

## 総括研究報告書

研究開発課題名：心筋梗塞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関する研究-II に関する研究

研究開発代表者： 南野 哲男（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学准教授）

研究開発の成果：

急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、慢性期には心不全へ進展するため、急性心筋梗塞に対する新しい治療法の開発は厚生労働行政の重要な課題である。私たちは、昨年度に引き続き、急性心筋梗塞患者に対して EPO 投与による慢性期心機能改善効果をエポエチンベータ 6000 単位、12000 単位およびプラセボを試験治療とし、中間解析をとまなう多施設共同二重盲検無作為化並行群試験にて、急性心筋梗塞に対する EPO 投与による慢性心機能改善効果を検討している。本研究では、先行する探索的臨床研究の結果を踏まえ統計学的に必要な症例数を算出し、初発の低心機能（左室駆出率 50%未満）急性心筋梗塞で 600 名を対象とし、198 例・396 例登録を完了した時点で中間解析を行い、解析結果により、試験中止（有効中止、無効中止）もありうる。主要評価項目は、慢性期左室機能改善度とし、副次評価項目は、生存率、心血管系イベント発症率とする。本研究では、適応外医薬品を使用することから保険診療と併用可能にする先進医療 B（旧高度医療評価制度）を活用することとした。その薬剤の提供については、企業から実薬（EPO）とプラセボの提供を受けた。また、研究組織には、医学統計専門家を含み、独立効果安全性評価委員会、RI 中央評価委員会を適切に設置した。さらに、健康被害に対する措置として保険加入行い、被験者保護の徹底を行いつつ、臨床データの信頼性確保、中央モニタリング体制の確立をめざすこととした。今回、第一回中間解析まで、心筋梗塞患者 198 名が必要であるが、平成 27 年 2 月 9 日に 198 症例が登録され、中間解析に必要な症例数の登録は終了し、全症例の報告書ならびに心筋シンチ画像の回収に成功した。また、大阪大学医学部附属病院において、平成 25 年 3 月 21 日と平成 27 年 3 月 10 日に外部独立機関による On-Site での監査を実施した。監査計画書に従って、研究代表施設の安全性に係る事項の正当性について行った。その監査の結果、大きな問題は指摘されなかった。有害事象は、28 件発生した。そのうち重篤な 9 件が独立効果安全性評価委員会による審議の結果、いずれの事象も本研究との因果関係は否定できると判断され、研究代表者へ試験継続が勧告され、研究代表者が試験継続を決定した。本有害事象については、適切に、大阪大学医学部附属病院倫理委員会への詰問、先進医療制度および高度医療評価制度（先進医療 B）への報告、薬剤提供を受けている企業への報告を行った。また、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による中止が可能となるように中間解析を 198 症例の観察期間を完了した時点で実施した。その結果、平成 28 年 3 月 8 日独立効果安全性評価委員会により無効中止が勧告された。また、来年度は最終統計解析の実施を予定している。本研究は、急性心筋梗塞患者を対象とする日本初の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験であり、今後、国際的な臨床試験に参加するための基盤システムになる。本研究の概要を世界に発信するため、本研究のデザイン論文を作成し、発表した。国内での情報周知推進のための活動として、年 2 回の全体ミーティングに加え、EPO-AMI-II ニュースを研究参加者向けに定期的に発行し、参加施設間の情報共有に努めている。また、市民公開講座の開催や研究ホームページを通じ、本事業について国民に広く周知している。本研究の成果は、梗塞後心不全の発症・重症度の軽減につながり、患者 QOL の改善や心不全治療に関する医療費軽減が期待でき、社会への貢献が大きい。