

学位論文（博士）

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

氏名 田村 美穂

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 臨床薬理学講座

令和5年12月

目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	4
4. 方法	4
(1) 対象	4
(2) 方法	6
(3) 解析	8
5. 結果	10
6. 考察	32
7. 結語	36
8. 謝辞	37
9. 参考文献	38

1. 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_{τ} 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_{τ} 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_{τ} 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。

2. 研究の背景

早産（妊娠 37 週未満での分娩）は全世界において 5-18%の頻度で発生しており、その割合は年々上昇傾向にある¹⁾。早産児は重篤な合併症を有することが多く、死亡率も高い。そのため、早産予防治療として切迫早産治療薬を用いた tocolysis (子宮収縮抑制)が行われる。

欧米では 48 時間以内の short-term tocolysis（短期間の子宮収縮抑制）が推奨されている。一方でアジア諸国では妊娠週数延長と早産回避のため long-term tocolysis（長期間の子宮収縮抑制）が

主流となっている²⁾。欧州医薬品審査庁（EMA）と米国食品医薬品局（FDA）のガイドラインによると、特に心血管系の副作用といった母体の重篤な有害事象のため、ritodrine 点滴の使用は 48 時間以内にすべきとされている。硫酸マグネシウムも 5-7 日以上使用した場合、胎児/新生児の有害事象を引き起こすため、2013 年に長期使用に関する警告が出された。つまり、ritodrine や硫酸マグネシウムの長期治療の安全性についてはエビデンスがない状況である。

nifedipine はカルシウムチャネルを阻害することにより、平滑筋を弛緩させ、降圧作用を示すことから高血圧治療薬として用いられている。nifedipine はその作用機序から、子宮平滑筋の弛緩作用も有するとして、一部の国々で切迫早産治療薬として用いられている。そしてその有効性は ritodrine や硫酸マグネシウムと同等であり、有害事象は少ないとの疫学研究結果が多数報告されている³⁻⁶⁾。しかしながら、切迫早産治療下における nifedipine の薬物動態情報は少数の報告に限定されている⁷⁻⁹⁾。さらに、nifedipine の投与量、血漿中濃度と、切迫早産における治療効果および有害事象との関係性を調査した報告はこれまでにない。このような状況から、現時点で nifedipine を切迫早産治療薬として用いる際の投与方法に

関する明確なエビデンスはなく、経験に基づいて治療が行われている。

3. 目的

本研究では、切迫早産治療患者における nifedipine の薬物動態パラメータを算出し、その評価を行う。また、効果（正期産《妊娠 37 週～41 週》到達）および有害事象発現（頭痛発現）に関連する薬物動態パラメータ、母体および胎児の因子について調査を行う。それらの結果をもとに、有効性・安全性の高い nifedipine による切迫早産治療の指標を明らかにすることを目的とした。

4. 方法

(1) 対象

本研究は山口大学医学部附属病院にて前向き観察研究として行った。本研究は山口大学医学部附属病院および日本大学の倫理審査委員会にて承認されている（承認番号 H2020-046、20-008）。すべての対象患者から、書面によるインフォームドコンセントを取得した。

本研究では nifedipine 徐放錠にて切迫早産治療を行っている患者を対象患者とした。20 歳以上であること、単胎妊娠であることを選択基準とした。除外基準は入院時に早期破水、絨毛膜羊膜炎が認められた場合とした。すべての対象患者は入院時において ritodrine の 24 時間持続点滴にて治療を開始した。ritodrine 持続点滴が $100 \mu\text{g}/\text{min}$ を超えた場合に nifedipine 徐放錠の併用が開始された。nifedipine 徐放錠の初期投与量は海外での報告をもとに $20 \text{ mg}/\text{回}$ を 1 日 4 回投与 (6:00, 12:00, 18:00, 23:00) とされた。子宮収縮抑制効果が不十分な場合 (子宮収縮間隔が 10 分未満である場合)、追加で nifedipine $20 \text{ mg}/\text{回}$ を投与された (追加投与も含めて $160 \text{ mg}/\text{日}$ まで増量可能とされている)。全症例において、nifedipine の内服は分娩開始時まで継続された。また、nifedipine による切迫早産治療は適応外使用であるが、山口大学医学部附属病院の新規医療審査室にて承認を得ている。

採血は、nifedipine 内服開始 5 日目以降に行った。採血時期は血中濃度が十分安定するまでに必要な期間を考慮し、nifedipine 内服開始後、少なくとも 5 日経過後と設定した。母体の血液サンプルは同日中の 1 投与間隔中に 3 回 (nifedipine 投与前 (C1)、

nifedipine 投与 1-2 時間後 (C2) 、 nifedipine 投与 3 時間後以降 (C3)) 採取した。同日中における計 3 回の採血が困難な場合には、1 回 (C1 のみ) 又は 2 回にて (C1+C2 or C3) 採血を行った。

(2) 方法

採取した血液サンプルは遠心分離 (1400 × g、10 分間) を行い、血漿を分取した。nifedipine 及び ritodrine の血中濃度を HPLC にて内標準法を用いて測定した。内標準物質 (IS) として、nifedipine に対しては Butyl p-hydroxybenzoate (99.0% ; NACALAI TESQUE, INC. KYOTO, JAPAN) 、 ritodrine に対しては isoxsuprine (≥98% ; SIGMA ALDRICH. Saint Louis, USA) を用いた。

血漿からの抽出方法、HPLC の測定条件は既報を元に改変した¹⁰⁾。血漿 477.5 μL に Butyl p-hydroxybenzoate の水/methanol (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) 溶液 (1:1) 10 μg/mL を 10 μL、isoxsuprine の水/methanol 溶液 (1:1) 10 μg/mL を 12.5 μL を添加し、10 mM ammonium acetate (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) 水溶液 500 μL を

加えて計 1 mL とした。抽出液として ethyl acetate 3mL を加えて 10 分間振盪した後、遠心分離 (1400 × g、10 分間) を行った。上澄みの有機層 2.3 mL を別の試験管に移し、エバポレーターにて蒸発乾固した。残渣を水/methanol=1:1 溶液 50 μL に溶解し、そのうち、10 μL を HPLC に注入した。

血中濃度測定は HPLC (Nexera-i LC-2040C-3D; Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) にて、逆相 C18 packed column (InertSustain AQ-C18; 3 μm, 2.1 mm I.D. × 100 mm; GL Science Inc., Tokyo, Japan) を用いて行った。nifedipine は、アイソクラティック分析法にて、移動相 ; CH₃CN (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan)/H₂O = 40/60、流速 ; 0.2 mL/min、カラム温度 ; 40°C、検出器 ; UV 235 nm とした。

nifedipine の検量線は 5-250 ng/mL の濃度範囲で作成した (検出限界 : 2.5 ng/mL、定量下限 : 5 ng/mL) 。血中濃度測定結果 (C1、C2、C3) より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析

(NCA) にて算出した。最高血中濃度 (C_{max}) と最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は測定値から算出した。血中濃度曲線下面積 (AUC_{tau}) は台形法により算出した。続いて、経口クリアランス (CL/F ; CL : クリ

アランス/F：バイオアベイラビリティ)は用量と AUC_{tau} から算出した。1 投与間隔中に 3 点の血中濃度測定用採血が可能であった症例のみを対象として NCA を実施した。

(3) 解析

以下に示す母体情報を収集した。

年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、妊娠歴および出産歴、早産既往、入院時妊娠週数、子宮頸管長、収縮期および拡張期血圧、心拍数、nifedipine 及び ritodrine の投与量、子宮収縮頻度、性器出血、下腹部痛、分娩時妊娠週数、有害事象発現（頭痛、ほてり、嘔気、めまい、歯肉増強など）である。さらに、血液検査結果（総蛋白質 (TP)、アルブミン (ALB)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、C-反応性タンパク質 (CRP)、ヘモグロビン (HB)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロライド (Cl)、白血球 (WBC)、血小板 (PLT) も情報を収集した。胎児の超音波検査結果から、羊水最大深度、推定胎児体重 (EFBW) も調査した。新生児出生時体重についても調査した。

すべての統計解析は R version 4.2.3 (The R Project for Statistical Computing) を用いた。nifedipine の投与量、トラフ濃度 (C_{trough}), C_{max} , AUC_{tau} の相関関係はスピアマンの順位相関係数にて評価した。

nifedipine 内服中の妊婦において、正期産（分娩週数 37 週以上 42 週未満）到達の予測因子を検討した。多変量ロジスティック回帰分析に用いる因子を選別する目的で単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析において両側検定にて $p < 0.1$ を統計学的有意水準とした。続いて、単変量ロジスティック回帰分析にて同定された正期産到達の予測因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティック回帰分析において両側検定にて $p < 0.05$ を統計学的有意水準とした。このとき、名義尺度変数は、すべてダミー変数化して解析を行った。

nifedipine の安全性評価のため、収縮期血圧 (sBP)、拡張期血圧 (dBP)、母体心拍数について、入院時 (nifedipine 内服開始前) と採血時 (nifedipine 内服開始後) での比較を Wilcoxon の符号順位検定にて行った。さらに、nifedipine 内服中の妊婦において、頭痛発現の予測因子を検討するため、単変量ロジスティック回帰分析を

行った。単変量ロジスティック回帰分析において両側検定にて $p < 0.05$ を統計学的有意水準とした。最後に、正期産到達および頭痛発現を予測する因子として同定された項目について ROC 曲線よりカットオフ値を算出した。

5. 結果

(1) 患者背景

38 例の妊婦において研究参加への同意を得た。そのうち、3 点採血可能であった症例は 32 例、残り 5 例は 1 点 (C1)、1 例は 2 点 (C1、C3) にて採血を行った。妊婦及び胎児の患者背景を Table 1 に示す。入院時妊娠週数の中央値 (四分位範囲) は 30.0 (27.3 - 34.0) 週、分娩時妊娠週数の中央値 (四分位範囲) は 37.0 (36.0 - 37.0) 週であった (Table 1)。グレープフルーツジュース摂取例や CYP3A4 阻害薬、誘導薬の併用例はなかった。また炎症性疾患などの基礎疾患を有する患者もおらず、入院時における C 反応性タンパク (CRP) の中央値は 0.16 (IQR, 0.07-0.37) mg/dL であった (Table 1)。

Table 1. Maternal and foetal characteristics at admission (n = 38)

Characteristic	Median (interquartile range) or number of patients (%)
Age (years)	33.0 (30.3–36.8)
Height (cm)	159 (155–162)
Weight (kg)	57.8 (51.3–62.4)
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (20.7–24.9)
Gravidity > 1 (n)	27 (71.1)
Parity > 0 (n)	22 (57.9)
Prior preterm delivery (n)	9 (23.7)
Data at admission	
Gestational age (weeks)	30.0 (27.3–34.0)
Cervical length (mm)	22.0 (14.5–28.0)
Maximum vertical pocket (mm)	50.5 (43.0–60.1)
EFBW (g)	1361 (1142–1990)
Genital bleeding (yes)	11 (28.9)
Lower abdominal pain (yes)	4 (10.5)
Systolic blood pressure (mmHg)	109.5 (100.8–116.8)
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.5 (59.3–70.0)
Heart rate (bpm)	89.5 (78.0–104.5)
Total protein (g/dL)	6.2 (5.9–6.4)
Albumin (g/dL)	3.1 (3.0–3.3)
Alanine aminotransferase (U/L)	10.0 (8.3–15.0)
Aspartate transaminase (U/L)	15.5 (13.0–18.8)
Lactate dehydrogenase (U/L)	163.5 (148.3–182.8)
C-reactive protein (mg/dL)	0.16 (0.07–0.37)
White blood cell (10 ⁶ /L)	9295 (7463–10938)
Platelet (10 ¹⁰ /L)	23.9 (21.4–27.5)
Haemoglobin (g/dL)	11.3 (10.4–11.6)
Sodium (mmol/L)	137.0 (135.0–138.0)
Potassium (mmol/L)	3.9 (3.8–4.0)
Chlorine (mmol/L)	105.0 (104.0–106.8)
Data at the time of blood sampling	
Systolic blood pressure (mmHg)	107.5 (101.0–111.0)
Diastolic blood pressure (mmHg)	63.0 (56.3–68.0)

Heart rate (bpm)	95.0 (88.0–107.0)
Dose of ritodrine ($\mu\text{g}/\text{min}$)	120.0 (90.0–160.0)
Concentration of ritodrine (ng/mL)	58.7 (38.5–75.6)
Data at the time of delivery	
Gestational age (weeks)	37.0 (36.0–37.0)
< 37 weeks	11 (28.9)
\geq 37 weeks	27 (71.1)

EFBW: estimated foetal body weight.

Data are median (interquartile range) or n (%) unless otherwise specified.

(2) nifedipine の薬物動態パラメータ

採血時において、37 人の患者は nifedipine を 1 回 20 mg、1 日 4 回 (6 時、12 時、18 時、23 時) にて、1 例は 1 回 40 mg、1 日 4 回 にて定期内服していた。nifedipine の血中濃度測定結果 (Fig. 1) から、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析 (NCA) にて算出した。

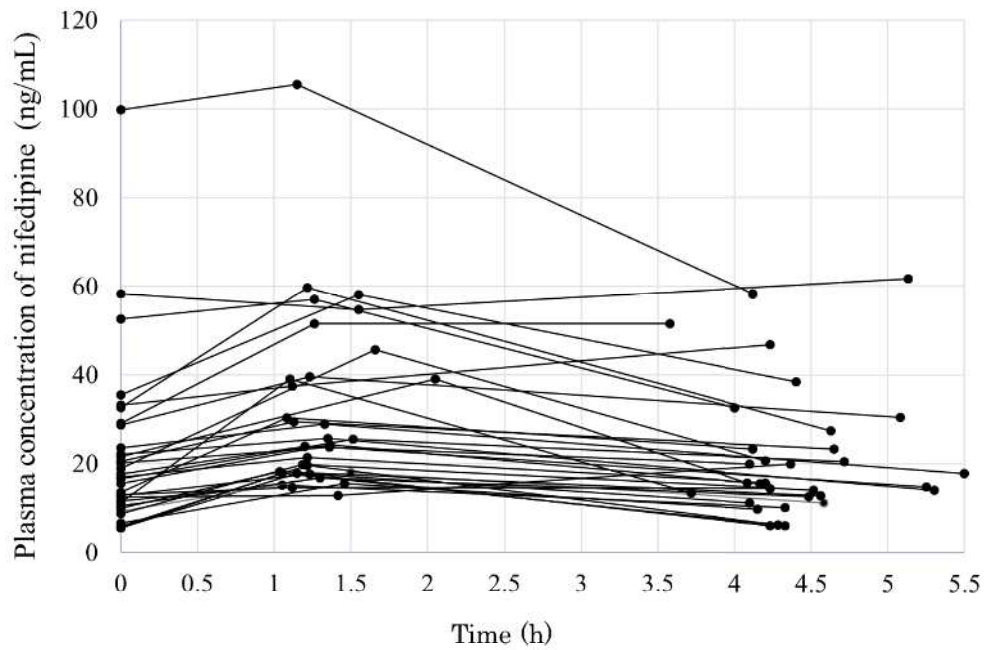


Fig. 1. Time-concentration profile

Table 2 に本研究における nifedipine の C_{trough} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{tau} 、 CL/F を示した。また、nifedipine の体重あたりの 1 回投与量 (Dose of nifedipine) と C_{trough} 、 AUC_{tau} の間には有意な正の相関性 ($r = 0.414$, 0.524) が認められ (Fig. 2(a) and 2(b))、 C_{trough} と AUC_{tau} の間には強い正の相関性 ($r = 0.922$) が認められた (Fig. 2(c))。

Table 2. Pharmacokinetic parameters of nifedipine

Parameter	n ^a	Value
C _{trough} (ng/mL)	38	22.6 ± 17.3 ; 19.2 (5.5–99.8)
C _{max} (ng/mL)	32	30.9 ± 15.3 ; 24.9 (9.4–59.7)
T _{max} (h)	32	1.70 ± 1.10 ; 1.26 (1.03–5.13)
AUC _{tau} (ng/mL · h)	32	152.3 ± 91.8 ; 124.2 (60.5–470.5)
CL/F (L/h)	32	0.17 ± 0.08 ; 0.16 (0.04–0.33)

C_{trough}, trough plasma concentration of nifedipine; C_{max}, maximum plasma concentration; T_{max}, time to maximum concentration; AUC_{tau}, area under the curve for drug concentration; CL/F, oral clearance.

Data are mean ± standard deviation; median (min–max) unless otherwise specified.

^a From 32 patients, blood samples were collected at three time points. The pharmacokinetic parameters were calculated only if three blood samples were collected.

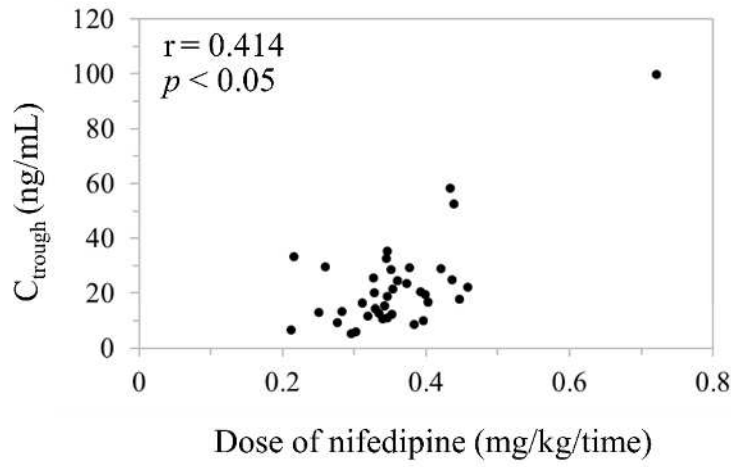


Fig. 2(a). Correlation plot between dose and C_{trough}

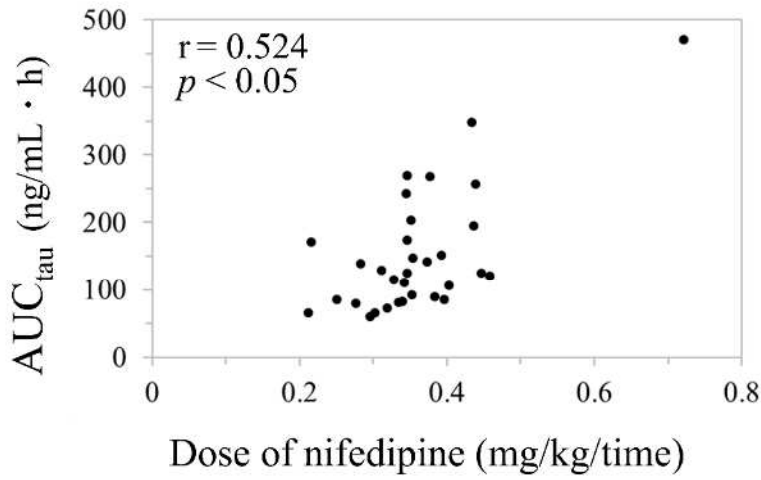


Fig. 2(b). Correlation plot between dose and AUC_{tau}

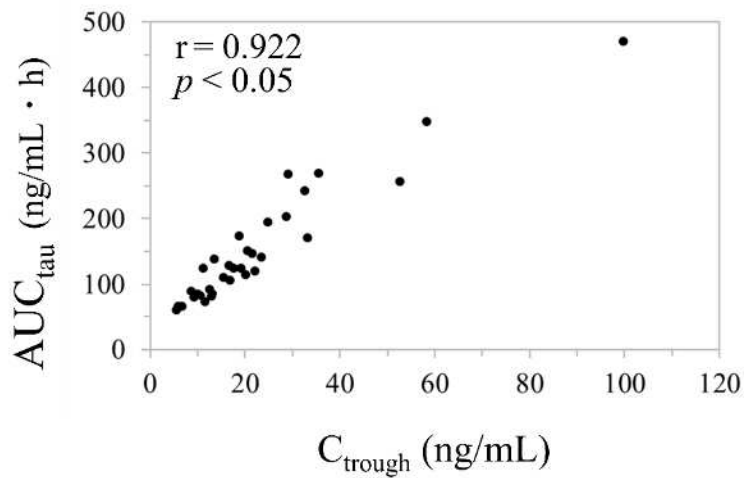


Fig. 2(c). Correlation plot between C_{trough} and AUC_{tau}

(3) nifedipine による妊娠期間延長へ寄与する因子の検討

正期産到達への予測因子について同定するため、早産 (n = 11) と正期産 (n = 27) の 2 群に分け、単変量ロジスティック回帰分析を行った (Table 3)。その結果、妊娠歴、入院時妊娠週数、入院時 EFBW、採血時妊娠週数、 C_{\max} 、 AUC_{τ} が、正期産到達への有用な予測因子として同定された。

入院時妊娠週数と入院時 EFBW ($r = 0.935$; Fig. 3)、入院時妊娠週数と採血時妊娠週数 ($r = 0.921$; Fig. 4)、入院時 EFBW と採血時妊娠週数 ($r = 0.865$; Fig. 5) は各々強い正の相関関係が認められた。入院時妊娠週数は入院時 EFBW、採血時妊娠週数と強い相関性を示すため、入院時妊娠週数を多変量ロジスティック回帰分析の説明変数として選択した。また、単変量ロジスティック回帰分析にて正期産到達への有用な予測因子として同定された C_{\max} と AUC_{τ} も強い正の相関性が認められた ($r = 0.947$; Fig. 6) ため、 C_{\max} または AUC_{τ} のどちらか一方を多変量ロジスティック回帰分析における説明変数として選択して解析した。

Table 3. Univariate analysis to predict term delivery (after 37 weeks of gestation)

Variation factor	Gestational week at delivery	
	< 37 weeks (n = 11)	≥ 37 weeks (n = 27)
	Median (interquartile range) or number of patients (%)	Median (interquartile range) or number of patients (%)
Age (years)	34.0 (32.0 – 37.5)	33.0 (30.0 – 35.5)
Height (cm)	160 (155 – 160)	159 (155 – 163)
Weight (kg)	59.0 (51.6 – 63.5)	57.7 (51.8 – 61.1)
Body mass index (kg/m ²)	23.4 (20.8 – 25.8)	22.3 (20.7 – 24.5)
Gravidity >1 (n)	7 (63.6)	20 (74.1)
Parity > 0 (n)	5 (45.4)	17 (63.0)
Prior premature labour (n)	1 (9.1)	8 (29.6)
Data at admission		
Gestational age (weeks)	26.0 (23.5 – 32.5)	32.0 (28.0 – 34.0)
Cervical length (mm)	26.0 (16.7 – 27.2)	11.3 (10.3 – 11.6)
Maximum vertical pocket (mm)	56.0 (49.0 – 62.2)	49.3 (42.9 – 58.0)
EFBW (g)	968 (649 – 1903)	1436 (1218 – 2093)
Genital bleeding (yes/no)	5 (45.4)	6 (22.2)
Lower abdominal pain (yes/no)	1 (9.1)	3 (11.1)
Total protein (g/dL)	6.2 (5.9 – 6.5)	6.2 (6.0 – 6.4)
Albumin (g/dL)	3.2 (2.9 – 3.4)	3.1 (3.0 – 3.3)
Alanine aminotransferase (U/L)	10 (7 – 15)	10 (9 – 14)
Aspartate transaminase (U/L)	15 (13 – 18)	16 (13 – 19)
Lactate dehydrogenase (U/L)	169 (150 – 188)	162 (146 – 181)
C-reactive protein (mg/dL)	0.16 (0.15 – 0.87)	0.12 (0.07 – 0.32)
White blood cell (10 ⁶ /L)	9640 (8755 – 11400)	9020 (6935 – 10685)
Platelet (10 ¹⁰ /L)	26.6 (21.3 – 30.7)	23.2 (21.7 – 27.0)
Haemoglobin (g/dL)	11.2 (10.6 – 11.6)	11.3 (10.3 – 11.7)
Sodium (mmol/L)	137 (135.5 – 138.5)	136 (135.0 – 137.5)
Potassium (mmol/L)	3.9 (3.8 – 4.0)	3.9 (3.8 – 4.0)
Chlorine (mmol/L)	105 (103.5 – 106.0)	105 (104.0 – 107.0)
Data at the time of blood sampling		
Gestational age (weeks)	27 (26 – 33)	33 (30 – 35)
Dose of nifedipine (mg/kg/time)	0.34 (0.31 – 0.39)	0.35 (0.33 – 0.4)

C _{trough} (ng/mL)	16.6 (11.0 – 22.0)	20.2 (13.3 – 28.9)
C _{max} (ng/mL)	18.9 (16.9 – 24.5)	32.6 (23.4 – 50.3)
AUC _{tau} (ng/mL · h)	90.0 (81.2 – 129.6)	139.4 (101.9 – 223.2)
Dose of ritodrine (µg/min)	115 (75 – 145)	120 (94 – 163)
Concentration of ritodrine (ng/mL)	62.3 (33.7 – 81.0)	56.4 (42.6 – 74.6)

Table 3. (Continued) Univariate analysis to predict term delivery (after 37 weeks of gestation)

Variation factor	Univariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P
Age (years)	0.97	0.85 – 1.11	0.682
Height (cm)	1.10	0.92 – 1.30	0.296
Weight (kg)	1.00	0.94 – 1.07	0.922
Body mass index (kg/m ²)	0.99	0.85 – 1.15	0.847
Gravidity >1 (n)	0.52	0.26 – 1.02	0.057*
Parity > 0 (n)	2.04	0.63 – 6.63	0.234
Prior premature labour (n)	3.79	0.41 – 35.1	0.241
Data at admission			
Gestational age (weeks)	1.26	1.03 – 1.53	0.024*
Cervical length (mm)	0.99	0.92 – 1.06	0.724
Maximum vertical pocket (mm)	1.01	0.97 – 1.05	0.649
EFBW (g)	1.00	1.00 – 1.02	0.040*
Genital bleeding (yes/no)	0.34	0.08 – 1.53	0.160
Lower abdominal pain (yes/no)	1.25	0.12 – 13.5	0.854
Total protein (g/dL)	0.82	0.14 – 4.84	0.823
Albumin (g/dL)	0.99	0.07 – 13.9	0.994
Alanine aminotransferase (U/L)	0.98	0.94 – 1.02	0.312
Aspartate transaminase (U/L)	0.99	0.95 – 1.02	0.501
Lactate dehydrogenase (U/L)	0.99	0.97 – 1.02	0.505
C-reactive protein (mg/dL)	0.31	0.07 – 1.41	0.128
White blood cell (10 ⁶ /L)	1.00	1.00 – 1.00	0.364
Platelet (10 ¹⁰ /L)	0.94	0.82 – 1.09	0.444
Haemoglobin (g/dL)	0.98	0.49 – 1.93	0.947

Sodium (mmol/L)	0.88	0.61 – 1.27	0.494
Potassium (mmol/L)	0.46	0.05 – 3.86	0.472
Chlorine (mmol/L)	1.10	0.75 – 1.62	0.635
Data at the time of blood sampling			
Gestational age (weeks)	1.27	1.03 – 1.57	0.023*
Dose of nifedipine (mg/kg/time)	1.89	0.19 – 19.2	0.592
C _{trough} (ng/mL)	1.05	0.97 – 1.13	0.222
C _{max} (ng/mL)	1.14	1.01 – 1.29	0.037*
AUC _{tau} (ng/mL · h)	1.02	0.99 – 1.04	0.081*
Dose of ritodrine (µg/min)	1.00	0.99 – 1.02	0.710
Concentration of ritodrine (ng/mL)	0.99	0.98 – 1.01	0.522

EFBW, estimated foetal body weight; C_{trough}, trough plasma concentration of nifedipine; C_{max}, maximum plasma concentration; AUC_{tau}, area under the curve for drug concentration. *p < 0.1

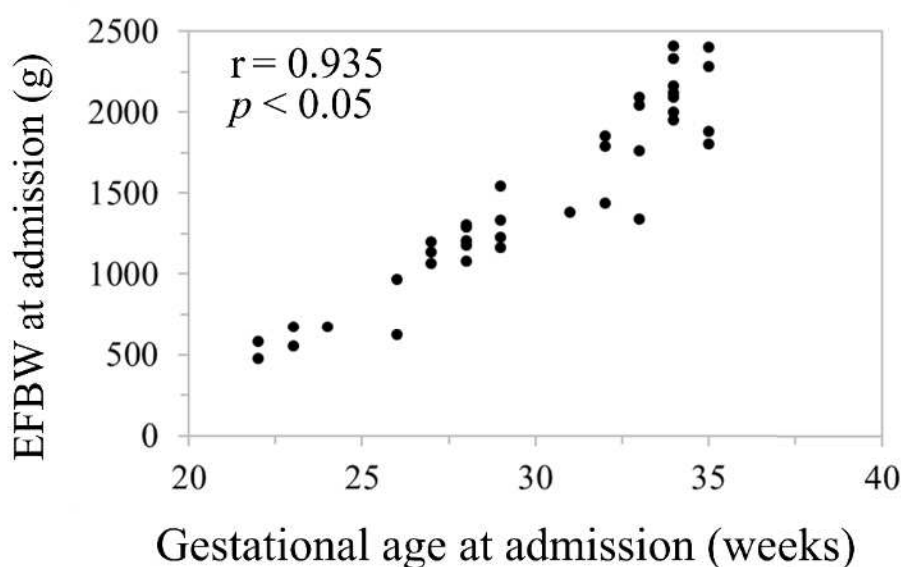


Fig. 3. Correlation plot between gestational age at admission and EFBW at admission

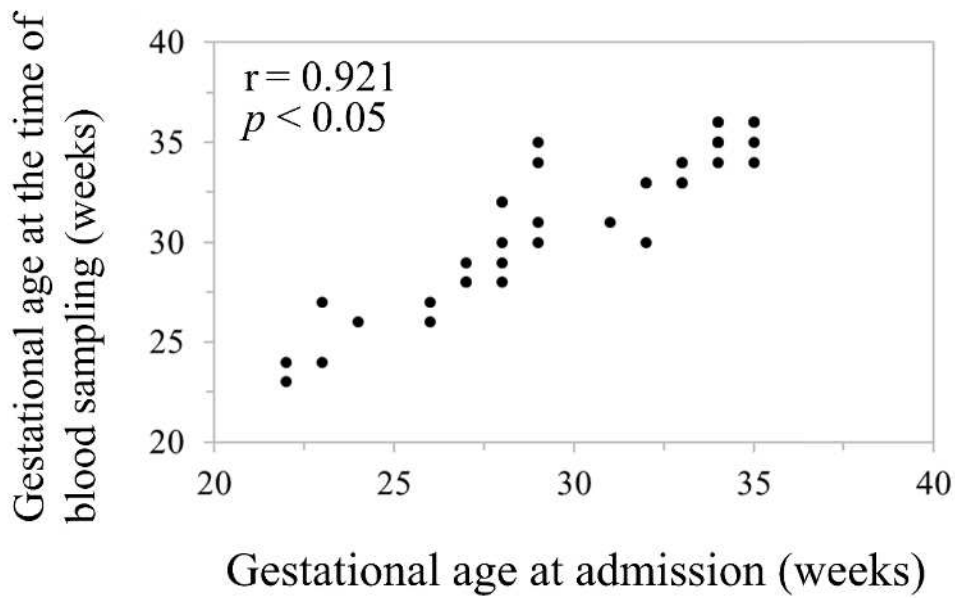


Fig. 4. Correlation plot between gestational age at admission and gestational age at the time of blood sampling

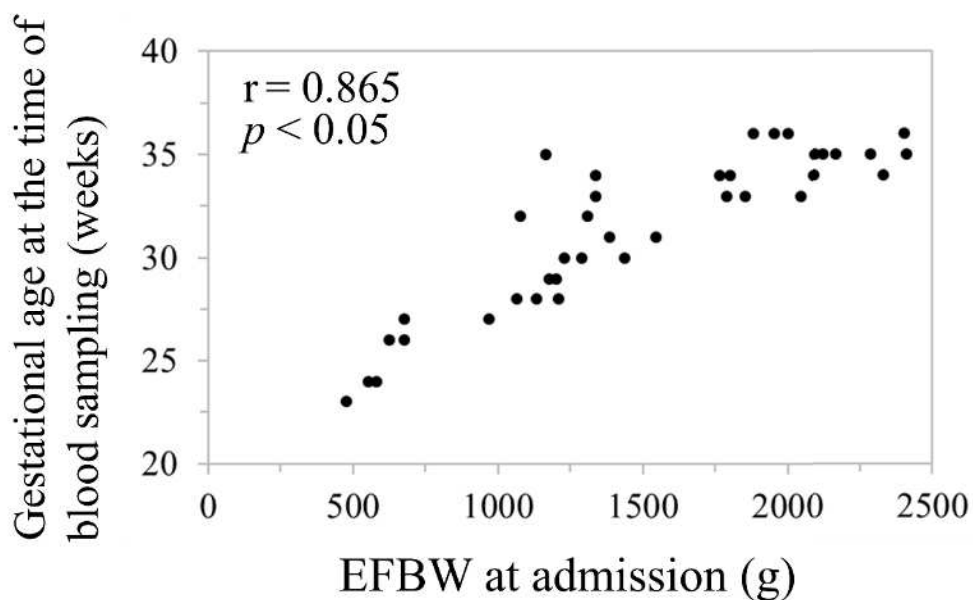


Fig. 5. Correlation plot between EFBW at admission and gestational age at the time of blood sampling

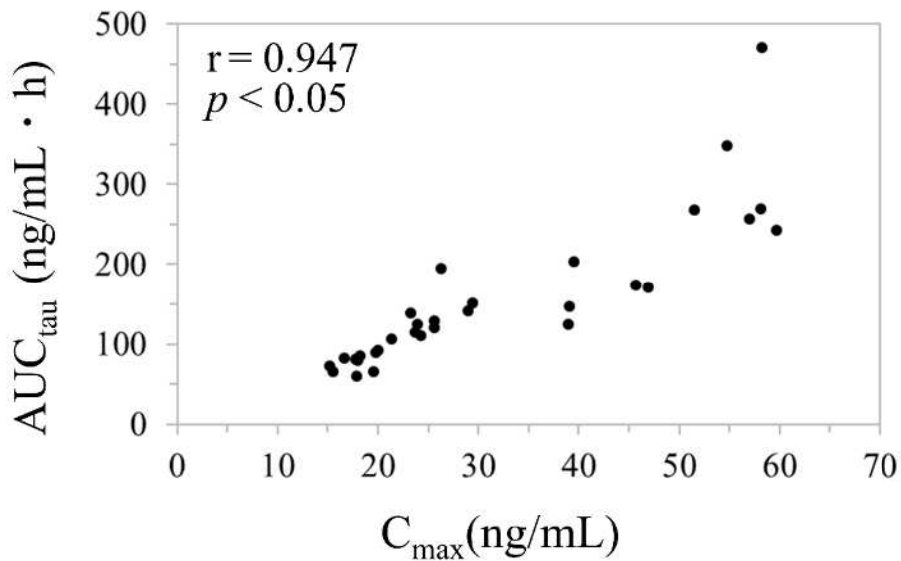


Fig. 6. Correlation plot between C_{max} and AUC_{tau}

続いて、妊娠歴、入院時妊娠週数、 C_{max} または AUC_{tau} の 3 個の説明変数を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。妊娠歴、入院時妊娠週数、 AUC_{tau} の 3 つを説明変数として用いた場合、入院時妊娠週数と AUC_{tau} にて有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Table 4, 多変量ロジスティック回帰分析①)。妊娠歴、入院時妊娠週数、 C_{max} の 3 つを説明変数として用いた場合、入院時妊娠週数のみで有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Table 4, 多変量ロジスティック回帰分析②)。 C_{max} は多変量ロジスティック回帰分析において有意差は認められなかった。

Table 4. Multivariate analysis to predict term delivery (after 37 weeks of gestation)

① Three explanatory variables were used: gravidity, gestational age at admission, and AUC_{τ}

② Three explanatory variables were used: gravidity, gestational age at admission, and C_{\max}

Variation factor	Multivariate analysis ①			Multivariate analysis ②		
	Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P
Age (years)	—	—	—	—	—	—
Height (cm)	—	—	—	—	—	—
Weight (kg)	—	—	—	—	—	—
Body mass index (kg/m ²)	—	—	—	—	—	—
Gravidity >1 (n)	0.36	0.11—1.15	0.084	0.48	0.17—1.38	0.173
Parity > 0 (n)	—	—	—	—	—	—
Prior premature labour (n)	—	—	—	—	—	—
Data at admission						
Gestational age (weeks)	1.61	1.09—2.39	0.017**	1.47	1.04—2.07	0.029**
Cervical length (mm)	—	—	—	—	—	—
Maximum vertical pocket (mm)	—	—	—	—	—	—
EFBW (g)	—	—	—	—	—	—
Genital bleeding (yes/no)	—	—	—	—	—	—
Lower abdominal pain (yes/no)	—	—	—	—	—	—
Total protein (g/dL)	—	—	—	—	—	—
Albumin (g/dL)	—	—	—	—	—	—
Alanine aminotransferase (U/L)	—	—	—	—	—	—
Aspartate transaminase (U/L)	—	—	—	—	—	—
Lactate dehydrogenase (U/L)	—	—	—	—	—	—
C-reactive protein (mg/dL)	—	—	—	—	—	—
White blood cell (10 ⁶ /L)	—	—	—	—	—	—
Platelet (10 ¹⁰ /L)	—	—	—	—	—	—
Haemoglobin (g/dL)	—	—	—	—	—	—
Sodium (mmol/L)	—	—	—	—	—	—

Potassium (mmol/L)	—	—	—	—	—	—
Chlorine (mmol/L)	—	—	—	—	—	—
Data at the time of blood sampling						
Gestational age (weeks)	—	—	—	—	—	—
Dose of nifedipine (mg/kg/time)	—	—	—	—	—	—
C _{trough} (ng/mL)	—	—	—	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	—	—	—	1.32	0.92–1.92	0.137
AUC _{tau} (ng/mL · h)	1.05	1.00–1.10	0.049**	—	—	—
Dose of ritodrine (µg/min)	—	—	—	—	—	—
Concentration of ritodrine (ng/mL)	—	—	—	—	—	—

EFBW, estimated foetal body weight; C_{trough}, trough plasma concentration of nifedipine; C_{max}, maximum plasma concentration; AUC_{tau}, area under the curve for drug concentration. **p < 0.05

(4) nifedipine による有害事象

入院時における収縮期血圧、拡張期血圧の中央値は 109.5 mmHg、64.5 mmHg、採血時における収縮期血圧、拡張期血圧の中央値は 107.5 mmHg、63.0 mmHg であった (Table 1)。Wilcoxon の符号順位検定による解析にて、収縮期および拡張期血圧は、各々、入院時と採血時で有意な差は認められなかった (p = 0.296、0.424)。また、入院時および採血時における母体心拍数の中央値は各々、89.5 bpm、95.0 bpm であり、Wilcoxon の符号順位検定による解析にて有

意な差は認められなかった ($p = 0.514$)。

nifedipine 内服開始後の有害事象発現状況について、Table 5 に示した。ほてりが 12 例 (31.6%)、頭痛が 7 例 (18.4%)、嘔気が 4 例 (10.5%)、めまいが 1 例 (2.6%)、歯肉増強が 1 例 (2.6%) にて発現した。頭痛はすべての発現例において nifedipine 投与開始初期に発現し、acetaminophen を頓用にて使用しながら nifedipine 内服を継続した。5 例は数日で頭痛が改善し、2 例は頭痛が軽減されたものの継続した。その他有害事象発現例は症状が軽度であり、投薬を必要とする症例は認められなかった。有害事象発現により、nifedipine 内服継続が困難となった症例も認められなかった。

Table 5. Maternal adverse effects

Adverse effects	n (%)
Flushing	12 (31.6)
Headache	7 (18.4)
Nausea	4 (10.5)
Dizziness	1 (2.6)
Gingival overgrowth	1 (2.6)
None	14 (36.8)

(5) nifedipine による頭痛発現へ寄与する因子の検討

頭痛発現への予測因子について同定するため、頭痛発現あり ($n = 7$) と頭痛発現なし ($n = 31$) の 2 群に分け、単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、nifedipine の投与量、 C_{trough} 、 C_{max} 、 AUC_{tau} が、頭痛発現への有用な予測因子として同定された

(Table 6) 。なお、nifedipine の投与量と C_{trough} ($r = 0.414$; Fig. 2(a))、 C_{max} ($r = 0.480$; Fig. 7)、 AUC_{tau} ($r = 0.524$; Fig. 2(b)) は各々、正の相関関係が認められた。さらに、 C_{trough} と C_{max} ($r = 0.775$; Fig. 8)、 C_{trough} と AUC_{tau} ($r = 0.922$; Fig. 2(c))、 C_{max} と AUC_{tau} ($r = 0.947$; Fig. 6) も各々強い正の相関関係が認められた。 AUC_{tau} は C_{trough} 、 C_{max} と強い相関性を示し、正期産到達への予測因子としても同定されている。

Table 6. Univariate analysis to predict headache

Variation factor	Headache	
	(+) (n = 7)	(-) (n = 31)
	Median (interquartile range) or number of patients (%)	Median (interquartile range) or number of patients (%)
Age (years)	33.0 (32.0 – 34.0)	33.0 (30.0 – 38.0)
Height (cm)	155 (154 – 159)	160 (155 – 162)
Weight (kg)	53.1 (45.9 – 55.6)	58.5 (52.2 – 66.2)
Body mass index (kg/m ²)	20.4 (19.0 – 22.4)	22.6 (21.0 – 25.4)
Gravidity >1 (n)	6 (85.7)	20 (64.5)
Parity > 0 (n)	6 (85.7)	15 (48.4)
Prior of premature labor (n)	2 (28.6)	7 (22.6)
Data on admission		
Gestational age (weeks)	28.0 (27.0 – 32.0)	32.0 (27.0 – 34.0)
EFBW (g)	1176 (1077 – 1385)	1546 (1167 – 2091)
Total protein (g/dL)	6.4 (6.1 – 6.8)	6.2 (5.9 – 6.4)
Albumin (g/dL)	3.2 (3.0 – 3.6)	3.1 (3.0 – 3.3)
Alanine aminotransferase (U/L)	10 (6 – 17)	10 (8 – 15)
Aspartate transaminase (U/L)	17 (13 – 23)	15 (13 – 18)
Lactate dehydrogenase (U/L)	178 (136 – 188)	162 (148 – 182)
C-reactive protein (mg/dL)	0.16 (0.07 – 0.38)	0.16 (0.07 – 0.40)
White blood cell (10 ⁶ /L)	8070 (6770 – 11020)	9430 (7390 – 11000)
Platelet (10 ¹⁰ /L)	26.4 (22.1 – 27.5)	23.3 (21.0 – 28.0)
Hemoglobin (g/dL)	11.3 (9.8 – 11.6)	11.3 (10.3 – 11.9)
Sodium (mmol/L)	137 (135.0 – 138.0)	137 (135.0 – 138.0)
Potassium (mmol/L)	3.8 (3.5 – 4.0)	3.9 (3.8 – 4.0)
Chlorine (mmol/L)	105 (103.0 – 108.0)	105 (104.0 – 107.0)
Data at the time of blood sampling		
Gestational age (weeks)	31 (28 – 33)	33 (28 – 35)
Dose of nifedipine (mg/kg/time)	0.43 (0.36 – 0.44)	0.34 (0.30 – 0.38)
C _{trough} (ng/mL)	32.6 (24.8 – 58.2)	16.6 (11.2 – 22.1)
C _{max} (ng/mL)	55.9 (45.2 – 58.6)	23.5 (17.9 – 31.8)
AUC _{tau} (ng/mL · h)	262.4 (230.7 – 378.6)	113.3 (81.7 – 142.8)
Dose of ritodrine (µg /min)	130 (110 – 170)	110 (70 – 165)

Concentration of ritodrine (ng/mL)	68.1 (42.1 – 70.1)	58.1 (35.8 – 88.2)
------------------------------------	----------------------	----------------------

Table 6. (Continued) Univariate analysis to predict headache

Variation factor	logistic regression analysis		
	Univariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P
Age (years)	0.98	0.84 – 1.14	0.792
Height (cm)	0.87	0.70 – 1.07	0.187
Weight (kg)	0.87	0.75 – 1.00	0.05
Body mass index (kg/m ²)	0.7	0.46 – 1.05	0.084
Gravidity >1 (n)	0.94	0.45 – 1.95	0.863
Parity > 0 (n)	1.72	0.51 – 5.82	0.383
Prior of premature labor (n)	1.31	0.21 – 8.32	0.772
Data on admission			
Gestational age (weeks)	0.92	0.75 – 1.12	0.407
EFBW (g)	0.99	0.99 – 1.00	0.162
Total protein (g/dL)	3.84	0.52 – 28.5	0.189
Albumin (g/dL)	5.54	0.27 – 113	0.266
Alanine aminotransferase (U/L)	0.98	0.89 – 1.08	0.682
Aspartate transaminase (U/L)	0.99	0.93 – 1.05	0.736
Lactate dehydrogenase (U/L)	1	0.97 – 1.03	0.976
C-reactive protein (mg/dL)	0.63	0.08 – 5.09	0.665
White blood cell (10 ⁶ /L)	1	0.99 – 1.00	0.358
Platelet (10 ¹⁰ /L)	1.05	0.88 – 1.24	0.598
Hemoglobin (g/dL)	0.75	0.34 – 1.66	0.47
Sodium (mmol/L)	0.99	0.65 – 1.49	0.947
Potassium (mmol/L)	0.04	0.01 – 1.67	0.092
Chlorine (mmol/L)	1	0.64 – 1.57	0.986
Data at the time of blood sampling			
Gestational age (weeks)	0.89	0.72 – 1.11	0.304
Dose of nifedipine (mg/kg/time)	218	1.49 – 32000	0.034**

C_{trough} (ng/mL)	1.21	1.03 – 1.42	0.023**
C_{max} (ng/mL)	1.15	1.04 – 1.26	0.007**
AUC_{tau} (ng/mL · h)	1.04	1.01 – 1.08	0.014**
Dose of ritodrine (μ g /min)	1.01	0.99 – 1.03	0.477
Concentration of ritodrine (ng/mL)	0.99	0.97 – 1.02	0.593

EFBW, estimated foetal body weight; C_{trough} , trough plasma concentration of nifedipine; C_{max} , maximum plasma concentration; AUC_{tau} , area under the curve for drug concentration. ** $p < 0.05$

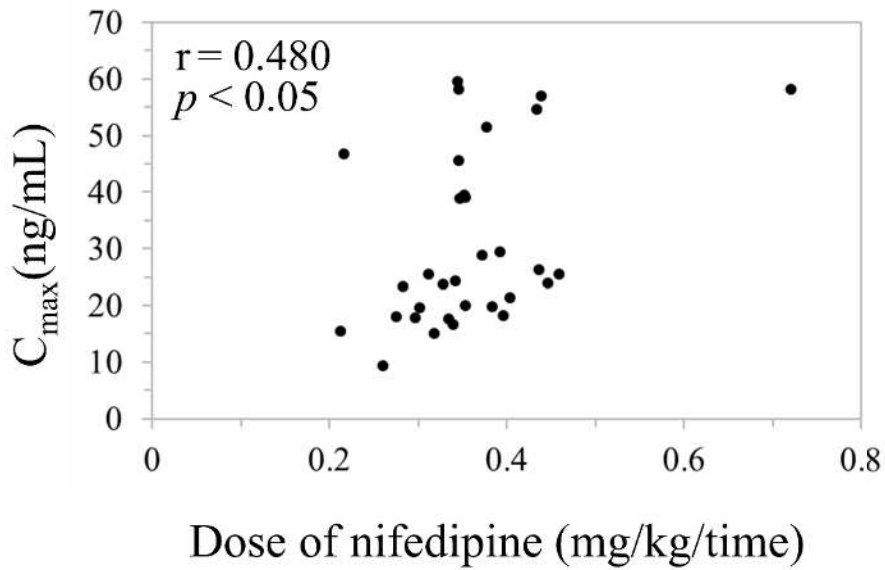


Fig. 7. Correlation plot between dose and C_{max}

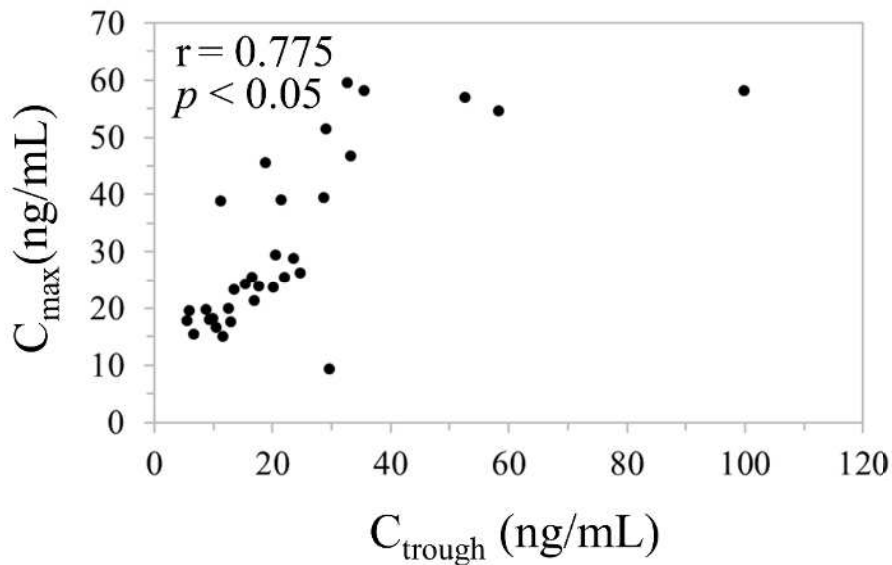


Fig. 8. Correlation plot between C_{trough} and C_{max}

(6) 正期産到達および頭痛発現を予測する nifedipine の AUC_{tau} のカットオフ値

本研究において、正期産到達を予測する因子として、入院時妊娠週数と AUC_{tau} が同定された (Table 4) ことから、入院時妊娠週数を 28 週未満 (妊娠中期 : $n = 8$) と 28 週以上 (妊娠後期 : $n = 24$) の 2 群に分け、各々の群における AUC_{tau} のカットオフ値を算出したところ、入院時妊娠週数 28 週未満の群では、 AUC_{tau} のカットオフ値は 139.4 ng/mL · h、入院時妊娠週数 28 週以上の群では、 AUC_{tau} のカットオフ値は 111.1 ng/mL · h と算出された (Fig. 9(a) and 9(b))。また、 AUC_{tau} は頭痛発現を予測する因子としても同定されており、そのカッ

トオフ値は 195.5ng/mL・h と算出された (Fig. 10)。つまり、正期産到達および頭痛発現抑制を可能にするニフェジピンの AUC_{τ} は、入院時妊娠週数 < 28 週、 ≥ 28 週において各々 139.4~195.5 ng/mL・h、111.1~195.5 ng/mL・h という結果が得られた。

Gestational age at admission < 28weeks (n=8)

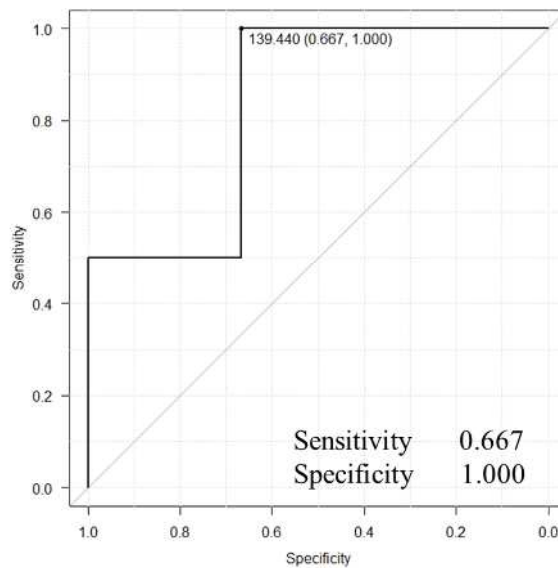


Fig. 9(a). AUC curve analysis of nifedipine's AUC_{τ} that predicted term delivery in patients of gestational age at admission < 28weeks

Gestational age at admission ≥ 28 weeks (n=24)

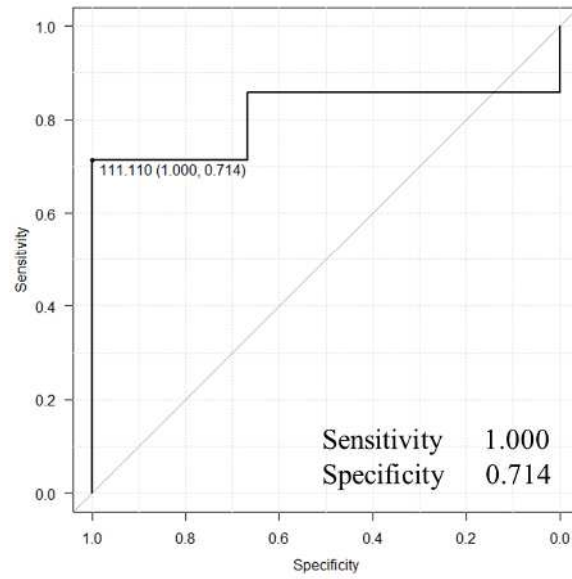


Fig. 9(b). AUC curve analysis of nifedipine's AUC_{τ} that predicted term delivery in patients of gestational age at admission ≥ 28 weeks

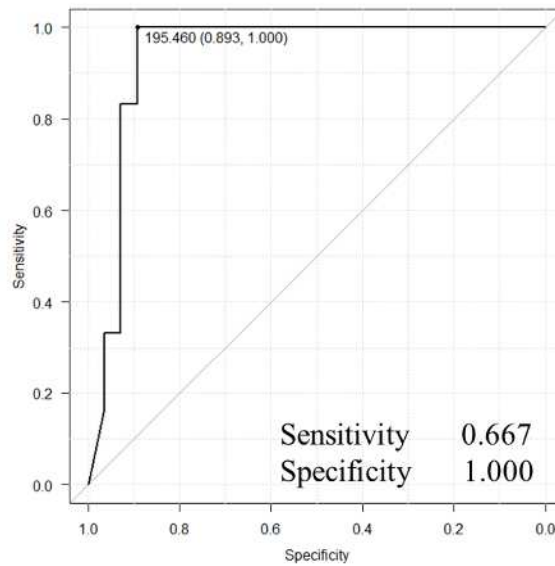


Fig. 10. AUC curve analysis of nifedipine's AUC_{τ} that predicted headache in patients who calculated nifedipine's AUC_{τ} (n=32)

6. 考察

本研究結果より、nifedipine 内服と ritodrine 点滴併用療法による long-term tocolysis において、nifedipine の AUC_{τ} と入院時妊娠週数が正期産到達への有用な予測因子であることが明らかになった。入院時妊娠週数は調整することが不可能であるが、nifedipine の AUC_{τ} は医療者によって調整することが可能である。

正期産到達率は、nifedipine の AUC_{τ} が 1 上昇すると 1.05 倍上昇する結果となった (Table 4)。これは nifedipine の AUC_{τ} が 10 から 100 上昇すると正期産到達率が 1.63 倍から 131.5 倍上昇することを意味する (Fig. 11)。それゆえ、nifedipine の血漿中濃度を調整することは医師・薬剤師や妊婦にとって正期産到達へのより有用な戦略となりうることが期待される。カルシウム拮抗薬の薬理作用から、切迫早産治療において nifedipine の AUC_{τ} が増大するほど、子宮平滑筋の強力な弛緩作用が得られ、子宮収縮抑制効果をもたらすと考えられる。

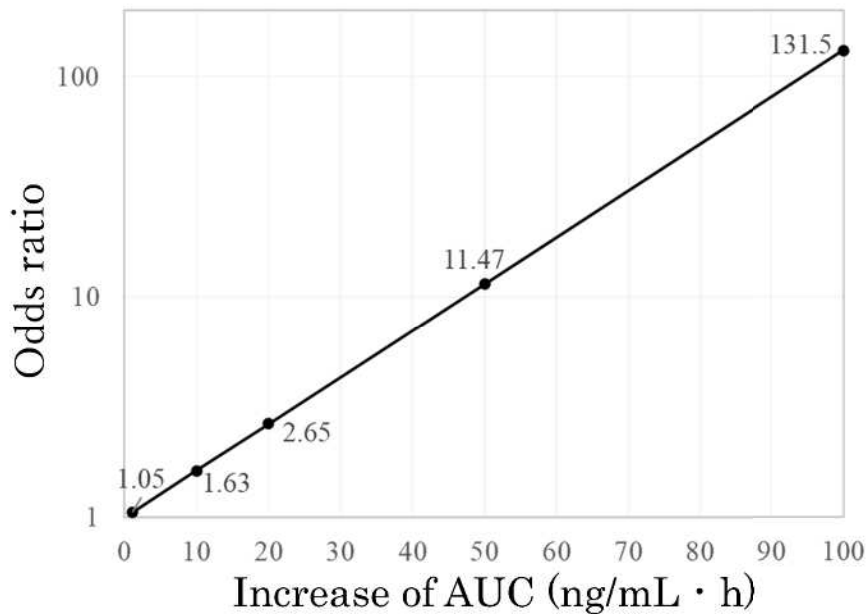


Fig. 11. Odds ratio per increase in AUC_{τ}

また、頭痛は nifedipine の主な有害事象の 1 つであり、一般的には NSAIDs を使用して改善または軽減することが可能である。しかし、切迫早産治療が必要とされる妊娠中期から後期にかけての期間は、胎児動脈管への影響を理由として NSAIDs は使用不可であるため acetaminophen で対応する必要がある。本研究では、頭痛を要因とした中止例は認められなかったが、2 例は頭痛の程度は軽減したものの、症状が残ったまま治療継続となり、長期間における妊婦の QOL 低下が課題であった。nifedipine の AUC_{τ} は主な有害事象の 1 つである頭痛発現に対しても、有用な予測因子であることが明ら

かとなり、 AUC_{τ} の調整により頭痛発現抑制も期待できる。

本研究結果より、切迫早産患者における nifedipine による内服加療において、 AUC_{τ} を調整することにより、正期産到達および頭痛発現抑制への支援が可能であることが示された。また、入院時期別の nifedipine の AUC_{τ} の目標値として、妊娠中期では 139.4~195.5 ng/mL・h、妊娠後期では 111.1~195.5 ng/mL・h であることも明らかとなった。上記目標値に AUC_{τ} を調整することで、有効性・安全性が高い治療が可能になると考えられる。

また、今後、本研究結果の臨床応用を考慮すると、採血回数が少ない方が患者の身体的負担を軽減できる。 AUC_{τ} を指標として用いることが望ましいが、 AUC_{τ} を算出するためには3点以上の母体からの採血が必要となる。1点採血結果である C_{trough} は AUC_{τ} と強い相関性を示すことから (Fig. 2(c))、 C_{trough} が AUC_{τ} に代わる正期産到達および頭痛抑制の有用な予測因子となり得ることが推察される。

また、本研究結果より、妊婦における nifedipine の薬物動態パラメータについても明らかとなった。今回、切迫早産治療に用いた nifedipine の投与量は、1日投与量としては高血圧治療時の2~4倍であった。それにもかかわらず、本研究患者の nifedipine の

C_{trough} と AUC_{tau} は既報の高血圧患者における C_{trough} と AUC_{tau} より低値を示す結果となった¹¹⁾。nifedipine は CYP3A4/5 にて代謝され、妊娠中は CYP3A4 の代謝活性が増大するとの研究結果が多数報告されている¹¹⁻¹³⁾。非妊娠患者の血漿中濃度と比較して、本研究対象患者の nifedipine の血漿中濃度が低かった要因の 1 つとして、妊娠中におけるニフェジピンの代謝活性の亢進が考えられる。

本研究の研究限界として、採血ポイント数が少なく、消失速度定数 (k_e)、分布容積 (V_d)、消失半減期 ($T_{1/2}$) が算出できず、投与スケジュールの最適化が難しいことが挙げられる。もう 1 つの研究限界として、すべての対象患者は ritodrine 点滴と nifedipine 内服を併用して使用しており、子宮収縮抑制効果が nifedipine 単独による効果ではない点が挙げられる。本研究症例は、採血時点においては、ritodrine の投与量および血中濃度に大きな変化はなく、維持量として安定している時期であったことが前提となっている。そのうえで、採血時点における ritodrine 点滴の投与量および血中濃度は、正期産到達というアウトカムに関連性を示さなかった (Table 3) 。このような理由から、ritodrine の投与量・血中濃度による影響は考慮せず、nifedipine の AUC_{tau} は正期産到達への予測因子とし

て評価できていると考えている。今後、nifedipine 単剤の tocolysis 症例を対象としてさらなる研究が必要である。

7. 結語

本研究により、nifedipine による切迫早産治療において nifedipine の AUC_{τ} が妊娠期間の延長と頭痛発現の有無に寄与していることが示された。長期間の切迫早産治療において、nifedipine は AUC_{τ} を指標として用いることで有効性・安全性の高い治療が可能であり、切迫早産治療薬の新たな選択肢の 1 つとして非常に有用な薬剤であると考えられる。

8. 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と、御鞭撻を賜りました山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座 北原 隆志 教授に謹んで深謝致します。

本研究に際し、有益な御助言と御校閲を賜りました山口大学医学部附属病院薬剤部 岡田 直人 講師に謹んで深謝致します。

本研究に際し、有益な御指導とご協力を賜りました日本大学大学院薬学研究科 辻 泰弘 教授に謹んで深謝致します。

本研究に際し、有益な御指導とご協力を賜りました山口東京理科大学大学院薬学研究科 牛島 健太郎 教授に謹んで深謝致します。

本研究に際し、有益な御助言と御協力を賜りました山口大学医学部附属病院産婦人科 村田 晋 講師に心より深謝致します。

実験にご協力を頂いた山口大学医学部附属病院薬剤部 田中 翔子 氏、太田 千絢 氏、有近 仁美 氏、伯野 大樹 氏に心より感謝申し上げます。

9. 参考文献

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84.
2. Murata T, Aoyagi Y, Okimura H, Ueda A. report from “International Workshop for Junior Fellows 2: Tocolytic treatment for prevention of preterm birth” at the 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(11):3758–3760. [doi:10.1111/jog.14951](https://doi.org/10.1111/jog.14951)
3. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):585–594. doi:10.1097/aog.0b013e318199924a
4. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:105–111. doi:10.1016/s0002-9378(11)90679-6
5. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):960–964. doi:10.1016/0002-9378(93)90035-h
6. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of

preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):134.e1–134.e20. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.038

7. Haas DM, Quinney SK, McCormick CL, Jones DR, Renbarger JL. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(4):419–423. doi:10.3109/14767058.2011.583700

8. Ter Laak MA, Roos C, Touw DJ, et al. Pharmacokinetics of nifedipine slow-release tablets during sustained tocolysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):84–91. doi:10.5414/CP202215

9. Papatsonis DNM, Bos JM, van Geijn HP, Lok CAR, Dekker GA. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor. *Am J Ther.* 2007;14(4):346–350. doi:10.1097/01.mjt.0000209679.76335.df

10. Sekino H, Abe K, Sasaki S, Nihei M, Yoshinaga K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conventional and slow release forms of nifedipine in essential hypertensive patients. *Tohoku J Exp Med.* 1986;148(4):421–438. doi:10.1620/tjem.148.421

11. Kim AHJ, Kim B, Rhee S jin, et al. Assessment of induced CYP3A activity in pregnant women using 4 β -hydroxycholesterol: cholesterol ratio as an appropriate

metabolic marker. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33(3):173–178.

[doi:10.1016/j.dmpk.2018.04.004](https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.04.004)

12. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633–639. doi:10.1016/j.ajog.2004.08.030

13. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):248–253. doi:10.1038/clpt.2008.1