過活動膀胱患者における塩酸プロピペリンの 有効性・安全性に関する臨床薬理学的検討 —ウロダイナミクス パラメーターと薬物動態との相関性—

近畿大学医学部泌尿器科

杉山 高秀 清水 信貴 橋本 潔 吉岡 伸浩
花井 禎 松本 成史 植村 天受

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF PROPIVERINE HYDROCHLORIDE IN PATIENTS OF OVERACTIVE BLADDER —RELATIONSHIP BETWEEN URODYNAMIC OBSERVATION AND PROPIVERINE PHARMACOKINETICS—

Takahide Sugiyama, Nobutaka Shimizu, Kiyoshi Hashimoto, Nobuhiro Yoshioka,
Tadashi Hanai, Seiji Matsumoto and Hirotsugu Uemura
Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Purpose) The clinical benefit of propiverine hydrochloride against overactive bladder was evaluated, and the relationships between urinary voiding functions and the pharmacokinetics were investigated by means of clinical pharmacology with PK/PD approach.

(Patients and Methods) Total 7 patients suffering urgency with urinary frequency and incontinence received propiverine hydrochloride in doses of 10 mg qd or 20 mg qd for 4 weeks, and then the doses were switched in cross-over manner to continue the treatment for further 4 weeks. The urodynamic measurements as well as pharmacokinetic samplings were done before the medication, 4 weeks and 8 weeks after the starting medication, to examine the dose-response and concentration-response relationships.

(Results) The volume at first desire to void increased according to dose increased, and the volume at first involuntary contraction tended to increase according to both dose and drug concentration in plasma. However, no apparent dose-response relationships were observed for maximum urinary flow rate and the detrusor pressure at the maximum urinary flow rate. The PK/PD analysis using E_{max} model suggested that, approximately 75 ng/mL of the propiverine concentration in plasma allowed the increase in the volume at first involuntary contraction for 50%. The urinary residual volume increased in dose-dependent manner only in the patients with severe grade of lower urinary tract obstruction, but scarcely increased in the patients with moderate grade or below.

(Conclusion) Propiverine hydrochloride improved the urinary voiding functions with a tendency to depend on both dose and concentration in plasma. After the administration of propiverine hydrochloride, the concentration in plasma will immediately reach the level at which the drug can increase in the volume at first involuntary contraction for 50%, and then the concentration level will sustain the effect ranging from 10% to 50% increase in bladder volume. Furthermore, the lower urinary tract obstruction will be a predictor of increase in urinary residual volume.

Key words: propiverine hydrochloride, pharmacokinetics, urodynamics

要旨：(目的) 過活動膀胱による頻尿・尿失禁に対する塩酸プロピペリンの有用性を評価し、その排尿機能の変動と本剤の体内動態との相関性についてPK/PD アプローチにより臨床薬理学的に検討した。

(対象と方法) 尿意切迫感を有する頻尿・尿失禁症例7例を対象に塩酸プロピペリンを10mg/日または20mg/日にて4週間投与後、初回投与量10mg/日の症例は20mg/日に、20mg/日の症例は10mg/日に変更し、さらに4週間継続投与した。投与開始前、投与後4、8週間目に、urodynamics studyによる排尿機能検査および残尿量測定とともに血漿中濃度測定を実施し、その用量反応性および血漿中濃度反応性について検討した。

(結果) 初発尿意時膀胱容量は用量に依存して増加し、不随意収縮時膀胱容量は用量および血漿中濃度の双方に依存して増加する傾向にあった。しかしながら、最大尿流率および最大尿流率時排尿筋圧については明確な相関性は見られなかった。また、最大効果モデルを用いたPK/PD解析の結果、不随意収縮時膀胱容量を50%増大させる本剤の血漿中濃度はおよそ75ng/mLと推定された。残尿量については、下部尿路閉塞度が高度の症例のみ用量に依存して増加する傾向にあったが、中等度以下の症例ではほとんど増加しなかった。

(結論) 本剤には、用量および血漿中濃度に依存して排尿機能を改善する傾向が認められ、投与後速やかに不随意収縮時膀胱容量を50%増大させる濃度域に達し、概ね10%～50%の範囲で膀胱容量の増加を維持できるものと推察された。また、残尿量増加の指標は下部尿路閉塞度と考えられた。

キーワード：塩酸プロピペリン、薬物動態、尿流動態

緒 言

近年、高齢者社会の到来に伴い、頻尿・尿失禁患者は増加傾向にあるが、特に過活動膀胱は加齢とともに増加することが報告¹⁾されており、それに起因すると考えられる頻尿・尿失禁の罹患率も急増している²⁾。一方で、その患者背景・病態などは多様化しており、個別医療の重要性が注目される今日、本疾患の治療においても最大の治療効率を得るための治療指針が提唱³⁾されつつある。さらに、本疾患治療薬には個々の患者に対する最適な薬剤選択のみならず、効果と安全性の両立が可能な投与方法を確立するための指標が求められており、特に投与量を設定する上で考慮すべき治療域の確認や副作用回避のための薬物体内動態解析の必要性が高まっている。

現在、過活動膀胱の主な治療法としては抗コリン剤による薬物療法が挙げられるが、本邦においては塩酸プロピペリンが頻用されており、有効膀胱容量を増加させ⁴⁾、膀胱の異常収縮を抑制することが認められている。本剤は、抗コリン作用に加えCa拮抗作用を有している⁵⁾とされ、アトロピン抵抗性膀胱収縮への効果を示唆する基礎研究の報告⁶⁾もある。

一般的に抗コリン剤の作用機序は、排尿筋の不随意収縮を抑制し膀胱容量を増大させることとされているが、その臨床薬理作用と血漿中濃度との関連性について検討した報告は極めて少ない。塩酸プロピペリンに関しても、その用量反応性に関する報告⁷⁾は散見されるが、体内動態と排尿に関する膀胱機能との相関性につ

表1 症例背景

症例	神経因性膀胱 不安定膀胱	6例 1例	
	合計	7例	
年齢	65歳未満 65歳以上	2例 5例	平均 67.57 ± 5.38 歳 (前立腺肥大症合併)
	男性 女性	4例 3例	
		治療期間 1	治療期間 2
10mg 先行投与群		3例 (10mg)	2例 (20mg)
20mg 先行投与群		4例 (20mg)	3例 (10mg)
合計		7例	5例

いての検討は未だ報告されていない。

このような臨床薬理学的アプローチには、一般的に薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) の関連から検討するPK/PD解析⁸⁾が有用であり、薬剤投与から効果発現に至るまでの過程において、その体内動態と臨床効果との相関性を解析し、治療係数を予測することで、経験的な投与設計に比較して薬物療法を効率良く効果的に行うことが可能となると考えられている。

今回我々は、過活動膀胱に起因する頻尿・尿失禁患者を対象に、塩酸プロピペリン投与における排尿機能を urodynamics study により客観的に評価し、体内動態との相関性についてPK/PDアプローチにより臨床

図1 投与方法

薬理学的に検討したので文献的考察を含めて報告する。

対象と方法

1) 対象

対象は、尿意切迫感を有する頻尿（排尿回数1日8回以上）または尿失禁（1日1回以上）の過活動膀胱症例7例（平均年齢：67.57±5.38歳、男性：4名、女性：3名）である（表1）。症例登録基準では、神経因性膀胱、不安定膀胱などが該当し、溢流性尿失禁、腹圧性尿失禁、心因性頻尿、下部尿路が閉塞している症例や活動性の尿路感染が明らかな症例、カテーテル留置または自己導尿施行症例などは除外した。

症例は、神経因性膀胱症例が6例で、不安定膀胱症例が1例であった。また、男性患者4例は全て前立腺肥大症を合併していた。

なお、本研究への登録に際しては倫理性について十分考慮し、①目的と方法、②予期される効果と危険性、③他の治療法の有無と内容、④同意なき場合も不利益を受けない事、⑤同意後でも随時撤回できる事、⑥人権の保護に関する必要事項、等を網羅した文書を用いて十分に説明し、自由意志による同意を取得した。

2) 方法

本研究は、限られた症例数にて用量反応性の検討を可能にするため、同一症例で2つの治療期間に異なる用量を設定したcross over法にて実施した。

症例選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない症例に対し、塩酸プロピペリン10mgまたは20mgを

1日1回投与にて4週間連日経口投与（治療期間1）した。4週間後、初回投与量が10mgの症例は20mgに増量し、初回投与量が20mgの症例は10mgに減量して、さらに4週間連日経口投与（治療期間2）した（図1）。

前治療で塩酸プロピペリン、塩酸オキシブチニン、塩酸フラボキサートまたはその他排尿障害治療薬（副交感神経遮断剤、同刺激剤、交感神経遮断剤、同刺激剤、向精神薬、漢方薬など）が投与されていた既治療例については、休薬期間を2週間以上とした。また、研究期間中は前述の薬剤の併用は禁止し、合併疾患の治療薬剤については原則として用法用量の維持を条件に併用可とした。

投与開始前、投与後4、8週間目にurodynamics studyによる排尿機能検査、残尿量測定、塩酸プロピペリンおよび主要代謝物の血漿中濃度測定を実施した（図1）。urodynamics study、血漿中濃度測定については、可能な限り最高血漿中濃度に近いポイント（塩酸プロピペリン20mg単回投与時の未変化体および活性代謝物の T_{max} は約1~2hr）で測定できるよう、検査当日は昼食後に本剤を服用し、午後に検査施行とした。

Urodynamics studyはpressure-flow studyを用い、経尿道的に5Fr. microtip catheter transducerを膀胱内に挿入し、立位または坐位での排尿により各排尿機能を測定するとともに、大気圧を0とした膀胱の絶対圧および直腸内圧を測定し、排尿筋圧を算出した。

また、血漿中濃度測定は以下の手順にて行った。

① Urodynamics study終了後に、ヘパリンナトリ

表2 尿流動態検査値および血漿中濃度

	対象例数	投与前	10mg	20mg
初発尿意時膀胱容量 (mL)	5 *	116.0±19.7	168.0±91.7	228.0±96.7
不随意収縮時膀胱容量 (mL)	4 *	147.8±78.3	191.3±94.7	234.8±94.0
最大膀胱容量 (mL)	3 *	291.0±145.0	302.0±84.0	339.7±91.5
最大尿流率 (mL/sec)	5 *	18.6±16.3	15.4±14.1	17.7±15.6
最大尿流率時排尿筋圧 (cmH ₂ O)	5 *	84.0±52.2	89.8±37.0	90.2±82.4
残尿量 (mL)	6 **	43.3±76.7 ***	59.7±84.1	102.3±104.2
プロピペリン血漿中濃度 (ng/mL)	6 **	—	61.9±26.3	99.6±70.2
代謝物 M-1 血漿中濃度 (ng/mL)	6 **	—	370.9±129.0	615.3±339.7
代謝物 M-2 血漿中濃度 (ng/mL)	6 **	—	6.02±1.71	10.35±5.03
服薬後採血時間 (hour)	6 **	—	1.99±0.76	2.01±0.98

*) 対応のある症例 **) 全症例 ***) n = 7 平均値±標準偏差

ウム添加真空採血管を用いて 2mL 採血し、遠心分離 (4℃, 3,000rpm, 15min)により血漿を調製し、分析実施まで-20℃ 以下で凍結保存した。

② 測定には、定量性が保証されている liquid chromatography/tandem mass spectrometry 法⁹⁾を用いて、プロピペリンおよびその主要活性代謝物 M-1、M-2 の血漿中濃度を測定した。

臨床薬理学的解析については、初発尿意時膀胱容量、不随意収縮時膀胱容量、最大膀胱容量および残尿量等に対する投与量および薬物動態との相関性について探索的に解析した。

なお、排尿機能パラメーターに対する用量反応性については、欠測値の影響を除外するには対応のある data を用いた解析が必要であるため、治療期間 1 および 2 を完遂した症例を対象として、被験者内変動を定分散と仮定した一元配置分散分析 (ANOVA) により検定した。また、用量間の比較には多重性を考慮して有意水準を $\alpha=0.025$ として F 検定を行った。一方、血漿中濃度反応性に関する検討については、用量反応性に比較して個体間差の影響は少ないと推定されるため、sample size 優先の観点から全症例を対象とし、直線回帰分析により前値比に対する相関性を検討した。

プロピペリン血漿中濃度との相関性が認められた不随意収縮時膀胱容量については、最大効果モデルを用いた PK/PD 解析によりその関連性を検討した。解析には膀胱容量の測定値をそのまま用い、下式に示した最大効果モデル¹⁰⁾に当てはめることにより、 E_{max} および EC_{50} を推定した。

$$V_{uic}^* = V_{uic} \times \left(1 + \frac{E_{max} \times C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}} \right)$$

ここで、

V_{uic}^* : 治療開始後の不随意収縮時膀胱容量

V_{uic} : 治療開始前の不随意収縮時膀胱容量

E_{max} : 最大効果 (前値に対する増加率)

EC_{50} : 50% 有効血漿中濃度

C : プロピペリン血漿中濃度

γ : Hill 係数

である。

結 果

塩酸プロピペリン服用から採血までの平均時間は 2.00 ± 0.84 hr で、本剤 20mg 単回投与時の未変化体および活性代謝物の T_{max} が約 1~2hr であることを考慮すると、今回測定した血漿中濃度は各症例ともほぼ最高血漿中濃度に近似するものと期待され、urodynamics study の結果もほぼ最高血漿中濃度時の測定値と考えられた。

プロピペリン血漿中濃度の平均値は、10mg 投与群 61.9 ± 26.3 ng/mL、20mg 投与群 99.6 ± 70.2 ng/mL で、血漿中濃度は概ね投与量に比例して増加していた (表 2)。

1) 排尿機能

初発尿意時膀胱容量は、投与前 116.0 ± 19.7 mL に対し、10mg 投与時 168.0 ± 91.7 mL、20mg 投与時 228.0 ± 96.7 mL で、用量に依存して増加 (用量の影響/ $p=0.0486$, ANOVA) し、20mg 投与時には投与前と比較して有意な差 ($p=0.017$) が認められた (図 2)。

また、不随意収縮時膀胱容量についても、投与前 147.8 ± 78.3 mL に対し、10mg 投与時 191.3 ± 94.7 mL、20mg 投与時 234.8 ± 94.0 mL と、初発尿意時膀胱容量と同様に用量に依存して増加する傾向 (用量の影響/ $p=0.0836$, ANOVA) にあったが、例数が不十分であるために用量間に有意差を認めるに至らなかった (図 2)。

図2 膀胱容量の用量反応性

最大膀胱容量についても増加傾向は認められたが、用量との関連性は明確ではなかった (用量の影響/ $p=0.4376$, ANOVA)。

さらに、不随意収縮時膀胱容量については、全例に増加が見られ、前値比において血漿中濃度にも有意な相関性 ($r=0.72$, $p=0.0018$) が認められた (図3) が、初発尿意時膀胱容量については、血漿中濃度との相関性 ($r=0.33$, $p=0.2132$) は認められなかった。

一方、最大尿流率については、投与前 18.6 ± 16.3 mL/s に対し、10mg 投与時 15.4 ± 14.1 mL/s, 20mg 投与時 17.7 ± 15.6 mL/s と、有意な変動は認められず (用量の影響/ $p=0.4677$, ANOVA), 最大尿流率時排尿筋圧についても、投与前 84.0 ± 52.2 cmH₂O に対し、10mg 投与時 89.8 ± 37.0 cmH₂O, 20mg 投与時 90.2 ± 82.4 cmH₂O と、最大尿流率と同様に有意な変動は見られなかった (用量の影響/ $p=0.9371$, ANOVA)。

また、最大尿流率時排尿筋圧については、極端な高値を示す症例が1例含まれていたために平均値として比較的高値を示した。

2) PK/PD 解析

塩酸プロピペリンの薬物動態および urodynamics study による排尿機能について最大効果モデルを用いた PK/PD 解析により、その関連性を検討した。

PK には本剤の血漿中濃度を、PD には不随意収縮時膀胱容量を用いて解析した結果、最大効果および 50% 有効血漿中濃度の推定値として、それぞれ 0.978

図3 血中濃度と不随意収縮時膀胱容量との相関性 (n=6)

(E_{max} , 標準誤差 = 18%) および 73.5 ng/mL (EC_{50} , 標準誤差 = 31%) が得られた。この結果より、不随意収縮時の膀胱容量を 50% 増大させる血漿中濃度はおよそ 75 ng/mL と推定された (図4)。

3) 残尿量

残尿量については、一部の症例において用量依存的な増加傾向が認められ、その平均値においても投与前

図4 最大効果モデルによる推定結果 (n=6)
(血漿中濃度と不随意収縮時膀胱容量の関連性)

43.3±76.7mLに対し、10mg投与時59.7±84.1mL、20mg投与時102.3±104.2mLと増加傾向が見られたが、対応のある症例で解析した用量反応性に有意差は得られず(用量の影響/ $p=0.1490$, ANOVA)、血漿中濃度との間にも明確な相関性($r=0.54$, $p=0.1634$)は認められなかった。

また、残尿量増加症例について背景因子別の解析を実施したところ、投与前において下部尿路閉塞が高度(Schafer's nomogramにて閉塞度V)の3症例のみ残尿量が増加しており、中等度以下(閉塞度I~IV)の症例では残尿量の顕著な増加は見られなかった(図5)。他の背景因子についての解析では、残尿量の増加を規定する要因は検出されなかった。

考 察

頻尿・尿失禁の治療にて最も重視すべき評価項目は、患者の自覚症状の改善度であり、本疾患にて損なわれたquality of lifeの向上であることは述べるまでもなく、現在実施されている本疾患治療薬に関する臨床研究についても、これらをprimary endpointに設定している試験も少なくない。

その一方で、最適な薬物療法設定のためには、種々のbiasの影響を受けにくい客観的な指標に基づいた薬剤選択や投与スケジュールの設定が求められており、その客観的かつ具体的パラメーターとしてはurodynamics studyによる排尿機能評価が極めて有用であると考えられる。特に、過活動膀胱による頻尿・尿

図5 残尿量の変化 (n=7)

失禁では、尿意切迫感がkey pointとなっており、切迫性尿失禁の原因として不随意収縮または無抑制収縮が挙げられている³⁾ことから、薬剤選択や投与量設定の指標として、不随意収縮時膀胱容量は有用な排尿機能パラメーターの一つと考えられる。

今回我々は、本邦で最も頻用されている頻尿・尿失禁治療薬の塩酸プロピペリンの過活動膀胱に対する有用性について、排尿機能の変動と投与量または血漿中濃度との相関性の解析により検討した。

本研究においては、前述の理由により排尿機能の指標として主に不随意収縮時膀胱容量を用い、実測値により用量反応性を解析したが、その投与前値は86~261mL(158.83 ± 73.28 mL)と極端な異常値が見られなかったため、血漿中濃度との相関解析には、絶対値を用いた場合に比べ膀胱機能の個体差などの要因を排除できるという利点を考慮し、投与前値に対する比率にて検討した。

その結果、初発尿意時膀胱容量、不随意収縮時膀胱容量は用量に依存して増加する傾向にあり(図2)、特に、不随意収縮時膀胱容量については全症例が増加を示しており、尿意切迫感を主訴とする過活動膀胱への本剤の有用性が示唆された。

また、不随意収縮時膀胱容量は、血漿中濃度と有意な相関関係($r=0.72$, $p=0.0018$)が見られており(図

図6 塩酸プロピペリン反復投与時の推定血漿中濃度推移
(不随意収縮時膀胱容量増加濃度との関連性)

3), 最大効果モデルを用いた PK/PD 解析からは, 当該膀胱容量を 50% 増加させる本剤の血漿中濃度は, およそ 75ng/mL であると推定された (図 4)。

55~63 歳の高齢者を対象とした 20mg 単回投与時の血中動態⁹⁾ (T_{max} : 1.8hr, C_{max} : 59.8 ± 10.4 ng/mL, $T_{1/2}$: 19.4 ± 2.9 hr) から推定 (非モデルによる重ね合わせ法) した反復投与時の血漿中濃度はおよそ 20~80 ng/mL で推移すると考えられ, 過活動膀胱症状が多く見られる高齢者に対して, 本剤は通常用量 (20mg/day) での投与後, 速やかに不随意収縮時膀胱容量を 50% 増加させる濃度域に達し, 概ね 10~50% 増加させる濃度を維持できるものと推察された (図 6)。

膀胱容量増加に関する明確な評価基準はないが, 1 日総排尿量を一定と仮定した単純試算では, 膀胱容量の 50% 増加により 1 日排尿回数が 2/3 に減少し, 頻尿が約 33.3% 改善すると期待される。

また, 本研究にて検証した排尿機能への改善効果について, 類薬の文献では, 塩酸オキシブチニンにおいて初発尿意時膀胱容量が投与前 89mL から投与後 160 mL へと 79.8% 増加¹¹⁾したとの結果が得られており, 酒石酸トルテロジンでは不随意収縮時膀胱容量が投与前 165mL から投与後 231mL へと 40.0% 増加¹²⁾したことが既に報告されている。本剤における今回の成績は, 用法・用量の差異について考慮する必要はあるものの, 初発尿意時膀胱容量 96.6% 増加 (投与前 116 mL, 投与後 228mL) および不随意収縮時膀胱容量 58.9% 増加 (投与前 148mL, 投与後 235mL) と, 類薬

の報告と同等またはそれ以上と考えられる結果であった。

残尿量については, 一部の症例においてのみ用量依存的な増加傾向が認められた。増加要因を因子別に探索した結果, 増加した症例は全て Schafer's nomogram にて閉塞度 V 以上の症例であり (図 5), 投与前における残尿量やその他の排尿機能などの因子については相関関係がなかったことから, 本剤投与における残尿量増加を規定する因子は下部尿路閉塞度であると考えられた。

一方で, 最大尿流率および最大尿流率時排尿筋圧については, 投与前後での有意な変動も用量や血漿中濃度との関連性も認められなかったことから, 本剤の排出症状悪化への影響度は比較的低いと思われ, 投与前の下部尿路閉塞度の評価が残尿量増加を回避するための前提条件であることが示唆された。

今回の解析においては, 本剤の活性代謝物である M-1 および M-2 の血漿中濃度に関する検討も行っており, 不随意収縮時膀胱容量について未変化体と同様の相関性 (M-1: $r=0.77$, M-2: $r=0.76$) が得られたが, それらの排尿機能への関与を明らかにするためには, 症例数が不十分で, さらに症例集積が必要であると考えられた。

また, 本研究では, 既に報告されている本剤の臨床的有用性¹³⁾について, 血漿中濃度と排尿機能との相関性から再検証することができたが, 膀胱組織内濃度や作用点との親和性などについても考慮することが肝要

であり、これらに関する本剤の基礎研究報告¹⁴⁾¹⁵⁾はあるものの、排尿機能などとの相関性についての報告はなく、今後検討すべき課題であると考えられる。

結 語

過活動膀胱による頻尿・尿失禁に対する塩酸プロピペリンの有用性を臨床薬理学的に検討し、以下の知見を得た。

1. 初発尿意時膀胱容量は用量に依存して増加し、不随意収縮時膀胱容量は用量および血漿中濃度の双方に依存して増加する傾向にあった。特に、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁などの指標となりうる不随意収縮時膀胱容量の増加率は、血漿中濃度との相関性が高く、全症例で増加が認められており、本剤の過活動膀胱に対する有用性が示唆された。

2. 最大尿流率、最大尿流率時排尿筋圧については、投与前後での有意な変動や用量依存性および血漿中濃度依存性は認められなかったことから、本剤の排出症状への影響は比較的低いと考えられた。

3. 最大効果モデルを用いたPK/PD解析により、不随意収縮時膀胱容量を50%増加させる血漿中濃度は、およそ75ng/mLと推定され、高齢者では、通常用量での体内動態から、本剤は投与後速やかに不随意収縮時膀胱容量を50%増加させる濃度域に達し、概ね10~50%の範囲で膀胱容量の増加を維持できるものと推察された。

4. 残尿量の増加については、下部尿路閉塞が高度の症例にのみ見られ、投与前の残尿量や排尿機能等の他の要因との相関性は認められなかったため、下部尿路閉塞度が本剤投与における残尿量増加の有用な指標となると考えられた。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦: 排尿に関する疫学的研究. 日本排尿機能学会誌, **14** (2), 266—277, 2003.
- 2) 西澤 理: 過活動膀胱の疫学と診断(疫学). 過活動膀胱のマネジメント, 第1版, p26—30, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003.
- 3) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班: 尿失禁の基礎知識. EBMに基づく尿失禁診療ガイドライン, 第1版, p9—23, じほう, 東京, 2004.
- 4) 土田正義, 西沢 理, 能登宏光, 金子 茂: プロピペリン, テロジリンおよびオキシブチニンの除脳イヌ下部尿路機能へ及ぼす作用に関する比較検討. 泌尿器科紀要, **36** (8), 915—919, 1990.
- 5) 金子 茂, 中野大三郎, 大原雅弘, 西森司雄: 尿失

禁・頻尿改善薬 propiverine hydrochloride のラットおよびイヌ摘出膀胱における作用. 日本薬理学雑誌, **113**, 145—156, 1999.

- 6) Yono, M., Yoshida, M., Wada, Y., Kikukawa, H., Takahashi, W., Inadome, A., Seshita, H., Ueda, S.: Pharmacological effects of tolterodine on human isolated urinary bladder. *Eur. J. Pharmacol.*, **368**, 223—230, 1999.
- 7) 高安久雄, 上野 精, 土田正義, 小磯謙吉, 栗田孝, 河邊香月, 花岡一雄: 頻尿・尿失禁患者に対する塩酸プロピペリン (P-4) の臨床薬効評価—至適用量の検討—. 臨床医薬, **6** (4), 761—776, 1990.
- 8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宜明: PK/PD 解析. 臨床薬物動態学, 第1版, p146—172, 丸善株式会社, 東京, 2000.
- 9) Komoto, I., Yoshida, K., Matsushima, E., Yamashita, K., Aikawa, T., Akashi, S.: Validation of a simple liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of propiverine hydrochloride and its N-oxide metabolite in human plasma. *Journal of Chromatography B*, **799**, 141—147, 2004.
- 10) Mager, D.E., Wyska, E., Jusko, W.J.: Diversity of mechanism-based pharmacodynamic models. *Drug Metabolism and Disposition*, **31**, 510—519, 2003.
- 11) Madersbacher, H., Halaska, M., Voigt, R., Alloussi, S., Höfner, K.: A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *B. J. U. International*, **84**, 646—651, 1999.
- 12) Larsson, G., Hallén, B., Nilvebrant, L.: Tolterodine in the treatment of overactive bladder.: Analysis of the pooled phase II efficacy and safety data. *Urology*, **53** (5), 990—998, 1999.
- 13) 高安久雄, 上野 精, 土田正義, 小磯謙吉, 栗田孝, 河邊香月, 花岡一雄: 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—. 医学のあゆみ, **153** (8), 459—471, 1990.
- 14) Yamamoto, Y., Tsuda, M., Uda, K., Matsushita, H., Shindo, T., Kawaguchi, Y.: Pharmacokinetic Studies on Propiverine Hydrochloride—Metabolites in Urinary Bladder, Other Tissues and Urine of Rats—. 薬物動態, **10** (2), 205—210, 1995.
- 15) Oki, T., Yamada, S., Tohma, A., Kimura, R.: Muscarinic Receptor Binding Characteristics in Rat Tissues after Oral Administration of Oxybutynin and Propiverine. *Biol. Pharm. Bull.*, **24** (5), 491—495, 2001.

(2004年11月12日受付, 2005年5月11日受理)