タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.7.2 臨床薬理試験

大正製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 第Ⅲ相試験 4
2.7.2.2.2 長期投与試験 5
2.7.2.2.3 MELAS 臨床研究 7
2.7.2.2.4 健康成人薬物動態試験 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.4 特別な試験 8

表

表 2.7.2-1 特殊検査（血漿中及び髄液中タウリン濃度） 4
表 2.7.2-2 長期投与試験における特殊検査（血漿中及び髄液中タウリン濃度） 6
表 2.7.2-3 タウリン 4 g 単回経口投与後の薬物動態パラメーター 8

図

図 2.7.2-1 投与 4 及び 52 週後の血漿中タウリン濃度測定値（N=10） 5
図 2.7.2-2 投与 4、60 及び 104 週後の血漿中タウリン濃度（N=9） 6
図 2.7.2-3 タウリン 4 g 単回経口投与後の血漿中タウリン濃度推移（N=8） 7

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0\text{-}8h}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours	0 時間から 8 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cl/F	ratio of clearance / bioavailability	みかけのクリアランス
Ke	elimination rate constant	消失速度定数
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V	volume of distribution	分布容積

試験略名一覧

略名	治験課題名【治験実施計画書番号】又は文献名
第Ⅲ相試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験【KN01-MELAS-01】
長期投与試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-03】
長期投与臨床研究	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-02】
MELAS 臨床研究	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS
健康成人薬物動態試験	Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

MELAS を適応症とした本申請における用法・用量は最大 12 g/日（4 g×3 回）であり現在承認されている用法・用量である 3 g/日（1 g×3 回）を上回ることから、第Ⅲ相試験、長期投与試験及び MELAS 臨床研究並びに健康成人薬物動態試験よりタウリンの薬物動態を評価した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　第Ⅲ相試験

資料番号 5.3.5.2-01

10 例の MELAS 患者に規定された体重区分の用量のタウリン（12 g/日: 6 例、9 g/日: 4 例）を 1 日 3 回に分け 52 週間投与し、投与開始前、投与 4 週及び 52 週後のそれぞれ 1 時点で血漿中タウリン濃度を液体クロマトグラフィーマススペクトメトリーによるアミノ酸類（39 種）の迅速定量法により測定した。任意の測定項目である髄液中タウリン濃度を、同意の取得できた 7 例について、投与前及び投与 52 週後のそれぞれ 1 時点で測定した。採血及び髄液採取の時間帯は規定しなかったが、本剤服用からの経過時間を記録した。

投与開始前及び投与 52 週後の血漿中及び髄液中のタウリン濃度のまとめを表 2.7.2-1 に示す。血漿中タウリン濃度の平均値は投与前 57.6 nmol/mL（7.2 μg/mL）に対し、投与 52 週後に 945.7 nmol/mL（118.4 μg/mL）へ増加した。髄液中タウリン濃度の平均値も投与前 11.2 nmol/mL（1.4 μg/mL）に対し、投与 52 週後に 42.1 nmol/mL（5.3 μg/mL）へ増加したが、いずれの時点においても血漿中に比べて低値であった。

表 2.7.2-1　特殊検査（血漿中及び髄液中タウリン濃度）

	投与開始前	投与 52 週
血漿中タウリン濃度（nmol/mL）		
被験者数	10	10
平均値	57.6	945.7
標準偏差	20.29	406.18
中央値	57.7	1071.8
最小値, 最大値	28.8, 102.2	188.9, 1578.7
髄液タウリン濃度（nmol/mL）		
被験者数	7	7
平均値	11.2	42.1
標準偏差	2.88	13.77
中央値	9.8	39.6
最小値, 最大値	7.9, 15.8	26.5, 66.3

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.6 改変）

投与 4 及び 52 週後における本剤服用後の経過時間と血漿中タウリン濃度の関係を図 2.7.2-1 に示す。投与 4 週では、服用後 1 から 4 時間において血漿中タウリン濃度 10 例の最小値から最大値は、704.1～1791.5 nmol/mL（88.1～224.2 μg/mL）であり、投与開始前の 28.8～102.2 nmol/mL（3.6～12.8 μg/mL）

に比べて高い値を示した。投与 52 週では、服用後 1 から 4 時間までに採取した 8 例の血漿中タウリン濃度は 606.7～1578.7 nmol/mL（75.9～197.6 µg/mL）であり、投与 4 週後とほぼ同等であった。

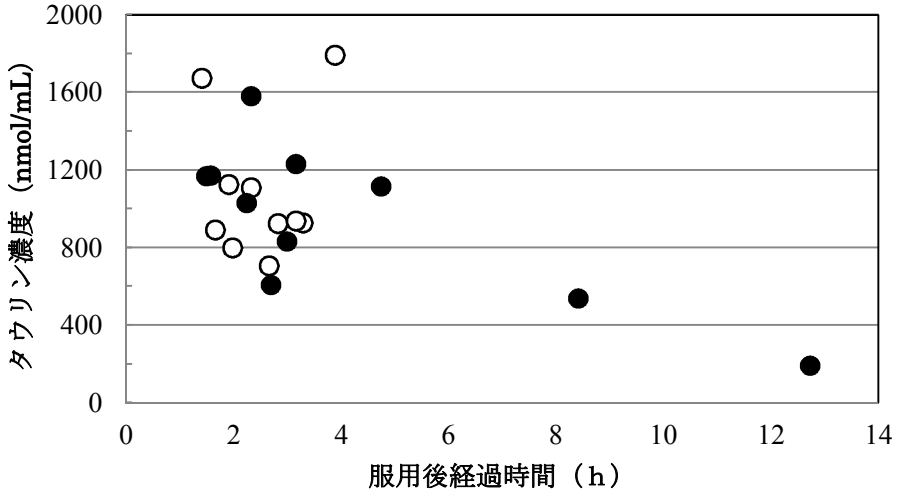


図 2.7.2-1　投与 4 及び 52 週後の血漿中タウリン濃度測定値（N=10）

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3.4-5 より作図、○：投与 4 週後、●：投与 52 週後）

2.7.2.2.2　長期投与試験

資料番号 5.3.5.2-02

第Ⅲ相試験の終了後、被験者 9 名はさらに 52 週間本剤の服用を継続した長期投与臨床研究に参加したのち、引き続き、104 週にわたる長期投与試験に参加した。この試験の開始時（投与 0 週）、投与 60 及び 104 週後の血漿中及び髄液中タウリン濃度のまとめを表 2.7.2-2 に示す。血漿中タウリン濃度の平均値は投与 0、60 及び 104 週で 857.2～963.7 nmol/mL（107.3～120.6 µg/mL）を示し、髄液中濃度の平均値は 33.3～44.9 nmol/mL（4.2～5.6 µg/mL）であり血漿中に比べて低値であった。

表 2.7.2-2　長期投与試験における特殊検査（血漿中及び髄液中タウリン濃度）

	投与後0週	投与後60週	投与後104週
血漿中タウリン濃度（nmol/mL)			
被験者数	9	9	9
平均値	961.1	963.7	857.2
標準偏差	433.57	421.22	553.81
中央値	959.2	1046.1	585.6
最小値，最大値	152，1591	236，1590	236，1756
髄液中タウリン濃度（nmol/mL)			
被験者数	7	6	4
平均値	42.7	44.9	33.3
標準偏差	12.07	11.5	14.45
中央値	41.9	44.6	34.5
最小値，最大値	27，63	29，59	14，50

（引用元：5.3.5.2-02 表 11-5 改変）

投与 4、60 及び 104 週における服用後経過時間と血漿中タウリン濃度の関係を図 2.7.2-2 に示す。服用後 4 時間以内の血漿中タウリン濃度は、投与 4 週では 633.9～2277 nmol/mL（79.3～285.0 μg/mL）、投与 60 週では 701.3～1590 nmol/mL（87.8～199.0 μg/mL）、投与 104 週では 471.2～1756 nmol/mL（59.0～219.8 μg/mL）であり、投与期間による変動はみられなかった。

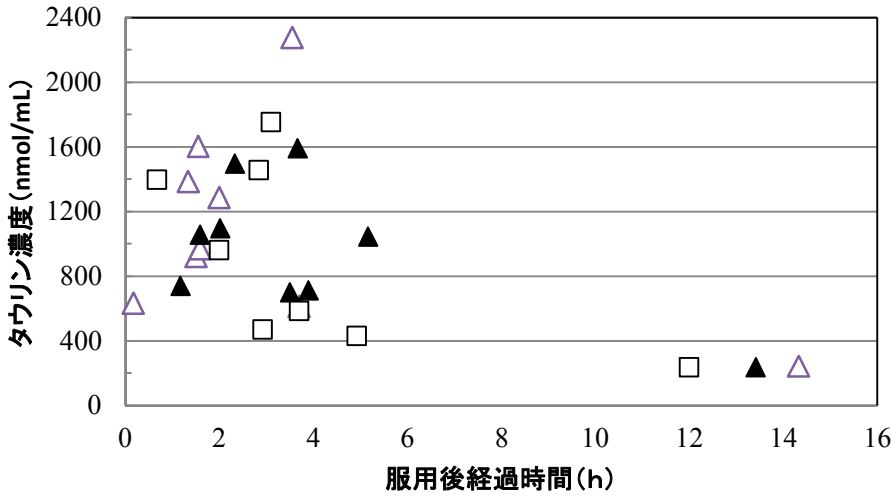


図 2.7.2-2　投与 4、60 及び 104 週後の血漿中タウリン濃度（N=9）

（引用元：5.3.5.2-02 16.2.6 より作図、△：投与 4 週、▲：投与 60 週、□：投与 104 週）

2.7.2.2.3　MELAS 臨床研究

資料番号 5.3.5.4-01（参考）

本試験では MELAS 患者 2 例に対し、タウリンとして 0.25 g/kg/day を 1 日 3 回に分け 9 年以上にわたり経口投与し、投与中に血中タウリン濃度を測定した。本投与量は日本人の急性肝炎患者に用いられた最高用量（12 g/日）に該当する。

投与後約 6 年に測定された 2 例の血中タウリン濃度は、それぞれ、481.3 μM（60.2 μg/mL）及び 996.0 μM（124.6 μg/mL）であった。

2.7.2.2.4　健康成人薬物動態試験

資料番号 5.3.3.1-01（参考）

本試験では、健康成人男性ボランティアにタウリン 4 g を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態を評価した。

【方法】

健康成人男性ボランティア 8 名（年齢 : 22～45 歳、中央値 : 27.5 歳、体重 69～122 kg、中央値 : 79.5 kg）を対象として、タウリン 4 g を 1 g カプセルにて絶食下で朝経口投与した。投与後 48 時間まで静脈血を採取し、血漿中のタウリン濃度を測定するとともに薬物動態パラメーターを算出した。

【結果】

タウリンの血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2-3 に、また、このときの薬物動態パラメーターを表 2.7.2-3 に示す。血漿中タウリン濃度は、投与後 1.5 時間で最高濃度に到達し、投与 8 時間後には、ほぼ投与前値に復した（投与前値は内因性の血漿中タウリン濃度を示す）。C_{max} は 86.1±19.0 mg/L（μg/mL）、$AUC_{0\text{-}8h}$ は、206.3±63.9 mg·h/L（μg·h/mL）であった。

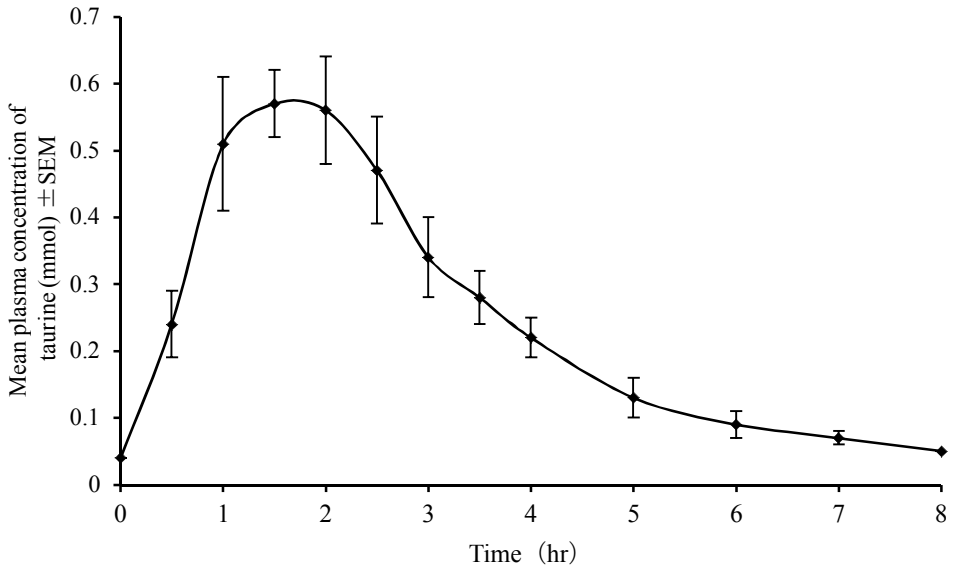


図 2.7.2-3　タウリン 4 g 単回経口投与後の血漿中タウリン濃度推移（N=8）

表 2.7.2-3　タウリン 4 g 単回経口投与後の薬物動態パラメーター

Subjects	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (mg · h/L)	Ke (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	V (L)	Cl/F (L/h)
1	69.7	1	127.7	0.8	0.8	37.8	31.2
2	66.7	1	198.0	0.5	1.4	40.7	19.5
3	112.6	2	281.4	0.6	1.1	22.1	14.0
4	100.4	1	235.0	0.6	1.1	26.8	16.9
5	86.1	2	232.0	0.5	1.4	32.5	16.6
6	99.5	2.5	284.5	0.7	1	19.8	14.0
7	59.0	1.5	116.0	1.0	0.7	34.8	34.4
8	94.8	1.0	175.9	0.9	0.8	25.1	22.2
Mean	86.1	1.5	206.3	0.7	1.0	30.0	21.1
SD	19.0	0.6	63.9	0.2	0.3	7.6	7.8
Range	59.0–112.6	1–2.5	116.0–284.5	0.5–1.0	0.7–1.4	19.8–40.7	14.0–34.4

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の承認申請にあたり、結果の比較ができるデータはない。

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし。

タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.7.3 臨床的有効性

大正製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 第Ⅲ相試験 4
2.7.3.1.2 長期投与試験 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 第Ⅲ相試験 9
2.7.3.2.2 長期投与試験 10
2.7.3.2.3 MELAS 臨床研究 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 11
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 12
2.7.3.6 参考文献 13

表

表 2.7.3-1 第Ⅲ相試験の概要 4
表 2.7.3-2 長期投与試験の概要 7
表 2.7.3-3 100%レスポンダー率（FAS） 9
表 2.7.3-4 50%レスポンダー率（FAS） 9
表 2.7.3-5 有効性評価項目 (1) 脳卒中様発作回数(FAS) 10
表 2.7.3-6 各試験の概略 11

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
JMDRS	Japanese mitochondrial disease rating scale	ミトコンドリア病の重症度スコア
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
tRNA	transfer ribonucleic acid	転移リボ核酸

試験略名一覧

略名	治験課題名【治験実施計画書番号】又は文献名
第Ⅲ相試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験【KN01-MELAS-01】
長期投与試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-03】
長期投与臨床研究	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-02】
MELAS 臨床研究	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

第Ⅲ相試験、長期投与試験及び MELAS 臨床研究より本剤の有効性を評価した。第Ⅲ相試験は平成 25 年 10 月に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・医師主導治験として開始され、MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として、タウリン療法の有効性と安全性について薬事承認を取得する目的として実施された。また、第Ⅲ相試験の開始に先立ち、日本小児神経学会・日本神経学会専門医が所属する 911 施設にアンケート調査を実施し、日本国内の対象患者を網羅していると考えられる MELAS 患者 291 名が集積された。そのうち、脳卒中様発作を反復する患者は 83 名であり[1]、過去 1 年間で脳卒中様発作が認められた患者は 26 例以上であったことから、実施可能性及び統計的検討に基づき目標症例数は 15 例に設定した。しかしながら、第Ⅲ相試験の選択基準などを満たす患者は 13 例であり、そのうち 3 例が脱落した結果、10 名を登録し、試験を実施した。再調査による新規対象患者は見込めないこと及び第Ⅲ相試験は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として実施されており試験期間の延長は困難であったことから、目標症例数未達で終了した。第Ⅲ相試験に継続する本剤の長期投与臨床研究を実施し、さらに、継続する長期間の安全性と有効性を検討する長期投与試験を実施した。

2.7.3.1.1　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　第Ⅲ相試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>KN01-MELAS-01</td></tr>
<tr><td>資料番号</td><td>5.3.5.2-01</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>検証的試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性と安全性を検証する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験</td></tr>
<tr><td>解析対象例数</td><td>10 例（投与量　12 g：6 例、9 g：4 例）</td></tr>
<tr><td>用法・用量、
投与期間</td><td>以下の体重区分により規定されたタウリン 1 日用量を、1 日 3 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><td>体重（前観察期の体重）</td><td>1 日量</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上の場合</td><td>12 g</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上 40 kg 未満の場合</td><td>9 g</td></tr>
<tr><td>15 kg 以上 25 kg 未満の場合</td><td>6 g</td></tr>
<tr><td>15 kg 未満の場合</td><td>3 g</td></tr>
</table>
投与期間：52 週間</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>100%レスポンダー率（評価期間における脳卒中様発作回数が 0 回の被験者の割合）</td></tr>
</table>

副次評価項目	1) 臨床症状の改善の有無（JMDRS） 2) 50%レスポンダー率 3) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数 4) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値） 5) 画像検査（頭部 MRI 検査） 6) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 7) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数

(1)　対象

・臨床所見、筋病理検査、並びに遺伝子検査により、MELAS の診断基準に照らし合わせて、総合的に MELAS と確定診断されている患者
・ミトコンドリア DNA に A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C のいずれかの点変異を有する患者
・年齢制限を設定せず、成人及び小児の患者
・アルギニン併用例の組入れを認め、アルギニン併用、非併用例の患者
・同意取得前 78 週間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間に 1 回以上の脳卒中様発作のある患者

(2)　デザイン

第Ⅲ相試験は、多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験として行った。

【設定根拠】

信頼性の高いランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較治験は、診断からの平均余命が僅か 7.3 ± 5.0 年[2] である MELAS 患者については、プラセボ設定が倫理的に不可能であるため、オープン試験を設定した。

(3)　投与量及び投与期間

タウリンとして、体重 40 kg 以上では 1 回 4 g を 1 日 3 回食後に経口投与（体重区分規定：体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 1 回 3 g、15 kg 以上 25 kg 未満では 1 回 2 g、15 kg 未満では 1 回 1 g を、それぞれ 1 日 3 回食後に経口投与）した。投与期間は 52 週間とした。

【投与量の設定根拠】

既承認用量である 1 日 3 g（分 3）を超える用量設定を行うことについては、これまでに得られている次の理由などにより、安全性が確認されかつ効果が期待できる最大用量として 1 日 12 g（分 3）を設定した。

（1）急性肝炎患者に対してタウリン 1 日 12 g が使用されており、その安全性及び効果が確認されていること[3]。
(2) タウリンの適応外使用で報告された次の 2 報で重篤な有害事象や副作用は報告されていないこと。
　1）非アルコール性肝硬変でこむら返りを起こしている患者 12 例に、タウリン 6 g を 1 日 3 回 6 ヶ月間経口投与した報告があること[4]。
　2）罹病期間が 15 年以上の本態性振戦患者 5 例に、タウリン 6 g/日を毎食後に分 3 で 14 日間経口投与した報告があること[5]。
（3）MELAS に対するタウリン療法の先行研究から、1 日 12 g（分 3）の用法・用量で安全性及び有効性が確認されていること。

（4）小児に対する投与情報について、他疾患への投与となるが、乳児～16 歳に対して 1 日 0.5 g～6 g にて投与された事例が 33 例報告[6,7,8,9,10,11]されており、副作用情報の記載のある 28 例について副作用は認められていないこと。

【投与期間の設定根拠】

MELAS に対するタウリン療法の先行研究及び現在継続投与中の患者の状況から、投与期間 52 週間であれば、十分に有効性を評価可能なため設定した。

(4)　主要評価項目

主要評価項目は 100%レスポンダー率［評価期間（治験薬投与開始 9 週以降投与終了まで）における脳卒中様発作回数が 0 回の被験者（100%レスポンダー）の割合］とした。

【設定根拠】

アルギニンが適応外使用されている実態はあるものの現行の治療法で対象患者の脳卒中様発作回数が 0 回になることはほとんどない[2,12,13]。したがって、治験薬投与後に脳卒中様発作回数が 0 回になることが、治験薬の有効性を示す客観的指標になるため、100%レスポンダー率を採用した。

(5)　計画例数

目標被験者数：15 例（アルギニン非併用例 5 例、アルギニン併用例 10 例）

【設定理由】

目標被験者数は、以下に示す実施可能性と統計的検討に基づき設定した。

1. 本治験の実施準備にあたり、全国の神経内科及び小児科を対象に調査を実施した結果、今回の治験に登録可能と思われる患者数（過去 1 年間で脳卒中様発作 2 回以上）は、アルギニンを併用していない患者 5 例及びアルギニンを併用している患者 21 例であった。ここからさらに治験参加への他の選択基準及び除外基準に照らし、また、同意が得られた患者を登録することになる。予定している治験期間を考慮し、実施可能な被験者数として設定した。
2. MELAS 患者 2 例にタウリンを投与したところ、反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。患者数は少ないものの、この結果から期待 100%レスポンダー率を保守的に見積もって 50%と仮定した。
3. 本治験の対象患者は、同意取得前 78 週間で 2 回以上の脳卒中様発作がある患者であり、アルギニンが適応外使用されている実態はあるものの現行の治療法で脳卒中様発作回数が 0 回になることは殆どない。したがって、閾値 100%レスポンダー率を 5%と仮定した。
4. 15 例集積した場合、閾値 100%レスポンダー率 5%、期待 100%レスポンダー率 50%の仮説に対して 90%以上の検出力を確保できる（両側有意水準 5%）。さらに、アルギニン非併用 5 例、アルギニン併用 10 例に対しても 80%以上の検出力を確保することができる。

2.7.3.1.2　長期投与試験

長期投与試験の概要を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2　長期投与試験の概要

試験番号	KN01-MELAS-03
資料番号	5.3.5.2-02
治験の種類	長期投与試験
目的	MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験
解析対象例数	9 例（投与量　12 g：6 例、9 g：3 例）
用法・用量、投与期間	以下の体重区分により規定されたタウリン 1 日用量を、1 日 3 回食後に経口投与する。 体重［観察期（診察時）の体重）］ / 1 日量 40 kg 以上の場合 / 12 g 25 kg 以上 40 kg 未満の場合 / 9 g 15 kg 以上 25 kg 未満の場合 / 6 g 15 kg 未満の場合 / 3 g 投与期間：104 週間
主要評価項目	本治験では設定していない。
有効性評価項目	1) 脳卒中様発作回数 2) ミトコンドリア病の重症度スコア（JMDRS） 3) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数 4) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値） 5) 画像検査（頭部 MRI 検査） 6) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 7) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数

(1)　対象

KN01 の MELAS を対象とした長期投与臨床研究に参加した者

【設定根拠】

本治験は、長期投与臨床研究に継続して実施する治験であるため。

(2)　デザイン

多施設共同、単群、継続投与、非盲検（オープン）試験として行った。

【設定根拠】

本治験は治験薬の長期投与時の安全性を確認する試験であるため、オープンで実施した。

(3)　投与量及び投与期間

体重区分により規定された 1 日用量のタウリンを、1 日 3 回食後に 104 週間、経口投与した。体重は観察期の診察時の体重を用いた。原則として減量は行わないこととした。ただし、有害事象の発現や被験者の安全性確保のため、治験責任（分担）医師の判断により、治験薬の増量を見送る等の処置は許容することとした。

体重［観察期（診察時）の体重）］	1 日量
40 kg 以上の場合	12 g
25 kg 以上 40 kg 未満の場合	9 g
15 kg 以上 25 kg 未満の場合	6 g
15 kg 未満の場合	3 g

【投与量の設定根拠】

長期投与臨床研究と同じ設定とし、体重増加に応じた増量を可能とした（減量は行わない）。増量しない判断については、MELAS の病態や、浮腫や便秘などの有害事象により、一時的な体重の増加が考えられることから設定した。

(4)　計画例数

本治験は、長期投与臨床研究に継続して実施する治験であるため、長期投与臨床研究に登録された症例数である 9 例を目標症例数とした。

(5)　有効性の判定・評価項目

1)　脳卒中様発作回数

【設定根拠】

脳卒中様発作回数の判定に用いた MELAS ストローク判定基準の設定根拠を示す。

MELAS の成人の脳卒中様発作の判定基準は存在しないため、新たに「MELAS ストローク判定基準」を設定した。小児ではストロークスケールがあるが（厚生労働省研究班古賀班．2005 年）、このうち、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害等は一般的な脳卒中以外の原因でも生じるため、この判定基準からは除外した。本判定基準は、より脳卒中との因果関係を明確にするため、突発性に局所神経徴候を生じ、かつ頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認される場合を脳卒中様発作と設定した。

本治験期間中における脳卒中様発作回数を FAS 全体及び各被験者について集計した。

同様に、第Ⅲ相試験の治験薬投与前（同意取得前 78 週間）、第Ⅲ相試験期間中の脳卒中様発作回数、第Ⅲ相試験期間中＋長期投与臨床研究期間中＋本治験期間中における 4 週間あたりの脳卒中様発作回数を、FAS 全体及び各被験者について集計した。4 週間あたりの脳卒中様発作回数は、以下のように算出した。

評価期間中の脳卒中様発作回数の合計・$\frac{28\text{ 日}}{\text{評価期間（日）}}$

集計期間	評価期間
第Ⅲ相試験の治験薬投与前	・アルギニン非併用例：78 週（546 日） ・アルギニン併用例 ① 同意取得前 78 週以前から使用している症例：78 週（546 日） ② 同意取得前 78 週より後から使用している症例：同意取得日－アルギニン投与開始日
第Ⅲ相試験期間中	第Ⅲ相試験治験薬投与終了日－（第Ⅲ相試験治験薬投与開始日＋56 日）
長期投与臨床研究期間中	長期投与臨床研究中止日－長期投与臨床研究同意取得日
本治験期間中	・完了例：本治験治験薬投与終了日－本治験同意取得日 ・中止例：本治験中止日－本治験同意取得日
第Ⅲ相試験期間中＋ 長期投与臨床研究期間中＋ 本治験期間中	本治験治験薬投与終了日－（第Ⅲ相試験治験薬投与開始日＋56 日）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　第Ⅲ相試験

資料番号 5.3.5.2-01

第Ⅲ相試験では MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性を確認した。

本治験に登録された 10 例のうち、FAS 及び PPS 並びに安全性から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 9 例であった。また、本治験では中止例は認められず、全例が治験を完了した。

本治験に組み入れられた患者は、男性が 7 例、女性が 3 例であり、平均年齢は 29.1（標準偏差±11.49）歳であった。同意取得前 78 週間の脳卒中様発作の発現回数は 2～4 回であった。また、ミトコンドリア DNA の点変異は、A3243G が 9 例及び T3271C が 1 例であった。

主要評価項目である FAS での 100%レスポンダー率を表 2.7.3-3 に示す。

FAS での 100%レスポンダー率は全例で 60.0%であり、10 例中 6 例は主要評価項目である脳卒中様発作の完全消失を達成した。95%信頼区間の下限は全例で 26.2%、アルギニン併用例で 21.2%であり、治験実施計画書で定めた閾値レスポンダー率 5%を大きく上回り、有効性が確認された。

表 2.7.3-3　100%レスポンダー率（FAS）

	合計 N = 10	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 9
n (%)	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
Clopper-Pearson 正確な 95%信頼区間	26.2～87.8	2.5～100.0	21.2～86.3

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.2）

副次評価項目である FAS での 50%レスポンダー率を表 2.7.3-4 に示す。

FAS での 50%レスポンダー率は全例で 80.0%（8/10 例、95%信頼区間：44.4～97.5%）であり、高い値を示した。

本剤投与後の発作時突発性局所神経徴候の発現回数及びアルギニン静注製剤の使用回数は減少し、また、治験薬投与 52 週（中止時）には $tRNA^{Leu(UUR)}$ タウリン修飾率の上昇も認められた。これらの結果から、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の有効性が示された。

表 2.7.3-4　50%レスポンダー率（FAS）

	合計 N = 10	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 9
n (%)	8 (80.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
Clopper-Pearson 正確な 95%信頼区間	44.4～97.5	2.5～100.0	40.0～97.2

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.4）

2.7.3.2.2　長期投与試験

資料番号 5.3.5.2-02

長期投与試験では MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として長期投与臨床研究に参加した 9 例の被験者を対象に長期投与治験として 104 週間のタウリン療法を実施し、その有効性を検討した。

本治験に登録された 9 例のうち、FAS 及び PPS 並びに安全性から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 8 例であった。また、本治験ではアルギニン併用例の 1 例で転居に伴う通院困難による中止症例が認められたことから、8 例が治験を完了した。治験に組み入れられた患者は、性別は男性 6 例、女性 3 例であり、平均年齢は 32.8（標準偏差±10.8）歳であった。長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作の回数は 0 回が 7 例、1 回、2 回が各 1 例で、アルギニン静注製剤の使用は 2 例であった。また、ミトコンドリア DNA の点変異は、A3243G が 8 例及び T3271C が 1 例であった。

FAS における本治験期間中の脳卒中様発作の回数及び、第Ⅲ相試験の治験薬投与前、第Ⅲ相試験、長期投与臨床研究、本治験期間を通じた 4 週間あたりの脳卒中様発作の回数を表 2.7.3-5 に示す。本治験期間中には 9 例中 6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制されたが、3 例の被験者に 9 回の脳卒中様発作が発現し、内訳は 2 例の被験者で 4 回、1 例の被験者で 1 回であった。9 例の平均では 4 週あたりの脳卒中様発作の回数は第Ⅲ相試験の治験薬投与前が 0.1630459 回であったが、タウリンの投与開始により第Ⅲ相試験期間中、長期投与臨床研究期間中、本治験期間中はそれぞれ 0.0303359 回、0.0336943 回、0.0395667 回と推移し、3 試験期間全体での平均回数は 0.0359493 回となった。また、脳卒中様発作を発現した被験者は第Ⅲ相試験の治験薬投与前には 9 例全例であったのに対し、第Ⅲ相試験期間中は 3 例、長期投与臨床研究期間中は 2 例、本治験期間中は 3 例と推移した。さらに、第Ⅲ相試験で治験薬投与を開始して以降、本治験終了までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であった。

表 2.7.3-5　有効性評価項目 (1) 脳卒中様発作回数(FAS)

	本治験期間中回数（回）	4 週間（28 日）当たりの回数（回）				
		第Ⅲ相試験の治験薬投与前 [1)]	第Ⅲ相試験期間中	長期投与臨床研究期間中	本治験期間中	第Ⅲ相試験開始以降本治験終了まで
全体	9	0.1630459	0.0303359	0.0336943	0.0395667	0.0359493
KN-01-01	0	0.1733746	0	0	0	0
KN-03-01	0	0.2051282	0.0952381	0	0	0.0204828
KN-04-01	0	0.1538462	0	0.1389578	0	0.0389701
KN-05-01	4	0.1025641	0.0894569	0	0.2204724	0.1208981
KN-07-01	0	0.281407	0	0	0	0
KN-08-01	0	0.1196581	0.0921053	0	0	0.0199857
KN-10-01	4	0.2051282	0	0.1538462	0.1511471	0.1183932
KN-12-01	1	0.1538462	0	0	0.0384088	0.0196906
KN-13-01	0	0.1025641	0	0	0	0

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.2）

[1)] MRI による高信号の確認を必須としない

2.7.3.2.3　MELAS 臨床研究

資料番号 5.3.5.4-01（参考）

MELAS 患者 2 例に対し、タウリンとして 0.25 g/kg/day を 1 日 3 回食後に経口投与した。なお、本投与量は日本人の急性肝炎患者で過去に用いられた最高用量（12 g/日）に該当する。

[症例 1]

29 歳の女性患者が全身性発作を突然発症し、2001 年の 2 月に入院した。脳 MRI 画像から左後頭葉の領域に脳卒中様の障害が認められた。2001 年 8 月の MRI 画像から、右後頭側頭葉の障害が新たに認められた。患者はてんかん性発作が継続し、その後 7 ヶ月に渡って、半側空間失認を伴った脳卒中様発作を発症した。2002 年 1 月、タウリン散の経口投与を開始した。タウリン散投与を開始以降 2011 年 6 月時点まで患者のてんかん及び脳卒中様発作は完全に消失した。直近で撮影した MRI 画像では中等度の大脳の萎縮が見られた以外、新たな障害領域は認められなかった。患者は 9 年にわたり経過良好であり、その後もタウリン散投与を継続している。

[症例 2]

21 歳の男性患者が、1991 年 3 月に入院し MELAS と診断された。1991 年 7 月に患者は再度入院した。全身痙攣を繰り返したことから、1994 年 1 月、抗てんかん薬をフェニトインからバルプロ酸（600 mg/日）に変更した。その後 8 年に渡って、患者は複数回にのぼる感覚性失語症や視力障害を伴う脳卒中様発作に苦しんだ。1991 年 10 月及び 1994 年 1 月に撮影した脳 MRI 画像からは両側の後頭葉領域に脳卒中障害の蓄積が認められた。2001 年 12 月、患者は左半盲を伴う脳卒中様発作を発症した。タウリン散の投与を 2002 年 1 月に開始した結果、その後 2011 年 6 月時点まで脳卒中様発作は発症しなかった。直近で撮影した MRI 画像では新たな脳卒中様障害領域は認められなかった。

以上、2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（12 g/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請に用いた第Ⅲ相試験、長期投与試験及び MELAS 臨床研究は、それらをまとめて比較、解析することは難しいと考え、それぞれの概略をまとめた（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　各試験の概略

試験名	投与症例数	投与量	投与期間	発作抑制率
第Ⅲ相試験	10	9 g/日：4 例 12 g/日：6 例	52 週	60%（6/10 例）
長期投与試験	9	9 g/日：3 例 12 g/日：6 例	104 週	66.7%（6/9 例）
MELAS 臨床研究	2	0.25 g/kg/日 （12 g/日）	9 年 5 ヵ月以上	100%（2/2 例）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第Ⅲ相試験では 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリン［体重 40 kg 以上では 1 回 4 g を 1 日 3 回食後に経口投与（体重区分規定：体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 1 回 3 g、15 kg 以上 25 kg 未満では 1 回 2 g、15 kg 未満では 1 回 1 g を、それぞれ 1 日 3 回食後に経口投与）］を 52 週

間投与した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 4 例であった。主要評価項目である 100%レスポンダー率が 60%を示し、有効性が確認された。また、いずれの投与量においても、治験中止となる有害事象もなく、安全性に問題はなかった。

長期投与試験では 9 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量（第Ⅲ相試験と同一）のタウリンを 104 週間投与した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 3 例であった。本治験期間中、6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制され、さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であったことから、有効性が確認された。また、いずれの投与量においても、治験中止となる有害事象もなく、安全性に問題はなかった。

以上より、本剤は体重区分で用量を設定することが適切と考え、推奨用法・用量を「タウリンとして、以下の 1 回量を 1 日 3 回食後に経口投与する。体重 15 kg 未満では 1 回 1 g、体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 1 回 2 g、体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 1 回 3 g、体重 40 kg 以上では 1 回 4 g。」と設定することが妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相試験では 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリンを 52 週間投与した結果、主要評価項目である 100%レスポンダー率は 60%を示し、有効性が確認された。

長期投与試験では 9 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリンを 104 週間投与した結果、脳卒中様発作が、本治験期間中 6 例は 0 回に抑制され、さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で 3 例は 0 回に抑制されたことから、有効性が確認された。

MELAS 臨床研究では 2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（12 g/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制されたことより、9 年以上効果は持続した。

以上より、本剤の効果は第Ⅲ相試験では投与 52 週後まで、長期投与試験では投与 104 週後まで、第Ⅲ相試験開始以降長期投与試験終了までは 4 年間、MELAS 臨床研究では 9 年以上持続し、耐薬性は認められなかったと判断した。

2.7.3.6 参考文献

1 砂田芳秀. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）ミトコンドリア脳筋症MELASの脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発（H24-難治等（難）-一般-068）平成24～26 年度総合研究報告書. Ⅰ.総合研究報告:1-10.

2 Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1820(5):619-24.

3 鎌田武信, 小泉岳夫, 児島淳之介, 他. 急性肝炎に対するTaurineの二重盲検比較試験法による臨床評価. 含硫アミノ酸. 1980;3:223-235.

4 Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T. Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis? Am J Gastroenterol. 1993 Sep;88(9):1466-7.

5 野元正弘, 出水千二, 富永秀文. 遅発性ジスキネジアおよび本態性振戦に対するTaurineの効果. 含硫アミノ酸. 1983.11;6(1):47-51.

6 大日方薫, 丸山剛志, 田和俊也, 他. 過栄養性脂肪肝に対するタウリン投与;補助療法としての有用性について. 第22回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1995.22:87.

7 石川明道, 入戸野博, 林泉彦, 他. 術後胆道閉鎖症におけるUDCAおよびタウリンの長期投与について. 第19回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1992.19:39.

8 大日方薫, 丸山剛志, 田和俊也, 他. 脂肪肝におけるタウリンの有用性について. 埼玉県医学会雑誌. 1994.28(4):419-22.

9 松隈義則, 藤沢卓爾, 木村昭彦, 他. 薬剤性PILBD（paucity of interlobular bile duct）が疑われた1例. Minophagen Medical Review 1995.40(1):28-30.

10 入戸野博, 中津典子, 渡辺豊彦, 他. タウリンと肝疾患. 小児科. 1985.26(1):79-87.

11 林泉彦, 渡辺豊彦, 時田章史, 他. 小児の単純性肥満に伴う脂肪肝におけるTaurineの効果. 含硫アミノ酸. 1986.9(2):267-73.

12 DiMauro S, Hirano M. MELAS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2001 Feb 27 [updated 2013 Nov 21].

13 Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. Neurology;2011:1965-71.

タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.7.4 臨床的安全性

大正製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 11
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の要約 16
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 19
2.7.4.2.1.2 死亡 22
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 28
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.2 外因性要因 29
2.7.4.5.3 薬物相互作用 29
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 29
2.7.4.5.5 過量投与 29
2.7.4.5.6 薬物乱用 31
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 31
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 31
2.7.4.5.9 QT/QTc に関する評価 31
2.7.4.6 市販後データ 32
2.7.4.6.1 再評価終了時における副作用 32
2.7.4.6.2 国内の製造販売後の安全性情報における重篤でない副作用 32
2.7.4.6.3 国内の製造販売後の安全性情報における重篤な副作用 32
2.7.4.6.4 海外における自発報告での副作用 33
2.7.4.7 付録 33

表

表 2.7.4-1　第Ⅲ相試験の概要 5
表 2.7.4-2　長期投与試験の概要 5
表 2.7.4-3　因果関係の判定基準 7
表 2.7.4-4　有害事象の程度の判定基準 7
表 2.7.4-5　第Ⅲ相試験における治験薬の投与状況（FAS） 9
表 2.7.4-6　第Ⅲ相試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧 10
表 2.7.4-7　長期投与試験における治験薬の投与状況（FAS） 10
表 2.7.4-8　長期投与試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧 11
表 2.7.4-9　第Ⅲ相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.4-10　長期投与試験における人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) 14
表 2.7.4-11　第Ⅲ相試験における有害事象の要約（安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4-12　長期投与試験における有害事象の要約（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4-13　第Ⅲ相試験と長期投与試験における有害事象の発現状況 18
表 2.7.4-14　第Ⅲ相試験で 2 例以上発現した有害事象 20
表 2.7.4-15　長期投与試験で 2 例以上発現した有害事象 21
表 2.7.4-16　第Ⅲ相試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4-17　長期投与試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4-18　第Ⅲ相試験において過量投与された KN-04-01 に発現した有害事象 30
表 2.7.4-19　再評価終了時の副作用の概要 32
表 2.7.4-付録-1　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験） 34
表 2.7.4-付録-2　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験） 38
表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験） 39
表 2.7.4-付録-4　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験） 46

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
Cre	creatinine	クレアチニン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
D-Bil	direct bilirubin	直接ビリルビン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
ND6	NADH dehydrogenase subunit 6	NADH 脱水素酵素サブユニット 6
PT	preferred term	MedDRA 基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン
T-Cho	total cholesterol	総コレステロール
TdP	torsade de pointes	トルサード・ド・ポワンツ
TG	triglycerides	トリグリセリド
tRNA	transfer ribonucleic acid	転移リボ核酸
γ-GTP	γ-glutamyltranspetidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

試験略名一覧

略名	治験課題名【治験実施計画書番号】又は文献名
第Ⅲ相試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験【KN01-MELAS-01】
長期投与試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-03】
長期投与臨床研究	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-02】

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

第Ⅲ相試験及び長期投与試験より本剤の安全性を評価した。第Ⅲ相試験は平成 25 年 10 月に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・医師主導治験として開始された。これに継続する本剤の長期投与臨床研究を実施し、さらに、継続する長期間の安全性と有効性を検討する長期投与試験を実施した。

第Ⅲ相試験の概要を表 2.7.4-1 に、長期投与試験の概要を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-1　第Ⅲ相試験の概要

試験番号	KN01-MELAS-01
資料番号	5.3.5.2-01
治験の種類	検証的試験
目的	MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性と安全性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験
解析対象例数	10 例
用法・用量、投与期間	以下の体重区分により規定されたタウリン 1 日用量を、1 日 3 回食後に経口投与する。 体重（前観察期の体重）：1 日量 40 kg 以上の場合：12 g 25 kg 以上 40 kg 未満の場合：9 g 15 kg 以上 25 kg 未満の場合：6 g 15 kg 未満の場合：3 g 投与期間：52 週間
安全性評価	有害事象及び副作用

表 2.7.4-2　長期投与試験の概要

試験番号	KN01-MELAS-03
資料番号	5.3.5.2-02
治験の種類	長期投与試験
目的	MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験
解析対象例数	9 例
用法・用量、投与期間	以下の体重区分により規定されたタウリン 1 日用量を、1 日 3 回食後に経口投与する。 ［観察期（診察時）の体重）］：1 日量 40 kg 以上の場合：12 g 25 kg 以上 40 kg 未満の場合：9 g 15 kg 以上 25 kg 未満の場合：6 g 15 kg 未満の場合：3 g 投与期間：104 週間
安全性評価	有害事象及び副作用

第Ⅲ相試験及び長期投与試験の安全性の評価計画を以下に示す。

(1)　安全性の評価項目

自覚症状・他覚所見（合併症の悪化含む）、臨床検査及び理学検査。

(2)　安全性解析対象集団

登録被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与された集団を対象に解析を実施した。

(3)　有害事象

1)　有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に生じた、あらゆる好ましくない医療上の出来事（臨床検査値の異常変動を含む）で、治験薬投与との因果関係の有無は問わない。治験薬投与終了後 28 日までに発現した有害事象を収集した。

ただし、原疾患に起因すると考えられる次の事象及び検査値異常は、有害事象とはしなかった。

［事象］

① 脳卒中様発作
② 重積てんかん発作
③ 筋力低下、易疲労性、失調、感音性難聴、ミオクローヌス、肥厚性心筋症、心伝導ブロック、糖尿病の増悪

［検査値異常］

生化学検査：グルコース、HbA1c 値
血液検査：血中乳酸（除蛋白）、血中ピルビン酸（除蛋白）
髄液検査：髄液乳酸（除蛋白）、髄液ピルビン酸（除蛋白）
血中白血球検査：ミトコンドリア遺伝子変異率、$tRNA^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量

また、有害事象が発現した場合は、原則当該事象が回復又は投与前の状態に復するまで、追跡調査を行った。

2)　有害事象の判定

治験責任（分担）医師は、全ての有害事象に対して発現日、消失日、重篤・非重篤の別、重症度、処置の有無、転帰、治験薬に対する処置、治験薬との因果関係について判定した。

3)　重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

① 死亡
② 死亡につながるおそれのあるもの
③ 治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの（検査入院は除く）
④ 障害
⑤ 障害につながるおそれのあるもの
⑥ ①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であるもの
⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

4)　治験薬との因果関係

表 2.7.4-3 に有害事象と治験薬との因果関係の判定基準を示した。

表 2.7.4-3　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、併用処置など当該治験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、当該治験薬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。

5）　有害事象の程度（重症度）

表 2.7.4-4 に有害事象の程度の判定基準を示した。

表 2.7.4-4　有害事象の程度の判定基準

	基準
1. 軽度	被験者の日常生活に影響がない程度 随伴症状に対する処置を必要とせず、治験薬の用量等を変更せずに投与の継続が可能な程度。
2. 中等度	被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度 随伴症状に対する処置あるいは治験薬の用量の変更、中断、中止（被験者の希望による中止を除く）を必要とする程度。
3. 高度	被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度 治験薬の投与を中止し（被験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。

(4)　理学検査及び臨床検査

1）　理学検査

体重、体温、血圧及び脈拍数（安静時座位）

2）　臨床検査

・血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血液像

・生化学検査　：総蛋白、アルブミン、グルコース、HbA1c 値、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、CK、T-Bil、D-Bil、BUN、Cre、尿酸、TG、T-Cho、Na、K、Cl

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、異常値として扱った。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、バイタルサインは、下記の＜バイタルサイン基準値＞を用いた。

＜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

治験薬投与後の各測定値について、投与開始時の測定値と比較して異常変動の有無を判定した。判定にあたっては、被験者の生理的変動範囲、臨床的意義を考慮した。

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」を参考にして判定した。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した。

異常変動が認められた場合は有害事象として扱い、必要に応じて追跡調査を行うこととした。

治験責任（分担）医師は、これら異常変動について治験薬との因果関係を、表 2.7.4-3 を参考に判定した。

(5)　安全性の解析

1) 有害事象

① 治験薬投与開始後、治験薬投与終了後 28 日までに発現した有害事象を集計対象とした。

② 有害事象名は、第Ⅲ相試験で MedDRA/J Ver.17.1 を、長期投与試験で MedDRA/J Ver.20.1 を用いてコード化し、MedDRA/J コードの基本語（PT）、器官名は器官別大分類（SOC）で扱った。

③ 治験薬投与開始以降に発現した事象を有害事象として扱った。有害事象のうち、治験薬との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った。

④ 重症度別の集計では、同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした。

⑤ SOC 別重症度別の集計では、同一被験者、同一 SOC において複数の有害事象（もしくは副作用）が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象（もしくは副作用）をカウントした。

⑥ SOC 別 PT 別重症度別の集計では、同一被験者、同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象（もしくは副作用）が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象（もしくは副作用）をカウントした。

⑦ 治験薬との関連性別の集計では、同一被験者において複数の有害事象が観察され、治験薬との関連性 なし（副作用以外の有害事象） と あり（副作用）が混在する場合には、あり としてカウントした。

⑧ 全ての有害事象、重篤な有害事象、死亡症例、投与中止に至った有害事象、重症度、治験薬との関連性について発現例数の頻度集計を行い、有害事象の要約とした。

⑨ 全ての有害事象及び副作用の、SOC 別 PT 別重症度別の事象について頻度集計を行った。

2) 臨床検査

① アルギニン併用有無別に、各時期の臨床検査値について集計を行った。

② 血液学的検査（院内）及び生化学検査（院内）について、要約統計量を算出した。

3) 理学検査

① 各時期の理学検査値について集計を行った。

② 収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重及び体温について要約統計量を算出した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、登録された 10 例全例に治験薬が投与された。

投与状況及び被験者ごとの投与状況一覧をそれぞれ表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 に示した。平均の服薬日数は 363.1（標準偏差 ±6.69）日、服薬率は 99.42（標準偏差 ±0.877）％であった。投与量は、9 g/日が 4 例、12 g/日が 6 例であった。

表 2.7.4-5 第Ⅲ相試験における治験薬の投与状況（FAS）

	合計 N=10	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=9
治験薬投与日数（日）			
被験者数	10	1	9
平均値	363.1	365.0	362.9
標準偏差	6.69	－	7.06
中央値（最小値, 最大値）	364.5 (350, 372)	－ (－, －)	364.0 (350, 372)
服薬率（%）			
被験者数	10	1	9
平均値	99.42	97.53	99.62
標準偏差	0.877	－	0.611
中央値（最小値, 最大値）	99.86 (97.5, 100.0)	－ (－, －)	99.91 (98.1, 100.0)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-01 付録 16.2.5 改変）

表 2.7.4-6　第Ⅲ相試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧

被験者識別番号	アルギニン非併用/併用	治験薬投与開始日	治験薬投与終了日	投与日数(日)	投与量(g/日)	飲まなかった回数	服薬率(%)	総投与量(g)
KN-01-01	アルギニン併用	2013/10/04	2014/10/02	364	9	0	100.0	3276
KN-03-01	アルギニン併用	2014/01/07	2014/12/22	350	12	7	99.3	4172
KN-04-01	アルギニン非併用	2013/11/14	2014/11/13	365	12	27	97.5	4272
KN-05-01	アルギニン併用	2013/11/02	2014/11/05	369	12	1	99.9	4424
KN-07-01	アルギニン併用	2013/10/31	2014/11/06	372	12	21	98.1	4380
KN-08-01	アルギニン併用	2013/10/28	2014/10/22	360	12	1	99.9	4316
KN-10-01	アルギニン併用	2013/11/07	2014/11/11	370	9	2	99.8	3324
KN-11-01	アルギニン併用	2013/12/09	2014/12/01	358	9	5	99.5	3207
KN-12-01	アルギニン併用	2013/11/18	2014/11/17	365	9	0	100.0	3285
KN-13-01	アルギニン併用	2013/12/27	2014/12/19	358	12	0	100.0	4296

（引用元：5.3.5.2-01 付録 16.2.5）

(2)　長期投与試験

長期投与試験では、登録された 9 例全例に治験薬が投与された。

投与状況及び被験者ごとの投与状況一覧をそれぞれ表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示した。平均の服薬日数は 707.6（標準偏差 ±75.46）日、服薬率は 99.56（標準偏差 ±0.581）％であった。投与量は、9 g/日が 3 例、12 g/日が 6 例であった。

表 2.7.4-7　長期投与試験における治験薬の投与状況（FAS）

	合計 N=9	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=8
治験薬投与日数（日）			
被験者数	9	1	8
平均値	707.6	725.0	705.4
標準偏差	75.46	－	80.36
中央値（最小値, 最大値）	729.0 (507, 743)	－ (－, －)	729.0 (507, 743)
服薬率（%）			
被験者数	9	1	8
平均値	99.56	99.95	99.51
標準偏差	0.581	－	0.601
中央値（最小値, 最大値）	99. 91 (98.4, 100.0)	－ (－, －)	99.82 (98.4, 100.0)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.5 改変）

表 2.7.4-8　長期投与試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧

被験者識別番号	アルギニン非併用/併用	治験薬投与開始日	治験薬投与終了日	投与日数(日)	投与量(g/日)	飲まなかった回数	服薬率(%)	総投与量(g)
KN-01-01	アルギニン併用	2015/11/05	2017/11/02	729	9	2	99.9	6555
KN-03-01	アルギニン併用	2015/11/18	2017/11/29	743	12	6	99.7	8892
KN-04-01	アルギニン非併用	2015/12/22	2017/12/15	725	12	1	100.0	8696
KN-05-01	アルギニン併用	2015/10/09	2017/02/26	507	12	10	99.3	6044
KN-07-01	アルギニン併用	2015/12/17	2017/12/14	729	12	35	98.4	8608
KN-08-01	アルギニン併用	2015/10/26	2017/10/23	729	12	0	100.0	8748
KN-10-01	アルギニン併用	2015/11/11	2017/11/20	741	9	26	98.8	6591
KN-12-01	アルギニン併用	2015/12/07	2017/12/04	729	9	2	99.9	6555
KN-13-01	アルギニン併用	2015/11/20	2017/11/24	736	12	1	100.0	8828

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.5）

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

(1)　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、登録された 10 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象例となった。安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-9 に示す。

性別は男性が 7 例、女性が 3 例であり、平均年齢は 29.1（標準偏差 ± 11.49）歳であった。同意取得前 78 週間の脳卒中様発作の発現回数は 2～4 回であった。

表 2.7.4-9　第Ⅲ相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	合計 N=10	アルギニン 非併用 N=1	アルギニン 併用 N=9
性別 n (%)			
男	7 (70.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
女	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
同意取得時の年齢 (歳)			
被験者数	10	1	9
平均値	29.1	31.0	28.9
標準偏差	11.49	－	12.17
中央値（最小値, 最大値）	30.0 (14, 46)	－(－, －)	30.0 (14, 46)
同意取得時の年齢 n (%)			
10-<20 歳	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
20-<30 歳	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
30-<40 歳	4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
40-<50 歳	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
同意取得前 78 週間 [1]の脳卒中様発作 [2]の発現回数 n (%)			
0 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
3 回	2 (20.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
4 回	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
同意取得前 78 週間 [1]のアルギニン静注製剤の使用状況 n (%)			
なし	2 (20.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
あり	8 (80.0)	0 (0.0)	8 (88.9)
ミトコンドリア DNA 点変異:A3243G n (%)			
なし	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
あり	9 (90.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
ミトコンドリア DNA 点変異 T3271C n (%)			
なし	9 (90.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
あり	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異 G3244A n (%)			
なし	10(100.0)	1(100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異 T3258C n (%)			
なし	10(100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異 T3291C n (%)			
なし	10(100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

－：算出せず

1) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間

2) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間であるため、この「脳卒中様発作」には、MRI による高信号確認を必須としない

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.1）

表 2.7.4-9　第Ⅲ相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

収縮期血圧 (mmHg)			
被験者数	10	1	9
平均値	119.7	124.0	119.2
標準偏差	13.77	－	14.52
中央値（最小値, 最大値）	119.5 (100, 147)	－ (－, －)	115.0 (100, 147)
拡張期血圧 (mmHg)			
被験者数	10	1	9
平均値	73.5	65.0	74.4
標準偏差	12.94	－	13.35
中央値（最小値, 最大値）	72.5 (52, 93)	－ (－, －)	74.0 (52, 93)
脈拍数 (回/分)			
被験者数	10	1	9
平均値	86.3	111.0	83.6
標準偏差	15.68	－	13.86
中央値（最小値, 最大値）	86.5 (64, 111)	－ (－, －)	83.0 (64, 106)
身長 (cm)			
被験者数	10	1	9
平均値	155.43	172.00	153.59
標準偏差	10.208	－	8.894
中央値（最小値, 最大値）	154.80 (140.3, 172.0)	－ (－, －)	153.40 (140.3, 169.9)
体重 (kg)			
被験者数	10	1	9
平均値	41.94	41.40	42.00
標準偏差	8.346	－	8.850
中央値（最小値, 最大値）	41.60 (32.0, 59.4)	－ (－, －)	41.80 (32.0, 59.4)
体重 n (%)			
<15kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-<25kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-<40kg	4（40.0）	0 (0.0)	4（44.4）
40- kg	6（60.0）	1（100.0）	5（55.6）
合併症 n (%)			
なし	2（20.0）	0 (0.0)	2（22.2）
あり	8（80.0）	1（100.0）	7（77.8）
喫煙歴 n (%)			
喫煙歴なし	8（80.0）	1（100.0）	7（77.8）
現在も吸っている	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
以前吸っていた	2（20.0）	0 (0.0)	2（22.2）
同意取得前 78 週間 [1]の既往歴 n (%)			
なし	8（80.0）	1（100.0）	7（77.8）
あり	2（20.0）	0 (0.0)	2（22.2）

－：算出せず

1) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間

2) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間であるため、この「脳卒中様発作」には、MRI による高信号確認を必須としない

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.1）

(2)　長期投与試験

長期投与試験では、登録された 9 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象例となった。安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-10 に示す。

性別は男性が 6 例、女性が 3 例であり、平均年齢は 32.8（標準偏差 ± 10.81）歳であった。長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作の発現回数は 1 回が 1 例、2 回が 1 例であり、そのほかの 7 例は発現しなかった。

表 2.7.4-10　長期投与試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	合計 N=9	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=8
性別 n (%)			
男	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
女	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
同意取得時の年齢（歳）			
例数	9	1	8
平均値	32.8	33.0	32.8
標準偏差	10.81	-	11.56
中央値, 最小値, 最大値	32.0, 17, 48	-, -, -	32.0, 17, 48
同意取得時の年齢 n (%)			
10-<20 歳	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
20-<30 歳	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (25.0)
30-<40 歳	3 (33.3)	1 (100.0)	2 (25.0)
40-<50 歳	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作の発現（回数） n (%)			
0 回	7 (77.8)	0 (0.0)	7 (87.5)
1 回	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
2 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
長期投与臨床研究期間中のアルギニン静注製剤の使用状況 n (%)			
なし	7 (77.8)	1 (100.0)	6 (75.0)
あり	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (25.0)
ミトコンドリア DNA 点変異:A3243G n (%)			
なし	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
あり	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3271C n (%)			
なし	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)
あり	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: G3244A n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3258C n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3291C n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

－：算出せず
（引用元：5.3.5.2-02 表 11.1）

表 2.7.4-10　長期投与試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

収縮期血圧 (mmHg)			
被験者数	9	1	8
平均値	114.1	122.0	113.1
標準偏差	11.25	－	11.61
中央値（最小値, 最大値）	114.0 (95, 130)	－ (－, －)	115.0 (95, 130)
拡張期血圧 (mmHg)			
被験者数	9	1	8
平均値	75.1	71.0	75.6
標準偏差	12.46	－	13.22
中央値（最小値, 最大値）	76.0 (59, 95)	－ (－, －)	79.0 (59, 95)
脈拍数 (回/分)			
被験者数	9	1	8
平均値	92.8	93.0	92.8
標準偏差	15.03	－	16.07
中央値（最小値, 最大値）	93.0 (68, 112)	－ (－, －)	91.5 (68, 112)
身長 (cm)			
被験者数	9	1	8
平均値	155.92	173.00	153.79
標準偏差	10.860	－	9.377
中央値（最小値, 最大値）	155.50 (138.0, 173.0)	－ (－, －)	154.25 (138.0, 168.6)
体重 (kg)			
被験者数	9	1	8
平均値	43.06	47.90	42.45
標準偏差	11.759	－	12.420
中央値（最小値, 最大値）	43.40 (25.2, 65.0)	－ (－, －)	41.85 (25.2, 65.0)
体重 n (%)			
<15kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-<25kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-<40kg	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
40- kg	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
合併症 n (%)			
なし	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
あり	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)
喫煙歴 n (%)			
喫煙歴なし	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)
現在も吸っている	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
以前吸っていた	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
長期投与臨床研究期間中の既往歴 n (%)			
なし	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
あり	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)

－：算出せず
（引用元：5.3.5.2-02 表 11.1）

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の要約

(1)　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、登録され治験薬が投与された全ての被験者 10 例を安全性解析対象集団とした。

有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示す。有害事象は全ての被験者 10 例に発現し、発現率は 100%であった。死亡例は見られなかったが、重篤な有害事象が 2 例 2 件に発現した。その内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であった。高度と判断された有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった。副作用は 10 例中 6 例に発現し、発現率は 60%であった。

表 2.7.4-11　第Ⅲ相試験における有害事象の要約（安全性解析対象集団）

項目	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
有害事象	10 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
重篤な有害事象	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
死亡症例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度 [1)]			
軽度	5 (50.0)	1 (100.0)	4 (44.4)
中等度	5 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との関連性 [2)]			
なし	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
あり	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)

1) 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
2) 同一被験者において複数の有害事象が観察され、治験薬との関連性 なし と あり が混在する場合には、あり としてカウントした

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.1）

(2)　長期投与試験

長期投与試験では、登録され治験薬が投与された全ての被験者 9 例を安全性解析対象集団とした。

有害事象の要約を表 2.7.4-12 に示す。有害事象は被験者 8 例に発現し、発現率は 88.9%であった。死亡例は見られなかったが、重篤な有害事象が 4 例 13 件に発現した。投与中止に至った有害事象の発現はなかった。副作用は 9 例中 2 例に発現し、発現率は 22.2%であった。

表 2.7.4-12　長期投与試験における有害事象の要約（安全性解析対象集団）

項目	合計 N=9 例数 n (%)	件数	アルギニン非併用 N=1 例数 n (%)	件数	アルギニン併用 N=8 例数 n (%)	件数
有害事象	8 (88.9)	102	0 (0.0)	0	8 (100.0)	102
重篤な有害事象	4 (44.4)	13	0 (0.0)	0	4 (50.0)	13
死亡症例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重症度 [1)]						
軽度	3 (33.3)	83	0 (0.0)	0	3 (37.5)	83
中等度	3 (33.3)	14	0 (0.0)	0	3 (37.5)	14
高度	2 (22.2)	5	0 (0.0)	0	2 (25.0)	5
治験薬との関連性 [2)]						
なし	6 (66.7)	99	0 (0.0)	0	6 (75.0)	99
あり	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3

1) 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
2) 同一被験者において複数の有害事象が観察され、治験薬との関連性 なし と あり が混在する場合には、あり としてカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.1）

(3)　第Ⅲ相試験及び長期投与試験の比較

本剤の長期投与時の安全性について、第Ⅲ相試験と長期投与試験の有害事象の発現状況（発現割合、重篤な有害事象、重症度、器官別有害事象）を MedDRA/J Ver. 20.1 でコード化して比較した（表 2.7.4-13 参照）。有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、第Ⅲ相試験が投与期間 52 週間で 10 例中 10 例（100%）、84 件に対し、長期投与試験は、投与期間 104 週間で 9 例中 8 例（88.9%）、102 件とほぼ同様であった。2 試験の有害事象の発現例数及び件数は同様であり、本剤の長期投与に伴う有害事象の発現増加は認められなかった。重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、第Ⅲ相試験が 10 例中 2 例（20%）、2 件に対し、長期投与試験は、9 例中 4 例（44.4%）、13 件であり、長期投与試験でやや発現例数（発現率）及び件数が増加した。長期投与試験で発現した重篤な有害事象は、13 件中 12 件のほとんどが原疾患または感染症等他疾患に起因しており本剤との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断していることから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。死亡及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の重症度は、第Ⅲ相試験が、軽度 5 例、中等度 5 例に対し、長期投与試験は、軽度 3 例、中等度 3 例、高度 2 例であり、長期投与試験で高度が発現した。長期投与試験で発現した重症度が高度の有害事象は、2 例とも原疾患または感染症等他疾患に起因しており本剤との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断していることから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。SOC 分類での有害事象発現状況は、「血液およびリンパ系障害」、「耳および迷路障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」の発現例数及び発現率は第Ⅲ相試験と長期投与試験において同様であった。「精神障害」は、第Ⅲ相試験で 2 例の発現に対

し、長期投与試験で 5 例発現したが、いずれも本剤との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断していることから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。「心臓障害」、「生殖系および乳房障害」、「血管障害」が長期投与試験のみで各 1 例発現したが、いずれも本剤との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断していることから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。

以上より、本剤を長期投与することにより安全性プロファイルに差異は認められないと考える。

表 2.7.4-13　第Ⅲ相試験と長期投与試験における有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期投与試験	
投与期間	52週間		104週間	
症例数	10	（%）	9	（%）
有害事象発現症例数（%）	10	100	8	88.9
有害事象発現件数	84		102	
重篤な有害事象発現例数	2	20	4	44.4
重篤な有害事象発現件数	2		13	
死亡症例	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重症度 [1)]				
軽度	5	50	3	33.3
中等度	5	50	3	33.3
高度	0	0	2	22.2
SOC [2)] 分類毎の有害事象発現例数及び発現率				
血液およびリンパ系障害	2	20	3	33.3
心臓障害			1	11.1
耳および迷路障害	2	20	2	22.2
眼障害	1	10	1	11.1
胃腸障害	7	70	6	66.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3	30	1	11.1
感染症および寄生虫症	7	70	7	77.8
傷害、中毒および処置合併症	3	30	3	33.3
臨床検査	6	60	3	33.3
代謝および栄養障害	2	20	2	22.2
筋骨格系および結合組織障害	2	20	2	22.2
神経系障害	3	30	2	22.2
精神障害	2	20	5	55.6
腎および尿路障害	1	10	1	11.1
生殖系および乳房障害			1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	20	1	11.1
皮膚および皮下組織障害	3	30	5	55.6
血管障害			1	11.1

1) 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
2) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4-14 に示す。

2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 5 例、下痢が 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例、白血球数増加症、耳痛、嘔吐、発熱、インフルエンザ、挫傷、C-反応性蛋白増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加が各 2 例であった。

なお、有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度及び副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.4-付録-1 及び表 2.7.4-付録-2 に示す。

表 2.7.4-14　第Ⅲ相試験で 2 例以上発現した有害事象

SOC[1)] PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n	アルギニン併用 N=9 n
有害事象	－	10 (100.0)	1	9
血液およびリンパ系障害		2 (20.0)	0	2
白血球増加症		2 (20.0)	0	2
	軽度	2 (20.0)	0	2
耳および迷路障害		2 (20.0)	0	2
耳痛		2 (20.0)	0	2
	軽度	1 (10.0)	0	1
	中等度	1 (10.0)	0	1
胃腸障害		7 (70.0)	1	6
下痢		4 (40.0)	1	3
	軽度	4 (40.0)	1	3
嘔吐		2 (20.0)	0	2
	軽度	1 (10.0)	0	1
	中等度	1 (10.0)	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (30.0)	0	3
発熱		2 (20.0)	0	2
	軽度	1 (10.0)	0	1
	中等度	1 (10.0)	0	1
感染症および寄生虫症		7 (70.0)	0	7
鼻咽頭炎		5 (50.0)	0	5
	軽度	3 (30.0)	0	3
	中等度	2 (20.0)	0	2
インフルエンザ		2 (20.0)	0	2
	軽度	2 (20.0)	0	2
傷害、中毒および処置合併症		3 (30.0)	0	3
挫傷		2 (20.0)	0	2
	軽度	2 (20.0)	0	2
臨床検査		6 (60.0)	0	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (30.0)	0	3
	軽度	2 (20.0)	0	2
	中等度	1 (10.0)	0	1
C-反応性蛋白増加		2 (20.0)	0	2
	軽度	1 (10.0)	0	1
	中等度	1 (10.0)	0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (20.0)	0	2
	軽度	2 (20.0)	0	2
好中球数増加		2 (20.0)	0	2
	軽度	2 (20.0)	0	2

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた

2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2 改変）

(2)　長期投与試験

長期投与試験で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4-15 に示す。

2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎が 4 例、貧血、播種性血管内凝固、口内炎、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻聴、不眠症及び発疹が各 2 例であった。

なお、有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度及び副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.4-付録-3 及び表 2.7.4-付録-4 に示す。

表 2.7.4-15　長期投与試験で 2 例以上発現した有害事象

SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	合計 N = 9 例数 n (%)	 件数 n	アルギニン非併用 N = 1 例数 n (%)	 件数 n	アルギニン併用 N = 8 例数 n (%)	 件数 n
有害事象	8 (88.9)	102	0 (0.0)	0	8 (100.0)	102
血液およびリンパ系障害	3 (33.3)	4	0 (0.0)	0	3 (37.5)	4
貧血	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
播種性血管内凝固	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
高度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
胃腸障害	6 (66.7)	15	0 (0.0)	0	6 (75.0)	15
口内炎	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
嘔吐	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
軽度	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
感染症および寄生虫症	7 (77.8)	29	0 (0.0)	0	7 (87.5)	29
上咽頭炎	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
軽度	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
臨床検査	3 (33.3)	8	0 (0.0)	0	3 (37.5)	8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
精神障害	5 (55.6)	6	0 (0.0)	0	5 (62.5)	6
幻聴	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
不眠症	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	12	0 (0.0)	0	5 (62.5)	12
発疹	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2 改変）

2.7.4.2.1.2　死亡

第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　第Ⅲ相試験

重篤な有害事象は、第Ⅲ相試験で 2 例 2 件発現した。重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-16 に示す。内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、MELAS の脳卒中に伴って発症した非痙攣性てんかんによるものと考えられ、また、胃腸炎は、感染による下痢、MELAS の症状によるもの及び腸管機能の改善の可能性が考えられるとして、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。

個々の事象の詳細については 2.7.6.1.2 (5) 4）項に示す。

(2)　長期投与試験

重篤な有害事象は、長期投与試験で 4 例 13 件発現した。重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-17 に示す。内訳は重症度が高度のものが播種性血管内凝固（2 件）、心停止、乳酸アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群（各 1 件）、中等度のものは偽性腸閉塞、誤嚥性肺炎、上腸間膜動脈症候群、血圧低下、真珠腫（各 1 件）、軽度のものが自殺企図、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 件）であった。このうち、偽性腸閉塞と上腸間膜動脈症候群が未回復であった他は全て回復もしくは軽快が確認され、また全例で治験薬の投与も継続した。また、治験薬との関連性については血中クレアチンホスホキナーゼ増加が関連性を否定できなかった他は全て関連なしと判断された。

個々の事象の詳細については 2.7.6.2.2 (5) 4）項に示す。

表 2.7.4-16　第Ⅲ相試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1])/PT[1])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-03-01, アルギニン併用 CK 上昇 (臨床検査/血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2014/04/18 ・ 2014/05/20	33	重篤	3	中等度	なし	回復	継続	関連なし	MELAS による症状
KN-10-01, アルギニン併用 急性胃腸炎 (感染症および寄生虫症/胃腸炎)	2014/04/10 ・ 2014/05/19	40	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染によるもの

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡, 2:死亡につながるおそれのあるもの, 3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く), 4:障害, 5:障害につながるおそれのあるもの, 6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの, 7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.4）

表 2.7.4-17　長期投与試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/ 医師記載の有害事象名 (SOC[1])/PT[1])	発現日・ 転帰日	発現期間 (日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-05-01, アルギニン併用 心停止 (心臓障害/心停止)	2017/01/09 ・ 2017/03/01	52	重篤	2	高度	薬剤治療, 併用療法	軽快	継続	関連なし	広範囲に渡る MELAS 病変により引き起こしたと考えられるため
KN-05-01, アルギニン併用 乳酸アシドーシス (代謝および栄養障害/乳酸アシドーシス)	2017/01/09 ・ 2017/03/01	52	重篤	2	高度	薬剤治療, 併用療法	軽快	継続	関連なし	広範囲に渡る MELAS 病変により引き起こしたと考えられるため
KN-05-01, アルギニン併用 DIC (血液およびリンパ系障害/播種性血管内凝固)	2017/01/10 ・ 2017/01/17	8	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	人工呼吸器関連肺炎による感染症と心停止による循環障害により血液凝固能異常が生じたと考えられる
KN-07-01, アルギニン併用 自殺企図 (精神障害/自殺企図)	2017/08/20 ・ 2017/08/21	2	重篤	2	軽度	なし	回復	継続	関連なし	職場のストレスが原因であった

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.4-17　長期投与試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1])/PT[1])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 急性胃腸炎 (感染症および寄生虫症/胃腸炎)	2016/05/30 ・ 2016/06/20	22	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染によるもの
KN-10-01, アルギニン併用 高 CK 血症 (臨床検査/血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2017/03/02 ・ 2017/03/13	12	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なしとはいえない	MELAS の発作による影響の可能性が高い
KN-10-01, アルギニン併用 慢性偽性腸閉塞 (胃腸障害/偽性腸閉塞)	2017/03/13 ・ 2017/12/18	281	重篤	3	中等度	薬剤治療, 経鼻経管チューブより減圧	未回復	継続	関連なし	原疾患の合併症と考える
KN-10-01, アルギニン併用 誤嚥性肺炎 (呼吸器､胸郭および縦隔障害/誤嚥性肺炎)	2017/04/09 ・ 2017/12/18	254	重篤	3	中等度	薬剤治療	軽快	継続	関連なし	ADL の低下、嚥下機能の低下によるものと考える

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.4-17　長期投与試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1])/PT[1])	発現日・転帰日	発現期間 (日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 上腸間膜動脈症候群 (血管障害/上腸間膜動脈症候群)	2017/04/18 ・ 2017/12/18	245	重篤	3	中等度	薬剤治療, 胃管を空腸に留置	未回復	継続	関連なし	原疾患による痩せが原因と考える
KN-10-01, アルギニン併用 CV 感染による血圧低下 (臨床検査/血圧低下)	2017/08/21 ・ 2017/09/04	15	重篤	3	中等度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染による偶発事象として治験薬との因果関係はないと判断する
KN-10-01, アルギニン併用 DIC (血液およびリンパ系障害/播種性血管内凝固)	2017/09/24 ・ 2017/09/27	4	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返している。主な原因として誤嚥性肺炎による ARDS で血液凝固能異常が生じたことにより DIC を合併したと考えられ治験薬との因果関係はないと判断する

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.4-17　長期投与試験における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1]/PT[1])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 ARDS (呼吸器､胸郭および縦隔障害/急性呼吸窮迫症候群)	2017/09/24 ・ 2017/10/02	9	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返しており、今回 2 度の嘔吐で肺炎像も強く ARDS になったと思われ､治験薬との因果関係はないと判断する
KN-13-01, アルギニン併用 右外耳道真珠腫 (耳および迷路障害/真珠腫)	2016/08/18 ・ 2016/10/16	60	重篤	3	中等度	薬剤治療, 右外耳道真珠腫摘出手術施行	回復	継続	関連なし	治験開始以前よりある中耳炎より生じた疾患であり､治験薬との因果関係は否定出来る

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

第Ⅲ相試験では症例数が 10 例、長期投与試験では症例数が 9 例と少数であることより器官別又は症候群別有害事象の検討は行わなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第Ⅲ相試験で報告された重篤な有害事象 2 例 2 件の詳細は 2.7.6.1.2 (5) 4）項に示す。

長期投与試験で報告された重篤な有害事象 4 例 13 件の詳細は 2.7.6.2.2 (5) 4）項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験で個々の被験者で異常変動が見られたのは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球増加各 2 例、リンパ球数減少及び白血球数増加各 1 例であった。これらはいずれも有害事象と判断された。また、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が、異常とされたものの、異常変動とは認められなかったが、有害事象と判断された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との関連は否定され、無処置にて回復した。また、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例が副作用と判断されたが、重症度は軽度であり、無処置にて回復した。

(2) 長期投与試験

長期投与試験で、2 例の被験者で血中クレアチンホスホキナーゼについて、1 例の被験者で白血球、血小板、好中球、リンパ球、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、BUN、Na、Cl について異常変動が認められた。有害事象と判断された臨床検査異常は 3 例 8 件発現し、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査値上昇（各 2 件）、CRP 増加、血中カリウム増加、血圧低下、アミラーゼ増加（各 1 件）であった。有害事象と判断された臨床検査値異常のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件は重篤な有害事象として報告され、なおかつ MELAS の発作による影響の可能性が高かったために治験薬との因果関係が関連なしとはいえないものと判断された。しかしながら、本事象は軽度であり薬剤治療によって回復した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験で個々の被験者で異常変動と認められたのは、心拍数増加が 1 例及び発熱が 2 例であった。このうち心拍数増加 1 例及び発熱 1 例が有害事象と判断された。心拍数増加 1 例及び発熱 1 例は同一被験者に発現し、治験薬との関連は否定された。

全体として著明な変化は認められなかった。

(2) 長期投与試験

長期投与試験で治験期間を通じて 1 例の被験者で脈拍数の異常変動が認められたが、他に異常変動は認められなかった。また、1 例の被験者で発現した血圧低下が有害事象と判断されたが、これは感染による偶発的事象として治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

長期投与試験は第Ⅲ相試験に参加した被験者の継続投与であるため、症例数は第Ⅲ相試験の 10 例と少数であることより内因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

長期投与試験は第Ⅲ相試験に参加した被験者の継続投与であるため、症例数は第Ⅲ相試験の 10 例と少数であることより外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請にあたり、新たな知見はない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、妊婦又は授乳中の女性を対象から除外したため、これらの患者に対する本剤の安全性は検討していない。

2.7.4.5.5 過量投与

第Ⅲ相試験では 1 例において、投与開始 4 週以内に規定量である 4 g/回を上回る 5 g/回が 1 件、6 g/回が 14 件過量投与されたが、投与 25 週後に下痢が 1 件発現したのみであり、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった（表 2.7.4-18 参照）。

長期投与試験では、治験実施計画書に従って治験薬が服用されていることを確認しており、過量投与された症例はなかった。

表 2.7.4-18　第Ⅲ相試験において過量投与された KN-04-01 に発現した有害事象

被験者識別番号, アルギニン非併用・併用/ 医師記載の有害事象名 （SOC[1] / PT[1]）	発現日・ 転帰日	発現 期間 (日)[2]	重篤度	重篤の 内訳	重症度	処置	転帰	治験薬に対 する処置	治験薬との 因果関係	コメント
KN-04-01, アルギニン非併用, 下痢の悪化 （胃腸障害 / 下痢）	2014/05/09 ・ 2014/11/13	189	非重篤	－	軽度	薬剤 治療	回復	継続	関連なしと はいえない	

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
（引用元：5.3.5.2-01 付録 16.2.7 改変）

2.7.4.5.6　薬物乱用

第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、薬物乱用及び依存を示唆する所見は見られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

第Ⅲ相試験では、中止した症例がいないため離脱症状及び反跳現象について評価できていない。

長期投与試験では 1 例（被験者識別番号：KN-05-01）が、転居等により決められた来院日に通院出来なくなったため中止したが、中止後に発現した事象等についての記録はない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

第Ⅲ相試験では、自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害を示唆する所見として、痙攣が 1 例、精神障害の有害事象は、幻聴及び不眠症が各 1 例に認められた。痙攣に関しては、「脱水に伴うものであり、補液のみで改善している。」、幻聴に関しては「画像上は再発を疑う所見はみとめず。原疾患によるものと考えられる。」との治験責任（分担）医師のコメントがあり、治験薬との因果関係は否定されている。不眠症に関しては、治験薬との因果関係は「関連なしとはいえない」と判定されているが、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった。

長期投与試験では、傾眠が 1 例、浮動性めまいが 1 例、精神障害の有害事象は、不眠症及び幻聴が各 2 例、自殺企図及び強迫性障害が各 1 例であった。傾眠は、「エビリファイによる作用。」、浮動性めまいは、「腰椎穿刺と関連したものと考えられる。」、不眠症は、「原疾患の精神症状によるもの。」、「原疾患によると考える。」、幻聴は、「原疾患に伴う症状を疑う。」、「社会環境による影響。」、自殺企図は、「職場のストレスが原因であった」、強迫性障害は、「思春期でもあり、年齢的にもあり得る経過と考えたため。」との治験責任（分担）医師のコメントがあり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。自殺企図は、重篤な有害事象であるが、治験薬との因果関係を否定されており、また、中止に至った有害事象の発現はなかった。

以上より、本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の潜在的可能性は低いと推察された。

2.7.4.5.9　QT/QTc に関する評価

QT/QTc に関する評価は、ICH E14「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（2009 年 10 月 23 日）を参考に、第Ⅲ相試験及び長期投与試験における QT/QTc 間隔に関係する有害事象（TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作）の発現について検討した。その結果、第Ⅲ相試験における催不整脈作用を示唆する有害事象は、てんかん発作に関連する可能性のある痙攣が 10 例中 1 例に認められたが、「暑さによる脱水に伴うものである。」との治験責任（分担）医師のコメントがあることから、治験薬との因果関係は否定されている。長期投与試験では、10 例中 1 例に心停止が発現し、重篤な有害事象と判断されたが、「広範囲に渡る MELAS 病変により引き起こしたと考えられるため。」との治験責任（分担）医師のコメントがあることから、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、本剤による催不整脈作用の潜在的可能性は低いと推察された。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　再評価終了時における副作用

本剤の再評価終了時における副作用の概要を表 2.7.4-19 に示す。

総投与例数 1,064 例中 34 例（3.2%）41 件の副作用が認められた。その主なものは、悪心が 6 件、腹部不快感、下痢及び胃腸障害が各 5 件、発疹が 5 件であった。

表 2.7.4-19　再評価終了時の副作用の概要

	再評価終了時の報告	
投与例数	1,064例	（%）
1日投与量	1.5～12g	
副作用発現症例数（%）	34	3.2
副作用発現件数	41	
SOC/PT（MedDRA/J Ver.20.1）		
胃腸障害	24	2.3
腹部不快感	5	0.5
便秘	3	0.3
下痢	5	0.5
胃腸障害	5	0.5
悪心	6	0.6
消化性潰瘍	1	0.1
軟便	3	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.3
無力症	3	0.3
代謝および栄養障害	3	0.3
食欲減退	3	0.3
神経系障害	1	0.1
傾眠	1	0.1
精神障害	1	0.1
多幸気分	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	5	0.5
発疹	5	0.5

2.7.4.6.2　国内の製造販売後の安全性情報における重篤でない副作用

国内の製造販売後の安全性情報（1997 年 4 月 1 日～2018 年 6 月 22 日）では、重篤でない副作用が 25 例 25 件に発現した。その内訳は、下痢 6 件、傾眠 3 件、悪心、湿疹各 2 件、動悸、上腹部痛、胃炎、食道痛、無力症、肝機能異常、過敏症、食欲減退、運動失調、着色尿、ざ瘡、発疹、各 1 件であった。

2.7.4.6.3　国内の製造販売後の安全性情報における重篤な副作用

国内の製造販売後の安全性情報（1997 年 4 月 1 日～2018 年 6 月 22 日）では、重篤な副作用が 2 例 2 件に発現した。その内訳は、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」及び「肝障害」各 1 例 1 件ずつであった。

2.7.4.6.4　海外における自発報告での副作用

本剤は海外では発売されていないため、自発報告による副作用報告はない。

2.7.4.7　付録

・付録-1：第Ⅲ相試験における有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）
・付録-2：第Ⅲ相試験における副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）
・付録-3：長期投与試験における有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）
・付録-4：長期投与試験における副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）

表 2.7.4-付録-1　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験）

SOC[1)] PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
有害事象	－	10 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
白血球増加症		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
耳および迷路障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
耳痛		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
眼障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃腸障害		7 (70.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
	軽度	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢		4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
	軽度	4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
嘔吐		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腹痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
上腹部痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
便秘		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
裂孔ヘルニア		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
口内炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
歯痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.4-付録-1　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験）（続き）

		合計	アルギニン非併用	アルギニン併用
SOC[1)]		N=10	N=1	N=9
PT[1)]	重症度[2)]	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
発熱		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
疲労		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症		7 (70.0)	0 (0.0)	7 (77.8)
	軽度	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
	中等度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
鼻咽頭炎		5 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	中等度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
インフルエンザ		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ウイルス性胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
歯肉炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
帯状疱疹		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
鼻炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
白癬感染		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
挫傷		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
靭帯捻挫		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腰椎穿刺後症候群		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
剥離骨折		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.4-付録-1　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験）（続き）

		合計	アルギニン非併用	アルギニン併用
SOC[1)]		N=10	N=1	N=9
PT[1)]	重症度[2)]	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査		6 (60.0)	0 (0.0)	6 (66.7)
	軽度	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
	中等度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
C-反応性蛋白増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
好中球数増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中カリウム増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中トリグリセリド増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
心拍数増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
リンパ球数減少		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
白血球数増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
代謝および栄養障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
脱水		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
食欲減退		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
関節痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.4-付録-1　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験）（続き）

		合計	アルギニン非併用	アルギニン併用
SOC[1)]		N=10	N=1	N=9
PT[1)]	重症度[2)]	n (%)	n (%)	n (%)
関節炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
四肢痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
神経系障害		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
痙攣		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頭痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ヘルペス後神経痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
精神障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
幻聴		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
不眠症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腎および尿路障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頻尿		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
誤嚥性肺炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
上気道の炎症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
ケロイド瘢痕		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
発疹		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
手皮膚炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.4-付録-2　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（第Ⅲ相試験）

		合計	アルギニン非併用	アルギニン併用
SOC[1)]		N=10	N=1	N=9
PT[1)]	重症度[2)]	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	－	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
胃腸障害		3 (30.0)	1 (100.0)	2 (22.2)
	軽度	3 (30.0)	1 (100.0)	2 (22.2)
便秘		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢		1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
裂孔ヘルニア		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
口内炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
臨床検査		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
代謝および栄養障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
食欲減退		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
精神障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
不眠症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腎および尿路障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頻尿		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた

2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の副作用が観察された場合には、重症度が最も重い副作用をカウントした

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.3）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）

SOC[1)] / PT[1)] / 重症度[2)]	合計 N = 9 例数 n (%)	合計 N = 9 件数 n	アルギニン非併用 N = 1 例数 n (%)	アルギニン非併用 N = 1 件数 n	アルギニン併用 N = 8 例数 n (%)	アルギニン併用 N = 8 件数 n
有害事象	8 (88.9)	102	0 (0.0)	0	8 (100.0)	102
血液およびリンパ系障害	3 (33.3)	4	0 (0.0)	0	3 (37.5)	4
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1
高度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
貧血	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
播種性血管内凝固	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
高度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
心臓障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
心停止	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
耳および迷路障害	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
真珠腫	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
耳痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした

（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

SOC[1)] / PT[1)] / 重症度[2)]	合計 N = 9 例数 n (%)	合計 N = 9 件数 n	アルギニン非併用 N = 1 例数 n (%)	アルギニン非併用 N = 1 件数 n	アルギニン併用 N = 8 例数 n (%)	アルギニン併用 N = 8 件数 n
眼障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
アレルギー性結膜炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
胃腸障害	6 (66.7)	15	0 (0.0)	0	6 (75.0)	15
軽度	5 (55.6)	14	0 (0.0)	0	5 (62.5)	14
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口内炎	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
嘔吐	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
軽度	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
齲歯	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
下痢	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
歯肉腫脹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
偽性腸閉塞	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口唇潰瘍	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
歯周病	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口腔咽頭不快感	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軟便	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
（続き）						
発熱	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
感染症および寄生虫症	7 (77.8)	29	0 (0.0)	0	7 (87.5)	29
軽度	5 (55.6)	25	0 (0.0)	0	5 (62.5)	25
中等度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
上咽頭炎	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
軽度	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
蜂巣炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
膀胱炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
胃腸炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
外耳炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
咽頭炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
肺炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
偽膜性大腸炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
副鼻腔炎	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
上気道感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
尿路感染	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
（続き）						
ウイルス性上気道感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
医療機器関連感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3)	5	0 (0.0)	0	3 (37.5)	5
軽度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮下血腫	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
擦過傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
挫傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
腰椎穿刺後症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
外傷後疼痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
臨床検査	3 (33.3)	8	0 (0.0)	0	3 (37.5)	8
軽度	2 (22.2)	7	0 (0.0)	0	2 (25.0)	7
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
アミラーゼ増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中カリウム増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血圧低下	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
C-反応性蛋白増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

SOC[1)] / PT[1)] / 重症度[2)]	合計 N = 9 例数 n (%)	合計 N = 9 件数 n	アルギニン非併用 N = 1 例数 n (%)	アルギニン非併用 N = 1 件数 n	アルギニン併用 N = 8 例数 n (%)	アルギニン併用 N = 8 件数 n
（続き）						
肝機能検査値上昇	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
代謝および栄養障害	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
葉酸欠乏	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高ナトリウム血症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
乳酸アシドーシス	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
ビタミン B12 欠乏	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
関節痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋肉痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
四肢痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
神経系障害	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
軽度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
浮動性めまい	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
感覚鈍麻	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
傾眠	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした

（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

SOC[1)] / PT[1)] / 重症度[2)]	合計 N = 9 例数 n (%)	合計 N = 9 件数 n	アルギニン非併用 N = 1 例数 n (%)	アルギニン非併用 N = 1 件数 n	アルギニン併用 N = 8 例数 n (%)	アルギニン併用 N = 8 件数 n
精神障害	5 (55.6)	6	0 (0.0)	0	5 (62.5)	6
軽度	4 (44.4)	5	0 (0.0)	0	4 (50.0)	5
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
幻聴	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
不眠症	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
強迫性障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
自殺企図	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
腎および尿路障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
排尿困難	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
生殖系および乳房障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
良性前立腺肥大症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
中等度	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
急性呼吸窮迫症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
誤嚥性肺炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	12	0 (0.0)	0	5 (62.5)	12
軽度	4 (44.4)	11	0 (0.0)	0	4 (50.0)	11
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-3　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
（続き）						
発疹	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
水疱性皮膚炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
接触皮膚炎	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
紅斑	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
汗疹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
掌蹠角皮症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
丘疹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
そう痒症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮膚潰瘍	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
挫傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血管障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
上腸間膜動脈症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.4-付録-4　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（長期投与試験）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
副作用	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
胃腸障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口内炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
臨床検査	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
四肢痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の副作用が観察された場合には、重症度が最も重い副作用をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.3）

タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.7.5 参考文献

大正製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 【2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法】にて引用した文献 3
2.7.5.2 【2.7.2 臨床薬理試験】にて引用した文献 3
2.7.5.3 【2.7.3 臨床的有効性】にて引用した文献 3
2.7.5.4 【2.7.4 臨床的安全性】にて引用した文献 4
2.7.5.5 【2.7.6 個々の試験のまとめ】にて引用した文献 4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 【2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法】にて引用した文献

該当なし

2.7.5.2 【2.7.2 臨床薬理試験】にて引用した文献

該当なし

2.7.5.3 【2.7.3 臨床的有効性】にて引用した文献

1. 砂田芳秀. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発（H24-難治等（難）-一般-068）平成 24～26 年度総合研究報告書. Ⅰ.総合研究報告:1-10.
2. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1820(5):619-24.
3. 鎌田武信, 小泉岳夫, 児島淳之介, 他. 急性肝炎に対する Taurine の二重盲検比較試験法による臨床評価. 含硫アミノ酸. 1980;3:223-235.
4. Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T. Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis? Am J Gastroenterol. 1993 Sep;88(9):1466-7.
5. 野元正弘, 出水干二, 富永秀文. 遅発性ジスキネジアおよび本態性振戦に対する Taurine の効果. 含硫アミノ酸. 1983.11;6(1):47-51.
6. 大日方薫, 丸山剛志, 田和俊也, 他. 過栄養性脂肪肝に対するタウリン投与；補助療法としての有用性について. 第 22 回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1995.22:87.
7. 石川明道, 入戸野博, 林泉彦, 他. 術後胆道閉鎖症における UDCA およびタウリンの長期投与について. 第 19 回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1992.19:39.
8. 大日方薫, 丸山剛志, 田和俊也, 他. 脂肪肝におけるタウリンの有用性について. 埼玉県医学会雑誌. 1994.28(4):419-22.
9. 松隈義則, 藤沢卓爾, 木村昭彦, 他. 薬剤性 PILBD（paucity of interlobular bile duct）が疑われた 1 例. Minophagen Medical Review 1995.40(1):28-30.
10. 入戸野博, 中津典子, 渡辺豊彦, 他. タウリンと肝疾患. 小児科. 1985.26(1):79-87.
11. 林泉彦, 渡辺豊彦, 時田章史, 他. 小児の単純性肥満に伴う脂肪肝における Taurine の効果. 含硫アミノ酸. 1986.9(2):267-73.
12. DiMauro S, Hirano M. MELAS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2001 Feb 27 [updated 2013 Nov 21].
13. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. Neurology;2011:1965-71.

2.7.5.4 【2.7.4 臨床的安全性】にて引用した文献

該当なし

2.7.5.5 【2.7.6 個々の試験のまとめ】にて引用した文献

該当なし

タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.7.6 個々の試験のまとめ

大正製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　第Ⅲ相試験 6
2.7.6.1.1　試験方法の概要 6
2.7.6.1.2　結果の要約 13
2.7.6.1.3　結論 38
2.7.6.2　長期投与試験 39
2.7.6.2.1　試験方法の概要 39
2.7.6.2.2　結果の要約 44
2.7.6.2.3　結論 85

表

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験） 6
表 2.7.6-2　観察・検査・評価スケジュール 12
表 2.7.6-3　解析対象集団の内訳 13
表 2.7.6-4　治験実施計画書からの逸脱一覧 14
表 2.7.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団） 15
表 2.7.6-6　100%レスポンダー率（FAS） 17
表 2.7.6-7　臨床症状の改善の有無（合計スコア）JMDRS（FAS） 17
表 2.7.6-8　50%レスポンダー率（FAS） 18
表 2.7.6-9　MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI での高信号の確認を問わない）の発現回数（FAS） 18
表 2.7.6-10　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS） 20
表 2.7.6-11　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調像（axial）（FAS） 22
表 2.7.6-12　画像検査(頭部 MRI 検査)のシフトテーブル 拡散強調画像(axial)以外(FAS) 23
表 2.7.6-13　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 発作の定義：MRI による確認を考慮しない（FAS） 25
表 2.7.6-14　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 発作の定義：MRI による確認を考慮する（FAS） 26
表 2.7.6-15　頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数（FAS） 27
表 2.7.6-16　MMSE スコアの合計（FAS） 27
表 2.7.6-17　有害事象の要約（安全性解析対象集団） 28
表 2.7.6-18　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.6-19　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.6-20　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.6-21　試験方法の概要（長期投与試験） 39

表 2.7.6-22 観察・検査・評価スケジュール 43
表 2.7.6-23 解析対象集団の内訳 44
表 2.7.6-24 治験実施計画書からの逸脱一覧 45
表 2.7.6-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団） 46
表 2.7.6-26 長期投与試験における治験薬の投与状況（FAS） 48
表 2.7.6-27 長期投与試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧 48
表 2.7.6-28 有効性評価項目 (1) 脳卒中様発作回数(FAS) 49
表 2.7.6-29 臨床症状の改善の有無（合計スコア）JMDRS（FAS） 50
表 2.7.6-30 MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI での高信号の確認を問わない）の発現回数（FAS） 51
表 2.7.6-31 特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS） 52
表 2.7.6-32 画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調像（axial）（FAS） 54
表 2.7.6-33 画像検査(頭部 MRI 検査)のシフトテーブル 拡散強調画像(axial)以外(FAS) 55
表 2.7.6-34 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 発作の定義：MRI による確認を考慮しない（FAS） 57
表 2.7.6-35 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 発作の定義：MRI による確認を考慮する（FAS） 58
表 2.7.6-36 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の 高信号の確認回数（FAS） 59
表 2.7.6-37 MMSE スコアの合計（FAS） 59
表 2.7.6-38 有害事象の要約（安全性解析対象集団） 60
表 2.7.6-39 有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.6-40 副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団） 68
表 2.7.6-41 重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団） 80

図

図 2.7.6-1 被験者の内訳 13
図 2.7.6-2 被験者の内訳 44

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADC	apparent diffusion coefficient	拡散係数画像
ADL	activity of daily living:	日常生活動作
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ARDS	acute respiratory distress syndrome:	急性呼吸窮迫症候群
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
Cre	creatinine	クレアチニン
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク質
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DNA	deoxyribo nucleic acid	デオキシリボ核酸
D-Bil	direct bilirubin	直接ビリルビン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	フレアー法
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCU	high care unit	高度治療室
JMDRS	japanese mitochondrial disease rating scale	ミトコンドリア病の重症度スコア
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
MMSE	mini-mental state examination	認知機能検査
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
ND6	NADH dehydrogenase subunit 6	NADH 脱水素酵素サブユニット 6
PO_2	oxygen partial pressure	酸素分圧
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oximetry	経皮的動脈血酸素飽和度
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン
T-Cho	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglycerides	トリグリセリド
TPN	total parenteral nutrition	中心静脈栄養法
tRNA	transfer ribonucleic acid	転移リボ核酸
γ-GTP	γ-glutamyltranspetidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

試験略名一覧

略名	治験課題名【治験実施計画書番号】又は文献名
第Ⅲ相試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験【KN01-MELAS-01】
長期投与試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-03】
長期投与臨床研究	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-02】
MELAS 臨床研究	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　第Ⅲ相試験

資料番号　5.3.5.2-01

2.7.6.1.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）

項目	内容
治験の標題	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験
試験番号	KN01-MELAS-01
治験責任医師	砂田芳秀　他、計 10 名
治験実施施設	川崎医科大学附属病院　他、計 10 施設
公表文献 （引用文献）	該当なし
治験期間	2013 年 10 月 3 日（最初の被験者の組み入れ日）～ 2014 年 12 月 22 日（最後の被験者の最終観察日）
治験の種類	検証的試験
目的	MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性と安全性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検（オープン）試験 【設定根拠】 信頼性の高いランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較治験は、診断からの平均余命が僅か 7.3±5.0 年である MELAS 患者については、プラセボ設定が倫理的に不可能であるため、オープン試験を設定した。
被験者数	(1) 目標被験者数：15 例（アルギニン非併用例 5 例、アルギニン併用例 10 例） 【設定根拠】 目標被験者数は、以下に示す実施可能性と統計的検討に基づき設定した。 1) 本治験の実施準備にあたり、全国の日本小児神経学会・日本神経学会専門医が所属する 911 施設へアンケート調査を実施し、MELAS 患者 291 名が集積され、脳卒中様発作反復患者は 83 名であった。このうち、今回の治験に登録可能と思われる患者数（過去 1 年間で脳卒中様発作 2 回以上）は、アルギニンを併用していない患者 5 例及びアルギニンを併用している患者 21 例であった。ここからさらに治験参加への他の選択基準及び除外基準に照らし、また、同意が得られた患者を登録することになる。予定している治験期間を考慮し、実施可能な被験者数として設定した。 2) MELAS 患者 2 例にタウリンを投与したところ、反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。患者数は少ないものの、この結果から期待 100%レスポンダー率を保守的に見積もって 50%と仮定した。 3) 本治験の対象患者は、同意取得前 78 週間で 2 回以上の脳卒中様発作がある患者であり、アルギニンが適応外使用されている実態はあるものの現行の治療法で脳卒中様発作回数が 0 回になることはほとんどない。したがって、閾値 100%レスポンダー率を 5%と仮定した。 4) 15 例集積した場合、閾値 100%レスポンダー率 5%、期待 100%レスポンダー率 50%の仮説に対して 90%以上の検出力を確保できる（両側有意水準 5%）。さらに、アルギニン非併用 5 例、アルギニン併用 10 例に対しても 80%以上の検出力を確保することができる。 (2) 投薬/解析対象例数：10 例（アルギニン非併用例 1 例、アルギニン併用例 9 例）

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）（続き）

項目	内容
選択基準	(1) 臨床所見、筋病理検査、並びに遺伝子検査により、MELAS の以下診断基準に照らし合わせて、総合的に MELAS と確定診断されている患者 MELAS 診断基準【厚生労働省研究班古賀班．2005 年】 ◆認定基準／確実例 下記の A.脳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） A. 脳卒中様の臨床所見 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 B.ミトコンドリア異常の根拠 1. 血中又は髄液の乳酸値がくり返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損 2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常 3.（MELAS 関連の）既知の遺伝子変異 (2) ミトコンドリアデオキシリボ核酸（DNA）に A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C のいずれかの点変異を有する患者 (3) 同意取得時の年齢、性別、入院・外来は不問 (4) 同意取得前 78 週間にアルギニンを使用していない患者、又は、使用している場合は同意取得前 26 週間以上継続している患者 (5) 同意取得前の脳卒中様発作*回数が次のいずれかを満たす患者 1)アルギニンを使用していない患者は、同意取得前 78 週間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間に 1 回以上の脳卒中様発作のある患者（アルギニン非併用例） 2)アルギニンを使用している患者は、アルギニン使用期間に応じて次のいずれかを満たす患者（アルギニン併用例） a)アルギニン使用期間が 78 週以内の場合、その使用期間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間に 1 回以上の脳卒中様発作のある患者 b)アルギニン使用期間が 78 週を超える場合､同意取得前 78 週間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間に 1 回以上の脳卒中様発作のある患者 *選択基準における脳卒中様発作の定義は、以下の①～⑥の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有するものとし、頭部核磁気共鳴画像法（頭部 MRI）の実施は問わなかった。 ① 片麻痺あるいは単麻痺 ② 皮質性感覚障害（感覚消去） ③ 皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲） ④ 失語 ⑤ 失行 ⑥ 失認 (6) 過去にタウリン経口製剤で治療されたことのない患者 (7) 脳卒中様発作の臨床所見の判定が可能な患者 (8) 本治験の参加に対し、事前に患者本人から文書による同意が得られた者（未成年の場合は、代諾者から文書同意、患者本人から文書によるアセントが得られた者）

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>(1) ペースメーカー植え込み等で頭部 MRI 検査が実施できない患者
(2) 痙攣重積及び重度の昏睡を有する患者
(3) 認知症、寝たきり等の状態にあり、意思の疎通が不可能な患者
(4) 敗血症を合併している患者
(5) 重篤な心機能、肝機能、腎機能障害を有する患者
(6) 長期間（2 週間以上）のステロイドの全身投与が必要な患者
(7) 同意取得前 12 週以内にピルビン酸を使用した患者
(8) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者
(9) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者
(10) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者
(11) 同意取得前 12 週以内に、他の治験に参加した患者
(12) その他、治験責任（分担）医師が対象として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、投与期間</td><td>治験薬コード：KN01
一般名：タウリン
成分含量及び剤型：1.02 g 中タウリン 1 g 含有、散剤
投与方法：1 日用量を 1 日 3 回食後に経口投与
ロット番号：[redacted]
使用期限：2018 年 5 月
投与量：次の体重区分により規定
<table><tr><th>体重*</th><th>1 日用量</th></tr><tr><td>40 kg 以上の場合</td><td>12 g</td></tr><tr><td>25 kg 以上 40 kg 未満の場合</td><td>9 g</td></tr><tr><td>15 kg 以上 25 kg 未満の場合</td><td>6 g</td></tr><tr><td>15 kg 未満の場合</td><td>3 g</td></tr></table>*：前観察期の体重
【設定根拠】
既承認用量である 1 日 3 g（分 3）を超える用量設定を行うことについては、これまでに得られている次の理由などにより、安全性が確認されかつ効果が期待できる最大用量として 1 日 12 g（分 3）を設定した。
（1）急性肝炎患者に対してタウリン 1 日 12 g が使用されており、その安全性及び効果が確認されていること。
（2）タウリンの適応外使用で報告された次の 2 報で重篤な有害事象や副作用は報告されていないこと。
1）非アルコール性肝硬変でこむら返りを起こしている患者 12 例に、タウリン 6g を 1 日 3 回 6 ヶ月間経口投与した報告があること。
2）罹病期間が 15 年以上の本態性振戦患者 5 例に、タウリン 6 g/日を毎食後に分 3 で 14 日間経口投与した報告があること。
（3）MELAS に対するタウリン療法の MELAS 臨床研究から、1 日 12 g（分 3）の用法・用量で安全性及び有効性が確認されていること。
（4）小児に対する投与情報について、他疾患への投与となるが、乳児～16 歳に対して 1 日 0.5 g～6 g にて投与された事例が 33 例報告されており、副作用情報の記載のある 28 例について副作用は認められていないこと。
投与期間：52 週間
【設定根拠】
MELAS に対するタウリン療法の MELAS 臨床研究及び現在継続投与中の患者の状況から、投与期間 52 週間であれば、十分に有効性を評価可能なため設定した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）（続き）

項目	内容
観察、検査、評価項目	観察、検査、評価スケジュールを表 2.7.6-2 に示す。 (1) 有効性 1) 主要評価項目：100%レスポンダー率 評価期間（治験薬投与開始 9 週以降投与終了まで）における脳卒中様発作回数が 0 回だった被験者（100%レスポンダー）の割合 【設定根拠】 アルギニンが適応外使用されている実態はあるものの現行の治療法で対象患者の脳卒中様発作回数が 0 回になることは殆どない。したがって、治験薬投与後に脳卒中様発作回数が 0 回になることが、治験薬の有効性を示す客観的指標になるため、100%レスポンダー率を採用した。 ［脳卒中様発作の判定方法］ 脳卒中様発作は、次の「MELAS ストローク判定基準」により判定した。 下記 a) 及び b) を満たすこと。 a) 以下の①～⑥の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有すること。 ① 片麻痺あるいは単麻痺 ② 皮質性感覚障害（感覚消去） ③ 皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲） ④ 失語 ⑤ 失行 ⑥ 失認 b) 頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認されること。 ［脳卒中様発作の評価期間］ a) アルギニン非併用例 治験開始前：同意取得前 78 週間 治験開始後：治験薬投与開始 9 週以降投与終了まで b) アルギニン併用例 治験開始前：同意取得前アルギニン投与期間（26 週以上 78 週以内） 治験開始後：治験薬投与開始 9 週以降投与終了まで 2) 副次評価項目： a) 臨床症状の改善の有無：ミトコンドリア病の重症度スコア（JMDRS） b) 50%レスポンダー率 治験薬投与後の評価期間における 4 週間あたりの脳卒中様発作回数が治験薬投与前に対して 50%以上減少した被験者の割合 c) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数 d) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値） e) 画像検査（頭部 MRI 検査） f) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 g) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数 3) その他の評価項目 a) MMSE スコア b) 白血球のミトコンドリア遺伝子変異率、$tRNA^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量 (2) 安全性 有害事象及び副作用、臨床検査、理学検査

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>
すべての統計解析及び要約は、統計解析計画書に従って実施した。主要評価項目、副次評価項目並びに安全性評価項目について、下記の方針で解析を実施した。
また、特に明記がない限り、集計・解析は、解析対象集団全体、アルギニン併用あり、アルギニン併用なしの計 3 種類行った。
(1) 有効性
FAS を主たる解析対象集団とし、結果の頑健性を確認するために、PPS による解析も行った。
1) 主要評価項目：100%レスポンダー率
a) 100%レスポンダーの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。
b) 100%レスポンダーを応答変数として、ロジスティック回帰分析を行った。
c) 以下の被験者を対象として 100%レスポンダーの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。
<table>
<tr><th>対象とする被験者</th></tr>
<tr><td>同意取得前 78 週間に 2 回以上の脳卒中様発作（MELAS ストローク判定基準を満たすもの）が認められた被験者</td></tr>
<tr><td>同意取得前 78 週間に 2 回以上の局所神経徴候（頭部 MRI 画像での高信号の確認を問わない）が認められ、かつ 1 回以上の局所神経徴候（頭部 MRI 画像での高信号の確認）が認められた被験者</td></tr>
<tr><td>同意取得前 78 週間に 2 回以上の局所神経徴候（頭部 MRI 画像での高信号の確認を問わない）が認められた被験者</td></tr>
<tr><td>同意取得前 52 週間に 2 回以上の脳卒中様発作（MELAS ストローク判定基準を満たすもの）が認められた被験者</td></tr>
<tr><td>同意取得前 52 週間に 2 回以上の局所神経徴候（頭部 MRI 画像での高信号の確認を問わない）が認められた被験者</td></tr>
</table>
2) 副次評価項目
a) 臨床症状の改善の有無
各時期の JMDRS の各セクション別スコアについて頻度集計を行い、各セクション別のスコアの合計と、全体のスコアの合計について要約統計量を算出した。
b) 50%レスポンダー率
① 50%レスポンダーの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。
② 50%レスポンダーを応答変数として、ロジスティック回帰分析を行った。
c) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数
① 投与前後の発現について集計を行った。
② 発作回数をのべ観察期間で割った一ヵ月あたりの回数を発現率とした。
③ データとして収集された発現回数をカテゴリとして頻度集計を行った。また、発現率について要約統計量を求めた。
d) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値）
各時期の特殊検査について集計を行い、要約統計量を算出した。また、変化率の要約統計量を求めた。
e) 画像検査（頭部 MRI 検査）
-1 週と 52 週後（中止時）の画像検査結果について、シフトテーブルを作成した。
f) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
投与前後のデータとして収集されたのべ投与回数をカテゴリとして頻度集計を行った。また、発作 1 回に対する投与回数について、頻度集計及び総発作回数に対する割合を求めた。発作の定義を MRI による高信号確認を考慮しないとした場合と、考慮するとした場合について行った。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6-1　試験方法の概要（第Ⅲ相試験）（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	g) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数 データとして収集された高信号の確認回数をカテゴリとして頻度集計を行った。 3) その他の評価項目：MMSE スコア 各時期の MMSE スコアについて頻度集計を行い、合計について要約統計量を算出した。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。 1) 有害事象及び副作用 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.17.1 の器官別大分類及び基本語の分類を用いて解析を行い、発現例数、発現割合及び発現件数の頻度集計を行った。 2) 臨床検査 各時期の血液学的検査及び生化学検査について、要約統計量を算出した。 3) 理学検査 各時期の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重及び体温について、解析対象集団全体の要約統計量を求めた。 (3) 有意水準及び信頼水準 有意水準は両側 5%とする。信頼区間を算出する際の信頼水準は 95%とする。

表 2.7.6-2　観察・検査・評価スケジュール

		同意	前観察期間		観察期						中止時
			-1 週		0 週		4 週	12 週	24 週	36 週	52 週	
Day			-7～0		0		28	84	168	252	364	
許容範囲（日）							±7	±7	±14	±14	±14	
同意取得		●										
患者背景調査 [1)]			●									
頭部 MRI			●[2)]			●[3)]					●	●
登録				●								
脳卒中様発作回数の観察						●[4)]						●[4)]
MELAS の重症度 [5)]（12 誘導心電図、心エコー）					●						●	●
理学検査 [6)]					●		●	●	●	●	●	●
院内血液検査 [7)]	血液学的検査				●		●	●	●	●	●	●
	生化学的検査				●		●	●	●	●	●	●
特殊検査 [8)]	血液検査				◎		◎				◎	◎
	髄液検査 [9)]				◎						◎	◎
	血中白血球検査 [9)]				◎						◎	◎
MMSE スコア					●						●	●
治験薬処方						●	●	●	●	●		
治験薬服薬状況確認						●	●	●	●	●	●	●
有害事象確認						●	●	●	●	●	●	●
併用薬剤・療法調査 [10)]		●	●		●		●	●	●	●	●	●

●：院内実施/測定項目、◎：集中測定項目

1) 次の項目について調査した。
   ① 患者の性別、生年月日、年齢
   ② 過去 78 週間（アルギニン併用例はアルギニン併用期間）の脳卒中様発作回数
   ③ ミトコンドリア DNA 点変異（A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C）
   ④ 血圧、脈拍数、身長、体重
   ⑤ 合併症、喫煙歴
   ⑥ 同意取得時前過去 78 週間の既往歴
2) 治験薬投与開始前 4 週間以内のものであれば使用可
3) 脳卒中様発作が発現した場合は頭部 MRI を実施した。
4) 脳卒中様発作の発現の有無を確認した。脳卒中様発作の判定は、「MELAS ストローク判定基準」に従った。
5) MELAS の重症度は、JMDRS に則り判定した。
6) 体重、体温、安静時座位での血圧及び脈拍数を測定した。
7) 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血液像
   生化学検査：総蛋白、アルブミン、グルコース、HbA1c 値、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、CK、T-Bil、D-Bil、BUN、Cre、尿酸、TG、T-Cho、Na、K、Cl
8) 血液検査：血中乳酸（除蛋白）、血中ピルビン酸（除蛋白）、血中アミノ酸分析（39 種）；エスアールエルにて測定した。
   髄液検査：髄液乳酸（除蛋白）、髄液ピルビン酸（除蛋白）、髄液アミノ酸分析（39 種）；エスアールエルにて測定した。
   血中白血球検査：ミトコンドリア遺伝子変異率、$tRNA^{Leu\,(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量；川崎医科大学・日本医科大学老人病研究所にて測定した。
9) 任意測定項目
10) 同意取得前 4 週間から観察期終了又は中止時までに使用した薬剤及び療法の内容・併用期間・併用理由を調査した。

（引用元：5.3.5.2-01 表 9.1）

2.7.6.1.2　結果の要約

(1)　症例構成

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-1 に示す。

同意を取得した 10 例（アルギニン非併用例：1 例、アルギニン併用例：9 例）全例が登録され、中止することなく全例が治験を完了した。



（引用元：5.3.5.2-01 図 10.1 及び表 14.1-2 改変）

図 2.7.6-1　被験者の内訳

2)　解析対象例数

本治験では、有効性の主要な解析対象集団は FAS としたが、FAS を対象とする解析の結果の頑健性を示すため、PPS による解析も実施した。解析対象集団の内訳を表 2.7.6-3 に示す。

登録された 10 例のうち、FAS 及び PPS 並びに安全性から除外された被験者はいなかったため、FAS 及び PPS 並びに安全性の解析対象集団は同一となった。

表 2.7.6-3　解析対象集団の内訳

	合計	アルギニン 非併用例	アルギニン 併用例
登録被験者数	10	1	9
FAS 解析　採用被験者数	10	1	9
FAS 解析　不採用被験者数	0	0	0
PPS 解析　採用被験者数	10	1	9
PPS 解析　不採用被験者数	0	0	0
安全性解析　採用被験者数	10	1	9
安全性解析　不採用被験者数	0	0	0

（引用元：5.3.5.2-01 図 10.1 改変）

3）　逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱一覧を表 2.7.6-4 に示す。任意検査の ND6 蛋白質量の測定に関して、治験実施計画書では血中白血球を用いて測定する計画としていたが、全例で血漿も用いて測定した。当初の計画とは異なる検体でも測定したことについて、被験者に事前の説明はなされていなかった。うち 1 例は ND6 蛋白質量の測定の同意を得ていない被験者であり、この被験者を含め、被験者に対して経緯を説明、謝罪し、全例の血漿での測定記録を破棄した。

このほかの治験実施計画書からの逸脱は 5 例あり、その内訳は、0 週に規定された検査が行われなかった被験者が 2 例、脳卒中様発作から 2 週間以内の頭部 MRI 検査が未実施及び MRI 撮影条件確定書からの逸脱が 1 例、治験薬の服薬不遵守が 1 例、治験薬の保管温度の逸脱が 1 例であった。

表 2.7.6-4　治験実施計画書からの逸脱一覧

被験者番号	逸脱理由
ND6 蛋白質量を測定した全例	任意検査の ND6 蛋白質量の測定に関して、治験実施計画書に記載がない血漿を用いて測定（事前説明未実施） うち 1 例は任意検査の ND6 蛋白質量の測定に関して、同意未取得
KN-03-01	脳卒中様発作から 2 週間以内の頭部 MRI 検査が未実施 MRI 撮影条件確定書からの逸脱
KN-04-01	治験薬の服薬不遵守
KN-05-01	0 週に規定された検査が行われなかった
KN-08-01	治験薬の保管温度の逸脱
KN-10-01	0 週に規定された検査が行われなかった

（引用元：5.3.5.2-01 表 10.1 改変）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-5 に示す。PPS 及び安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性は FAS と同一であった。

性別は男性が 7 例、女性が 3 例であり、平均年齢は 29.1（標準偏差±11.49）歳であった。同意取得前 78 週間の脳卒中様発作の発現回数は 2～4 回であり、アルギニン静注製剤の使用歴が 8 例に認められた。また、ミトコンドリアの DNA 点変異は A3243G が 9 例及び T3271C が 1 例認められた。

表 2.7.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団）

	合計 N=10	アルギニン 非併用 N=1	アルギニン 併用 N=9
性別 n (%)			
男	7 (70.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
女	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
同意取得時の年齢 (歳)			
被験者数	10	1	9
平均値	29.1	31.0	28.9
標準偏差	11.49	－	12.17
中央値 (最小値, 最大値)	30.0 (14, 46)	－ (－, －)	30.0 (14, 46)
同意取得時の年齢 n (%)			
10-<20 歳	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
20-<30 歳	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
30-<40 歳	4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
40-<50 歳	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
同意取得前 78 週間 [1]の脳卒中様発作 [2]の発現回数 n (%)			
0 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
3 回	2 (20.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
4 回	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
同意取得前 78 週間 [1]のアルギニン静注製剤の使用状況 n (%)			
なし	2 (20.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
あり	8 (80.0)	0 (0.0)	8 (88.9)
ミトコンドリア DNA 点変異：A3243G n (%)			
なし	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
あり	9 (90.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
ミトコンドリア DNA 点変異：T3271C n (%)			
なし	9 (90.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
あり	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異：G3244A n (%)			
なし	10(100.0)	1(100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異：T3258C n (%)			
なし	10(100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異：T3291C n (%)			
なし	10(100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧 (mmHg)			
被験者数	10	1	9
平均値	119.7	124.0	119.2
標準偏差	13.77	－	14.52
中央値	119.5	－	115.0
(最小値, 最大値)	(100, 147)	(－、－)	(100, 147)
拡張期血圧 (mmHg)			
被験者数	10	1	9
平均値	73.5	65.0	74.4
標準偏差	12.94	－	13.35
中央値 (最小値, 最大値)	72.5 (52, 93)	(－, －)	74.0 (52, 93)

－：算出せず

1) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間

2) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間であるため、この「脳卒中様発作」には、MRI による高信号確認を必須としない

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.1-3）

表 2.7.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団）（続き）

	合計 N=10	アルギニン 非併用 N=1	アルギニン 併用 N=9
脈拍数 (回/分)			
被験者数	10	1	9
平均値	86.3	111.0	83.6
標準偏差	15.68	－	13.86
中央値 (最小値, 最大値)	86.5 (64, 111)	(－, －)	83.0 (64, 106)
身長 (cm)			
被験者数	10	1	9
平均値	155.43	172.00	153.59
標準偏差	10.208	－	8.894
中央値	154.80	－	153.40
(最小値, 最大値)	(140.3, 172.0)	(－, －)	(140.3, 169.9)
体重 (kg)			
被験者数	10	1	9
平均値	41.94	41.40	42.00
標準偏差	8.346	－	8.850
中央値	41.60	－	41.80
(最小値, 最大値)	(32.0, 59.4)	(－, －)	(32.0, 59.4)
体重 n (%)			
<15 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-<25 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-<40 kg	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
40- kg	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
合併症 n (%)			
なし	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
あり	8 (80.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
喫煙歴 n (%)			
喫煙歴なし	8 (80.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
現在も吸っている	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
以前吸っていた	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
同意取得前 78 週間 [1)]の既往歴 n (%)			
なし	8 (80.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
あり	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

－：算出せず

1) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間

2) 治験開始前における脳卒中様発作の評価期間であるため、この「脳卒中様発作」には、MRI による高信号確認を必須としない

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.1-3）

(3)　治療の遵守状況

本治験に登録された 10 例の治験薬の投与状況は、52 週間の治験薬投与期間に対し、平均の服薬日数は 363.1（標準偏差±6.69）日、服薬率は 99.42（標準偏差±0.877）％であった〔5.3.5.2-01 付録 16.2.5〕。

KN-04-01 において、投与開始 4 週以内に規定量である 4 g/回を上回る 5 g/回が 1 件、6 g/回が 14 件過量投与されたことを除き、治験実施計画書に従って治験薬が服用されていることをモニタリングにより確認した。なお、過量投与の KN-04-01 については、症例検討会にて、有効性及び安全性に影響を与えないと判断され、FAS、PPS ともに解析対象集団に含めた。

(4)　有効性の結果

本治験では FAS と PPS が同一の解析対象集団となり結果が一致したため、PPS については記載しなかった。

1)　主要評価項目：100%レスポンダー率

FAS での 100%レスポンダー率を表 2.7.6-6 に示す。

FAS での 100%レスポンダー率は全例で 60.0%（6/10 例、95%信頼区間 : 26.2～87.8%）であり、アルギニン非併用例で 100.0%（1/1 例、95%信頼区間 : 2.5～100.0%）、アルギニン併用例で 55.6%（5/9 例、95%信頼区間：21.2～86.3%）であった。

表 2.7.6-6　100%レスポンダー率（FAS）

	合計 N = 10	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 9
n (%)	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
Clopper-Pearson 正確な 95%信頼区間	26.2～87.8	2.5～100.0	21.2～86.3

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.2）

また、背景因子が 100%レスポンダーの有無に与える影響をロジスティック回帰により検討した結果を 5.3.5.2-01 表 14.2-3 及び表 14.2-5 に示す。なお、同意取得前に発現した脳卒中様発作又は局所神経徴候の回数で定義した部分集団の検討結果を 5.3.5.2-01 表 14.2-11 に示す。

2)　副次評価項目

a)　臨床症状改善の有無

FAS での JMDRS を用いた臨床症状の改善（合計スコア）を表 2.7.6-7 に示す。

FAS での JMDRS の合計スコアの平均値は、0 週時 15.2（標準偏差±6.68）から 52 週時（中止時）17.0（標準偏差±9.20）であり、大きな変化は認められなかった。FAS での JMDRS を用いた臨床症状の改善結果を 5.3.5.2-01 表 11.3 に示す。

表 2.7.6-7　臨床症状の改善の有無（合計スコア）JMDRS（FAS）

Section 1～7 の合計	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	0 週 N = 10	52 週後 (中止時) N = 10	0 週 N = 1	52 週後 (中止時) N = 1	0 週 N = 9	52 週後 (中止時) N = 9
平均値	15.2	17.0	2.0	1.0	16.7	18.8
標準偏差	6.68	9.20	－	－	5.10	7.73
中央値 (最小値, 最大値)	15.0 (2, 28)	18.0 (1, 32)	－ (－, －)	－ (－, －)	16.0 (11, 28)	20.0 (9, 32)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.3 改変）

b)　50%レスポンダー率

FAS での 50%レスポンダー率を表 2.7.6-8 に示す。FAS での 50%レスポンダー率は全例で 80.0%（8/10 例、95%信頼区間：44.4～97.5%）であり、アルギニン非併用例で 100.0%（1/1 例、95%信頼区間：2.5～100.0%）、アルギニン併用例で 77.8%（7/9 例、95%信頼区間：40.0～97.2%）であった。また、背景因子が 50%レスポンダーの有無に与える影響（ロジスティック回帰）を 5.3.5.2-01 表 14.2-7 及び表 14.2-9 に示す。

表 2.7.6-8　50%レスポンダー率（FAS）

	合計 N = 10	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 9
n (%)	8 (80.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
Clopper-Pearson 正確な 95%信頼区間	44.4～97.5	2.5～100.0	40.0～97.2

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.4 改変）

c)　MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号確認を問わない）の発現回数

FAS での MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号確認を問わない）の発現回数を表 2.7.6-9 に示す。

FAS での発作時突発性局所神経徴候の発現回数は、同意取得前 78 週間において全例で 2 回以上であったが、治験薬投与後は 4 例に発作時突発性局所神経徴候の発現は認められず、残りの 6 例においても発現回数は 1 回であった。

表 2.7.6-9　MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI での高信号の確認を問わない）の発現回数（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	投与前 N = 10	投与後 N = 10	投与前 N = 1	投与後 N = 1	投与前 N = 9	投与後 N = 9
発現回数 [1)]　n (%)						
0 回	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
1 回	0 (0.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (66.7)
2 回	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)
3 回	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
4 回	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)
発現率						
平均値	0.170	0.055	0.154	0.000	0.172	0.061
標準偏差	0.0561	0.0475	－	－	0.0591	0.0460
中央値	0.164	0.090	－	－	0.173	0.090
（最小値, 最大値）	(0.10, 0.28)	(0.00, 0.10)	(－, －)	(－, －)	(0.10, 0.28)	(0.00, 0.10)

－：算出せず

1)「治験開始前後における脳卒中様発作の評価期間」での、MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を集約した上での回数

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.5）

d)　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）

FAS での特殊検査の各評価時点での測定値及び 0 週から 52 週（中止時）の変化量を表 2.7.6-10 に示す。血液検査は本治験に参加した 10 例であるが、髄液検査は任意の測定項目であるため同意が取得できた 7 例の結果である。

FAS において、治験薬投与 0 週時と 52 週時（中止時）の血中及び髄液中の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比に著明な変動は認められなかった。

FAS での血中タウリン濃度の平均値は投与前 57.6 nmol/mL に対し、投与 52 週後に 945.7 nmol/mL へ増加した。髄液タウリン濃度の平均値も投与前 11.2 nmol/mL に対し、投与 52 週後に 42.1 nmol/mL へ増加した。

表 2.7.6-10　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS）

	合計			アルギニン非併用			アルギニン併用		
	0 週 N=10	52 週後 (中止時) N=10	0 週からの 変化率 N=10	0 週 N=1	52 週後 (中止時) N=1	0 週からの 変化率 N=1	0 週 N=9	52 週後 (中止時) N=9	0 週からの 変化率 N=9
血中乳酸 (mg/dL)									
被験者数	10	10	10	1	1	1	9	9	9
平均値	32.5	35.8	13.60	25.2	23.8	-5.56	33.3	37.1	15.73
標準偏差	12.97	12.64	30.857	－	－	－	13.48	12.64	31.941
中央値	27.0	35.1	8.73	－	－	－	27.5	40.1	9.09
最小値, 最大値	18, 64	17, 55	-35.1, 70.8	－, －	－, －	－, －	18, 64	17, 55	-35.1, 70.8
髄液乳酸 (mg/dL)									
被験者数	7	7	7	1	1	1	6	6	6
平均値	40.5	45.7	22.56	23.6	17.0	-27.97	43.4	50.5	30.98
標準偏差	15.31	17.87	66.000	－	－	－	14.64	13.81	68.055
中央値	46.2	46.5	-3.94	－	－	－	49.1	50.1	6.23
最小値, 最大値	24, 56	17, 67	-28.0, 159.1	－, －	－, －	－, －	24, 56	34, 67	-25.5, 159.1
血中ピルビン酸 (mg/dL)									
被験者数	10	10	10	1	1	1	9	9	9
平均値	1.3	1.4	19.15	1.5	1.3	-14.97	1.2	1.4	22.94
標準偏差	0.39	0.51	48.942	－	－	－	0.41	0.53	50.330
中央値	1.2	1.2	5.81	－	－	－	1.2	1.2	11.63
最小値, 最大値	1, 2	1, 2	-37.4, 124.2	－, －	－, －	－, －	1, 2	1, 2	-37.4, 124.2
髄液ピルビン酸 (mg/dL)									
被験者数	7	7	7	1	1	1	6	6	6
平均値	1.4	1.7	29.78	1.0	0.8	-18.81	1.5	1.9	37.88
標準偏差	0.39	0.52	55.475	－	－	－	0.38	0.37	56.053
中央値	1.4	1.7	11.63	－	－	－	1.6	1.8	14.42
最小値, 最大値	1, 2	1, 2	-18.8, 142.4	－, －	－, －	－, －	1, 2	1, 2	-5.2, 142.4

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.6）

表 2.7.6-10　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS）（続き）

	合計			アルギニン非併用			アルギニン併用		
	0 週 N=10	52 週後 (中止時) N=10	0 週からの 変化率 N=10	0 週 N=1	52 週後 (中止時) N=1	0 週からの 変化率 N=1	0 週 N=9	52 週後 (中止時) N=9	0 週からの 変化率 N=9
血中乳酸・ピルビン酸比									
被験者数	10	10	10	1	1	1	9	9	9
平均値	26.14	25.51	0.80	17.14	19.04	11.07	27.14	26.23	-0.34
標準偏差	5.915	4.891	22.899	－	－	－	5.303	4.592	23.985
中央値	27.87	24.73	-1.40	－	－	－	29.41	24.93	-2.27
最小値, 最大値	16.3, 32.0	19.0, 34.0	-23.8, 47.1	－, －	－, －	－, －	16.3, 32.0	19.8, 34.0	-23.8, 47.1
髄液乳酸・ピルビン酸比									
被験者数	7	7	7	1	1	1	6	6	6
平均値	28.47	26.03	-8.31	23.37	20.73	-11.28	29.32	26.92	-7.82
標準偏差	4.934	4.678	9.324	－	－	－	4.810	4.438	10.114
中央値	26.55	27.75	-11.28	－	－	－	28.36	27.83	-8.85
最小値, 最大値	23.4, 36.9	20.7, 32.5	-21.5, 6.9	－, －	－, －	－, －	23.9, 36.9	20.8, 32.5	-21.5, 6.9
血中タウリン濃度 (nmol/mL)									
被験者数	10	10	10	1	1	1	9	9	9
平均値	57.6	945.7	1786.12	57.4	1168.5	1935.71	57.6	920.9	1769.50
標準偏差	20.29	406.18	1288.851	－	－	－	21.53	422.73	1365.895
中央値	57.7	1071.8	1376.78	－	－	－	57.9	1028.1	1216.46
最小値, 最大値	29, 102	189, 1579	226.3, 4359.6	－, －	－, －	－, －	29, 102	189, 1579	226.3, 4359.6
髄液タウリン濃度 (nmol/mL)									
被験者数	7	7	7	1	1	1	6	6	6
平均値	11.2	42.1	283.26	9.1	30.5	235.16	11.6	44.1	291.27
標準偏差	2.88	13.77	134.531	－	－	－	2.99	14.01	145.529
中央値	9.8	39.6	235.44	－	－	－	11.1	42.9	242.21
最小値, 最大値	8, 16	27, 66	191.8, 583.5	－, －	－, －	－, －	8, 16	27, 66	191.8, 583.5

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.6）

e)　画像検査（頭部 MRI 検査）

FAS における頭部 MRI 検査の拡散強調像（axial）及びそれ以外の頭部 MRI 検査の結果を表 2.7.6-11 及び表 2.7.6-12 に示す。

FAS において、治験薬投与 52 週後（中止時）に新たに異常所見が認められた症例は、拡散強調像（axial）2 例、T1 強調像（axial）3 例、ADC map（axial）1 例のみであり、拡散強調像（axial）の 2 例及び T1 強調像（axial）の 2 例は同一被験者であった。治験薬投与後に著明な悪化は認められなかった。

表 2.7.6-11　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調像（axial）（FAS）

		52 週後 (中止時)				
	-1 週	正常	異常 (高信号確認)	異常 (その他)	未実施	計
拡散強調像 (axial) n (%)						
合計 (N=10)						
正常	8 (80.0)	6 (100.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
異常 (高信号確認)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
異常 (その他)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)						
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常 (高信号確認)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常 (その他)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)						
正常	7 (77.8)	5 (100.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (77.8)
異常 (高信号確認)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
異常 (その他)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.7）

表 2.7.6-12　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調画像（axial）以外（FAS）

		52 週後 (中止時)			
	-1 週	正常	異常	未実施	計
MRA 像 (intracranial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	10 (100.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
FLAIR 像 (axial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	2 (20.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
異常	8 (80.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
異常	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (88.9)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
T2 強調像 (axial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	2 (20.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
異常	8 (80.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
異常	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (88.9)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.8）

表 2.7.6-12　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル
拡散強調画像（axial）以外（FAS）（続き）

		52 週後(中止時)			
	-1 週	正常	異常	未実施	計
T1 強調像 (axial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	5 (50.0)	2 (100.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	5 (50.0)
異常	5 (50.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	5 (50.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	4 (44.4)	1 (100.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (44.4)
異常	5 (55.6)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	5 (55.6)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
T2*強調像 (axial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	8 (80.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
異常	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	7 (77.8)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (77.8)
異常	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
ADC map (axial) n (%)					
合計 (N=10)					
正常	7 (70.0)	6 (85.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	7 (70.0)
異常	3 (30.0)	1 (14.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (30.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
アルギニン非併用 (N=1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N=9)					
正常	6 (66.7)	5 (83.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (66.7)
異常	3 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (33.3)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	9 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.8）

f)　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数

FAS における治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数を、MRI による確認の考慮の有無別に検討した。「MRI による確認を考慮しない」場合の結果を表 2.7.6-13 に、「MRI による確認を考慮する」場合の結果を表 2.7.6-14 に示す。

FAS において、治験薬投与前では MRI による確認を考慮しない場合、総発作回数 30 回のうち、発作 1 回あたりのアルギニン静注製剤の使用回数は、14 回（1 例）、13 回（1 例）、12 回（1 例）、9 回（1 例）、8 回（3 例）、7 回（1 例）、4 回（1 例）、2 回（4 例）、1 回（5 例）、0 回（12 例）であったのに対し、投与後には総発作回数 6 回のうち 7 回（1 例）、2 回（1 例）、1 回（1 例）、0 回（3 例）であり、投与開始前で最大 14 回であったのが、投与後は最大 7 回に減少した。

MRI による確認を考慮した場合も、同様の傾向が見られた。

表 2.7.6-13　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
発作の定義：MRI による確認を考慮しない（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	投与前 [1]	投与後 [1]	投与前 [1]	投与後 [1]	投与前 [1]	投与後 [1]
のべ投与回数 [2] n (%)						
被験者数	10	10	1	1	9	9
0 回	2 (20.0)	7 (70.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (11.1)	6 (66.7)
1 回	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
2 回	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)
5 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
6 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
7 回	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
8 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
36 回	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
発作 1 回 [3]に対する投与回数 [4] n (%)						
総発作回数	30	6	3	0	27	6
0 回	12 (40.0)	3 (50.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	9 (33.3)	3 (50.0)
1 回	5 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (18.5)	1 (16.7)
2 回	4 (13.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)	1 (16.7)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 回	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
5 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 回	1 (3.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (16.7)
8 回	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)
9 回	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
10 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
11 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 回	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
13 回	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
14 回	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)

1)「投与前」は、治験開始前における脳卒中様発作の評価期間、「投与後」は、治験開始後における脳卒中様発作の評価期間

2) MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」に対してアルギニン静注製剤が使用された回数の合計

3) MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を 1 回とカウント

4) 発作 1 回に対するアルギニン静注製剤の使用回数の合計

（引用元：5.3.5.2-01 表 11.9）

表 2.7.6-14　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
発作の定義：MRI による確認を考慮する（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	投与前 [1)]	投与後 [1)]	投与前 [1)]	投与後 [1)]	投与前 [1)]	投与後 [1)]
のべ投与回数 [2)] n (%)						
被験者数	10	10	1	1	9	9
0 回	5 (50.0)	7 (70.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (44.4)	6 (66.7)
1 回	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
2 回	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
4 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
5 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
7 回	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
8 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
35 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
36 回	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
発作 1 回 [3)] に対する投与回数 [4)] n (%)						
総発作回数	17	4	2	0	15	4
0 回	5 (29.4)	1 (25.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (25.0)
1 回	1 (5.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (25.0)
2 回	2 (11.8)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (25.0)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 回	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
5 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 回	1 (5.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (25.0)
8 回	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)
9 回	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
10 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
11 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 回	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
13 回	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
14 回	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

1)「投与前」は、治験開始前における脳卒中様発作の評価期間、「投与後」は、治験開始後における脳卒中様発作の評価期間
2)「投与前」では、MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」に対してアルギニン静注製剤が使用された回数の合計
「投与後」では、MRI による高信号の確認がされた「発作時突発性局所神経徴候」に対してアルギニン静注製剤が使用された回数の合計
3)「投与前」では、MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を 1 回とカウント
「投与後」では、MRI による高信号の確認がされた「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を 1 回とカウント
4) 発作 1 回に対するアルギニン静注製剤の使用回数の合計
（引用元：5.3.5.2-01 表 11.10）

g) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数

FAS における頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数を表 2.7.6-15 に示す。

FAS において、治験薬投与後に認められた発作時突発性局所神経徴候以外の症状は 2 例 2 回認められ、このうち高信号が確認されたのは 1 例 1 回であった。

表 2.7.6-15　頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数（FAS）

	合計 N = 10	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 9
確認回数 [1] n (%)			
0 回	9 (90.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
1 回	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1)「治験開始後における脳卒中様発作の評価期間」における回数（ただし、2 週間以内の発現を 1 回とカウント）
（引用元：5.3.5.2-01 表 11.11）

3)　その他の評価項目

a)　MMSE

FAS における MMSE スコア（合計）の測定値及び要約統計量を表 2.7.6-16 に示す。

FAS において、0 週時の MMSE スコア（合計）は 24.2（標準偏差±3.74）、投与 52 週時は 25.1（標準偏差±4.37）であり、治験薬投与後に著明な変化は認められなかった。

FAS での結果は 5.3.5.2-01 表 11.12 に示す。

表 2.7.6-16　MMSE スコアの合計（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	0 週 N = 10	52 週後 (中止時) N = 9	0 週 N = 1	52 週後 (中止時) N = 1	0 週 N = 9	52 週後 (中止時) N = 8
合計スコア						
平均値	24.2	25.1	25.0	30.0	24.1	24.5
標準偏差	3.74	4.37	—	—	3.95	4.24
中央値	25.0	27.0	—	—	25.0	26.0
(最小値, 最大値)	(16, 30)	(19, 30)	(—, —)	(—, —)	(16, 30)	(19, 30)

—：算出せず
（引用元：5.3.5.2-01 表 11.12 改変）

b)　白血球のミトコンドリア遺伝子変異率、tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量

白血球のミトコンドリア遺伝子変異率、tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率及び ND6 蛋白質量の一覧を 5.3.5.2-01 表 14.3.4-7 に示す。

tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率は、0 週から 52 週（中止時）で、10 例中 7 例で増加した。ミトコンドリア遺伝子変異率及び ND6 蛋白質量では、大きな変化は認められなかった。

(5)　安全性の結果

本治験では、登録され治験薬が投与された全ての被験者 10 例を安全性解析対象集団とした。有害事象の要約を表 2.7.6-17 に示す。有害事象は全ての被験者に発現したが、死亡例は見られなかった。重篤な有害事象が 2 例 2 件に発現した。その内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であった。高度と判断された有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6-17　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

項目	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
有害事象	10 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
重篤な有害事象	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
死亡症例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度 [1)]			
軽度	5 (50.0)	1 (100.0)	4 (44.4)
中等度	5 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との関連性 [2)]			
なし	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
あり	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)

1) 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
2) 同一被験者において複数の有害事象が観察され、治験薬との関連性 なし と あり が混在する場合には、ありとしてカウントした

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.1）

1)　有害事象

有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.6-18 に示す。

2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 5 例、下痢が 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例、白血球増加症、耳痛、嘔吐、発熱、インフルエンザ、挫傷、C-反応性蛋白増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加が各 2 例であった。

中等度と判断された有害事象は、鼻咽頭炎が 2 例、耳痛、嘔吐、発熱、歯肉炎、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、血中乳酸脱水素酵素増加、関節炎、ヘルペス後神経痛及び上気道の炎症が各 1 例に認められた。残りの有害事象は全て軽度と判断され、高度と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.6-18　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）

SOC[1)] PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
有害事象	－	10 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
白血球増加症		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
耳および迷路障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
耳痛		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
眼障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃腸障害		7 (70.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
	軽度	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢		4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
	軽度	4 (40.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
嘔吐		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腹痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
上腹部痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
便秘		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
裂孔ヘルニア		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
口内炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
歯痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.6-18　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1)] / PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
発熱		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
疲労		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症		7 (70.0)	0 (0.0)	7 (77.8)
	軽度	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
	中等度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
鼻咽頭炎		5 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	中等度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
インフルエンザ		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ウイルス性胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
歯肉炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
帯状疱疹		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
鼻炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
白癬感染		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
挫傷		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
靭帯捻挫		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腰椎穿刺後症候群		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
剥離骨折		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.6-18　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1)] / PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
臨床検査		6 (60.0)	0 (0.0)	6 (66.7)
	軽度	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
	中等度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
C-反応性蛋白増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
好中球数増加		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中カリウム増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
血中トリグリセリド増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
心拍数増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
リンパ球数減少		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
白血球数増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
代謝および栄養障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
脱水		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
食欲減退		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
関節痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

表 2.7.6-18　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1)] PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
関節炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
四肢痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
神経系障害		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
痙攣		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頭痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
ヘルペス後神経痛		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
精神障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
幻聴		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
不眠症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腎および尿路障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頻尿		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
誤嚥性肺炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
上気道の炎症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	中等度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害		3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	軽度	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
ケロイド瘢痕		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
発疹		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
手皮膚炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.2）

2） 副作用

副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.6-19 に示す。

副作用は、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、口内炎、胃腸炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退、不眠症及び頻尿が各 1 例に認められた。これらの重症度はいずれも軽度と判断された。

表 2.7.6-19　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）

SOC[1)] PT[1)]	重症度[2)]	合計 N=10 n (%)	アルギニン非併用 N=1 n (%)	アルギニン併用 N=9 n (%)
副作用	―	6 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
胃腸障害		3 (30.0)	1 (100.0)	2 (22.2)
	軽度	3 (30.0)	1 (100.0)	2 (22.2)
便秘		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢		1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
裂孔ヘルニア		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
口内炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
感染症および寄生虫症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
胃腸炎		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
臨床検査		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
代謝および栄養障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
食欲減退		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
精神障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
不眠症		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
腎および尿路障害		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
頻尿		1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の副作用が観察された場合には、重症度が最も重い副作用をカウントした
（引用元：5.3.5.2-01 表 12.3）

3）　死亡

死亡例は認められなかった。

4）　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、2 例 2 件発現した。内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、MELAS の脳卒中に伴って発症した非痙攣性てんかんによるものと考えられ、また、胃腸炎は、感染による下痢、MELAS の症状によるもの及び腸管機能の改善の可能性が考えられるとして、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。その詳細を以下に示す。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6-20 に示す。

・重篤な有害事象【血中クレアチンホスホキナーゼ増加】

被験者識別コード：KN-03-01 性別／年齢：男性／24 歳
重篤な有害事象名： 医師記載語：CK 上昇、MedDRA/J Ver.17.1 PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加 重症度：中等度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：なし
被験者背景 本被験者は 24 歳男性で、MELAS と診断されており、合併症は無かった。重篤な有害事象を発現した際に使用していた薬剤は、テグレトール錠、ファモチジン錠、ナウゼリン錠、アルギU 配合顆粒であった。
経過及び治験薬との因果関係 本被験者は、2014 年 1 月 7 日に治験薬の初回投与を受けた。2014 年 4 月 18 日に頭部 MRI の撮影を行い、右側頭葉に新規病変が確認され、緊急入院した。2014 年 4 月 22 日に病変部で高振動デルタ波が認められ、翌日、CK が 8207 U/L まで上昇し、ホストイン点滴を開始した。2014 年 4 月 25 日に CK は 1709 U/L まで改善したが、頭部 MRI で右後頭葉及び側頭葉内側に病変の拡大があり、同部位に浮腫が認められたため、ステロイドパルス 1000 mg を実施した。2014 年 5 月 2 日に頭部脳浮腫が軽度改善し、翌日、CK が 109 U/L と正常化した。 本事象は、処置のために入院を伴う事象であることから、治験責任医師により重篤と判断された。CK 上昇は MELAS の脳卒中に伴って発症した非痙攣性てんかんによるものと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断された。

・重篤な有害事象【胃腸炎】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／15 歳
重篤な有害事象名： 　医師記載語：急性胃腸炎、MedDRA/J Ver.17.1 PT：胃腸炎 重症度：軽度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：なし
被験者背景 　本被験者は 15 歳男性で、MELAS と診断されており、合併症は無かった。重篤な有害事象を発現していた際に使用していた薬剤は、アリナミン F 錠、ウリンメット配合錠、テグレトール細粒、ノイキノン錠、エルカルチン錠、酸化マグネシウム、チラーヂン S 錠、イーケプラ錠、アルギ U 配合顆粒、セルシン錠、カロナール錠であった。
経過及び治験薬との因果関係 　本被験者は、2013 年 11 月 7 日に治験薬の初回投与を受けた。2014 年 4 月 11 日に受診した際、頻回の水様便が持続し、倦怠感が強く、脱水もあり輸液目的で入院した。2014 年 4 月 17 日に全身状態良好にて退院した。2014 年 5 月 15 日、頭痛及び嘔吐があり、MELAS 発作の可能性があると診断され、入院した。翌日の頭部 MRI 撮影により右側頭部に新たな病変が認められた。2014 年 5 月 19 日に急性胃腸炎は回復と判断された。 　本事象は、処置のために入院を伴う事象であることから、治験責任医師により重篤と判断された。感染による下痢、MELAS の症状によるもの及び腸管機能の改善の可能性が考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断した。

表 2.7.6-20　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別番号, アルギニン非併用・併用/ 医師記載の有害事象名 (SOC[1] / PT[1])	発現日・ 転帰日	発現 期間 (日)[2]	重篤度	重篤の 内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬 に対す る処置	治験薬との 因果関係	コメント
KN-03-01, アルギニン併用, CK 上昇 (臨床検査 / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2014/04/18 ・ 2014/05/20	33	重篤	3	中等度	なし	回復	継続	関連なし	MELAS による症状
KN-10-01, アルギニン併用, 急性胃腸炎 (感染症および寄生虫症 / 胃腸炎)	2014/04/10 ・ 2014/05/19	40	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染によるもの

1) MedDRA/J Ver.17.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害,5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-01 表 12.4）

5） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

a) 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

被験者ごとの血液学的検査一覧、生化学検査一覧、血中アミノ酸分析、髄液アミノ酸分析、血中白血球検査一覧を 5.3.5.2-01 表 14.3.4-3～表 14.3.4-7 に、またその推移図を 5.3.5.2-01 図 14.3.4-1 及び図 14.3.4-2 に示す。

b) 各臨床検査項目の評価

① 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査の推移を 5.3.5.2-01 表 14.3.4-1 及び表 14.3.4-2 に示す。

② 個々の被験者の変化

血液学的検査及び生化学的検査の各検査項目別の推移図を 5.3.5.2-01 図 14.3.4-1 及び図 14.3.4-2 に示す。

c) 個々の臨床的に重要な異常

異常変動が見られたのは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球増加各 2 例、リンパ球数減少及び白血球数増加各 1 例であった。これらはいずれも有害事象と判断された。また、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が、異常とされたものの、異常変動とは認められなかったが、有害事象と判断された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との関連は否定され、無処置にて回復した。また、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例が副作用と判断されたが、重症度は軽度であり、無処置にて回復した。

8） 理学検査

異常変動と認められたのは、心拍数増加が 1 例及び発熱が 2 例であった。このうち心拍数増加 1 例及び発熱 1 例が有害事象と判断された。心拍数増加 1 例及び発熱 1 例は同一被験者に発現し、治験薬との関連は否定された。

全体として著明な変化は認められなかった。

各測定時点における理学検査の項目別の推移及び一覧を 5.3.5.2-01 表 14.3.5-1 及び表 14.3.5-2 に、推移図を 5.3.5.2-01 図 14.3.5-1 に示す。

2.7.6.1.3 結論

脳卒中様発作の再発抑制治療を目的として、10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリンを 52 週間投与し、その有効性と安全性を検証した。

主要評価項目である脳卒中様発作が 0 回であった症例の割合は、60%（6/10 例）であった（100%レスポンダー）。その 95%信頼区間の下限は全例で 26.2%、アルギニン併用例で 21.2%であり、治験実施計画書で定めた閾値レスポンダー率 5%を大きく上回り、臨床的有効性が検証された。副次評価項目である 50%レスポンダー率も 80%（8/10 例）と高かった。1 回の発作あたりのアルギニン静注製剤の投与回数は投与開始前で最大 14 回であったのが、投与後は最大 7 回に減少した。治験薬投与後に認められた発作時突発性局所神経徴候以外の症状は 2 例に認められ、1 例は頭痛が 1 回、残りの 1 例は頭痛及び嘔気・嘔吐が 1 回であった。

有害事象は全ての被験者に発現したものの、高度な事象は認められず、おおむね回復が認められた。重篤な有害事象である血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が 2 例 2 件に認められているものの、その程度は中等度並びに軽度であり、治験薬との関連性も否定されている。安全性において治験継続の障害となる有害事象もなく、登録された全例（10 例）が最終観察日である 52 週時点まで治験薬投与が継続されていることを考慮すると、安全性は確認できたと考えられた。

以上より、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における治験薬の有効性及び安全性が示された。

2.7.6.2　長期投与試験

資料番号　5.3.5.2-02

2.7.6.2.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-21 に示す。

表 2.7.6-21　試験方法の概要（長期投与試験）

項目	内容
治験の標題	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験
試験番号	KN01-MELAS-03
治験責任医師	砂田芳秀　他、計 9 名
治験実施施設	川崎医科大学附属病院　他、計 9 施設
公表文献 （引用文献）	該当なし
治験期間	2015 年 10 月 9 日（最初の被験者の組み入れ日）～ 2017 年 12 月 15 日（最後の被験者の最終観察日）
治験の種類	長期投与試験
目的	MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験 【設定根拠】 本治験は治験薬の長期投与時の安全性を確認する試験であるため、オープンで実施した。
被験者数	(1) 目標被験者数：9 例 【設定根拠】 本治験は、長期投与臨床研究に継続して実施する治験であるため、長期投与臨床研究に登録された症例数である 9 例を目標症例数とした。 (2) 投薬/解析対象例数：9 例（アルギニン非併用例 1 例、アルギニン併用例 8 例）
選択基準	(1) KN01 の MELAS を対象とした多施設共同長期投与試験（試験計画書番号 KN01-MELAS-02：長期投与臨床研究）に参加した者 (2) 本治験の参加に対し、事前に患者本人から文書による同意が得られた者（未成年の場合は、代諾者から文書同意、患者本人から文書によるアセントが得られた者）
除外基準	(1) ペースメーカー植え込み等で頭部 MRI 検査が実施できない患者 (2) 痙攣重積及び重度の昏睡を有する患者 (3) 認知症、寝たきり等の状態にあり、意思の疎通が不可能な患者 (4) 敗血症を合併している患者 (5) 重篤な心機能、肝機能、腎機能障害を有する患者 (6) 長期間（2 週間以上）のステロイドの全身投与が必要な患者 (7) 同意取得前 12 週以内にピルビン酸を使用した患者 (8) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者 (9) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者 (10) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者 (11) 同意取得前 12 週以内に、他の治験に参加した患者 (12) その他、治験責任（分担）医師が対象として不適格と判断した患者

表 2.7.6-21　試験方法の概要（長期投与試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、
投与期間</td><td>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
治験薬コード：KN01
一般名：タウリン
成分含量及び剤型：1.02 g 中　タウリン 1 g 含有、散剤
ロット番号：[redacted]
使用期限：2020 年 5 月
用法・用量：次の体重区分により規定された 1 日用量を 1 日 3 回食後に経口投与した。ただし、減量は行わないこととした。
投与量：次の体重区分により規定
<table>
<tr><th>体重［観察期（診察時）の体重］</th><th>1 日用量</th></tr>
<tr><td>40 kg 以上の場合</td><td>12 g</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上 40 kg 未満の場合</td><td>9 g</td></tr>
<tr><td>15 kg 以上 25 kg 未満の場合</td><td>6 g</td></tr>
<tr><td>15 kg 未満の場合</td><td>3 g</td></tr>
</table>
【設定根拠】
長期投与臨床研究と同じ設定とし、体重増加に応じた増量を可能とした（減量は行わない）。増量しない判断については、MELAS の病態や、浮腫や便秘などの有害事象により、一時的な体重の増加が考えられることから設定した。
投与期間：104 週間</td></tr>
</table>

表 2.7.6-21　試験方法の概要（長期投与試験）（続き）

項目	内容
観察、検査、評価項目	観察、検査、評価スケジュールを表 2.7.6-22 に示す。 (1) 有効性評価項目 1) 脳卒中様発作回数 2) JMDRS 3) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数 4) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値） 5) 画像検査（頭部 MRI 検査） 6) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数 7) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数 【設定根拠】 脳卒中様発作回数の判定に用いた MELAS ストローク判定基準の設定根拠を示す。 1) MELAS の成人の脳卒中様発作の判定基準は存在しないため、新たに「MELAS ストローク判定基準」を設定した。小児ではストロークスケールがあるが（厚生労働省研究班古賀班．2005 年）、このうち、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害等は一般的な脳卒中以外の原因でも生じるため、この判定基準からは除外した。本判定基準は、より脳卒中との因果関係を明確にするため、突発性に局所神経徴候を生じ、かつ頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認される場合を脳卒中様発作と設定した。 また、本試験は長期投与臨床研究に継続して実施する治験であるため、以下の項目は長期投与臨床研究と同じ設定にした。 2) MELAS 臨床研究で、臨床症状がタウリン治療後に改善したために設定した。 3) 頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認によらない発作時突発性局所神経徴候のみでの評価のために設定した。 4) MELAS 臨床研究で、血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、タウリン値がタウリン治療後に上昇したために設定した。 5) MELAS 臨床研究で、頭部 MRI で脳卒中様発作を反映した異常信号が、タウリン治療後に消失したために設定した。 6) 脳卒中様発作に対する救急措置として使用が想定されるアルギニン静注製剤の使用状況の推移を評価するために設定した。 7) 「MELAS ストローク判定基準」に規定した神経徴候以外の症状での MRI 実施結果を評価するために設定した。 (2) その他の評価項目 a) MMSE スコア b) 白血球のミトコンドリア遺伝子変異率、$tRNA^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量 (3) 安全性 有害事象及び副作用、臨床検査、理学検査

表 2.7.6-21　試験方法の概要（長期投与試験）（続き）

項目	内容
統計手法	すべての統計解析及び要約は、統計解析計画書に従って実施した。 【解析対象集団】 ＜安全性解析対象集団＞ 　被験者登録を行い、治験薬が 1 回でも投与された集団とした。なお、有害事象が発現した場合、治験薬投与後に除外基準に抵触することが判明した場合も集団に含めるものとした。 ＜有効性解析対象集団＞ (1) FAS 　本治験における主たる解析対象集団は、本治験に登録された被験者のうち次に該当する被験者を除いた最大の解析対象集団 (Full analysis set: FAS) とした。 ・重大な GCP 逸脱のある被験者 ・治験薬が 1 回も投与されなかった被験者 ・有効性に関する評価が全くない被験者 (2) PPS 　FAS から次に該当する被験者を除いた解析対象集団。治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per protocol set: PPS) を対象とする解析は、FAS を対象とする解析の結果の頑健性を確認するために実施した。 ・選択基準に該当しない又は除外基準に抵触する被験者 ・治験薬の服薬期間が 52 週間に満たない被験者 ・治験薬の服薬率が 70%未満の被験者 【解析方法】 ＜安全性評価項目の解析方法＞ 発現した有害事象及び副作用について、発現率、個々の事象の発現率を求めた。 ＜有効性評価項目の解析方法＞ 脳卒中様発作回数は、4 週間あたりの回数を算出し、第Ⅲ相試験の治験薬投与前と、第Ⅲ相試験以降における治験薬（試験薬含む）投与後で比較した。JMDRS は、測定時点ごとに要約統計量を算出した。

表 2.7.6-22　観察・検査・評価スケジュール

		同意	観察期											発作時	治験薬増量時[12]	中止時
			0週	4週	12週	24週	36週	48週	60週	72週	84週	96週	104週終了時		X+4週	
Day			0	28	84	168	252	336	420	504	588	672	728			
許容範囲（日）			-7	±7	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14	±14		±7	
同意取得		●														
登録			●													
患者背景調査[1]			●[9]													
MMSE スコア			●[9]										●			●
MELAS の重症度[2]（心電図、心エコー）			●[9]										●			●
頭部 MRI			●[9]										●	●[10]		●
脳卒中様発作回数の観察[3]			●[9]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
理学検査[4]			●[9]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液検査[5]	血液学的検査		●[9]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	生化学検査		●[9]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
特殊検査[6]	血液検査		◎	◎					◎				◎	◎[11]		◎
	髄液検査[7]		◎						◎				◎	◎[11]		◎
	血中白血球検査[7]		◎						◎				◎	◎[11]		◎
治験薬処方			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
治験薬服薬状況確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
併用薬剤/療法調査[8]			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●：測定項目、◎：集中測定項目

1)次の項目について調査した。

①患者の性別、生年月日、年齢、②長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作回数、③頭部 MRI 画像所見、④ミトコンドリア DNA 点変異（A3243G, T3271C, G3244A, T3258C, T3291C）、⑤血圧、脈拍数、身長、体重、⑥合併症、喫煙歴、⑦長期投与臨床研究期間中の既往歴

2)MELAS の重症度は、ミトコンドリア病の重症度スコア（JMDRS）に則り治験責任（分担）医師が判定した。12 誘導心電図及び心エコー検査（EF, LVDD/DS, IVSD, PWD, TRPG, Asybergia, Valve）を含めた。

3)脳卒中様発作の発現の有無を確認した。脳卒中様発作の判定は、「MELAS ストローク判定基準」に従った。

下記の①及び②を満たすこととした。

①以下の(1)～(6)の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有すること。

(1) 片麻痺あるいは単麻痺、(2) 皮質性感覚障害（感覚消去）、(3) 皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲）、(4) 失語、(5) 失行、(6) 失認

②頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認されること。

頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害が発作時突発性に発現し、治験責任（分担）医師が脳卒中様発作を強く疑う場合にも、頭部 MRI を撮影して②を確認することとした。

4)次の項目について測定した。

①体重、②体温、③血圧及び脈拍数（安静時座位）

5)原則として、治験薬服薬後 3 時間以内に採血を実施することとした。

血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血液像

生化学検査　：総蛋白、アルブミン、グルコース、HbA1c 値、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、CK、T-Bil、D-Bil、BUN、Cre、尿酸、TG、T-Cho、Na、K、Cl

6)原則として、治験薬服薬後 3 時間以内に採血を実施することとした。

＜SRL 測定＞

血液検査：血中乳酸（除蛋白）、血中ピルビン酸（除蛋白）、血中アミノ酸分析（39 種）

［任意測定項目］髄液検査：髄液乳酸（除蛋白）、髄液ピルビン酸（除蛋白）、髄液アミノ酸分析（39 種）

＜川崎医科大学測定＞

［任意測定項目］血中白血球検査：ミトコンドリア遺伝子変異率、$tRNA^{Leu(UUR)}$ タウリン修飾率、ミトコンドリア ND6 蛋白質量

7)任意測定項目

8)長期投与臨床研究期間から観察期終了又は中止時までに使用した薬剤及び療法の内容・併用期間・併用理由を調査した。

9)長期投与臨床研究の当該被験者の最終観察時データを使用可とした。

10)脳卒中様発作が発現した場合は頭部 MRI を実施することとした。頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害が発作時突発性に発現し、治験責任（分担）医師が脳卒中様発作を強く疑う場合にも実施することとした。

11)2 週間以内に発作が再発した場合は、特殊検査は行わないこととした。

12)治験薬を X 週に増量した場合、その 4 週後に理学検査、血液検査、治験薬服薬状況確認、有害事象確認及び併用薬剤・療法調査を行うこととした。次の来院は正規の規定来院に従うこととした。

（引用元：5.3.5.2-02 表 9-1）

2.7.6.2.2　結果の要約

(1)　症例構成

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-2 に示す。

登録被験者は 9 例（アルギニン非併用例 1 例、併用例 8 例）で、全例が治験薬の投与を受けた。なお、本治験ではアルギニン併用例の 1 例で転居に伴う通院困難による中止症例が認められたことから、8 例が治験を完了した。



（引用元：5.3.5.2-02 図 10.1 及び表 14.1-1 改変）

図 2.7.6-2　被験者の内訳

2)　解析対象例数

本治験では有効性評価項目の解析を FAS、PPS を対象として検討した。なお、データの取扱いは 2018 年 1 月 17 日に開催した症例検討会において決定した。解析対象集団の内訳を表 2.7.6-23 に示す。先行の長期投与臨床研究に引き続いて登録された 9 例のうち、FAS 及び PPS から除外された被験者はいなかったため、これらは同一の集団となった。

表 2.7.6-23　解析対象集団の内訳

	合計	アルギニン 非併用例	アルギニン 併用例
登録被験者数	9	1	8
FAS 解析　採用被験者数	9	1	8
FAS 解析　不採用被験者数	0	0	0
PPS 解析　採用被験者数	9	1	8
PPS 解析　不採用被験者数	0	0	0
安全性解析　採用被験者数	9	1	8
安全性解析　不採用被験者数	0	0	0

（引用元：5.3.5.2-02 表 14.1-2 改変）

3）　逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱一覧を表 2.7.6-24 に示す。治験実施計画書からの逸脱は 4 例の被験者で発生した。内訳は脳卒中様発作時の検査項目の未実施が 6 件、104 週時の検査未実施が 3 件、血清分画を測定すべき項目で血漿分画を測定したものが 1 件、併用禁止療法の実施が 1 件であった。

なお、KN-10-01 で発生した併用禁止療法の実施に抵触した 2 週間以上のステロイド薬の全身投与については、使用期間が 2017 年 9 月 24 日から 10 月 10 日までと、許容範囲の 2 週間を僅かに超過した程度であったことから、2018 年 1 月 17 日に開催した症例検討会において除外対象とはせずに FAS、PPS、及び安全性解析対象集団に採用することとした。

表 2.7.6-24　治験実施計画書からの逸脱一覧

被験者番号	逸脱内容
KN-05-01	脳卒中様発作時検査の規定検査項目（生化学検査：D-Bil）欠測
KN-05-01	脳卒中様発作時検査の髄液検査の未実施
KN-07-01	血清グルコースを測定するべきところを、48 週では血漿グルコースを測定した
KN-07-01	104 週の髄液検査未実施
KN-08-01	104 週の髄液検査、頭部 MRI 未実施
KN-10-01	脳卒中様発作時検査の任意検査（髄液検査、血中白血球検査）未実施
KN-10-01	脳卒中様発作時検査の体重、生化学検査、特殊検査（血液検査、血中白血球検査、髄液検査）未実施
KN-10-01	脳卒中様発作時検査の特殊検査（髄液検査、血中白血球検査）未実施（2017 年 5 月 3 日）
KN-10-01	脳卒中様発作時検査の特殊検査（髄液検査、血中白血球検査）未実施（2017 年 8 月 11 日）
KN-10-01	104 週の髄液検査が未実施
KN-10-01	2 週間以上のステロイド薬の全身投与

（引用元：5.3.5.2-02 表 10.1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における被験者背景を表 2.7.6-25 に、PPS 及び安全性解析対象集団における被験者背景を -5.3.5.2-02 表 14.1-4、5.3.5.2-02 表 14.1-5 に示す。性別は男性 6 例、女性 3 例であり、平均年齢は 32.8±10.8 歳であった。長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作の回数は 0 回が 7 例、1 回、2 回が各 1 例で、アルギニン静注製剤の使用は 2 例であった。また、ミトコンドリア DNA の点変異は、A3243G が 8 例及び T3271C が 1 例であった。

表 2.7.6-25　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団）

	合計 N=9	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=8
性別 n (%)			
男	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
女	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
同意取得時の年齢（歳）			
例数	9	1	8
平均値	32.8	33.0	32.8
標準偏差	10.81	-	11.56
中央値, 最小値, 最大値	32.0, 17, 48	-, -, -	32.0, 17, 48
同意取得時の年齢 n (%)			
10-<20 歳	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
20-<30 歳	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (25.0)
30-<40 歳	3 (33.3)	1 (100.0)	2 (25.0)
40-<50 歳	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
長期投与臨床研究期間中の脳卒中様発作の発現（回数） n (%)			
0 回	7 (77.8)	0 (0.0)	7 (87.5)
1 回	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
2 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
3 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
長期投与臨床研究期間中のアルギニン静注製剤の使用状況 n (%)			
なし	7 (77.8)	1 (100.0)	6 (75.0)
あり	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (25.0)
ミトコンドリア DNA 点変異:A3243G n (%)			
なし	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
あり	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3271C n (%)			
なし	8 (88.9)	0 (0.0)	8 (100.0)
あり	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: G3244A n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3258C n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミトコンドリア DNA 点変異: T3291C n (%)			
なし	9 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

－：算出せず
（引用元：5.3.5.2-02 表 11.1）

表 2.7.6-25　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団）（続き）

	合計 N=9	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=8
収縮期血圧 (mmHg)			
例数	9	1	8
平均値	114.1	122.0	113.1
標準偏差	11.25	-	11.61
中央値, 最小値, 最大値	114.0, 95, 130	-, -, -	114.0, 95, 130
拡張期血圧 (mmHg)			
例数	9	1	8
平均値	75.1	71.0	75.6
標準偏差	12.46	-	13.22
中央値, 最小値, 最大値	76.0, 59, 95	-, -, -	79.0, 59, 95
脈拍数（回/分）			
例数	9	1	8
平均値	92.8	93.0	92.8
標準偏差	15.03	-	16.07
中央値, 最小値, 最大値	93.0, 68, 112	-, -, -	91.5, 68, 112
身長 (cm)			
例数	9	1	8
平均値	155.92	173.00	153.79
標準偏差	10.860	-	9.377
中央値, 最小値, 最大値	155.50, 138.0, 173.0	-, -, -	154.25, 138.0, 168.6
体重 (kg)			
例数	9	1	8
平均値	43.06	47.90	42.45
標準偏差	11.759	-	12.420
中央値, 最小値, 最大値	43.40, 25.2, 65.0	-, -, -	41.85, 25.2, 65.0
体重 n (%)			
<15kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-<25kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-<40kg	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)
40- kg	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
合併症 n (%)			
なし	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
あり	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)
喫煙歴 n (%)			
喫煙歴なし	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)
現在も吸っている	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
以前吸っていた	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
長期投与臨床研究期間中の既往歴 n (%)			
なし	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
あり	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.1）

(3)　治療の遵守状況

治験実施計画書に従って治験薬が服用されていることをモニタリングにより確認した。

長期投与試験では、登録された 9 例全例に治験薬が投与された。

投与状況及び被験者ごとの投与状況一覧をそれぞれ表 2.7.6-26 及び表 2.7.6-27 に示した。平均の服薬日数は 707.6（標準偏差 ±75.46）日、服薬率は 99.56（標準偏差 ±0.581）％であった。投与量は、9 g/日が 3 例、12 g/日が 6 例であった。

表 2.7.6-26　長期投与試験における治験薬の投与状況（FAS）

	合計 N=9	アルギニン非併用 N=1	アルギニン併用 N=8
治験薬投与日数（日）			
被験者数	9	1	8
平均値	707.6	725.0	705.4
標準偏差	75.46	－	80.36
中央値（最小値, 最大値）	729.0 (507, 743)	－ (－, －)	729.0 (507, 743)
服薬率（%）			
被験者数	9	1	8
平均値	99.56	99.95	99.51
標準偏差	0.581	－	0.601
中央値（最小値, 最大値）	99. 91 (98.4, 100.0)	－ (－, －)	99.82 (98.4, 100.0)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.5 改変）

表 2.7.6-27　長期投与試験における被験者ごとの治験薬投与状況一覧

被験者識別番号	アルギニン非併用/併用	治験薬投与開始日	治験薬投与終了日	投与日数(日)	投与量(g/日)	飲まなかった回数	服薬率(%)	総投与量(g)
KN-01-01	アルギニン併用	2015/11/05	2017/11/02	729	9	2	99.9	6555
KN-03-01	アルギニン併用	2015/11/18	2017/11/29	743	12	6	99.7	8892
KN-04-01	アルギニン非併用	2015/12/22	2017/12/15	725	12	1	100.0	8696
KN-05-01	アルギニン併用	2015/10/09	2017/02/26	507	12	10	99.3	6044
KN-07-01	アルギニン併用	2015/12/17	2017/12/14	729	12	35	98.4	8608
KN-08-01	アルギニン併用	2015/10/26	2017/10/23	729	12	0	100.0	8748
KN-10-01	アルギニン併用	2015/11/11	2017/11/20	741	9	26	98.8	6591
KN-12-01	アルギニン併用	2015/12/07	2017/12/04	729	9	2	99.9	6555
KN-13-01	アルギニン併用	2015/11/20	2017/11/24	736	12	1	100.0	8828

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.5）

(4)　有効性の結果

本治験では FAS と PPS が同一の解析対象集団となり結果が一致したため、PPS については記載しなかった。

1)　脳卒中様発作回数

FAS における本治験期間中の脳卒中様発作の回数及び、第Ⅲ相試験の治験薬投与前、第Ⅲ相試験、長期投与臨床研究、本治験期間を通じた 4 週間あたりの脳卒中様発作の回数を表 2.7.6-28 に示す。本治験期間中には 9 例中 6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制されたが、3 例の被験者に 9 回の脳卒中様発作が発現し、内訳は 2 例の被験者で 4 回、1 例の被験者で 1 回であった。9 例の平均では 4 週あたりの脳卒中様発作の回数は第Ⅲ相試験の治験薬投与前が 0.1630459 回であったが、タウリンの投与開始により第Ⅲ相試験期間中、長期投与臨床研究期間中、本治験期間中はそれぞれ 0.0303359 回、0.0336943 回、0.0395667 回と推移し、3 試験期間全体での平均回数は 0.0359493 回となった。また、脳卒中様発作を発現した被験者は第Ⅲ相試験の治験薬投与前には 9 例全例であったのに対し、第Ⅲ相試験期間中は 3 例、長期投与臨床研究期間中は 2 例、本治験期間中は 3 例と推移した。さらに、第Ⅲ相試験で治験薬投与を開始して以降、本治験終了までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であった。

表 2.7.6-28　有効性評価項目 (1) 脳卒中様発作回数(FAS)

	本治験期間中回数	4 週間（28 日）当たりの回数（回）				
		第Ⅲ相試験の治験薬投与前 [1)]	第Ⅲ相試験期間中	長期投与臨床研究期間中	本治験期間中	第Ⅲ相試験開始以降本治験終了ま
全体	9	0.1630459	0.0303359	0.0336943	0.0395667	0.0359493
KN-01-01	0	0.1733746	0	0	0	0
KN-03-01	0	0.2051282	0.0952381	0	0	0.0204828
KN-04-01	0	0.1538462	0	0.1389578	0	0.0389701
KN-05-01	4	0.1025641	0.0894569	0	0.2204724	0.1208981
KN-07-01	0	0.281407	0	0	0	0
KN-08-01	0	0.1196581	0.0921053	0	0	0.0199857
KN-10-01	4	0.2051282	0	0.1538462	0.1511471	0.1183932
KN-12-01	1	0.1538462	0	0	0.0384088	0.0196906
KN-13-01	0	0.1025641	0	0	0	0

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.2）

[1)] MRI による高信号の確認を必須としない

2)　臨床症状改善の有無

FAS での JMDRS を用いた臨床症状の改善（合計スコア）を表 2.7.6-29 に示す。

FAS での JMDRS の合計スコアの平均値は、0 週時 20.4（標準偏差±10.9 ）(N=9) から 104 週後（中止時）29.0（標準偏差±21.4） (N=9) と増加した。FAS での JMDRS を用いた臨床症状の改善結果を 5.3.5.2-02 表 11.3 に示す。

表 2.7.6-29　臨床症状の改善の有無（合計スコア）JMDRS（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
Section 1～7 の合計	0 週	104 週後 (中止時)	0 週	104 週後 (中止時)	0 週	104 週後 (中止時)
	N = 9	N = 9	N = 1	N = 1	N = 8	N = 8
平均値	20.4	29.0	1.0	0.0	22.9	32.6
標準偏差	10.91	21.41	－	－	8.68	19.72
中央値 （ 最小値, 最大値）	24.0 (1, 34)	27.0 (0, 69)	－ (－, －)	－ (－, －)	24.5 (11, 34)	29.5 (10, 69)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.3 改変）

3）　MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号確認を問わない）の発現回数

FAS における MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数を表 2.7.6-30 に示す。発作時突発性局所神経徴候の発現回数の分布は、本治験の治験薬投与前では 4 回が 3 例、3 回が 2 例、2 回が 4 例であったが、投与後には 8 回、5 回、3 回、1 回がそれぞれ 1 例、2 回が 2 例で、0 回が 3 例と推移した。治験薬投与後に 5 回以上に増加した被験者も 2 例認められた一方で、1 回、0 回へと減少した被験者もそれぞれ 1 例、3 例認められた。また、発現率の平均値は投与前 0.166（標準偏差±0.058）% (N=9)、投与後 0.049（標準偏差±0.056）% (N=9) であった。

表 2.7.6-30　MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI での高信号の確認を問わない）の発現回数（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	投与前 N = 9	投与後 N = 9	投与前 N = 1	投与後 N = 1	投与前 N = 8	投与後 N = 8
発現回数 [1] n (%)						
0 回	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)
1 回	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
2 回	4 (44.4)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (100.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
3 回	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
4 回	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
5 回	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
6 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 回	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
発現率						
平均値	0.166	0.049	0.154	0.039	0.168	0.050
標準偏差	0.0580	0.0563	－	－	0.0618	0.0601
中央値	0.154	0.039	－	－	0.164	0.030
（最小値, 最大値）	(0.10, 0.28)	(0.00, 0.16)	(－, －)	(－, －)	(0.10, 0.28)	(0.00, 0.16)

－：算出せず

[1]「治験開始前後における脳卒中様発作の評価期間」での、MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を集約した上での回数

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.4）

4）　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）

FAS における各評価時点での血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値の要約統計量を表 2.7.6-31 に示す。血中乳酸、ピルビン酸については 9 例全例が規定の 0 週、4 週、60 週、104 週（中止時）時点において、1 回以上異常と判断された。また発作時については 1 例の被験者でのピルビン酸値の 1 回を除いて全て異常と判断されたが、治験期間を通じて概ね著明な変化は認められなかった。しかし 1 例の被験者については、発作時の血中乳酸値が高度かつ重篤な有害事象である乳酸アシドーシスとして報告されたが、血液浄化療法により軽快し、治験薬との因果関係も否定され治験は継続した。また、任意検査として実施した髄液検査については乳酸、ピルビン酸のいずれも異常は認められなかった。なお、髄液検査は任意の測定項目であるため同意が取得できた 7 例の結果である。

血漿中タウリン濃度の平均値は投与 0、60 及び 104 週で 857.2～963.7 nmol/mL（107.3～120.6 μg/mL）を示し、髄液中濃度の平均値は 33.3～44.9 nmol/mL（4.2～5.6 μg/mL）であり血漿中に比べて低値であった。

表 2.7.6-31　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS）

	合計					アルギニン非併用					アルギニン併用				
	0 週 N = 9	60 週 N = 9	0 週からの変化率 N = 9	104 週後(中止時) N = 9	0 週からの変化率 N = 9	0 週 N = 1	60 週 N = 1	0 週からの変化率 N = 1	104 週後(中止時) N = 1	0 週からの変化率 N = 1	0 週 N = 8	60 週 N = 8	0 週からの変化率 N = 8	104 週後(中止時) N = 8	0 週からの変化率 N = 8
血中乳酸 (mg/dL)															
例数	9	9	9	9	9	1	1	1	1	1	8	8	8	8	8
平均値	33.9	38.2	15.5	31.7	0.2	15.0	17.4	16.0	13.4	-10.7	36.3	40.8	15.4	34.0	1.6
標準偏差	20.04	23.62	42.49	17.54	50.75	－	－	－	－	－	20.03	23.84	45.42	17.25	54.08
中央値	29.8	31.5	9.7	27.0	-11.6	－	－	－	－	－	30.6	33.5	-0.3	28.8	-17.0
最小値, 最大値	15, 84	15, 93	-41, 87	13, 62	-47, 115	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	23, 84	15, 93	-41, 87	13, 62	-47, 115
髄液乳酸 (mg/dL)															
例数	7	6	6	4	4	1	0	0	1	1	6	6	6	3	3
平均値	43.0	48.6	2.9	46.9	6.5	17.9	-	-	21.1	17.9	47.1	48.6	2.9	55.5	2.7
標準偏差	16.20	14.36	11.31	18.16	13.93	－	－	－	－	－	12.99	14.36	11.31	7.09	14.29
中央値	52.4	54.1	5.8	53.1	10.4	－	－	－	－	－	53.4	54.1	5.8	58.8	5.6
最小値, 最大値	18, 59	25, 62	-11, 15	21, 60	-13, 18	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	28, 59	25, 62	-11, 15	47, 60	-13, 15
血中ピルビン酸 (mg/dL)															
例数	9	9	9	9	9	1	1	1	1	1	8	8	8	8	8
平均値	1.4	1.3	11.1	1.3	1.8	0.5	1.0	92.6	0.9	61.1	1.5	1.4	0.9	1.3	-5.6
標準偏差	0.55	0.44	50.27	0.50	33.55	－	－	－	－	－	0.49	0.46	42.68	0.50	26.84
中央値	1.4	1.5	-3.9	1.1	-3.7	－	－	－	－	－	1.4	1.5	-8.5	1.3	-3.8
最小値, 最大値	1, 2	1, 2	-50, 93	1, 2	-48, 61	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	1, 2	1, 2	-50, 73	1, 2	-48, 27
髄液ピルビン酸 (mg/dL)															
例数	7	6	6	4	4	1	0	0	1	1	6	6	6	3	3
平均値	1.6	1.8	2.2	1.7	9.0	0.9	－	－	1.0	15.9	1.7	1.8	2.2	2.0	6.7
標準偏差	0.43	0.40	14.36	0.55	10.06	－	－	－	－	－	0.32	0.40	14.36	0.34	10.95
中央値	1.6	1.8	4.9	1.8	13.0	－	－	－	－	－	1.7	1.8	4.9	1.9	12.5
最小値, 最大値	1, 2	1, 2	-19, 20	1, 2	-6, 16	－, －	－, －	－, －	－, －	－, －	1, 2	1, 2	-19, 20	2, 2	-6, 14

－：算出せず
（引用元：5.3.5.2-02 表 11.5）

表 2.7.6-31　特殊検査（血中及び髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸・ピルビン酸比、タウリン値）（FAS）（続き）

	合計					アルギニン非併用					アルギニン併用				
	0 週 N = 9	60 週 N = 9	0 週からの変化率 N = 9	104 週後(中止時) N = 9	0 週からの変化率 N = 9	0 週 N = 1	60 週 N = 1	0 週からの変化率 N = 1	104 週後(中止時) N = 1	0 週からの変化率 N = 1	0 週 N = 8	60 週 N = 8	0 週からの変化率 N = 8	104 週後(中止時) N = 8	0 週からの変化率 N = 8
血中乳酸・ピルビン酸比															
例数	9	9	9	9	9	1	1	1	1	1	8	8	8	8	8
平均値	24.6	26.8	10.3	23.5	-1.0	27.8	16.7	-39.8	15.4	-44.6	24.2	28.1	16.6	24.5	4.4
標準偏差	5.29	7.78	24.45	6.04	34.73	―	―	―	―	―	5.51	7.27	16.72	5.60	32.77
中央値	25.3	27.2	10.7	21.4	-8.0	―	―	―	―	―	23.9	27.9	15.2	23.8	-2.8
最小値, 最大値	18, 34	17, 43	-40, 40	15, 33	-45, 81	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	18, 34	20, 43	-13, 40	16, 33	-24, 81
髄液乳酸・ピルビン酸比															
例数	7	6	6	4	4	1	0	0	1	1	6	6	6	3	3
平均値	26.4	27.4	1.2	26.7	-2.6	20.3	-	-	20.7	1.7	27.4	27.4	1.2	28.7	-4.0
標準偏差	5.69	4.05	8.41	6.51	4.87	―	―	―	―	―	5.50	4.05	8.41	6.30	4.83
中央値	26.8	28.3	1.7	25.0	-2.3	―	―	―	―	―	26.9	28.3	1.7	25.1	-6.2
最小値, 最大値	20, 35	21, 33	-10, 11	21, 36	-7, 2	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	21, 35	21, 33	-10, 11	25, 36	-7, 2
血中タウリン濃度 (nmol/mL)															
例数	9	9	9	9	9	1	1	1	1	1	8	8	8	8	8
平均値	961.1	963.7	47.5	857.2	-7.2	1591.0	236.1	-85.2	1399.0	-12.1	882.4	1054.6	64.1	789.5	-6.6
標準偏差	433.57	421.22	136.81	553.81	39.12	―	―	―	―	―	388.67	343.06	136.24	550.77	41.77
中央値	959.2	1046.1	5.4	585.6	-2.5	―	―	―	―	―	934.8	1051.6	5.9	528.4	-1.2
最小値, 最大値	152, 1591	236, 1590	-85, 367	236, 1756	-60, 55	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	152, 1406	701, 1590	-19, 367	236, 1756	-60, 55
髄液タウリン濃度 (nmol/mL)															
例数	7	6	6	4	4	1	0	0	1	1	6	6	6	3	3
平均値	42.7	44.9	5.3	33.3	-4.7	38.1	-	-	34.0	-10.8	43.5	44.9	5.3	33.0	-2.7
標準偏差	12.07	11.50	16.92	14.45	39.48	―	―	―	―	―	13.04	11.50	16.92	17.69	48.10
中央値	41.9	44.6	9.6	34.5	3.7	―	―	―	―	―	42.0	44.6	9.6	35.0	18.1
最小値, 最大値	27, 63	29, 59	-18, 30	14, 50	-58, 32	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	―, ―	27, 63	29, 59	-18, 30	14, 50	-58, 32

―：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.5）

5)　画像検査（頭部 MRI 検査）

FAS における頭部 MRI 検査の拡散強調像 (axial) 及び、それ以外の撮像法による画像所見の評価結果を表 2.7.6-32、表 2.7.6-33 に示す。拡散強調像 (axial) の結果は、0 週と 104 週（中止時）の比較で 5 例は正常のまま、2 例は異常のまま推移し、1 例の被験者で正常から異常に変化した。このうち 104 週後（中止時）において異常所見と判断された 3 例の内訳は、高信号が確認された 2 例及び、その他の異常所見として萎縮が認められた 1 例であった。

また、拡散強調像 (axial) 以外の撮像法の結果は、MRA 像 (intracranial) では 104 週後（中止時）に異常所見は認められず、7 例が正常のまま、1 例が異常から正常に変化した。FLAIR 像 (axial)、T2 強調像 (axial)、T1 強調像 (axial) では 1 例が正常のまま、7 例が異常のままであった。

さらに、T2*強調像 (axial) では 104 週後（中止時）に 1 例が正常から異常に変化し、2 例は異常のままであった。ADC map (axial) では 4 例が異常のまま、1 例が正常から異常へと変化した。

表 2.7.6-32　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調像（axial）（FAS）

		104 週後(中止時)				
	0 週	正常	異常 (高信号確認)	異常 (その他)	未実施	計
拡散強調像 (axial)						
合計 (N = 8)						
正常	6 (75.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)
異常(高信号確認)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
異常(その他)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)						
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常(高信号確認)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常(その他)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)						
正常	5 (71.4)	4 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)
異常(高信号確認)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
異常(その他)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.6）

表 2.7.6-33　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル 拡散強調画像（axial）以外（FAS）

		104 週後(中止時)			
	0 週	正常	異常	未実施	計
MRA 像 (intracranial)					
合計 (N = 8)					
正常	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)
異常	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)
異常	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
FLAIR 像 (axial)					
合計 (N = 8)					
正常	1 (12.5)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
異常	7 (87.5)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (87.5)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
T2 強調像 (axial)					
合計 (N = 8)					
正常	1 (12.5)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
異常	7 (87.5)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (87.5)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.7）

表 2.7.6-33　画像検査（頭部 MRI 検査）のシフトテーブル
拡散強調画像（axial）以外（FAS）（続き）

		104 週後(中止時)			
	0 週	正常	異常	未実施	計
T1 強調像 (axial)					
合計 (N = 8)					
正常	1 (12.5)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
異常	7 (87.5)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (87.5)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
T2*強調像 (axial)					
合計 (N = 8)					
正常	6 (75.0)	5 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (75.0)
異常	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (25.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	5 (71.4)	4 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (71.4)
異常	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (28.6)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
ADC map (axial)					
合計 (N = 8)					
正常	4 (50.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
異常	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	8 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
アルギニン非併用 (N = 1)					
正常	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
アルギニン併用 (N = 7)					
正常	3 (42.9)	2 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
異常	4 (57.1)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)
未実施	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	7 (100.0)

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.7）

6）　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数

FAS における治験期間中のアルギニン静注製剤が使用された回数について、MRI による確認を考慮しない場合、考慮した場合の結果をそれぞれ表 2.7.6-34、表 2.7.6-35 に示した。

MRI による確認を考慮しない場合、本治験期間中のアルギニン静注製剤ののべ投与回数は 82 回が 1 例、17 回が 1 例、4 回が 1 例であり、0 回は 6 例であった。また、発作 1 回に対する投与回数は 60 回が 1 例、10 回が 2 例、8 回が 1 例、4 回が 3 例、3 回が 1 例、0 回が 2 例であった。同様に、MRI による確認を考慮した場合、のべ投与回数は 82 回が 1 例、17 回が 1 例、4 回が 1 例で、0 回は 6 例であった。また、発作 1 回に対する投与回数は 60 回が 1 例、10 回が 2 例、8 回が 1 例、4 回が 3 例、3 回が 1 例、0 回が 1 例であった。

表 2.7.6-34　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
発作の定義：MRI による確認を考慮しない（FAS）

	合計 本治験期間中	アルギニン非併用 本治験期間中	アルギニン併用 本治験期間中
のべ投与回数 [1] n (%)			
例数	9	1	8
0 回	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
4 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
17 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
82 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
発作 1 回 [2]に対する投与回数 [3] n (%)			
例数	10	0	10
0 回	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
3 回	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
4 回	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
8 回	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
10 回	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
60 回	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

[1] MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」に対してアルギニン静注製剤が使用された回数の合計
[2] MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を 1 回とカウント
[3] 発作 1 回に対するアルギニン静注製剤の使用回数の合計

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.8）

表 2.7.6-35　治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
発作の定義：MRI による確認を考慮する（FAS）

	合計 本治験期間中	アルギニン非併用 本治験期間中	アルギニン併用 本治験期間中
のべ投与回数 [1] n (%)			
例数	9	1	8
0 回	6 (66.7)	1 (100.0)	5 (62.5)
4 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
17 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
82 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
発作 1 回 [2]に対する投与回数 [3] n (%)			
例数	9	0	9
0 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
3 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
4 回	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (33.3)
8 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
10 回	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)
60 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)

[1] MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」に対してアルギニン静注製剤が使用された回数の合計
[2] MRI による高信号の確認有無を問わない「発作時突発性局所神経徴候」について 2 週間以内の発現を 1 回とカウント
[3] 発作 1 回に対するアルギニン静注製剤の使用回数の合計
（引用元：5.3.5.2-02 表 11.9）

7）　頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数

FAS における頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数を表 2.7.6-36 に示す。治験薬投与開始後における脳卒中様発作の評価期間において、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI により高信号が確認された回数については、1 例の被験者で 1 回確認された。当該被験者は両側大脳皮質及び皮質下に新規の拡散強調像、FLAIR 像の高信号を認めた一方で、意識が不鮮明であったことから突発性局所神経徴候は明らかではなかった。

表 2.7.6-36　頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数（FAS）

	合計 N = 9	アルギニン非併用 N = 1	アルギニン併用 N = 8
確認回数 [1] n (%)			
0 回	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)
1 回	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)

[1] 「治験開始後における脳卒中様発作の評価期間」において、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害のみが発現した際に頭部 MRI により高信号が確認された回数。ただし、2 週間以内の発現を 1 回とカウント

（引用元：5.3.5.2-02 表 11.10）

8）　その他の評価項目

a)　白血球のミトコンドリア遺伝子変異率、tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ND6 蛋白質量

ミトコンドリア遺伝子変異率は各被験者とも治験期間を通じて著明な変動は認められなかった。一方、tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率はいずれの被験者においても治験期間を通じて 40%前後で推移した。また、ND6 蛋白質量は 0 週と比較して 104 週後（中止時）において 5 例で増加、3 例で減少し、1 例は変化が認められなかった。なお、ミトコンドリア遺伝子変異率、tRNA$^{Leu(UUR)}$タウリン修飾率、ミトコンドリア ND6 蛋白質量の結果を示した特殊検査　血中白血球検査一覧を〔5.3.5.2-02 付録 16.2.6〕に添付した。

b)　MMSE

FAS における MMSE スコアの合計は、0 週時 20.6±9.7 (N=9) から 104 週後（中止時）19.1±12.3 (N=8) へと推移した。また、MMSE スコアの一覧を〔5.3.5.2-02 付録 16.2.6〕に添付した。

表 2.7.6-37　MMSE スコアの合計（FAS）

	合計		アルギニン非併用		アルギニン併用	
	0 週	104 週後 (中止時)	0 週	104 週後 (中止時)	0 週	104 週後 (中止時)
	N =9	N = 8	N = 1	N = 1	N = 8	N = 7
合計スコア						
平均値	20.6	19.1	30.0	30.0	19.4	17.6
標準偏差	9.70	12.30	－	－	9.65	12.41
中央値 (最小値, 最大値)	23.0 (0, 30)	25.5 (0, 30)	－ (－，－)	－ (－，－)	23.0 (0, 30)	25.0 (0, 28)

－：算出せず

（引用元：5.3.5.2-02 表 14.2-19 改変）

(5)　安全性の結果

本治験では、登録され治験薬が投与された全ての被験者 9 例を安全性解析対象集団とした。

有害事象の要約を表 2.7.6-38 に示す。有害事象は被験者 8 例に発現し、発現率は 88.9%であった。死亡例は見られなかったが、重篤な有害事象が 4 例 13 件に発現した。投与中止に至った有害事象の発現はなかった。副作用は 9 例中 2 例に発現し、発現率は 22.2%であった。

表 2.7.6-38　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	合計 N=9		アルギニン非併用 N=1		アルギニン併用 N=8	
項目	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数
有害事象	8 (88.9)	102	0 (0.0)	0	8 (100.0)	102
重篤な有害事象	4 (44.4)	13	0 (0.0)	0	4 (50.0)	13
死亡症例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重症度 [1)]						
軽度	3 (33.3)	83	0 (0.0)	0	3 (37.5)	83
中等度	3 (33.3)	14	0 (0.0)	0	3 (37.5)	14
高度	2 (22.2)	5	0 (0.0)	0	2 (25.0)	5
治験薬との関連性 [2)]						
なし	6 (66.7)	99	0 (0.0)	0	6 (75.0)	99
あり	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3

[1)] 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
[2)] 同一被験者において複数の有害事象が観察され、治験薬との関連性 なし と あり が混在する場合には、あり としてカウントした

（引用元：5.3.5.2-02 表 12.1）

1)　有害事象

有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.6-39 に示す。2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎が 4 例、貧血、播種性血管内凝固、口内炎、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻聴、不眠症、及び発疹がそれぞれ 2 例であった。

高度と判断された有害事象は 2 例 5 件発現し、内訳は播種性血管内凝固（2 件）、心停止、乳酸アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群（各 1 件）であった。また、中等度と判断された有害事象は 3 例 14 件発現し、内訳は幻聴、肺炎、貧血、腰椎穿刺後症候群、挫傷、マイコプラズマ性気管気管支炎、偽性腸閉塞、誤嚥性肺炎、上腸間膜動脈症候群、医療機器関連感染、血圧低下、偽膜性大腸炎、四肢痛、真珠腫（各 1 件）であり、その他は全て軽度と判断された。なお、偽性腸閉塞と上腸間膜動脈症候群で未回復であった他は全て回復又は軽快が確認された。

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
有害事象	8 (88.9)	102	0 (0.0)	0	8 (100.0)	102
血液およびリンパ系障害	3 (33.3)	4	0 (0.0)	0	3 (37.5)	4
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1
高度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
貧血	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
播種性血管内凝固	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
高度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
心臓障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
心停止	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
耳および迷路障害	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
真珠腫	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
耳痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
眼障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
アレルギー性結膜炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
胃腸障害	6 (66.7)	15	0 (0.0)	0	6 (75.0)	15
軽度	5 (55.6)	14	0 (0.0)	0	5 (62.5)	14
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口内炎	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
嘔吐	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
軽度	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
齲歯	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
下痢	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
歯肉腫脹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
偽性腸閉塞	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口唇潰瘍	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
歯周病	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口腔咽頭不快感	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軟便	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)]						
PT[1)]	例数	件数	例数	件数	例数	件数
重症度[2)]	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
（続き）						
発熱	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
感染症および寄生虫症	7 (77.8)	29	0 (0.0)	0	7 (87.5)	29
軽度	5 (55.6)	25	0 (0.0)	0	5 (62.5)	25
中等度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
上咽頭炎	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
軽度	4 (44.4)	14	0 (0.0)	0	4 (50.0)	14
蜂巣炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
膀胱炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
胃腸炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
外耳炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
咽頭炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
肺炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
偽膜性大腸炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
副鼻腔炎	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
上気道感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
尿路感染	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)]						
PT[1)]	例数	件数	例数	件数	例数	件数
重症度[2)]	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
（続き）						
ウイルス性上気道感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
医療機器関連感染	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3)	5	0 (0.0)	0	3 (37.5)	5
軽度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮下血腫	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
擦過傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
挫傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
腰椎穿刺後症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
外傷後疼痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
臨床検査	3 (33.3)	8	0 (0.0)	0	3 (37.5)	8
軽度	2 (22.2)	7	0 (0.0)	0	2 (25.0)	7
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
アミラーゼ増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中カリウム増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血圧低下	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
C-反応性蛋白増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[1)]	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
PT[1)]	例数	件数	例数	件数	例数	件数
重症度[2)]	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
（続き）						
肝機能検査値上昇	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
代謝および栄養障害	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
軽度	1 (11.1)	3	0 (0.0)	0	1 (12.5)	3
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
葉酸欠乏	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高ナトリウム血症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
乳酸アシドーシス	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
ビタミン B12 欠乏	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
関節痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋肉痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
四肢痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
神経系障害	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
軽度	2 (22.2)	4	0 (0.0)	0	2 (25.0)	4
浮動性めまい	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
感覚鈍麻	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
傾眠	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)]						
PT[1)]	例数	件数	例数	件数	例数	件数
重症度[2)]	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
精神障害	5 (55.6)	6	0 (0.0)	0	5 (62.5)	6
軽度	4 (44.4)	5	0 (0.0)	0	4 (50.0)	5
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
幻聴	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
不眠症	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
強迫性障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
自殺企図	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
腎および尿路障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
排尿困難	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
生殖系および乳房障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
良性前立腺肥大症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
中等度	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
急性呼吸窮迫症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
高度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
誤嚥性肺炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	12	0 (0.0)	0	5 (62.5)	12
軽度	4 (44.4)	11	0 (0.0)	0	4 (50.0)	11
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

表 2.7.6-39　有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)]						
PT[1)]	例数	件数	例数	件数	例数	件数
重症度[2)]	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
（続き）						
発疹	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
軽度	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	2 (25.0)	2
水疱性皮膚炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
接触皮膚炎	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
軽度	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2
紅斑	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
汗疹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
掌蹠角皮症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
丘疹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
そう痒症	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
皮膚潰瘍	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
挫傷	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血管障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
上腸間膜動脈症候群	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の有害事象が観察された場合には、重症度が最も重い有害事象をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.2）

2） 副作用

副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度を表 2.7.6-40 に示す。

副作用は、2 例 3 件発現し、内訳は口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛（各 1 件）であった。これらの重症度は 2 件が軽度、1 件が中等度と判断された。

表 2.7.6-40　副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（安全性解析対象集団）

	合計 N = 9		アルギニン非併用 N = 1		アルギニン併用 N = 8	
SOC[1)] PT[1)] 重症度[2)]	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
副作用	2 (22.2)	3	0 (0.0)	0	2 (25.0)	3
胃腸障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
口内炎	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
臨床検査	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
軽度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
四肢痛	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1
中等度	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1

[1)] MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
[2)] 同一被験者において同一 SOC、同一 PT において複数の副作用が観察された場合には、重症度が最も重い副作用をカウントした
（引用元：5.3.5.2-02 表 12.3）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 4 例 13 件発現した。重症度が高度と判断された事象は 2 例 5 件で心停止、乳酸アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群（各 1 件）、播種性血管内凝固（2 件）であった。心停止及び乳酸アシドーシスは広範囲にわたる MELAS 病変に起因するものと考えられた。また播種性血管内凝固の 1 件は前述の心停止の処置で施行した人工呼吸器の関連肺炎による感染症及び循環障害そのものによる血液凝固能異常であり、もう 1 件は嘔吐と誤嚥性肺炎を繰り返したことによる ARDS の結果であると判断され、全て治験薬との因果関係は否定された。

中等度と判断された事象は 2 例 5 件で、偽性腸閉塞、上腸間膜動脈症候群、誤嚥性肺炎、血圧低下、真珠腫（各 1 件）であり、偽性腸閉塞、上腸間膜動脈症候群は原疾患によるものと判断された。その他の事象についても ADL 及び嚥下機能の低下、偶発的事象、もしくは治験開始前から罹患していた中耳炎によるものであり、全て治験薬との因果関係は否定された。

軽度と判断された事象は 2 例 3 件で、自殺企図、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 件）であったが、このうち自殺企図、胃腸炎については職場のストレスもしくは感染によるもので治験薬との因果関係は否定され、回復が確認されたことから治験薬の投与は継続した。しかし、血中クレアチンホスホキナーゼ増加については MELAS 発作による影響の可能性が高いと判断され、治験薬との因果関係の完全な否定には至らなかった。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6-41 に示す。

・重篤な有害事象【心停止】

被験者識別コード：KN-05-01 性別／年齢：男性／22 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：心停止 医師記載語：心停止 重症度：高度 転帰：軽快 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 7 日に同意を取得し、10 月 9 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経静脈投与として KN3 号輸液、エダラボン注、アルギ U、ビタメジン静注、メチコバール注、ビタミン C 注、アリナミン F100 注、また経口投与としてノイキノン錠、ユベラ錠、ビタメジン配合カプセル、バイアスピリン錠、ウラリット配合錠、ビオスリー配合錠、アスコルビン酸原末、アルギ U 配合顆粒、カロナール細粒、リボトリール細粒であった。

経過及び治験薬との因果関係

本被験者は 2016 年 4 月 17 日に左第 1、第 2 指から前腕にかけての違和感、9 月 30 日に左下肢にしびれ、12 月 18 日に左視野障害、翌 2017 年 1 月 6 日に左膝の膝折れが見られ歩行障害が出現するなど、原疾患の再発を繰り返していた。

2017 年 1 月 9 日、突然心停止となり自発呼吸も停止した。アドレナリン注により自己心拍は再開し、呼吸は挿管で確保した。採血で乳酸アシドーシスが確認され、翌 10 日から 16 日まで血液浄化療法を実施。呼吸状態については維持が確認され、16 日に抜管となった。

2017 年 1 月 18 日、39.4℃の発熱とクスマウル呼吸があり乳酸アシドーシスが進行したため 19 日から 24 日まで血液浄化療法を実施し、23 日から 25 日まで人工呼吸器の再挿管を行った。その後、2017 年 2 月 1 日まで乳酸アシドーシスの再進行はなかった。

本事象は広範囲にわたる MELAS 再発により乳酸アシドーシスを引き起こした結果、心停止に至ったものと考えられたことから治験薬との因果関係は否定された。転帰については積極的な延命処置により、2017 年 3 月 1 日に軽快が確認された。

・重篤な有害事象【乳酸アシドーシス】

被験者識別コード：KN-05-01 性別／年齢：男性／22 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：乳酸アシドーシス 医師記載語：乳酸アシドーシス 重症度：高度 転帰：軽快 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本事象は前項に記載した「心停止」の経過の中で発現した事象のため、被験者背景及び発現時に使用していた薬剤は同様である。

経過及び治験薬との因果関係

本被験者は 2017 年 1 月 9 日、突然心停止となり自発呼吸も停止したことからアドレナリン注により自己心拍を、挿管で呼吸を確保した。採血により乳酸アシドーシスが確認され、翌 10 日から 16 日まで血液浄化療法を実施した。呼吸状態については維持が確認され、16 日に抜管した。その後、1 月 18 日に 39.4℃の発熱とクスマウル呼吸があり乳酸アシドーシスが進行したため 19 日から 24 日まで血液浄化療法、23 日から 25 日まで再挿管を実施した。その後、2017 年 2 月 1 日まで乳酸アシドーシスの再進行は認められなかった。

2017 年 2 月 16 日、本事象について経過を再考した結果、乳酸アシドーシスを引き起こした時点で血液浄化療法を実施していなければ被験者は死亡の恐れがあったと判断された。よって、本事象は心停止とは別事象として報告がなされた。

・重篤な有害事象【播種性血管内凝固】

被験者識別コード：KN-05-01 性別／年齢：男性／22 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：播種性血管内凝固 医師記載語：DIC 重症度：高度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 7 日に同意を取得し、10 月 9 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経静脈投与として、ホストイン静注、メロペネム、パントール、メイロン、アルギ U、ビタメジン静注、メチコバール注、ビタミン C 注、アリナミン F100 注、また経口投与としてノイキノン錠、ユベラ錠、ビタメジン配合カプセル、バイアスピリン錠、ウラリット配合錠、ビオスリー配合錠、アスコルビン酸原末、アルギ U 配合顆粒、カロナール細粒、リボトリール細粒であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 1 月 9 日午後、突然心停止となり自発呼吸も停止した。アドレナリン注により自己心拍は再開し、呼吸は挿管で確保した。この時、黒色下痢及び黒色胃管排液が認められたことから、非閉塞性腸管虚血を疑い、腹腔鏡下で緊急試験開腹手術を行うも明らかな腸管虚血は認められなかった。

翌 1 月 10 日、心停止後の循環障害により血液凝固能異常が認められたことから播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation: DIC) 治療を開始した。内容は rTM、献血ヴェノグロブリン IH、アコアランを 3 日間、FFP-LR480 を 2 日間 2 袋、3 日間 1 袋であった。

その後、2017 年 1 月 16 日に人工呼吸器から離脱し、血小板値が正常化したことから翌 17 日に回復と判断した。本事象は主な原因として人工呼吸器関連肺炎による感染症と、心停止による循環障害によるものと示唆されたため、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【自殺企図】

被験者識別コード：KN-07-01 性別／年齢：男性／34 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：自殺企図 医師記載語：自殺企図 重症度：軽度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 12 月 17 日に治験参加の同意を取得し、治験薬投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経口投与としてユビデカレノン錠、ユベラ錠、パキシル錠、ラミクタール錠、アルギ U 配合顆粒、セルシン錠、酸化マグネシウム錠、カロナール錠、ロキソニン錠、レンドルミン錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 8 月 20 日、カロナール錠 200 mg を 13 錠及びレンドルミン錠 0.25 mg を 4 錠内服し、また首を吊ろうと 2 回試みたが自己中断した。その後、頸部痛と息苦しさのために救急外来を受診した。頭頸部の評価を目的とした CT 所見では低酸素虚血性脳症が疑われる所見及び頭蓋骨、頸椎の明らかな骨折線は認められなかった。

本事象は仕事上のストレス反応性鬱状態が原因であったと考えられた。また、過去に双極性障害の診断があることも素因であった可能性がある。これらのことから治験薬との因果関係は否定され、また転帰については 2017 年 8 月 21 日に回復と判断された。

・重篤な有害事象【胃腸炎】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／17 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：胃腸炎 医師記載語：急性胃腸炎 重症度：軽度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経口投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、テグレトール細粒、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラ錠、マイスタン細粒、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、ビオフェルミン配合散、エバステル OD 錠、酸化マグネシウム、アレロック錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

本被験者は 2015 年 12 月 6 日に部分痙攣と嘔吐、また 2016 年 1 月 14 日には左手の痙攣と嘔吐で受診し、いずれも MELAS 発作で入院となっていた。

2016 年 5 月 23 日、修学旅行中に嘔吐があり[redacted]病院を受診した。腹部レントゲンと CT からガス、便の貯留を指摘された。アリナミンの点滴を実施し、24 日に[redacted]に戻った。その後、2016 年 5 月 30 日、14 時と 20 時ごろに嘔吐して受診。下痢も 2 回認められ C 反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP) が弱陽性であった。頭痛や痙攣はなく、MRI 上でも MELAS 病変を示す高信号域に大きな変化は認められなかった。内服が困難であったため、翌 31 日に輸液目的で入院となったが夕方より食事を開始した。水様便は 2 回認められたが、腹痛はなかった。6 月 1 日は排便がなく、また輸液中止となった。2 日は下痢便が 5 回認められたが、腹痛はなかった。さらに 3 日、下痢便は 1 回で腹痛はなく、食事摂取もよく全身状態良好であったことから整腸剤の服用で退院となった。

2016 年 6 月 20 日、外来受診。水様便と普通便を繰り返していたが、腹痛の訴え及び止痢剤の使用はなく 1 日 3 回の整腸剤服用で様子を見ていたが 6 月 19 日から 20 日には普通便になったことから、回復と判断した。本事象は感染に伴う胃腸炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【血中クレアチンホスホキナーゼ増加】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／18 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：血中クレアチンホスホキナーゼ増加 医師記載語：高 CK 血症 重症度：軽度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なしとはいえない

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経口投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、テグレトール細粒、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラ錠、マイスタン細粒、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、酸化マグネシウム、アレロック錠、ジェイゾロフト錠、テグレトールであった。

経過及び治験薬との因果関係

本被験者は 2017 年 2 月 22 日より、学校で座位時に右に傾くことが多いと指摘された。自宅でも同様であったが、継続性のものではなかった。24 日の MRI 検査では新たな高信号域は確認されなかったが、脳波で棘徐波が多発していたためテグレトールを増量した。2 月 27 日以降も時に口角や眉毛の

ぴくつきは認められたが、継続性のものではなかった。卒業式を控え自宅で様子を見ていたが、2017年3月2日に入院した。採血後に輸液を開始したが、CK が 2,232 U/L に上昇したことから MRI を実施したところ、拡散強調像で左後頭葉皮質や両側頭頂葉内側皮質に信号を認め、ADC 値も低下した。今回はその程度が目立つものであったが、同様の所見は 2015 年から見られているため急性期病変ではなく、MELAS による皮質病変と考えられた。

2017 年 3 月 3 日、5 時頃より左下肢、右上眼瞼のけいれんがあり、ミダフレッサを静注した。卒業式参列の後、帰院後も両下肢のぴくつきがあったためミダフレッサを 3 mL/hr で持続投与し、不随運動が強い時にはフラッシュでミダフレッサとデカドロンを投与した。翌 4 日より食事摂取困難のため経管栄養を開始し、治験薬を含む内服薬も経管投与とした。CK は 3,905 U/L とさらに上昇し、MELAS 発作が疑われた。

2017 年 3 月 6 日、ミダフレッサ継続投与後も不随運動は継続していたことから MRI を施行し、頭頂葉の高信号域を確認したため 9 日までパルス療法を施行した。9 日、パルス療法の評価のため実施した採血で CK が 463 U/L まで低下していることを確認した。しかしミダフレッサの減量は不随運動の範囲が拡大する状況にあったため、3 mL/hr で継続。またテグレトールを減量し、ビムパット錠を開始した。

3 月 10 日、テグレトールを中止し、ミオカーム内服液に変更。3 月 13 日、2 クール目のパルス療法開始前の採血で CK が 115 U/L に正常化していたことから回復と判断した。一方で左下肢の不随運動については継続中であった。

本事象は、MELAS の発作による高 CK 血症である可能性が高いと考えられた。また、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

・重篤な有害事象【偽性腸閉塞】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／18 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：偽性腸閉塞 医師記載語：慢性偽性腸閉塞 重症度：中等度 転帰：未回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経管投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラドライシロップ、マイスタン細粒、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ロゼレム錠、エビリファイ、ゾニサミド散 20%、ラミクタール錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 4 月 9 日朝の内服薬注入直後に嘔吐があり、経管栄養剤の注入も一時中止した。その後、腹部症状を観察しながら経管栄養を継続していたが、時に嘔吐が見られ、4 月 29 日には大量嘔吐があった。消化器内科へのコンサルテーションを実施し、小腸大腸のガスが著明で、かつ消化管拡張のメインが大腸であること、併せて直腸に糞便が認められたことから排便コントロールが必要と判断された。

2017 年 5 月 1 日、空腸に留置していた経管栄養チューブを被験者が自己抜去したため、CV を挿入してパントールの点滴を開始した。腸蠕動の改善目的で大建中湯、六君子湯、マグミット、パントール、テレミンソフトを使用しているが改善に乏しかった。腸蠕動の聴取は良好であるものの、排便、排ガスは少なく、摘便、排気等も行った。5 月 16 日、空腸に経管栄養チューブを再留置した。翌 17 日、X-P で前日の造影剤が小腸から抜けて大腸まで下りてきていることを確認したが、大腸の動きはまだ悪かったため、パントール、テレミンソフトを継続し、空腸栄養を少量から開始する予定とした。

2017 年 5 月 18 日から 6 月 27 日まで経腸栄養を実施。腹部膨満や嘔吐で中断したが、消化の問題を考慮して経腸栄養中止後は中心静脈栄養のみで維持した。その後、蠕動運動改善目的で大建中湯、パントール、マグミット、テレミンソフトを継続したが、腹部膨満等はなく毎日 1 回から 2 回の排便があった。

本事象は 2017 年 3 月 13 日に発現したイレウスを有害事象として報告し、同月 17 日で回復と判断していたものである。しかしその後も嘔吐、腸蠕動低下、腹部膨満の症状が認められたことから 5 月 18 日に経過を再考し、慢性偽性腸閉塞として第一報を報告した。その後も投薬は継続し、以後は通常診療として経過観察することから 2017 年 12 月 18 日に治験としては未回復と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【誤嚥性肺炎】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／18 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：誤嚥性肺炎 医師記載語：誤嚥性肺炎 重症度：中等度 転帰：軽快 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経管投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラドライシロップ、マイスタン細粒、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ロゼレム錠、エビリファイ、ゾニサミド、ラミクタール錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 3 月 13 日、経管栄養で嘔吐があったことから X-P を施行したところ、ガス著明であった。また腹部 CT で胃の著明な拡張と小腸大腸の圧迫も確認された。胃管から吸引を実施し、その後開放した。3 月 14 日までに 2,400 mL 引き絶飲食とした。そのため PICC を挿入し、2 クール目のパルス療法の継続と中心静脈栄養法 (Total parenteral nutrition: TPN) を開始した。3 月 17 日には X-P 上で明らかなニボー像は認められなかった。全体的にガス多めであったが、夕食からソフト食を開始した。経管チューブは内服薬注入で使用し、経口摂取と TPN を併用したが、3 月 19 日に PICC が閉塞したことから TPN は中止した。

3月22日、ソフト食から粥食に変更したが、経口摂取にムラがあるため経管栄養剤も併用していた。腹部症状に注意し、適宜摘便やガス抜きを行っていたが自然排便も認められた。しかし3月31日から水分、食事が全く摂取できず、経管栄養剤を継続した。

4月9日、朝の内服薬注入後に嘔吐があり、経管栄養剤の注入も一時中止した。その後38.1℃の発熱があり、白血球15,400/μL、CRP 0.49 mg/dL、PCT 8.11 ng/mL、胸部レントゲンによる右肺野の浸潤影から誤嚥性肺炎と診断され、抗菌薬が開始された。4月11日には、呼吸音でラ音は認められなかったが発熱は継続していた。白血球12,900/μL、CRP 20.09 mg/dL、PCT 5.23 ng/mLと炎症反応高値であったため、抗菌薬をセフトリアキソンからドリペネムに変更した。

4月15日、多量に嘔吐があり、再誤嚥の可能性から抗菌薬投与を延長した。4月19日には呼吸音良好となり解熱し、肺炎症状も改善したことから抗菌薬を終了した。翌20日、白血球7,600/μL、CRP 0.77 mg/dL、またX線で右肺野透過性が改善したことから誤嚥性肺炎は軽快と判断した。

2017年5月19日以降経管栄養を継続していたが、慢性偽性腸閉塞及び上腸間膜動脈症候群も合併したため消化管の動きが悪く、26日の嘔吐の後に肺炎像を認めたため抗菌薬を再開した。その後、全身間代性のけいれん発作によりミダフレッサを再開した。

経管栄養については、2017年6月28日よりTPNのみとしていたが、顔面のぴくつきが現れると口腔内分泌物が著明に増加し、経皮的動脈血酸素飽和度 (Arterial oxygen saturation of pulse oximetry: SpO_2) が低下したことから気道クリーニングや酸素投与も行った。また発作による嘔吐後には抗菌薬を使用し、状態は改善されていたが9月23日の発作によると考えられる嘔吐で呼吸状態が悪化して急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) を併発、人工呼吸器管理となったが抜管後の酸素化は良好で安定し、唾液の持続吸引も継続していた。けいれんによる唾液の増加や発作に起因する嘔吐で画像上誤嚥性肺炎の所見は見られなかったが、発熱や白血球上昇、CRP上昇があり、また頻繁に咽頭ごろ音が継続していることから唾液の持続吸引と口腔内吸引は継続した。

本事象は日常生活動作 (Activity of daily living: ADL) や嚥下機能の低下によるものと考えられ、またMELASの発作による意識状態の悪化や嘔吐、唾液分泌の増加に伴い、誤嚥性肺炎を惹起しやすい状況が継続していることから治験薬との因果関係は否定された。なお、胸部X-Pで肺炎像は見られなかったものの頻繁に咽頭ごろ音は継続し、吸引による呼吸状態の改善を図っている現状から、本事象は治験においては軽快として最終報告を行い、以後は通常診療にて経過観察を行うこととした。

・重篤な有害事象【上腸間膜動脈症候群】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／18歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：上腸間膜動脈症候群 医師記載語：上腸間膜動脈症候群 重症度：中等度 転帰：未回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は2015年10月23日同意を取得し、11月11日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経管投与としてアリナミンF、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチンFF錠、チラーヂンS錠、イーケプラドライシロップ、マイスタン細粒、

ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ロゼレム錠、エビリファイ、ゾニサミド、ラミクタール錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 4 月 10 日、前日の嘔吐により経管栄養は中止していたが、被験者自身の食欲の意思表示もあったため再開し、経口摂取と併用して栄養管理を行った。14 日朝、内服注入後に少量の嘔吐があるも、レントゲンで胃管の位置を確認して注入を再開した。15 日昼にはチョコレートとポテトを少量摂取したが、夕方の注入前からぐったりとして急に嘔吐した。胃液の吸引も大量であったことから経管栄養及び経口摂取は中止し、点滴で管理した。

2017 年 4 月 17 日、消化器内科にコンサルテーションを行い、翌 18 日に上部消化管造影検査を実施した。造影剤は胃から十二指腸に非常にゆっくりしか排泄されず、また十二指腸横行脚からの通過も悪く、時間を要した。その後、内視鏡検査にて十二指腸横行脚は背側の大動脈に乗り上げるように腹側に急角度を呈しており、内腔の狭窄も見られたことから上腸間膜動脈症候群の診断となり、経腸栄養を開始した。

2017 年 5 月 1 日、被験者が空腸に留置していた胃管を自己抜去したため、CV 挿入してパントールの点滴を開始した。5 月 16 日には再度経管栄養チューブを留置し、経過観察しながら経腸栄養を再開したが、消化の問題を考慮して 6 月 27 日で中止し、中心静脈栄養法 (IVH) のみで維持した。カロリーアップも行ったが同年 12 月 18 日までの期間、体重は 1 kg から 2 kg の範囲で減少した。

本事象では消化管透視検査を実施していないため確認はできていないものの、明らかな体重増加はなく、原疾患による痩せが回復できていないために上腸間膜動脈症候群の状態は変化していないと思われた。よって、2017 年 12 月 18 日時点で未回復と判断され、その後は通常診療として経過観察することとした。なお、原因については原疾患による痩せによるものと考えられることから治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【上腸間膜動脈症候群】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／19 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：血圧低下 医師記載語：CV 感染による血圧低下 重症度：中等度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経静脈投与としてエルネオパ NF 液、パンニテール、ゾシン、バンコマイシン、ミダフレッサを、経管投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラドライシロップ、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ミヤ BM、ゾニサミドであった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 8 月 11 日、入眠中に大量の嘔吐があり発熱、乳酸上昇し MELAS 発作と誤嚥性肺炎と診断され、抗菌薬とデカドロンを開始した。14 日、動脈血培養検査の結果からグラム陽性球菌を確認した。

8 月 19 日、両側下肺野の浸潤影は改善しており、抗菌薬も終了したが再度発熱が見られた。誤嚥性肺炎や不顕性肺炎も否定できず、また CV カテーテル感染も疑われたことから抗菌薬を再開した。

8 月 21 日、動脈血培養検査においてグラム陽性球菌を検出した。CV 挿入が長期化したことから今後の入れ替えも考慮し、CV を抜去した。メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) 感染に対する抗菌薬を開始した。

翌 22 日、もともと血圧は低めで経過していたが 3 時頃より低下し、70 mmHg 台まで低下した。感染症に伴う血圧低下と急性副腎不全と診断し、サクシゾン静注と昇圧剤を開始した。イノバンを 10γまで増量した結果、血圧は 80～90 mmHg 台を維持した。翌 23 日、イノバンは 5γ～10γを投与して終了した。同日からノルアドレナリンも 0.01γ～0.15γ投与し、循環動態を確認しながら 9 月 1 日まで継続して終了した。その後、TPN 及び細胞外液で血圧を管理し、収縮期血圧 80～90 mmHg、時に 100 mmHg に維持されたことから 9 月4日で回復とした。血液培養結果も抗菌薬使用により陰性化したことから、使用を中止した。

本事象は感染による偶発的事象として、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【播種性血管内凝固】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／19 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：播種性血管内凝固 医師記載語：DIC 重症度：高度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経静脈投与としてエルネオパ NF 液、パンニテール、ミダフレッサ、経管投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラドライシロップ、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ミヤ BM、ゾニサミド、ラミクタール錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 9 月 23 日、吸引時に嘔吐したことからスクイージングと吸引を継続しながら酸素投与を行い、酸素化は改善しつつあったものの再度嘔吐し、SpO_2 は 70%台まで低下、あえぎ呼吸が継続した。リザーバーマスクで 10L の酸素投与を実施しても酸素分圧 (Oxygen partial pressure: PO_2) は 95 mmHg であったことから挿管を実施し、高度治療室 (High care unit: HCU) で呼吸器管理 (VC+SIMV) となった。血液検査で血液凝固能の異常が認められたため、DIC の診断となりリコモジュリン 8,320 単位を 9 月 24 日から 3 日間投与した。

2017 年 9 月 27 日、DIC スコアは 5 点から 1 点に改善し、検査値の改善も認められたことから、この日をもって回復と判断した。

本事象は MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返して発現した ARDS によって血液凝固能異常が生じ、その結果として DIC を合併したと考えられた。よって、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【急性呼吸窮迫症候群】

被験者識別コード：KN-10-01 性別／年齢：男性／19 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：急性呼吸窮迫症候群 医師記載語：ARDS 重症度：高度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 10 月 23 日同意を取得し、11 月 11 日から治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経静脈投与としてエルネオパ NF 液、パンニテール、ミダフレッサ、経管投与としてアリナミン F、ウリンメット配合錠、ノイキノン錠、エルカルチン FF 錠、チラーヂン S 錠、イーケプラドライシロップ、ランソプラゾール OD 錠、アルギ U 配合顆粒、マグミット、アレロック錠、ビムパット、大建中湯、ミヤ BM、ゾニサミド、ラミクタール錠であった。

経過及び治験薬との因果関係

2017 年 9 月 23 日から 26 日にかけて、顔面のぴくつきが増強すると唾液の呑み込みが上手くできない状態になった。咽頭のごろ音も強く、スクイージングと吸引を継続中の 23 日夕方、吸引時に嘔吐した。その際、スクイージング吸引しながら酸素投与を行い、酸素化は改善しつつあったが再び嘔吐があり、SpO_2 は 70%台まで低下してあえぎ呼吸が継続した。リザーバーマスクでの酸素投与量を 10L まで増量しても PO_2 は 95 mmHg であったことから挿管を実施し、HCU で呼吸器管理となった (VC+SIMV)。ARDS の診断からエラスポール（9 月 24 日から 28 日まで投与）とヴェノグロブリンが開始となった。血液ガスの状態を確認しながら酸素吸入濃度 (FiO_2)を減量し、経過を追跡した。

エラスポール投与後、呼吸器条件を緩和して 9 月 28 日には自発換気モード、PEEP51、FiO_2 を 0.21 にウイニングして抜管を予定していたが、10 月 2 日に発熱があり延期となった。2017 年 10 月 2 日、胸部 CT では両側肺野の小葉区域性にすりガラス影の残像を認めたものの、著明な改善があるため ARDS を回復と判断した。

本被験者は MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返し、今回も 2 度の嘔吐があり肺炎像も強いため ARDS になったと考えられた。よって、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象【真珠腫】

被験者識別コード：KN-13-01 性別／年齢：男性／41 歳（重篤な有害事象発現時）
重篤な有害事象名：真珠腫 医師記載語：右外耳道真珠腫 重症度：中等度 転帰：回復 治験継続の有無：継続 治験薬との因果関係：関連なし

被験者背景

本被験者は 2015 年 11 月 20 日に文書同意を取得し、同日から治験薬投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は経口投与としてジクロロ酢酸、アルギ U 配合顆粒、アリナミン F 糖衣錠、シナール配合錠、ユベラ錠、炭酸水素ナトリウム、パントシン錠、テグレトール錠、ガスターD 錠、トラゾドン塩酸塩錠、イーケプラ錠、ジャヌビア錠、メトホルミン塩酸塩、ザイザル錠、酸化マグネシウムであり、外用薬はナゾネックス点鼻液であった。

経過及び治験薬との因果関係

2016 年 8 月 18 日、他院より外耳道真珠腫の疑いで[redacted]病院耳鼻科を紹介受診し、右外耳道真珠腫と診断されたことから、9 月 26 日に入院、28 日に摘出術を施行した。その後、2016 年 10 月 16 日には回復が確認されたことから退院となった。

本事象は治験開始以前よりあった中耳炎によって生じた疾患であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-41　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1)]/PT[1)])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2)]	重篤度	重篤の内訳[3)]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-03-01, アルギニン併用 CK 上昇 (臨床検査/血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2014/04/18 ・ 2014/05/20	33	重篤	3	中等度	なし	回復	継続	関連なし	MELAS による症状
KN-10-01, アルギニン併用 急性胃腸炎 (感染症および寄生虫症/胃腸炎)	2014/04/10 ・ 2014/05/19	40	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染によるもの

1) MedDRA/J Ver.20.1 を用いた

2) 転帰日-発現日+1

3) 1:死亡, 2:死亡につながるおそれのあるもの, 3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く), 4:障害, 5:障害につながるおそれのあるもの, 6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの, 7:後世代における先天性の疾病又は異常

（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.6-41　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1)]/PT[1)])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2)]	重篤度	重篤の内訳[3)]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-05-01, アルギニン併用 心停止 (心臓障害/心停止)	2017/01/09 ・ 2017/03/01	52	重篤	2	高度	薬剤治療, 併用療法	軽快	継続	関連なし	広範囲に渡る MELAS 病変により引き起こしたと考えられるため
KN-05-01, アルギニン併用 乳酸アシドーシス (代謝および栄養障害/乳酸アシドーシス)	2017/01/09 ・ 2017/03/01	52	重篤	2	高度	薬剤治療, 併用療法	軽快	継続	関連なし	広範囲に渡る MELAS 病変により引き起こしたと考えられるため
KN-05-01, アルギニン併用 DIC (血液およびリンパ系障害/播種性血管内凝固)	2017/01/10 ・ 2017/01/17	8	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	人工呼吸器関連肺炎による感染症と心停止による循環障害により血液凝固能異常が生じたと考えられる
KN-07-01, アルギニン併用 自殺企図 (精神障害/自殺企図)	2017/08/20 ・ 2017/08/21	2	重篤	2	軽度	なし	回復	継続	関連なし	職場のストレスが原因であった

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常
（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.6-41　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1]/PT[1])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2]	重篤度	重篤の内訳[3]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 急性胃腸炎 (感染症および寄生虫症/胃腸炎)	2016/05/30 ・ 2016/06/20	22	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染によるもの
KN-10-01, アルギニン併用 高 CK 血症 (臨床検査/血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2017/03/02 ・ 2017/03/13	12	重篤	3	軽度	薬剤治療	回復	継続	関連なしとはいえない	MELAS の発作による影響の可能性が高い
KN-10-01, アルギニン併用 慢性偽性腸閉塞 (胃腸障害/偽性腸閉塞)	2017/03/13 ・ 2017/12/18	281	重篤	3	中等度	薬剤治療,経鼻経管チューブより減圧	未回復	継続	関連なし	原疾患の合併症と考える
KN-10-01, アルギニン併用 誤嚥性肺炎 (呼吸器､胸郭および縦隔障害/誤嚥性肺炎)	2017/04/09 ・ 2017/12/18	254	重篤	3	中等度	薬剤治療	軽快	継続	関連なし	ADL の低下、嚥下機能の低下によるものと考える

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常
（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.6-41　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1)]/PT[1)])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2)]	重篤度	重篤の内訳[3)]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 上腸間膜動脈症候群 (血管障害/上腸間膜動脈症候群)	2017/04/18 ・ 2017/12/18	245	重篤	3	中等度	薬剤治療, 胃管を空腸に留置	未回復	継続	関連なし	原疾患による痩せが原因と考える
KN-10-01, アルギニン併用 CV 感染による血圧低下 (臨床検査/血圧低下)	2017/08/21 ・ 2017/09/04	15	重篤	3	中等度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	感染による偶発事象として治験薬との因果関係はないと判断する
KN-10-01, アルギニン併用 DIC (血液およびリンパ系障害/播種性血管内凝固)	2017/09/24 ・ 2017/09/27	4	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返している。主な原因として誤嚥性肺炎による ARDS で血液凝固能異常が生じたことにより DIC を合併したと考えられ治験薬との因果関係はないと判断する

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常
（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

表 2.7.6-41　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別番号,アルギニン非併用・併用/医師記載の有害事象名 (SOC[1)]/PT[1)])	発現日・転帰日	発現期間(日)[2)]	重篤度	重篤の内訳[3)]	重症度	処置	転帰	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	コメント
KN-10-01, アルギニン併用 ARDS (呼吸器、胸郭および縦隔障害/急性呼吸窮迫症候群)	2017/09/24 ・ 2017/10/02	9	重篤	2	高度	薬剤治療	回復	継続	関連なし	MELAS 発作による嘔吐で誤嚥性肺炎を繰り返しており、今回 2 度の嘔吐で肺炎像も強く ARDS になったと思われ、治験薬との因果関係はないと判断する
KN-13-01, アルギニン併用 右外耳道真珠腫 (耳および迷路障害/真珠腫)	2016/08/18 ・ 2016/10/16	60	重篤	3	中等度	薬剤治療, 右外耳道真珠腫摘出手術施行	回復	継続	関連なし	治験開始以前よりある中耳炎より生じた疾患であり、治験薬との因果関係は否定出来る

1) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた
2) 転帰日-発現日+1
3) 1:死亡,2:死亡につながるおそれのあるもの,3:治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの(検査入院は除く),4:障害 5:障害につながるおそれのあるもの,6:1～5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの,7:後世代における先天性の疾病又は異常
（引用元：5.3.5.2-02 付録 16.2.7）

5） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

a) 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

被験者ごとの血液学的検査一覧、生化学検査一覧を 5.3.5.2-02 表 14.3.4-1 及び表 14.3.4-2 に、またその推移図を 5.3.5.2-02 図 14.3.4-1 及び図 14.3.4-2 に示す。

b) 各臨床検査項目の評価

治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査の推移を 5.3.5.2-02 表 14.3.4-3 及び表 14.3.4-4 に示す。

c) 個々の臨床的に重要な異常

2 例の被験者で血中クレアチンホスホキナーゼについて、1 例の被験者で白血球、血小板、好中球、リンパ球、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、BUN、Na、Cl について異常変動が認められた。有害事象と判断された臨床検査異常は 3 例 8 件発現し、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査値上昇（各 2 件）、CRP 増加、血中カリウム増加、血圧低下、アミラーゼ増加（各 1 件）であった。有害事象と判断された臨床検査値異常のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件は重篤な有害事象として報告され、なおかつ MELAS の発作による影響の可能性が高かったために治験薬との因果関係が関連なしとはいえないものと判断された。しかしながら、本事象は軽度であり薬剤治療によって回復した。

8） 理学検査

長期投与試験で治験期間を通じて 1 例の被験者で脈拍数の異常変動が認められたが、他に異常変動は認められなかった。また、1 例の被験者で発現した血圧低下が有害事象と判断されたが、これは感染による偶発的事象として治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。

各測定時点における理学検査の項目別の推移及び一覧を 5.3.5.2-02 表 14.3.5-1 及び表 14.3.5-2 に、推移図を 5.3.5.2-02 図 14.3.5-1 に示す。

2.7.6.2.3 結論

MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として長期投与臨床研究に参加した 9 例の被験者を対象に長期投与治験として 104 週間のタウリン療法を実施し、その安全性と有効性を検討した。

本治験では治験期間を通じて 8 例 102 件の有害事象が発現したが、死亡に至った事象は認められなかった。

副作用と判断された有害事象は 2 例 3 件発現した。これらの重症度については四肢痛が中等度であった他は軽度であり、転帰については軽快ないしは回復が確認された。

重篤な有害事象は 4 例 13 件発現し、このうち原疾患に由来すると判断された偽性腸閉塞と上腸間膜動脈症候群が未回復であった他は全て回復もしくは軽快が確認された。また、高度と判断された重篤な有害事象は 2 例 5 件認められたが、回復又は軽快が確認された。なお、投与中止に至った有害事象はなく、転居に伴う通院困難による 1 例の中止症例を除いて 8 例が治験を完了した。

有効性の評価については、本治験期間中、6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制された。さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であった。なお、ミトコンドリア遺伝子変異率及び $tRNA^{Leu(UUR)}$のタウリン修飾率については治験期間を通じて各被験者で著明な変動は認められなかった。