

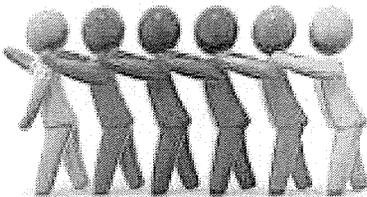
## EPO-AMI-II『心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II』

### 新着情報

- 関東労災病院、新潟大学医歯学総合病院、大阪府立急性期総合医療センターにて2症例目を登録いただきました。
- 昭和大学藤が丘病院にて、10例目、11例目、12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、大阪医療センターにて事前説明会を行い、症例登録が可能となりました。

### 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を開始しました。
- また、各施設ごとの症例内訳の案内(月ごと)もあわせて配信させていただきます。
- いずれも、各施設研究責任者宛に送付させていただきます。スタッフのみなさまへのご回覧をお願い申し上げます。



### 試験薬投与日が、第0日となります。

\* 試験薬投与が登録日から日付をまたいで行われた場合の注意点  
例 4月1日23時30分にUMIN登録  
⇒4月2日0時30分に試験薬投与  
この場合には、4月2日が第0日に該当します。

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)

#### 投与後4日目および7日目の検査・観察スケジュールのお知らせ

施設名: ○○○○  
試験者識別コード: ○○○○  
薬剤番号: ○○○○  
登録日: ○○○○

試験薬投与が登録日から日付をまたいで行われた場合  
(例 4月1日23時30分にUMIN登録  
⇒4月2日0時30分に試験薬投与)  
投与日からの計算を行いますので、  
下記日付+1日での実施をお願いします。

#### 1. 心筋シナチの評価

項目	検査内容	検査実施時期 (投与後+4日目と+7日目)
安静時心筋シナチ	60mTc-MIBIを用いて安静時の心電図同期心筋SPECT撮影をお願いします。	

#### 2. 投与後4日目と7日目の検査項目

項目	検査内容	検査実施時期	
		投与後4日目	投与後7日目
一般所見	自覚症状、他覚症状	○	○
バイタルサイン	血圧、脈拍、体温、体重	○	○
臨床検査	血液学的検査: 白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、赤血球数	○	○
	生化学的検査: 総ビリルビン、AST、ALT、LDH、CPK、CPK-MB、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、CRP	○	○
	血液学的検査: 網状赤血球数	-	○

急性期検査の日付が入ります。

### 臨床試験進行状況

登録症例数  
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  
高度医療申請通過施設(6月度まで)

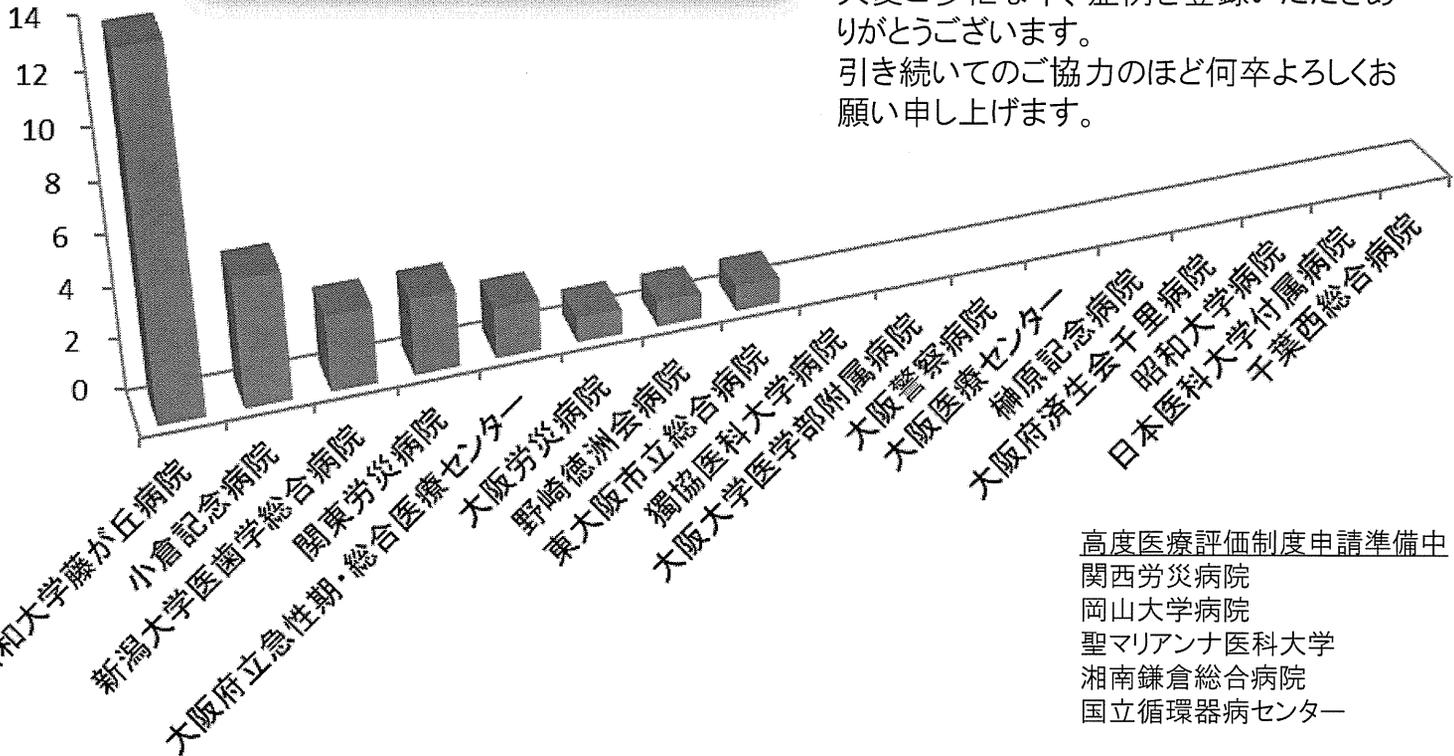
22症例  
全24施設  
21施設 / 24施設  
16施設 / 24施設  
17施設 / 24施設



## 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

登録症例数： 30症例到達！



共同研究施設のみなさまのご尽力により、登録症例が30症例に到達しました！  
大変ご多忙な中、症例を登録いただきありがとうございます。  
引き続きのご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

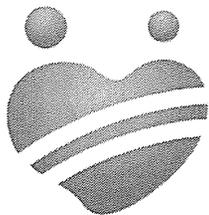
高度医療評価制度申請準備中  
 関西労災病院  
 岡山大学病院  
 聖マリアンナ医科大学  
 湘南鎌倉総合病院  
 国立循環器病センター

### 新着情報

- ✓ 岡山大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、湘南鎌倉病院において、8月の高度医療評価制度申請予定です。
- ✓ 国立循環器病センターにて倫理委員会の承認をいただきました。引き続き高度医療評価制度申請準備中です。
- ✓ 事務局メールアドレスが変更となりました。問い合わせ等にご利用ください。  
⇒[epoami2office@umin.ac.jp](mailto:epoami2office@umin.ac.jp)

### 臨床試験進行状況

登録症例数	<b>30症例</b>
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	17施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(6月度まで)	17施設 / 24施設



## 共同研究施設紹介



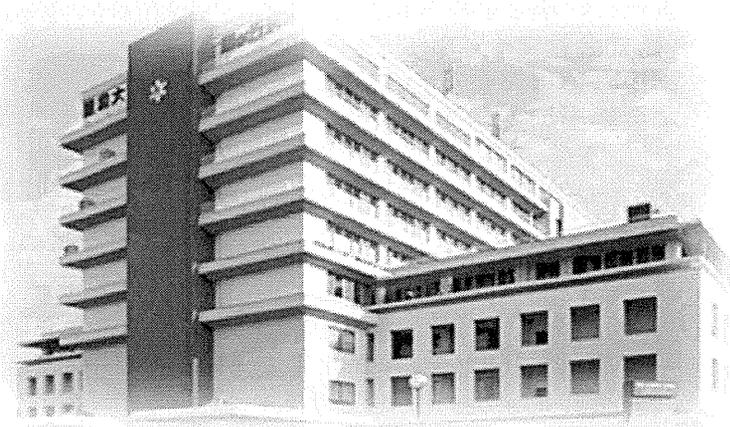
### 昭和大学藤が丘病院

昭和大学藤が丘病院

(<http://www.showa-university-fujigaoka.gr.jp/>)は神奈川県横浜市の北部に位置する病床数約600床の病院です。大学病院といっても地域医療に主眼をおいた地域の基幹病院ですが、基礎研究も可能な設備もあり主に虚血に関する臨床研究から基礎研究まで日夜頑張っています。当科(<http://www.f-circ.com/>)は昭和大学藤が丘リハビリテーション病院院長の嶽山陽一教授を筆頭に約15名の医局員で構成され、心筋梗塞に関しては急性期治療からリハビリ病院での心臓リハビリテーションまで行うことができ、急性期から慢性期まで幅広く循環器疾患を診療することを主眼としています。

EPO-AMI-II試験には、当院がEPO-AMI-II試験に参加していた経緯があり体制作りができているためこれまで14例の登録ができています。当院もいくつかのAMIの試験に参加していますが、現在はEPO-AMI-IIを最優先にしており、早く全体での試験が終了しエリスロポエチンのAMIに対する有効性が証明され世界に誇れる試験となることを望んでいます。一度登録が行われ流れができてしまうと決して複雑な試験ではなくスムーズに症例登録が可能と考えますので、皆さんで是非頑張っていきましょう。

文責：准教授、医長 鈴木 洋

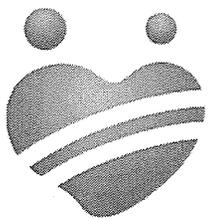


## 新着情報

- ✓ 現在EPO-AMI-II臨床試験にご参加いただいている共同研究施設のみなさまに、EPO-AMI-II news紙面を用いて、順次病院紹介を行っていただくことになりました。第1回は、昭和大学藤が丘病院にご登場いただきまし。こちらから今後紹介原稿をお願いさせていただくこととなりますが、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。
- ✓ 事務局メールアドレスが変更となりました。問い合わせ等にご利用ください。⇒[epoami2office@umin.ac.jp](mailto:epoami2office@umin.ac.jp)

## 臨床試験進行状況

登録症例数	32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	17施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(8月度まで)	20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』

## 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) 第2回全体ミーティング

### 式次第

1. 開会のことば (相澤義房先生)
2. 研究進捗報告  
(EPO-AMI-II 研究事務局)
3. 質疑応答
4. 閉会のことば

### 配布資料

1. 研究進捗報告  
(発表スライド)
2. 説明会でのQ&A集  
(株式会社EPミント)
3. 画像の収集及び解析にあたって  
(株式会社マイクロン)
4. 高度医療申請書チェックマニュアル
5. 本会議出席者名簿



2012年9月15日、金沢で開催されました日本心臓病学会において、EPO-AMI-II第2回全体ミーティングが開催されました。全国より、総勢28名の方にご参加いただきました。ご多忙な中、ご参加いただきましたことに、心よりお礼申し上げます。

全体ミーティングでは、臨床試験の進捗状況報告、質疑応答が行われ、その後第1回EPO-AMI-II運営委員会を開催し、臨床試験の運営全般に関する意見交換を行いました。

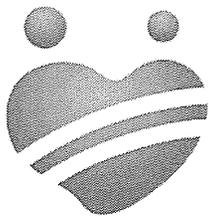
会議議事録については、別資料として配布致します。是非ご参照いただきますようお願い申し上げます。

### 臨床試験進行状況

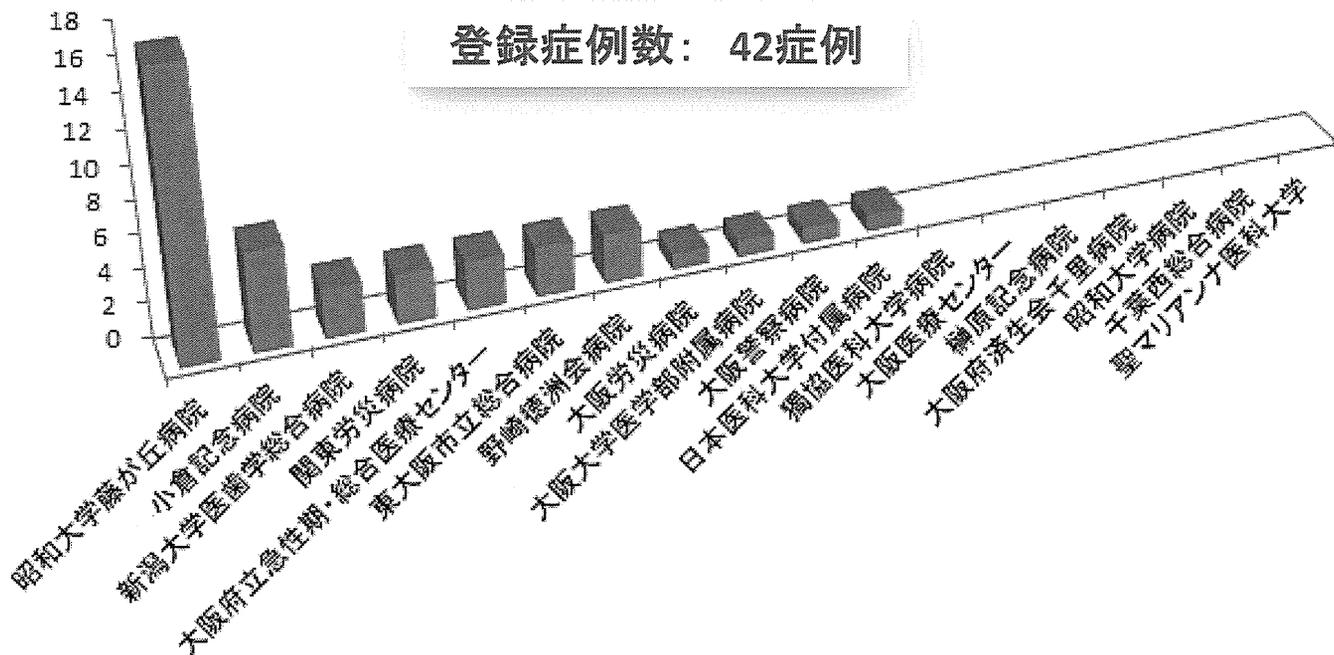
登録症例数	35症例
EPO-AMI-II臨床試験参加施設	全24施設
倫理委員会通過施設	22施設 / 24施設
症例登録開始可能施設	18施設 / 24施設
高度医療申請通過施設(10月度まで)	20施設 / 24施設

EPO-AMI-II 研究事務局  
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
〒565-0871大阪府吹田市山田丘2-2

TEL: 06-6879-3635 (平日9:00-17:00)  
FAX: 06-6879-3639  
緊急時: 090-1673-1037  
[epoami2office@umin.ac.jp](mailto:epoami2office@umin.ac.jp)



## 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

- ✓ いくつかの施設において、第1症例登録、またすでに症例登録頂いた施設において、2例目以降の登録をいただきました。関係スタッフのみなさまのご尽力に感謝申し上げます。
- ✓ 21施設において高度医療申請が通過しました。大変ご多忙なか、ご協力いただきありがとうございました。引き続き宜しくお願い申し上げます。

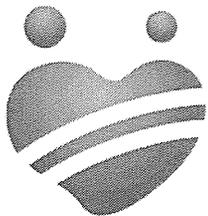
### 症例登録に伴う研究費の支払いについて

- ✓ 本臨床試験では、1症例登録ごとに10万円の研究費をお支払しております。症例登録をいただいた施設の研究代表者の先生におかれましては、登録分の研究費に関して、事務局の方へご請求いただきますようお願い申し上げます。
- ✓ 請求方法等については、貴院の様式で結構でございます。大阪大学と施設間契約を結んでおりますので、各施設の契約ご担当者にご確認の上、早目にご請求いただけますと幸いです。ご不明な点は、事務局までお問い合わせください。

### 緊急コールセンターでの症例登録代行入力について

- ✓ 最近、本システムを用いて2症例を登録いただきました。
- ✓ 本臨床試験では、登録をWebシステムにて行うことになっておりますが、迷った場合等、緊急コールセンターにお電話いただければ、症例登録が可能です。
- ✓ 代行入力には下記情報が必要ですので、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

コールセンター(緊急時) 090-1673-1037



## 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』

### 共同研究施設紹介

#### 小倉記念病院

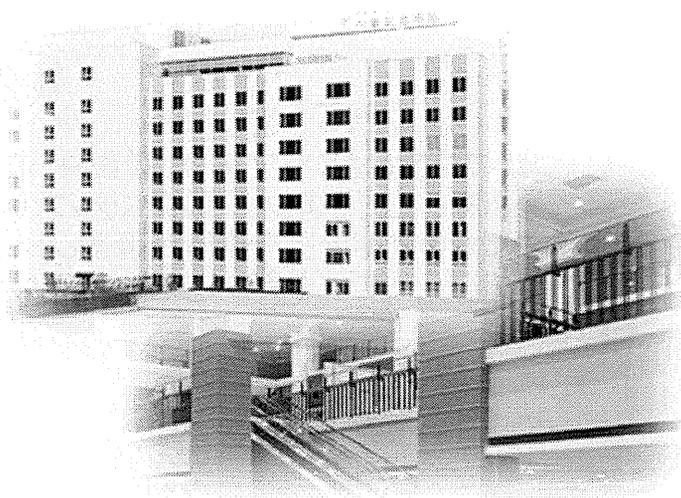


小倉記念病院は『患者さんの幸せ並びに 地域医療の進歩発展に尽力し、地域住民の幸せに貢献すると同時に全職員の幸せを追求します』という理念の下、大正5年より北九州市小倉北区で診療を行っております。平成23年12月にはJR小倉駅前に移転を致しまして、地域医療の中核病院としてはもちろん、全国・アジア地域などからの患者さんも広く受け入れております。

循環器内科は主任部長の岩淵成志医師を始め44名の医師が在籍しております。救急医療に関しては24時間365日断らない救急医療をモットーに、最善の高度先進医療が提供できるよう1人1人の患者さんと向き合っています。

北九州市では「機能別救急」という方式をとっています。これは各病院の得意分野をいかして病院の機能分担をするやりかたで、得意分野の救急医療を積極的に担当するかわりに、不得意な分野の担当を少なくするというものです。小倉記念病院の循環器内科は2次3次救急を担当しています。当院に搬送される心筋梗塞患者さんは年間約360名であり、その内EPO-AMI IIの対象となるのは1~2割ほどと考えております。各部署との関係もあり、当院では平日日中に該当する患者さんを中心をお願いしている状況ですが、今後の心筋梗塞治療を変える可能性のある臨床試験であることは十分に承知しており、当院の試験代表者である横井宏佳医師を始めスタッフ全員一丸となって出来るだけ貢献をさせて頂きたいと思っております。どうぞ宜しくお願い致します。

循環器内科 野村章洋



### 新着情報

- ✓ 共同研究施設紹介第2回は、小倉記念病院にお願いさせていただきました。ご多忙な中のコメントありがとうございました。
- ✓ 共同研究施設の皆様におかれましては、こちらから今後紹介原稿をお願いさせていただくこととなりますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

### 臨床試験進行状況

登録症例数

48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

症例登録開始可能施設

21施設 / 24施設

高度医療申請通過施設(11月度まで)

21施設 / 24施設

EPO-AMI-II 研究事務局

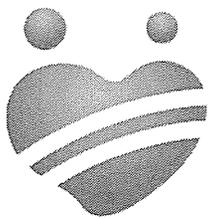
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
〒565-0871大阪府吹田市山田丘2-2

TEL: 06-6879-3635 (平日9:00-17:00)

FAX: 06-6879-3639

緊急時: 090-1673-1037

epoami2office@umin.ac.jp



### 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』

共同研究施設研究代表者各位  
EPO-AMI-II臨床試験関係者各位

平素より、EPO-AMI-II臨床試験にご協力いただきありがとうございます。

共同研究施設の先生方、関係各所皆様のご協力により、本臨床試験の登録症例が50例に到達しました(12月10日現在、51症例)。日々の日常臨床で大変ご多忙ななか、ひとえに皆様のご尽力の賜物と心より感謝申し上げます。

本臨床試験では、高度医療評価制度を用いた多施設共同二重盲検無作為化並行群試験ということで、様々な制約、事務手続き等において皆様に大変お手数をおかけしております。しかしながら、このような臨床試験により得られた知見は、将来の心筋梗塞治療に対して大きな貢献をし得ると考えています。

また、被験者の安全性、臨床試験における倫理面の確保は臨床試験遂行において最も重要な点です。この点に関して、今後も事務局より努めていく所存であり、また共同研究施設の先生方におかれましても、引き続きのご協力をお願いいたします。

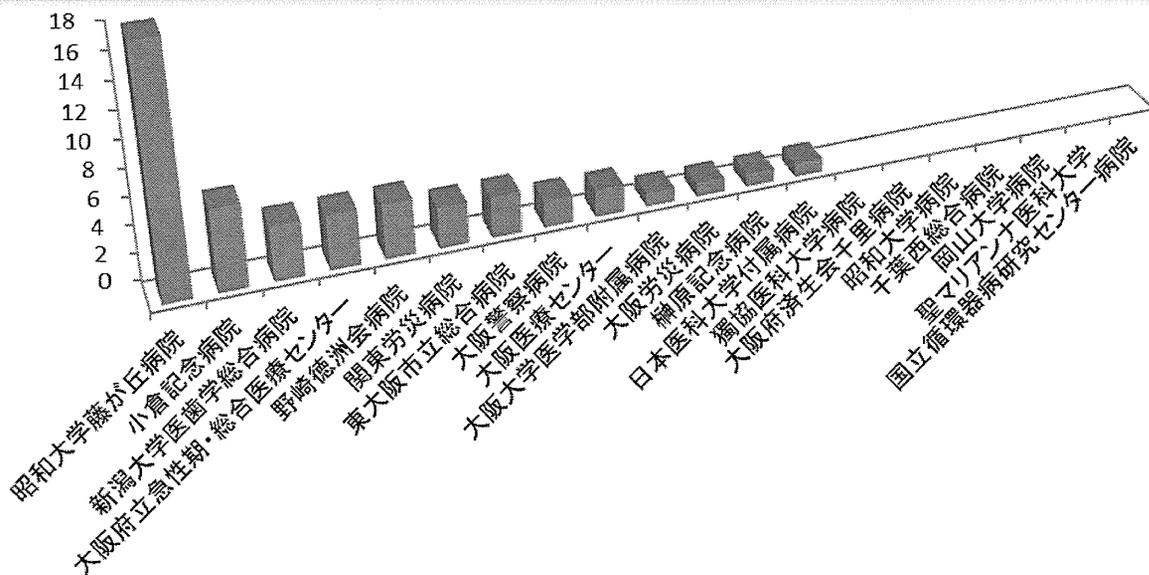
本臨床試験の中間解析目標症例数が198例となっておりますが、引き続きのご協力を、何卒宜しくお願い申し上げます。

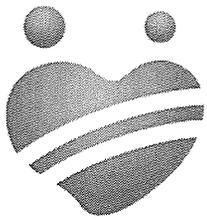
相澤 義房  
医療法人立川メディカルセンター 研究開発部 部長  
新潟大学名誉教授

小室 一成  
大阪大学・東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授

2012年12月10日

## 登録症例数 50例到達!!



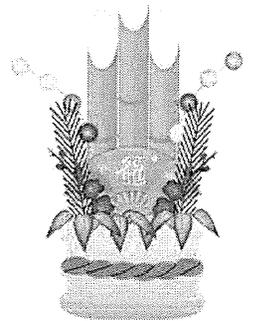


## EPO-AMI-II『心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II』

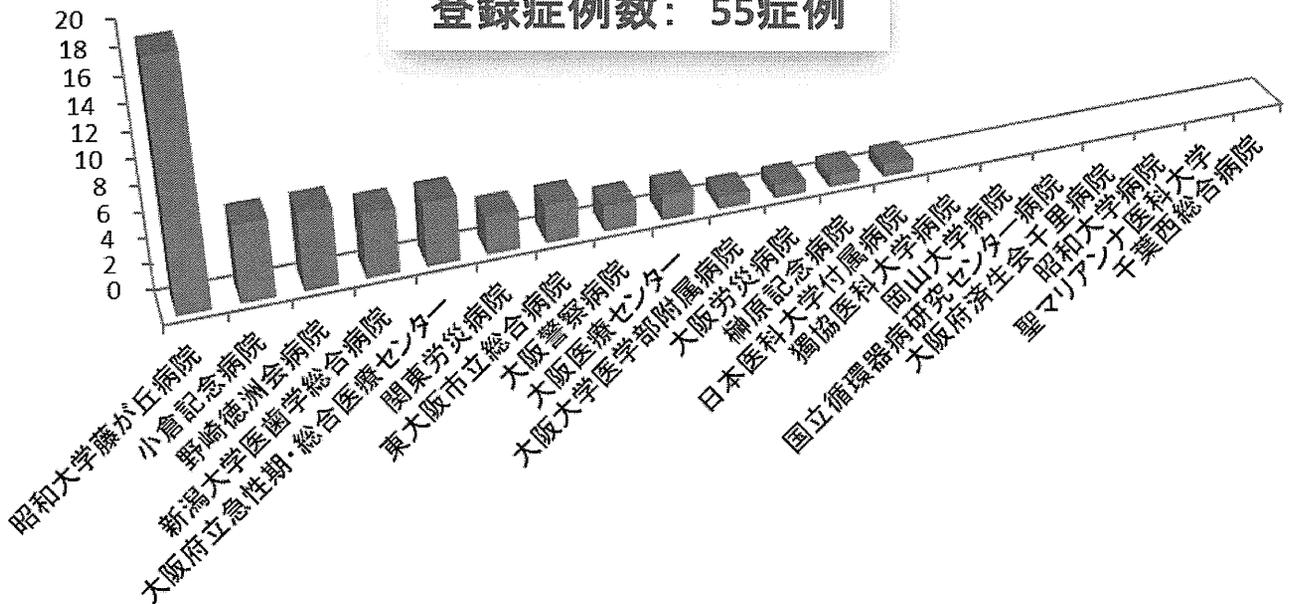
新年あけましておめでとうございます。昨年はEPO-AMI-II臨床試験へご協力いただき誠にありがとうございました。

共同研究施設先生方、関係者皆様のご健勝を祈念し、新年のご挨拶とさせていただきます。

事務局としても、引き続き臨床試験の円滑な進行に努めてまいります。本年も何卒よろしくお願い申し上げます。



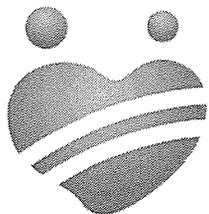
### 登録症例数： 55症例



### CRF記載サポート費用について

- ✓ 昨年より、CRF(症例報告書)の記載サポートとして臨床試験支援機関であるイーピーメントからのスタッフ派遣を予定しておりましたが、各施設の事情もあり現状では利用が進んでおりません。
- ✓ そこで、CRF記載に伴う負担軽減を目的に、スタッフ派遣にかわり、CRF記載サポート費用の支給という形で支援させていただく方針となりました。
- ✓ 具体的には、6症例の登録・CRF(急性期・慢性期)記載完了に対して、20万円のお支払いを予定しております。
- ✓ CRF記載サポート費用については、既に登録頂いている症例に対しても適用されます。
- ✓ 上記に関する契約締結のため、イーピーメント担当者より各施設事務担当者、場合により研究責任者の先生へご連絡させていただきますので、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

引き続きの症例登録のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



## 日本循環器学会における第3回全体ミーティング開催について

2013年3月15日～17日に開催される日本循環器学会学術集会において、第3回EPO-AMI-II全体ミーティングを開催します。共同研究施設の先生方におかれましては、是非ご出席くださいますようお願い申し上げます。

学会事務局都合により日程の確定ができておりませんが、現時点で、3月17日(日)早朝を日程第一候補として調整中です。決定次第お知らせいたします。

なお、参加される先生方へは交通費をお支払いいたします。ご希望される場合は、事務局からの案内後、ご返信をお願いいたします。

## 第77回 日本循環器学会学術集会

The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

2013年3月15日(金)～17日(日)

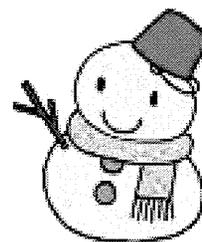
会場：パシフィコ横浜



## 臨床試験実施計画書改訂について

- ✓ 昨年より進めておりました臨床試験実施計画書改訂について、先般大阪大学医学部附属病院倫理委員会での承認がございました。
- ✓ 臨床試験進行に関わる主な改訂内容としては下記が挙げられます。
  1. 除外基準としてPCI後の採血におけるヘマトクリット値確認が必要でしたが、入院時採血値での代用が可能となりました。
  2. アデノシン負荷シンチの取り扱いに関する詳細を記載しました。
- ✓ その他、事務的な手続きに関する記載変更、人事異動等に伴う所属変更等を行いました。
- ✓ 後日、研究責任者の先生方へ送付いたしますので、大変お手数をおかけしますが、各病院倫理委員会への申請をお願い申し上げます。
- ✓ 各病院での運用変更は、各病院での倫理委員会承認後より可能となりますので、ご注意願います。

現在登録症例数が57例となりました。ご協力ありがとうございます。  
寒さ厳しい折ですので、皆様におかれましては、体調等くずされませんようご自愛ください。



引き続きの症例登録のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

## Ⅱ. 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、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を行い、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

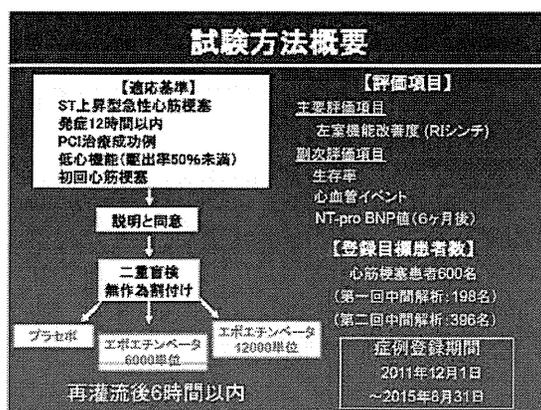


図 1

### (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。

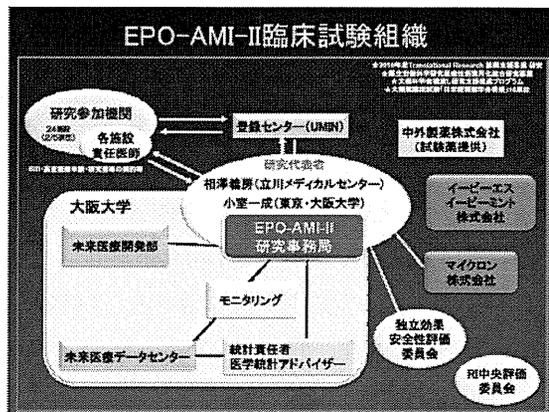


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 24 施設

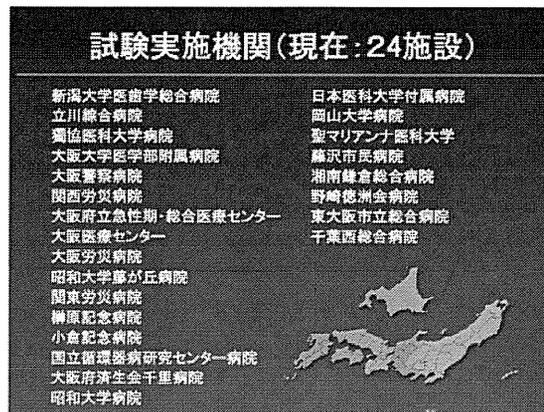


図 3

### (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。

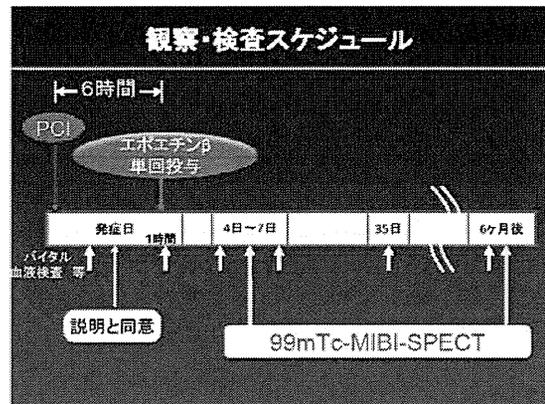


図 4

### 【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。

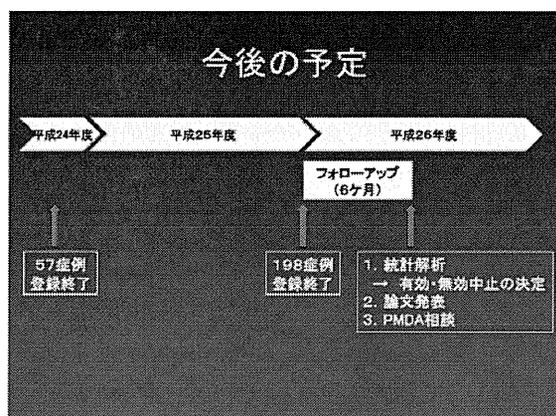


図 6

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) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

- 14) 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
- 15) 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

なし

## 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 鳥羽 健 新潟大学医歯学総合病院血液内科学講師

**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、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。

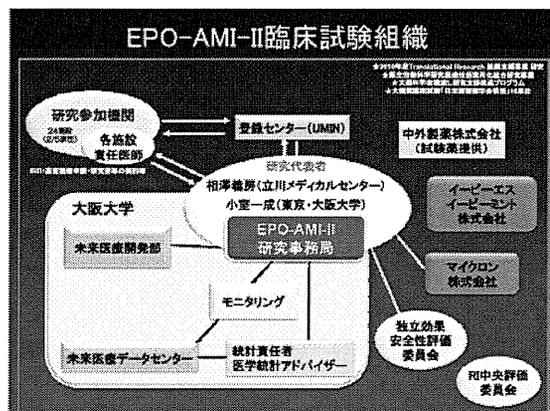


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 24 施設

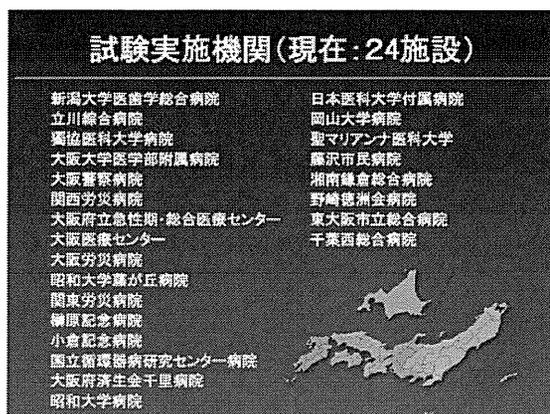


図 3

### (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