

高度医療 再評価表 (番号 032)

評価委員 主担当：山本
副担当：永井 副担当：田島 技術委員：

高度医療の名称	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
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	エポエチンベータを静脈内に単回投与し、世界的標準治療法が未確立の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図る。

【実施体制の評価】 評価者：永井

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： 急性心筋梗塞後に再灌流療法が行われるが、症例によっては心臓が拡大し、心機能が低下することがある。このような症例に対する心筋保護薬はこれまでに開発されておらず、エポエチンにそのような作用が認められれば、大きな臨床的意義がある。再灌流後の心機能はばらつきが大きく、薬剤の効果を評価することは容易でないと考えられるが、症例数が十分であれば検証できると期待される。	
実施条件欄：	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 初めの申請時には 12000 単位のエポエチンベータ投与のみを予定していたのに対し、今回の再申請では 12000 単位に加えて 6000 単位の投与を追加し、プラセボ群と 3 群の比較対照試験を行うことになったため、それに沿う説明に変更する必要があるところ、それが不十分で分かりにくい。	
実施条件欄： 説明文書の以下の点を修正する必要がある。 ○ 「2. この試験について」の 4 頁第 2 パラグラフの 4 1 名の試験例について、1 9 名がプラセボ投与、2 2 名が 12000 単位のエポエチンベータ投与であったことを付加する。	

平成 23 年 3 月 3 日

- 「3. 試験の目的」において、投与量の違いによる効果を調べるために 12000 単位と 6000 単位を設定した根拠について説明し、参加予定者 600 人をプラセボ群を加えた 3 群各 200 人ずつとすることを説明に加える。
- 「4. どのようなことを行うか」の参加要件に除外基準 1. として加えた「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患者さん」は間違いで、逆に「・・・狭窄がある患者さん」ではないか？
→申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。
- 「17. 研究組織」で参加予定組織が 17 となっているのは 18 の間違いではないか？

【プロトコールの評価】 評価者：山本

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	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	適	・	不適
16. 個人情報保護の方法	適	・	不適
コメント欄：			
○ 今までの試験からは、EP012000 単位とプラセボとの直接比較で EP012000 単位の有効性は示されたことがない。本試験をプラセボ群、6000 単位群、12000 単位群の 3 群で探索的に実施する方針は可とするが、negative な結果となる可能性も否定できない。中間解析では negative な場合に速やかに中止できることを念頭に計画を立てて頂きたい。			
○ 3 群でのランダム化二重盲検試験に変更しているため、実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9.1 投与方法の変更後の記載を提出して頂きたい。			
実施条件欄：			
○ 3 群でのランダム化二重盲検試験に変更しているため、実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9.1 投与方法の変更後の記載を新旧対照表の形式として提出すること。 →申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	600 例		予定試験期間	2011 年 4 月 1 日 ~ 2013 年 3 月 31 日
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。） ○ 説明文書を修正すること ○ 実施計画書のうち、7. 試験薬の割付と盲検化、8. 緊急割付コードの開封、9. 1 投与方法の変更後の記載を新旧対照表の形式として提出すること。 →申請医療機関の追加提出資料にて適切に記載されていることが確認された。				
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。） 中間解析の方針および手法について、会議の際に統計専門家のご意見もお聞きした上で、最終評価としたい。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

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。今回計画している試験の対象となる、急性期左室駆出率（EF）が 50%未満の患者群の症例はエポエチンベータ投与群およびプラセボ群それぞれ 10 例および 9 例であった、EF 改善度の平均値と標準偏差は、エポエチンベータ（EPO）投与群およびプラセボ群それぞれで 13.80 ± 9.85 および 5.44 ± 14.80 であった。2 治療群の平均値の差は 8.4、両群共通と仮定した標準偏差の推定値 12.43 であり、信頼係数 95%の両側信頼区間は（-3.7, 20.4）であった。また EPO 投与群とプラセボ群の差の Student-t 検定の結果は $t=1.463$, p 値は 0.162 であった。この部分集団における被験者数はそれぞれ 10 例と 9 例であるため、これらの点推定値は極めて不安定であり、この結果に基づき新たな試験を計画するに当たっては、試験の目的とデザインは慎重計画すべきである。部分集団解析の結果は効果の存在を十分にうかがわせる結果ではないため、エフェクトサイズの二重信頼限界法による推定値（上坂 2003）22）を用いることとした。平均値については信頼係数 75%の上側信頼区間の下限値、標準偏差については信頼係数 75%の分散の下側信頼区間の上限値を用いた。平均値差の下限値は 4.42、標準偏差推定値は 14.74 であり、エフェクトサイズは 0.31 である。

今回、試験は用量反応関係の存在を示し、検証試験に供する臨床推奨用量を推定することを目的としているので、有意水準は片側 2.5%とした。検出力 80%はよく用いられるが最低限の値であり、90%は症例数の増加をきたすことから 85%とした。用量反応性の存在を確認するための解析方法を 1 次傾向対比とする方法または Williams の検定を適用する場合の被験者数を求めた。Williams の検定では、少なくとも 12000 単位は有効であるとの結果を得る確率を 90%とした。また 6000 単位の効果を EF における 3%の改善とした。3%は、臨床的に意味のある変化とされている量であり、6000

単位が臨床的に意味のある効果を示すことを仮定したことを意味する。これに対応するエフェクトサイズは 0.209 である。1 次傾向対比による被験者数は 1 群 190 例である。また、Williams 検定による被験者数は 188 例である。

しかし、最初に示したように先行する試験の症例数はエポエチンベータ群 10 例およびプラセボ群 9 例と極めて少数例であること、エポエチンベータ治療の有効性に関する結果は部分集団解析に基づいており、かつ Student-t 検定 (両側) の p 値は 0.162 と効果の存在を示唆するには弱いので、倫理的観点からの試験の早期中止を考慮する必要がある。一方で信頼係数 75% の二重信頼限界法によるエフェクトサイズは真のエフェクトサイズよりかなり小さく見積もられている可能性もある。したがって、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と判断して中止できるように中間解析を 2 回組み込むこととする。この場合、1 群の症例数は上記症例数の 1.016 倍となる (Jennison, C. and Turnbull, B.W. 2000) 23)。よって、1 群の被験者数は 193 例とする。

以上の考察に基づき、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。