

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 成育疾患克服等総合研究事業—BIRTHDAY  
(英語) Project for Baby and Infant in Research of health and Development to Adolescent and Young adult - BIRTHDAY
- 研究開発課題名 : (日本語) 妊娠高血圧症候群と胎児発育不全の克服を目的とした、ホスホジエステラーゼ5阻害剤タダラフィルによる新規予防法と治療法の開発  
(英語) The development of new preventive and therapeutic strategies for hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人三重大学・大学院医学系研究科・教授 池田 智明  
所属 役職 氏名 : (英語) Mie University Graduate School of Medicine. Professor. Tomoaki Ikeda
- 実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成31年3月31日
- 分担研究 (日本語) タダラフィル有効症例抽出を目的とした血液検体解析  
開発課題名 : (英語) Analysis of maternal blood samples to identify tadalafil susceptible cases.
- 研究開発分担者 (日本語) 昭和大学・大学院医学研究科・教授 関沢 明彦  
所属 役職 氏名 : (英語) Showa University School of Medicine. Professor. Akihiko Sekizawa.
- 分担研究 (日本語) タダラフィルの作用機序解析-胎盤病理の視点から  
開発課題名 : (英語) Placental analysis by pathology to investigate the mechanisms of tadalafil in pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction.
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪府立母子保健総合医療センター・検査科・主任部長 竹内 真  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pathology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health. Department manager. Makoto Takeuchi.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 「胎児発育不全に対する母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究（TADAFER II）」および「妊娠高血圧症候群に対する母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究（MIE II）」のプロトコルを、三重大学医療の質・倫理検討委員会承認のもとで行われたケーススタディ（*J Med Case Rep.* 2016 Nov 8;10(1):317.、*J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Feb;43(2):291-297.、*J Obstet Gynaecol Res. In press*）三重大学病院臨床研究倫理審査委員会承認のもとで行われた「FGRに対するタダラフィル投与の第I相臨床試験」（*J Obstet Gynaecol Res. In press*）から得られたデータをもとに、関沢明彦教授（昭和大学・大学院医学研究科）、遠藤誠之講師（大阪大学・大学院医学研究科）、小谷友美講師（名古屋大学・大学院医学研究科）、田丸智巳副センター長（三重大学 医学部附属病院 臨床研究開発センター）と共に具体化した。さらに、日本イーライリリー社への研究内容説明（2016年4月25日）、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談個別面談（2016年5月16日）、厚生労働省母子保健課長への研究内容説明（2016年7月28日）を行った。7月15日の臨床試験キックオフミーティングを経て、8月25日にTADAFER IIが9月30日にMIE IIがそれぞれ三重大学病院臨床研究倫理審査委員会で承認され症例登録が開始された。また、9月8日には「胎盤形成異常に起因する妊娠時合併症の病態解明に向けた研究」が倫理委員会で承認され、研究開発分担者（関沢明彦教授（昭和大学・大学院医学研究科）、竹内 真主任部長（大阪府立母子保健総合医療センター・検査科））との母体血液サンプルおよび胎盤検体を用いた研究の研究開発協力体制を整え、検体の収集を開始した。
- ・ 9月18日にTADAFER IIおよびMIE IIに関するホームページ（[http://www.medic.mie-u.ac.jp/sanfujinka/tadafer\\_patient.html](http://www.medic.mie-u.ac.jp/sanfujinka/tadafer_patient.html)）を公開したほか、研究紹介パンフレット、ポスターなどを作成し全国の医療機関へ本研究への参加を呼びかけた。その結果、9月28日の昭和大学を皮切りに2017年4月10日現在全国25施設（昭和大学、名古屋大学、岐阜大学、三重中央医療センター、伊勢赤十字病院、琉球大学、滋賀医大、市立四日市病院、信州大学、愛媛県立中央病院、秋田大学、都立墨東病院、横浜市立大学医療センター、杏林大学、都立多摩医療センター、桑名東医療センター、金沢大学、長崎医療センター、東邦大学大森病院、浜松医大、神奈川県立こども医療センター、富山大学、山口大学、トヨタ記念病院）の倫理委員会でTADAFER IIおよびMIE IIが承認された。現在も参加を希望する施設からの問い合わせが研究事務局に届いている。
- ・ 本研究は、本邦初の妊婦を対象とした大規模な前向き介入試験であるため、これら研究協力機関へ研究事務局員が直接訪問し、本試験を実行するにあたっての注意事項等の説明を行い、安全な研究推進を心がけている。また、2月10日には大阪で、4月15日には広島でそれぞれ研究会議を行い、研究参加機関からのフィードバックを得て、安全かつ迅速な研究推進を試みている。
- ・ 4月10日現在TADAFER IIに22症例、MIE IIに10症例の登録が行われた。特記すべきことは、2017年2月以降研究参加施設の増加に相まって、1ヶ月あたり5-6症例の登録が行われるようになり症例登録数が右肩上がりに増加している。

- The project team consisting of Professor Tomoaki Ikeda (Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine), Professor Akihiko Sekizawa (Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine), Dr. Masayuki Endo (Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University School of Medicine), Dr. Tomomi Kotani (Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine), and Dr. Tomomi Tamaru (Clinical Research and Development Center, Mie University hospital), discussed and described the protocol of “A multicenter phase II trial of the efficacy and safety of tadalafil in fetus with early-onset growth Restriction (TADAFER II)” and “A multicenter phase II trial of the efficacy and safety of tadalafil with pre-eclampsia (MIE II)” on the basis of the results from the previous clinical trials conducted at Mie University hospital, including the case series (*J Med Case Rep.* 2016 Nov 8;10(1):317., *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Feb;43(2):291-297., *J Obstet Gynaecol Res. In press.*) and phase I trial (*J Obstet Gynaecol Res. In press.*). Meanwhile, Professor Tomoaki Ikeda explained the concept and purpose of the project to medical advisors of Eli Lilly Japan K.K. in April 25, experts of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in May 16, and members in the maternal and child health division of the Ministry of Health, Labor and Welfare in July 28.
- The study protocols of TADAFER II and MIE II were approved by the institutional review board of Mie University Hospital in August and September, respectively, and the patient enrollment was started. Twenty-five facilities participated in the phase II trials as of April 10, 2017 (Showa University School of Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Gifu University School of Medicine, National Organization Mie Chuo Medical Center, Ise Red Cross Hospital, University of the Ryukyus School of Medicine, Shiga University of Medical Science, Municipal Yokkaichi hospital, Shinshu University School of Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital, Akita University Graduate School of Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Yokohama City University Medical Center, Kyorin University Faculty of Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Kuwana East Medical Center, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Toho University Omori Medical Center, Hamamatsu University School of Medicine, Kanagawa Children's Medical Center, University of Toyama, Faculty of Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Toyota Memorial Hospital).
- Staff members of the bureau of “TADAFER II” and “MIE II” delivered a lecture on the project at each facility, especially for patient safety during the clinical trials. The bureau of “TADAFER II” and “MIE II” received feedback from project members at the group member conference in Osaka and Hiroshima.
- To date, 22 patients have enrolled in “TADAFER II” and 10 patients have enrolled in “MIE II”.
- The studies regarding “Analysis of maternal blood samples to identify tadalafil susceptible cases” and “Placental analysis by pathology to investigate the mechanisms of tadalafil in pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction” were also approved by the institutional review board, and sample collection was initiated.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Mito Sakamoto, Kazuhiro Osato, Michiko Kubo, Masafumi Nii, Hiroaki Tanaka, Nao Murabayashi, Takashi Umekawa, Yuki Kamimoto and Tomoaki Ikeda Early-onset fetal growth restriction treated with the long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2016, 10, 317.
2. Michiko Kubo, Takashi Umekawa, Yuka Maekawa, Hiroaki Tanaka, Masafumi Nii, Nao Murabayashi, Kazuhiro Osato, Yuki Kamimoto, Tomoaki Ikeda. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2017, 43(2), 291-297
3. Atsushi Daimon, Chizuko A. Kamiya, Naoko Iwanaga, Tomoaki Ikeda, Norifumi Nakanishi, Jun Yoshimats. Management of pulmonary vasodilator therapy in three pregnancies with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. In press.
4. Hiroaki Tanaka, Michiko Kubo, Masafumi Nii, Shintaro Maki, Takashi Umekawa, Tomoaki Ikeda. Treatment using tadalafil for severe preeclampsia with fetal growth restriction. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. In press.
5. Michiko Kubo, Hiroaki Tanaka, Shintaro Maki, Masafumi Nii, Nao Murabayashi, Kazuhiro Osato, Yuki Kamimoto, Takashi Umekawa, Eiji Kondo, Tomoaki Ikeda. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. In press.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. FGR に対する新治療について、口頭、池田 智明、第 13 回鈴木産婦セミナー、2016/3/14、国内
2. 子宮内胎児発育遅延をタダラフィル投与により治療した一例、ポスター、阪本 美登、大里 和広、岡本 幸太、北村 亜紗、森下 みどり、高倉 翔、久保 倫子、二井 理文、鳥谷部 邦明、村林 奈緒、神元 有紀、池田 智明、第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、2016/4/23、国内
3. FGR、PIH 治療のパラダイムシフト、口頭、池田 智明、第 20 回愛媛県周産期医療研究会、2016/6/4、国内
4. FGR と PIH の治療に関するタダラフィルの臨床応用について、口頭、池田 智明、榊原記念病院講演会特別講演、2016/6/24、国内
5. 胎児発育不全に対するタダラフィルの投与の安全性と効果、口頭、久保 倫子、田中 博明、岡本 幸太、阪本 美登、森下 みどり、二井 理文、田中 佳世、西岡美喜子、鳥谷部邦明、小塚 良哲、村林 奈緒、大里 和広、神元 有紀、池田 智明、第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2016/7/18、国内
6. 胎児発育不全に対するタダラフィル投与の安全性と効果、口頭、久保 倫子、手石方 康宏、二井 理文、田中 博明、村林 奈緒、梅川 孝、大里 和広、神元 有紀、池田 智明、第 3 回中日本産婦人科セミナー、2016/7/31、国内

7. A case-control study on effect of a novel treatment administrating tadalafil for fetal growth restriction, poster, Michiko Kubo, Masafumi Nii, Yoshiki Maeda, Mayuko Shimura, Shoichi Magawa, Takuya Kawamura, Hiroaki Tanaka, Noa Murabayashi, Kazuhiro Osato, Takashi Umekawa, Yuki Kamimoto, and Tomoaki Ikeda, 43rd Annual meeting of the fetal and neonatal physiological society 2016, 2016/9/17, 国外
8. Treatment Administering Tadalafil for Severe Preeclampsia with Fetal Growth Restriction, poster, Hiroaki Tanaka, Michiko Kubo, Masafumi Nii, Yoshiki Maeda, Mayuko Shimura, Shoichi Magawa, Takuya Kawamura, Kayo Tanaka, Nao Murabayashi, Kazuhiro Osato, Takashi Umekawa, Yuki Kamimoto, and Tomoaki Ikeda, 43rd Annual meeting of the fetal and neonatal physiological society 2016, 2016/9/17, 国外
9. FGR・PIH 治療のパラダイムシフト, 口頭, 池田 智明, 第 5 回多摩周産期新生児フォーラム, 2016/9/21, 国内
10. 子宮内胎児発育不全を伴う重症妊娠高血圧症候群に対してタダラフィルを投与した 1 例, 口頭, 田中 博明, 久保 倫子, 二井 理文, 田中 佳世, 村林 奈緒, 大里 和広, 梅川 孝, 神元 有紀, 池田 智明, 第 37 回日本妊娠高血圧学会学術集会, 2016/10/7, 国内
11. FGR に対するタダラフィル投与の有害事象 (第 1 相臨床試験), 口頭, 久保 倫子, 田中 博明, 真木 晋太郎, 二井 理文, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 池田 智明, 第 37 回日本妊娠高血圧学会学術集会, 2016/10/7, 国内
12. 胎児発育不全に対するタダラフィル投与の安全性, 口頭, 久保 倫子, 第 14 回日本胎児治療学会学術集会, 2016/11/20, 国内
13. 胎児治療の今, 口頭, 池田 智明, 第 286 回長野県周産期カンファランス・第 94 回総合周産期母子医療センター周産期医療関係者研修会, 2016/12/7, 国内
14. 胎児発育不全一現状と展望, 口頭, 梅川 孝, 第 137 回東海産科婦人科学会, 2017/3/12, 国内
15. 胎児発育不全に対するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (タダラフィル) 投与の安全性に関する研究, 口頭, 真木 晋太郎, 久保 倫子, 二井 理文, 田中 佳世, 鳥谷部 邦明, 田中 博明, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 池田 智明, 第 137 回東海産科婦人科学会, 2017/3/12, 国内
16. 胎児発育不全に対するタダラフィルの効果予測と PIGF, 口頭, 久保 倫子, 真木 晋太郎, 二井 理文, 田中 佳世, 鳥谷部 邦明, 田中 博明, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 池田 智明, 第 137 回東海産科婦人科学会, 2017/3/12, 国内
17. 子宮内胎児発育遅延を伴う妊娠高血圧腎症に対するタダラフィル療法 (症例報告), 口頭, 田中 博明, 久保 倫子, 真木 晋太郎, 二井 理文, 田中 佳世, 村林 奈緒, 大里 和広, 梅川 孝, 神元 有紀, 池田 智明, 第 137 回東海産科婦人科学会, 2017/3/12, 国内
18. タダラフィルが母体循環に与える影響についての検討, ポスター, 田中 佳世, 田中 博明, 久保 倫子, 真木 晋太郎, 二井 理文, 鳥谷部 邦明, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 池田 智明, 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/14, 国内
19. 妊娠高血圧症候群に対するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (タダラフィル) 投与の有効性についての検討, ポスター, 真木 晋太郎, 田中 博明, 久保 倫子, 二井 理文, 西岡 美喜子, 鳥谷部 邦明, 田中 佳世, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 池田 智明, 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/16, 国内

20. 妊娠高血圧腎症モデルマウスに対するタダラフィル投与に関する検討, ポスター, 梅川 孝, 真木 晋太郎, 久保 倫子, 二井 理文, 田中 博明, 村林 奈緒, 大里 和広, 神元 有紀, 近藤 英司, 池田 智明, 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/16, 国内
21. 胎児発育不全に対するタダラフィルの安全性と有効性に関する研究, ポスター, 久保 倫子, 真木 晋太郎, 二井 理文, 田中 佳世, 鳥谷部 邦明, 田中 博明, 村林 奈緒, 梅川 孝, 大里 和広, 神元 有紀, 近藤 英司, 池田 智明, 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/16, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし。

(4) 特許出願  
該当なし。