

平成 23 年 2 月 8 日

高度医療 032 に対する第 22 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項

EPO/AMI-1 Study のパイロット試験結果のサブグループ解析の結果に基づいて、LAD1 枝病変かつ PCI 成功例のみを試験対象に選択している。確かに、EF 改善度だけをみれば LAD 病変症例のみがよく反応しているように思える。しかし、BNP の変化では、逆に non-LAD 病変例の方が LAD 病変例に比べて 6 ヶ月後の BNP 改善が EPO 群がコントロール群よりも良好であり、評価項目によって結果が相反しているように思える。一方、参考文献の Taniguchi et al. (Circ J 2010; 74: 2365-71)では、ほぼ同規模の比較試験で、LAD と non-LAD 患者が同程度の比率で混在しているが、全体として EPO 投与群で EF 改善効果が有意に優れていたと報告されている。これらの文献情報から、以下の点を検討しつつ、試験計画について全般的に見直されたい。なお、エビデンスの累積状況から考えて、現状で検証的試験を行うことの妥当性についても見直しが必要である。

1. EPO の用量・用法の妥当性について

1 回投与量、投与回数、総投与量など

2. 対象患者の選定方法について

1 枝病変/多枝病変、投与前 EF 値、投与前の心不全の程度など

3. 評価項目について

サロゲートエンドポイントとしての EF、BNP

ハードエンドポイントとしてのイベント発生率

その他の心不全の評価指標の導入

研究デザインに適した評価項目の設定 など

(了)

高度医療 032 に対する第 22 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項に対する回答書

平成 23 年 2 月 21 日

研究代表者：

新潟大学大学院医歯学総合研究科 第一内科教授 相澤 義房
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科教授 小室 一成

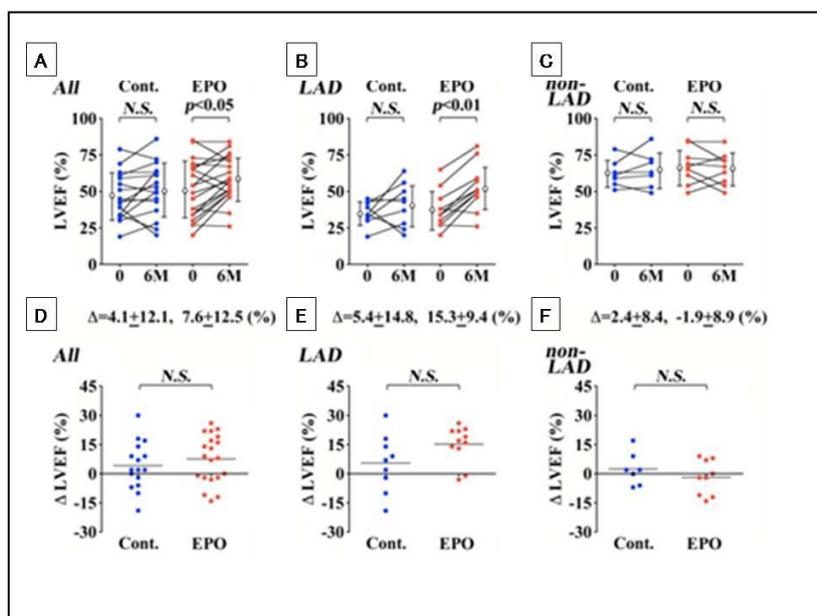
このたびは審査いただき誠にありがとうございます。

1. 総論

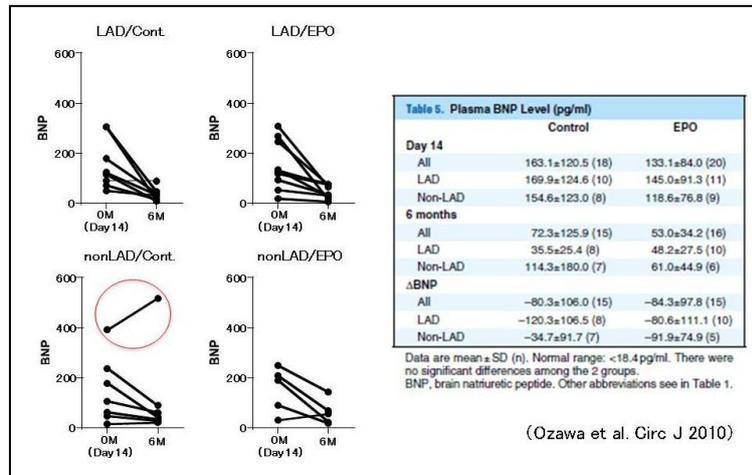
最初に、先行する臨床試験の結果についての要約を示します (Ozawa et al, Circ J 2010;74:1415-1423)。この臨床試験では、急性心筋梗塞一枝病変患者 (左冠動脈前下行枝 (LAD) 患者ならびに non-LAD 病変患者を含む) を対象として、生理食塩水またはエリスロポエチン (EPO) 12,000 IU を単回投与し、急性期 (0M) と慢性期 (6M) の左室駆出率改善度を検討しました。

以下に結果を示します。

1. 生理食塩水 (コントロール) 投与群では、0M と 6M の左室駆出率において群内有意差はありませんでした (心機能は改善しませんでした) (下図 A: 対象は LAD 患者 + non-LAD 患者)。
2. EPO 投与群では、0M と 6M の左室駆出率において群内有意差を認めました (心機能は改善しました) (下図 A: 対象は LAD 患者 + non-LAD 患者)。
3. 左室駆出率改善度 (Δ LVEF) は生理食塩水投与群とエリスロポエチン投与群で群間有意差を認めませんでした (下図 D: EPO の優位性が証明されなかった)。
4. LAD 患者と non-LAD 患者に層別解析した場合、LAD 患者群ではエリスロポエチンの有効性が顕著に認められました (下図 B)。Non-LAD 患者群では EPO の有効性は認められませんでした (下図 C)。しかし、LAD 一枝病変でも群間有意差を認めませんでした (下図 E)。

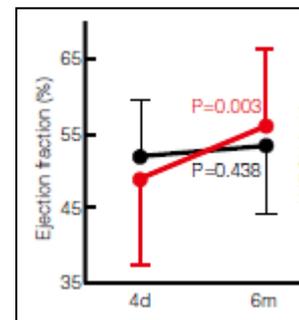


さらに、副次評価項目としてBNPを測定しました。BNPは心不全の指標として使用されていますが、高血圧、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症、脱水状態などで影響を受け、個人間の値のばらつきが大きく、解釈には注意を要し



ます。今回、平均値のみに着目しますと、LAD群でのΔBNP (0Mと6MとのBNP差)は、生理食塩投与症例で-120.3、EPO投与症例で-80.6でした。一方、non-LAD群でのΔBNPは、生理食塩投与症例で-34.7、EPO投与症例で-91.9でした。一見したところ、non-LAD群で、生理食塩水投与症例と比較して、EPO投与症例ではBNP減少が大きいように思えます。しかし、標準偏差が大きいため、統計学的な有意差は認められません。生データのプロット図をみていただくと理由がわかります。non-LAD群での生理食塩水投与群において、BNP値が非常に高値を示し、かつ、慢性期にBNPが大きく上昇している一症例が存在することがわかります。non-LAD群では、EPO投与によるΔBNPがLAD群より大きいと解釈するより、この一症例により、生理食塩投与例でのΔBNPが小さくなり、相対的にEPO投与例で改善が優れているように見えていいると考えることができます。以上より、心機能を直接的に評価する左室駆出率は、non-LAD群に比しLAD群において、EPO投与により著明な改善傾向を認めました。一方、BNP値は、LAD群とnon-LAD群のいずれにおいても、生理食塩水投与と比較してEPO投与による改善増強効果は認められませんでした。

Taniguchi et al. (Circ J 2010; 74: 2365-71)は、ほぼ同規模の比較試験で、LADとnon-LAD患者が同程度の比率で混在しているが、生理食塩水投与群(右図黒線)と比較して、EPO投与群(右図赤線)でEF改善効果が有意に優れていたと報告しています。対象は、初回急性心筋梗塞患者であり、一枝病変/多枝病変患者の登録数については記載されておられません。投与方法は6000単位×3(0、2、4 day)でした。前出



の私達のパイロット試験データと同様に、LAD+non-LADのすべての急性心筋梗塞患者を対象としており、左室駆出率改善がEPO投与群で認められ、コントロール群では改善が認められませんでした。左室駆出率改善度について、EPO投与群と生理食塩水

投与群の群間での統計的有意差についての記載は見当たりませんでした。対象（急性心筋梗塞 LAD+non-LAD）ならびに EPO 群内での改善効果は Taniguchi と私達のデータはほぼ同じ内容を示しており、投与方法として、12000 単位単回投与と 6000 単位×3 の優劣は明らかでないと考えます。

以上の点を検討しつつ、試験計画について全般的に見直しました。

<投与方法・投与量・投与回数>

1) プラセボ、6000 単位または 12000 単位のエリスロポエチンまたはプラセボの単回静脈内投与

<対象患者の選定>

2) 左室駆出率 50%未満の低心機能を呈する

3) 急性心筋梗塞患者（梗塞責任病変以外に血行再建を要する病変を有する患者を除外する）

<評価項目>

4) 主要評価項目：左室駆出率改善度

5) 副次評価項目

・EPO 投与より 6 ヶ月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)、左室局所駆出率 (Regional EF)、取り込み率 (% uptake at resting)）および虚血・梗塞体積

・生存率

・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(安静時もしくは労作時の典型的な息切れ、肺うっ血や下腿浮腫などの体液貯留症状)

・6 ヶ月後の NT-ProBNP 値

<ロードマップ>

本試験は用量反応を検証するための探索的臨床研究です。さらに、選択した用量でプラセボ対照の検証的臨床試験（片側 2.5%）を実施します。状況に応じて、対象患者集団はそれまでの試験で絞り込みをおこないます。

EPO の用量・用法の妥当性、対象患者の選定方法、評価項目については下記に個別に回答させていただきます。

1. EPO の用量・用法の妥当性について

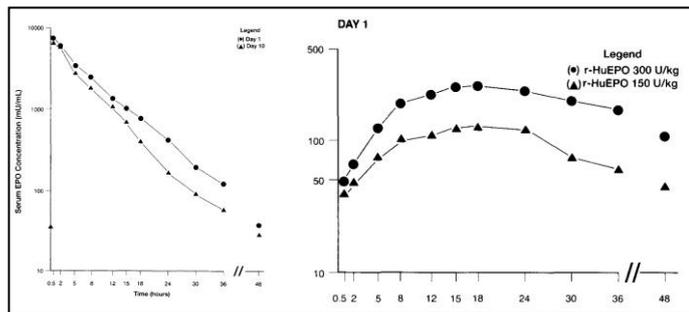
1 回投与量、投与回数、総投与量など

いずれも EPO の用量に関するご質問ですので、合わせてお答えいたします。

(I) まず、この臨床試験に先行するパイロット研究での用量設定の経緯を説明いたします。

この試験は 2005 年 3 月から試験のデザイン作成に着手し、2005 年 12 月より症例の登録を開始いたしました。当時は先行する類似の臨床試験はなく、また動物モデルでの至適用量をそのまま外挿することはできませんので、参考になるデータのない状態でした。よく知られているとおり、EPO にはトロンボポエチンに類似した作用があり、血小板造血を誘導するとともに成熟血小板の活性化を誘導するため、過剰量の EPO 投与は特に動脈硬化などの背景因子を有する患者で脳心血管イベントを増加させる恐れがありました。そのため安全性を優先事項とし、腎性貧血患者に投与実績のある最大量である 12,000 IU の 1 回投与を採用いたしました。この間の議論について概説いたします。

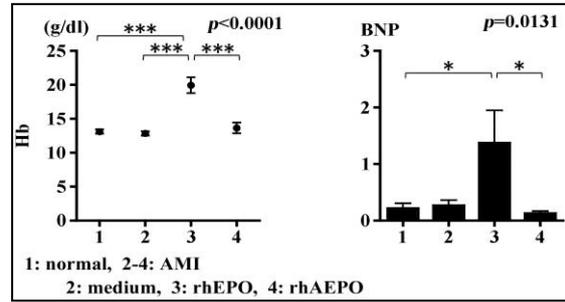
先行する少数の健康人を用いた PK study (McMahon LP, et al: Blood 1990; 76: 1718) では rhEPO 150 IU/kg (9,000 IU/60kg 成人換算) および 300 IU/kg (18,000) の単回静脈内投与 (左図) および皮下投与 (右図)



を行い、安全性を確認しております。静脈内投与の場合の幾何級数的な血中濃度低下 Profile は後述の Remakrishnan R, et al の図とほぼ一致しており、また皮下投与の場合には 0.05~0.25 IU/mL を 24 時間以上維持する Profile となります。

後述のとおり、骨髄における赤血球造血を刺激するためには長期間にわたり一定以上の血中濃度を維持する必要があるのに対し、虚血・再灌流による急激な心筋障害に対応する為には可及的早期に血中濃度のピークを作成し、障害局所に薬剤を供給する必要があります。腎性貧血治療薬として用いられているエポエチンベータ製剤には 750, 1500, 3000, 6000, 9000, 12000 IU があり、用法・用量の概略は 1 回 3000 IU もしくはそれ以下を週 3 回静脈内投与、または 1 回 6000 IU もしくはそれ以上を週 1 回皮下投与とし、恒常的に血中濃度を維持しうる設定となっております。以上より、静脈内投与としました。また 3 日間連日投与は上記のとおり赤血球造血を亢進させ多血症による心負荷増大等の問題を惹起する可能性があります。

右図にラットの心臓虚血・再灌流モデルを rhEPO または rhAEPO（造血作用のない EPO 誘導体）の持続投与で治療した時の Hb 濃度と心臓における BNP 発現の関連を示します。心筋梗塞後には EPO 投与による多血症が原因となる心不全を合併しやすいことが分かります。さらには、血小板の末梢血における寿命は 3 日～1 週間程度であることから、1 回投与の場合に比し 3 日間連日投与では循環血小板を過度に活性化することが容易に推測されます。実際、後述のとおり 33000 IU の 3 日間連日投与を行った REVIVAL-3 では、有意差は出なかったものの EPO 投与群で脳心血管イベントが多発したため、試験参加施設に対し注意喚起のアナウンスが行われました。

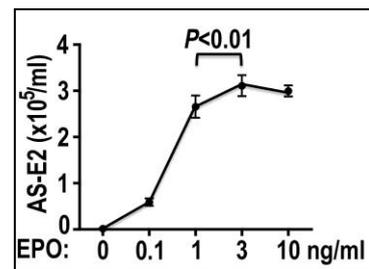


投与量に関しては 6000, 9000, 12000 IU 製剤の腎性貧血患者に対する静脈内投与による多数例の安全性情報はないものの、少数例健康人の PK study (上記) で安全であったことから、これら 3 種の製剤のいずれを採用するかが最終的な選択項目となりました。安全性のみならず有効性についても一定の情報を得たいことから、現行可能な最大量の 12000 IU, 単回、静脈内投与に最終決定いたしました。

このパイロット研究の実績を踏まえて今回の臨床研究のデザインを策定いたしました。ほぼ同じ時期に欧米のいくつかのグループで類似の試験が行われておりましたが、その結果については後述いたします。

(II) コメント 4) で取り上げられている造血作用との比較について、我々の知るところをご説明いたします。

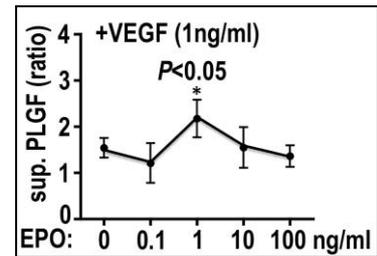
rhEPO の in vitro での造血活性の測定には EPO 依存性に生存する未熟赤芽球細胞株の AS-E2 (Miyazaki Y, et al: Leukemia 1997; 11: 1941) がしばしば用いられますが、その用量曲線は右図のとおりです (10 ng = 2 IU)。造血前駆細胞から成熟赤芽球にいたる EPO 受容体 (EPOR) 陽性細胞の生存には EPO の存在が必須で、こ



この EPOR 陽性である 10 日間前後の成熟段階に EPO に恒常的に暴露されることが必須であり、実際に抗 EPO 抗体の出現により EPO 飢餓状態に至ったヒトでは骨髄赤芽球無形性に至ります。EPOR の KO マウスは貧血による胎生致死ですが、造血系にのみ EPOR を発現させたマウスは正常に発生・発育しますが、心筋虚血に対し脆弱となります (Tada H, et al: Cardiovasc Res 2006; 71: 466)。

これに対し、非造血系の EPOR 陽性細胞の生存には恒常的な EPO への暴露は必須ではありません。右に EPOR 陽性細胞の 1 例としてヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC)

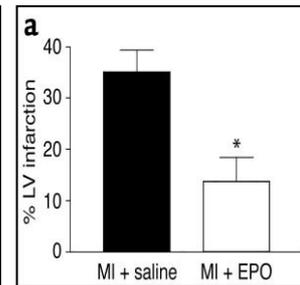
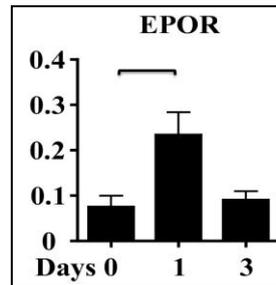
の EPO に対する反应用量曲線を示します。当該細胞は EPO なしで生存し、VEGF によって刺激されますが、刺激の不十分な低用量 VEGF (1 ng/mL) の存在下では EPO 刺激による PLGF 分泌上昇が観察されます。この場合の最大反応を来す EPO の用量は 1 ng/mL でした。



なお、通常の薬物による丸ごと個体・臓器・組織・細胞の薬理反応は「シグモイド曲線」を呈することが知られ、これを前提に薬物の dose escalation study が組まれますが、EPO 等のサイトカインによる反応では、submaximum dose までの薬理反応において「シグモイド曲線」を呈し、それ以上の容量に対してはプラトーを形成するとは限らないことが知られております。サイトカインは主に免疫反応を正および負に制御するための情報伝達システムの担い手であり、過剰な免疫応答は行き過ぎた炎症による臓器の不可逆的な機能不全（サイトカインストーム）を招来するため、細胞内サイトカイン伝達の陽性シグナルが主に蛋白チロシンリン酸化（PTK）によって行われるとともに、遅れて蛋白チロシン脱リン酸化（PTP）による陰性シグナルの起動が行われます。サイトカイン受容体の細胞内ドメインのうち、PTK を活性化するモチーフを ITAM、PTP を活性化するモチーフを ITIM とよび、いずれも YXXL の配列を示します。EPOR の場合には 454Y が ITIM (454YLYL457) の成分で PTP の SHP-1 を活性化します。ちなみに SHP-1 の KO マウスは多血症を呈します。

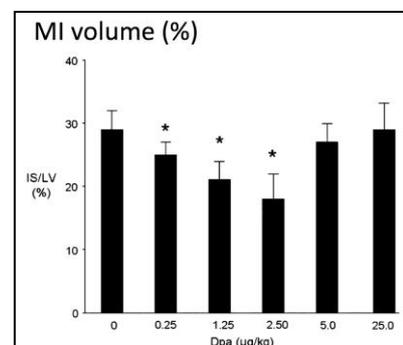
また、蛇足ですが、他の IL-3・GM-CSF 等のサイトカインの submaximum dose が一般に 10~100 ng/mL であるのに対し、EPO は例外的に 1~10 ng/mL と閾値が 1 桁低いことを申し添えます。また、以上のことから生体におけるサイトカイン情報伝達には過剰反応を抑制するしくみが存在し、それゆえ通常の薬理反応とは異なり「シグモイド曲線に従うとは限らない」という特殊性があることをご理解ください。

ラットのモデルで、心筋梗塞後に一過性に心臓での EPOR の発現が亢進し(ラット MI モデル: Isoda M, et al: J Nutr Biochem 2010; 21: 749, unpublished data)、EPO の投与は心筋梗塞を縮小します(家兎 MI モデル: Parsa CJ, et al: J



Clin Invest 2003; 112: 999)。これらのことから、赤芽球系には EPO による恒常的な生存シグナルが必要であるのに対し、心血管系には EPO による恒常的な刺激は不用ですが、障害後の一過性に EPO 感受性が亢進した状態での生存を促進するという、EPO の造血作用と心筋保護作用の際だった相違がわかります。

さて、ラットの心筋梗塞モデルでは EPO の至適用量が存在する可能性があります (Baker JE, et al: J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49: 337)、この量をそのまま臨床にあてはめることはできません。2010 年に相次いで欧州および本邦から臨床試験の報告がありました。対照症例はいずれも STEMI の急性期 PCI 成功例です。REVIVAL-III 試験では 33,300 IU×3 日間 (総量約 10 万単位) の大量投与で無効でしたが (Ott I, et al:



Circ Cardiovasc Interv 2010; 3: 408)、この研究では以前に EPO 投与が脳心血管イベントを誘発する可能性について注意を喚起しました。HEBE-III 研究では 60,000 IU×1 回の投与を行い、6 週間後の LVEF で有意な改善を認めなかったが、NT-proBNT の有意な低下が見られたという中間的な結論でした (Voors AA, et al: Eur Heart J 2010; 31: 2593)。本邦の EPOC-AMI 研究では 6,000 IU×3 日間 (総量 1.8 万単位) の投与を行い、私たちと同様に 6 ヶ月後の LVEF で EPO 群内での有意な改善を認めておりますが、Control 群と EPO 群の比較はしておりませんので、エビデンスにはなりません (Taniguchi N, et al: Circ J 2010; 74: 2365)。私たちの成績では、やはり 6 ヶ月後の LVEF で EPO 群内での有意な改善を認めておりますが、Control 群と EPO 群の比較では有意差がでませんでした (Ozawa T, et al: Circ J 2010; 74: 1415)。

しかしながら、血流低下領域 (心筋梗塞) の 6 ヶ月間の改善を比較しますと、Control 群に比し EPO 群で有意に良好な心筋梗塞の縮小が観察されております (Yoshimura N, et al: Circ J 2010; 74: 2741)。

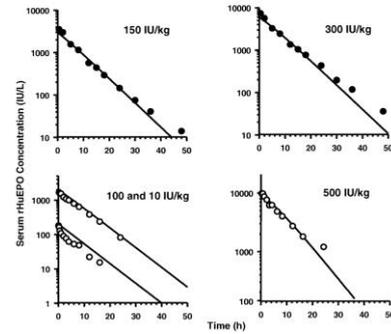
これらのことから、ラットと同様にヒトでも至適用量が存在する可能性が考えられます。

現段階で検索可能な臨床試験の一覧を提示します。

表1：各国の主な臨床試験

	症例数	IU × days	評価	EPO の効 果
REVIVAL-3	138 例	33,000 × 3	MRI, 梗塞サイズ, 6 ヶ月後 脳心血管イベント	有意差なし 増加 ?
HEBE-III	448 例	60,000 × 1	Tc-シンチ, LVEF, 6 週後 6 週間の心血管イベント 6 週後の NT-proBNP	有意差なし 有意に改善 有意に改善
EPOC-AMI	35 例	6,000 × 3	Tc-シンチ, LVEF, 6 ヶ月後 Tc-シンチ, 梗塞サイズ, 6 ヶ月 後	不明 不明
EPO/AMI-1	36 例	12,000 × 1	Tc-シンチ, LVEF, 6 ヶ月後 Tc-シンチ, 梗塞サイズ, 6 ヶ月 後	有意差なし 有意に改善
EPAMINODAS	102 例	6,000 × 3 12,000 × 3	梗塞サイズ (CK-MB) MRI, LVEF, etc	ongoing
REVEAL	210 例	15,000 × 1 30,000 × 1 60,000 × 1	MRI, 梗塞サイズ, 3 ヶ月後	有意差なし

ヒトに rhEPO を静脈内投与した場合の血中濃度の推移に関するデータを右にしめします (Remakrishnan R, et al: J Clin Pharmacol 2004; 44: 991)。仮に EPO の至適濃度を 1~10 ng/mL (0.2~2.0 IU/mL) とした場合、体重 60kg の成人に換算して 6,000 IU (左下上側直線)~9,000 IU (左上) ~18,000 IU (右上) の投与で約 20 時間は 0.2~2.0 IU/mL の血中濃度が維持されることがわかり、急性心筋梗塞再環流後の Golden hour 内には十分な量であることが推測されます。



以上の情報から総合的に考案し、血小板刺激による心血管イベントを誘発しうる高容量の EPO 投与または 3 日間連続投与は採用せず、パイロット試験で実績のあった 12,000 IU × 1 回投与と、新たに設定した 6,000 IU × 1 回投与をプラセボ群と比較することで、至適投与量の探索を行うことといたしました。

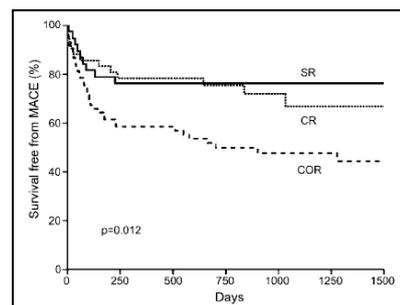
2. 対象患者の選定方法について

一枝病変/多枝病変、投与前 EF 値、投与前の心不全の程度など

本探索的臨床試験における対象の登録基準から、<LAD 一枝病変であること>を削除しました。また、下記の理由より、新たに除外基準として、<梗塞責任病変以外に血行再建を要する病変を有する患者>を追加しました。

急性心筋梗塞患者さんの 20~40%が多枝病変患者（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）です。多枝病変心筋梗塞患者では、急性期には心筋梗塞に関与した病変（枝）のみを血行再建し、1~2 ヶ月後に、残りの冠動脈（枝）の狭窄部に対して、追加の血行再建術を実施することが一般的です。

右図に示しますように、心筋梗塞に関与した病変のみを血行再建した群(COR 群)では、急性期には心筋梗塞に関与した病変のみを血行再建し、1~2 ヶ月後に残存狭窄部に追加の血行再建術を実施した群 (CR 群)と比較して、主要心血管イベントを高率に生じています (Politi L et al. Heart 2010;96:662-667)。たとえば、6 ヶ月間、多枝病変患者の残存狭窄部位に対して



血行再建術を実施しない場合、約 40%もの患者に MACE が生じることになります。そのため、梗塞責任病変以外に血行再建術を要すると判断した場合、早期に治療を実施する必要があります。そして、残存狭窄部位に対して血行再建を実施しますと心筋虚血の改善に伴い、左室駆出率（心機能）の改善が期待できます。本探索的臨床試験では、主要評価項目は 6 ヶ月後における左室駆出率の改善度であるため、主要評価項目に大きな

影響をおよぼす血行再建術を要する病変を有する患者は除外しております。なお、本探索的臨床試験に続いて実施予定である検証的臨床試験では、血行再建術を要する病変を有する患者も対象に加えて実施する予定です。

本研究で示したいエリスロポエチンの臨床的有用性は慢性期の心機能低下の防止であります。そのため、本来の対象集団は慢性期により深刻な心機能低下を来す集団とすべきと考えます。そこで、本探索的臨床研究では、低心機能を呈する急性心筋梗塞患者を対象とすることを明示しました。これまで、LAD 病変患者は急性心筋梗塞の中でも特に心不全、心臓死のハイリスク患者として広く認識されており、LAD 病変急性心筋梗塞患者のみを対象とした臨床試験が数多く実施されてきました (Traverse JH et al. Am Heart J 2009;158:356-63、DELTA MI Investigators Circulation 2008;117:886-896)。実際、私たちのパイロット試験においても、低心機能(左室駆出率 50%未満)患者は non-LAD 患者には認めず、LAD 患者ではほぼ全例 (20 例中 18 例) が左室駆出率 50%未満でした (青部分、LVEF 0M)。今回、患者登録基準から、<LAD 病変>の記述を削除し、<左室駆出率 50%未満>を追加することにより、本探索的臨床研究の目的を明確にしました。

Group	Artery	LVEF (%)
E: EPO group	L: LAD	OM
C: Control group	N: non LAD	
C	LAD	30
C	LAD	39
C	LAD	45
C	LAD	34
C	LAD	32
C	LAD	42
C	LAD	19
C	LAD	43
C	LAD	34
C	nonLAD	63
C	nonLAD	69
C	nonLAD	79
C	nonLAD	55
C	nonLAD	51
C	nonLAD	59
C	nonLAD	61
E	LAD	54
E	LAD	65
E	LAD	27
E	LAD	20
E	LAD	34
E	LAD	38
E	LAD	38
E	LAD	27
E	LAD	45
E	LAD	30
E	LAD	34
E	nonLAD	73
E	nonLAD	65
E	nonLAD	85
E	nonLAD	54
E	nonLAD	84
E	nonLAD	61
E	nonLAD	69
E	nonLAD	49
E	nonLAD	67

3. 評価項目について

本試験は、前記の通り急性心筋梗塞の慢性期心機能改善効果に対する EPO の効果を検討する探索的研究として行います。すなわち EPO の心機能に対する効果を明確かつ直接的に示すことができる指標を用いることが望ましいため、これを最も良く反映する左室駆出率が適していると判断しました。左室駆出率はサロゲートマーカーではありますが、欧米で先行する検証的研究 (REVIVAL-III: Ott et al, Circulation Cardiovascular Interventions 2010;3:408-413、HEBE-III : Voors et al., European Heart Journal 2010;31:2593-2600) においても primary endpoint は左室駆出率や心筋梗塞サイズなどのサロゲートマーカーであり、本試験において左室駆出率を用いることは世界的に見

て異例なことではないと考えます。しかしながら、将来の検証的研究への進展を見据えた場合に、心不全症状の改善や生命予後などのハードエンドポイントについての効果を検討することも重要であることは論を待ちません。そのため本試験においても、副次的評価項目として生存率、心不全悪化による入院、心不全症状の出現率を含めております。心不全症状の基準については、先行研究（HEBE-III : Voors et al, *European Heart Journal* 2010;31:2593-2600）でも用いられている欧州心臓病学会の基準（安静時もしくは労作時の典型的な息切れ、肺うっ血や下腿浮腫などの体液貯留症状）（*Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989）を採用することとしました。これにより、サロゲートエンドポイントである EF, BNP に加え、患者の自覚症状の変化を客観的に示すことができるものと考えます。

4. 本研究計画の妥当性・実現性について

本探索的臨床研究はエリスロポエチンの用量反応を検証する試験であり、言うならば第二相前期と後期を統合したデザインとなっています。先行する試験の症例数（心機能低下症例）は各群 9 例と極めて少数例であること、EPO 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 0.15 と効果の存在を示していないので、合計 600 症例の登録が必要である。そのため、198 症例、399 症例の登録時点で、中間解析をおこなう予定です。第一回の中間解析までが、第 2 相前期と同じような役割を担うこととなります。中間解析をおこなうことにより、倫理的観点からの試験の早期中止が可能になります。一方、エリスロポエチンが有効である場合においては信頼係数 75% の二重信頼限界法によるエフェクトサイズは保守的である可能性もあり、中間解析終了による有効中止もあり得ます。

症例登録数の増加に対しては、高度医療を実施可能な参加施設の増加、患者登録についても学会支援を要請、試験期間の延長などにより対応していきます。

以上、どうぞよろしく申し上げます。