

201215019A

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24年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成 25 (2013) 年 3 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 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成 25 (2013) 年 3 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 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授 小室一成 ----- 3 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教授

(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.3 ----- 16
(資料 1-2) EPO-AMI-II ニュース Vol.4 ----- 17
(資料 1-3) EPO-AMI-II ニュース Vol.5 ----- 18
(資料 1-4) EPO-AMI-II ニュース Vol.6 ----- 19
(資料 1-5) EPO-AMI-II ニュース Vol.7 ----- 20
(資料 1-6) EPO-AMI-II ニュース Vol.8 ----- 21
(資料 1-7) EPO-AMI-II ニュース Vol.9 ----- 22
(資料 1-8) EPO-AMI-II ニュース Vol.10 ----- 23
(資料 1-9) EPO-AMI-II ニュース Vol.11 ----- 24
(資料 1-10) EPO-AMI-II ニュース 号外 ----- 25
(資料 1-11) EPO-AMI-II ニュース Vol.12 ----- 26
(資料 1-12) EPO-AMI-II ニュース Vol.13 ----- 27

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 ----- 31
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 ----- 39
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 ----- 46
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 ----- 53
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 真田昌爾 ----- 60

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 中谷大作	-----	67
7. 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	-----	74
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	81
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	91

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 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授

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、昨年度に引き続き、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、中間解析をとら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 投与による慢性心機能改善効果を検討している。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 名を対象とし、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先進医療 B(旧高度医療評価制度)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、平成 25 年 3 月 11 日現在、64 症例登録されている。今年度は 2 件の重篤な有害事象が発生したが、独立効果安全性評価委員会による審議の結果、いずれの事象も本研究との因果関係は否定できると判断され、研究代表者へ試験継続が勧告され、研究代表者が試験継続を決定した。本有害事象については、適切に、大阪大学医学部附属病院倫理委員会への詰問、先進医療制度および高度医療評価制度(先進医療 B)への報告、薬剤提供を受けている企業への報告を行った。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。来年度は新たな参加施設の追加も予定しており、さらなる研究推進が見込まれる。本研究の概要を世界に発信するため、本研究のデザイン論文を作成し、発表した。国内での情報周知推進のための活動として、年 2 回の全体ミーティングに加え、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、市民公開講座の開催や研究ホームページを通じ、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データセンターを活用する。

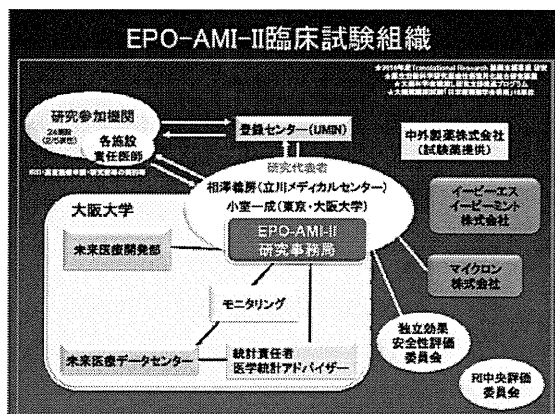


図 2

(4) 試験実施機関: 全国 24 施設

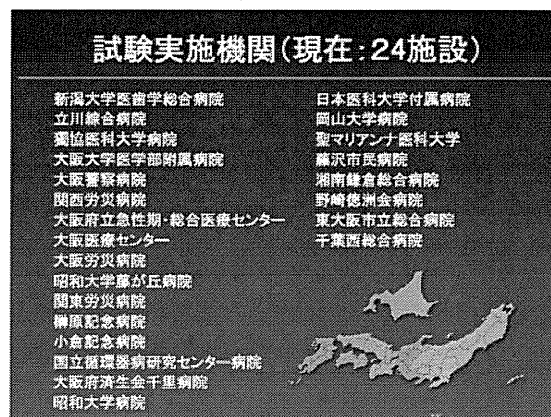


図 3

(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 ヶ月)、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。

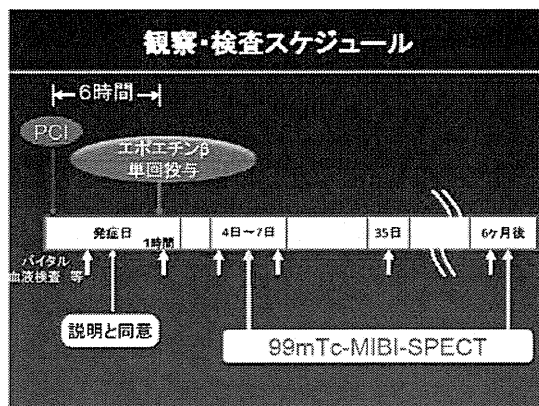


図 4

【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)、虚血および欠損サイズ(SRS(Summed rest Score)、SDS(Summed difference Score)、%Defect Size、取り込み率(% uptake at resting))
- 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、大阪大学医学部附属病院未来医療開発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1 名、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) 全体ミーティング

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 24 年 9 月、平成 25 年 3 月に開催した。

(3) 運営委員会

事務局ならびに運営委員が参加して、本試験の進行状況確認や各施設での問題・課題に関して討議する。平成 24 年 9 月に第 1 回運営委員会を開催した。

(4) 倫理委員会申請

参加 24 施設中、22 施設で倫理委員会を通過しており、2 施設にて現在申請・準備中である。

(5) 先進医療 B 申請

参加 24 施設中、21 施設で先進医療 B 申請を通過しており、3 施設で現在準備中である。

(6) 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、先進医療 B 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。

(7) 薬剤割付

治験薬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)。

(8) 薬剤配布

先進医療 B 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。

(9) 事前説明会

先進医療 B 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。

(10) 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、原則毎月レターの配布をしている。

(11) ホームページ

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(<http://www.epoami2.com/>)しており、最新の情報を周知している。

(12) 症例登録システム

UMIN にて構築した、症例登録システムを使用している(<http://www.epoami2.com/>よりリンク)。

(13) 症例登録代行入力サポート

トラブル等のために施設内で症例登録がスムーズにできない場合に遅延なく症例登録を行えるように、コールセンターにて症例登録を代行入力する体制を構築し、運用を開始した。

(14) 登録症例進捗管理サポート

症例が登録される毎に、フォローアップ検査の日付をメールで案内するシステムを構築した。また、各参加施設で登録されている症例リストも併せて案内することにより、その施設でフォローアップすべき症例の検査予定を案内している。

(14) 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、運用を開始した。

(15) 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携を行う体制を構築し、運用を開始した。

(16)各施設での倫理委員会・先進医療 B
通過状況(平成 25 年 2 月 5 日現在)

EPO-AMI- II 試験 倫理委員会・先進医療 B 通過状況				
	施設名	倫理 委員会 通過	先進 医療 B 申請	先進 医療 B 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	準備 中	準備 中
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	○	○	○
6	関西労災病院	○	準備 中	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	○	○	○
9	大阪労災病院	○	○	○
10	岡山大学病院	○	○	○
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	○	○	○
16	大阪府済生会 千里病院	○	○	○
17	昭和大学病院	○	○	○
18	日本医科大学 付属病院	○	○	○
19	聖マリアンナ 医科大学	○	○	○

20	藤沢市民病院	再審 予定	準備 中	準備 中
21	湘南鎌倉総合病院	○	○	○
22	野崎徳洲会病院	○	○	○
23	東大阪市立 総合病院	○	○	○
24	千葉西総合病院	○	○	○

図 5

(17)症例登録

平成 25 年 3 月 11 日現在、64 症例登録されている。

(18)デザイン論文の発表

本研究のデザイン論文を投稿し、アクセプトされた (*Cardiovasc Drugs Ther.* 26(5):409-16. 2012)。

(19)重篤な有害事象の報告

新潟大学医歯学総合病院と野崎徳洲会病院において、合計 2 件の重篤な有害事象が発生した。独立効果安全性評価委員会による審議の結果、いずれの事象も本研究との因果関係は否定できると判断され、研究代表者へ試験継続が勧告されたため、研究代表者が試験継続を決定した。本有害事象については、適切に、大阪大学医学部附属病院倫理委員会への詰問、先進医療制度および高度医療評価制度(先進医療 B)への報告を行っている。また、試験終了時には薬剤提供を受けている企業への報告を行う予定である。

(20)監査の実施

大阪大学医学部附属病院にて、本研究を適切に実施しているかについて、3月21日に外部独立機関による監査が実施された。

D. まとめ

当初の計画に基づき、平成 23 年度中に参加施設倫理委員会申請と並行して高度医療評価制度申請を進めた。しかし、高度医療評価会議(現先進医療会議、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、平成 23 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、高度医療評価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、臨床研究に関する倫理指針を徹底したこと、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、平成 23 年 12 月 15 日から、大阪大学医学部附属病院を含む 20 施設で登録が開始されており、今後、先進医療 B に追加施設として順次追加し、本年度中に合計 21 施設で、平成 25 年度中には、全施設において試験開始を目指す。

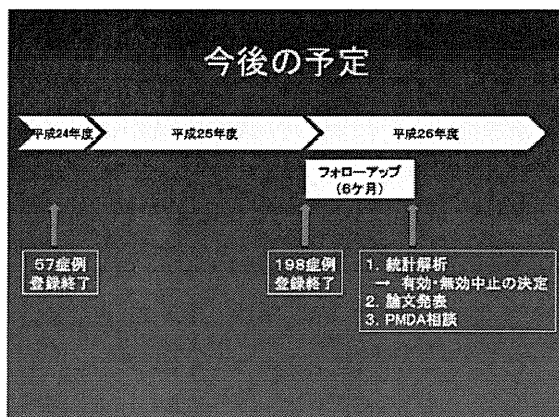


図 6

本研究を推進する中で、多施設臨床研究であるがゆえの問題点も明らかになってきた。それは、全参加施設における RI 撮像条件の統一を徹底するには多くの時間と労力を要すること、薬剤部・CRC の対応が勤務時間帯のみに限られるために緊急の症例登録に対応する体制が整っていない場合が多いことなどである。本研究を推進するなかで経験したことを生かし、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。

EPO-AMI-IIの特長

1. 再灌流時薬物補充による新規心筋梗塞治療法の開発をめざすトランスレーショナル試験である
2. 二重盲検プラセボ対照多施設共同臨床研究であり“質の高いエビデンス”の世界発信が可能である
3. 先進医療Bを用いることにより、薬事申請をめざした臨床研究である
4. 日本の中核病院に対して、〈先進医療B〉、〈臨床研究に関する倫理指針〉の周知に貢献する
5. 日本循環器学会からの支援がある
6. 平成26年度中に成果を出す
7. インターネット、市民公開講座による国民への周知

図 7

E. 健康危険情報

新潟大学医歯学総合病院と野崎徳洲会病院において、合計 2 件の重篤な有害事象が発生した。独立効果安全性評価委員会による審議の結果、いずれの事象も本研究との因果関係は否定できると判断され、研究代表者へ試験継続が勧告されたため、研究代表者が試験継続を決定した。本有害事象については、適切に、大阪大学医学部附属病院倫理委員会への詰問、先進医療制度および高度医療評価制度(先進医療 B)への報告、薬剤提供を受けている企業への報告を行っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Minamino T](#), [Toba K](#), [Higo S](#), [Nakatani D](#), [Hikoso S](#), [Umegaki M](#), [Yamamoto K](#), [Sawa Y](#), [Aizawa Y](#), [Komuro I](#); EPO-AMI-II study investigators.: Design and Rationale of Low-Dose Erythropoietin in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study): A Randomized Controlled Clinical Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 26(5):409-16. 2012
- 2) Masuda M, Iwakura K, Inoue K, Okamura A, Koyama Y, Toyoshima Y, Tanaka N, Nakanishi H, Sotomi Y, [Komuro I](#), Fujii K..: Estimation of left atrial blood stasis using diastolic late mitral annular velocity. *Eur*

- Heart J Cardiovasc Imaging*. [Epub ahead of print] 2012
- 3) Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I: Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell*. 149(6):1298-313. 2012
 - 4) Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Akira S, Yamamoto A, Komuro I, Otsu K.: Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*. 485(7397):251-5. 2012
 - 5) Kataoka A, Takano H, Imaeda T, Lee K, Ueda M, Funabashi N, Oda S, Komuro I, Kobayashi Y: A case of fulminant myocarditis ultimately diagnosed by tenascin C staining. *Int J Cardiol*. 157(2):e33-4. 2012
 - 6) Takaoka H, Ishibashi I, Uehara M, Rubin GD, Komuro I, Funabashi N.: Comparison of image characteristics of plaques in culprit coronary arteries by 64 slice CT and intravascular ultrasound in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 160(2):119-26. 2012
 - 7) 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*. 33(11):1408-16. 2012
 - 8) Yajima R, Kataoka A, Takahashi A, Uehara M, Saito M, Yamaguchi C, Lee K, Komuro I, Funabashi N.: Distinguishing focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two - dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with multislice CT. *Int J Cardiol*. 158(3): 423-32. 2012
 - 9) Mizuma H, Inoue T, Takano H, Shindo S, Oka T, Fujimatsu D, Kuwabara Y, Node K, Komuro I; PEARL Study Investigators.: Rationale and design of a study to evaluate effects of pitavastatin on Japanese patients with chronic heart failure: the pitavastatin heart failure study (PEARL study). *Int J Cardiol*. 156(2):144-7. 2012
 - 10) 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, Paradis P, Nemer M, Komuro I: Agonist-independent constitutive activity of angiotensin II receptor promotes cardiac remodeling in mice. *Hypertension*. 59(3): 627-33. 2012
 - 11) 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*. 52(5); 1038-47. 2012
 - 12) 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

- 13) 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.* 19(3); 263-75.2012
- 14) Nakaoka Y, Komuro I.: Gab Docking Proteins in Cardiovascular Disease, Cancer, and Inflammation. *Int J Inflam.* [epub]. 2013
- 15) Nagai T, Komuro I.: Gene and cytokine therapy for heart failure: molecular mechanisms in the improvement of cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 303(5):501-512.2012
- 16) Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K.: Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men. *Circ J.* 22;76(12):2884-91. 2012
- 17) Sanada S, Kitakaze M, Komuro I.: The less embraces the greater in detecting multiple coronary artery disease. *Circ J.* 76(2):299-300. 2012
- 18) Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y.: Early Experiences of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan. *Circ J.* 77:359-362. 2012
- 19) Miki K, Uenaka H, Saito A, Miyagawa S, Sakaguchi T, Higuchi T, Shimizu T, Okano T, Yamanaka S, Sawa Y.: Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats. *Stem Cells Transl Med.* 1(5):430-7. 2012
- 20) Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, Kawamura T, Kuratani T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Sawa Y.: Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.* 126 (11 Suppl 1):S29-37. 2012
- 21) Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Ohishi M, Sawa Y.: Mitral valve repair for medically refractory functional mitral regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. *Circulation* 126(11 Suppl 1):S205-13. 2012
- 22) Nagamori E, Ngo TX, Takezawa Y, Saito A, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, Taya M, Kino-Oka M.: Network formation through active migration of human vascular endothelial cells in a multilayered skeletal myoblast sheet. *Biomaterials.* 34(3):662-8. 2012
- 23) Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito T, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y.: Predictor of early mortality for severe heart failure patients with left ventricular assist device implantation: significance of INTERMACS level and renal function. *Circ J.* 76(7):1631-8. 2012
- 24) 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
- 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) Narita T, Shintani Y, Ikebe C, Kaneko M, Harada N, Tshuma N, Takahashi K, Campbell NG, Coppen SR, Yashiro K, Sawa Y, Suzuki K.; The use of cell-sheet technique eliminates arrhythmogenicity of skeletal myoblast-based therapy to the heart with enhanced therapeutic effects. *Int J Cardiol*. S0167-5273(12)01187-4. 2012
- 27) Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R.; Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 32(10):2503-9. 2012
- 28) Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, Narita J, Nawa N, Ueno T, Takahashi K, Kayatani F, Kishimoto H, Nakayama M, Sawa Y, Beghetti M, Ozono K.; Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. *Int J Cardiol*. 159(1):34-9. 2012
- 29) 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*. 76(5); 1115-20. 2012
- 30) 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*. 18(3); 275-7. 2012
- 31) Minamino T, Toba K, Nakatani D, Higo S, Ozawa T.; Erythropoietin, progenitor cells and restenosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 107(6); 1193. 2012
- 32) Moriyama M, Toba K, Hanawa H, Kato K, Yanagawa T, Takayama T, Ozawa T, Kobayashi H, Higuchi M, Saito H, Aizawa Y.; A novel synthetic derivative of human erythropoietin designed to bind to glycosaminoglycans. *Drug Deliv*. 19(4):202-7, 2012
- 33) Ikarashi N, Toba K, Kato K, Ozawa T, Oda M, Takayama T, Kobayashi H, Yanagawa T, Hanawa H, Suzuki T, Nakazawa M, Nomoto M, Asami F, Higuchi M, Saito H, Aizawa Y.; Erythropoietin, but not asialoerythropoietin or carbamyl-erythropoietin, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens*. 34(8):575-81, 2012
- 34) Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. : H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 26(3):217-26. 2012
- 35) 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*. 160(1); 81-7. 2012
- 36) Ishii T, Asai T, Fukuta T, Oyama D, Yasuda N, Agato Y, Shimizu K, Minamino T, Oku N.; A single injection of liposomal asialo - erythropoietin improves motor function deficit

caused by cerebral ischemia/reperfusion. *Int J Pharm.* 439(1-2):269-74. 2012

- 37) Minamino T.: Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: basic and translational research. *Circ J.* 76(5):1074-82. 2012
- 38) Sohma R, Inoue T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M, Toyoda S, Arikawa T, Hikichi Y, Sanada S, Asanuma H, Kitakaze M, Node K.: Cardioprotective effects of low-dose combination therapy with a statin and an angiotensin receptor blocker in a rat myocardial infarction model. *J Cardiol.* 59(1):91-6. 2012
- 39) Ichibori Y, Nakatani D, Sakata Y, Tachibana K, Akasaka T, Saito S, Fukushima N, Sawa Y, Nanto S, Komuro I.: Cardiac allograft vasculopathy progression associated with intraplaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol.* 61(9):e149. 2013

2. 学会発表

- 1) 小室一成 日本循環器学会委員会セッション 2010 年度採択 Translational Research 振興事業最終報告会急性心筋梗塞に対するエリスロポエチンによる慢性期心機能改善効果に関する影響に関する研究-II 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会(2013 年 3 月: 横浜)
- 2) 南野哲男 トピックス< Prevention of cardiac remodeling in heart failure: present status and future perspectives > 「Preventive effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction」 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会(2013 年 3 月: 横浜)
- 3) 南野哲男 JCS/ISHR joint symposium < The challenges of translation from

discovery to therapy in 21st century cardiovascular medicine > 「Design and Rationale of Low-Dose Erythropoietin in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study): A Randomized Controlled Clinical Trial」 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会(2013 年 3 月: 横浜)

- 4) 南野哲男. シンポジウム< 心不全 > Erythropoietin prevents cardiac remodeling after myocardial infarction: From Bench to Bedside, 第 20 回日本血管生物医学学会学術集会・The 10th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (2012 年 12 月: 徳島)
- 5) 南野哲男. シンポジウム4< From Bedside to Bench, From Bench to Bedside > 心筋梗塞患者に対するエポジンベータ投与による心機能改善効果に関する研究, 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会(2012 年 4 月: 京都)
- 6) Sanada S, Nishida M, Ohama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K. シンポジウム Prevention of Subclinical Atherosclerosis: Search for Gender-specific Risk Factors and Salutary Interventions Against its Progression.・第 76 回日本循環器学会学術集会(2012 年 3 月: 福岡市)
- 7) Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Kim J, Asanuma H, Sanada S, Funada A, Amaki M, Takahama H, Kitakaze M. シンポジウム Prevalence and Relation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Hypertrophy in a Community-based Population.・第 76 回日本循環器学会学術集会(2012 年 3 月: 福岡市)
- 8) Yoshida A, Sanada S, Asanuma H, Sasaki H, Takahama H, Asakura M, Yoshitomi T, Nagasaki Y, Kitakaze. ポスター M. Novel synthesized radical-containing nanoparticles augment cardioprotection after

ischemia-reperfusion injury via nitric oxide.
2012 年度欧州心臓病学会 (ESC) 学術集会
(2012 年 8 月:ドイツ・ミュンヘン市)

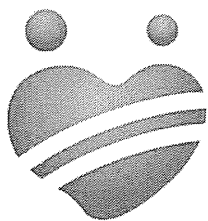
- 9) 肥後修一郎, English session Evaluation of the Prospective Observation of Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study): A Randomized Controlled Clinical Trial, 第 114 回日本循環器学会近畿地方会 (2012 年 12 月:大阪)

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.3
- (資料 1-2) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.4
- (資料 1-3) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.5
- (資料 1-4) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.6
- (資料 1-5) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.7
- (資料 1-6) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.8
- (資料 1-7) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.9
- (資料 1-8) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.10
- (資料 1-9) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.11
- (資料 1-10) EPO-AMI-Ⅱニュース 号外
- (資料 1-11) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.12
- (資料 1-12) EPO-AMI-Ⅱニュース Vol.13



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』

福岡で開催されました日本循環器学会学術集会において、EPO-AMI-II打ち合わせ会が行われました。

全国より、総勢45名の方にご参加いただきました。

ご多忙な中、早朝よりご参加いただきましたことに、心よりお礼申し上げます。

会議議事録については、別資料として配布致します。是非ご参照いただきますようお願い申し上げます。



新着情報

- 昭和大学藤が丘病院にて5症例目、6症例目を登録頂きました。
- 小倉記念病院にて1症例目を登録頂きました。
- 東大阪市立総合病院にて1症例目を登録頂きました。
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。
- 獨協医科大学病院、大阪労災病院、日本医科大学付属病院、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。
- 関東労災病院、榊原記念病院にて高度医療評価制度申請・登録が終了し、3月末の説明会に向けて資材搬入等準備を進めております。
- 岡山大学病院にて倫理委員会を通過しました。

RI測定機器の事前チェック状況について

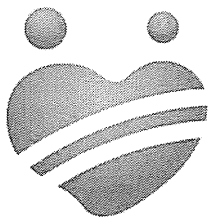
高度医療通過、資材搬入が終了した下記施設においては、データ解析のためのRI測定機器の事前チェックが完了しております。症例登録のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

RI測定機器のチェックについては、イメージングCROであるマイクロンの専門スタッフが各施設に訪問し、チェックさせていただいています。今後チェックが必要な施設においては、スタッフの先生方、放射線技師の皆様に対して、訪問日程調整のためのメールを事務局より送付いたします。ご多忙中恐れ入りますが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

昭和大学藤が丘病院	小倉記念病院
新潟大学医歯学総合病院	大阪府済生会千里病院
大阪大学医学部附属病院	日本医科大学付属病院
大阪府立急性期・総合医療センター	東大阪市立総合病院
大阪労災病院	

臨床試験進行状況

登録症例数	9症例
EPO-AMI-II臨床試験参加施設	全24施設
倫理委員会通過施設	21施設 / 24施設
症例登録開始施設	11施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(3月度まで)	14施設 / 24施設



新着情報

- 昭和大学藤が丘病院にて8症例目、9症例目を登録いただきました。
- 大阪労災病院にて1症例目を登録いただきました。
参加施設スタッフのみなさま、大変ご多忙ななかの症例登録に感謝申し上げます。
- 昭和大学病院、野崎徳洲会病院にて高度医療制度申請が通過しました。
- 榊原記念病院、関東労災病院、野崎徳洲会病院にて事前説明会、試験薬等資材搬入が完了し、症例登録が可能となりました。昭和大学病院にて事前説明会が終了し、現在資材搬入準備中です。試験薬搬入完了後に症例登録が可能となりますので、よろしくお願ひ申し上げます。

有害事象・重篤な有害事象について

本臨床試験の安全な遂行のために、下記についてご理解・ご協力をお願いいたします。

- 重篤な有害事象(下記)の発生時には、速やかにEPO-AMI-II事務局へのご連絡をお願いします。
 1. 死亡にいたるもの
 2. 生命を脅かすもの
 3. 治療のため入院もしくは入院・加療期間の延長が必要なもの
 4. 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
 5. その他、担当医師により医学的に重要と判断されたもの
- 上記に限らず、試験薬が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象については、有害事象として症例報告書へ記載ください。心血管事故以外のもの、試験薬投与との因果関係が認められないと考えられるものについても、できるだけ記載いただきますようお願い致します。



本臨床試験実施に伴う患者費用負担発生時の対応について

本臨床試験において使用する薬剤は現時点で中外製薬より無償提供となっておりますが、投与に際しての技術料等の費用負担が各病院にて発生しており、同意説明文書にて患者負担は発生しない旨を明記していることから、2012年3月の日本循環器学会EPO-AMI-IIミーティングにて懸案となっております。

本件について、本学厚生労働科研費担当部署との協議の末、科研費用からの支払が可能である旨確認しました。つきましては、各病院の高度医療事務担当者様宛に、請求方法についての連絡を別途させていただきますので、研究代表者、スタッフの先生方におかれましては、ご了承のほどよろしくお願い申し上げます。

ご不明な点については、事務局までお問い合わせください。

臨床試験進行状況

登録症例数	13症例
EPO-AMI-II臨床試験参加施設	全24施設
倫理委員会通過施設	22施設 / 24施設
症例登録開始施設	14施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(5月度まで)	14施設 / 24施設



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

- 大阪府立急性期・総合医療センター、野崎徳洲会病院、関東労災病院にて1症例目を登録いただきました。参加施設スタッフのみなさま、大変ご多忙なかの症例登録に感謝申し上げます。
- 大阪警察病院、大阪医療センター、千葉西総合病院にて高度医療制度申請が通過しました。現在症例登録開始に向けて、事前説明会、試験薬等資材搬入準備を進めております。
- 平成24年3月31日で、新規施設登録を中止しておりましたが、6月より再度参加施設登録受付を再開しました。ホームページの方でも情報をアップしております。

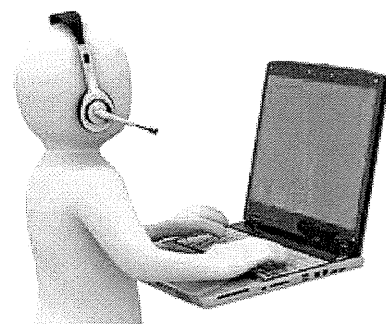
UMIN ID / パスワードを紛失してしまった場合は…

- 今すぐ症例登録が必要な場合は、緊急コールセンターに電話し、症例登録の代行入力を依頼してください。

緊急コールセンター

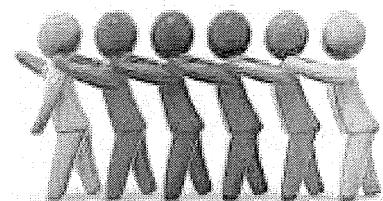
090-1673-1037

- 代行入力には下記情報が必要です。ご準備の上お電話ください。
 - ・ 被験者識別コード
(赤色のマスターファイル内にリストがあります)
(アルファベット3文字+数字(登録順番)です)
 - ・ 症例生年月日、性別
 - ・ 選択基準・除外基準の確認
- パスワードの再発行には、UMINへの再発行手続きが必要です。こちらについては別紙をご参照ください。



登録症例進捗管理サポートについて

- 症例登録に応じて、各症例ごとの検査スケジュール等の案内をリアルタイムに行うため、登録症例進捗管理サポートシステムを準備中です。
- 心筋シンチや採血検査等の案内(登録ごと)、各施設ごとの症例内訳の案内(月ごと)を行うためのシステムを現在構築中です。
- 準備が整い次第、参加施設のみなさまへ配信させていただきますので、いましばらくお待ちいただきますようお願い申し上げます。



臨床試験進行状況

登録症例数	16症例
EPO-AMI-II臨床試験参加施設	全24施設
倫理委員会通過施設	21施設 / 24施設
症例登録開始施設	15施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(5月度まで)	17施設 / 24施設