

ボ静注時の頭痛及び嘔吐の改善割合が8% (1/12) であったことから、無治療の場合の改善割合は高く見積もっても30%を超えることはないと考え、この30%という値を既存対照の改善割合に設定した。すなわち、本試験ではL-アルギニン静注製剤投与時の改善割合が30%よりも高いことを検証する。

2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン内服試験プロトコール

①目的：過去に脳卒中様発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。②対象疾患：MELAS。③選択基準：以下の基準をすべて満たすMELAS患者、ア) 過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者、イ) 3243変異 (ミトコンドリアDNAのA3243G) を有する患者、ウ) 過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者、エ) 卒中様臨床所見の判定が可能な患者、MELASの診断は、平成17年3月に厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業が作成した基準に従う。④除外基準：ア) 認知症、寝たきり等の認められている患者、イ) HbA1cが7%以上\*又はインスリン使用中の糖尿病患者 (\*被験者登録前15週間以内の測定値で判定してよい) ウ) 敗血症を合併している患者、エ) アルギナーゼ欠損症の患者、オ) 肝不全・腎不全を合併している患者、又は3ヶ月以内に罹患していた患者、カ) 心筋梗塞又はその既往を有する患者、キ) 被験者登録前1週間以内に硝酸薬を服用した患者、ク) 被験者登録前12時間以内にエタラポンを使用した患者、ケ) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者、コ) L-アルギニン製剤以外の治験終了後6ヶ月以内の患者、サ) その他、治験責任医師又は分担医師が対象として不適格と判断した患者。⑤治験デザイン：多施設共同オープン試験。L-アルギニン経口製剤 (顆粒剤) を1日3回 (毎食後)、96週間経口投与する。

投与量は「顆粒剤として0.3 g/kg/day」を基本とし、これを1日3回に分け、毎食後に投与する。ただし、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を測定し、血漿中アルギニン濃度100  $\mu\text{mol/L}$ を維持できるよう、顆粒剤として0.026~0.5 g/kg/dayの範囲で投与量を調節する。⑥プライマリーエンドポイント：MELASストロークスケールとする。⑦セカンダリーエンドポイント：ミトコンドリア病重症度スコア、MIDAS (migraine disability assessment score)。⑧観察期間：96週間。⑨試験期間：2009年3月~2011年6月。⑩被験者数：組み入れ可能な最大の被験者数12名を目標とする。⑪統計的手法などの確定：統計解析の主目的は、L-アルギニン経口製剤の有効性を評価することである。有効性の主要評価項目はMELASストロークスケールとし、治験薬投与開始後のデータを同一被験者の治験薬投与開始前のデータと比較することによって有効性を評価する。ア) Full Analysis Set (FAS)：治験薬に割付けられた患者集団から、以下に該当する患者を除いた集団、・治験薬を1度も服用していない。・治験薬投与後のデータが得られていない。・適格基準に違反する。イ) Per Protocol Set (PPS) FASのうち、治験実施計画書からの重要な逸脱がない患者集団、ウ) 安全性の解析対象集団：安全性の解析対象集団は「治験薬が投与されたすべての患者」と定義する。主要評価項目であるMELASストロークスケールの変化量を以下の手順で算出する。

a) ヒストリカル変化量  $\delta 0$  (点/年) の算出：試験開始前1年間のデータが得られた被験者では、「試験開始時のスケール-試験開始前1年のスケール」をヒストリカル変化量とする。試験開始前のデータが1年未満しか得られない被験者に対しては、「(試験開始時のスケール-試験開始前のスケール) / 観察期間 (年)」の計算式を用いて1年あたりの変化量に基準化する。b) 試験中の変化量  $\delta 1$  (点/年) の算出「(試験開始後1年のスケール-試験開始時のスケール) / 1年」を試験中の変化量とする。

以上の変化量を被験者ごとに算出し、1標本のWilcoxon検定を行う。この場合の帰無仮説及び対立仮説は以下のようになる。

$H_0: \delta 0 = \delta 1$

$H_1: \delta 0 > \delta 1$

有意水準は片側5%とするが、本疾患の性質及び被験者確保の困難性を考慮して、L-アルギニン経口製剤の有効性は過去及び外部データとの関係も含めて総合的に判断する。

#### 4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。日本医薬品医療器械総合機構への治験届けは、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めている。

#### 5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

#### 6. 研究発表

- 1) 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療開発。難病と在宅ケア 2008 (印刷中)
- 2) 古賀靖敏：ミトコンドリア病。神経疾患最新の治療2009-2011. 2008 ; 315-319.
- 3) 古賀靖敏：ミトコンドリア病の最新の治療法は。EBM神経疾患の治療。2009-2010. 2008
- 4) 古賀靖敏：ミトコンドリア病。ミトコンドリア病の治療。Medical Science Digest. 2008 (印刷中)
- 5) 古賀靖敏：MELASに対するL-アルギニン療法。臨床神経 2009 (印刷中)
- 6) Nishioka J, Akita Y, Yatsuga S, Katayama K, Matsuishi T, Ishibashi M, Koga Y: Inappropriate intracranial hemodynamics in the natural course of MELAS. Brain Dev. 2008 ; 100-105.
- 7) Hirata K, Akita Y, Yatsuga S, Katayama K, Koga Y: Effect of L-arginine on synaptosomal mitochondrial function. Brain and Dev. 2008;30:238-245.

## 治験の実施に関する研究「L-アルギニン」

所属 久留米大学

研究者 古賀靖敏

研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

### 研究分担者

- (1) 久留米大学医学部小児科 片山 幸樹
- (2) 久留米大学医学部小児科 稲田 浩子

### 研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) はミトコンドリア病でもっとも多い病型である。本症の病態解明は分子遺伝学的には飛躍的に進んでいるが、いまだ有効な治療法の開発には至っていない。我々は、日本のMELASコーホート研究を通し自然歴を明確にし、また、アルギニンの脳卒中様発作時の急性期治療および発作間歇期における脳卒中様発作の頻度および重症度の軽減にある程度有効であることを見いだした。このデータに基づき、MELASの脳卒中様発作急性期の治療および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的で、日本医師会治験促進センターの採択による医師主導治験を計画、実施している。

### 1. 目的

MELASの脳卒中様発作急性期のアルギニンを用いた静注治験、および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的でのアルギニンの内服治験を行い、アルギニンの有効性を検証する事が本研究の目的である。

### 2. 方法

1) MELASの脳卒中様発作急性期のL-アルギニン静注プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実にを行う。

2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン内服試験プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実にを行う。

### 3. 結果

#### 1) L-アルギニン静注試験プロトコール

選択基準および除外基準に照らし合わせて、4名がエントリー完了した。4名中、2名が既存のアルギニン内服薬を適応外使用で内服中であり、残り2名は服薬していないMELASであった。未服薬群の一名で、平成20年11月から1月にかけて月に1-2回の脳卒中様発作を起こしており、プロトコールに沿って、治験を行い、一回目の治験を無事終了できた。有効性に関する全体的な印象では、アルギニンに対する反応性は良いと判断し、有効と考えた。その他の患者では、急性期発作はみられていない。

#### 2) L-アルギニン内服試験プロトコール

2名のMELAS患者で、内服試験を開始した。開始後1-2カ月が経過しているが、いまだ脳卒中様発作は起こしていない。内服試験開始が一人は3月7日、二人目は3月9日であり、評価するには至っていない。今後、有害事象およびコンプライアンスも含めて、注意深く経過を観察中である。

### 4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。日本医薬品医療器機総合機構への治験届けは、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めている。

### 5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

### 6. 研究発表

1) 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療開発。難病と在宅ケア 2008 (印刷中)

2) 古賀靖敏：ミトコンドリア病。神経疾患最新の治療2009-2011. 2008 ; 315-319.

3) 古賀靖敏：ミトコンドリア病の最新の治療法は。EBM神経疾患の治療。2009-2010. 2008

4) 古賀靖敏：ミトコンドリア病。ミトコンドリア病の治療。Medical Science Digest. 2008 (印刷中)

5) 古賀靖敏：MELASに対するL-アルギニン療法。臨床神経 2009 (印刷中)

6) Nishioka J, Akita Y, Yatsuga S, katayama K, Matsuishi T, Ishibashi M, Koga Y: Inappropriate intracranial hemodynamics in the natural course of MELAS. Brain Dev. 2008 ; 100-105.

7) Hirata K, Akita Y, Yatsuga S, Katayama K, Koga Y: Effect of L-arginine on synaptosomal mitochondrial function. Brain and Dev. 2008;30:238-245.

## 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

|       |                 |
|-------|-----------------|
| 所 属   | 市立札幌病院          |
| 研究代表者 | 須藤 章            |
| 研究期間  | 平成20年4月～平成21年3月 |

### 研究分担者

なし。

### 研究趣旨

#### 1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

#### 2. 方法

MELASと診断された患者で、3243変異を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者に対し、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。主要評価項目は初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合とする。

#### 3. 結果

1例の患者(10歳女兒)に、H20.12月17日と、H21.3月14日の2度にわたり、本人と家族の再同意を取得後に、L-アルギニンの静注製剤を投与した。12月17日は、症状出現後5時間で投与した結果、その後に嘔吐症状は消失したが頭痛は軽快しなかった。3月14日は、症状出現後2時間で治療開始でき、投与後2時間までには頭痛も嘔気も消失した。問題となる副作用を認めなかった。

#### 4. 考察

2回のエピソードだけでは判断はできないが、脳卒中様症状出現してから、L-アルギニン静注開始までの時間が短いほど、頭痛や嘔気などの症状の改善の可能性も高まる可能性がある。

#### 5. 結論

MELAS患者の脳卒中様発作の急性期に、2回ではあるが、L-アルギニン静注療法は安全に行なえた。

#### 6. 研究発表

第13回日本小児神経学会北海道地方会(平成21年3月14日)に治験の概略について発表した。

## 治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 筑波大学附属病院

研究者 石井 亜紀子

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

### 研究分担者

玉岡 晃  
渡邊 雅彦  
石井 一弘  
中馬越 清隆  
富所 康志  
詫間 浩

### 研究要旨

ミトコンドリア病はミトコンドリアの機能異常により引き起こされる疾患で、中でもMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactoc acidosis, and stroke-like episode) は脳卒中様症状、痙攣などにより適切な治療無しには数年で死亡する重篤な疾患である。患者では血漿中アルギニン濃度が低下しており、L-アルギニン投与により、血管内皮機能の改善が報告されているが、保険適応にはなっていない。本研究ではMELAS患者に脳卒中発作急性期の治療にL-アルギニン静注製剤を投与し、発作間欠期には経口製剤の投与を行い、その有効性を評価することで、オーファンドラッグとして適応承認されることを目的とする。

#### 1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤 5 ml/kgを点滴静注し、発作改善効果の評価する。また、発作間欠期の脳卒中様発作予防のため、L-アルギニン経口製剤を投与し、有効性および安全性を評価する

#### 2. 方法

対象(静注製剤) : MELASと診断された患者で3243変異を有し、かつ脳卒中発作発現後6時間以内の患者。

対象[経口製剤] : 過去2年間に脳卒中様発作を起こしたことのある3243変異をもつMELAS患者。

評価項目(静注製剤) : 頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害の4症状が改善したかどうかを初回静注終了後2, 6, 12, 24時間の4時点で判定する。血漿中アルギニン濃度、血液ガス分析、画像検査なども併せて判定する。

評価項目(経口製剤) : MELASストロークスケールを4週間単位で積算する。ミトコンドリア病重症度スコアおよび画像検査なども併せて評価する。

治験薬の用法・用量(静注製剤) : L-アルギニン静注 5 ml/kgを末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。

治験薬の用法・用量[経口製剤] : L-アルギニン顆粒剤を0.3g/kg/日を1日3回毎食後に投与し、血漿中アルギニン濃度100 μmol/Lを維持するよう投与量を調整する。

#### 3. 結果

静注製剤 : 対象2例とも同意を取得し、2例中1例に実施した。

経口製剤 : 対象2例とも同意を取得し、1例は内服を開始し、もう1例も投与開始予定である。

4. 医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し、協力し合い、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートもきわめて重要である。その観点から静注製剤及び経口製剤とも倫理上大きな問題もなく計画に沿って治験が遂行されていることは評価できる。

## 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター  
研究者 岡田 久  
研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

### 研究分担者

- (1) 名古屋医療センター 神経内科 奥田 聡  
(2) 名古屋医療センター 神経内科 中下 聡子

### 研究要旨

医師主導治験であるL-アルギニンのMELASに対する発作抑制効果を検証するために、治験の手続きを行い、治験を開始した。当院で3243変異（ミトコンドリアDNAのA3243G）を有し、MELASと診断されている通院中の患者さんは2名で、この2名の方に対して「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。また、1名の方に対しては同時に「発作寛解期MELASを対象としたL-アルギニン経口製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。静注試験に対しては1名の患者さんが同意後に嘔吐の発作があり脳卒中様発作と考えられ入院されたが、発症時期が不明であり静注試験の対象とならなかった。経口試験については、経口投与が開始された。

### 1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。また、過去に脳卒中様発作を発言したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤をとよし、有効性及び安全性を評価する

### 2. 方法

MELASと診断された患者で、3243変異（ミトコンドリアDNAのA3243G）を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者に対し、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から薬1時間かけて静注し、2・6・12・24時間に所定の観察及び検査を行う。また、経口試験については、基準（1：過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者、2：3243変異（ミトコンドリアDNAのA3243G）を有する患者、3：過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことがない患者、4：卒中様発作臨床所見の判定が可能な患者）をみたすMELAS患者に対し、L-アルギニン製剤（顆粒剤）を1日3回（毎食後）、96週間経口投与し、有効性及び安全性を評価する。投与量は「顆粒性剤として0.3/g/kg/day」を基本とし、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度測定にて、0.026~0.5/g/kg/dayの範囲で投与量を調整する。

### 3. 結果

1名の患者さんは現在23才女性で19才の時に手足のしびれにて精査入院となるが原因不明であったが、その後20才で痙攣発作あり再度入院精査にてMELASと診断されている。その後も21歳・22歳の時に脳卒中様発作にて入院されている。また、もう1名の患者さんは現在21歳男性で19歳のときに頭痛・痙攣で当院入院精査にて、MELASと診断されている。退院後は頭痛を時々訴えるが、入院に至るような脳卒中用発作はない。この2名の患者さんに対して、静注試験の説明を行い同意を得た。23歳女性の方は既にL-アルギニン製剤の経口投与を行っていたが、平成21年2月に嘔吐にて入院された。脳卒中様発作と思われたが、発症時期が不明で静注試験に至らなかった。21歳男性の患者さんに対して、L-アルギニン製剤の投与がされていなかったため、経口試験の説明を行い、同意を取得し、3月より経口投与を開始した

### 4. 考察

23歳女性の患者さんは、入院に至る脳卒中用発作を繰り返しており、今後も症状に十分注意して経過を見る必要があると思われた。また、21歳男性については、症状が比較的安定しており、経口試験にて、さらに症状が安定するかを安全性を含めて検討する必要があると思われた

### 5. 結論

MELASの患者さんは脳卒中用発作の症状および頻度は多様であり、個々の患者さんの状況を今後も十分注意していく必要がある。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

患者さんの個人情報の保護に関しては十分留意して試験をおこなっている。

## 急性期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験

所属 広島大学大学院医師薬学総合研究科小児科学

研究者 但馬 剛

研究期間 平成20年4月1日～平成21年3月31日

### 研究分担者

重症心身障害児施設 鈴が峰 佐倉 伸夫

### 研究要旨

MELAS 患者における脳梗塞様発作急性期の L-アルギニン静注製剤投与が、症状軽減に有効であるか検討するため、多施設共同オープン試験に参加した。従前より診療中の患者2名について、本治験参加にあたって予備的な臨床的な評価を行い、参加可能と判断された。現在、参加への正式手続を進めている。

#### 1. 目的

MELAS に対しては従来、有効性が明らかな治療法が知られていなかった。近年、各種臨床症状のうち脳梗塞様発作については、L-アルギニン製剤がその血管拡張作用進行によって症状を軽減する効果が報告されている。希少疾患である本疾患に対する、急性期 L-アルギニン静注製剤投与の有効性を確立するため、多施設共同オープン試験に加わることにした。

#### 2. 方法

広島大学病院小児科で診療中の MELAS 患者2名について、本治験参加適合性を評価するための各種臨床的観察を行い、参加可能と判断された患者については参加の手続きを進める。その後、脳梗塞様発作エピソードが出現すれば、別に定められた規定に従って治験用 L-アルギニン静注製剤を投与し、その有効性判定を行う。

#### 3. 結果

当科の2症例はいずれも本治験参加適合性ありと評価された。両患者とも参加の意向を示しており、現在正式な同意手続き等を進めている。

#### 4. 考察

両患者とも過去に脳梗塞様発作エピソードを経験していたため、本治験開始以前から L-アルギニン内服療法を開始されている。平成20年度中には、両患者とも脳梗塞様発作エピソードを起こしていないが、経年的な各種症状の進行から、全身状態は低下傾向にあり、今後、感染症等の誘因が加わることによって、脳梗塞様発作が再発する危険性は少なからず存在するものと考えられる。速やかに参加手続を完了させ、急性症状発現に備える方針である。

#### 5. 研究発表 該当なし

## 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 自治医大とちぎ子ども医療センター

研究者 森 雅人

研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月 31日

### 研究分担者

|        |     |       |
|--------|-----|-------|
| 自治医科大学 | 小児科 | 桃井真里子 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 杉江秀夫  |
| 自治医科大学 | 小児科 | 山形崇倫  |
| 自治医科大学 | 小児科 | 福田冬季子 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 桑島真理  |

### 研究要旨

「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」の治験実施のために自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

#### 1. 目的

自施設内の整備を行い、「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」を開始する。

#### 2. 方法

1. 治験調整医師、治験調整事務局が作成した治験実施計画書を最終検討する。
2. 治験調整医師との業務委嘱契約を行う。
3. 治験実施のための標準業務手順書 (SOP) を自施設の治験実施基盤である治験推進室と協議を行い、作成する。
4. 自施設への申請、治験審査を行い、承認を得る。
5. 安全性情報共有のためのFAXサーバの運用を確認、トレーニングを行う。
6. 自施設内で関係部署への説明会を開催し、該当症例登録に備える。

#### 3. 結果

治験実施計画書、症例報告書、説明文書および同意書、その他各種手順書を治験審査委員会へ提出し、承認を得た。モニタリング、監査を受け、自施設内の整備を行った。FAXサーバ運用のトレーニング、自施設内での事前説明会の開催、治験薬の搬入を行い、対象者登録、治験実施の準備を行った。

しかし、該当患者が治験直前に入院し、継続加療されているため治験を行うことができなかった。

#### 4. 考察

医師主導治験の実施にあたり、治験審査における資料の作成、準備、GCPの準拠など手続きの煩雑さはあるものの、「自ら治験を実施する者」としてそれらの意義、役割を確認することができた。医師主導治験ではあるが、医療機関においては治験推進室などの専門とした部門が必須であると考えられた。本治験では急性期治療薬に対する治験であり、常に登録患者の発生に備える必要があり、体制の確立が重要であると考えられた。

#### 5. 結論

本治験開始のための準備として計画書、業務手順書を作成し、自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。治験開始環境は整備できたが、該当症例が発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 2008/04/01～2009/03/31

### 研究分担者

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 埼玉医科大学医学部小児科 | 赤塚 淳弥 |
| (2) 埼玉医科大学医学部小児科 | 植田 穰  |
| (3) 埼玉医科大学医学部小児科 | 盛田 英司 |
| (4) 埼玉医科大学医学部小児科 | 箕 紘子  |
| (5) 埼玉医科大学医学部小児科 | 本多 正和 |
| (6) 埼玉医科大学医学部小児科 | 酒井 哲郎 |
| (7) 埼玉医科大学医学部小児科 | 小牧 健  |

### 研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) はミトコンドリア病でもっとも多い病型である。本症の病態解明は分子遺伝学的には飛躍的に進んでいるが、いまだ有効な治療法の開発には至っていない。我々は、日本のMELASコーホート研究を通し自然歴を明確にし、また、アルギニンの脳卒中様発作時の急性期治療および発作間歇期における脳卒中様発作の頻度および重症度の軽減にある程度有効であることを見いだした。このデータに基づき、MELASの脳卒中様発作急性期の治療および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的で、日本医師会治験促進センターの採択による医師主導治験を計画、実施している。

### 1. 目的

MELASの脳卒中様発作急性期のアルギニンを用いた静注治験、および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的でのアルギニンの内服治験を行い、アルギニンの有効性を検証する事が本研究の目的である。

### 2. 方法

- 1) MELASの脳卒中様発作急性期のL-アルギニン静注プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実にを行う。
- 2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン内服試験プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実にを行う。

### 3. 結果

#### 1) L-アルギニン静注試験プロトコール

選択基準および除外基準に照らし合わせて、平成20年12月に2名がエントリーを完了した。2名共に既存のアルギニン内服薬は服薬していないMELAS患者であった。1名が平成21年1月2日に脳卒中様発作を起こし、プロトコールに沿って治験を行い、一回目の治験を無事終了できた。有効性に関する全体的な印象では、アルギニンに対する反応性は良いと判断し、有効と考えた。もう1名の患者では、急性期発作はみられていない。

#### 2) L-アルギニン内服試験プロトコール

静注試験と同様の2名のMELAS患者で内服試験を開始する予定であるが、手続き上の問題から本年度中には開始できず、評価するには至っていない。21年度早々に同意を取得し開始予定であり、その後有害事象およびコンプライアンスも含めて、注意深く経過を観察予定である。

### 4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。日本医薬品医療器械総合機構への治験届けは、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めている。

### 5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

### 6. 研究発表

1) Tajima T, Ohtake A (T. T and O. A equally contribute to this work.), Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. J Clin Endocrinol Metab 94(1): 314-319, 2009, Epub 2008 Oct 14.

2) 高柳正樹、山本重則、小川恵美、小川真司、金澤正樹、阿倍博紀、大竹 明：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII酵素欠損症17家系20症例の臨床像について。日本マス・スクリーニング学会誌 18(1):43-49, 2008.

3) Fukuda T, Kanomata K, Nojima J, Kokabu S, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Komori T, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nakayama K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T,



- Haga N, Furuya H, Katagiri T: A unique mutation of ALK2, G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva is a moderately activated BMP type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 377(3):905-909, 2008, Epub 2008 Oct 24.
- 4) Murayama K, Nagasaka H, Tsuruoka T, Omata Y, Horie H, Tregoning S, Thorburn DR, Takayanagi M, Ohtake A: Intractable secretory diarrhea in a Japanese boy with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Eur J Pediatr* 168(3): 297-302, 2009, Epub 2008 Jun 17.
- 5) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K, Ohtake A, Oda H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T: Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem* 284(11): 7149-7156, 2009, Epub 2008 Aug 6.
- 6) 内藤幸恵、村山 圭、相澤まどか、大竹 明：ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性により診断された新生児ミトコンドリア心筋症. *日本未熟児新生児学会雑誌* 21(1):51-55, 2009.
- 7) Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake O, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab*, in press, 2009.

## MELASに対するL-アルギニン治療の治験研究

所属 千葉大学医学部附属病院

研究者 藤井克則

研究期間 H20. 4~H21. 3

### 研究分担者

- (1) 千葉大学医学部附属病院小児科 田辺 良
- (2) 千葉大学医学部附属病院小児科 遠藤真美子

### 研究要旨

MELASの卒中症状に対してL-アルギニンを経静脈的に使用した。頭痛は軽度改善したものの意識障害や嘔吐の臨床症状の変化は認めず、計2回L-アルギニン静脈投与したが、症状の変化は認めなかった。1回の使用経験であり、今後複数回の卒中発作時に使用してその効果確認が必要であると思われた。

### 1. 目的

MELASの卒中発作に対してL-アルギニンの有効性の有無を確認する。

### 2. 方法

MELASの卒中発作時に、L-アルギニンを5ml/kg使用し、臨床症状の改善の有無を確認する。

【症例】15歳男児。14歳時、見当識障害、けいれん、頭痛、右同名半盲、発熱でA病院に入院した。血液検査上乳酸高値持続したため、ミトコンドリアDNA解析でA3243G変異を認め、MELASの確定診断となった。その後これまで6回(2007.12、2008.1、5、6、9、11)の卒中様発作を疑わせる発作を認め、当科紹介となった。内服薬はアルギニン顆粒、リボトリール細粒、テグレトール錠、アリナミンF糖衣錠、ハイボン錠、エルカルチン錠、ノイキノン錠、ブルフェン錠だった。

15歳1か月時、11時半頃学校で体育の授業中、ハンドボールをしていて頭痛と手の痺れが出現。ブルフェン2錠内服した。12時頃視覚症状(見えない部分がある、チカチカする)と嘔気が出たため14時過ぎに当院来院。臨床症状の嘔気と視覚症状、および病歴経過からMELAS卒中様発作が考えられ、入院加療となった(病日1)。

#### <入院時身体所見>

体温：36.4℃ RR：18回/分 SpO2：98%(room) HR：103回/分 血圧：102/70mmHg 受け答えできる 末梢冷感あり 胸部 清、腹部 平坦軟

#### <入院時検査所見>

NH34  $\mu$ g/dl Ket93 BS 108 Lactate7.7mmol/l  
BGA PH 7.254 PCO2 44.9 PO2 30 HCO3 19.9 BE -7 NA+ 137 K+ 4.6 CA++ 1.29  
WBC 10000/ $\mu$ L HGB 13.2g/dl PLT 308000/ $\mu$ L  
GOT 38U/l GPT18U/l LDH 414U/L UN 10mg/dl CRE 0.32mg/dl CRP 0.1mg/dl

#### <入院後経過>

嘔気と視覚異常の臨床経過からMELAS卒中様発作と考え、『急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験』を実施することとした。再同意を家族から取得した後、15時過ぎより治験薬のL-アルギニン175ml(5ml/kg)を1時間かけて点滴静注。投与後2時間の経過観察中には症状改善を認めなかったため、同種薬同量(L-アルギニン175ml(5ml/kg))を18時過ぎから再投与した。19時頃、アルギニン投与中に眼球偏位を伴う発作あり。数分で症状改善。

19：15頃(アルギニン投与終了後)再度眼球左偏位を伴う発作あり。その後嘔吐あり。2回とも全身の痙攣には発展せず短時間で改善。ミダゾラム0.15mg/kg/h持続静注開始した。その後は発作なく経過し症状も改善傾向だったため、病日3にミダゾラムを漸減終了した。食事摂取開始し補液も終了。その後も症状再増悪なく、病日5に退院となった。

### 3. 結果

MELASの卒中症状に対してL-アルギニン(5ml/kg)を経静脈的に1機会2回使用した。意識障害や嘔吐の臨床症状の変化は認めなかった。その後徐々に症状の改善が見られ、結果的に後遺症を残すことなく退院した。

### 4. 考察

今回の使用では劇的な改善は認めなかった。薬用量が不十分であったり、卒中発作ではなくてんかん発作であった可能性も考えられる。また明らかな有害事象は認めず、1機会2回の使用であるが安全に投与することができた。今回のアルギニン投与では劇的な有効性は確認できなかったが、増悪を防ぎ後遺症を残さなかった点で有効性の可能性も考えられる。今後も継続的な使用によりその有効性を確認する必要がある。

### 5. 結論

本研究では1機会のみを使用経験であり、症状の劇的改善はなかったものの副作用事象も認めなかった。今後複数回の卒中発作時に使用してその有効性の確認が必要であると思われた。

### 6. 研究発表

なし。

7. その他  
なし。

## 研究治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 小児神経科  
研究者 鈴木 保広  
研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

### 研究分担者

- |                      |       |       |
|----------------------|-------|-------|
| (1) 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 柳原恵子  |
| (2) 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 鳥邊泰久  |
| (3) 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 真野利之  |
| (4) 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 最上友紀子 |
| (5) 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 山田桂太郎 |
| (6) 大阪府立母子保健総合医療センター | 発達小児科 | 岡本信彦  |

### 研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) は脳卒中様症状（頭痛、嘔気・嘔吐、視野・視力障害、半身痙攣、意識障害）を特徴とするミトコンドリア病であるが、確立された治療法はない。MELAS は発症初期では一過性の脳卒中様発作を繰り返すが、経過とともに徐々に進行し、後遺症を残す予後不良の疾患である。MELAS 患者において脳卒中様発作の成因として血管拡張機能障害が考えられている。L-アルギニンは一酸化窒素（NO）産生の基質となるアミノ酸で、体内の NO を増加して血管を拡張させる作用を有する可能性がある。本治験は MELAS 患者の脳卒中様発作時の急性期症状に対して L-アルギニン静注製剤を投与してその有効性検討する多施設共同オープン試験である。

### 1.目的

脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者を対象として L-アルギニン静注製剤 5mL/kg を点滴静注し、脳卒中様発作症状の改善効果を評価する。

### 2.方法

本研究は多施設共同オープン試験である。選択基準を満たし、除外基準を満たさない MELAS 患者を調査してあらかじめ同意を取得する。脳卒中発作にて来院時に選択除外基準の確認した上で再同意を取得し、発作発現 6 時間以内に登録センターに FAX にて登録票を送付する。投与前の症状（頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害）を評価した後に L-アルギニン静注製剤 5mL/kg を 1 時間で点滴静注を行う。初回静注 2 時間後に症状の改善（有効性）を評価する。改善を認めた場合はさらに 6、12、24 時間後に有効性を評価する。改善を認めない場合は初回静注終了後 2～4 時間以内に L-アルギニン静注製剤 5mL/kg を追加投与する。追加投与した場合の有効性は、追加投与 2 時間後および初回投与 12、24 時間後に行う。初回 L-アルギニン静注後に症状の悪化を認めた場合は有効性、安全性を評価して本治験を中止する。

### 3.結果

当センターの治験審査委員会（2008 年 7 月 7 日開催）で本治験の治験の実施について審査され承認が得られた。10 月 27 日に病院内のスタートアップミーティングを開催し、12 月 1 日から治験を開始した。

当センターには選択基準を満たし、除外基準に抵触しない MELAS 患者は 2 症例いる。そのうちの 1 名の患者に 12 月 8 日に事前同意説明を行い、1 月 5 日に同意が取得された。

しかし、現在のところ脳卒中発作での来院はなく、治験薬投与には至っていない。

#### 4.考察

本年度は治験開始の準備を行い、12月から治験を開始した。対象症例1例から治験参加の同意が得られたが、期間中には脳卒中様発作はなかった。

#### 5.結論

平成21年度には2年目になるが、引き続き治験体制を維持する予定である。

#### 6.研究発表

該当なし

#### 7.その他

該当なし

## MELASに対するL-アルギニン治療の治験研究

所属 独立行政法人国立病院機構関門医療センター

研究者 田中信一郎

研究期間 平成20年3月～平成21年4月

研究分担者

(1) 独立行政法人国立病院機構関門医療センター神経内科 木村明代

研究要旨

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常によって引き起こされる疾患である。ミトコンドリア病には種々の病型があり、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんを起こして発症する病型をmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)と呼ぶ。

MELASは重篤な進行性疾患で、多くの患者は脳卒中様発作を繰り返すことで後遺障害が徐々に蓄積し、死に至る。

脳卒中様発作の成因には血管説と細胞機能不全説とがあり、成因が完全に解明されているわけではない。しかし、以下に示す理由(省略)から、血管拡張機能障害が原因で脳卒中様発作を起こす可能性が高いと考えられる。

L-アルギニンは一酸化窒素(NO)産生の基質となるアミノ酸で、NOが血管を拡張する際の中核的役割を担うことが知られている。

このため、L-アルギニンはMELAS患者の治療薬として有望と考えられ、急性期に対する静注製剤及び発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性をそれぞれ評価することとした。

1. 目的

過去に脳卒中様発作症状を発現したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン製剤(経口あるいは静脈)を投与し、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

静注試験:

多施設共同オープン試験であり、MELASと診断された患者で、3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者にL-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

経口試験:

以下の基準をすべて満たすMELAS患者にL-アルギニン経口製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与する。

投与量は「顆粒剤として0.3 g/kg/day」を基本とし、これを1日3回に分け、毎食後に投与する。

- 1) 過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者
- 2) 3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有する患者
- 3) 過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者
- 4) 卒中様臨床所見の判定が可能な患者

3. 結果

関門医療センター(以下当院)神経内科で既に(遺伝子診断も含めて)確定診断し、加療中のMELAS患者一名についてL-アルギニン治療の静注療法を行うこととして、本治験に参加した。

当院は救急救命センターを有することから、脳卒中様発作が出現した場合、速やかに治験薬投与が可能であることが期待された。

また、この症例が脳卒中様発作を生じた後には経口試験にも参加資格が出てくることから、経口試験に関しても行う予定とした。

治験予定症例者から事前同意を取得し、治験薬品の搬入を行い、経過を観察してきたが、脳卒中様発作を生じることなく、緩徐にしかし、確実に精神症状が進行し、本治験の参加の前提条件である、“本人との意思疎通が可能であること”に抵触する事態となった。

また、その精神症状のために、当院から遠方の地域での療養を余儀なくされ、例え脳卒中発作を生じても当院への遅滞ない受診が困難な状況となってしまった。

このため、今年度の本症例の確保は断念せざるを得なかった。

4. 考察

MELASでは高次機能障害が脳卒中様の発作を経ずに緩徐進行性の形で進行する場合は想定され、その場合、本治験のデザインではエントリー困難な場合が少なくないと考えられた。

また、脳卒中様発作を起こしているとしても、高次機能障害が後遺症として残り、本治験の“本人との意思疎通が可能であること”を満たすことが不能な例も多いと思われる。

5. 結論

本治験に関しては症例のエントリーがなかったため、結論は保留とする。

6. 研究発表  
なし.

7. その他

MELAS患者の特性として“本人との意思疎通が可能であること”という治験エントリーの前提条件をクリアすることがなかなか難しいと考えられた.

## 治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 滋賀医科大学医学部附属病院

研究者 竹内 義博

研究期間 2008年4月～2009年3月

### 研究分担者

- 1)小児科 准教授 高野 知行
- 2)小児科 助教 丸尾 良浩
- 3)小児科 非常勤講師 森 麻美
- 4)小児科 助教 吉岡 誠一郎
- 5)小児科 医員 松分 久美子

### 1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

### 2. 方法

L-アルギニン静注製剤として5 mL/kg (L-アルギニン塩酸塩として0.5 g/kg) を末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。ただし、投与速度の上限は200 mL/hrとする。投与量の設定に用いる体重のデータは被験者登録前15週以内のものでよい。

なお、初回静注終了後2時間が経過した時点で発作症状が改善しない場合は、初回静注時の有効性を評価した後、L-アルギニン静注製剤5 mL/kgを1回追加投与してよい。追加投与は初回静注終了後2～4時間に開始する。追加投与用の製剤は治験薬として提供する。

目標例数18例

### 3. 結果

全体治験説明会(2008年5月24日)を踏まえ、各種手順書の他、実施計画書が確定(2008年5月30日)し、当院においては2008年7月の治験審査委員会にて承認を得たのち実施医療機関の長の承認(平成20年7月23日)を得て実施を開始した。

その後第2回目の全体治験説明会(2008年9月13日)を経て実施計画書変更(2008年10月31日)それに伴う同意説明文書改訂を経たのち、当院において下記のとおり、症例登録を行った。

しかし現時点では当該治験に該当すると考えられる急性脳卒中様発作は認められず、治験薬投与には至っていない。

被験者：男 平成11年12月8日生(9歳)

同意取得日：2008年11月25日

急性脳卒中様発作時の治験薬は未投与

有害事象、副作用：なし

逸脱事項：治験薬投与基準に合致しない症例に対する治験薬の誤投与(2008年12月19日報告)

治験調整事務局に2008年12月22日連絡し中断。12月26日再開許可を得て、再開。

### 4. 考察

2008年10月31日の実施計画書改訂に伴い、一部急性脳卒中様発作様症状が重篤な有害事象報告対象として見直しが行われた。これらを踏まえ、対応が必要と考える。

### 5. 結論

今後引き続き、選択・除外基準と照合し、登録を検討する。

### 6. 研究発表

該当なし

### 7. その他

該当なし



## 治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 福井大学医学部附属病院神経内科

研究者 米田 誠

研究期間 平成20年4月から平成21年3月

### 研究分担者

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 栗山 勝   |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 濱野 忠則  |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 山村 修   |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 藤井 明弘  |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 井川 正道  |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 上野 亜佐子 |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 中地 亮   |
| 福井大学医学部附属病院神経内科 | 松永 晶子  |

### 研究要旨

過去に脳卒中様発作を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価するための多施設共同オープン試験を行う。現在、治験基準に合う1名のMELAS患者の参加の承諾を得て、治験を開始した。

#### 1. 目的

過去に脳卒中様発作を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。また、現在MELASのL-アルギニン静注試験の対象者はいないが、新たに対象者が現れた場合は、プロトコルに添って治験を行う。

#### 2. 方法

多施設共同オープン試験で行う。次の基準(1. 過去2年間に脳卒中発作を発現したことがある、2. 3243変異を有する、3. 過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者、4. 卒中様臨床所見の判定が可能な患者)をすべて満たすMELAS患者を対象とする。L-アルギニン経口製剤を1日3回(毎食後)、96週間経口投与(顆粒剤として0.3g/kg/day)し、臨床徴候(MELASストロークスケール、ミトコンドリア病重症度、片頭痛の重症度)、有害事象、臨床検査、体重・血圧・脈拍・体温、血中アルギニン濃度、画像検査を適宜プロトコルに添って観察する。

#### 3. 結果

現在、過去2年以内にMELASのA3243G変異を有し、2年以内に脳卒中発作を有し、卒中様臨床所見の判定が可能な患者1名において、経口剤による治験参加の承諾を得て、治験を開始した。また、経口治験および静注試験で、手順書や治験実施計画書の整備、福井大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会による承認、治験計画届の提出も行った。

#### 4. 考察

MELAS患者で治験を施行のため、福井大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会承認を得て1名の患者の承諾を得た。

#### 5. 結論

1名のMELAS患者で治験の準備を行い、治験を施行する。

#### 6. 研究発表

M. Ikawa, H. Okazawa, K. Arakawa, T. Kudo, H. Kimura, Y. Fujibayashi, M. Kuriyama, M. Yoneda. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. Mitochondrion 2009 (in press).

T. Tsujikawa, M. Yoneda, et al. Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. Brain Dev. 2009 (in press)

#### 7. その他

本治験は、福井大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会において承認済みである。

## 治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 徳島大学病院  
研究代表者 村瀬 永子  
研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

### 研究分担者

|        |                               |             |
|--------|-------------------------------|-------------|
| 梶 龍児   | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 | 教授          |
| 野寺 裕之  | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 | 助教          |
| 浅沼 光太郎 | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 | 助教          |
| 和泉 唯信  | 徳島大学病院 内科                     | 診療支援医師      |
| 松本 真一  | 徳島大学病院 内科                     | 診療助教        |
| 前田 耕司  | 徳島大学病院 内科                     | 診療助教        |
| 宮崎 由道  | 徳島大学病院 内科                     | 医員          |
| 島谷 佳光  | 徳島大学病院 内科                     | 医員          |
| 森 健治   | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部         | 小児医学分野 准教授  |
| 原田 雅史  | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部         | 画像情報医学分野 教授 |

### 研究要旨

本試験は、脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する多施設共同オープン試験である。

#### 1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

#### 2. 方法

本試験の対象として適格と考えられる患者をあらかじめ調査し、候補となった患者から発作発現前に同意を取得する。事前同意を取得した患者が脳卒中様発作を発現した場合、再度同意を取得し被験者登録後L-アルギニン静注製剤5ml/kgを末梢静脈より点滴静注する。有効性の主要評価項目は「初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合」とする。あわせて、初回静注終了後2・6・12・24時間の4時点で「頭痛」「嘔気・嘔吐」「意識レベル」「視覚障害」の4症状が改善したかどうかを判断する。

#### 3. 結果 4. 考察 5. 結論

まだ被験者がエントリーしていないため、報告できない。

## 治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 神戸大学医学部附属病院

研究者 荻田 典生

研究期間 平成21年1月23日～平成21年3月31日

### 研究分担者

神戸大学医学部附属病院  
神経内科 助教 濱口 浩敏  
神経内科 特定助教 関口 兼司  
神経内科 医員 安井 直子  
神経内科 医員 小田 哲也  
神経内科 医員 上田 健博  
神経内科 医員 関 恒慶

### 研究要旨

過去に脳卒中発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与して、有効性および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成21年3月18日の治験審査委員会にて承認を得た。平成21年4月以降に治験届を提出し、被験者登録を開始する予定である。

#### 1. 目的

過去に脳卒中発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与して、有効性および安全性を評価すること

#### 2. 方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守する。これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、平成21年3月18日の治験審査委員会にて承認を得た。当院は追加施設としての参加であり、治験届は平成21年4月以降に提出する予定である。

#### 3. 結果

治験審査委員会の承認を得ることはできたものの、治験届の提出、被験者登録には至っていない。

#### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験審査委員会の承認を得ることが出来た。治験届提出後、被験者の登録を行い、安全に十分な配慮を行い、治験を遂行する。

#### 5. 結論

現時点では、評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、L-アルギニンの有効性および安全性について記載できる事項はない。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 琉球大学医学部附属病院

研究代表者 大見 剛

研究期間 H21.1~H21.3

### 研究分担者

琉球大学医学部附属病院 玉城邦人

### 研究要旨

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。その中で小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身痙攣で発症する病型がMELASである。繰り返す脳卒中様発作で、種々の機能不全を来し、全国平均の死亡年齢が15歳という重篤な疾患であるが、本症の特効薬的治療法は未だ開発されていない。疾患研究により、MELAS患者では筋肉細胞でミトコンドリアの形態異常が確認されており、筋肉内の中小動脈にも異常ミトコンドリアが蓄積していることが確認されている。また、患者の剖検組織では脳血管の閉塞性病変が報告されており、患者では中小動脈の血管内皮依存性血管拡張機能が有意に低下している。脳卒中様発作を起こしたMELAS患者では、血漿中のL-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に重要な役割を果たすNOの代謝産物が有意に低下している。

以上のエビデンスにより、MELAS患者では動脈が拡張しにくくこれが脳卒中様発作等の症状発現に関与している可能性が考えられる。NOは中小動脈における血管の拡張機能において中核的役割を担う生体内活性物質であり、その基質であるL-アルギニンを投与することは、MELAS発作の急性期症状の改善及び寛解期の脳卒中様発作の予防的治療を可能にすると考えられた。脳卒中様発作の急性期治療や脳卒中様発作の予防目的でL-アルギニンを使用したいくつかの臨床試験が実施されたが、脳卒中様発作の予防目的でL-アルギニンを内服したところ、脳卒中様発作の重症度及び頻度が有意に改善した。すなわち、この仮説を支持する成績が確認でき、MELASの治療におけるL-アルギニンの有用性が示唆された。

今般、薬事法上の承認取得 (MELASのL-アルギニンへの効能L-アルギニン追加) を目指し、日本医師会治験促進センターが実施する治験推進研究事業「医師主導治験」として、多施設オープン試験を実施する。

#### 1. 目的

過去に脳卒中様発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。

#### 2. 方法

L-アルギニン経口製剤を1) 過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがあり、2) ミトコンドリアDNAのA3243G変異が確認されたMELAS患者で、本製剤投与について同意が得られた被験者に経口投与する。治療期間は96週間とし、投与量は顆粒剤として0.3g/kg/dayを基本とし、これを1日3回にわけて投与する。過去の基礎研究に基づき、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を測定し、100  $\mu$ mol/Lを維持できるように投与量を調整する。内服開始後は経過報告書に沿って治療開始後の脳卒中様発作の頻度や程度、ミトコンドリア病や片頭痛の重症度スコアを用いた臨床症状の推移について評価、検討を行う。またL-アルギニン投与に当たり、血漿中アルギニン濃度や乳酸、ピルビン酸を含めた検査項目を定期的に96週まで評価していく。L-アルギニン投与の安全性の評価のため、有害事象、副作用についても収集し、検討を行う。

#### 3. 結果

本年度は当院外来通院中のMELAS患者に対して、本研究の選択基準を満たすかを正確に評価するためMELAS発症後の脳卒中様発作を含めた臨床経過、これまでに実施した画像所見などを後方視的に検討し、該当症例であることを確認した。また本研究の除外基準に該当しないかについても同様に後方視的に検討した。患者がミトコンドリアDNAのA3243G変異を有することを他施設へ依頼し確認した。

L-アルギニン経口製剤の投与を実施するにあたり、適応外使用にあたるため当院の臨床研究倫理審査委員会へ審査申請を行い、承認を得た。また当院の治験審査委員会での審査を行い、承認を得た。

#### 4. 考察

今後該当患者への説明を行い、同意を得た後にL-アルギニン経口製剤を開始するが、過去の臨床研究を踏まえると治療開始により脳卒中様発作の頻度及び程度の改善が得られることが予想される。

#### 5. 結論

今後該当患者へのL-アルギニン経口製剤投与後の臨床症状の経過について検討を行うことで、本製剤の有用性について結論が得られると判断する。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。