

## 切迫早産治療薬としてニフェジピンが奏功した一例

小澤秀介<sup>1</sup>, 小林愛子<sup>2</sup>, 高津亜希子<sup>2</sup>, 神田博仁<sup>1</sup>, 山折 大<sup>1</sup>, 塩沢丹里<sup>2</sup>, 大森 栄<sup>\*1</sup>  
信州大学医学部附属病院 薬剤部<sup>1</sup>, 産婦人科<sup>2</sup>

### Effectiveness of Nifedipine for the Prevention of Preterm Labor: A Case Report

Shusuke Ozawa<sup>1</sup>, Aiko Kobayashi<sup>2</sup>, Akiko Takatsu<sup>2</sup>, Hirohito Kanda<sup>1</sup>,  
Satoshi Yamaori<sup>1</sup>, Tanri Shiozawa<sup>2</sup> and Shigeru Ohmori<sup>\*1</sup>  
Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital<sup>1</sup>,  
Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University Hospital<sup>2</sup>

〔 Received August 31, 2015  
Accepted December 22, 2015 〕

We report the case of a 35-year-old pregnant woman treated with the calcium channel blocker, nifedipine, for maintenance tocolysis. She was hospitalized due to preterm labor at 21 weeks of gestation by her previous physician. A rash appeared following ritodrine hydrochloride administration for maintenance tocolysis. After changing to magnesium sulfate, a rash appeared again. As these rashes were suspected to have been induced by ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate independently, consecutive treatment with these drugs was difficult. Therefore, she was transferred to our hospital for follow-up. At 28 weeks 6 days of gestation, treatment with nifedipine for maintenance tocolysis was started after receiving written informed consent, and the medication was approved by the institutional review board of our hospital. The attending pharmacist considered fetal/neonatal adverse effects of nifedipine, such as teratogenicity, fetotoxicity, and neonatal complications, as well as maternal side effects, such as headache, constipation, and excessive blood pressure drop. The pharmacist provided drug information about nifedipine to the attending physicians and nurses, and gave medication counseling to the patient. Following oral administration of 80 mg of nifedipine daily (20 mg every 6 hours), headache and constipation were evident but gradually improved. Neither excessive blood pressure drop nor exacerbated uterine contraction was observed throughout the period of nifedipine treatment. This medication was finished at 34 weeks 5 days of gestation and the patient was discharged at 36 weeks 2 days of gestation. She delivered a baby at 40 weeks 3 days of gestation.

**Key words** — nifedipine, preterm labor, tocolysis, tocolytic agents

## 緒 言

早産は、正期産(妊娠37週0日～妊娠41週6日)以前の出産と定義されており、正期産と比較して新生児合併症や新生児死亡などの周産期予後と密接に関連することが知られている。<sup>1-3)</sup> 早産児では、呼吸窮迫症候群や脳室内出血、動脈管開存症など児の長期予後に影響を与える重篤な合併症をきたす可能性が高くなることが報告されており、<sup>1,2)</sup> 実際に、周産期死亡の約75%は妊娠37週未満の早

産児が占めている。<sup>3)</sup> 従って、早産の抑制は産科管理の重要な課題の1つである。

切迫早産は妊娠22週以降～37週未満に下腹痛(10分に1回以上の陣痛)、性器出血、破水などの症状に加えて外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診で子宮口の開大、頸管展退など Bishop score の進行が認められ、早産の危険性が高い状態と定義されている。切迫早産の治療には一般的に、子宮収縮抑制薬が投与される。本邦において切迫早産に対して保険適応がある子宮収縮抑制薬

\*〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

として、リトドリン塩酸塩および硫酸マグネシウムが繁用されている。これらの薬剤は本邦の周産期領域において長きにわたり妊婦に使用されてきた。しかし、欧米では、切迫早産治療薬に対する評価は本邦と大きく異なっている。

米国において、リトドリン塩酸塩は1980年に食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）に最初に認可された切迫早産治療薬であったが、肺水腫（ $\beta$ 受容体刺激薬全体の発現頻度として350～400分の1）<sup>4)</sup>、心不全、不整脈などの重篤な副作用報告が相次ぎ、<sup>5)</sup>1998年に市場から撤退した。また、欧州では2013年に欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）がリトドリン塩酸塩を含む $\beta$ 受容体刺激薬の産科適応に関してベネフィット・リスク評価を行い、その結果、経口剤については、心血管系リスクが有効性を上回ると判断され、産科適応の承認が取り消しとなった（EUROPEAN MEDICINES AGENCY, PRAC recommends restricted use of short-acting beta-agonists in obstetric indications Referral: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Short-acting\\_beta-agonists/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_)

[Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500148669.pdf](http://www.fda.gov/oc/ohrt/Risk_Assessment_Committee/WC500148669.pdf), 2015年6月9日)。現在、米国で切迫早産治療の第一選択薬として用いられているのは、硫酸マグネシウムである。リトドリン塩酸塩に比べて安全性が高いという臨床的評価、子癇または早産に長年にわたって使用されてきたことが理由として挙げられる。<sup>5-7)</sup>しかし、海外における19のランダム化比較試験の解析の結果では、硫酸マグネシウムは切迫早産発症後48時間および7日間での有効性を証明できず、早産予防に有効とするエビデンスは認められなかったことが報告されている。<sup>8)</sup>さらに、FDAからは「硫酸マグネシウムの7日以上との投与は児に低カルシウム血症や骨減少症の危険がある」との警告が出された（FDA Drug Safety Communication, FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf>, 2015年6月9日)。これらの長期投与による児への副作用は本邦においても幾つか報告されている。<sup>9,10)</sup>

このように、本邦において切迫早産に対して適応がある $\beta$ 受容体刺激薬および硫酸マグネシウムは、その有効性・安全性について国内外において議論が

表1 国内外において使用されている切迫早産治療薬

	主な薬剤	本邦における 適応	欧米の使用報告 <sup>a)</sup>			母体への 副作用	児への 副作用
			米国	カナダ	英国		
短時間作用型 $\beta$ 受容体 刺激薬	リトドリン	○	—	—	○	動悸・頻脈	高血糖症
	イソクスプリン	○	—	—	○	横紋筋融解症	心虚血症
	テルブタリン	—	○	—	○	高血糖 肺水腫	
硫酸マグネシウム製剤	硫酸マグネシウム	○	○	○	—	熱感・倦怠感 呼吸困難 横紋筋融解症	筋緊張低下 呼吸抑制
カルシウム拮抗薬	ニフェジピン	—	○	○	○	低血圧 嘔気・めまい 頭痛・動悸	—
オキシトシン受容体 拮抗薬	アトシバン	—	○	○	○	過敏症反応	胎児死亡
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	インドメタシン	—	○	○	○	嘔気	羊水過少症
	セレコキシブ	—	○	—	—	胃食道逆流症	動脈管閉鎖
	スリンダク	—	○	—	—	胃炎	腎機能障害
	ケトロラク	—	○	—	—		壊死性腸炎
一酸化窒素供与体	ニトログリセリン	—	○	○	—	頭痛・高血圧	—

a) 切迫早産治療薬として承認されている薬剤以外にも、ガイドライン上使用が報告されているものも含む。文献4)、文献15)、文献17-20)、Preterm Birth: Making a Difference ([http://www.beststart.org/resources/rep\\_health/pdf/Preterm\\_Clinical\\_Prct.pdf](http://www.beststart.org/resources/rep_health/pdf/Preterm_Clinical_Prct.pdf), 2015年11月25日)、Preterm Labour, Tocolytic Drugs Green-top Guideline No.1B ([https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_1b.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf), 2015年11月25日)より引用。

続けられている。一方、米国産婦人科学会（American Congress of Obstetricians and Gynecologists: ACOG）の Practice Bulletin をはじめ、カナダ産婦人科学会（Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC）、英国産婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG）等のガイドラインにおいては、 $\beta$  受容体刺激薬や硫酸マグネシウムだけでなく、カルシウム拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬も切迫早産治療薬として挙げられている（表 1）。さらに、上記に加え、オキシトシン受容体拮抗薬や一酸化窒素供与体も子宮収縮抑制薬として使用報告があり、その効果が検討されている。そのなかで、特に欧米では、カルシウム拮抗薬であるニフェジピンが子宮収縮抑制薬として繁用されている。ニフェジピンは本邦で認可されているリトドリン塩酸塩と比べて早産抑制効果が同等かそれ以上であり、副作用も少ないとされている。<sup>11)</sup> しかし、本邦では切迫早産に対する保険適応はなく、使用報告も非常に限られている。

今回、リトドリン塩酸塩および硫酸マグネシウムが使用困難であり、切迫早産の治療に難渋した症例を経験した。この症例に対し、倫理審査委員会の承認を受け、患者からインフォームドコンセントを取得した後、子宮収縮抑制薬としてニフェジピンが投与された。その治療経過において、薬剤師が産科領域の知識を踏まえ、安全性評価、情報提供を実施することで、切迫早産治療を完遂し正期産に寄与した症例について詳細を報告する。

## 症 例

【年 齢】：35 歳

【性 別】：女性

【既往歴】：円錐切除術施行（31 歳）

【分娩歴】：2 経妊 1 経産

【嗜好歴】：なし

【副作用・アレルギー歴】：

リトドリン塩酸塩（皮疹）

硫酸マグネシウム（皮疹）

【現病歴】：妊娠 15 週より腹部膨満感が出現した。妊娠 21 週 2 日の妊婦健康診査で頸管長 27 mm と短縮あり、切迫早産と診断され前医へ入院し

た。妊娠 21 週 4 日よりリトドリン塩酸塩の点滴静注が開始されたが、点滴刺入部上腕に皮疹が出現した。妊娠 22 週 5 日にリトドリン塩酸塩を中止し、硫酸マグネシウムの点滴静注へ変更となった。その後、腹部、右大腿部、外陰部、両上腕に皮疹が出現、増悪し、妊娠 26 週 1 日に再びリトドリン塩酸塩へと変更した。リトドリン塩酸塩、硫酸マグネシウムによる薬剤性皮疹が疑われ、治療継続困難と判断された。妊娠 26 週 2 日に当院へと転院搬送、入院となった。

【入院経過】：前医でリトドリン塩酸塩を再開した際、再度皮疹の増悪が認められたことから、リトドリン塩酸塩による薬疹が疑われた。当院皮膚科外来を受診した結果、薬疹あるいは妊娠性痒疹であると診断された。妊娠 26 週 6 日、子宮収縮状態安定し、前医より継続していたリトドリン塩酸塩の点滴静注を中止した。しかし、妊娠 27 週 2 日に腹部の張りが増強し、また子宮収縮が頻発したため、リトドリン塩酸塩の内服が再開となった。リトドリン塩酸塩による皮疹の否定ができていない点を踏まえ、今後切迫早産が進行した際に使用可能な薬剤が検討された。その結果、当院倫理審査委員会の承認、および書面による本人へのインフォームドコンセントを得た後、ニフェジピンが妊娠 28 週 6 日より内服開始となった。投与量はニフェジピン速放性製剤 1 日 80 mg（1 日 4 回 6 時間毎）とした。なお、本報告は「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき、患者個人のプライバシーに十分配慮したうえで報告を行っている。

## 薬学的管理事項

### 1. ニフェジピン使用が胎児に与える影響

ニフェジピン導入にあたり、産婦人科担当医および担当看護師より妊娠中のニフェジピン使用が胎児に与える影響に関する情報収集の依頼を受けた。妊婦への薬剤投与を行ううえで、催奇形性および胎児毒性に注意が必要であり、薬剤情報の収集と合わせて、妊娠時期に応じた薬剤評価が必要

であった。

妊娠中のニフェジピン使用に関する小規模なコホート研究が実施されており、催奇形性に関しては、器官形成期である妊娠第1三半期（妊娠0週0日～妊娠13週6日）にニフェジピンを使用しても、ヒトにおいて明らかな催奇形性はなく、奇形発生率は自然奇形発生率を上回らなかったことが報告されている。<sup>12)</sup> さらに、本患者においては妊娠第3三半期（妊娠28週0日以降）に相当する妊娠28週3日に投与を開始したことから、ニフェジピン使用が胎児の器官形成に与える可能性は少ないと考えられた。

一方、胎児毒性については、胎児期である妊娠第2三半期（妊娠14週0日～妊娠27週6日）以降の通常の治療に反応しない重症高血圧・子癇前症の妊婦にも安全に使用できたことが報告されている。<sup>12)</sup> また、ニフェジピンを切迫早産に使用しても新生児合併症頻度は上昇しなかったことが示されている。<sup>12, 13)</sup>

上記内容について、主治医に情報提供を行った。その後、患者に妊娠中に使用する薬剤が胎児に与える影響について服薬指導を実施し、患者の理解を得たうえで治療を受けることができた。

## 2. ニフェジピン使用が母体に与える影響

ニフェジピン速放性製剤の高用量投与に伴い、欧米で報告されている副作用（頭痛、火照り、動悸、便秘）および重度の血圧低下に注意する必要があると考えられた。治療を開始するにあたり、副作用を中心とした服薬指導を行い、また、血圧を中心とした副作用モニタリングを実施した。内服開始後、動悸や火照りの自覚的副作用の出現なく経過した。一方、頭痛および便秘の出現が認められたが症状は自製内であり、日数経過により改善した。血圧は収縮期血圧100 mmHg前後、拡張期血圧60 mmHg前後で推移した（図1）。ニフェジピン内服前と比較して、血圧の低下傾向はみられたが重度の血圧低下はなかった。めまい、立ちくらみなどの低血圧症状も認められなかった。そして、切迫早産症状が良好のまま妊娠が経過し、母体および胎児の状態が安定しているとの判断から、妊娠34週5日にニフェジピンの内服が終了となった。その後、重度の血圧上昇等のリバウンド現象は認められなかった。妊娠36週2日に当院を退院した。妊娠40週3日に前医にて正期産となった。

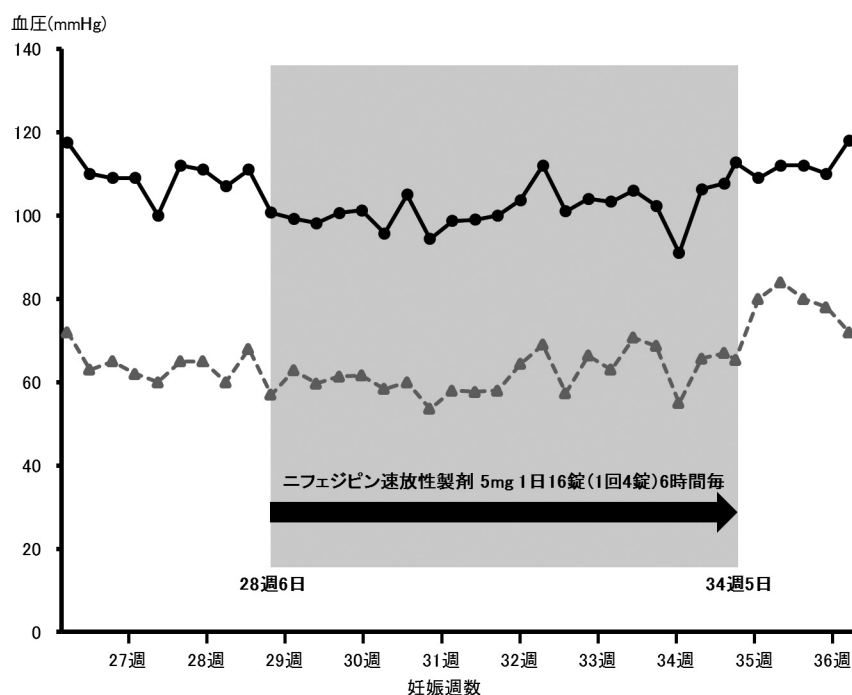


図1 ニフェジピンの使用経過および血圧推移

● 収縮期血圧    ▲ 拡張期血圧



## 考 察

本邦において切迫早産に対して使用されてきた薬剤として $\beta$ 受容体刺激薬および硫酸マグネシウム製剤がある。しかし、欧米においては、 $\beta$ 受容体刺激薬投与による心血管系リスクの増大と硫酸マグネシウム製剤投与による胎児の低カルシウム血症・骨粗鬆症の発症に対して警告が出されており、その有効性・安全性については議論が続けられている。本邦において切迫早産に適応がある薬剤は上記2剤に限定されており、産婦人科医が切迫早産に対して選択できる薬剤は少ないのが現状である。今回我々は、本邦で承認されているこれら子宮収縮抑制薬による治療が困難であった切迫早産患者に対し、ニフェジピンが有用であった症例を経験した。

表1に示すように、欧米では日本と比較して多くの種類の切迫早産治療薬が使用されている。今回の症例では、本邦において妊婦への使用経験が他剤よりも多い点からニフェジピンが選択された。本邦では、以前までニフェジピンが妊婦に対して禁忌であったが、2011年に添付文書が改定されて以降、妊娠20週以降の妊娠高血圧症患者に対して使用が認められている（厚生労働省、平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料、資料1医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（ニフェジピン製剤）、<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200011hbq8-att/2r9852000001hbrp.pdf>, 2015年11月25日）。しかし、通常の妊娠高血圧症患者ではニフェジピンとして20~40 mgを1日量として使用するのに対し（日本高血圧学会、高血圧診療ガイドライン2014, [https://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1\\_1.pdf](https://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf), 2015年11月25日）、切迫早産患者には高血圧治療の用量を上回る高用量が使用されるため、安全性について慎重を期すべきと考えられた。一方、欧米において切迫早産治療薬として使用報告がある非ステロイド性抗炎症薬は、妊娠後期に使用することで胎児動脈管収縮が起これ、出生後の新生児遷延性肺高血圧症を惹起する可能性が報告されている。<sup>14)</sup> 本邦において非ステロイド性抗炎症薬の妊娠後期の使用は、添付文書

上禁忌とされていることから、本症例では非ステロイド性抗炎症薬は選択されなかった。

カルシウム拮抗薬であるニフェジピンは、リトドリン塩酸塩を含む $\beta$ 受容体刺激薬および硫酸マグネシウムと比べて子宮収縮抑制作用が同等かそれ以上であることが欧米で実施されたメタアナリシスによって示されている。<sup>13)</sup> また、ニフェジピンはこれら2剤と比較して、母体の副作用発現頻度が有意に低く、さらには呼吸窮迫症候群、壊死性腸炎、脳室内出血、新生児黄疸といった新生児合併症頻度や新生児集中治療室への入室リスクも有意に少ないことが報告されている。<sup>11, 13)</sup> このような治療効果と投与後の母体・胎児の安全性が評価され、欧米ではニフェジピンが切迫早産治療薬として繁用されている。実際に、今回の症例においても、軽度の頭痛、便秘などの自覚的副作用の出現はあったものの、血圧低下を含む重篤な副作用症状の出現は認められなかった。

ニフェジピンの投与量について、ACOGは初回量として30 mg投与した後、4~6時間毎に10~20 mg投与することを推奨している。<sup>15)</sup> 今回の症例では、海外における切迫早産治療薬としてのニフェジピンの使用報告<sup>13)</sup> およびACOGの推奨<sup>15)</sup>を参考とし、6時間毎に20 mgの内服投与を行った。結果として、治療開始後より切迫早産症状の抑制が認められ、かつ重篤な副作用症状の出現がなかった点から、投与量に問題はなかったと考えられる。

しかし、本邦では日本人を対象としたニフェジピンの切迫早産治療に対する検討はほとんど行われておらず、日本人切迫早産患者における適正投与量の確立および有効性・安全性の証明には至っていない。また、ニフェジピンを用いた切迫早産治療の症例報告や疫学研究報告が多く、その有効性・安全性が示されている欧米においても、<sup>11, 13)</sup> 最適な投与量、投与間隔、剤形については未だ確立されていない。さらには、ニフェジピンによる切迫早産治療は、新生児の予後向上に寄与しなかったとの報告もある。<sup>16)</sup> 従って、切迫早産に対するニフェジピンの有効性の証明、適正使用に向け、国内外における症例報告の蓄積を行い、検討を重ねていく必要があると考えられる。

当院は、厚生労働省事業として2005年10月に設立された妊娠と薬情報センター（国立成育医療研究センター、妊娠と薬情報センター、<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>, 2015年11月25日）の拠点病院として、「妊婦・胎児に対する服薬の影響」についての相談業務（妊娠と薬外来）を行っている。妊娠と薬外来においては、国立成育医療研究センターが主催する研修会で講習を受けた専門の医師・薬剤師が同席し、妊婦および妊娠を希望される女性へ情報提供を行っている。今回の症例については、妊娠と薬外来担当薬剤師が病棟薬剤管理指導業務の一環として介入を行った。まず、妊娠中のニフェジピン使用が母体・胎児に与える影響について疫学研究報告を収集し、催奇形性・胎児毒性の評価を行った。さらに、妊娠週数からみた胎児への薬剤の影響についてアセスメントを行い、母体・胎児に与える影響について医師および看護師に対して情報提供を行った。患者に対しては、服薬指導を行う一方で、薬剤使用による副作用出現の可能性および薬剤使用の必要性（リスク・ベネフィット）について情報提供を行った。通常の服薬指導は服用方法や副作用が中心となるが、妊婦への服薬指導は胎児への薬剤の影響など妊娠時の医薬品の安全性にかかわる情報提供であり、情報を正しく理解してもらうことがより重要となる。疫学研究報告を含む情報の理解には、医学的、薬学的、統計学的知識を必要とすることが多いため、情報をわかりやすく加工して患者に提供する必要がある。本症例では、情報を正しく患者に理解してもらうために、簡易な言葉に置き換え薬剤情報提供書を作成し、母体・胎児にとってリスクの少ない薬剤であることを理解できるように服薬指導を実施した。その結果、ニフェジピン使用に対して理解を得ることができ、服薬を完遂することができたと考えられる。

本症例ではニフェジピンの内服によって治療を行うことが可能であったため、点滴ルート確保による患者負担を強いることなく治療を行うことができた。このことはリトドリン塩酸塩および硫酸マグネシウムの点滴静注による治療と比較した際に、患者の身体的・心理的負担を軽減することに繋がる。ニフェジピンを用いた切迫早産治療は、

こうした点においても、本邦における切迫早産患者のQOL向上に寄与すると考えられる。

今回報告した切迫早産治療薬としてのニフェジピンの使用を含め、産科領域における医薬品情報は限局されているのが現状である。その原因として、医薬品が上市される過程で、倫理的問題により妊婦を対象とした臨床試験の実施が難しい点が挙げられる。また、妊婦に対する薬物療法を行うにあたり、薬物による催奇形性、胎児毒性を考慮することが必要であり、臨床上妊婦に対する薬物療法が非常に限られる点も、この領域での医薬品情報の収集を困難にしている。

今後、切迫早産における薬物療法の治療成績を向上させるため、本邦においても同様の症例報告の蓄積、あるいは大規模な臨床試験が不可欠である。今回の報告が、これからの産科領域における薬物療法の発展の一助となることを願う。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Gladstone M, White S, Kafulafula G, Neilson JP, van den Broek N, Post-neonatal mortality, morbidity, and developmental outcome after ultrasound-dated preterm birth in rural Malawi: a community-based cohort study, *PLoS Med*, 2011, **8**, e1001121.
- 2) Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B, Annual summary of vital statistics: 2007, *Pediatrics*, 2010, **125**, 4-15.
- 3) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet*, 2008, **371**, 75-84.
- 4) Lamont RF, The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists, *BJOG*, 2000, **107**, 439-444.
- 5) Blumenfeld YJ, Lyell DJ, Prematurity prevention: the role of acute tocolysis, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009, **21**, 136-141.
- 6) Norwitz ER, Bahtiyar MO, Sibai BM, Defining standards of care in maternal-fetal medicine, *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **191**, 1491-1496.

- 7) Hill WC, Risks and complications of tocolysis, *Clin Obstet Gynecol*, 1995, **38**, 725-745.
- 8) Mercer BM, Merlino AA, Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth, *Obstet Gynecol*, 2009, **114**, 650-668.
- 9) Matsuda Y, Maeda Y, Ito M, Sakamoto H, Masaoka N, Takada M, Sato K, Effect of magnesium sulfate treatment on neonatal bone abnormalities, *Gynecol Obstet Invest*, 1997, **44**, 82-88.
- 10) Yokoyama K, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Kawamata R, Uehara R, Kono Y, Honma Y, Momoi MY, Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates, *Early Hum Dev*, 2010, **86**, 187-191.
- 11) Caritis SN, Metaanalysis and labor inhibition therapy, *Am J Obstet Gynecol*, 2011, **204**, 95-96.
- 12) Gerald GB, Roger KF, "Drugs in Pregnancy and Lactation", 10th ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014, pp978-980.
- 13) 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**, 134.e1-134.e20.
- 14) 伊藤真也, 村島温子編, "妊娠と授乳", 改定 2 版, 南山堂, 東京, 2014, pp219-222.
- 15) American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor, *Obstet Gynecol*, 2012, **119**, 1308-1317.
- 16) Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, Duvekot JJ, van Eyck J, Franssen MT, de Groot CJ, Kok JH, Kwee A, Merién A, Nij Bijvank B, Opmeer BC, Oudijk MA, van Pampus MG, Papatsonis DN, Porath MM, Scheepers HC, Scherjon SA, Sollie KM, Vijgen SM, Willekes C, Mol BW, van der Post JA, Lotgering FK, APOSTEL-II Study Group, Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2013, **309**, 41-47.
- 17) Simhan HN, Caritis SN, Prevention of preterm delivery, *N Engl J Med*, 2007, **357**, 477-487.
- 18) Soraisham AS, Dalgleish S, Singhal N, Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants, *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, **32**, 435-442.
- 19) Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW, An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue, *Am J Obstet Gynecol*, 2000, **182**, 1173-1183.
- 20) Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fang L, Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition, *J Soc Gynecol Investig*, 1998, **5**, 58-67.