

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
適応症	急性心筋梗塞の急性期の再灌流障害
内容	<p>(先進性)</p> <p>急性心筋梗塞は未だ死亡率が高い重篤な疾患であり、心不全の基礎疾患となる。しかし、世界的標準治療法は未だ確立されていない。探索的臨床研究にて、申請者らは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を認めた。本研究では、急性心筋梗塞を対象とした日本初の二重盲検プラセボ対照多施設共同試験を実施し、エリスロポエチンの有効性を検証する。なお、本研究は日本循環器学会 Translational Research 振興事業に採用され、同学会の支援を受けることとなった。</p> <p>(概要)</p> <p>本治療では、急性心筋梗塞患者の急性期に対して、経カテーテル的に再灌流療法が成功した後、可及的速やかに試験薬(エポエチンベータ)(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分以上かけて単回投与する。エポエチンベータは、人間の体内で分泌されているエリスロポエチンというホルモンを人工的に合成した薬剤で、細胞保護作用や血管新生作用が知られている。現在までの研究で、通常治療に比べエポエチンベータを投与した場合は慢性期に心臓の機能が良好に回復することがわかってきており、その至適用量の存在もある程度分かかってきた。そこで、本治療においては、急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与が有効かつ安全であることをさらに多くの症例で確認することと同時に至適用量を探索する。本治療は、世界的標準治療法が未確定の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図るものである。</p> <p>(効果)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 高頻度使用経験のある薬剤を使用した低コスト治療法の開発2. 心筋梗塞患者の慢性期心不全を改善3. 患者のQOLの改善、慢性心不全の治療にかかる医療費の低減、および従来失われていた人的資源の回復4. 日本発のエビデンスを海外に向け発信 <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>急性心筋梗塞の治療・検査等、保険適応のある項目は保険診療によって行う。試験薬等については研究費で負担する。</p>
申請(調整)医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	新潟大学医歯学総合病院 昭和大学藤が丘病院

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【選定基準】

- 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り再灌流に成功した患者
- 3) 入院時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】

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. 明かな再灌流不良例
3. 入院時に Killip 分類 III 又は IV 以上、心原性ショックを合併した症例
4. 進行した腎肝障害（Cre \geq 2 又は T-Bil \geq 3）を有する患者
5. 経カテーテル的インターベンション治療後の血圧が 140/90mmHg 以上の患者
6. 経カテーテル的インターベンション治療後の検血にて、ヘマトクリット値が 54%以上の患者
7. 経カテーテル的インターベンション治療後の心電図検査において心房細動患者
8. 悪性高血圧症と診断された患者
9. 以前 rhEPO の治療を受けた患者
10. 3 ヶ月以内に輸血を受けた患者
11. 現在及び過去 5 年間に悪性腫瘍の診断を受けた患者
12. 肺炎。敗血症等の重篤な感染症を合併している患者
13. アスピリン及びチエノピリジン系薬剤の投与禁忌患者
14. 妊娠中、授乳中又は、妊娠の可能性のある女性
15. 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相当と判断した患者

【選定方法】

恣意的な選定を避けるため、連続した症例について選定の作業を行う。適格症例に対し文章による説明と同意の取得を行い、選定する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

<p>先進医療 の名称</p>	<p>心筋梗塞の急性期患者に対するエボエチンベータ投与による心機能改善効果</p>
<p>社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)</p>	<p><input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。</p>
<p>現時点での 普及性</p>	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
<p>効率性</p>	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
<p>将来の保険収 載の必要性</p>	<p><input type="checkbox"/> 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。</p> <p style="text-align: center;">(もし有効性が証明されれば、保険収載が適切である。)</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
<p>総 評</p>	<p>総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否</p> <p>コメント: 本申請は高度医療評価制度のもとで臨床研究を行うものである。現時点では有効性は不明であるが、先進技術としての意義を明らかにするため、「適」と判定する。</p>

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「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 (高度医療整理番号 032)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

大阪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、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

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	
適応症：急性心筋梗塞の急性期の再灌流障害	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>急性心筋梗塞は未だ死亡率が高い重篤な疾患であり、心不全の基礎疾患となる。しかし、世界的標準治療は未だ確立されていない。探索的臨床研究にて、申請者らは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を認めた。本研究では、急性心筋梗塞を対象とした日本初の二重盲検プラセボ対照多施設共同試験を実施し、エリスロポエチンの有効性を検証する。なお、本研究は日本循環器学会Translational Research振興事業に採用され、同学会の支援を受けることとなった。</p> <p>(概要)</p> <p>本治療では、急性心筋梗塞患者の急性期に対して、経カテーテル的に再灌流療法が成功した後、可及的速やかに試験薬（エポエチンベータ）(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 分以上かけて単回投与する。エポエチンベータは、人間の体内で分泌されているエリスロポエチンというホルモンを人工的に合成した薬剤で、細胞保護作用や血管新生作用が知られている。現在までの研究で、通常治療に比べエポエチンベータを投与した場合は慢性期に心臓の機能が良好に回復することがわかってきており、その至適用量の存在もある程度分かってきた。そこで、本治療においては、急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与が有効かつ安全であることをさらに多くの症例で確認することと同時に至適用量を探索する。本治療は、世界的標準治療法が未確定の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図るものである。</p> <p>(効果)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高頻度使用経験のある薬剤を使用した低コスト治療法の開発 2. 心筋梗塞患者の慢性期心不全を改善 3. 患者のQOLの改善、慢性心不全の治療にかかる医療費の低減、および従来失われていた人的資源の回復 4. 日本発のエビデンスを海外に向け発信 <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>急性心筋梗塞の治療・検査等、保険適応のある項目は保険診療によって行う。試験薬等については研究費で負担する。</p>	
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	新潟大学医歯学総合病院 昭和大学藤が丘病院

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

開催日時：平成23年1月25日(火) 10:30～12:30 (第22回 高度医療評価会議)

議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効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、高度医療評価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23回高度医療評価会議資料2-5 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第23回高度医療評価会議資料1-3 参照

2) 第2回審議

開催日時：平成23年3月3日(月) 15:00～17:00 (第23回高度医療評価会議)

議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

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できれば、了承とし、先進医療専門家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23回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙4) 第23回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 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

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： 意見書に記載する。			
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 type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 別紙コメントについて事務局を通じて確認を行ったところ適切に修正がなされ、説明を要する項目について網羅され、患者相談の対応も整備されている。			
実施条件欄：			

【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：			
<p>1) 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 グループがコントロールよりも良好であり、評価項目によって結果が相反しているように思える。そもそも、本研究で示したい EPO の臨床的有用性は慢性期の心機能低下の防止であるので、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考えられる。少なくとも、LAD1 枝病変例よりも幅広い症例で EPO の効果が証明されるべきであろう。対象集団の適格性を再度検討すべきと考える。</p> <p>2) 提出されたロードマップでは、本研究終了後に公知申請を検討することとなっている。しかし、現状（海外承認なし、エビデンスなし）では「公知の事実」とする条件に合致しない。また、前項でも指摘したが、LAD1 枝病変患者のみの結果では、EPO の臨床的有用性を示すデータとして不足である。今後の研究の方向性について再検討した上で示して頂きたい。</p>			
実施条件欄：			

【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	200 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。）				
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。）				
適応拡大に向けた方向性の検討と、その方向性に合致した対象群の再考を求めたい。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

先行する臨床試験では、責任病変が左冠動脈前下行枝一枝病変患者において、慢性期左室機能の改善度は、コントロール群で平均 5.4（中央値 7.0），標準偏差 14.8（IQR：16.0）；エリスロポエチン投与群において平均 15.3（中央値 15.0），標準偏差 9.4（IQR：9.0）であった。この結果から本試験における左室収縮率の改善度（投与後 4~7 日目と 6 ヶ月）をプラセボ群で 7.0，エポエチンベータ群で 15.0、共通の標準偏差を 16.0 と仮定した。この仮定のもとで、有意水準 α を 5%，検出力 $1 - \beta$ を 90% として、t 検定（両側仮説）に基づけば、必要被験者数は 1 群 86 例（2 群の合計で 172 例）と計算された。15%程度の脱落を考慮すれば、合計で 200 例の組み入れが必要である。

(別紙)

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)

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、プロトコー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。

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。

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。

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

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。

(別紙)

6. 第 17 項には参加施設数を記載する。

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。

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。

以 上

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

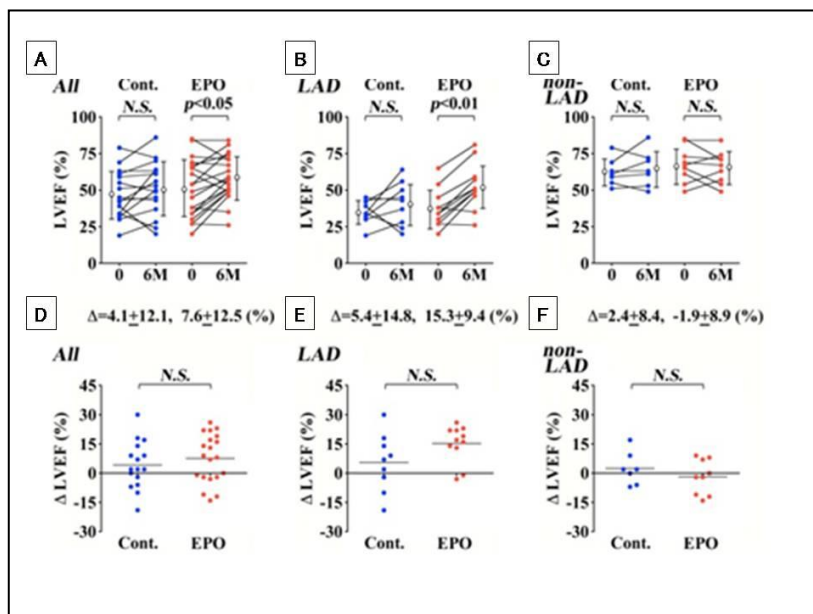
このたびは審査いただき誠にありがとうございます。

1. 総論

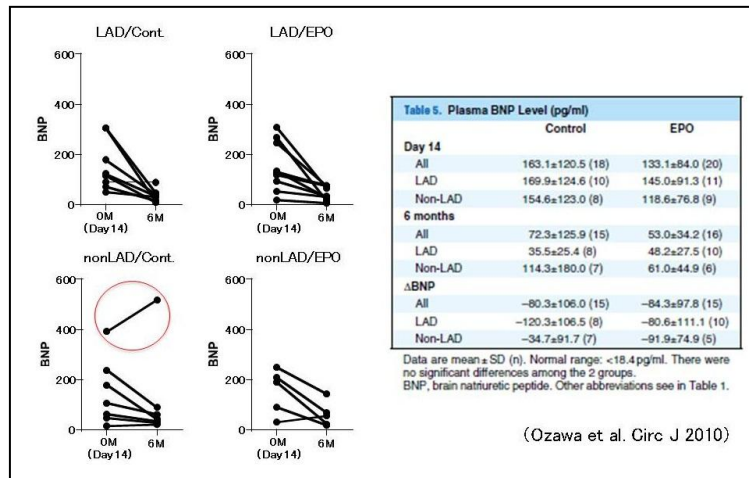
最初に、先行する臨床試験の結果についての要約を示します (Ozawa et al, Circ J 2010;74:1415-1423)。この臨床試験では、急性心筋梗塞一枝病変患者 (左冠動脈前下行枝 (LAD) 患者ならびに non-LAD 病変患者を含む) を対象として、生理食塩水またはエリスロポエチン (EPO) 12,000 IU を単回投与し、急性期 (0M) と慢性期 (6M) の左室駆出率改善度を検討しました。

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)。

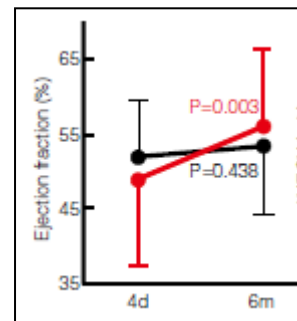


さらに、副次評価項目としてBNPを測定しました。BNPは心不全の指標として使用されていますが、高血圧、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症、脱水状態などで影響を受け、個人間の値のばらつきが大きく、解釈には注意を要し



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りません。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

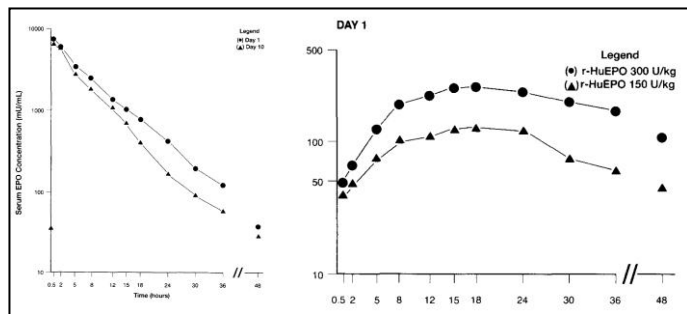
1 回投与量、投与回数、総投与量など

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。

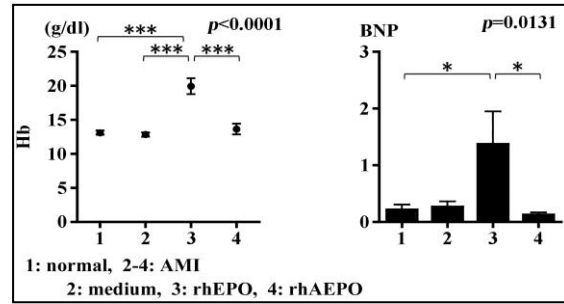
先行する少数の健康人を用いた PK study (McMahon LP, et al: Blood 1990; 76: 1718) では rhEPO 150 IU/kg (9,000 IU/60kg 成人換算) および 300 IU/kg (18,000) の単回静脈内投与 (左図) および皮下投与 (右図)



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。

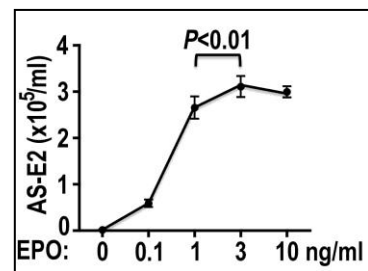


投与量に関しては 6000, 9000, 12000 IU 製剤の腎性貧血患者に対する静脈内投与による多数例の安全性情報はないものの、少数例健康人の PK study (上記) で安全であったことから、これら 3 種の製剤のいずれを採用するかが最終的な選択項目となりました。安全性のみならず有効性についても一定の情報を得たいことから、現行可能な最大量の 12000 IU, 単回、静脈内投与に最終決定いたしました。

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。

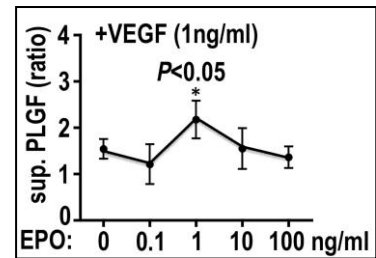
rhEPO の *in vitro* での造血活性の測定には EPO 依存性に生存する未熟赤芽球細胞株の AS-E2 (Miyazaki Y, et al: Leukemia 1997; 11: 1941) がしばしば用いられますが、その用量曲線は右図のとおりです (10 ng = 2 IU)。造血前駆細胞から成熟赤芽球にいたる EPO 受容体 (EPOR) 陽性細胞の生存には EPO の存在が必須で、こ



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)

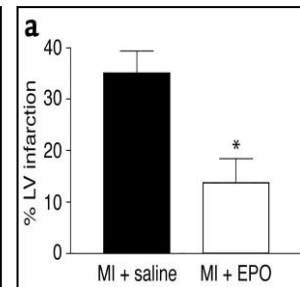
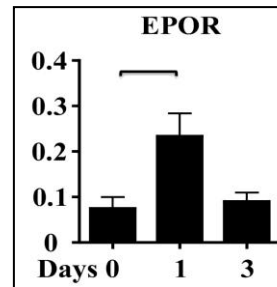
の EPO に対する反应用量曲線を示します。当該細胞は EPO なしで生存し、VEGF によって刺激されますが、刺激の不十分な低用量 VEGF (1 ng/mL) の存在下では EPO 刺激による PLGF 分泌上昇が観察されます。この場合の最大反応を来す EPO の用量は 1 ng/mL でした。



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。

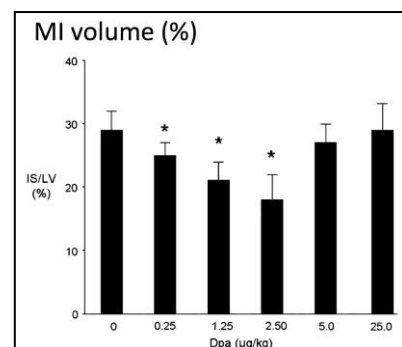
また、蛇足ですが、他の IL-3・GM-CSF 等のサイトカインの submaximum dose が一般に 10~100 ng/mL であるのに対し、EPO は例外的に 1~10 ng/mL と閾値が 1 桁低いことを申し添えます。また、以上のことから生体におけるサイトカイン情報伝達には過剰反応を抑制するしくみが存在し、それゆえ通常の薬理反応とは異なり「シグモイド曲線に従うとは限らない」という特殊性があることをご理解ください。

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)。

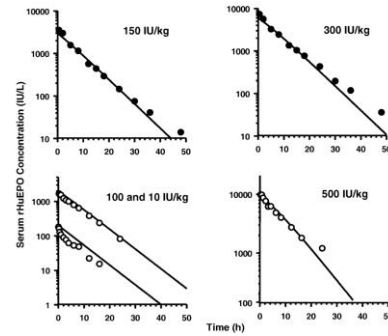
これらのことから、ラットと同様にヒトでも至適用量が存在する可能性が考えられます。

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。

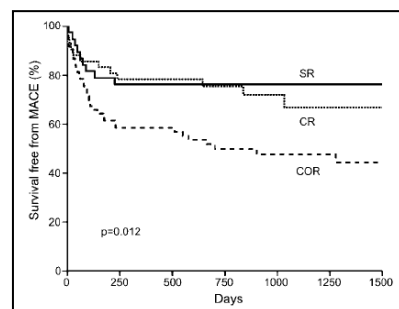
2. 対象患者の選定方法について

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。

平成 23 年 3 月 3 日

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ることがない。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。

平成23年4月22日

高度医療032に対する第23回高度医療評価会議での再評価を踏まえた照会事項に対しまして、修正させてここに提出致します。

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科 小室 一成

1. 同意説明書の「4. どのようなことを行うか」の最初の4行に書いてあることは、不要ではないか。他の目的で非常に良く使われている経験のある薬剤を使用すること以外は、同じことが「3. 試験の目的」にも書かれている上、「慢性の心不全治療にかかる医療費の低減化を図れる可能性がある」と書かれていることは、患者の負担が軽くなることを言うのか、或いは一般的な話として慢性心不全の治療の全体のコストが「低減化」されることを言うのかが不明確であり、また、同意説明文書に「将来こういう病気になったらお金がかかるから、これがなくなればコストが低減しますよ」ということまで書くことが適当かどうか疑問があるからである。

【回答】

ご指摘の箇所につきまして、削除致しました。

2. 同意説明文書には、除外基準「1. 今回詰まった血管以外に治療の必要な狭窄がある患者さん」と記載があるが、「治療の必要」という表現が、内科的治療かカテーテル治療かなど、患者には具体的な内容がわかりにくいと思われるため、表現の再検討が必要と考える。

【回答】

『今回の原因となった血管以外に血行再建術が必要な病変を有する患者さん』という表現に修正致しました。

3. 主たる解析の方針

本試験は「用量反応性」で想定されるような、用量が上がると反応があるかといった仮説の検証ではなく、単純な プラセボ群対低用量群、とプラセボ群対高用量群から、推薦用量の治療群を見出すデザインのほうが適しているように思われるが、いずれの方針をとるにしても、その設定根拠について明示されたい。

【回答】

本試験の目的は用量反応関係の存在を確認し、臨床推奨用量を推定することです。用量反応関係として、12000 単位までは、効果が単調に増大すると仮定しており、このような用量反応関係の存在を示す感度の良い方法の一つが、1 次傾向対比の有意性の検定であります。本検定が有意な場合、6000 単位とプラセボの対比の検定を行います。3 用量の場合の 1 次傾向対比は、12000 単位とプラセボの対比較に等しいので、結果的に各用量とプラセボの対比較を閉検定手順で行うこととなります。この手順は、プラセボと各用量の対比較を独立に行う検定より強力であり、真の用量反応関係が想定通りであったとしても、データではそうならない場合があるため、補足的に Williams の検定を適用しております。他方単調性が満たされず 6000 単位の方が 12000 単位よりいくらか優れている場合でも、Williams 検定は 2 用量のいずれかがプラセボより優れていることを検出することが可能です。本試験はエポエチンβが有効であることを、用量反応関係を手掛かりとして示し、臨床推奨用量を推定する探索的段階の試験という位置づけで、臨床推奨用量は推定された用量反応曲線の形状に基づいて推定致します。

4. 中間解析の時点

中間解析が2時点で予定されているが、2回目の中間解析の時期について再検討されたい。組み入れを中止せずに2回目の中間解析を行うと、中間解析結果がでる頃には、目標例数全例が組み入れられることになるためである。中間解析を実施する際に被験者組み入れを一時中止するなどの措置をとるかどうかを含めて、中間解析の計画について再検討されたい。

【回答】

試験デザインの修正に伴う症例数の大幅な増加と、それに係る中間解析が必要となったことから、以前のままの試験期間では矛盾を生じることとなり、実施不可能である為、試験期間を2011年4月から2013年3月までを2011年9月から2015年8月までに延長することとなりました。

本研究は、上に述べたように探索的段階の試験であります。既存のデータは、症例数が少なく12000単位の有効性を強く示唆するものではないため、推定されたエフェクトサイズは信頼性に乏しく、想定される真のエフェクトサイズの範囲は非常に広いです。このエフェクトサイズからは、中間解析による無効中止および有効中止のいずれもが十分あり得ます。有効性に関する中間解析は0' Brien-Fleming基準を用いる予定であり、無効中止は条件付き検出力を基準として、最終解析において有意な結果が得られる確率が低い場合とする予定です。第1回の中間解析は無効中止の可能性を考慮して倫理的観点から症例の組み入れを中断します。今回試験期間を4年間としたことで、2回の中断期間を入れた場合でも、総組み入れ期間は少なくとも26カ月（中断期間は各回8カ月と最終症例の追跡期間6カ月、計22か月）あり、600例の組み入れは可能と考えております。中間解析後に試験継続と判断される場合は、ある程度の効果が期待できる状況にあると判断します。症例の組み入れが早いのであれば、中間解析のために組み入れを中断することは可能であり、結果的に中止となれば試験は早期に終了するということとなります。

尚、照会事項3及び4に対する回答内容に関しましては、「試験計画書」ではなく、別途、「統計解析計画書」に記載させていただきます。
以上、上記のごとく回答させていただきます。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：エポエチンベータ（製品名：エポジン：中外製薬）

高度医療での適応疾患：低心機能を有する急性心筋梗塞（AMI）

臨床研究

- ・ 試験名：EPO-AMI-I（パイロット試験）
- ・ 試験デザイン：二群多施設共同無作為化並行群試験
- ・ 期間：2006年7月～2008年3月
- ・ 被験者数：36例
- ・ 結果の概要：一枝病変によるAMIの心機能改善に有効性が示された。



高度医療

- ・ 試験名：EPO-AMI-II
- ・ 試験デザイン：三群多施設共同 二重盲検 無作為化並行群試験（中間解析あり）
- ・ 期間：2011年4月1日～2013年3月31日
- ・ 被験者数：600例（組み入れ目標数）
- ・ 評価項目：慢性期左室駆出率の改善度等

欧米での現状

薬事承認：米国（有・**無**） 欧州（有・**無**） 進行中の臨床試験（有・**無**）
ガイドライン記載：（有・**無**） 概要：右記

→有りならば概要：

概要：

EPAMINODAS試験（100 or 200 IU/kg、静脈内投与、3日間連続投与、登録患者数102症例）

当該高度医療における

選択基準：EF50%未満の急性心筋梗塞患者で、再灌流に成功し可及的早期に投与可能な症例

除外基準：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明かな再灌流不良例③入院時にKillipIII又はIV以上、心原性ショックを合併例④進行腎肝障害（Cre \geq 2又はT-Bil \geq 3）⑤再灌流後の血圧が140/90mmHg以上⑥ヘマトクリット値が54%以上⑦再灌流後に心房細動⑧悪性高血圧症⑨当該試験薬使用経験者⑩3ヶ月以内の輸血既往⑪過去5年以内に悪性腫瘍を罹患⑫肺炎・敗血症等の重篤な感染症⑬アスピリン及びチエノピリジン系薬剤の投与禁忌患者⑭妊娠中、授乳中又は、妊娠の可能性のある女性⑮その他、参加不相当と判断した患者

予想される有害事象：多血症、高血圧症、赤芽球癆、心・肺・脳梗塞などの血栓症、発熱・アレルギー反応等

改善効果が確認できれば

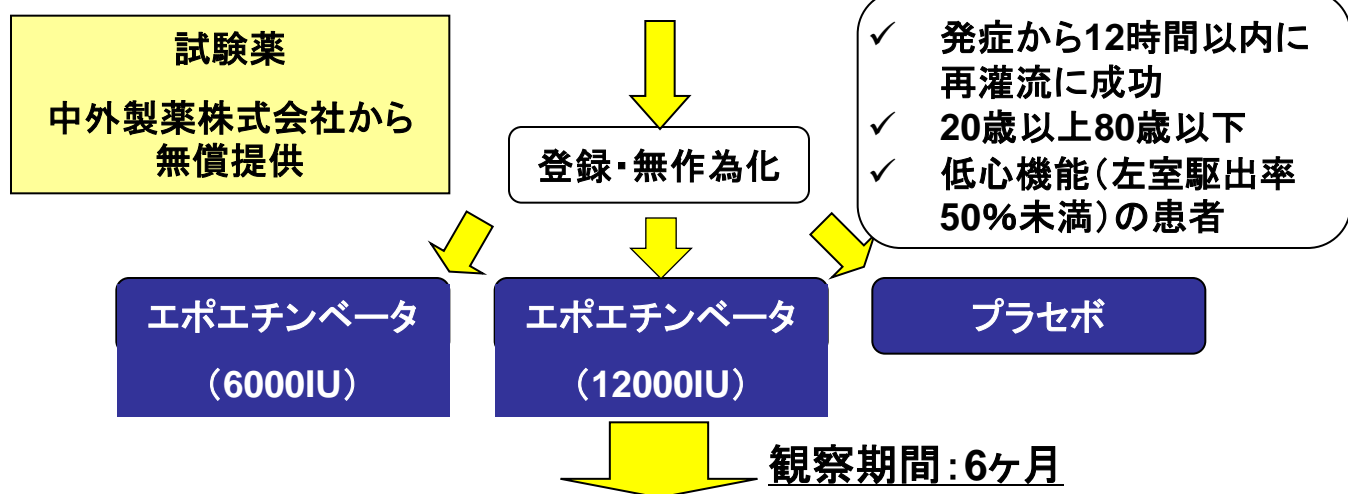
急性心筋梗塞患者全般を対象とした
高度医療・医師主導型治験の実施

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－試験概要

目的

心筋梗塞の急性期患者において、エポエチンベータ6000単位、12000単位及びプラセボを試験薬とする多施設共同二重盲検無作為化試験により、エポエチンベータが再灌流障害を用量依存的に改善することを、左室駆出率の急性期から6カ月後にかけての改善度を指標として評価し、適切な臨床投与量を推定する。

対象：初回発症のST上昇型急性心筋梗塞患者の急性期
(目標症例数：600例)



評価

エポエチンベータ投与による

- 投与直後と6ヶ月目での心機能改善効果
 - 生存率、心事故発生率への影響
- を比較検討する

登録期間：2011年9月1日から2015年2月28日まで

期待できる成果

1. 高頻度使用経験のある薬剤を使用した低コスト治療法の開発
2. 心筋梗塞患者の慢性期心不全を改善
3. 患者のQOLの改善、慢性心不全の治療にかかる医療費の低減、および従来失われていた人的資源の回復
4. 日本発のエビデンスを海外に向け発信

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－試験スケジュール

