

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、本年 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) 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*. 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
- 2) 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]

- 3) Minamino T, Toba K, Nakatani D, Higo S, Ozawa T.: Erythropoietin, progenitor cells and restenosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2012 (In press).

## 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

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 中谷 大作 大阪大学医学部附属病院未来医療センター特任講師

**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、中間解析をとまな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

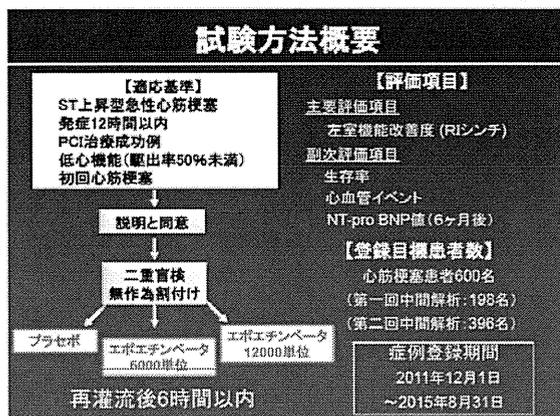


図 1

### (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、中間解析をとも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。

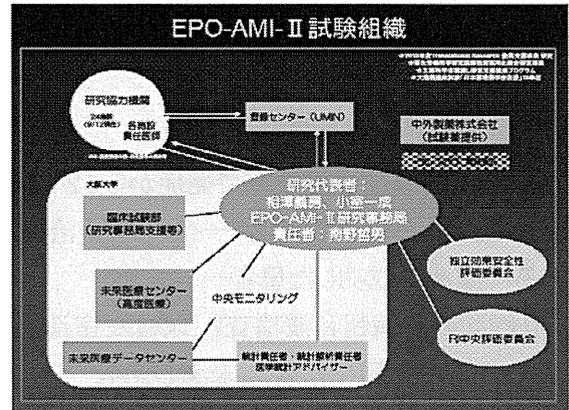


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 24 施設

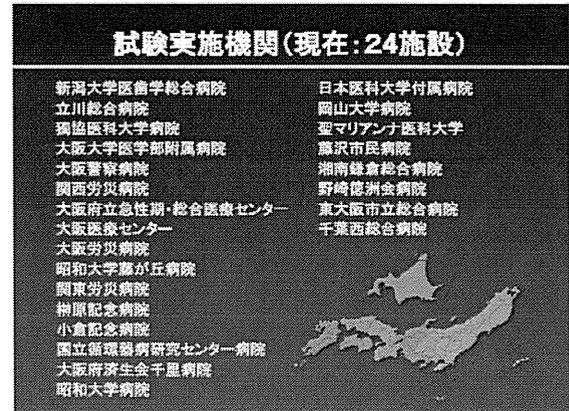


図 3

### (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。

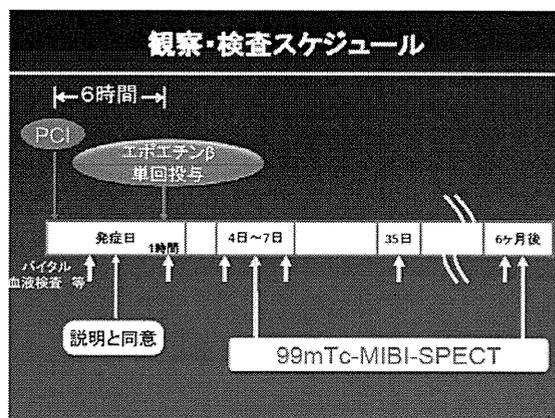


図 4

#### 【核医学検査】

梗塞発症 4-7 日目と 6 ヶ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 ヶ月との差の平均値)

#### 【副次評価項目】

- 1) EPO 投与より 6 ヶ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 ヶ月後の 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	関西労災病院	○	○	○
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、本年 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) 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
- 2) 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

- 3) Minamino T, Toba K, Nakatani D, Higo S, Ozawa T.: Erythropoietin, progenitor cells and restenosis. *Thrombosis and Haemostasis* ;(In press).2012
- 4) 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.*;75:2878-2884. 2011
- 5) Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Sumitsuji S, Kawano S, Iwakura K, Hamasaki T, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I.: Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.*; [Epub ahead of print] 2011
- 6) 中谷大作、坂田泰彦、佐藤洋 ; 「急性心筋梗塞の予後規定因子」  
日本臨牀 69:105-110,2011

## 2. 学会発表

- 1) Daisaku Nakatani,  
Incidence, Predictors, and Long-Term Mortality of Recurrent Myocardial Infarction in Patients following Discharge for Acute Myocardial Infarction American Heart Association, Orlando USA (2011年11月)
- 2) 中谷大作,

心臓移植後のエベロリムス投与により動脈硬化の退縮を認めた症例 第112回日本循環器学会 近畿地方会(2011年12月)

- 3) 中谷大作,  
Clinical impact of recurrent myocardial infarction following Discharge for Acute Myocardial Infarction 第20回日本心血管インターベンション治療学会総会(2011年7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)

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 肥後 修一郎 大阪大学医学部附属病院ハートセンター特任助教

**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、中間解析をとまな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、中間解析をとも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。

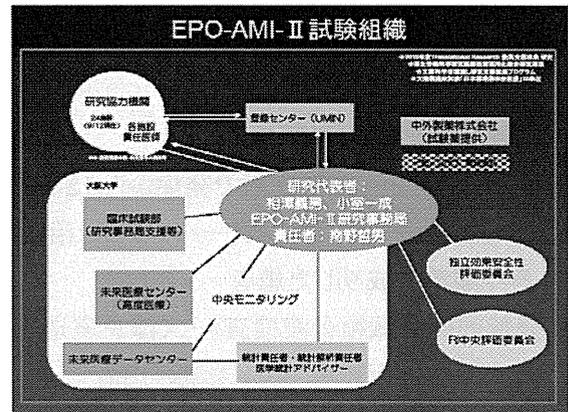


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 24 施設

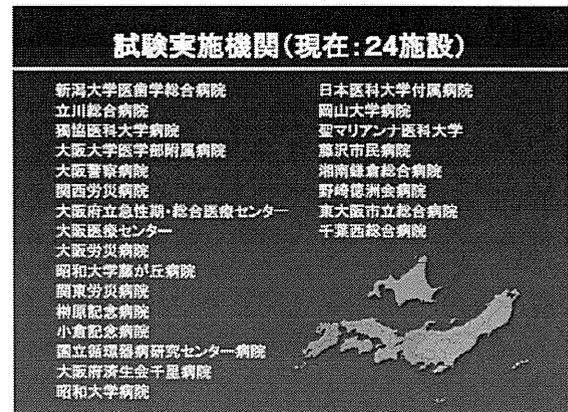


図 3

### (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。

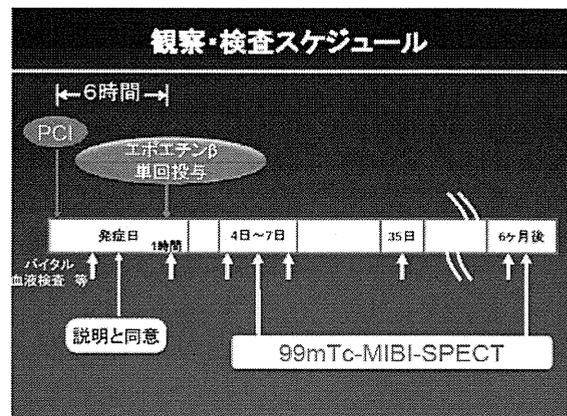


図 4

#### 【核医学検査】

梗塞発症 4-7 日目と 6 ヶ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 ヶ月との差の平均値)

#### 【副次評価項目】

- 1) EPO 投与より 6 ヶ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 ヶ月後の 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。本分担研究者は、症例ファイル・ポケットプロトコルの作成、立案、デザインを担当した。

## (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。本分担研究者は、臨床試験支援業者との打ち合わせを重ね、プレゼンテーション資料の立案、作成を行った。

## (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。本分担研究者は、臨床試験進行状況を把握するとともに、レター作成に携わった。

## (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。本分担研究者は、未来医療センタースタッフとともに、連絡体制の構築、外部受電時の対応マニュアルの作成を担当した。

(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、本年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) Minamino T, Toba K, Nakatani D, Higo S, Ozawa T: Erythropoietin, progenitor cells and restenosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2012 (In press).

### 2. 学会発表

- 1) 肥後修一朗、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)

## G.. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# III. 研究成果の刊行に関する 一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鳥羽健, 小澤拓也, 相澤義房	Chapter 2 血管新生療法の 基礎研究, 4.EPO	室原豊明	循環器再生医学の 現状と展望	メディカル レビュー社	東京	2011	45-54
鳥羽健, 小澤拓也, 加藤公則	エリスロポエチンを 用いた心血管疾患の治療	一色高明	冠動脈疾患(上) —診断と治療の進歩	日本臨床社	大阪	2011	533-536

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Shimizu I, Kudo-Sakamoto Y, Yabumoto C, Yano M, Yamamoto R, Ozasa Y, <u>Minamino T</u> , Naito AT, Oka T, Shiojima I, Tamura K, Umemura S, Nemer M, <u>Komuro I</u> .	Agonist-Independent Constitutive Activity of Angiotensin II Receptor Promotes Cardiac Remodeling in Mice.	<i>Hypertension</i>	59(3)	627-633	2012
Uchiyama R, Hasegawa H, Kameda Y, Ueda K, Kobayashi Y, <u>Komuro I</u> , Takano H.	Role of regulatory T cells in atheroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i>	[Epub ahead of print]		2012
Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, <u>Komuro I</u> , Kobayashi Y, <u>Minamino T</u> .	p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure.	<i>Cell Metab.</i>	15(1)	51-64	2012

Fukushima N, Matsuura K, Akazawa H, Honda A, Nagai T, Takahashi T, Seki A, Murasaki KM, Shimizu T, Okano T, Hagiwara N, <u>Komuro I.</u>	A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure.	<i>PLoS One.</i>	6(12)	[Epub]	2011
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, <u>Komuro I,</u> Yamashita S.	Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases.	<i>J Atheroscler Thromb.</i>	[Epub ahead of print]		2011
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, <u>Komuro I,</u> Yamashita S.	Fasting serum apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia.	<i>J Atheroscler Thromb.</i>	18(12)	1062-1070	2011

Shiozaki M, Iso H, Ohira T, <u>Nakatani D</u> , Shimizu M, Sakata Y, <u>Komuro I</u> , Sato H.	Longitudinal risk of cardiovascular events in relation to depression symptoms after discharge among survivors of myocardial infarction.  Osaka Acute Coronary Insufficiency Study.	<i>Circ J.</i>	75(12)	2878-2884	2011
Wu X, Zou Y, Zhou Q, Huang L, Gong H, Sun A, Tateno K, Katsube K, Radtke F, Ge J, <u>Minamino T</u> , <u>Komuro I</u> .	Role of Jagged1 in arterial lesions after vascular injury.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i>	31(9)	2000-2006	2011
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, <u>Komuro I</u> , Yamashita S.	Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels.	<i>Atherosclerosis.</i>	218(1)	226-232	2011
Kitahara H, Kobayashi Y, Iwata Y, Fujimoto Y, <u>Komuro I</u> .	Effect of pioglitazone on endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation.	<i>Am J Cardiol.</i>	108(2)	214-219	2011

Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, <u>Komuro I.</u>	Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus.	<i>J Biol Chem.</i>	286(24)	21458- 21465	2011
Yamauchi T, Miyata H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Takeda K, Motomura N, Tsukihara H, <u>Sawa Y.</u>	Coronary Artery Bypass Grafting in Hemodialysis- Dependent Patients.	<i>Circ J.</i>	[Epub ahead- of print]		2012
Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sumitsuji S, <u>Sawa Y.</u>	Failed Depiction of Patent Bypass Graft Due to Presence of Large Lateral Costal Artery.	<i>Ann Thorac Cardiovasc Surg.</i>	[Epub ahead- of print]		2011
Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Kondoh H, Miyagawa S, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Fujita S, Nishino M, <u>Sawa Y</u> ; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group.	Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension?	<i>Circulation.</i>	124 (11 Suppl)	S97-106	2011