

目次

【概要】	2
1 研究の背景・意義と医学社会への貢献の予測	9
2 研究の目的	10
3 臨床研究実施期間と目標症例数	10
4 デザインの設定根拠	11
5 研究参加者に予想される利益と不利益	11
6 対象	11
6.1 選択基準	11
6.2 除外基準	12
7 研究計画	13
7.1 研究のアウトライン	13
7.2 試験治療期間と追跡期間	16
7.3 登録	16
7.4 ランダム化割付	17
7.5 エピペン	17
7.6 2重盲検食物負荷試験：	18
7.7 検体採取と解析内容	20
7.8 皮膚プリックテスト	21
7.9 試験治療	21
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・検査	24
7.11 併用薬と併用禁止薬	25
7.12 中止基準	26
7.13 摂取指導と摂取記録及び QOL 調査票	26
8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	27
8.1 登録時の確認事項と検査、評価項目	29
8.2 各 ENDPOINT での確認事項と検査、評価項目	29
8.3 追跡期間中の調査	29
9 有害事象発生時の取扱いと報告、評価	30
10 データ収集、報告書類の提出	31
11 統計解析	31
11.1 目標症例数と設定根拠	31
11.2 主要評価項目	32
11.3 副次評価項目	32
11.4 安全性の解析	32
12 倫理	33

12.1	管理のあり方	33
12.2	研究の倫理的実施とプライバシー保護.....	33
13	同意を得る方法及び同意の撤回があった場合の対応	33
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.....	33
13.2	小児患者への説明とアセント	33
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.....	34
14	研究の完了、中止、中断と本実施計画書等の変更	34
15	実施計画書からの逸脱の報告	35
16	研究結果の公表	35
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	35
18	研究参加者の費用負担	35
19	健康被害の補償および保険への加入	36
20	本研究に係る資金源	36
21	参考文献	36
22	研究組織	37
22.1	研究代表者	37
22.2	研究本部	37
22.3	臨床研究実施施設と各施設研究責任医師.....	37
22.4	研究協力機関	37
22.5	統計解析・割付担当・データセンター.....	37
22.6	外部モニタリング委員	37
23	参考資料	38

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、アレルギー原因食物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、一生涯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る。また、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るため、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。

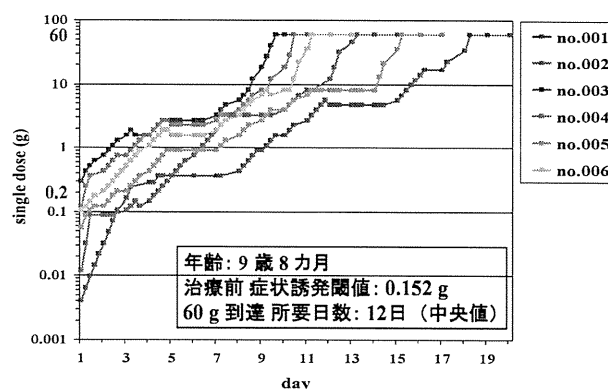
一方、近年、国内外で食物アレルギーに対する新規治療法として各種経口免疫療法が試みられており、35 %以上の対象で効果を認めたと報告されている（文献 1-6）。

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あった（文献 1、下図）。

経口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）が不明であるため、積極的治療法である経口免疫療法の適応となる患者基準の設定も困難である。

よって、本研究では、全国の小児アレルギー基幹病院が共同で、対照群を設けた臨床研究を行うことにより、本研究で行われる急速経口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。同時に、本経口免疫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、本経口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、便）、徳島大学（唾液）にて一括保存され（血液検体のうち2 mlは三重病院と同志社女子大学に直接輸送され、それぞれ好塩基球解析等とHRT測定等に使用される。また、便の一部は徳島大学に輸送され、便中の特異的抗体測定等に使用される。）、特異的抗体の測定など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

2011年7月～2013年3月の予定とする。

(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。治療群、対照群を各20症例、計40症例目安として設定し、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。

4 デザインの設定根拠

食物アレルギーは、特に幼少時において、自然寛解が認められるため、対照群を設定する必要がある。このため、治療群と対照群の2群にランダムに割り付けるランダム化比較試験とした。また、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、急速期（急速経口免疫療法期）には入院加療が必須である。しかし、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、原因食物の除去を続行する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。

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経口免疫療法の実施により、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量していくが、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歳以下の男女。
- 2) 牛乳アレルギーを持つ者。
- 3) 牛乳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牛乳10ml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、本人の意思が確認できた者。
- 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、経過観察に通院が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) 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) 牛乳に対する摂取状況（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。参考資料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軽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。）
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経口免疫療法を開始する。
アトピー性皮膚炎：定期薬使用下で中等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。

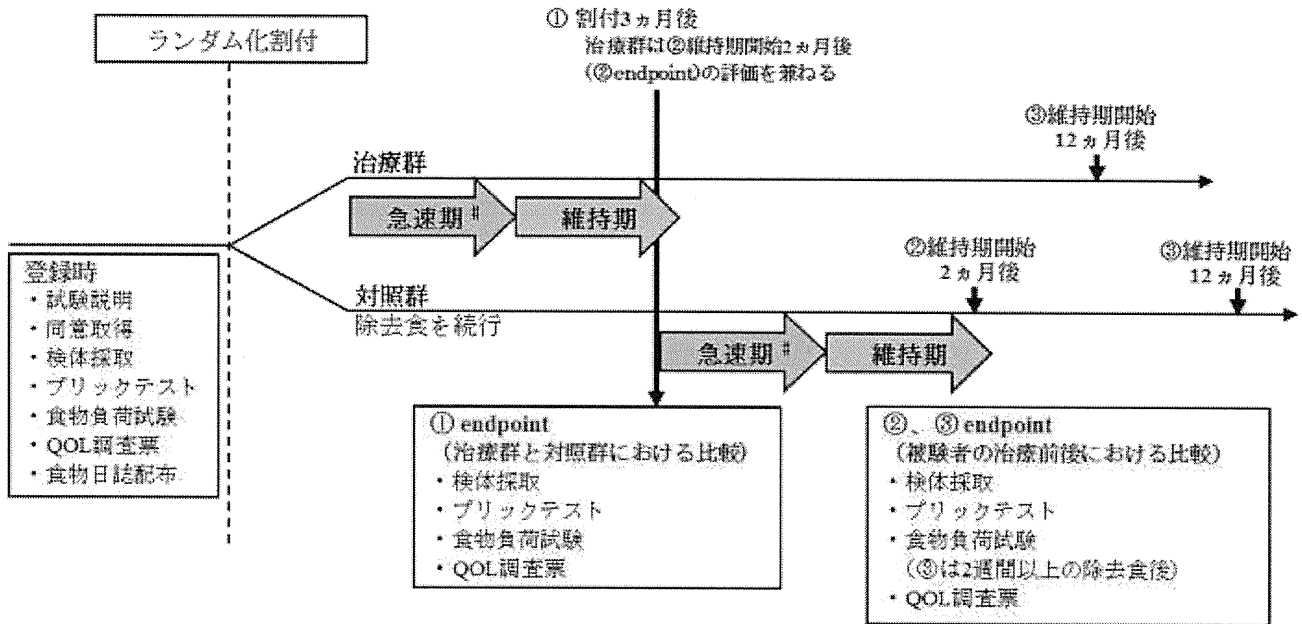
【設定理由】

- 1) 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経口免疫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

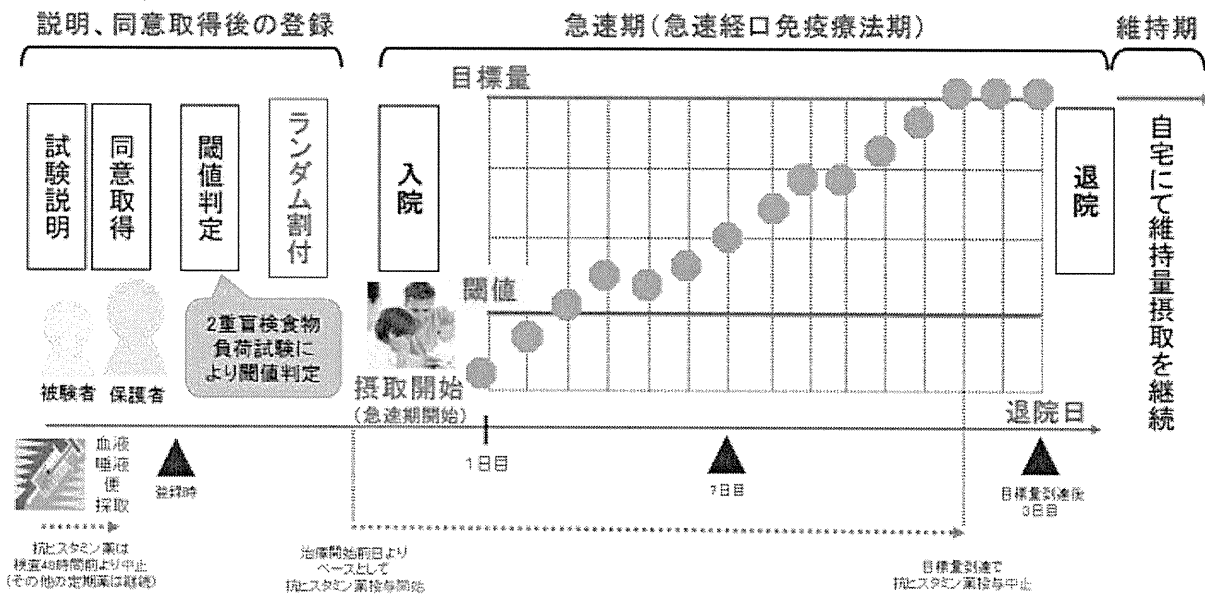
<全体のシェーマ>



⊞ 急速期；急速経口免疫療法期（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割付日より4週間以内、対照群は原則として「割付3ヵ月後」の食物負荷試験終了日より4週間以内に、「急速期」を開始する。急速期の開始が4週間を超えて遅れた場合には、「治療開始前」の検査の実施が必要となる。

対照群の場合、「割付3ヵ月後」の時点以後4週間以内に①endpointの評価を行う。



スケジュール：

【治療群】

時点	登録時	治療開始前 [#]	急速期		維持期 ^{**}				
			7日目前後	終了時 [*]	4週間後	2ヵ月後 ^{***}	6ヵ月後	12ヵ月後	1年後以降
受診	●●	●● [#]			●	●●	●	●●●	随時
入院			●	●					
同意取得	●								
被験者背景確認	●								
エビペンの提供		●					●		
食物日誌配布・確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
有害事象確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
自他覚症状確認	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
QOL調査票	●	● [#]				●		●	
食物負荷試験	●	● [#]				●		● [*]	必要時
採血	●	● [#]	●	●		●		● ^{**}	必要時
唾液・便採取	●	● [#]		●		●		●● ^{***}	必要時
ブリックテスト	●	● [#]		●		●		●	必要時

[#] 治療群では、原則として割付日より4週間以内に急速期（急速経口免疫療法期）を開始する。急速期の開始が割付日より4週間を超えて遅れた場合は、「治療開始前」検査（検体採取、ブリックテスト、食物負荷試験）が必要となる。また、症状出現時等にも臨時に検査等を行うことがある。

^{*} 「急速期終了時」の検査日程は、維持量到達後2日目以降より2週間以内となるように設定する。

^{**} 維持期の定期受診・検査日程は、維持期の開始日（退院日）からの日数を計算し、設定する。（「○ヶ月後」：月単位の同じ日）可能な限り、規定の時点前後2週間以内となるように設定する。

^{***} 治療群は「割付3ヵ月後」の評価（①endpoint）が「維持期開始2ヵ月後」の評価（②endpoint）を兼ねる。

^{*} 「維持期開始12ヵ月後」の食物負荷試験は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後に実施する。

^{**} 「維持期開始12ヵ月後」の採血は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前に行う。

^{***} 「維持期開始12ヵ月後」の唾液と便の採取は、アレルギー原因食物を除去する前と2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前の2回行う。

上記スケジュール表「●」の食物負荷試験／採血（規定通りの検査日程に実施された場合のみ）には、負担軽減費として被験者に謝金が支払われる。（食物負荷試験／採血それぞれ1回（●）につき5,000円、「維持期12ヵ月後」に実施される食物負荷試験（●^{*}）のみ10,000円。治療群は最大35,000円となる。）

【対照群】

時点	登録時	割付 3ヶ月後	治療 開始前 [#]	急速期		維持期 ^{**}				
				7日目前後	終了時 [*]	4週間後	2ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	1年後以降
受診	●●	●●	●● [#]			●	●●	●	●●●	随時
入院				●	●					
同意取得	●									
被験者背景確認	●									
エビペンの提供			●					●		
食物日誌配布・確認	●	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
有害事象確認	●	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
自他覚症状確認	●	●	● [#]	●	●	●	●	●	●	必要時
QOL調査票	●	●	● [#]				●		●	
食物負荷試験	●	●	● [#]				●		● [*]	必要時
採血	●	●	● [#]	●	●		●		● ^{**}	必要時
唾液・便採取	●	●	● [#]		●		●		●● ^{***}	必要時
ブリックテスト	●	●	● [#]		●		●		●	必要時

[#] 対照群では、原則として「割付3ヵ月後」の負荷試験終了日より4週間以内に「急速期」を開始する。
急速期の開始が4週間を超えて遅れた場合は、「治療開始前」検査（検体採取、ブリックテスト、食物負荷試験）が必要となる。
また、症状出現時等にも臨時に検査等を行うことがある。

^{*} 「急速期終了時」の検査日程は、維持量到達後2日目以降より2週間以内となるように設定する。

^{**} 維持期の定期受診・検査日程は、維持期の開始日（退院日）からの日数を計算し、設定する。（「〇ヶ月後」：月単位の同じ日）
可能な限り、規定の時点前後2週間以内となるように設定する。

^{*} 「維持期開始12ヶ月後」の食物負荷試験は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後に実施する。

^{**} 「維持期開始12ヶ月後」の採血は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前に行う。

^{***} 「維持期開始12ヶ月後」の唾液と便の採取は、アレルギー原因食物を除去する前と2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前の2回行う。

上記スケジュール表「●」の食物負荷試験／採血（規定通りの検査日程に実施された場合のみ）には、負担軽減費として被験者に謝金が支払われる。（食物負荷試験／採血それぞれ1回（●）につき5,000円、「維持期12ヶ月後」に実施される食物負荷試験（●^{*}）のみ10,000円。対照群は最大45,000円となる。）

7.2 試験治療期間と追跡期間

(1) 試験治療期間

「割付時」を試験治療開始とし、「維持期開始 12 ヶ月後」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。牛乳以外のアレルゲンに対する免疫療法は割付時より中止する。他のアレルゲンに対する免疫療法の開始または再開は、試験期間完了後、かつ、牛乳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。

また、全試験治療期間を通して、担当医師は患者の安全性を最重視し、患者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由がある場合は、研究本部との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる（15 実施計画書からの逸脱の報告を参照）。

(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被験者は逐次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、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。

データセンター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)

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の試験治療を開始する。

7.4 ランダム化割付

研究参加者は、2 次登録後にデータセンターにて、以下を割付調整要因とする動的割付により、治療群と対照群におよそ 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（17.5 UA/mL 未満/17.5 UA/mL 以上 100 UA/mL 未満/100 UA/mL 以上）
（割付日から 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 8 段階摂取のうち前半の 5 段階/後半の 3 段階）
- 5) 誘発症状 grade（grade2 以下で他覚的に明らかなのは皮膚症状のみ/grade3 以上）
- 6) 治療実施医療機関
- 7) アレルギー原因食品の摂取状況（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、急速期の外泊前かつ退院前より、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、法的保護者と被験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 6 ヶ月後」の外來受診の際に、新たなエピペンと交換する。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 15 kg 以上 30 kg 未満；0.15 mg、体重 30 kg 以上；0.3 mg とする。

7.6 2重盲検食物負荷試験：登録時、割付3ヵ月後⁵、治療開始前[#]、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後

2重盲検食物負荷試験は、登録時、割付3ヵ月後⁵、治療開始前[#]、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後に実施する（注；割付3ヵ月後⁵は対照群のみ。治療開始前[#]は、治療群の場合は割付日から4週間以内、対照群は「割付3ヵ月後」の負荷試験終了日から4週間以内に急速期を開始すれば不要となる）。

維持期開始12ヵ月後の負荷試験は外来受診後より、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）。

なお、プラセボ食品摂取にて陽性症状が出現した場合は、再度2重盲検食物負荷試験を初めからやり直すことが必要となる。

(1) 方法

抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は、食物負荷試験開始48時間以上前より内服中止とする（その他の定期薬は続行可とする）。登録時の検査において、抗アレルギー薬の内服を中止せずに検査を行った場合は、その後すべての検査時点において、同じ条件となるよう、同薬剤の内服下で検査を行い、症例報告書にその旨を記載する。

抗ヒスタミン薬と抗アレルギー薬の分類は下記表を参考とする。

抗ヒスタミン薬	抗アレルギー薬
(第一世代) ポララミン、ペリアクチン、タベジール、アタラックスP など	(抗LT薬) オノン、キプレス、シングレアなど (化学伝達物質遊離抑制薬) インターール、リザベン、アレギサル、ペミラストンなど
(第二世代) ザジテン、ゼスラン、セルテクト、アレジオン、アレグラ、 クラリチン、エバステル、ジルテック、アレロック レミカット、アセブチンなど	(TH2 サイトカイン阻害薬) アイピーディなど (その他) 漢方薬など

2重盲検食物負荷試験は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回ずつ使用する。

1日1回の実施とし、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回目の開始時間から48時間以上の間隔をあけてから2回目を開始する。

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う。1セットからなる試験終了後にその開示を行う。

なお、点滴ラインの確保は必須ではないが、症状が進行すると考えられる場合などについては事前にラインを確保し、生理食塩水による補液を開始しておくことが望ましい。

また、緊急時に速やかに対応できるよう、ベッドサイドには下記物品（例）を参考にあらかじめ用意しておく。

【例】

アドレナリン、抗ヒスタミン薬、シリンジ数本、注射針数本、アルコール綿、内服薬、飲み水、吸入器、酸素吸入マスク、吸引器、救急カート（補液セット、挿管セット）など。

20 分間隔で投与し、漸次増量とする。症状が出現する予兆がある場合には、経過観察のために最大 60 分まで摂取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。また、食事摂取後は 1 時間以上経過してから試験を開始する。

- ・牛乳は超高温瞬間殺菌の成分無調整牛乳を使用し、登録時より 12 ヶ月時の検査まで毎回可能な限り同一銘柄の牛乳を使用する。
- ・負荷試験飲料の作製（希釈を除く）は毎回、負荷試験に関与しない第 3 者が行う。
- ・希釈は検査者が行う。
- ・作製した負荷試験飲料は、作製後 24 時間以内に使用する。
- ・初回は 0.01 ml とし、0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 ml と増量する。

ただし、0.01, 0.03 ml は、100 倍希釈の飲料をそれぞれ 1 ml, 3 ml 摂取し、0.1 ml, 0.3 ml は、10 倍希釈の飲料をそれぞれ 1 ml, 3 ml 摂取とする。希釈する飲料は、以下を参考に調製する。調製直後に必ず希釈量の記載を行い、間違いが起こらないように十分に注意して調製する。

10 倍希釈の飲料の作り方：飲料の原液 3 ml に飲用水 27 ml を混合して作製。

100 倍希釈の飲料の作り方：上記 10 倍希釈の飲料 3 ml に飲用水 27 ml を混合して作製。

(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下記表の□内を陽性所見とする（詳細は参考資料 2 参照）。

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、累積摂取量ではない）を本試験における閾値と定める。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

下記表を参考に生じた症状に当てはまる最大の grade を食物負荷試験での重症度と定める。

Grade	皮膚	消化管	呼吸器	心血管系	神経系
1	Grade 1a : 接触性の反応	のどの違和感など 軽い自覚症状のみ	くしゃみ 鼻水	-	-
	Grade 1b : 非接触性で全身への 拡大傾向のない膨疹、腫脹				
2	全身への拡大傾向のある 膨疹、腫脹	フェイススケール 0-2 腹痛、嘔気など (自覚症状のみ)	咽喉の違和感・閉塞感 間欠的な数回の咳	-	-
3	-	フェイススケール 3以上の腹痛 急性下痢、一時的な嘔吐	持続する咳、喘鳴	-	-
4	-	嘔吐 繰り返す急性下痢	呼吸困難を伴う咳、喘鳴 チアノーゼ	血圧低下 (収縮期血圧が15%以上、 20 mmHg以上低下)	-
5	-	排便 コントロール不能	呼吸停止	徐脈、心停止	意識消失

7.7 検体採取と解析内容

検体採取は、血液、唾液、便ともに、2重盲検食物負荷試験施行よりも前に行う。

また、すべての検体採取において、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は、食物負荷試験開始 48 時間以上前より内服中止とする。その他の定期薬は続行可とする。登録時の検査において、抗アレルギー薬の内服を中止せずに検査を行った場合は、その後すべての検査時点において、同じ条件となるよう、同薬剤の内服下で検査を行い、症例報告書にその旨を記載する。

有害事象出現時の検査に関しては、「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・検査」を参照のこと。

(1) 血液検体

採取時期；登録時、割付 3 ヶ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間内であれば不要）、急速期開始 7 日目前後、急速期終了時（目標量到達後 2 日目以降より 2 週間以内）、以後は外来にて、維持期開始 2 ヶ月後、12 ヶ月後に経過観察と同時に採取する。なお、維持期開始 12 ヶ月後は除去食終了後かつ食物負荷試験前に採取する。また、症状出現時等にも臨時に検体採取を行う。

採取量；血液検体は 1 回につき全血で静脈血 25 ml 以上を採取する。

送付先；血液検体は匿名化した上で、上記採取時期のうち、急速期開始 7 日目前後を除く採血時期において、採取した血液のうち 2 ml を三重病院へ輸送し、全ての採血時期において、2 ml を同志社女子大学へ、残りの 21 ml 以上を理化学研究所へ輸送する。

測定項目と検体保管；三重病院では、好塩基球解析等を行い、同志社女子大学では、HRT 測定等を行う。

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 抗体価等を測定）や、徳島大学、名古屋大学等、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、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 にて行う。

(2) 唾液検体

採取時期；登録時、割付 3 ヶ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間以内であれば不要）、

急速期終了時（目標量到達後 2 日目以降より 2 週間以内）、以後は外来にて、維持期開始 2 ヶ月後、

12 ヶ月後まで経過観察と同時に採取する。なお、維持期開始 12 ヶ月後は、除去食開始前と、除去食終了後かつ食物負荷試験前の 2 点で検体採取を行う。また、症状出現時等にも臨時に検体採取を行う。

採取量；唾液検体は 1 回につき 1.5 ml 以上、サリベットを用いて採取する。

採取時の注意；採取前は歯磨き等を行わず、水で口をすすぐ程度とする。口をすすいでから 10 分以上経過後、唾液を採取する。

送付先；唾液検体は匿名化した上で、各施設で凍結後、徳島大学に輸送する。

測定項目と検体保管；唾液は IgE、IgA、IgG 抗体価等を測定する。

保管はすべて匿名化済み ID にて行う。

(3) 便検体

採取時期；登録時、割付3ヵ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間以内であれば不要）、免疫療法終了時（目標量到達後2日目以降より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、除去食開始前と、除去食終了後かつ負荷試験前の2点で検体採取を行う。また、症状出現時等にも臨時に検体採取を行う。便の採取は、抗生物質投与のあった場合は、抗生物質投与終了後から2～3週間程度期間を空けて採取することが望ましい。

採取量；便は配布された便採取専用容器に採取する。

送付先；便検体は匿名化した上で、各施設で凍結保存した後に理化学研究所、徳島大学へ輸送する。

測定項目と検体保管；便検体は細菌解析、抗体解析等を行う。

保管はすべて匿名化済みIDにて行う。

7.8 皮膚プリックテスト

実施時期；割付登録時、割付3ヵ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間以内であれば不要）、免疫療法終了時（目標量到達後2日目以降より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。すべての時点において、2重盲検食物負荷試験施行よりも前に行う。維持期開始12ヵ月後は2週間以上の除去食終了後かつ食物負荷試験前に行う。

症状出現時等にも臨時に検査を行う。

また、すべての時点において、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬は、食物負荷試験開始48時間以上前より内服中止とする。その他の定期薬は続行可とする。登録時の検査において、抗アレルギー薬の内服を中止せずに検査を行った場合は、その後すべての検査時点において、同じ条件となるよう、同薬剤の内服下で検査を行い、症例報告書にその旨を記載する。

実施方法；Bifurcated Needle（ALO製）を使用し、下記指定試薬を用いて皮膚プリックテストを行なう。

抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服は、検査の48時間以上前から中止する。

- ・牛乳エキス：「アレルギー検査薬 診断用スクラッチエキス 牛乳」（鳥居薬品製）
- ・被験者が持つ他の食物アレルギーの食品についてのエキス（鳥居薬品製）
- ・陽性コントロール：ヒスタミン溶液（本試験用に調製されたもの）
- ・陰性コントロール：アレルギースクラッチ対照液（鳥居薬品製）

7.9 試験治療

(1) 対象食品と摂取方法

牛乳を用いる。

摂取はそのまま、あるい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する。

(2) 治療期

治療期は、① 急速期（急速経口免疫療法期）と② 維持期の2つに分けられる。

(3) 割付

登録時に治療群と対照群に割り付けられる。

治療群は速やかに急速期を開始し、対照群は、約3ヵ月間の牛乳の除去を行った後に急速期を開始する。

(4) 方法

① 急速期

- ・ 入院して行う。
- ・ 牛乳を含めた食物アレルギーのある食品は退院時まで除去する。
- ・ 牛乳は、負荷試験に使用したものと同一銘柄の超高温瞬間殺菌の成分無調整牛乳を用いる。同一銘柄の確保が難しい場合は、本部に事前連絡を行う。
- ・ 牛乳以外の水分は飲める範囲で、制限なく行って構わない。
- ・ 経口免疫療法開始前よりエピナスチン（商品名：アレジオン）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の治療開始を可とする。
- ・ 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。
- ・ 牛乳の摂取時は、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。
- ・ 点滴ラインの確保は必須ではないが、症状が進行すると考えられる場合などについては事前にラインを確保し、生理食塩水による補液を開始しておくことが望ましい。
- ・ 負荷試験で判明した症状誘発閾値の約 100 分の 1 以下を初回量の目安とし、1 日最大 3 回、摂取間隔を 30 分以上とし、最大 20 % ずつの増量を行いながら摂取を行う。1 日の最大摂取合計量は 200ml までとする。また、摂取開始から 3 時間以内に最終摂取を終了する。この時間内であれば経過観察時間の制限はしない。また、昼食をまたいでの摂取は行わない。参考資料 4：参照。
例：摂取時間を 9 時、9 時半、10 時と設定。この場合、12 時を過ぎた後は摂取しない。
- ・ 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。
- ・ 食事、おやつ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。また、可能な限り、空腹時、または、激しい運動後の牛乳摂取は避けるようにする。
- ・ 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(0.01 mg/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。
- ・ 維持量の目標量は牛乳の日常的な摂取量である 200 ml（1 回摂取量）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する場合、または、3 日以上症状出現が続く場合など、再増量が難しい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。判断に迷う場合は研究本部に連絡、相談する。
- ・ 維持量到達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。退院時に抗ヒスタミン薬の中止が難しい場合は、その旨を症例報告書に記入しておく。
- ・ 退院前に、摂取後 30 分時に、必ず医師の観察下において、日常生活で行う程度の運動や入浴などの負荷を行い、その影響の確認を行う。症状誘発に備え、患者の近くに、アドレナリンなどの薬剤を準備した後に運動や入浴等の負荷を開始する。運動負荷は退院前の必須項目とするが、入浴負荷は可能な範囲で行う。運動などによる症状誘発の有無にかかわらず、退院前には、運動等による症状誘発についての注意、生活指導等を被験者本人と保護者に行う。症状が誘発された場合は、維持量の減量（1/4~1/2 程度）も考慮する。

- ・ 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、病院内で症状がない、あるいは問題ない程度の症状であることが確認できている摂取量から1段階(20%)以上少ない量を3回摂取する。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、気管支拡張薬等の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。
- ・ 体調不良時は、体調を見ながら、可能な範囲で、1日3回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。摂取中止後は、減量しての摂取再開を可とし、摂取再開猶予期間は5日以内とする。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

自宅にて治療を行うため、以下について順守するよう被験者本人と保護者に指導する。

- ・ 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。
- ・ 牛乳は成分無調整牛乳とし、可能な限り入院中と同じ銘柄とするが、変更も可能とする。
- ・ 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、基本的に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、維持期開始後1ヵ月間は連日1回、2ヵ月目より最低2日に1回以上、7ヵ月目より最低3日に1回以上、12ヵ月後まで定期的に摂取する。
- ・ 胃腸炎、体調不良等により、上記規定の維持量を摂取できなかった場合は、必ず担当医に相談をした上で、病院内で摂取を再開する。病院内で行えない場合は、事前に本部に相談する。また、体調不良等につき、維持量を摂取させるかどうか迷う場合には、安全面を最重視するとともに、本部に相談する。特に、胃腸症状の際には、症状出現の可能性が高くなるため、摂取中止を考慮する。
- ・ 予定日から1日遅れた場合は、もとの維持量の1/4以下の量から摂取再開する。
- ・ 予定日から2日遅れた場合は、もとの維持量の1/8以下の量から摂取再開する。
- ・ 予定日から3日以上遅れた場合は、本部に相談の上、再開量を決定する。
- ・ 増量幅は、1回につき最大で20%までとする。判断に迷う場合は、本部に相談する。
- ・ 維持期に閾値の低下などがあり、減量後に再増量を図る際にも、増量幅は最大20%までとする。
- ・ 入浴、運動などは維持量摂取後2時間以上経過観察後より可とし、可能な限り、空腹時の摂取は避ける。
- ・ 自宅における食事においては、維持期開始後より除去解除を行う。
- ・ 自宅以外での食事（給食、外食）について、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、除去解除を行うことも可能とする。
- ・ 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（試験期間完了）後、かつ、牛乳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。

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・検査

アレルギー症状の重症度は下記の表（参考資料3も参照）に従い、grade1～5で判定する。

増量は以下の基準を満たさない限り不可とするが、同量または減量に関しては制限しない。

- grade 1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。
- grade 2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、前に無症状を確認できた量より再開して増量を試みる。
- grade 3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。
- grade 4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。
- grade 5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。

Gradeと対応の目安	皮膚	消化管	呼吸器	心血管系	神経系
1 摂取継続。増量可。 必要時投薬。	Grade 1a：接触性の反応 Grade 1b：離れた部位の膨疹、または腫脹などで全身への拡大傾向のないもの	のどの違和感など軽い自覚症状のみ	くしゃみ、 鼻水		
2 可能な範囲で同量/減量して 摂取継続。 必要時投薬・吸入。	全身への拡大あり (頭部・体幹・上肢・下肢のすべてに出現した場合は投薬等を行い、当日は摂取中止。)	フェイススケールで0~2の腹痛、嘔気など自覚症状のみ	咽喉の違和感・ 閉塞感 間欠的な 数回の咳		
3 当日摂取中止。 投薬・吸入などの加療。 (翌日は減量し、無症状であることを確認した後、増量)		一時的な 嘔吐、急性下痢、 フェイススケールにて3以上の腹痛	持続する咳、 喘鳴		
4 摂取中止。 投薬・吸入などの加療。 アドレナリン筋注。 (翌日は2段階以上減量し、 無症状であることを確認した後、 同量を繰り返すか、増量)		嘔吐、急性下痢を繰り返す	呼吸困難を伴う、 咳、喘鳴、 チアノーゼ	血圧低下 (収縮期血圧が 15%以上あるいは 20 mmHg以上 低下)	
5 中止基準		排便 コントロール不能	呼吸停止	徐脈、または 心停止	意識消失

- 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（0.01 mg/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0.3～0.4 mlを使用し、これに生理食塩水2 ml（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。アドレナリン吸入も可とする。
- その他の症状が出現した場合は、症状に応じて担当医師の判断により、アドレナリンの筋注（0.01 mg/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。
アドレナリンの注射を行った場合は、研究本部にその都度24時間以内にメール等で連絡する。
- 誘発症状のために3日以上増量が困難である場合や、grade4以上の症状が1回でも出現した場合は、本部に電話、メール等で連絡すると同時に、可能な限り、各検体の採取・送付、プリックテスト等を行う。

7.11 併用薬と併用禁止薬

- 急速期の治療中におけるアレルギー症状軽減のための抗ヒスタミン薬内服は、エピナスチン（商品名：アレジオン）に統一する。可能な限り、錠剤でなく、ドライシロップ剤を使用する（錠剤は乳糖を含むため）。急速期は全対象者に、1日1回のエピナスチン（商品名：アレジオン）の内服を行う。用量は、体重14 kg以上24 kg未満；10 mg 分1、体重24 kg以上；20 mg 分1とする。
- 維持期は抗ヒスタミン薬の維持量摂取のための予防投与は基本的には行わない。なお、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のみ、退院後に再開してよい。他の疾患（花粉症など）のために必要時に抗ヒスタミン薬を内服する場合は、症例報告書にその旨記載し、内服可とする。
- 抗ヒスタミン薬以外の定期薬（以下の表の抗アレルギー薬も含む）は、急速期においても、必要に応じてそのまま続行として構わない。維持期は、定期薬に加え、必要に応じて抗アレルギー薬の追加投与も可能。
- 食物負荷試験、血液検査、皮膚プリックテストなどの検査前は、抗ヒスタミン薬のみでなく、抗アレルギー薬も含め48時間前より投与中止とする。検査終了後より投与再開可とする。登録時の検査において、抗アレルギー薬の内服を中止せずに検査を行った場合は、その後すべての検査時点において、同じ条件となるよう、同薬剤の内服下で検査を行い、症例報告書にその旨を記載する。抗ヒスタミン薬と抗アレルギー薬の分類は下記表を参考とする。

抗ヒスタミン薬	抗アレルギー薬
（第一世代） ボララミン、ペリアクチン、タベジール、アトラックスP など	（抗LT薬）オノン、キプレス、シングレアなど
	（化学伝達物質遊離抑制薬） インターール、リザベン、アレギサール、ペミラストンなど
（第二世代） ザジテン、ゼスラン、セルテクト、アレジオン、アレグラ、 クラリチン、エバステル、ジルテック、アレロック レミカット、アセブチンなど	（TH2 サイトカイン阻害薬）アイピーディなど
	（その他） 漢方薬など

- 目標摂取量に到達した当日よりエピナスチン（商品名：アレジオン）の投与を中止し、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が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。
- 退院時にエピナスチンの投与中止が難しい場合は、その旨を症例報告書に記入しておく。

7.12 中止基準

下記に該当する場合には該当被験者の試験治療を中止する。

- 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) 登録時の負荷試験時および試験期間中に 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（参考資料 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、可能な限り原状に回復するまでフォローする。また、可能な範囲で検体採取を行う。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・便採取、プリックテスト等を行う。（便の採取は、抗生物質投与のあった場合は、抗生物質投与終了後から 2～3 週間程度期間を空けて採取することが望ましい。）

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、割付 3 ヶ月後、維持期開始後 2 ヶ月後、12 ヶ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）