

平成 23 年 1 月 7 日

「心筋梗塞の急性期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」に対する照会事項(田島構成員・別紙参照)に対する回答書

修正点に関しまして、赤字にて記載しております。

1, 全体的に内容が簡略に過ぎて一般人には理解しにくく、説明不足である。より丁寧な説明を心掛けて書き直す必要がある。

第一に、本臨床試験の趣旨を、プロトコル記載の内容を盛り込む形でより詳しく説明する。例えば、急性心筋梗塞の治療として行われる経カテーテル的インターベンション治療(ステント使用)の成功例においても、梗塞による心筋壊死のため梗塞後の心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が増加していること、この症例の5年生存率が低い上にQOLが低下することから、梗塞後心不全に対する対策が急務であること、梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するためその縮小が重要課題であるところ、再灌流時に引き起こる障害を最小限に抑えることがそれに貢献すると期待されるが、治療法が未だ確立されていないこと、その治療法として今回のエリスロポエチン投与が期待されること etc. の説明を加える。

第二に、「急性期」「慢性期」と言っても患者には分からず、「エポエチンベータ」と「エリスロポエチン」を説明抜きに混用しては理解の妨げになるなど、一般人の視点に立たない説明を改める。

第三に、本臨床試験の目的を、単に「心臓の機能に改善効果があるかどうかを調べること」と簡略化せず、どのような改善効果の有無の調査かを具体的に記載する。

第四に、対象者について。20歳以上80歳までの急性心筋梗塞のステント治療を受けた者、と選定基準の一部のみを限定して特定している理由が不明であり、除外基準をも含めて出来るだけ詳しく条件を説明すべきである。

回答1: 第2項の『この試験について』の冒頭に以下の説明を追加しました。

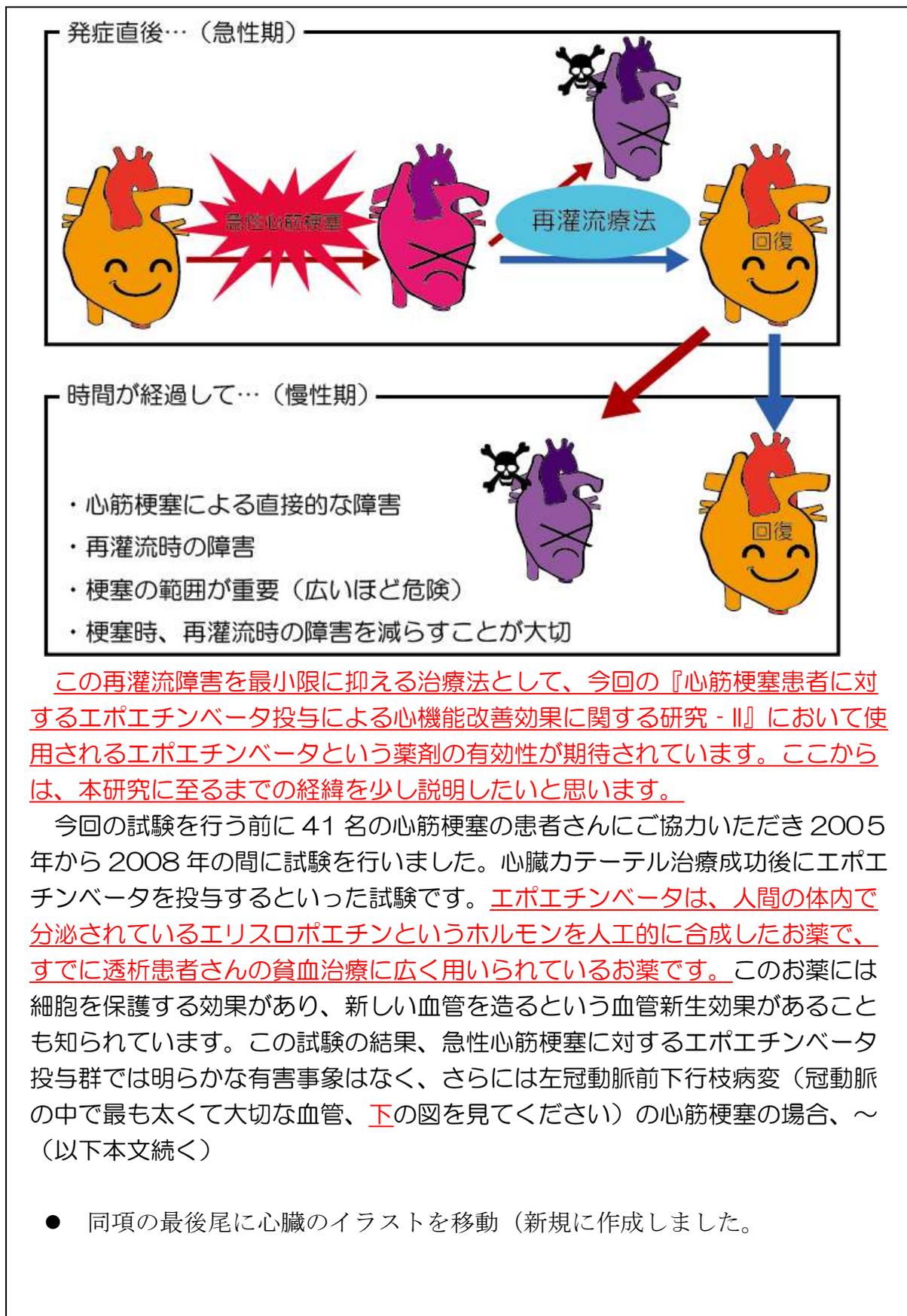
(尚、1. この試験についての項に必要記載事項の『<sup>④</sup>⑮当該研究試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由』を盛り込んでおります。

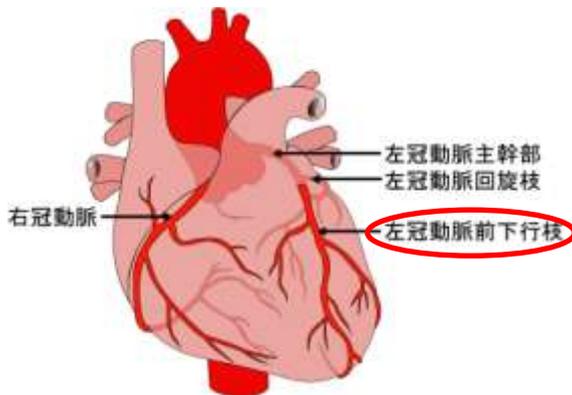
### 1. この試験について<sup>④</sup><sup>⑮</sup>

まず、心筋梗塞についてご説明します。

心臓を動かすために酸素と栄養を送っている重要な冠動脈に血栓(血の塊)

が詰まることで、血液が行かなくなり心臓の心筋細胞が死んでしまう病気を心筋梗塞と言います。そして、発症してから 1 ヶ月以内を心筋梗塞の「急性期」、1 ヶ月後以降を「慢性期」と呼んでいます。心筋梗塞は、心臓の病気のなかでも最も重い病気の一つですが、その重症度は心筋細胞がどれくらい死んでしまうのかによって決まります。つまり、死んでしまった心筋細胞の範囲（梗塞範囲といいます）が広ければ広いほど、急性期に患者さん自身が死に至る可能性が高くなりますし、幸いにして急性期に死亡を免れても慢性期に心臓の働きが悪くなって心不全（梗塞後心不全といいます）となり、大きな後遺症が残ったり亡くなったりする可能性が高くなります。そして梗塞後心不全で苦しむ患者さんは、最近とても増加しています。現在は心筋細胞を救うための治療として、皆さんがすでに受けられた心臓カテーテルを用いた再灌流療法をおこなっています。この治療法はとても有効ですが、問題点として、治療によって冠動脈に血液が再び流れ始めたときに（再灌流といいます）、心筋細胞が障害を受け死んでしまう再灌流障害が起こってしまうということがあります。カテーテルによる再灌流療法に加えて再灌流障害を抑える治療をおこなうことができれば、梗塞範囲をより少なくし慢性期に心不全で苦しむ患者さんをもっと減らせることが期待されますが、再灌流障害を抑える治療法は現在のところ確立されていません。





- また、試験の目的について、簡略化しているとの指摘がありました。以下の説明を追記して説明させて頂きました。

### 3. 試験の目的<sup>⑤</sup>

これまでにお話しましたとおり、心筋梗塞の慢性期に梗塞後心不全で苦しむ患者さんの数は年々増加しています。そのような患者さんを減らすためには、再灌流障害を抑えて慢性期の心臓の働きを少しでも良くする治療法を開発することがとても大切です。そしてこれまでの私たちの研究の結果から、エポエチンベータが有効であることが期待されます。

この研究はそのエポエチンベータを投与して、心筋梗塞が発症して 6 カ月後の心臓の機能に改善効果があるかどうかを調べることを目的としています。この臨床試験ではあなたと同じような病状の患者さん 200 人に参加いただく予定です。この臨床試験は 2011 年 4 月から 2013 年 3 月末まで行われる予定です。

- 対象者に対する詳細な記載が必要とのご指摘についても、下記のように修正いたしました。(「4. どのようなことを行うか」の 1) 参加いただける患者さんの項)

「試験に参加いただく患者さんは、20 歳以上 80 歳までの急性心筋梗塞の治療を受けステント（金属製の小さな網目状の管）治療を受けられた患者さんが対象となりますが、急性心筋梗塞の全ての患者さんが適応となるわけではなく、細かい選定基準があります。詳細を以下に記します。

選択基準：

1. 初めて心筋梗塞をおこされた患者さん

2. 発症から 12 時間以内に心臓カテーテルによる再灌流治療に成功した患者さん
3. 以下の 4 つの条件を同時に満たしていること：
  1. 今回詰まった血管が左前下行枝の 1 枝であること
  2. ステントを使用していること
  3. 今回詰まった血管以外の 2 本の血管には治療の必要な狭窄がないこと
  4. 心電図が、急性心筋梗塞の診断基準を満たしていること
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：

1. 再灌流治療が成功しなかった患者さん
2. 入院した時にすでに心不全を合併している患者さん
3. 腎臓および肝臓の働きの、基準以上（Cre $\geq$ 2 又は T-Bil $\geq$ 3）に悪い患者さん
4. カテーテル治療後の血圧が 140/90 mmHg 以上の患者
5. カテーテル治療後の血液の濃さが、基準以上（Hct 値が 54%以上）の患者さん
6. カテーテル治療後の心電図検査において心房細動が認められる患者さん
7. 悪性高血圧症と診断されたことのある患者さん
8. これまでにエリスロポエチン製剤の治療を受けた患者さん
9. 3 ヶ月以内に輸血を受けた患者さん
10. 現在及び過去 5 年間に悪性腫瘍の診断を受けた患者さん
11. 非常に重い感染症にかかっている患者さん
12. 血小板の働きを抑えるお薬（アスピリンおよびチエノピリジン系薬剤）を服用できない患者さん
13. 妊娠中、授乳中または、妊娠の可能性のある女性
14. その他、研究責任者又は研究分担者が本試験への参加を不適当と判断した患者さん

2, 第 6 項の「他の治療法」に関する説明が誤っている。本臨床試験を選択しない場合のこれに代わる治療法を説明すべきである。

回答 2：他の治療法ですが、現状としましては再灌流を行って終了となります。今回の治療は再灌流に更にエポエチンベータを投与することで心筋保護を期待しております。その為、「現在、本治療に代わる他の治療法はありませんが、

今回の試験に参加いただけなくなったとしても、心筋梗塞に対する通常の治療に制限を受けたり、変更されたりすることはございません。また、あなたから本試験を止めたいとの申し出があった場合には、その理由がどのようなものであっても試験を中止し、心筋梗塞に対する通常の治療を行います。

と変更致しました。

3, 第 8 項の「費用について」に、薬剤が製造会社である中外製薬株式会社から無償提供されるため患者負担にならないことを記載する。

回答 3 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加し修正しました。

「本試験で使用する薬剤は、製造会社である中外製薬株式会社より無償提供されるため、患者さんにご負担頂く必要はありません。また、試験期間中の検査や治療にかかる～」

4, 第 10 項の「個人情報の保護」には、公表される場合の取扱いのみならず、研究機関内での一般的保護の点についても触れる。

回答 4 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加致しました。

「あなたがこの試験に参加している間、データが収集されます。収集されたすべてのデータは、あなたの身元を秘密にしておくためにコード化されます。試験担当医師が、患者さん個人とコードを結び付ける情報を持っています。この研究で得られた結果は、～～その場合もプライバシーは守られます。試験への参加を取りやめた後は、あなたの情報を収集することはありません。ただし、すでに収集されたあなた個人のデータは使用させて頂くことがありますので、ご了解下さい。

5, 第 14 項の「資金源および関連組織との関わり」には、利益相反について実施医療機関に報告が行われている旨記載するのみでなく、利益相反の内容を具体的に記載する。

回答 5 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加致しました。

「～～大阪大学あるいは新潟大学の「臨床研究に係る利益相反」に関する審議を受け承認されています。

本試験に携わる全研究者は費用を公正に使った研究を行い、本臨床研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。

6, 第 17 項には参加施設数を記載する。

回答 6 : ご指摘のごとく記載致しました。

「この試験は全国の約 40 施設が参加予定です。」

7, 説明文書に記載を要する 20 項目のうち 15 項目めの記載箇所が明示されていないが、脱落しているということか。

回答 7 : 回答 1 に示しさせて頂きました通り、『1. この試験について』の中に記載致しました。

8, 別紙の補償に関する説明文書のうち、「1 対象」についての説明が分かりにくい。本臨床試験で問題になるのは健常者を被験者とする場合ではないのでその記載部分は余事記載であり、患者さんを被験者とする場合の「医薬品副作用被害救済制度の後遺障害 1 級および 2 級」の具体的内容を記載する必要がある。

回答 8 : 当該別紙は大学内の公式文書であり、今回の書類に伴う修正を勝手に行うことが不可能です。従いまして、説明文書本文に追加説明させて頂くことと致しました。(『7. 健康被害が生じた場合』の項)

本試験は細心の注意をもって行われます。もし、この試験期間中に健康被害が生じた場合、医師は最善を尽くして適切な処置と治療を行います。また、この試験への参加に起因して重度の健康被害が生じた場合は、補償を受けることができます。重度の健康被害とは、医薬品副作用被害救済制度でいう、死亡・後遺障害 1 級及び 2 級が対象となります。1 級とは他人の介助を受けなければほとんど自分の用を弁ずることができない程度のものを言い、2 級とは必ずしも他人の助けを借りる必要はないが、日常生活は極めて困難で、労働により収入を得る事ができない程度のものを言います。詳しくは別紙「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償についての説明文書」をご参照ください。

平成 23 年 1 月 13 日

「心筋梗塞の急性期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」に対する照会事項(山本構成員・評価表内「プロトコールの評価」参照)に対する回答書

1. 対象患者を LAD 一枝病変のみに限定することは、梗塞巣の縮小効果とそれに伴う EF の改善を検討するモデルとして適切ではある。しかし、パイロット試験からの経緯から考えると、当該研究計画で対象を LAD 一枝病変のみとした理由は、それ以外の心筋梗塞患者で有用性が明らかでなかったためと思われる。最終的に証明したいエポエチンベータの有効性は、心筋梗塞急性期に使用による慢性期の心機能保護効果であり、今回の対象から除外されている多枝病変患者（＝今回の対象患者よりも、更に慢性心不全の危険性が高い集団）における有用性が示されなければ、効能取得は困難と考える。

#### 回答 1. 効能取得に関して

エリスロポエチンの効能取得に関して、下記の条件を満たす急性心筋梗塞患者（本研究の対象患者）に限定致します。下記の事項をすべて記載した場合、理解しにくくなるため、申請書・ロードマップには＜左前下行枝 1 枝病変で、再灌流に成功し可及的早期に投与可能な症例＞と記しました。

- 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 時間以内に再灌流に成功した患者
- 3) 病変が以下の四つの条件を同時に満たす症例：
  - ①責任病変は左前下行枝（LAD）の一枝で、経カテーテル的インターベンション治療の成功例
  - ②ステントを使用した症例
  - ③責任病変以外の 2 枝は経カテーテル的インターベンション治療の必要な有意狭窄（AHA 分類  $\geq 75\%$ ）が認められない症例
  - ④ST 上昇型急性心筋梗塞：ECG で 1mm 以上の ST 上昇が 2 つ以上の肢誘導で認められるか、もしくは 2mm 以上の ST 上昇が 2 つ以上の連続した胸部誘導で認められる場合
- 4) 年齢：20 歳以上 80 歳以下

2. さらに、提出されたロードマップでは「公知申請検討」とされているが、海外承認がまったくない状況で公知申請はあり得ない。当該研究計画後の展望

を具体的に示すとともに、ロードマップの全面改訂をおこなって頂きたい。

#### 回答 2. 公知申請について

現在、海外では EPAMINODAS 試験 (100 or 200 IU/kg、単回静脈内投与、登録患者数 102 症例)、REVEAL USA 試験 (15,000/30,000/60,000 U、単回静脈内投与、登録患者数 216 症例) が進行中です。両試験ともに、投与量逐次漸増試験であり、低用量群は我々の臨床試験の投与量とほぼ同等です。そのため、両試験の結果により、「海外承認が将来的に認められた場合には、我が国における本臨床試験との抱き合わせで公知申請がありうる」と考えております。申請書・ロードマップには、上記情報を追加致します。

また、御指摘の通り、海外データが確立していない時点での公知申請の可能性については低いものと認めざるを得ません。ロードマップでは、当該研究計画後の展望として、公知申請、医師主導型臨床試験を並列で掲げました。