

12	倫理	66
12.1	管理のあり方	66
12.2	研究の倫理的実施とプライバシー保護	66
13	同意を得る方法及び同意の撤回があった場合の対応	67
13.1	インフォームド・コンセントのための手続き及び方法	67
13.2	小児患者への説明とアセント	67
13.3	インフォームド・コンセントを行うための説明文書及び同意書	67
14	研究の完了、中止、中断と本実施計画書等の変更	68
15	実施計画書からの逸脱の報告	68
16	研究結果の公表	68
17	研究管理・モニタリングの体制と研究データの信頼性保証	69
18	研究参加者の費用負担	69
19	健康被害の補償および保険への加入	69
20	本研究に係る資金源	70
21	参考文献	70
22	研究組織	71
22.1	研究代表者医師	71
22.2	研究事務局	71
22.3	臨床研究実施施設と各施設研究責任医師（括弧内はその他の担当医師）	71
22.4	研究協力機関（ヒト臨床検体一括保存・解析担当施設）	71
22.5	統計解析・割付担当・データセンター	71
22.6	外部モニタリング委員	71
23	参考資料	72

1 研究の背景・意義と医学社会への貢献の予測

(1) 研究の背景・意義

食物アレルギーは小児の約5%と頻度の高い疾患であり、患者数は増加傾向にあるが、根本的治療法は確立されておらず、該当食品を連日除去しながら自然な耐性獲得を待つしかないのが現状である。そのため、患者とその家族は毎日の生活において少なからぬ身体的、精神的、経済的な負担を強いられている。さらに、年長児の患者においては、その後自然に耐性を獲得する可能性は低く、一生不自由な生活を強いられることがしばしば認められる。これまで除去していた食品の摂取が可能となれば、除去食を続けるための多大な負担や誤食に対する恐怖感から解放され、起こりうる重篤なアレルギー反応を回避でき、周囲の人達と同じ食事を享受できることとなり、その恩恵は極めて大きく、本疾患に対する安全で有効性の高い根本的治療法の確立は急務の課題である。

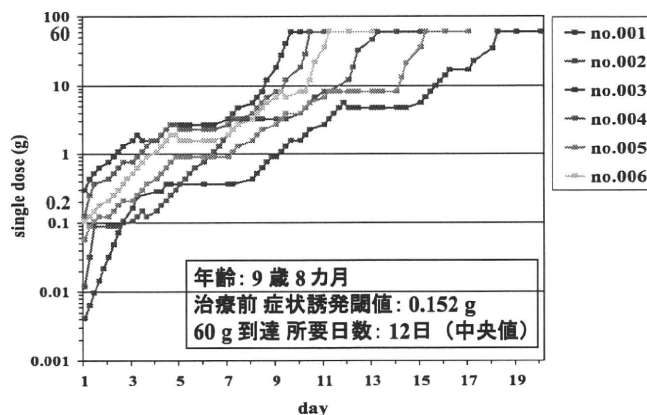
一方、近年、国内外で食物アレルギーに対する新規治療法として経口免疫療法が試みられており、35%以上の対象で効果を認めたと報告されている（文献1-6）。

しかし、施設毎に適応基準や方法が異なり、多くは重篤な全身性副作用を認めており、普遍的な治療法の確立は未だなされていない。その中で、神奈川県立こども医療センターにて、栗原、伊藤らが開発した経口免疫療法は、他の報告よりも安全性が高く有効性も高い結果を得られているものの、対象数が少なく、1施設内のみの報告で、食品の種類も鶏卵などに限られている（文献1、下図）。

経口免疫療法における副作用・効果は食品の種類により異なると考えられ、本免疫療法を普遍的な治療法として確立するには、多施設間で共同して実施し客観的評価を行うとともに、反応性の異なる複数の食品において統合的に検証する必要がある。また、食物アレルギーは未だその発症／自然治癒機構やこれら免疫療法における治癒機構（経口免疫寛容機構）が不明であり、積極的治療法である本療法の適応となる患者基準の設定も困難な現状がある。

よって、本研究では、全国12施設以上の小児アレルギー基幹病院が共同で、鶏卵、牛乳、ピーナツという反応性の異なる食品に対し、対照群も設けた臨床研究を行うことにより、本免疫療法を安全性と有効性を兼ね備えた食物アレルギーに一般化できる新規根本的治療法として確立することを目指す。また、同時に、本療法中の患者から得られた臨床検体を確保・解析し、その結果と臨床症状・治療効果を照らし合わせた相関解析を行うことにより、未だ明らかでない食物アレルギーの重症度・予後に関わる因子や経口免疫寛容機構の解明を目指す。

【図】 鶏卵 1個 (60g) 以上に対する 耐性獲得までの経過



(2) 医学社会への貢献の予測

本研究では、食物アレルギーに対する根本的治療法の確立を目指すと同時に、これまで未知であった食物アレルギーの発症・治癒に関わる因子やヒトにおける経口免疫寛容の機構の解明を目指す。

根本的治療法の確立は食物アレルギーを既に発症した患者・家族に生活の質の改善をもたらすとともに、食物アレルギーの発症早期治癒・発症予防を可能にし、今後の食物アレルギー患者を減少させ、医療費の削減といった医療経済における貢献が期待できる。さらに、食物アレルギーの発症・治癒に関わる因子や経口免疫寛容機構の解明は、新たな診断学的マーカーの開発を基盤とした臨床診断学の発展を促し、さらに、ヒトにおける新たなアレルギー発症/抑制系機構の解明に繋がり、臨床免疫学の発展に貢献し、これらにより様々な疾患に対する新規治療戦略が生まれる可能性がある。

本研究は、新たな治療・予防・診断法に繋がるトランスレーショナルリサーチであり、国民、社会及び行政への貢献が大いに期待される。

2 研究の目的

本研究の目的は、本免疫療法を安全性と有効性を兼ね備えた食物アレルギーに一般化できる新規根本的治療法として確立すること、また、同時に、本療法中の患者から得られた臨床検体を確保・解析し、その結果と臨床症状・治療効果等を照らし合わせた相関解析を行うことにより、未だ明らかでない食物アレルギーの重症度・予後に関わる因子や経口免疫寛容機構を解明することである。

臨床検体は、理化学研究所（血液検体）、千葉大学（唾液）にて一括保存され（血液検体のうち2mlは三重病院に直接輸送され、好塩基球解析に使用される）、特異的抗体の測定、マイクロアレイによるバイオマーカーの検索、機能的制御性T細胞の測定等、統合的な解析が行われる。

3 臨床研究実施期間と目標症例数

(1) 臨床研究実施期間

2010年4月～2013年3月（3年間）の予定とする。

1年目は鶏卵、2年目は牛乳、3年目はピーナツに対する治療を中心に行う。

(2) 目標症例数

食物アレルギーにおける自然治癒率（除去食時の治癒率）は食品によって異なり、報告も少なく明確でないため、中間解析を行い、必要症例数を見直す **adaptive design**（適応的デザイン）を用いる。目安としては以下を設定し、以下の半数を超えた時点で中間解析を行う。ともに順次組み入れとする。

鶏卵、牛乳；各群 20 症例、各食品それぞれにつき計 40 症例。

ピーナツ；各群 15 症例、計 30 症例。

⇒全 110 症例

4 デザインの設定根拠

食物アレルギーでは、特に幼少時においては、自然寛解が認められるため、ランダム化された対照群を設定する必要がある。本研究で行う急速経口免疫療法は、治療中に重篤なアレルギー反応を起こす危険性があることから、本治療を受ける際には入院加療を行う必要があるが、対照群に割り付けられた患者が入院加療にてプラセボ食品を摂取するデザインとすることは倫理的に難しいと考えられたため、従来からの食物アレルギーに対する治療法である除去食を行う群を対照群として設定した。また、本研究に参加する全ての患者の利益を考えて、**delayed control trial**とした。これらにより、ランダム化割り付けにより、急速経口免疫療法群と対照群(除去食群)の2群に割り付け、**delayed control trial**を行うデザインとした。

5 研究参加者に予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

食物アレルギーに対する根本的治療法である本治療の実施により、食物アレルギー患者が根本的治癒を得、患者家族を含めた身体的、精神的、経済的な予後改善を期待できる。

(2) 予想される不利益

アレルギー症状を起こすことが明らかである食品を摂取していくため、安全と考えられる量から漸次増加していくが、経過中、重篤なアナフィラキシーショックを含めたアレルギー症状を起こす可能性がある。

6 対象

6.1 選択基準

以下の全てを満たす者を対象とする。

- 1) 同意取得時に5歳以上15歳以下である小児の男女。
- 2) 鶏卵・牛乳・ピーナツのいずれかの食物アレルギーを持つ者。
- 3) 食物アレルギーの寛解傾向がない者。
- 4) アレルギー症状出現閾値が、卵白換算4g以下、牛乳10ml以下、ピーナツ700mg以下の者。
- 5) 医師・看護師などとの意思疎通が可能で、入院・通院治療が可能な者。
- 6) 法的保護者の同意を得られ、かつ、本人の意思確認をできた者。
- 7) 救急時に受診可能な医療機関が確認されている者。

【設定理由】

- 1) 研究目的の年齢層として設定した。
- 2) 患者数が多い、または自然治癒が困難であることから設定した。
- 3)、4) 本研究実施のうえで適切な条件として設定した。
- 5) 保護者の付き添いのない入院があること、また、経過観察のために通院も必要なため設定した。
- 6) 未成年者への試験実施のため設定した。
- 7) 本研究実施のうえで適切な条件として設定した。

6.2 除外基準

以下のいずれかに該当する者は、対象から除外する。

- 1) 牛乳、ピーナツいずれかに対する治療を希望する者で、かつ、大豆アレルギーがある者。
- 2) 急速経口免疫療法の既往がある者（今回の対象食品以外のものも含む）。
- 3) 今回の対象食品に対する摂取状況（食事内容）が直近の3ヵ月間に変化している者。
- 4) 心疾患、肝疾患、腎疾患などの既往歴があり、現在治療中の者。
- 5) 気管支喘息、アトピー性皮膚炎があり、現在コントロール不良の者。添付資料1参照。

気管支喘息：定期薬使用で症状のみによる重症度が中等症持続型以上の者をコントロール不良と定義する。（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008の「重症度分類」より。）
可能な限り、間欠型となるようしっかりと喘息に対する治療を行った後に本免疫療法を開始するのが望ましい。

アトピー性皮膚炎：定期薬使用下で重症以上の重症度の者をコントロール不良と定義する。

（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006の「重症度のめやす」より。）

- 6) HIV、HBV、HCV等の重篤な感染症が疑われる者。
- 7) その他、研究施設責任医師または研究担当医師が不適格と判断した者。

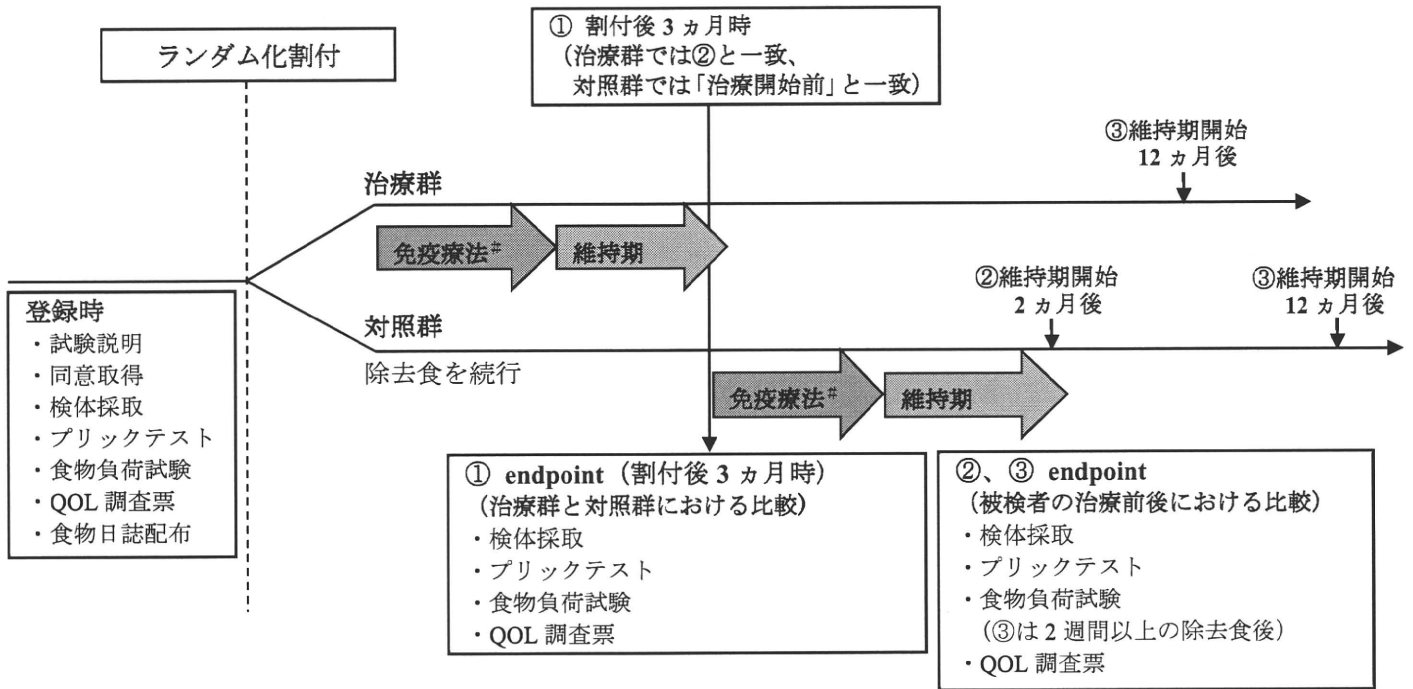
【設定理由】

- 1) 牛乳、ピーナツに対応するプラセボ食品として、大豆を含む食品を使用するため。
- 2)、3) 本研究実施のうえで適切な条件として設定した。
- 4)、5) 疾患治療への影響と本療法中の副反応増大の可能性を考慮して除外設定した。
- 6) 本研究実施のうえで適切な条件として設定した。
- 7) 事前に規定できない不適格な条件を伴う場合を考慮して除外設定した。

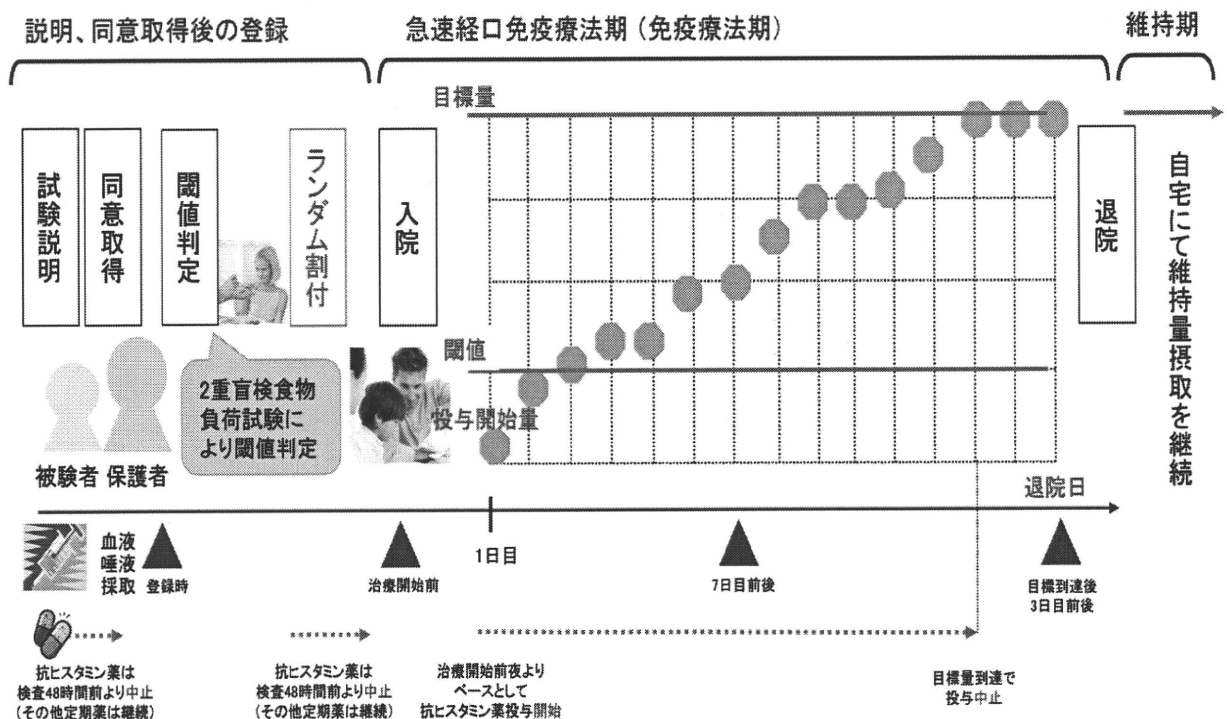
7 研究計画[#]

7.1 研究のアウトライン

<全体のシェーマ>



[#]免疫療法；急速経口免疫療法（約3～4週間の入院加療）。退院後は維持期に移行し、維持期開始12ヵ月後まで評価を行う。
治療群は原則として登録時より4週間以内、対照群は原則として①endpointより4週間以内に免疫療法を開始する。
免疫療法の開始が上記規定より4週間を超えて遅れた場合には、別途、治療開始前の検査の実施が必要となる。
なお、対照群の場合、①endpointは、割付後3ヵ月の時点以後4週間の期間内に評価を行う。



スケジュール：

項目	登録時	治療 開始前#	免疫療法期		維持期**				
			7日目 前後	終了時*	4週	2ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年以降
時期	登録時	-4~0週			4週	2ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年以降
受診 (括弧内は対照群)	1, 2	(3, 4)			3 (5)	4, 5 (6, 7)	6 (8)	7, 8, 9 (9, 10, 11)	随時
入院			●	●					
同意取得	●								
被験者背景の確認	●								
エピペンの提供		●					●		
食物日誌の配布・確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
自覚症状の確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
有害事象の確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
QOL 調査票	●	●#				●		●	
食物負荷試験 [§]	●	対照群のみ ①endpoint ● ●#				●		除去食後 ●	必要時
採血 [§]	●	対照群のみ ①endpoint ● ●#	●	●		●		●	必要時
唾液採取	●	●#		●		●		●	必要時
プリックテスト	●	●#		●		●		●	必要時
便採取(千葉大学関連のみ)	○	○#		○		○		○	必要時

#治療群では、原則として登録時より4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「登録時」検査が治療開始前検査と一致し、治療開始前検査は不要となる。対照群では、原則として①endpointより4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「①endpoint」の検査が治療開始前検査と一致し、治療前検査は不要となる。

免疫療法の開始が上記規定より4週間を超えて遅れた場合は、別途治療開始前検査（検体採取、プリックテスト、食物負荷試験）が必要となり、検査施行後より免疫療法を開始する。

*免疫療法期終了時の検査日程は、目標量到達後3日目前後より2週間以内となるように検査日程を設定する。

**維持期の定期受診・検査日程は、維持開始日（退院日）からみた期間で設定する。可能な限り、決められた期間の前後2週間以内となるように定期受診・検査日程を設定する。

§食物負荷試験/採血が上記実施スケジュール通りに行われた場合に（上記赤丸（●）の既定検査）、負担軽減費として被験者に謝金をお支払いする。（既定の検査1つにつき7,000円、維持期12ヵ月後に行われる除去食後の食物負荷試験のみ14,000円。治療群の方は最大49,000円、対照群の方は最大63,000円。）

7.2 試験治療期間と追跡期間

(1) 試験治療期間

登録時を試験治療開始とし、維持期開始後12ヵ月時の食物負荷試験を終了した時点を試験治療完了と定義する。

(2) 追跡期間

試験治療完了/中止日から研究全体終了日までと定義する。試験治療が完了した研究参加者は追跡期間に移行する。

7.3 登録

(1) 1次登録

研究担当医師は、本臨床研究への参加に同意した患者について、本試験の対象となることを確認後、2重盲検食物負荷試験日を決定し、1次登録票に必要事項を全て記入の上、以下の連絡先にFAXを送信する。

(2) 2次登録

研究担当医師は2重盲検食物負荷試験実施後、対象選択基準(6.1 選択基準)を全て満たし、除外基準(6.2 除外基準)のいずれにも該当しないことを再度確認し、症例登録割付票に必要事項を全て記入の上、以下の連絡先にFAXを送信する。

症例登録の連絡先と受付時間：

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) データセンター

FAX : 03-5297-6259 電話: 03-5297-6258

受付時間：平日 10 時～17 時

土日祝祭日、年末年始(12月29日～1月3日)は受け付けない。

(3) 適格性の確認

データセンターは、症例登録割付票により対象患者の適格性を確認する。

- 1) 症例登録割付票の記載が不十分な場合は、登録しない。
- 2) 一度登録された患者の登録は取り消さない(データベースから抹消しない)。
- 3) 重複登録の場合は、初回の登録情報(割付群)を採用する。
- 4) 各施設にて誤登録・重複登録が判明した場合には、速やかにデータセンターへ報告する。

(4) 割付結果の連絡

データセンターは、症例登録割付票に記載された担当医師のFAX番号宛てに登録割付確認書を送信する。担当医師は、データセンターから送信された登録割付確認書により割付結果を確認し、治療群または対照群(除去食群)の試験治療を行う。

7.4 ランダム化割付

研究参加者は、データセンターにて登録時に以下を割り付け調整要因とする動的割付により、治療群または対照群（除去食群）法におよそ1:1の比でランダムに割付られる。割付のアルゴリズムは統計解析責任者が決定する。

割付調整因子：

- 1) 同意取得時年齢（5～6歳/7～15歳）
- 2) 性別（男性/女性）
- 3) 特異的IgE抗体価（17.5UA/mL未満/17.5UA/mL以上100UA/mL未満/100UA/mL以上）
（登録時点から1年未満の直近のデータを用いる）
- 4) 食物負荷試験における症状誘発閾値（全5段階摂取のうち前半の3段階/後半の2段階）
- 5) 誘発症状 grade（grade2（他覚的に明らかなのは皮膚症状のみ）/grade3以上）
- 6) 実施医療機関
- 7) 該当食品の摂取状況（完全除去食/一定量まで摂取可能）

7.5 エピペン

研究参加者は全例、免疫療法開始直前（登録時ではない）より、研究費負担によるエピペン1本を所持するものとする。各臨床施設の研究責任医師あるいは担当医師は、法的保護者と患者本人に適切なエピペンの使用方法の説明を行い、指導するとともに、使用期限が切れる前の維持期開始後6ヵ月時の外来受診の際に、新たなエピペンへ交換する。各臨床施設の研究責任医師あるいは担当医師は、使用期限の確認を法的保護者とともに行っておく。

用量は、体重15kg以上30kg未満；0.15mg、体重30kg以上；0.3mgとする。

7.6 2重盲検食物負荷試験（DBPCFC）

2重盲検食物負荷試験（DBPCFC）は、登録時、免疫療法の開始前、維持期開始後2ヵ月時、12ヵ月時に実施する。12ヵ月時は、維持期開始後12ヵ月時の外来受診後より、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後に行う（除去期間を2週間以上とした根拠：文献2）。

(1) 方法

抗ヒスタミン薬のみ、試験48時間前より内服中止とする（その他の定期薬は続行可とする）。

DBPCFCは2回が1セット（実食品1回、プラセボ食品1回）となっており、実食品とプラセボ食品をそれぞれ1回ずつ使用し、1日1回実施し、最終摂取終了後24時間以内の症状出現の有無を観察する。1回目と2回目は、約48時間以上の時間間隔をあけて行う。

2重盲検であるため、実食品とプラセボ食品がランダム化した順序となるようデータセンターより順番が決定され、被験者、検査者ともに、内容を知らされずに負荷試験を行い、1セットからなる試験終了後にその開示を行う。

なお、負荷試験時、免疫療法時ともに、事前の点滴ラインの確保は必須としない。

登録時、治療開始前*

(注；治療開始前*は、治療群の場合は登録時から4週間以内に免疫療法を開始すれば、登録時検査がこれに一致し、別途の治療開始前検査は不要である。対照群は①endpoint から4週間以内に免疫療法を開始すれば、①endpoint 時の検査がこれに一致し、治療開始前検査は不要となる。上記規定より4週間を超えてから免疫療法を開始する場合は、別途、治療開始前の検体採取、プリックテスト、食物負荷試験が必要となる。)

20分間隔で投与し、順次増量とする。症状が出現する予兆があると思われる場合には、経過観察のため、最大40分まで間隔を空けることを可とする。また、次の投与量を増量せず、同量摂取とすることも1日1回までは可とする。

- ・鶏卵はキューピーの非加熱粉末卵白を使用し、初回は10 mg (粉末重量。鶏卵卵白では80 mg に相当。) とし、10, 30, 100, 300, 500 mg と増量。投与方法としては、負荷試験用の分包粉末1袋 (1500 mg 入り) を300 ml の飲料によく溶かし、2 ml, 6 ml, 20ml, 60ml, 100ml (順に、10, 30, 100, 300, 500 mg 分) と増量。
- ・牛乳は成分無調整牛乳を使用し、初回は0.1 ml とし、0.1, 0.3(10倍希釈をそれぞれ1 ml, 3 ml), 1, 3, 10 ml と増量。
- ・ピーナツは千葉県産煎り(roast)ピーナツを使用し、初回は10 mg とし、10, 30, 100, 300, 700 mg と増量。

維持期開始後2カ月時、12カ月時

初回投与量は各被験者の登録時の閾値から開始し、20分間隔で投与し、約2~4倍ずつ順次増量する。症状が出現する予兆があると思われる場合には、経過観察のため、最大40分まで間隔を空けることを可とする。また、次の投与量を増量せず、同量摂取とすることも1日1回までは可とする。

- ・鶏卵はキューピーの非加熱粉末卵白を使用し、最終1回分摂取量が1000 mg となるまで増量する。
- ・牛乳は成分無調整牛乳を使用し、最終1回分摂取量が150 ml、合計で約200 ml となるまで増量する。
- ・ピーナツは千葉県産煎り(roast)ピーナツを使用し、最終1回分摂取量が4500 mg、合計で約7000 mg (約10粒) となるまで増量する。
- ・以下を参考として増量する (開始量は登録時閾値)。

鶏卵： 負荷試験用の分包粉末1袋 (1500 mg 入り) を300 ml の飲料によく溶かす。

登録時閾値； 10~300 mg ⇒ 10, 30, 100, 300, 1000 mg (順に、2 ml, 6 ml, 20ml, 60ml, 200ml)

登録時閾値； 500 mg ⇒ 500, 1000 mg (順に、100ml, 200ml)

牛乳： 登録時閾値； 0.1~10 ml ⇒ 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 40, 150 ml

ピーナツ： 登録時閾値； 10~300 mg ⇒ 10, 30, 100, 300, 700, 1500, 4500 mg

登録時閾値； 700 mg ⇒ 700, 1800, 4500 mg。

(例；鶏卵例で登録時閾値が100 mg であったならば、100, 300, 1000 mg と増量。)

(2) 症状誘発閾値判定

最終摂取より24時間後までの症状を記録する。陽性所見の判定基準は添付資料2による。

症状が出現したと判断した時点で直前に摂取した摂取量 (最終回の1回分摂取量) を閾値と定める。

摂取累積量を閾値とはしない。また、症状誘発時間は、最終回摂取時間からの経過時間とする。

(3) アレルギー症状の重症度判定

添付資料3による。生じた症状に当てはまる最大の grade を該当負荷試験での重症度と定める。

7.7 検体採取

検体採取は、血液、唾液ともに、DBPCFC 施行よりも前に行う。

(1) 血液検体

採取時期；登録時、治療開始前（治療開始前の検査は既定の期間以内であれば省略可能）、免疫療法開始後7日目前後、免疫療法終了時（目標量到達後3日目前後より2週間以内）、以後は外来にて、維持期開始後2ヵ月、12ヵ月まで経過観察と同時に採取する。なお、12ヵ月時は、除去食開始前の12ヵ月時評価の外来受診の際に検体採取を行う。

採取量；血液検体は1回につき全血で静脈血20ml以上を採取する。

送付先；匿名化済みの血液検体を、上記採取時期のうち、免疫療法開始後7日目前後を除く採血時期において、採取血液のうち2mlを三重病院に輸送し、全ての採血時期において、残りの18ml以上を理化学研究所に輸送する。

測定項目と検体保管；三重病院では、好塩基球解析を行う。理化学研究所では、単核球と血漿を分離し、直ちに凍結保管する。血漿の一部は、免疫学的マーカー検索のため、外部検査会社（ファディア(株)にて、IgE、IgA、IgG抗体価を測定）や、千葉大学等、研究班に参加する機関へ理化学研究所より送付する。理化学研究所では、治療が終了した際に、単核球を解凍し、対象アレルゲンを添加し培養した後、培養細胞よりmRNAを抽出し、マイクロアレイ法を用い、治療前、治療中、治療後の細胞で発現する遺伝子を網羅的に解析する。その他、免疫学的マーカー検索のための解析を行う。

保管はすべて匿名化済みIDにて整理して行う。

(2) 唾液検体

採取時期；登録時、治療開始前（治療開始前の検査は既定の期間以内であれば省略可能）、免疫療法終了時（目標量到達後3日目前後より2週間以内）、以後は外来にて、維持期開始後2ヵ月、12ヵ月後まで経過観察と同時に採取する。なお、12ヵ月時は、除去食開始前の12ヵ月時評価の外来受診の際に検体採取を行う。

採取量；唾液検体は1回につき1.5ml以上をサリベットを用いて採取する。

送付先；匿名化済みの唾液検体を各施設で分離凍結後、千葉大学に輸送する。

測定項目と検体保管；唾液中IgE、IgA、IgG抗体価を測定する。（協力：徳島大学）

保管はすべて匿名化済みIDにて整理して行う。

7.8 皮膚プリックテスト

実施時期；登録時、治療開始前（治療開始前の検査は既定の期間以内であれば省略可能）、免疫療法終了時（目標量到達後3日目前後より2週間以内）、以後は外来にて、維持期開始後2ヵ月、12ヵ月後まで経過観察と同時に採取する。DBPCFC 施行よりも前に行う。抗ヒスタミン薬は、検査より48時間以上前に中止しておく。

実施方法；本療法を行なう対象食品のエキス（鳥居薬品に限定）に加えて、陽性コントロール、陰性コントロール、患者本人が持つ他の食物アレルギーの食品について、鳥居薬品のエキスを用い、皮膚プリックテストを行なう。

抗ヒスタミン薬については、検査前に48時間以上の wash out 期間をおく。

bifurcated needle を使用する。

陽性コントロールのヒスタミン溶液は、本試験用に調整されたものを使用する。

陰性コントロールは、スクラッチ対照液（鳥居薬品に限定）を使用する。

7.9 試験治療

(1) 対象食品と摂取方法

鶏卵、牛乳、ピーナツを用いる。対象食品摂取の際には、そのまま摂取、または食物アレルギー原因食物を含まない本人の希望する食品に混合して摂取を行う。

(2) 治療期

①急速免疫療法期(免疫療法期)と、②維持期の2つの治療期に分けられる。

(3) 割付

登録時に治療群と対照群に割付られる。治療群では、割付後速やかに①、②を行い、対照群では、3～4ヵ月間の該当食物除去を行った後に、①、②を行う。

① 急速免疫療法期（免疫療法期）

- ・ 入院して行う。
- ・ 食事は、該当する食品を含めて、食物アレルギーのある食品については退院時まで除去食とする。
- ・ 経口免疫療法開始前日より抗ヒスタミン薬の内服を開始する。
- ・ アレルギー症状が消失していれば、食物負荷試験の翌日から開始することを可とする。
- ・ 毎日初回投与前にヴァイタルサイン、および可能であれば肺機能を測定する。
- ・ 該当食品の摂取時は、最終摂取時間より最低30分後まで患者のそばに待機して詳細に観察する。
- ・ 安全を期するため、事前に点滴ラインを確保してもよいが、必須とはしない。
- ・ 該当する食品について負荷試験で症状誘発閾値を求め、その約10分の1を初回量とし、1日5回、30分毎に、20%あるいは50%ずつ増量して摂取を行う。前日に症状なく摂取できた場合は、翌日の初回摂取時から増量を行う。添付資料4：参照。

例：摂取開始時間を9時、9時半、10時、10時半、11時と設定。

- ・ 鶏卵では治療開始時には負荷試験時に使用した粉末卵白を使用するが、粉末卵白で 1000 mg（鶏卵換算で 8 g に相当）到達時点から、退院まで 1 日 1 回（摂取の 1 回目）のみ粉末卵白 1000 mg を摂取し、残りの 4 回分は加熱鶏卵にて 50% ずつの増量を行う。
加熱鶏卵は下記のスクランブルエッグとし、開始量は 8 g とする。
加熱鶏卵の重量：鶏卵の重さは加熱後の全卵の重さを基準とする。
加熱鶏卵：通常の鶏卵を調理した全卵スクランブルエッグ。
75～80℃に上昇後より約 10 秒間加熱し、その後、火から下ろしたものに統一する。
- ・ ピーナツでは、治療開始時には負荷試験時に使用した粉末ピーナツを使用するが、粉末で 700 mg に到達（粒ピーナツ 1 粒に相当）した時点から粒ピーナツに変更する。変更後より 50% ずつ増量とする。
- ・ 牛乳に関しては、負荷試験時と同一種類の食品を用い、増量幅の変更も行わない。
- ・ 食事、おやつの摂取は最終回摂取時間より 1 時間以上経過観察後より可とし、入浴、運動などは 2 時間以上経過観察後より可とする。
- ・ 摂取不可能な症状（grade3 以上）が出現しない限り、基本は 1 日 5 回摂取（最低でも 3 回）とする。
- ・ 症状が出現する予兆があると思われる場合には、経過観察のため、最大 60 分まで次の摂取までの間隔を空けることを可とする。
- ・ 症状出現が疑われる、または、明らかとなった場合は、詳細な診察と血圧測定、SpO₂ 測定などのヴァイタルサインの測定、必要に応じて血液検査を行う。また必要な治療（アドレナリン筋注(0.01mg/kg)、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬の内服/注射、酸素吸入、気管支拡張薬吸入等）を行う。これらの薬剤および血圧計、SpO₂ モニター、吸入器、気管内挿管に必要な機材などは緊急時に使用できるよう常備しておく。
- ・ 外泊時など、担当医師が患者のそばに待機して観察を行えない場合は、症状なく摂取可能な摂取量の最大量を 1 日 3 回摂取（毎回同量を摂取）する。1 回につき 1 時間以上の間隔を空けて、法的保護者の管理の下に朝 8 時～夜 6 時までの間に 3 回の摂取を行う。
- ・ 外泊時には、エピペンに加え、抗ヒスタミン薬とステロイド薬の内服薬、気管支拡張薬吸入剤を法的保護者にお渡しし、それぞれの薬剤の適切な使用方法と対象食品の自宅での摂取方法を法的保護者に説明し、症状出現時の対応方法と緊急連絡先を記入したカードをお渡ししたうえで外泊可能とする。
- ・ 到達目標量は該当食品の日常的な摂取量とし（鶏卵 1 個 60 g + 粉末卵白 1000 mg、牛乳 200 ml、ピーナツ 10 粒 約 7 g）、これを維持量とする。減量して再増量しても同量で 3 回以上続けて症状が出現し、かつ、再増量が不可能と考えられる場合は、その時点で増量は中止し、症状なく摂取可能な摂取量の最大量を維持量と決定する。
- ・ 目標量到達後、その当日から抗ヒスタミン薬を中止し、抗ヒスタミン薬中止後も維持量を 1 日 1 回、3 日間以上続けて症状なく摂取可能であることを確認後、退院とする。
- ・ 体調不良時は、体調を見ながら、可能な限り 1 日 3 回以上のプロトコール通りの増量摂取、または、同量摂取、または、1/2 量程度に減量摂取、または、摂取中止とする。摂取中止後の摂取再開は、減量しての再開を可とし、5 日以内の摂取再開猶予期間を認める。摂取再開までに 6 日以上を要した場合や入院継続が不可能となった場合は、試験中止とする。

② 維持期

- ・ 自宅にて維持量の摂取を継続し、外来へ定期的に通院する。
- ・ 維持期には、本治療開始以前より定期薬として抗ヒスタミン薬の使用があった場合を除き、維持量摂取のための抗ヒスタミン薬の予防内服は行わない。
- ・ 維持量は、退院後、維持期開始後1ヵ月間は連日1回、2ヵ月目より2日に1回以上、7ヵ月目より3日に1回以上、12ヵ月まで定期的に摂取する。鶏卵が対象である場合は、粉末卵白1gと鶏卵そのものの両方を毎回摂取する。
- ・ 自宅における食事においては、維持期開始後より該当食品の除去解除を行う。
- ・ 自宅以外での食事（給食、外食）については、症状の出現を認めず安定している場合には、担当医と相談のうえ、維持期開始後1ヵ月以後を目安に、除去解除を行う。
- ・ 他のアレルゲンに対する免疫療法の開始または再開は、維持期開始後12ヵ月後の除去食の食物負荷試験終了（試験期間終了）後、かつ、本療法を行った食品摂取後に症状の出現がなく、安定している場合にのみ可とする。
- ・ 胃腸炎、体調不良等により、規定の維持量摂取ができなかった場合は、担当医に相談のうえ、維持量の摂取を再開する。

7.10 治療中の有害事象に対する処置および治療再開量基準・方法

アレルギー症状の重症度は添付資料3の表に従い、grade1～5で判定する。

- ・ grade1の症状が出現した場合は、経過をみながら、症状が進行していく様子がなければ、増量し、摂取を続ける。必要に応じ、抗ヒスタミン薬の内服などを行う。
- ・ grade2の症状が出現した場合は、経過を見ながら、症状の程度により、同量または減量とし、可能な範囲で摂取を続ける。必要に応じ、抗ヒスタミン薬の内服などを行う。再度増量を試みる場合は、同量または減量後の摂取で無症状であることを確認の上、行う。症状によっては当日の摂取中止も考慮する。翌日は、前日に無症状を確認できた量より再開して増量を試みる。
- ・ grade3の症状が出現した場合は、当日は摂取を中止し、症状に応じた加療を行う。翌日は減量して、摂取後の無症状を確認の上、増量を試みる。
- ・ grade4の症状が出現した場合は、当日は摂取を中止し、症状に応じた加療を行う。翌日は少なくとも2つ前の量まで減量して摂取開始し、摂取後の無症状を確認の上、同量継続または増量を試みるが、増量は1回につき、50%でなく、20%までとする。
- ・ grade5は中止基準であり、摂取を中止し、症状に対する治療を迅速に行う。
- ・ 喘鳴・咳嗽等呼吸症状出現時：気管支拡張剤の吸入、抗ヒスタミン薬の内服を行い、必要に応じて、アドレナリンの筋注（0.01mg/kg）や酸素投与、ステロイド剤の内服/静注などを行う。吸入は1回につき、気管支拡張薬0.3ml～0.4mlを使用し、これに生理食塩水2ml（インターールも可）を加えたものを吸入する。気管支拡張薬はサルブタモール（なければプロカテロールも可）を使用する。
- ・ その他の症状：症状に応じて、担当医師が必要と判断した場合に、アドレナリンの筋注（0.01mg/kg）や抗ヒスタミン薬の内服、ステロイド剤の内服/静注、補液などの加療を行う。

7.11 併用薬と併用禁止薬

- ・ 定期薬は、抗ヒスタミン薬以外はすべてそのまま続行とする。
- ・ 抗ヒスタミン薬を定期的に内服している被験者の場合は、食物負荷試験、血液検査、皮膚プリックテストなどの検査時は48時間前から中止とし、それらの検査終了後より投与再開可とする。
- ・ 急速免疫療法中も下記エピナスチン（商品名：アレジオン）以外の抗ヒスタミン剤は中止する。退院後より、下記エピナスチン以外の抗ヒスタミン剤も投与再開可とする。
- ・ 急速免疫療法中は全対象者に、エピナスチン（商品名：アレジオン）の内服を行う。
用量は、体重14kg以上24kg未満；10mg分1、体重24kg以上；20mg分1とする。
- ・ 該当食品の目標摂取量に到達した当日より本薬剤の投与を中止し、本薬剤投与中止後（最終投薬時間より48時間以上経過後）においても症状なく維持量の該当食品を摂取可能であることを確認後、退院とし、維持期に移行する。

7.12 中止基準

下記に該当する場合には試験を中止する。

- 1) 被験者または保護者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。
- 2) 合併症の増悪により試験継続が困難と判断された場合（気管支喘息やアトピー性皮膚炎の悪化など）。
- 3) 試験全体が中止された場合。
- 4) grade 5の重度のアナフィラキシーが1回でも出現した場合（添付資料3）。
- 5) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合。

中止後は症状に応じた検査、必要ならば治療を行う。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。また、中止後も可能な限りスケジュールに従って1年後までQOL調査票、食物日誌、血液、唾液検査、プリックテスト等を行う。

7.13 摂取指導と摂取記録及びQOL調査票

- ・ 日誌を用いて維持量の摂取状況を確認する。
- ・ 同時に体調や症状出現の有無、服薬状況も記録し確認する。
- ・ 登録時、治療開始前、維持期開始後2ヶ月後、12ヵ月後の負荷試験時の合計3または4回、QOL調査票を用いたアンケート調査を行う。結果はデータセンターに送られ、スコアの変化でQOLの変化を確認する。
（QOL調査票の原版：文献7）

8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

下記スケジュールに従う。

項目	登録時	治療 開始前 [#]	免疫療法期		維持期 ^{**}				
			7日目 前後	終了時 [*]	4週	2ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年以降
時期	登録時	-4~0週	7日目 前後	終了時 [*]	4週	2ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年以降
受診 (括弧内は対照群)	1, 2	(3, 4)			3 (5)	4, 5 (6, 7)	6 (8)	7, 8, 9 (9, 10, 11)	随時
入院			●	●					
同意取得	●								
被験者背景の確認	●								
エビペンの提供		●					●		
食物日誌の配布・確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
自他覚症状の確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
有害事象の確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
QOL 調査票	●	● [#]				●		●	
食物負荷試験 [§]	●	対照群のみ ①endpoint ● ● [#]				●		除去食後 ●	必要時
採血 [§]	●	対照群のみ ①endpoint ● ● [#]	●	●		●		●	必要時
唾液採取	●	● [#]		●		●		●	必要時
ブリックテスト	●	● [#]		●		●		●	必要時
便採取(千葉大学関連のみ)	○	○ [#]		○		○		○	必要時

[#]治療群では、原則として登録時より4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「登録時」検査が治療開始前検査と一致し、治療開始前検査は不要となる。対照群では、原則として①endpointより4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「①endpoint」の検査が治療開始前検査と一致し、治療前検査は不要となる。
免疫療法の開始が上記規定より4週間を超えて遅れた場合は、別途治療開始前検査（検体採取、ブリックテスト、食物負荷試験）が必要となり、検査施行後より免疫療法を開始する。

^{*}免疫療法期終了時の検査日程は、目標量到達後3日目前後より2週間以内となるように検査日程を設定する。

^{**}維持期の定期受診・検査日程は、維持開始日（退院日）からみた期間で設定する。可能な限り、決められた期間の前後2週間以内となるように定期受診・検査日程を設定する。

[§]食物負荷試験／採血が上記実施スケジュール通りに行われた場合に（上記赤丸（●）の既定検査）、負担軽減費として被験者に謝金をお支払いする。（既定の検査1つにつき7,000円、維持期12ヵ月後に行われる除去食後の食物負荷試験のみ14,000円。治療群の方は最大49,000円、対照群の方は最大63,000円。）

8.1 登録時の確認事項と検査、評価項目

- 1) 被験者背景：カルテ番号、ID番号、被験者イニシャル、性別、生年月日、体重、合併症（特に他のアレルギー疾患、他の食物アレルギーについて）、既往歴、現病歴、免疫療法の既往などを確認する。
- 2) 自他覚症状の確認：問診、診察、日誌等により確認する。
- 3) 食物負荷試験により判定を行う。
- 4) QOL 調査票により QOL をスコア化して評価する。
- 5) 血液、唾液を採取し、皮膚プリック検査を行う。（千葉大学関連施設では、加えて便も採取する。）

施設内で行う検査項目；血液検査、皮膚プリック検査。血液検査では、総血球数（白血球数・分画）生化学（AST、ALT、LDH）を必須項目として測定する。これらに加えて、パイロットスタディーとして、群馬大学病院症例に限って、単核球/T細胞エピゲノム解析を、また千葉大学関連施設（千葉大学病院、千葉県こども病院、下志津病院の3施設）症例に限って、便中抗体測定を行う。

中央一括測定用検体の採取；血液、唾液検体を採取し、三重病院、理化学研究所、千葉大学に送付する。

(7.7 参照)

8.2 各 endpoint での確認事項と検査、評価項目

- 1) 自他覚症状、有害事象、他の食物アレルギーの状況は問診、診察、日誌等により確認する。
- 2) 食物負荷試験により判定を行う。（②endpoint は除く）
- 3) QOL 調査票により QOL をスコア化して評価する。
- 4) 血液、唾液を採取し、皮膚プリック検査を行う。（千葉大学関連施設では、加えて便も採取する。）
- 5) 施設内で行う検査項目；血液検査、皮膚プリック検査。血液検査では、総血球数（白血球数・分画）、

生化学（AST、ALT、LDH）を必須項目として測定する。

これらに加えて、パイロットスタディーとして、群馬大学病院症例に限って単核球/T細胞エピゲノム解析を、また、千葉大学関連施設（千葉大学病院、千葉県こども病院、下志津病院の3施設）症例に限って便中抗体測定を行う。

中央一括測定用検体の採取；血液、唾液検体を採取し、三重病院、理化学研究所、千葉大学に送付する。

(7.7 参照)

8.3 追跡期間中の調査

本研究全体終了時に、担当医師は可能な範囲で以下の内容に関する追跡調査を行う。

- 1) 対象食品の摂取可能量の変化
- 2) アナフィラキシー症状の発現状況

9 有害事象発生時の取扱いと報告、評価

有害事象は、登録後の試験期間中のものを収集する。なお、負荷試験時に起こった負荷食物に対するアレルギー症状については、有害事象としない。ただし、負荷試験時に生じた **grade 5** の症状については、直ちに報告をするものとする。

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

有害事象を認めたとき、担当医師は直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第 283 条に準じて定義する）

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 障害または障害につながるおそれ
- 3) 有害事象に対する治療による入院、入院期間の延長

報告の対象となる有害事象：

試験期間中の全ての上記重篤な有害事象について以下に従い報告する。

- 1) 研究期間中に重篤な有害事象又は副作用が発生した場合、担当医師は速やかに当該施設の研究責任医師に伝える。当該施設の研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。
- 2) 試験実施施設の研究責任医師は、ただちに該当施設の長に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書に所定事項を記入し、速やかにデータセンターに FAX 送信を行う。
- 3) データセンターは、重篤な有害事象の発生について研究代表者および研究事務局に FAX などで緊急報告する。
- 4) 当該施設の担当医は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、データセンターに 10 日以内に FAX を送信する。
- 5) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究代表者および研究事務局に報告する。
- 6) 研究代表者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性および影響の程度等についての研究代表者の見解を添えて、研究実施施設の研究責任医師に文書で報告し、試験の中止、研究実施計画書の改訂の必要性について検討を行う。さらに必要に応じて、モニタリング委員会にも文書で報告し、審査を依頼する。
- 7) 独立モニタリング委員会は、研究代表者からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、研究実施計画書の改訂の必要性について検討を行い、研究代表者に文書で勧告する。
- 8) 研究代表者は、予期しない重篤な有害事象または重要と判断される有害事象が発生した場合、厚生労働大臣に文書で報告する。

(3) その他の有害事象

その他の有害事象については、カルテならびに症例報告書に記載する。

10 データ収集、報告書類の提出

担当医師は、本研究に登録された全ての症例を対象として、治療の進捗に合わせてデータを提出する。
提出するデータの内容、提出の手段、提出時期を以下に示す。

- 1) 一次登録票：登録時に FAX 送信にて提出。
- 2) 症例登録割付票：登録時に FAX 送信にて提出。
- 3) 症例報告書：各 endpoint から 2 週間以内に郵送にて提出。
- 4) 重篤な有害事象緊急報告書：緊急報告対象の有害事象の発現を知ってから速やかに FAX 送信にて提出。
- 5) 試験治療中止緊急報告書：試験治療中止後速やかに FAX 送信にて提出。
- 6) 追跡調査書：調査時点から 2 週間以内に FAX 送信または郵送にて提出。

11 統計解析

11.1 目標症例数と設定根拠

(1) 目標症例数

食物アレルギーにおける自然治癒率（除去食時の治癒率）は食品によって異なり、報告も少なく明確でないため、中間解析を行い、必要症例数を見直す adaptive design（適応的デザイン）を用いる。目安としては以下を設定し、①endpoint にて、以下の半数を超えた時点で中間解析を行う。ともに順次組み入れとする。

鶏卵、牛乳；各群 20 症例、各食品それぞれにつき計 40 症例。

ピーナツ；各群 15 症例、計 30 症例。

(2) 症例数設定の根拠

検定に基づく症例数設計を行う。

本試験の主要評価項目である登録後 3 ヶ月の時点における群間差に関して、有意水準を片側 5% とした Fisher 検定を行う。検出力を 80% 確保するために必要な各群の症例数は以下である。

検出力	群間の治癒率差				
	50%	55%	60%	65%	70%
0.8	16	13	11	10	9
0.9	20	17	14	12	11

半数の評価時点で中間解析を行い、条件付検出力を計算し、80%以上となるように、追加症例数を再設定する。検出力が 30% 以下であれば、中止とする。

～登録数が最多となると考えられる 5-6 歳児の鶏卵アレルギー患者での検討～

（治療群の治癒率の根拠：[文献 1](#)、自然治癒率（除去食）の根拠：[文献 8](#)）

主要評価項目である登録後 3 ヶ月後の時点での、治療群の治癒率を 80%、対照群（除去食群）の自然治癒率を 10% と仮定。また、維持期開始後 12 ヶ月後の時点での、治療群の治癒率を 75%、除去食群の自然治癒率を 25% と仮定。これらがともに検出率 80% 以上を満たすのは、各群 16 例であり、若干の不適確例を見込み、目安目標症例数を各群 20 例とした。

11.2 主要評価項目

本治療法の有効性の判定は、治療群と対照群（除去食療法群）における、登録から3ヵ月後の時点での食物負荷試験における症状誘発閾値を登録時点と比較し、その変化を評価する（①endpoint）。

11.3 副次評価項目

- 1) 各被検者における治療後（以下の2点）の食物負荷試験における症状誘発閾値を、登録時点、治療開始前と比較し、その変化によって治療効果判定を行う。
維持期開始時点から2ヵ月後（②endpoint）、維持期開始時点から12ヵ月後（③endpoint；③ではこの時点より2週間以上アレルギー原因食物除去を行った後に食物負荷試験を行う）。
- 2) 全経過中における有害事象を解析する。
- 3) 登録時、治療開始前、免疫療法期、維持期に、静脈血及び唾液採取、皮膚プリック検査を行い、その検査結果の変化を評価する。
- 4) 登録時、治療開始前、維持期2ヵ月後、12ヵ月後の時点でQOL調査票を用い、スコア変化を解析する。

11.4 安全性の解析

全経過中における有害事象を解析する。

12 倫理

12.1 管理のあり方

本試験は、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）、各臨床施設の規則を遵守して実施され、各臨床施設における倫理審査委員会の承認を得た後に実施する。

12.2 研究の倫理的実施とプライバシー保護

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、試験で得られた被験者の個人情報を使用せず、これらの書類は厳重な管理下で保管される。