

日本医療研究開発機構 令和2年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
臨床試験プロトコール

ハイリスク乳児における食物アレルギー発症前診断法の確立に
関する研究
：特異的 IgE 抗体の「量」と「質」による評価

Novel diagnostics for allergy in infants with high risk of developing food
allergy: Qualitative and quantitative measurement of specific IgE
(Qualitative untangling of allergy and IgE types: QUALITY study)

研究実施責任者所属：国立病院機構三重病院

研究実施責任者名：藤澤 隆夫

Version 0.1 2019年 11 月 29 日

Version 0.2 2020 年 12 月 9 日

Version 0.3 2021 年 5 月 19 日

Version 0.4 2021 年 7 月 15 日

Version 0.5 2021 年 10 月 12 日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

Version 0.1 2019 年 11 月 29 日 初版

Version 0.2 2020 年 12 月 9 日 第 2 版

Version 0.3 2021 年 5 月 19 日 第 3 版

Version 0.4 2021 年 7 月 15 日 第 4 版

Version 0.5 2021 年 10 月 12 日 第 5 版

変更内容の概略

変更箇所	変更内容	変更理由
1.1 シェーマ	生後5か月以降での研究参加の場合は、生後7か月のときにエントリーとする	新型コロナウイルス流行で被験者登録の大幅な遅れが見込まれるため、対象の選択基準を変更して、目標症例数達成を目指すこととした。先行研究では、生後 7 ヶ月で食物アレルギー発症の傾向が明らかであったため、基準の変更によっても、研究の目的は達成できる見込みである。
1.3 評価項目 副次的	● 生後 7 か月時点で食物アレルギー発症有無による湿疹の比較ならびに IgE/IgG avidity の変化の比較	対象選択基準変更に伴い、比較対象変更のため追記した
1.4 対象	The U.K. Working Party's diagnostic criteria の診断基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断され、①もしくは②もしくは③を満たす児 ① 生後 5 か月未満の離乳食開始前の乳児 ② 生後 8 か月未満で鶏卵もしくは牛乳アレルギーが疑われる児 ③ 生後 8 か月未満で EASI スコア 7 点以上の児	対象選択基準変更のため(上述)

1.6. 研究期間	研究対象者登録期間:国立 病院機構三重病院倫理審 査委員会承認後から 28 ヶ 月 解析期間:最終調査日経過 後 8 か月	患者登録期間延長に伴い変更
2 スケジュール	●は生後5か月以降で登録 された場合に実施 (生後5か月以降での試験 登録された児は、家族のア レルギー歴、ペットの有無、 喫煙者の有無、出生状況 (週数、体重、身長)等も確 認する)	対象選択基準変更のため(上述)
5.3. 研究期間	研究対象者登録期間:国立 病院機構三重病院倫理審 査委員会承認後から 28 ヶ 月 解析期間:最終調査日経過 後 8 か月	患者登録期間延長に伴い変更
6.1 対象基準	①生後5か月未満の離乳食 開始前の乳児 ② 生後 8 か月未満で鶏卵 もしくは牛乳アレルギー が疑われる児 ③ 生後 8 か月未満で EASI スコア 7 点以上の児	対象選択基準変更のため(上述)
6.1 対象基準	8か月未満	対象選択基準変更のため(上述)

10.9.2. 研究対象者の負担	クオカードもしくは銀行振り込みで 5000 円を支払う	事務手続きのため
10.11.8. 予定実施医療機関および研究責任者	独立行政法人国立病院機構三重病院 高瀬貴文 徳田ファミリークリニック 徳田玲子 貝沼内科小児科 貝沼圭吾	研究参加施設追加のため

目次

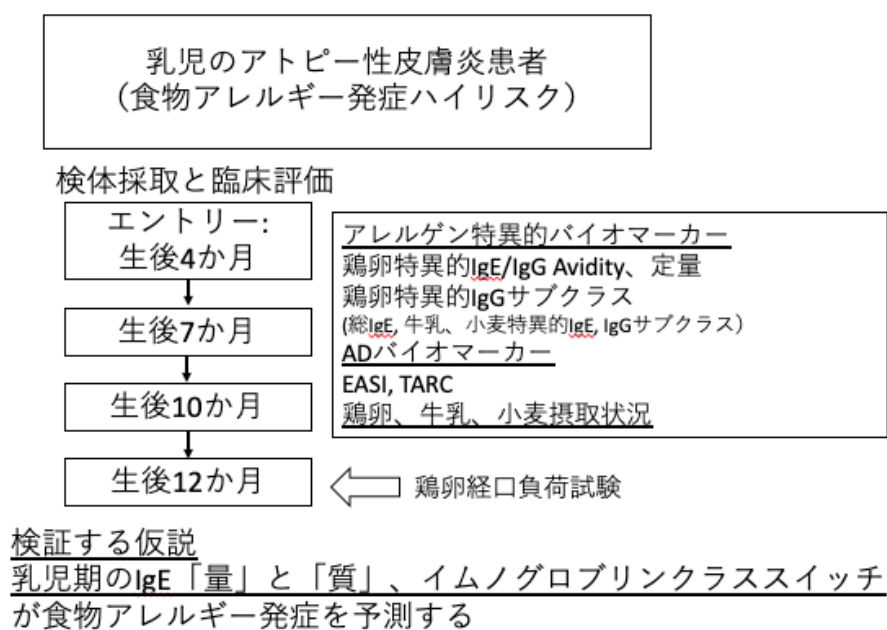
1. 概要	6
2. スケジュール	9
3. 緒言	10
3.1. 目的	10
3.2. 背景	10
3.2.1. 対象に関する背景	10
3.2.2. 先行研究	11
3.3. 本研究の意義	11
4. 評価項目	13
5. 研究デザイン	15
5.1. デザイン概要	15
5.2. 目標登録症例数	15
5.3. 研究期間	15
6. 対象	16
6.1. 選択基準	16
6.2. 除外基準	17
7. 中止基準	17
7.1. 試験の中止	17
7.2. 追跡不能	18
8. 評価	18

8.1. 有効性の評価	18
8.2. 安全性の評価	18
8.3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究	20
8.4. バイオマーカー	20
9. 統計	20
9.1. 症例数設計	20
9.2. 統計解析	20
9.2.1. 有効性解析	20
9.2.2. 安全性解析	21
9.2.3. その他の解析	21
9.2.3. 中間解析	21
10. 試験管理	21
10.1. 規制要件と倫理	21
10.2. 資金および利益相反	21
10.3. 説明と同意	21
10.4. 研究対象者データの保護	22
10.5. 公表に関する取決め	22
10.6. 試験データの提供	22
10.7. データの品質保証	22
10.7.1. データ管理	22
10.7.2. モニタリング	23
10.7.3. 監査	23
10.7.4. 記録の保存	23
10.8. 試験の早期中止	23
10.9. 研究対象者に対する補償	23
10.9.1. 健康被害に対する補償	23
10.9.2. 研究対象者の負担	23
10.9.3. 相談窓口	24
10.10. ゲノム研究	24
10.11. 実施体制	24
10.11.1. 臨床試験実施責任者	24
10.11.2. 研究運営委員会	24

10.11.3. プロトコール作成委員会	24
10.11.4. 研究事務局	24
10.11.5. 統計解析	24
10.11.6. データセンター	25
10.11.7. 検査機関(徳島大学)	25
10.11.8. 予定実施医療機関および研究責任者	25
11. 文献	25
12. 付録	26
12.1. 略語・用語	26

1. 概要

1.1. シェーマ



生後5か月以降での研究参加の場合は、生後7か月のときにエントリーとする

1.2. 目的

乳児のアトピー性皮膚炎は食物アレルギー発症の最も強いリスク因子とされるが、発症を予測する診断法は確立されていない。IgE の「質」と「量」およびクラススイッチパターンが発症を予測することを検証する。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● IgE avidity が食物アレルギー発症に関与するかを検討する。	● 生後 12 か月時点の食物経口負荷試験による IgE 依存性鶏卵・牛乳アレルギーの有無 ● 生後 4 か月、7 か月、10 か月、12 か月時点での鶏卵、牛乳の特異的 IgE、抗原特異的 IgE/IgG Avidity、IgG1,IgG2,IgG3,IgG4
副次的 ● 湿疹の重症度が IgE avidity に影響を与えているかを検討する。 ● 食物アレルギーの重症度と IgE avidity との関連を検討する。 ● 鶏卵、牛乳以外の食物アレルギーの有無と IgE avidity との関連を検討する。	● 生後 7 か月時点で食物アレルギー発症有無による湿疹の比較ならびに IgE/IgG avidity の変化の比較 ● 生後 4 か月、7 か月、10 か月、12 か月時点での湿疹の重症度とバイオマーカー (EASI,TARC) ● 経口負荷試験での ASCA score(アナフィラキシースコアリングあいち)¹⁾、TS/Pro(ASCA 総合スコア/累積負荷タンパク量)²⁾ ● 鶏卵、牛乳以外の食物摂取状況、アレルギー症状の有無

1.4. 対象

主な選択基準

The U.K. Working Party's diagnostic criteria の診断基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断され、

①もしくは②もしくは③を満たす児

- ① 生後 5 か月未満の離乳食開始前の乳児
- ② 生後 8 か月未満で鶏卵もしくは牛乳アレルギーが疑われる児
- ③ 生後 8 か月未満で EASI スコア 7 点以上の児

主な除外基準

本研究への参加の撤回を求めた者

1.5. 目標症例数

100 例

1.6. 研究期間

研究対象者登録期間:国立病院機構三重病院倫理審査委員会承認後から 28 ヶ月

観察(追跡)期間:最終研究対象者登録から 12 ヶ月

解析期間:最終調査日経過後 8 ヶ月

総研究期間:3 年 0 ヶ月 (予定期間:2020 年 9 月から 2023 年 8 月)

1.7. 研究デザイン

観察研究(前向きコホート研究)

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構三重病院

藤澤 隆夫

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357 番地

TEL:059-232-2531 FAX:059-232-5994 Email: mieclinicalresearch@gmail.com

2. スケジュール

項目	研究期間			
	生後 4 か月	生後 7 か月	生後 10 か月	生後 12 か月
許容範囲	±28 日	±28 日	±28 日	+60 日
同意取得	○	●		
適格基準確認	○	●		
症例登録	○	●		
湿疹の重症度評価	○	○	○	○
身長・体重	○	○	○	○
※アンケート/問診票	○	○	○	○
臨床検査(採血)	○	○	○	○
食物経口負荷試験				○

●は生後5か月以降で登録された場合に実施

● アンケート内容

<生後 4 か月>家族のアレルギー歴、ペットの有無、喫煙者の有無、出生状況(週数、体重、身長)等

<生後 7 か月>栄養(母乳・混合・ミルク)、母親の食品摂取量等

(生後5か月以降での試験登録された児は、家族のアレルギー歴、ペットの有無、喫煙者の有無、出生状況(週数、体重、身長)等も確認する)

<生後 10 か月>食物摂取状況(卵・牛乳)、食物摂取時症状の有無、他アレルギー疾患の有無

<生後 12 か月>食物摂取状況(卵・牛乳)、食物摂取時症状の有無、他アレルギー疾患の有無

● 採血

1 回量は血液 3ml。血清で保存してまとめて検体測定を行う。

採血項目:・抗原特異的 IgG (IgG1, IgG2, IgG4)、抗原特異的 IgE、IgE/IgG avidity (IC50) (徳島大学にて DLC チップを使って測定)

・抗原特異的 IgE (ImmunoCAP にて測定)

*食物経口負荷試験は、鶏卵の場合加熱卵 1/2 個相当、牛乳は非加熱牛乳 50ml 相当とする。

● 患者背景

年齢、性別、身長、体重、既往歴、喘鳴、長引く咳嗽症状の有無、長引く鼻症状の有無、アナフィラキシー歴、除去食物数、アトピー性皮膚炎(AD)・気管支喘息(BA)・アレルギー性鼻炎(AR)の合併、EASI 点数、吸入ステロイド(ICS)使用の有無/量、アレルギー疾患の家族歴

3. 緒言

3.1. 目的

乳児のアトピー性皮膚炎は食物アレルギー発症の最も強いリスク因子の1つとされるが、発症を予測する診断法は確立されていない。IgE の「質」と「量」およびクラススイッチパターンが発症を予測することを検証する。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

食物アレルギーとは、食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象をいう³⁾。食物アレルギーには大きく IgE 依存性と非 IgE 依存性とに分類され、その頻度は IgE 依存性が高い。また、IgE 依存性食物アレルギーでは 2 時間以内に即時型反応を引き起こし、生命を脅かすようなアナフィラキシー症状を誘発することもある。IgE 依存性食物アレルギー患者は食物抗原に感作され食物抗原特異的 IgE 抗体を産生するが、食物抗原特異的 IgE 抗体陽性者の全てが食物アレルギー反応を呈するわけではない。しかし、抗体価が高いほど、実際に当該食物を摂取した際に即時型のアレルギー反応を起こす確率は高くなる。食物アレルギー患者は、原因食物の摂取制限やアナフィラキシーを起こすリスクがあるために生活の質が損なわれることが大きな問題である⁴⁾。

食物アレルギーの有病率は世界中で増加傾向にある⁵⁾。日本では、原因となる食物で最も多いのは鶏卵であり、次に牛乳であると報告されている⁶⁾。東京で行われた出生コホート研究では、1歳児の食物アレルギー罹患率は 9%、鶏卵アレルギーの罹患率は 5.1%であった⁷⁾。かつては成長と共に自然寛解するとされていたが、有病率増加と共に寛解困難例も増加し、患者は長期除去食を強いられ、かつアナフィラキシーなどのリスクを抱える状況になっている。かたや食物アレルギーの発症機序については未だはっきりとした機序が明らかになっていない。「ある食物に対して特異的抗体が認められても、その曝露によって不利益な反応 (adverse reaction) が誘発されなければ食物アレルギーとしない。」(食物アレルギーガイドライン 2016〔1〕)ことから、血清での抗原感作がそのまま食物アレルギー発症とイコールにならないこともあり、適切な除去指導のための負荷試験が必要であることも臨床での大きな問題となっている。

アトピー性皮膚炎患者は小児期早期に食物抗原や吸入抗原に対して感作し、気管支喘息やアレルギー性鼻炎といった他のアレルギー疾患を小児期や成人期に合併し易いことが懸念されている⁸⁾。

成育コホート研究では1歳までにアトピー性皮膚炎と診断された乳児の19.3%は3歳時点で食物アレルギーを合併していたことが明らかとなった⁷⁾。

3.2.2. 先行研究

①Suzuki らは Densely Carboxylated Protein (DCP)チップを用いて、わずかな血清で10～36種類の抗原特異的抗体のクラススイッチパターンと抗原親和性を測定できる装置を開発した。⁹⁾

②Kamemura らは、DLC チップを用いて臍帯血・生後6か月・生後14か月のすべての時期でオボムコイド特異的IgEを測定可能だった9症例において、臍帯血から得られたIgEの抗原特異性(affinity)は低く6か月時・14か月時の末梢血から得られたIgEのaffinityが高いことを示した。¹⁰⁾

③Kawamoto らは生後14か月児の末梢血の血清中のIgEのaffinityを測定し、low_affinity_IgE 優位群とhigh_affinity_IgE 有意群で比較したところ、湿疹を有することとhigh_affinity_IgE が優位であることが相関することを示した。ロジスティック回帰分析でもこの相関は認められた。¹¹⁾

④Sugimoto らは急速経口免疫療法中の免疫グロブリンのクラスおよびサブクラスの値を観察し、急速免疫療法後に摂取可能な量が多かった(治療効果が高かった)群では増量終了時点での抗原特異的IgG1が有意に高く、維持期開始後6か月以降の抗原特異的IgG2およびIgG4の値が高いことを示した¹²⁾。

3.3. 本研究の意義

アレルギー疾患領域では特異的IgE抗体検査が行われてきたが、この検査はIgE抗体の定常部を認識する2次抗体で抗体の「量」のみを測定(図1)し、IgE抗体の機能を反映する可変部の抗原親和性「質」:avidityを測定していない。我々は最近の研究で、経皮感作から食物アレルギーが発症する場合には、高avidity IgE産生とこれに伴う免疫グロブリンクラススイッチが関与し、正常の免疫寛容が成立する際は、低avidity IgEと随伴するクラススイッチが関与することを見いだした(図2)。「量」のみを測定する従前の特異的IgE抗体検査のみでは限界があり、測定結果に基づいて各アレルゲンのプロバビリティーカーブが作成されているが、このプロバビリティーは対象や年齢により異なり、特に乳幼児期早期の診断性能は決して高くない。そのため、ある一定のリスクを伴う経口負荷試験(OFC)を必要するが、OFCは時にアナフィラキシーを起こすだけでは無く誘発症状を起こすことで保護者の精神的な負担感も大きくなる。そのため、IgE抗体の「質」を評価することにより精度が飛躍的に向上すれば、OFCの必要を大きく減らせる可能性がある。さらに、ハイリスク児での食物アレルギー発症が早期に予測できれば、将来開発される予防的介入の対象選定にも有用である。

本研究において、特異的 IgE avidity がバイオマーカーとして有用ならば、リスクの高い OFC の必要を減らし、発症予防やさらには食物アレルギー発症後の治療においても、バイオマーカーを指標にした治療対象の選択ならびに治療効果判定に利用できる可能性がある

図 1: IgE 抗体の量と質を決める構造的特徴

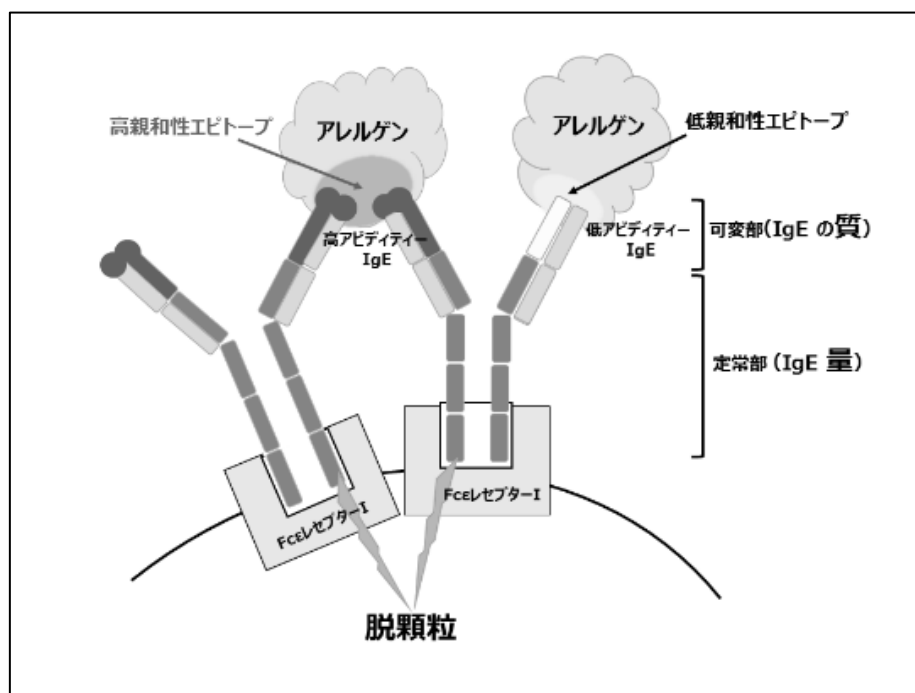
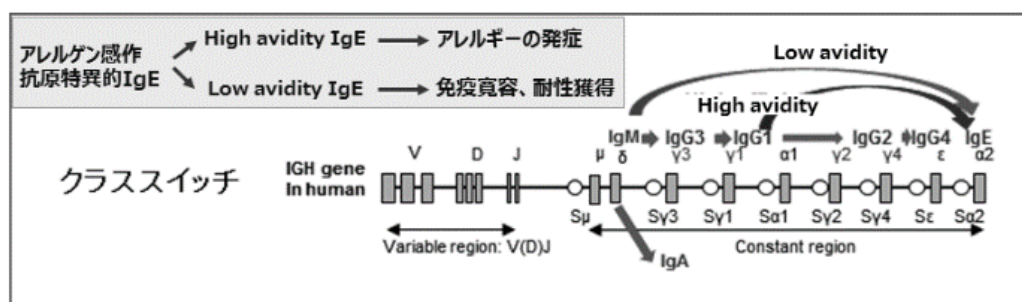


図 2 アレルゲン感作に伴う低と高 2 種の IgE avidity の出現とアレルギーの発症、経口免疫寛容

アレルゲン親和性 { High-avidity IgE: 肥満細胞からのヒスタミン遊離、アレルギーの発症を引き起こす抗体
Low-avidity IgE: 肥満細胞からのヒスタミン遊離を引き起こさず、経口免疫寛容の成立、経口免疫療法によるアレルギーの治療に關与する抗体



4. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● IgE avidity が食物アレルギー発症に関与するかを検討する。	● 生後 12 か月時点の食物経口負荷試験による IgE 依存性鶏卵・牛乳アレルギーの有無 ● 生後 4 か月、7 か月、10 か月、12 か月時点での鶏卵、牛乳の特異的 IgE、抗原特異的 IgE/IgG Avidity IgG1,IgG2,IgG3,IgG4
副次的 ● 湿疹の重症度が IgE avidity に影響を与えているかを検討する。 ● 食物アレルギーの重症度と IgE avidity との関連を検討する。 ● 鶏卵、牛乳以外の食物アレルギーの有無と IgE avidity との関連を検討する。	● 生後 7 か月時点で食物アレルギー発症有無による湿疹の比較ならびに IgE/IgG avidity の変化の比較 ● 生後 4 か月、7 か月、10 か月、12 か月時点での湿疹の重症度とバイオマーカー (EASI,TARC) ● 経口負荷試験での ASCA score(アナフィラキシースコアリングあいち)¹⁾、TS/Pro(ASCA 総合スコア/累積負荷タンパク量)²⁾ ● 鶏卵、牛乳以外の食物摂取状況、アレルギー症状の有無

担当医は診療情報をもとに下記の患者情報を調査する。本研究においては遺伝的特徴等を取り扱わない。

(1) 登録日

同意取得日、生年月日、性別、選択基準および除外基準の確認結果

参加者の背景:在胎週数、出生時身長、出生時体重、分娩様式、既往歴、人種

参加者の母親の背景:登録時年齢、最終学歴、アレルギー疾患既往歴

参加者の父親の背景:最終学歴、アレルギー疾患の既往歴

参加者の同胞の背景:同胞数、アレルギー疾患の既往歴

生活環境:居住している住宅や祖父母住宅におけるペット(犬、猫、その他)の飼育、家族の喫煙

栄養摂取状況:母乳摂取の有無・一般ミルク摂取の有無・アレルギー用ミルク摂取の有無・離乳食

開始の有無・卵/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ製品摂取の有無、妊娠中・登録時の母親の卵(卵製品)

制限の有無

登録時身長、登録時体重

喘鳴の有無(病歴聴取)

登録時血液検査:血算(好酸球数)、総 IgE 抗体価、TARC、Immunocap:卵白/オボムコイド/牛乳/
小麦特異的 IgE 抗体価,DLC チップ:抗原特異的 IgG(IgG1,IgG2,IgG4、抗原特異的 IgE /IgG
avidity (IC50)

アトピー性皮膚炎重症度:POEM スコア、EASI スコア

QoL 評価:IDQoL、DFI

併用薬・併用療法

(2) 生後 7 か月時

生活環境:主に居住している住宅におけるペット(犬、猫、その他)の飼育、家族の喫煙

栄養摂取状況:母乳摂取の有無・一般ミルク摂取の有無・アレルギー用ミルク摂取の有無・離乳食
開始の有無・卵/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ製品摂取の有無、母親の卵(卵製品)制限の有無
体重

IgE 依存性食物アレルギーの有無(病歴聴取)、喘鳴の有無(病歴聴取)

血液検査:血算(好酸球数)、総 IgE 抗体価、TARC、Immunocap:卵白/オボムコイド/牛乳/小麦特
異的 IgE 抗体価,DLC チップ:抗原特異的 IgG(IgG1,IgG2,IgG4、抗原特異的 IgE /IgG avidity
(IC50) QoL 評価:IDQoL、DFI

アトピー性皮膚炎重症度:POEM スコア、EASI スコア

アトピー性皮膚炎寛解日数、ステロイド外用薬の使用状況

併用薬・併用療法、有害事象

(3) 生後 10 か月時

生活環境:主に居住している住宅におけるペット(犬、猫、その他)の飼育、家族の喫煙

栄養摂取状況:母乳摂取の有無・一般ミルク摂取の有無・アレルギー用ミルク摂取の有無・離乳食
開始の有無・卵/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ製品摂取の有無、母親の卵(卵製品)制限の有無
体重

IgE 依存性食物アレルギーの有無(病歴聴取)、喘鳴の有無(病歴聴取)

血液検査:血算(好酸球数)、総 IgE 抗体価、TARC、Immunocap:卵白/オボムコイド/牛乳/小麦特
異的 IgE 抗体価,DLC チップ:抗原特異的 IgG(IgG1,IgG2,IgG4、抗原特異的 IgE /IgG avidity
(IC50) QoL 評価:IDQoL、DFI

アトピー性皮膚炎重症度:POEM スコア、EASI スコア

アトピー性皮膚炎寛解日数、ステロイド外用薬の使用状況

併用薬・併用療法、有害事象

(4) 生後 12 か月時

生活環境:主に居住している住宅におけるペット(犬、猫、その他)の飼育、家族の喫煙

栄養摂取状況:母乳摂取の有無・一般ミルク摂取の有無・アレルギー用ミルク摂取の有無・離乳食

開始の有無・卵/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ製品摂取の有無、母親の卵(卵製品)制限の有無

身長、体重

食物経口負荷試験(鶏卵):生後 12 か月時にオープン法による食物経口負荷試験(OFC)を行う。参加者は、加熱鶏卵 1/2 個相当が陰性だった場合を陰性とし、同様に牛乳 OFC は牛乳 50ml 相当が陰性だった場合を陰性とし、他の即時型食物アレルギーの有無(病歴聴取)、喘鳴の有無(病歴聴取)

血液検査:血算(好酸球数)、総 IgE 抗体価、TARC、Immunocap:卵白/オボムコイド/牛乳/小麦特異的 IgE 抗体価、DLC チップ:抗原特異的 IgG(IgG1,IgG2,IgG4、抗原特異的 IgE /IgG avidity (IC50)

アトピー性皮膚炎重症度:POEM スコア、EASI スコア

QoL 評価:IDQoL、DFI

併用薬・併用療法、有害事象

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究(前向きコホート研究)

5.2. 目標登録症例数

100 例

5.3. 研究期間

国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認をもって研究を開始し、最後の研究対象者が最終観察日を完了した時点、中止した時点、または研究対象者が来院しなくなった時点(すなわち、研究責任者または研究分担者が患者と連絡を取れなくなった時点)で終了する。

各研究対象者の研究期間は、同意取得日から最終観察日または中止判断日までとする。中止判断日とは研究責任者または研究分担者が、当該研究対象者での研究の中止を判断した日とする。

研究対象者予定登録期間:国立病院機構三重病院倫理審査委員会承認後から 28 ヶ月

観察(追跡)予定期間:最終研究対象者登録から 12 か月

研究データ集計、解析期間:採取研究対象者の観察期間終了後から 8 か月

総研究期間:3 年 0 か月 (予定期間:2020 年 9 月から 2023 年 8 月)

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

主な選択基準

The U.K. Working Party's diagnostic criteria の診断基準に基づきアトピー性皮膚炎と診断され、

①もしくは②もしくは③を満たす児

① 生後 5 か月未満の離乳食開始前の乳児

② 生後 8 か月未満で鶏卵もしくは牛乳アレルギーが疑われる児

③ 生後 8 か月未満で EASI スコア 7 点以上の児

【設定根拠】

The U.K. Working Party's diagnostic criteria をアトピー性皮膚炎の基準とした根拠は、国際的にも多くの介入研究で The U.K. Working Party's diagnostic criteria を用いているからである¹³⁾。Martin らは、1 歳までに湿疹の既往がある乳児の約 20%が 1 歳時に食物アレルギーと診断され、特に生後 3 か月までの早期に湿疹を認めステロイド外用薬の処方を受けた乳児の 50.8% (95% CI: 42.8, 58.9)が 1 歳時に食物アレルギーと診断された事を報告した¹⁴⁾。Shoda らは1歳未満の乳児における、湿疹の発症月齢と 3 歳時での食物アレルギー有病率との関連を検討し、生後 1-2 か月時に湿疹を発症した患者群が有意 3 歳時の食物アレルギー有病リスクが最も高いことを報告した(aOR 6.61, 95%CI: 3.27, 13.34, $p < 0.001$)⁷⁾。以上より、乳児期早期に湿疹を発症した患者は、食物アレルギー発症リスクが高いと考えられ、本研究の対象者を生後 2 か月から8か月未満の乳児期早期にアトピー性皮膚炎と診断された乳児と設定した。また、生後 2 か月未満の乳児の湿疹はアトピー性皮膚炎と脂漏性湿疹など他の皮膚疾患との鑑別が困難なため、アトピー性皮膚炎の確定診断が可能である生後 2 か月以降の患者を対象者とした。

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 登録前 28 日以内に経口・静注の経路でステロイド薬の投与歴がある児
- (2) 登録前 28 日以内に免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス等)、ワクチンを除く生物学的製剤、免疫グロブリン製剤投与歴がある児
- (3) 生後 12 か月までに転居の予定があり、研究実施場所へ通院できない可能性がある児
- (4) 代諾者(両親又は法的保護者)が日本語にて研究内容を理解できない児
- (5) 代諾者(両親又は法的保護者)から本研究に同意が得られなかった児
- (6) 重篤な基礎疾患を有する、もしくは皮膚科医がアトピー性皮膚炎評価に影響を与えるような皮膚疾患を有すると診断したため、担当医が研究参加不适当であると判断した児

除外基準設定の根拠:

- (1) (2) (3) (4) 主要評価項目の評価に影響するため
- (5) (6) 同意取得に問題があるため

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

- ・追跡不能になった/LOST TO FOLLOW-UP
- ・医師により中止が適切と判断された/PHYSICIAN DECISION
- ・重大なプロトコル逸脱および事後不適格が判明した/PROTOCOL DEVIATION
- ・当該医療機関での試験実施が中止された/SITE TERMINATED BY SPONSOR
- ・試験全体が中止された/STUDY TERMINATED BY SPONSOR
- ・代諾者による同意撤回の申し出があった/WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN
- ・被験者による同意撤回の申し出があった/WITHDRAWAL BY SUBJECT

研究対象者または代諾者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち臨床試験を辞退することができ、また、安全性、行動、管理に関する理由で研究責任者または研究分担者が判断した場合には、いつでも研究対象者の臨床試験を終了させることができる。

研究対象者または代諾者より同意撤回がなされる前に収集したデータについては引き続き使用することが可能である。

研究対象者または代諾者が試験中止を希望した場合には、採取したが検査を行っていない検体については、破棄を研究対象者または代諾者が請求することができ、研究責任者はこのことを記録しておかなければならない。

7.2. 追跡不能

研究対象者が予定していた受診をせず、臨床試験実施施設による連絡がとれない場合に、その研究対象者を追跡不能のため、臨床試験を中止したものとみなし、主な理由は追跡不能とする。

8. 評価

8.1. 有効性の評価

アレルゲン特異的 IgE DCP チップを用いて測定し、アレルゲン特異的 avidity は IC50 として評価する。抗原親和性が高い場合は IC50 が低くなり、低親和性になると高値になる。評価として、1/IC50 とするためこれが高値に場合は親和性が高いことを示す。

鶏卵の場合は、加熱鶏卵 1/2 個相当、牛乳の場合は非加熱牛乳 50ml 相当がアレルギー症状なく摂取できた場合を、それぞれ鶏卵アレルギー発症なし、牛乳アレルギー発症無し、とする。

抗原特異的抗原親和性が高い場合に鶏卵アレルギーが発症しやすく、低い場合には発症していないかどうかを評価する。

8.2. 安全性の評価

研究責任者または研究分担者は、研究対象者の有害事象を評価し、症例報告書に記録する。有害事象の重症度評価は[Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Ver.4.0) 日本語訳 JCOG 版]を用いる。

本試験における有害事象として可能性があるのは、受診日ごとの検体採取と、最終受診日の食物経口負荷試験に関わるものである。

全ての安全性評価について予定した実施時点を「2.スケジュール」に示す。研究責任者または研究分担者は安全性評価について「2.スケジュール」に従い行った[身体所見、臨床検査、研究対象者への質問]についてカルテ等に原資料として記録が無ければならない。

また本試験にて注目すべき下記の特定の有害事象については発現頻度を評価するため試験開始から最終観察日または中止日までの最悪グレードを症例報告書に記録する。発現しなかった有害事象についてはグレード 0 として記録する。

＜採血に関わる有害事象＞

- ・採血に伴う迷走神経反射、末梢神経障害

＜食物経口負荷試験に関わる有害事象＞

下記における有害事象について、ASCA (Anaphylaxis Scoring Aichi) で記載する。

- ・呼吸器症状: 鼻のむずむず感、くしゃみ、喉頭違和感、咳嗽、喘鳴、呼吸困難、低酸素血症
- ・皮膚症状: かゆみ、紅斑、腫脹、蕁麻疹
- ・消化器症状: 腹痛、嘔吐、下痢
- ・神経症状:
- ・循環器症状: 顔色不良、アナフィラキシーショック

アナフィラキシー スコアリング あいち: Anaphylaxis Scoring Aichi (ASCA) ID() 氏名() 負荷食品()

平成 年 月 日 (入院 日目) 最終摂取時刻 () (最終負荷量 () 総負荷量 ()) 総合スコア () 点

症状観察時刻 () () () () () () [時刻毎に記号 (○△×) やペンの色 (○●○) を変えて記録する]

グレード/スコア	0 点	① 1 点	①' 5 点	② 10 点	②' 20 点	③ 40 点	④ 60 点
呼吸器 (主観的症状)	なし	鼻のむずむず感	喉頭の違和感	つまった感じ 息苦しさ	発声しにくい 呼吸困難感	声が出ない 息ができない	
(客観的症状)	なし	くしゃみ	軽度で一過性の咳 鼻水	断続する咳 ごく軽度の喘鳴	時に咳込み 明らかな喘鳴 嚔声	絶え間ない咳込み 著明な喘鳴、努力呼吸 吸気時喘鳴、陥没呼吸	呼吸音減弱 陥没呼吸著明 チアノーゼ
酸素飽和度の目安				SpO2 98%以上	SpO2 97%~95%	SpO2 94%~91%	SpO2 90%以下
皮膚粘膜 (主観的症状)	なし	口周囲のかゆみ 軽い違和感、ほてり	局所の軽度のかゆみ	全身のかゆみ	掻きむしらずにいられない		
(客観的症状)	なし	<口周囲に限局>	眼球結膜の浮腫・充血 <局所的>	<複数範囲に及ぶ>	<急速に拡大、又は全身に 及ぶ>		
面積 所見		膨疹、紅斑、腫脹、 水泡	膨疹、紅斑、腫脹、 血管性浮腫	膨疹、紅斑、腫脹、 血管性浮腫	膨疹、紅斑、腫脹、 血管性浮腫		
消化器 (主観的症状)	なし	口腔・咽頭のかゆみ、 辛味、イガイガ感	軽度の嘔気、腹痛 (FS1)	嘔気、腹痛 (FS2)	強い腹痛 (FS3)	耐えられない腹痛 (FS4)	
(客観的症状)	なし		腸蠕動亢進	下痢、嘔吐	繰り返す嘔吐	嘔吐の反復による脱水傾向	
神経	なし	摂食拒否 軽度の高揚	活気の低下 不機嫌、苛立ち	眠気、すぐ横になりたがる 軽度の興奮	明らかに異常な睡眠 興奮・泣きわめく	傾眠 不穏で手がつけられない	意識障害
循環器 血圧の目安	なし					顔面蒼白、頻脈、四肢冷感 異常な発汗、軽度血圧低下 1 歳未満: <70mmHg 1-10 歳: <70+(2×年齢)mmHg 11-17 歳: <90mmHg	徐脈 中等度以上血圧低下 1 歳未満: <50mmHg 1-10 歳: <60mmHg 10 歳以上: <70mmHg

Fig. 1. Anaphylaxis Scoring Aichi (ASCA)

Subjective and objective symptoms observed in an OFC are listed and sorted into 5 organs (respiratory, skin-mucosal, gastrointestinal, psycho-neurological and cardiovascular). The organ scores are given (0 to 60 points) in accordance with the severity of each symptom, which can be cited at any time. The total score is defined as the sum of the highest 5 organ scores (maximum 240 points) observed throughout the course of an OFC.

8.3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

8.4. バイオマーカー

バイオマーカー研究のための検体採取も本研究の一部である。バイオマーカー研究のために以下に示す検体が必要であり、「2.スケジュール」に示したように、研究対象者全員から採取する。

○血清

○EDTA 血

採血及び血清免疫学的検査を行う国立病院機構三重病院は、血清免疫学的検査施行後の残余検体を保管期間は定めず保管する。この場合、本研究終了後、実施機関の長に、保管試料等の名称、試料等の保管場所、試料等の管理責任者、研究対象者から同意を得た同意の内容を報告する。内容に変更が生じた場合も同様に報告を行う。

9. 統計

9.1. 症例数設計

食物アレルギーの発症が 50%として、抗原特異的 Avidity の平均値の差が 8、標準偏差 10 (Effect size=0.8)と仮説を立て、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.8$ とすると、1 群 26 例が必要となる。経口負荷試験での判定不能例(摂取拒否など)を考慮し合計 100 例と設定した。

9.2. 統計解析

9.2.1. 有効性解析

研究仮説「アレルゲン特異的 IgE avidity が高いものは食物アレルギーを発症する」を検証するために、主たる比較は、「IgE 依存性食物アレルギーの割合がアレルゲン特異的 IgE avidity 高値群に対して低値群で高い」ことを帰無仮説、IgE 依存性食物アレルギーの割合がアレルゲン特異的 IgE avidity 低値群に対して高値群で高い」ことを対立仮説とした片側検定とし、割合の差の検定で p 値を算出する。有意水準は 0.025 とする。avidity 高値群と低値群のそれぞれで IgE 依存性鶏卵アレルギー割合とその 95%信頼区間を算出する。各群の割合の差と比を算出し、その 95%信頼区間を算出する。

9.2.2. 安全性解析

対象集団の全例に対して実施する。

9.2.3. その他の解析

アレルギー特異的 IgE avidity 高値群と低値群で湿疹の重症度に差がみられるか、

EASI,TARC,SCCA2 について 2 群間の差の検定を行う。

アレルギー特異的 IgE avidity 高値群と低値群で他の食物アレルギーの有無について χ^2 検定を行う。

9.2.3. 中間解析

本研究は観察研究であり、中間解析は実施しない。

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、国立病院機構三重病院倫理審査委員会での承認後、病院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に 1 回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、国立病院機構三重病院倫理審査委員会での審議のため病院長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

- ◆本研究は「日本医療研究開発機構 委託研究開発費」により実施される。
- ◆本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 説明と同意

研究責任者または研究分担者は、「10.1.規制要件と倫理」に記載された規制要件が定めた要件を満たしており、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人もし

くは代諾者に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者もしくは代諾者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼する。患者本人または代諾者が研究参加に同意した場合、同意書に患者本人または代諾者による署名を得る。研究責任者または研究分担者は同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは患者本人または代諾者に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を研究対象者もしくは代諾者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した研究対象者もしくは代諾者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

本研究では未成年者が研究対象者である。研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来ないため、法的な資格のある代諾者からの同意を得る。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付を記載する。

10.4. 研究対象者データの保護

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、E メールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後 2 年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

本研究の概要を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の該当する倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

本研究では紙もしくは電子ファイルの症例報告書(CRF)を使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は収集された症例情報を速やかに CRF に記入または入力し、データセンターに

送付または送信する。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じて問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

10.7.2. モニタリング

データセンターに所属する本研究担当データマネージャが CRF を用いて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。試験進捗に関する定期モニタリング報告を年 1 回行う。

10.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

10.7.4. 記録の保存

原資料および収集された情報等は国立病院機構三重病院にて、研究終了後 5 年間以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

10.8. 試験の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

- ・症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された。

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり研究計画書で規定された治療が存在しないため、本研究に起因する健康被害は起きない。可能性は低いが、本研究で規定された観察行為による健康被害が生じた場合には、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。

10.9.2. 研究対象者の負担

本研究は保険診療の範囲内の検査は保険診療として行われ、医療費の自己負担分が発生する場合については研究対象者が負担をする。保険診療の範囲を超える検査は研究費を用いて行われる。研究対象者は、研究に参加することで日常診療に比べ費用が増加することはない。

また、本研究に参加した prospective study の研究対象者に対し、1 回の血液検査につきならびに 1 回の食物負荷試験につき謝礼としてクオカードもしくは銀行振り込みで 5000 円を支払う。

10.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 臨床試験実施責任者

独立行政法人国立病院機構三重病院

藤澤 隆夫

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357番地

TEL:059-232-2531 FAX:059-232-5994 Email: mieclinicalresearch@gmail.com

業務:研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

10.11.2. 研究運営委員会

研究運営ならびに安全性管理は研究代表者と研究事務局で行う。

業務:本研究を発案・計画し、研究全体を総括する。

10.11.3. プロトコール作成委員会

該当なし

プロトコール作成は研究代表者および研究事務局で行う。

10.11.4. 研究事務局

独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357番地

TEL:059-232-2531 FAX:059-232-5994 Email:mieclinicalresearch@miehospital.jp

業務:研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

独立行政法人国立病院機構三重病院

臨床研究部

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357 番地

TEL:059-232-2531 FAX:059-232-5994 Email: mieclinicalresearch@gmail.com

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部 佐波恵理加

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357 番地

TEL:059-252-2351 FAX:059-232-5994 Email: saba.erika.ts@mail.hosp.go.jp

業務:本研究における症例登録、データ管理、モニタリングを行う。

10.11.7.検査機関(徳島大学)

国立大学法人徳島大学 先端酵素学研究所

木戸 博

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15

TEL: 088-633-7424 FAX: 088-633-7425 Email: kido@tokushima-u.ac.jp

業務:抗原特異的 IgG、IgG サブクラス、IgE/IgG avidity の検査を行う。

10.11.8. 予定実施医療機関および研究責任者

独立行政法人国立病院機構三重病院 高瀬貴文

徳田ファミリークリニック 徳田玲子

貝沼内科小児科 貝沼圭吾

11. 文献

- 1) 日野明日香, *et al.* 食物経口負荷試験における新たなスコアリングシート“Anaphylaxis Scoring Aichi(ASCA)”の提案と検討. *アレルギー*. 2013; **62**: 968-79.
- 2) Sugiura S, *et al.* Development of a prediction model of severe reaction in boiled egg challenges. *Allergol Int.* 2016; **65**: 293-9.
- 3) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. *食物アレルギー診療ガイドライン 2016*: 協和企画 2016.
- 4) Warren CM, *et al.* Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; **16**: 38.
- 5) Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatric allergy and immunology.* 2011; **22**: 155-60.
- 6) Ebisawa M, *et al.* Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; **24**: 704-14.
- 7) Shoda T, *et al.* Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016.
- 8) Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2015; **2**.

- 9) Suzuki K, *et al.* Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. *Anal Chim Acta*. 2011; **706**: 321-7.
- 10) Kamemura N, *et al.* Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; **133**: 904-5 e6.
- 11) Kawamoto N, *et al.* Detection of ovomucoid-specific low-affinity IgE in infants and its relationship to eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; **28**: 355-61.
- 12) Sugimoto M, *et al.* Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; **27**: 276-82.
- 13) Simpson EL, *et al.* How should an incident case of atopic dermatitis be defined? A systematic review of primary prevention studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; **130**: 137-44.
- 14) Martin PE, *et al.* Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015; **45**: 255-64.

12. 付録

12.1. 略語・用語

OFC: oral food challenge, 食物経口負荷試験

AD: Atopic dermatitis, アトピー性皮膚炎

AR: Allergic Rhinitis, アレルギー性鼻炎

BA: Bronchial asthma 気管支喘息

TARC: Thymus and Activation-regulated Chemokine

IgE: immunoglobulin E, 免疫グロブリン E