

201309009A

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25年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小室 一成

平成26(2014)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

(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.14	-----	13
(資料 1-2) EPO-AMI-II ニュース Vol.15	-----	14
(資料 1-3) EPO-AMI-II ニュース Vol.16	-----	15
(資料 1-4) EPO-AMI-II ニュース Vol.17	-----	16
(資料 1-5) EPO-AMI-II ニュース Vol.18	-----	17
(資料 1-6) EPO-AMI-II ニュース Vol.19	-----	18
(資料 1-7) EPO-AMI-II ニュース Vol.20	-----	19
(資料 1-8) EPO-AMI-II ニュース Vol.21	-----	20
(資料 1-9) EPO-AMI-II ニュース Vol.22	-----	21
(資料 1-10) EPO-AMI-II ニュース 号外	-----	22
(資料 1-11) EPO-AMI-II ニュース Vol.23	-----	23
(資料 1-12) EPO-AMI-II ニュース Vol.24	-----	24
(資料 1-13) EPO-AMI-II ニュース Vol.25	-----	25
(資料 1-13) EPO-AMI-II ニュース Vol.26	-----	26
(資料 1-14) EPO-AMI-II ニュース Vol.27	-----	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 南野哲男 -----	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	53

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

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、中間解析をとも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 26 年 2 月 14 日現在、127 症例登録されている。今年度は 8 件の有害事象が発生した。そのうち重篤な 3 件が独立効果安全性評価委員会による審議の結果、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

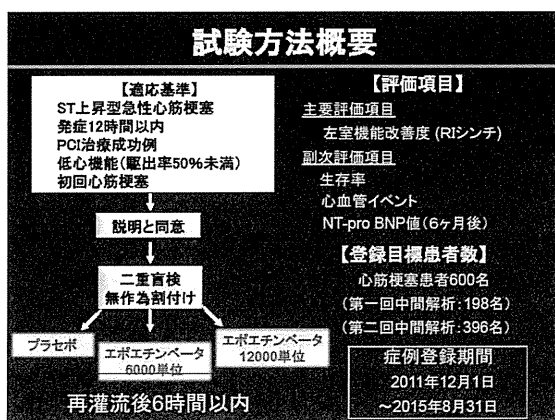


図 1

(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、中間解析をとる

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 UMIN 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。

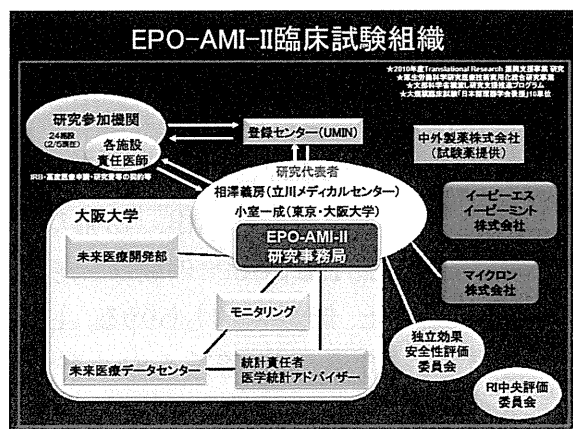


図 2

(4) 試験実施機関:全国 27 施設

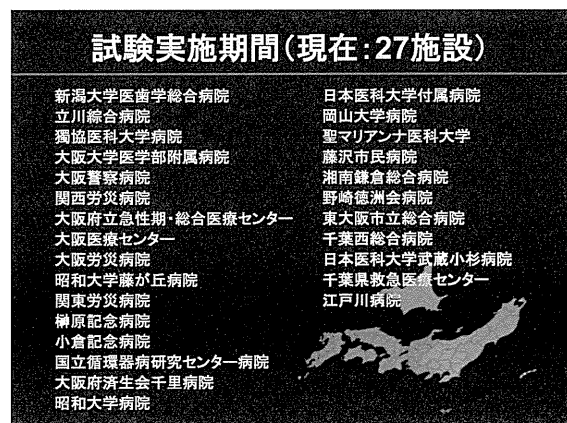


図 3

(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 (UMIN) 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。

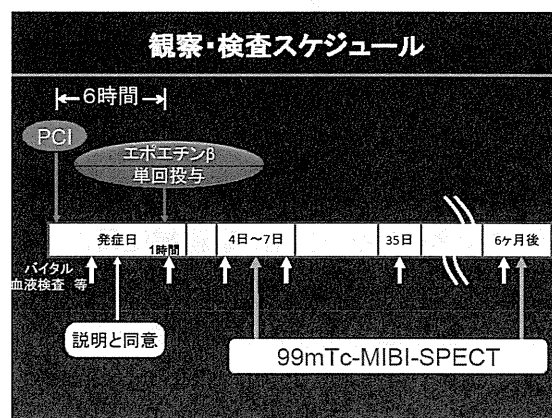


図 4

【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 4～7 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、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 25 年 9 月に開催した。また平成 26 年 3 月に開催を予定している。

(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 27 施設中、25 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 27 施設中、24 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)。

(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。

初回配布済のエリスロポエチンが平成 25 年 6 月末で薬剤期限切れとなるため、平成 25 年 6 月 14 日に初回割付表に従い再割付を行った。

(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中である (<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、運用中である。

(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。

(15) 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。

(16) コールセンター

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、運用中である。

(17) 各施設での倫理委員会・先進医療 B 通過状況 (平成 26 年 3 月 3 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	○	○	○

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	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	○	○	○
25	日本医科大学武蔵 小杉病院	○	準備 中	準備 中
26	千葉県救急医療セ ンター	○	○	○

27	江戸川病院	○	○	○
----	-------	---	---	---

図 5

(18) 症例登録

平成 26 年 2 月 14 日現在、127 症例登録されている。

(19) 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)。

(20) 重篤な有害事象の報告

共同研究施設において、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、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。

(21) 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、平成 25 年 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た。今後、先進医療 B の実施施設として順次追加し、合計 27 施設で試験開始を目指した。

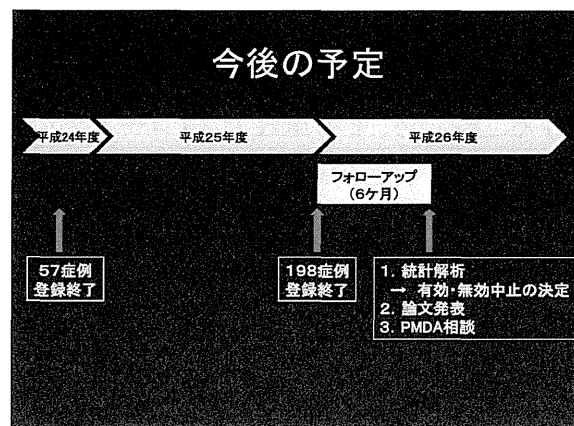


図 6

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

共同研究施設において、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、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

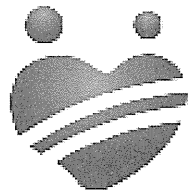
1. 論文発表

- 1) Morita H, Komuro I.: A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 369(22):2161-2. 2013
- 2) Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, Sugita J, Yoshimura K, Eto K, Komuro I, Kadowaki T, Nagai R.: Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metab*. 2013
- 3) Tamaki S, Mano T, Sakata Y, Ohtani T, Takeda Y, Kamimura D, Omori Y, Tsukamoto Y, Ikeya Y, Kawai M, Kumanogoh A, Hagihara K, Ishii R, Higashimori M, Kaneko M, Hasuwa H, Miwa T, Yamamoto K, Komuro I.: Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 8(7):e68893. 2013
- 4) Miwa K, Lee JK, Takagishi Y, Opthof T, Fu X, Hirabayashi M, Watabe K, Jimbo Y, Kodama I, Komuro I.: Axon guidance of sympathetic neurons to cardiomyocytes by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). *PLoS One*. 8(7):e65202. 2013
- 5) Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y.: Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model. *Circ J*. 2013
- 6) Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Miki K, Ito E, Sougawa N, Kawamura T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Toda K, Sawa Y.: Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation*. 128(11 Suppl 1):S87-94. 2013
- 7) Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y.: Woo YJ. Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic

- myocardium. *Circulation*. 128(11 Suppl 1):S59-68. 2013
- 8) Imanishi Y, Miyagawa S, Fukushima S, Ishimaru K, Sougawa N, Saito A, Sakai Y, Sawa Y. :Sustained-release delivery of prostacyclin analogue enhances bone marrow-cell recruitment and yields functional benefits for acute myocardial infarction in mice. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e69302.
- 9) Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S.: Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013
- 10) Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M.: Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-overloaded mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 304(10):H1361-9. 2013
- 11) Takahama H, Shigematsu H, Asai T, Matsuzaki T, Sanada S, Fu HY, Okuda K, Yamato M, Asanuma H, Asano Y, Asakura M, Oku N, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T.: Liposomal amiodarone augments anti-arrhythmic effects and reduces hemodynamic adverse effects in an ischemia/reperfusion rat model. *Cardiovasc Drugs Ther*. 27(2):125-32. 2013
- 12) Yoshida A, Asakura M, Asanuma H, Ishii A, Hasegawa T, Minamino T, Takashima S, Kanzaki H, Washio T, Kitakaze M.: Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study. *Hypertens Res*. 36(5):450-6. 2013
2. 学会発表
- 1) 南野哲男. 教育講演<トランスレーショナルリサーチ実践による新しい心筋梗塞治療法の開発>、第 61 回日本心臓病学会学術集会(2013 年 9 月:熊本)
- 2) 荒木 亮、肥後修一郎、南野哲男.<心筋梗塞患者に対するエリスロポエチン投与による心機能改善効果に関する研究 (EPO-AMI-II)>、第 116 回日本循環器学会近畿地方会(2013 年 11 月:大阪)
- 3) 肥後修一郎、南野哲男、鳥羽 健、小澤拓也、相澤義房、小室一成. Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study) A Bridge from Bench to Clinical Practice, 第 21 回日本血管生物医学会学術集会(2013 年 9 月:大阪)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

資料

- (資料 1-13) EPO-AMI- II ニュース Vol.14
- (資料 1-14) EPO-AMI- II ニュース Vol.15
- (資料 1-15) EPO-AMI- II ニュース Vol.16
- (資料 1-16) EPO-AMI- II ニュース Vol.17
- (資料 1-17) EPO-AMI- II ニュース Vol.18
- (資料 1-18) EPO-AMI- II ニュース Vol.19
- (資料 1-19) EPO-AMI- II ニュース Vol.20
- (資料 1-20) EPO-AMI- II ニュース Vol.21
- (資料 1-21) EPO-AMI- II ニュース Vol.22
- (資料 1-22) EPO-AMI- II ニュース 号外
- (資料 1-23) EPO-AMI- II ニュース Vol.23
- (資料 1-24) EPO-AMI- II ニュース Vol.24
- (資料 1-25) EPO-AMI- II ニュース Vol.25
- (資料 1-26) EPO-AMI- II ニュース Vol.26
- (資料 1-27) EPO-AMI- II ニュース Vol.27



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3回全体ミーティング

式次第

1. 開会のことば (小室一成先生)
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 (相澤義房先生)

- 臨床試験の進捗状況について報告しました。
- 2013年度での中間解析到達のため、1症例/1か月(以上)の登録をお願いいたしました。
- 各種臨床試験サポートについての案内を行いました。
- 臨床試験実施計画書の改訂についてアナウンスしました。
- 重篤な有害事象について報告しました。
- エリスロポエチン期限切れに伴う薬剤入れ替えについて案内を行いました。

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



第1回RI中央評価委員会

RIシンチによる心機能解析結果を対象とし、RI中央評価委員会の先生方により、解析結果の妥当性に関する評価が行われました。

【RI中央評価委員会】

独立行政法人労働者健康福祉機構 百済医療院 核医学診断部部長
石田良雄先生
新潟大学医学部総合病院放射線部 准教授
吉村宣彦先生
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科 講師
坂田泰史先生

2013年3月17日、横浜で開催されました第77回日本循環器学会学術集会において、EPO-AMI-II第3回全体ミーティングが開催され、全国より、総勢37名の方にご参加いただきました。

また、2013年3月16日、外部評価委員による第1回RI中央評価委員会が開催されました。

いずれも早朝の会議でしたが、ご多忙な中、多くの先生方にご参加いただきましたことに、感謝申し上げます。

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。

臨床試験実施計画書改訂について

臨床試験実施計画書最新版 (Ver4.0) への改訂について、事務局より順次ご連絡させていただきます。

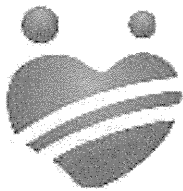
なお、**改訂前であっても、現行のプロトコルにて従来通り症例登録は可能**ですので、引き続きの症例登録のほど、何卒よろしくようお願い申し上げます。

臨床試験進行状況

登録症例数	67症例	倫理委員会通過施設	22施設 / 24施設
臨床試験参加施設	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	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

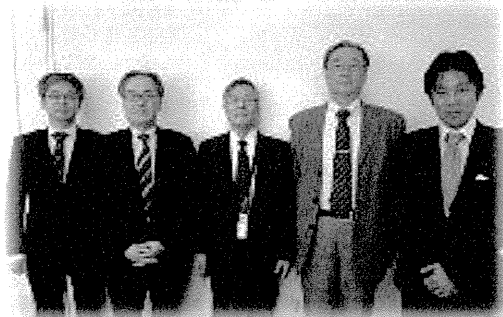
TEL: 06-6879-3635 (平日9:00-17:00)
FAX: 06-6879-3639
緊急時: 090-1673-1037
epoami2office@umin.ac.jp



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』

共同研究施設紹介

新潟大学医歯学総合病院



EPO/AMI study 創設時からのメンバー

当科は当初「第1内科」として循環器内科、血液内科、内分泌代謝内科の3分野からなり、前教授の相澤義房先生の指導の下、2005年から循環器内科 加藤公則先生と血液内科 鳥羽健先生の2人の異業種コラボレーションによりEPO/AMI-1パイロット試験を立ち上げました。おかげさまでEPO/AMI-1パイロット試験は昭和大、獨協医大、日本医大の方々の協力を得て大成功に終わり、非常に期待のもてる成績を報告しました。この結果を受けて、現在のEPO/AMI-2に発展したことは非常に喜ばしく思います。今回、EPO/AMI-1で一緒にお仕事させて頂いた先生と再び研究できるだけでなく、大阪大学の南野哲男先生の協力を得られ、ここまでQualityの高い臨床試験に成長したことを本当にうれしく思います。



循環器内科現医局員

さて、2012年9月より当科は循環器内科として独立し、新教授に南野徹先生を迎えまして臨床・研究ともさらにレベルアップを目指し、日々努力しております。
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/car/index.html>
関連施設の皆様にはいろいろとお世話になりますが、今後ともよろしく願い申し上げます。

循環器内科 小澤拓也

新着情報

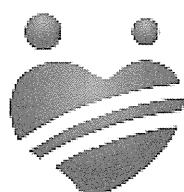
- ✓ 共同研究施設紹介第3回は、新潟大学医歯学総合病院にお願いさせていただきました。ご多忙な中のコメントありがとうございました。
- ✓ 共同研究施設の皆様におかれましては、こちらから今後紹介原稿をお願いさせていただくこととなりますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

臨床試験進行状況

登録症例数	72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



エリスロポエチン期限切れに伴う薬剤入れ替えについて

- ✓ 現在各共同研究施設に配布済のエリスロポエチンは、2013年6月末日で薬剤期限切れとなります。
- ✓ このため、新ロットの試験薬(エリスロポエチン6000単位、12000単位、プラセボ)を割付の上、各施設へ配送させていただきます。
- ✓ なお、本件は試験薬が既に配布済みの施設が対象となりますのでご注意ください。

試験薬製造(中外製薬)

2013年
1月～5月



初回割付表に従い割付

6月14日(金)

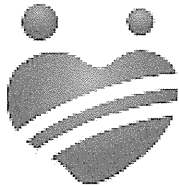


6月中旬～下旬

共同研究施設(薬剤部担当者様)へ配布
(この際に旧試験薬は各施設において廃棄してください)

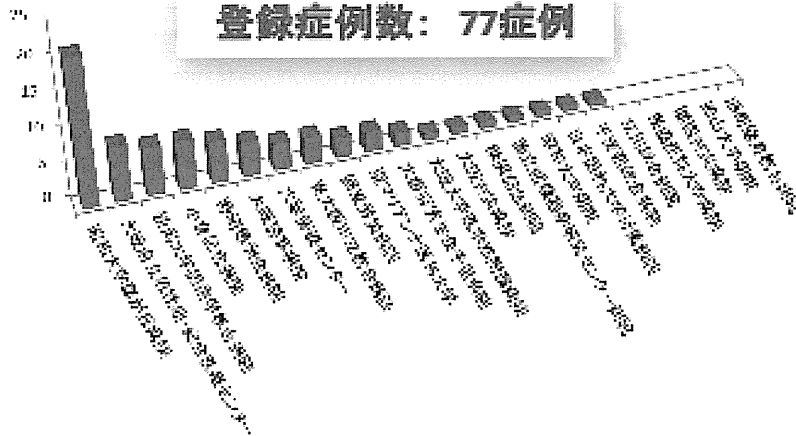
- ✓ 今回配布される新ロット試験薬のシールはピンク色です。
- ✓ 新ロット試験薬の期限は2015年1月となります。
- ✓ 薬剤部担当者様へは配送に関する詳細について、別途連絡させていただきます。
- ✓ 症例登録に関して時間的な間隙が生じないよう事務手続きを進めてまいりますので、関係者皆様におかれましては、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

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。



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』

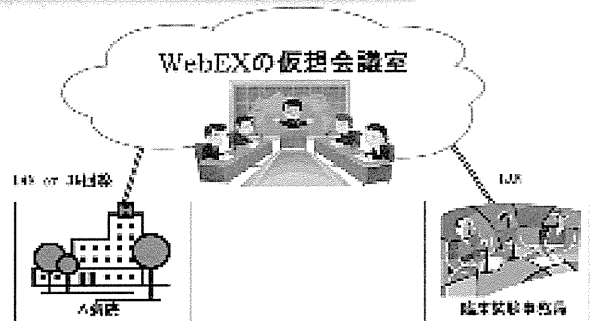
登録症例数：77症例



- ✓ 共同研究施設の先生方のご協力で登録症例数が77症例となりました。皆様のご協力に感謝申し上げます。
- ✓ EPO-AMI-II臨床試験は、2013年度での中間解析(198例)到達を目標としております。引き続いての症例登録のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

高速通信を用いたインターネットカンファレンスについて

- ✓ 年度が変わり、新たなスタッフの先生方が入られた病院も多いかと存じます。
- ✓ EPO-AMI-II事務局では、新たな試みとして、高速通信、WEBカメラを用いたインターネットカンファレンスによる臨床試験説明会の開催を予定しております。試験の概要、より実務的な内容について、共同研究施設の先生方との情報共有の場を設けられればと考えております。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。



実施計画書Ver4.0の倫理委員会承認について

- ✓ EPO-AMI-IIの試験実施計画書が改訂されたことに伴い、順次最新版の実施計画書、関係各資料を送付させていただいております。お手数をおかけいたしますが、倫理委員会への申請をよろしくお願いいたします。
- ✓ また、倫理委員会での承認が得られましたら、お手数ではございますが、承認通知を事務局までお送りいただきますようよろしくお願い申し上げます(メール添付(PDF)、FAXどちらでも結構です)。

症例報告書の作成と送付について

- ✓ 6カ月のフォローアップが終了した症例に関しましては、症例報告書を作成し、事務局宛にご送付いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。
- ✓ 6症例分の症例報告書①②の提出完了時、症例ごとの研究費とは別に、記載サポート費用(20万円)をお支払いいたします。

引き続いての症例登録のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

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』

共同研究施設紹介

大阪府立急性期総合医療センター EPO-AMI-II試験によせて



研修医からレジデントにかけて循環器研修をしていたころを思い出します。もう20年前になるでしょうか？私が研修していた大阪地域では早くからプライマリPCIによる血行再建が盛んであった時期のことです。大学では動物モデルを用いた、虚血プレコンディショニングによる心筋梗塞縮小効果、薬剤投与による心筋梗塞縮小効果などの華々しい研究が多く行われていました。しかしながら、それを臨床の場へ還元するというのはなかなか難しいな、というのが現実であったように思われます。心筋梗塞を作成する前に何らかの介入を必要とされたからです。

EPO-AMI-II試験に期待するところはとても大きいものです。臨床の場で緊急で搬送された患者さんに対して、通常の手順でプライマリPCIによる血行再建を施行した上で、急性期にエポエチンベータを単回投与(プラスノーポを含む二重盲検)するというプロトコルだからです。現実味があり、良い結果が出れば直ちに臨床に還元される可能性が期待できます。薬剤そのものも数千円程度であり、また腎性貧血の多くの患者さんへ投与されて薬剤であるため安全性にも問題がないでしょう。

医師主導型試験でありながら、日本循環器学会、厚生労働省、文部科学省の全面的なサポートを受け、さらに先進医療3の認定を受けておられるそうです。この枠組みを作り上げられた先生方の御努力に敬服するばかりです。そしてその試験に当院が参加できるということに対して大変光栄に感じており、微力ながら可能な限り参加・協力させていただきたいと思っております。

幸い院内の協力体制に恵まれており、薬局からの払い出しを含めて、1年365日24時間体制でいつでも投与できる状況にあります。至急性期のRI検査についても画像診断科(放射線科)が協力的で、プロトコル日以内に施行することにも問題ありません。適否基準に合致する症例については今後も積極的に登録させていただきたいと思っております。本試験の成功に期待しております。

大阪府立急性期・総合医療センター
心臓内科 森田孝



心臓内科スタッフ

新着情報

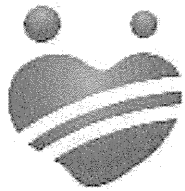
- ✓ 共同研究施設紹介第4回は、大阪府立急性期総合医療センターにお願いさせていただきました。ご多忙な中、当臨床試験への温かいお言葉をいただき誠にありがとうございました。

臨床試験進行状況

登録症例数	80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	23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

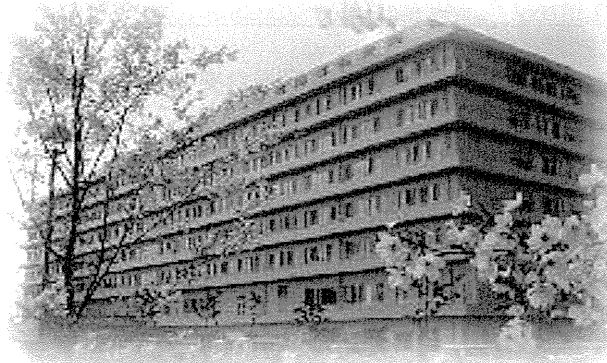
TEL: 06-6879-3635 (平日9:00-17:00)
FAX: 06-6879-3639
緊急時: 090-1673-1037
epoami2office@umin.ac.jp



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』

共同研究施設紹介

野崎徳洲会病院



このたびはEPO-AMI-IIに参加させていただきありがとうございます。当院は大阪府大東市にあるベッド数199床の中規模病院です。大東市の人口は約12万人ですが、周辺地域からも患者さんはいらっしゃいますので年間の急性心筋梗塞PCI件数は約100件になります。症例数としてはパワーセンターには到底及びませんが、私のほかに北尾隆、高岡奈央子、芳川敬功の4名のスタッフでできる限りの努力を行っております。徳洲会病院の特性もありますが、循環器内科の方針として24時間救急患者さんをお断りすることなく受け入れ、紹介患者さんは24時間ドクターカーでお迎えにおうかがいしています。心臓血管外科も全く同じ診療方針ですので心臓血管外科(1名)と協力して24時間の循環器当直体制を敷いて、お互い助け合っています。また、事務、コメディカルスタッフの協力が不可欠であり、夜間のお迎えの際には運転手としての事務当直者、循環器当直医師、臨床工学士当直者の3名が出動し、連絡から5分以内に出発可能にしています。

本研究によりエリスロポエチンの有効性が証明され実臨床に応用されれば、歴史的治療法になるものと心を躍らせられると思います。そのような臨床研究に参加させていただけることを循環器内科スタッフ一同、光榮に思っております。病院スタッフも同じで、「将来、急性心筋梗塞の新しい治療法になるかもしれない。」と説明すると、皆がやる気満々で協力体制を整えてくれました。

多枝病変やショックの患者さんが多く、思ったほど登録が進んでおりませんが、最優先臨床研究に位置付けて登録を進めてまいります。雨野先生をはじめとする事務局の先生方におかれましてはご苦労をお察いたしますとともに、本研究の成功を祈念いたしております。日本発の急性心筋梗塞治療の大きな前進となり、多くの患者さんへの利益につながることを期待しております。

野崎徳洲会病院 心臓センター循環器内科部長
奥津匡暁



カテーテルスタッフ

新着情報

- ✓ 共同研究施設紹介第5回は、野崎徳洲会病院にお問い合わせいただきました。地域の基幹病院として、日々循環器救急患者の救命、治療にご尽力されるなか、本試験へご参加いただき心より感謝申し上げます。事務局としてもできる限りのサポートを継続してまいります。

臨床試験進行状況

登録症例数	86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	23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