

| | |
|-------------|--|
| Title | 神経因性膀胱に対するKN-7錠の臨床評価 --ロバベロン注射剤を対照とした二重盲検比較試験-- |
| Author(s) | 園田, 孝夫; 遠藤, 博志; 黒田, 一秀; 高村, 孝夫; 稲田, 文衛; 大堀, 勉; 久保, 隆; 鈴木, 安; 中野, 修道; 佐藤, 昭太郎; 高木, 隆治; 上原, 徹; 安藤, 徹; 宮崎, 一興; 石堂, 哲郎; 野田, 起一郎; 手島, 研作; 齊藤, 泰; 岩崎, 昌太郎; 草場, 泰之; 山辺, 徹; 中島, 久良; 山田, 薫; 末盛, 毅; 横川, 潔; 小柳, 知彦; 丸, 彰夫; 兼元, 敏隆; 六條, 正俊; 土田, 正義; 西沢, 理; 白岩, 康夫; 伊達, 智徳; 千葉, 隆一; 藤岡, 智昭; 小野, 久仁夫; 竹内, 睦男; 齊藤, 良司; 志田, 圭三; 柴山, 勝太郎; 平賀, 聖悟; 島崎, 淳; 安田, 耕作; 服部, 孝道; 武田, 裕寿; 久住, 治男; 勝見, 哲郎; 村山, 和夫; 川口, 光平; 津川, 龍三; 山川, 義憲; 美川, 郁夫; 西浦, 常雄; 河田, 幸道; 鄭, 漢彬; 島津, 良一; 一条, 元彦; 久間, 正幸; 関場, 香; 福井, 秀樹; 城仙, 泰一郎; 竹内, 正文; 森田, 勝; 小川, 暢也; 野田, 益弘; 安東, 定; 大島, 一寛; 江本, 侃一; 緒方, 二郎; 迫田, 隆吉; 蓑田, 国広; 加藤, 俊; 薬師寺, 道明; 西田, 敬 |
| Citation | 泌尿器科紀要 (1984), 30(4): 561-579 |
| Issue Date | 1984-04 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/118150 |
| Right | |
| Type | Departmental Bulletin Paper |
| Textversion | publisher |

神経因性膀胱に対する KN-7 錠の臨床評価

— ロバペロン注射剤を対照とした二重盲検比較試験 —

KN-7 研究会 (代表: 園田 孝夫)

大阪大学医学部泌尿器科学教室

園田 孝夫²⁾

松戸市立病院泌尿器科

遠藤 博志^{1,2)}

旭川医科大学泌尿器科学教室

黒田 一秀²⁾・高村 孝夫・稲田 文衛

岩手医科大学泌尿器科学教室

大堀 勉²⁾・久保 隆・鈴木 安*

東北労災病院泌尿器科

中野 修道²⁾

新潟大学医学部泌尿器科学教室

佐藤昭太郎²⁾・高木隆治・上原 徹・安藤 徹

神奈川県立総合リハビリセンター泌尿器科

宮崎 一興²⁾・石堂 哲郎

近畿大学医学部産婦人科学教室

野田起一郎²⁾・手島 研作

長崎大学医学部泌尿器科学教室

斉藤 泰²⁾・岩崎昌太郎*・草場 泰之

長崎大学医学部産婦人科学教室

山辺 徹・中島 久良

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

山田 薫³⁾・末盛 毅・横川 潔

北海道大学医学部泌尿器科学教室

小柳 知彦・丸 彰夫

国立札幌病院産婦人科

兼元 敏隆

釧路労災病院泌尿器科

六條 正俊

秋田大学医学部泌尿器科学教室

土田 正義・西沢 理

福島県立医科大学泌尿器科学教室

白岩 康夫・伊達 智徳

福島労災病院泌尿器科

千葉 隆一・藤岡 智昭・小野久仁夫*

磐城共立病院泌尿器科

竹内 睦男

長岡赤十字病院泌尿器科

斉藤 良司

群馬大学医学部泌尿器科学教室

志田 圭三・柴山勝太郎

埼玉医科大学泌尿器科学教室

平賀 聖悟

千葉大学医学部泌尿器科学教室

島崎 淳・安田 耕作

千葉大学医学部神経精神医学教室

服部 孝道

東京労災病院泌尿器科

武田 裕寿

金沢大学医学部泌尿器科学教室

久住治男・勝見哲郎*・村山和夫*・川口光平

金沢医科大学泌尿器科学教室

津川 龍三・山川 義憲*

厚生連高岡病院泌尿器科

美川 郁夫

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

西浦常雄・河田幸道*・鄭 漢彬*・島津良一*

奈良県立医科大学産婦人科学教室

一条 元彦・久間 正幸

岡山大学医学部産婦人科学教室

関場 香・福井 秀樹

広島市民病院泌尿器科

城 仙 泰一郎

愛媛大学医学部泌尿器科学教室

竹内 正文・森田 勝

* 鈴木 安: 現・岩手労災病院泌尿器科
 岩崎昌太郎: 現・佐世保総合病院泌尿器科
 小野久仁夫: 現・東北大学医学部泌尿器科学教室
 勝見 哲郎・村山 和夫: 現・国立金沢病院泌尿器科
 山川 義憲: 現・沖繩浦添病院泌尿器科
 河田 幸道: 現・福井医科大学泌尿器科学教室
 鄭 漢彬: 現・長浜赤十字病院泌尿器科
 島津 良一: 現・彦根市立病院泌尿器科

愛媛大学医学部薬理学教室

小川 暢也⁴⁾

愛寿会病院泌尿器科

野田 益弘

北九州市立小倉病院泌尿器科

安東 定

福岡大学医学部泌尿器科学教室

大島 一寛

浜の町病院泌尿器科

江本 侃一

大分医科大学泌尿器科学教室

緒方 二郎・迫田 隆吉

県立宮崎病院泌尿器科

蓑田 国広

久留米大学医学部産婦人科学教室

加藤 俊・薬師寺道明・西田 敬

1): 論文執筆者 2): 中央委員 3): 幹事 4): コントローラー

COMPARATIVE DOUBLE-BLIND TRIAL
OF KN-7 TABLET AND ROBAVERON INJECTION
IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER

Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University, Medical School

Hiroshi ENDO

From the Department of Urology, Matsudo Municipal Hospital

Kazuhide KURODA, Takao TAKAMURA and Fumie INADA

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Tsutomu OHORI, Takashi KUBO and Yasushi SUZUKI

From the Department of Urology, Iwate Medical University

Nobumichi NAKANO

From the Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

Shotaro SATO, Riuji TAKAGI, Toru UEHARA and Tetsu ANDO

From the Department of Urology, Niigata University, School of Medicine

Kazuoki MIYAZAKI and Tetsuo ISHIDO

From the Department of Urology, Kanagawa Rehabilitation Center Hospital

Kiichiro NODA and Kensaku TEJIMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University, School of Medicine

Yutaka SAITO, Shotaro IWASAKI and Yasuyuki KUSABA

From the Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine

Toru YAMABE and Hisayoshi NAKAJIMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University, School of Medicine

Kaoru YAMADA, Tsuyoshi SUEMORI and Kiyoshi YOKOGAWA

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

Tomohiko KOYANAGI and Akio MARU

From the Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

Toshitaka KANEMOTO

From the Department of Obstetrics and Gynecology, National Sapporo Hospital

Masatoshi ROKUZYU

From the Department of Urology, Kushiro Rosai Hospital

Seigi TSUCHIDA and Osamu NISHIZAWA

From the Department of Urology, Akita University, School of Medicine

Yasuo SHIRAIWA and Tomonori DATE

From the Department of Urology, Fukushima Medical College

Riichi CHIBA, Tomoaki FUJIOKA and Kunio ONO

From the Department of Urology, Fukushima Rosai Hospital

Mutsuo TAKEUCHI

From the Department of Urology, Iwaki-kyoritsu Hospital

Ryoji SAITO

From the Department of Urology, Nagaoka Red Cross Hospital

Keizo SHIDA and Katsutaro SHIBAYAMA

From the Department of Urology, Gunma University, School of Medicine

Seigo HIRAGA

From the Department of Urology, Saitama Medical School

Jun SHIMAZAKI and Kosaku YASUDA

From the Department of Urology, Chiba University, School of Medicine

Takamichi HATTORI

From the Department of Neuropsychiatry, Chiba University, School of Medicine

Hirotooshi TAKEDA

From the Department of Urology, Tokyo Rosai Hospital

Haruo HISAZUMI, Tetsuo KATSUMI, Kazuo MURAYAMA and Kouhei KAWAGUCHI

From the Department of Urology, Kanazawa University, School of Medicine

Ryuzo TSUGAWA and Yoshinori YAMAKAWA

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University, School of Medicine

Ikuo MIKAWA

From the Department of Urology, Koseiren Takaoka Hospital

Tsuneco NISHIURA, Yukimichi KAWADA, Kanhin TEI and Ryoichi SHIMAZU

From the Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

Motohiko ICHIZYO and Masayuki KYUMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

Kaoru SEKIBA and Hideki FUKUI

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University, School of Medicine

Yasuichiro ZYOSEN

From the Department of Urology, Hiroshima City Hospital

Masafumi TAKEUCHI and Masaru MORITA

From the Department of Urology, Ehime University, School of Medicine

Nobuya OGAWA

From the Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

Masuhiko NODA

From the Department of Urology, Aijukai Hospital

Sadamu ANDO

From the Department of Urology, Kitakyushu Municipal Kokura Hospital

Ikkan OSHIMA

From the Department of Urology, Fukuoka University, School of Medicine

Kannichi EMOTO

From the Department of Urology, Hama-no-machi Hospital

Jiro OGATA and Riukichi SAKODA

From the Department of Urology, Medical College of Oita

Kunihiro MINODA

From the Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

Toshi KATO, Michiaki YAKUSHIJI and Takashi NISHIDA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University, School of Medicine

The clinical effectiveness, safety and usefulness of KN-7 tablet as a new oral application of the prostatic extract, on urinary dysfunction of neurogenic bladder were compared with those of Robaveron injection by the double-blind test method. In the study, 2 tablets t.i.d. and a shot of intramuscular injection 1 ml a day were given successively for 3 weeks. A total of 233 cases were reported from 37 facilities belonging to the KN-7 Clinical Research Group. Some of them were excluded or dropped out. The number of cases used for analysing the effectiveness, safety and usefulness were 214, 232 and 215, respectively. There was no bias between the two groups with a significant homogeneity in the background.

In the overall clinical effectiveness, the effective rate including excellent, moderate and slightly effective was 76.9% with KN-7 and 77.4% with Robaveron. In the clinical usefulness, the rate of usefulness of slightly useful or above was 75.0% with KN-7 and 75.7% with Robaveron. There was no significant difference between the two groups in the clinical effective and useful rates at a significant level of 5%. Side effects were observed in 1 of the 114 (0.9%) patients given KN-7 and 8 of the 118 (6.8%) patients given Robaveron. The incidence of adverse reactions with KN-7 was significantly lower than that with Robaveron.

Based on the results, it was concluded that KN-7 tablets, 2 tablets t.i.d., would be as effective and useful as a Robaveron injection 1 ml daily and safer than the latter in the treatment of neurogenic bladder.

Key words: KN-7, A new oral application of prostatic extract, Robaveron, Neurogenic Bladder, Comparative Double-Blind Trial

緒 言

前立腺抽出物の水溶性注射剤ロバベロンはスイスのロバファーム社で開発され、国内でもすでに発売され、排尿障害、とくにその際の排尿効率の改善に好結果をもたらすことについては、実験的および臨床的に多くの研究報告が立証している¹⁻²⁷⁾。しかし、排尿機能障害の治療薬は比較的長期投与が必要であるため、注射剤は患者にとって痛みや通院の制約などの不都合がともない、経口剤の開発が望まれていた。

KN-7錠剤は、遠藤・園田らおよび高木らの第2相臨床試験の成績からロバベロン注射剤と比べて、ほぼ同等の効果を有する薬剤であり、その効果と安全性から臨床的有用性が考えられるとの評価を得ている^{28,29)}。

今回、われわれは神経因性膀胱による排尿障害患者を対象に、ロバベロン注射剤を標準薬として、多施設

二重盲検群間比較試験をおこない、臨床効果を比較検討した。

対象および方法

試験開始に先だって1981年11月にKN-7研究会全体会議を開催し、試験参加施設の医師と協議し、下記のような試験計画を作成、それに従い1982年3月より試験を開始した。

1. 対象患者

年齢は15歳以上で性を問わない以下の原因による排尿障害患者で、原則として投与前の残尿量が50 ml以上の者とした。

- 1) 脳・脊髄損傷による排尿障害患者
- 2) 骨盤内臓器手術後の排尿障害患者（ただし、原則として術後3週間以上経過）
- 3) その他、臨床所見上、神経因性膀胱と診断され

た患者

また、下記の所見や合併症の患者は対象から除外した。

- 1) 授乳婦、妊婦、妊娠している可能性のある患者
- 2) 薬剤過敏症
- 3) 気管支喘息
- 4) 重症の心疾患
- 5) その他、医師が不適当と判断した患者

2. 試験薬剤

今回の試験は、同じ物質の注射剤から経口剤への剤型変更で KN-7 錠剤 1 錠中に注射剤 1 ml と同量の前立腺抽出物を含有するものであり、作用機序・成分が同じと考えられるので、すでに D.B. 試験により¹⁵⁾、有効性、安全性、有用性が証明されているロバペロン注射剤を標準薬として使用した。薬剤は KN-7 錠剤、ロバペロン注射剤およびそれぞれについて実薬と同一外観、形態を有する placebo を用意し、一患者分としてどちらか一方の実薬と他方の placebo とを組み合せ、1 症例分とした。また、4 例分を 1 組として各施設に配布した。

薬剤の外観識別性試験ならびに KN-7 群とロバペロン群との無作為割付けならびに key code の保管はコントローラー（愛媛大学医学部薬理学教室 小川暢也）がおこなうこととした。また、割付け後コントローラーが抽出した薬剤はコントローラーが委託した第三者機関である星薬科大学薬剤学教室 永井恒司教授によって試験され、含有量ならびに製剤規格に適合していることが確認された。

3. 投与方法および投与期間

投与方法は、いわゆる Double-Dummy 投薬型式を用いた。各症例に対してそれぞれ次の用量のいずれかを投与した。

- (A) ロバペロン投与群（以下 R 群と略）：ロバペロンの実薬 1 amp/日 筋注および KN-7 placebo 6 錠/日（食後 3 回分割）連続投与
- (B) KN-7 投与群（以下 K 群と略）：ロバペロンの placebo 1 amp/日筋注および KN-7 実薬 6 錠/日（食後 3 回分割）連続投与

各投与は 3 週間にわたり連続しておこなった。

4. 併用薬剤

神経因性膀胱治療剤（ウブレチド、ベサコリンなど）、ビタミン剤（E, B₁ など）、その他の排尿障害治療剤（エビプロスタット、パラプロスト、ブラダロンなど）および自律神経系に作用する薬剤（コリン剤、抗コリン剤、 α -ブロッカーなど）の併用は原則として禁止した。

ただし、上記以外で患者の病態に応じて合併症、原疾患に対して使用されている薬剤はそのまま継続し、その薬剤名、投与量、投与期間を調査表に記入することとした。

5. 検査項目

試験薬剤の投与前後について、以下の各項目を検討した。

1) 残尿量および排尿量

投与前および投与後に原則として 3 回測定することとした。

残尿量および排尿量測定結果より、残尿率および残尿減少率を算出した。

2) 膀胱内圧

チストメーターを使用し、逆行性連続注入法により、投与前と投与後に測定し、最大膀胱容量、最高意識圧、最大静止圧および収縮振幅（最高意識圧—最大静止圧）ならびに膀胱の性状についても検討することとした。

また、内圧曲線の概略図もあわせて記入することとした。

3) 尿道内圧

本検査項目については測定可能な施設のみ測定することとし、最高圧（膀胱空虚時）を求めることとした。

4) 尿流量

本検査項目については測定可能な施設のみ測定することとし、排尿時間、排尿量、平均尿流量率、最大尿流量率を求めることとした。また、曲線の概略図もあわせて記入することとした。

5) 臨床所見

投与前および投与後に、排尿方法、自覚症状（尿意、残尿感、尿失禁、便秘）、排尿状態（頻度、排尿までの時間、排尿時間、尿勢—排尿力、尿線中断）および尿路感染について調査した。

6) 臨床検査

投与前および投与後に尿検査、血液検査、腎機能（BUN、クレアチニン）、肝機能（GOT、GPT、Al-phos、 γ -GTP および総コレステロール）を測定した。試験終了後、検査に異常所見を認めた場合は、試験薬との関連性の有無を主治医の判断で調査表に記載することとした。

6. 判定項目とその方法

1) 機能試験改善度

機能試験成績の判定は膀胱内圧および残尿量の測定結果より原則として Table 1 に基づいて判定するが、他の膀胱内圧測定結果や他の機能試験の成績も加

Table 1. 機能試験改善判定基準

| 残尿減少率(%) | 振幅の増減 (mm Hg) | | | | | |
|----------|---------------|-----|-----|------|-------|------|
| | ~ 10 | 9~5 | 4~1 | 0~-4 | -5~-9 | -10~ |
| ~50 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 49~30 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 29~1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 0~-29 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| -30~-50 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| -50~ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

- 著明改善または改善
 ■ やや改善
 □ 不変
 ■ やや悪化または悪化

振幅=最高意識圧-最大静止圧

$$\text{残尿減少率} = \frac{\text{投与前残尿量} - \text{投与後残尿量}}{\text{投与前残尿量}} \times 100$$

味してつぎの6段階法により判定した。

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善
4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化

2) 臨床所見改善度

調査表の各項目について投与前後の各項目を比較してつぎの6段階法で判定した。

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善
4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化

3) 総合全般改善度

機能試験の改善度に重点をおき、臨床所見の改善度を考慮してつぎの6段階法で判定した。

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善
4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化

4) 概括安全度

試験期間中に生じた副作用に関しては、その程度、発現、消失時間、処置などについて調査表に詳細に記入するとともに副作用、臨床検査などにより、つぎの4段階法で判定した。

1. まったく副作用なし 2. 軽い副作用
3. 中等度の副作用 4. 強い副作用

5) 有用度

総合全般改善度と概括安全度より次の6段階法で判定した。

1. きわめて有用 2. 有用 3. やや有用
4. どちらとも言えない 5. やや好ましくない
6. 好ましくない

7. 脱落・中止および除外例の取扱い

さまざまな併発症や副作用のため医師が投薬を中止し、もしくは患者が途中で通院しなくなった例、服薬規約違反例、データ不備あるいは薬効の判定が困難な

例については、問題症例として開票前に中央委員会の協議により、基準を決定し (Table 2), 脱落, 中止, 除外を決定した。

8. 解析の方法

対象患者の背景因子の偏りについては χ^2 検定で、有効性、安全性および有用性などの評価判定項目における薬剤間の比較は Mann-Whitney の U 検定, χ^2 検定で解析をおこなった。また、機能試験の計量値に関する薬剤間の比較は、student's *t* 検定により、群内比較は対応ある *t*-検定によりおこなった。これら検定の有意水準は5%とした。なお、上記検定は、コントローラーの指導下で日本商事株式会社電算センターでおこなった。後日、コントローラーおよび世話人代表立合いのもとに取り扱いの正当性について再確認する手続きをとった。

対象例の構成

1. 症例の内訳

試験の全対象は233例 (K群115例, R群118例) であったが、中央委員会において全例につき、採用、不採用に関する協議をおこなった結果、対象例は225例 (K群112例, R群113例) で不採用すなわち除外例は8例 (K群3例, R群5例) であった。しかし、除外例のうち投薬された7例 (K群2例, R群5例) については安全性の解析対象症例として扱った。なお、解析対象のうち、判定可能例は全般改善度では214例 (K群108例, R群106例) で、残り11例 (K群4例, R群7例) は中止・脱落例およびデータ不備のための判定不能例であった。また、概括安全度については対象例232例 (K群114例, R群118例) であった。有用度に

Table 2. 中央委員会問題症例取扱基準

| 項目 | 計画書記載基準 | 採用基準 | 採 否 | | | |
|---------------------------|--|---|-----------|-----|-----|-----|
| | | | 有効性 | 安全性 | 有用性 | |
| A. 対象選択基準違反 | | | | | | |
| 対象不適格症例 | ①脊髄損傷による排尿障害患者 ②手術後の排尿障害患者(ただし、原則として術後3週間以上経過したもの。) ③その他、臨床所見上神経因性膀胱と診断された患者 | 左記の症例以外又は対象として、不適格とみなされる症例については、安全性のみ採用。 | × | ○ | × | |
| 投与前残尿量 | 投与前の残尿量が、50ml以上の患者とする。 | 対象症例としては、特に問題がなく、採用。但し、残尿減少率の解析に際しては、投与前残尿量が大きく影響を及ぼすので残尿減少率の解析からは除く。 | ○ | ○ | ○ | |
| B. 試験規約違反 | | | | | | |
| 併用薬違反 | 1) 神経因性膀胱治療剤(ウレチド、ベサコリンなど) ビタミン剤(E、B、など)およびその他の排尿障害治療剤(エビプロスタット、パラプロスト、プラダロンなど)は併用しないこと。 2) 自律神経系に作用する薬剤(コリン剤、抗コリン剤、α-ブロッカーなど)の併用は行わない。 | プラダロン、ビタミンB ₆ の併用投与は効果判定に影響を及ぼすものと判断され安全性のみ採用。 | × | ○ | × | |
| 残尿量・排尿量測定回数違反 | 投与前および投与後におのおの3回測定し、記入する。 | 3回測定されることが望ましいが1回以上の測定がなされておれば採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| C. データ欠損 | | | | | | |
| 残尿量・排尿量 | 投与前および投与後におのおの3回測定し、記入する。 | 膀胱内圧曲線の前後測定、臨床所見の調査があれば判定可能であり採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| 膀胱内圧曲線 | 投与前および投与後に測定する。 | 残尿量・排尿量、臨床所見がある場合効果判定可能であり採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床所見 | 投与前および投与後調査表の各項目について調査し担当医が記入する。 | 一部の調査項目のみの欠損については採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床検査 | 調査表の各項目について投与前および投与後測定する。 | 臨床所見があり、主治医が安全性(副作用)を、判定しておれば採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| D. 中止・脱落 | | | | | | |
| 無効・悪化のため中止・脱落した症例 | | 本剤投与中、無効又は悪化の理由により中止・脱落したものはすべて採用。 | ○ | ○ | ○ | |
| 本剤による副作用発現のため中止・脱落した症例 | | 本剤による副作用発現のため中止・脱落したものは、安全性・有用性採用。有効性は、投薬期間が半分(11日)以上あれば採用。 | 10日以下の投薬例 | (×) | ○ | ○ |
| | | | 11日以上投薬例 | ○ | ○ | ○ |
| 本剤による副作用以外の理由により中止・脱落した症例 | | 安全性は採用。有効性・有用性については投薬期間が半分(11日)以上あれば採用。 | 10日以下の投薬例 | (×) | ○ | (×) |
| | | | 11日以上投薬例 | ○ | ○ | ○ |

注：(×)は、判定不能とし解析より除く

Table 3. KN-7 D.B. 試験対象例内訳

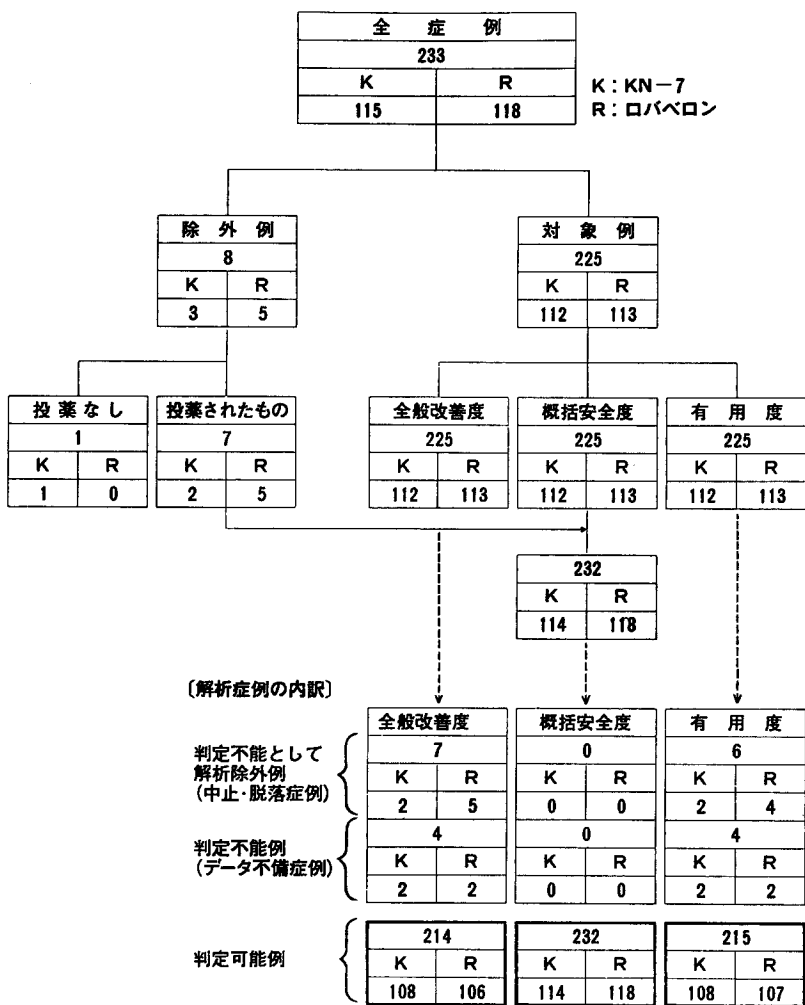


Table 4. 除外例の内訳

| 理由 | 薬剤名 | KN-7 | ロバペロン |
|---------|-----|------|-------|
| 対象不適格症例 | | 2例 | 1例 |
| 投薬なし | | 1例 | 0例 |
| 併用薬違反 | | 0例 | 4例 |
| 計 | | 3例 | 5例 |

Table 5. 除外例の一覧表

KN-7

| 薬剤番号 | 性 | 年齢 | 除外理由 | 除外内容 | 採 否 | | |
|------|---|----|---------|-------------------------|-------|-------|-----|
| | | | | | 全般改善度 | 概括安全度 | 有用度 |
| 3-1 | 男 | 71 | 対象不適格症例 | 癌転移の疑い | × | ○ | × |
| 60-2 | 男 | 76 | 対象不適格症例 | 前立腺肥大症TUR施行で神経因性膀胱と考え難い | × | ○ | × |
| 69-1 | 女 | 41 | 投薬なし | 投薬なし | × | × | × |

ロバペロン

| 薬剤番号 | 性 | 年齢 | 除外理由 | 除外内容 | 採 否 | | |
|------|---|----|---------|----------------|-------|-------|-----|
| | | | | | 全般改善度 | 概括安全度 | 有用度 |
| 4-1 | 女 | 50 | 併用薬違反 | ブラダロン投薬（9日間投薬） | × | ○ | × |
| 33-3 | 女 | 32 | 併用薬違反 | ビタミン投薬（試験期間中） | × | ○ | × |
| 60-3 | 男 | 54 | 対象不適格症例 | 脳腫瘍で症状変化大 | × | ○ | × |
| 74-4 | 女 | 53 | 併用薬違反 | ビタミン投薬（試験期間中） | × | ○ | × |
| 85-2 | 女 | 39 | 併用薬違反 | ビタミン投薬（試験期間中） | × | ○ | × |

Table 6. 中止・脱落症例の内訳

| 理由 | 薬剤名 | KN-7 | ロバペロン |
|---------|-----|------|-------|
| 副作用 | | 0例 | 1例 |
| 合併症・併発症 | | 1例 | 2例 |
| 通院せず | | 1例 | 1例 |
| その他 | | 0例 | 1例 |
| 計 | | 2例 | 5例 |

については215例（K群108例，R群107例）で残り10例（K群4例，R群6例）は中止・脱落例およびデータ不備のための判定不能例であった（Table 3）。

2. 除外例の内訳

中央委員会の協議結果による除外例8例（K群3例，R群5例）の除外理由は対象選択基準の不適格症例3例（K群2例，R群1例），投薬なし1例（K群1例），併用薬違反4例（R群4例）などであった（Table 4, 5）。

3. 中止・脱落症例の内訳

中止・脱落症例は7例（K群2例，R群5例）であった。その理由は副作用のため1例（R群1例），合併症，併発症例3例（K群1例，R群2例），通院せず2例（K群1例，R群1例），その他試験途中で手術がおこなわれた症例1例（R群1例）であった

（Table 6, 7）。

4. 患者背景因子

対象例225例（K群112例，R群113例）の背景因子を表8に示す。各項目別に群間比較をおこなったが，両薬剤群間に有意差のある項目はなかった。（したがって，両群の患者背景に偏りは見られなかった。）

結 果

1. 機能試験

機能試験の成績は Table 9, 10 に示すごとくであり，各項目についての成績は両薬剤群間では有意差はなかった。

各試験薬剤の投与前後では残尿量，排尿量，残尿率（ $\frac{\text{残尿量}}{\text{排尿量} + \text{残尿量}} \times 100\%$ ），便宜的残尿率（ $\frac{\text{残尿量}}{\text{最大膀胱容量}}$ ）

Table 7. 中止・脱落症例の一覧表

KN-7

| 薬剤番号 | 性 | 年齢 | 合併症・既往症 | 投与期間 | 投与中止の理由 | 副作用 | 採 否 | | |
|------|---|----|---------|------|------------|-----|-------|-------|-----|
| | | | | | | | 全般改善度 | 概括安全度 | 有用度 |
| 33-1 | 男 | 51 | 肝硬変・静脈瘤 | 1日 | 食道静脈瘤確認 | なし | × | ○ | × |
| 45-4 | 女 | 66 | なし | 4日 | 患者都合(通院せず) | なし | × | ○ | × |

ロバペロン

| 薬剤番号 | 性 | 年齢 | 合併症・既往症 | 投与期間 | 投与中止の理由 | 副作用 | 採 否 | | |
|------|---|----|---------|------|------------|--------------|-------|-------|-----|
| | | | | | | | 全般改善度 | 概括安全度 | 有用度 |
| 3-2 | 男 | 66 | 左下脱切断 | 9日 | 患者都合(通院せず) | なし | × | ○ | × |
| 6-4 | 女 | 39 | なし | 3日 | 併発症(放射性下痢) | なし | × | ○ | × |
| 36-2 | 男 | 48 | なし | 1日 | 副作用 | 頻脈、下痢、吐気嘔吐あり | × | ○ | ○ |
| 53-3 | 女 | 77 | 胃潰瘍・貧血 | 5日 | 併発症(吐血) | なし | × | ○ | × |
| 76-4 | 女 | 55 | なし | 10日 | 併発症(手術のため) | なし | × | ○ | × |

×100%)、残尿減少率、最高意識圧および収縮振幅(最高意識圧-最大静止圧)において有意差が認められ、さらに平均尿流量でK群およびR群とも有意な増加が認められた。

機能試験改善度の効果判定表11では、改善以上K群40.7%、R群38.7%で、やや改善以上ではK群76.9%、R群72.6%で両薬剤群間に有意差はなかった。

2. 臨床所見改善度

臨床所見改善度の効果判定 Table 11 では、改善以上K群35.8%、R群30.8%でやや改善以上ではK群64.2%、R群69.2%で両薬剤群間で有意差は認められなかった。おのおのの臨床所見についての成績は Table 12 のごとくである。臨床所見のうち、改善の良かった項目は尿意、残尿感、尿失禁、排尿までの時間、排尿時間、尿勢-排尿力および尿線中断であり、とくに尿意、排尿時間および尿勢-排尿力に40%以上の改善が認められた。

3. 全般改善度

機能試験結果および臨床所見結果から判定された全般改善度の成績は Table 13 のごとくである。改善以上は、K群41.7%、R群43.4%であり、やや改善以上ではK群76.9%、R群77.4%で両薬剤群間では有意差は認められなかった。

4. 概括安全度

概括安全度判定は Table 13 に示すごとく“まったく副作用なし”はK群99.1%、R群93.2%、“軽い副作用”はK群0.9%、R群2.7%であり、中等度副作用はK群ではなく、R群4.5%であり、軽い副作用以上

ではK群0.9%、R群6.8%であり、K群はR群に比し概括安全度は有意に(U-test $p < 0.05$, χ^2 -test $p < 0.05$)優れていた。

副作用内容の詳細については「6. 副作用と各種検査」の項で詳述する。

5. 有用度

有用度判定は Table 13 に示すごとく有用率は有用以上でK群46.3%、R群45.8%であり、やや有用以上はK群75.0%、R群75.7%で両薬剤群間に有意差はなかった。

6. 副作用と各種検査

1) 副作用

副作用内容の一覧表を Table 14 に示した。副作用発現例数はK群114例中1例、R群118例中8例であった。両薬剤群間で、K群はR群に比べ副作用の発現頻度が有意に(χ^2 -test $p < 0.05$)少なかった。しかし、副作用の種類別では両薬剤群間に有意な差は認められなかった。主たる副作用は両薬剤群ともに下痢であり、R群は下痢以外にも頭痛、頻脈、肝機能障害、発熱感などが少数例認められた。

2) 臨床検査値

Table 15 に臨床検査各項目別の薬剤投与前後の平均値を示した。両薬剤群とも前後における検査値は正常域内であった。Table 16 に臨床検査値について主治医が異常と判断した症例を示した。R群で2例に異常が認められたが、K群では異常は認められなかった。

なお、施設正常値による分類では、各検査項目ごとに数例認められたが、原疾患、合併症によるものおよび

Table 8. 患者背景因子

| 背景因子 | 薬剤名 | KN-7 | ロバペロン | 検定 |
|--------|------------|------|-------|------|
| | 症例数 | | | |
| 性 | 男性 | 67 | 64 | N.S. |
| | 女性 | 45 | 49 | |
| 年齢 | ～29歳 | 7 | 9 | N.S. |
| | 30～39歳 | 16 | 8 | |
| | 40～49歳 | 13 | 21 | |
| | 50～59歳 | 28 | 26 | |
| | 60歳～ | 48 | 49 | |
| 入院・外来 | 入院 | 93 | 96 | N.S. |
| | 外来 | 19 | 17 | |
| 疾患名 | 脳疾患 | 17 | 22 | N.S. |
| | 腎臓疾患 上位 | 37 | 31 | |
| | 腎臓疾患 下位 | 6 | 6 | |
| | 末梢神経疾患(子宮) | 24 | 27 | |
| | 末梢神経疾患(直腸) | 11 | 17 | |
| その他 | 17 | 10 | | |
| 頸部手術 | 有 | 5 | 10 | N.S. |
| | 無 | 107 | 103 | |
| 合併症 | 無 | 82 | 89 | N.S. |
| | 有(関連性無) | 21 | 17 | |
| | 有(関連性有) | 9 | 7 | |
| 膀胱の性状 | 痙性 | 28 | 16 | N.S. |
| | 正常 | 11 | 15 | |
| | 弛緩性 | 65 | 76 | |
| | その他 | 8 | 6 | |
| | 不明 | 0 | 0 | |
| 投与前残尿量 | ～49ml | 8 | 8 | N.S. |
| | 50～200 ml | 58 | 56 | |
| | 201ml～ | 39 | 36 | |
| | 不明 | 7 | 13 | |
| 時期 | ≤1ヶ月 | 17 | 18 | N.S. |
| | 1～≤12ヶ月 | 48 | 53 | |
| | 12～≤24ヶ月 | 16 | 12 | |
| | 24ヶ月～ | 24 | 26 | |
| | 不明 | 7 | 4 | |
| 併用薬 | 有 | 59 | 59 | N.S. |
| | 無 | 53 | 54 | |

び軽度正常域を逸脱したもので、試験薬剤によるものではないと判断されたものである。

8. 層別効果判定

全般改善度、概括安全度および有用度における層別結果を背景因子別に示した (Table 17, 18)。概括安全度の膀胱頸部手術以外のすべての項目において、両薬剤群間で有意差は認められなかった。概括安全度の頸部手術の“無”の項で両薬剤群間に有意の差がみられたが、手術操作は安全度に関係ないものと考えられる。

両薬剤の層別ごとの有効率および有用率は、疾患別では末梢神経疾患、膀胱の性状では弛緩性に、時期では12カ月以内の症例でとくに優れていた。

考 察

排尿障害の薬物療法は長期投与が必要であり、剤型は注射より経口投与が望まれ、さらに副作用の少ない薬剤の開発が望まれる。神経因性膀胱に対するロバペロン注射薬の Double blind 試験において残尿量の減少、便宜的残尿率の改善および総合的な排尿効率の改善に対して、すぐれた成績を示した¹⁵⁾。KN-7錠の排尿障害に対する効果は、注射剤と本質的に同じものであり、その主たる作用は膀胱利尿筋の tonus の上昇によって代表され、その結果、排尿困難の改善、残尿量および残尿率の減少が期待できる。遠藤・園田ら²⁰⁾および高木ら²⁰⁾の KN-7 錠剤の第2相臨床試験

Table 9. 機能試験成績(1)

| 試験項目 | 薬 剤 | | 検 定 | |
|--------|-----|-----------------------|------------------|------------------------|
| | | KN-7 (n) Mean±S.E. | | ロバペロン (n) Mean±S.E. |
| 残 尿 量 | 前 | (100) 195±17.8 | (94) 194±14.4 | N.S. |
| | 後 | 106±11.6 | 113±11.0 | |
| | 差 | -89±14.0** | -81±12.6** | |
| 排 尿 量 | 前 | (104) 134±11.7 | (103) 128±10.9 | N.S. |
| | 後 | 183±11.6 | 180±10.9 | |
| | 差 | 49±10.5** | 52±11.3** | |
| 残 尿 率 | 前 | (104) 57.8±2.95 | (103) 61.3±3.03 | N.S. |
| | 後 | 37.0±2.75 | 39.7±2.83 | |
| | 差 | -20.8±2.37** | -21.6±2.67** | |
| 便宜的残尿率 | 前 | (97) 61.2±5.38 | (93) 57.0±5.94 | N.S. |
| | 後 | 37.1±4.09 | 36.0±3.30 | |
| | 差 | -24.1±4.62** | -21.0±5.62** | |
| 残尿減少率 | | (92) 35.8±6.11** | (87) 38.1±4.68** | N.S. |
| 最大膀胱容量 | 前 | (105) 369±19.9 | (105) 384±16.0 | N.S. |
| | 後 | 345±16.4 | 353±16.0 | |
| | 差 | -24±14.0 | -31±12.4* | |
| 最高意識圧 | 前 | (104) 66±3.7 | (104) 67±3.5 | N.S. |
| | 後 | 74±3.7 | 79±4.1 | |
| | 差 | 8±2.4** | 12±3.3** | |
| 最大静止圧 | 前 | (104) 29±2.5 | (105) 31±2.3 | N.S. |
| | 後 | 30±2.5 | 31±2.3 | |
| | 差 | 1±1.5 | 0±1.5 | |
| 収縮振幅 | 前 | (104) 37±3.0 | (104) 36±2.9 | N.S. |
| | 後 | 44±3.2 | 48±3.4 | |
| | 差 | 7±1.9** | 12±2.8** | |

では128例中有効以上57例(44.6%)、やや有効以上85例(66.5%)であり、また、前立腺肥大症による排尿障害に対しても注射剤の結果とほぼ同じ効果が得られた。

今回の試験において全般改善度および有用度についてK群およびR群の間に有意差はないが、概括安全度ではK群がR群に比べ、有意に安全度の高いものであり、本剤の有用性は満足すべきものであると言えよう。また、副作用の内容をみると、K群は114例中1例に下痢が認められたにすぎず、注射剤と比較して頻度、種類ともに少なかった。

臨床検査各項目平均値の薬剤投与前後の変動はK群およびR群でいずれの項目も正常範囲内であり、臨床

的意義を有するものはなかった。臨床検査値に異常を認めた個々の症例では薬剤投与との関連性を示唆するものが、K群では認められずR群で2例であった。その内容は GOT, GPT の上昇1例と GOT, GPT および γ -GTP が投与中に一過性に上昇した1例であった。

機能試験では、残尿量、残尿率の減少、便宜的残尿率の減少、最高意識圧の上昇および収縮振幅の増大など、注射剤とほぼ同様の効果が認められ、オープン臨床の成績と一致するものであった。

層別解析で、全般改善度、有用度において疾患別では、とくに末梢神経疾患、膀胱の性状では弛緩性に、時期別では1年以内の疾患にとくに高い改善率が認め

Table 10. 機能試験成績 (2)

| 試験項目 | 薬剤名 | KN-7 (n) Mean±S.E. | | ロバペロン (n) Mean±S.E. | | 検 定 |
|---------|-----|-----------------------|------------|------------------------|-----------|------|
| | | | | | | |
| 最 高 圧 | 前 | (52) | 66±3.5 | (50) | 62±4.1 | N.S. |
| | 後 | | 67±3.3 | | 68±5.0 | |
| | 差 | | 1±2.0 | | 6±2.7 | |
| 排 尿 時 間 | 前 | (20) | 68±15.2 | (20) | 112±20.4 | N.S. |
| | 後 | | 63±16.3 | | 90±18.5 | |
| | 差 | | -5±7.1 | | -22±14.9 | |
| 排 尿 量 | 前 | (28) | 98±19.2 | (27) | 152±26.9 | N.S. |
| | 後 | | 168±27.9 | | 177±27.9 | |
| | 差 | | 70±27.6* | | 25±29.7 | |
| 平均尿流量率 | 前 | (28) | 2.1±0.45 | (28) | 1.8±0.31 | N.S. |
| | 後 | | 4.6±0.88 | | 3.5±0.63 | |
| | 差 | | 2.5±0.75** | | 1.7±0.64* | |
| 最大尿流量率 | 前 | (28) | 7.1±1.57 | (25) | 6.7±1.09 | N.S. |
| | 後 | | 12.7±2.42 | | 10.0±1.76 | |
| | 差 | | 5.6±2.62* | | 3.3±1.96 | |

Table 11. 他覚・自覚症状成績

機能試験改善度

| 薬剤 | 判定 | — | + | + | — | × | × | ? | 計 | 検 定 |
|-------|----|-----------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|------|
| | | 著明改善 | 改 善 | や や 改 善 | 不 変 | や や 悪 化 | 悪 化 | 判 定 不 能 | | |
| KN-7 | | 15 | 29 | 39 | 21 | 3 | 1 | 4 | 112 | N.S. |
| | | 44(40.7%) | | | | | | | | |
| | | 83(76.9%) | | | | | | | | |
| ロバペロン | | 13 | 28 | 36 | 23 | 4 | 2 | 7 | 113 | N.S. |
| | | 41(38.7%) | | | | | | | | |
| | | 77(72.6%) | | | | | | | | |

臨床所見改善度

| 薬剤 | 判定 | — | + | + | — | × | × | ? | 計 | 検 定 |
|-------|----|-----------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|------|
| | | 著明改善 | 改 善 | や や 改 善 | 不 変 | や や 悪 化 | 悪 化 | 判 定 不 能 | | |
| KN-7 | | 8 | 31 | 31 | 37 | 2 | 0 | 3 | 112 | N.S. |
| | | 39(35.8%) | | | | | | | | |
| | | 70(64.2%) | | | | | | | | |
| ロバペロン | | 11 | 22 | 41 | 31 | 2 | 0 | 6 | 113 | N.S. |
| | | 33(30.8%) | | | | | | | | |
| | | 74(69.2%) | | | | | | | | |

られ、オープン臨床の成績と一致するものであった²⁹⁾。

ロバペロン注射剤を標準薬として、二重盲検群間比較試験をおこなった結果、標準薬とほぼ同等の有用度を有し、また、副作用も少なく経口投与でも効果が十分期待できる。経口剤の存在は入院患者のみでなく、外来患者にも使用可能となり、排尿障害の治療を幅広くおこなえるものとして期待されよう。

結 語

37施設において神経因性膀胱 233 症例を対象に、ロ

バペロン注射剤を標準薬として、二重盲検群間比較試験をおこない、KN-7 錠剤の経口投与による排尿障害に対する有用性を比較検討して以下の結論を得た。

1. 有用性の判定可能例は KN-7 群 108 例、ロバペロン群 107 例、合計 215 例であった。
2. 患者背景因子は両群間に差がなかった。
3. KN-7 群は 1 日 6 錠投与 (食後 3 回分割) で機能試験の残尿量、排尿量、残尿率、便宜的残尿率、残尿減少率、最高意識圧および収縮振幅において、投与前後差で有意に改善が認められた。さ

Table 12. 臨床所見成績

| 検査項目 | 薬 剤 | 改善 | 不変 | 悪化 | 合計 | 正常→正常 | 改善率(%) |
|-------------|---------|---------|----------|----|----------|-------|-------------|
| 排 尿 方 法 | K N - 7 | 17 | 67 | 1 | 85 | 23 | 20.0 |
| | ロバペロン | 22 | 63 | 2 | 87 | 18 | 25.3 |
| 尿 意 | K N - 7 | 17 | 19 | 0 | 36 | 72 | 47.2 |
| | ロバペロン | 12 | 20 | 0 | 32 | 73 | 37.5 |
| 残 尿 感 | K N - 7 | 13 | 31 | 6 | 50 | 54 | 26.0 |
| | ロバペロン | 15 | 29 | 5 | 49 | 51 | 30.6 |
| 尿 失 禁 | K N - 7 | 11 | 30 | 2 | 43 | 61 | 25.6 |
| | ロバペロン | 14 | 26 | 4 | 44 | 57 | 31.8 |
| 便 秘 | K N - 7 | 8 | 47 | 1 | 56 | 47 | 14.3 |
| | ロバペロン | 3 | 44 | 2 | 49 | 46 | 6.1 |
| 排尿までの時間 | K N - 7 | 9 | 17 | 0 | 26 | 39 | 34.6 |
| | ロバペロン | 7 | 16 | 1 | 24 | 33 | 29.2 |
| 排 尿 時 間 | K N - 7 | 36 | 48 | 1 | 85 | 4 | 42.4 |
| | ロバペロン | 33 | 43 | 0 | 76 | 3 | 43.4 |
| 尿 勢 - 排 尿 力 | K N - 7 | 29 | 39 | 1 | 69 | 21 | 42.0 |
| | ロバペロン | 27 | 35 | 2 | 64 | 16 | 42.2 |
| 尿 線 中 断 | K N - 7 | 15 | 42 | 0 | 57 | 29 | 26.3 |
| | ロバペロン | 16 | 37 | 1 | 54 | 24 | 29.6 |
| 尿 路 感 染 | K N - 7 | 15 | 46 | 10 | 71 | 31 | 21.3 |
| | ロバペロン | 13 | 39 | 4 | 56 | 40 | 23.2 |
| | | 前 | | 後 | | 差 | |
| 排 尿 回 数 | 日 中 | K N - 7 | 7.5±0.49 | | 6.8±0.35 | | -0.8±0.29** |
| | | ロバペロン | 6.8±0.37 | | 6.9±0.31 | | 0.1±0.27 |
| | 夜 間 | K N - 7 | 2.8±0.25 | | 2.4±0.19 | | -0.5±0.13** |
| | | ロバペロン | 2.6±0.18 | | 2.5±0.20 | | -0.1±0.13 |

** : P<0.01

- らに改善度の効果判定では改善以上でK群40.7%, R群38.7%, やや改善以上でK群76.9%, R群72.6%で, 両薬剤間では有意差はなかった。
- 臨床所見改善度の効果判定は改善以上でK群35.8%, R群30.8%, やや改善以上でK群64.2%, R群69.2%で両薬剤間で有意差は認められなかった。臨床所見のうち, 改善の良かった項目は尿意残尿感, 尿失禁, 排尿までの時間, 排尿時間, 尿勢一排尿力および尿線中断の改善であった。
 - 全般改善度は, 改善以上でK群41.7%, R群43.4%, やや改善以上ではK群76.9%, R群77.4%で両薬剤間では有意差はなかった。
 - 概括安全度については, 副作用ありはK群0.9%, R群6.8%であり, K群はR群に比べ有意に(U-test $P<0.05$, χ^2 -test $P<0.05$)少なかった。
 - 有用度は有用以上でK群46.3%, R群45.8%, やや有用以上でK群75.0%, R群75.7%で両薬剤群間に有意差はなかった。
 - 主たる副作用は両薬剤群ともに下痢であり, R群は下痢以外にも頭痛, 頻脈, 肝機能障害, 発熱感などが少数例認められた。
また, 臨床検査成績では, R群でGOT, GPT上昇1例, GOT, GPT, γ -GTPの一過性の上昇1例が認められた。

Table 13. 臨床試験成績

全般改善度

| 薬剤 | 判定 | ++ | + | - | × | ×× | ? | 計 | 検 定 | |
|-------|----|-----------|----|------|----|------|----|---|-----|------|
| | | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | やや悪化 | 悪化 | | | 判定不能 |
| KN-7 | | 9 | 36 | 38 | 22 | 2 | 1 | 4 | 112 | N.S. |
| | | 45(41.7%) | | | | | | | | |
| | | 83(76.9%) | | | | | | | | |
| ロバペロン | | 8 | 38 | 36 | 23 | 1 | 0 | 7 | 113 | N.S. |
| | | 46(43.4%) | | | | | | | | |
| | | 82(77.4%) | | | | | | | | |

概括安全度

| 薬剤 | 判定 | - | × | ×× | ××× | ? | 計 | 検 定 |
|-------|----|----------|-------|--------|-------|------|-----|---|
| | | 全く副作用なし | 軽い副作用 | 中等度副作用 | 強い副作用 | 判定不能 | | |
| KN-7 | | 113 | 1 | 0 | 0 | 0 | 114 | $\chi^2=3.950$ $Z=2.337$ $K>R:$ $P<0.05$ |
| | | 1 (0.9%) | | | | | | |
| | | 8 (6.8%) | | | | | | |
| ロバペロン | | 110 | 3 | 5 | 0 | 0 | 118 | $\chi^2=3.950$ $Z=2.337$ $K>R:$ $P<0.05$ |
| | | 8 (6.8%) | | | | | | |
| | | 8 (6.8%) | | | | | | |

有用度

| 薬剤 | 判定 | ++ | + | - | × | ×× | ? | 計 | 検 定 | |
|-------|----|-----------|----|------|-----------|----------|--------|---|-----|------|
| | | 極めて有用 | 有用 | やや有用 | どちらともいえない | やや好ましくない | 好ましくない | | | 判定不能 |
| KN-7 | | 11 | 39 | 31 | 25 | 1 | 1 | 4 | 112 | N.S. |
| | | 50(46.3%) | | | | | | | | |
| | | 81(75.0%) | | | | | | | | |
| ロバペロン | | 12 | 37 | 32 | 24 | 2 | 0 | 6 | 113 | N.S. |
| | | 49(45.8%) | | | | | | | | |
| | | 81(75.7%) | | | | | | | | |

Table 14. 副作用一覧表

| | KN-7 | ロバペロン | 検 定 |
|-------------|----------------|----------------|--------------------------------------|
| 発現例/全症例 (%) | 1 / 114 (0.9%) | 8 / 118 (6.8%) | $\chi^2=3.950$ $R>K:$ $P<0.05$ |
| 頭 痛 | 0 | 1 | N.S. |
| 頻 脈 | 0 | 1 | N.S. |
| 下 痢 | 1 | 3 | N.S. |
| 胃 部 不 快 感 | 0 | 1 | N.S. |
| 吐 気 | 0 | 1 | N.S. |
| 眼 羞 明 感 | 0 | 1 | N.S. |
| 肝 機 能 障 害 | 0 | 2 | N.S. |
| 発 熱 | 0 | 2 | N.S. |
| 発 疹 | 0 | 1 | N.S. |
| 掻 痒 感 | 0 | 1 | N.S. |
| 延 発 現 件 数 | 1 | 14 | |

Table 15. 臨床検査値

(n) Mean±S.E.

| 検査項目 | 薬剤名 | KN-7 | | | | ロバベロン | | | |
|----------|-----------------------------------|------|-----------|-----|-----------|-------|-----------|-----|-----------|
| | | n | 前 | n | 後 | n | 前 | n | 後 |
| 白血球 | ×10 ² /mm ³ | 103 | 64.3±2.61 | 103 | 58.9±2.20 | 110 | 60.6±1.91 | 110 | 56.3±1.69 |
| 赤血球 | ×10 ⁴ /mm ³ | 103 | 406±6.5 | 103 | 412±6.1 | 110 | 404±5.3 | 110 | 401±5.2 |
| ヘモグロビン | g/dℓ | 103 | 12.4±0.19 | 103 | 12.6±0.17 | 109 | 12.3±0.14 | 109 | 12.3±0.13 |
| 血小板 | ×10 ⁴ /mm ³ | 89 | 26.1±1.10 | 89 | 24.4±1.02 | 88 | 25.5±1.17 | 88 | 25.2±1.04 |
| BUN | mg/dℓ | 100 | 14.6±0.90 | 100 | 14.8±0.79 | 105 | 13.9±0.69 | 105 | 13.2±0.50 |
| クレアチニン | mg/dℓ | 96 | 1.0±0.06 | 96 | 1.0±0.05 | 101 | 0.9±0.03 | 101 | 0.9±0.03 |
| GOT | unit | 106 | 32±3.5 | 106 | 28±3.1 | 110 | 32±3.8 | 110 | 29±3.7 |
| GPT | unit | 106 | 32±4.2 | 106 | 28±4.0 | 110 | 33±4.9 | 110 | 26±3.9 |
| ALP | IU | 43 | 144±13.2 | 43 | 142±16.0 | 45 | 144±15.8 | 45 | 141±15.5 |
| γ-GTP | KAU | 58 | 6.9±0.37 | 58 | 6.9±0.39 | 59 | 7.9±0.50 | 59 | 7.7±0.46 |
| γ-GTP | mu/ml | 58 | 29±8.2 | 58 | 36±11.1 | 64 | 38±8.3 | 64 | 31±4.9 |
| 総コレステロール | mg/dℓ | 72 | 182±4.8 | 72 | 179±4.4 | 69 | 169±5.3 | 69 | 172±4.7 |

Table 16. 臨床検査値異常変動症例一覧
(主治医が異常と判断したもの)

| ロバベロン | | | | | |
|-------|---|----|---------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 薬剤番号 | 性 | 年齢 | 検査項目 | 検査値 | コメント |
| 27-4 | 男 | 61 | GOT GPT | 26 → 129 18 → 109 | 他に使用薬剤がないので本剤の影響も考慮する必要がある。 |
| 74-2 | 女 | 45 | GOT GPT γ-GTP | 24→61→24 14→63→29 62→82→91 | 一過性に軽度上昇したが関連性不明。 |

9. 層別解析でみても、一部を除き、全般改善度、概括安全度および有用度とも有意差は認められなかった。しかしながら、両薬剤ともに疾患別では末梢神経疾患、膀胱の性状では弛緩性、時期では12ヵ月以内の症例でとくに改善率が高かった。

以上の成績から KN-7 錠剤は、ロバベロン注射剤に比べ、同等の効果が期待でき、安全性も高い薬剤であるので長期投与あるいは外来患者の治療にも適するものと考えられる。

文 献

- 1) 中新井邦夫・園田孝夫：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (I)。泌尿紀要 18: 501~515, 1972
- 2) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・清水世安・下平正文：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (II)。泌尿紀要 20: 633~644, 1974
- 3) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・下平正文・清水世安：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機

能におよぼす影響についての実験的研究 (III) — 神経因性膀胱についての生理学的および生化学的実験成績一。泌尿紀要 20: 645~664, 1974

- 4) 中新井邦夫：実験的 神経因性膀胱 (脊髄 下位損傷) の排尿機能改善に及ぼす各種薬剤の効果にかんする研究。泌尿紀要 21: 823~831, 1975
- 5) 坪本 哲・西川義雄・山口龍二：子宮頸癌広範全摘術後の末梢性 神経因性膀胱に対する Robaveron の臨床的効果。産婦人科の世界 29: 491~494, 1977
- 6) 兼元 敏隆・山崎 和文・晴山 仁志・服部 広太郎・牟礼 一秀：頸癌術後 回復期の排尿 障害に対する Robaveron の臨床的効果の研究。産婦人科の世界 29: 1075~1079, 1977
- 7) 六条正俊：神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験。泌尿紀要 23: 259~264, 1977
- 8) 赤坂俊幸・沼里 進・浅井 真・久保 隆・大堀 勉：神経因性膀胱に対する前立腺抽出物 Robaveron の使用経験。泌尿紀要 23: 265~269, 1977

Table 17. 層別解析(1)

| 層別項目 | 全般改善度 | | | | 概括安全度 | | 有用度 | | | | | |
|-------|---------|----|------------|------|------------|------|-----------|------|------------|------|------------|------|
| | やや有効以上 | 検定 | 有効以上 | 検定 | 軽度副作用以上 | 検定 | やや有用以上 | 検定 | 有用以上 | 検定 | | |
| 性別 | 男性 | K | 48 (73.8%) | N.S. | 22 (33.8%) | N.S. | 1 (1.4%) | N.S. | 47 (72.3%) | N.S. | 23 (35.4%) | N.S. |
| | 女性 | R | 44 (73.3%) | | 23 (38.3%) | | 4 (6.2%) | | 43 (70.5%) | | 25 (41.0%) | |
| 年齢 | ~29歳 | K | 4 (57.1%) | N.S. | 2 (28.6%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 4 (57.1%) | N.S. | 2 (28.6%) | N.S. |
| | 30~39歳 | R | 7 (77.8%) | | 5 (55.6%) | | 1 (11.1%) | | 7 (77.8%) | | 5 (55.6%) | |
| 入院・外来 | 入院 | K | 13 (81.3%) | N.S. | 9 (56.3%) | N.S. | 1 (6.3%) | N.S. | 13 (81.3%) | N.S. | 10 (62.5%) | N.S. |
| | 外来 | R | 5 (71.4%) | | 2 (28.6%) | | 2 (20.0%) | | 4 (57.1%) | | 1 (14.3%) | |
| 疾患名 | 脳疾患 | K | 9 (75.0%) | N.S. | 6 (50.0%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 9 (75.0%) | N.S. | 6 (50.0%) | N.S. |
| | 脊髄疾患上位 | R | 16 (80.0%) | | 8 (40.0%) | | 4 (19.0%) | | 16 (76.2%) | | 8 (38.1%) | |
| 手術 | 有 | K | 17 (65.4%) | N.S. | 10 (38.5%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 17 (65.4%) | N.S. | 10 (38.5%) | N.S. |
| | 無 | R | 21 (84.0%) | | 13 (52.0%) | | 0 (0.0%) | | 21 (84.0%) | | 15 (60.0%) | |
| 併症 | 有(関連性無) | K | 40 (85.1%) | N.S. | 18 (38.3%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 38 (80.9%) | N.S. | 22 (46.8%) | N.S. |
| | 有(関連性有) | R | 33 (73.3%) | | 18 (40.0%) | | 1 (2.0%) | | 33 (73.3%) | | 20 (44.4%) | |

K: KN-7, R: ロバベロン

- 9) 武田裕寿・平賀聖悟：神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験—とくに脊髄損傷による神経因性膀胱を中心に—。泌尿紀要 23：271~277, 1977
- 10) 鄭 漢彬・河田幸道：神経因性膀胱に対するロバベロンの効果。泌尿紀要 23：279~283, 1977
- 11) 中新井邦夫：神経因性膀胱の排尿機能に対する前立腺抽出物(Robaveron)の効果に関する研究。泌尿紀要 23：285~291, 1977
- 12) 園田孝夫・六条正俊・大堀 勉・久保 隆・沼里進・赤坂俊幸・中野修道・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖悟・宮崎一興・石堂哲郎・増田 聡子・河田幸道・鄭 漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本 哲・中新井邦夫・紺屋博暉・倉智敬一・奥平吉雄・三浦捷一・川村泰弘・近藤 厚・徳永毅・坂口 浩・岩崎昌太郎・三浦清辯・河村信吾(ロバベロン研究会代表：園田孝夫)：神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバベロンの効果についての研究。泌尿紀要 23：293~307, 1977
- 13) 坂口 浩・岩崎昌太郎・近藤 厚・中野信吾：神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験。泌尿紀要 23：309~318, 1977
- 14) 河村信吾・三浦清辯・山辺 徹：子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対する前立腺抽出物の効果について

Table 18. 層別解析(2)

| 層別項目 | 全般改善度 | | | | 概括安全度 | | 有用度 | | | | | |
|--------|----------|------------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------|
| | やや有効以上 | 検定 | 有効以上 | 検定 | 軽度副作用以上 | 検定 | やや有用以上 | 検定 | 有用以上 | 検定 | | |
| 膀胱の性状 | 癒性 | K | 18 (64.3%) | N.S. | 9 (32.1%) | N.S. | 1 (3.6%) | N.S. | 18 (64.3%) | N.S. | 9 (32.1%) | N.S. |
| | | R | 10 (66.7%) | | 6 (40.0%) | | 0 (0.0%) | | 11 (73.3%) | | 6 (40.0%) | |
| | 正常 | K | 11 (100.0%) | N.S. | 6 (54.5%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 10 (90.9%) | N.S. | 8 (72.7%) | N.S. |
| | | R | 8 (66.7%) | | 6 (50.0%) | | 2 (13.3%) | | 8 (61.5%) | | 6 (46.2%) | |
| | 弛緩性 | K | 49 (79.0%) | N.S. | 30 (48.4%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 48 (77.4%) | N.S. | 33 (53.2%) | N.S. |
| | | R | 59 (80.8%) | | 32 (43.8%) | | 5 (6.2%) | | 59 (80.8%) | | 35 (47.9%) | |
| その他 | K | 5 (71.4%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 5 (71.4%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | |
| | R | 5 (83.3%) | | 2 (33.3%) | | 1 (16.7%) | | 3 (50.0%) | | 2 (33.3%) | | |
| 投与前残尿量 | ~49ml | K | 8 (100.0%) | N.S. | 3 (37.5%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 8 (100.0%) | N.S. | 4 (50.0%) | N.S. |
| | | R | 4 (57.1%) | | 1 (14.3%) | | 0 (0.0%) | | 4 (57.1%) | | 2 (28.6%) | |
| | 50~200ml | K | 43 (74.1%) | N.S. | 23 (39.7%) | N.S. | 1 (1.7%) | N.S. | 42 (72.4%) | N.S. | 25 (43.1%) | N.S. |
| | | R | 42 (79.2%) | | 22 (41.5%) | | 5 (8.6%) | | 42 (79.2%) | | 22 (41.5%) | |
| | 201ml~ | K | 27 (77.1%) | N.S. | 17 (48.6%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 26 (74.3%) | N.S. | 18 (51.4%) | N.S. |
| | | R | 29 (85.3%) | | 18 (52.9%) | | 2 (5.4%) | | 28 (80.0%) | | 20 (57.1%) | |
| 不明 | K | 5 (71.4%) | N.S. | 2 (28.6%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 5 (71.4%) | N.S. | 3 (42.9%) | N.S. | |
| | R | 7 (58.3%) | | 5 (41.7%) | | 1 (7.1%) | | 7 (58.3%) | | 5 (41.7%) | | |
| 時期 | ≤1ヶ月 | K | 13 (86.7%) | N.S. | 10 (66.7%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 13 (86.7%) | N.S. | 10 (66.7%) | N.S. |
| | | R | 16 (88.9%) | | 10 (55.6%) | | 3 (15.0%) | | 16 (88.9%) | | 11 (61.1%) | |
| | 1~≤12ヶ月 | K | 37 (78.7%) | N.S. | 20 (42.6%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 36 (76.6%) | N.S. | 23 (48.9%) | N.S. |
| | | R | 42 (84.0%) | | 24 (48.0%) | | 3 (5.4%) | | 40 (78.4%) | | 27 (52.9%) | |
| | 12~≤24ヶ月 | K | 14 (93.3%) | N.S. | 8 (53.3%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 14 (93.3%) | N.S. | 9 (60.0%) | N.S. |
| | | R | 7 (58.3%) | | 3 (25.0%) | | 2 (16.7%) | | 7 (58.3%) | | 3 (25.0%) | |
| 24ヶ月~ | K | 15 (62.5%) | N.S. | 5 (20.8%) | N.S. | 1 (4.2%) | N.S. | 14 (58.3%) | N.S. | 5 (20.8%) | N.S. | |
| | R | 15 (68.2%) | | 8 (36.4%) | | 0 (0.0%) | | 16 (72.7%) | | 7 (31.8%) | | |
| 不明 | K | 4 (57.1%) | N.S. | 2 (28.6%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 4 (57.1%) | N.S. | 3 (42.9%) | N.S. | |
| | R | 2 (50.0%) | | 1 (25.0%) | | 0 (0.0%) | | 2 (50.0%) | | 1 (25.0%) | | |
| 併用薬 | 有 | K | 41 (71.9%) | N.S. | 19 (33.3%) | N.S. | 0 (0.0%) | N.S. | 39 (68.4%) | N.S. | 20 (35.1%) | N.S. |
| | | R | 45 (80.4%) | | 25 (44.6%) | | 5 (7.9%) | | 46 (82.1%) | | 27 (48.2%) | |
| | 無 | K | 42 (82.4%) | N.S. | 26 (51.0%) | N.S. | 1 (1.8%) | N.S. | 42 (82.4%) | N.S. | 30 (58.8%) | N.S. |
| | | R | 37 (74.0%) | | 21 (42.0%) | | 3 (5.9%) | | 35 (68.6%) | | 22 (43.1%) | |

K: KN-7, R: ロバペロン

て。泌尿紀要 23: 319~326, 1977

- 15) 園田孝夫・六条正俊・兼元敏隆・後藤史郎・大堀勉・久保隆・大日向充・瀬尾喜久雄・中野修道・吉崎宏・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖悟・宮崎一興・石堂哲郎・河田幸道・鄭漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本哲・中新井邦夫・小沢満・江崎洋二郎・中川清秀・紺屋博暉・平山多秋・佐藤秀生・近藤厚・坂口浩・岩崎昌太郎・三浦清樹・河村信吾・内藤周幸・麻生芳郎(ロバペロン研究会代表: 園田孝夫): 神経因性膀胱に対するロバペロンの治療効果—標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボ—との二重盲検法による比較—。泌尿紀要 24: 109~128, 1978

- 16) 勝見哲郎・長野賢一・田辺栄司・萩中隆博・村山和夫・北川清隆・黒田恭一・高野学・川口光平・神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験。泌尿紀要 25: 389~393, 1979
- 17) 中野修道・伊勢和久: 脊損膀胱における排尿困難の検討(第3報) 脊損膀胱に対するロバペロンの影響。日本災害医学会会誌 26: 935~943, 1979
- 18) 美川郁夫・平野章治・中島俊一: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用成績について。泌尿紀要 26: 497~503, 1980
- 19) 宮川征男・後藤甫: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験—脳膀胱症例における検討(第1報)—。泌尿紀要 26: 639~641, 1980

- 20) 高木隆治・上原 徹：神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 西日泌尿 42：165～173, 1980
- 21) 遠藤博志：ロバペロンの排尿機能に及ぼす影響. 西日泌尿 42：1113～1118, 1980
- 22) 香川 征・野田益弘：脳膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14：340～344, 1980
- 23) 仁藤 博・多胡紀一郎・押 正也・目黒純一：糖尿病に起因する神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14：2653～2654, 1980
- 24) 柿崎正栄・奥口文宣・後藤由夫：糖尿病性神経因性膀胱に対するロバペロンの投与効果. 基礎と臨床 14：3585～3588, 1980
- 25) 上間健造・小川 功：低緊張性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14：4021～4024, 1980
- 26) 津田鴻太郎 向精神薬投与時の排尿障害に対するロバペロンの効果. 基礎と臨床 15：2191～2195, 1981
- 27) 栗崎博司・岩田 誠：神経内科領域におけるロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 15：2663～2666, 1981
- 28) 遠藤博志・園田孝夫・小柳知彦・丸 彰夫・黒田一秀・高村孝夫・稲田文衛・六條正俊・大堀 勉・久保 隆・高田 耕・鈴木 安・中野修道・武田裕寿・安藤正夫・佐藤昭太郎・高木隆治・上原徹・安藤 徹・黒田恭一・勝見哲郎・村山和夫・津川龍三・山川義憲・近藤厚生・小谷俊一・河田幸道・鄭 漢彬・説田 修・酒井俊助・中新井邦夫・山田 薫・斉藤 泰・岩崎昌太郎・由良守司・丸田耕一：神経因性膀胱に対するロバペロン錠(KN-7)の効果に関する研究. 泌尿紀要 30：135～144, 1984
- 29) 高木隆治・上原 徹・安藤 徹：排尿障害患者に対する KN-7 錠投与の経験. 西日泌尿 43：837～844, 1981

(1983年12月6日迅速掲載受付)