

写

薬生機審発1221第2号  
平成30年12月21日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に  
基づき策定された試験方法の公表について  
（非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標）

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成24年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施してきたところです。

今般、九州大学大学院医学研究院（総括研究代表者：砂川 賢二）における検討を経て、下記の試験方法が別添のとおり策定されましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。



## 記

### 非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標

1. これらの試験方法は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該試験方法による試験の実施を求めるものではないこと。試験方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>) を参照されたい。

## 非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標

1 本評価指標は医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業において九州大学と独立行政法人医薬品医療機器総合機構の関係者によって作成され、当該医療機器の評価の考え方の一案を例示したものであり、製造販売承認申請に必要な十分な評価法を意図して作成したものではない。非臨床試験及び臨床試験の評価項目、試験デザイン等の妥当性については当該医療機器を開発する製造販売業者が自らの責任において説明する必要があることに留意されたい。また、当該医療機器は新規性が高く、メカニズムも十分解明されていない点があり、今後得られる科学的根拠に応じて評価法の考え方が変わりうるため、製造承認申請を目指して類似医療機器の開発に携わる関係者は開発早期から個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用すること。

なお、本評価指針で引用した「抗心不全薬の臨床評価法に関するガイドライン」薬食審査発 0329 第 18 号 平成 23 年 3 月 29 日は医療機器の評価法を意図して作成されたものではないことに留意されたい。

2 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においては医薬品医療機器総合機構のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>) を参照されたい。

非接触式迷走神経刺激評価指標ワーキンググループ

砂川賢二 九州大学 循環器病未来医療研究センター

戸高浩司 九州大学 ARO 次世代医療センター

肥後太基 九州大学大学院 医学研究院 循環器内科学

井手友美 九州大学大学院 医学研究院 循環器内科学

岸拓弥 九州大学 循環器病未来医療研究センター

船越公太 九州大学病院 臨床研究推進部門

杉町勝 国立循環器病研究センター研究所 循環動態機能部

医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一、二、三部

日本心不全学会 デバイス委員会

委員長：坂田泰史（大阪大学大学院 循環器内科学）

幹事：大谷朋仁，水野裕八

荒井裕国，岸拓弥，戸田宏一，西井伸洋，林田健太郎，山本一博

敬称略、平成 29 年 2 月 21 日現在

## 1 背景

我が国における急性冠症候群死亡率は、救命救急体制（冠動脈疾患ユニット（CCU）、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）等）の構築・普及により近年大きく減少した。しかしながら、診断の遅れ等により発症から病院到達までに時間がかかる場合や、側副血行路が無い症例、再灌流障害例等では、急性期の救命には成功しても広範な心筋壊死を伴い、心不全を惹起、長期予後不良となる症例が存在する。現状では可能な限り早期に再灌流する以外には、薬剤、手術手技を含めて梗塞サイズを縮小する有効な手段はない。

近年、急性心筋梗塞動物モデル（虚血再灌流）において迷走神経刺激が梗塞サイズを縮小し、生命予後を大きく改善する事が示された<sup>1-2</sup>。ヒトにおいても難治性てんかんに対する植え込み型迷走神経刺激装置があるほか、慢性心不全を対象とした植え込み型迷走神経刺激装置の臨床試験が行われている<sup>3-5</sup>。しかしながら、これらは植え込み型であるために急性冠症候群のような急性期治療には応用できない。

現在開発中の非接触式迷走神経磁気刺激装置を用いることで、救急医療の現場で速やかに且つ非侵襲的に迷走神経を刺激することが可能となり、上記の効果を上げると期待されており、類似機器を急性期に用いる際の参考ともなるため、今回評価指標の整備を行う。

なお、本評価指標は治療機器として求められる有効性及び安全性の事項を中心にまとめたものであるが、開発する治療機器について、我が国の医療機器薬事承認を得るためには、関連通知<sup>6-9</sup>に示されるとおり、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料より、医療機器としての品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要がある。

## 2 対象疾患、予定される効能・効果

急性冠症候群における梗塞サイズ縮小

## 3 対象機器

急性冠症候群での梗塞サイズ縮小とその後の心不全予防・予後を改善する非接触式迷走神経磁気刺激装置

(想定する使用時の外観)



#### 4 非臨床試験

臨床試験の開始に先立ち、以下に示す内容が網羅される非臨床試験により当該医療機器の性能・有効性・安全性の評価を適切に行い、臨床試験実施の妥当性を検討する。

##### 4.1 構成品の物理的・機械的特性

臨床使用の観点から、構成部品が十分な物理的・機械的強度を有することを示す。特に、使用が想定される救急処置室、CCU 等での環境下並びに搬送時の環境下において十分な強度を有するか評価を行う。評価項目の例としては、機器本体、磁場発生プローブ、接続ケーブルを接続したときの引張り強度等の物理的特性、機器の騒音、振動、熱発生等の機械的特性の検証が想定される。また、使用する原材料の特性を踏まえ、製造後品質を確保できる期間についても示す。

##### 4.2 システム全体の電气的安全性・電磁両立性

医用電気機器に求められる電气的安全性を示すため、IEC60601-1 (Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance) <sup>10</sup> を参考に、漏れ電流、耐電圧等、電气的な安全性について評価を行う。

また、当該医療機器を使用する環境（救急処置室、CCU等）下において、システムから生じる電磁気の放射・干渉が、その他の装置の作動不全及び故障を引き起こさないようにするための合理的手段を示す。当該医療機器は磁気を連続的に発生するものであることから、特に磁場発生時における電磁気の放射・干渉について十分な評価を行う。電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard; Electromagnetic compatibility - Requirements and tests）<sup>11</sup>等が参考になる。

#### 4.3 生体に接触する構成品の生物学的安全性

生体接触する箇所に用いられる原材料については、接触期間に応じた生物学的安全性を示す。当該医療機器は植込みを要しないが、正常皮膚表面に接触する可能性を有する機器である。原材料によっては必ずしも検証試験を要するものではないが、原材料の種類と既承認医療機器への使用実績等を踏まえ、安全性に問題ないことを総合的に評価する。生物学的安全性について定めた規格（ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing）<sup>12</sup>等を参考にする。

#### 4.4 システムの性能、効能、使用方法

性能を裏付ける試験については、以下にあげる項目を検証する。

- ・ 磁場（磁束密度、dB/dT、刺激リズム等）の発生と磁場の制御（オンオフ制御、各種シーケンス等）が可能であること。なお、磁場の条件については、科学的知見を踏まえ、合理的な根拠に基づいて検討する。
- ・ 磁場の位置精度（標的部位に照射できる精度）については、体表面からの深さ方向及び照射角度の精度を示し、標的部位以外の部位にどの程度磁場が伝達されるか、磁場及び電磁誘導の空間分布等を評価する。
- ・ 装置の動作検証については、治療開始から治療終了までの一連の動作について検証する。最終的には臨床試験にて治療現場の機器等との物理的干渉も含めて検証する。
- ・ 安全装置については、タイマー、異常感知機能、アラーム等、リスクマネジメントの結果から安全対策上必要と考える機能を搭載し、検証試験成績

によってその性能を示す。

#### 4.5 動物試験

当該医療機器は心筋梗塞の治療を意図して用いられるが、磁気刺激による急性心筋梗塞の梗塞サイズ減少のメカニズムについてはいまだ不明な点が多いため、臨床試験に先立ち、動物試験によりその有効性及び安全性を確認する必要がある。動物試験は以下の各項目を十分に検討し実施する。

- ・ 動物の種類及びその病態モデル（ヒトへの外挿性の観点を考慮すること。）
- ・ 動物試験のプロトコル（例数、対照、評価項目と達成基準、急性期評価期間・慢性期評価期間等）
- ・ 磁気刺激の方法（刺激パターン、時間等）

動物試験成績の評価については、以下の項目を評価する。

##### <有効性>

- a) 意図したとおりに磁気刺激されていること。（心拍数低下、心拍数変動による交感・迷走神経緊張度の推定、心筋内 ACh 測定も考慮する。）
- b) 梗塞サイズ減少の有無と減少の程度（他の指標で代替できるのであればその指標）

Salvage index, 梗塞エリア/リスクエリア等の測定は、動物実験では通常エバンスブルーと TTC 染色の組合せで行われる。

##### <安全性>

- a) 生体組織への影響（生体反応、発熱・火傷等、他の神経・組織への影響。特に迷走神経損傷、ホットスポット（焦点）周辺への影響を病理標本等で検証する。）
- b) 急性冠症候群急性期モデルにおける安全性（極端な徐脈や血圧低下等の有無）
- c) 機器の不具合

##### <有効性及び安全性>

- a) ヒトへの成績の外挿性（臨床的意義のある結果が期待できるかについても考察する。）



## <その他の考慮すべき評価>

大動物：頸部からの磁気迷走神経刺激の有効性、安定性、保持具の評価等。

梗塞サイズの縮小、心機能の改善の証明

小動物：上記に加えて生命予後の改善

## 5 臨床試験

### 5.1 First-in-Man (FIM) , 健康成人を対象とした安全性試験・刺激実効性試験

5.1.1 安全性：植込み型刺激装置で報告されている徐脈、低血圧、咳嗽、嘔声、息苦しさ、喉の痛み違和感等々を評価する。その他、音、振動、熱等による影響、周辺筋肉刺激による疼痛も評価する。刺激中のみならず刺激後の副交感神経のリバウンド等の自律神経系変調にも留意する。症状以外にも周辺組織への影響、例えば甲状腺機能等も評価を考慮する。

特に動物試験で得られた有効性を示す刺激強度（パルス幅、出力、周波数等）及び刺激期間が人に対して認容性を有するかを確認する。

5.1.2 有効性：有効に迷走神経が刺激されている事を何らかの方法で確認する。心拍数低下、心拍数変動による交感・迷走神経緊張度の推定等。その際に刺激前の心拍数、迷走神経緊張度等を考慮した上で刺激有効性を定量評価する。

### 5.2 Feasibility study

少数の急性冠症候群患者を対象とした安全性、有効性試験

動物試験、FIM 試験にて十分な安全性と有効性の推定が出来た時点で開始する。対象は Pivotal study と基本的には同じであるが、安全性を重視して ST 上昇型心筋梗塞を除外し、Braunwald IIIb 以上の不安定狭心症及び非 ST 上昇型心筋梗塞をエントリーする。主要評価項目は安全性と刺激有効性とするが、その他の評価項目は Pivotal study と同じものとし、症例数設定根拠を得る。

### 5.3 Pivotal study

#### 5.3.1 対象症例（準）緊急 PCI の対象となる急性冠症候群症例

5.3.1.1 主な除外基準：陳旧性心筋梗塞の存在、完全房室ブロック等の問題となる徐脈・低血圧・ショック等、ペースメーカー・植え込み型除細動器植込み

後

### 5.3.2 症例数

症例数については、シャム治療又は通常治療のみ群との比較で、優越性が立証できる治験デザインに基づき設定する。

#### 5.3.2.1 比較対照

5.3.2.1.1 通常治療：本機器は標準的治療に付加されるものであるため通常治療を対照とする事も可能である。その際はプラセボ効果、適用群の標準治療への遅延効果等に注意が必要となる。

5.3.2.1.2 シャム治療：上記の欠点を補うには刺激を出さずに刺激音のみを出す装置、又は治療効果を有しない刺激条件を設定した装置等を用いてシャム治療を行い単盲検とする。

5.3.2.2 割り付け：原則として無作為割り付けとする。無作為割付の方法としては、病型（不安定狭心症、ST 非上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、責任冠動脈枝、発症後の時間等の重要因子にて層別無作為化法や動的割り付けも考慮する。

5.3.3 適用するタイミング：救急隊現場到着時、ER 入室時、カテ室搬入時、PCI 成功後等

5.3.3.1 適用時間：数時間～数日間

5.3.4 候補症例発生から同意、試験開始迄の流れ

- a. 自宅にて急性心筋梗塞発症、救急車要請
- b. 救急隊現場到着、心筋梗塞の疑い、受入れ要請
- c. 治験施設救急外来に搬入
- d. 緊急 PCI の適応あり、緊急カテ・PCI の同意、同時に本治験の同意取得
- e. 治験調整事務局に連絡、無作為割付

f. 緊急カテの準備と並行して割付に従い、救急外来あるいはカテ室にて治験治療開始。

g. 緊急カテ、PCI 開始

### 5.3.5 評価項目

#### 5.3.5.1 有効性

5.3.5.1.1 梗塞サイズ縮小効果等の代理エンドポイント

5.3.5.1.2 30 日主要心血管イベント (MACE) 等のアウトカム

5.3.5.1.3 迷走神経刺激有効性

急性心筋梗塞のサイズ縮小、予後改善を効能効果に持つ医療機器は存在しない。

同目的で臨床上繁用されている冠動脈ステント等の PCI 機器は、歴史的に急性心筋梗塞へ適応を考慮せずに開発されてきた。少数の例外 (CADILLAC 試験<sup>13</sup>) を除いて、待機的 PCI 症例を対象に標的血管不全等の血管開存をエンドポイントとした臨床試験で検証されたのみである。

既承認薬剤では「急性心筋梗塞」を効能効果にもつものが少数存在するが以下のような理由で参考になりにくい。

a) ウロキナーゼ等の血栓溶解剤は開発時期が古く、冠動脈が再開通したかどうか、全般有用度等をエンドポイントとして臨床試験がされている。

b) 比較的新しい abciximab 等新規の抗血小板剤は急性心筋梗塞症例を含んだ形で PCI 後の 30 日 MACE をエンドポイントに臨床試験されている (RAPPORT 試験<sup>14</sup>, JEPPORT 試験<sup>15</sup>)。クロピドグレルは PCI 施行を予定した急性冠症候群に対して 3 か月 MACE で検証されている<sup>16</sup>。

最終的に心不全を予防して生命予後を改善するのが目的であ

れば、原則的には長期死亡率・生存率等のアウトカムを評価項目にすべきであると考えられる。しかしながら、長期予後を勘案して慢性心不全予防効果迄を検証しようとする「抗心不全薬の臨床評価法に関するガイドライン」<sup>17</sup>にあるように本邦では十分な症例数が集められず、非現実的な治験計画となりかねない。

心筋梗塞においては梗塞サイズが長期予後とよく相関する事が知られており、その効果 (e.g., シヤム治療群との絶対値差、梗塞エリア/リスクエリアの縮小程度等) を見る事で、有効性は十分評価可能と考える。

その上で新規の本治療を付加することのデメリット (再灌流時期が遅れないか、不整脈が生じないか等) を含めて 30 日 MACE 等で安全性を評価し、リスクが許容可能であることが説明できれば、治療として受入れ可能と考えられる。

#### 5.3.5.1.4 測定法

梗塞サイズの測定は、逸脱酵素 AUC、画像診断(エコー、CT、MRI、シンチ等) 等が用いられる。

CK-AUC 等は歴史的に多用されて来ているが採血の頻度等にも結果が依存し、一般に差を証明するのが難しい (RAPPORT infarct size<sup>18</sup>)。Troponin I 等の心筋特異性が高く比較的半減期の長い物質は EVOLVE<sup>19</sup> などの試験において 5、30 日後の SPECT による梗塞サイズとよく相関していた。

Salvage index, 梗塞エリア/リスクエリア等の測定は、再灌流前と後の <sup>99m</sup>Tc-MIBI 等による 2 回の心筋 SPECT シンチ撮影が世界的には標準であるが、救急治療室、心カテ室等で放射性核種が使える施設が本邦では皆無であり、現実的には施行できない。代替として再灌流後比較的早い時期 (1~2 日以内) に <sup>201</sup>Tl と <sup>123</sup>I-BMIPP の同時 SPECT 撮影で梗塞エリアのみならずリスクエリアの推定ができる。又、心臓 MRI が利用できる施設であれば撮影、解析法を標準化した上で、梗塞エリア、リスクエリアの推定に用いる事も可能である。

診療ガイドラインでの梗塞サイズに関する記載を補遺に纏める。

迷走神経刺激有効性の評価法については FIM 試験と同様であるが実際の症例では $\beta$ 遮断剤、カテコラミン等の外乱に対する特段の考慮が必要となる。

#### 5.3.5.1.5 統計手法

心筋梗塞サイズは迷走神経刺激による治療効果のみではなく、リスクエリア、発症から再灌流までの時間、病型等に強い影響を受ける。その結果、治療群・対照群ともに心筋梗塞サイズは大きなばらつきが生じるため、検出力が低下する。無作為化割り付けのため、ベースラインの条件が両群で均一としても、エンドポイントへの影響の強い共変量を用いて共分散分析（あるいは混合効果モデル）を適応することも可能である。ただし、共分散分析（あるいは混合効果モデル）を主たる解析に用いる場合は感度分析として頑健な t 検定等を行うこと。

#### 5.3.5.1.6 共変量

前述の層別無作為化法や動的割付けを行った場合も、病型（不安定狭心症、ST 非上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、責任冠動脈枝、発症後の時間、カテコラミン使用の有無等の重要因子を共変量とした共分散分析等を行うこともある。

#### 5.3.5.2 安全性

徐脈、低血圧、咳嗽、嘔声、息苦しさ、喉の痛み違和感等が植込み型刺激装置で報告されているが、心筋梗塞急性期には徐脈、低血圧には特段の注意が必要となる。（場合によっては影響の大きい右冠動脈領域による症候性徐脈のある例等には適用しない事も考慮すべきである。）

また心室中隔穿孔等の機械的合併症やポンプ失調等重篤な心筋梗塞急性期合併症の徴候である頻拍が本機器使用によりマスクされる可能性を考慮すべきである。

電磁干渉による他機器の不具合、強磁力による力学的危険性については本機器特有の問題として、実際の使用状況に即した評価が必要である。

例えば、本機器適用開始が救急車内、救急救命初療室、心カテ室のいずれかにより操作するスタッフ、周辺機器、物理的空間の広がり等が異なってくるため、考慮する影響に差が生じる。近傍に位置することが予想されるシネアンジオ装置との物理的干渉を防止するような装置も考慮する。

### 5.3.6 期間

非臨床試験の結果等を受けて効果、安全性を最適化する期間を探索すべきである。この際上記のエンドポイントを証明するのに意味のある期間とする。

## 6 最終評価

二重盲検でない場合コアラボ等による盲検化された第三者によるエンドポイントの中央評価が必要である。

最終的には機器の有効性、安全性のみならず、適用手技も含めて全体のリスク・ベネフィットを考慮した有用性を評価する。

## 補遺

診療ガイドラインでは梗塞サイズについて以下のような記述となっている。

▼急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン 2008、日本循環器学会<sup>20</sup>

### 9 梗塞サイズの評価

#### 2 生化学的マーカー

##### クラス IIa'

1. 発症 72 時間以内におけるトロポニン値により心筋梗塞サイズを推定する。（レベル B）

### 4 核医学による画像診断

#### クラス I

1. 梗塞サイズと心筋生存性評価及び梗塞危険領域の検出を目的として血流シンチを行う。（レベル B）
2. 再灌流療法の効果を目的として血流シンチを行う。

（レベル B）

##### クラス IIa'

1. 梗塞周辺の気絶心筋の診断を目的として <sup>123</sup>I-BMIPP シンチを行う。（レベル C）

### 5 核磁気共鳴イメージング（MRI）

#### クラス IIa'

2. 心筋梗塞巣描出を目的としてガドリニウム遅延造影 MRI を行う。（レベル C）

▼心臓核医学検査ガイドライン（2010 年改訂版）、日本循環器学会<sup>21</sup>

急性心筋梗塞後の予後研究では、血流-BMIPP 集積乖離や BMIPP 欠損の大きさは心臓死を含む心事故の有意な独立した予後規定因子とされ、心筋梗塞の既往、左室駆出率、女性、加齢、前下行枝病変とともに相加的にも予後評価上の意義を有している

▼ ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction 2004<sup>22</sup>

7.5. Estimation of Infarct Size

7.5.2. Cardiac Biomarker Methods

Measurement of cardiac troponin T at 72 hours provides an estimate of infarct size in patients with STEMI who do and do not receive reperfusion therapy

7.5.3. Radionuclide Imaging

...

with the Technetium sestamibi SPECT approach (756). This technique has been validated extensively and offers the opportunity for both early and late imaging to initially assess the area of ischemic risk as opposed to the ultimate infarct size.

7.5.5. Magnetic Resonance Imaging

Measurement of infarct size with magnetic resonance imaging is a promising new technique that affords enhanced spatial resolution, thereby permitting more accurate assessment of both the transmural and circumferential extent of infarction (757). However, additional experience and comparison with other methods of assessing infarct size are required before any clinical recommendations can be provided.

▼ 2011 ACC/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina Non-ST-Elevation Myocardial Infarction<sup>23</sup>

梗塞サイズ測定法に関して記載無し

▼ 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction<sup>24</sup>

梗塞サイズ測定法に関して記載無し

▼ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2012<sup>25</sup>

梗塞サイズ測定法に関して記載無し

▼ ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance<sup>26</sup>

3.4. Myocardial Infarction/Scar



LGE-CMR (Late gadolinium enhancement-cardiac magnetic resonance) can be used for identifying the extent and location of myocardial necrosis in individuals suspected of having or possessing chronic or acute ischemic heart disease.

## その他の参考となる最近の臨床試験例

▼TY-51924 as a novel Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitor in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology* 63 (2014) 82–87

This is a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial in Japan. The planned sample size is 100 patients consisting of 50 patients each in the TY-51924 and placebo groups.

### Inclusion criteria

- Admission within 6 h of the onset of symptoms
- Chest pain lasting for  $\geq 30$  min
- ST elevation of  $\geq 0.2$  mV in 2 or more leads (V1–V4) on standard 12-lead electrocardiogram
- Thrombolysis in myocardial infarction flow grade 0/1 in LAD on diagnostic coronary angiography
  
- After final eligibility is confirmed by CAG, a bolus intravenous injection of TY-51924 10 mL (6 mg/kg) or placebo 10 mL will be initiated as a loading dose before crossing the culprit lesion with a guide-wire.

### Primary end points

Efficacy: MSI by SPECT on 3–5 days after pPCI

Safety: the incidence of adverse events and side effects up to 7 days after pPCI

### Sample size

As the trial showed that MSI for TY-51924 at doses of 10, 20, and 30 mg/kg were  $0.118 \pm 0.167$ ,  $0.335 \pm 0.010$ , and  $0.192 \pm 0.184$  (mean  $\pm$  SD), respectively, the mean MSI of placebo and the active drug were assumed to be 0.1 and 0.2, respectively, and the common SD was estimated as 0.168. The number of subjects in whom a 0.1 improvement with the active drug is detectable with a power of 80% at a two-sided 0.05

significance level is 46 per group. Assuming a dropout rate of 10%, the total final sample size is determined to be 100 patients.

#### SPECT study

Acute phase on 3–5 days after pPCI

- Infarct size (%): TPD on  $^{201}\text{Tl}$  polar-map
- Area at risk (%): TPD on  $^{123}\text{I}$ -BMIPP polar-map
- MSI: (area at risk - infarct size)/area at risk
- LV volume (mL) and function (%): LVESV, LVEDV, and LVEF based on  $^{201}\text{Tl}$ -QGS data

Follow-up at 3 months after pPCI

- Infarct size (%): TPD on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin polar-map
- LV volume (mL) and function (%): based on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin QGS data

#### MRI study

Acute phase on 3–7 days after pPCI

- Infarct size 1 (%): volume infarct/volume LV mass for all slices
- Infarct size 2 (%): volume infarct/volume LV mass for the 4 slices at identical locations to BBT2WI
- Area at risk (%): volume edema/volume LV mass for the 4 slices
- MSI: (area at risk - infarct size 2)/area at risk
- Presence of infarct and transmuralities based on the AHA 17 segment model: 0=no scar, 1=1–25%; 2=26–50%; 3=51–75%; 4=>75% • LV volume (ml) and function (%): LVESV, LVEDV, and LVEF
- LV wall thickening (%) based on the AHA 17 segment model

Follow-up at 3 months after pPCI

- Infarct size (%)
- Presence of infarct and transmuralities • LV volume (mL) and function (%)
- LV wall thickening (%)

cf) BBT2WI, black blood T2-weighted images; BMIPP, beta-methyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid;; MSI, myocardial salvage index; QGS, quantitative gated SPECT;; TPD, total perfusion deficit.

▼ Rationale and design of the INFUSE-AMI study

(Am Heart J 2011;161:478-486.e7.)

a multicenter, open-label, controlled, single-blind randomized study enrolling 452 subjects with anterior STEMI and an occluded proximal or mid-left anterior descending artery with thrombosis in myocardial infarction 0, 1, or 2 grade flow undergoing primary PCI with bivalirudin anticoagulation.

The primary end point is infarct size (percentage of total left ventricle [LV] mass) at 30 days (range -7/+14 days, ie, between 23 to 44 days) measured by cardiac MRI, comparing the pooled, randomized, active (abcix- imab) infusion (with or without thrombus aspiration) to the pooled noninfusion arms (with or without thrombus aspiration).

The primary end point for the cardiac MRI substudy is MVO size (grams and percentage of total LV mass and percentage of total infarct mass) at  $5 \pm 2$  days (ie, between 3 and 7 days) from the time of the index procedure measured by cardiac MRI.

Interim analysis

A pooled (blinded) interim analysis will be performed once 200 subjects have reached the 30-day end point for sample size re-estimation in the main study.

## 参考文献

1. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction.

Uemura K et al.

J Card Fail. 2010 Aug;16(8):689-99.

2. Vagal stimulation, through its nicotinic action, limits infarct size and the inflammatory response to myocardial ischemia and reperfusion.

Calvillo L et al.

J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Nov;58(5):500-7

3. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure.

De Ferrari GM et al., CardioFit Multicenter Trial Investigators.

Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):847-55

4. Autonomic Regulation Therapy via Left or Right Cervical Vagus Nerve Stimulation in Patients With Chronic Heart Failure: Results of the ANTHEM-HF Trial.

Premchand RK et al.

J Card Fail. 2014 Nov;20(11):808-16

5. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial.

Zannad F et al.

Eur Heart J. 2014 Aug 31. pii: ehu345. [Epub ahead of print]

6. 「医療機器の製造販売承認申請について」平成 26 年 11 月 20 日薬食発 1120 第 5 号

7. 「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」平成 26 年 11 月 20 日薬食機参発 1120 第 1 号

8. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号
9. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」平成 17 年 7 月 20 日薬食発第 0720003 号
10. IEC60601-1 (Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance)
11. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard; Electromagnetic compatibility – Requirements and tests
12. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
13. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.  
Stone GW et al.  
N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):957-66.
14. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators.  
Brener SJ et al.  
Circulation. 1998 Aug 25;98(8):734-41.
15. Efficacy of abciximab for patients undergoing balloon angioplasty: data from Japanese evaluation of c7E3 Fab for elective and primary PCI organization in randomized trial (JEPPORT).  
Nakagawa Y et al.  
Circ J. 2009 Jan;73(1):145-51. Epub 2008 Nov 21.

16. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study.

Peters RJ et al.

Circulation. 2003 Oct 7;108(14):1682-7. Epub 2003 Sep 22.

17. 「抗心不全薬の臨床評価法に関するガイドライン」 薬食審査発 0329  
第 18 号 平成 23 年 3 月 29 日

[http://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/20110329\\_0329-18.pdf](http://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/20110329_0329-18.pdf)

18. Effect of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. RAPPORT investigators. ReoPro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial.

Brener SJ et al.

Am J Cardiol. 1999 Sep 15;84(6):728-30, A8.

19. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction.

Chia S et al.

JACC Cardiovasc Interv. 2008 Aug;1(4):415-23.

20. 急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン 2008、日本循環器学会

[www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf)

21. 心臓核医学検査ガイドライン（2010 年改訂版）、日本循環器学会

[www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tamaki.h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tamaki.h.pdf)

22. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction 2004

Circulation. 2004 Aug 31;110(9):e82-292.

23. 2011 ACC/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina Non-ST-Elevation Myocardial Infarction  
Circulation. 2011 May 10;123(18):e426-579

24. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction  
J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):e78-140

25. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2012  
Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619

26. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance  
Circulation. 2010 Jun 8;121(22):2462-508