以上を Fisher 直接確率法で検定すると、nadolol は propranolol に比べて優れる傾向にあった ($P=0.076$)。また、両群間の全般改善度を Wilcoxon 順位和検定で検定すると、nadolol は propranolol に比べて優れる傾向にあった ($P=0.074$)。

労作・安静狭心症は、症例数が少なく両群間に有意差は認められなかった (Tab. 5)。

4) 患者の印象

狭心症全例での患者の印象は、良かった以上が

Tab. 3 除外症例の内訳

除外理由	Nadolol	Propranolol
心電図上虚血性 ST 変化を認めず	10	11
観察期発作回数不足	3	2
観察期発作回数不安定	1	1
併用薬違反	1	1
合計	15	15

Tab. 4 患者背景

項 目		Nadolol	Propranolol	検 定
性 別	男 女	24 11	23 14	N.S.
年 令 (才)	36-39	3	1	N.S.
	40-49	4	7	
	50-59	8	10	
	60-69	12	15	
	70-79	8	4	
	平 均	59.0±1.9	58.3±1.5	
区 分	外 来 入 院	32 3	33 4	N.S.
診断名	労 作 狭 心 症 労 作 ・ 安 静 狭 心 症	26 9	29 8	N.S.
心筋梗塞の既往	有 無	6 29	8 29	N.S.
合 併 症	有 無	24 11	27 10	N.S.
罹 病 期 間	6ヵ月以内	8	9	N.S.
	～ 17ヵ月	9	7	
	～ 60ヵ月	9	15	
	61ヵ月以上	9	6	
試験実施前の治療	有 無	18 17	22 15	N.S.
増 量 方 法	継 続 増 量	17 18	16 21	N.S.
併 用 薬	有 無	20 15	17 20	N.S.
投与前の発作回数 (回/週)	3-4	12	9	N.S.
	5-9	12	19	
	10以上	11	9	
	平 均	7.9±0.8	8.5±1.1	
投与前のNG使用量 (錠/週)	0-4	25	28	N.S.
	5-9	7	6	
	10以上	3	3	
	平 均	3.1±0.6	3.2±0.8	

nadolol で 27 例 (77.1%), propranolol で 22 例 (59.5%) であった。

また、患者の印象を、Wilcoxon 順位和検定で検定すると、nadolol は propranolol に比べて優れる傾向にあった ($P=0.0825$) (Tab. 6)。

労作狭心症だけについてみると、良かった以上は nadolol 26 例中 22 例 (84.6%), propranolol 29 例中 18 例 (62.1%) であり、良かった以上を Fisher 直接確率法で検定すると、nadolol は propranolol に比べて優れる傾向にあり ($P=0.076$),

Tab. 5 全般改善度

	薬 剤 名	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	合 計	検 定
全 症 例	Nadolol	6 (17.1)	21 (60.0)	6	1	1	35	Fisher 著明改善 : N.S. χ^2 改善以上 : N.S.
	Propranolol	3 (8.1)	20 (54.1)	14	0	0	37	Wilcoxon : N.S.
労 作 狭 心 症	Nadolol	6 (23.1)	16 (61.5)	2	1	1	26	Fisher 著明改善 : N.S. 改善以上 : + P=0.076
	Propranolol	3 (10.3)	15 (51.8)	11	0	0	29	Wilcoxon : + P=0.074
労 作・安 静狭心 症	Nadolol	0 (0)	5 (55.6)	4	0	0	9	Fisher 著明改善 : N.S. 改善以上 : N.S.
	Propranolol	0 (0)	5 (62.5)	3	0	0	8	Wilcoxon : N.S.

() : %

Tab. 6 患者の印象

	薬 剤 名	非常に 良かった	良かった	やや 良かった	変らな かった	悪かった	合 計	検 定
全 症 例	Nadolol	6 (17.1)	21 (60.0)	6	1	1	35	Fisher 非常に良かった : N.S. χ^2 良かった以上 : N.S.
	Propranolol	3 (8.1)	19 (51.4)	11	4	0	37	Wilcoxon : + P=0.0825
労 作 狭 心 症	Nadolol	5 (19.2)	17 (65.4)	3	0	1	26	Fisher 非常に良かった : N.S. 良かった以上 : + P=0.076
	Propranolol	3 (10.3)	15 (51.8)	8	3	0	29	Wilcoxon : + P=0.069
労 作・安 静狭心 症	Nadolol	1 (11.1)	4 (44.5)	3	1	0	9	Fisher 非常に良かった : N.S. 良かった以上 : N.S.
	Propranolol	0 (0)	4 (50.0)	3	1	0	8	Wilcoxon : N.S.

() : %

Fig. 3 発作回数の推移.

また Wilcoxon 順位検定でも nadolol は propranolol に比べて優れる傾向にあった ($P=0.069$) (Tab. 6).

労作・安静狭心症については症例数も少なく、また有意差も認められなかった (Tab. 6).

5) 発作回数の推移

Nadolol では投与開始前 1 週で平均 7.94 回が投与後 1 週で 4.29 回、また propranolol では投与開始前 1 週平均 8.51 回が投与後 1 週で 6.27 回と、ともに有意な減少を認め、その後も低値を示

した (投与開始前 1 週と比較して、すなわち、比較当たり、 $P<0.001\sim P<0.01$)。また発作回数の減少率からみると、投与後 2 週では nadolol は 64.2%，propranolol は 42.0%と両群間の減少率に有意差が認められた ($P<0.05$)。

また、投与後 4 週の nadolol の減少率は propranolol のそれよりも大きい傾向にあった ($P<0.1$) (Fig. 3)。

6) Nitroglycerin 使用量の推移

Nadolol では投与前 1 週の使用量が平均 3.14

Fig. 4 NG 使用量の推移.

Fig. 5 心拍数の推移.

Fig. 6 血圧の推移.

錠であったが、投与後1週には1.94錠、また propranolol では投与前1週の使用量は平均3.18錠であったが、投与後1週では1.92錠と、両群とも有意な減少を認め、その後も低値を示した(比較当たり、 $P < 0.001 \sim P < 0.05$)。

Nadolol, propranolol ともに発作回数と同様に、著明な使用量の減少をみたが、両群間に有意差は認められなかった (Fig. 4)。

7) 心拍数・血圧の推移

心拍数への影響については、nadolol は投与開始時 69.9 拍/分が投与後2週で 58.3 拍/分、また propranolol でも投与開始時 68.4 拍/分が投与後2週で 60.7 拍/分と、ともに有意な減少を認め、投与後4週もほぼ同様(投与開始時と比較して、すなわち、比較当たり、 $P < 0.001$)の傾向がみられたが、両群間に有意差は認められなかった (Fig. 5)。

血圧の推移をみると、収縮期血圧で nadolol は投与開始時 142.5 mmHg が投与後2週で 132.4 mmHg、一方、propranolol は投与開始時 136.7 mmHg が投与後4週では 130.0 mmHg と有意な下降を示した(比較当たり、 $P < 0.01 \sim P < 0.05$)。

拡張期血圧では nadolol は投与開始時 83.2 mmHg が投与後2週で 76.9 mmHg と有意な下降($P < 0.01$)を示したが、propranolol ではほとんど変化をみなかった (Fig. 6)。

8) 安全性

Tab. 7 に副作用の発現状況を示した。

Nadolol では50例中副作用なしが43例で、何らかの副作用ありが7例であった。この7例中同量で継続投与出来たものが6例、副作用のため中止が1例あった。このうち主治医が本剤との関連性ありと認めたものは、中止の1例を含めて4例であり、この中止の1例は起立性低血圧と脱力感を訴え、他の3例は、眠気、洞性徐脈、息切れ・だるさであった。この他に1例が散発性期外収縮を発現し、本剤による可能性ありとされた。本剤との関連性ありとされた4例の発現時用量は、中止例が30 mg で、他の2例は60 mg で、もう1例は30 mg であった。また可能性ありの1例は30 mg であった。

その他、投与前から肝機能障害のあった1例で GOT (67→79), ALP (65→74) の上昇がみられたが、本剤との関連性は不明とされた。

Tab. 7 安全性

薬 剤 名	副作用なし	副 作 用 あ り			合 計	検 定
		継 続	減 量	中 止		
Nadolol	43 (86.0)	6 (12.0)	0 (0)	1 (2.0)	50	X ² 副作用なし：N.S. Wilcoxon： N.S.
Propranolol	48 (92.3)	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	52	

() : %

Tab. 8 有用性

薬 剤 名	非常に有用	有 用	やや有用	無 用	禁 使 用	合 計	検 定
Nadolol	7 (20.0)	21 (60.0)	4	2	1	35	Fisher 非常に有用：N.S. X ² 有用以上：N.S. Wilcoxon： N.S.
Propranolol	4 (10.8)	20 (54.1)	13	0	0	37	

() : %

Propranolol の副作用発現は 52 例中 4 例で、この内中止 1 例、減量 1 例で、残り 2 例は継続投与が可能であった。本剤との関連性については 2 例が関連性あり、1 例が可能性ありで、中止の 1 例は関連性不明であった。この中止の 1 例は胃痛であり、減量の 1 例は全身倦怠感・下痢で、継続の 2 例は GPT 上昇 (24→59) が 1 例、全身倦怠感・やる気がないが 1 例であった。発現時用量は減量の 1 例を含め 2 例が 60 mg で、中止の 1 例を含め 2 例が 30 mg であった。

副作用発現率は nadolol で 14.0% (7/50)、propranolol で 7.3% (4/52) で nadolol に多かったが、両群間の発現率に有意差は認められなかった。

9) 有用性

全般改善度および副作用などを加味して判定した有用性について Tab. 8 に示した。有用以上をあわせると、nadolol では 35 例中 28 例 (80.0%)、propranolol では 37 例中 24 例 (64.9%) で両群間に有意差は認められなかった。無用とされたのは nadolol の 2 例のみで、このうち 1 例は起立性低血圧と脱力感で中止した例であり、他の 1 例は nadolol の増量例で、めまい・頭がぼんやりなどの自覚症状を訴えた症例であった。禁使用は nadolol のみに 1 例みられた。この症例は nadolol 投与 4 日目に安静狭心症の状態となり、投与を中止した。

考 案

Nadolol は米国スクイブ社で開発された内因性

交感神経刺激作用、膜安定化作用、心臓選択性などすべて持ち合せていない長時間作用性の β 遮断薬である¹⁾²⁾。

これまで行われた研究の結果、nadololの経口投与で、1)血漿中濃度は、投与後1～4 hrでpeak値²⁾⁷⁾¹¹⁾に達する、2)血漿中濃度の消失半減期は15～24 hrと長い²⁾⁶⁾⁷⁾¹¹⁾、3)心筋抑制作用が少ない⁴⁾、4)反復投与による血漿中の蓄積作用がほとんど考えられない¹¹⁾、5)nadololは未変化代謝物²⁾⁶⁾⁷⁾として主として腎から排泄される、6)腎血流量²⁾⁵⁾を増加させる、7)臨床的にもdouble productを24 hr以上³⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾にわたって抑制する、などの事実が認められている。

また、我々がパイロット試験に先立って実施した臨床薬理試験⁹⁾においても、nadololの血漿中濃度の β 相からの消失半減期は30 mg投与時で17.8 hr、60 mg投与時で16.2 hrであり、double productも投与後24 hrにわたって抑制されていた。

これらのことから、nadololが狭心症に1日1回の投与で十分な効果が得られるのではないかということが、最大の関心事であった。

そこで狭心症を対象にnadololの1日1回投与によるパイロット試験およびオープン試験を実施した結果¹⁰⁾、投与量別累積全般改善度でみると、改善以上は30 mg 1日1回投与で61.2%、60 mg 1日1回投与で71.4%、90 mg 1日1回投与で75.5%の成績を得た。また、副作用発現率では30 mgで6.3%、60 mgで6.9%、90 mgで0%で、全体では9.5%であり、その内容についても特別なものはなかった。これらの成績は既存の β 遮断薬¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾と比べてそんな色のないものと考えられたので、 β 遮断薬として世界的に広く用いられており、狭心症に対する評価が確立しているpropranololを対照薬に用いた二重盲検比較試験を行うことにした。

Nadololの投与量については上記のオープン試験の結果から30 mgおよび60 mgが適当と考えた。一方、対照薬としたpropranololの投与量は、すでに本邦において実施された狭心症に対する二

重盲検比較試験成績など¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾を参考にして、nadololと同量の30 mgおよび60 mgを採用した。

今回の試験における投与方法は、狭心症に対する β 遮断薬の個人差も考え、有効でない場合には投与量を2週間後30 mgから60 mgに増量する方法を採用した。Nadololは1日1回投与であり、propranololは1日3回投与が必要とされるので、nadololでは朝の服用薬としてnadololの実薬を、昼、夜はpropranololのプラセボを与えて、形式上は1日3回の投与とした。

薬効に影響を及ぼすと思われる患者の背景因子については、前述のごとくnadololとpropranololの間で有意差のみられた項目のないことが確かめられた。

狭心症全体についての全般改善度はnadolol 35例、propranolol 37例につき著明改善から悪化までの5段階に分けて行われたが、両者の間に有意差はみられなかった。このうち改善以上はnadololで35例中27例(77.1%)、propranololで37例中23例(62.2%)で、nadololの改善率が高かった。

また、労作狭心症だけについてみると、改善以上がnadolol 26例中22例(84.6%)、propranololでは29例中18例(62.1%)で、nadololはpropranololに比べて優れる傾向が認められた。患者の印象でも同様の傾向が認められた。

この成績を本邦における他の β 遮断薬の二重盲検比較試験成績¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾と比較したところ、それぞれの試験により投与量、投与方法などの相違があるが、nadololの改善率77.1%は他の β 遮断薬のそれと同程度であった。

今回のpropranololの全般改善度62.2%は本邦において実施された成績¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾と大差はなかった。

Propranololを対照薬としたnadololの二重盲検比較試験の外国文献では、nadololの1日1回投与とpropranololの1日3ないし4回投与では狭心症発作や運動耐容量などに対する効果は、ほぼ互角かややnadololの方がすぐれているという

報告²⁾(14)(15)(22)(23)(24)(25)(26)が多く、今回の成績と同様の結果であった。

発作回数の推移は nadolol, propranolol 共に投与後 1 週より有意な発作回数の減少をみたものの、発作を消失するには至らなかった。また、2 週目のみ両群間の減少率に有意差が認められたが、一般に nadolol の方に強い減少傾向がみられた。

Nitroglycerin の使用量も同様に投与後 1 週より有意な減少をみたが、4 週でも nadolol で 1.45 錠, propranolol で 2.09 錠の使用量を示し、両群間に有意差はみられなかった。

安静時心拍数についてみると、投与前値に比べ nadolol, propranolol 共に投与後 2 週、4 週に有意な減少をみた。これまでの報告から、nadolol では安静時、運動負荷時共に、propranolol と同等かやや強い心拍数の抑制が認められている²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾。

血圧については、nadolol では収縮期血圧や拡張期血圧を下降させるとの意見がみられる²⁾⁽⁴⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽²²⁾⁽²⁶⁾。今回の試験では nadolol は収縮期血圧、拡張期血圧共に投与開始時に比べ 2 週で有意な下降をみた。また、propranolol では収縮期血圧で 4 週で有意な下降をみたが、拡張期血圧にはあまり変化がみられなかった。

安全性については、nadolol 50 例中 7 例 (14%) と propranolol 52 例中 4 例 (7.7%) に副作用がみられたが、両群の発現率に有意差は認められなかった。この nadolol の副作用発現率は、スクイブ社²⁸⁾で 672 例についてまとめた副作用 10.2% とほぼ近い値であった。

Nadolol の 7 例中で本剤との関連性ありとされたのは 4 例であった。このうち投与中止となったものは起立性低血圧と脱力感を示した 1 例のみで、他の症例は継続投与が可能であった。なお、安静狭心症となり中止した 1 例は症状悪化とみなし、とくに副作用とは判定しなかった。また、propranolol で副作用のみられた 4 例中 2 例で propranolol と関連性ありとされた。なお、中止の 1 例は本剤との関連性は不明ということであっ

た。また、副作用と投与量の関係についてみると、今回の試験ではとくに関係はみいだせなかったが、外国の集計では 240 mg/日以上になると副作用の出現率が増加する²⁸⁾といわれている。

本来 nadolol の副作用については腎機能障害患者に投与した場合、クレアチニンクリアランスを中心にした腎機能の変動に注意が必要とされるほか²⁾、あまり副作用はないと考えられていた²⁾⁽¹⁴⁾⁽²⁵⁾。

有用性は全般改善度で副作用を加味して判定されるが、今回の臨床試験で有用と判定されたものは nadolol 35 例中非常に有用 7 例、有用 21 例で、有用以上の例は 28 例 (80.0%)、propranolol 37 例中では非常に有用 4 例、有用 20 例で、有用以上の例は 24 例 (64.9%) であった。かように、nadolol は propranolol に比べて高い有用率を示したが、両群間に有意差は認められなかった。

本試験の結果からも nadolol は心拍数の減少と血圧の軽度の低下を示した。このことは、double product の減少につながり、とくに労作狭心症に効果を示すであろうことは容易に考えられた。これまでの論文にも、nadolol による double product の減少についてのいくつかの報告³⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾がみられた。運動時の double product の減少は負荷方法に違いがあるにしろ、nadolol の投与により運動耐容量の増加を示し、さらに propranolol との比較においても前述のごとく、ほぼ互角か nadolol の方がややすぐれているという報告が多くみられた。しかも同じ効果をもつのであれば作用時間の長いものほど、すなわち 1 日の投薬回数が propranolol の 3~4 回に比べ 1 回で済むのならば、患者にとってもより有利であることは自明の理である。Nadolol が有効性のほかその長時間作用性の点から臨床的に評価される所以である。

結 語

我々は狭心症患者 102 例に対し、内因性交感神経刺激作用、膜安定化作用および心臓選択性をすべて持ち合せない長時間作用性の新 β 遮断薬 nadolol を用い、propranolol を対照薬として多

施設二重盲検群間比較試験を行い、次の結果を得た。

1) 労作狭心症の患者を主体に nadolol は 30 mg を 1 日 1 回, propranolol は 1 日 30 mg を分 3 投与し、効果のない場合は両群とも 60 mg に増量した。

2) 狭心症全体での有用性では nadolol と propranolol の間に有意差はなかったものの、有用以上の率では nadolol 80.0% (28/35), propranolol 64.9% (24/37) と nadolol が高かった。すなわち、同量の投与ならば nadolol の 1 日 1 回投与で propranolol の 1 日 3 回投与に十分に匹敵する効果が得られた。

3) 全般改善度では改善以上が nadolol 77.1% (27/35), propranolol 62.2% (23/37) と有意差はなかったが、労作狭心症のみに限ってみると、nadolol は propranolol に比べて優れる傾向が認められた。

4) 心拍数では nadolol も propranolol も投与前に比べ、投与後 1 週より有意な減少を示した。

血圧については、propranolol で投与後 4 週の収縮期血圧に有意な下降をみたのみであったが、nadolol では収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与後 2 週に有意な下降をみた。

5) 安全性については副作用なしが nadolol 86.0% (43/50), propranolol で 92.3% (48/52) にみられたが、有意差はみられなかった。副作用による投薬中止例は各々 1 例ずつ認められた。

以上より、有用性について nadolol と propranolol との間には有意差はなかったが、有用以上の有用率が nadolol で高く、さらに nadolol の投与が 1 日 1 回でよい点など、propranolol に比べ狭心症患者の臨床投与に、より有用な薬剤であろうと思われた。

文 献

- 1) Preclinical studies with nadolol, international regulatory affairs. E. R. Squibb and Sons, Inc. Princeton, New Jersey, September 9, (1977).
- 2) Heel, R. C., Brogden, R. N., Pakes, G. E. et al. : Nadolol : a review of its pharmacological

- properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*, 20 : 1-23 (1980).
- 3) Vokovich, R. A., Foley, J. E., Brown, B. et al. : Effect of β -blockers on exercise double product (systolic blood pressure $\times$ heart rate). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7 (Suppl. 2) : 167S-172S (1979).
- 4) Lee, R. J., Evans, D. B., Baky, S. H. et al. : Pharmacology of nadolol (SQ 11725), a β -adrenergic antagonist lacking direct myocardial depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 33 : 371-382 (1975).
- 5) Hollenberg, N. K., Adams, D. F., McKinstry, D. N. et al. : β -adrenoceptor blocking agents and the kidney : effect of nadolol and propranolol on the renal circulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7 (Suppl. 2) : 219S-225S (1979).
- 6) Dreyfuss, J., Brannick, L. J., Vokovich, R. A. et al. : Metabolic studies in patients with nadolol, oral and intravenous administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 17 : 300-307 (1977).
- 7) 山口俊和, 関根豊, 橋本昌久 : β 遮断剤 Nadolol のヒトにおける生体内動態. *薬理と治療*, 11 : 5151-5156 (1983).
- 8) Miller, R. R., Olson, H. G., Amsterdam, E. A. et al. : Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 416-418 (1975).
- 9) 新谷博一, 吉田文英, 安田寿一ほか : 新- β 遮断薬 Nadolol の血漿中濃度および血行動態に関する検討—1 日投与および連続投与による—. *薬理と治療*, 12 : 2427-2442 (1984).
- 10) 新谷博一, 吉田文英, 安田寿一ほか : Nadolol の狭心症に対する臨床効果—多施設オープン試験による検討—. *薬理と治療*, 12 : 2085-2097 (1984).
- 11) Dreyfuss, J., Griffith, L., Singhvi, S. M. et al. : Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist ; administration of therapeutic single and multiple-dosage regimens to hypertensive patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 19 : 712-720 (1979).
- 12) 大口貞雄, 浅野雅晴, 橋本久邦ほか : 各種 β 遮断薬の安静時並びに臥位運動負荷時の心血管系作用—非侵襲的方法による propranolol, pindolol, nadolol および indenolol の作用の比較—. *臨床薬理*, 11 : 459-460 (1980).
- 13) 近藤昭夫, 小出正文, 外畑徹ほか : 新しい β 遮断薬 nadolol の抗狭心効果—Treadmill 運動負荷試験による持続時間の検討—. *臨床薬理*,

- 14 : 169-170 (1983).
- 14) Shapiro, W. : Comparison of nadolol and placebo in the management of stable angina pectoris. Symposium proceedings, San Francisco, California, September 5-7, pp. 80-87 (1979).
- 15) Ascling and Groel, J. T. : Improved physical performance as a therapeutic objective in patients with angina. Br. J. Clin. Pharmacol., 7 (Suppl. 2) : 161S-166S (1979).
- 16) 岸本道太, 木村栄一, 佐久間昭ほか : β -受容体遮断剤 Bucumolol の狭心症に対する臨床効果の検討. 心臓, 13 : 807-817 (1981).
- 17) 宮下英夫, 小川暢也, 綾部隆夫ほか : 新 β 遮断薬 atenolol の狭心症に対する臨床効果—多施設二重盲検比較試験—. 臨床と研究, 58 : 1267-1280 (1981).
- 18) 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).
- 19) 村上元孝, 蔵本 築, 佐久間 昭ほか : 狭心症に対する K δ 1366 の臨床効果—二重盲検法による propranolol との比較—. 臨床評価, 9 : 769-793 (1981).
- 20) 藤巻忠夫, 新谷博一 : 虚血性心疾患. 診断と治療, 68 : 22 (1981).
- 21) 村尾 覚, 木村栄一 : Nicorandil の狭心症に対する臨床的検討—多施設二重盲検比較試験—. 臨床薬理, 13 : 311-326 (1983).
- 22) Hill, L. S. and Fand, R. S. : A report on the clinical efficacy of nadolol-A new long acting beta-blocker. J. Irish Med. Ass., 72 : 522-529 (1979).
- 23) Turner, G. G., Nelson, R. R., Nordstron, L. A. et al. : Comparative effect of nadolol and propranolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. Br. Heart J., 40 : 1361-1370 (1978).
- 24) Furberg, B., Dahlqvist, A., Raak, A. et al. : Comparison of the new beta adrenoceptor antagonist, nadolol and propranolol with treatment of angina pectoris. Curr. Med. Res. Opin., 5 : 388-393 (1978).
- 25) Prager, G. : Angina pectoris, effective therapy once daily. J. Int. Med. Res., 7 : 39-44 (1979).
- 26) Roth, D. L., Illickdharry, R. K., Mangari, D. E. : Once-day nadolol in patients with angina pectoris previously controlled by propranolol therapy. Curr. Ther. Res., 30 : 453-460 (1981).
- 27) Mir, M. A. and Jones, G. R. : Nadolol in angina : International experience with nadolol a long acting β -blocking agent. Royal Society of Medicine : International Congress and Symposium Series No. 37. pp. 155-168 (1980).
- 28) Clinical summary Corgard (nadolol) Squibb 社 FDA 申請資料.