

患者様および御家族への説明書

本研究は、ミトコンドリア病で脳卒中を来す病気の新しい治療法を開発するための治験研究です。脳卒中発作時には、頭の血管が縮んでしまって、その先の脳に血の巡りが悪くなっている所が出来ます。L- アルギニンを使うことで、縮んだ血管を大きく広げ、脳への血の巡りを改善する事が出来ます。従って、この治療を脳卒中が起こっているときに行うことで、脳卒中による脳の機能障害を速やかに改善することが可能と考えられます。予測される薬の副作用として、頭痛、アレルギー症状（発疹、呼吸困難、ショック）があり、また、低血圧症状が起こる事があります。この研究は、一旦研究参加に同意された後も、いつでも拒否できます。また、研究に参加するしないの意思決定が、患者様の治療に何ら影響するものではありません。研究に際して得られた事柄に関しては、人権保護の立場から守秘義務を守ります。本研究結果は、新しい治療法を開発することにつながり、薬として承認されれば、この病気の発作で苦しむ多くの人に福音になると思われれます。

説明した医師

_____ 印 平成 年 月 日

1 4. MELAS 調査票 (内服剤)

調査票

MELAS 寛解期患者用
症 例 報 告 書

患者名 (仁済)	(姓) (名)	カルテ番号	
性 別	<input type="checkbox"/> 1.男 <input type="checkbox"/> 2.女	生年月日	1.昭和 2.平成 年 月 日
身 長 体 重 (調査時)	_____ cm _____ kg	調査時年齢	_____ 歳 _____ 力月 <input type="checkbox"/> 1. 生存 <input type="checkbox"/> 2. 死亡
施設名・科名			
研究責任医師名	200_____年_____月_____日 _____ 印		
研究分担医師名	200_____年_____月_____日 _____ 印		
施設情報	施設名 _____ 住所：〒 _____ 電話番号： _____ FAX 番号： _____		

主任研究者：古賀靖敏

事務局：〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学医学部小児科

電話番号： 0942-31-7565

FAX 番号： 0942-38-1792

■初発時の状態

患者名 (仁シ)	(姓) (名)	カルテ番号	
初発時	発症時期	平成・昭和	年 月頃 (歳頃)
	症状	頭痛 (片頭痛) (□1. あり、□2. なし) 嘔吐、嘔気 (□1. あり、□2. なし) 四肢の不全麻痺 (一過性) (□1. あり、□2. なし) 閃輝暗点 (□1. あり、□2. なし) 失明もしくは視野異常 (一過性) (□1. あり、□2. なし) 痙攣 (□1. あり、□2. なし) ミオクローヌス (□1. あり、□2. なし) 意識障害 (一過性) (□1. あり、□2. なし) 易疲労性 (筋力低下) (□1. あり、□2. なし) 難聴 (感音性) (□1. あり、□2. なし) 糖尿病 (□1. あり、□2. なし) 腸閉塞 (□1. あり、□2. なし) 低身長 (— ___ SD) (□1. あり、□2. なし) 心不全 (□1. あり、□2. なし) 腎不全 (□1. あり、□2. なし) その他 ()	
	家族歴	糖尿病 (□1. あり、□2. なし) 母系家族歴 有・無 難聴 (□1. あり、□2. なし) 母系家族歴 有・無 イレウス (□1. あり、□2. なし) 母系家族歴 有・無	
初発時 一般検査	貧血 (Hb _____ g/dl) 1. 鉄欠乏性 2. 鉄芽球性 3. 正球性 4. 大球性 代謝性アシドーシス (pH 7.30 以下) (□1. あり、□2. なし) 高トランスアミナーゼ血症 (_____) (□1. あり、□2. なし) 高CK血症 (_____) (□1. あり、□2. なし) 腎機能異常 (_____) (□1. あり、□2. なし) 低Na血症 (130mEq/l 以下) (_____ mEq/l) (□1. あり、□2. なし) 高アラニン血症 (_____) (□1. あり、□2. なし) 高乳酸値 血液 (正常の1.5 倍以上) (□1. あり、□2. なし) 髄液 (正常の1.5 倍以上) (□1. あり、□2. なし) その他の異常 ()		
初発時 頭部画像検査	CT 大脳基底核の石灰化 (□1. あり、□2. なし) MRI ①後頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし) ②側頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし) ③頭頂葉の異常 (□1. あり、□2. なし) ④前頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし) ⑤基底核の異常 (□1. あり、□2. なし) SPECTの異常 (□1. あり、□2. なし)		

■確定診断の根拠

患者名 (イニシャル)	(姓) (名)	カルテ番号																			
<p>認定基準 (厚生労働科学 研究班古賀班の 基準による)</p>	<p>確実例: 下記のA. 卒中様の臨床所見の2項目を満たし、かつB. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たすもの(計4項目以上必要) 疑い例: 下記のA. 卒中様の臨床所見の1項目を満たし、かつB. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たすもの(計3項目以上必要) A. 卒中様の臨床所見 1 頭痛/嘔吐 2 痙攣 3 片麻痺 4 同名半盲または皮質盲 5 脳画像上脳の急性局所異常所見^{注釈1} B. ミトコンドリア異常の根拠 1 血清又は髄液の乳酸値が正常の1.5倍以上またはミトコンドリア関連酵素の欠損^{注釈2} 2 筋生検でミトコンドリアの形態異常^{注釈3} 3 (MELAS 関連の)既知の遺伝子変異^{注釈4}</p>																				
<p>遺伝子診断</p>	<p>ミトコンドリア DNA の異常 (□1. あり _____、□2. なし) ヘテロプラスミーの割合 筋 _____% 末梢白血球 _____% その他の変異 _____ 核 DNA の異常 (□1. あり _____、□2. なし)</p>																				
<p>酵素診断</p>	<p>電子伝達系酵素異常</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">complex I</td> <td style="width: 30%;">(□1. あり、□2. なし)</td> <td style="width: 40%;">正常の _____%</td> </tr> <tr> <td>complex II</td> <td>(□1. あり、□2. なし)</td> <td>正常の _____%</td> </tr> <tr> <td>complex III</td> <td>(□1. あり、□2. なし)</td> <td>正常の _____%</td> </tr> <tr> <td>complex IV</td> <td>(□1. あり、□2. なし)</td> <td>正常の _____%</td> </tr> <tr> <td>complex V</td> <td>(□1. あり、□2. なし)</td> <td>正常の _____%</td> </tr> <tr> <td>複合欠損症</td> <td>(□1. あり、□2. なし)</td> <td>正常の _____%</td> </tr> </table>			complex I	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%	complex II	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%	complex III	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%	complex IV	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%	complex V	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%	複合欠損症	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%
complex I	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
complex II	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
complex III	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
complex IV	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
complex V	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
複合欠損症	(□1. あり、□2. なし)	正常の _____%																			
<p>頭部画像検査</p>	<p>CT 大脳基底核の石灰化 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) MRI ①後頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) ②側頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) ③頭頂葉の異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) ④前頭葉の異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) ⑤基底核の異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) SPECTの異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明) MRI 異常の発来順序 (番号を記載) → → →</p>																				

■現在の状況及び投薬内容

患者名 (イニシャル)	(姓) (名)	カルテ番号	
最近(1年以内)の発作の頻度	高度: 回/年	内容:	
	中等度: 回/年	内容:	
	軽度: 回/年	内容:	
治療薬剤 (一日投与量)	1. アルカリ化剤 抗酸化剤	ウラリット (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day 重曹 (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day メイロン (□1. あり, □2. なし) _____ mEq/kg/day	
	2. ビタミン剤	ビタミンC (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day ビタミンE (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day ビタミンB1 (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day 総合ビタミン剤 (□1. あり, □2. なし) _____ g/kg/day	
	3. 代謝賦活剤	ジクロロ酢酸 (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day カルニチン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day コハク酸 (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day クレアチン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day ノイキノン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day イデベノン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day ピルビン酸 (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day	
	4. アミノ酸	タウリン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day アルギニン (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day	
	5. 抗痙攣剤	CBZ (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day VPA (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day PHT (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day PB (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day ESM (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day DZP (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day CZP (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day AZA (□1. あり, □2. なし) _____ mg/kg/day	
	6. ステロイド剤	_____ mg/kg/day _____ mg/kg/day	
	7. その他	_____ mg/kg/day _____ mg/kg/day _____ mg/kg/day _____ mg/kg/day _____ mg/kg/day _____ mg/kg/day	

RBC、WBC、Hb、Ht、PLT、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、pCO₂、pO₂、BE)

3) 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

4) 脳画像検査

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。

■有効性の効果判定

臨床症状改善度及び安全性から下記の通り判定する。

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 無用
5. やや好ましくない
6. 好ましくない
7. 非常に好ましくない
8. 判定不能

15. 添付資料

15.1 MELAS の診断基準 (厚生労働省研究班古賀班)

MELAS の診断基準	
疾病系統	神経系
主な症状	ミトコンドリア病の一病型である。頭痛と嘔吐に加え、痙攣、片麻痺、同名半盲や、皮質盲などの脳卒中様発作を主徴とし、難聴、知的退行、精神症状などの中枢神経系症状がみられる。中枢神経系以外の症状として、筋力低下、低身長、心筋症などを起こすほか、糖尿病、腎不全などを併発することもある慢性進行性の疾患である。遺伝性、家族性にあらわれるものがある。多くは20歳以前に発症する。
認定基準	<p>確実例: 下記のA. 卒中様の臨床所見の2項目を満たし、かつB. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たすもの(計4項目以上必要)</p> <p>疑い例: 下記のA. 卒中様の臨床所見の1項目を満たし、かつB. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たすもの(計3項目以上必要)</p> <p>A. 卒中様の臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 頭痛/嘔吐 2 痙攣 3 片麻痺 4 同名半盲または皮質盲 5 脳画像上脳の急性局所異常所見^{注釈1} <p>B. ミトコンドリア異常の根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 血清又は髄液の乳酸値が正常の1.5倍以上またはミトコンドリア関連酵素の欠損^{注釈2} 2 筋生検でミトコンドリアの形態異常^{注釈3} 3 (MELAS 関連の)既知の遺伝子変異^{注釈4}

注釈1: 頭部 CT、MRI、MRS、SPECT などの検索で、脳の局所病変が疑われる。

注釈2: 安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液の乳酸値が正常の1.5倍以上あるか、体細胞由来(筋組織が望ましい)の酵素検索で、電子伝達系、解糖系(ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素を含む)、脂質代謝系関連酵素などの酵素欠損がある場合。

注釈3: 筋病理で、赤色ぼろ線維(ゴモリトリクローム変法染色における RRF: ragged-red fibers)、コハク酸脱水素酵素染色における RRF や SSV (strongly SDH-reactive blood vessels)、チトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア形態異常の存在など。

注釈4: MELAS の原因遺伝子として報告されている既知の遺伝子異常が存在する(ミトコンドリア tRNA-Leu(UUR)遺伝子の A3243G、G3244A、A3252G、A3260G、T3271C、T3291C、ミトコンドリア tRNA-Val 遺伝子の G1642A、ミトコンドリア tRNA-Cys 遺伝子の A5814G、ミトコンドリア COXIII 遺伝子の T9957C、ミトコンドリア ND5 遺伝子の G13513A 変異など)。

15.2 MELAS の重症度分類 (厚生労働省研究班古賀班)

MELAS rating scale

(European NeuroMuscular Conference ENMC mitochondrial disease rating scale 改変)

評価可能対象年齢 6 歳以上

注 1 : ENMC では主として成人年齢を対象とすることを前提するものと推定され、

日本語版では小児年齢も含めるため対象年齢明記

Section 1 セクション 1 : activities of daily living 日常生活動作

A. Speech 会話

0· normal 正常

1· mildly affected, no difficulty being understood 軽度障害 会話は理解出来る

2· moderately affected, may be asked to repeat 中等度障害 聴きなおされる事がある

3· severely affected, frequently asked to repeat 重度障害 しばしば聴きなおされる

4· unintelligible most of time 最重度障害 ほとんど内容が聴き取れない

い

B. Swallowing 嚥下

0· normal 正常

1· rare choking まれにむせる

2· occasional choking 時にむせる

3· requires soft food 刻みあるいはペースト食

4· requires nasogastric or gastrostomy tube 経管栄養または胃瘻

C. Handwriting 書字

0· normal 正常

1· slightly small or slow 軽度障害、僅かに小字あるいはゆっくり書字

2· all words small but legible 中等度障害、小さいが判読可能

3· severely affected, not all words legible 重度障害 ほとんど判読可能

4· majority illegible 最重度障害、ほとんど判読不能

D. Cutting food· handling utensils 食物を刻む-道具の使用(手の巧緻性)

0· normal 正常

1· somewhat slow and clumsy but no help needed やや緩慢で不器用だが介助不要

2· can cut most foods, some help needed ほぼ刻むことは可能だが一部介助が必要

3· food must be cut, but can feed self 自分では刻めないが、食べることは出来る

4· needs to be fed 食事は全介助

E. Dressing 更衣

0· normal 正常

1· somewhat slow and clumsy but no help needed やや緩慢で不器用だが介助不要

2- occasional help with buttons or arms in sleeves 時にボタンや着衣に介助が必要

3- considerable help required but can do some things alone

多くの介助を要するが自分で出来ることもある

4- helpless 全介助

F. Hygiene 洗面・入浴

0- normal 正常

1- somewhat slow and clumsy but no help needed やや緩慢で不器用だが介助不要

2- needs help with shower or bath or very slow in hygienic care

入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す

3- requires assistance for washing, brushing teeth, going to bathroom

洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す

4- helpless 全介助

G. Falling 転倒

0- none なし

1- rare falling まれに転倒

2- less than one per day 一回/日未満

3- average of once per day 平均一回/日

4- more than one per day 一回/日以上

H. Paroxysmal event (migraine, seizures) 発作症状 (片頭痛、けいれん)

0- none なし

1- < 1 every 1 month 1回/月未満

2- > 1 every 1 month < 1 every week 1回/月 - 1回/週

3- > 1 every 1 week < 1 every day 1回/週 - 1回/日

4- > 1 every day/ status 1回/日以上・痙攣重積

Section 2: セクション2 motor 運動

A. Proximal muscle strength (modified MRC) 近位筋筋力 (MRC 修正)

0- normal 正常

1- slight reduction of power (grade4 MRC) 軽度筋力低下 (MRC4)

2- moderate impairment, able to overcome gravity(MRC3)

中等度筋力低下、抗重力運動可能 (MRC3)

3- severe weakness, unable to overcome gravity (MRC2)

重度筋力低下、抗重力運動不能 (MRC2)

4- severe weakness, flicker only (MRC1) 重度筋力低下、僅かに動く(MRC1)

5- no voluntary muscle activity (MRC0) 最重度筋力低下、随意運動不能(MRC0)

B. Upper limb coordination (modified ICARS) 上肢の協調運動

(修正 ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale)

0- normal 正常

- 1· mild clumsiness· no significant disability 軽度協調運動異常
- 2· moderate clumsiness· poor writing, able to perform ADL 中等度協調運動異常
書字に影響あるものの日常生活動作に問題なし
- 3· severe clumsiness· unable to write 重度協調運動異常、書字不能
- 4· severe clumsiness· unable to feed 重度協調運動異常 食事摂取不能

C. Walking 歩行

- 0· no limitation 全く問題なし
- 1· limited a little (getting tired after 1-2 km) 軽度障害、1-2km 歩行で疲労
- 2· moderately limited (difficulties keeping up with friends)
中等度障害、健常人について歩くのが困難
- 3· severe limited (having to stop every 100-400m to rest)
重度障害、100-400m で休息必要
- 4· no walking distance beyond 10m 最重度障、10m 以上歩けない

D. Moderate motor activities (such as vacuum cleaning, carrying groceries, climbing one flight of stairs, preparing your bed)

中等度の運動活動、電気掃除機の操作、買い物、階段昇降、ベッドメイキングなど

- 0· no limitation 制限なし
- 1· limited a little 僅かに制限
- 2· moderately limited 中等度制限
- 3· severely limited 高度に制限
- 4· not capable 不可能

E. Vigorous motor activities (such as running, climbing several flights of stairs, or participating on other strenuous sports)

活発な運動（走る、階段を一気に昇る、激しいスポーツに参加する）

- 0- no limitation 制限なし
- 1- limited a little 僅かに制限
- 2- moderately limited 中等度制限
- 3- severely limited 高度に制限
- 4- not capable 不可能

Section 3 セクション 3: special sensory 感覚

A. Vision 視覚

- 0- Normal 正常
- 1- unable to drive or equivalent (i.e. unable to read traffic or shop signs)
交通標識が読めず運転出来ない（18歳以下では、黒板の字・看板が読めない）
- 2- unable to read normal print books
普通の大きさの活字が読めない
- 3- unable to read standard large print books
標準拡大活字が読めない（眼鏡が必要）
- 4- unable to watch TV TVを見ることが出来ない
- 5- no useful vision ADLに著しく影響し、視力がほとんど無い

B. Auditory 聴覚

- 0- < 10dB loss
- 1- 10-20 dB loss (軽度難聴)
- 2- 20-40 dB loss (ささやき声が聞こえない)
- 3- severe >40 dB but improves with hearing aid 補聴器が必要
- 4- severe >40 dB loss and does not improve with hearing aid
補聴器でも改善しない

Section 4 セクション 4: endocrine 内分泌障害

- 0- normal 正常
 - 1- single endocrine organ involvement 単一内分泌臓器障害
 - 2- 2 endocrine organs involved 二つの内分泌臓器障害
 - 3- 3 endocrine organs involved 三つの内分泌臓器障害
- For diabetes, add 1 for insulin treated インスリンを要する糖尿病は1点追加

Section 5 セクション 5: cardiac 心合併症

- 0- normal ECG and ECHO 正常心電図、心エコー
- 1- conduction system disease, mild impaired LV function (EF >60%) or asymptomatic hypertrophy 不整脈、軽度左室機能低下(EF >60%)、無症候性肥大型心筋症

- 2- ECHO evidence of cardiomyopathy and restricted physical activity (EF <60%) or cardiac pacemaker
心エコーで心筋症所見あり EF 低下 (<60%)またはペースメーカー装着
- 3- Moderate cardiomyopathy (EF <40-60%) 中等度心筋症(EF <40-60%)
- 4- Severe cardiomyopathy 重度心筋症

Section 6 セクション6: 腎機能

- 0- 正常
 - 1- クレアチンクリアランス<50-90%
 - 2- クレアチンクリアランス 30-50%
 - 3- クレアチンクリアランス 10-30%
 - 4- クレアチンクリアランス <10ml/min もしくは透析が必要
- 注2: セクション6腎機能は日本語版で追加

Section7 セクション7: cognition and impairment 高次脳機能と障害

A. intellectual impairment 知的障害

- 0- normal 正常
- 1- mild (consistent forgetfulness with partial recollection of events with no other difficulties) 軽度記憶力障害、日常上問題にならない程度だが、一部に健忘がある
- 2- moderate memory loss with disorientation and moderate difficulty handling complex problems 中等度記憶力障害、見当識障害があるが簡単な対応は出来る
- 3- severe memory loss with disorientation to time and often place, severe impairment with problems
重度記憶力障害、時間や場所の見当識障害があり著しく日常生活が困難
- 4- severe memory loss with orientation only to person, unable to make judgments or solve problems 重度記憶力障害、人に対してのみ見当識は保たれているが日常生活上の問題対応能力は皆無

B. Motivation and drive 動機付けと意欲

- 0- Normal 正常
- 1- lacking in energy, dose not restrict activities ただ何となく気力がない
- 2- lacking in energy, restricts hobbies and interests 気力がなく、限定した興味
- 3- lacking in energy, restricts day to day(routine) activities 気力がなく、日常生活が制限される
- 4- unable to carry out any task どんな作業でも遂行することができない

ミトコン日記

- あなたの病気について様子を知り、治療の参考にしたいと思っています。毎日欠かさず記入して、次の来院の時に必ずご持参し、主治医にご提出下さい。
- 発作症状について書くときは裏の説明をよく読んでからご記入下さい。

服用開始日：	年	月	日
氏名：			

次回来院時に必ずご持参下さい

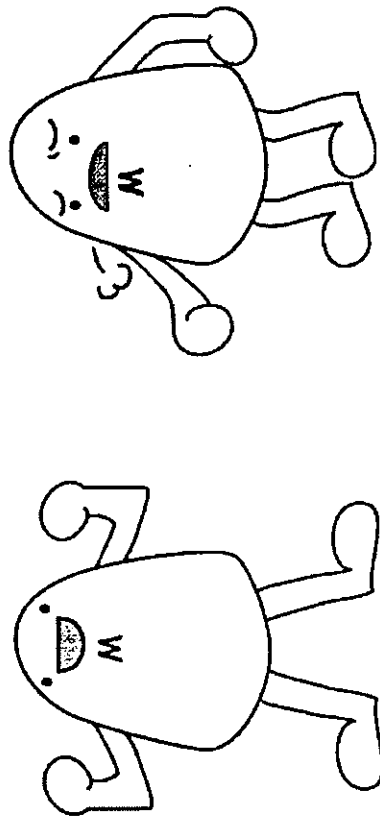
記入上の注意

◆お薬（白い顆粒のお薬）の服用確認
 1日3回、毎食後に1包お飲み下さい。発作または前兆が見られた場合は、追加で1包お飲み下さい。
 服用した場合には○、服用しなかった場合には×を（ ）内に記入して下さい。追加服用の有無を確認するために、「□」に「☑：チェック」を記入して下さい

◆症状の確認

発作症状については、症状が見られたかどうかを毎日記入して下さい。
 発作症状、発作の程度、症状が無くなるまでの時間は、患者さん毎に異なりますので、発作が見られた場合には、詳細に記入して下さい。
 記入して頂くことは次のとおりです。

- 発作が起こった日にち
- どのような症状か。
- どの程度の強さで、どのくらい続いたか。
- どのように対応したか。
- 症状が回復した日にち及び時間
- その他何か気が付いたこと、気になること



記録表・1

- ◆ 毎日の様子を記入して下さい。
- ・ お薬は、1日3回、毎食後に1包お飲み下さい。発作またはその前兆が見られた場合は、追加で1包お飲み下さい。
- ・ 「/」に月/日を記入して下さい。
- ・ お薬を飲んだ場合には○、飲まなかった場合には×を()内に記入して下さい。
- ・ 発作の有無、追加のお薬の有無を確認しますので、「☑」のように口に「✓」マークを記入して下さい。

月/日	/	/	/	/	/	/	/	/	/
お薬	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()
	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()
	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()
発作	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し
追加のお薬	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し

- 発作症状があった場合はその内容を「記入上の注意」を参考にできるだけ詳しく記入して下さい。

記録表・2

- ◆ 毎日の様子を記入して下さい。
- ・ お薬は、1日3回、毎食後に1包お飲み下さい。発作または前兆が見られた場合は、追加で1包お飲み下さい。
- ・ 「/」に月/日を記入して下さい。
- ・ お薬を飲んだ場合には○、飲まなかった場合には×を()内に記入して下さい。
- ・ 発作の有無、追加のお薬の有無を確認しますので、「☑」のように口に「✓」マークを記入して下さい。

月/日	/	/	/	/	/	/	/	/	/
お薬	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()	朝()
	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()	昼()
	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()	夕()
発作	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し
追加のお薬	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り	<input type="checkbox"/> 有り
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 無し

- 発作症状があった場合はその内容を「記入上の注意」を参考にできるだけ詳しく記入して下さい。

15.4 アルギン プライオリリスト

厚生労働科学研究研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(H15-リ
スクー004) 報告書に準じた報告

アルギニン製剤

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：アルギニン製剤、商標名：アルギン注、およびアルギン顆粒
b. 剤型	注射剤：無色透明の水溶性注射剤 顆粒剤：無色透明の粉末
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい 基本的には現在のものに対応可能だが、発作予防に有効な内服剤（顆粒）に関しては、苦みが強く味が悪いので、将来は錠剤の開発が望まれる
d. 対象年齢	新生児から学童、成人まで全年齢が対象
e. 効能・効果、対象疾患	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起こすサブタイプである MELAS における脳卒中発作の急性期治療とその予防 成人と同一か否か：はい・ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・（はいの場合は以下に記載） 遺伝的尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に対する治療薬として、Orphan 薬として承認済み。 下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症（カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギノコハク酸分解酵素欠損症（アルギノコハク酸尿症）またはリジン尿性蛋白不耐症（ただしアルギニンの吸収阻害が強い患者を除く） 注射剤に関しては、成長ホルモン分泌不全症の診断の為の下垂体機能検査薬として適応がとれている
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	50 例程度 ミトコンドリア脳筋症の全国調査を平成14年に行い、全国で750名程度の患者数であり MELAS に関しては240症例が日本に存在するのみであり、5万例は超えない
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	味の素株式会社 平成13年にL-アルギニン注射製剤（10%溶液としての塩酸L-アルギニン）販売していた森下製薬を、さらに平成15年に味の素ファルマ社を吸収合併し、現在は味の素株式会社として一本化している
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・ 承認年月日 1999年9月 小児での承認 有・

	開発状況（製剤追加の場合も含む） 承認時の条件；高アンモニア血症の治療薬として申請された時は、提出された臨床試験成績は10症例以下であり症例数が少なく担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられているなど、必ずしも十分とはいえない。今後再審査期間の終了までは、全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の効果、副作用に関するデータ収集を行うこと
c. 海外での開発・販売企業	ミトコンドリア脳筋症特に MELAS の脳卒中症状を対象とした治療法の開発は日本独自のものであり、外国での使用は成されていない。また、味の素ファルマ社からのみL-アルギニンの単独製剤として製造販売されている
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有/無 承認年月日 小児での承認 有/無 無し 開発中であれば開発国と開発状況を記載：外国での開発の予定は無いと考えている。承認の年月日も存在しない
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アルギU注
b. 効能・効果、対象疾患	下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症（カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギノコハク酸分解酵素欠損症（アルギノコハク酸尿症）またはリジン尿性蛋白不耐症（ただしアルギニンの吸収阻害が強い患者を除く）
c. 用法・用量	本剤は1袋（200ml）中にL-アルギニン 20.0gを含有する。通常1日量として体重1kgあたり2-10mlを1時間以上かけて点滴静注する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①慎重投与；1）高クロル性アシドーシスの患者（本剤に含まれるクロルによりアシドーシスを悪化させる恐れがある）、2）腎障害のある患者（窒素化合物の負荷により原病の症状を悪化させる恐れがある。3）気管支喘息の患者（症状を一時的に悪化させる恐れがある） ②副作用；本剤は一般臨床試験で7例に投与されたが副作用は認められていない。同じ成分濃度の日局「アルギニン注射液（下垂体機能検査用試薬）」では次の副作用が認められている。発疹、蕁麻疹（頻度不明）、一過性の嘔気（頻度不明）この場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ③妊婦・産婦・授乳婦への投与；妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどういふ現実的な問題があるのか	MELASの脳卒中発作において保険適応がないため適応拡大、（適応外使用の承認）として使用したい。

4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：なし
	添付文書の記載内容：なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
その他の国の状況	承認状況：なし
	添付文書の記載内容：なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochran Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
教科書への記載無し	教科書への記載無し
小児科、「小児期発症ミトコンドリア脳筋症に対する新しい治療法」p1361-1375、第44巻第九号、平成15年8月1日発行	要旨： MELAS における脳卒中発作の成因は、血管説および細胞機能不全説などいまだ不明な点が多い。我々は、脳卒中発作の成因に血管説が大きく関与しているという仮説のもと、L-アルギニンを投与し、脳卒中に起因する種々の症状が劇的に改善する事を発見報告した。その後の研究で、検索した MELAS 患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が傷害されている事が判明した。また、MELAS 患者急性発作時には、血漿中の L-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす NO の代謝産物（NOx）が有意に低下しており、かつ ADMA（asymmetrical dimethylarginine）が相対的に増加していることがわかった。L-アルギニン療法は、MELAS 患者急性発作時の脳卒中後遺症を軽減できる有効な治療法であり、現在 Orphan drug として申請が望まれる。

日本醫事新報、「片頭痛とミトコンドリア病」、p19-25、第4153号、平成15年11月29日発行	要旨：頭痛（片頭痛）は小児科外来患者の主要な症状の一つである。日常診療で片頭痛を主訴に受診される患者の中に、エネルギー産生系酵素の遺伝的異常を有するミトコンドリア病が存在する。片頭痛を主訴に受診した患者で、ミトコンドリア病を見いだす際のポイントおよびその治療法に関し記載する。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Y. Koga et al, Neurology 58 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3名（15-18歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 16 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。（次項に詳述）
Koga Y et al. Neurology 2005 (in press)	MELAS 患者 24 名の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることを示した。24 名に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 32 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。また、6 名の頻回発作型の MELAS 患者で L-アルギニンの内服を行い発作の重症度および頻度を有意に低下させ、発作間歇時の予防に有効であることを示した。
Kubota M et al. Brain Dev. 2004 Oct;26(7):481-3	MELAS 急性期発作で L-アルギニンを投与した場合、患者では脳内の乳酸の蓄積が回避できることを MRS で証明報告した。
Koga Y et al. Brain Dev. 2004 Oct;26(7):480	MELAS 急性期発作での L-アルギニンの効果は、NO を介したものの可能性を示した。
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Y. Koga et al, Neurology 58: 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3名（15-18歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 16 回の各発作の急性期（発症後 1 時間以内に L-アルギニンを 0.5g/kg/dose あるいはプラセボとしてデキストロース 0.5g/kg/dose を 15 分以上かけて静注した。静注の前後で臨床症状（clinical disability スコア 0-3、頭痛、嘔気、嘔吐、teichopsia）、血液中の L-アルギニン、L-シトルリン濃度、ビルビン酸、乳酸濃度（髄液も一部測定）L/P 比を測定した。それぞれの評価は投与前、投与後 15 分、30 分、24 時間後の 4 回行った。また ECD-SPECT を投与前後に行い、脳血流を評価した。「結果」teichopsia 以外の臨床症状は $p < 0.05$ の有意差をもつ

	<p>て改善を示した。また乳酸、ビリルビン酸値は 24 時間後の値が有意に改善した。SPECT による脳血流評価では改善をみたが反対側の血流増加量の 13%の増加であった。これは以前からの古い梗塞巣の影響もあると考えられたが 4ヶ月後に行った SPECT では虚血域に十分な血流を認め、予防的な意味で効果が証明された。L-アルギニンの持つ血管拡張作用などにより急性期の MELAS の脳卒中様発作の治療とその後の予防に効果があると考えられる。また L-アルギニン投与中の副作用は認められなかった。</p>
<p>Koga Y et al. Neurology 2005 (in press)</p>	<p>MELAS 患者 24 名の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることを示した。24 名に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 32 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。また、6 名の頻回発作型の MELAS 患者で L-アルギニンの内服を行い発作の重症度および頻度を有意に低下させ、発作間歇時の予防に有効であることを示した。</p>
<p>その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>同上の論文</p>	<p>文部科学省科学研究費 (no.13670853) 厚生労働省科学研究費 (H14-小児-006)</p>
	<p>上原記念生命科学財団、平成 15 年研究助成金</p>
<p>6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか</p>	
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>MELAS の発作を繰り返すことにより運動障害（麻痺）他後遺症が増大するのは必至であったが L-アルギニンの急性期における投与により症状の進行が抑えられ、患者の QOL の多大な向上につながる。</p>
<p>開発が行われなかった理由</p>	<p>患者数が少ない。平成 14 年度のミトコンドリア病全国調査で 741 名のミトコンドリア病患者が存在し、その内 233 名の MELAS 患者が存在した。現在の薬価では、製造コストが薬価より高く、原価割れを起こし、採算ベースにならない。企業のメリットがない。</p>
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>	
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>
<p>患者に投与する臨床試験（二重盲検法）</p>	<p>上記の論文に準じた方法で（医師主導、製薬会社主導どちらでも可能）急性期発作における有意性を積み重ねる。しかし、患者数が少ないため新 GCP をクリアーするべきランダム化 2 重盲検が出来にくい。また、この薬剤の有効性が患者家族の会でも知れ渡り、プラセボ試験が倫理上問題となる。</p>