

頻尿・尿失禁患者における塩酸プロピペリン（バップフォー[®]錠） の長期投与の有効性・安全性の検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

（主任：穂坂正彦教授）

野口 和美, 増田 光伸, 野口 純男
窪田 吉信, 穂坂 正彦

横浜市立港湾病院泌尿器科（部長：宮井啓國）

佐野 克行, 宮井 啓國

国際親善病院泌尿器科（部長：北見一夫）

北 見 一 夫

横浜市民病院泌尿器科（部長：森山正敏）

川崎 千尋, 森山 正敏

横浜南共済病院泌尿器科（部長：福岡 洋）

福 岡 洋

横須賀共済病院泌尿器科（部長：里見佳昭）

福田 百邦, 里見 佳昭

川崎市立井田病院泌尿器科（部長：塩崎 洋）

山口 豊明, 塩崎 洋

大口東総合病院泌尿器科（部長：石橋克夫）

石 橋 克 夫

茅ヶ崎市立病院泌尿器科（部長：仙賀 裕）

仙 賀 裕

社会保険相模野病院泌尿器科（部長：佐藤和彦）

渡辺 岳志, 佐藤 和彦

東芝林間病院泌尿器科（医長：菅野ひとみ）

菅 野 ひ と み

神奈川県立がんセンター病院泌尿器科

（部長：三浦 猛）

藤波 潔, 三浦 猛, 近藤猪一郎

国立熱海病院泌尿器科（部長：井田時雄）

原 芳紀, 井田 時雄

町立浜岡総合病院泌尿器科（部長：北島直登）

中川淳一郎, 北島 直登

七沢リハビリテーション病院脳血管センター泌尿器科

（部長：高橋俊博）

高 橋 俊 博

横浜船員保険病院泌尿器科（部長：佐々木絃一）

佐 々 木 絃 一

神奈川リハビリテーション病院泌尿器科

（部長：石堂哲郎）

石 堂 哲 郎

LONG-TERM ADMINISTRATION STUDY OF PROPIVERINE HYDROCHLORIDE (BUP-4[®] TABLETS) IN POLLAKIURIA AND URINARY INCONTINENCE

Kazumi NOGUCHI, Mitsunobu MASUDA,

Sumio NOGUCHI, Yoshinobu KUBOTA

and Masahiko HOSAKA

*From the Department of Urology, Yokohama City
University School of Medicine*

Katsuyuki SANO and Keikoku MIYAI

*From the Department of Urology, Yokohama City Kouwan
Hospital*

Kazuo KITAMI

*From the Department of Urology, International Goodwill
Hospital*

Chihiro KAWASAKI and Masatoshi MORIYAMA

*From the Department of Urology, Yokohama Municipal
Hospital*

Hiroshi FUKUOKA

*From the Department of Urology, Yokohama Minami
Kyosai Hospital*

Momokuni FUKUDA and Yoshiaki SATOMI

*From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai
Hospital*

Toyoaki YAMAGUCHI and Hiroshi SHIOZAKI

*From the Department of Urology, Kawasaki Municipal Ida
Hospital*

Yoshio ISHIBASHI

*From the Department of Urology, Ohguchi Higashi General
Hospital*

Yutaka SENG

*From the Department of Urology, Chigasaki Municipal
Hospital*

Takeshi WATANABE and Kazuhiko SATO

*From the Department of Urology, Social Insurance
Sagamino Hospital*

Hitomi KANNO

From the Department of Urology, Toshiba Rinkan Hospital

Kiyoshi FUJINAMI, Takeshi MIURA,

and Ichiro KONDO

*From the Department of Urology, Kanagawa Prefectural
Cancer Central Hospital*

Yoshinori HARA and Tokio IDA

From the Department of Urology, National Hospital Atami

Junichiro NAKAGAWA and Naoto KITAJIMA

*From the Department of Urology, Hamaoka Municipal
Hospital*

Toshihiro TAKAHASHI

*From the Department of Urology, Nanasawa Rehabilitation
Hospital Comprehensive Stroke Center*

Koichi SASAKI

*From the Department of Urology, Yokohama Seamen's
Insurance Hospital*

Tetsuo ISHIDOH

*From the Department of Urology, Kanagawa Rehabilitation
Hospital*

The safety and efficacy of one-year administration of propiverine hydrochloride (BUP-4® tablets) were assessed in facilities affiliated with the Department of Urology of Yokohama City University School of Medicine. Changes in subjective symptoms showed significant improvement in mean frequency of urination in the daytime from 10.3 ± 4.0 times before administration to 7.1 ± 2.9 times 1 year after the start of administration, in mean frequency of voiding at night from 4.2 ± 1.7 times to 2.1 ± 1.1 times and in mean incidence of urinary incontinence from 2.9 ± 2.1 times to 0.7 ± 1.0 times. The final degree of overall improvement rate was 82.0% (41/50 cases). Adverse effects were observed 26 times in 22 patients, the incidence being 15.6% (22/141 cases). They consisted of digestive symptoms in 9.9% (6 events of dry mouth, 4 of constipation, 2 of abdominal discomfort, 2 of diarrhea and 1 of gastritis), urinary tract symptoms in 3.5% (4 of dysuria and 1 of residual urine), abnormal laboratory findings in 1.4% (increase in glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase or lactate dehydrogenase levels) and others (1.4%). These results provide further evidence of the safety and efficacy of propiverine hydrochloride (BUP-4® tablets) even when administered for a long-term in the treatment of patients with pollakiuria and urinary incontinence.

(Acta Urol. Jpn. 44: 687-693, 1998)

Key words: Propiverine hydrochloride, Long-term administration, Urinary frequency, Urinary incontinence

緒 言

泌尿器科領域においても、最近の人口の高齢化に伴い、慢性疾患が増加し、治療薬剤を長期投与する機会が増えてきている。例えば頻尿・尿失禁や前立腺肥大症状などに対して使用される薬剤などはその例である。実際、保険診療を行う上で従来は神経因性膀胱、不安定膀胱などにおいて認められなかった長期投与(30日)が現在では認められている。しかし、薬剤の開発治験時における長期投与試験では、対象症例が少ないこと、投与期間が限られていることから、市販後の長期投与の際の安全性や有効性が確立されている訳ではない。実際に臨床適応されると治験時の投与期間を越えて長期投与される例もあり、さらなる長期投与時の安全性や有効性についての検討が必要であると考えられる。

1993年に発売された塩酸プロピペリン(バップフォー®錠)は、抗コリン作用と平滑筋直接作用(カルシウム拮抗作用)を併せ持つ頻尿・尿失禁治療薬で、基礎的研究において膀胱平滑筋の異常収縮を抑制することが報告されている¹⁻⁶⁾。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、神経因性膀胱や不安定膀胱に伴う頻尿・尿失禁を有意に改善することが報告⁷⁾されており、臨床的にも広く使用されている。また本薬剤は、その作用機序および適応疾患から、長期投与される可能性が高い薬剤の一つであると考えられ、実際に長期にわたり投薬を継続する症例も多く経験している。

そこで、今回われわれは、横浜市立大学医学部附属病院およびその関連施設において、本薬剤の長期投与における安全性および有効性について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対 象

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱(I期の前立腺肥大症を合併する不安定膀胱を含む)、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)によって頻尿(昼間8回以上あるいは夜間2回以上)もしくは尿失禁を有する患者で、長期投与の適応と考えられる症例を対象とした。なお、幽門、十二指腸および腸管が閉塞している患者あるいは明らかな下部尿路閉塞性疾患を合併している症例は除外した。

2. 投与方法

塩酸プロピペリン(バップフォー®錠)を通常20mg 1日1回食後経口投与とした。なお、年齢、症状により適宜増減可としたが、1日最高40mgとした。

3. 投与期間および登録方法

目標投与期間は1年間とした。ただし、副作用あるいは症状の不変・悪化のための中止、また、症状が著明改善など投薬の必要がないと判断した場合による中止は可とした。

投与開始後速やかに、登録カードを登録事務局に郵送あるいはFAXして登録を行った。

4. 併用薬剤・併用療法

併用禁止薬剤は塩酸オキシブチニン、塩酸フラボキサート、臭化プロパンテリン、臭化ブチルスコポラミンなどの塩酸プロピペリン同効薬とした。その他の調査開始以前より継続投与している薬剤は原則として用量の増減を行わずに併用することとした。また、合併症の治療のための併用薬は可とした。

5. 評価項目および判定方法

1) 安全性(副作用)

担当医による問診および臨床検査(血液、尿)から副作用を調査した。副作用の程度は4段階(軽度、中

等度, 高度, 重篤) とし, 薬剤との因果関係は3段階(確実, 可能性あり, 関連なし)とした。

2) 有効性

自覚症状として昼間排尿回数, 夜間排尿回数, 尿失禁回数, 尿意切迫感(ない, 少しある, 強い, 非常に強い)の4段階)を投与前, 3カ月後, 6カ月後, 1年後の各時期に調査した。また, 併せて各時期の症状改善度を5段階(著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化)で担当医が判断した。

他覚所見として可能な症例については, 残尿測定, 尿流測定, 膀胱内圧測定を実施した。

最終全般改善度は症状改善度と同じく5段階で, 最終全般改善度と副作用より総合的に判定した有用度は5段階(きわめて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用でない)とし主治医が判断した。

なお, 統計学的検討には SAS (Ver 6.08) を使用し, 昼間排尿回数, 夜間排尿回数, 尿失禁回数の比較は paired t-test により行った。

結 果

1 症例の内訳

登録症例は147例であった。初回投与後来院しなかった6例を除いた141例を安全性評価対象症例とした。初回処方後5カ月後および10カ月後に一度だけ再受診した2例, 初回処方後3週間後に再来院し, その後来院なく自覚症状が観察できなかった1例, 副作用(下痢)が2日目に発現し患者が投薬中止を希望した1例, 投与開始9日目よりバルーン留置を実施した1例, 併用禁止薬使用例2例, 投与前の自覚症状が観察されていない1例, 診断名が対象疾患以外の6例, 休薬期間がある症例の中で休薬期間が全投与期間の3割以上を占めた5例の計19例を除外した122例を1次の有効性評価症例とした。さらに目標とした投与期間(1年間)以上投薬された50症例(いわゆる完全例)を最終有効性評価症例とした。

2. 患者背景

安全性評価症例(141例)の背景因子(性別, 年齢, 治療区分, 診断名, 罹病期間, 主訴, 合併症有無, 併用薬有無)と塩酸プロピペリンの1日投与量を Table 1 に示した。性別では男性63例, 女性78例で女性が多かった。年齢は22~87歳で, 70歳代が49例と最も多く, 60歳以上が全体の71.6%を占めていた。大部分が外来での治療であり, 神経性頻尿41例, 不安定膀胱33例, 神経因性膀胱32例がおもなものであった。主訴としては頻尿113例, 尿失禁55例であり頻尿が多かった。バップフォー®錠のおもな1日投与量は20 mg が117例, 10 mg が16例, 30 mg が2例および40 mg が6例であった。

Table 1. Patients' characteristics

		No. of case
Sex	male	63
	female	78
Age	20-29	2
	30-39	3
	40-49	8
	50-59	27
	60-69	41
	70-79	49
	80-	11
Type	inpatient	1
	outpatient	131
	inpatient→outpatient	9
Illness	neurogenic bladder	32
	bladder neurosis	41
	unstable bladder	33
	cystitis chronic	17
	prostatitis chronic	7
	others	11
Duration of illness	-3 months	39
	-6 months	25
	-1 year	22
	-3 years	36
	3 years-	15
	unknown	4
Chief complaints	pollakiuria	113
	incontinence	55
Complication	yes	64
	no	77
Other drug	yes	64
	no	77
Propiverine dose	10 mg	16
	20 mg	117
	30 mg	2
	40 mg	6

3. 投薬状況

安全性評価症例(141例)の投薬状況について投与期間は5~604日で, 平均値は241日(34.4週), 中央値は194日であった。また, 4週間以上投薬された症例は124例(87.9%), 12週間以上投薬例は101例(71.6%), 6カ月(24週)以上投薬例は81例(57.4%), 1年(48週)以上投薬された症例は57例(40.4%)であった。投与中止理由として最も多かったのは『患者来院せず』で40例(47.6%), ついで『副作用』14例(16.7%), 『症状改善』11例(7.8%)の順であった。その他の理由としては症状不変, 転院, 他疾患発生, 合併症悪化, 症状悪化, 服薬拒否であった。

4. 自覚症状の推移

1) 昼間排尿回数

投与前の昼間排尿回数が8回以上で, かつ投薬が1

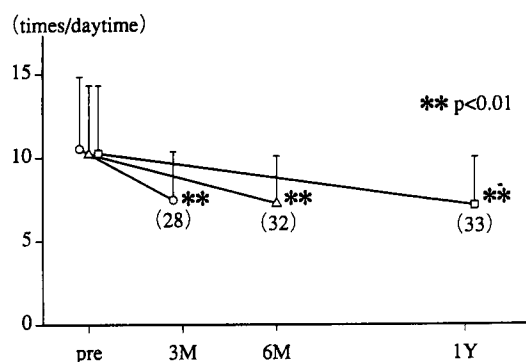


Fig 1. Change of urinary frequency in the daytime.

年以上継続した症例の昼間排尿回数の推移を Fig. 1 に示した。投与前の昼間排尿回数が $10.2 \pm 4.1 \sim 10.5 \pm 4.3$ 回であったのに対して、投与後は、 7.5 ± 2.9 回（3カ月後）、 7.3 ± 2.8 回（6カ月後）、 7.1 ± 2.9 回（1年後）で、いずれの観察期においても投与前に比較し、有意な減少を認めた。

2) 夜間排尿回数

投与前の夜間排尿回数が2回以上で、かつ投薬が1年以上継続した症例の夜間排尿回数の推移を Fig. 2 に示した。投与前の夜間排尿回数が $4.1 \pm 1.6 \sim 4.3 \pm 1.8$ 回であったのに対して、投与後は、 2.1 ± 1.4 回（3カ月後）、 2.2 ± 1.1 回（6カ月後）、 2.1 ± 1.1 回（1年後）で、いずれの観察期においても投与前に比較し、有意な減少を認めた。

3) 尿失禁回数

投与前の尿失禁回数が1日に1回以上で、かつ投薬が1年以上継続した症例の尿失禁回数の推移を Fig. 3 に示した。投与前の尿失禁回数が $2.9 \pm 2.1 \sim 3.0 \pm 2.2$ 回であったのに対して、投与後は、 0.9 ± 1.2 回（3カ月後）、 0.6 ± 0.9 回（6カ月後）、 0.7 ± 1.0 回（1年

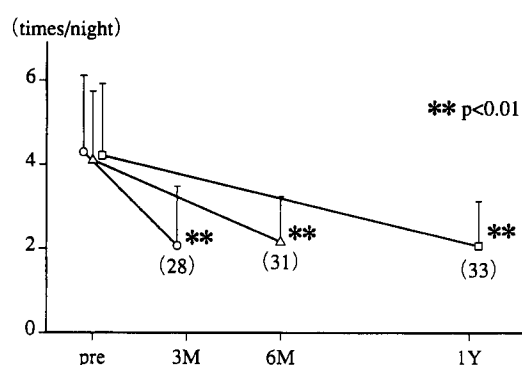


Fig 2. Change of urinary frequency at night.

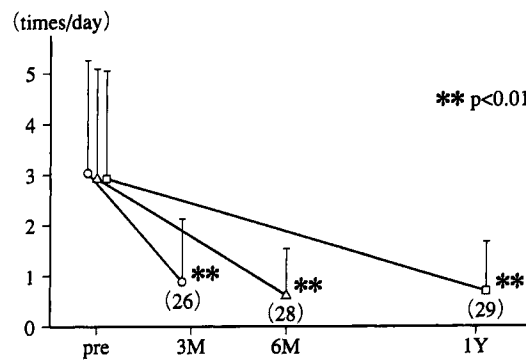


Fig 3. Change of urinary incontinence.

Table 2. Change of urinary urgency

	No. of case	Not	Little	Moderate	Extensive
Pre	50	12	24	13	1
3 months	44	25	18	1	0
6 months	48	29	18	1	0
1 year	50	34	15	1	0

後）で、いずれの観察期においても投与前に比較し、有意な減少を認めた。

4) 尿意切迫感

投薬が1年以上継続した症例の尿意切迫感の推移を Table 2 に示した。投与前尿意切迫感があった症例は50例中38例であった。38例に関して、投与1年後には38例中22例（57.9%）に尿意切迫感の消失が認められた。

5) 自覚症状改善度

自覚症状改善度の推移を Table 3 に示した。投与3カ月後には改善以上が75.0%、6カ月後は77.1%、1年後には82.0%と高い改善率を示した。

5. 副作用

副作用が認められたのは141例中22例26件であり、副作用発現頻度は15.6%であった。副作用の種類および発現時期を Table 4, Fig. 4 に示したが、程度は軽度から中等度で、重篤なものは認められなかった。検査拒否によりその後の転帰が不明であったLDH上昇1例を除いて、他の症例はいずれも回復あるいは軽快をしていた。また、副作用は投与開始から3カ月以内にその多く（16/26）が認められているが、一部、3カ月以降に発現した症例も認められた。

6. 他覚所見

Table 5 に残尿量の変化を示した。症例数が少ないが残尿は増加していなかった。

Table 3. Change of improvement of subjective symptoms

	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	No change	Aggravation of condition	Improvement rate
3 months	44	11	22	7	3	1	75.0%
6 months	48	12	25	11			77.1%
1 year	50	17	24	8	1		82.0%

Table 4. Adverse drug reaction (ADR)

Variety	No. of cases (No. observed)	Incidence (%)	Degree (No. observed)		
			Mild	Moderate	Severe
Urinary tract	5	3.5	1	4	
Dysuria	(4)	2.8	1	3	
Residual urine	(1)	0.7		1	
Digestive system	14	9.9	10	3	2
Dry mouth	(6)	4.3	4	1	1
Constipation	(4)	2.8	2	1	1
Abdominal discomfort	(2)	1.4	1	1	
Gastritis	(1)	0.7	1		
Diarrhea	(2)	1.4	2		
Abnormal laboratory findings	2	1.4	2		
GOT increased	(1)	0.7	1		
GPT increased	(1)	0.7	1		
LDH increased	(1)	0.7	1		
Others	3	2.1	2	1	
Legs edema	(1)	0.7	1		
Glossitis	(1)	0.7		1	
Numbness of fingers	(1)	0.7	1		

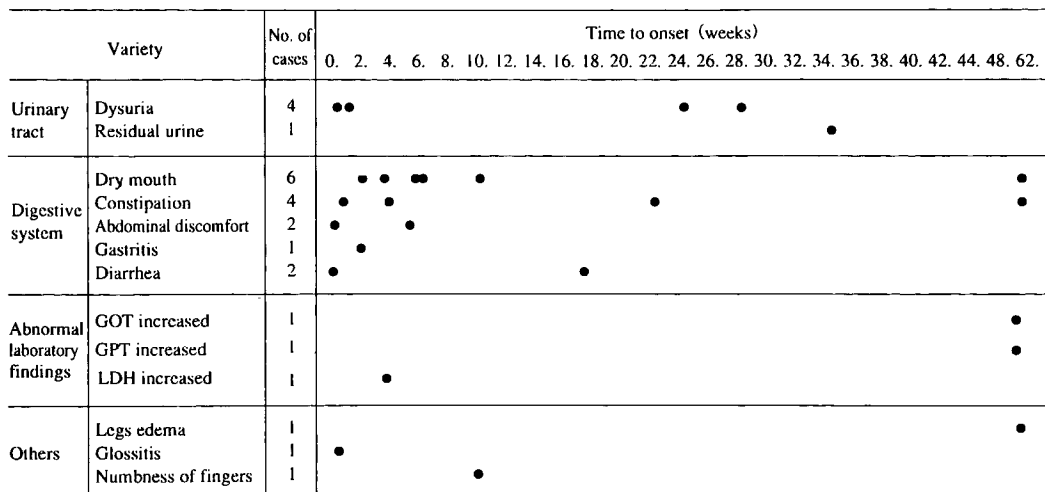


Fig 4. Time to onset of adverse drug reaction (ADR).

Table 5. Change of residual urine volume

	No. of cases	Mean $\pm$ S.D. (ml)
Pre	5	15.0 $\pm$ 8.7
3 months		17.0 $\pm$ 10.3
Pre	11	26.4 $\pm$ 21.8
6 months		33.9 $\pm$ 40.5
Pre	11	27.6 $\pm$ 21.0
1 year		29.6 $\pm$ 26.8

7 全般改善度

投薬が1年以上継続した50症例の主治医判定による最終全般改善度は著明改善15例, 改善26例, やや改善8例, 不変1例, 悪化0例であり, 改善以上は82.0%であった。

8. 有用性

最終全般改善度と副作用を加味した有用性はきわめて有用15例, 有用27例, やや有用7例, どちらともいえない1例, 有用でない0例であり有用以上は84.0%であった。参考までに投薬が1年未満の症例もあわせた全例での結果は, きわめて有用23例, 有用45例, やや有用30例, どちらともいえない12例, 有用でない12例であり有用以上は55.7%であった。

考 察

世界に類をみない勢いで人口の高齢化が進んでいる現在, それに伴い慢性疾患が自然的に増加し, 必然的に薬物療法を長期間継続する機会が増えてきている。われわれ泌尿器科領域において取り扱う頻尿 尿失禁

は、排尿動態に関する疾患であり、加齢とともに罹患率が増加する慢性疾患の一つであり、治療薬は長期投与をされる可能性が高い。その中で薬剤の長期投与を実施するには以下の問題点があるものと思われる。1) 長期投与に伴い副作用の頻度の増加が認められないか。2) 長期投与に伴い副作用の重症化が起らないか。3) 長期投与に伴い未知の副作用が発現しないか。4) 臨床効果の減弱が起らないか。5) 患者の服薬率の低下がみられないか。6) その他長期投与に伴って、新たな問題点が発生しないかなど。以上の問題は、実際に臨床で使用され、データを蓄積することによって初めて確認されていくものと思われる。

さて、頻尿 尿失禁治療薬の一つである塩酸プロピペリンの有効性と安全性については開発治験時に検討されているが、そこから得られたデータだけでは、上記に示した長期投与時の様々な問題点について十分に解明されていない。そこで、今回われわれは塩酸プロピペリンの長期投与（1年投与）の有効性および安全性に関して検討を行った。

投与期間については1年を目標としたが、1年以上投与された症例は57例（40.4%）であった。この継続率は比較データがないので一概には言えない部分もあると思われるが、40%の継続率は比較的高い結果と思われる。これは本調査が症例登録（中央登録方式）で主治医が注意深く患者をフォローしたことが高い継続率になった要因と考えられる。参考までに塩酸プロピペリンでの同様な長期調査における継続率は26.2%（28/107）⁸⁾であった。また、投与中止理由については、副作用のために投与を中止した症例は14例、中止例全体の16.7%であったことから、安全性から服薬率が低下する薬剤ではないと考えられる。また、来院しなくなった症例（40例）が中止例全体の47.6%を占めているが、今回の調査においては来院しなくなった理由まで追跡調査を実施していないが、来院しなくなった時点での改善度評価を参考までに示すと、改善以上が14例（35%）、やや改善14例（35%）、不変9例（22.5%）、悪化1例（5%）であった。

安全性については、副作用発現率は15.6%であり、承認時までの副作用発現率20.6%、承認時までに検討された長期投与試験での副作用発現率21.9%⁹⁾に比し幾分低い結果が得られたが、承認時までの副作用発現率との差は有意な結果ではなかった（ $p=0.20$, χ^2 検定）。一般に市販後に実施される調査は副作用発現率は低下することが報告されているが¹⁰⁾、今回の結果も同様であった。しかし有意な差ではなく、他剤で報告されている程の低下¹⁰⁾ではなかった。このことは、先ほど述べた継続率同様、登録制でかつ注意深い問診の実施などによるものと思われる。

また、副作用の内容に関し、重篤な副作用あるいは

程度の重症化が認められていないことより、本剤は長期投与に耐えうる薬剤であると考えられる。

塩酸プロピペリンは、頻尿 尿失禁を主訴とした患者が対象であることより高齢者に比較的使用される薬剤である。今回の調査では全体の71.6%が60歳以上でありながら、特に問題となる副作用が認められなかったことより、高齢者においても塩酸プロピペリンの高い安全性が確認された。一方、承認時のデータにおいては投与初期に多くの副作用が出現しており本調査でも同様な傾向が得られているが、3カ月以降にも副作用を訴える患者もいることから、投与期間中は副作用についての十分な注意が必要と考えられた。

一方、有効性については、昼間排尿回数、夜間排尿回数および尿失禁回数についていずれも有意に減少し、効果は1年間を通じて安定していた。同様に尿意切迫感や症状改善度の推移においても各観察時期において優れた成績を示しており、長期投与時に問題となる薬剤の効果の減弱は認められなかった。

以上の成績より塩酸プロピペリンは頻尿、尿失禁を有する患者に対して長期投与しても有用かつ安全な薬剤と考えられたが、対象が高齢者である場合が多く、その投与期間中においては特に副作用を中心とした問診を実施するなどして副作用については十分注意する必要があると考えられた。

結 語

横浜市立大学医学部泌尿器科およびその関連施設において塩酸プロピペリン（パップフォー[®]錠）の1年投与を目標として長期投与の安全性 有効性を検討した。

1. 登録症例147例の内、初回投与後来院しなかった理由で除外された6例を除く141例について安全性を、副作用のため投与を2日間で中止した症例など19例を除いた122例を1次の有効性評価症例数とし、さらに1年以上投薬された50例について最終有効性評価症例とした。

2. 安全性評価症例141例中、12週以上投与された症例は101例、半年（24週）以上の症例は81例、1年（48週）投与された症例は57例であった。投与が中止された症例は84例であり、おもな理由は来院せず40例、副作用14例、症状改善11例などであった。

3. 副作用は22例26件に認められ、おもな内訳は消化器系（口渇6件、便秘4件、嘔吐・嘔気2件、下痢2件、胃痛1件）が9.9%、泌尿器系（排尿困難4件、残尿1件）が3.5%であり、副作用発現頻度は15.6%であった。

4. 最終全般改善度は著明改善15例、改善26例で、改善率は82.0%（41/50例）であった。

5. 1年以上投与例の自覚症状の推移は、昼間排尿

回数は投与前 10.3 ± 4.0 回が投与1年後は 7.1 ± 2.9 回に, 夜間排尿回数は投与前 4.2 ± 1.7 回が投与1年後は 2.1 ± 1.1 回に, 尿失禁回数については投与前 2.9 ± 2.1 回が投与1年後は 0.7 ± 1.0 回に有意に改善した。同様に症状改善度の推移も高い結果が得られた。

以上より塩酸プロピペリン (パップフォー®錠) は, 長期投与に耐えうる薬剤の1つであることが確認された。

文 献

- 1) Kelly L-U and Wehnert J: Die wirkung von anticholinergika auf den harnblasentonnus und auf die funktion der harnentleerung. *Z Urol Nephrol* **72**: 765-769, 1979
- 2) Dorschner W, Jacob J, Hofner K, et al.: Die Wirkung des anticholinergikums mictionorm auf den unteren hartrakt. *Dt Gesundh Wesen* **37**: 950-952, 1982
- 3) Riotte J and Mutschler E: Untersuchungen zur spasmolytischen aktivität von propiverin und einigen seiner strukturanaloga. *Arzneimittelforschung* **37**: 300-302, 1987
- 4) 土屋勝彦, 永井正則, 中島政美, ほか: Propiverine のラットおよびウサギの膀胱機能に対する効果. *自律神経* **21**: 63-68, 1984
- 5) 春野明弘, 山崎靖人, 三好和久, ほか: 頻尿改善剤 Propiverine hydrochloride およびその代謝物のモルモット摘出膀胱標本に対する作用. *日薬理誌* **94**: 145-150, 1989
- 6) 野村鳴夫, 金子 茂, 浜川寿博, ほか: Propiverine hydrochloride およびその代謝物のラット生体位膀胱機能に対する作用. *日薬理誌* **94**: 173-180, 1989
- 7) 高安久雄, 上野 精, 土田正義, ほか: 頻尿・尿失禁に対する塩酸プロピペリン (P-4) の臨床評価—プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験—. *医のあゆみ* **153**: 459-471, 1990
- 8) 高木隆治, 羽入修吾, 西山 努, ほか: 頻尿 尿失禁患者に対する塩酸プロピペリン (パップフォー®錠) 長期投与の有効性と安全性に関する臨床的検討. *泌尿器外科* **8**: 1109-1120, 1995
- 9) 高木隆治, 佐藤昭太郎, 高橋 等, ほか: 頻尿尿失禁患者に対する塩酸プロピペリン (P-4) の臨床評価—長期投与試験—. *泌尿器外科* **3**: 321-327, 1990
- 10) 森賀三恵, 桜井祐人, 寺門浩之, ほか: 使用成績調査の実施方法に関するパイロットスタディ. *医薬品研 (特集号)*: 1-8, 1990

(Received on May 13, 1998)
(Accepted on June 25, 1998)