

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 産科婦人科学分野	氏 名	かねだ くぼ みちこ 金田(久保) 倫子
-----	--	-----	-------------------------

主論文の題名

Safety and dose-finding trial of tadalafil administered for fetal growth restriction: A phase-1 clinical study

(胎児発育不全に対するタダラフィル投与の安全性と用量に関する研究：第 I 相試験)

Michiko Kubo, Hiroaki Tanaka, Shintaro Maki, Masafumi Nii, Nao Murabayashi, Kazuhiro Osato, Yuki Kamimoto, Takashi Umekawa, Eiji Kondo and Tomoaki Ikeda

The journal of obstetrics and gynaecology research. 2017;43(7):1159-1168

Published:17 July 2017

doi:10.1111/jog.13345

主論文の要約

【目的】

胎児発育不全は、周産期罹患率、死亡率の最も重要な原因の一つである。ホスホジエステラーゼ5阻害薬；タダラフィルは、血管拡張作用による子宮胎盤血流の改善が報告されている。胎児発育不全に対するタダラフィル投与の安全性について、第 I 相試験を行った。

【方法】

対象は、2015年8月から2016年5月、妊娠22週以降34週未満、胎児体重基準値の $-1.5SD$ 以下の胎児発育不全、単胎、20歳以上とした。3例コホート法を採用し、タダラフィルの経口投与をコホート1から開始した（投与量；コホート1:10mg/日、コホート2:20mg/日、コホート3:40mg/日）。有害事象はCTCAEに沿って、評価を行った。3例ずつ評価し、タダラフィルに関連した重大な有害事象がなければ次のコホートに進み、有害事象が発生した場合は効果安全評価委員会で検討し、各コホートで2例以上の有害事象が発生した場合はコホートの用量で試験中止とした。最大容量である40mgのコホート3は、6例登録とした。

【結果】

登録は12例で、開始週数は中央値30週（24週-33週）、推定体重標準偏差は中央値 $-2.0 SD(-1.6S$

D・-2.5SD)であった。母体の有害事象は、主に頭痛、潮紅がみられ、用量依存性に有害事象は増加したが、全て**grade1**と軽症であった。胎児の有害事象として、子宮内胎児死亡が1例を認めたが、効果安全評価委員会により、高度の卵膜付着が原因と判断され、タダラフィルとの関連性はないと判断した。新生児の有害事象として、新生児一過性多呼吸、呼吸窮迫症候群などがみられたが、未熟性に起因した有害事象で、タダラフィルとの関連性はないと判断した。

薬剤血中濃度は、母体に比べ、臍帯血中濃度が約1/4と低値であった。母体拡張期血圧は投与後、有意に低下した。胎児中大脳動脈PI、RIの低下がみられたが、臍帯動脈PI、RIは投与前後で変化はなかった。胎児推定体重増加量は、投与前：9.8g/日、投与後：18.5g/日であった。

【結論】

胎児発育不全に対するタダラフィル投与に関する第I相試験において、母体、胎児、新生児へのタダラフィル投与の安全性が確認された。