

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation
myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial

研究開発担当者 (日本語) 香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学 教授 南野哲男
所属 役職 氏名：(英語) KAGAWA UNIVERSITY Faculty of Medicine/ Professor/ Tetsuo MINAMINO

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要(総括研究報告)

・ 活動総括概要(初年度から最終年度)

<和文>

中間解析目標である、198 症例の患者登録が終了し、6 ヶ月間のフォローアップも終了した。試験期間中は、参加施設に対してニュースの配信や全体ミーティングを実施して情報発信を行い、また有害事象、重篤な有害事象に対して倫理指針を遵守した対応を行い、倫理面、安全面に十分配慮した運営を行った。登録終了後、全症例の症例報告書を回収し、全症例の心筋シンチ RI 画像を回収した。独立した RI 中央評価委員会を合計 6 回開催し、全症例の心筋シンチ画像評価を行ない、独立したデータセンターにおいて、Redcap を用いた RI データ入力を終了した。

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 日に独立効果安全性評価委員会により無効中止が勧告され、研究代表者により試験中止が決定された。試験期間中の平成 25 年 3 月 21 日に大阪大学医学部附属病院にて、外部独立機関による監査を実施した。さらに、平成 28 年 3 月 9 日～平成 28 年 3 月 10 日には、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の監査を実施した。また、平成 28 年 7 月 25 日～平成 28 年 7 月 26 日に試験終了時の監査を行った。

最終解析の結果 FAS 全例を対象に主要評価項目である慢性期左室駆出率の改善度(投与後 4 日～7 日目と 6 ヶ月との差の平均値)について、EPO 6000 単位群、EPO 12000 単位群におけるプラセボ群に対しての有効性は認められなかった。有害事象および副作用について、各群ごとで発生例数および発生件数の違いは認められなかった。

本臨床試験は、先進医療 B に則った無作為割付二重盲検プラセボ対照多施設臨床試験として実施された。本臨床試験の成果について、日本循環器学会 Late Breaking Clinical Trials での発表を行った。現在英文ジャーナルへの投稿を予定している。

<英文>

Background: Establishment of cardioprotective therapy against acute myocardial infarction (AMI) still remains one of the important unmet medical needs. Erythropoietin (EPO) has been demonstrated to have anti-apoptotic and tissue-protective effects. However, the previous clinical studies using high-dose EPO did not show the cardioprotective effects, probably due to the platelet activation and the existence of an optimal dose. In contrast, a small pilot study of low-dose EPO showed the improvement of left ventricular function without adverse cardiovascular events (EPO-AMI-I).

Methods and results: We performed a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter clinical trial (EPO-AMI-II) to clarify the efficacy and safety of low-dose EPO in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). 198 patients with a low left ventricular ejection fraction (LVEF < 50 %) were randomly assigned to intravenous administration of EPO (6,000 or 12,000 IU) or placebo within 6 hours after successful PCI. At 6 months, there was no significant dose-response relationship in the LVEF improvement (EPO 12,000 IU: 5.4 ± 9.3 %, EPO 6,000 IU: 7.3 ± 7.7 % and Placebo: 8.1 ± 8.3 %, $P=0.8616$). Low-dose EPO also did not improve cardiac function evaluated by ^{99m}Tc -MIBI SPECT and NT-proBNP at 6 months. On the other hand, low-dose EPO did not increase adverse events.

Conclusions: Administration of low-dose EPO did not improve LVEF at 6 months in STEMI patients.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 3 件、国際誌 件)

1. 肥後修一郎, 南野哲男, 臨床へつなぐトランスレーショナルリサーチの実践, 尿酸と血糖, 2017, vol3, no2
2. 肥後修一郎, 南野哲男, エリスロポエチンと心不全, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2017, 44.5
3. 肥後修一郎, 南野哲男, エリスロポエチンと心筋老化, 循環器内科, 2014, 76, 319-24.
4. 肥後修一郎, 南野哲男, エリスロポエチンによる心筋梗塞治療, 医学のあゆみ 2013年, 第247巻11号
5. 肥後修一郎, 南野哲男, ACSの薬物治療-心筋再生療法-, 2013年5月号

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial について, 口頭, Tetsuo Minamino, Shuichiro Higo, Shungo Hikoso, Ryo Araki, Hiroshi Suzuki, Takuya Ozawa, Takahisa Yamada, Kiminori Kato, Masakai Okutsu, Yoshifusa Aizawa, Issei Komuro, 第81回日本循環器学会 Late Breaking Clinical Trials, 2017/3/17, 国内.
2. Conducting a Clinical Study Aiming to Meet GCP Standards: EPO-AMI-II, a Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Multicenter Clinical Study, 口頭, 肥後修一郎, 南野哲男, 相澤義房, 小室一成, 第80回日本循環器学会 シンポジウム, 2016/3/20, 国内.
3. Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study) A Bridge from Bench to Clinical Practice. 肥後修一郎, 南野哲男, 鳥羽健, 小澤拓也, 相澤義房, 小室一成, 第21回日本血管生物医学会学術集会, 2013/9/27
4. Evaluation of the Prospective Observation of Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study): A Randomized Controlled Clinical Trial, Shuichiro Higo, Shoji Sanada, Tetsuo Minamino, Issei Komuro, 第114回日本循環器学会近畿地方会, 2012/12/15

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 新たな心筋梗塞治療, 南野哲男, 森田孝, 野口輝夫, 奥津匡暁, 上田恭敬, 木島祥行, 相澤義房, 肥後修一郎, 大阪(市民公開講座知っておきたい狭心症・心筋梗塞), 2014/10/19, 国内.
2. 新たな心筋梗塞治療, 南野哲男, 木庭新治, 南野徹, 安藤献児, 鈴木洋, 明石嘉浩, 小室一成, 肥後修一郎, 東京(市民公開講座知っておきたい狭心症・心筋梗塞), 2015/1/18, 国内.
3. 知っておきたい心筋梗塞の症状と予防法, 南野哲男, 第7回香川大学医学部医学科同窓会讃樹會市民公開講座, 2016/11/19, 国内
4. 狭心症・心筋梗塞とは, 南野哲男, 新聞記事, 2016/6/21, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial
- 研究開発担当者 (日本語) 香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学 教授 南野哲男
所属 役職 氏名： (英語) KAGAWA UNIVERSITY Faculty of Medicine/ Professor/ Tetsuo MINAMINO
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教 肥後修一朗
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University School of Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, Assistant Professor, Shuichiro Higo
- 研究開発分担者 (日本語) 山本紘司
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medical Statistics, Graduate School of Medicine, Osaka City University Associate Professor, Kouji Yamamoto
- 研究開発分担者 (日本語) 中谷大作
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital
Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine Associate Professor Daisaku NAKATANI, M.D., Ph.D

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者：教授 南野哲男の統括報告を参照

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 件）

1. 肥後修一朗, 南野哲男, 臨床へつなぐトランスレーショナルリサーチの実践, 尿酸と血糖, 2017, vol3, no2
2. 肥後修一朗, 南野哲男, エリスロポエチンと心不全, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2017, 44.5
3. 肥後修一朗, 南野哲男, エリスロポエチンと心血老化, 循環器内科, 2014, 76, 319-24.
4. 肥後修一朗, 南野哲男, エリスロポエチンによる心筋梗塞治療, 医学のあゆみ 2013年, 第247巻11号
5. 肥後修一朗, 南野哲男, ACSの薬物治療・心筋再生療法-, 2013年5月号

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial について, 口頭, Tetsuo Minamino, Shuichiro Higo, Shungo Hikoso, Ryo Araki, Hiroshi Suzuki, Takuya Ozawa, Takahisa Yamada, Kiminori Kato, Masakai Okutsu, Yoshifusa Aizawa, Issei Komuro, 第81回日本循環器学会 Late Breaking Clinical Trials, 2017/3/17, 国内.
2. Conducting a Clinical Study Aiming to Meet GCP Standards: EPO-AMI-II, a Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Multicenter Clinical Study, 口頭, 肥後修一朗, 南野哲男, 相澤義房, 小室一成, 第80回日本循環器学会 シンポジウム, 2016/3/20, 国内.
3. Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study) A Bridge from Bench to Clinical Practice. 肥後修一朗, 南野哲男, 鳥羽健, 小澤拓也, 相澤義房, 小室一成, 第21回日本血管生物医学会学術集会, 2013/9/27
4. Evaluation of the Prospective Observation of Erythropoietin-administration for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (EPO-AMI-II Study): A Randomized Controlled Clinical Trial, Shuichiro Higo, Shoji Sanada, Tetsuo Minamino, Issei Komuro, 第114回日本循環器学会近畿地方会, 2012/12/15

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 新たな心筋梗塞治療, 南野哲男, 森田孝, 野口輝夫, 奥津匡暁, 上田恭敬, 木島祥行, 相澤義房, 肥後 修一郎, 大阪(市民公開講座知っておきたい狭心症・心筋梗塞), 2014/10/19, 国内.
2. 新たな心筋梗塞治療, 南野哲男, 木庭新治, 南野徹, 安藤献児, 鈴木洋, 明石嘉浩, 小室一成, 肥後 修一郎, 東京(市民公開講座知っておきたい狭心症・心筋梗塞), 2015/1/18, 国内.

(4) 特許出願

該当なし