

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 田村 美穂

〔題名〕

切迫早産治療における nifedipine の薬物動態と妊娠延長効果・副作用との関連性の検討

〔要旨〕

本研究では、切迫早産治療のため nifedipine を投与された妊婦の体内薬物動態を解明し、long-term tocolysis（長期間の子宮収縮抑制）における妊娠期間延長および頭痛発現に関連する母体および胎児の因子について検討した。

切迫早産治療を目的として入院し、ritodrine 持続点滴と併用して nifedipine 徐放錠 (L錠) にて治療を行った 38 名の妊婦を対象として前向き観察研究を行った。血中濃度測定用採血は nifedipine 開始 5 日目以降に行い、その時点で対象患者は nifedipine を 1 回 20 mg 又は 40 mg、6 時間毎にて内服していた。nifedipine の母体血漿中濃度は high-performance liquid chromatography (HPLC) にて測定した。

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析 (NCA) を用いて算出した。血漿トラフ濃度(C_{trough})は 22.6 ± 17.3 ng/mL、最高血漿中濃度 (C_{max}) は 30.9 ± 15.3 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(T_{max}) は 1.70 ± 1.10 h であった。また、血中濃度曲線下面積 (AUC_{tau})は 152.3 ± 91.8 ng/mL・h、経口クリアランス (CL/F) は 0.17 ± 0.08 L/h であった。

正期産到達（妊娠 37 週以上 42 週未満での分娩）および頭痛発現を予測する因子を同定するためロジスティック回帰分析にて解析したところ、入院時妊娠週数と nifedipine の AUC_{tau} が正期産到達への予測因子であることが明らかとなった。また、nifedipine の AUC_{tau} は頭痛発現の予測因子としても同定された。long-term tocolysis 下の妊婦において、nifedipine の AUC_{tau} は頭痛発現を抑制しながら正期産到達を目指すための有用で調節可能な予測因子になり得ると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 2月 27日

報告番号	医博甲第 1703号	氏名	田村 美穂
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	杉野 法広	
	副査教授	北原 隆志	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
切迫早産治療における nifedipine の薬物動態と妊娠延長効果・副作用との関連性の検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Relationship between prolonged gestation and nifedipine pharmacokinetics in long-term tocolysis (切迫早産長期治療における nifedipine の薬物動態と妊娠延長効果との関連性の検討)			
掲載雑誌名 Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology 第 134 巻 第 2 号 P. 241 ~ 249 (2024 年 2 月 掲載)			
著者 (全員を記載) Miho Tamura, Susumu Murata, Chihiro Ota, Shoko Tanaka, Hitomi Arichika, Daiki Hakuno, Naoto Okada, Kentaro Ushijima, Yasuhiro Tsuji, Takashi Kitahara			
(論文審査の要旨)			
<p>本研究では、切迫早産治療のため nifedipine を投与された妊婦の体内薬物動態を解明し、long-term tocolysis (長期間の子宮収縮抑制) における妊娠期間延長および頭痛発現に関連する母体および胎児の因子について検討した。</p> <p>切迫早産治療を目的として入院し、ritodrine 持続点滴と併用して nifedipine 徐放錠 (L錠) にて治療を行った 38 名の妊婦を対象として前向き観察研究を行った。血中濃度測定用採血は nifedipine 開始 5 日目以降に行い、その時点で対象患者は nifedipine を 1 回 20 mg 又は 40 mg、6 時間毎にて内服していた。nifedipine の母体血漿中濃度は high-performance liquid chromatography (HPLC) にて測定した。</p> <p>薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析 (NCA) を用いて算出した。血漿トラフ濃度 (C_{trough}) は 22.6 ± 17.3 ng/mL、最高血漿中濃度 (C_{max}) は 30.9 ± 15.3 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 1.70 ± 1.10 h であった。また、血中濃度曲線下面積 (AUC_{tau}) は 152.3 ± 91.8 ng/mL・h、経口クリアランス (CL/F) は 0.17 ± 0.08 L/h であった。</p> <p>正期産到達 (妊娠 37 週以上 42 週未満での分娩) および頭痛発現を予測する因子を同定するためロジスティック回帰分析にて解析したところ、入院時妊娠週数と nifedipine の AUC_{tau} が正期産到達への予測因子であることが明らかとなった。また、nifedipine の AUC_{tau} は頭痛発現の予測因子としても同定された。long-term tocolysis 下の妊婦において、nifedipine の AUC_{tau} は頭痛発現を抑制しながら正期産到達を目指すための有用で調節可能な予測因子になり得ると考えられる。</p>			