

研究の背景 Ⅲ

筋萎縮性側索硬化症においてもフリーラジカル毒性が重要な役割を演じることが近年明らかになってきた。精神神経センター吉野らは軽症の筋萎縮性側索硬化症患者に対してラジカル消去薬エダラボン治療を試み、臨床症状の改善がみられたと報告している。

脳梗塞治療における脳保護薬

- 1) 過去20年に30種類以上の脳保護薬が開発され第Ⅲ相試験まで進んで有効性を検討された。
- 2) このうち有効と判定され臨床使用を許可された薬剤は我が国開発のエダラボンのみであった。

脳保護薬の第Ⅲ相臨床試験

作用機序	薬剤名	投与開始	投与期間	臨床効果
グルタミン酸受容体拮抗	Selfotel	6時間以内	単回	有害
	Gavestinel	6時間以内	3日間	無効
Na ⁺ チャネル拮抗	Lubeluzole	6時間以内	5日間	無効
GABA作動	Clomethiazole	12時間以内	1日間	無効
その他の神経保護	Nalmefene	6時間以内	1日間	無効
ラジカル消去	Tirilazad	6時間以内	3日間	無効
		4時間以内	3日間	無効
	Ebselen	48時間以内	14日間	一部有効
	Edaravone	72時間以内	14日間	有効

エダラボン(ラジカット)

効能・効果

脳梗塞急性期に伴う神経症候、機能障害の改善

用法・用量

通常、成人に一回一管を生理食塩液等で用事希釈し30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う発症後24時間以内に投与を開始、投与期間は14日以内

使用上の注意

症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

脳卒中治療ガイドライン2004

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会
日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会

推奨グレード

内容

- | | |
|----|--------------------------|
| A | 行うよう強く勧められる |
| B | 行うよう勧められる |
| C1 | 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない |
| C2 | 科学的根拠がないので勧められない |
| D | 行わないよう勧められる |
-

脳梗塞急性期の治療

グレードA 血栓溶解療法(t-PA静脈内投与)
アスピリン

グレードB 選択的局所血栓溶解療法(経動脈性)
グリセロール
オザグレル
アルガトロバン
エダラボン

重要

平成 25 年 10 月
No.02 - 01

緊急安全性情報

ラジカット注 30mg (エダラボン) 投与中又は 投与後の急性腎不全について

平成 25 年 6 月 11 日の発表以来、本剤投与中又は投与後に重篤な腎機能障害があらわれる症例が2例(うち本剤中の有効成分が定量的に検出された)と、肝臓障害(胆道閉塞)が2例報告されております(総投与患者数: 約146,000人(平成 24 年 9 月 1 日現在))。急性腎不全については、本年 6 月 11 日「添付上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し注意を喚起してまいりましたが、このたび「緊急」「投与投与」及び「重要な基本的注意」を追加し、改めて注意喚起を願っております。

本剤の使用にあたっては、下記の点に「十分注意ください」とより追加いたします。また、本剤投与中又は投与後に急性腎不全又は肝臓障害の懸念があらわれる場合には、直ちに弊社医師の専門家に連絡ください。

1. 重篤な腎機能障害のある患者には投与しないこと。

本剤投与中に急性腎不全又は腎機能障害の懸念があらわれ、腎臓病を患った患者の例が報告されているので、重篤な腎機能障害のある患者には本剤を投与しないこととします。

2. 腎機能障害、肝機能障害又は心疾患のある患者には、慎重に投与すること。

症例の報告の例の中には、合併症として腎機能障害、肝臓障害、心疾患を有する患者が多く認められています。これらの症例の中には、十分な検査を行ってからの投与は行ってください。

3. 本剤投与中及び投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

急性腎不全又は肝臓障害の懸念があらわれ、致命的な経過をたどることがあるため、本剤投与中又は投与後は腎機能検査を実施するなど観察を十分にしてください。重症の急性腎不全の患者においては、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。重症以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意してください。

「緊急」、「投与投与」及び「重要な基本的注意」を追加することにより「重大な副作用」の項を一部変更し、「副作用」の注意」を一部追加いたしましたのでおたがいでございます。

三貴ウェルファーマ株式会社
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1
電話: 03-6227-1147

エダラボン使用に関する考え方

1) 積極的には使用しない

治療ガイドライン推奨度はBで高くない
発売後のエビデンスも乏しい
腎障害、肝障害の可能性がある

2) 短期間のみ使用する

脳を保護する意味があるのは発症数日後まで

3) ほぼフルに使用する

有効とされた第Ⅲ相試験では14日間投与

エダラボンの作用機序と投与期間

- 1) 脳の神経細胞の大半は虚血後数時間以内に死亡し、遅くとも2-3日以内に虚血領域の細胞の生死は決着すると考えられている。
- 2) 脳保護作用の観点からみた場合、エダラボン投与は3日間で十分と思われる。
- 3) 第Ⅲ相試験においてエダラボンは14日間連続投与され運動機能改善効果を示したが、その効果は廃用性筋萎縮阻止作用による部分が大きかった可能性がある。

研究の目的

脳梗塞急性期例に対するエダラボンの機能障害改善効果の機序を明らかにする。具体的には、同薬剤の効果が、脳保護作用だけによるものか、脳保護作用プラス筋萎縮阻止作用によるものかを明確にする。

研究の方法

- 1) 様式: 多施設共同の無作為化比較対照研究
センターを含む20施設を中心
- 2) 対象: 脳梗塞 計200例(センター約30例)
 - ・発症後24時間以内入院
 - ・下肢運動麻痺のある例無作為に振り分け
A群: エダラボン3日間(脳保護)
B群: エダラボン10-14日間(脳保護+筋保護)
- 3) 運動機能、筋萎縮の程度を評価
14-21病日、90±14病日

症例登録・割付方法

- 1) インターネットによる中央登録・割付
株式会社メディア・プランニングに依頼
- 2) 使用者は予め登録し、ID・パスワードを使用
- 3) 入力情報は、施設名、入院日、年齢、性別、
下肢NIHSSスコアのみ
- 4) 割付の結果「NC:S-001」「NC:L-003」等の登録
番号が表示される
- 5) 担当会社が患者の個人情報を得る可能性なし

主要評価項目

発症3カ月後の運動機能

modified Rankin Scale (mRS)

Brunstrom Recovery Stage (BRS)

Maximum Walking Speed (MWS)

発症3週後、3カ月後の筋萎縮の程度

下肢CT筋断面積

大腿・下腿周径

※下肢CTの費用は、厚生労働科学研究費
補助金により支払う

倫理審查申請書

(様式1)

国立循環器病センター倫理審査申請書

平成 18 年 10 月 18 日

国立循環器病センター倫理委員会委員長 殿

申請者名 成富 博章
所 属 内科脳血管部門
職 名 臨床心理部長

印

国立循環器病センター倫理委員会規程による審査を申請します。

1. 課題名	脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える影響に関する研究 ※受付番号				
2. 代表者名	成富 博章	所属	内科脳血管部門	職名	臨床心理部長
3. 共同担当者名	別紙添付 (別紙 5)				
4. 概要 (具体的に記載すること)	<p>(1) 目的</p> <p>脳梗塞により上下肢が中程度以上に麻痺すると約2週間以内に麻痺肢および非麻痺肢に廃用性筋萎縮が生じる。筋萎縮は、その後の筋力回復を大きく阻害し、慢性期の運動機能障害、要介護、寝たきりをもたらす大きな要因となる。廃用性筋萎縮の出現機序には未だ不明な部分が少なくないが、酸化ストレスが大きな役割を演じることが近年の検討により示唆されている。ラジカル消去薬エダラボンは類似の病態・筋萎縮性側索硬化症の症状進行阻止に有用であったと報告されている。本研究の目的は、脳梗塞急性期から亜急性期にかけてのラジカル消去薬エダラボン投与が廃用性筋萎縮を阻止し、慢性期の運動機能障害改善に役立つか否かを明らかにすることである。</p> <p>(2) 対象及び方法</p> <p>対象：発症後24時間以内に入院し、下肢に明らかな運動麻痺のある脳梗塞患者 年齢20歳以上・80歳未満、発症前 modified Rankin Scale (mRS) 0-1、入院時の麻痺側下肢 NIHSS 2-4 計200例 (国立循環器病センターでは約30例)</p> <p>方法：</p> <p>1)本研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントを取得する。 2)承諾を得たらインターネットを用いて無作為に A 群または B 群の二群に割り付ける。 (割り付け業務は株式会社メディア・プランニングに依頼) A 群：エダラボン 30 mg x 2/日を3日間投与 B 群：エダラボン 30 mg x 2/日を10-14日間投与</p> <p>3)入院時の重症度 (NIHSS)、麻痺肢、非麻痺肢の運動機能の評価 (NIHSS)</p> <p>4)筋萎縮評価</p> <p>①麻痺肢、非麻痺肢の筋肉量評価 (下肢 CT を撮像) 第 1-4 病日、第 14-21 病日、発症 3 カ月後 (90±14 日)</p> <p>②麻痺肢、非麻痺肢の筋肉量評価 (大腿・下腿の周径を計測) 第 1-4 病日、第 14-21 病日、発症 3 カ月後 (90±14 日)</p> <p>5)運動機能の評価</p> <p>退院時または第14-21病日 mRS、 Barthel Index (BI)、 Brunnstrom Recovery Stage (BRS) 発症3カ月後 (90日±14日) mRS、 BI、 BRS、 Maximum Walking Speed (MWS)</p>				

6) 主要評価項目

発症3カ月後の運動機能 (mRS、BRS、MWS)
発症3週後、3カ月後の筋萎縮の程度 (CT筋断面積、大腿・下腿周径)

(3) 実施場所及び実施期間

実施場所 (別紙参照)

急性期の治療と評価：国立循環器病センターをはじめとする脳卒中急性期医療施設

慢性期の評価：協和会病院をはじめとする回復期リハビリ施設

実施期間：平成18年11月から平成20年3月まで

(4) 研究経費の取り扱い

本研究は、脳梗塞保険診療で認められた薬剤を用いて、許可された投与期間内の治療を行うものであり、原則として保険診療内で行う。ただし、下肢CT検査に関する費用は国立循環器病センターにおいては、厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業：課題番号H18-長寿-一般-040) 「脳梗塞急性期から開始する筋萎縮阻止薬療法が慢性期運動機能に与える影響に関する研究」 (主任研究者：成富博章) から支払われる。その他の研究遂行上必要な経費は、同様に、同補助金で負担する。

(5) 審査を希望する理由

本研究で用いる脳保護薬エダラボンは、脳梗塞急性期の治療薬として広く使用されているものであるが、本研究では、同薬剤の投与期間を3日間のみ (脳保護効果だけを求める群) または10-14日間 (脳保護効果に加え廃用性筋萎縮阻止効果を求める群) のいずれかに患者さんが無作為に振り分けられる。また、エダラボン認可時の薬効には記載されていない廃用性筋萎縮阻止作用を検討するために経時的な下肢CT撮影が行われる。さらに、これらの検討は多施設共同で行われ、各施設における個々の患者の情報は匿名化されて国立循環器病センターに送られ、解析される。これらの妥当性に関して審議を御願いたい。

5. 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について

(1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

研究対象者の自発的同意と協力により行い、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じない。個人情報および個人情報の漏洩による研究対象者の心理的・社会的な不利益が生じないように、学会や学術論文発表等の研究成果の公表時は勿論、データ解析段階で、氏名、イニシャル、生年月日、住所、カルテ番号などの個人情報は連結可能匿名化し、個人識別が不可能な状態で解析を行う。照合表は、外部記憶装置に記録し、その媒体は個人情報管理者が金庫内に保管する。得られた結果は、医学的な目的以外には用いない。研究成果公表の際に、個人が特定されることはない。調査研究にて得られた全てのデータは、国立循環器病センターで保存され、研究終了後に廃棄する。研究計画に関しては、研究対象者の希望に応じて、研究概要を開示する。研究結果は、学会、学術論文により公表する。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

エダラボンは脳梗塞急性期の治療薬として広く使用されている薬剤であり、これを3日間投与または10-14日間投与に振り分けられても、個人にとって大きな利益、不利益はない。10-14日間投与群は、3日間投与群に比べて個人が負担すべき医療費がやや高くなるのが不利益となるが、廃用性筋萎縮が軽減される可能性があり、この点が利益となる。研究に協力する被験者は、下肢CT撮影など通常の脳梗塞診療では行われない検査を受けなければならない点が不利益となるが、廃用性筋萎縮を強く意識した医療を受けることになり、この点が利益となる。

(3) 医学的貢献度

廃用性筋萎縮は運動麻痺を有する脳梗塞患者の機能予後を左右する重要な因子であるが、従来、これを回避するための方法としては急性期理学療法が行われるのみであった。本研究は、脳梗塞急性期の治療に際して脳保護だけでなく筋肉保護が重要であることを明らかにする可能性があり、脳保護一辺倒であった脳梗塞急性期治療に筋保護の概念を導入する点で医学的貢献度は大きい。

(4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方

研究対象者に対しては、主治医もしくは研究担当者（別紙 5）により文書（別紙 2）を用いた説明がなされ、同意文書（別紙 3）による同意が得られる。研究対象者が同意不可能（意識障害等による）または同意能力が疑われる場合は、代諾者より同意を得る。

6. その他の参考事項（本課題に関連した国内外の事情、文献など）

1) エダラボンは、24時間以内に投与を開始して14日間連続投与した場合、プラセボ投与群に比べて発症3カ月後のmRSを有意に改善した。

The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group (Chair: Otomo E): Effect of a novel free radical Scavenger, Edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Cerebrovasc Dis 15:222-229, 2003

2) 廃用性筋萎縮には酸化ストレスが大きな役割を演じており、ラジカル消去薬を投与すると筋萎縮が阻止されることが実験的に示された。

Kondo H, et al: Hydroxyl radical generation in skeletal muscle atrophied by immobilization. FEBS 349: 169-172, 1994

Kondo H et al: Oxidative stress during recovery from muscle atrophy. FEBS 326:189-191, 1993

3) 筋萎縮性側索硬化症患者にエダラボンを投与したら、症状が軽度な患者では呼吸機能、運動機能障害の改善が認められた。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）平成14年度研究報告書

吉野英：筋萎縮性側索硬化症に対するフリーラジカル・スカベンジャー、エダラボンをを用いた二重盲検試験。

注意事項

1. 1～5は必ず記入すること。
2. 審査対象となる参考資料があれば2部添付してください。
3. 申請受付日時 毎月10日までとする。
4. ※は記入しないこと。

「脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に
与える影響に関する研究」への協力に関する同意書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私は、「脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える影響に関する研究」(主任研究者 成富博章)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 費用負担に関する事
- ・ 知的所有権に関する事
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報保護に関する事

平成 年 月 日

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏 名 _____ (協力者との関係)

(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () _____

(別紙4)

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、貴センターの「脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える影響に関する研究」(主任研究者 成富博章)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

当該研究中の試料及び情報は全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

氏 名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏 名 _____ (協力者との関係 _____)
(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () _____

(以下は国立循環器病センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)
上記のごとく、_____様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いいたします。

研究計画責任者： _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師： _____

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者： _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者： _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者： _____ (署名または記名・押印)

_____様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者： _____ (署名または記名・押印)

共同担当者

国立循環器病センター内

氏名	所属	職名
森脇 博	病院・内科脳血管部門	医長
宮下光太郎	病院・内科脳血管部門	医長
長束一行	病院・内科脳血管部門	医長
小仲 邦	病院・内科脳血管部門	医師
大村真弘	病院・内科脳血管部門	医師
小林和洋	病院・内科脳血管部門	医師
赤岩靖久	病院・内科脳血管部門	専門修練医
玄 富翰	病院・内科脳血管部門	専門修練医
武信洋平	病院・内科脳血管部門	専門修練医
岡崎周平	病院・内科脳血管部門	レジデント
杉山幸生	病院・内科脳血管部門	レジデント
大谷乃理子	病院・内科脳血管部門	レジデント
虎谷直美	病院・内科脳血管部門	レジデント
弘田伸子	病院・内科脳血管部門	レジデント

国立循環器病センター外

目時典文	財団法人黎明郷弘前脳卒中センター	医師
長田 乾	秋田脳血管研究センター	部長
寺山靖夫	岩手医科大学神経内科	教授
田中耕太郎	富山医科大学神経内科	教授
棚橋紀夫	埼玉医科大学神経内科	教授
高木 誠	済生会中央病院	院長
湯浅浩之	公立陶生病院	第2部長
山本康正	京都第二日赤病院神経内科	部長
大江洋史	大阪大学神経内科	助手
斉藤こずえ	奈良県立医科大学神経内科	助手
西村裕之	西宮協立脳神経外科病院	部長
東 靖人	姫路中央病院	医長
横山絵理子	秋田県立リハビリテーションセンター	医師
高橋 明	財団法人いわてリハビリテーションセンター	理事長、センター長
間嶋 満	埼玉医科大学リハビリテーション医学教室	教授
井上雄吉	富山県高志リハビリテーション病院神経内科	部長
道免和久	兵庫医科大学リハビリテーション科	教授
小田忠文	協和会病院リハビリテーション科	部長代理

研究計画書

脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える
影響に関する研究

**Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Eदारavone
Long-term Use after Stroke
(MARVELOUS)**

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
主任研究者：成富博章

研究計画書

作成者：国立循環器病センター
内科脳血管部門
森脇 博、成富博章

連絡先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
Tel : 06-6833-5012 (PHS 8151)
Fax : 06-6835-5137
E-mail: rmanabe@hsp.ncvc.go.jp
国立循環器病センター倫理委員会承認：H18.10.26

(1) 研究への協力の任意性と撤回の自由

この研究に協力するか否かは患者さんの意思によって自由に判断して頂くものであること、たとえ研究に協力しない場合でも担当医師が最善と考える治療を行うので診療上の不利益を被ることは全くないこと、いったん研究に協力すると同意した場合でもいつでも自由に同意を撤回することができること、また同意を撤回した場合でも診療上不利益を被ることは全くないこと、その場合、一旦記録された検査結果などは廃棄され診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはないこと、ただし同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合や診療に伴って採取された場合の診療記録などのように研究結果などを廃棄することができない場合があること、を最初に説明文書を用いて説明する。

(2) 研究目的

脳が虚血に陥ると、数時間以内にその領域の大半の神経細胞は死に至り、遅くとも数日以内に、残る神経細胞の生死もほぼ決定される。したがって、神経細胞を死から守るためには、治療をなるべく早期に開始する必要がある。脳保護薬エダラボンは、ラジカル消去作用により脳障害を軽減させようとする薬剤であり、脳梗塞発症後 24 時間以内に投与を開始し、最長 14 日間投与してよいことになっている。しかし、「脳卒中治療ガイドライン 2004」でその推奨度がグレード B にランクされているように、エダラボンの臨床効果には今ひとつ明白でない部分があり、時に重篤な腎障害や肝障害を生じる場合があることも知られているので（緊急安全性情報、平成 14 年）、この薬剤に対する考え方や使用の仕方は脳卒中診療医によってかなり異なる。これらを大別すると以下の三通りに別れる。(1)積極的にはエダラボンを使用しない。その主な理由は、重篤な副作用が起きる可能性を含んでおり、それにもかかわらず同薬剤の臨床効果が顕著でないからである。(2)エダラボンを使用するが使用期間を短期間に限る。その理由は、虚血による脳細胞の生死が、一般に数時間以内、長くみつもっても数日以内に決まると考えられているからである。脳細胞が生存していると思われる期間だけエダラボンを使用し、その後、早めに投与を中止した方が副作用出現率も低いであろうという考え方である。(3)可能なかぎり最長 14 日間に近い期間使用する。その理由は、エダラボンの臨床使用認可の決め手になった第Ⅲ相試験において、この薬剤が 14 日間使用されているからである。

脳梗塞のために脳の運動神経路が障害されると、しばしばその反対側の上下肢に片麻痺が生じ、患者さんは手や足を殆ど動かすことができない状態に陥る。長期間手や足を殆ど動かさないでいると、正常人であっても廃用性筋萎縮が生じて筋力が著明に低下する。脳梗塞患者の場合、脳障害による片麻痺に加えて、麻痺側および非麻痺側の上下肢に廃用性筋萎縮が生じてこれが筋力低下を助長するので、慢性期の上下肢運動機能は大きく障害されることになる。廃用性筋萎縮の出現機序の詳細は未だ明らかではないが、近年の研究は、酸化ストレスが重要な役割を演じることを示している。本研究の目的は、抗酸化薬であるエダラボンが脳梗塞後の廃用性筋萎縮阻止作用を有するか否か、廃用性筋萎縮阻止作用を通じて慢性期の運動機能回復を助長するか否かを明らかにすることである。

(3) 研究責任者及び研究組織

研究組織

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業：課題番号 H18-長寿-一般-040）
「脳梗塞急性期から開始する筋萎縮阻止薬療法が慢性期運動機能に与える影響に関する研究」班（主任研究者：成富博章）
研究責任者：国立循環器病センター内科脳血管部門 成富博章
共同研究者：後述

(4) 研究の対象および方法：

1) 研究の対象

発症 24 時間以内に入院した脳梗塞患者のうち右または左の下肢に明らかな運動麻痺（NIHSS 2 以上）がある患者。計 200 症例（国立循環器病センターでは約 30 症例）

選択基準:

- ① 同意取得時における年齢が 20 歳以上で 80 歳未満の患者
- ② 今回の発作で、下肢に明らかな運動麻痺を有する患者（NIHSS の運動項目で 2～4）
- ③ 発症前の ADL が modified Rankin Scale (mRS) で 0 または 1 の患者

除外基準：

- ① 血栓溶解療法を施行した患者
- ② 出血性脳梗塞、硬膜外血腫、脳内出血または特発性脳室内出血を合併している患者
- ③ JCS II-20 以上の意識障害を伴う患者
- ④ 入院時の NIHSS が 15 以上の患者
- ⑤ 発症前より mRS が 2 以上に相当する障害がある患者
- ⑥ 閉塞性動脈硬化症を合併する患者（Fontaine 分類Ⅲ度以上：安静時疼痛、潰瘍・壊疽）
- ⑦ 神経・筋疾患を有する患者
- ⑧ 股関節または膝関節に人工関節を入れている患者（麻痺側、対側のどちらか一方でも）
- ⑨ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を超えている患者
- ⑩ 入院加療を必要とする程度の重度の肝疾患、心疾患、あるいは抗生物質の投与を必要とする感染症の合併、もしくは全身状態に問題があり研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適格と判断した患者
- ⑪ 悪性腫瘍の治療を行っている、または悪性腫瘍を合併している患者
- ⑫ 妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者
- ⑬ エダラボンに対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑭ 投与開始 3 ヶ月後の調査ができないことが明らかな患者
- ⑮ 同意取得前 3 ヶ月以内に治験または市販後臨床試験に参加していた、あるいは現在参加している患者
- ⑯ その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した患者

注1：投与1週間後、2週間後のNIHSSは麻痺側の下肢のみ評価。

注2：3週後はmRSと下肢BRSのみ。3カ月後はmRS、下肢BRSとMWSを評価。

注3：投与開始3日後～2週間後の任意の時点で実施。責任病巣とその範囲が分かるもの。

注4：急性期の下肢CT、下肢周径の計測は、入院後4日以内に行う。

注5：3週後および3カ月後の下肢CT、下肢周径の計測はできる限り同一日に行う。

以下の点にも留意すること。

- a) 臨床検査については、所定の検査日以前に投与を中止した場合は投与中止時に検査を行う。
- b) 臨床検査について投与開始後に異常が認められ投与終了（中止）後の検査において基準値（または投与前値）に復さなかった場合は、可能な限り基準値（または投与前値）に復するまで、もしくは不要と判断されるまで追跡調査を行う。
- c) 併用禁止薬剤の投与または併用禁止療法の施行が必要な場合は、投与または施行する直前にmRSの評価を行う。

両下肢筋断面積の測定法：

- a) 両下肢CT：仰臥位で両下肢を伸展固定してCTを撮像し、断面像から計測（CTスライス位置：大腿中央、下腿中央、下腿上1/4の3断面）
大腿中央：大転子と膝蓋骨上縁の二等分点を通り、大腿軸に直角な面の撮影
下腿中央、下腿上1/4：脛骨上縁と脛骨下端を結んだ線の、中点および上1/4の点を通り、この線に直角な面の撮影
- b) 両下肢の周径を測定：CTと同一日（±1日）に行なう、下肢を伸展した状態で計測
大腿周径（膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所）、下腿最大周径

両下肢CTの施行時期：

- a) 初回（急性期の評価）：入院後4日以内
- b) 2回目（亜急性期の評価）：入院後14日～21日（急性期施設で行う）
（ただし急性期施設を14日以内に退院した場合は、リハビリ施設で行う）
- c) 3回目（慢性期の評価）：発症3カ月後（±14日）（リハビリ施設で行う）

注1) 下肢CTの位置決めは、仰臥位で両下肢を伸展固定して撮像したスカウト画像を基準にして行う。

注2) コンベンショナルスキャンの場合、基本的にスライス厚は10mm、スキャン時間は1秒、管電圧は120kV、100mAで行う。

両下肢周径の計測時期：

- a) 初回（急性期の評価）：入院後4日以内
- b) 2回目（亜急性期の評価）：入院後14日～21日（急性期施設で行う）
（ただし急性期施設を14日以内に退院した場合は、リハビリ施設で行う）
- c) 3回目（慢性期の評価）：発症3カ月後（±14日）（リハビリ施設で行う）