

### 13. 同意書および説明文

#### 13.1 同意書

## 同意書

平成\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

担当医師\_\_\_\_\_

私は、MELAS 脳卒中発作に対するL-アルギニン療法の治験研究で、目的、検査の方法、危険性について説明を受け、研究参加が自由意志であること、同意しなくても、同意した後でもいつでも同意を撤回しても不利益を受けないことなどについて、十分説明を受け理解しました。

そこで、自らの自由意志で本治験研究に参加する事に同意致します。

本研究の同意は、いつでも撤回できるものと確認しています。

住所\_\_\_\_\_

患者氏名\_\_\_\_\_印

保護者氏名\_\_\_\_\_印

## 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

14. MELAS 調査票 (静注剤)

調査票

MELAS 急性発作患者用  
症例報告書

患者名 (仁ハル)	(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 (イニシャル)	(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)</p> <p><b>A. 卒中様の臨床所見</b></p> <p>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<sup>注釈1</sup></p> <p><b>B. ミトコンドリア異常の根拠</b></p> <p>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<sup>注釈2</sup>            2 筋生検でミトコンドリアの形態異常<sup>注釈3</sup>            3 (MELAS 関連の)既知の遺伝子変異<sup>注釈4</sup></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 _____% 末梢血白血球 _____%            その他の変異 _____</p> <p>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> <p>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>		
<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)</p> <p>MR I 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)</p> <p>SPECTの異常 (□1. あり、□2. なし、□3. 不明)</p> <p>MR I 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 (イナル)	(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 _____ /day _____ mg/kg/day	
	7. その他	_____ mg/kg/day _____ /day _____ mg/kg/day _____ ay _____ mg/kg/day _____ day _____ mg/kg/day _____ ay _____ mg/kg/day _____ day	



#### 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、<sup>99m</sup>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"> <li>1 頭痛/嘔吐</li> <li>2 痙攣</li> <li>3 片麻痺</li> <li>4 同名半盲または皮質盲</li> <li>5 脳画像上脳の急性局所異常所見<sup>注釈1</sup></li> </ol> <p>B. ミトコンドリア異常の根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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<sup>注釈2</sup></li> <li>2 筋生検でミトコンドリアの形態異常<sup>注釈3</sup></li> <li>3 (MELAS 関連の)既知の遺伝子変異<sup>注釈4</sup></li> </ol>

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

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 (grade 4 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を見る事が出来ない
- 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 dose 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

## L-アルギニンの臨床研究実施計画書（2）

－ MELAS に対する L-アルギニン（顆粒剤）の  
発作予防および重症度軽減効果の検討 －

作成年月日：2004 年 11 月 19 日

久留米大学医学部小児科  
古賀靖敏

施設名：

研究担当者：

# 目 次

1. 臨床研究実施計画書（治験計画書）（内服療法）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	8
4.1 試験スケジュール	8
4.2 対象	8
4.2.1 選択基準	8
4.2.2 除外基準	9
5. 被験薬剤	10
5.1 薬剤（L-アルギニン製剤）の名称	10
5.2 剤型、容量、貯法及び組成	10
6. 投与方法	11
6.1 投与スケジュール	11
6.2 投与量及び投与方法	11
6.3 投与開始時期	11
6.4 投与期間	11
6.5 併用薬剤及び併用療法	11
6.5.1 併用禁止薬	11
6.5.2 併用禁止療法	12
6.5.3 併用可能な薬剤又は治療法	12
7. 観察、評価項目及び時期	13
7.1 観察、検査スケジュール	13
7.1.1 臨床症状の観察	14
7.1.2 理学検査	14
7.1.3 血液検査	14
7.1.4 特殊検査	14
7.1.5 画像検査	14
7.2 被験者特性の調査項目	14
7.3 有効性の判定・評価項目	14
7.3.1 有効性の主要評価項目	14
7.3.2 有効性の副次的評価項目	15
7.4 安全性の測定・評価項目	15
7.4.1 自覚症状・他覚所見	15
7.4.2 バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍数）	15
7.4.3 臨床検査	15
7.4.4 バイタルサイン及び臨床検査値の取扱い	15
7.4.5 追跡調査	16
7.5 L-アルギニン製剤及び併用薬の投与状況の調査	16
8. 被験者の同意取得及び情報提供	17
8.1 同意文書及び同意説明文書の作成	17
8.2 同意説明文書に記載すべき内容	17
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	18

8.4.1	一般的留意事項	18
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	19
9.1	基本的事項	19
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	21
10.1	投与中止基準	21
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	22
11.1	症例及び観測値の取り扱い	22
11.2	有効性評価	22
11.2.1	有効性評価に関する解析対象集団	22
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	安全性の確保	22
11.3.1	副作用に関する情報	22
11.3.2	患者の安全性の確保	23
11.3.3	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
12.	参考文献	24
13.	同意書および説明文	25
13.1	同意書	25
13.2	説明文	26
14.	MELAS 調査票（内服剤）	27
15.	添付資料	33
15.1	MELAS の診断基準	33
15.2	MELAS の重症度分類	34
15.3	治験患者観察日記	39
15.4	アルギUプライオリーリスト	41



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	asymmetric dimethyl-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「明治」）
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)
TBil	総ビリルビン (total bilirubin)
TCho	総コレステロール (total cholesterol)
TG	triglyceride
99mTc-ECD-SPECT	Technetium-99m Electronic Circular Dichroism Single Photon Emission Computed Tomography
WBC	白血球数 (white blood cell)

## 1. 臨床研究実施計画書（治験計画書）（内服療法）の要約

目的	脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者の発作寛解期に対して、L-アルギニン製剤を内服し、その発作予防および重症度軽減に対する有効性及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討し、L-アルギニン製剤の効能効果に MELAS の発作予防治療薬を追加承認する。
対象	脳卒中様発作症状を有する MELAS 患者で、MELAS の診断基準を全て満たし、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 の診断基準を満たしている患者 (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「味の素」 (2)成分含量及び剤型：粉末 (3)薬剤の包装：アルギU 細粒
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	患者にL-アルギニンを内服し、その服用前一年間と服薬後1年間における発作の頻度および重症度に関し観察する。その間、毎月採血を行い、また、MELAS の重症度分類に従って、患者のQOLに関しスコアを評価する。
投与量及び投与方法	内服投与量は、内服2時間後の血漿中濃度が100 $\mu$ mole/Lを下回らない様に0.02-0.5g/kg/dayの範囲で調節する。内服は分3とし、毎食後に服薬する。
投与開始時期	発作寛解期で可能な限り早期に投与を開始する。
投与期間	内服開始後1年間経過観察する。
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、⑤ステロイドパルス療法 急性発作時は、以上に挙げた併用禁止薬、禁止療法も使用可能である。
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

	<p>シン®等) を使用する。</p> <p>○痙攣以外：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</p> <p>その他、以前から内服中の抗てんかん薬、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。</p>
観察、検査及び調査項目	<p>(1)臨床症状 (発作急性期症状、自覚症状、副作用、重症度分類の評価)</p> <p>(2)理学検査 (体重、体温、血圧、脈拍、脳波)</p> <p>(3)血液検査 (一般、生化学、血液ガス)</p> <p>(4)特殊検査 (血中アルギニン、シトルリン、NO<sub>x</sub>、c-GMP、ADMA、乳酸、ピルビン酸)</p> <p>(5)画像検査 (MRI、CT、SPECT、等)</p>
評価項目	<p>1. 有効性</p> <p>・主要評価項目： MELAS の重症度分類のスコアー評価</p> <p>・副次的評価項目：</p> <p>①脳卒中様発作があった場合の頻度および重症度の評価</p> <p>②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<sub>x</sub>、c-GMP、ADMA) の推移</p> <p>③画像検査 (CT、MRI、SPECT、MRS など)</p> <p>2. 安全性</p> <p>副作用発現率</p>

## 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 古賀靖敏ら<sup>1)</sup>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、久保田らは、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。<sup>2)</sup>その後、古賀ら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。<sup>3-6)</sup>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って考えられている。そこで、MELAS脳卒中様発作発現患者において、L-アルギニン製剤を内服する事で、発作寛解期の患者の発作予防および発作の重症度軽減効果や安全性(副作用、臨床検査値異常変動)を検討し、MELASにおける治療法開発を目的とし本臨床治験研究を計画した。