

厚生労働科学研究委託費  
医療技術実用化総合研究事業

**(委託業務題目) 心筋梗塞患者に対するエボエチンペータ投与による  
心機能改善効果に関する研究- に関する研究**

**平成 26 年度 委託業務成果報告書**

業務主任者 南野 哲男  
平成 27 (2015) 年 3 月

# 目 次

## I. 委託業務成果報告（総括）

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- に関する研究-----	6
南野哲男	

### (資料) 研究情報の発信について

(資料 1-1) EPO-AMI- ニュース Vol.28	-----	16
(資料 1-2) EPO-AMI- ニュース Vol.29	-----	17
(資料 1-3) EPO-AMI- ニュース Vol.30	-----	18
(資料 1-4) EPO-AMI- ニュース Vol.31	-----	19
(資料 1-5) EPO-AMI- ニュース Vol.32	-----	20
(資料 1-6) EPO-AMI- ニュース 号外	-----	21
(資料 1-7) EPO-AMI- ニュース Vol.33	-----	22
(資料 1-8) EPO-AMI- ニュース Vol.34	-----	23
(資料 1-9) EPO-AMI- ニュース Vol.35	-----	24
(資料 1-10) EPO-AMI- ニュース Vol.36	-----	25
(資料 1-11) EPO-AMI- ニュース Vol.37	-----	26
(資料 1-12) EPO-AMI- ニュース 号外	-----	27
(資料 1-13) EPO-AMI- ニュース Vol.38	-----	28
(資料 1-14) EPO-AMI- ニュース Vol.39	-----	29
(資料 1-15) EPO-AMI- ニュース Vol.40	-----	30
(資料 1-16) EPO-AMI- ニュース Vol.41	-----	31
(資料 1-17) EPO-AMI- ニュース 号外	-----	32
(資料 2-1) 市民公開講座パンフレット（大阪開催）	-----	33
(資料 2-2) 市民公開講座パンフレット（東京開催）	-----	34

委託業務成果報告（業務項目）

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- に関する研究-----	37
肥後修一朗	
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- に関する研究-----	44
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- に関する研究-----	51
澤 芳樹	
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- に関する研究-----	58
坂田泰史	
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- に関する研究-----	65
鈴木 洋	
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- に関する研究-----	72
南野 徹	
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- に関する研究-----	79
安田 聡	
8．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- に関する研究-----	86
明石嘉浩	
9．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- に関する研究-----	93
山本紘司	
III．学会等発表実績-----	100
IV．研究成果の刊行物・別刷 -----	106



- ・ **委託業務成果報告（総括）**

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(総括)

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 に関する研究

業務主任者 南野 哲男 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学准教授

**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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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。

業務主任者 南野哲男 大阪大学医学系研究科循環器内科学准教授

### 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. 研究方法

#### (1) 試験方法概要

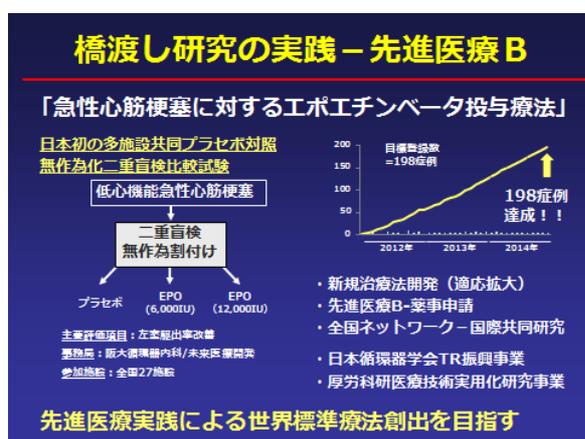


図 1

#### (2) 試験デザイン

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

#### (3) 試験組織

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

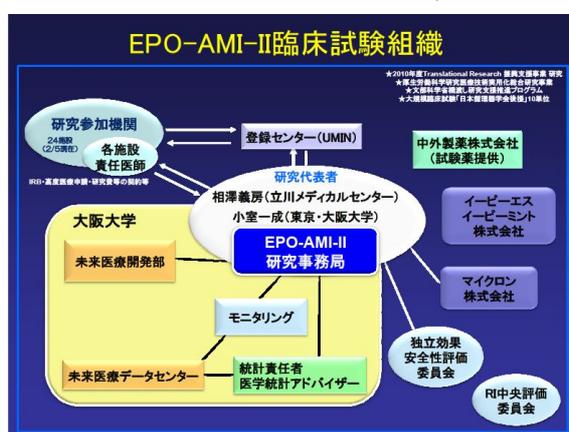


図 2

#### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

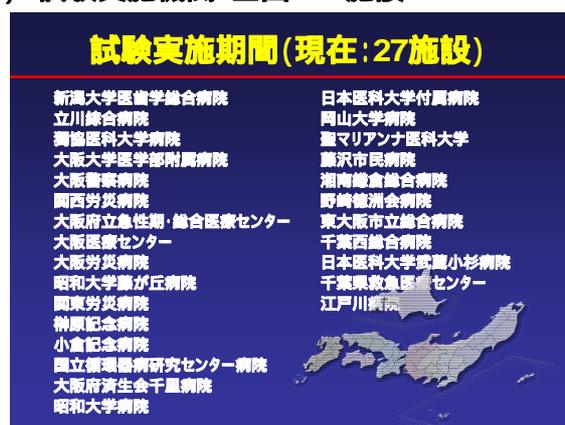


図 3

#### (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 (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。

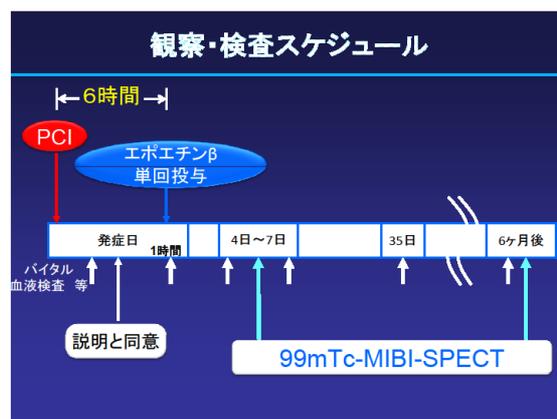


図 4

### 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

### (3) 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。

### (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

### (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

### (6) 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。

### (7) 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。

### (8) 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)。

### (9) 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。

### (10) 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。

### (11) 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。

### (12) 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。

### (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 試験 倫理委員会・先進医療 B 通過状況				
施設名	倫理委員会	先進医療 B	先進医療 B	

		通過	申請	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			

26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			
27	江戸川病院			

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に、198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

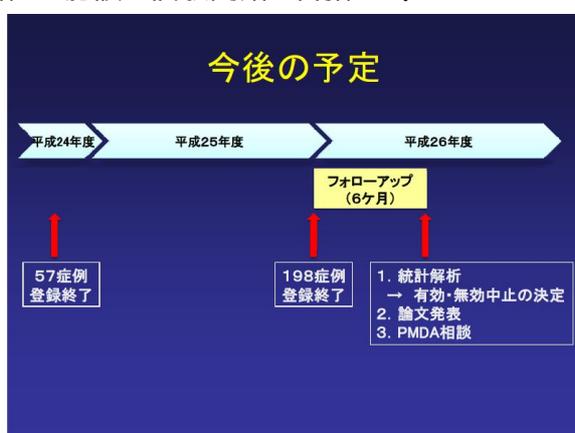


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成27年2月9日、中間解析に必要な198症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国26施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な198症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.: Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlm5. *Nat Commun.* 2015 (in press)
- 2) Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.: Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 (in press)
- 3) Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.: Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1870-9.
- 4) Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.: Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 (in press)
- 5) Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H,

- Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.: Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1870-9.
- 6) Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, Morita T, Nakamura F, Yamasoba T, Komuro I. : Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Nov 1;307(9):H1339-52.
  - 7) Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I.: Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nat Commun.* 2014 Jul 29;5:4552.
  - 8) Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Sakata Y, Suzuki J, Saido TC, Komuro I. : Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling. *J Biol Chem.* 2014 Jul 11;289(28):19408-19.
  - 9) Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kashiyama N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee JK, Miyagawa S, Sawa Y.: N-glycans: phenotypic homology and structural differences between myocardial cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One.* 2014 Oct 30;9(10):e111064.
  - 10) Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami

M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I.: Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 1;114(1):1-8.

11) Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, Sakaguchi Y, Takai H, Horiguchi Y, Ryomoto T, Adachi S, Amano T, Togawa M, Masuda M, Minamiguchi H, Nanto S, Komuro I, Sakata Y.: Introduction of point-of-care testing in Japanese outpatient clinics is associated with improvement in time in therapeutic range in anticoagulant-treated patients. *Y. Circ J.* 2014;78(6):1342-8.

12) Shoji M, Furuyama F, Yokota Y, Omori Y, Sato T, Tsunoda F, Iso Y, Koba S, Geshi E, Katagiri T, Suzuki H, Kobayashi Y.: IL-6 mobilizes bone marrow-derived cells to the vascular wall, resulting in neointima formation via inflammatory effects. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):304-12

13) Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, Minamino T.: DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):967-77.

14) Ito TK, Yokoyama M, Yoshida Y, Nojima A, Kassai H, Oishi K, Okada S, Kinoshita D, Kobayashi Y, Fruttiger M, Aiba A, Minamino T.

: A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis. *PLoS One.* 2014 Jul 24;9(7):e102186.

15) Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, Nakao K, Kanaya T, Kumasaka L, Asaumi Y, Arakawa T, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H.: Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014 Dec 15;114(12):1789-93.

16) Kawarada O, Yasuda S, Nishimura K,

Sakamoto S, Noguchi M, Takahi Y, Harada K, Ishihara M, Ogawa H.: Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Oct;7(5):684-91.

17) Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, Takai M, Kida K, Watanabe S, Omiya K, Nobuoka S, Akashi YJ.: Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol.* 2014 Dec 19.

18) Kongoji K, Yoneyama K, Koyama K, Mitarai T, Kamijima R, Kida K, Kobayashi Y, Omiya K, Akashi YJ.: Early defects identified by computed tomography angiography are associated with left ventricular dysfunction and exercise intolerance following acute myocardial infarction. *Jpn J Radiol.* 2014 Oct;32(10):585-91.

## 2. 総説

肥後修一朗、南野哲男. エリスロポエチンと心臓老化, 循環器内科. 2014;76(3):319-324.

## 3. 学会発表

1) 南野哲男. 教育講演1「梗塞後心不全のTR研究(EPO-AMI-II試験)」,第18回日本心不全学会学術集会(2014年9月:仙台)

2) 南野哲男、肥後修一朗. シンポジウム3「DDS製剤の臨床応用」-アカデミア創薬:院内GMPリポソームを用いた急性心筋梗塞に対する新しい治療薬の開発,第30回日本DDS学会学術集会(2014年7月:東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 資料 1

- (資料 1-1) EPO-AMI- ニュース Vol.28
- (資料 1-2) EPO-AMI- ニュース Vol.29
- (資料 1-3) EPO-AMI- ニュース Vol.30
- (資料 1-4) EPO-AMI- ニュース Vol.31
- (資料 1-5) EPO-AMI- ニュース Vol.32
- (資料 1-6) EPO-AMI- ニュース 号外
- (資料 1-7) EPO-AMI- ニュース Vol.33
- (資料 1-8) EPO-AMI- ニュース Vol.34
- (資料 1-9) EPO-AMI- ニュース Vol.35
- (資料 1-10) EPO-AMI- ニュース Vol.36
- (資料 1-11) EPO-AMI- ニュース Vol.37
- (資料 1-12) EPO-AMI- ニュース 号外
- (資料 1-13) EPO-AMI- ニュース Vol.38
- (資料 1-14) EPO-AMI- ニュース Vol.39
- (資料 1-15) EPO-AMI- ニュース Vol.40
- (資料 1-16) EPO-AMI- ニュース Vol.41
- (資料 1-17) EPO-AMI- ニュース 号外

# 資料 2

- (資料 2-1) 市民公開講座パンフレット (大阪開催)
- (資料 2-2) 市民公開講座パンフレット (東京開催)



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』

2014年2月13日現在、127症例の登録をいただき、残71症例となりました。本臨床試験へのご協力誠にありがとうございます。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。



## 残 71症例

日本循環器学会における第5回全体ミーティング開催について



2014年3月21日～23日に開催される日本循環器学会学術集会において、第5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。

開催日：2014年3月22日(土) 時間：午前6時40分 - 7時20分(40分程度)

\* 早朝の会議ですので朝食をご用意します。

会場名：株式会社マイクロン東京本社  
2F会議室『Jupiter & Earth』  
学会会場ではございませんが、学会会場徒歩5～10分です。

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、事務局からの案内へのご返信をお願いいたします。

### 情報爆発とネットワーク時代の循環器病学

会長：永井良三 (自治医科大学 学長・東京大学 名誉教授)  
会期：2014.3.21(金)～23日 会場：東京国際フォーラム・JPタワー ホール&カンファレンス 東京商工会議所





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 5回全体ミーティング

### 議題内容

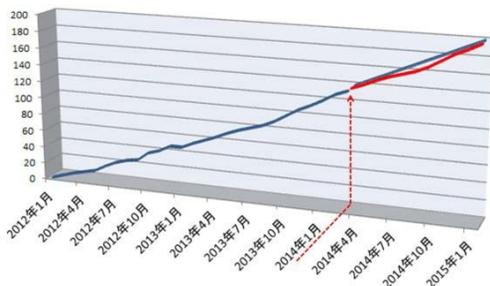
1. 臨床試験進行状況
2. 新規参加施設紹介
3. 各種臨床試験サポートについて
4. 症例報告書記載に関する注意事項  
データセンター紹介
5. 重篤な有害事象の発生について
6. 心筋シンチ画像の標準化について



2014年3月22日、東京で開催されました第78回日本循環器学会学術集会において、EPO-AMI-II第5回全体ミーティングが開催されました。早朝の会議でしたが、全国より総勢37名の方にご参加いただきました。また、今回は各施設で臨床試験に携われるCRCの皆様も参加され、現場からのご意見を頂きました。ご多忙中、多くの関係者皆様にご参加いただき誠にありがとうございました。

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。

### 中間解析目標198症例への展望



中間解析到達まで、残り59症例となりました。皆様のご協力に心より感謝申し上げます。試験薬剤の期限が平成27年1月となるため、残り10か月を切りました。引き続きの症例登録のほど、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

## 残り59症例

### 事務局メンバー交代について

これまで事務局業務に従事しておりました光岡が3月31日で退職となりました。これまで大変お世話になりました。4月1日より黒川が後任として担当いたします。引き続き、どうぞよろしくお願い申し上げます。



## 共同研究施設紹介

### 聖マリアンナ医科大学病院



本学は昭和46年に創立されました。当院には29の診療科と1,000床を越える病床を有し、様々な医療設備が機能的に配置されています。24時間の診療体制を構築した救命救急センター、ハートセンターなどが配置されています。病院の基本理念であります“愛ある医療”を提供するべく、日々の臨床・教育・研究に力を注いでいます。循環器診療では、新しい医療機器の充実、先端医療、高度医療の実現に努めております。スタッフ23人全員で大学病院循環器内科を支えています。虚血性心疾患や末梢血管疾患は勿論のこと、最近では弁膜症に対するカテーテルインターベンションを行っています。不整脈では心房細動、心室頻拍に対するアブレーションやデバイス治療を行っています。優秀な心臓リハビリテーションスタッフ、心不全専任看護師、クリニカルエンジニア部、臨床心理士を合わせて、心不全の急性期および慢性期治療を行っています。また、非心臓性失神を扱う失神専門外来は全国に先駆けて設立しました。画像診断における運動負荷超音波検査は、日本でも有数の検査実績があります。その他、最新の320列心臓CTや心臓MRI(3テスラ)も整備しております。



当院の循環器内科は、1次、2次、3次救急を担当するため、循環器診療全般の知識や得、経験することが出来る貴重な職場です。今回、EPO-AMI 研究では、心筋梗塞で悩める患者さんを慢性期に渡り救うことが出来る可能性を秘めた素晴らしい研究であり、積極的な症例登録に参加させて頂きました。昼夜を問わず症例登録に貢献してくれる医局員・CRCの方々に感謝しております。また、EPO-AMI 研究のスタッフの皆様、特に大阪大学の南野先生や事務局の光岡様には、初期の段階から現在に至るまで丁寧な指導に感謝しております。そのプロフェッショナルとしての姿勢が、我々の新しい目標となりました。医局員一同、EPO-AMI 研究の目標達成を応援しております。

循環器内科 助教 米山喜平  
教授 明石嘉浩

共同研究施設紹介第7回は、聖マリアンナ医科大学病院にお願いさせていただきました。日ごろからの本臨床試験へのご支援に心より感謝いたします。今後とも宜しくお願い申し上げます。

## 臨床試験進行状況

登録症例数 140症例  
臨床試験参加施設 27施設

倫理委員会通過施設 25施設 / 27施設 症例登録開始可能施設 25施設 / 27施設 先進医療B申請通過施設 25施設 / 27施設



## 共同研究施設紹介

### 立川総合病院



長岡市は新潟県の中中部（中越地区）に位置する人口28万人の新潟県第二の都市です。立川総合病院は長岡市に所在し、病床数481床、新潟県中越地区の基幹病院として長岡市内だけでなく近隣の地域より広く患者さんを受入れていています。とりわけ循環器・脳血管センターとしては県下随一の施設で、循環器内科、心臓血管外科、脳神経外科が各科と連携を取りながら24時間体制で診療を行っています。現在、循環器内科は一般病床85床、CCU6床であり、スタッフは常勤医9名、ローテーター、後期研修医4名の計13名が在籍しています。平成24年度の診療実績は、年間入院患者数は1,847例、平均在院日数は15.5日、年間心臓血管カテーテル検査件数は1,628件でした。急性冠症候群は184例（急性心筋梗塞143例、不安定狭心症41例）であり、経皮的冠動脈形成術（PCI）は401件（うち緊急175件、待機的226件）でした。また冠動脈疾患の治療だけではなく、電気生理検査（EPS）111件、カテーテルアブレーション59件、ペースメーカー新規植え込み105件、植え込み型除細動器（ICD）27件、心臓再同期療法（CRT）手術10件、末梢血管カテーテル治療（EVT）70件と不整脈治療、末梢血管治療も積極的に行っています。当院では、多くの循環器疾患患者が集まるため、若い世代の医師は、循環器疾患の臨床について幅広く学ぶことが可能であり、カテーテル治療を始め各種検査治療手技についても常勤医の指導の下に術者として多くの症例を経験できます。

また、平成23年度よりEPO-AMI研究の研究代表者でもある新潟大学第一内科前教授の相澤義房先生が当院の研究開発部長に御着任され、各種学会発表、論文投稿など、臨床研究についても力を入れています。本人の努力次第で国内外の主要学会への参加も可能です。EPO-AMI-研究については、相澤先生の御指導の下、積極的に症例登録に貢献させて頂きたく、スタッフ一丸となって取り組んでおります。今後とも宜しくお願い申し上げます。

立川総合病院 循環器内科 布施公一



共同研究施設紹介第9回は、立川総合病院にご登場いただきました。日ごろからの本臨床試験へのご支援に心より感謝いたします。今後とも宜しくお願い申し上げます。

## 臨床試験進行状況

登録症例数  
臨床試験参加施設

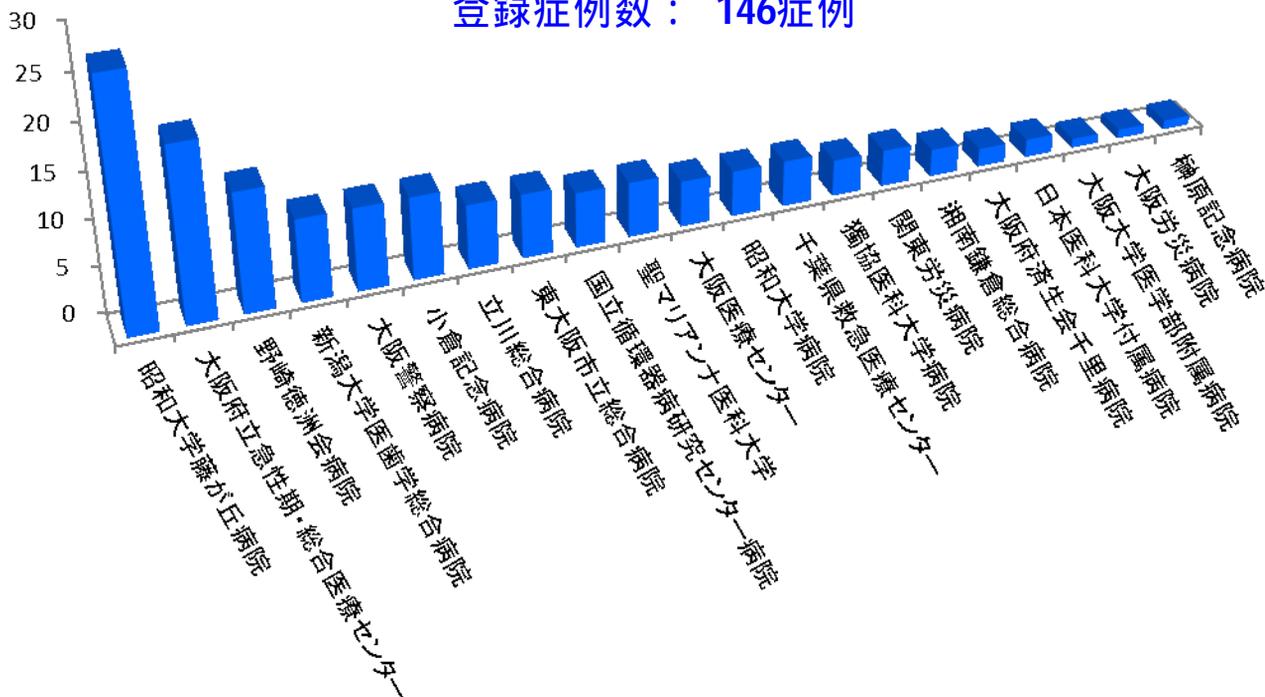
145症例  
27施設

倫理委員会通過施設 25施設 / 27施設  
登録開始可能施設 25施設 / 27施設  
先進医療B申請通過施設 25施設 / 27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』

登録症例数： 146症例



## 症例登録を何卒よろしくお願い申し上げます

- ✓ 平素よりEPO-AMI-II臨床試験へのご協力誠にありがとうございます。皆様のご尽力により、目標198症例まで残り52症例となりました。
- ✓ 平成27年1月の薬剤期限まで残り8か月となっております。引き続きの症例登録のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### テクネチウム製品の通常供給復帰について

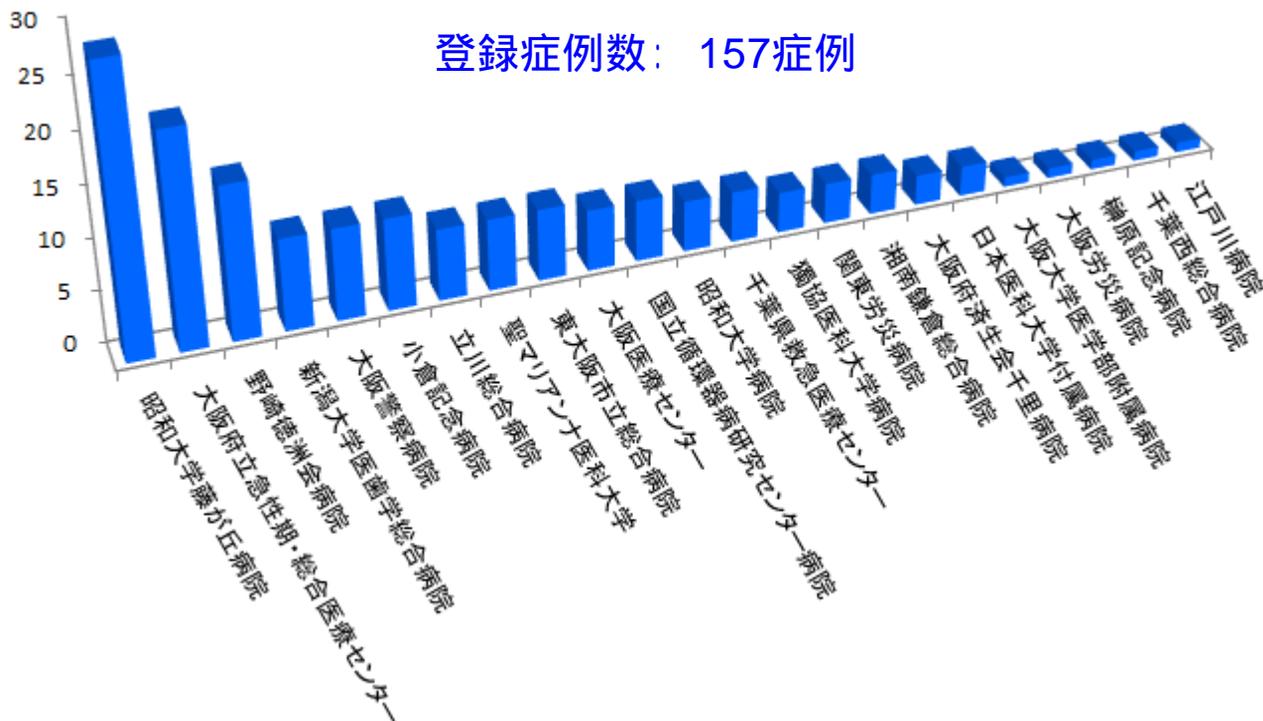
- ✓ モリブデントラブルに伴うテクネチウム製品の供給制限について、先日通常供給復帰に関するアナウンスが行われました。取り急ぎ報告申し上げます。

### 臨床試験進行状況

登録症例数	146症例	倫理委員会通過施設	25施設 / 27施設	症例登録開始可能施設	25施設 / 27施設
臨床試験参加施設	27施設	療B申請通過施設	25施設 / 27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』



- ✓ 平素よりEPO-AMI-II臨床試験へのご協力誠にありがとうございます。目標198症例まで残り41症例となりました。
- ✓ 平成27年1月の薬剤期限まで残り5か月となっております。引き続きの症例登録のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### 心臓病学会における第6回全体ミーティングについて

- ✓ 仙台で開催されます第62回日本心臓病学会学術集会において、第6回全体ミーティングを開催します。出欠確認案内を事務局より配信させていただきました。ご返信のほどお願い申し上げます。
- ✓ 日時、場所については決定次第事務局よりアナウンスさせていただきます。



### 市民公開講座開催のお知らせ

厚生労働科学研究費事業の一環として、急性心筋梗塞という病気について一般市民のみなさんに広く知って頂くため、市民公開講座を開催する運びとなりました(別紙ポスター 暫定版をご参照ください)。第1回の市民公開講座(10月19日(日):大阪)を皮切りに、継続開催を予定しております。詳細については、第6回全体ミーティングでも報告させていただきます。





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』

## 心臓病学会における第6回全体ミーティング開催について

仙台にて開催された第62回日本心臓病学会学術集会において、EPO-AMI-II第6回全体ミーティングを開催しました。早朝の会議でしたが、多くの先生方にご参集いただき誠にありがとうございました。

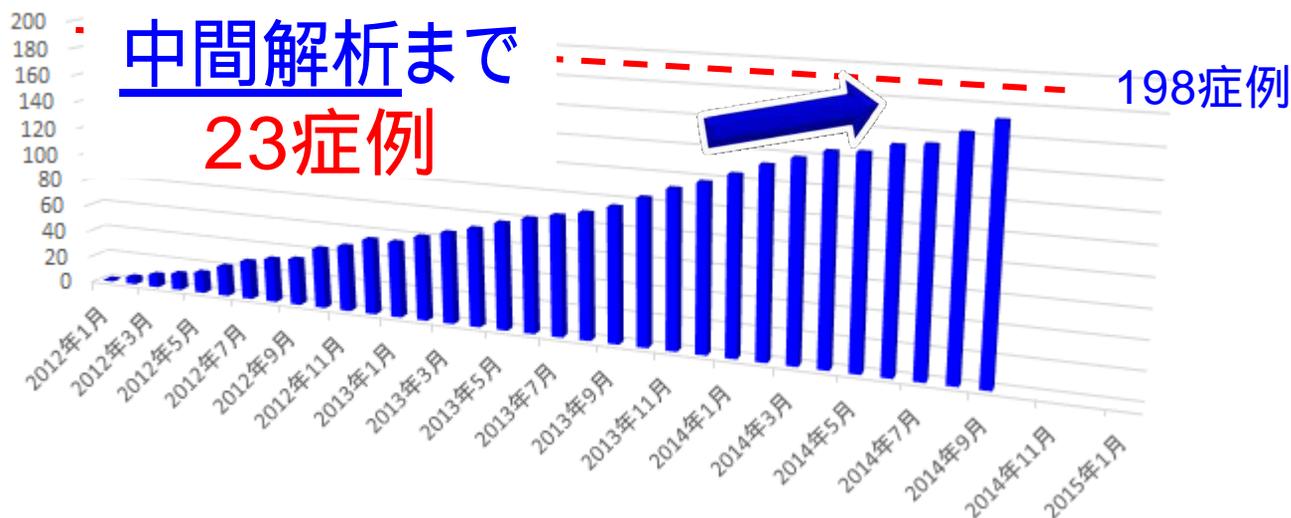


議事内容については別途資料をご参照くださいますようお願い申し上げます。

次回第7回全体ミーティングは、2015年4月の日本循環器学会学術集会にあわせて開催予定です。



共同研究責任者の先生方のご協力により、中間解析198症例まで残り23症例となりました。急性心筋梗塞に対する新規薬物療法の開発を目標に、本臨床試験は鋭意進行中です。2015年1月末日の薬剤有効期限まで、残り4ヶ月となりました。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。





## 市民公開講座“知っておきたい狭心症・心筋梗塞”の開催について

厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治療推進研究事業))

### 市民公開講座

## 知っておきたい狭心症・心筋梗塞

“あなたの家族をまもるために”

いのちの源“心臓”  
大阪府立急性期総合医療センター 森田 孝先生

狭心症・心筋梗塞を疑う症状？  
国立循環器病研究センター病院 野口輝夫先生

急を要する狭心症・心筋梗塞の診断  
野崎徳洲会病院 奥津匡暁先生

心筋梗塞を予防するために  
不安定狭心症を治療する  
大阪警察病院 上田恭敬先生

心臓のリハビリテーションとは？  
東大阪市立総合病院 木島祥行先生

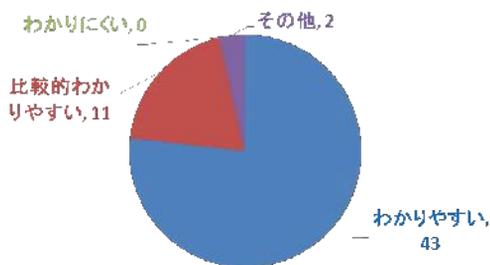
新たな心筋梗塞治療  
大阪大学医学部附属病院 南野哲男先生

総合討論

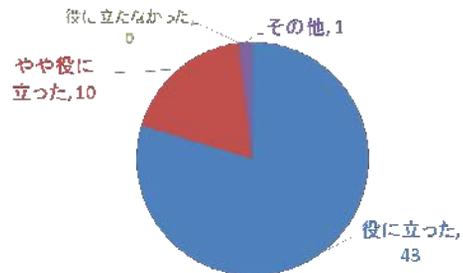
日時：2014年10月19日(日) 13:30～15:00  
場所：大阪大学中之島センター 7階703講義室  
受付：連日9～21時 0120-03-3505  
(2014年8月19日 受付開始)  
**参加費無料(先着100名様)**




### 講座の内容について



### 講演内容について



### 参加者の皆様の声

“又参加したい。京都から来たが参加してよかった。” “素人にもわかりやすく、先生達がすごく勉強されてるのがよく伝わってきました。” “様々な受講をしましたが、本日の講演はすばらしいと思いました。”

10月19日(日)、堂島川のほとりの大阪大学中之島センターにおいて、市民公開講座“知っておきたい狭心症・心筋梗塞”を開催しました。当日は心臓病診療の最先端でご活躍されている先生方をお招きし、市民の皆様に分かりやすく講演いただきました。多くの市民の皆様にご参加いただき、活発な討議が行われました。

参加された皆様からは、大変好評をいただきました。本活動が、一般市民皆様の健康増進の一助となることを期待いたします。





## 共同研究施設紹介

### 国立病院機構 大阪医療センター



循環器内科の対象疾患としては主には、虚血性心疾患、心不全（高齢心不全から重症心不全まで）、心筋症（心筋生検は必要時施行し、読影は国立循環器病研究センター病理部の先生に協力していただいています）、弁膜症、閉塞性動脈硬化症、不整脈などです。虚血性心疾患は減少傾向にあり、心不全が増加傾向にあります。また、循環器疾患においては治療法の進歩や高齢化社会を反映して、疾病の重症化や複合化が認められ、包括的な診療が要求されます。心臓リハビリテーションを充実させ、再発予防、QOLの改善をめざしています。

平成25年度の診療実績は200例強のカテーテルインターベンション(PCI)。約250例の心不全入院のうち、約200例は急性心不全で、16例で心筋生検を施行しています。心不全入院の院内死亡率は5%です。閉塞性動脈硬化症に対して36例で経皮的血管形成術を施行。カテーテルアブレーションを10例弱で施行し、新規ペースメーカ植え込みは28例、植え込み型除細動器(ICD)は12例。約4000件の心臓超音波検査、350例の心臓核医学検査を施行しています。

循環器内科 科長 安村良男



共同研究施設紹介第10回は、大阪医療センターにご登場いただきました。本臨床試験へのご協力に心より感謝いたします。今後とも宜しくお願い申し上げます。

## 臨床試験進行状況

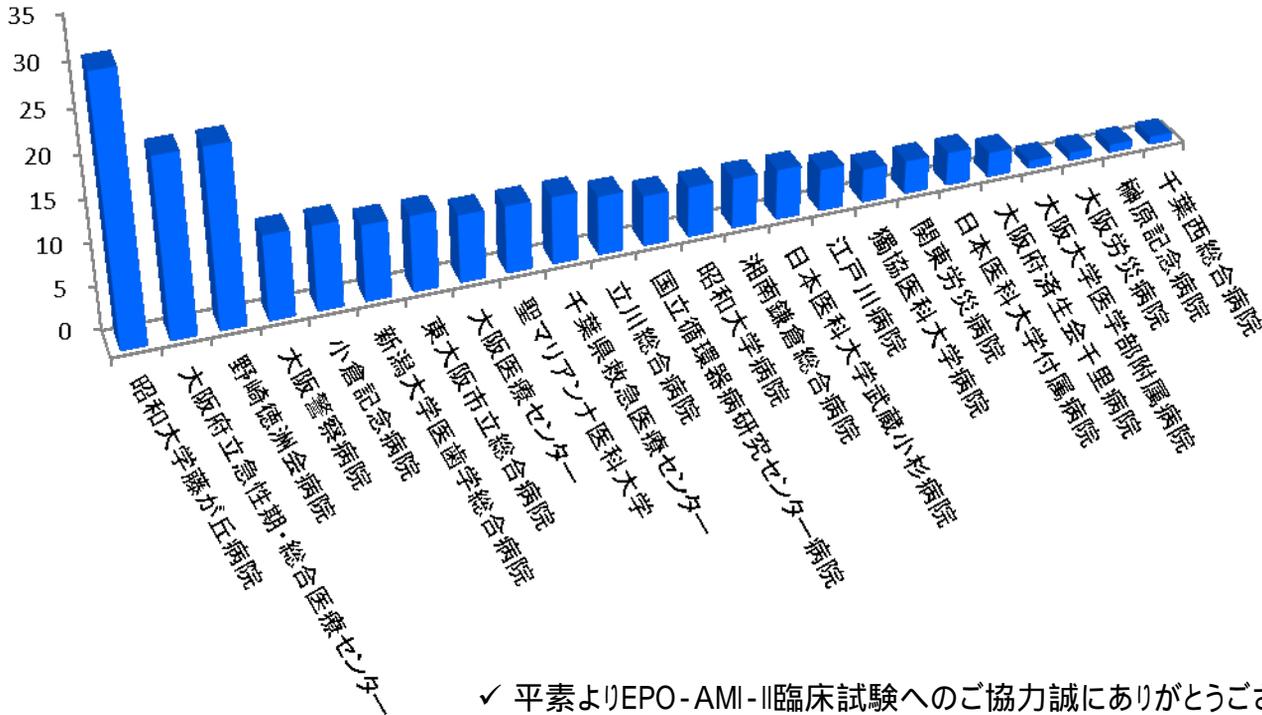
登録症例数 186症例  
臨床試験参加施設 27施設

倫理委員会通過施設 25施設 / 27施設 症例登録開始可能施設 25施設 / 27施設 先進医療B申請通過施設 25施設 / 27施設



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

## 全190症例登録



- ✓ 平素よりEPO-AMI-II臨床試験へのご協力誠にありがとうございます。目標198症例まで残り8症例となりました。
- ✓ 平成27年1月末日の薬剤期限まで残り2か月となりました。
- ✓ 引き続きの症例登録のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### 先進医療臨床試験としてEPO-AMI-II臨床試験をご紹介いただきました

聖マリアンナ医科大学病院ホームページにて、先進医療制度に則った臨床試験として、EPO-AMI-II臨床試験をご紹介いただきました。

平素よりのご協力に、心より感謝申し上げます。引き続きよろしくお願い申し上げます。

「生命の尊厳」を重んじ、病める人を癒す、愛ある医療を提供します  
 サイト内検索 | サイトマップ | 文字サイズ変更 小 中 大  
 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区雷生 2-16-1 ☎ 044-977-8111 (代表)

ホーム 理念と基本方針 受診/入院の方 診療部門のご案内 病院案内 医療関係者の方 交通のご案内

病院案内

ホーム > 病院案内 > 先進医療  
 > 心筋梗塞患者に対するエポエチンペーα投与による心機能改善効果に関する研究-(EPO-AMI-II)(循環器内科)

病院案内

- 病院概要
- 特定機能病院
- 先進医療

心筋梗塞患者に対するエポエチンペーα投与による心機能改善効果に関する研究-(EPO-AMI-II)(循環器内科)

EPO-AMI-II 研究の概要(多施設共同二重盲検無作為化並行群試験)

聖マリアンナ医科大学 循環器内科



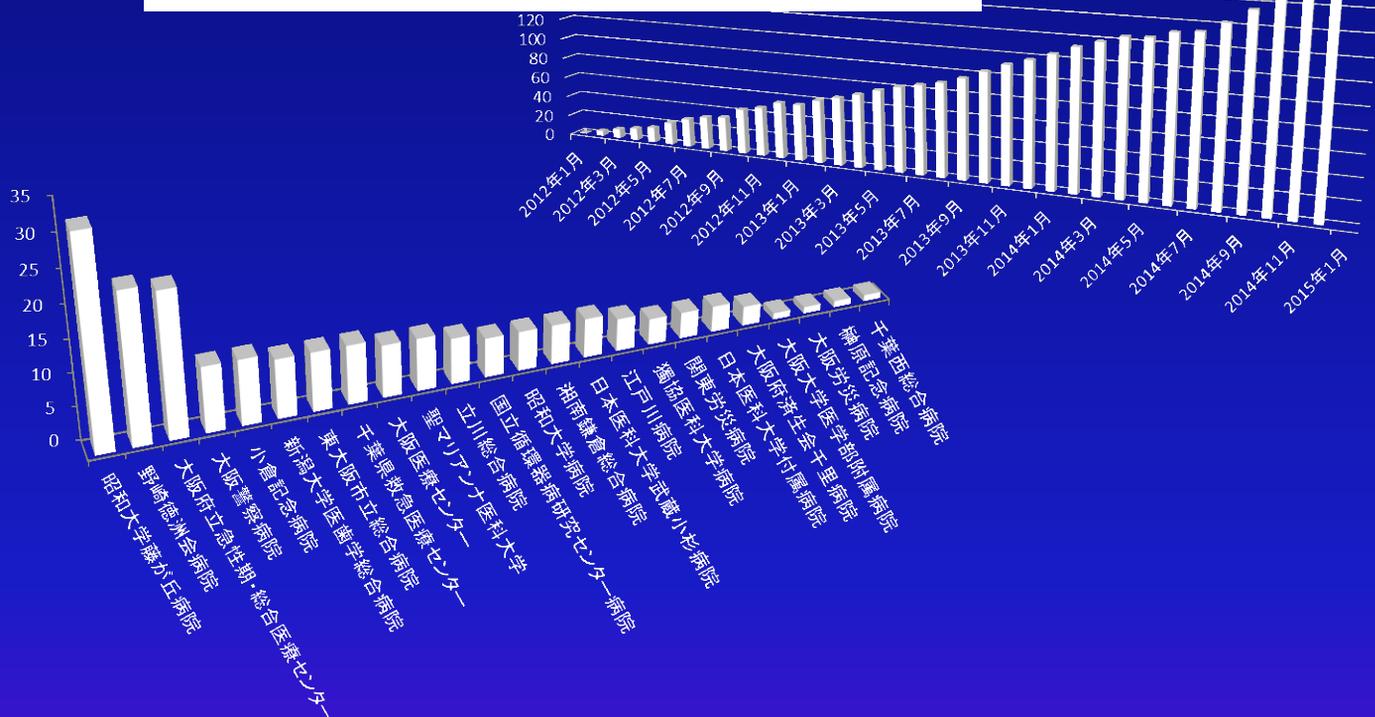
『心筋梗塞患者に対するエポエチンペーパ投与による心機能改善効果に関する研究-II』

厳寒の候、みなさまにおかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。  
平素よりEPO-AMI-II臨床試験へのご協力まことにありがとうございます。

中間解析まで残り3症例となり、本臨床試験も到達点が見えてまいりました。  
該当症例がございましたら、引き続いての登録のほど、何卒よろしくお願い  
申し上げます。

2014年も残りわずかとなりました。年末ご多忙の折ではございますが、お体に  
気を付けて良き年をお迎えください。

## 中間解析まで：残り3症例



### (重要!) 急性期Rシンチの施行について

急性期心筋シンチは、薬剤投与日を第0日として、4日目～9日目での施行が必要です。  
ご多忙中恐れ入りますが、年末年始の症例登録に際しましては、上記日数制限について、ご留意のほど宜しくお願い申し上げます。

(本臨床試験の主要評価項目は、心筋シンチによる慢性期左室駆出率の改善度となっており、上記日程外で得られたデータは、臨床試験のデータとして使用することができません。)



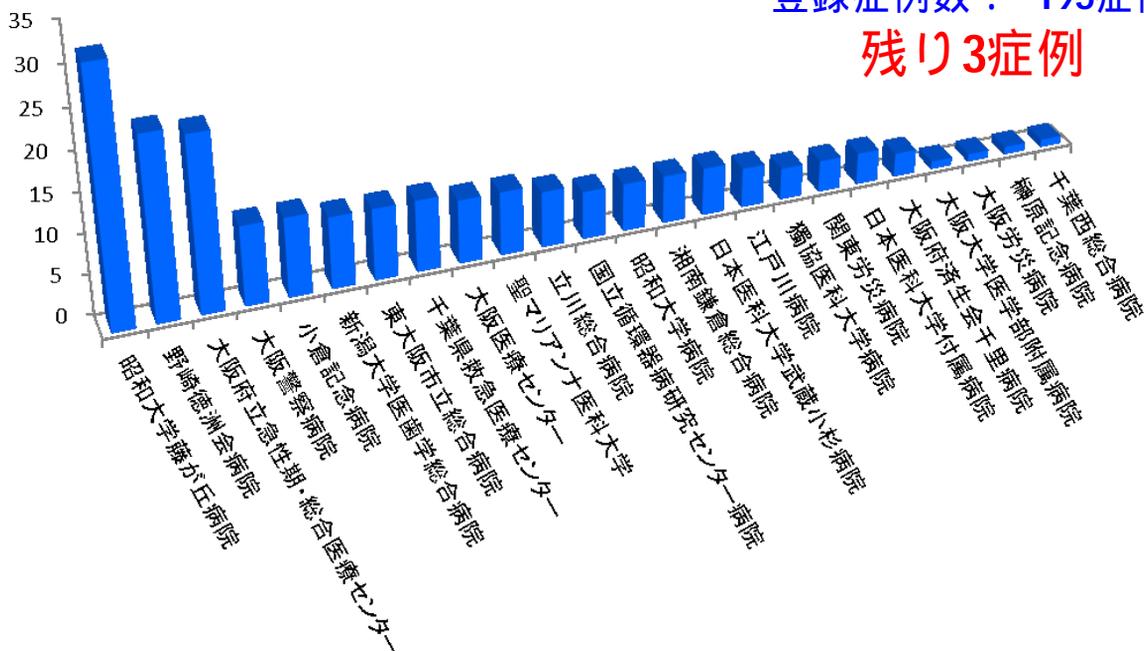
EPO-AMI-II 『心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II』



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。  
皆様のご協力により、198例の目標が目前に迫ってまいりました。**残り3症例です。**  
薬剤使用期限が1月末日となっております。  
ご多忙中かと存じますが、症例登録のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

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

登録症例数： 195症例  
**残り3症例**



## 市民公開講座開催のお知らせ

厚生労働科学研究費事業の一環として、昨年10月に引き続き、市民公開講座“知っておきたい狭心症・心筋梗塞”を開催いたします。詳細は別紙をご参照ください。



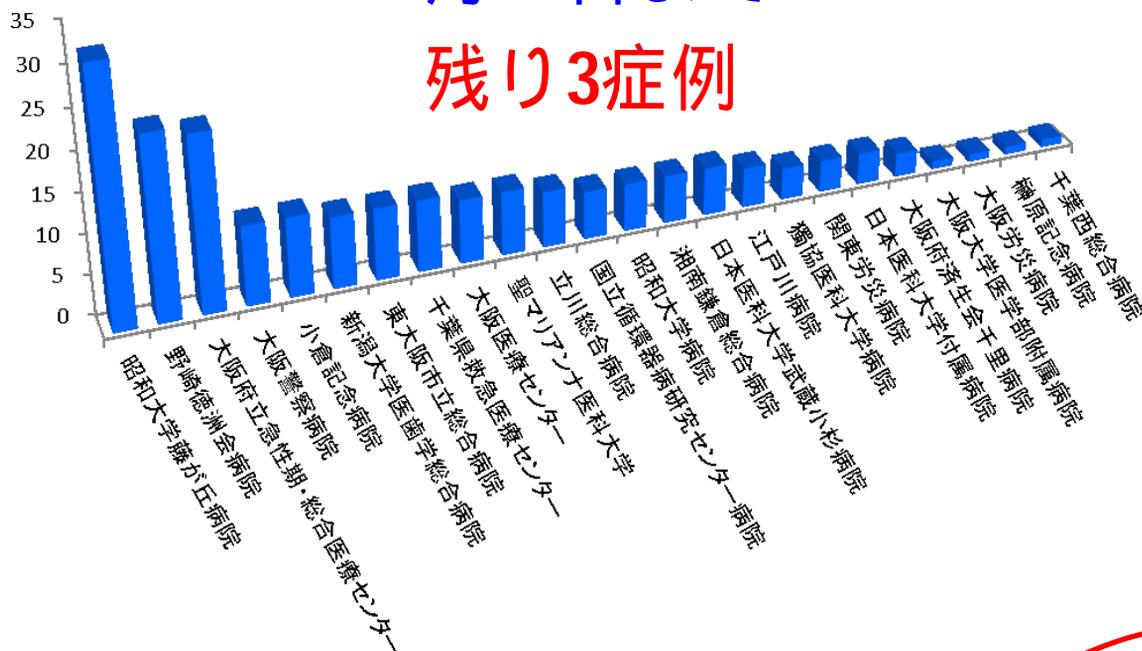
## EPO-AMI-II臨床試験薬剤有効期限のお知らせ

平素よりEPO-AMI-II臨床試験へのご協力まことにありがとうございます。現在各共同研究施設へ配布しております薬剤について、**使用期限が2015年1月31日まで**となっております。先生方、関係者皆様におかれましては、**2月1日以後は試験薬の投与は行わない**よう宜しくお願い申し上げます。また、期限切れとなりました薬剤については廃棄いただきますようお願いいたします。

## 症例登録のお願い

198例の中間解析目標に向けて**残り3症例です**。  
**症例登録のほど何卒よろしくお願い申し上げます。**

1月31日まで  
**残り3症例**



## 市民公開講座開催のお知らせ

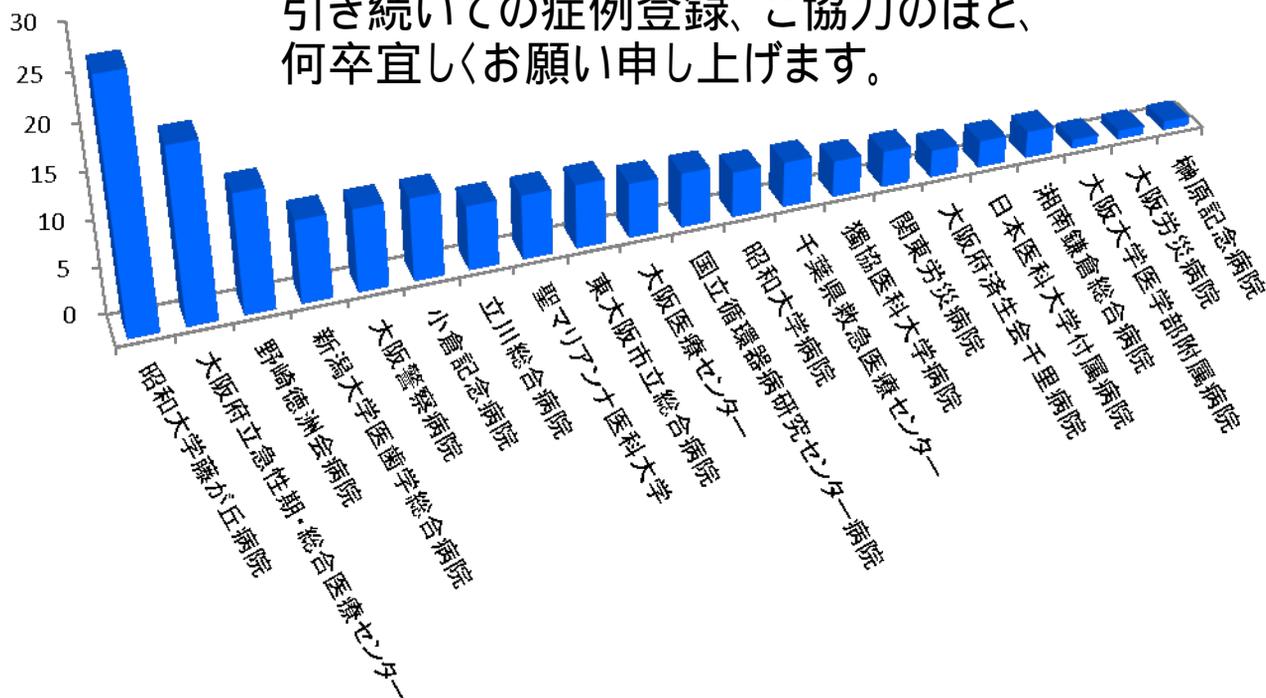
**速報!**

市民公開講座“知っておきたい狭心症・心筋梗塞”(東京会場)は、1月18日(日)、大変盛況裏に終了しました! 詳細については改めて配信させていただきます。



## 150症例到達!!

引き続きの症例登録、ご協力のほど、  
何卒宜しくお願い申し上げます。



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。皆様のご尽力により、2014年6月24日、登録症例が**150例**に到達し、中間解析目標症例数198例まで**残り48症例**となりました。心より感謝申し上げます。また、有害事象報告、倫理委員会申請等、臨床試験の安全面・倫理面確保においても、平素よりのご協力誠にありがとうございます。事務局においても、引き続きできるだけサポートを行ってまいります。現行の薬剤期限が平成27年1月末日に迫ってきました。引き続きの症例登録、ご協力のほど、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  
東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授

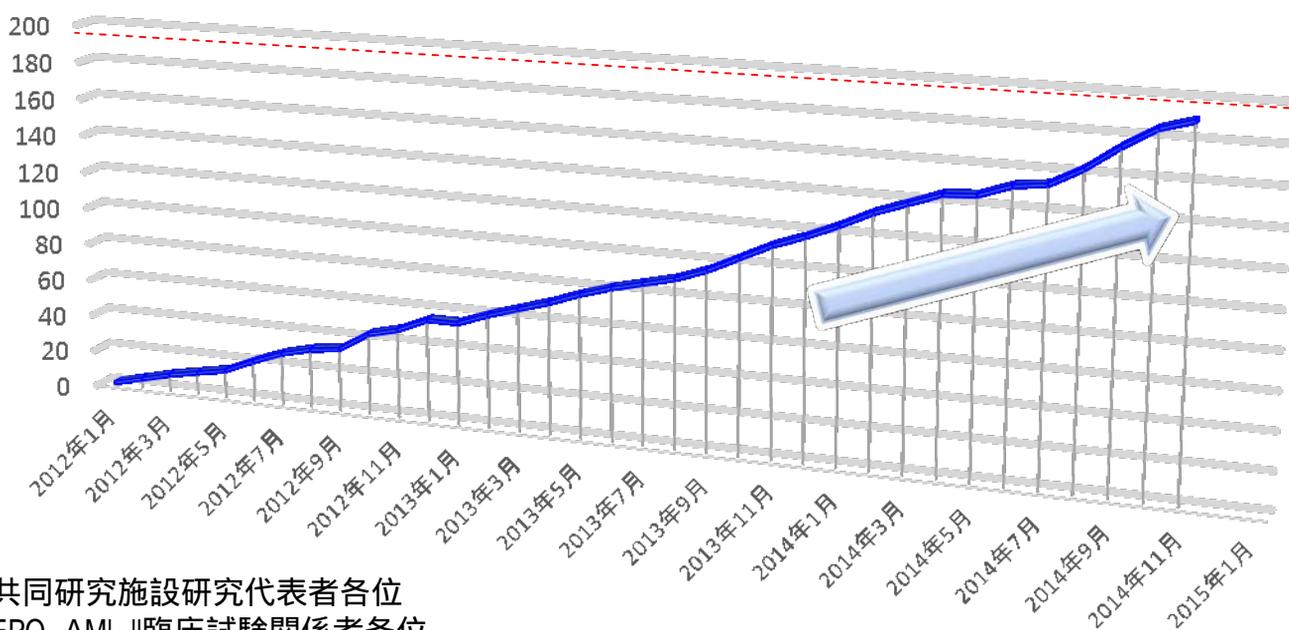
2014年6月25日



中間解析まで残り~~10~~症例

中間解析まで残り~~9~~症例

中間解析まで残り8症例



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。皆様のご尽力により、2014年11月26日時点で、中間解析198症例まで、残り8例となりました。多忙な日常臨床のなか、本臨床試験へのご協力に心より感謝申し上げます。先進医療B制度に準じた本臨床試験も、少しずつ到着点が見えてまいりました。臨床試験倫理指針に則った、被験者安全・倫理面確保に最重点をおきながら、事務局においても、引き続きできるだけサポートを行ってまいります。現行の薬剤期限が平成27年1月末日に迫ってきました。目標到達に向けて、症例登録、ご協力のほど、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  
東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
2014年11月26日



## 中間解析198症例到達!

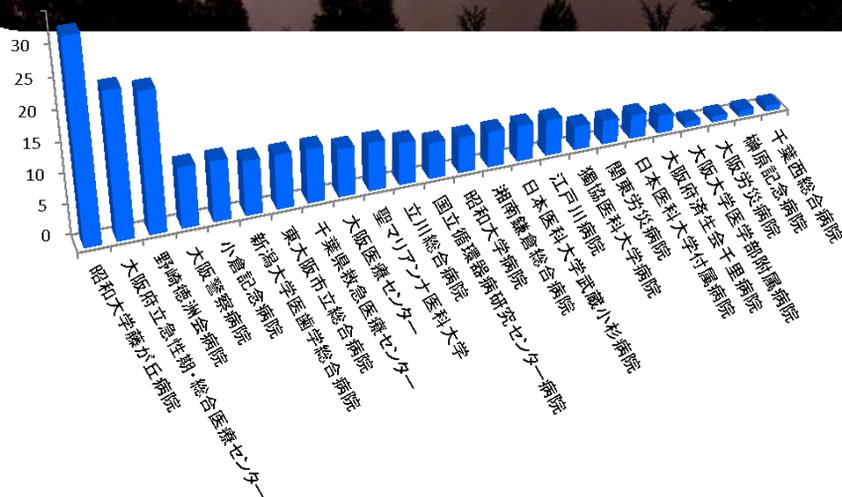
共同研究施設研究代表者各位  
EPO-AMI-II臨床試験関係者各位

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

皆様のご尽力により、2015年2月9日時点で、中間解析198症例に到達しました。多忙な日常臨床のなか、本臨床試験へのご協力に心より感謝申し上げます。先進医療B制度に準じ、臨床試験倫理指針に則った被験者安全・倫理面確保に最重点をおきながら目標症例数に到達することができたのは、先生方、スタッフ皆様の高い志とご努力の賜物と存じます。

今後臨床試験の主軸はデータの集積、解析へと移ってまいります。引き続きのご協力のほど、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  
東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
2015年2月9日



2月以後、大阪府立急性期総合医療センター、次いで昭和大学藤が丘病院より症例を登録いただき、目標に到達しました。ありがとうございました。また、臨床試験登録期間最終日である2015年2月28日に向けて、追加薬剤を受け入れ頂いた大阪警察病院、大阪府立急性期総合医療センター、昭和大学藤が丘病院、小倉記念病院、野崎徳洲会病院、東大阪市立総合病院、千葉県救急医療センター、江戸川病院の先生方、スタッフ皆様に厚くお礼申し上げます。

症例登録は一時中止となります。よろしくお願い申し上げます。

厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治療推進研究事業))

# 第2回市民公開講座 知っておきたい狭 心症・心筋梗塞 “あなたの家族をまもる ために”

いのちの源“心臓”

昭和大学病院 木庭新治 先生

狭心症・心筋梗塞を疑う症状？

新潟大学医歯学総合病院 南野 徹 先生

急を要する狭心症・心筋梗塞の診断

小倉記念病院 安藤 献児 先生

現代の狭心症・心筋梗塞治療

昭和大学藤が丘病院 鈴木 洋 先生

心臓のリハビリテーションとは？

聖マリアンナ医科大学 明石嘉浩 先生

新たな心筋梗塞治療

大阪大学医学部附属病院 南野哲男 先生

総合討論



日時:2015年1月18日(日)

13:30~15:00

場所:日比谷コンベンションホール  
(日比谷図書館文化館 B1階)

受付:連日9:00~21:00

0120-03-3505

(2014年12月1日 受付開始)

**参加費無料(先着100名様)**

## 会場住所

千代田区日比谷公園1番4号(旧・都立日比谷図書館)

## アクセス

東京メトロ 丸の内線・日比谷線・千代田線 「霞ヶ関駅」  
B2・C3出口より 徒歩約5分

都営地下鉄 三田線 「内幸町駅」A7出口より  
徒歩約3分

東京メトロ 千代田線・日比谷線 「日比谷駅」  
A14出口より 徒歩約5分

JR 新橋駅 日比谷口より 徒歩約10分

当会場に駐車場はございません

日比谷公園内の『日比谷駐車場』をご利用ください。



## 主催

心筋保護研究会

EPO-AMI-II研究事務局

(大阪大学医学系研究科循環器内科学内)

<http://www.epoami2.com/>

厚生労働科学研究委託費  
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治療推進研究事業))

## 市民公開講座

# 知っておきたい狭心症・心筋梗塞 “あなたの家族をまもるために”



### いのちの源“心臓”

大阪府立急性期総合医療センター 森田 孝先生

狭心症・心筋梗塞を疑う症状？

国立循環器病研究センター病院 野口輝夫先生

急を要する狭心症・心筋梗塞の診断

野崎徳洲会病院 奥津匡暁先生

心筋梗塞を予防するために

不安定狭心症を治療する

大阪警察病院 上田恭敬先生

心臓のリハビリテーションとは？

東大阪市立総合病院 木島祥行先生

新たな心筋梗塞治療

大阪大学医学部附属病院 南野哲男先生

総合討論

## 参加費無料 (先着100名様)

### 電車によるアクセス

- 京阪中之島線 中之島駅 6番出口 徒歩約5分  
渡辺橋駅 1番出口 徒歩約5分
- 阪神本線 福島駅 徒歩約9分
- JR東西線 新福島駅 徒歩約9分
- JR環状線 福島駅 徒歩約12分
- 地下鉄四つ橋線 肥後橋駅 4番出口 徒歩約10分
- 地下鉄御堂筋線 淀屋橋駅 7番または4番出口 徒歩約16分

### バスによるアクセス

- 「JR大阪駅前バスターミナル」
- 大阪市バス(53系統) 中之島四丁目(旧玉江橋)下車 徒歩1分
- 大阪市バス(75系統) 田蓑橋 下車 徒歩1分
- 北港バス(中之島ループバス ふらら)
- 「大阪大学中之島センター前」 下車徒歩約1分 淀屋橋発(土佐堀通 / 住友ビル前)



### 主催

心筋保護研究会

EPO-AMI-II研究事務局

(大阪大学医学系研究科循環器内科学内)

<http://www.epoami2.com/>

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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 に関する研究

担当責任者 肥後 修一郎 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学助教

**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、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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

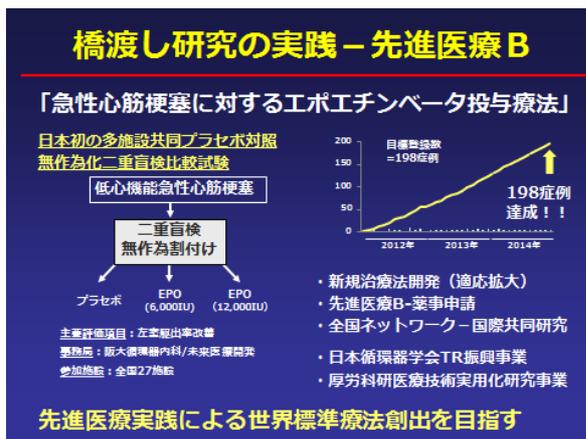


図 1

### (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。

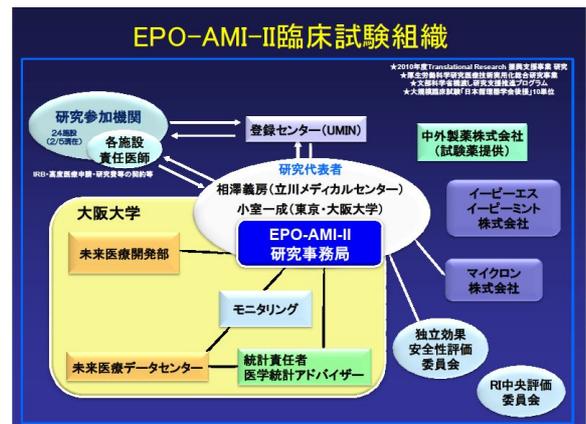


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

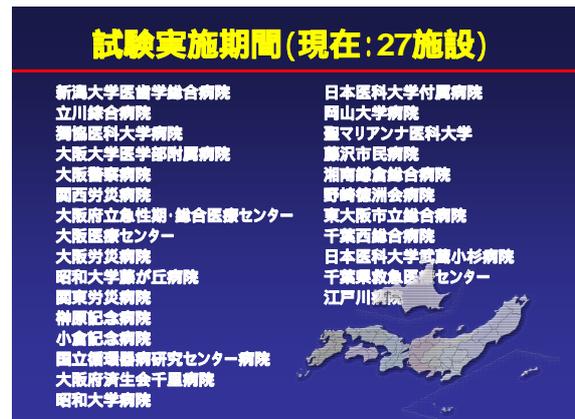


図 3

### (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 (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。

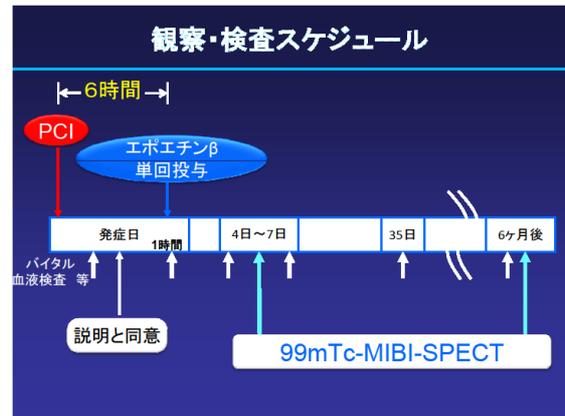


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

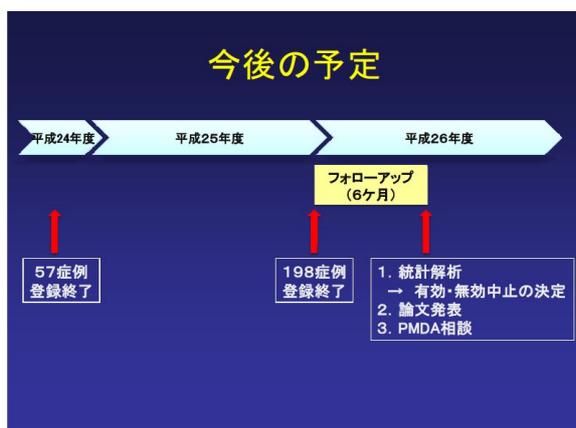


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.

: Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5.

*Nat Commun.* 2015 (in press)

2) Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.: Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 (in press)

3) Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.

: Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1870-9.

### 2. 総説

肥後修一朗、南野哲男. エリスロポエチンと心  
血老化, 循環器内科. 2014;76(3):319-324.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)  
委託業務成果報告(業務項目)  
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 に関する研究  
担当責任者 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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

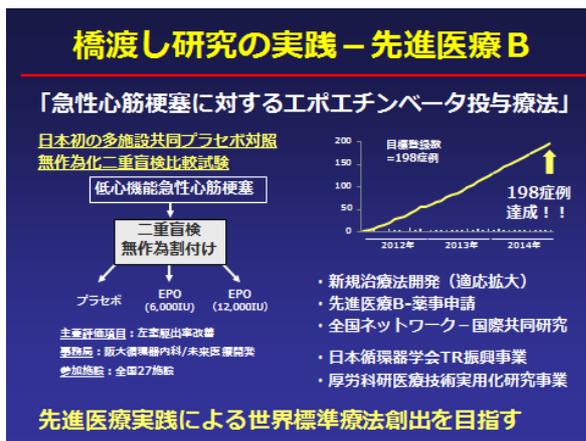


図 1

### (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。

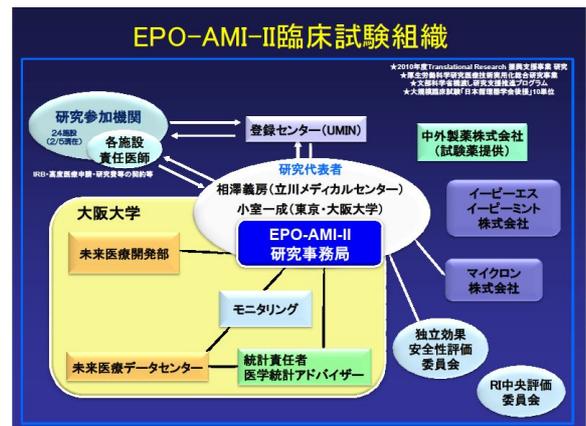


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

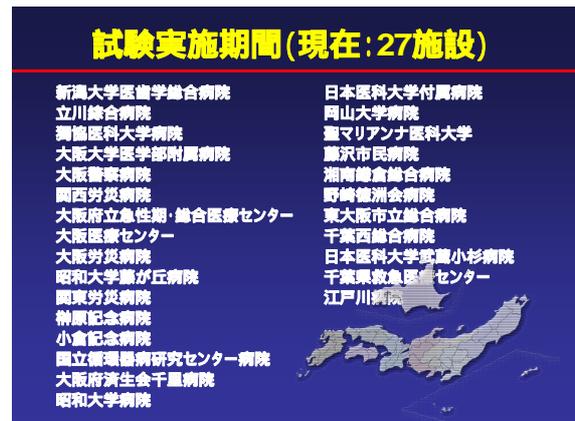


図 3

### (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 (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。

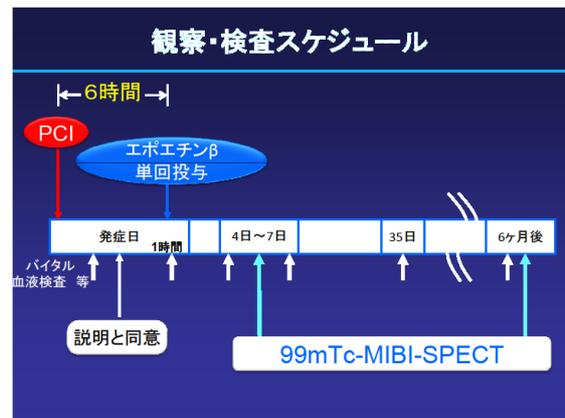


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を

最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, Morita T, Nakamura F, Yamasoba T, Komuro I. : Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels.

*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Nov 1;307(9):H1339-52.

2) Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I.: Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nat Commun.* 2014 Jul 29;5:4552.

3) Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Sakata Y, Suzuki J, Saido TC, Komuro I. : Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling. *J Biol Chem.* 2014 Jul 11;289(28):19408-19.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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 に関する研究

担当責任者 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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

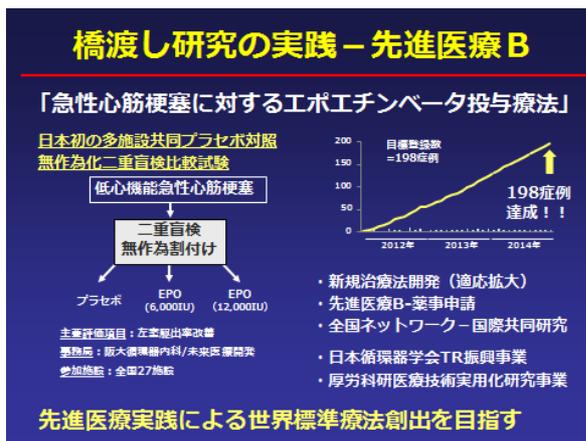


図 1

### (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。

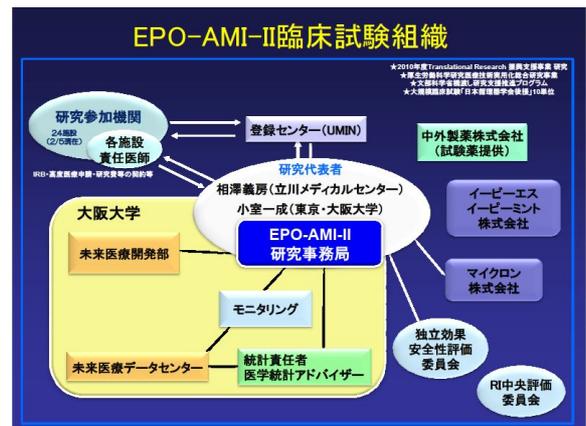


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

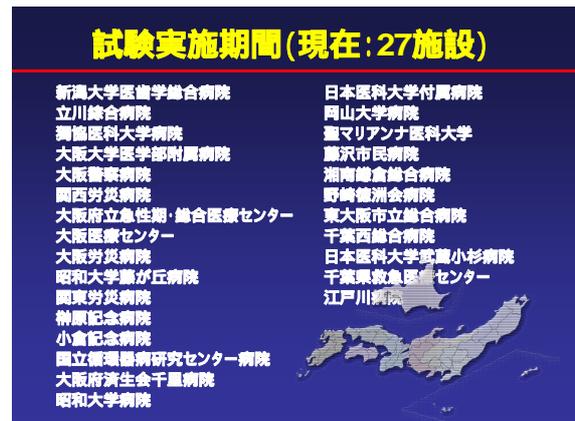


図 3

### (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 (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。

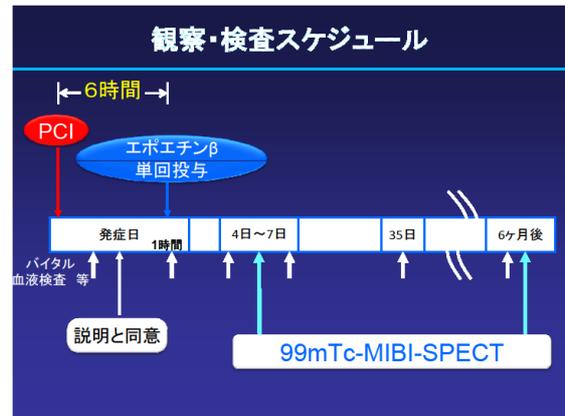


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

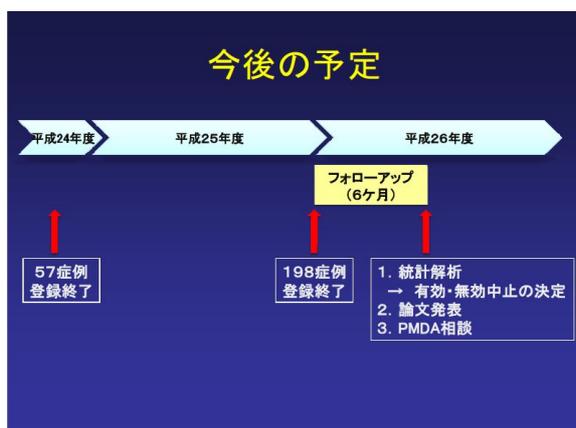


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kashiya N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee JK, Miyagawa S, Sawa Y.: N-glycans: phenotypic homology and structural differences between myocardial cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One*. 2014 Oct 30;9(10):e111064.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)  
委託業務成果報告(業務項目)  
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 に関する研究  
担当責任者 坂田泰史 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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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き。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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

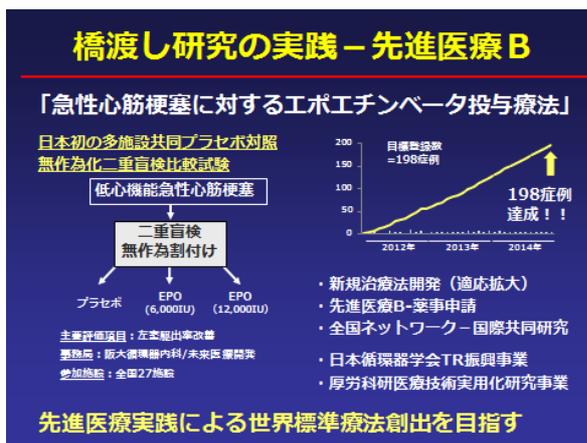


図 1

### (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。

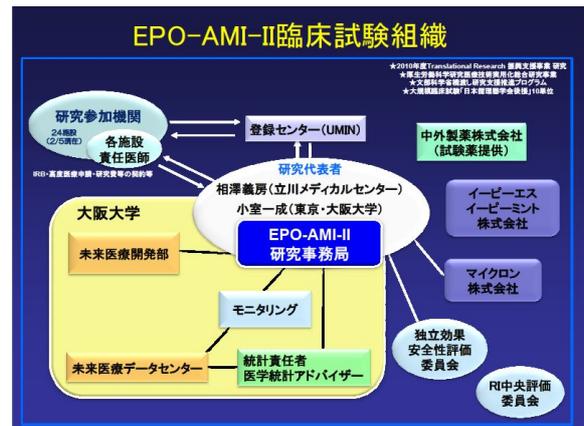


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

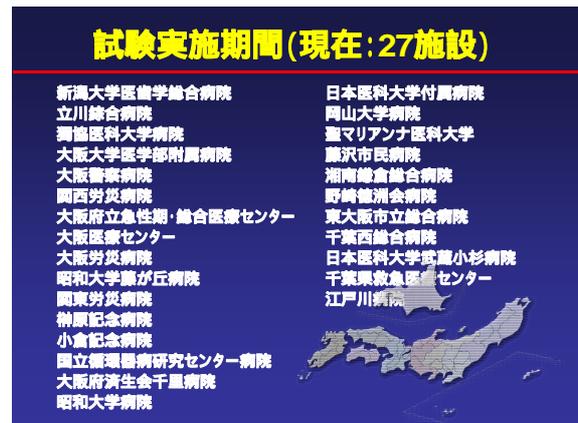


図 3

### (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 (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。

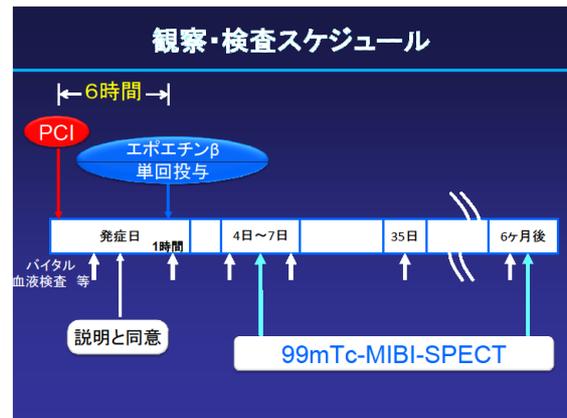


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

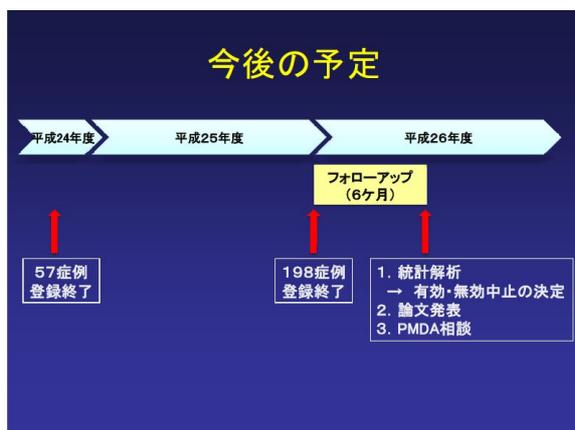


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I.: Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 1;114(1):1-8.

2) Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, Sakaguchi Y, Takai H, Horiguchi Y, Ryomoto T, Adachi S, Amano T, Togawa M, Masuda M, Minamiguchi H, Nanto S, Komuro I, Sakata Y.: Introduction of point-of-care testing in Japanese outpatient clinics is associated with improvement in time in therapeutic range in anticoagulant-treated patients. *Y. Circ J.* 2014;78(6):1342-8.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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 に関する研究

担当責任者 鈴木 洋 昭和大学医学部内科学講座循環器内科学部門循環器内科学教授

**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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

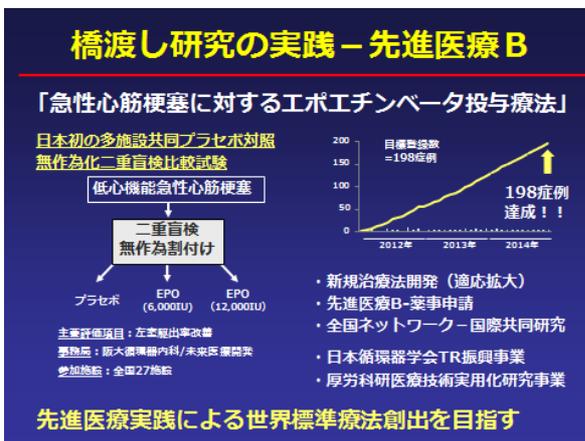


図 1

### (2) 試験デザイン

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

### (3) 試験組織

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

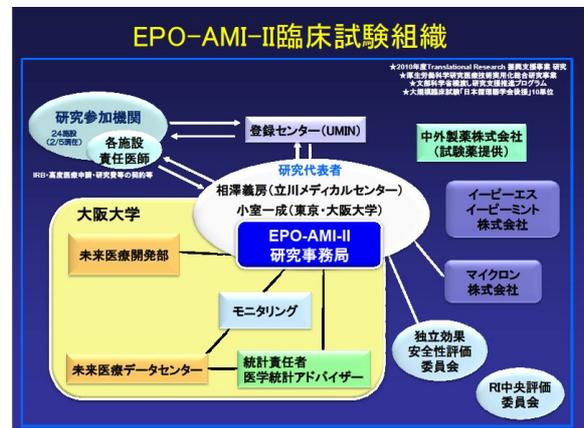


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

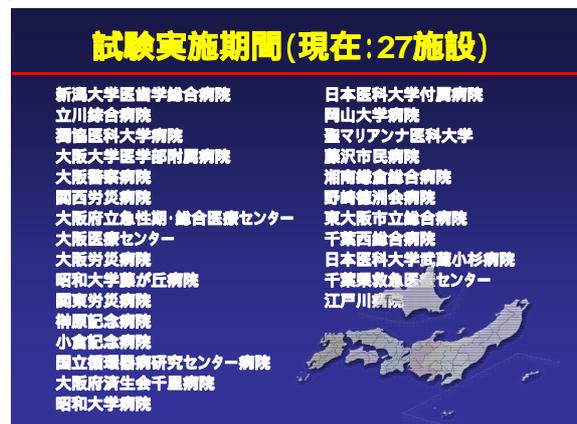


図 3

### (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

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

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。

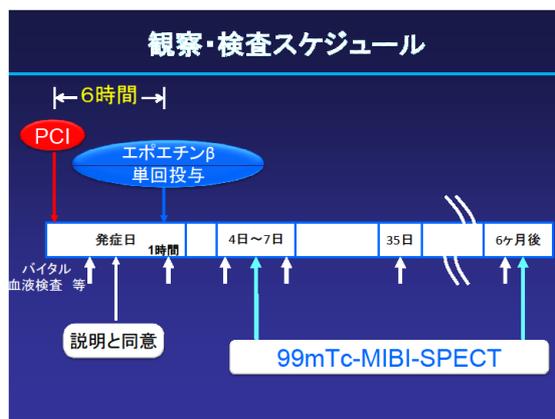


図 4

#### 【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ヵ月後の NT-ProBNP 値

## C. 研究結果

### (1)EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

### (3)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。

### (4)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 27 年 1 月 26 日)。

### (5)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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日

に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

### (6)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。

### (7)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。

### (8)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)。

### (9)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。

### (10)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。

### (11)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。

### (12)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。

### (13)各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			
27	江戸川病院			

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

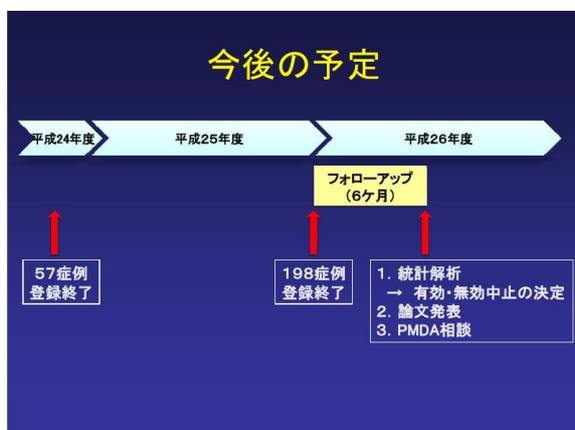


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、市民公開講座を東京と大阪で開催した。データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Shoji M, Furuyama F, Yokota Y, Omori Y, Sato T, Tsunoda F, Iso Y, Koba S, Geshi E, Katagiri T, Suzuki H, Kobayashi Y.: IL-6 mobilizes bone marrow-derived cells to the vascular wall, resulting in neointima formation via inflammatory effects.

*J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):304-12

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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 に関する研究

担当責任者 南野 徹 新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科教授

**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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

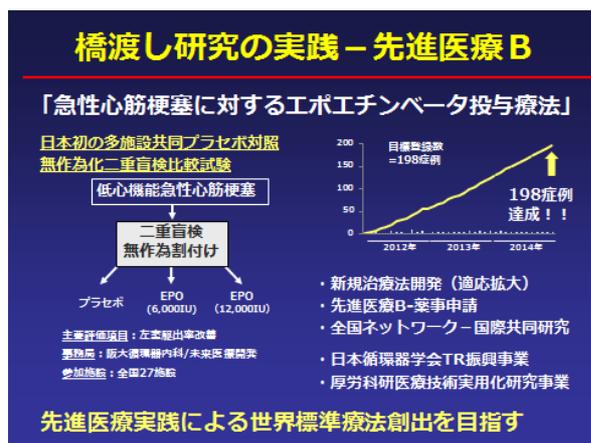


図 1

### (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。

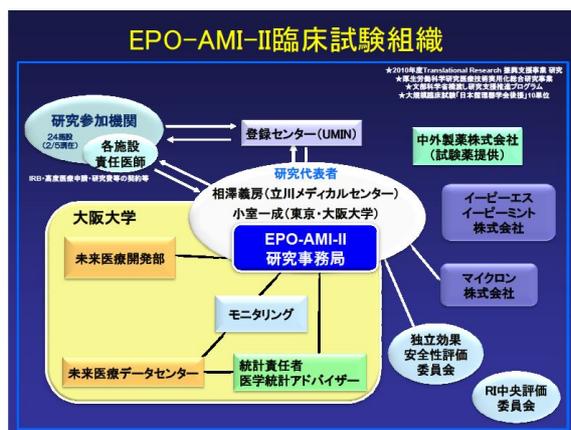


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

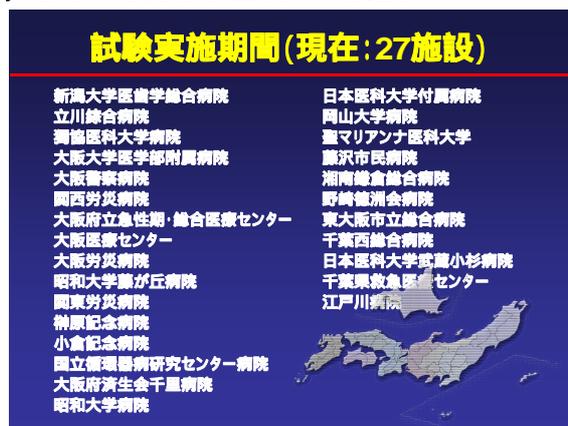


図 3

### (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 (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。

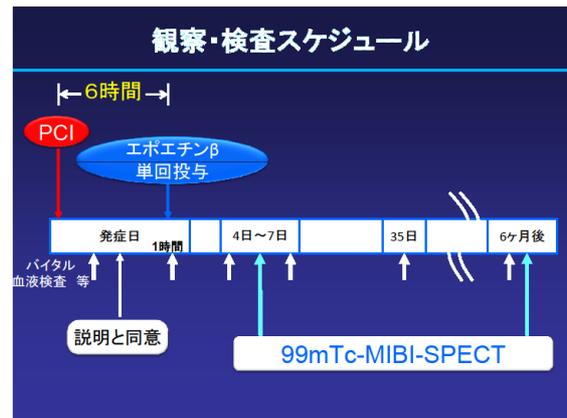


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

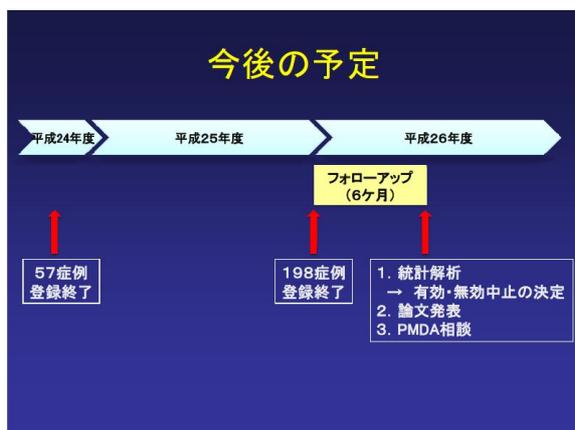


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, Minamino T.: DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):967-77.

2) Ito TK, Yokoyama M, Yoshida Y, Nojima A, Kassai H, Oishi K, Okada S, Kinoshita D, Kobayashi Y, Fruttiger M, Aiba A, Minamino T.

: A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis. *PLoS One.* 2014 Jul 24;9(7):e102186.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)  
委託業務成果報告(業務項目)  
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 に関する研究  
担当責任者 安田 聡 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門長

**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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

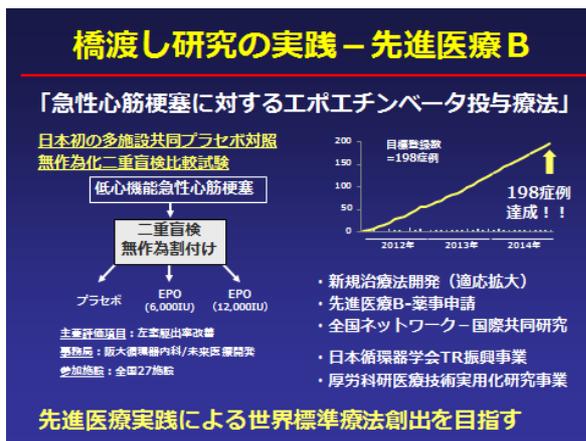


図 1

### (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。

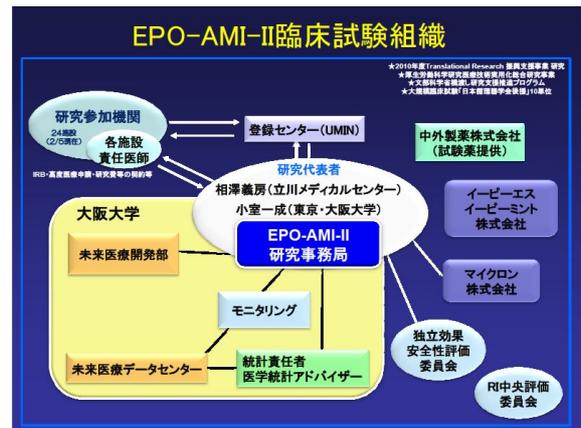


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

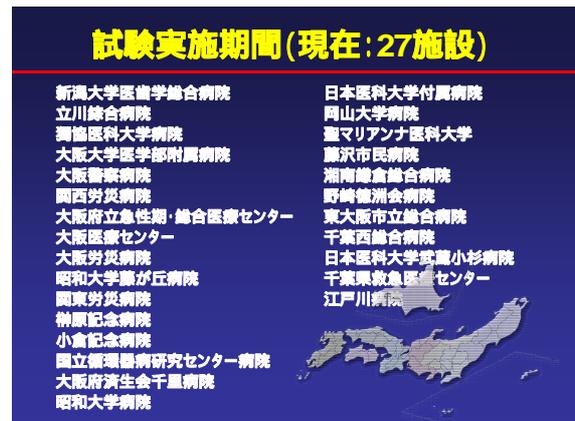


図 3

### (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 (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。

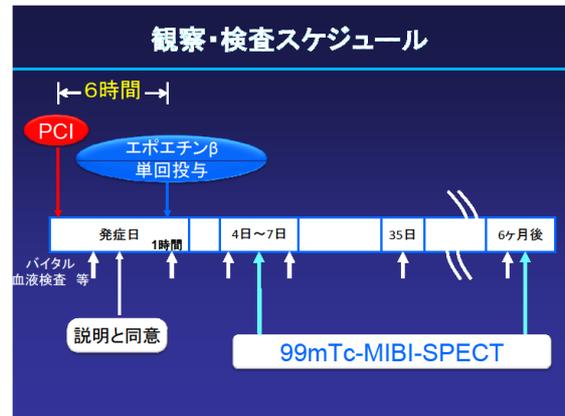


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

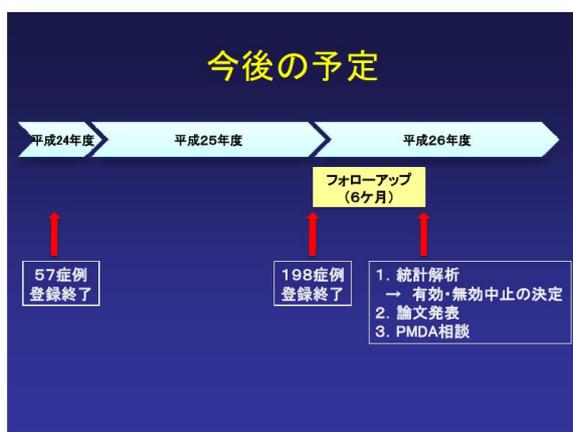


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

- 1) Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, Nakao K, Kanaya T, Kumasaka L, Asaumi Y, Arakawa T, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H.: Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014 Dec 15;114(12):1789-93.
- 2) Kawarada O, Yasuda S, Nishimura K, Sakamoto S, Noguchi M, Takahi Y, Harada K, Ishihara M, Ogawa H.: Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Oct;7(5):684-91.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)  
委託業務成果報告(業務項目)  
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 に関する研究

担当責任者 明石嘉浩 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科循環器内科教授

**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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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の。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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

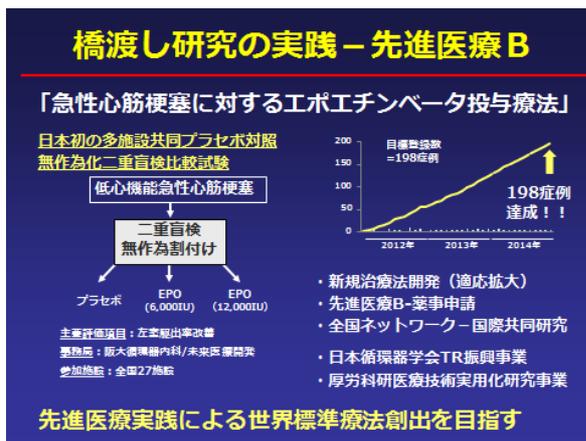


図 1

### (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。

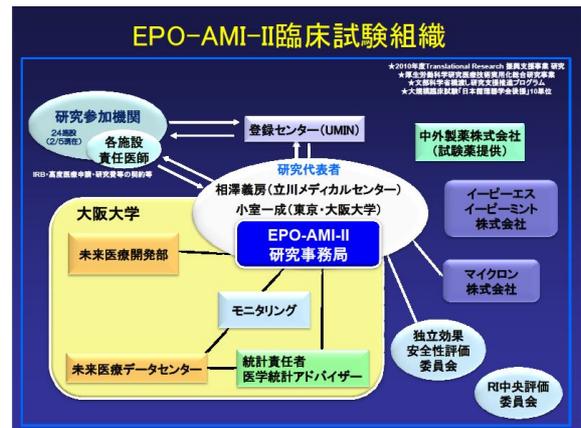


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

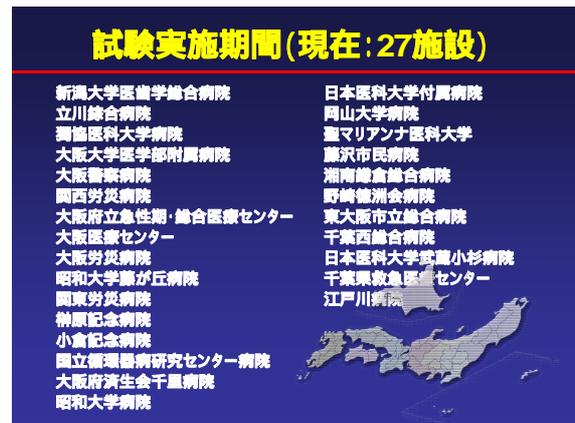


図 3

### (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 (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。

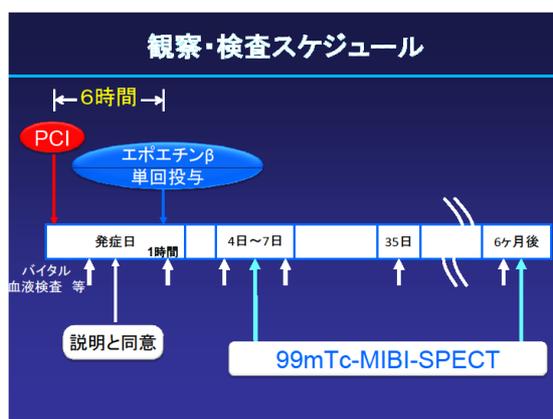


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

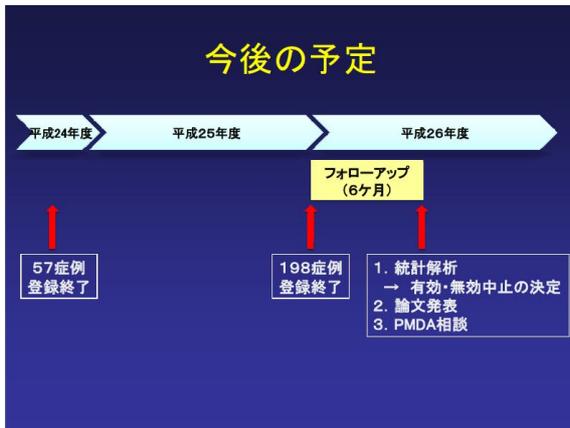


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, Takai M, Kida K, Watanabe S, Omiya K, Nobuoka S, Akashi YJ.: Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol.* 2014 Dec 19.

2) Kongoji K, Yoneyama K, Koyama K, Mitarai T, Kamijima R, Kida K, Kobayashi Y, Omiya K, Akashi YJ.: Early defects identified by computed tomography angiography are associated with left ventricular dysfunction and exercise intolerance following acute myocardial infarction. *Jpn J Radiol.* 2014 Oct;32(10):585-91.

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究委託費(医療技術実用化総合研究事業)

委託業務成果報告(業務項目)

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 に関する研究

担当責任者 山本紘司 大阪大学大学院医学系研究科臨床統計疫学寄附講座 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 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了した。今年度は 9 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、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. 研究方法

### (1) 試験方法概要

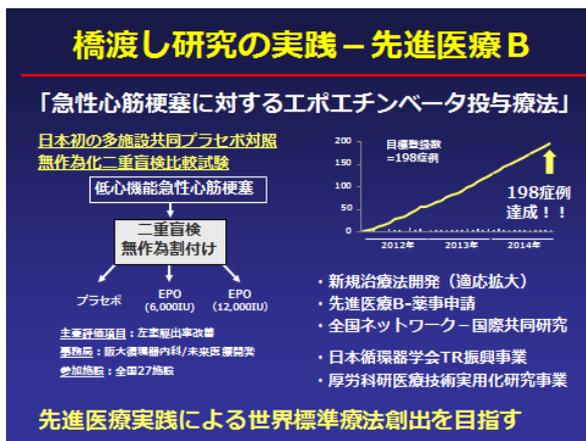


図 1

### (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。

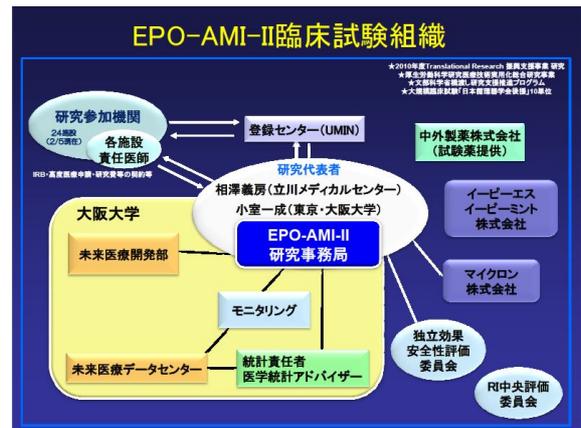


図 2

### (4) 試験実施機関: 全国 27 施設

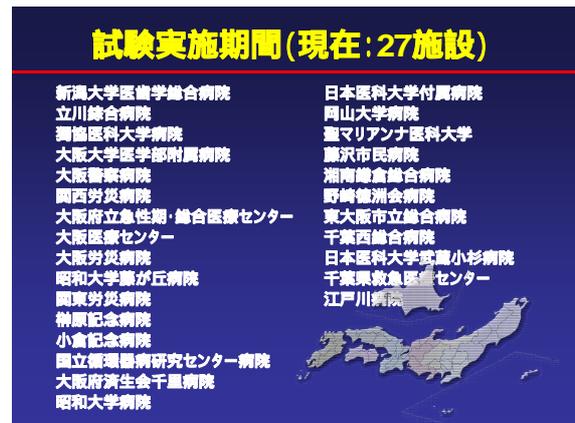


図 3

### (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 (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。

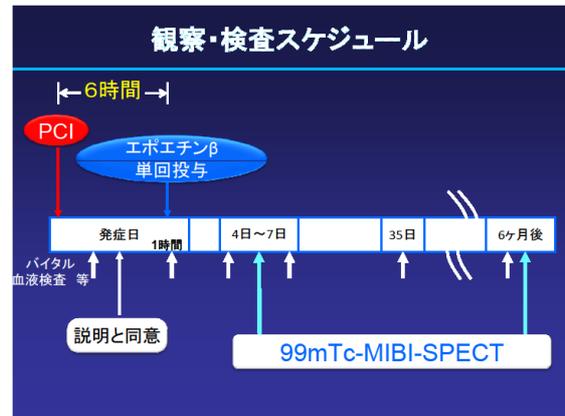


図 4

## 【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. 研究結果

### (1) EPO-AMI- 関係者会議

EPO-AMI- 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 26 年 9 月 28 日に開催した。

## (3) 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。

## (4) 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 27 年 1 月 26 日)。

## (5) 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。

第 2 回配布済のエリスロポエチンが 2015 年 1 月末で薬剤期限切れとなるため、2015 年 1 月 26 日に第 3 回割付表に従い再割付を行った。

## (6) 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。

## (7) 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。

## (8) 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)。

## (9) 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。

## (10) 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。

## (11) 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。

## (12) 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。

## (13) 各施設での倫理委員会・先進医療 B

通過状況(平成 27 年 2 月 14 日現在)

EPO-AMI- 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			
26	日本医科大学武蔵 小杉病院			
26	千葉県救急医療セ ンター			

27	江戸川病院			
----	-------	--	--	--

図 5

#### (14) 症例登録

平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例登録されている。

#### (15) 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。

#### (16) 市民公開講座(資料 2)

事務局ならびに参加施設メンバーと一般市民が参加する市民公開講座を平成 26 年 10 月に大阪で開催した。また平成 27 年 1 月に東京で開催した。

#### D. 考察

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。

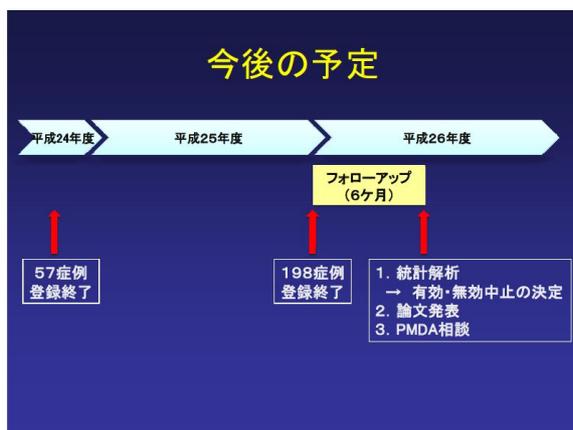


図 6

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。これらの多くの課題を解決しながら、患者登録を続け、平成 27 年 2 月 9 日、中間解析に必要な 198 症例に達した。以後、慢性期患者観察を実施しつつ、来年度以降、RI 画像解析・統計解析を実施する。

## 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. 結論

今年度は、全国 26 施設と緊密に連携を取り合い、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、有害事象への対応や補償などの患者保護を最優先にしながら、症例登録の推進活動を実施した。その結果、中間解析に必要な 198 症例の登録を行う事ができた。また、国民のみなさまに本研究について広く周知するため、

市民公開講座を東京と大阪で開催した。

データマネジメント業務は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが行っており、研究事務局外へ業務を依頼することにより、中立かつ専門的なデータマネジメント業務を実施できた。本研究の安全性および倫理性を担保する目的で、特に脳心血管イベントの誘発あるいは再発に十分な注意を払うために、血栓止血学の専門家を含む複数の外部委員を招聘し、独立効果安全性評価委員会を設置し必要と思われる有害事象発生時には独立効果安全性評価委員会の開催を行った。

## F. 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

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。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

(1) Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Yamamoto N, Yamamoto K, Akeda Y, Oishi K, Tomono K, Shimazu T.: Presence of Neutrophil extracellular traps and Citrullinated histone H3 in the Bloodstream of critically ill patients. *PLOS ONE*, 9(11):e111755. 2014

(2) Hirose T, Iwami T, Ogura H, Matsumoto H, Sakai T, Yamamoto K, Mano T, Fujino Y, Shimazu T.: Effectiveness of a simplified cardiopulmonary resuscitation training program for the non-medical staff of a university hospital. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 22:31(10, May 2014)

(3) Yamamoto K, Murakami H.: Model based on skew normal distribution for square contingency tables with ordinal categories. *Computational Statistics and Data Analysis*, 78, 135-140. 2014

### **2. 学会発表**

1) Yamamoto K, Murakami H.: Performance of the skew normal distribution type symmetry model for analyzing square ordinal tables. The 21st International Conference on Computational Statistics, International Conference Centre Geneva, Geneva, Switzerland. (Aug., 2014)

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 様式第 19

### 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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-」

機関名 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

#### 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
教育講演 1 「梗塞後心不全の TR 研究（EPO-AMI-II 試験）」、口頭	南野哲男	第 18 回日本心不全学会学術集会(仙台)	2014 年 9 月	国内
シンポジウム 3 「DDS 製剤の臨床応用」 - アカデミア創薬：院内 GMP リポソームを用いた急性心筋梗塞に対する新しい治療薬の開発、口頭	南野哲男、肥後修一郎	第 30 回日本 DDS 学会学術集会(東京)	2014 年 7 月	国内
Performance of the skew normal distribution type symmetry model for analyzing square ordinal tables.poster	Yamamoto K,	The 21st International Conference on Computational Statistics, International Conference Centre Geneva (Switzerland)	Aug., 2014	国外

#### 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別

<p>Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5.</p>	<p>Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.</p>	<p><i>Nat Commun.</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase.</p>	<p>Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.</p>	<p><i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart.</p>	<p>Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.</p>	<p><i>FASEB J.</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>

<p>Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase.</p>	<p>Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.</p>	<p><i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels.</p>	<p>Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, Morita T, Nakamura F, Yamasoba T, Komuro I.</p>	<p><i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Myocardium-derived angiotensin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart..</p>	<p>Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takihara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I.</p>	<p><i>Nat Commun.</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling.	Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Sakata Y, Suzuki J, Saido TC, Komuro I.	<i>J Biol Chem.</i>	2014	国外
N-glycans: phenotypic homology and structural differences between myocardial cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.	Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kashiwama N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee JK, Miyagawa S, Sawa Y.	<i>PLoS One.</i>	2014	国外
Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker.	Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I; OACIS Investigators.	<i>Am J Cardiol.</i>	2014	国外
Introduction of point-of-care testing in Japanese outpatient clinics is associated with improvement in time in therapeutic range in anticoagulant-treated patients.	Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, Sakaguchi Y, Takai H, Horiguchi Y, Ryomoto T, Adachi S, Amano T, Togawa M, Masuda M, Minamiguchi H, Nanto S, Komuro I, Sakata Y.	<i>Y. Circ J.</i>	2014	国外
IL-6 mobilizes bone marrow-derived cells to the vascular wall, resulting in neointima formation via inflammatory effects.	Shoji M, Furuyama F, Yokota Y, Omori Y, Sato T, Tsunoda F, Iso Y, Koba S, Geshi E, Katagiri T, Suzuki H, Kobayashi Y.	<i>J Atheroscler Thromb.</i>	2014	国外

DNA damage response and metabolic disease.	Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, Minamino T.	<i>Cell Metab.</i>	2014	国外
A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis.	Ito TK, Yokoyama M, Yoshida Y, Nojima A, Kassai H, Oishi K, Okada S, Kinoshita D, Kobayashi Y, Fruttiger M, Aiba A, Minamino T.	<i>PLoS One.</i>	2014	国外
Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction.	Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, Nakao K, Kanaya T, Kumasaka L, Asaumi Y, Arakawa T, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H.	<i>Am J Cardiol.</i>	2014	国外
Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia.	Kawarada O, Yasuda S, Nishimura K, Sakamoto S, Noguchi M, Takahi Y, Harada K, Ishihara M, Ogawa H.	<i>Circ Cardiovasc Interv.</i>	2014	国外
Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation.	Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, Mizukoshi K, Kamijima R, Kou S, Takai M, Kida K, Watanabe S, Omiya K, Nobuoka S, Akashi YJ.	<i>J Cardiol.</i>	2014	国外
Early defects identified by computed tomography angiography are associated with left ventricular dysfunction and exercise intolerance following acute myocardial infarction.	Kongoji K, Yoneyama K, Koyama K, Mitarai T, Kamijima R, Kida K, Kobayashi Y, Omiya K, Akashi YJ.	<i>Jpn J Radiol.</i>	2014	国外

Presence of Neutrophil extracellular traps and Citrullinated histone H3 in the Bloodstream of critically ill patients.	Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Yamamoto N, Yamamoto K, Akeda Y, Oishi K, Tomono K, Shimazu T.	<i>PLOS ONE</i>	2014	国外
Effectiveness of a simplified cardiopulmonary resuscitation training program for the non-medical staff of a university hospital.	Hirose T, Iwami T, Ogura H, Matsumoto H, Sakai T, Yamamoto K, Mano T, Fujino Y, Shimazu T.	<i>Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine</i>	2014	国外
Model based on skew normal distribution for square contingency tables with ordinal categories.	Yamamoto K, Murakami H.	<i>Computational Statistics and Data Analysis</i>	2014	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。