

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山本 晴子 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 [今回の試験は第Ⅱ相段階であり、この試験の後に検証的試験が必要と思われる。] <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 非臨床試験結果より有効性が示唆され、少数自検例で安全性に特段の問題は起こっていない。ドラッグリポジショニングの一種であり、急性期治療の段階で慢性心不全を防ぐユニークな試みである。一方、当該効能における臨床試験はこれが初めてであり、保険収載に至るには、本試験および検証的試験で有効性、安全性が示され、薬事承認を取得する必要がある。

「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法（整理番号 B064）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

大阪市立大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
適応症：ST上昇型急性心筋梗塞（再灌流療法を施行する場合に限る）
内容： （先進性） 急性心筋梗塞に対する現在の標準治療（再灌流療法）の大きな問題点は、再灌流により心筋や微小循環レベルに新たに惹起される再灌流傷害が、梗塞サイズの増大や左室機能の低下、予後不良に関連する点である。再灌流傷害を抑制することによる心筋保護を目的とした再灌流補助薬やデバイスなどの研究、開発が進められてきたが、大規模臨床試験で有効性が認められたものはない。慢性心不全入院患者の約半数は虚血性心疾患が原因と報告されており、慢性心不全患者の入院費用は平均約 120 万円/人であることから、IL-11 製剤の有効性及び安全性が示されれば、医療経済学的にも大きな効果が得られる。 （概要） インターロイキン 11（Interleukin-11、IL-11）の再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の開発を目標として、ST 上昇型急性心筋梗塞患者を対象に、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention、PCI）施行前に投与するオプレルベキンのプラセボに対する心筋保護効果について用量反応関係を明らかにすることである。対象は初発の ST 上昇型急性心筋梗塞患者で、冠動脈造影検査にて TIMI flow grade が 0 ないし 1 であることを確認後、3 群（プラセボ、オプレルベキン 12.5 µg/kg あるいは 25 µg/kg 群）に割り付け、PCI 前より 3 時間かけて静脈内投与を行う。予定症例数は各群 30 例の合計 90 例。 主要評価項目は、核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging、MRI）で評価した Day 84 での心筋救済率、副次評価項目は、Day 7 での心筋救済率、クレアチンキナーゼの濃度曲線下面積及び MRI で評価した梗塞サイズ、心臓超音波検査及び MRI で評価した

心機能、Day 7、Day 84、Day 168 の脳性ナトリウム利尿ペプチド値、6 か月間の再狭窄の有無、心不全による再入院の有無、並びに心臓死の有無、有害事象とする。

(効果)

PCI 施行による再灌流傷害によって惹起される梗塞サイズの増大、左室機能の低下を抑制し、慢性心不全への移行率（発症率）を抑制し、予後を改善することが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は 3,433,910 円である。先進医療に係る費用は 137,758 円で、全額研究者負担（研究費等）のため、患者負担額は 0 円である。

申請医療機関	大阪市立大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 28 年 6 月 16 日（木） 15:45～17:55

（第 43 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

大阪市立大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 43 回先進医療技術審査部会資料 2-2、2-3、机上配布資料 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B064 に対する第 43 回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

【第 2 回目審議】

(1)開催日時：平成 28 年 10 月 20 日（木） 16:00～17:45

（第 49 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

大阪市立大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第49回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B064に対する第49回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪市立大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B064)

評価委員 主担当：山口
副担当：田代 副担当：山中 技術専門委員：磯部

先進医療の名称	急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
申請医療機関の名称	大阪市立大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、ST 上昇型急性心筋梗塞患者を対象に、インターロイキン 11 (IL-11) の再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の開発を目標として、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention、PCI) 施行前に投与する IL-11 製剤オプレルベキンのプラセボに対する心筋保護効果について用量反応関係を明らかにする探索的試験である。</p> <p>対象は初発の ST 上昇型急性心筋梗塞患者で、冠動脈造影検査にて TIMI flow grade が 0 ないし 1 であることを確認後、3 群 (プラセボ、オプレルベキン 12.5 μg/kg あるいは 25 μg/kg 群) に割り付け、PCI 前より 3 時間かけて静脈内投与を行う。</p> <p>主要評価項目は、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging、MRI) で評価した Day 84 での心筋救済率、副次評価項目は、Day 7 での心筋救済率、クレアチンキナーゼの濃度曲線下面積及び MRI で評価した梗塞サイズ、心臓超音波検査及び MRI で評価した心機能、Day 7、Day 84、Day 168 の脳性ナトリウム利尿ペプチド値、6 か月間の再狭窄の有無、心不全による再入院の有無、並びに心臓死の有無、有害事象とする。</p> <p>予定試験期間は 2 年 6 ヶ月間、予定症例数は 90 例 (各群 30 例)、プラセボ群、IL-11 製剤低用量群 (12.5 μg/kg)、高用量群 (25 μg/kg) の 3 群である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
磯部委員のご指摘に対して適切な回答が得られたら適とする。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【実施体制の評価】 評価者：磯部

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験の効果を検討するための主要評価項目は MRI による虚血領域における梗塞領域の割合にある。申請書にはこの評価についての詳細が述べられていない。臨床試験が行われた5例においても、この評価が行われていない。実例を用いてこの評価法の妥当性、実現可能性を示す必要がある。実臨床では90例前例に正確に虚血領域と梗塞領域の評価をすることは容易でないと想像される。また評価は臨床データを知らない専門家によって行われるべきであり、研究グループに画像（MRI）を専門とする放射線科などの医師を含めるべきであろう。</p> <p>また MRI の造影検査が必須であり、禁忌症例を除外するとあるが、極めて重篤な副作用が予見される気管支喘息が含まれていない。</p> <p>副次評価項目に再狭窄による再入院があげられている。実薬投与群でも偽薬群でも再狭窄は一定の頻度で出現すると考えられ、再狭窄を評価項目にあげることで効果の評価を不正確にする可能性がある。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>MRI による評価について、臨床データを知らない専門の評価者を加えること、MRI による評価を含めた臨床実績を示すこと。</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書に含めるべき項目は網羅されており、全体的にわかりやすく記載されている。なお、当初の説明文書では、研究目的および試験デザイン、研究目的での採血量の増大、補償の方針（特に医療費の自己負担分の扱い）等に関する記載について、実施計画書との齟齬や不明確な点があったものの、事前の指摘事項への対応により適切に修正された。また、当初の実施計画書では代諾による研究参加の妥当性が不明であったが、代諾を認めない方針に変更したため、この点は解決した。患者相談体制についても、研究者以外の相談窓口が明記されているため、適とする。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
--------------------	---

7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> 心筋救済率を主要評価項目とすることに異存はないが、「先行試験において3ヶ月時（Day84）心筋救済率で有効性が示され、当該試験を根拠に本試験を計画するので3ヶ月時心筋救済率」というのは論理的ではない。なぜ、Day84なのかを明確にされたい。 「5. 登録・割付」の章にランダム化にかかる手順を記載すること 		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 以上を修正頂き、「適」と判断する</p>		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	<input checked="" type="checkbox"/> 継続審議	不適
予定症例数	90例（各群30例）、 プラセボ群、 IL-11製剤低用量群（12.5 µg/kg）、 高用量群（25 µg/kg）		予定試験期間	2年6ヶ月間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 山中委員の「なぜ Day84 の心筋救済率を主要評価項目としたのか」に適切な回答を得ること、また、磯部委員の「MRIによる評価について、臨床データを知らない専門の評価者を加えること、MRIによる評価を含めた臨床実績を示すこと。」という指摘に対して適切な回答が得られてから再判断する。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答1

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月8日

大阪市立大学医学部附属病院
循環器内科学教授 葭山 稔

1. 同意説明文書の研究の背景と目的の記載が実施計画書と整合性がとれていないように思われますので、加筆・修正を検討ください。特に(1)本研究に先立って、急性心筋梗塞患者を対象とした安全性試験が実施されていること(これが急にリスクのところの説明される構造になっています)、及び(2)本研究の主な目的が至適用量を明らかにすることであることは明記される必要があるかと思えます。なお研究目的を説明する際には、「研究の意義」をはっきりとさせる必要があり、そのためにはこれまでの研究から至適用量がわかっていないこと、一定の安全性は評価されているが有効性はわかっていないことなど、「何がわかっていないのか」を明確に記載する必要があるかと思えます。

【回答】

ご指摘に従い、説明・同意文書 p2~3 の「4. IL-11 について」及び「5. この臨床試験の目的」の項部分を以下のように変更します。

【変更後】**4. IL-11 について**

IL-11 (インターロイキン-11) という薬剤は血液が造られる時に関与するホルモンの一種です。日本では販売されていませんが、すでにオプレルベキン (Neumega®) としてアメリカでは血小板減少症の治療薬として認められ、人に使われています。これまで多くの動物を使った実験の結果から、IL-11 が急性心筋梗塞のカテーテル治療の際に起こる再灌流傷害という心臓へのダメージを防ぐ可能性がある薬剤であることがわかってきました。動物実験では IL-11 を投与することで、心筋梗塞の大きさを最大 40% 小さくするという結果が得られていることから、心筋梗塞の患者さんがカテーテル治療を始める前に投与することで、心筋梗塞を軽症化することできる可能性があります。そこで、大阪市立大学医学部附属病院において、3名の急性心筋梗塞の患者さんに体重 1 kg あたり 6 µg のオプレルベキンを、2名の急性心筋梗塞の患者さんに体重 1 kg あたり 25 µg をカテーテル治療前に投与する試験が、世界で初めて行われましたが、すべての患者さんにおいて副作用(薬物有害反応)は起こりませんでした。

5. この臨床試験の目的

このように、急性心筋梗塞に通常行われるカテーテル治療に先だって IL-11 製剤であるオプレルベキンを体重 1 kg あたり 6 μg 又は 25 μg 追加して投与することは安全であることは確認されたのですが、どのくらいの量を患者さんに投与した時に、心筋梗塞によるダメージを最も小さくできるかということはまだ判っていません。そのため、この臨床試験においては、心筋梗塞患者さんのカテーテル治療前にオプレルベキンを体重 1 kg あたり 12.5 μg 又は 25 μg を投与した場合、投与しない場合と比べてオプレルベキンが最も効果を示すことができる量を明らかにしようとしています。

2. 上記 1. と関係しますが、研究目的がはっきりと書かれていないため、この研究が 3 群比較試験で行われることの説明が唐突であり、試験デザインが直観的にわかりにくい構成になっています。また、試験デザインの説明については、試験概要に掲載されている図を改変して使用するなど、もう少し視覚的にわかりやすい説明を検討して頂ければと思います。

【回答】

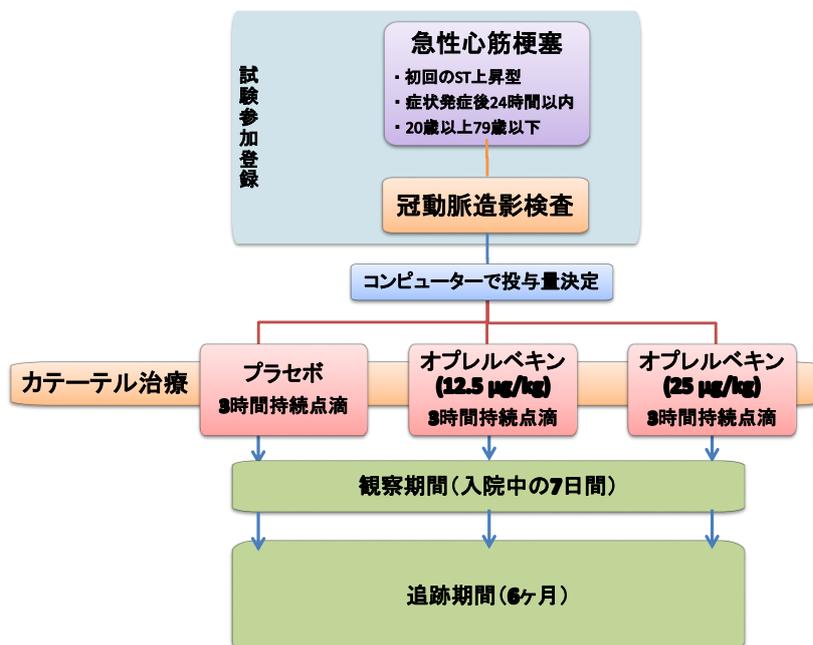
ご指摘に従い、説明・同意文書の「7. この試験について - ②この試験のデザインについて」の項を以下のように変更します。

【変更後】

② この試験のデザインについて

この試験では、プラセボもしくはオプレルベキンが投与されます。プラセボとは、有効成分を含まない薬液（生理食塩水）です。プラセボを使用するのは、お薬の効果をより客観的に評価するためです。下の試験の概要図に示すように、オプレルベキンの量は、あなたの体重 1 kg あたりに対して 12.5 μg 又は 25 μg の 2 つの量のうち、どちらかの量が投与されることとなります。この試験では、薬の安全性と有効性が公平に評価されるように、オプレルベキンあるいはプラセボのどちらの薬を使用するのか、オプレルベキンの場合はどちらの量が投与されるのかはコンピューターで決定されますので、患者さんが選ぶことはできませんし、医師も選べません。また、患者さんにはどの治療法を行っているかについてお知らせすることができません。

試験の概要図



3. 同意説明文書の利益とリスクの説明ですが、オプレルベキン投与群に限定した説明になっています。限定を付けて説明するか、プラセボ群と書き分けて説明するなど工夫してください。可能であれば用量の異なる群間でも違いが予想される部分を書き分けて頂けるとより良いかと思えます。

【回答】

ご指摘に従い、下記の通り、オプレルベキン限定として説明します。用量の異なる群間での違いの評価そのものが今回の試験の目的であり、利益について予測することは困難ですが、プラセボ群とのかき分けとして、下記の通り、文言を追記致します。

リスクについては、国内第1相試験結果として2用量において有害事象の発現に差が認められないと報告されていることから、用量の異なる群間での書き分けはしないことといたしました。

【変更文】

8. オプレルベキンの投与によって予測される利益およびリスク

① 予測される利益

急性心筋梗塞の患者さんに、カテーテル治療に加えてオプレルベキンを投与することにより、プラセボ群と比較してより心筋梗塞を軽症化でき、心筋梗塞の後遺症（心不全の発症や進行など）を予防できる可能性があります。

4. 実施計画書には薬物動態試験のための採血量増大が不利益として記載されているにもかかわらず、説明文書には記載がないように思います。本試験に参加しない場合に比べ、針を刺す回数は増えないが、採血量が 30ml 増えることを明記ください。なお、このこと自体はまずは「④試験中に実施する検査」のなかで説明し、利益とリスクの欄ではそれに伴うリスクや負担を簡潔に書くのが良いと思います。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書内の「7. この試験の方法 ④試験中に実施する検査」の(5)項として以下を追加します。

【下線部追加】

(5) 薬物動態評価（オプレルベキンの血中濃度の測定）

試験薬の安全性および有効性と血液の中のオプレルベキンの量との関係を調べるために、投与前と投与開始後の血液中のオプレルベキンの量を測定する検査です。

また、「8. オプレルベキンの投与によって予測される利益およびリスク」の「②予測されるリスク」の項の説明文の最後に以下を追加します。

【下線部追加】

② 予測されるリスク（副作用など）

（中略）

本試験に参加していただくことで、血液の中の試験薬の量を測定する検査を行います。そのために、通常の治療の時よりも多く（合計で約 30mL）の血液を採らせていただくこととなります。採血用の針を刺す回数は変わりません。採血は 24 時間の間で 7 回（1 回約 4mL）に分けて行いますので、貧血を起こすなどの心配はないと思われま

5. また、採血量の増加以外には、本試験に参加することで追加される検査は無いと想定していますが、それでよいでしょうか。もしそうであれば、それもはっきり書いて頂いた方が参加する立場としては安心かと思えます。

【回答】

臨床試験に参加することで、厳密に決められた計画に従って検査を実施することになりますので、医師の判断により検査を省略することはありません。しかし、本試験における検査は、薬物動態学的検査以外は、何れの検査も急性心筋梗塞の病状把握及び経過観察に有用性が認められているものであり、その結果は診療に活かされます。従って、ご指摘の通り、薬物動態学的検査以外は、本臨床試験に参加することによって追加される検査はありませんが、試験期間中の検査を省略することができないことを明記するために、リスクの箇所以下に以下の文言を追記します。

【下線部追記】

なお、本試験に参加していただくことで、厳密に決められた計画に従って検査を実施することになりますので、医師の判断により検査を省略することはありません。しかし、本試験における検査は、薬物動態学的検査以外は、何れの検査も急性心筋梗塞の病状把握及び経過観察に有用性が認められているものであり、その結果はあなたの診療に活かされます。

6. 同意説明文書のその他の治療法(9.)ですが、本研究に参加しない場合には通常のカテーテル治療が選択可能であることなど含め、もう少し具体的に記載ください。ここの記載が不十分であることにより、本研究への誘導があると捉えられかねません。

【回答】ご指摘に従い、以下のように変更します。

【変更後】

9. この試験に参加されない場合の治療法とその内容

本研究に参加されない場合でも、「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(JCS2013)」に添った治療として、通常どおりの(カテーテル治療の前にオプレルベキン又はプラセボの投与をしないで)カテーテル治療を選択いただけますので、何ら不利益を被ることはありません。

7. 健康被害の補償についてですが、治療費の三割負担分については補償せず、支払いを求めるという方針だと理解しました。もしそうであれば、その旨を明記する必要があります。現在では「適切な診療と治療を行う」とのみ記載されており、治療費を患者が負担することがはっきりしていません。

【回答】ご指摘に従い、以下のように変更します。

【変更後】

13. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この試験に参加中に、あなたの身体になんらかの症状や不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。もし、試験参加中あるいは終了後に健康被害が生じた場合には、医師が直ちに適切な診察と治療を行います。万が一、副作用などの健康被害の結果として命にかかわるようなことや体への高度な障害が残った場合は、臨床研究保険にて対応します。健康被害が試験薬の投与によるものではない場合（たとえば、健康被害があなたの故意又は重大な過失によって生じた場合、急性心筋梗塞によって生じた場合など）には、補償されないことがあります、患者様の負担によって治療が行われます。

なお、本試験への参加の同意はあなたが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

8. なおその前提として、今回の試験においてこの方針が妥当であるという判断が必要だと思えます。例えば、説明文書のリスクの説明の箇所には過去の5例のうち3例で心室内血栓を認め、ワルファリンを使用したと記載されています。これがオプレルベキンによるものかどうかはよくわからないのですが、その他試験参加によって研究対象者に生じた健康被害を治療する費用を本人に負担させることにつき、研究チーム内でどのような議論があったのかを説明いただければと思います（これは必ず治療費を研究者が負担しなければならない、という指摘ではありません）。

【回答】

本試験での治療は、通常のカテーテル治療に試験薬を上乗せするもので、通常冠動脈造影検査、カテーテル治療又は治療経過の過程に起こり得る健康被害は通常の治療として行われるものです。たとえば、ご指摘の心室内血栓に関しては、原疾患である急性心筋梗塞でおこり得る合併症であり、従って、通常の治療として対応とすべきものと考えました。よって患者負担とさせていただきます。

説明同意文書及び実施計画書に記載しているとおり、試験薬による副作用などの健康被害（例えば、試験薬投与後のアナフィラキシー、重篤な血管炎など）が生じた場合には補償の範囲内と考えております。また、これらは研究チーム内の統一した見解です。

9. 本研究では急性心筋梗塞患者を対象とすることから、代諾での研究参加

を許容しており、代諾者の選定方針も定められています。しかしその一方で、現在の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が定める、代諾での研究参加が「必要な理由」については実施計画書には明記されていないように思います。ここで定められている「必要な理由」とは疾患の特性上単に同意能力を欠く患者がいるから、というのではなく、本研究計画の目的を達成するためには代諾による研究参加を認めることが必要不可欠である、という研究者側の積極的な説明を意味しています（同意能力のある患者では代替できないという説明が必要）。この点につき、実施計画書への追記をご検討ください。

【回答】

臨床試験において代諾での研究参加に対する同意を認めないこととし、説明・同意文書及び実施計画書を変更します。但し、患者の病状、治療状況により、本人から口頭同意しか取得できない場合を考慮し、代筆者による文書の同意取得を認めることとします。

変更箇所は、新旧対照表に記載。

10. また併せて、実際に過去の5例は本人同意で実施したのか、代諾で実施したのかにつきお知らせください。

【回答】

これまで実施した5名の投与記録から、5例とも本人同意を得た後に実施いたしました。

11. なお本研究の場合、代諾で開始したものの、後に患者が同意能力を回復するということは想定されていないのでしょうか。一般的に救命救急の臨床試験等では、いったん代諾又は同意免除で開始した場合に、事後的に本人から同意を取得することがある（deferred consent）かと思いますが、この点についてはどのようにお考えでしょうか。

【回答】

照会事項9より、本研究では代諾を認めないこととしました。

また、本照会事項への回答は、照会事項9に対する回答をご参照ください。

以上

先進医療審査の事前照会事項(磯部技術専門委員)に対する回答2

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月8日

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学教授 葭山 稔

1. 本試験の効果を検討するための主要評価項目は MRI による虚血領域における梗塞領域の割合にあるものの、申請書にはこの評価についての詳細が述べられていない。臨床試験が行われた5例においても、この評価が行われておらず、実例を用いてこの評価法の妥当性、実現可能性を示す必要があり、MRI による評価を含めた臨床実績を示すこと。また、実臨床では90例全例に正確に虚血領域と梗塞領域の評価をすることは容易でないと想像されるが、どの様に考えるか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。MRI の評価に関しましては、提出いたしました標準業務手順書（画像中央判定）に記載されています。手順書に記載しておりますように、本試験におきましては、研究グループと独立した画像中央判定委員会を設置いたします。委員会のメンバーは、いずれも放射線科の医師として心臓 MRI の第一人者である

森田佳明先生 国立循環器病研究センター

浜田星紀先生 MI クリニック

河野 淳先生 神戸大学医学部附属病院

であり、心臓 MRI に関して臨床実績を有していらっしゃいます。

MRI の撮像プロトコールは、MRI 画像の標準化のために、この3人の先生方の御指導のもと作成したものであり、各施設の放射線部に直接、機器調査及び撮像プロトコールの説明を行う予定です。（大阪市立大学の放射線部には既に指導が済んでおります。）

また、90例という症例数に関しては、本試験への他施設（MRI を有する）の参加を呼び掛けており、現在、大阪市立大学以外に5施設に関して内諾をいただいています。これらの施設にも、上述の共通の撮像プロトコールのもと MRI データを収集いただき、画像中央判定委員会で一括して解析することにより、正確な虚血領域、梗塞領域を評価することが可能と考えます。

2. 評価は臨床データを知らない専門家によって行われるべきであり、研究グループに画像（MRI）を専門とする放射線科などの医師を評価者として含めるべきではないか。

【回答】

ご指摘のように MRI 評価のために試験の臨床データを知らない専門家を、研究グループ内に含めることが有用であることは認識しております。従いまして、1で述べましたように本研究では、放射線科の医師として心臓 MRI の第一人者からなる画像中央判定委員会を設置いたします。ただ、委員会を研究グループ内におくことは、評価の独立性に疑義が生じ得ますので、より科学的な中立性を保つために、研究グループとは独立した委員会といたしました。

3. MRI の造影検査が必須であり、禁忌症例を除外するとあるが、極めて重篤な副作用が予見される気管支喘息が含まれていない点については、どの様に考えるか。

【回答】

ご指摘のとおりと存じますので、気管支喘息を除外基準に加えました。

4. 副次評価項目に再狭窄による再入院があげられているが、実薬投与群でも偽薬群でも再狭窄は一定の頻度で出現すると考えられ、再狭窄を評価項目にあげることによって効果の評価を不正確にする可能性があるのではないか。

【回答】

ご指摘のとおりと存じますので、「再狭窄又は心不全による再入院」を「心不全による再入院」といたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月14日

大阪市立大学医学部附属病院
循環器内科学 葭山 稔

1. 心筋救済率を主要評価項目とすることに異存はないが、「先行試験において3ヶ月時（Day84）心筋救済率で有効性が示され、当該試験を根拠に本試験を計画するので3ヶ月時心筋救済率」というのは論理的ではない。なぜ、Day84なのかを明確にされたい。

【回答】

本技術開発は、試験実施計画書「2. 背景と試験計画の根拠」の「2.1.1. 疾患概念と疫学的事項」に記しましたように、本技術により急性期の心筋傷害を救済することで、心筋梗塞の急性期予後を改善するのみならず、慢性期における心不全への移行を予防するということを目指しています。従って、本技術の有効性を評価するためには、慢性期における心筋傷害を評価する必要があります。急性心筋梗塞発症後、心不全に至る過程には、急性期の傷害に加え、その後の心筋組織の慢性期リモデリング（線維化・瘢痕化）が重要であり、リモデリングがほぼ完成する時期がおおよそ心筋梗塞後3ヶ月とされています。従って、主要評価項目の評価時期を3ヶ月とすることを妥当と考えております。以上のような背景から、「2.4.2. 評価項目の設定根拠」を以下のように書き換えます。

【変更後】

2.4.2. 評価項目の設定根拠

本試験ではDay84での心筋救済率を主要評価項目と設定した。一般に、梗塞サイズが梗塞後の心機能の低下に相関するため、梗塞サイズ縮小効果が心不全発症予防効果の代替評価項目となりうる。しかしながら、梗塞サイズは虚血サイズに依存するため、梗塞サイズは症例ごとの違いが大きく、梗塞サイズあるいは心不全の発症を評価項目とした場合、極めて大規模な臨床試験となることが予想される。したがって、本試験は早期の臨床試験であることから、虚血サイズの患者間の違いを調整する「(虚血サイズ－梗塞サイズ)/虚血サイズ」を心筋救済率と定義して、試験薬の心筋保護効果を評価することとした。また、評価時期に関しては、試験実施計画書「2. 背景と試験計画の根拠」に記したように、試験治療により急性期の心筋傷害を救済することで、心筋梗塞の急性期予後を改善するのみならず、慢性期における心不全への移行を予防することを目的としている。従って、試験治療の有効性を評価するためには、慢性期における心筋傷害を

評価する必要がある。一般に、急性心筋梗塞発症後、心不全に至る過程には、急性期の傷害に加え、その後の心筋組織の慢性リモデリング(線維化・瘢痕化)が重要であり、リモデリングがほぼ完成する時期がおおよそ心筋梗塞後 3 ヶ月とされている。従って、主要評価項目の評価時期を心筋梗塞発症後 3 ヶ月(Day84)とした。心筋救済率を主要評価項目とした先行臨床試験⁶において、PCI 後 3 カ月のデータを用いて有効性を示しており、当該試験のデータを根拠に Day84 での心筋救済率を主要評価項目と設定した。

1. 試験実施計画書「5. 登録・割付」の章に、ランダム化にかかる手順を記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、「5.3. ランダム化割付の手順」の項を作成しました。

【変更後】

5.3. ランダム化割付の手順

対象症例が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことが上記 Web サイト上でも確認された後、被験者登録が完了される。ランダム化は、責任病変部位（前下行枝(LAD)病変又は非LAD病変）を層別因子とする置換層別ランダム化法を用いて行われ、被験者登録が完了されたもとの Web サイトの画面上に表示される。被験者登録システムに実装されている割付表は、割付担当者によって作成され、保管される。

以上

先進医療審査の事前照会事項(磯部技術専門委員)に対する回答4

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年6月16日

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学 葭山 稔

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2について、MRIによる虚血領域と梗塞領域を定量的、経時的に評価することに関して実例を示すようにとのリクエストに回答がないようです。この主要評価項目の経験と実現可能性について懸念がありますので、これまでの実例（同一症例の経時的変化についての解析も含めて）の画像と評価の実際の実験例を、チャンピオンデータ1例ではなく、可能な限り、10例程度示してください。

【回答】

以下にMRIの実例に関して説明します。

通常、梗塞後のT2画像は安定したデータを得やすいことからT2画像（area at risk, AAR）の撮像を3スライス程度で行い、Gdの遅延造影（infarct area, IA）を8mmのsliceで行うことが多いと思われます。我々の施設においても当初、同様の条件でpreliminaryな撮像をSTEMI症例で行いました。

例1に関しては、本試験の主要評価項目である慢性期の心筋救済率55%、副次評価項目である急性期の心筋救済率が37%ということで既報にほぼ一致しています。但し、従来から指摘があるように、T2のシグナルと慢性期Gd遅延造影のシグナルは十分に得られるものの、急性期Gd遅延造影のシグナルが慢性期に比して弱いことが懸念されました。

例2に関しては、慢性期よりも急性期のGd遅延造影のシグナルがやや不鮮明であり、かつ、T2画像のスライス幅が広く梗塞領域をとらきれていない可能性が考えられました。

例3に関しては、急性期Gd遅延造影のシグナルが特に弱く、急性期心筋救済率を機械的に計算するとマイナスになります。（例3以降の症例に関しては、慢性期のMRIの撮影に関して同意が得られておりません。）

以上より従来撮像方法では、問題点として

- ① 急性期Gd遅延造影のシグナルが弱くなることがある
 - ② AARとIAとでスライス幅が異なり両者の比をとることが困難な場合があり、T2画像の撮像を8mmのスライスで行う必要がある
- が考えられました。そこで、

① に関しては、造影 10 分後に撮像を行う

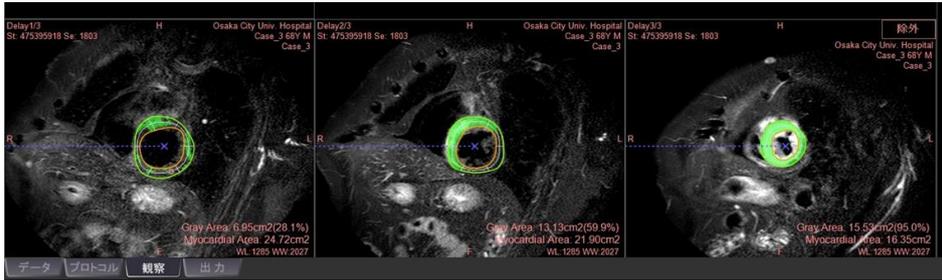
という解決策をとりました。その結果、例 4、5、6 で示しますように、急性期における Gd 遅延造影のシグナルが非常にはっきりと検出できるようになりました。(例えば、例 6 における急性期心筋救済率は 45%であり、既報におおよそ合致しております。)

以上より、

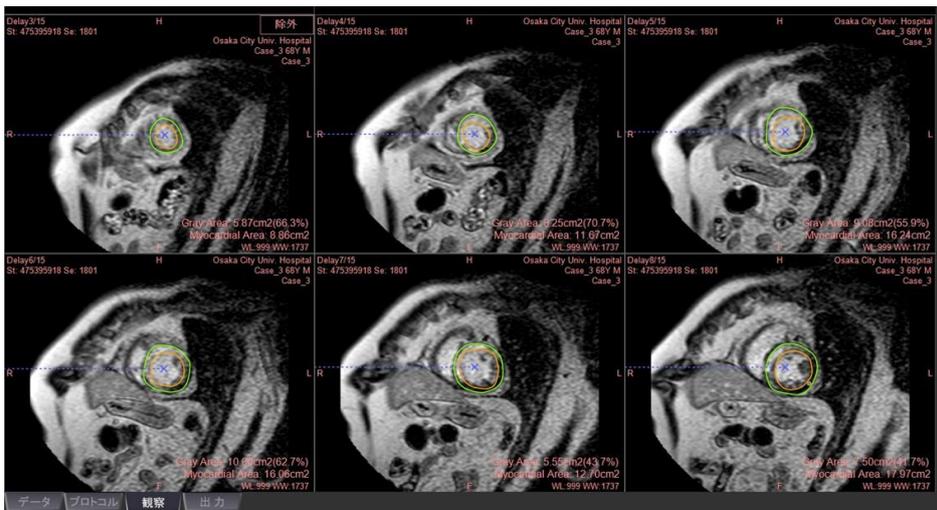
- 1) T2 に関しては、急性期 D7 において鮮明なシグナルが得られるが、撮像条件として 8mm スライスとすることにより正確な AAR が得られること
- 2) Gd 遅延造影に関しては、慢性期においては十分なシグナルが得られるが、それに加え、造影剤投与終了後 10 分後から撮像することにより、急性期においても鮮明な画像が得られること、すなわち正確な IA が得られることが確認され、本試験において MRI による心筋救済率の評価は可能と考えております。

例 1

急性期 T2 画像



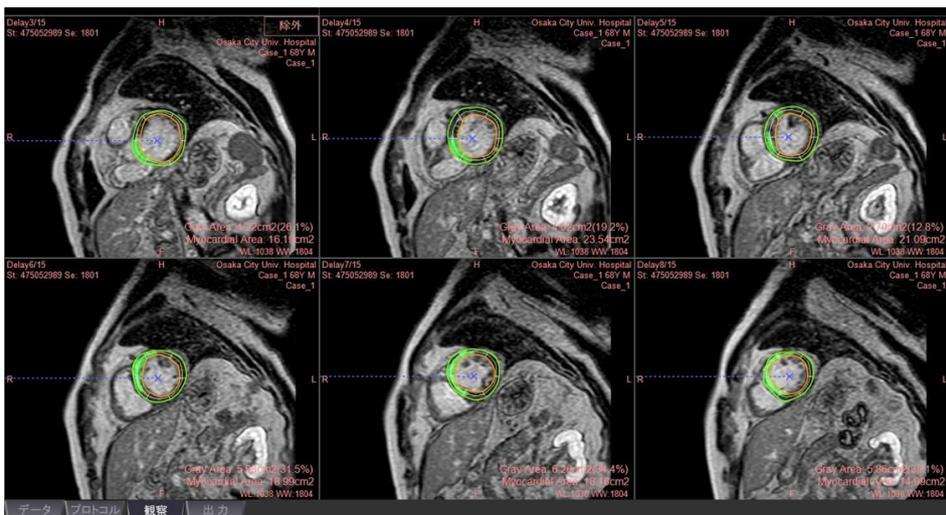
急性期 Gd 遅延造影



T2 LV:153.6 AAR:99.6 T1 LV:114.1 IA:46.8

AAR/LV:64.9 IA/LV:41.0

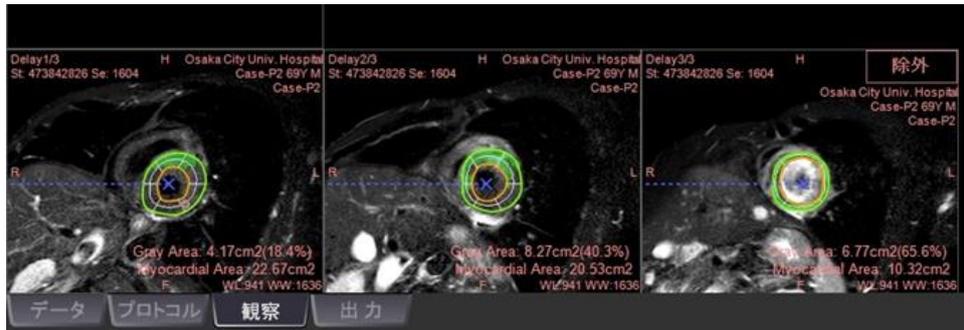
慢性期 Gd 遅延造影



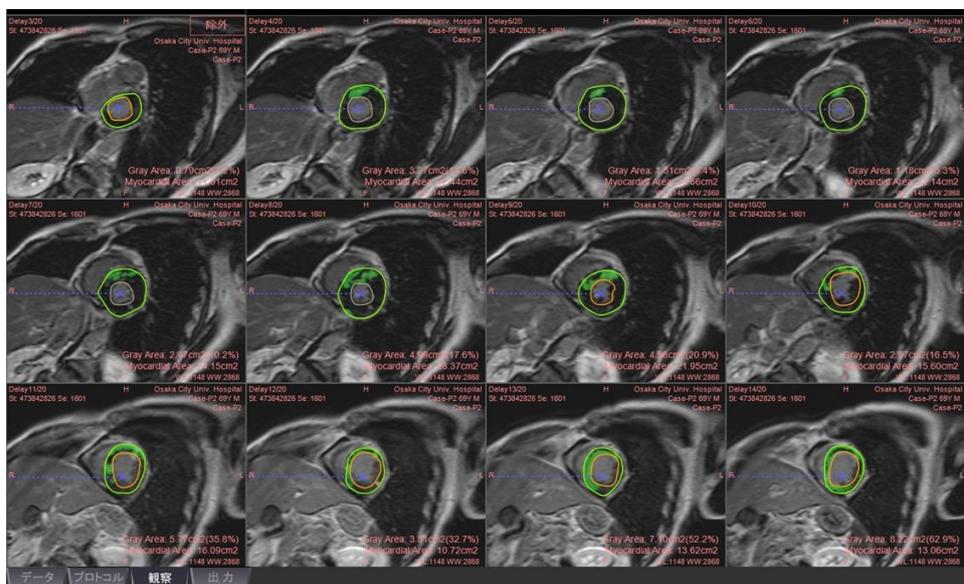
LV:122.1 IA:35.9 IA/LV:29.4

例 2

急性期 T2 画像



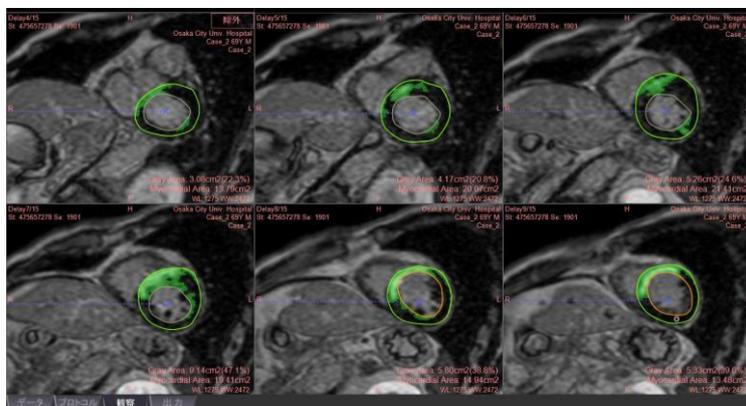
急性期 Gd 遅延造影



T2 LV:137.4 AAR:50.2 T1 LV:136.2 IA:37.3

AAR/LV:36.6 IA/LV:27.4

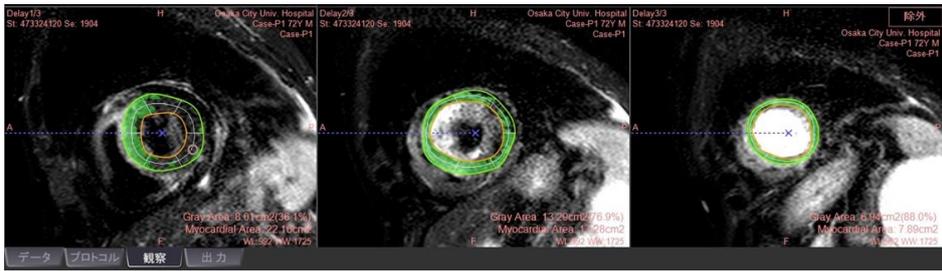
慢性期 Gd 遅延造影



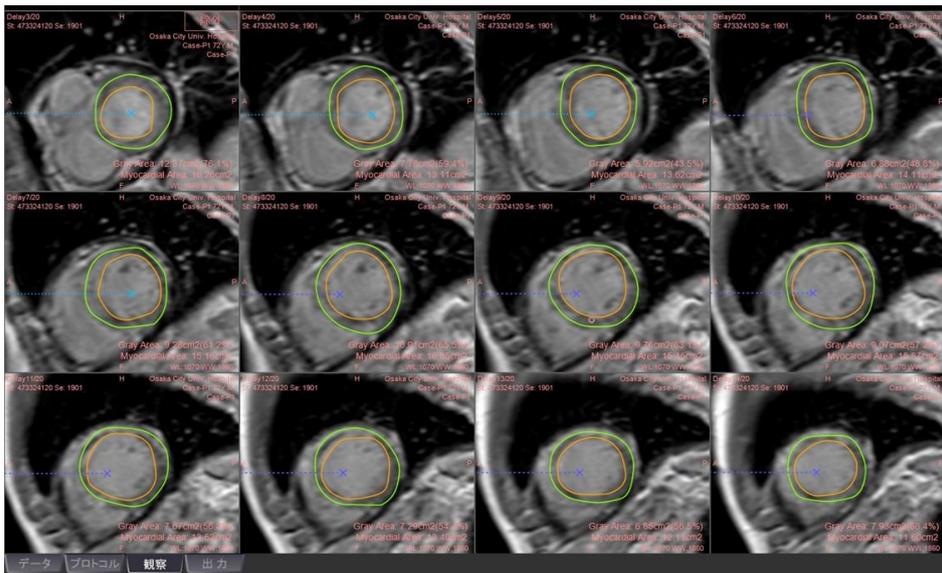
LV:109.0 IA:41.2 IA/LV:37.8

例 3

急性期 T2 画像



急性期 Gd 遅延造影

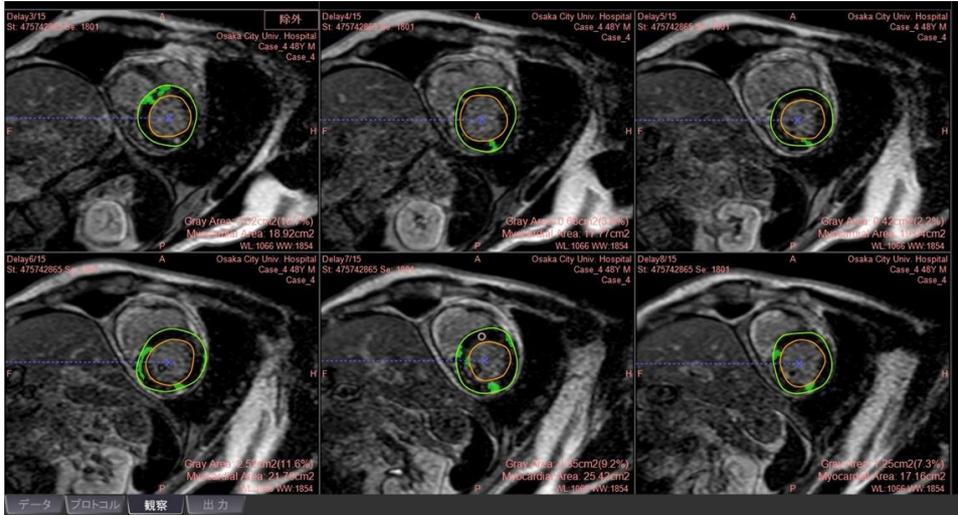


LV:118.7 AAR:69.8 LV:109 IA:68.9

AAR/LV:58.8 IA/LV:63.3

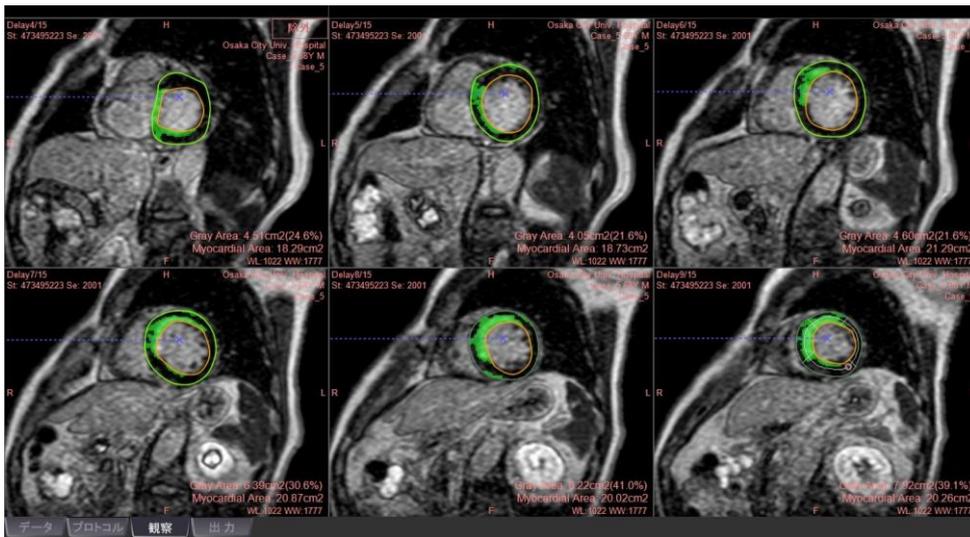
例 4

急性期 Gd 遅延造影



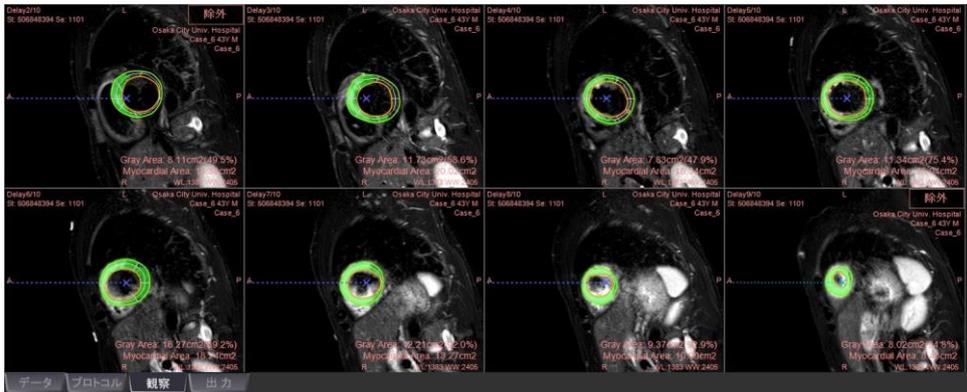
例 5

急性期 Gd 遅延造影

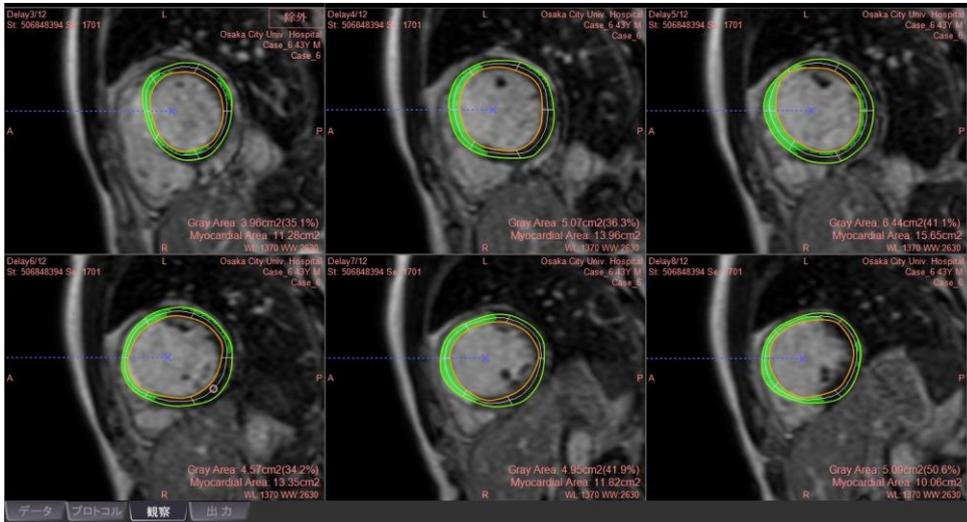


例 6

急性期 T2 画像



急性期 Gd 遅延造影



T2 LV:123.7 AAR:89.1 T1 LV 83 IA:37.0

AAR/LV:72.0 IA/LV:44.5

以上

第 43 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016 年 9 月 29 日

(画像データ一部追加：10 月 6 日)

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学教授 葭山 稔

1. 本研究では主要評価項目として、MRI による虚血領域と梗塞領域を定量的、経時的に評価する事を定めていますが、先般の審議の際に回答された事例では、経時的に評価できたものは2例しかなく、またそのうち1例は解析がうまくいっていないという現状であったようです。よって当該研究チームが実際にその経験と実現可能性を持ち合わせているかにつき、依然として懸念があります。ついてはこれまでの事例（同一症例の経時的变化についての解析も含めて）の画像と評価の実際の経験例につき、「連続 10 症例分」の経験症例を示して頂き、定量的、経時的測定につき安定した解析結果をもたらすことをご提示下さい。但しこの 10 例にあっては必ずしも当該研究による実薬投与症例でなくてもよく、急性心筋梗塞の実臨床経験で得られたものでも結構です。
2. 本研究に用いられる IL-11 製剤は、本邦で未承認であり海外から導入して使用される状況のようです。実施届出書等の記載によれば、本薬剤の本邦における臨床開発では PMDA 薬事戦略相談（事前面談のみで、対面助言に到っていない）を施行しており、また国内某製薬企業が開発を断念した旨が示されていますが、今後本邦での薬事承認取得へのロードマップにつき、知財の取扱計画や PMDA への相談のフォローアップを含め、1) 国内での当該効能取得や保険償還実現を誰がどのように担う予定なのか、また 2) 直近の進捗状況をお示し下さい。
3. 本研究にあっては平成 27 年度から AMED の研究費を獲得している旨記載がありますが、来年度末でその期間が終了する事が予測される一方で、本研究の進捗は遅延していると言わざるを得ないと思います。ついては AMED の研究費助成期間が終了した後の、本研究の資金調達計画につき、どのような方向性としているかをお示し下さい。
4. 申請書類に添付されている医薬品概要書は海外の添付文章の翻訳と思われるのですが、その中に本試験薬剤の作用として「20%以上に体液貯留が出現」等

の、心臓機能に好ましくないと思われる事象があげられていると認識します。それらに対する同意説明が充分か、あるいはそれらにより心機能による症例登録制限を設ける必要がないかにつき、再検討をお願い致します。

【回答】

1. 本臨床試験においては、「試験実施計画書 18.8 画像中央判定委員会」に記しておりますように放射線科医3名が、画像中央判定委員会となって、MRI画像を読影いたします。また、「試験実施計画書 6.1.2 盲検化」に記載いたしましたように、本試験は「被験者、主要評価項目の評価者盲検」であり、主要評価項目の評価者である画像中央判定委員会は、臨床データを知ることなくMRI画像を評価することになります。

今回、本回答に際し、画像中央評価判定委員会の放射線科医（1名）が連続10例のMRI画像の解析を行いました。（試験時には合議制をとる予定です。）これまでSTEMI後MRIを施行しました10症例に関しまして、施行順にお示しいたします。前回ご説明申し上げました段階では、症例6の急性期まで結果をお示しいたしましたが、その後、症例5、6の慢性期データ、症例7-10の急性期評価のデータを追加いたしました。測定値を下表に示します。症例1~3まで撮影方法を順次改善し、それらの結果から撮像プロトコルを完成させ、症例4以降はそのプロトコルに従って撮像を行っております。

	急性期			慢性期	
	AAR/LV (%)	IA/LV (%)	救済率 (%)	IA/LV (%)	救済率 (%)
症例 1	58.8	63.3	-7.7		
症例 2	36.6	27.4	25.1	37.8	-3.4
症例 3	64.9	41.0	36.8	29.4	54.7
症例 4	7.0	5.3	24.3		
症例 5	68.2	42.8	37.2	19.9	70.8
症例 6	51.5	32.6	36.7	29.6	42.5
症例 7	39.2	26.5	32.4	16.6	58.7
症例 8	33.5	13.4	60.0		
症例 9	58.0	35.8	38.0		
症例 10	32.1	18.0	43.9		

AAR: Area at Risk、IA: Infarct Area、LV: Left Ventricle

AAR/LV: T2 画像より測定 IA/LV: 遅延造影画像から測定

T2 画像および慢性期の遅延造影に関しましては、当初より鮮明なシグナルを得ております。従いまして、主要評価項目であります慢性期心筋救済率の測定は、信頼性が高いと考えられます。

一方、急性期の遅延造影に関しましては、当初は、症例1のように十分なシグナルが得られない症例もございましたが、造影剤投与後撮像まで10分間の時間をとることにより、梗塞部位に造影剤が移行するようになり、鮮明な画像が得られるようになりました。その結果、症例4以降、安定して副次評価項目の一つである急性期心筋救済率が得られるようになっております。

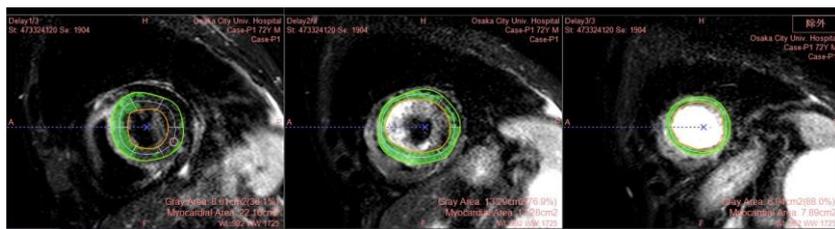
以上より、急性期、慢性期いずれにおいても、MRIによる心筋救済率の評価は可能な準備状況にあると考えております。

以下に実際の画像をお示しいたします。

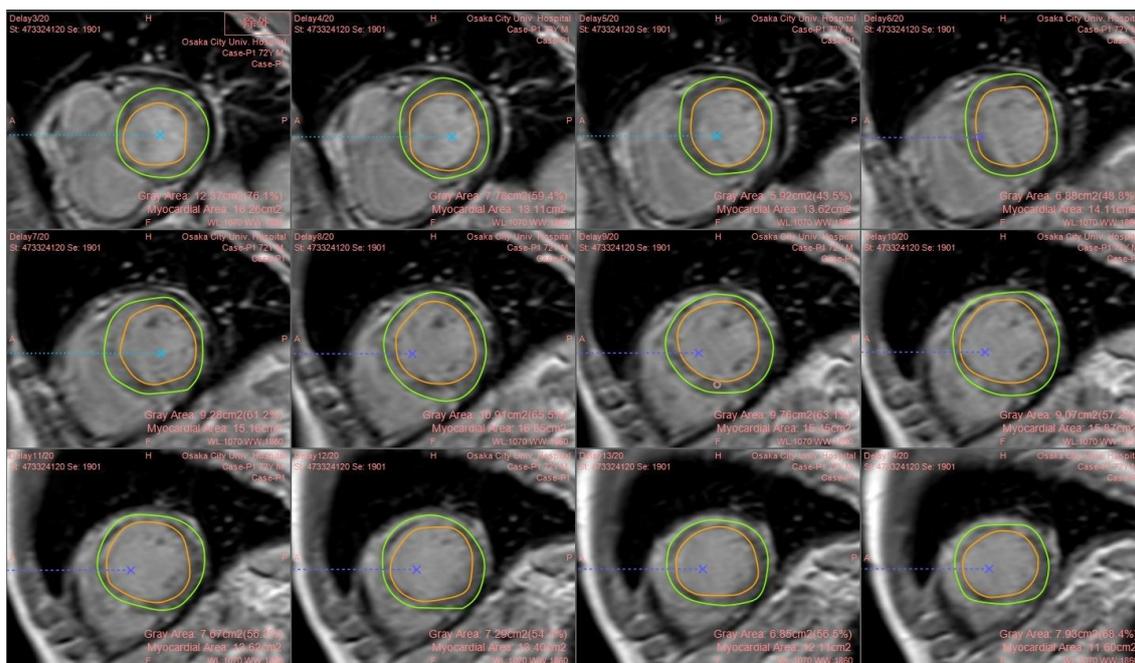
【症例1】

急性期

T2 画像



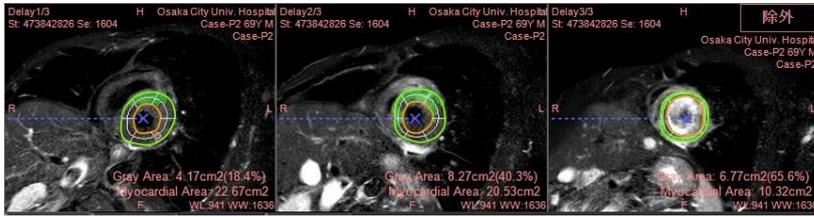
遅延造影



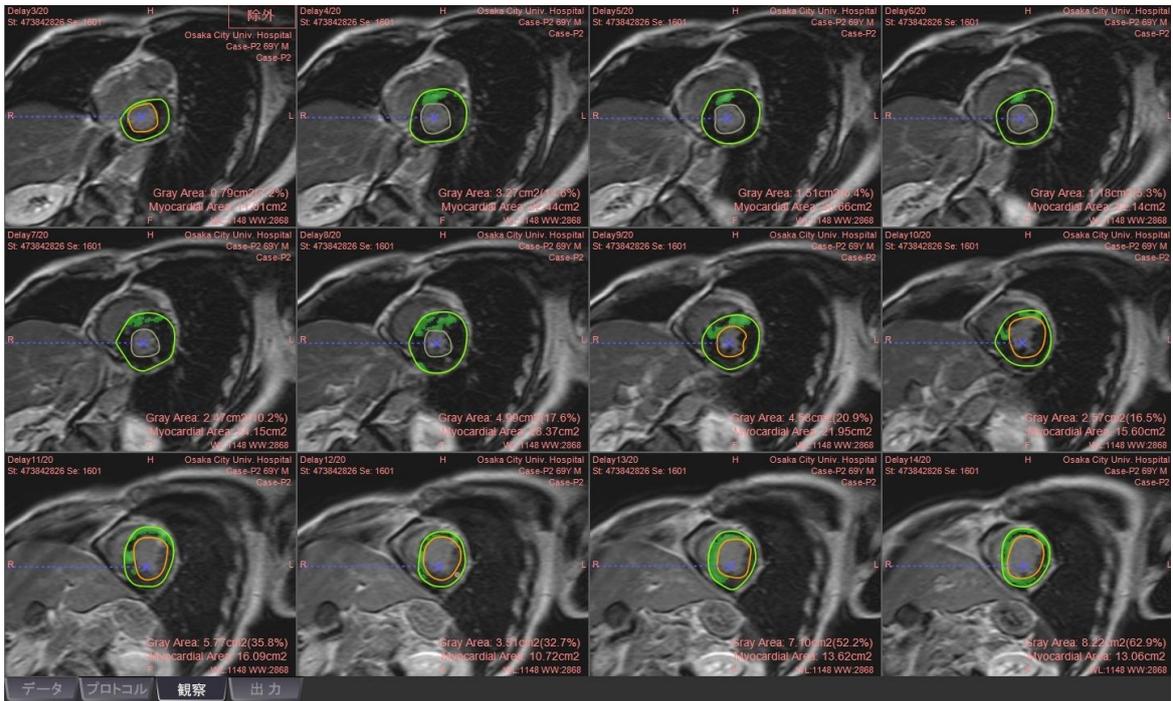
【症例 2】

急性期

T2 画像

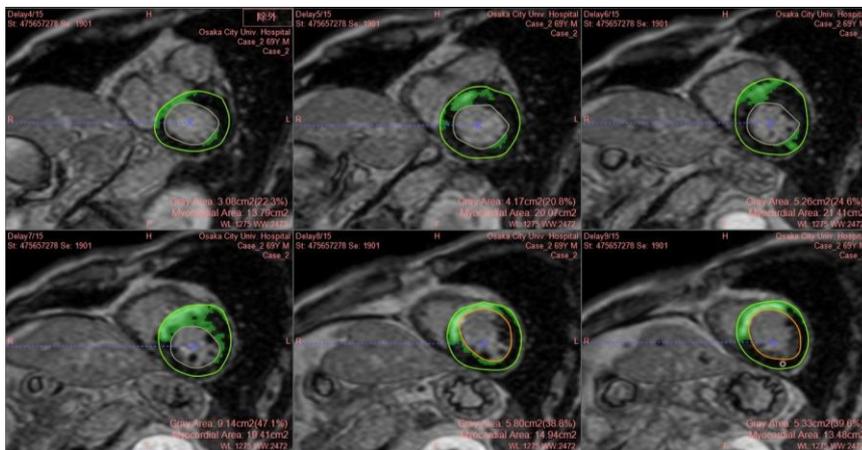


遅延造影

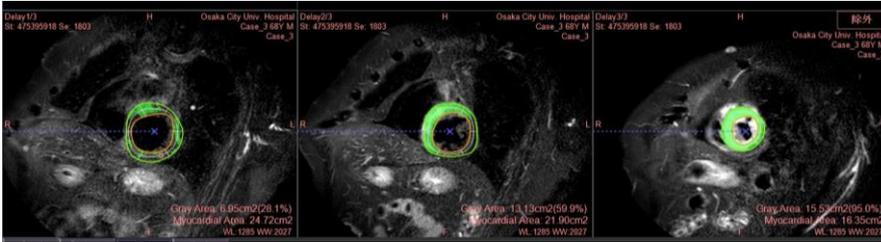


慢性期

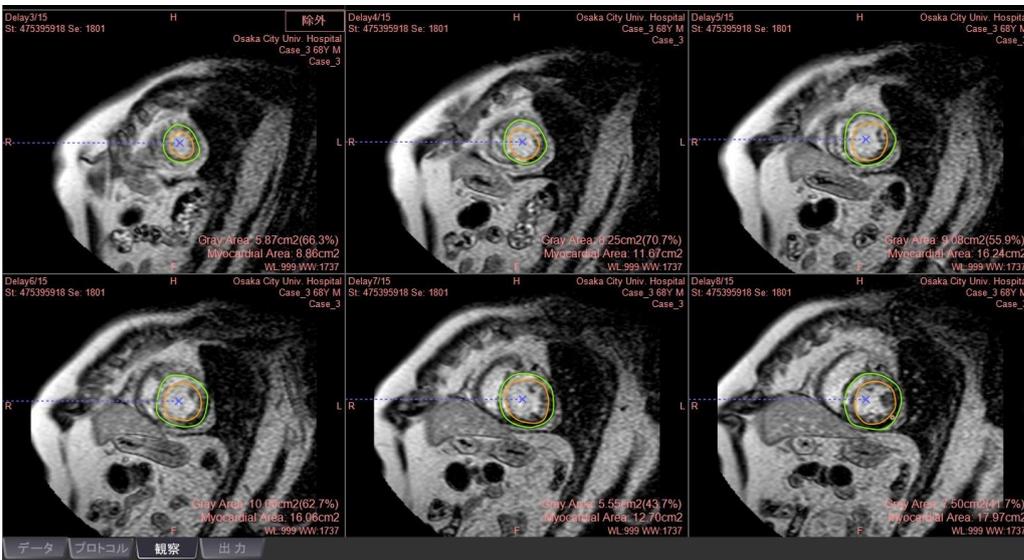
遅延造影



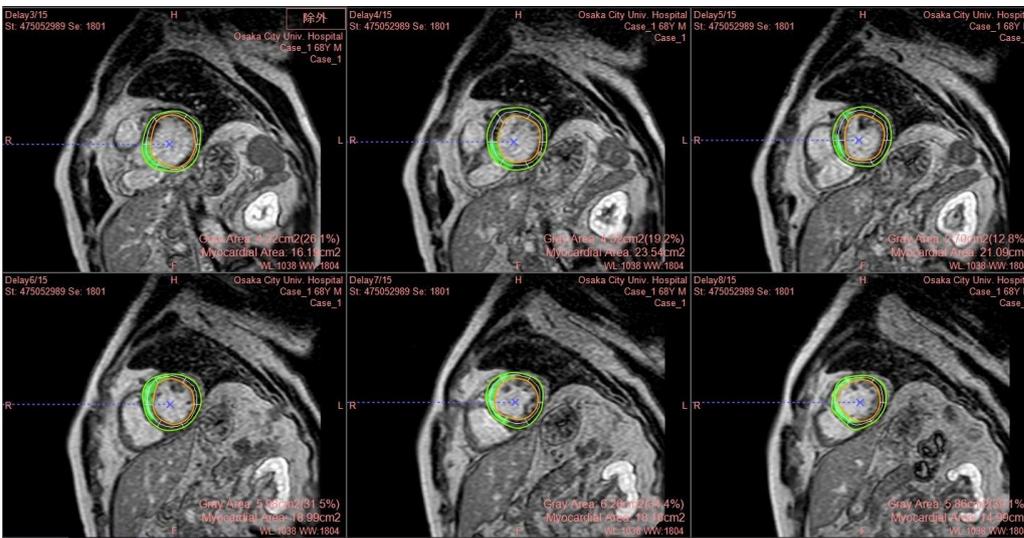
【症例 3】
急性期
T2 画像



遅延造影



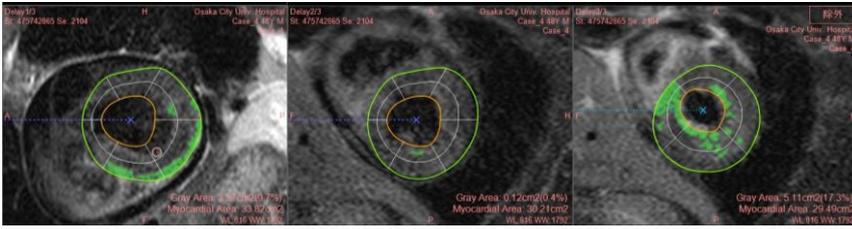
慢性期
遅延造影



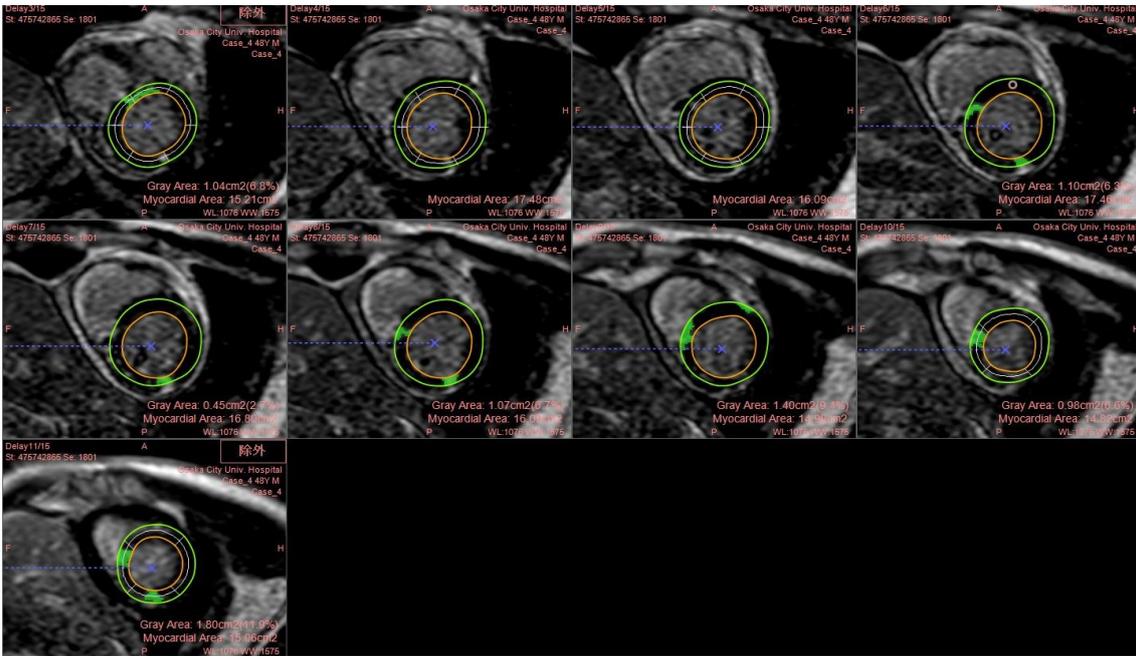
【症例 4】

急性期

T2 画像



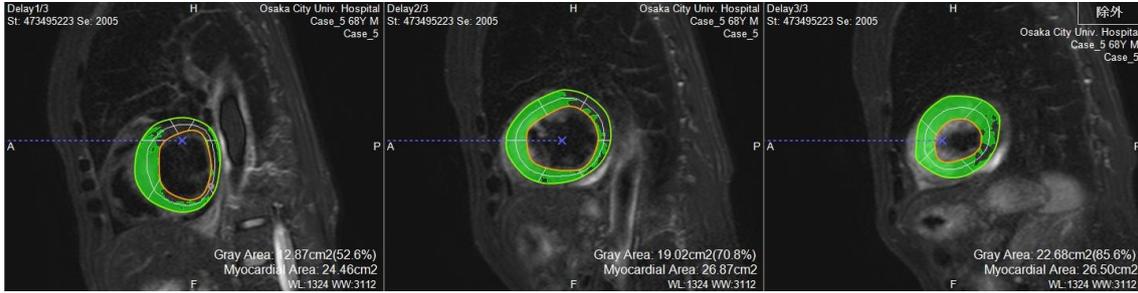
遅延造影



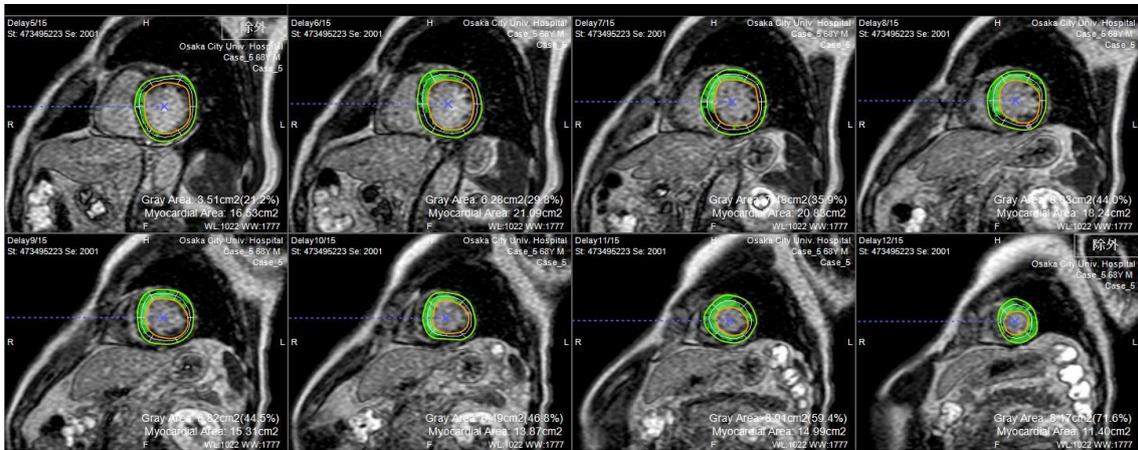
【症例 5】

急性期

T2 画像

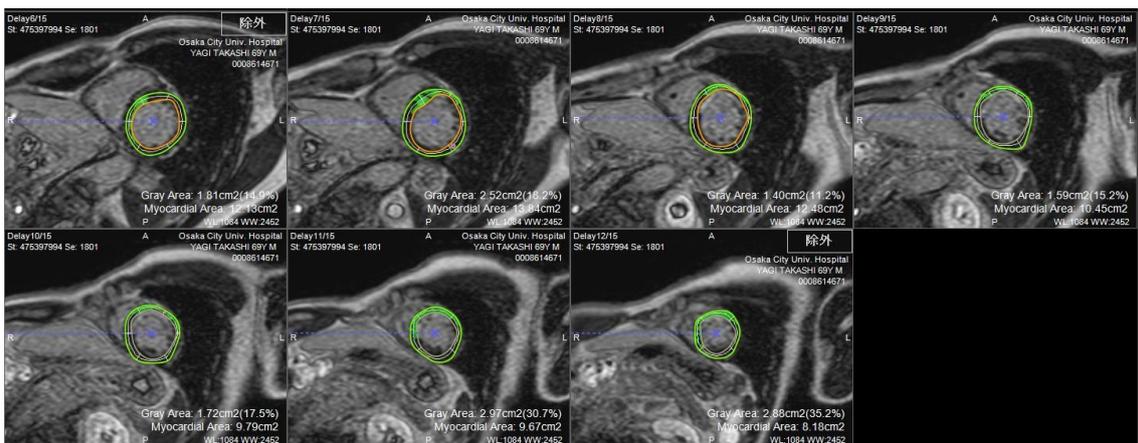


遅延造影



慢性期

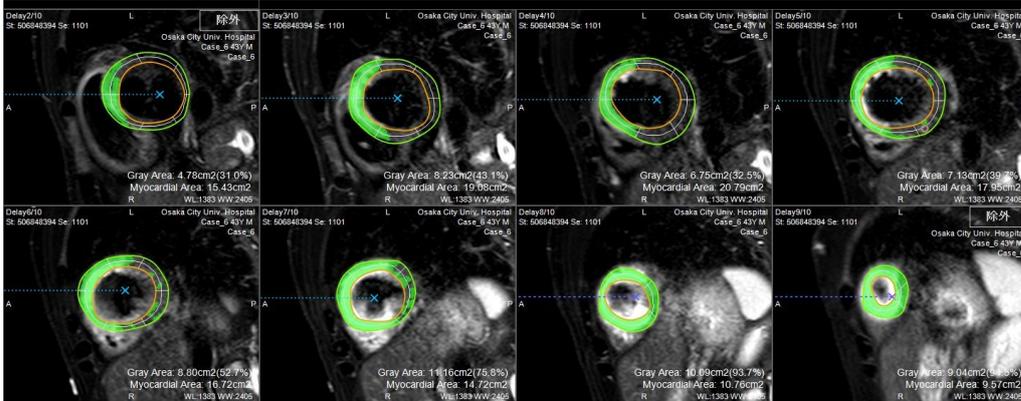
遅延造影



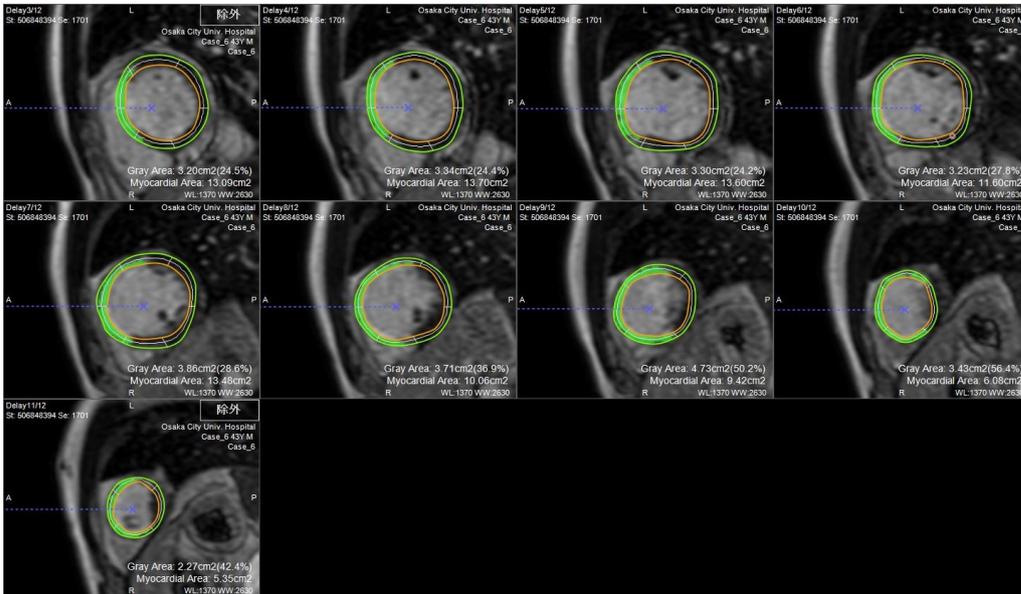
【症例 6】

急性期

T2 画像

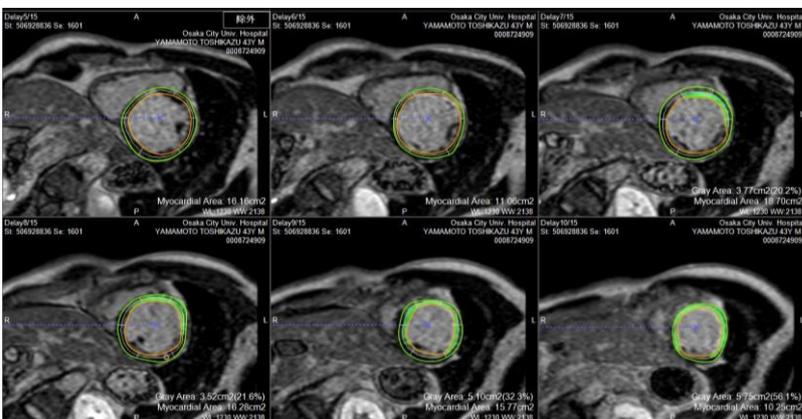


遅延造影

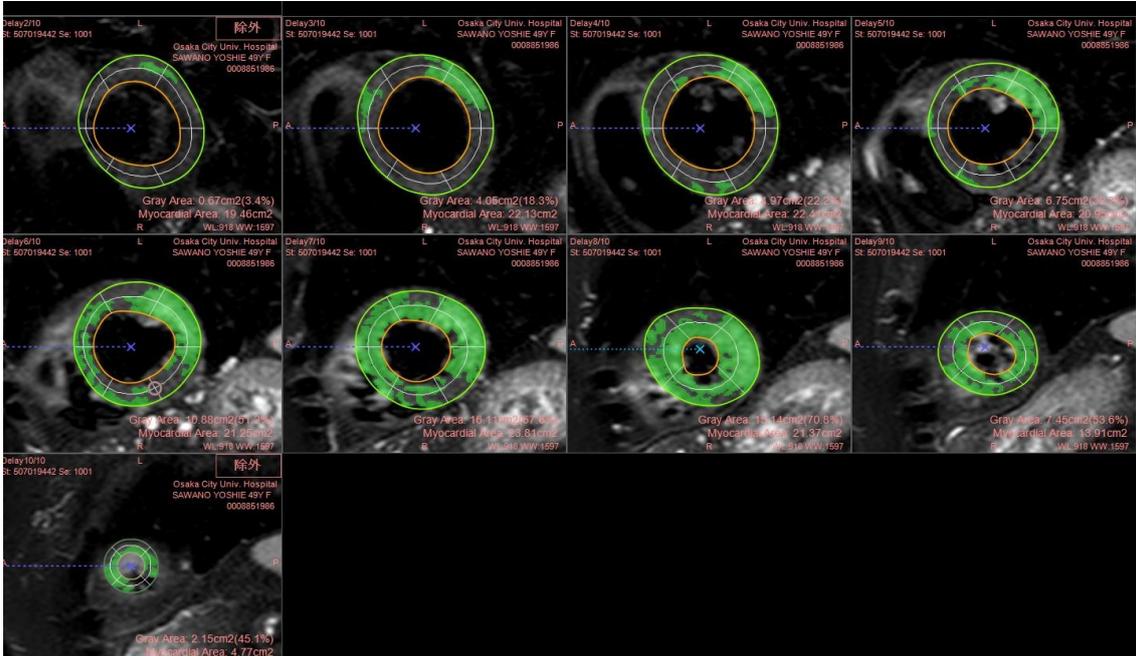


慢性期

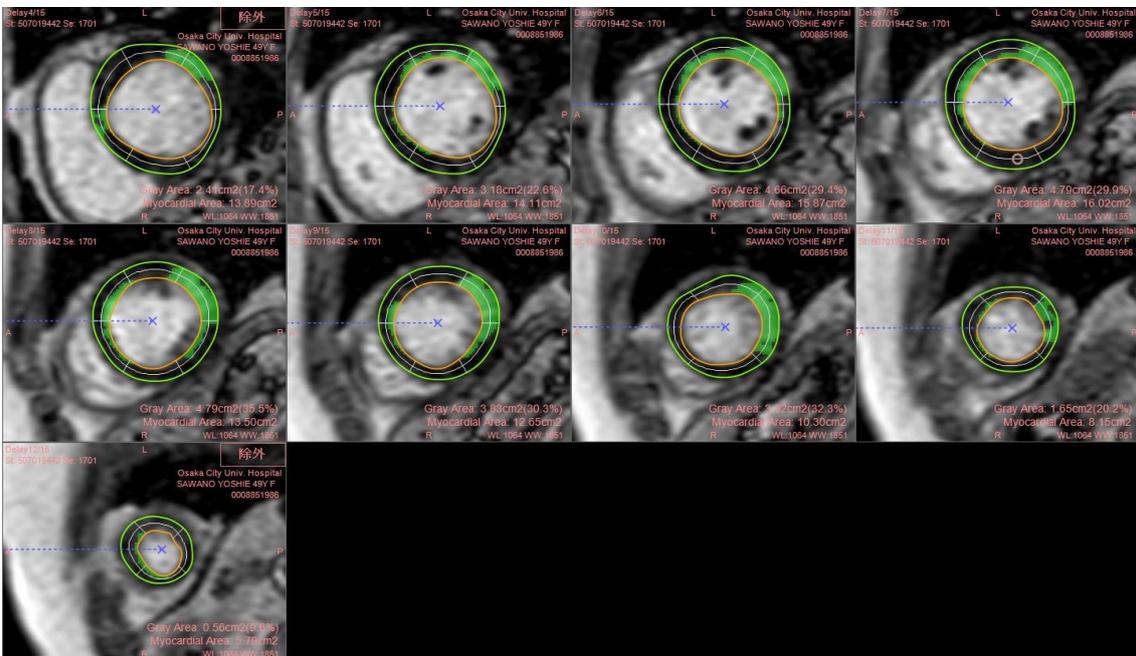
遅延造影



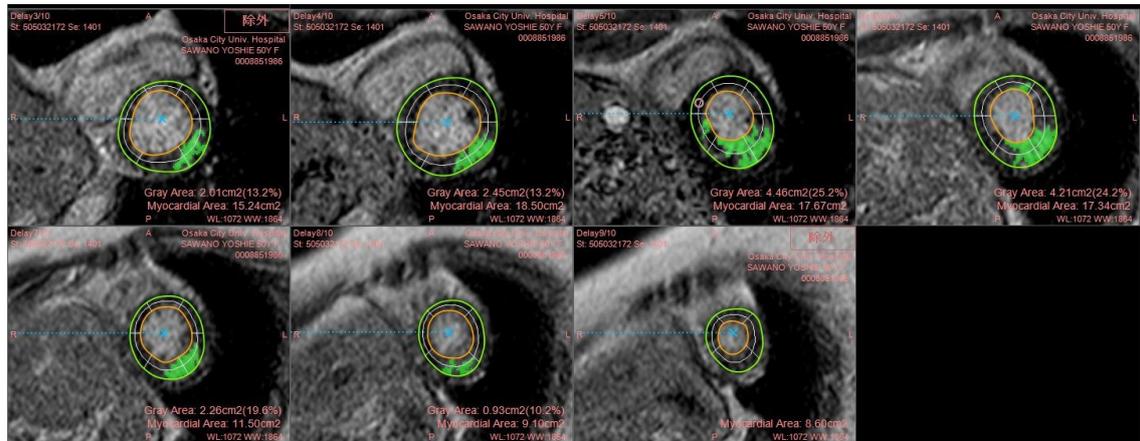
【症例 7】
急性期
T2 画像



遅延造影



慢性期 遅延造影

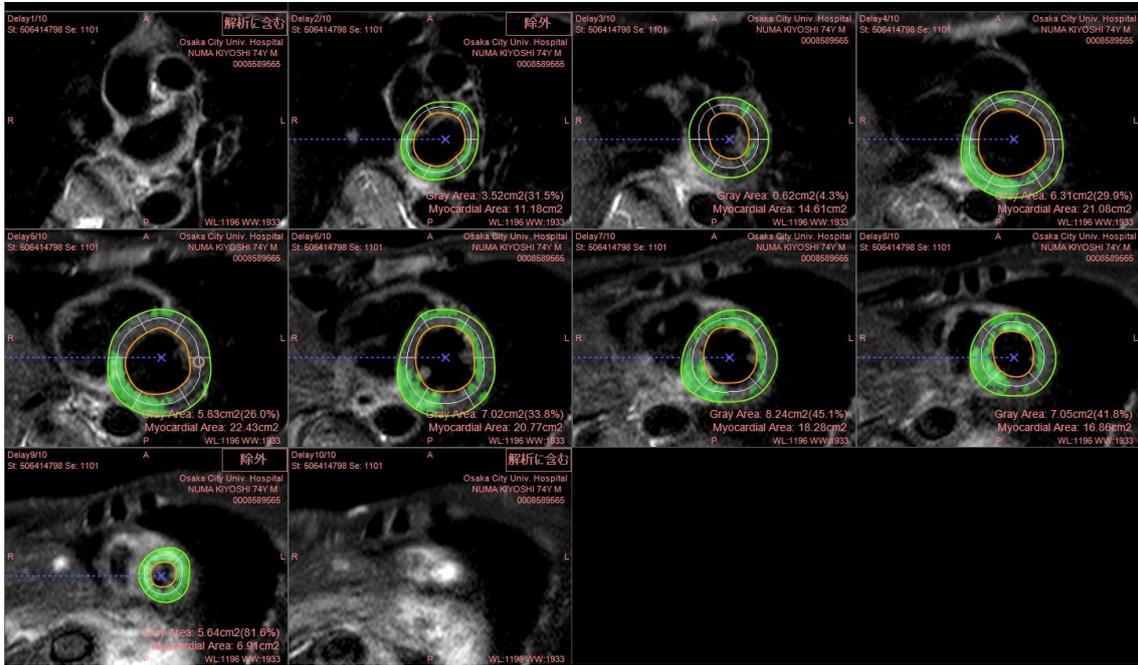


心軸が時計方向に回転しております

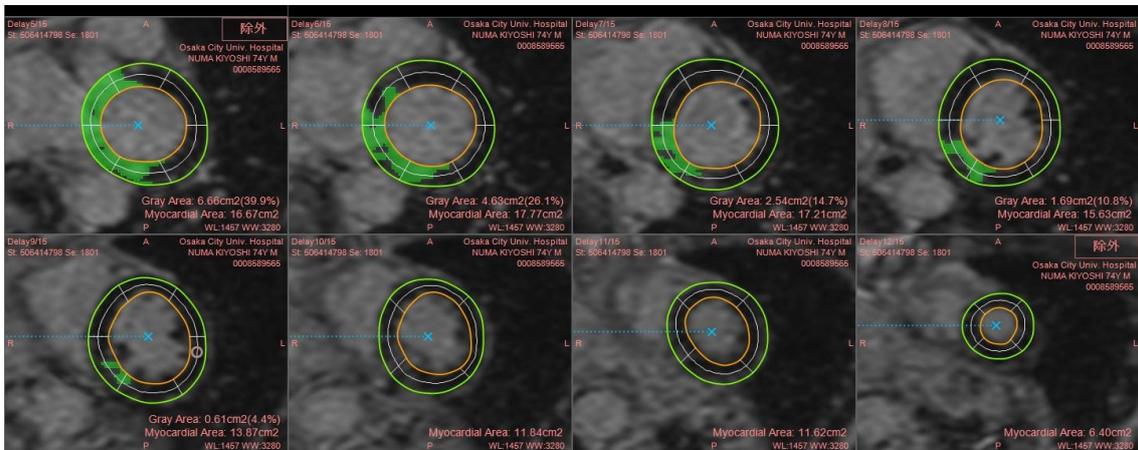
【症例 8】

急性期

T2 画像

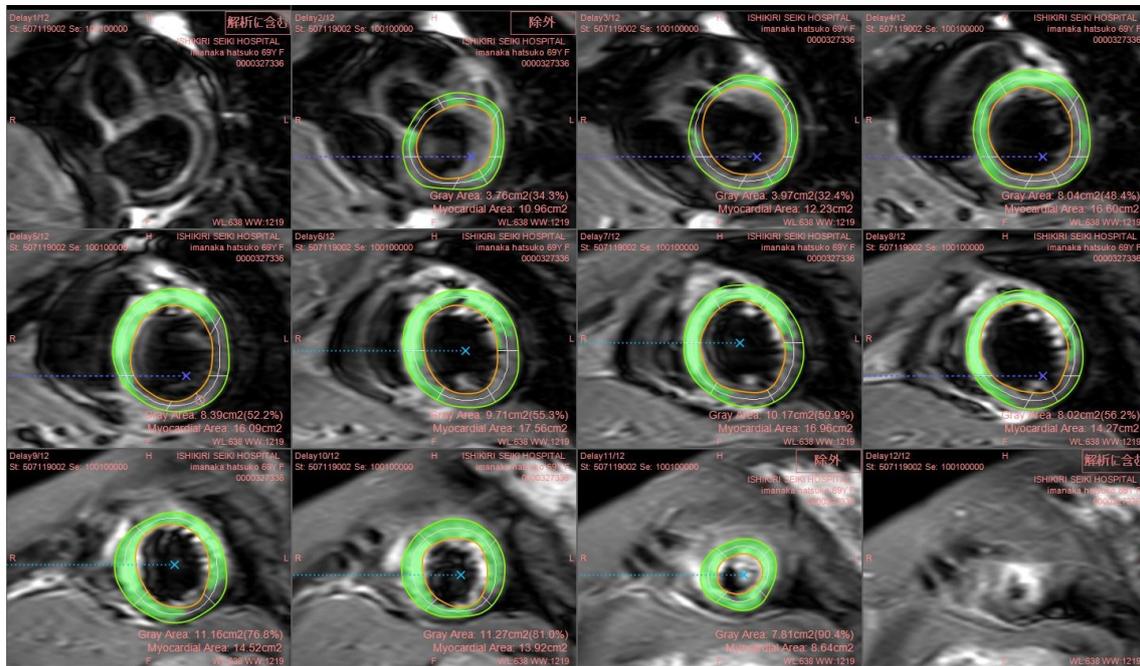


遅延造影

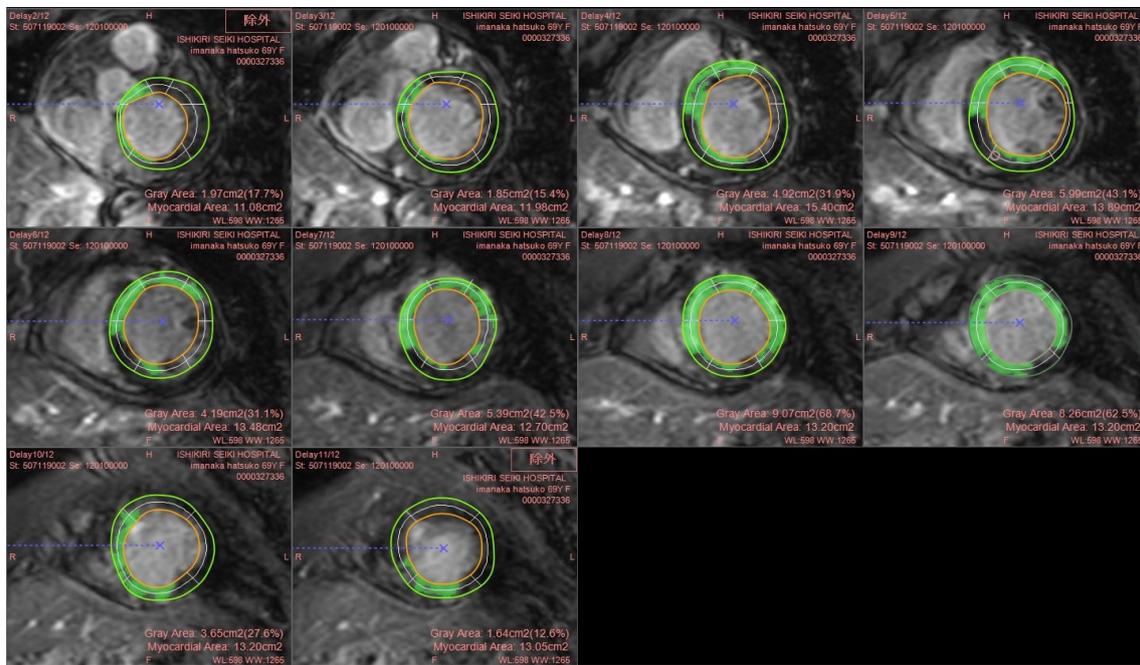


【症例 9】

急性期 T2 画像



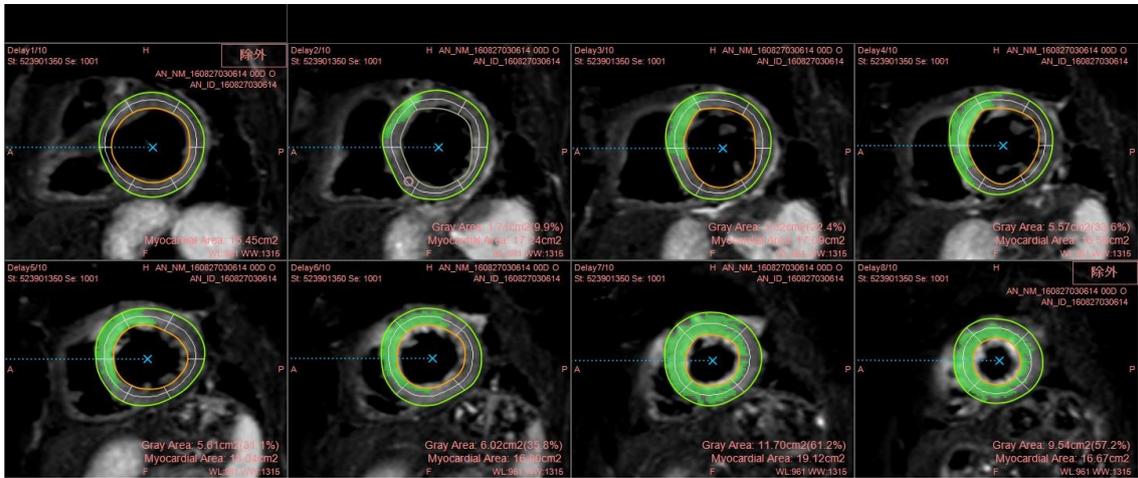
遅延造影



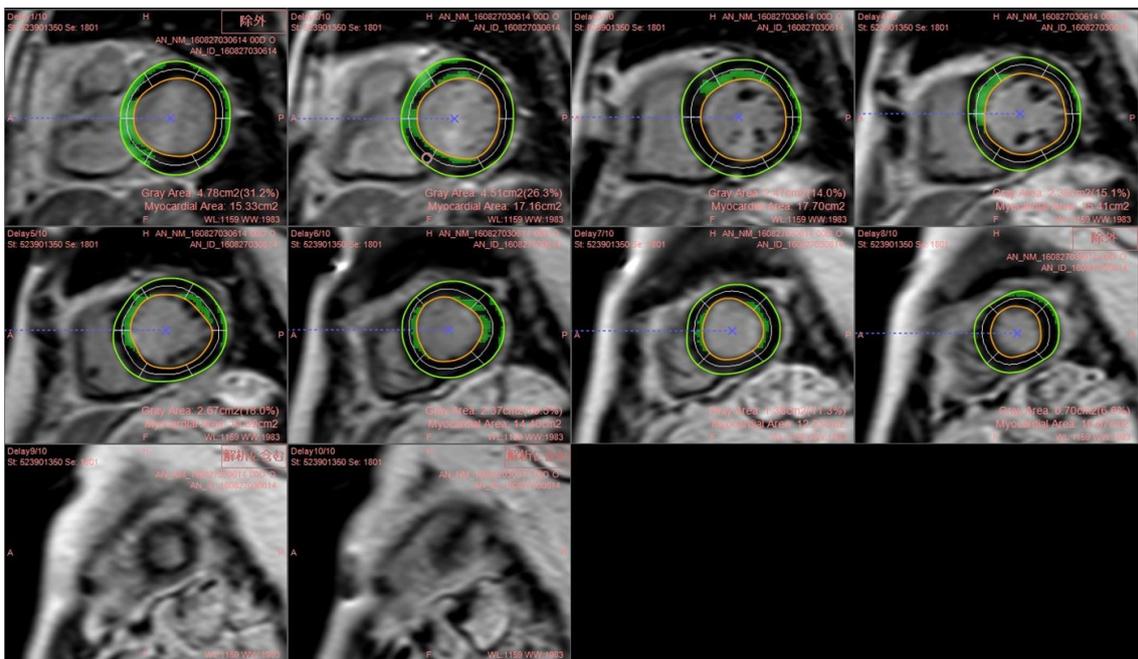
【症例 10】

急性期

T2 画像



遅延造影



2. 先進医療制度下に実施される本試験が終了後、開発企業と薬事承認申請について相談することを当該企業医薬開発部長と面談し約束しております。本試験結果が本薬剤の有用性を強く示しているにも関わらず開発企業が前向きではない場合、申請者らが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に医療上必要性の高い薬剤として申請し、厚生労働省から開発要請をしていただくことを考慮いたしております。

3. 先進医療技術審査部会で承認または条件付き承認が得られれば、AMEDの先進医療枠に応募する予定でございます。不採択であれば、別枠の資金獲得を模索する予定であります。

4. 体液の貯留に関しては、説明文書「浮腫、不整脈、発熱が予測されますが、これらの予測はいずれも連続投与を行った臨床試験に基づいており、本試験では1回のみ投与であることから、それらの発現頻度に関しては不明です。」において「浮腫」として説明を行っておりますが、正確のため、「浮腫（体液貯留）、不整脈、発熱が予測されますが、これらの予測はいずれも連続投与を行った臨床試験に基づいており、本試験では1回のみ投与であることから、それらの発現頻度に関しては不明です。」と変更いたします。

体液貯留は、薬理的にはIL-11が弱いながらも炎症作用を有するため、連続投与試験としてIL-11を連日投与することで血管内皮の透過性が上昇することによって生じたものと理解されます。急性心筋梗塞では、IL-11より強い炎症性サイトカイン（IL-6など）が大量に産生され、産生されたこれらサイトカインが浮腫、体液貯留を惹起し得ますので、試験参加の可否を、体液の貯留の有無によって判断するというよりは、原疾患の重症度に基づいて試験責任（分担）医師に判断を委ねるほうが妥当と考えます。また、当該概要書に「臨床的に明らかでない血性心不全患者、うっ血性心不全を発現しやすい患者、積極的な水分補給を受けている患者、心不全の既往歴があり代償性が良好で適切な薬物療法を受けている患者、関連疾患により体液貯留を発現する可能性がある患者または体液貯留により本人の疾患が悪化する可能性がある患者に対しては、本剤を慎重に使用すること」との記載があります。本臨床試験では、患者が来院時、試験責任（分担）医師が不要と判断する場合以外は、心臓超音波検査を行うこととなっております。上記の症状を認める患者は、必然的に心臓超音波検査の対象となりますので、試験参加のリスクが高いと判断された場合、本試験の実施計画書の除外基準-8)項に該当することより、症例登録患者から除外されると考えます。

なお、当該概要書に「体液貯留は、本剤の投与中止後数日以内に回復する」と記載されており、前述の通り、本試験における本剤の投与は単回投与であることから、本剤による体液貯留が発現する可能性は極めて低いと考えております。しかしながら、本試験においては、投与中及び投与開始後 24 時間にわたってモニター心電図検査を実施し、投与後 24、48、72 時間に血液学的・生化学的検査によって体液バランスの管理を行うことより、被験者の安全性には万全を期する計画でおります。

以上

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号 B064)評価委員 主担当 : 山口副担当 : 田代 副担当 : 山中 技術専門委員 : 磯部

先進医療の名称	急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
申請医療機関の名称	大阪市立大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、ST 上昇型急性心筋梗塞患者を対象に、インターロイキン 11 (IL-11) の再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の開発を目標として、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention、PCI) 施行前に投与する IL-11 製剤オプレルベキンのプラセボに対する心筋保護効果について用量反応関係を明らかにする探索的試験である。</p> <p>対象は初発の ST 上昇型急性心筋梗塞患者で、冠動脈造影検査にて TIMI flow grade が 0 ないし 1 であることを確認後、3 群 (プラセボ、オプレルベキン 12.5 µg/kg あるいは 25 µg/kg 群) に割り付け、PCI 前より 3 時間かけて静脈内投与を行う。</p> <p>主要評価項目は、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging、MRI) で評価した Day 84 での心筋救済率、副次評価項目は、Day 7 での心筋救済率、クレアチンキナーゼの濃度曲線下面積及び MRI で評価した梗塞サイズ、心臓超音波検査及び MRI で評価した心機能、Day 7、Day 84、Day 168 の脳性ナトリウム利尿ペプチド値、6 か月間の再狭窄の有無、心不全による再入院の有無、並びに心臓死の有無、有害事象とする。</p> <p>予定試験期間は 2 年 6 ヶ月間、予定症例数は 90 例 (各群 30 例)、プラセボ群、IL-11 製剤低用量群 (12.5 µg/kg)、高用量群 (25 µg/kg) の 3 群である。</p>

【実施体制の評価】 評価者 : 山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄 : (「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄 : (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

--

【実施体制の評価】 評価者：磯部

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 照会事項で要求した MRI 評価について 10 例の報告があった。経時的な複数回評価が全例においてなされておらず、照会事項におけるすべての要求を満たしたとはいえないが、問題とされた MRI による評価が概ね可能と考えられるので、「適」と判断した。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄： 倫理面での課題は前回の評価時においてほぼ解消しているため、前回同様「適」と判断する。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適

14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	90例（各群30例）、 プラセボ群、 IL-11製剤低用量群（12.5 µg/kg）、 高用量群（25 µg/kg）		予定試験期間	2年6ヶ月間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

(別紙 4)

第 49 回先進医療技術審査部会からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016 年 11 月 01 日

大阪市立大学医学部循環器内科学

葭山 稔

1. 申請書のうち様式第 9 号「Ⅱ. 医療機関の要件」のうち「その他」の項目に「過去に 100 例以上の急性期 PCI 治療経験を有すること。」とあるが、この要件を明確にする必要がある。「**過去 5 年**に 100 例以上の急性期 PCI 治療経験を有すること。」が妥当と考えるが如何か。

【回答】

ご指摘内容について、妥当と考えますので、ご指示通り様式第 9 号の当該項目に追記いたします。

これに伴い、様式第 8 号-2 号「4 実施体制（医療機関の体制）」の「その他」の項目にも同様に対応いたします。

ご指摘ありがとうございました。

2. 試験治療は再灌流療法（PCI）への上乗せ効果を見るものであり、PCI の技術について一定の質を担保する必要がある。試験実施計画書内に PCI を実施する診療体制について、一定の要件を設けるべきである。

【回答】

以下の文言を試験実施計画書 18. 4. 試験実施施設の項に追記し、ご指摘の診療体制について、③項に追記いたします。

<追記>

試験実施施設は、以下の要件を満たす施設とする：

- ① 過去 5 年以内に 100 例以上の急性期 PCI 治療経験を有すること
- ② ICU もしくは CCU を有し、重症管理が可能であること
- ③ 術者又は施術に立ち会う者（助手）が 100 例以上の急性期 PCI 治療経験を有し、試験責任者又は試験分担医師として本試験治療に参加可能であること

3. 申請書および計画書中に試験薬の海外における承認を受けた薬効である血小板増加について記載があるが、血小板増加は血栓のリスクであり、再灌流療法の阻害因子となりうる。試験用量における血小板増加と、これが及ぼすリスクおよび安全性について記載すること。

【回答】

これまでの国内及び海外の臨床試験において、試験薬を 50 µg/kg の用量で 14 日間連続投与を行った際に、プラセボ群と比較して有意に血小板数が増加することが報告されております。その結果に基づき、海外で承認されている用法・用量は、50 µg/kg（クレアチニン・クリアランス < 30 mL/min の患者の場合 25 µg/kg）で 10～14 日間連続投与となっております。本試験の用法・用量は、12.5 又は 25 µg/kg の単回投与であり、本試験における総投与量は、血小板数の増加効果を示す用量に達しません。事実、10、25、50 µg/kg の単回静脈投与時の国内第 1 相臨床試験の結果において、何れの用量においても血小板数の有意な変化は認められておりません。さらに、これまでに急性心筋梗塞患者 3 症例に本剤 6 µg/kg、2 症例に 25 µg/kg で単回静脈投与を行っておりますが、有意な血小板数の増加は認めておりません。

しかしながら、ご指摘の通り、血小板増加は急性心筋梗塞の予後を悪化させる可能性が危惧されるため、経時的な臨床検査結果を確認し、細心の注意を払って試験を実施いたします。

本剤は、試験用量では急性心筋梗塞患者においても血小板増加作用を示さないことを明確にするため、以下の文章を実施計画書 p. 17-2. 3. 4. -3) 安全性臨床試験結果-2 の項に下線部を追記します (p. 14-2. 3. 4. -2) 安全性臨床試験結果-1) 項には、血小板増多に関して既に記載済み)；

「2 例の症例に対して、本試験で用いる最大用量 25µg/kg を単回静脈内持続投与した。急性心筋梗塞の責任病変（責任血管）、発症から本剤投与までの時間、最大 CK 値 (CKmax)、本剤投与後の Cmax、心臓超音波検査による心機能評価を下表に示す。

いずれの症例も広範囲の前壁心筋梗塞であった。両例とも心尖部に心室内血栓を認めたため、ワルファリンを投与し、その後の消失を確認した。また、血小板数の増多は認められなかった。」

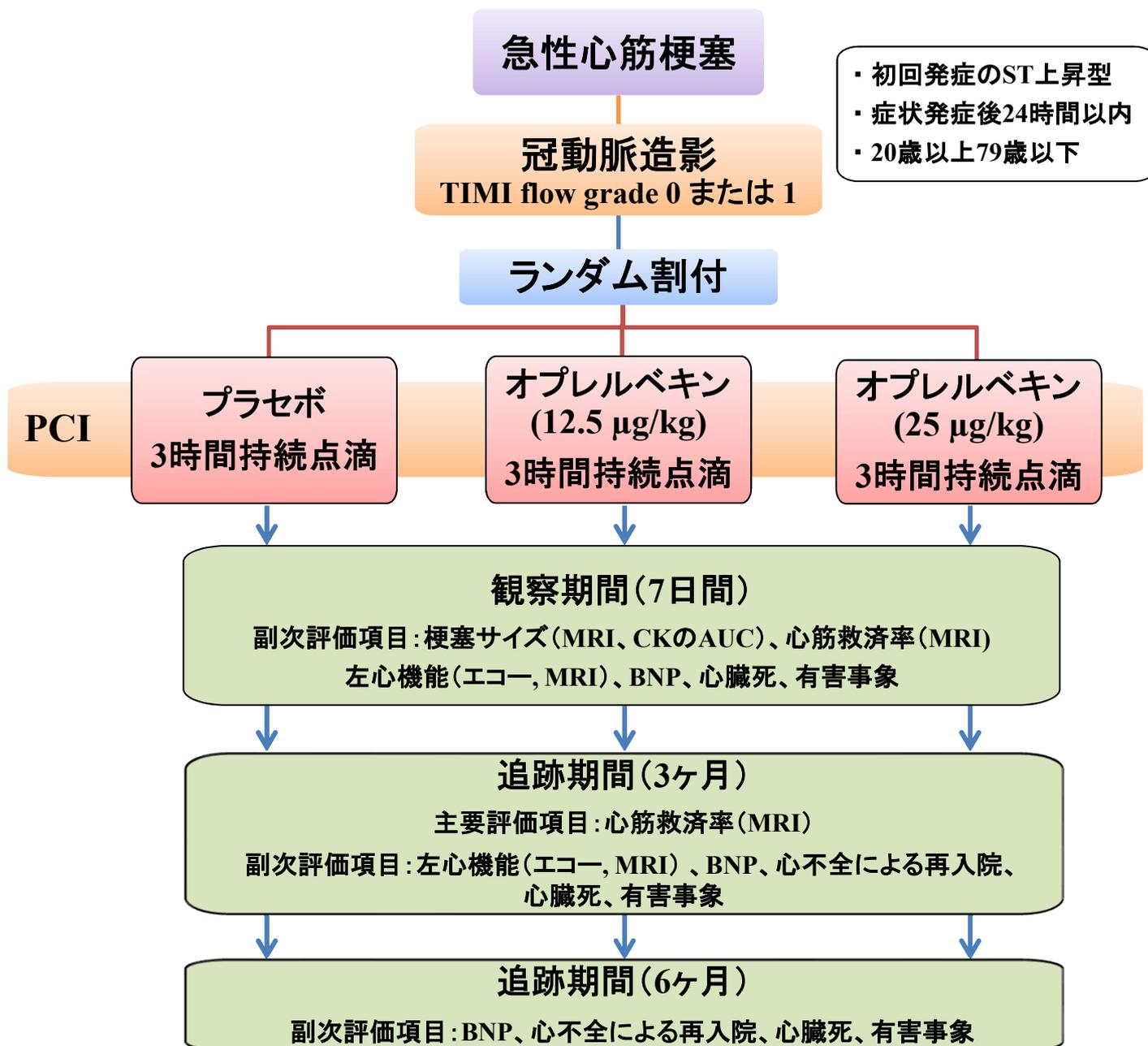
以上

急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた 心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験 試験概要

目的

再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の確立を目標とし、ST上昇型急性心筋梗塞患者を対象として、インターロイキン11 (IL-11) 製剤オプレルベキン25 µg/kg、12.5 µg/kg、0 µg/kg (プラセボ) を経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行前から投与し、プラセボに対する心筋保護効果に関する用量反応関係を明らかにすることである。

また、副次的目的は本剤の心機能の改善、心不全の予防及び安全性について、プラセボを対照として評価するとともに、薬物動態についても評価することである。



ヒトIL-11製剤の薬事承認までのロードマップ

- 使用予定の最大用量で自主臨床試験を行い安全性を確認した
- コントロールを含め、安全性が確認された最大用量までの3群並行で、用量設定試験を兼ねた探索的臨床試験を行う（先進医療B制度にて）
- 本試験の結果を用いて、Phase III試験を行う。

臨床研究（実施）

ステージ：P2 early
目的：薬剤の安全性評価試験
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：単施設、非盲験、単群試験
投与量：25 µg/kg
症例数(人)：n=2
主要評価項目：安全性
結果：有害事象なし

本臨床研究（先進医療）

ステージ：P2
目的：探索的試験、用量設定
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：多施設共同無作為化試験、被験者・主要評価項目評価者盲検試験
投与量：0, 12.5, 25 µg/kg
症例数(人)：0群:12.5群:25群=30:30:30
主要評価項目：
有効性；梗塞サイズ縮小効果

企業/医師主導治験

ステージ：P3
目的：有効性検証試験
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：多施設共同無作為化二重盲検試験
投与量：用量設定試験により算出
症例数比：実薬：プラセボ=1:1
主要評価項目：
有効性：心臓死、心不全入院の回避、梗塞サイズ縮小効果
安全性：有害事象

薬事承認申請

【別添 1】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪市立大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：ST 上昇型急性心筋梗塞（再灌流療法を施行する場合に限る）

効能・効果：心筋梗塞サイズの縮小

本試験の目的は Percutaneous coronary intervention (PCI)により再灌流治療を施行する ST 上昇型急性心筋梗塞症例において、インターロイキン 11 (interleukin-11, IL-11) 製剤オペレルベキン (oprelvekin) のプラセボに対する心筋保護効果に関する用量反応関係を明らかにすることである。

社会の高齢化と食生活の過栄養化により、心疾患の発症は増加している。中でも、冠動脈閉塞による心筋虚血を特徴とする急性心筋梗塞では、急性期に生じた心筋傷害が急性心不全の原因となるのみならず、傷害の程度に依存し、慢性期にはより高度な心機能障害、すなわち、慢性心不全に帰結する。慢性心不全に罹患すると、その日常生活動作 (activities of daily living) が低下するのみならず、入退院を繰り返す、5 年生存率は約 50 %と低い。

厚生労働省の平成 25 年人口動態統計によると、心疾患は、死因第 2 位であり (1 位：悪性新生物)、死亡総数 126.8 万人の約 16 %を占めている。その内、心不全による死亡が約 7.2 万人、急性心筋梗塞による死亡は約 4 万人である。心筋梗塞発症率は、年間 10 万人あたり 10~100 人程度と推定されており、その約 30 %が慢性心不全に移行するとされている。そのため、急性期の心筋傷害を救済することは、急性心筋梗塞の急性期予後の改善が期待されるのみならず慢性心不全への移行を予防し、国民の健康寿命を延伸し、生活の質 (quality of life、以下、「QOL」) の向上につながる。

急性心不全及び慢性心不全の発症を予防する戦略として、急性期の心筋傷害を抑制することが有効であるとされており、具体的には、虚血性心疾患の急性期治療として、カテーテル治療 (PCI) や冠動脈バイパス術による再灌流治療が行われている。このような虚血再灌流治療は、ガイドライン上も急性心筋梗塞の治療として強く推奨されるに至っているが、再灌流治療には、重大な欠点があることも知られている。すなわち、再灌流治療の心筋保護効果が、「虚血回避による心筋細胞死の進展抑制」という有益な効果と、「再灌流によって新たに生じる心筋細胞傷害 (以下、「再灌流傷害」)」という有害な効果の差し引きとなることが知られている。そのため、再灌流傷害を最小限に抑え、心筋保護効果を最大化することができれば、再灌流治療の急性期効果の向上のみならず、慢性心不全の発症予防に極めて重要な治療が期待できる。再灌流傷害を抑制するための世界的スタンダードとなる治療法は未開発であり、それ故、その開発は喫緊の課題である。

藤尾らは、これまでにインターロイキン 6 (IL-6)、IL-11、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor; LIF)、cardiotrophin-1 (CT-1) などの IL-6 関連サイトカイン (IL-6 ファミリーサイトカイン) による心筋保護作用に関する研究を行ってきた。具体的には、LIF や CT-1 が、心筋細胞において Signal Transducers and Activator of Transcription (STAT) 1/3、Extracellular Signal-regulated Kinase、Akt のシグナルを活性化すること、中でも STAT1/3 の活性化は、細胞保護関連遺伝子、血管新生因子、細胞構築関連遺伝子などを誘導し、心筋保護的に作用する

ことを報告してきた。これらのサイトカインの特徴は、それぞれに特異的な受容体（ α サブユニット）に結合し、それに引き続いて共通の受容体である glycoprotein 130（gp130）を活性化することにより、STAT シグナルを活性化する。 α サブユニットは心筋細胞に発現しており、これまでの研究結果は、IL-6 ファミリーサイトカインを用いて心筋細胞の STAT シグナルを活性化することによる心筋保護治療が可能であることを新たに期待させるものである。しかしながら、IL-6 をはじめとし IL-6 ファミリーサイトカインの殆どは、強い炎症反応を惹起してしまうことから臨床応用は難しいと判断されてきた。そのような中、IL-6 ファミリーサイトカインのひとつである IL-11 が血小板減少症治療薬オプレルベキン（oprelvekin、Neumega®）として米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）で既に臨床使用が承認されている薬剤であることから、IL-11 に着目した。

前臨床試験で、IL-11 が培養心筋細胞に直接作用し STAT3 を活性化すること、マウス虚血再灌流モデルに対して、虚血（冠動脈結紮）前に IL-11（8 μ g/kg）を投与することによって心筋傷害領域が著明に抑制されることから、IL-11 の心筋保護効果を確認した。また、冠動脈結紮によるマウス心筋梗塞モデルにおいて、IL-11 を梗塞後に投与することにより、心筋細胞の STAT3 を介して心不全発症が抑制されることを見出した。さらに、試験治療の臨床的な状況を考慮し、マウス虚血再灌流モデルにおいて、虚血後に IL-11 を静脈内投与し、再灌流を行った際の IL-11 の心筋保護効果（post-conditioning 効果）を検討したところ、STAT3 依存的に梗塞領域が縮小することを確認した。Post-conditioning 効果の用量依存性に関しては、8 μ g/kg 投与では、梗塞領域の縮小傾向が認められたものの有意差はなかったが、20 μ g/kg 投与では有意に梗塞領域が縮小した（対照群と比して 38%）。また、イヌ虚血再灌流モデルにおいても再灌流直前に IL-11 の単回静脈内投与により心筋傷害が縮小する（対照群と比して 44%）とともに、心エコー上、心機能の改善を認めたことを報告した。

以上のような背景から、本研究では、IL-11 製剤（オプレルベキン）を用いた再灌流傷害抑制による心筋保護治療の安全性・有効性試験に先立ち、その実現に向けた安全性パイロット臨床試験施行を計画した。これまでにパイロット臨床試験において、急性心筋梗塞患者に対して、6 μ g/kg を 3 例、25 μ g/kg を 2 例の投与を世界で初めて行った。急性心筋梗塞の責任血管、発症からオプレルベキン投与までの時間、CKmax 値、オプレルベキンの血中最高濃度、心臓超音波検査による心機能評価を「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の項に示す。投与した患者すべてにおいて副作用（薬物有害反応）は起こっておらず、また、心機能の増悪も認めていない。

【別添 3】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

5-1. 適格基準

1) 下記の①～③をすべて満たしている ST 上昇型急性心筋梗塞患者

- ① 初発である
- ② 来院時、12 誘導心電図上、ST 上昇している
- ③ 下記心筋マーカーのいずれかをみたく
 - イ) トロポニン T (又は I) の定性検査が陽性
 - ロ) トロポニン T (又は I) の定量検査が基準値を超える
 - ハ) CK-MB 値が基準上限値の 2 倍以上

2) CAG 上、心電図所見に一致した領域の冠動脈が TIMI flow grade 0 又は 1 を示している

3) 症状発症後来院までに 24 時間以内である

4) PCI による再灌流治療を施す

5) 同意取得時、20 歳以上 79 歳以下である

6) 試験参加に関して、被験者本人から文書による同意が得られている

適格基準設定根拠：

1) ①初発の急性心筋梗塞症例を対象としたのは、心筋梗塞既往がある場合、低心機能が懸念されることにある。

②ST 上昇型急性心筋梗塞症例を対象としたのは、非 ST 上昇型急性心筋梗塞では適切に処置がなされた場合、心筋傷害は限定的で心不全を発症する可能性が低く、したがって、本剤の臨床的有用性が期待できないためである。

③「急性心筋梗塞 (ST 上昇型) の診療に関するガイドライン Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (JCS2013)」の診断基準に基づき設定する。なお、トロポニン T (又は I) の上昇は、検査結果を待つことで再灌流療法が遅れてはならないというガイドライン上の勧告 (クラス I) に従い、本試験の対象患者を迅速に選定するため、簡易判定キットを用いて確認する。

2) TIMI flow grade が 2 以上の場合、責任冠動脈の血流が認められ、主要評価項目である心筋救済率の評価に影響を及ぼす。そのため、TIMI flow grade 0 又は 1 を対象とする。

3) 発症後 24 時間以内を適格基準に設定した根拠は、診療ガイドラインにおいて、発症後 24 時間以内で虚血徴候が持続する症例に対する PCI の有用性はクラス IIa とされていることにある。

4) 本試験は、本剤の再冠流治療時に生じる再冠流傷害を抑制するための試験であることから記載する。

5) 年齢は本剤の薬物動態に影響を与えないが、Ccr 値は年齢とともに低下するため、79 歳以下とした。

5-2. 除外基準

- 1) 登録時にショックを認める
- 2) CAG で、左冠動脈主幹部の 50%以上の狭窄病変を認める
- 3) 責任病変以外に完全閉塞病変を有する
- 4) 以下のいずれかの現病歴又は既往歴を有する
 - ①急性冠症候群
 - ②悪性疾患
 - ③血液疾患
 - ④脳梗塞
 - ⑤閉塞性動脈硬化症
 - ⑥自己免疫疾患
 - ⑦レイノー症状
 - ⑧腎炎
 - ⑨推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) が 30mL/min 未満又は人工透析を必要とする腎機能障害
 - ⑩アレルギー、アナフィラキシー (アナフィラキシー様症状含む)
 - ⑪造影剤アレルギー
- 5) 妊婦もしくは授乳婦
- 6) 他の臨床試験に参加している
- 7) MRI 検査を受けるにあたって以下の禁忌事項のいずれかに合致する
 - ①心臓ペースメーカーを植え込んでいる
 - ②脳動脈クリップ、人工関節などの金属が入っている
 - ③人工内耳・人工外耳を使用している
 - ④義眼を使用している
 - ⑤事故・けが・戦争による金属片や金属製避妊リングが入っている
 - ⑥歯などにインプラント使用している
 - ⑦刺青やアートメイクなどを施している
 - ⑧その他、何らかの金属が入っている
 - ⑨狭い場所が苦手である
 - ⑩長時間同じ姿勢でいられない
 - ⑪気管支喘息
- 8) 試験責任 (分担) 医師が不適切と判断する

除外基準の設定根拠:

- 1) ショックを認める場合、薬剤の有効性・安全性の評価を行うことができないため除外する。
- 2) 左冠動脈主幹部の 50%以上の狭窄病変については、冠動脈バイパス手術の適応となるため除外する。
- 3) 主要評価項目である虚血サイズの評価が困難になるため除外する。
- 4) 本剤の薬物動態に腎機能が影響することが海外の臨床試験で報告されている (Neumega®添付

文書) ため、腎炎及び腎機能障害のある患者は除外する。また、臨床試験及び市販後調査の結果よりアレルギー、アナフィラキシーが報告されており、海外の添付文書の警告文としても記載されているため、安全性を考慮して除外する。造影剤アレルギーの既往に関しては、MRI を用いた評価が困難なため除外する。

5) 陳旧性心筋梗塞は、発症後 1 カ月以上経過したもので、本剤の心筋救済率の評価が困難となるため除外する。

6) Neumega®添付文書の記載（妊娠中のラット及びウサギにヒト用量の 0.2~20 倍の用量で投与した際、本剤は胚傷害性を示した。また、妊婦を対象とした本剤に関する適切かつ十分に管理された比較対照試験は実施されていない。そのため、潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、本剤を妊婦に投与すること。本剤がヒトの乳汁に排泄されるかどうかは不明である）より、胎児への安全性を優先すべきなので除外する。

7) 試験薬の有効性・安全性の適正な評価が困難となるため除外する。

8) 主要評価項目である心筋救済率を評価する上で、MRI 検査は必須であるため、MRI 検査の禁忌事項に抵触する症例は除外する。MRI 対応ペースメーカーに関しても、画像に影響がありうるため除外する。

【別添4】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

・有効性の評価項目(主要評価項目)

Day 84（許容範囲：± 2 週間）での MRI による心筋救済率

算出方法： 心筋救済率 = $(1 - IA/AAR) \times 100$ (%)

AAR：リスク領域 (area at risk) を指し、Day 7 に MRI 検査によって得られた T2 像による hyperintense lesion を虚血領域 (ischemic area) とし、虚血領域を同じ画像によって得られた左室領域 (LV) との比と定義する。

$$AAR = \text{ischemic area} / LV$$

IA：梗塞領域 (infarct area) を指し、Day84 に MRI 検査で gadolinium により遅延造影される領域 (injured area) と同じ画像より得られた左室領域 (LV) との比と定義する。

$$IA = \text{injured area} / LV$$

・有効性及び安全性の評価項目(副次評価項目)

1) Day7 での MRI による心筋救済率

Day7 の IA 値を用いて、主要評価項目と同様に算出する。

2) 梗塞サイズ

梗塞サイズは、MRI 及び心筋逸脱酵素の二つの指標から評価する。

①MRI：Day 7（投与後 6 日目、許容範囲：Day5～Day8）及び Day84（許容範囲：± 2 週間）における変化率

変化率の算出方法

$$[\text{Day84 の梗塞サイズ(g)} - \text{Day7 の梗塞サイズ(g)}] / [\text{Day7 の梗塞サイズ(g)}]$$

②心筋逸脱酵素：CK のピーク値及び AUC（Day0 から Day4（許容範囲：±8 時間）

3) 左心機能

左心機能は、心臓超音波検査と MRI の二つのモダリティで評価する。

①心臓超音波検査：Day7（許容範囲：± 1 日）、Day86（許容範囲：±2 週間）における心臓超音波検査による評価（LVEF、LVEDV、LVESV）

②MRI 検査：Day7（許容範囲：Day5～Day8）、Day84（許容範囲：±2 週間）における MRI による評価（LVEF、LVEDV、LVESV）

4) BNP 値

Day7（± 1 日）、Day84（± 2 週間）、Day168（± 4 週間）に BNP 測定を実施し、心不全への移行状況を確認する。

5) 心不全による再入院の有無

試験治療開始から追跡期間終了後までの 6 ヶ月間、追跡調査を実施し、心不全による再入

院状況を確認する。

なお、心不全による再入院とは、外来での対応ではコントロールできない心不全を指し、判断の妥当性は効果安全性評価委員会で検討する。

6) 心臓死の有無

試験治療開始から追跡期間終了後までの6ヶ月間、追跡調査を実施し、心臓死の有無を確認する。

【別添5】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認後2年6ヶ月間

予定症例数：90例（各群30例）

プラセボ群、IL-11 製剤低用量群（12.5 µg/kg）、高用量群（25 µg/kg）の3群とする。

既の実績のある症例数：5例（6 µg/kg/3時間：3例、25 µg/kg/3時間：2例）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	急性心筋梗塞	(白) 2012年10月27日 (至) 2012年11月13日	軽快	有害事象なし 左室駆出率：入院Day4 38%、 慢性期 43%、 Max CPK：8270 IU/L
年齢 72 歳 性別 男・女				
整理番号2	急性心筋梗塞	(白) 2012年12月12日 (至) 2012年12月29日	軽快	有害事象なし 左室駆出率：入院Day4 53%、 慢性期 51%、 Max CPK：1635 IU/L
年齢 75 歳 性別 男・女				
整理番号3	急性心筋梗塞	(白) 2013年7月30日 (至) 2013年8月22日	軽快	有害事象なし 左室駆出率：入院Day4 35%、 慢性期 36%、 Max CPK：482 IU/L
年齢 43 歳 性別 男・女				
整理番号4	急性心筋梗塞	(白) 2015年2月24日 (至) 2015年3月21日	軽快	有害事象なし 左室駆出率：入院Day4 39%、 慢性期 34%、 Max CPK：9340 IU/L
年齢 72 歳 性別 男・女				
整理番号5	急性心筋梗塞	(白) 2015年4月3日 (至) 2015年4月13日	軽快	有害事象なし 左室駆出率：入院Day4 36%、 慢性期 31%、 Max CPK：8380 IU/L
年齢 69 歳 性別 男・女				

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(白) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(白) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

Glucagon-like peptide 1 受容体アナログであるエクセナチドの心筋保護効果を検討したプラセボ対照ランダム化比較試験（エクセナチド試験）では、エクセナチドが心筋救済率を統計的に有意に改善することが示されたが、心機能においてはそうではなかった。この結果から、心機能の改善ひいては心不全の発症予防を達成するには、本試験の本剤による心筋救済率は、エクセナチドによるものよりも大きなものがある必要であると考えられる。エクセナチド試験では、3カ月後の心筋救済率の平均（標準偏差）が、エクセナチド群（n=54）及びプラセボ群（n=51）で、それぞれ0.71（0.13）及び0.62（0.16）であった。これは梗塞領域を24%縮小することに相当する。一方、マウスとイヌを用いた動物実験では、本剤は、プラセボに対して梗塞領域をそれぞれ38%と44%の縮小を与えている。動物実験を通じて得られたこれらの梗塞領域の縮小効果もまた、心機能の改善及び心不全の発症予防につながるだけの臨床的に意味のあるものであるかは定かではなく、また、動物実験によるこれらの結果を本試験へ外挿することには限界があるものの、本試験では、本剤を高用量（25 μg/kg）で投与したとき、プラセボに対して少なくとも38%縮小することを期待し、これを臨床的に意味のある効果であると仮定することとした。これは、プラセボ群の心筋救済率の平均を0.62としたとき、高用量群の心筋救済率の平均が0.76となることに相当する。

これらの値に基づいて、プラセボ群及び高用量群のDay84での心筋救済率の母平均をそれぞれ0.62及び0.76、母標準偏差を共通の0.16と仮定する。有意水準0.05のFisherの最小有意差（least significant difference、LSD）手順における総括的な分散分析に基づくF検定において、その最低値を与える（低用量12.5 μg/kg）群の心筋救済率の母平均を0.69（ $= (0.62+0.76)/2$ ）と仮定するときの検出力が0.8以上になるのに少なくとも必要な被験者数は、1:1:1の被験者の分配で各群27例である。約10%の脱落を仮定して、目標登録症例数は各群30例（計90例）とした。

統計解析に関しては、以下のすべての評価項目について、記述統計量及び必要に応じて統計的グラフィクスを用いて要約を行う。有効性に関する評価項目については、最大の解析対象集団を対象とした解析を主要な解析、実施計画書に適合した対象集団を対象とした解析を感度解析の位置づけとする。また、安全性に関する評価項目については、安全性解析対象集団を対象とした解析を行う。検定はすべて両側とし、そこでの有意水準は0.05とする。

1) Day84での心筋救済率（主要評価項目）、Day7での心筋救済率

FisherのLSD手順を用いて多重性を制御した群間比較（分散分析を行い、そこでの総括的なF検

定で統計的有意性を示せば、t 検定に基づく対比較)を行う。

2) 梗塞サイズ、左心機能、BNP 値

梗塞サイズ (CK による評価)、左心機能、BNP 値の経時推移に関しては、群、時点の主効果及びそれらの交互作用効果を考慮する線形混合効果モデルを用いて群間比較を行う。また、各時点で Fisher の LSD 手順を用いて多重性を制御した群間比較を探索的に行う。複数の時点での群間比較に対する多重性の補正は行わない。梗塞サイズ (MRI による評価) に関しては、Fisher の LSD 手順を用いて多重性を制御した群間比較を行う。

3) 心不全による再入院の有無、心臓死の有無

Fisher の正確検定を用いて解析を行う。試験治療群の対比較に関する多重性の補正には Holm の方法を用いる。

4) 観察期間 (Day8 まで) 及び追跡期間 (Day9~Day168) の有害事象

各期間における有害事象の種類別の発現例数を算出するとともに発現割合を投与群ごとに推定する。重篤度別、重症度別、因果関係別に同様の解析を行う。

統計解析に関する詳細は、臨床試験実施計画書「12. 統計的事項」に記載している。

【別添6】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6-1. 説明と同意

試験への参加同意に関しては、CAG 及び PCI 施行に関する同意取得時に、説明文書を用いて本試験内容を口頭で説明し、本人から同意文書を用いて同意を取得する。試験責任者又は試験分担医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。参加同意取得に用いる説明文書、同意文書は、本試験を施行する医療機関の倫理委員会の承認を得る。承認後改訂の必要が生じた場合は、倫理審査委員会の承認を再度得る。

同意文書は2部作成し、1部は患者本人に手渡し、1部（原本）は、カルテ又は試験実施施設で定められた保管場所に本試験終了後5年間又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年間のいずれか遅い日まで保存する。同意撤回に関しては、随時可能とする。

6-2. 試験参加の手続き

試験実施施設の試験責任者は、所属する試験実施施設の倫理審査委員会での承認及び試験実施施設の長の許可後、大阪市立大学医学部附属病院 医薬品・食品効能評価センター（以下、iOPTIMAL データセンター）に倫理審査委員会からの「承諾書」（FAX）を提出し、「WEB 登録割付けシステム利用申請書」を用いて、試験実施施設及び試験参加医師としての登録手続きを行う。登録完了後、iOPTIMAL データセンターから被験者登録システム利用のための登録施設 ID とパスワードが記載された「ログイン ID/パスワード発行連絡票」を受け取る。

6-3. 被験者登録及び投与群決定

被験者登録は、試験薬調製を担う者（試験薬調製担当者）が行う。

手順は以下のとおりである：

試験責任者又は試験分担医師が本試験に関する参加同意取得後、試験薬調製担当者が Web 登録画面に必要な情報を入力する。

試験薬調製担当者は、被験者登録完了前から試験薬の準備を行う。試験薬調製担当者は毎回、プラセボ群、本剤 12.5 µg/kg 群及び 25 µg/kg 群の3種類を調製しておく。CAG の検査結果 (TIMI flow grade 1 又は 0) を入力し、被験者登録を完了させ、Web 登録画面上に表示される登録確認通知の登録番号と割付け結果に基づき、調製済みの点滴ボトル（生食 100 mL+ 割付け試験薬）を試験薬投与担当医師に渡す（試験薬調製担当者が投与担当医師と同一の場合は、試験薬調製担当者が投与を行う）。

試験薬投与担当医師が、調製された試験薬の点滴投与を開始したことを確認するとともに、PCI 施術者は試験薬の持続点滴と並行して PCI を行う。

6-4. 治療計画

6-4-1 プロトコール治療

本試験はST上昇型（貫壁性）急性心筋梗塞患者を対象にオプレルベキン(oprelvekin, Neumega®)を単回静脈投与した際の安全性・有効性を評価する。本試験には、PCIによる再灌流治療を施行するST上昇型急性心筋梗塞患者に対して、プラセボ、本剤12.5 µg/kg又は25 µg/kgのいずれかを試験薬とし、PCI施行前より3時間かけて単回静脈内持続投与を行う。急性心筋梗塞に対しては、原則として「急性心筋梗塞(ST上昇型)の診療に関するガイドライン Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (JCS2013)」に沿った治療を行う。試験薬をPCIに先だって投与開始する理由は、前臨床試験のデータより、IL-11の心筋保護作用は早期に投与する方が顕著であり、臨床応用時の投与方法に合致した安全性・有効性試験として本研究を位置付けていることにある。

入院時において、参加同意を文書により取得し、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者を各用量群に割付け後、体重から算出された用量のオプレルベキンを単回静脈投与する。

各群では以下の用量で試験薬を投与する；

- プラセボ群：オプレルベキン(oprelvekin, Neumega®)を含まない生理食塩水
- 低用量群：12.5 µg/kgのオプレルベキン(oprelvekin, Neumega®)を含む生理食塩水
- 高用量群：25 µg/kgのオプレルベキン(oprelvekin, Neumega®)を含む生理食塩水

用量の計算、使用する医療器具、及び調製についての詳細な説明は、別途作成するマニュアルに示す。投与の際には、マニュアルで指定された医療器具を使用する。

使用する医療器具は、実施医療機関で準備する。

【別添7】「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法 ST 上昇型急性心筋梗塞（再灌流治療を施行する場合に限る）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （循環器（内）科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本循環器学会認定循環器専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	急性心筋梗塞の再灌流治療に精通し、術者もしくは助手として100例以上の急性期 PCI 治療経験を有すること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （循環器（内）科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：3名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床医用工学士、薬剤師、看護師、放射線技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （200 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （10 対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （投与後7日間、循環器内科医が毎日当直）・不要 （試験計画書において、観察期間を投与後7日間としている。）
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 2ヶ月に1回以上に加え、要時開催されている。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	急性心筋梗塞の再灌流治療に精通し、過去5年に100例以上の急性期PCI治療経験を有すること。ICUもしくはCCUを有し重症管理が可能であること。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。