

201114048A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による
心機能改善効果に関する研究 - II

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成24(2012)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による
心機能改善効果に関する研究-II

平成23年度 総括研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成23（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

大阪大学医学系研究科循環器内科学教授 小室一成 ----- 3

(資料1) 研究情報の発信について

(資料1-1) EPO-AMI-II ニュース Vol.1 ----- 15

(資料1-2) EPO-AMI-II ニュース Vol.2 ----- 16

II. 分担研究報告

1. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

澤芳樹 ----- 19

2. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

鳥羽健 ----- 26

3. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

南野哲男 ----- 32

4. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

梅垣昌士 ----- 38

5. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

中谷大作 ----- 44

6. 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II

肥後修一郎 ----- 50

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 58

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 65

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による

心機能改善効果に関する研究-II(H23-臨研推-一般-010)

研究代表者 小室 一成 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教授

研究要旨 急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、慢性期には心不全へ進展するため、急性心筋梗塞に対する新しい治療法の開発は厚生労働行政の重要な課題である。私たちは、大型動物を用いた急性心筋梗塞モデルにおいて、エリスロポエチン(EPO)が急性心筋梗塞サイズを縮小し、同時に血管新生を促進する結果、梗塞後慢性期心機能を改善することを報告した。さらに、急性心筋梗塞患者(41名)を対象とした探索的臨床研究を実施し、心筋梗塞急性期におけるEPO静脈内単回投与により慢性期心機能が著明に改善することを見出した。この時、重篤な副作用は認められなかった。そこで、本研究では、急性心筋梗塞患者に対してEPO投与による慢性期心機能改善効果をエポエチンベータ6000単位、12000単位およびプラセボを試験治療とし、中間解析をとまう多施設共同二重盲検無作為化並行群試験にて、急性心筋梗塞に対するEPO投与による慢性心機能改善効果を検討する。本研究では、先行する探索的臨床研究の結果を踏まえ統計学的に必要な症例数を算出し、初発の低心機能(左室駆出率50%未満)急性心筋梗塞で600名を対象とする。倫理性、科学的妥当性を担保するため、198例・396例登録を完了した時点で中間解析を行い、解析結果により、試験中止(有効中止、無効中止)もありうる。主要評価項目は、慢性期左室機能改善度とし、副次評価項目は、生存率、心血管系イベント発症率とする。本研究では、適応外医薬品を使用することから保険診療と併用可能にする高度医療評価制度を活用することとした。その薬剤の提供については、企業から実薬(EPO)とプラセボの提供を受けた。今回、第一回中間解析まで、心筋梗塞患者198名が必要であるが、本研究体制(参加予定施設数:24)では2年間で十分登録が可能である。平成24年3月3日現在、5症例登録されている。また、研究組織には、医学統計専門家を含み、独立効果安全性評価委員会、RI中央評価委員会を適切に設置した。さらに、健康被害に対する措置として保険加入行い、被験者保護の徹底を行いつつ、臨床データの信頼性確保、中央モニタリング体制の確立をめざすこととした。今回、第一回中間解析まで、心筋梗塞患者198名が必要であるが、本研究体制(参加予定施設数:24)では2年間で十分登録が可能であり、平成24年3月21日現在、8症例登録されている。本研究は、急性心筋梗塞患者を対象とする日本初の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験であり、今後、国際的な臨床試験に参加するための基盤システムになる。EPO-AMI-II ニュースを研究参加者向けに定期的に発行し、参加施設間の情報共有に努めている。また、ホームページを開設し、本事業について国民に広く周知している。本研究の成果は、梗塞後心不全の発症・重症度の軽減につながり、患者QOLの改善や心不全治療に関する医療費軽減が期待でき、社会への貢献が大きい。なお、本研究は、2010年度日本循環器学会 Translational Research (TR) 振興事業として学会支援も受けている。

A. 研究目的

急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、また梗塞後慢性期に心不全へ進展するため、急性心筋梗塞に対する新しい治療法の開発は重要な課題であるが、梗塞後障害心筋に対する薬物補充療法は確立されていない。私たちは、大型動物を用いた基礎実験において、エリスロポエチン(EPO)が急性心筋梗塞サイズを縮小し、同時に血管新生を促進する結果、梗塞後慢性期心機能を改善することを報告した。さらに、急性心筋梗塞患者(41名)を対象とした、探索的臨床研究を実施し、EPO 静脈内一回投与が慢性期心機能を著明に改善し、また、重篤な副作用を引き起こさなかった(Ozawa T, Toba K, et al. Circ J. 2010)。本研究の目的は、心筋梗塞の急性期患者に対するEPOの慢性期心機能改善効果を多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証し、急性心筋梗塞に対する新たな薬物補充療法を開発することである。

B. 研究計画

(1) 試験方法概要

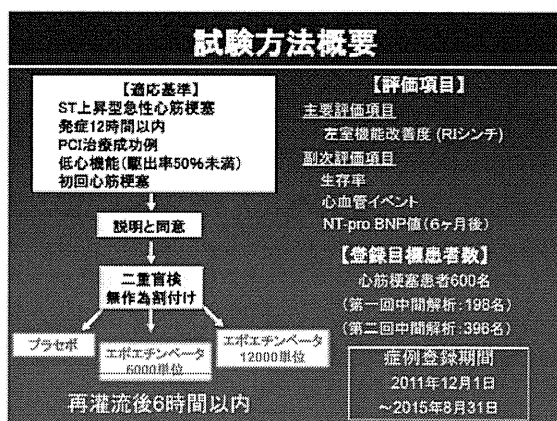


図 1

(2) 試験デザイン

エポエチンベータ 6000 単位、12000 単位およびプラセボを試験治療とし、中間解析をとまなう多施設共同二重盲検無作為化並行群試験である。

(3) 試験組織

研究代表者、運営委員、独立効果安全性評価委員会、RI 中央評価委員会にて構成される。被験者登録および薬剤割り付けはU-MINを、データセンターとしては大阪大学医学部附属病院未来医療センターを活用する。

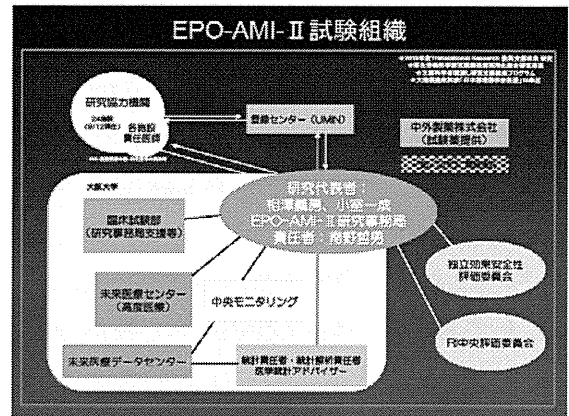


図 2

(4) 試験実施機関: 全国 24 施設

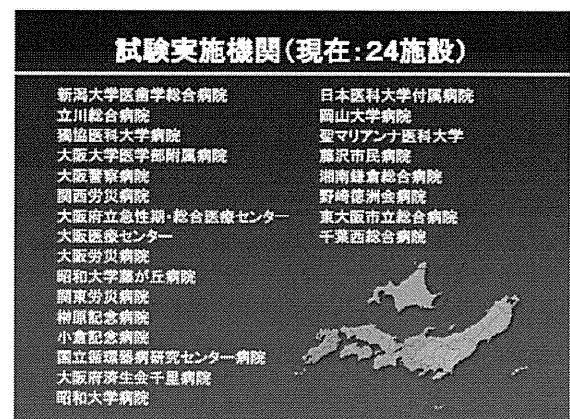


図 3

(5) 必要症例数の設定

症例数の設定に当たって、本試験に先立って実施された1枝病変を対象とした臨床試験の結果に基づき、12000 単位の効果の大きさおよび標準偏差を推定し、これらの推定値を用いて12000 単位とプラセボの差によるエフェクトサイズを推定した。最大の解析対象集団の症例数として193 例程度を確保できるように、1群200 例を目標症例数とした。すなわち、本試験の登録目標症例数は600 例である。被験者保

護と科学的妥当性を確保するため、途中段階で無効または有効による中止が可能となるように中間解析を198例および396例の症例が観察期間を完了した時点で実施する。

(6) 対象患者の選択

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれも該当しない症例

選択基準

- 1) 初回発症の心筋梗塞患者
- 2) ST 上昇型急性心筋梗塞で発症から 12 時間以内に経カテーテル的インターベンション治療による再灌流に成功した患者
- 3) 登録前の心臓超音波検査もしくは左室造影において、左室駆出率 50%未満の患者
- 4) 年齢:20 歳以上 80 歳以下
- 5) 試験参加について文書による同意が得られた患者

除外基準(主要項目のみ)

- 1) 梗塞責任病変以外に血行再建術を要する病変を有する患者
- 2) 明らかな再灌流不良の症例
- 3) 入院時に Killip 分類の III 又は IV 以上、心原性ショックを合併した症例

(7) 投与方法

記適格基準を満たす症例を対象として、書面にてインフォームドコンセント取得後、インターネット医学研究センター(U-MIN)のWebシステムにより症例登録および割付を実施し、症例毎に割り付けられたエポエチンベータ(6000単位)、エポエチンベータ(12000単位)、プラセボを「試験薬」とする。経カテーテル的インターベンション治療成功後6時間以内に試験薬(0.5 mL)を9.5 mLの生理食塩水に混入したものを静脈内に1分間以上かけて単回投与する。

(8) 観察・検査スケジュール

入院後の採血検査(登録前、PCI後4日、7日、35日、6ヵ月)、心エコー検査、レントゲン検査などは通常診療行為の範囲内で実施する。

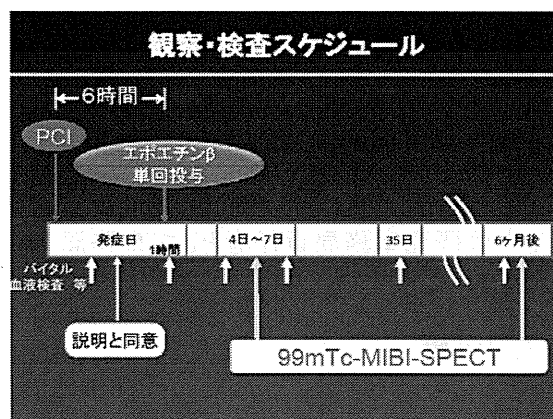


図 4

【核医学検査】

梗塞発症4-7日目と6ヵ月後に核医学検査を施行し、主要評価項目に必要な指標を得る。

(9) 有効性の評価

【主要評価項目】

慢性期左室駆出率の改善度(投与後4日～7日目と6ヵ月との差の平均値)

【副次評価項目】

- 1) EPO投与より6ヵ月間における心筋シンチにおける心機能の各指標(左室拡張末期体積(LVEDV)、左室収縮末期体積(LVESV)、左室拡張末期体積係数(LVEDV index)、左室収縮末期体積係数(LVESV index)、局所壁運動評価(壁運動スコア)、取り込み率(%uptake at resting)および欠損サイズ(%Defect Size : SRS (Summed rest Score), SDS (Summed difference Score))
- 2) 生存率
- 3) 心血管事故率(心臓死、脳卒中、非致死的心筋梗塞、心不全悪化による入院、不安定狭心症による入院、再血行再建、心不全症状の出現)
- 4) 6ヵ月後のNT-ProBNP値

C. 研究成果

(1) EPO-AMI-II関係者会議

EPO-AMI-II関係者会議を毎週開催しており、各施設での進行状況確認や試験運営に関して討

議している。研究事務局として、循環器内科所属医師 3 名、また、当プロジェクトマネージャー1 名、大阪大学医学部附属病院臨床試験部からは医学統計家、臨床研究コーディネーター、薬剤師の 3 名、未来医療データセンターからはデータマネージャー、事務補佐員にて構成されている。本分担研究責任者は研究事務局責任者として事務局会議全般の事項をマネージングしている。

(2) 全体会議

事務局ならびに参加施設メンバーが参加する全体ミーティングを平成 23 年 5 月、平成 23 年 8 月、平成 24 年 3 月に開催した。

(3) 倫理委員会申請

参加 24 施設中、21 施設で倫理委員会を通過しており、3 施設にて現在申請・準備中である。

(4) 高度医療(評価制度)申請

参加 24 施設中、14 施設で高度医療申請を通過しており、2 施設で現在申請中である。

(5) 症例ファイル・ポケットプロトコル

参加各施設における臨床試験の円滑な進行のため、試験プロトコルに則った症例ファイルを作成した。症例ファイル内には、時間経過ごとの臨床試験記録事項、症例報告書、有害事象対応マニュアル等をファイルした。また、症例ファイル記載内容を簡略化したポケットサイズのプロトコルを作成し、試験に携わる医師やスタッフが携行できるポケットプロトコルを作成した。症例ファイル、ポケットプロトコルについては、高度医療申請を通過し、臨床試験が開始可能となった施設に対して順次発送を行った。

(6) 薬剤割付

治験薬剤割付責任者の監視の下、薬剤割付を実施した(平成 23 年 11 月)。

(7) 薬剤配布

高度医療に承認された施設の薬剤部に盲検化済み試験薬を配布した。

(8) 事前説明会

高度医療を通過し、臨床試験が開始可能となった施設において、試験事前説明会を開催した。本

説明会では、臨床試験の流れ、治療方法、実際の症例登録方法等の実務的な内容についてスライドを用いたプレゼンテーションを行った。

(9) EPO-AMI-II ニュース(資料1)

臨床試験開始に伴い、臨床試験進行状況、症例登録状況、その他事務局からの情報の発信を行うため、参加各施設に対して、EPO-AMI-II ニュースとして、レターの配布を開始した。

(10) ホームページ開設

国民の皆様への本事業の周知ならびに参加施設への情報発信の手段としてホームページを開設した(<http://www.epoami2.com/>)。

(11) 症例登録システム

UMINにて、症例登録システムを構築した(<http://www.epoami2.com/>よりリンク)。症例登録手順書を作成した。

(12) 症例報告書データ入力システム

症例報告書データベースを構築した。

(13) コールセンター開設

24 時間 365 日対応をするため、コールセンターを開設し、一次受付および二次対応への連係を行う体制を構築した。

(14) 各施設での倫理委員会・高度医療評価制度通過状況(平成 24 年 3 月 21 日現在)

EPO-AMI-II 試験 倫理委員会・高度医療評価制度通過状況				
	施設名	倫理委員会 通過	高度医療 申請	高度先進 通過
1	新潟大学医歯学 総合病院	○	○	○
2	立川総合病院	再審 予定		
3	獨協医科大学 病院	○	○	○
4	大阪大学医学部 附属病院	○	○	○

5	大阪警察病院	○	次回 予定	
6	関西労災病院	○	準備中	
7	大阪府立急性期・ 総合医療センター	○	○	○
8	大阪医療センター	○	準備中	
9	大阪労災病院	○	○	○
10	岡山大学病院	○	準備中	
11	昭和大学藤が丘 病院	○	○	○
12	関東労災病院	○	○	○
13	榊原記念病院	○	○	○
14	小倉記念病院	○	○	○
15	国立循環器病 研究センター病院	準備中		
16	大阪府済生会 千里病院	○	○	○
17	昭和大学病院	○	○	4/1 予定
18	日本医科大学 付属病院	○	○	○
19	聖マリアンナ 医科大学	準備中		
20	藤沢市民病院	○	準備中	
21	湘南鎌倉総合 病院	○	準備中	
22	野崎徳洲会病院	○	○	4/1 予定
23	東大阪市立 総合病院	○	○	○
24	千葉西総合病院	○	次回 予定	

図 5

(15) 症例登録

平成 24 年 3 月 21 日現在、8 症例登録されている。

D. まとめ

当初の計画に基づき、平成 22 年度中に参加施設倫理委員会申請と並行して高度医療申請を進めた。しかし、高度医療評価会議（平成 23 年 1 月、3 月開催）で、保険医療の観点から、対象、試験デザインについて変更の必要を指摘されたため、試験計画書の変更を行い、最終的に、昨年 8 月厚生労働大臣告示で正式承認された。試験計画変更のため、各施設での倫理委員会の修正・再提出、また、登録症例数の増加に伴う共同研究施設の変更が必要となった。さらに、東北地方太平洋沖地震のため、中外製薬の試験薬作製工場が大きな影響を受け、プラセボを含む試験薬製造に遅れが生じた。この間、高度医療制度が共同研究施設事務職員に十分に浸透していないこと、本研究が医師自主臨床試験でありながら各施設薬剤部での薬剤管理体制確立などの前例のない取り組みがおこなわれたため、通常より申請書類作成に時間を要している。しかし、昨年 12 月 15 日から、大阪大学医学部附属病院を含む 3 施設で登録が開始されており、今後、高度医療評価会議に追加施設として順次追加し、本年度中に合計 14 施設で、平成 24 年 5 月には、全施設において試験開始を目指す。今後、共同研究施設とも緊密に連絡を取り合い、患者登録を迅速に行っていく。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Shimizu I, Kudo-Sakamoto Y, Yabumoto C, Yano M, Yamamoto R, Ozasa Y, Minamino T, Naito AT, Oka T, Shiojima I, Tamura K, Umemura S, Nemer M, Komuro I: Agonist-Independent Constitutive Activity of Angiotensin II Receptor Promotes Cardiac Remodeling in Mice. *Hypertension*. 59(3); 627-633.2012

- 2) Uchiyama R, Hasegawa H, Kameda Y, Ueda K, Kobayashi Y, Komuro I, Takano H.: Role of regulatory T cells in atheroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor. *J Mol Cell Cardiol*. [Epub ahead of print] 2012.
- 3) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T.: p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab*. 15(1); 51-64.2012
- 4) Fukushima N, Matsuura K, Akazawa H, Honda A, Nagai T, Takahashi T, Seki A, Murasaki KM, Shimizu T, Okano T, Hagiwara N, Komuro I.: A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure. *PLoS One*. 6(12); [Epub].2011
- 5) Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S.: Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. [Epub ahead of print].2011
- 6) Odaka K, Aoki I, Moriya J, Tateno K, Tadokoro H, Kershaw J, Minamino T, Irie T, Fukumura T, Komuro I, Saga T.: In vivo tracking of transplanted mononuclear cell using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *PLoS One*. 6(10); [Epub].2011
- 7) Zou Y, Liang Y, Gong H, Zhou N, Ma H, Guan A, Sun A, Wang P, Niu Y, Jiang H, Takano H, Toko H, Yao A, Takeshima H, Akazawa H, Shiojima I, Wang Y, Komuro I, Ge J.: Ryanodine receptor type 2 is required for the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 58(6); 1099-1110.2011
- 8) Kurotobi T, Shimada Y, Kino N, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Tosyoshima Y, Mizuno H, Okuyama Y, Fujii K, Nanto S, Komuro I.: Local coronary flow is associated with an unsuccessful complete block line at the mitral isthmus in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 4(6); 838-43.2011
- 9) Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S.: Fasting serum apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 18(12); 1062-70.2011
- 10) Shiozaki M, Iso H, Ohira T, Nakatani D, Shimizu M, Sakata Y, Komuro I, Sato H.: Longitudinal risk of cardiovascular events in relation to depression symptoms after discharge among survivors of myocardial infarction. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study. *Circ J*. 75(12); 2878-2884.2011
- 11) Zou Y, Li J, Ma H, Jiang H, Yuan J, Gong H, Liang Y, Guan A, Wu J, Li L, Zhou N, Niu Y, Sun A, Nakai A, Wang P, Takano H, Komuro I, Ge J.: Heat shock transcription factor 1 protects heart after pressure overload through

- promoting myocardial angiogenesis in male mice. *J Mol Cell Cardiol.* 51(5); 821-829. 2011
- 12) Taneike M, Mizote I, Morita T, Watanabe T, Hikoso S, Yamaguchi O, Takeda T, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Takeda J, Mochizuki N, Komuro I, Otsu K.: Calpain protects the heart from hemodynamic stress. *J Biol Chem.* 286(37); 32170-32177. 2011
 - 13) Wu X, Zou Y, Zhou Q, Huang L, Gong H, Sun A, Tateno K, Katsube K, Radtke F, Ge J, Minamino T, Komuro I.: Role of Jagged1 in arterial lesions after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(9); 2000-2006. 2011
 - 14) Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oya T, Monden Y, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S.: Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels. *Atherosclerosis.* 218(1); 226-232. 2011
 - 15) Iwakura T, Mohri T, Hamatani T, Obana M, Yamashita T, Maeda M, Katakami N, Kaneto H, Oka T, Komuro I, Azuma J, Nakayama H, Fujio Y.: STAT3/Pim-1 signaling pathway plays a crucial role in endothelial differentiation of cardiac resident Sca-1+ cells both in vitro and in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 51(2); 207-214. 2011
 - 16) Kitahara H, Kobayashi Y, Iwata Y, Fujimoto Y, Komuro I.: Effect of pioglitazone on endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 108(2); 214-219. 2011
 - 17) Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I.: Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem.* 286(24); 21458-21465. 2011
 - 18) Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Furutani K, Komiyama Y, Yoshika M, Takahashi H, Matsuda T, Baba A, Umemura S, Miwa T, Komuro I, Yamamoto K.: Ca²⁺ entry mode of Na⁺/Ca²⁺ exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* [Epub ahead of print]. 2011
 - 19) Hara M, Mizuno H, Mizote I, Nakatani D, Asano Y, Sakata Y, Nanto S, Komuro I.: Clinical impact of off-label cardiac resynchronization therapy in end-stage heart failure patients on continuous intravenous inotrope. *Clin Cardiol.* 34; 714-720. 2011
 - 20) Yamaguchi M, Sawa Y, Matsuda K, Ozoe F, Ozoe Y.: Amino acid residues of both the extracellular and transmembrane domains influence binding of the antiparasitic agent milbemycin to *Haemonchus contortus* AVR-14B glutamate-gated chloride channels. *Biochem Biophys Res Commun.* [Epub ahead of print]. 2011
 - 21) Yamauchi T, Miyata H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Takeda K,

- Motomura N, Tsukihara H, Sawa Y: Coronary Artery Bypass Grafting in Hemodialysis-Dependent Patients. *Circ J*. [Epub ahead of print]. 2011
- 22) Ueno T, Fukushima N, Sakaguchi T, Ide H, Ozawa H, Saito S, Ichikawa H, Sawa Y: First pediatric heart transplantation from a pediatric donor heart in Japan. *Circ J*. 76(3); 752-4. 2012
- 23) Sawa Y, Miyagawa S, Sakaguchi T, Fujita T, Matsuyama A, Saito A, Shimizu T, Okano T: Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case. *Surg Today*. 42(2); 181-4. 2011
- 24) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sumitsuji S, Sawa Y: Failed Depiction of Patent Bypass Graft Due to Presence of Large Lateral Costal Artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. [Epub ahead of print]. 2011
- 25) Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y: Initial experience of conversion of Toyobo paracorporeal left ventricular assist device to DuraHeart left ventricular assist device. *Circ J*. 76(2); 372-6. 2012
- 26) Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Kawaguchi N, Matsuura N, Sawa Y: Establishing new porcine ischemic cardiomyopathy model by transcatheter ischemia-reperfusion of the entire left coronary artery system for preclinical experimental studies. *Transplantation*. 92(7); e34-5. 2011
- 27) Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Kondoh H, Miyagawa S, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Fujita S, Nishino M, Sawa Y; Osaka Surgery Research Cardiovascular (OSCAR) Group.: Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation*. 124(11 Suppl); S97-106. 2011
- 28) Shudo Y, Taniguchi K, Takeda K, Sakaguchi T, Funatsu T, Matsue H, Miyagawa S, Kondoh H, Kainuma S, Kubo K, Hamada S, Izutani H, Sawa Y: Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular restoration in ischemic dilated cardiomyopathy with severe mitral regurgitation. *Circulation*. 124(11 Suppl); S107-14. 2011
- 29) Imanishi Y, Miyagawa S, Maeda N, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Daimon T, Hirata A, Shimizu T, Okano T, Shimomura I, Sawa Y: Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation*. 124(11 Suppl); S10-7. 2011
- 30) Kainuma S, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Sakata Y, Takahashi A, Uehata T, Kuratani T, Sawa Y: Implantation of a Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to eligibility for refractory heart failure with renal dysfunction. *J Artif Organs*. [Epub ahead of print] 2011
- 31) Saito T, Masai T, Takeda K, Sunagawa G, Sawa Y: A case of successful valve repair for aortic insufficiency associated with discrete subaortic stenosis. *Ann Thorac*

- Cardiovasc Surg.* 17(5); 521-3.2011
- 32) Yoshioka D, Izutani H, Ryugo M, Kawachi K, Sawa Y: Asymptomatic giant traumatic right coronary artery pseudoaneurysm caused by sternal fracture. *Ann Thorac Surg.* 92(2);e33-5. 2011
- 33) Yang J, Ii M, Kamei N, Alev C, Kwon SM, Kawamoto A, Akimaru H, Masuda H, Sawa Y, Asahara T: CD34+ cells represent highly functional endothelial progenitor cells in murine bone marrow. *PLoS One.* 6(5); [Epub]. 2011
- 34) Siltanen A, Kitabayashi K, Lakkisto P, Mäkelä J, Pätälä T, Ono M, Tikkanen I, Sawa Y, Kankuri E, Harjula A: hHGF overexpression in myoblast sheets enhances their angiogenic potential in rat chronic heart failure. *PLoS One.* 6(4); e19161. 2011
- 35) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H: Experimental pig model of old myocardial infarction with long survival leading to chronic left ventricular dysfunction and remodeling as evaluated by PET. *J Nucl Med.* 52(5); 761-8. 2011
- 36) Sawa Y, Ye F, Urayama K, Takigawa T, Gimenez-Pinto V, Selinger RL, Selinger JV: Shape selection of twist-nematic-elastomer ribbons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(16); 6364-8. 2011
- 37) JCS Joint Working Group: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery (JCS 2008)--digest version. *Circ J.* 75(4); 989-1009. 2011
- 38) 鳥羽健, 加藤公則, 小澤拓也, 相澤義房: valuation of the Prospective Observation of erythropoietin-administration for the treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO/AMI-1) Study. *日本内科学会雑誌.* 第 100 巻第 7 号, 2008-2011. 2011
- 39) Ishii T, Asai T, Oyama D, Fukuta T, Yasuda N, Shimizu K, Minamino T, Oku N: Amelioration of cerebral ischemia-reperfusion injury based on liposomal drug delivery system with asialo-erythropoietin. *J Control Release.*[Epub ahead of print] 2012
- 40) Nishikawa K, Asai T, Shigematsu H, Shimizu K, Kato H, Asano Y, Takashima S, Mekada E, Oku N, Minamino T: Development of anti-HB-EGF immunoliposomes for the treatment of breast cancer. *J Control Release.* 2011 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 41) Nakatani D, Ako J, Tremmel JA, Waseda K, Otake H, Koo BK, Miyazawa A, Hongo Y, Hur SH, Sakurai R, Yock PG, Honda Y, Fitzgerald PJ: Sex differences in neointimal hyperplasia following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 108; 912-917. 2011
- 42) Minamino T, Toba K, Nakatani D, Higo S, Ozawa T: Erythropoietin, progenitor cells and restenosis. *Thrombosis and Haemostasis.* 2012(In press).
- 43) 中谷大作, 坂田泰彦, 佐藤洋; 「急性心筋梗塞の予後規定因子」
日本臨床 69:105-110.2011

2. 学会発表

- 1) 肥後修一郎, 南野哲男, 小室一成, 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II, 第 17 回

日本心血管インターベンション治療学会近畿
地方会アワード2(2011年8月)

- 2) 南野哲男,
シンポジウム<急性冠症候群の治療
—Beyond the Reperfusion—Advances in
the Treatment of Acute Coronary
Syndrome —Beyond the Reperfusion—>
心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投
与による心機能改善効果に関する研究-II,
第75回日本循環器学会総会・学術集会
(2011年8月)
- 3) 南野哲男, シンポジウム<急性心筋梗塞を対
象とした臨床試験>心筋梗塞患者に対する
エポエチンベータ投与による心機能改善効
果に関する研究-II, 第20回日本心血管イン
ターベンション治療学会(2011年7月)

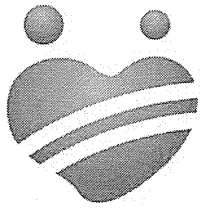
G.. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料

(資料 1-1) EPO-AMI-II ニュース Vol.1

(資料 1-2) EPO-AMI-II ニュース Vol.2



EPO-AMI-II『心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II』

EPO-AMI-II 試験参加施設のみなさまへ

日頃より、本研究を御支援いただき心より御礼申し上げます。本研究では、通常の倫理委員会審査に加え、厚生労働省への高度医療申請が必要なため、ご参加いただく施設の皆様には大変な御負担をおかけしております。高度医療評価制度を用いた急性心筋梗塞患者を対象とした二重盲検無作為化臨床試験は日本で初めての試みであり、質の高いエビデンスを得ることが可能になると考えております。また、今後、新薬の開発はグローバル体制で実施されることが予想され、今回参加いただいた24施設のネットワークは、グローバル試験の受け皿として機能していくものと期待されます。皆様のご理解・ご協力のほど、何卒宜しくお願ひ申し上げます。

EPO-AMI-II 研究代表者
立川メディカルセンター研究開発部 相澤義房
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科 小室一成

新着情報

- ❑ 新潟大学医歯学総合病院、昭和大学藤が丘病院、大阪大学医学部附属病院において、高度医療評価制度申請・登録が終了、薬剤、症例ファイル等搬入が完了し、高度医療として試験実施が可能となりました。
- ❑ 昭和大学藤が丘病院にて第一症例を登録頂きました！関係者の皆様、ご協力ありがとうございました。引き続きの症例の登録を、何卒よろしくお願ひ申し上げます。
- ❑ 獨協医科大学病院、大阪労災病院、関東労災病院、榊原記念病院、日本医科大学付属病院、東大阪市立総合病院にて高度医療評価制度申請・登録が終了しました。現在症例登録開始に向けた資料搬入等準備を進めております。
- ❑ 各医療機関においても、倫理委員会、高度医療申請準備を順次行っていただいております。関係者の皆様にはお手数をおかけしておりますが、症例登録開始に向けて、引き続きのご協力を何卒よろしくお願ひ申し上げます。

試験概要

ST上昇型初回急性心筋梗塞
発症から12時間以内に再灌流に成功
20歳以上80歳以下

説明と同意

WEB登録・ランダム化割付

プラセボ

エポエチンベータ
6000単位

エポエチンベータ
12000単位

本試験は、初回発症ST上昇型急性心筋梗塞症例を対象とした、二重盲検プラセボ対照多施設共同臨床試験です。

事務局の紹介



大阪大学医学部循環器内科に加え、大阪大学臨床試験部、未来医療センターよりそれぞれ専門スタッフが集まり、研究事務局を構成しています。週一度の定例ミーティングにより、進行状況を確認、各部門間で連携をとりつつ、臨床試験が円滑に進むよう努力してまいります。関係機関のみなさま、今後ともどうぞ宜しくお願ひ申し上げます。

臨床試験進行状況

EPO-AMI-II臨床試験参加施設
倫理委員会通過施設
症例登録開始施設

全24施設

19施設 / 24施設

新潟大学医歯学総合病院・昭和大学藤が丘病院

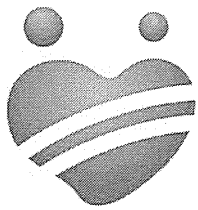
大阪大学医学部附属病院

獨協医科大学病院・大阪労災病院・関東労災病院

榊原記念病院・日本医科大学付属病院

東大阪市立総合病院

高度医療申請通過施設(12月度)



EPO-AMI-II『心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II』

新着情報

EPO-AMI-II ホームページが開設しました！
下記URLよりアクセス可能です。症例登録もこちらから可能となっております。また各種情報をアップしていく予定です。是非ご活用頂きますようお願い申し上げます。

<http://www.epoami2.com>

EPO-AMI-II ホームページトップ画面です。⇒⇒⇒是非ご活用ください！



- 昭和大学藤が丘病院にて2症例目、3症例目、続いて4症例目を登録頂きました！
新潟大学医歯学総合病院にて1症例目を登録頂きました！スタッフの皆様方におかれましては、ご多忙な中の登録ご協力に、心より感謝申し上げます。参加施設の皆様におかれましては、引き続いての症例登録を、何卒よろしくお願い申し上げます。
- 東大阪市立総合病院にて資材搬入、説明会が終了し、症例登録が可能となりました。
- 獨協医科大学病院、大阪労災病院、関東労災病院、榊原記念病院、日本医科大学付属病院にて高度医療評価制度申請・登録が終了し、現在症例登録開始に向けた資材搬入等準備を進めております。
- 大阪府立急性期・総合医療センター、小倉記念病院、大阪府済生会千里病院の3施設の高度医療申請を、2月度で行っております。承認すみ次第試験開始準備を進めてまいります。

事務局よりのお知らせ

【UMIN ID, password, INDICE passwordの取得について】

- 本臨床研究では、UMINを介したWEB症例登録システムを用いております。症例登録に際しては、事前のUMIN ID, password, INDICE password (EPO-AMI-II専用PSW)の取得が必要です。これらは個人での取得はできず、事務局を介した申請が必要になります。詳細は、各施設宛に送られるメールにてお知らせしておりますのでご参照ください。不明な点は事務局へお問い合わせください。

【被験者識別コードについて】

- WEBにて症例を登録頂く際に、各研究施設ごとに割り振られている“被験者識別コード”の入力が必要となります。被験者識別コードは、アルファベット3文字(各施設ごとに異なります)+番号となっており、試験開始に先立って施設へ送付されるマスターファイル内へリストされています。試験登録順に、このリスト内の被験者識別コードをご使用いただきますようお願い申し上げます。
- なお、WEBに一度登録された番号は修正はできません。誤入力がありましたら、選択・除外基準に抵触しないことをご確認の上、問題がなければそのまま試験を継続して下さい。なお、試験の継続/中止に関わらず、誤入力があった場合には事務局へご連絡頂きますようお願い申し上げます。

臨床試験進行状況

EPO-AMI-II臨床試験参加施設
倫理委員会通過施設
症例登録開始施設

全24施設

19施設 / 24施設

新潟大学医歯学総合病院・昭和大学藤が丘病院

大阪大学医学部附属病院・東大阪市立総合病院

獨協医科大学病院・大阪労災病院・関東労災病院

榊原記念病院・日本医科大学付属病院

高度医療申請通過施設(1月度)

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による

心機能改善効果に関する研究-II(H23-臨研推-一般-010)

分担研究者 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学教授

研究要旨 急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、慢性期には心不全へ進展するため、急性心筋梗塞に対する新しい治療法の開発は厚生労働行政の重要な課題である。私たちは、大型動物を用いた急性心筋梗塞モデルにおいて、エリスロポエチン(EPO)が急性心筋梗塞サイズを縮小し、同時に血管新生を促進する結果、梗塞後慢性期心機能を改善することを報告した。さらに、急性心筋梗塞患者(41名)を対象とした探索的臨床研究を実施し、心筋梗塞急性期におけるEPO静脈内単回投与により慢性期心機能が著明に改善することを見出した。この時、重篤な副作用は認められなかった。そこで、本研究では、急性心筋梗塞患者に対してEPO投与による慢性期心機能改善効果をエポエチンベータ6000単位、12000単位およびプラセボを試験治療とし、中間解析をとまう多施設共同二重盲検無作為化並行群試験にて、急性心筋梗塞に対するEPO投与による慢性期心機能改善効果を検討する。本研究では、先行する探索的臨床研究の結果を踏まえ統計学的に必要な症例数を算出し、初発の低心機能(左室駆出率50%未満)急性心筋梗塞で600名を対象とする。倫理性、科学的妥当性を担保するため、198例・396例登録を完了した時点で中間解析を行い、解析結果により、試験中止(有効中止、無効中止)もありうる。主要評価項目は、慢性期左室機能改善度とし、副次評価項目は、生存率、心血管系イベント発症率とする。本研究では、適応外医薬品を使用することから保険診療と併用可能にする高度医療評価制度を活用することとした。その薬剤の提供については、企業から実薬(EPO)とプラセボの提供を受けた。また、研究組織には、医学統計専門家を含み、独立効果安全性評価委員会、RI中央評価委員会を適切に設置した。さらに、健康被害に対する措置として保険加入行い、被験者保護の徹底を行いつつ、臨床データの信頼性確保、中央モニタリング体制の確立をめざすこととした。今回、第一回中間解析まで、心筋梗塞患者198名が必要であるが、本研究体制(参加予定施設数:24)では2年間で十分登録が可能であり、平成24年3月21日現在、8症例登録されている。本研究は、急性心筋梗塞患者を対象とする日本初の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験であり、今後、国際的な臨床試験に参加するための基盤システムになる。EPO-AMI-II ニュースを研究参加者向けに定期的に発行し、参加施設間の情報共有に努めている。また、ホームページを開設し、本事業について国民に広く周知している。本研究の成果は、梗塞後心不全の発症・重症度の軽減につながり、患者QOLの改善や心不全治療に関する医療費軽減が期待でき、社会への貢献が大きい。なお、本研究は、2010年度日本循環器学会 Translational Research (TR) 振興事業として学会支援も受けている。

A. 研究目的

急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、また梗塞後慢性期に心不全へ進展するため、急性心筋梗塞に対する新しい治療法の開発は重要な課題であるが、梗塞後障害心筋に対する薬物補充療法は確立されていない。私たちは、大型動物を用いた基礎実験において、エリスロポエチン(EPO)が急性心筋梗塞サイズを縮小し、同時に血管新生を促進する結果、梗塞後慢性期心機能を改善することを報告した。さらに、急性心筋梗塞患者(41名)を対象とした、探索的臨床研究を実施し、EPO 静脈内一回投与が慢性期心機能を著明に改善し、また、重篤な副作用を引き起こさなかった(Ozawa T, Toba K, et al. Circ J. 2010)。本研究の目的は、心筋梗塞の急性期患者に対するEPOの慢性期心機能改善効果を多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証し、急性心筋梗塞に対する新たな薬物補充療法を開発することである。

B. 研究計画

(1) 試験方法概要

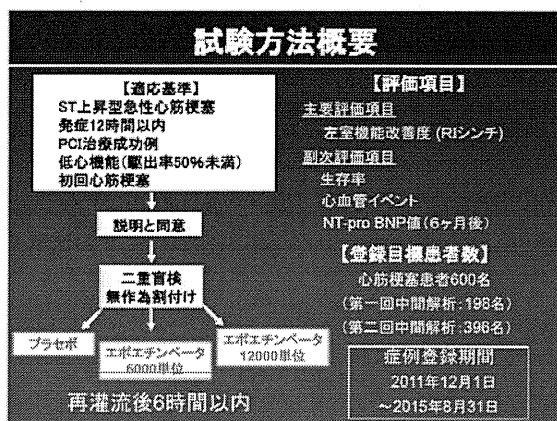


図 1

(2) 試験デザイン

エポエチンベータ 6000 単位、12000 単位およびプラセボを試験治療とし、中間解析をとまなう多施設共同二重盲検無作為化並行群試験である。

(3) 試験組織

研究代表者、運営委員、独立効果安全性評価委員会、RI 中央評価委員会にて構成される。被験者登録および薬剤割り付けはU-MINを、データセンターとしては大阪大学医学部附属病院未来医療センターを活用する。

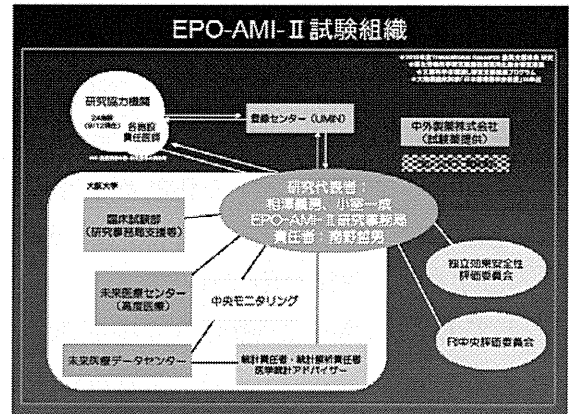


図 2

(4) 試験実施機関: 全国 24 施設

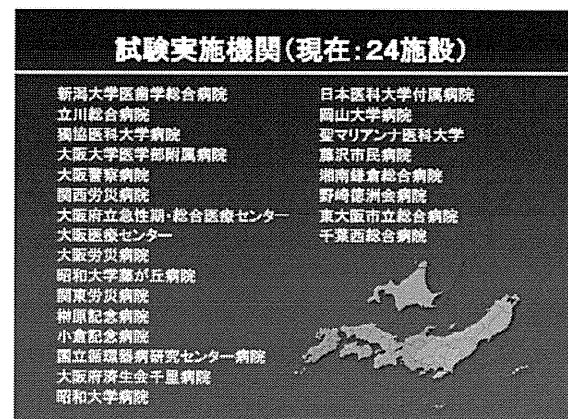


図 3

(5) 必要症例数の設定

症例数の設定に当たって、本試験に先立って実施された1枝病変を対象とした臨床試験の結果に基づき、12000 単位の効果の大きさおよび標準偏差を推定し、これらの推定値を用いて12000 単位とプラセボの差によるエフェクトサイズを推定した。最大の解析対象集団の症例数として193 例程度を確保できるように、1群200 例を目標症例数とした。すなわち、本試験の登録目標症例数は600 例である。被験者保