

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。

【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ヶ月後」の評価（②endpoint）を兼ねる。

^{*} 「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。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。対照群は最大45,000円となる。）

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閾値判定を行う。
- 4) QOL 調査票により QOL をスコア化して評価する。
- 5) 各臨床施設内で以下の項目についての検査を行う。
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、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行う。
- 6) 血液、唾液、便を採取し、三重病院、理化学研究所、同志社女子大学、徳島大学に送付する。
(中央一括測定用；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) 血液を採取し、施設内で以下の項目についての検査を行う。
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、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行う。
- 5) 血液、唾液、便を採取し、三重病院、理化学研究所、同志社女子大学、徳島大学に送付する。
(中央一括測定用；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、割付後の試験期間中のものを収集する。なお、食物負荷試験時に起こった負荷食物に対するアレルギー一症状については、有害事象としない。ただし、食物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 273 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

試験期間中の全ての上記重篤な有害事象については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及び研究本部に通知する。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、重篤な有害事象緊急報告書を研究本部に FAX 等で報告する。
- 4) 当該施設の研究責任医師または担当医師は、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、研究本部に報告する。
- 6) 研究本部は、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確認の上、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、研究本部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、研究本部に文書で勧告する。
- 8) 研究本部は、当該重篤な有害事象について審議結果を添えて試験参加全施設に報告する。
- 9) 研究本部は、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) その他の有害事象の報告

上記重篤な有害事象にあたらない場合でも、本経口免疫療法との関連性が否定できない、且つ治療中止の検討を要する程度の副反応が起きた症例に関しては、治療継続・中止に関わらず、有害事象としてカルテに記載し、研究本部に報告する。

また、治療中止後の症例に関しても、本経口免疫療法との関連性が否定できない有害事象が発生した場合は報告が必要となる。

報告時は、規定の重篤な有害事象報告用紙を使用し、データセンターへ報告する。同時に詳細な既往、経過、検査結果などを含む症例報告書も作成し、研究本部へ提出する。

外部モニタリング委員会への報告の必要性などについては、研究本部で方針を決定する。

また、報告された有害事象についての情報は症例検討会などを開催し、研究者間で共有する。

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（二次登録割付票）：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

目標症例数は治療群、対照群ともに各 20 症例（計 40 症例）とした。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る上に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。①endpoint にて、目標症例数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。

(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ヵ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割付3ヵ月後の時点での、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12ヵ月後の時点での、治療群の治癒率を75%、対照群の自然治癒率を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、若干の不適合例を見込み、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、治療群と対照群における、割付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) 各被験者における治療後（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、割付3ヵ月後の時点（対照群のみ）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2ヵ月後（②endpoint）、維持期開始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の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、割付3ヵ月後、急速期、維持期に、静脈血及び唾液、便採取、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、割付3ヵ月後、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（2008年改訂）、各臨床施設の規則を遵守して実施され、各臨床施設において事前に倫理委員会または、IRB (Institutional Review Board: 機関審査委員会)にて本試験実施計画の承認が倫理審査委員会の承認を得た後に実施する。本試験は臨床試験であり、確立された治療法ではない。本試験の実施は、事前に本試験の施設登録を済ませた臨床施設において、患者登録を済ませた患者のみに行われなければならない。いかなるものも、本試験の施行期間中に、本試験への登録をしていない患者に本試験の内容を実施することを禁ずる。また、被験者が不特定多数の第三者に本試験についての情報を開示することは、本試験と治療法に対し誤解や危険を生じる可能性があるため、各臨床施設の担当医師は、第三者への情報開示の禁止、守秘義務について、被験者に事前に説明する義務を負う。

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。

13 同意を得る方法及び同意の撤回があった場合の対応

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

本臨床研究の対象者は15歳以下の小児患者であり、法的に定められた同意を得ることは基本的に困難であるため、小児患者が本研究に参加することに関して法的保護者が責任を負う。患者が本研究に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書を用いて、法的保護者に研究内容について十分に説明した上で、文章により本研究参加同意を得る。研究に参加するか否かは、自由意思で決定され、同意後であってもいつでも中止が可能である。また、対象者は参加中止に伴う不利益は受けない。研究実施中に同意説明文書が改訂された場合には、改訂された同意説明文書を用いて研究への参加についてあらためて同意を取得する。

13.2 小児患者への説明とアセント

小児である患者本人に対しては、試験に関する説明を口頭、または文章でわかりやすく行い、本人の同意を確認する。患者本人が署名可能な場合は、法的保護者に加えて患者本人からも文書にて同意を得る。患者本人の署名が難しく、患者本人から口頭での同意を得た場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人からも了解を得られた旨を記載する。また、初回に本人からの了承が得られている場合でも、治療経過中にも適宜本人の同意の有無を確認し、その内容をカルテに記載する。

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

インフォームド・コンセントに必要な下記項目を同意説明文書中に記載する。同意書については必ず文書にて取得する。

- 1) 当該試験が研究を目的とするものである旨（治療が研究を伴うこと）
- 2) 研究の目的
- 3) 研究の方法（試験の研究的側面、対象者の選択基準、ランダム化割付により各群に割り付けられる確率を含む。）
- 4) 研究の予定参加期間と予定参加人数
- 5) 研究への参加が任意であること
- 6) 研究の実施に同意した場合であってもいつでも撤回できること
- 7) 研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより対象者が不利益な取扱いを受けないこと
- 8) 研究に参加することにより期待される利益及び予測される不利益
- 9) 本研究に参加されない場合の他の治療方法
- 10) 本治療の中止基準
- 11) 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 12) 個人情報の取り扱い
- 13) 対象者個人を特定できないようにした上で、研究の成果が公表される可能性があること
- 14) 対象者の秘密が保全されることを条件に、倫理委員会、データ担当者が資料を閲覧できること
- 15) 有害事象が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 16) 本研究への参加に同意された場合の注意事項、第三者への情報開示の禁止、守秘義務
- 17) 研究参加者の費用負担
- 18) 研究機関名及び研究責任医師の氏名と相談窓口について

14 研究の完了、中止、中断と本実施計画書等の変更

(1) 試験の完了

中間解析は研究期間中に症例登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行い、試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は新たな症例登録を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

(2) 試験の中止、中断

研究本部は以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 本経口免疫療法の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、中間解析等により試験の目的が達成されたとき。
- 4) その他、中止または中断が必要と判断されたとき。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかにその理由とともに試験治療中止緊急報告書にて各研究参加医療機関へ報告する。

(3) 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め各研究参加医療機関の倫理審査委員会の承認を必要とする。

15 実施計画書からの逸脱の報告

担当医師は、研究本部の事前の合意および倫理審査委員会の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。ただし、担当医師は、被験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。その際には、担当医師は逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究本部および倫理審査委員会に提出し、研究本部、倫理審査委員会の承認を得るものとする。

担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、該当施設の研究責任医師を通して、研究本部および該当施設の長に報告しなければならない。

16 研究結果の公表

本研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での研究本部、参加施設の研究責任者の総意で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確なポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。最終解析以外は、研究本部の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究本部は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は行うことができる。なお、各施設内の範囲における研究結果に関しては、研究本部の承認を得た後に、各施設研究責任者の判断で公表できるものとする。

原則として本研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究本部メンバーとし、以下、他の研究本部メンバー、登録数の多い順に参加施設研究責任者または施設担当医師を施設毎に選び、論文の投稿規定による制限に従って、共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究本部はその研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究本部登録数の多い施設の研究責任者または施設担当医師の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究本部が決定する。ただし、原則としてデータセンターとの連絡は研究本部メンバーでかつ本試験実施臨床現場にいない者が行う。研究本部メンバーでありかつ本試験実施臨床現場にいない者以外の者が、研究本部とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

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

本研究は、研究実施機関およびデータセンターのスタッフにより、研究計画書に従って、忠実に実施される。研究実施機関およびデータセンターは、要請に応じ、モニタリングや監査を受け入れ、協力することとする。また、本研究の実施に従事しない者を外部モニタリング委員に任命し、本研究の安全性、有効性に関する監視を行う。

18 研究参加者の費用負担

本経口免疫療法自体には保険適用はないが、特別な医薬品、設備を要するものではなく、該当する食品をスケジュールに従って摂取するものであり、特別な費用の負担はない。入院にかかわる費用や出現症状に応じて用いられる医薬品は保険適応の範囲で対応可能である。保険適用のない検査項目については研究費にて実施することとし、被験者に負担は求めない。しかし、本研究への参加により、受診や検査回数の増加が考えられ、被験者の負担を軽減するため、急速期を除く、規定の採血・食物負荷試験については、謝金を支払われる（スケジュール表参照）。

19 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

本研究の実施により、被験者に健康被害が発生した場合、各研究参加医療機関において十分かつ適切な処置を行う。本臨床研究は、補償を含む臨床研究保険へ加入しており、本研究プロトコルの通りに治療が実施された際に発生した副反応による死亡や一定程度以上重篤な後遺症については、臨床研究保険による補償を行う。

(2) 賠償保険への加入

担当医師は全員、賠償責任保険に加入する。上記、臨床研究保険が適応されるのは、本研究プロトコルの通りに治療が実施された場合のみであり、それ以外の場合には、医師個人の賠償責任保険から補償が行われる。

20 本研究に係る資金源

本研究は、国から交付された厚生労働科学研究費補助金によって実施され、本研究に携わる全研究者によって費用の出資者と無関係に公正に行われる。本研究の利害関係については、国立病院機構三重病院利益相反審査委員会他、各施設の利益相反審査委員会の承認を得ている。

21 参考文献

- 1) Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 2010;59: 43-51.
- 2) Plaut M, Sawyer RT, Fenton MJ. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:671-8.
- 3) Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy.* 2006;61:808-11.
- 4) Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-7.
- 5) Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1154-60.
- 6) Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1344-50.
- 7) Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1159-63.
- 8) Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, et al. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 304-9.
- 9) Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007; 62:729-32.
- 10) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.

22 研究組織

22.1 研究代表者

国立病院機構 三重病院 臨床研究部 / 東京家政大学家政学部 児童学科 岩田 力

22.2 研究本部

国立病院機構 三重病院 臨床研究部 / 東京家政大学家政学部 児童学科 岩田 力（代表者）

国立病院機構 三重病院 臨床研究部 藤澤 隆夫（副代表者）

千葉大学医学部 小児科 下条 直樹（副代表者）

東京大学医学部 小児科 伊藤 直香（事務局）

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）

国立病院機構 三重病院 臨床研究部 藤澤 隆夫（長尾 みづほ、谷田 寿志）

千葉大学 医学部 小児科 下条 直樹（井上 祐三朗、森田 慶紀、中野 泰至）

千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 星岡 明（山出 晶子）

国立病院機構 下志津病院 小児科 鈴木 修一

群馬大学 医学部 小児科 荒川 浩一（滝沢 琢己、八木 久子、小山 晴美）

獨協医科大学 医学部 小児科 吉原 重美（福島 啓太郎）

富山大学 医学部 小児科 足立 雄一（板澤 寿子、伊藤 靖典）

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 小児科 亀田 誠（高岡 有理）

あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 伊藤 浩明（漢人 直之）

昭和大学 医学部 小児科 北林 耐

東京大学 医学部 小児科 五十嵐 隆

22.4 研究協力機関（ヒト臨床検体一括保存・解析担当施設）

理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 竹森 利忠

国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部 齋藤 博久

同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科 伊藤 節子

徳島大学 疾患酵素学研究センター 木戸 博

名古屋大学大学院 生命農学研究科 松田 幹

22.5 統計解析・割付担当・データセンター

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）

理事長：東京大学大学院 医学系研究科 大橋 靖雄

電話：03-5297-6258 FAX:03-5297-6259

22.6 外部モニタリング委員

医療法人 早川医院 早川 浩（委員長）

東邦大学 医学部小児科 向山 徳子

横浜市立大学大学院 医学研究科 臨床統計学・疫学 森田 智視

23 参考資料

資料1：気管支喘息、アトピー性皮膚炎の重症度の判断基準

気管支喘息：定期薬使用下で、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める。

（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、しっかりと治療を行った後に免疫療法を行う。

気管支喘息の重症度分類；

型	症状程度ならびに頻度
間欠型	・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・ときに呼吸困難を伴うこともあるが、 β_2 刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し、持続しない
軽症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週末満 ・ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない
中等症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日は持続しない ・ときに中・大発作となり日常生活が障害されることがある
重症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が、毎日持続する ・週に1〜2回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される
重症持続型 (難治・最重症)	・重症持続型に相当する治療を行っていても中等症持続型以上の症状が持続する ・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し、入退院を繰り返し、日常生活が制限される

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。）

アトピー性皮膚炎重症度のめやす；

参考表5 重症度のめやす（厚生労働科学研究班）

<p>軽 症：面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。 中等症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる。 重 症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。 最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる。</p>

* 軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変

** 強い炎症を伴う皮疹：紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変
 （厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005より引用）

資料 2 : 2 重盲検食物負荷試験時の陽性所見の判定基準

2 重盲検食物負荷試験時の陽性判定基準 ; (文献 9 より)

他覚的に確認できた症状のみを陽性所見と判定する（腹痛については下記参照）。

自覚的症状のみ :

口腔内の違和感、腹痛、嘔気、痒みなど、自覚的症状のみでは基本的に陽性判定の根拠とならず、陽性判定には他覚的の症状の出現が必要となるため、経過をみて、他覚的の症状の出現の有無を観察する。ただし、腹痛に関しては、下記のフェイススケールを用いて判定する。

腹痛の場合 ; 下記のフェイススケール (0~5) を使用する。

下記の 5 の場合、または、4 に理学的所見を伴う場合は、陽性と判定し、摂取を中止する。

3 の場合は、60 分間の観察時間を取った後に判断する。

摂取中止の目安となる理学的所見としては、グル音亢進、冷汗、顔色不良などとする。

【腹痛のフェイススケール】

いまのおなかのいたみについて おしえてください



他覚的症狀 :

皮膚症状 ; Grade1a である接触性の反応（口周り、口を触った後の手など、食品成分の触れた場所における膨疹、腫脹など）や本試験開始以前よりみられる湿疹部や乾燥部の痒みなどは陽性判定の根拠とならない。Grade1b 以上となる、食品の触れた部位から離れた部位の膨疹、または腫脹などが出現した際には陽性と判定する。

消化器症状 ; 嘔吐は陽性判定の根拠となる。下痢は、陽性の根拠となる。

呼吸器症状 ; 呼吸困難、喘鳴、嘔声などの呼吸器症状は全て陽性判定となる。必要に応じてすぐに加療を開始する。

鼻、眼症状 ; 鼻汁、くしゃみ、眼の痒みなどは、鼻アレルギー、アレルギー性結膜炎 / 花粉症などの合併があることが多いため、判定が難しく、陽性所見としない。

資料3：アレルギー症状の重症度判定

アレルギー症状の重症度判定；(文献 10 より)

TABLE 2. Grading of Food-Induced Anaphylaxis According to Severity of Clinical Symptoms

Grade	Skin	GI Tract	Respiratory Tract	Cardiovascular	Neurological
1	Localized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Oral pruritus, oral "tingling," mild lip swelling			
2	Generalized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Any of the above, nausea and/or emesis x's 1	Nasal congestion and/or sneezing		Change in activity level
3	Any of the above	Any of the above plus repetitive vomiting	Rhinorrhea, marked congestion, sensation of throat pruritus or tightness	Tachycardia (increase >15 beats/min)	Change in activity level plus anxiety
4	Any of the above	Any of the above plus diarrhea	Any of the above, hoarseness, "barky" cough, difficulty swallowing, dyspnea, wheezing, cyanosis	Any of the above, dysrhythmia and/or mild hypotension	"Light headedness," feeling of "padding down"
5	Any of the above	Any of the above, loss of bowel control	Any of the above, respiratory arrest	Severe bradycardia and/or hypotension or cardiac arrest	Loss of consciousness

All symptoms are not mandatory. The severity score should be based on the organ system most affected, eg. if grade 3 respiratory symptoms are present but only grade 1 GI symptoms, then the anaphylaxis severity score would be "grade 3." Boldface symptoms are absolute indications for the use of epinephrine; use of epinephrine with other symptoms will depend on patient's history.

上記より改変：以下を目安として grade 評価し、対応する。

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と急速経口免疫療法 中の対応の目安	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

アドレナリン筋注[#]：患者の体重に応じて 0.01 mg/kg (0.01 ml/kg) を大腿に筋注する。気管支拡張薬の吸入などで症状が改善した場合には、十分に経過をみながら必要に応じてアドレナリン筋注を行う。アドレナリン注射を行った場合は 24 時間以内に本部に連絡する。

資料 4：急速経口免疫療法中の増量の仕方について

<牛乳>

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日の最大摂取量の合計は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。

牛乳1.2倍増量の目安（参考）：単位 [mL]

0.0001～0.001ml：	10000倍希釈の牛乳を 1.0, 1.2, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5, 3.0, 3.5, 4.2, 5.0, 6.0, 7.0, 8.4 ml
0.001～0.01ml：	1000倍希釈の牛乳を 1.0, 1.2, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5, 3.0, 3.5, 4.2, 5.0, 6.0, 7.0, 8.4 ml
0.01～0.1ml：	100倍希釈の牛乳を 1.0, 1.2, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5, 3.0, 3.5, 4.2, 5.0, 6.0, 7.0, 8.4 ml
0.1～1ml：	10倍希釈の牛乳を 1.0, 1.2, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5, 3.0, 3.5, 4.2, 5.0, 6.0, 7.0, 8.4 ml
1～10 ml：	1.0, 1.2, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5, 3.0, 3.5, 4.2, 5.0, 6.0, 7.0, 8.4 ml
10～100 ml：	10, 12, 14, 17, 21, 25, 30, 35, 42, 50, 60, 70, 84 ml
100～200 ml：	100, 120, 140, 170, 200 ml

1日の合計摂取量が 200ml を超えないように摂取する。

例：

目標量到達日-5；50, 60, 70ml

目標量到達日-4；84, 100, 16ml

目標量到達日-3；120, 80ml

目標量到達日-2；140, 60ml

目標量到達日-1；170, 30ml

目標量到達日；200ml

免疫療法に用いる牛乳は、以下を参考に希釈する。

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ながら調製すること。

10倍希釈の牛乳の作り方：

成分無調整牛乳 3 ml に飲用水 27 ml を混合して調製。

100倍希釈の牛乳の作り方：

上記 10倍希釈の牛乳 3 ml に飲用水 27 ml を混合して調製。

1000倍希釈の牛乳の作り方：

上記 100倍希釈の牛乳 3 ml に飲用水 27 ml を混合して調製。

10000倍希釈の牛乳の作り方：

上記 1000倍希釈の牛乳 3 ml に飲用水 27 ml を混合して調製。

