

# 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の前立腺肥大症 治療薬としての臨床的有用性の検討

— 性機能への影響を中心として —

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本悦明\*, 塚本泰司\*\*, 佐藤嘉一\*\*

釧路赤十字病院泌尿器科 (部長: 青木正治)

青木 正治

旭川赤十字病院泌尿器科 (部長: 梅原次男)

梅原 次男

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 久保 隆教授)

久保 隆, 青木 光, 松坂 純一

筑波大学臨床医学系泌尿器科学教室

(主任: 小磯謙吉教授)

小磯 謙吉, 赤座 英之\*\*, 武島 仁

県西総合病院泌尿器科 (医長: 近藤福次)

近藤 福次

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島崎 淳, 秋元 晋

東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 阿曾佳郎名誉教授)

阿曾佳郎, 本間之夫\*\*, 佐々木幸弘

日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岡田清己教授)

岡田 清己, 野垣 譲二

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田英機教授)

吉田 英機, 斉藤 豊彦, 渡辺 政信

東邦大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 白井将文教授)

白井 将文, 石井 延久\*\*

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室

(主任: 長田尚夫教授)

長田 尚夫, 矢島 通孝, 馬場 克幸

皆川 信彦

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修, 荒井 陽一

関西医科大学泌尿器科学教室 (主任: 小松洋輔教授)

小松 洋輔, 松田 公志\*\*, 三上 修

関西医科大学附属香里病院泌尿器科 (部長: 大原 孝)

大原 孝

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岩動孝一郎教授)

岩動孝一郎, 長谷川史明

倉敷成人病センター泌尿器科 (副院長: 荒木 徹)

荒木 徹\*\*, 藤本 博志

高松赤十字病院泌尿器科 (部長: 湯浅 誠)

湯浅 誠, 川西 泰夫\*\*

九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊澤浄一教授)

熊澤 浄一, 山下 博志, 高橋 康一

原三信病院泌尿器科 (理事長: 原 三信)

原 三信, 山口 秋人, 武井実根雄

浜松医科大学薬理学教室 (主任: 中島光好教授)

中島 光好\*\*\*

\* 治験総括医師, \*\* 委員, \*\*\* コントローラー

## STUDY OF CLINICAL USEFULNESS OF AN ANTIANDROGEN, TZP-4238, AS A DRUG FOR TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

—ITS INFLUENCE ON SEXUAL FUNCTION—

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto  
and Yoshikazu Sato

From the Department of Urology, Sapporo  
Medical College

Masaharu Aoki

From the Department of Urology, Kushiro Red  
Cross Hospital

Tsugio Umehara

*From the Department of Urology, Asahikawa Red  
Cross Hospital*

Takashi Kubo, Hikaru Aoki and  
Junichi Matsuzaka

*From the Department of Urology, Iwate  
Medical College*

Kenkichi Koiso, Hideyuki Akaza  
and Hitoshi Takeshima

*From the Department of Urology, Tsukuba University  
School of Medicine*

Fukuji Kondo

*From the Department of Urology, Kensei Sogo Hospital*

Jun Shimazaki and Susumu Akimoto

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

Yoshio Aso, Yukio Honma  
and Yukihiro Sasaki

*From the Department of Urology, Tokyo University  
School of Medicine*

Kiyoki Okada and Joji Nogaki

*From the Department of Urology, Nihon University  
School of Medicine*

Hideki Yoshida, Toyohiko Saito  
and Masanobu Watanabe

*From the Department of Urology, Showa University  
School of Medicine*

Masafumi Shirai and Nobuhisa Ishii

*From the Department of Urology, Toho University  
School of Medicine*

Takao Osada, Michitaka Yajima,  
Katsuyuki Baba and Nobuhiko Minagawa

*From the Department of Urology, St. Marianna  
University School of Medicine*

Osamu Yoshida and Yoichi Arai

*From the Department of Urology, Kyoto  
University School of Medicine*

Yosuke Komatsu, Tadashi Matsuda  
and Osamu Mikami

*From the Department of Urology, Kansai  
Medical University*

Takashi Ohara

*From the Department of Urology, Kori Hospital,  
Kansai Medical University*

Koichiro Isurugi and Fumiaki Hasegawa

*From the Department of Urology, Osaka  
Medical College*

Tohru Araki and Hiroshi Fujimoto

*From the Department of Urology, Center of  
Adult Disease, Kurashiki*

Makoto Yuasa and Yasuo Kawanishi

*From the Department of Urology, Takamatsu  
Red Cross Hospital*

Joichi Kumazawa, Hiroshi Yamashita  
and Koichi Takahashi

*From the Department of Urology, Kyushu University,  
Faculty of Medicine*

Sanshin Hara, Akito Yamaguchi  
and Mineo Takei

*From the Department of Urology, Hara  
Sanshin Hospital*

Mitsuyoshi Nakashima

*From the Department of Pharmacology, Hamamatsu  
University School of Medicine*

Using chlormadinone acetate (CMA) as the control drug, a double-blind study was carried out to examine not only the effects of  $17\alpha$ -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4,6-pregnadiene-3,20-dione (TZP-4238;) on subjective urinary symptoms but also, especially, that on the sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH).

The clinical efficacy rate in relation to the subjective urinary symptoms was about the same in the two treatment groups; 45.9% in the TZP-4238 group and 50.0% in the CMA group. However, the incidence of adverse effects on the sexual function showed a marked difference between the two groups. The TZP-4238 group revealed a lower suppressive effect on the function than the CMA group (45.1% vs. 71.4%). In relation to their causation of other adverse effects, there were no differences between the two drugs.

Accordingly, in consideration of the facts that TZP-4238 with less influence on the sexual function affords a superior quality of life to elderly patients, while achieving effective treatment by means of a convenient single daily administration, TZP-4238 was surmised to be a more useful drug than CMA as an antiandrogen for the treatment of BPH.

(Acta Urol. Jpn. 40: 745-759, 1994)

**Key words:** TZP-4238, Steroidal antiandrogen, Urinary symptoms, Sexual function, Benign prostatic hypertrophy

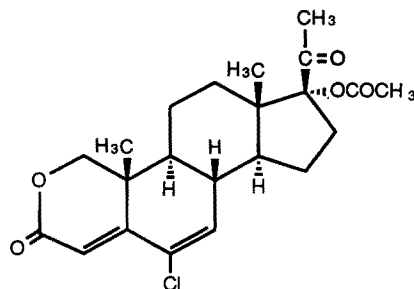
## 緒 言

近年, 急速な高齢化社会に伴い前立腺肥大症の症例数が増加している。前立腺肥大症は男子高齢者において排尿障害をきたす原因として最も頻度が高く, 本邦前立腺研究財団<sup>1)</sup>の報告によれば集団検診 48,361 例中要治療の前立腺肥大症の頻度は 50 歳後半 7.3%, 60 歳前半 7.6%, 60 歳後半 8.7%, 70 歳前半, 後半 10.5%, 80 歳以上 13.4% とかなり高率にみられている。しかも剖検例での病理組織学的検討によれば本邦および欧米とも 50 歳代では約 40% に, 60 歳代では 65~70% に, 70 歳代では 70~80% に肥大所見がみられたと報告があり, 高齢男子の臨床上的大きな問題点といえる<sup>2,3)</sup>。

その前立腺肥大症における排尿障害の原因は肥大結節による尿路閉塞(機能的あるいは器質的)によるものであり, 尿道内圧の 50% は肥大した腺腫による器質的な原因により生ずるとされている<sup>4)</sup>。その前立腺肥大症の器質的閉塞の解除を目的とした治療としては外科的療法と保存的療法とがある。外科的療法は排尿障害の程度や患者の年齢などの問題から必ずしもすべての症例に適応にはならず, 臨床的には保存的療法もかなり賞用されるようになりつつある。そのためその腺腫の縮小を目的とした抗アンドロゲン剤の開発はかなり積極的に行われ, 多種の薬剤の検討が進んでいる。その中で, ステロイド性の抗アンドロゲン剤は前立腺縮小度はそれなりの優れた効果はあるものの視床下部や下垂体抑制により性機能低下が少なからず発生するという報告<sup>5-7)</sup>があり, 排尿状態が改善しても性機能低下を起こすことになれば臨床上的大きな問題点となる。特に, 高齢者の quality of life に対する注目が高まっている現在, 性機能に関する副作用を可能なかぎり軽減することが望まれる。そのような観点から, 前立腺肥大症の治療を目的に抗アンドロゲン剤を投与する場合その薬剤の性機能への影響を十分検討しなければならない。

最近, 帝国臓器製薬(株)により Fig 1 のような構造式を有する TZP-4238 が開発された。この新しい合成ステロイド剤は, 基礎的研究から強力な抗アンドロゲン作用を有することが確認されており<sup>8,9)</sup>, しかも臨床的に前立腺肥大症の治療薬として有効であることも証明されている<sup>10)</sup>。

そこでこの前立腺肥大症治療薬としての意義を検討



17  $\alpha$ -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4,6-pregnadiene-3,20-dione

Fig. 1. TZP-4238 の化学構造式

するため TZP-4238 の自覚的排尿障害に対する効果とともにどの程度性機能に対する影響を持つかの検討を試みた。比較対照として酢酸クロルマジノン (chlormadinone acetate, CMA: プロスタール®) を用い, 二重盲検比較試験により検討したところ, 興味ある所見をえたので報告する。

## 対 象

本試験は 1992 年 7 月から 1993 年 7 月までの 13 カ月間に全国 20 施設で, 各施設の治験審査委員会の承認をえて実施した。対象は各施設を受診した排尿障害のある 80 歳以下の前立腺肥大症患者で, 以下の 2 つの基準を満たす症例とした。

1) 性機能への影響の検討に重点をおくため, 投与前のエレクトメータによる夜間睡眠時陰茎周最大増加値 (nocturnal penile tumescence: NPT) を 3 回測定し, そのうちの 1 回でも実測値が 10 mm 以上増加した症例。

2) 性機能自己評価のための健康調査表の記入が可能で治療参加に同意した症例。

## 方 法

### 1. 治験薬剤

治験薬剤は酢酸オサテロン (TZP-4238, 以下 TZP 群とする), 酢酸クロルマジノン (以下 CMA 群とする) の 2 種類である。両剤は外観が異なるため Fig. 2 のようなダブルダミー法を用い, コントローラーが薬

|         | 朝 食 後 | 夕 食 後 |
|---------|-------|-------|
| T Z P 群 | ● △   | ○ △   |
| C M A 群 | ○ ▲   | ○ ▲   |

● : T Z P - 4 2 3 8 錠  
 ▲ : 酢酸クロルマジノン錠  
 ○ : T Z P - 4 2 3 8 プラセボ錠  
 △ : 酢酸クロルマジノン プラセボ錠

Fig. 2. 薬剤の包装 (ダブルダミー法)

剤の識別不能性について確認した上で上記2種類の薬剤を1組4例で無作為に割り付けた。したがって、TZP 群では酢酸オサテロンを1回 1.25 mg, 1日1回, 14週間(残り1回はプラセボ投与), CMA 群では酢酸クロルマジノンを1回 25 mg, 1日2回, 14週間を投与した。

## 2. 併用療法

性機能および排尿障害に対する効果に影響を与えるとは判断される各種薬剤の併用は禁止した。

## 3. 観察項目および観察時期

### 1) 性機能

#### A) 性機能の影響についての問診

性機能に関する14項目からなる質問<sup>11)</sup>に対する回答を患者自身に記入してもらい、それを参考にして「性欲」、「勃起」、「射精」、「快感」の各項目につき問診を行い、4段階(非常に良い・良い・やや良い・悪い)で判定した。判定は投与前、投与後4, 8, 12週に主治医が行った。

#### B) 他覚所見

NPT 測定はエレクトロメータを用いて行い、測定時期の1週間のうちに3回実施した。3回計測のうちの最大値をデータとして用いた(測定は患者自身に行わせた)。測定は投与前、投与後5, 9, 13週に実施した。なお、LH, FSH, プロラクチン, エストラジオール, テストステロンについて血清値を投与前、投与後4, 8, 12週に測定した。測定は(株)エスアールエルで実施した。

### 2) 排尿機能

#### A) 自覚症状

排尿に関する自覚症状を評価するため、26項目からなる質問<sup>12)</sup>に関する回答を患者に記入してもらい、それを参考にして「夜間排尿回数」、「排尿時間の延長」、

「排尿開始の遅れ」、「尿線の勢いの低下」につき4段階(高度・中等度・軽度・なし)で主治医が判定した。判定は投与前、投与後4, 8, 12週に実施した。

#### B) 他覚所見

直腸診, 残尿量(可能なかぎり), 尿流量率測定(可能なかぎり)を投与前後で実施した。

#### 3) 臨床検査, 副作用調査

一般生化学検査および乳房変化(着色, 硬結, 疼痛)などを治療の経過でチェックした。

#### 4) 評価方法

A) 自覚的および他覚的(NPT 所見)な性的機能に対する影響, B) 自覚的排尿障害の有効性, C) 安全性およびB)とC)をもとにD)有用性について検討した。

#### 5) 症例の取扱い

本試験の取決めに違反している症例については、開鍵前に委員会で協議の上、その採否を決定した。

## 4. 解析方法

各種データの比較評価解析は1標本 Wilcoxon 検定, Mann-Whitney のU検定および Fisher の直接確率計算法等を用いて行った。なお、有意水準は両側5%とした。

## 結 果

### 1. 検討対象症例

検討対象は Fig. 3 に示す111例で、NPT 前値が欠測の3例、NPT 前値が10 mm に満たない3例および前立腺癌を合併した1例の計7例を不適格例とし、副作用未発現で服薬4週未満の脱落例7例を合わせた計14例を全項目不採用例とした。

以上の全項目不採用例を除く97例(TZP 群53例, CMA 群44例)が解析対象となった。各評価対象症例数は性機能に対する影響については93例(TZP 群51例, CMA 群42例)、自覚的排尿障害に対する有効性については69例(TZP 群37例, CMA 群32例)、安全性については97例(TZP 群53例, CMA 群44例)、有用性については72例(TZP 群38例, CMA 群34例)であった。

### 2. 検討対象の背景

検討対象の背景を Table 1 に示した。既往歴については本試験開始にあたり特に影響を与える既往歴はなく、「排尿開始の遅れ」については「高度」、「中等度」で、「快感」については「悪い」の症例数において分布に偏りが見られたが、全体として特に問題となるものはなかった。偏りを考慮した解析も併せて行ったが、結果は同じであった。なお、背景因子のうち、

Table 1. 検討対象の背景

| 背景因子          |                                        | 投与群           | TZP 群         | CMA 群          | 計        | χ <sup>2</sup> 検定 |
|---------------|----------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------|-------------------|
| 解析対象例数        |                                        |               | 53            | 44             | 97       |                   |
| 年             | 齢                                      | 49歳以下         | 3             | 1              | 4        | p=0.731           |
|               |                                        | 50歳～59歳       | 10            | 11             | 21       |                   |
|               |                                        | 60歳～69歳       | 27            | 21             | 48       |                   |
|               |                                        | 70歳～79歳       | 12            | 11             | 23       |                   |
|               |                                        | 80歳以上         | 1             | 0              | 1        |                   |
| Mean±S.D. (n) |                                        |               | 63.9±8.3 (53) | 64.2±7.3 (44)  |          |                   |
| 現病歴           | 3カ月未満<br>3カ月～1年<br>1年以上                | 8<br>14<br>31 | 12<br>7<br>25 | 20<br>21<br>56 | p=0.227  |                   |
| 既往歴           | 無有<br>有                                | 37<br>16      | 21<br>23      | 58<br>39       | p=0.045* |                   |
| 合併症           | 無有<br>有                                | 41<br>12      | 36<br>8       | 77<br>20       | p=0.773  |                   |
| 前治療薬          | 無有<br>有                                | 34<br>19      | 25<br>19      | 59<br>38       | p=0.598  |                   |
| 併用薬           | 無有<br>有                                | 41<br>12      | 35<br>9       | 76<br>21       | p=0.990  |                   |
| 配偶者またはパートナーは  | 無有<br>有                                | 0<br>53       | 1<br>43       | 1<br>96        | p=0.925  |                   |
| 性交渉           | 無有<br>有                                | 10<br>43      | 10<br>34      | 20<br>77       | p=0.829  |                   |
| 性機能           | 性欲                                     | 非常に良い         | 4             | 5              | 9        | p=0.816           |
|               |                                        | 良い            | 26            | 22             | 48       |                   |
|               |                                        | やや良い          | 18            | 15             | 33       |                   |
|               |                                        | やや悪い          | 4             | 2              | 6        |                   |
|               |                                        | 不明            | 1             | 0              | 1        |                   |
| 勃起機能          | 勃起                                     | 非常に良い         | 6             | 5              | 11       | p=0.470           |
|               |                                        | 良い            | 20            | 23             | 43       |                   |
|               |                                        | やや良い          | 20            | 14             | 34       |                   |
|               |                                        | やや悪い          | 6             | 2              | 8        |                   |
|               |                                        | 不明            | 1             | 0              | 1        |                   |
| 射精機能          | 射精                                     | 非常に良い         | 6             | 10             | 16       | p=0.450           |
|               |                                        | 良い            | 22            | 18             | 40       |                   |
|               |                                        | やや良い          | 13            | 11             | 24       |                   |
|               |                                        | やや悪い          | 9             | 4              | 13       |                   |
|               |                                        | 不明            | 3             | 1              | 4        |                   |
| 快感            | 快感                                     | 非常に良い         | 3             | 7              | 10       | p=0.088†          |
|               |                                        | 良い            | 20            | 22             | 42       |                   |
|               |                                        | やや良い          | 16            | 11             | 27       |                   |
|               |                                        | やや悪い          | 13            | 3              | 16       |                   |
|               |                                        | 不明            | 1             | 1              | 2        |                   |
| 性機能合計スコア      | スコア                                    | 0～3           | 7             | 7              | 14       | p=0.316           |
|               |                                        | 4～6           | 20            | 24             | 44       |                   |
|               |                                        | 7～9           | 16            | 10             | 26       |                   |
|               |                                        | 10～12         | 7             | 2              | 9        |                   |
|               |                                        | 不明            | 3             | 1              | 4        |                   |
| NPT値          | 20mm未満<br>20～30mm<br>30～40mm<br>40mm以上 | 20            | 16            | 36             | p=0.630  |                   |
|               |                                        | 23            | 15            | 38             |          |                   |
|               |                                        | 5             | 7             | 12             |          |                   |
|               |                                        | 5             | 6             | 11             |          |                   |
|               |                                        |               |               |                |          |                   |
| 排尿回数          | 夜間排尿回数                                 | 高             | 4             | 9              | 13       | p=0.192           |
|               |                                        | 中             | 18            | 13             | 31       |                   |
|               |                                        | 等             | 21            | 18             | 39       |                   |
|               |                                        | 軽             | 10            | 4              | 14       |                   |
|               |                                        | 度             |               |                |          |                   |
| 尿             | 排尿開始の遅れ                                | 高             | 1             | 7              | 8        | p=0.023*          |
|               |                                        | 中             | 25            | 10             | 35       |                   |
|               |                                        | 等             | 22            | 20             | 42       |                   |
|               |                                        | 軽             | 5             | 6              | 11       |                   |
|               |                                        | 度             | 0             | 1              | 1        |                   |
| 症             | 排尿時間の延長                                | 高             | 6             | 6              | 12       | p=0.691           |
|               |                                        | 中             | 24            | 17             | 41       |                   |
|               |                                        | 等             | 21            | 17             | 38       |                   |
|               |                                        | 軽             | 2             | 4              | 6        |                   |
|               |                                        | 度             |               |                |          |                   |
| 尿線の状態         | 尿線の勢いの低下                               | 高             | 8             | 7              | 15       | p=0.742           |
|               |                                        | 中             | 32            | 22             | 54       |                   |
|               |                                        | 等             | 12            | 14             | 26       |                   |
|               |                                        | 軽             | 1             | 1              | 2        |                   |
|               |                                        | 度             |               |                |          |                   |
| 排尿症状合計スコア     | スコア                                    | 0～3           | 3             | 5              | 8        | p=0.563           |
|               |                                        | 4～6           | 26            | 18             | 44       |                   |
|               |                                        | 7～9           | 20            | 15             | 35       |                   |
|               |                                        | 10～12         | 4             | 5              | 9        |                   |
|               |                                        | 不明            | 0             | 1              | 1        |                   |

†: p&lt;0.1 \* : p&lt;0.05 \*\* : p&lt;0.01 \*\*\* : p&lt;0.001

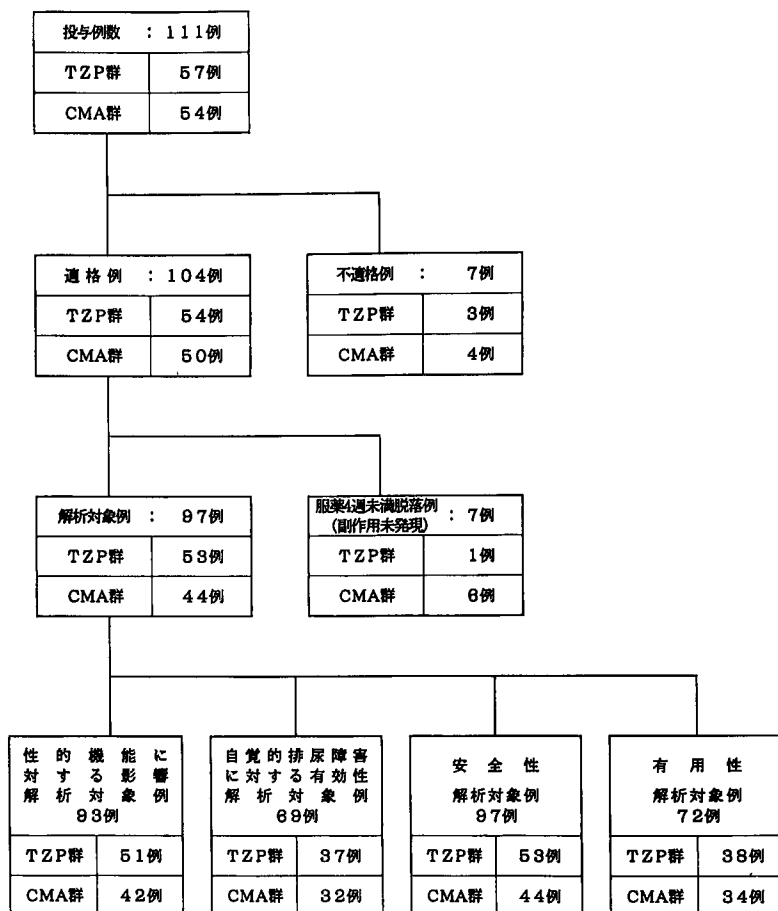


Fig. 3. 検討対象症例

性機能合計スコア、排尿症状合計スコアに関しては後述する。

### 3. 性機能に対する治療の影響

#### 1) 性機能の自覚的变化 (問診調査所見)

4段階にて判定した投与前と投与終了時の症状をそれぞれ「非常に良い」: 0, 「良い」: 1, 「やや良い」: 2, 「悪い」: 3と点数化し, その前後差 (「投与前点数」-「投与後点数」) を Table 2 に示した。

各項目における低下率 (前後差が「-1」から「-3」の割合) は TZP 群, CMA 群のそれぞれにつき「性欲」では 38.0%, 61.9%, 「勃起」では 36.0%, 56.1%, 「射精」では 34.0%, 51.2%, 「快感」では 20.8%, 52.5%であった。「勃起」, 「快感」では TZP 群は CMA 群に比し有意に影響が少なく ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), 「性欲」, 「射精」においては影響が少ない傾向が認められた。

また, 表には示していないが, これら4項目の点数

を合計したスコアで投与前後の比較を行った場合各群とも性機能の有意な低下を示したが (1標本 Wilcoxon 検定:  $p < 0.001$ ), 投与前後差 (「投与前スコア」-「投与後スコア」) の群間比較では TZP 群は CMA 群に比し有意に影響が少なかった (U検定:  $p < 0.05$ )。

#### 2) NPT の投与前後の変化

各症例の NPT 値の推移を Fig. 4 に示した。各群ごとにこの値の平均値 (± S. D.) を示したものが Fig. 5 である。各群とも投与前に比し服薬開始5週目より有意に NPT 値が低下していた (1標本 Wilcoxon 検定:  $p < 0.01 \sim p < 0.001$ )。しかし, 投与後の5, 9, 13週では両群間に有意差は認められなかった (U検定)。

投与前値と投与終了時の NPT 値の前後差 (「投与後 NPT」-「投与前 NPT」) を 5mm ごとにカテゴリー化したものが Table 3 である。TZP 群は

Table 2. 性機能への影響—問診による検討 (投与前後の差)

| 項 目                 | 性 欲       |           |                       | 勃 起       |           |                  |
|---------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|------------------|
|                     | TZP 群     | CMA 群     | U 検定                  | TZP 群     | CMA 群     | U 検定             |
| 投与前後差 <sup>1)</sup> |           |           |                       |           |           |                  |
| 1 - 改善              | 1 ( 2.0)  | 1 ( 2.4)  |                       | 2 ( 4.0)  | 1 ( 2.4)  |                  |
| 0 - 不変              | 30 (60.0) | 15 (35.7) | $z = -1.829$          | 30 (60.0) | 17 (41.5) | $z = -2.012$     |
| -1                  | 11 (22.0) | 18 (42.9) |                       | 14 (28.0) | 15 (36.6) |                  |
| -2 } 低下             | 6 (12.0)  | 6 (14.3)  | $p = 0.068^{\dagger}$ | 3 ( 6.0)  | 8 (19.5)  | $p = 0.044^{*}$  |
| -3 } 2 ( 4.0)       | 2 ( 4.0)  | 2 ( 4.8)  |                       | 1 ( 2.0)  | 0 ( 0 )   |                  |
| 不 明                 | 1         | 0         |                       | 1         | 1         |                  |
| 合 計                 | 51        | 42        |                       | 51        | 42        |                  |
| 項 目                 | 射 精       |           |                       | 快 感       |           |                  |
|                     | TZP 群     | CMA 群     | U 検定                  | TZP 群     | CMA 群     | U 検定             |
| 投与前後差 <sup>1)</sup> |           |           |                       |           |           |                  |
| 1 - 改善              | 1 ( 2.1)  | 3 ( 7.3)  |                       | 2 ( 4.2)  | 2 ( 5.0)  |                  |
| 0 - 不変              | 30 (63.8) | 17 (41.5) | $z = -1.738$          | 36 (75.0) | 17 (42.5) | $z = -3.057$     |
| -1                  | 14 (29.8) | 11 (26.8) |                       | 9 (18.8)  | 12 (30.0) |                  |
| -2 } 低下             | 2 ( 4.3)  | 9 (22.0)  | $p = 0.082^{\dagger}$ | 1 ( 2.1)  | 8 (20.0)  | $p = 0.002^{**}$ |
| -3 } 0 ( 0 )        | 0 ( 0 )   | 1 ( 2.4)  |                       | 0 ( 0 )   | 1 ( 2.5)  |                  |
| 不 明                 | 4         | 1         |                       | 3         | 2         |                  |
| 合 計                 | 51        | 42        |                       | 51        | 42        |                  |

1) 非常に良い: 0, 良い: 1 やや良い: 2, 悪い: 3 と点数化し「投与前点数」-「投与後点数」として表した。

( ) : 構成比, 構成比および検定では「不明」を除いた。

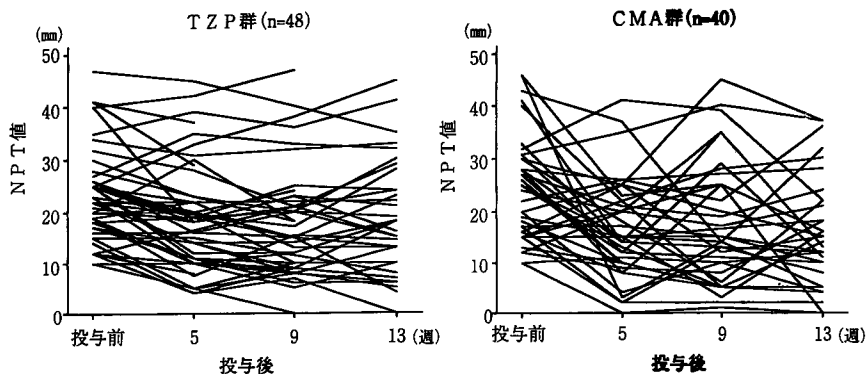


Fig. 4. NPT 値の推移 (全症例)

CMA 群に比し減少が少ない傾向 ( $p=0.053$ ) が認められた。

Table 4 に NPT 値の投与前値に対する投与後の変化の割合 [(投与後値-投与前値)/投与前値×100%] を示した。負の変化率を示したものが TZP 群 68.8%, CMA 群 75.0% と TZP 群はやや少なかったが、両群間において有意差は認められなかった。

### 3) 性的機能に対する影響の評価

以上の結果を考慮し、主治医が性機能への影響を判定したものをまとめると Table 5 の如くになった。薬剤の性機能への影響がないと判定された「影響なし」の割合はそれぞれ TZP 群 54.9%, CMA 群 28.6

%であり、TZP 群は CMA 群に比し有意に影響が少なかった (U検定:  $p<0.01$ , Fisher の直接確率計算法:  $p<0.05$ )

### 4) 血中ホルモン値の推移

LH, FSH, プロラクチン, エストラジオール, テストステロンの推移を Fig. 6 に示した。LH, FSH, エストラジオールは各群ともに 4 週後から有意に低下し、プロラクチンは有意に上昇した (1 標本 Wilcoxon 検定, LH:  $p<0.001$ , FSH:  $p<0.001$ , エストラジオール:  $p<0.05 \sim p<0.001$ , プロラクチン:  $p<0.001$ )。両群間では LH の 4 週時に有意差が (U検定:  $p<0.01$ ), プロラクチンおよびエストラジオール

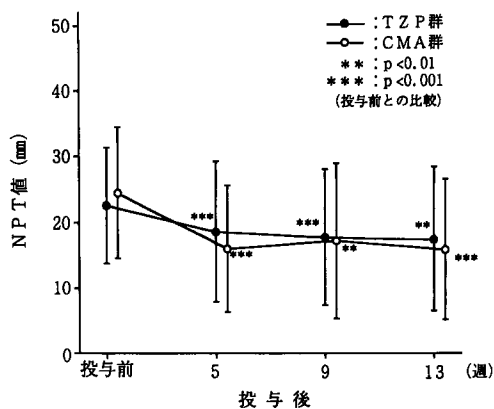


Fig. 5. NPT 値の推移

|       | (週)  | 投与前  | 5    | 9    | 13   |
|-------|------|------|------|------|------|
| TZP 群 | Mean | 22.6 | 18.6 | 17.8 | 17.5 |
|       | S.D. | 8.9  | 10.7 | 10.4 | 11.0 |
|       | n    | 51   | 43   | 41   | 37   |
| CMA 群 | Mean | 24.5 | 16.1 | 17.2 | 15.9 |
|       | S.D. | 9.9  | 9.6  | 11.8 | 10.6 |
|       | n    | 42   | 38   | 34   | 32   |

Table 3. NPT 値の投与前と投与後の差

| 前後差 (mm) <sup>1)</sup> | TZP 群     | CMA 群     | U 検定                |
|------------------------|-----------|-----------|---------------------|
| 0以上                    | 15 (31.3) | 10 (25.0) | z=1.933<br>p=0.053† |
| -5~-0                  | 12 (25.0) | 6 (15.0)  |                     |
| -10~-5                 | 10 (20.8) | 7 (17.5)  |                     |
| -15~-10                | 9 (18.8)  | 6 (15.0)  |                     |
| -20~-15                | 0 (0)     | 8 (20.0)  |                     |
| -25~-20                | 2 (4.2)   | 0 (0)     |                     |
| -25未満                  | 0 (0)     | 3 (7.5)   |                     |
| 合 計                    | 48        | 40        |                     |

1) 「投与後 NPT 値」-「投与前 NPT 値」( ) : 構成比%

Table 4. NPT 値の投与後の変化の割合

| 変化率 (%) <sup>1)</sup> | TZP 群     | CMA 群     | U 検定               |
|-----------------------|-----------|-----------|--------------------|
| +20以上                 | 5 (10.4)  | 7 (17.5)  | z=1.603<br>p=0.109 |
| 0~+20                 | 10 (20.8) | 3 (7.5)   |                    |
| -20~-0                | 8 (16.7)  | 4 (10.0)  |                    |
| -40~-20               | 12 (25.0) | 6 (15.0)  |                    |
| -60~-40               | 7 (14.6)  | 6 (15.0)  |                    |
| -80~-60               | 3 (6.3)   | 10 (25.0) |                    |
| -80未満                 | 3 (6.3)   | 4 (10.0)  |                    |
| 合 計                   | 48        | 40        |                    |

1) 変化率 = (投与後 NPT 値 - 投与前 NPT 値) / 投与前 NPT 値 × 100%, ( ) : 構成比%

Table 5. 性的機能に対する影響

| 投与群   | 影響なし      | 軽度影響あり    | 中等度影響あり   | 高度影響あり   | 合計 | U 検定      | 「影響なし」の率 |                  | 点推定値, 95%信頼区間    |
|-------|-----------|-----------|-----------|----------|----|-----------|----------|------------------|------------------|
|       |           |           |           |          |    |           | %        | 検定 <sup>1)</sup> |                  |
| TZP 群 | 28 (54.9) | 13 (25.5) | 7 (13.7)  | 3 (5.9)  | 51 | z=3.035   | 54.9     |                  | 影響なしの率の差 26.3%   |
| CMA 群 | 12 (28.6) | 9 (21.4)  | 15 (35.7) | 6 (14.3) | 42 | p=0.002** | 28.6     | p=0.013*         | 95%信頼区間 4.8~47.8 |

( ) : 構成比% <sup>1)</sup> : Fisher の直接確率計算法

の8週時に有意差が認められ ( $p < 0.05$ ), FSH の4週時に有意傾向が認められた. テストステロンについては各群ともに4週後から有意な低下を認めたが ( $P < 0.001$ ), 4週以降, 4, 8, 12週の各時点において TZP 群と CMA 群との差は有意で ( $p < 0.01 \sim p < 0.001$ ) TZP 群の方が高値であった. なお, テストステロンの投与前値は TZP 群の方が有意に低値であった ( $p < 0.01$ ).

#### 4. 排尿障害に対する治療効果

##### 1) 自覚症状

4段階にて判定した投与前と投与終了時の排尿に関する各症状をそれぞれ点数化 (「高度」: 3, 「中等度」

: 2, 「軽度」: 1, 「なし」: 0) した. その前後差 (「投与後点数」-「投与前点数」) を Table 6 に示した. 「夜間排尿回数」において TZP 群に比し CMA 群は有意な改善が見られたが ( $p < 0.05$ ), その他の3項目においては有意差は認められなかった. 各群につき4項目を合計したスコアで投与前後の比較をすると, 各群とも有意な改善を示したが (1標本 Wilcoxon 検定:  $p < 0.001$ ), 投与前後差 (「投与後スコア」-「投与前スコア」) の群間比較では有意差は認められなかった (表には示していない).

自覚的排尿障害に対する効果を主治医が総合的に判定した結果を Table 7 に示した. 「改善」以上の改善

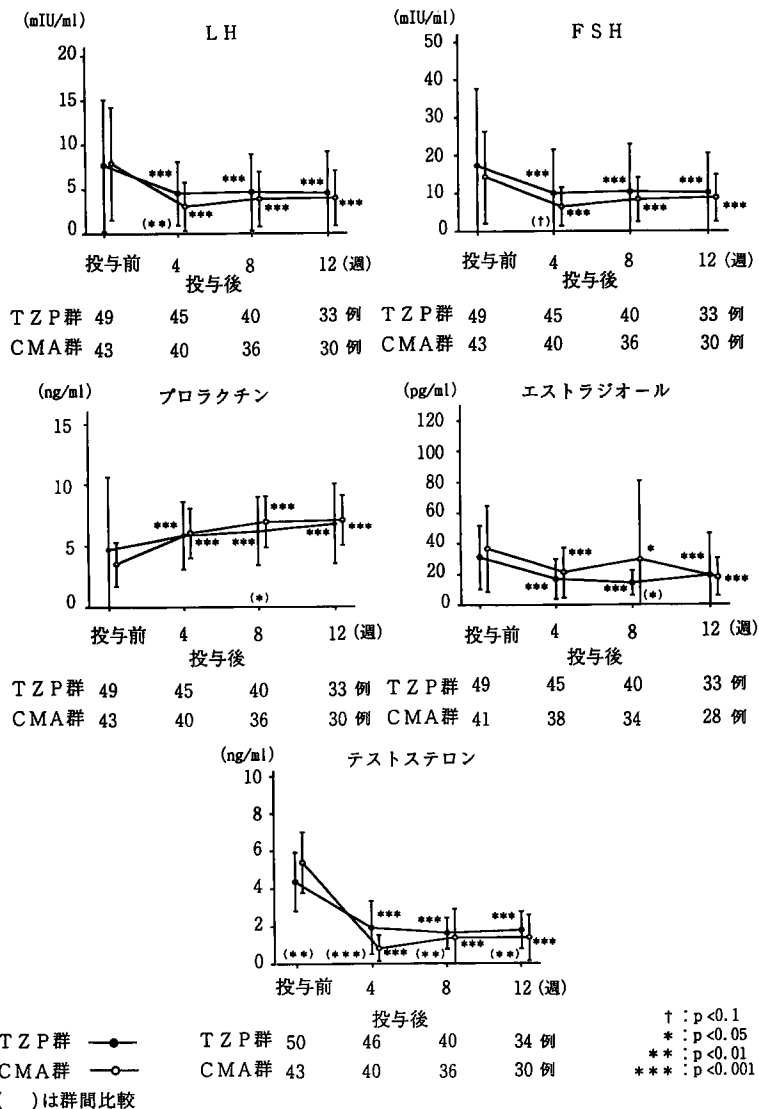


Fig. 6. ホルモン値の推移 (Mean ± S.D.)

率は TZP 群 45.9%, CMA 群 50.0% であり両群間に有意差は認められなかった。

## 2) 他覚所見

直腸診による前立腺所見の変化をまとめると, Table 8 のごとくなる。なお, 前立腺の大きさを「鳩卵大」: 1, 「小鶏卵大」: 2, 「鶏卵大」: 3, 「超鶏卵大」: 4, 「鶯卵大」: 5 と点数化し, 投与前後の差 (「投与後」 - 「投与前」) として表わした。前立腺の大きさが 1 ランク以上縮小の見られた症例は TZP 群 22.9%, CMA 群 36.7% で両群間に有意差は認められなかった。しかし両群とも投与前に比べ終了時には有意に縮小していた (1 標本 Wilcoxon 検定:  $p < 0.05$ ,

$p < 0.001$ , 表には示していない)。また残尿量においては投与前と終了時の差に両群間で有意差は認められなかった。

尿流量率測定の変化を Table 9 に示したが, TZP 群で排尿量が減少傾向にあり, 排尿時間は有意に減少していた ( $p < 0.001$ )。また最大尿流量率 (MFR) では両群ともに前後比較で有意差はなく, 両群間にも有意差は認められなかった。しかし平均尿流量率 (AFR) では CMA 群において投与前に比し有意な改善が見られ ( $p < 0.05$ ), 両群間において有意傾向が認められた。なお, 排尿量による MFR, AFR への影響を除外するため八竹<sup>13)</sup>らのノモグラムに従い検討した

Table 6. 排尿症状の前後差

| 項 目                 | 夜 間 排 尿 回 数 |           |                          | 排 尿 開 始 の 遅 れ |           |                        |
|---------------------|-------------|-----------|--------------------------|---------------|-----------|------------------------|
| 投与前後差 <sup>1)</sup> | TZP 群       | CMA 群     | U 検定                     | TZP 群         | CMA 群     | U 検定                   |
| -3                  | 0 ( 0 )     | 1 ( 3.1)  | z=-2.423<br>*<br>p=0.015 | 0 ( 0 )       | 2 ( 6.5)  | z=0.192<br><br>p=0.848 |
| -2 改善               | 1 ( 2.7)    | 3 ( 9.4)  |                          | 6 (16.2)      | 4 (12.9)  |                        |
| -1                  | 8 (21.6)    | 13 (40.6) |                          | 18 (48.6)     | 12 (38.7) |                        |
| 0 - 不変              | 24 (64.9)   | 13 (40.6) |                          | 12 (32.4)     | 12 (38.7) |                        |
| 1 - 悪化              | 4 (10.8)    | 2 ( 6.3)  |                          | 1 ( 2.7)      | 1 ( 3.2)  |                        |
| 不 明                 | 0           | 0         |                          | 0             | 1         |                        |
| 合 計                 | 37          | 32        |                          | 37            | 32        |                        |

| 項 目                 | 排 尿 時 間 の 延 長 |           |                         | 尿 線 の 勢 い の 低 下 |           |                         |
|---------------------|---------------|-----------|-------------------------|-----------------|-----------|-------------------------|
| 投与前後差 <sup>1)</sup> | TZP 群         | CMA 群     | U 検定                    | TZP 群           | CMA 群     | U 検定                    |
| -3                  | 1 ( 2.7)      | 1 ( 3.1)  | z=-0.616<br><br>p=0.538 | 1 ( 2.7)        | 1 ( 3.1)  | z=-0.745<br><br>p=0.456 |
| -2 改善               | 3 ( 8.1)      | 4 (12.5)  |                         | 5 (13.5)        | 5 (15.6)  |                         |
| -1                  | 15 (40.5)     | 14 (43.8) |                         | 15 (40.5)       | 15 (46.9) |                         |
| 0 - 不変              | 18 (48.6)     | 12 (37.5) |                         | 15 (40.5)       | 11 (34.4) |                         |
| 1 - 悪化              | 0 ( 0 )       | 1 ( 3.1)  |                         | 1 ( 2.7)        | 0 ( 0 )   |                         |
| 不 明                 | 0             | 0         |                         | 0               | 0         |                         |
| 合 計                 | 37            | 32        |                         | 37              | 32        |                         |

<sup>1)</sup>「投与後点数」-「投与前点数」 ( ) : 構成比%, 構成比および検定では「不明」を除いた。

Table 7. 自覚的排尿障害に対する有効性

| 投与群   | 著明改善        | 改善           | やや改善         | 不変          | 悪化          | 合計 | U 検定     | 改善率 <sup>1)</sup><br>% | 点推定値,<br>95%信頼区間              |
|-------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|----|----------|------------------------|-------------------------------|
| TZP 群 | 5<br>(13.5) | 12<br>(32.4) | 11<br>(29.7) | 9<br>(24.3) | 0<br>( 0 )  | 37 | z=-0.588 | 45.9                   | 改善率 <sup>1)</sup> の差<br>-4.1% |
| CMA 群 | 3<br>( 9.4) | 13<br>(40.6) | 13<br>(40.6) | 2<br>( 6.3) | 1<br>( 3.1) | 32 | p=0.556  | 50.0                   | 95%信頼区間<br>-30.6~22.5         |

( ) : 構成比% 1) : 改善以上の改善率 2) : Fisher の直接確率計算法

Table 8. 直腸診の前後差

| 項 目                 | 触 診       |           |                         |
|---------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| 投与前後差 <sup>1)</sup> | TZP 群     | CMA 群     | U 検定                    |
| -2 縮小               | 0 ( 0 )   | 2 ( 6.7)  | z=-1.460<br><br>p=0.144 |
| -1                  | 8 (22.9)  | 9 (30.0)  |                         |
| 0 不変                | 26 (74.3) | 19 (63.3) |                         |
| 1 増大                | 1 ( 2.9)  | 0 ( 0 )   |                         |
| 不 明                 | 2         | 2         |                         |
| 合 計                 | 37        | 32        |                         |

<sup>1)</sup>「投与後点数」-「投与前点数」 ( ) : 構成比% 構成比および検定では「不明」を除いた。

が、上記とはほぼ同様の結果であった。

## 5. 安全性

### 1) 副作用

試験期間を通して認められた性機能以外の副作用を Table 10 に示した。発現例数は TZP 群3例 (5.7

%), CMA 群4例 (9.1%) で両群間に有意差は認められなかった。両群とも重篤なものではなく経過観察あるいは薬剤の中止にて症状の軽快がえられた。なお、乳房変化などの随伴症状については特記すべき変化は認められなかった。

### 2) 臨床検査値

一般生化学検査で異常変動が認められた症例は TZP 群4例 (7.5%), CMA 群9例 (20.5%) であったが、臨床上問題となるような特別な変化はなかった。

### 3) 安全性の評価

安全性評価を Table 11 に示した。「問題なし」とされた症例は TZP 群92.5%, CMA 群88.6%であり両群間に有意差は認められなかった。

### 6. 有用性

自覚的排尿障害に対する有効性および安全性を考慮

Table 9. 尿流量率測定

|                   | 投与群         | 例数      | 投 与 前  |       | 終 了 時  |       | 前後比較 <sup>1)</sup>   | 前後差の<br>群間比較 <sup>2)</sup> |                      |
|-------------------|-------------|---------|--------|-------|--------|-------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| 排 尿 量<br>(ml)     | T Z P 群     | 18      | 235.2± | 122.7 | 174.3± | 105.2 | p=0.079 <sup>†</sup> | p=0.248                    |                      |
|                   | CMA 群       | 13      | 227.5± | 156.3 | 227.2± | 132.9 | p=0.993              |                            |                      |
| 排 尿 時 間<br>(秒)    | T Z P 群     | 18      | 52.2±  | 21.6  | 36.6±  | 15.9  | p=0.0002***          | p=0.312                    |                      |
|                   | CMA 群       | 13      | 48.6±  | 26.5  | 40.6±  | 17.5  | p=0.301              |                            |                      |
| 尿 流 量 率<br>(ml/秒) | M<br>F<br>R | T Z P 群 | 18     | 10.3± | 5.8    | 10.3± | 3.9                  | p=0.960                    | p=0.514              |
|                   |             | CMA 群   | 13     | 11.7± | 5.4    | 12.8± | 5.0                  | p=0.384                    |                      |
|                   | A<br>F<br>R | T Z P 群 | 18     | 5.6±  | 3.9    | 5.1±  | 1.9                  | p=0.571                    | p=0.097 <sup>†</sup> |
|                   |             | CMA 群   | 13     | 5.4±  | 2.6    | 6.7±  | 3.0                  | p=0.031*                   |                      |
| ノモグラム             | M<br>F<br>R | T Z P 群 | 18     | -3.2± | 1.2    | -2.7± | 1.5                  | p=0.096 <sup>†</sup>       | p=0.783              |
|                   |             | CMA 群   | 12     | -2.6± | 1.4    | -2.2± | 1.3                  | p=0.244                    |                      |
|                   | A<br>F<br>R | T Z P 群 | 18     | -3.6± | 1.3    | -3.4± | 0.9                  | p=0.299                    | p=0.485              |
|                   |             | CMA 群   | 12     | -3.7± | 0.8    | -3.0± | 1.6                  | p=0.043*                   |                      |

<sup>1)</sup>: 1 標本 t 検定    <sup>2)</sup>: 2 標本 t 検定

なおノモグラムについては 前後比較: 標本 Wilcoxon 検定 前後差の群間比較Mann-Whitney の U 検定 で行った。

Table 10. 副 作 用

| 項           | 目              | TZP 群   | CMA 群   |
|-------------|----------------|---------|---------|
| 副作用調査対象例数   |                | 53      | 44      |
| 副作用発現例数 (%) |                | 3 (5.7) | 4 (9.1) |
| 副作用発現件数     |                | 3       | 6       |
| 内           | 発 汗            |         | 1       |
|             | 微 熱            | 1       |         |
|             | 熱くなったり寒くなったりする |         | 1       |
|             | ふらつき感          | 1       |         |
| 訳           | 耳 鳴 り          | 1       |         |
|             | 全身倦怠感          |         | 1       |
|             | 全 身 痛          |         | 1       |
|             | 蕁 麻 疹          |         | 1       |
|             | 脈 欠 滞          |         | 1       |

Table 11. 安 全 性

| 投 与 群 | 問 題<br>なし    | ほ ぼ<br>問 題<br>なし | や ば<br>問 題<br>あり | 問 題<br>あり   | 合 計 | U 検 定   | 安 全 率 <sup>1)</sup><br>% | 点 推 定 値,<br>95%信頼区間          |
|-------|--------------|------------------|------------------|-------------|-----|---------|--------------------------|------------------------------|
| TZP 群 | 49<br>(92.5) | 3<br>( 5.7)      | 1<br>( 1.9)      | 0<br>( 0 )  | 53  | z=0.691 | 92.5                     | 安全率 <sup>1)</sup> の差<br>3.8% |
| CMA 群 | 39<br>(88.6) | 2<br>( 4.5)      | 2<br>( 4.5)      | 1<br>( 2.3) | 44  | p=0.489 | 88.6                     | 95%信頼区間<br>-10.0~17.7        |

( ) : 構成比 %    <sup>1)</sup>: 問題なしの安全率    <sup>2)</sup>: Fisher の直接確率計算法

し主治医が判定した有用性の評価を Table 12 に示した。「きわめて有用」とされた例は TZP 群13.2%, CMA 群8.8%, 「有用」以上の有用率は TZP 群44.7%, CMA 群44.1%で両群間に有意差は認められな

った。

## 7 層別解析

性的機能に対する影響について両群を年齢, 性交渉の有無, 性機能合計スコア (「性欲」, 「勃起」, 「射

Table 12. 有 用 性

| 投与群   | きめて<br>有用   | 有用           | やや<br>有用     | どちら<br>ともい<br>えない | 有用で<br>ない  | 合計 | U 検 定        | 有 用 率 <sup>1)</sup><br>% 検 定 <sup>2)</sup> | 点 推 定 値,<br>95%信頼区間          |
|-------|-------------|--------------|--------------|-------------------|------------|----|--------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| TZP 群 | 5<br>(13.2) | 12<br>(31.6) | 9<br>(23.7)  | 10<br>(26.3)      | 2<br>(5.3) | 38 | $z = -0.152$ | 44.7                                       | 有用率 <sup>1)</sup> の差<br>0.6% |
| CMA 群 | 3<br>(8.8)  | 12<br>(35.3) | 12<br>(35.3) | 4<br>(11.8)       | 3<br>(8.8) | 34 | $p = 0.879$  | 44.1                                       | 95%信頼区間<br>-25.2~26.4        |

( ) : 構成比 % <sup>1)</sup> : 有用以上の有用率 <sup>2)</sup> : Fisher の直接確率計算法

精」,「快感」の各項目の評価を既述のように点数化し,これらを合計したもの), NPT 値で層別して比較検討した (Table 13).

TZP 群は性機能合計スコア「10~12点」および「不明」の場合を除くすべての群で CMA 群に比し「影響なし」の割合が高かった. 特に TZP 群の「影響なし」の割合は年齢の65歳未満の症例, 性交渉のある症例, 性機能合計スコア4~6点の症例, NPT 値20~30 mm および 30 mm 以上の症例で有意に高いか ( $p < 0.05 \sim p < 0.01$ ) あるいはその傾向が認められた.

自覚的排尿障害に対する有効性については年齢, 前治療薬, 排尿症状合計スコアによって層別解析を行ったが有意差は認められなかった (表には示していない).

## 考 察

50歳以上の男子において直腸診上肥大した前立腺腺腫を触知する頻度が加齢とともに増加することは知られている. 塚本ら<sup>14)</sup>は, 50歳以上1,764例を対象にした前立腺集団検診において直腸診上中等度肥大以上の腺腫を有する割合は50歳代: 2.5%, 60歳代: 7.2%, 70歳代: 15.8%, 80歳代: 13.3%と加齢によるその割合の増加を報告している. 前立腺肥大の程度と排尿障害の程度とが必ずしも直接関係するわけではないが, 緒言で述べた前立腺研究財団の報告でも要治療症例の割合はほぼ同程度にあるとされている<sup>1)</sup>. したがって前立腺肥大症としてなんらかの治療を考慮しなければならぬ対象者数はきわめて多いことになる.

その前立腺肥大症に対する治療法としてかつては経尿道的前立腺切除術 (TUR) (時に前立腺摘除術) が gold-standard とされてきたが, 今や外科的治療としてレーザーを用いる方法も開発され, 多様化の時代を迎えている. その一連の多様化の流れの中で, 保存療法にも注目が向けられるようになり, ことに薬物療法への関心が高まってきている.

前立腺肥大症に対する薬物療法としては, 抗アンド

ロゲン剤, 交感神経  $\alpha$ -受容体遮断剤などがその代表的治療法である. 前者の抗アンドロゲン剤は, 前立腺肥大組織がアンドロゲン依存性であることからアンドロゲンの産生またはアンドロゲンの局所作用を抑制することで肥大組織を縮小させている. 本研究で用いた対照薬 CMA も現在本邦で広く使われている抗アンドロゲンの一種であるが, 今回検討した TZP-4238 はその CMA のステロイド骨格2位をOに変換したステロイドで, その基礎研究において CMA よりも強力な抗アンドロゲン作用を有していることが確認され<sup>15-17)</sup>, また, その安全性も確認されている<sup>18,19)</sup>.

ただ, このような抗アンドロゲン剤による治療の場合, 患者の QOL を最も損なう副作用の一つとして, この種の薬剤による性機能への影響が上げられている. これまでも, 抗アンドロゲン剤にかぎらず他の薬剤においても性機能への影響が懸念される場合があったが, 実際の臨床場においてはほとんど顧みられなかったといっても過信ではない. これには, 高齢者における性機能の実態が十分には明らかにされてはなかったことも, その原因として考えられる. しかし, 高齢化社会の到来にともない, 高齢者に対する種々の面からの QOL 向上が叫ばれている昨今, 薬剤による性機能への影響を可能なかぎり客観的に把握しておくことが重要になる.

実際, 熊本ら<sup>20)</sup>の日本人男子5,628例の調査では, 加齢にともなう性機能の低下傾向はあるものの, 前立腺肥大症の治療対象の一部となる60~70歳以上の男子における性機能は予想以上に保持されている. したがって, QOL 重視の観点から, このような抗アンドロゲン剤による治療では, 副作用としての性機能低下がどの程度であるのかを十分明らかにしておく必要がある.

そこで, 本研究では新しく開発された TZP-4238 の性的機能に対する影響について特に検討すべく, その臨床効果 (自覚的排尿障害に対する有効性, 安全性, 有用性) とともに CMA を対照薬として多施設による治験研究を行った訳である.

Table 13. 性的機能に対する影響の層別解析

| 項 目        | 投与群          | 影 響<br>な し   | 軽 度<br>影 響<br>あ り | 中 等<br>影 響<br>あ り | 高 度<br>影 響<br>あ り | 合 計         | U 検 定     | 「影響なし」の率  |                   |           |
|------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|
|            |              |              |                   |                   |                   |             |           | %         | 検 定 <sup>1)</sup> |           |
| 年 65 歳 未 満 | T Z P 群      | 18<br>(66.7) | 6<br>(22.2)       | 3<br>(11.1)       | 0<br>( 0 )        | 27          | z=3.055   | 66.7      | p=0.019*          |           |
|            | CMA 群        | 6<br>(28.6)  | 5<br>(23.8)       | 6<br>(28.6)       | 4<br>(19.0)       | 21          | p=0.002** | 28.6      |                   |           |
| 齢 65 歳 以 上 | T Z P 群      | 10<br>(41.7) | 7<br>(29.2)       | 4<br>(16.7)       | 3<br>(12.5)       | 24          | z=1.129   | 41.7      | p=0.533           |           |
|            | CMA 群        | 6<br>(28.6)  | 4<br>(19.0)       | 9<br>(42.9)       | 2<br>( 9.5)       | 21          | p=0.259   | 28.6      |                   |           |
| 性 交 渉      | 無            | T Z P 群      | 5<br>(50.0)       | 3<br>(30.0)       | 1<br>(10.0)       | 1<br>(10.0) | 10        | z=-0.443  | 50.0              | p=1.000   |
|            |              | CMA 群        | 4<br>(40.0)       | 3<br>(30.0)       | 2<br>(20.0)       | 1<br>(10.0) | 10        | p=0.658   | 40.0              |           |
|            | 有            | T Z P 群      | 23<br>(56.1)      | 10<br>(24.4)      | 6<br>(14.6)       | 2<br>( 4.9) | 41        | z=3.191   | 56.1              | p=0.009** |
|            |              | CMA 群        | 8<br>(25.0)       | 6<br>(18.8)       | 13<br>(40.6)      | 5<br>(15.6) | 32        | p=0.001** | 25.0              |           |
| 性 機 能      | 0 ～ 3 点      | T Z P 群      | 4<br>(57.1)       | 1<br>(14.3)       | 1<br>(14.3)       | 1<br>(14.3) | 7         | z=0.682   | 57.1              | p=0.592   |
|            |              | CMA 群        | 2<br>(33.3)       | 1<br>(16.7)       | 2<br>(33.3)       | 1<br>(16.7) | 6         | p=0.495   | 33.3              |           |
| 合 計        | 4 ～ 6 点      | T Z P 群      | 11<br>(57.9)      | 5<br>(26.3)       | 3<br>(15.8)       | 0<br>( 0 )  | 19        | z=-3.124  | 57.9              | p=0.025*  |
|            |              | CMA 群        | 5<br>(20.8)       | 4<br>(16.7)       | 11<br>(45.8)      | 4<br>(16.7) | 24        | p=0.002** | 20.8              |           |
| ス コ ア      | 7 ～ 9 点      | T Z P 群      | 8<br>(53.3)       | 4<br>(26.7)       | 2<br>(13.3)       | 1<br>( 6.7) | 15        | z=1.298   | 53.3              | p=0.210   |
|            |              | CMA 群        | 2<br>(22.2)       | 4<br>(44.4)       | 2<br>(22.2)       | 1<br>(11.1) | 9         | p=0.194   | 22.2              |           |
| ア 不 明      | 10 ～ 12 点    | T Z P 群      | 3<br>(42.9)       | 3<br>(42.9)       | 1<br>(14.3)       | 0<br>( 0 )  | 7         | z=-1.146  | 42.9              | p=0.444   |
|            |              | CMA 群        | 2<br>(100)        | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )  | 2         | p=0.252   | 100               |           |
| N          | 20 mm 未 満    | T Z P 群      | 2<br>(66.7)       | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )        | 1<br>(33.3) | 3         | z=0       | 66.7              | p=1.000   |
|            |              | CMA 群        | 1<br>(100)        | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )  | 1         | p=1.000   | 100               |           |
| P          | 20～30 mm 未 満 | T Z P 群      | 9<br>(45.0)       | 5<br>(25.0)       | 3<br>(15.0)       | 3<br>(15.0) | 20        | z=-0.085  | 45.0              | p=1.000   |
|            |              | CMA 群        | 7<br>(43.8)       | 5<br>(31.3)       | 2<br>(12.5)       | 2<br>(12.5) | 16        | p=0.933   | 43.8              |           |
| 値          | 30 mm 以 上    | T Z P 群      | 14<br>(63.6)      | 4<br>(18.2)       | 4<br>(18.2)       | 0<br>( 0 )  | 22        | z=2.656   | 63.6              | p=0.086†  |
|            |              | CMA 群        | 4<br>(28.6)       | 1<br>( 7.1)       | 6<br>(42.9)       | 3<br>(21.4) | 14        | p=0.008** | 28.6              |           |
|            | 30 mm 以 上    | T Z P 群      | 5<br>(55.6)       | 4<br>(44.4)       | 0<br>( 0 )        | 0<br>( 0 )  | 9         | z=-3.064  | 55.6              | p=0.046*  |
|            |              | CMA 群        | 1<br>( 8.3)       | 3<br>(25.0)       | 7<br>(58.3)       | 1<br>( 8.3) | 12        | p=0.002** | 8.3               |           |

( ) : 構成比% <sup>1)</sup> : Fisher の直接確率計算法

今回の主たる検討項目である性的機能に対する影響についての検討は性機能についての質問紙、および NPT (nocturnal penile tumescence) による陰莖周最大増加値 (以下 NPT 値) 測定により行った。これらによる結果が対象患者の性機能の状態を的確に評価しうることは、熊本ら<sup>6,7)</sup>の以前の報告でも明らかである。その結果、性機能についての質問紙を中心とした主治医の評価では、性欲、勃起、射精、快感の4項目すべてにわたり TZP 群は CMA 群に比較しこれらの機能の低下が有意に少ないかまたはその傾向が認められた。さらに、勃起機能を客観的に評価しうる NPT 値で検討しても、TZP 群は CMA 群より影響が少ない傾向があった。治療前勃起能が保持されている症例では、排尿改善効果は同様でも TZP 群が CMA 群に比して性機能抑制度が有意に少ないことが明らかになった。

このような2つの薬剤の性機能への影響の差は血中 LH およびテストステロン値低下度の差によっても首肯できるところである。今回選ばれた用量において TZP-4238 が CMA に比して前立腺組織局所での抗アンドロゲン作用が強く、血中テストステロン低下を CMA 程顕著にしなくても、排尿障害改善効果を発揮しうることを示唆している臨床成績と考えている。なお、排尿障害への臨床効果の詳細に関しては排尿障害改善に焦点を合わせた別の治験研究報告<sup>21)</sup>に譲るが、今回の検討では自覚的排尿障害に対する有効性においては TZP-4238 1.25mg/日投与群は CMA 50mg/日投与群との間に有意差は認められず、その改善率は同程度であった。また、尿流量率測定成績の比較でも両薬剤間に大きな差はなかった。

以上の今回の検討から、TZP-4238 1.25mg/日投与は CMA 50mg/日に比べ性機能への影響が有意に少なく、しかも排尿改善効果が同程度であることを考慮すれば、前立腺肥大症の治療薬としてより望ましい薬剤であると考えられた。また、1日、1回投与で治療可能ということも1日2回投与の CMA より臨床的に賞用されるものといえよう。

## 結 語

前立腺肥大症患者を対象として TZP-4238 (TZP 群) の性的機能に対する影響および自覚的排尿障害に対する有効性、安全性、有用性を酢酸クロルマジノン (CMA 群) を対照薬にして、二重盲検法により検討した。

その結果、性機能に与える影響は TZP 1.25mg/日投与群は45.1%、CMA 50mg/日投与群は71.4%と

有意に TZP 群が少ないこと、しかも排尿障害への臨床効果は TZP 群45.9%、CMA 群50.0%とほぼ同等であるという成績をえている。また、他の副作用についても両薬剤間に差は認められなかった。

したがって、高齢者の QOL を重視する立場および投与回数が1日1回投与であることから、TZP-4238 は前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン剤として臨床 CMA より有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 前立腺研究財団: IV. 前立腺集団検診. 前立腺検診の手引き, 前立腺研究財団編, pp. 71-103, 金原出版, 東京, 1993
- 2) 和田鉄郎, 古里征国: 前立腺肥大症の経年的な組織変化. 前立腺肥大症診療マニュアル, 前立腺研究財団編, pp. 54-61, 金原出版, 東京, 1990
- 3) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 132: 474-479, 1984
- 4) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, et al.: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J Urol 128: 836-839, 1982
- 5) 三浦一陽, 白井将文, 安藤 弘, ほか: 薬物性性機能障害: インポテンス研究会会員によるアンケート調査を中心に. Impotence 2: 33-41, 1987
- 6) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, ほか: Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験, 第1報: 夜間睡眠時勃起現象 (NP-T) 測定による検討. 泌尿紀要 36: 213-226, 1990
- 7) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, ほか: Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験, 第2報: 自記式質問紙法による検討. 泌尿紀要 36: 227-244, 1990
- 8) Mieda M, Oota Y, Saito T, et al.: Antiandrogenic activity and endocrinological profile of a novel antiandrogen, TZP-4238 in the rat. Endocrine J. (投稿予定)
- 9) Takezawa Y, Fukabori Y, Yamanaka H, et al.: Effects of a new steroidal antiandrogen, TZP-4238 (17 $\alpha$ -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4,6-pregnadiene-3,20-dione) on spontaneously developed canine benign prostatic hyperplasia. Prostate (投稿予定)
- 10) 阿曾佳郎, 赤座英之, 熊本悦明, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する後期第Ⅱ相試験—二重盲検比較試験による至適用量の検討. 泌尿器外科 7: 415-429, 1994
- 11) 鈴木伸和, 熊本悦明, 佐藤嘉一, ほか: 男性透析

- 患者の性機能障害に対するエリスロポエチンの効果. 腎と透析 35: 123-128, 1993
- 12) 舩森直哉, 熊本悦明, 塚本泰司, ほか: 排尿に関する自覚症状が quality of life (QOL) に与える影響—前立腺集団検診結果より—. 日泌尿会誌 (投稿中)
- 13) 八竹 直: 尿流量測定 of 臨床的意義について. 泌尿紀要 227: 1019-1024, 1981
- 14) 塚本泰司, 熊本悦明, 梅原次男, ほか: 前立腺集団検診による前立腺癌および前立腺肥大症の実体調査. 日泌尿会誌 82: 420-426, 1991
- 15) Murakoshi M, Honma S, Yamanaka H, et al.: Effect of anti-androgen, TZP-4238, on steroid-induced canine prostatic hyperplasia (light and electron microscopic investigations). Acta Pathol Jpn 40: 871-879, 1990
- 16) Murakoshi M, Takezawa Y, Yamanaka H, et al.: Inhibitory influence of a new steroidal anti-androgen, TZP-4238, on prostatic hyperplasia in the beagle dog. Acta Pathol Jpn 42: 151-156, 1992
- 17) Murakoshi M, Suzuki M, Watanabe K, et al.: The effect of new steroidal anti-androgen, TZP-4238, and chlormadinone acetate on the pituitary, prostate and adrenal gland of the rat: histopathological and immunocytochemical studies. Endocrinol J 39: 331-340, 1992
- 18) 今井強一, 黒川公平, 山中英寿: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の臨床第Ⅰ相試験—単回投与試験—. 臨医薬 9: 2247-2271, 1993
- 19) 今井強一, 黒川公平, 山中英寿: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の臨床第Ⅰ相試験—連続投与試験—. 臨医薬 9: 2273-2286, 1993
- 20) 熊本悦明: 加齢による男子性機能低下. 日老医学会誌 29: 350-360, 1992
- 21) 阿曾佳郎, 赤座英之, 熊本悦明, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する第Ⅲ相試験—酢酸クロルマジノンに対照薬とした二重盲検比較試験—. 泌尿器外科 7: 629-643, 1994

(Received on March 25, 1994)  
(Accepted on May 13, 1994)

(迅速掲載)