

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。H0 : $\delta 0 = \delta 1$, H1 : $\delta 0 > \delta 1$ 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。

結果

久留米大学における治験の実績について平成23年6月の治験終了時点では、静注試験に5例、内服試験に3例で同意取得した。2年間の静注試験の期間で、静注試験の治験実績は1例である。同意取得できた他の1例では、内服したためか、脳卒中様発作は2年間診られなかった。治験観察期間の間に、残り3例のうち1例は糖尿病の症状の進行、1例では腎障害の進行、1例で自宅が治療施設から距離的に遠すぎて、救急時の搬送の問題があり、患者の利益を考慮した上で中止が妥当と判断し、この3名では治験を中止せざるを得なかった。MELASの自然歴が慢性進行性に悪化する病態があり、2年間の治験期間といえども、治験期間中に症状の悪化で選択除外基準に抵触し、脱落する症例が結果的に3例あった。一方、内服試験の治験実績は2例であり、2名とも平成22年3月31日をもって、2年間の内服試験を完了した。1例では、内服試験の投与初期で一回脳卒中用発作を起こしたが、その後は、特に問題なく経過している。残りの1例は、脳卒中様発作は、2年間全くなく完全に発作を予防できた。

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。治験届けは、医薬品医療器械総合機構を介して厚生労働大臣へ提出し、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日に受理された。平成21年12月で静注試験開始1年を経過したため、プロトコル等の実際に関し変更も視野に入れて、平成22年2月13日に全体会議を行った。この会議でも、特に大きな質問、検討事項の提起は無く、今後も有害事象に留意し、注意深く治験を進めた。また、内服試験が平成23年6月に終了するのに合わせて、静注試験の組み入れも平成23年6月まで継続する事です承した。脳卒中様経口内服試験終了後の平成23年12月10日に治験症例検討会を行い、選択基準、除外基準、およびデータの固定作業を行った。静注試験の1例では、治療後2時間での頭痛は50から64まで一旦悪化した。24時間では完全に消失した。嘔気・嘔吐は、投与前に比較して2時間から24時間まで消失した。総合評価としては、効果ありと考えられた。内服試験の3例中、1例で内服試験直後に発作をおこしたものの、以後は、発作もなく有効と考えられた。1例では、2年間の間、一度も発作なく、著効と考えられた。1例では、遠隔地に住まいがあり、このまま治験を続けることが不可能と考えられ、中止とした。今後は、治験データのクリーニングを行い、MELASに対するL-アルギニンの治療効果について、有効性を検討し、承認申請へと向かう予定である。

結論

静注試験、内服試験ともに有効と考えられた。今後は、統計解析を経て、有効性評価を行い、PMDAに提出予定である。

研究発表

1. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Etsuo Naito, Masashi Tanaka. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α 61537; gene. *Brain & Dev* 2012 34; 87-91
2. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, and Toyojiro Matsuishi. Molecular Pathology of MELAS and L-Arginine Effects. *Biochem Biophys Acta General* 2012 (in press)
3. Shuichi Yatsuga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Junko Nishioka, Noriko, Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Yasutoshi Koga. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan *Biochem Biophys Acta General* 2012 (in press)
4. Masamichi Ikawa, Kenichiro Arakawa, Tadanori Hamano, Miwako Nagata, Yasunari Nakamoto, Masaru Kuriyama, Yasutoshi Koga, Makoto Yoneda. Evaluation of systemic redox states in patients carrying MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. *European Neurology* (in press)

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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

筑波大学附属病院 脳神経内科診療グループ
玉岡晃、石井一弘、中馬越清隆、詫間浩、富所康志、儘田直美、相澤哲史、山口哲人

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) は脳卒中様発作、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。MELAS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の脳卒中様発作急性期治療に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

【静注試験】

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。

【経口試験】

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

【静注試験】

- ・対象：MELASと診断され、3243変異を有し、かつ脳卒中発作発現後 6 時間以内の患者。
- ・評価項目：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。
- ・治験薬の用法・用量：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。

【経口試験】

- ・対象：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：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：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 μ mol/Lを維持するよう投与量を調整する。

3. 結果

【静注試験】

2011年6月組入れ期間終了。全2症例を実施。
2011年度は適格患者がいないため、新規の組入れはなかった。

【経口試験】

2011年6月組入れ期間終了。全4症例を実施。
2011年3月 1例、4月 1例、6月 2例投薬を完了した。また、有害事象の追跡も終了し全症例について試験終了。2011年度は重篤な有害事象の発生はなかった。
全ての症例について治験薬投与前に比較し、血漿中アルギニン濃度は100 μ mol/L以上で維持できていた。4例で発作頻度の減少が認められた。

4. 考察

経口試験4例が試験終了。4例とも発作頻度が減少し入院回数が減少していること、また、2例では経口薬中止中に脳梗塞様発作を生じたことから発作間欠期の治療に経口剤は有効と考えられた。

5. 結論

MELASの脳卒中発作急性期治療にL-アルギニン静注製剤は有効で、発作間欠期の治療にはL-アルギニン経口製剤投与が有効である。L-アルギニンが保険適応薬剤として広くMELAS患者様に使用できるよう個々の症例の検討を十分行い、有効性を評価していくことが重要である。

6. 研究発表

なし

7. その他

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 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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

名古屋医療センター 神経内科 奥田 聡

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、継続した。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平成20年度には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。平成21年度には、他院よりMELASと診断された患者さん1名について、本治験のプロトコールの選択基準を満たしており、「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。静注試験に対しては1名の患者さんが、平成20年度の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。平成21年度は、この方が痙攣にて搬送されたが、重積状態にて治験にはいたらなかった。平成22年度は、この方に治験対象となる脳卒中様発作があり、静注試験開始となったが、その後痙攣重積となり、治験中止となった。その他の患者さんについては、1名について平成22年7月に左半盲の脳卒中様発作があったが、受診時に発症から6時間以上経過しており、静注試験の対象とはならなかった。経口試験については平成20年度に1名の方に経口投与が開始され、平成21年度継続し、平成22年度（平成23年1月25日）に終了となった。また、静注試験については平成23年6月30日に終了となった。

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）をみたま 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/kg/dayの範囲で投与量を調整する。

3. 結果

経口試験については、試験に参加されていた1名の患者さんが、平成22年度（平成23年1月25日）に試験プロトコール終了しており、平成23年度は、6月30日の静注試験終了期間まで、静注試験に参加されていた3名の患者さんについて、対象となる脳卒中様発作はなかった。

静注試験に参加されていたのは、現在26才女性、24歳男性および17歳の男性で、24歳男性については、平成22年度まで経口試験に参加されており、その他の患者さんを含めて、L-アルギニン製剤を現在も服用されている。

4. 考察

26歳女性の患者さんは、入院に至る脳卒中様発作を繰り返しており、L-アルギニン製剤経口投与にて若干発作が減っているが、静注試験終了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、24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とおもわれ、平成23年度は静注試験終了まで対象となる脳卒中様発作はなく、アルギニン経口投与で発作が抑制されているのかを含めて、他の施設の症例とあわせて検討する必要があるとおもわれた。17歳の男性については、アルギニン内服投与を開始しており、そのために症状が安定していた可能性もあるが、静注試験終了まで脳卒中様発作はないものの、今後も脳卒中様発作が起こらないか注意して経過をみる必要がある。

5. 結論

MELASの患者さんは脳卒中様発作症状の内容・程度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。L-アルギニン静注試験について当院の症例では治験に至らず評価不能であったが、L-アルギニン経口投与にて脳卒中様発作症状の程度および頻度が改善する可能性があるとおもわれた。

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た。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 広島大学

研究者 但馬 剛

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

重症心身障害児施設鈴が峰・病院長 佐倉 伸夫

研究要旨

前年度までに引き続き、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名が適格性ありと判定されており、定期的に経過観察しているが、発作エピソードは観察されなかった。

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、急性期にL-アルギニン静注製剤を投与したことによる有効性を確立するため、前年度までに引き続き多施設共同オープン試験へ参加することとした。

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、前年度までに本治験参加適格性ありと判定されており、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点滴投与し、その有効性の判定と副作用のモニタリングを行う。

3. 結果

1例については平成22年10月に回転性めまいの訴えがあった。平成19年1月にも同様の訴えがあり、その際には頭部MRIを実施したが画像に新たな変化はなく、今回のエピソードも併せ脳梗塞様発作の発現には否定的で、頭位性めまいと判断した。その後、平成23年1月に強い頭痛が出現。嘔吐・めまい・麻痺などの随伴症状は観察されなかったが、頭部MRIを実施。やはり、新たな急性期病変を示唆する所見はなく、脳梗塞様発作ではないものと判断した。L-アルギニン内服開始から平成23年度まで、脳梗塞様発作エピソードを観察することはなかった。

1例については、以前の脳梗塞による後遺症が徐々に悪化している徴候が散見されるものの、新たな脳梗塞様発作を疑わせるエピソードは見られなかった。現状評価のため平成22年9月に頭部MRIを実施したが、前回記録(平成19年10月)からの変化はほとんどないものと判定された。L-アルギニン内服開始から平成23年度まで、脳梗塞様発作エピソードを観察することはなかった。

4. 考察

両症例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。内服開始から平成23年度まで、いずれも脳梗塞様発作エピソードを起こしておらず、L-アルギニン内服の有効性を支持する経過と考えられる。しかしながら、症例毎に精神運動機能・聴力・耐糖能などの症状は徐々に進行しており、脳梗塞様発作が再発する危険性は、引き続き少なからず存在するものと考えられる。

5. 結論

患者2名から治験に参加する文書同意を得ることができたことから、脳梗塞様発作が患者に発現した際にL-アルギニン静注製剤の投与が可能になった。

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 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 2011/04/01~2012/03/31

研究分担者

埼玉医科大学 本多 正和
埼玉医科大学 山崎 太郎
埼玉医科大学 星野 正也
埼玉医科大学 赤塚 淳弥
埼玉医科大学 盛田 英司
埼玉医科大学 酒井 哲郎
埼玉医科大学 寛 絃子
埼玉医科大学 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、平成20年度より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実施した。

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-アルギニン経口：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。

3. 結果

経口試験の患者組み入れ数は当初2名であったが、うち1名は原疾患の進行により正確な評価が困難になったため、平成22年8月に治験参加を中止した。これに伴い静注試験も今年度の事前同意は1名であったが、治験期間中には評価対象になるような卒中様発作は起こさなかった。

1) 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
識別コード02-01 (12歳に頭痛・嘔吐発作で発症した現在23歳の男性)：初回同意取得日平成20年12月1日、再同意取得日 (卒中様発作が発症し治験を開始した日) 平成21年1月2日。データセンターへの登録票FAX送付が治験薬投与後になるという逸脱があったが、逸脱報告書を作成し今後の再発防止策を講じることを確認していただき、無事に治験を終了した。L-アルギニン投与量は1回200mlで再投与を行った。翌日には卒中様発作は回復して退院しその効果は著名であった。その後平成21年4月7日にも再度卒中様発作を起こし、下記経口試験を中止後静注試験に入ったが、今回は体重増加に伴いL-アルギニン210mlを2回投与し、やはり症状は速やかに回復し翌日には退院した。以後評価に足るような卒中様発作は起こしていない。

識別コード02-02 (3歳6ヶ月に小脳梗塞で発症した現在6歳の男児)：初回同意取得日平成20年12月3日。治験期間中に評価に足るような卒中様発作は起こさなかったが、原疾患の進行により正確な評価が困難になったため、平成22年8月に治験を中止した。

2) 発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験

識別コード02-01：平成21年4月4日に正式同意を取得し、L-アルギニン12.63gで経口投与開始。直後に上記の卒中様発作を起こしたが、それを乗り切った後は経過は順調である。平成21年5月2日に、L-アルギニンの血中濃度を確認しつつ投与量を12gに減量し、その後も良好に経過し、平成23年1月に予定期間を経過したために治験を終了とした。

識別コード02-02：平成21年5月8日に正式同意を取得し、L-アルギニン3.3gで経口投与開始。血中濃度が低いために、平成22年2月1日に投与量を4.0gに増量した。平成22年3月より感染症による発熱を繰り返し、次第に原疾患の進行により応答性が低下し症状を言葉で表現することも通常の食事をとることも困難となり、平成22年8月に治験参加を中止した。

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、無事に終了できた。現在データ解析中であり、L-アルギニンが、発作時静注療法、非発作時経口療法共に、安全で有効なことが証明されることを期待する。

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) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M,

- Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.
- 2) Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Ishige-Wada M, Usui H, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Miida T, Fukui M, Okano Y: Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 103(3): 220-5, 2011.
- 3) Nakano Y, Murayama K, Tsuruoka T, Aizawa M, Nagasaka H, Horie H, Ohtake A, Saitou K: Fatal case of mitochondrial DNA depletion with severe asphyxia in a newborn. *Pediatr Int* 53(2): 240-242, 2011.
- 4) Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Wada M, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Hirayama S, Miida T, Fujimoto H, Mochizuki H, Hattori T, Okano Y: Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab* 29(6): 737-43, 2011.
- 5) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S: Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int* 53: 921-925, 2011.
- 6) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y: HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet* 56(10): 707-15, 2011.
- 7) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.
- 8) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 2012 Mar 10. [Epub ahead of print]

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 千葉大学医学部附属病院

研究者 藤井克則

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

千葉大学医学部附属病院小児科 内川英紀
千葉大学医学部附属病院小児科 田辺 良
千葉大学医学部附属病院小児科 水落弘美
千葉大学医学部附属病院臨床試験部 花岡英紀
千葉大学医学部附属病院神経内科 金井数明

研究要旨

MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes)は乳酸アシドーシスを伴い卒中発作を繰り返すミトコンドリア脳症である。本疾患の急性期卒中様発作に対しては現時点で有効な根本的治療が存在しない。青年期から卒中様発作を反復して増悪してゆくMELASの神経症状に対してL-アルギニン療法が有効との報告が近年相次いでなされている。本研究では、L-アルギニンを静注製剤として使用し、MELASの発作コントロールと後遺障害に対してどのような影響を及ぼすかについて調査する。

1. 目的

MELASの卒中様発作では後頭葉を中心とした血管攣縮が認められる。この攣縮に対してL-アルギニン投与が症状改善に有効かどうか、また後遺障害に影響を及ぼすかどうかについて調査する。

2. 方法

MELAS患者2名に対して、急性期卒中様症状を呈した時点で、5ml/kg (0.5g/kg) のL-アルギニンを投与し、卒中様症状の軽減ならびに後遺障害の有無について調査する。

3. 結果

2名のMELAS間に対して急性期L-アルギニン療法を計画したが、今年度は2名とも卒中様発作を発症しなかった。そのためこの2名に対してアルギニン製剤を使用する機会はなかった。卒中様発作の発生予測は困難であるため、急性期の投与機会を逃さないよう実施に向けて継続して経過観察を行ったが上記結果となった。

4. 考察

一昨年度 (H21. 1. 26) にけいれん2機会、昨年度末 (H23. 3. 28) に意識障害1機会に対してL-アルギニンを使用した。特に副作用等有害事象は認めなかった。これらより薬剤による副作用ならびに症状増悪は認めていない。

5. 結論

現時点では使用機会が少なく断定はできないが、L-アルギニン療法は安全に行える可能性が高いと思われる。我々の限られた投与機会では少なくとも臨床症状の増悪はなく、副作用発現も認めていない。今後も症例数の蓄積が望まれる。

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 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総医療センター

研究者 鈴木 保宏

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

大阪府立病院機構	大阪府立母子保健総医療センター	小児神経科	真野 利之
大阪府立病院機構	大阪府立母子保健総医療センター	小児神経科	鳥邊 泰久
大阪府立病院機構	大阪府立母子保健総医療センター	小児神経科	柳原 恵子
大阪府立病院機構	大阪府立母子保健総医療センター	遺伝診療科	岡本 伸彦
大阪府立病院機構	大阪府立母子保健総医療センター	小児神経科	平田 郁子

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を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。脳卒中様発作にて来院時に選択除外基準の確認を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

事前同意を得ていたMELAS男児 (15歳) は平成22年1月29日の夜から視覚症状 (左眼がチカチカする) を訴え始めた。31日に左眼が見えにくいと訴え、物にぶつかるようになった。2月1日の朝から頭痛を訴えるようになったため来院した。再同意を取得し、登録した。治験薬投与開始前には頭痛は消失していたが、視覚症状は全盲状態であった。L-アルギニン静注製剤 (5ml/kg) を初回投与したが、視覚症状の改善はなかった。治験薬 (L-アルギニン静注製剤5ml/kg) の追加投与も実施したが効果はなかった。治験薬の投与中に有害事象はなかった。追加投与後に施行した画像検査 (MRI) で、左右の後頭部に広範囲の病変を認めた。追加投与終了2時間後に治験を中止し、ステロイド療法を行った。治験中止24時間後までに、安全性について特筆する事象なし。治験実施計画書、GCPを遵守して問題なく行われた。

平成22年2月15日に本症例の登録・治験実施についてモニタリングが行われたが、特に問題なかった。

4. 考察

本症例では治験薬投与する3日前から視覚症状が出現し、治験薬投与日の朝に頭痛が出現した。本プロトコルでは症状が2項目以上そろった時点が脳卒中様発作の発現と考えるため、再同意を得て治験を行った。治験薬の投与前には頭痛が自然に消失していたため、視覚症状が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤は2回投与したが、視覚症状の改善は得られなかった。視覚症状は治験薬投与の3日前から出現しており、もう少し早期にL-アルギニン静注製剤の投与ができていれば効果があった可能性は否定できない。

5. 結論

MELAS男児が3日前から視覚症状を訴え、頭痛が出現したため来院した。治験薬投与直前には頭痛は消失していたため、視覚症状 (全盲) が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤を2回投与したが効果はなかった。頭部MRIで後頭部に広範囲の病変を認めたため治験の中止を判断した。

6. 研究発表

なし

7. その他

平成23年度はエントリー患者において治験の対象となる事象・症状はなかった。

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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

研究分担者

滋賀医科大学医学部附属病院小児科	高野知行
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	丸尾良浩
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	森 麻美
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	吉岡誠一郎
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	松分久美子

研究要旨

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

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時間以内の患者で同意を取得した患者を対象に、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて投与速度の上限200mL/hrで点滴静注する。腫瘍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

【全体】

実施途中（2010年2月）に除外基準、背景調査について適格性評価変更（発作時に事前同意を取得していない場合でも、条件を満たせば登録可能とする）等の対応を経て、最終的に事前同意取得29例、登録例数10例が集積となった。

2011年12月10日症例検討会が行われ、症例選択については全例解析対象として採用され、試験実施に関しては3例がPPS不採用、FAS全例採用となった。検討会の内容を踏まえ、承認申請作業が進められることを確認した。

【当該研究機関】

当院において現時点では同意を取得した被験者に、当該治験基準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、治験薬投与には至らなかった。

被験者：男 平成11年12月8日生

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：2008年12月19日、治験薬投与基準に合致しない症例への治験薬の誤投与による実施計画書からの逸脱あり

4. 考察

病初期と陳旧期ではMELASストロークスケールの病像が異なったため、陳旧期のMELASストロークスケールの定義をもう少し緩めることも必要であると考え。当施設では、結果的に被験者を経口試験に組み入れできなかったが、アルギニン配合顆粒を使用することにより、救急外来受診や入院の回数、入院期間は格段に減った。そのため、アルギニン配合顆粒により長期の効果はあると考える。静注試験については脳卒中様発作のオンセットの定義を現行の基準で決めてしまうと治療の実施が難しい症例がある。（現行のMELASストロークスケールのオンセットとは、頭痛と嘔吐に加えて、麻痺、けいれん、視野異常、意識障害の4つのうちの1つ以上が加わった時点をオンセットと定義していた）。

5. 結論

急性脳卒中様発作はあるものの当該治験基準に完全に合致する発作はなく、登録には至らず、投与0例で終了した。

6. 研究発表

本年度はなし

7. その他

特記すべきことはなし

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

研究者 米田 誠

研究期間 平成23年4月～平成24年3月

研究分担者

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	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

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、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った。期間中に、治験基準に合い、脳卒中様発作を発現し、同意が得られた患者1名に対して治験を実施した。また、過去に脳卒中様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った。治験基準に合い、同意が得られた患者1名に対して治験を実施し、平成23年2月に予定期間に達し、終了した。

1. 目的

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。また、過去に脳卒中様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、有効性と安全性を評価する。

2. 方法

いずれも多施設共同オープン試験で行った。L-アルギニン静注製剤に関する治験（「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」）では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン注射剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験（「発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験」）では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン経口剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。

3. 結果

L-アルギニン静注製剤に関する治験では、患者2名を選定し、事前同意を得て登録した。うち1名は脳卒中様発作を発現し、同意を得て治験を行った。GCPの遵守は問題なく行えた。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験では、患者1名を選定し、同意を得て治験を行い、平成23年2月に予定期間に達し、終了した。実施において、重篤な有害事象としてS状結腸捻転が認められたが回復しており、治験薬との因果関係は完全には否定できないと考えられた。GCPの遵守は問題なく行えた。

4. 考察

計画に従い実施した。

5. 結論

L-アルギニン静注製剤に関する治験では、患者1名に対して治験を実施した。L-アルギニン経口製剤に関する治験では、患者1名に対して治験を実施した。

6. 研究発表

Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, Morikawa N, Kawai Y, Sahashi K, Lee JD, Kuriyama M, Miyamori I, Okazawa H, Yoneda M. Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion: C-11 acetate kinetics revealed by positron emission tomography. *Circ J*. 2010;74:2702-2711.

Ikawa M, Yoneda M, Tanaka M. Energy States in Mitochondrial Cardiomyopathy - In vivo Functional Imaging and L-arginine Therapy - [Editorial]. *Circ J*. 2010;74:2560-2561.

Ikawa M, Yoneda M. Young woman with recurrent "stroke" attacks. *Case Studies in Dementia: Common and Uncommon Presentations*. 2011;272-276, Cambridge University Press.

Yoneda M, Ikawa M, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, Okazawa H. In vivo functional brain imaging and a therapeutic trial of L-arginine in MELAS patients. *Biochim Biophys Acta - General Subjects*. 2011 (in press).

Tsujikawa T, Yamamoto T, Ikawa M, Yoneda M, Kimura H. Crossed cerebellar hyperperfusion after MELAS attack followed up by whole brain continuous arterial spin labeling perfusion imaging. *Acta*

Radiol. 2011 (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 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

研究者 松井 尚子

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

(1)	梶 龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野・教授
(2)	和泉 唯信	徳島大学病院 内科・診療支援医師
(3)	佐藤 健太	徳島大学病院 内科・特任助教
(4)	山本 伸昭	徳島大学病院 内科・医員
(5)	寺澤 由佳	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野・助教
(6)	古川 貴大	徳島大学病院 内科・医員
(7)	松岡 孝至	徳島大学病院 内科・医員
(8)	谷口 浩一郎	徳島大学病院 内科・医員
(9)	酒井 和香	徳島大学病院 内科・医員
(10)	宮城 愛	徳島大学病院 内科・医員
(11)	島谷 佳光	徳島大学病院 内科・医員
(12)	藤田 浩司	徳島大学病院 内科・医員
(13)	鎌田 正紀	徳島大学病院 内科・医員
(14)	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
(15)	内藤 悦夫	徳島大学病院 小児・周産・女性科・非常勤講師
(16)	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放射線科学分野・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

本治験の対象として適格と考えられる患者に対し、平成21年6月9日に試験の説明を行い、事前同意を取得した。しかし、病状は安定しており、治験期間中に発作を起こすことは無かった為、治験薬投与に至ることなく治験を終了した。

被験者への治験薬投与には至らなかったが、治験責任医師の下で治験実施計画書及びGCPを遵守して、治験を遂行した。

4. 考察

治験調整医師の下、治験中央事務局並びに他の実施医療機関関係者の協力によって、本治験は無事に終了した。本医療機関においては、被験者の登録は無かったが、GCPを遵守して治験を実施した。

5. 結論

治験実施計画書及びGCPを遵守して本治験を実施し、終了した。現在、総括報告書の作成が進められている。

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 神戸大学医学部附属病院

研究者 荻田 典生

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

戸田 達史	神戸大学医学部附属病院	神経内科・教授
濱口 浩敏	神戸大学医学部附属病院	神経内科・特命講師
関口 兼司	神戸大学医学部附属病院	神経内科・助教
小田 哲也	神戸大学医学部附属病院	神経内科・学生
安井 直子	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
上田 健博	神戸大学医学部附属病院	神経内科・学生
関 恒慶	神戸大学医学部附属病院	神経内科・学生
横田 一郎	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
大塚 喜久	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員

1. 目的

過去に脳卒中発作症状を発現した事のある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(経口試験)。

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、発作症状改善効果の評価すること(静注試験)。

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。これらの関連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た。

経口試験において、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、平成21年4月10日に治験届を提出した。

静注試験について、平成21年6月17日の当院治験審査委員会の承認を受けた。当院は追加施設としての参加であり、平成21年6月26日に治験届を提出した。

3. 結果

経口試験について、1例から同意を取得した。重篤な有害事象の発現や緊急回避のための逸脱なく実施された。

静注試験について、2例から同意を取得した。2例ともに同意を取得したのみで治験薬投与には至らなかった。

経口試験および静注試験ともに平成23年9月21日の治験審査委員会にて治験終了報告書を提出し、承認された。

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事が出来た。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ながら、治験を遂行する事が出来た。

5. 結論

有効性：経口試験を実施した1例において、MELASストロークスケールの経過を追跡した。治験全体の解析結果が得られていないため、現時点において有効性を判定することはできない。

安全性：経口試験を実施した1例において、治験中に重篤な有害事象の発現はなく、感冒、インフルエンザ感染、鼻炎、耳鳴等の有害事象が報告されたが、いずれも軽度から中等度であり、治験薬との関連性はないと判断した。

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 琉球大学医学部附属病院

研究者 知念安紹

研究期間 2011/04/01~2012/03/31

研究分担者

琉球大学医学部附属病院小児科 玉城邦人

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 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) である。MELASの特徴は20歳前に頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害といった一過性脳卒中様症状を起こし、多くの患者はその脳卒中様発作を繰り返すことで後遺症障害が蓄積し、死に至る。脳卒中様発作の成因は完全に解明されているわけではないが、疾患研究により、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ている。NO(一酸化窒素)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。

MELASにおいて発作寛解期の治療目標は脳卒中様症状の発現を防止することであり、これまでも様々な治療が試みられてきたが、有効性は検証されていない。一方脳卒中様発作の予防目的でL-アルギニンを使用した幾つかの臨床試験が実施されたが、L-アルギニンを内服したところ、発作の重症度および頻度が優位に改善した。L-アルギニンはMELAS患者の治療薬として有望と考えられ、発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性を評価し、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、多施設共同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起こしたことがある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試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者で、本製剤投与について同意が得られた被験者にL-アルギニンを経口投与する。治療期間は96週間、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回に分けて投与する。過去の基礎研究に基づいた治験計画基準に従い、血漿中アルギニン濃度を測定し投与量を調節する。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。また試験実施計画書に沿って手危機的な血液学的検査項目の推移について評価、検討を行う。L-アルギニン経口製剤の安全性評価の為に、有害事象、副作用について収集し、検討を行う。

3. 結果

試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者1例に対して、患者本人及び代諾者へ説明を行い、同意を得た後、2009年5月よりL-アルギニン製剤の経口投与を開始した。0.3g/kg/dayの投与で内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を100 μ mol/L以上に維持出来たため、投与量の変更は行わずに内服を継続した。内服開始後現在までのところ明らかな脳卒中様発作は出現しておらず、頭痛も以前より軽減している。また重篤な有害事象も認めておらず、内服コンプライアンスも良好である。H23.2インフルエンザ罹患も1日で体調回復している。

幼児期より尿蛋白陽性、平成21年より定性で尿蛋白3+、低蛋白血症など腎障害を認め、ミトコンドリア腎症と診断されている。平成22年6月頃より徐々に血清クレアチニン上昇を認め、保存期腎不全として食事療法、内服療法等で経過をみていたが、平成23年末の時点でBUN50~70mg/dl、血清Cre 1.2~1.5mg/dlと透析を要するレベルまで腎機能障害が進行し、平成24年1月に腎不全管理目的に沖縄県立南部医療センター・こども医療センターへ転院となった。

4. 考察

治験開始後96週となる平成23年3月時点において、過去の臨床研究での報告にあるように、現時点では当院の該当患者についてはL-アルギニン投与により脳卒中様発作の予防効果が得られている可能性が考えられた。今後も経口投与を継続することで脳卒中様発作予防効果や投与の安全性などについて一定の評価を行うことが可能と考えられた。

患児においてはミトコンドリア腎症を併発しており、治験実施時点より腎機能が悪化し、治験期間終了後に慢性腎不全にいたった。L-アルギニンは脳卒中発作予防についてはきわめて有効と考えられたが、腎機能障害の予防には寄与しないことが示唆された。

また医師主導治験の実施、継続を行う上で医療機関においては臨床研究支援センターや薬剤部などの専門部門との連携が必要であり、その役割は極めて重要と考えられた。

5. 結論

試験実施計画書に沿って96週までL-アルギニン経口試験を継続し、本製剤がMELASにおける脳卒中発作の予防について有用である可能性が示唆された。反面、同疾患群に高率に合併しうる腎障害についてはその進行を抑止することはできなかった。今後、多くの症例の解析を通じて本製剤の有効性、安全性について一定の結論が得られるものと判断する。

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 国立成育医療研究センター

研究者 久保田雅也

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

国立成育医療研究センター	神経内科	医師	柏井洋文
国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー	太田さやか
国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー	寺嶋宙
国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー	安藤亜希

研究要旨

MELAS17才男性患者(3243変異)の脳卒中様発作に対する静注および経口L-アルギニン製剤の有効性と安全性を評価した。頭痛、嘔気、視覚症状を呈したstroke-like episodeに対し、L-アルギニン製剤(5ml/kg)を静注し、症状の軽減を確認し、本治療法の有効性と安全性を確認した。また経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)内服によりstroke-like episodeを予防することはできなかったが発作の重症度は軽減できた。

1. 目的

MELAS17才男性患者(3243変異)を対象とし脳卒中様発作の際に静注L-アルギニン製剤を投与し発作症状改善効果の評価する。また経口L-アルギニン製剤内服により発作回数および重症度の軽減の有無を評価する。

2. 方法

当センター外来フォロー中のMELAS17才男性患者(3243変異)に対し経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)投与を行い発作回数および重症度の軽減の有無を評価、また脳卒中様発作の際に静注L-アルギニン製剤(5ml/kg)を投与し経時的に発作症状改善効果の評価する。

3. 結果

MELAS17才男性患者(3243変異)が頭痛、嘔気、視覚症状、短時間のけいれんを主症状とする脳卒中様発作で救急来院した際にL-アルギニン製剤(5ml/kg)を静注し、症状の軽快を確認した。それまでは上記症状に引き続きけいれん群発が起こることが多かったがそれもなくなると判断した。また特記すべき副作用も認めず。また継続している経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)内服により脳卒中様発作を予防することはできなかったが発作の重症度は軽減できた。

4. 考察

L-アルギニン製剤静注によりMELASの脳卒中様発作としての頭痛、嘔気、視覚症状が軽減でき、副作用もなく経過したことは本製剤の急性期治療薬としての可能性を支持するものである。同経口製剤の長期効果に関しては引き続きの経過観察が必要である。

5. 結論

MELASの脳卒中様発作に対する静注L-アルギニン製剤の有効性と安全性を確認した。また同経口製剤継続で発作の重症度は軽減できている可能性がある。

6. 研究発表

学会発表予定

7. その他

なし

リッキシマブ
総括研究報告書

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究

所 属 神戸大学大学院

研究者 飯島一誠

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

- (1) 国立成育医療研究センター総合診療部 土田 尚
- (2) 国立成育医療研究センター治験管理室 佐古 まゆみ
- (2) 東京都立清瀬小児病院腎臓内科 石倉 健司
- (3) 和歌山県立医科大学小児科 中西 浩一
- (4) 神戸大学大学院医学系研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門 貝藤 裕史
- (5) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (6) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 伊藤 秀一
- (7) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (8) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (9) 東京大学医学部小児科 三浦 健一郎

研究要旨

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8の薬物動態試験 (RCRNS-02試験)」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。RCRNS-01試験は3年間で60例、RCRNS-02試験は20例の登録を予定しており、RCRNS-01試験は2010年11月15日に登録を完了した(うち4例は登録後除外)。RCRNS-02試験は2011年3月31日現在、23例が登録され、全例に治験薬が投与された。RCRNS-01, RCRNS-02ともに、2011年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。これは、当初の予定よりも10ヶ月程度早く、本治験は極めて順調に経過したといえる。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象は現在のところ報告されていない。現在、RCRNS-01, RCRNS-02ともに、CRFの回収は終了し、データクレンジング中である。2012年4月ごろに治験終了報告書の作成、症例検討会を行った後、データ固定をし、2012年5月頃にkey openし、統計解析を行う予定である。なお、統計解析及び解析報告書の作成には2ヶ月程度を要すると考えられ、その後、解析結果のレビューを経て、総括報告書の作成、レビュー、固定の後、2012年9月頃に承認申請したいと考えている。

1. 目的

特発性小児ネフローゼ症候群は、2-6歳の乳幼児期に好発し、90%はステロイド感受性であるが、その約40～50%は比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。

「頻回再発型」、「ステロイド依存性」になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となり、ステロイド薬特有の薬物有害反応が問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が用いられる。

しかし、これら免疫抑制薬投与中にもかかわらず、「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬からの離脱ができない難治性患者が少なからず存在する(シクロスポリン約20%、シクロフォスファミド約50%)。またシクロスポリンは慢性腎障害、シクロフォスファミドは性腺障害といった薬物有害反応のために長期投与できず、投与中止後、再び「頻回再発型」となった難治性患者への再投与は困難である。ミゾリビンは、薬物有害反応は少ないが、再発抑制効果は十分でない。平成17年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインには、こうした難治性患者に対する治療法は明記されていない。結局、これらの難治性患者の大半は長期間ステロイド薬投与を行わざるをえず、ステロイド薬の薬物有害反応が著明となることが多い。したがって、これらの難治性患者に対する有効で安全な治療法を開発することは、小児腎臓病専門医に課せられた重要な命題である。

リツキシマブは、CD20抗原に対するモノクローナル抗体で、CD20陽性B細胞を特異的に傷害することから、B細胞の異常に起因するB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として、世界中で承認されている。B細胞が発症・維持に関係している慢性関節性リウマチや全身性エリテマトーデスといった自己免疫性疾患で有効性が報告されている。

最近、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のままで、ステロイド薬から離脱できない小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性が、海外で症例報告により示唆され、リツキシマブが小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療法として注目されている。わが国においても、免疫抑制薬治療によっても「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬から離脱できない難治性患者や、治療中止後に、再び「頻回再発型」となる難治性患者に対する治療法として、リツキシマブが有効であると考えられる。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は症例報告だけで、有効性・安全性を検証するための質の高い臨床研究は実施されていない。

そこで、本研究では、小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8の薬物動態試験 (RCRNS-02試験)」の二つの臨床試験を計画し、医師主導治験として開始した。

2. 方法

・2011年8月19日（木）にスタッコム株式会社会議室にて、治験調整委員会メンバー及び治験事務局メンバーが集まり、今後の治験の進め方について検討した。

3. 結果

本治験は、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01試験）」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験（RCRNS-02試験）」の二つの臨床試験からなり、神戸大学医学部附属病院、国立成育医療センター、東京大学医学部附属病院、東京都立清瀬小児病院、和歌山県立医科大学附属病院、兵庫県立こども病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、駿河台日本大学病院、岡山大学医学部・歯学部附属病院の9施設を治験実施施設としている。また、治験事務局を神戸大学医学部附属病院治験管理センター内においている。

両試験とも2008年9月1日から開始された。RCRNS-01の被験者登録予定期間は2011年8月までの3年間で60症例の登録を目標としており、治験実施予定機関は2012年8月までの4年間とした。また、RCRNS-02は20症例を目標被験者数とし、被験者登録予定期間及び治験実施予定機関はRCRNS-01と同じである。

RCRNS-01試験は2008年11月13日に第1例目の登録があった。その後も症例登録は比較的順調に進み、2010年11月15日に登録を完了した（うち4例は登録後除外）。また、RCRNS-02試験は2008年11月25日に第1例目の登録があり、2011年3月31日現在、23例が登録され、全例に治験薬が投与された。

RCRNS-01、RCRNS-02ともに、2011年末までに最終登録症例の最終観察日を迎える予定であったため、今後の治験の進め方を検討するために、2011年8月19日（木）に、スタッコム株式会社会議室にて、治験調整委員会メンバー及び治験事務局メンバーが参集し討議した。

平成23年度には、プロトコル本体の改訂は行わなかったが、別紙1の改訂を2011年4月1日に行った（8.0版→9.0版）。治験届受領後の種々の変更に関しては、RCRNS-01試験、RCRNS-02試験とも、2010年7月1日および2010年12月28日に変更届をPMDAに提出した。

治験開始後、Grade3以上の有害事象報告がRCRNS-01試験で本年度1例（平成20年度は4例、平成21年度は38例、平成22年度24例）、RCRNS-02試験で本年度0例（平成20年度は1例、平成21年度は13例、平成22年度は5例）あったが、これらはすべて死亡や死亡につながるおそれのあるものでなかったため、プロトコルおよび説明文書の改訂や当局報告は不要と判断した。これらの報告に関しては、事務局からFAXサーバーを用いて各治験実施施設に情報提供を行った。

なお、RCRNS-01試験に登録された症例のうち、本年度1例（平成20年度は2例、平成21年度は22例、平成22年度は8例）がTreatment failureと判定され、治験実施施設より治験事務局に緊急開示の依頼があり、調整委員会にて検討した結果、いずれも妥当と判断され緊急割付コードが当該治験実施施設に郵送された。

RCRNS-01、RCRNS-02ともに、2011年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。

4. 考察

当初の計画通り、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験と薬物動態試験の2つの臨床試験を医師主導治験として実施している。治験開始から約3年半が経過し、RCRNS-01、RCRNS-02ともに、2012年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。これは、当初の予定よりも10ヶ月程度早く、本治験は極めて順調に経過したといえる。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象が現在のところ報告されておらず、緊急開示依頼に対しても適切に対応できたと考えている。

現在、RCRNS-01、RCRNS-02ともに、CRFの回収は終了し、データクリーニング中である。2012年4月ごろに治験終了報告書の作成、症例検討会を行った後、データ固定をし、2012年5月頃にkey openし、統計解析を行う予定である。なお、統計解析及び解析報告書の作成には2ヶ月程度を要すると考えられ、その後、解析結果のレビューを経て、総括報告書の作成、レビュー、固定の後、2012年9月頃に承認申請したいと考えている。

本治験は、学術的にも極めて重要な研究であり、その結果を国際学会で発表し、英文論文としても報告する予定である。

5. 結論

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01試験）」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験（RCRNS-02試験）」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始し、2012年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象の報告もなく、ほぼ計画通りに治験が実施されたと考えている。2012年秋の承認申請を目標に研究を進めていく予定である。

6. 研究発表

1) 論文発表

英文論文

1. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
2. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jan 9. [Epub ahead of print]
3. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
4. Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. *Ther Apher Dial*. 2011, 15(5):488-92
5. Nishimura N, Hartomo TB, Pham TV, Lee MJ, Yamamoto T, Morikawa S, Hasegawa D, Takeda H,