

整理番号 _____

ミトコンドリア病に関する全国疫学調査

病院名 _____ 診療科 (小児科、内科、神経内科)
記入者 _____ 職名 _____

ミトコンドリア病のサブタイプ別患者数 計 名

- | | | |
|------------------------------|-------|---|
| 1) MELAS | _____ | 名 |
| 2) Kearns-Sayre 症候群 (CPEO) | _____ | 名 |
| 3) MERRF | _____ | 名 |
| 4) Leigh 脳症 (MILS) もしくは NARP | _____ | 名 |
| 5) Pearson 症候群 | _____ | 名 |
| 6) MNGIE 症候群 | _____ | 名 |
| 7) LHON (レーバー遺伝性視神経萎縮症) | _____ | 名 |
| 8) DM/deafness | _____ | 名 |
| 9) 精神異常を伴う他の病型 | _____ | 名 |
| 10) 精神運動発達遅滞を伴う他の病型 () | _____ | 名 |
| 11) 分類不能の病型 () | _____ | 名 |
| 12) 電子伝達系酵素異常を伴う他の病型 | | |
| complex I | _____ | 名 |
| complex II | _____ | 名 |
| complex III | _____ | 名 |
| complex IV | _____ | 名 |
| complex V | _____ | 名 |
| 複合欠損症 | _____ | 名 |
| 13) 核の遺伝子異常が判明したミトコンドリア病患者数 | _____ | 名 |
| 14) 染色体異常を伴うミトコンドリア病患者数 | _____ | 名 |

ミトコンドリア病に関する全国疫学調査 一次アンケート
研究班班長 久留米大学医学部小児科 古賀靖敏
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 Fax: 0942-38-1792

L-アルギニンの臨床研究実施計画書

(案)

- － MELAS 脳卒中様発作急性期症状に対する
L-アルギニン（注射剤）の改善効果の検討 －

作成年月日：2003 年 ○月 ●日

略号及び用語の定義

本臨床研究実施計画書中の略号については、以下のとおり定義する。

ADMA	asynmetric di-methyl-arginine
L-アルギニン製剤	本臨床研究で評価する薬剤（被験薬） （アルギU注 又は アルギニン注「モシタ」）
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase (GPT)
AST	aspartate aminotransferase (GOT)
BUN	尿素窒素 (blood urea nitrogen)
cGMP	サイクリック GMP (guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate)
Cr	血清クレアチニン
CT	コンピューター断層撮影 (Computed Tomography)
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	Glutamic pyruvic transaminase
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase
Hb	血色素量 (hemoglobin)
Ht	ヘマトクリット値 (hematocrit)
iNOS	誘導型 NO 合成酵素 (inducible Nitric Oxide Synthase)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
L/P	乳酸/ピルビン酸 (Lactate/Pyruvate)
MELAS	mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes
MRI	磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging)
NOx	窒素酸化物 (Nitric Oxide metabolites X)
PLT	血小板 (platelet)
RBC	赤血球 (red blood cell)
T-Bil	総ビリルビン (total bilirubin)
T-Cho	総コレステロール (total cholesterol)
TG	triglyceride
^{99m} Tc-ECD-SPECT	Technetium-99m Electronic Circular Dichroism Sigle Photon Emission Computed Tomography
WBC	白血球数 (white blood cell)

目次

1. 臨床研究実施計画書の要約	4
副次的評価項目	5
2. 経緯と背景	6
3. 目的	7
4. 臨床研究の計画	7
4.1 試験スケジュール	7
4.2 対象	7
4.2.1 選択基準	7
4.2.2 除外基準	8
5. 被験薬剤	8
5.1 薬剤（L-アルギニン製剤）の名称	8
5.2 剤型、容量、貯法及び組成	8
6. 投与方法	9
6.1 投与スケジュール	9
6.2 投与量及び投与方法	9
6.3 投与開始時期	9
6.4 投与期間	9
6.5 併用薬剤及び併用療法	10
6.5.1 併用禁止薬	10
7. 観察、評価項目及び時期	11
7.1 観察、検査スケジュール	11
7.1.1 臨床症状の観察	11
7.1.2 理学検査	12
7.1.3 血液検査	12
7.1.3 特殊検査	12
7.1.4 画像検査	12
7.2 被験者特性の調査項目	12
7.3 有効性の判定・評価項目	13
7.3.1 有効性の主要評価項目	13
7.3.2 有効性の副次的評価項目	14
7.4 安全性の測定・評価項目	14
7.4.1 自覚症状・他覚所見	14
7.4.2 バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍数）	14
7.4.3 臨床検査	14
7.4.4 バイタルサイン及び臨床検査値の取扱い	14
7.4.5 追跡調査	15
7.5 L-アルギニン製剤及び併用薬の投与状況の調査	15
8. 被験者の同意取得及び情報提供	16

8.1	同意文書及び同意説明文書の作成	16
8.2	同意説明文書に記載すべき内容	16
8.3	同意取得の時期と方法	17
8.4	同意取得に関する一般的留意事項	17
8.4.1	一般的留意事項	17
8.5	臨床研究への継続参加の確認及び同意文書・同意説明文書の改訂	18
9.	被験者の安全性確保	18
9.1	基本的事項	18
9.2	有害事象発現時の対応	19
9.2.1	有害事象の定義	19
9.2.2	重篤な有害事象の定義	19
9.2.3	副作用の定義	19
9.2.4	有害事象の程度（重症度）	20
9.2.5	予測できない副作用の定義	20
9.3	被験薬の予想される禁忌、副作用	20
10.	中止基準と手順	20
10.1	投与中止基準	20
10.2	中止手順	21
10.2.1	一般的手順	21
10.2.2	緊急手順	21
11.	統計解析	21
11.1	症例及び観測値の取り扱い	21
11.2	有効性評価	21
11.2.1	有効性評価に関する解析対象集団	21
11.2.2	人口統計学的及び他の基準値の特性	22
11.2.3	評価項目の解析方法	22
11.3	安全性評価	22
11.3.1	安全性評価に関する解析対象集団	22

1. 臨床研究実施計画書の要約

目的	脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者に対して、可能な限り早期に L-アルギニン製剤 5mL/kg を点滴静注し、その有効性（臨床症状の改善）及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討する。																	
対象	脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者で、下記選択基準を全て満たし、かつ下記の除外基準に抵触しないものを対象とする。																	
選択基準	(1) 臨床所見、病理学的検査、並びに遺伝学検査により総合的に MELAS と確定診断されている患者 (2) 年齢、性別、入院・外来は不問 (3) 本臨床研究への参加に対し、事前に患者本人（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）から文書による同意が得られる者																	
除外基準	(1) 明らかに脳障害が進行し、痴呆、寝たきり等の認められている患者 (2) 糖尿病、高脂血症、敗血症を合併している患者 (3) アルギナーゼ欠損症の患者 (4) 高クロール性アシドーシスの患者 (5) 気管支喘息の患者 (6) 重篤な肝機能、腎機能、心機能障害を有する患者 (7) 心疾患により冠血管拡張剤（硝酸剤）を服用している患者 (8) 薬物過敏症の患者 (9) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者 (10)他の臨床研究終了後 6ヵ月以内（同意取得時）の患者 (11)その他、臨床研究責任医師、分担医師により対象として不適切と判断された患者。																	
薬剤	被験薬：L-アルギニン製剤 (1)薬剤名：アルギU注 又は アルギニン注「メイタ」 (2)成分含量及び剤型：10%塩酸L-アルギニン製剤、注射剤 (3)薬剤の包装：アルギU注 200mL/袋（プラスチックバッグ） アルギニン注「メイタ」 300mL/ガラス瓶																	
被験者の同意	被験者本人（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）																	
投与スケジュール	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前</th> <th colspan="2">1日目</th> <th colspan="2">2～5日目*</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2時間後</th> <th></th> <th>2時間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>救急処置</td> <td>L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day</td> <td>有効性判定</td> <td>L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day</td> <td>有効性判定</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1日目の投与が有効であった場合のみ2日目以降も投与を継続する。</p>				投与前	1日目		2～5日目*			2時間後		2時間後	救急処置	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定
投与前	1日目		2～5日目*															
		2時間後		2時間後														
救急処置	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定														
投与量及び投与方法	投与量は、5 mL/kgを末梢静脈より1時間かけて点滴静注する。ただし、投与速度は200mL/hを上限とする。																	
投与開始時期	発作発現後可能な限り早期（遅くとも12時間以内）に投与を開始する。																	
投与期間	発作急性期症状が消失するまで投与する。ただし、最大5日間投与とする。																	
併用禁止薬 併用禁止療法	①エダラボン（ラジカット [®] ）、②ジクロロ酢酸、③ミダゾラム、④麻酔剤 ステロイドパルス療法 併用禁止期間は、本薬剤の1日目の投与開始前から5日目の投与終了後の有																	

	効性判定終了までとする。
併用可能薬	救急処置用： ○痙攣：高度の場合は、制限なし。高度でない場合はジアゼパム注（セルシン ^R 等）を使用する。 ○痙攣以外：ヒドロキシジン注（アタラックス ^{RP} ）等、ドンペリドン坐剤（ナウゼリン ^R ）等 その他、救急処置以外の薬剤（ビタミン剤等）については、特に制限しない。
観察、検査及び調査項目	(1)臨床症状（発作急性期症状、自覚症状、副作用） (2)理学検査（体重、体温、血圧、脈拍、脳波） (3)血液検査（一般、生化学、血液ガス） (4)特殊検査（血中アルギニン、シトルリン、NO _x 、c-GMP、ADMA、乳酸、ピルビン酸） (5)画像検査（MRI、CT、SPECT、等）
評価項目	1. 有効性 ・主要評価項目：1日目の投与終了2時間後の脳卒中様発作症状の改善の有無 ・副次的評価項目： ①投与終了後の脳卒中様発作症状の推移 ②2～5日目の投与終了後2時間目の脳卒中様発作症状の改善の有無 ③特殊検査（血中アルギニン、血中シトルリン、乳酸、ピルビン酸、血中NO _x 、c-GMP、ADMA）の推移 ④画像検査 2. 安全性 副作用発現率

2. 経緯と背景

MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic-acidosis and Stroke-like episodes) は、ミトコンドリア病の3大病型のうち約25%と最も発現頻度が高い疾患である。MELAS患者は、1～数ヶ月に1回程度、脳卒中様発作症状を繰り返すことと、乳酸アシドーシス（高乳酸血症）を主症状とする。脳卒中様発作症状としては、ほとんどの例で痙攣や意識障害、視野・視力障害、その他に頭痛、嘔吐が観察され、進行性の知能障害、筋力低下、低身長等が認められている。明らかな脳卒中様症状を繰り返した患者の剖検例では脳に大きな壊死巣が見られ、また、大きな発作を繰り返すごとに急激に知能低下が進行することから、臨床的には大きな発作を予防することが重要であると考えられている。

この脳卒中様発作の予防あるいは治療方法として、これまで種々の薬物療法あるいは分子遺伝学的治療が試みられてきたが、未だ治療法として確立されていない。

久留米大学医学部小児科 古賀靖敏¹⁾は、脳卒中様発作発現直後のMELAS患者3名に対してL-アルギニン製剤（10%塩酸L-アルギニン注射液）を投与し、脳卒中様症状の速やかな軽減・緩解が得られたことを世界で初めて報告した。その後、古賀²⁾は更に多くの患者で効果を確認すべく22名のMELAS患者の脳卒中様発作発現時に、L-アルギニン製剤を点滴静注し、投与30分後より頭痛、嘔気、嘔吐、半身痙攣、意識障害及び閃輝暗点等の症状の消失あるいは改善を認め、MELAS患者の脳卒中様発作症状に対するL-アルギニン製剤の有効性を再確認した。

これらの効果は、L-アルギニン投与により産生された一酸化窒素（NO）が、MELAS患者の脳の中小動脈を拡張させ、低下した血流を改善し、虚血による脳の障害を軽減することによると考えられている。

そこで、MELAS脳卒中様発作発現患者において、L-アルギニン製剤の有効性（発作急性期症状の改善）、安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討する目的で、本臨床研究を計画した。

3. 目的

脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者に対して、可能な限り早期に L-アルギニン製剤 5mL/kg を点滴静注し、その有効性（発作急性期症状の改善）及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討する。

4. 臨床研究の計画

4.1 試験スケジュール

発作発現後可能な限り早期に来院してもらい、緊急処置の後、L-アルギニン製剤を投与する。投与終了後有効性（臨床症状の改善の有無）を判定し、1日目の投与が有効であった場合のみ2日目以降も投与を継続する。

投与前	1日目		2～5日目*	
		2時間後		2時間後
救急処置	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定

* 1日目の投与が有効であった場合のみ2日目以降も投与を継続する。

4.2 対象

脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者で、下記選択基準を全て満たし、かつ下記の除外基準に抵触しないものを対象とする。

4.2.1 選択基準

- (1) 臨床所見、病理学的検査、並びに遺伝学検査により総合的に MELAS と確定診断されている患者
- (2) 年齢、性別、入院・外来は不問
- (3) 本臨床研究への参加に対し、事前に患者本人（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）から文書による同意が得られる者

〔設定根拠〕

- (1) MELAS の診断は、臨床所見、遺伝子診断、筋病理検査等により総合的に行われるために設定した。ミトコンドリア DNA の点変異が特定されていない場合については、他の検査及び臨床症状により総合的に MELAS と診断された場合は対象とする。
- (2) 性別は、男女どちらも対象となるので不問とした。また、入院・外来のどちらの患者も対象となるので不問とした。年齢は、年齢を問わず全ての患者を対象とするために不問とした。
- (3) 発作発現時は救急的処置を必要とするため、事前に同意を得られる患者のみを対象とした。更に、臨床研究への参加を患者本人の自由意志で決めることのできる患者とし、小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者から文書にて同意を得られる患者とした。

4.2.2 除外基準

- (1) 明らかに脳障害が進行し、痴呆、寝たきり等の認められている患者
- (2) 糖尿病、高脂血症、敗血症を合併している患者
- (3) アルギナーゼ欠損症の患者
- (4) 高クロール性アシドーシスの患者
- (5) 気管支喘息の患者
- (6) 重篤な肝機能、腎機能、心機能障害を有する患者
- (7) 心疾患により冠血管拡張剤（硝酸剤）を服用している患者
- (8) 薬物過敏症の患者
- (9) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者
- (10) 他の臨床研究終了後6ヶ月以内（同意取得時）の患者
- (11) その他、臨床研究責任医師、分担医師により対象として不適切と判断された患者。

〔設定根拠〕

- (1) 脳障害が進行した状態では、発作を発現する可能性が少なく、本臨床研究では、発作急性期の症状改善効果を検討するため設定した。また、痴呆の進行により、患者が症状を訴えられないため、効果判定ができない可能性を考慮し設定した。
- (2) 糖尿病患者と高脂血症の患者では、血管内皮機能が著しく低下しており、L-アルギニンの効果が十分に発揮されない可能性があるために設定した。また、敗血症の患者では、炎症によりiNOSが誘導され、アルギニン投与により過剰にNOが発生し生体に悪影響を及ぼす可能性があるために設定した。
- (3) アルギニン血症あるいは高アンモニア血症を増悪させる可能性があるため除外した（アルギU注の添付文書に「禁忌」の記載あり）。
- (4) 薬剤に含まれるクロールによりクロール性アシドーシスを悪化させる可能性があるため除外とした（アルギU注の添付文書に「慎重投与」の記載あり）。
- (5) 症状を一時的に悪化させる可能性があるため除外とした（アルギU注の添付文書に「慎重投与」と記載）。
- (6) 安全性の配慮のために設定した。また、腎障害のある患者では、窒素化合物の負荷により原病の症状を悪化させるおそれがあるために設定した（アルギU注の添付文書に「慎重投与」の記載あり）。
- (7) L-アルギニンはNOの基質であるため、硝酸剤の作用が増強される危険性を考慮して設定した。
- (8) 患者の安全性を確保するために設定した。
- (9) 安全性が確立されていないため設定した（アルギU注の添付文書に記載あり）。
- (10) 他の臨床研究の影響を避けるために設定した。
- (11) (1)～(10)以外に薬剤の評価に影響を及ぼす可能性を配慮し設定した。

5. 被験薬剤

5.1 薬剤（L-アルギニン製剤）の名称

アルギU注 又は アルギニン注「モリタ」

（10%塩酸L-アルギニン製剤、いずれも味の素ファルマ株式会社製）

5.2 剤型、容量、貯法及び組成

- (1) 剤型：注射剤

- (2) 容量：アルギU注 200mL/袋、アルギニン注「リシタ」 300mL/瓶
 (3) 貯法：室温保存
 (4) 組成：アルギU注－ 1袋 (200mL) 中に塩酸L-アルギニン 20.0g 含有。
 アルギニン注「リシタ」－ 1瓶 (300mL) 中に塩酸L-アルギニン 30.0g 含有。

6. 投与方法

6.1 投与スケジュール

投与前	1日目		2～5日目*	
		2時間後		2時間後
救急処置	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定	L-アルギニン製剤 5 mL/kg/day	有効性判定

* 1日目の投与が有効であった場合のみ2日目以降の投与を継続する。

6.2 投与量及び投与方法

投与量は、5 mL/kgを末梢静脈より1時間かけて点滴静注する。
 ただし、投与速度は200mL/hを上限とする。

【投与量及び投与方法の設定理由】

臨床研究において有効性と安全性が確認されている用法・用量であり、尿素サイクル異常症の患者において安全性が確認されている用法・用量（1日量として、2～10mL/kgを1時間以上かけて点滴静注）の範囲内とした。投与速度は、急速静注による心臓への負荷を考慮した。

6.3 投与開始時期

投与時期は、発作発現後可能な限り早期（遅くとも12時間以内）に投与を開始する。

【設定根拠】

臨床研究において、発作発現後早期に塩酸L-アルギニン製剤を投与した場合に高い有効性が認められ、遅れて投与すると効果が認められない場合があることが報告されている。そこで、可能な限り早期に投与することが望ましいが、臨床研究での事例と実施の可能性を考慮して、遅くとも12時間以内に投与することとした。

6.4 投与期間

発作急性期症状が消失するまで投与する。ただし、最大5日間投与とする。

【設定根拠】

臨床研究において、急性期症状のうち頭痛、嘔気・嘔吐等は比較的早期に消失したが、視力障害等についてはアルギニン製剤投与後、症状が改善するまで2～3日であったことを考慮し、最大5日目までとした。

6.5 併用薬剤及び併用療法

6.5.1 併用禁止薬

- ①エダラボン（ラジカット®）
- ②ジクロロ酢酸
- ③ミダゾラム
- ④麻酔剤

②～④は、原則併用禁止とする。いずれの場合も併用禁止期間は、本薬剤の1日目の投与開始前から5日目の投与終了後の有効性判定終了までとする。

【併用禁止薬の設定理由】

- ①エダラボン（ラジカット®）は、作用機序においてNOを介したアルギニンの効果を増強するものと考えられ、急性期発作に対し、本剤の有効性評価に影響を与えると考えられるため、併用禁止とした。
- ②ジクロロ酢酸は、発作急性期症状に対し即効性があると報告されていることから、アルギニンの効果判定に影響すると考えられ、発作発現後は使用を禁止する。
- ③、④ミダゾラム及び麻酔剤は、点滴静注中は患者の意識レベルを低下させ、痙攣のみならず他の症状も訴えなくなるため有効性の評価終了時までは併用禁止とした。
併用禁止期間は、本剤の有効性評価終了時までとし、その後の使用は可能とする。

6.5.2 併用禁止療法

ステロイドパルス療法

併用禁止期間は、本薬剤の1日目の投与開始前から5日目の投与終了後までとする。

【設定理由】

ステロイド剤は、動脈の収縮を促し、血管内皮機能を低下させることからパルス療法施行後はアルギニンの評価に影響を与えることを考慮して併用禁止とした。

6.5.3 併用可能な薬剤又は治療法

救急処置として、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が必要と判断した薬剤は使用可能とする。ただし、使用する薬剤又は治療法は下記の中から選択して使用することとする。また、これらの薬剤は1回目の薬剤投与開始後有効性評価が終了するまでは原則として使用しないこととする。使用した薬剤については、薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を症例報告書に記載する。

○併用可能薬剤

救急処置用：

〔痙攣に対する薬剤〕

高度の場合：特に制限無し

高度でない場合：ジアゼパム注（セルシン®）等

〔痙攣以外の症状に対する薬剤〕：

ヒドロキシジン注（アタラックス[®]P）等、ドンペリドン坐剤（ナウゼリン[®]）等

その他、救急処置以外の薬剤（ビタミン剤等）については、特に制限しない。

【併用可能薬の設定理由】

救急処置として使用される薬剤については、痙攣が高度であった場合は救命的処置が優先しなければならず、使用を制限をすることは困難である。しかし、痙攣が高度でない場合及びその他の臨床症状の場合は、一般的に使用される薬剤の中から有効性評価に影響が少ないと考えられる薬剤に限定することとした。

7. 観察、評価項目及び時期

投与前のデータとして同意取得日前のデータを使用することができる。この場合、同意取得時に当該データを使用する旨を説明し、臨床研究参加の同意を文書で取得しておくこと。

7.1 観察、検査スケジュール

下記のスケジュールで観察、検査を行う。

	非発作時	投与開始直前	1日目					2～5日目	終了時／中止時
			投与中	投与終了後					
				30分	1時間	2時間	6時間		
患者背景等の確認	←●								
説明、同意取得	●								
再同意取得		●							
薬剤の投与			●				●		
理学的検査 体重	●								
体温、血圧、脈拍数		●	●						
脳波		○ ⁴⁾		○ ⁴⁾					
臨床症状 (発作急性期症状)		●	●	●	●	●	● ¹⁾	●	
血液検査 (一般、生化学、ガス ⁴⁾)	●	●					● ²⁾	● ³⁾	
特殊検査	●	●		●			● ²⁾	●	
画像検査 (^{99m} Tc-ECD-SPECT、 MRI、CT等)		○ ⁴⁾					● ²⁾	●	
有効性の判定					●		● ¹⁾	●	
副作用、有害事象	←—————→								

1) 1日目と同じ投与終了後時間に実施する。

2) 2日目の投与開始前のみ実施する。

3) 投与終了後のデータで異常変動などが認められた場合、変動が消失する時点まで追跡調査を行う。

4) 可能な限り実施する。

7.1.1 臨床症状の観察

「1日目の投与中」、「投与終了 30 分後、1 時間後、2 時間後、6 時間後、12 時間後」、「2～5 日目の投与時（1 日目と同じ時刻）」、「最終投与後（1 日目と同じ時刻）／中止時」に、頭痛、嘔気、嘔吐、閃輝暗点等の視覚障害、痙攣、意識障害、麻痺等の臨床症状の有無を観察する。

7.1.2 理学検査

体重は「非発作時」に、体温、血圧、脈拍数は「投与開始前」「投与中」に測定する。
脳波については、実施可能であれば「投与開始前」「投与終了1時間後」に実施する。

7.1.3 血液検査

「投与直前」、「2日目の投与開始前」、「最終投与開始前/中止時」に、以下の血液検査を実施する。

- ・血液一般検査
RBC、WBC、Hb、Ht、PLT
- ・血液生化学検査
AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、T-Bil、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、TG、T-Cho、Na、K、血糖
- ・血液ガス分析（可能な限り実施する）
pH、pCO₂、pO₂、BE

7.1.3 特殊検査

「投与直前」、「1日目の投与終了1時間後」、「2日目の投与開始前」、「最終投与開始前/中止時」に、以下の血液検査を実施する。

- ・血漿中アルギニン、血漿中シトルリン、NO_x、c-GMP、ADMA、乳酸、ピルビン酸

7.1.4 画像検査

投与直前（可能な限り）、2日目の投与開始前、投与終了時（又は中止時）に画像診断をCT、MRI、^{99m}Tc-ECD-SPECTのいずれかにより実施する。

採血量

観察項目	投与開始直前	1日目の投与終了後1時間	2日目の投与開始前	最終投与開始前/中止時
血液一般検査 RBC、WBC、Hb、Ht、PLT	○ [15mL]		○ [15mL]	○ [15mL]
血液生化学検査 AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、T-Bil、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、TG、T-Cho、Na、K、Cl、血糖				
血液ガス分析 pH、pCO ₂ 、pO ₂ 、BE	? mL	? mL	? mL	? mL
特殊検査 血漿中アルギニン及びシトルリン、乳酸、ピルビン酸、NO _x 、c-GMP、ADMA	○ [5mL]	○ [5mL]	○ [5mL]	○ [5mL]
総採血量	[? mL]	[? mL]	[? mL]	[? mL]

7.2 被験者特性の調査項目

下記の項目について調査し、症例報告書に記載する。

- ① 被験者識別コード
- ② 体重

- ③ 性別
- ④ 生年月日
- ⑤ 確定診断日
- ⑥ 遺伝子診断結果、筋生検結果
- ⑥ 原疾患名
- ⑦ 既往歴
- ⑧ 合併症（同意取得時に有している疾患）
- ⑨ 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性の有無
- ⑩ 他院・他科での治療の有無
- ⑪ 他の主治医への臨床研究参加の連絡の有無

7.3 有効性の判定・評価項目

7.3.1 有効性の主要評価項目

1日目の投与終了2時間後の臨床症状の改善の有無

L-アルギニン製剤投与前に認められた脳卒中様発作急性期の臨床症状（頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害、視覚障害等）について、1日目の投与終了2時間後に各症状の改善の有無をスコア化し、合計点から「改善あり」「改善なし」のどちらかに判定し、その頻度を群間で比較する。

判定方法

投与前の臨床症状の重症度を4段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度）で判定してスコア化し、投与後にスコアの低下（「2又は3」が「0又は1」に低下）が見られた場合に改善ありとし、「改善スコア1」とする。同様にスコアが変化なしの場合は改善なしとし、「改善スコア0」、スコアが上昇した時は悪化とし、「改善スコア-1」とする。発現したそれぞれの症状の改善スコアを合計する。

改善スコアの合計が「+」であれば「改善あり」、「0」あるいは「-」であった場合は「改善なし」と判定し、群間で改善率（改善の見られた症例の割合）を比較することとした。

例：

症状	投与前	投与終了 2時間後	改善スコア		判定
				合計	
頭痛	3	1	1	1	改善あり
嘔気・嘔吐	2	1	1		
痙攣	1	0	0		
意識障害	1	1	0		
視覚障害	0	1	-1		

【設定根拠】

早期に有効性を判断し、無効な治療を長時間継続しないことが倫理上重要と考えられる。そこで、臨床研究において、急性期の臨床症状のうち、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害についてはアルギニン製剤投与後、比較的早期に症状の改善が認められていることを考慮し、投与終了後2時間の時点で有効性判定を行うこととした。

判定方法は、複数の症状が治療対象となるが、症状毎の重み付けを行うには基準がないことより、各症状を同等に扱うこととし、MELAS 脳卒中様発作の臨床症状のうち1つでも改善が見られた場合、改善ありと判定することとした。また、症状毎の変化をその症例の改善の有無に反映させるため、改善スコアの合計を用いることとした。

7.3.2 有効性の副次的評価項目

(1) 投与終了後の臨床症状の推移

発現した全ての脳卒中様発作急性期症状について、各日の薬剤投与終了後の症状の推移を評価する。

(2) 2～5日目の投与終了2時間後の臨床症状の改善の有無

発現した全ての脳卒中様発作急性期症状について、2～5日目の投与終了2時間後の臨床症状の改善の有無を判定する。

判定は、1日目と同じ方法で実施する。

(3) 特殊検査（血中アルギニン、血中シトルリン、血中NO_x、c-GMP、乳酸、ピルビン酸）の推移

投与前、1回目の投与終了1時間後、2及び5日目の投与開始前に測定を実施し、推移の検討及び群間での比較を行う。

(4) 画像検査

MRI、CT、SPECT等について、発作による脳の障害の程度を判定するため、投与前（可能な限り）、投与終了後24時間、3日目以降の投与終了時に検査を実施し、投与前後（可能な症例のみ）及び群間での比較を行う。

7.4 安全性の測定・評価項目

7.4.1 自覚症状・他覚所見

薬剤の投与後、自覚症状・他覚所見（合併症の悪化を含む）が発現した場合は適切な処置を行い、必ず薬剤との因果関係及び有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査を行う。また、発現した症状の種類、重篤・非重篤の別、発現時期、重症度、処置、転帰、薬剤との因果関係を症例報告書に記載する。更に、判定根拠、処置内容、経過、その他コメント等、詳細を症例報告書のコメント欄に記載する。【「9.2 有害事象発現時の対応」を参照】

7.4.2 バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍数）

投与開始前、2日目、中止・終了時に測定を実施する。なお、各測定項目について同一日に複数回測定をしている場合は、最初の測定値を症例報告書に記載する。

体重は、登録時に測定し、登録票に記載する。

7.4.3 臨床検査

投与開始前、1回目の投与終了後24時間又は中止時に測定を実施する。

なお、臨床検査値の測定は施設内にて実施する。

- ・血液一般検査：RBC、WBC、PLT、Hb、Ht
- ・血液生化学検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、T-Bil、BUN、Cre、TG、T-Cho、血糖、電解質 (Na、K、Cl、)

7.4.4 バイタルサイン及び臨床検査値の取扱い

バイタルサイン及び臨床検査値について、基準値を逸脱する場合、症例報告書の「異」に○を付記し異常値とし、症例報告書に記載する。基準値としては、臨床検査項目は各検査項目の測定機関の基準値を用い、バイタルサインの基準値は、下記の〈バイタルサイン基準値〉を用いる。

〈バイタルサイン基準値〉

血圧 (mmHg)	収縮期血圧 基準値：90 以上 140 未満
	拡張期血圧 基準値：50 以上 90 未満
脈拍数 (回/分)	基準値：50 以上 110 未満
体温	基準値：35℃以上 37℃未満

薬剤投与後の各測定値について、評価開始時（薬剤投与前）の測定値と比較して異常変動の有無を判定する。

判定にあたっては、被験者の生理的変動範囲、臨床的意義を考慮する。この際、「正常値→異常値」、「異常値→異常値（悪化方向）」の変動が認められたにもかかわらず、異常変動「無」と判定した場合にはその判定理由を症例報告書の備考欄に記載する。また、評価開始時（薬剤投与前）の測定値が欠測となっている検査項目については、各測定値が異常値となった場合を異常変動として取扱う。

異常変動の程度（重症度）は、厚生省薬務局課長通知薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」を参考にして判定する。ただし、薬安第80号で規定する「グレード1」は「軽度」に、「グレード2」は「中等度」に、「グレード3」は「高度」に各々対応するものとする。

異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、必要に応じて追跡調査を行うこととする。ただし、異常変動が認められない場合でも臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が有害事象として判断したものは有害事象として取扱い、必要に応じて追跡調査を行う。追跡調査の方法については「7.4.5 追跡調査」に従う。

臨床研究責任医師あるいは臨床研究分担医師は、これら異常変動について薬剤との因果関係を、「9.2 有害事象発現時の対応」中の「因果関係の判定基準」を参考に判定し、症例報告書に記載する。判定にあたっては、各検査項目の生理的変動の範囲や併用療法などの影響を考慮する。なお、薬剤との因果関係が無いと判断した場合にはその理由を症例報告書に記載する。

以上の取扱いに加えて評価項目に規定されていない項目については、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が有害事象として判断したものは有害事象として取扱うこととする。

7.4.5 追跡調査

副作用あるいは臨床的に意義のある検査値の異常が認められた場合、妊娠が判明した場合、自覚症状・他覚所見に異常が認められた場合には、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は臨床研究終了又は中止後も適宜診察あるいは検査を行い、被験者の安全を確保する。

追跡調査は、薬剤との因果関係及び異常変動の予後が明らかになるまでに行い、検査項目、発現日（当該検査項目の異常変動を認めた検査日）、程度（重症度）、薬剤の投与状況、処置の有無（投与量変更や投与中止などの薬剤の処置を除く）、転帰（消失日）及び薬剤との因果関係（4段階）を症例報告書に記載する。更に、判定根拠、処置内容、経過、その他コメントなど、詳細を症例報告書のコメント欄に記載する。また、本臨床研究実施計画書に規定されていない臨床検査項目の場合は、上記に加えて評価開始時の測定値又はそれに代わるデータも記載する。

追跡調査は、副作用の場合には消失あるいはその転帰が明らかになるまで、臨床検査値の異常変動については測定値が安定するまで行う。

7.5 L-アルギニン製剤及び併用薬の投与状況の調査

救急搬送時から最終の投与が終了するまでの期間、下記の項目について調査し、症例報告書に記載する。

① L-アルギニン製剤

- ・第1日目の投与量、投与速度、投与期間

・2日目～5日目の投与量、投与速度、投与期間

② 併用薬

- ・薬剤名、1日投与量、投与経路及び投与期間
- ・投与理由（原疾患、既往症、合併症、有害事象、その他）

8. 被験者の同意取得及び情報提供

8.1 同意文書及び同意説明文書の作成

臨床研究責任医師は、臨床研究依頼者の協力を得て、被験者から臨床研究への参加についての同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

作成された同意文書及び同意説明文書は臨床研究依頼者に提出するとともに、臨床研究開始前に当該臨床研究実施医療機関の臨床研究審査委員会にて承認を得るものとする。

8.2 同意説明文書に記載すべき内容

同意説明文書には下記の項目が盛り込まれているものとする。

- (1) 臨床研究が研究を伴う
- (2) 臨床研究の目的
- (3) 臨床研究の方法（臨床研究の研究的側面、被験者の選択基準）
- (4) 被験者の臨床研究への参加予定期間
- (5) 臨床研究に参加する予定の被験者数
- (6) 予期される薬剤の効果（予期される臨床上の利益）及び予期される被験者に対する不利益（危険性及び不便）
- (7) 他の治療方法に関する事項 [当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容（その治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性）]
- (8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われること、及び臨床研究実施医療機関の連絡先（被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨が被験者に通知されること）
- (9) 臨床研究に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償に関する事項
- (10) 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者及びその代諾者は、被験者の臨床研究の参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、臨床研究に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはない
- (11) 臨床研究への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は速やかに被験者に伝えられる
- (12) 臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (13) 院内の臨床研究審査委員会が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密が保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになる

- (14) 臨床研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全される。
- (15) 臨床研究に伴う費用の負担に関すること（被験者が費用負担をする必要がある場合はその内容）及び被験者に金銭などが支払われる場合はその内容
- (16) 臨床研究責任医師（又は臨床研究分担医師）の氏名、職名及び連絡先
- (17) 被験者が臨床研究及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合又は臨床研究に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡すべき臨床研究実施医療機関の相談窓口
- (18) 被験者が守るべき事項
- (19) 被験者が他の診療科で治療を受けている場合、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師がその主治医に臨床研究を実施する旨の通知を行う
- (20) その他、当該臨床研究に係わる必要な事項

8.3 同意取得の時期と方法

本臨床研究の開始に当たって、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、被験者が臨床研究に適合することを確認する。その上で、被験者本人（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に同意説明文書を用いて十分に説明を行い（臨床研究協力者が補助的に説明することも可能）、同意説明文書を同意取得前に渡し、また被験者のすべての質問に対しては適切に答えた後、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、被験者本人（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の自由意思による同意を文書で得る。

同意文書には、説明を行った臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記載する。なお、臨床研究協力者が補足的に説明を行った場合には、当該臨床研究協力者も記名捺印又は署名し、日付を記載する。更に、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記載するとともに、この記名捺印又は署名と日付が記載された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に交付する。

なお、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について薬剤の投与開始前に連絡する。

臨床研究参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（例えば安全性情報の追加、対象疾患への新薬情報、臨床研究計画の変更等）が得られた場合には、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は当該情報を速やかに被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の意思を確認し、その旨を日付とともに文書に記録する。

8.4 同意取得に関する一般的留意事項

8.4.1 一般的留意事項

臨床研究責任医師、臨床研究分担医師又は臨床研究協力者は、臨床研究への参加又は臨床研

究への参加の継続に関し、被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に強制したり不当な影響を及ぼさないことを説明する。

同意文書及びその他の説明文書並びに説明に際して口頭で提供される情報には、被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は臨床研究責任医師、臨床研究分担医師、臨床研究協力者、実施医療機関、臨床研究依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句を含んではならない。

口頭及び文書による説明並びに同意文書には、被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉を用いる。

8.5 臨床研究への継続参加の確認及び同意文書・同意説明文書の改訂

- ① 臨床研究期間中に、被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の同意に関連し得る被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報（通常、同意説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合、臨床研究責任医師は、速やかにその情報を被験者に伝え、臨床研究継続に対する意思を確認し被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）に伝えられたことを文書に記録する。
- ② 更に臨床研究責任医師は、必要があると認めたときは速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、臨床研究審査委員会の審議・承認を得る。同意説明文書を改訂する場合、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、改訂後の同意文書及びその他の同意説明文書を用いて改めて説明し、臨床研究への参加の継続について被験者（小児の場合は本人及び親権者、患者本人からの同意が困難な場合には代諾者）から自由意思による同意を文書で得る。

臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記載するとともに、新たに記名捺印又は署名と日付を記載した同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者に渡さなければならない。

9. 被験者の安全性確保

9.1 基本的事項

被験者の組み入れに際しては、選択基準及び除外基準を遵守し、非発作時の検査等により臨床研究実施の可否を判定し、安全性を確保できない被験者を組み入れないようにする。

臨床研究期間中においては、被験者との緊急時の連絡方法を確認する等、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、薬剤に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努める。更に、有害事象が発現した場合には、薬剤の処置（投与量の減量、投与中断、投与中止など）並びに被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。また、発現した有害事象の検討、重篤な有害事象発現時の処置の方法を定め、臨床研究依頼者及び実施医療機関等への連絡や臨床研究の継続及び中止の判断が適切に行われ、被験者の安全性を確保できるような体制を確保する。