

3. 目的

MELAS 患者の脳卒中様発作に対して L-アルギニン顆粒剤を経口投与し、その発作の予防、ADL の改善、発作重症度の軽減を検討し、発作予防薬としての効能を申請するための治験研究を行う。

4. 臨床研究の計画

4.1 試験スケジュール

頻回に脳卒中様発作を来している MELAS 患者の発作寛解期に、L-アルギニン製剤もしくはプラセボ（ショ糖）を内服投与する。

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（MELAS の重症度分類は、添付資料参照）。

内服投与量は、内服 2 時間後の血漿中濃度が $100 \mu\text{mole/L}$ を下回らない様に $0.02\text{-}0.5 \text{ g/kg/day}$ の範囲で調節する。内服は分 3 とし、毎食後に服薬する。また、閃輝暗点、視野異常、頭痛（片頭痛）などの脳卒中様発作の前駆症状があった場合は、頓用で一回分の内服薬を追加する。

観察・評価項目とスケジュール

	服用開始前	服用開始後（月）												
		1	2	3	4	5	6	9	12	中止又は終了時		
患者背景、病歴等の確認	←●													
説明、同意取得	←●													
臨床症状（発作急性期症状、ADL）MELAS の重症度分類の評価	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血液検査（一般、生化学）	●	●		●			●		●		●		●	
特殊検査	●	●		●			●		●		●		●	
画像検査	●						●				●		●	
副作用、有害事象	●	←————→												

4.2 対象

脳卒中様発作症状を有する MELAS 患者で、MELAS の選択基準を満たし、かつ下記の除外基準に抵触しないもので、その発作寛解期を治療対象とする。

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、MELAS の診断基準（添付資料 1）に照らし合わせて、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

(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

5.2 剤型、容量、貯法及び組成

剤型： 粉末

容量： アルギU

貯法： 室温保存

組成： アルギU 顆粒 (1.3g 中に L-アルギニンとして 1.0g 含有)

6. 投与方法

6.1 投与スケジュール

	服用 開始前	服用開始後 (月)										中止又は 終了時
		1	2	3	4	5	6	9	12	
患者背景、病歴等の確認	←●											
説明、同意取得	←●											
臨床症状（発作急性期症状、ADL） MELAS の重症度分類の評価	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液検査（一般、生化学）	●	●		●			●		●		●	●
特殊検査	●	●		●			●		●		●	●
画像検査	●						●				●	●
副作用、有害事象	●	←————→										

投与開始前の1年間と投与開始後1年間の観察を行う。

6.2 投与量及び投与方法

内服投与量は、内服2時間後のL-アルギニンの血漿中濃度が 100 $\mu\text{mole/L}$ を下回らない様に 0.02-0.5 g/kg/day の範囲で調節する。L-アルギニンの血漿中濃度が 100 $\mu\text{mole/L}$ を下回らない様にとの基準は、MELAS 患者脳卒中様発作が発来した時の血中濃度が正常人の平均（100 $\mu\text{mole/L}$ ）に比較し有意に低下していた（50 $\mu\text{mole/L}$ ）ことに由来する（Koga et al. Neurology 2005 in press、古賀靖敏ら小児科 2003; 44(9):1361-1375）。内服は分3とし、毎食後に服薬する。また、閃輝暗点、視野異常、頭痛（片頭痛）などの脳卒中様発作の前駆症状があった場合は、頓用で一回分の内服薬を追加する。

【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・用量の範囲内とした。つまり、本剤は尿素サイクル異常症患者に使用する場合に限り、薬価収載されている製剤であり、1日量として 0.5g/kg までの使用は認められている。

6.3 投与開始時期

投与時期は、脳卒中様発作急性期を過ぎた患者であり、発作寛解期にある患者に投与を開始する。

【設定根拠】

臨床研究において、頻回に脳卒中様発作を来している患者ほど、予防効果を期待して投与する場合の効果判定が容易である。

6.4 投与期間

原則として投与後一年間。

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。ただし、投与開始した後で効果が無いと医師が判断した場合、もしくは医師が中止した方が良いと判断された場合は、いつでも中止可能である。

【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、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。ただし、②の薬剤に関し、治験開始以前より継続して使用している場合、中止する必要は無く、併用可能とする。

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、本剤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。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。

7.1.1 臨床症状の観察

1) 脳卒中スケール(stroke scale) : 経過中、脳卒中発作症状がある場合、頭痛、吐き気・嘔吐、四肢の不全麻痺、閃輝暗点、失明または視野異常、痙攣、意識障害の各症状に関し、症状が存在すればそれぞれ1点とし、3つの症状があれば3点とする。その点数をその月の発作回数毎に積算し、その月の脳卒中スケール(stroke scale) とする。

2) MELAS scale : MELAS の病勢に関しては、MELAS の grating scale を参考に毎月評価する。

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」「投与後」に実施する。

7.1.3 血液検査

「投与直前」、「投与中は毎月一回」、「投与終了時・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、TCho、Na、K、血糖

・血液ガス分析 (可能な限り実施する)

pH、pCO₂、pO₂、BE

7.1.4 特殊検査

「投与直前」、「投与中は毎月一回」、「投与終了時・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、ビルビン酸

7.1.5 画像検査

投与直前 (可能な限り)、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。

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

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）重症度および頻度、MELAS の Scale 表を参考にスコア化する。

判定方法

内服投与前と後で、脳卒中様発作の頻度および重症度、脳卒中スケール(stroke scale)、さらには MELAS Scale の推移を比較検討し、統計的処理を行う。統計には、nonparametric Mann-Whitney U test を用いる。

7.3.2 有効性の副次的評価項目

(1) 内服開始前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、薬剤投与前後の症状の推移を評価する。

(2) 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。

(3) 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、中止・終了時に測定を実施する。なお、各測定項目について毎月一回測定する。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、投与中は毎月一回、終了時もしく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、TBil、BUN、Cre、TG、TCho、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）の測定値が次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

内服開始から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

投与量、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

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。

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。

9.2 有害事象発現時の対応

9.2.1 有害事象の定義

有害事象とは、薬剤が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。

なお、有害事象の評価期間は、薬剤の投与開始時から最終の投与終了24時間後までとする。

9.2.2 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、薬剤が投与された際に薬剤との因果関係の有無にかかわらず発現した以下のような事象をいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの*
- ③ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的若しくは重大な障害及び機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ その他の重大な医学的事象

*「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

9.2.3 副作用の定義

副作用とは、薬剤との因果関係が「関連なし」の場合以外、すなわち因果関係を明確に否定し得ないものをいう。

因果関係の判定基準

分類	基準
1. 明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合。 偶然の再投与により同様の所見を認める場合、薬剤感受性試験（リンパ球培養法、皮膚テスト他）陽性の場合又は体液や血中濃度測定により中毒量であることが認められる場合等。
2. 多分関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該被験薬、対照薬以外の要因がほぼ除外される場合。
3. 関連なしとはいえない	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該薬剤

	による可能性も除外できない場合。 (例えば、類似化合物を含めて過去に同様の報告のあるもの、薬理作用から推定されるもの等)
4. 関連なし	時間的に相関関係がない場合、あるいは原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると明確に説明できる場合。

このうち、因果関係が否定できないもの（「1. 明らかに関連あり」、「2. 多分関連あり」、「3. 関連なしとはいえない」）を副作用として取り扱う。

9.2.4 有害事象の程度（重症度）

症状の程度の判定基準は下記の通りとする。

症状の程度の判定基準

分類	基準
1.軽 度	随伴症状に対する処置を必要とせず、薬剤の用量、投与速度等を変更せずに投与の継続が可能な程度。
2.中等度	随伴症状に対する処置あるいは薬剤の用量、投与速度の変更、中断、中止（患者の希望による中止を除く）を必要とする程度。
3.高 度	薬剤の投与を中止し（患者の希望による中止を除く）、さらに何らかの処置をせざるを得ない程度。

9.2.5 予測できない副作用の定義

予測できない副作用とは、副作用のうち、薬剤概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

9.3 被験薬の予想される禁忌、副作用

予想される①禁忌、②副作用は、以下のとおりである（アルギU注、アルギニン注「モリシタ」の添付文書に基づく）。

① 禁忌

アルギナーゼ欠損症の患者

② 副作用

アルギU注承認時の臨床試験で7例に投与されたが、副作用は認められていない。

アルギニン注「モリシタ」（下垂体機能検査用試薬）では、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、市販後、次の副作用が報告されている。

種類／頻度	頻度不明
過敏症 注)	発疹、蕁麻疹
消化器	一過性の嘔気

注：投与を中止するなど、適切な処置を行うこと

10. 中止基準と手順

10.1 投与中止基準

下記に該当した場合は、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は薬剤の投与を中止し、適切な処置をとる。

(1) 被験者の申し出

被験者が中止を申し出た場合

(2) 安全性に対する配慮

- ①有害事象を認め、臨床研究継続が困難と判断した場合
- ②妊娠が判明した場合（中止後も追跡調査【「7.4.5 追跡調査」を参照】を行う）
- ③合併症などで臨床研究継続が困難と判断した場合
- ④症状の増悪・不変により、被験者の安全性確保のため、他の治療へ変更する必要があると判断した場合

(3) 臨床研究対象として不適

- ①臨床研究対象として不適切であったことが判明した場合
- ②選択基準、除外基準に抵触することが組み入れ後に判明した場合
- ③やむを得ない理由により臨床研究実施計画書から逸脱せざるを得ないと判断した場合
- ④その他、投与中止が必要と判断した場合

10.2 中止手順

10.2.1 一般的手順

臨床研究責任医師及び臨床研究分担医師は、薬剤投与の中止基準に該当する被験者が判明した場合にはその旨を説明し、薬剤の投与を中止する。また、被験者からの申し出により臨床研究を中止した場合は、可能な限りその理由を確認し、中止時の観察及び検査を実施し、評価を行う。

中止後には、必要に応じて、代替治療等の適切な処置を実施する。中止した症例については、中止までの調査内容、中止年月日、中止理由、処置、その後の経過等について症例報告書に記載する。

10.2.2 緊急手順

上記の一般的手順に加え、薬剤投与中に頭痛、嘔吐等が増強した場合は、直ちに薬剤の投与速度を遅くするなど適切な処置を行う。

11. 統計解析

11.1 症例及び観測値の取り扱い

測定検体が凝固、溶血、乳びなどの理由で臨床検査値が参考値となった場合や、臨床研究途中において規定違反が発生した場合、それ以降の観測データは基本的に欠測値とする。なお、定量限界以上については定量限界上限値とし、定量限界以下については0の値として扱い、一覧表にその旨を明示する。

11.2 有効性評価

11.2.1 有効性評価に関する解析対象集団

本臨床研究における主たる解析対象集団は以下の症例の条件を満たす最大の解析対象集団（FAS）とする。

・症例登録を行い、選択基準に適合、かつ除外基準に抵触しない症例で、薬剤の投与を1回でも行い、主評価項目の評価が行われた症例

11.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

臨床研究組み込み症例の概要を示すとともに、人口統計学的変数（性別、年齢など）、疾患因子（合併症、既往歴など）、他の関連すると考えられる因子について要約を示し、比較可能性の検討を行う。順序のない分類データはFisherの直接確率計算法又は χ^2 検定、順序のあるデータ及び計量データはWilcoxonの順位和検定又は対応のないt検定を用いる。なお、有意水準は両側15%とする。

11.2.3 評価項目の解析方法

(1) 主要評価項目

臨床症状の改善の有無を脳卒中スケール(stroke scale)、MELAS scaleにおいて統計的に解析する。

(2) 副次評価項目

- 1) 薬剤投与前後の脳卒中様発作の重症度、頻度の推移
- 2) 血中アルギニン、血中シトルリン、乳酸、ピルビン酸、血中NOx、c-GMP、ADMAの推移

11.3 安全性の確保

11.3.1 副作用に関する情報

アルギU顆粒の承認時、総症例40例中、5例(12.5%)9件に副作用が認められた。副作用の内訳は、GOTの上昇2件(5.0%)、GPTの上昇2件(5.0%)、嘔吐2件(5.0%)、悪心・嘔気1件(2.5%)、痒痒感1件(2.5%)であった。

	5%以上	0.1~5%未満
消化器	嘔吐	悪心・嘔気
皮膚		痒痒感
肝臓	GOT上昇、GPT上昇	
精神神経系		眠気

過量投与により嘔気及び嘔吐等の症状が出現することがあるので、その場合は減薬等の適切な処置を講ずること。

11.3.2 患者の安全性の確保

合併症としての頭痛、嘔気、嘔吐（脳血管拡張のための脳圧亢進症状）、低血圧のためのショック症状が発生した場合、もしくは原疾患合併症のための昏睡、痙攣重積などが観察された場合は、速やかに治療を中止し、対症療法を行う。

また、経過中、頭痛、嘔吐、発疹、蕁麻疹、低血圧が増悪あるいは出現すれば速やかに中止すること。なお、本研究は、患者もしくは患者の家族に十分な説明を行った上、同意のもとに試行すること。

11.3.3 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避ける。

1 2. 参考文献

- 1) Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, Yatsuga S, Fukiyama R, Akita Y, Matsuishi T: Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002; 58:287-288.
- 2) Kubota M, Sakakihara Y, Mori M, Yamagata T, Momoi-Yoshida M. Beneficial effect of L-arginine for stroke-like episode in MELAS. *Brain Dev.* 2004 Oct;26(7):481-3
- 3) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, Fujimoto S, Matsuishi T: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005 (in press)
- 4) Koga Y: MELAS and L-arginine therapy. *Brain & Development* 2004; 26:480.
- 5) 古賀靖敏, 古賀敦子：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. *小児科* 2003; 44(9):1361-1375.
- 6) 古賀靖敏：片頭痛とミトコンドリア病. *日本醫事新報社* 2003; 4153:19-25.

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