

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893078

研究課題名(和文) コレステロール吸収阻害剤を併用した小児期発症バセドウ病の初期治療の検討

研究課題名(英文) Clinical trial of combination therapy with methimazole and a cholesterol absorption inhibitor as for the initial treatment of childhood-onset Graves disease

研究代表者

長崎 啓祐 (Nagasaki, Keisuke)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70419315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：小児期発症バセドウ病を対象にした多施設共同の臨床研究を行うための準備を行った。研究計画書を作成し、当院での研究治験審査の承認を得た。日本小児内分泌学会の評議員へ当研究への参加の意思をアンケートし、合計26施設の協力が得られた。臨床研究治験審査の承認を得た後に、薬剤購入や無作為割付けの準備(大学病院臨床試験アライアンス(University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance)))を行い、臨床研究開始の準備を進めた。本臨床研究は2014/06/26にUMIN000014383として登録済みであり、現在症例登録待ちの状況である。

研究成果の概要(英文)：We set up to undergo multicenter clinical trial. At first, we made a research project with members, and the project was approval by our institutional review board. A questionnaire was made in councilors of the The Japanese Society for Pediatric Endocrinology and was able to obtain the participation of 26 institutions. After approval of the project, we prepared to start the clinical trial, while having preparations for randomization systems (University Hospital Clinical Trial Alliance). This clinical trial have been registered in 26th Jun 2014 as UMIN000014383 and now we are handling this registration.

研究分野：医歯薬学

キーワード：バセドウ病 多施設共同研究 初期治療

### 1. 研究開始当初の背景

現在、小児バセドウ病患者に対する初期治療として、プロピルチオウラシル (PTU) が副作用のために新規に使えない状況にあり、チアマゾール (MMI) による薬物治療が唯一の選択肢である。MMI は、用量依存性の副作用が報告されており、小児バセドウ病に対する MMI の初期治療の安全性を高めるためには、MMI の初期治療量を減量することが望まれる。

コレステロール吸収阻害剤 (コレステラミン、コレステミド) は甲状腺ホルモン機能に影響を与える薬剤としても知られている。第一に、この薬剤は甲状腺ホルモンの腸管からの再吸収を抑制し、甲状腺機能を低下させることが報告されている。甲状腺ホルモンは脂溶性ホルモンであり、一部は肝臓から腸管へ排泄され、腸管から再吸収される。第二に、成人バセドウ病患者に対する抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤の併用療法は、抗甲状腺剤単独療法に比べて、速やかに甲状腺機能を正常化しうる。甲状腺機能亢進状態では、腸肝循環が増加し、腸管での甲状腺ホルモンの再吸収が亢進している。

小児期発症バセドウ病患者に対するコレステロール吸収阻害剤併用療法の報告はない。コレステロール吸収阻害剤は腸管から吸収されないため安全性が高く、小児にも投与可能な薬剤である。上述した理論的基盤、成人の先行するパイロット検討からは、コレステロール吸収阻害剤併用により MMI の投与量を減らすことが可能と考えられる。PTU が新規に使用できない現状、MMI での投与量依存性の副作用の存在を考えると、小児においてより少量の MMI 投与量により治療する試みは重要かつ必須の臨床研究と考えられる。小児期発症のバセドウ病に対して、MMI とコレステロール吸収阻害剤の併用療法の有用性に関して的確に計画されたランダム化比較試験の実施が強く望まれる。

### 2. 研究の目的

中等度以上の甲状腺機能亢進を示す小児バセドウ病新規発症例に対して、抗甲状腺剤であるチアマゾール (MMI) とコレステロール吸収阻害剤の併用療法が初期治療として有用であるかを国内、国外を通じ始めてランダム化比較試験により検討することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

以下の基準の全てを満たすバセドウ病患者を本研究の対象とする。

- ・ **中等症以上の甲状腺機能亢進を呈するバセドウ病初発の患者**

(中等症以上の機能亢進症：治療開始前 FT4 値が 5.0 ng/dl 以上と定義する)

- ・ 登録時、暦年齢 5 歳以上 16 歳未満
- ・ 説明同意文書による同意が患者の両親または法的保護者から得られた患者

除外基準は、以下のいずれかに該当する場合である。

- ・ 糖尿病、肝 / 腎疾患で薬物治療を受けている
- ・ バセドウ病として過去に治療歴がある。コレステロール吸収阻害剤を既に用いている
- ・ クマリン系抗凝血剤、ジギタリス製剤、胆汁酸製剤などコレステロール吸収阻害剤の併用注意薬を使用している患者
- ・ その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不適当と判断した患者

#### (2) 対象者数、研究期間

予定登録症例数：70 症例 (先行研究をもとに 8 週の観察期間における少量群の FT4 正常化率を 0.5、併用群を 0.8、検出力を 80%、観察期間を 8 週間、患者登録期間を 96 週間、有意水準 0.05 とし、各群 35 症例とした。) 登録期間 2014 年 7 月 1 日～3 年間で予定している。

対象症例の確保：合計 26 施設 (新潟大学医学部総合病院、都立小児総合医療センター、新百合ヶ丘総合病院、宮崎大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、あいち小児保健医療総合センター、久留米大学病院、群馬大学医学部附属病院、長崎大学病院、東海大学医学部附属病院、金沢医科大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、聖マリアンナ医科大学病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、山形大学医学部附属病院、住友別子病院、川崎市立川崎病院、名古屋市立大学病院、京都府立医科大学附属病院、信州大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、相模原協同病院、神奈川県立こども医療センター、北海道大学病院、慶応義塾大学病院) を小児期バセドウ病におけるコレステロール吸収阻害剤と抗甲状腺剤併用療法の有効性・安全性検討グループ (略称) ABC Tx Group として組織した。各施設で 2 年間 3 例ずつ集める予定である。適格な症例が 80 名に達した場合には早期に登録中止する。登録症例数が目標に満たない場合、試験実施期間を延長することで目標症例数の達成は充分可能と思われる。

#### (3) 登録・割り付け

患児の両親又は法的保護者に対し本試験参加に対する説明を行い文書による同意を取得する。同意取得した患児については、大学病院臨床試験アライアンス (UHCT Alliance) のホームページ上での登録・割付を 24 時間体制でオンラインにて行う。

ランダム割付は最小化法を用いた動的無作為割付とし、割付調整因子として性別、甲状腺機能亢進の程度 (FT4 値)、施設を用いる。

#### (4) 方法：試験治療

本試験では、試験薬剤をコレステロール吸収阻害剤 (商品名：コレバイン®) とし、以

下の2群の内服治療を行う。  
単独群：MMI 0.5 mg/kg/日、上限 15 mg/日、併用群：MMI + コレステロール吸収阻害剤(コレバイン® 1000 mg/日)。有害事象がない限り、MMI およびコレステロール吸収阻害剤は4週間固定する。コレバインは4週間で内服終了とし、MMI の投与量は4週以降は適宜増減可とする。24週を最終観察地点とする。MMI の投与量は体重により下記の通りとする。  
体重 30kg 以上・・・MMI 15mg/日  
体重 20～30kg 未満・・・MMI 10mg/日  
体重 < 20kg・・・MMI 7.5mg/日  
MMI は、1日1回投与(投与時間に関しては特に規定しない)

#### (5)観察項目

- 試験治療開始日を基準として、0、2、4、6、8、12、18、24週間目に以下を観察する。
- ・ 体重、体温、心拍数、血圧
  - ・ 甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)
  - ・ 総コレステロール、CPK、AST、ALT、GTP、好中球数、検尿
  - ・ TRAb 定量(4、8、12、24週のみ)
  - ・ 胆汁酸、25-OH ビタミンD

#### (6)主要評価項目/副次評価項目

主要評価項目：4週時点でのFT4値、FT3値の正常化率

副次評価項目：各週数におけるFT4値、FT3値の低下率、MMI関連の有害事象出現の頻度

#### (7)統計学的解析

本研究の主要評価項目である「血清FT4とFT3値の正常化率」に関しては、投与群別に要約統計量を求め、主解析はFisher's exact probability testを行う。有意水準両側5%として群間の比較を行う。必要に応じて予後因子を調整した多変量解析を行う

#### 4. 研究成果

パイロット研究として13例を対象にした類似の検討を行っており、FT3の低下率に関して、併用群は、MMI低用量群に比して優位に低下していることを示している(Takakuwa S et al. Clin Pediatr Endocrinol. 2014 Jan;23(1):17-25)。現在ABC Tx groupとして26施設を組織し、既に20施設で倫理委員会承認済である。本臨床研究は2014/06/26にUMIN000014383として登録済であり、現在症例登録待ちの状況である。

本研究の研究成果は、小児期発症バセドウ病の初期治療に関して、新たな治療法を提言するものである。研究成果は、国内学会誌および海外誌へも投稿する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Takakuwa S, Kina Y. Clinical Trial of Four Weeks of Combination Therapy with Low-dose Methimazole and a Cholesterol Absorption Inhibitor as the Initial Treatment for Childhood-onset Graves' Disease. Clin Pediatr Endocrinol. 2014 Jan;23(1):17-25. doi: 10.1292/cpe.23.17. 査読あり  
[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

小児期発症の新規バセドウ病を対象にした抗甲状腺剤単独療法と抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

<http://www.basedowabctx.org/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

長崎 啓祐 ( NAGASAKI Keisuke )  
新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70419315

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3)連携研究者

長谷川 行洋 ( HASEGAWA Yukihiro )  
東京都立小児総合医療センター・臨床研究部・部長

研究者番号：70172898

澤田 浩武 (SAWADA Hirotake)  
宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：40332895

田久保 憲行 (TAKUBO Noriyuki)  
一般財団法人脳神経疾患研究所・医学系研究科・科長

研究者番号：20306583

高桑 聖 (TAKAKUWA Satoshi)  
大阪大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：00331643