

研究課題名	鶏卵アレルギー児に対する経口免疫寛容を誘導するための安全性の高い摂取法の開発・ランダム化比較試験		
フリガナ	オオヤ ユキヒロ		
代表者名	大矢 幸弘		
所属機関（機関名） （役職名）	国立成育医療研究センター アレルギーセンター・センター長		
共同研究者	氏 名（フリガナ）	所属機関・役職名	役割分担
	井上永介 （イノウエ エイスケ）	昭和大学 統括研究推進センター 教授	統計学的評価
	菊地佳代子 （キクチ カヨコ）	国立成育医療研究センター 臨床研究センタープロジェクト マネジメント ユニット長	研究の立案に係る助言
本助成金による発表論文，学会発表	該当なし		

研究結果要約

申請者らは、本研究に先立って、カルテ調査から食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、閾値に対し微量の食物の摂取を開始し少量で維持する方法（微量開始法）で、重篤な有害事象なく耐性を獲得できる可能性を見いだした。これらの知見をもとに、将来微量開始低用量維持による経口免疫療法の有効性と安全性を第三相試験で検証するために、試験治療法（微量開始法）が対照療法：最小限の除去（標準的最低除去療法）に対して安全であるか、また、有効であるかを探索するために第二相二重盲検ランダム化比較試験を実施した。

2021年4月より本試験への参加者登録が開始され20名が参加登録した。開始から11か月で本試験は試験食の安全な供給体制への懸念が生じたためやむを得ず中止となったが、観察期間中に参加者には本試験と関連した重篤な有害事象の発生はなく、本試験は安全に実施することができた。

試験開始から24週を終了した参加者の一部においては、開始時と24週後に計2回の経口鶏卵負荷試験を実施した。これからデータ固定および生物統計家による統計解析を実施する。二重盲検ランダム化比較試験というエビデンスレベルの高い手法を用いた研究が実施できたことには大変意義があると考えられ、今後の食物アレルギー治療に参考となるデータが得られることが期待できる。

研究目的

本研究の目的は、小児期の食物アレルギーを寛解に導くための、経口免疫療法における安全な食物摂取の導入、実施方法をランダム化比較試験にて検討することであった。

小児期の食物アレルギー診療においては、経口免疫寛容のメカニズムに基づいた観点から原因食物を導入、開始後、計画的に摂取し耐性獲得を誘導することが根本的治療法として期待されている¹⁾²⁾。しかし、重症食物アレルギー患者に対する安全な食物摂取の導入、開始法は確率されていない。世界的に開発が進められてきた経口免疫療法は症状誘発閾値量を越えた量を目標量とし、日常の摂取量を増量するため、増量時や体調不良時等の閾値低下時に重篤な副作用が誘発される頻度が高く、致死症例も報告されている。現在世界的に安全な摂取法の開発が急務とされている^{3,4)}。

申請者らはこれまでに、食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、閾値に対し微量の食物の摂取を開始し少量で維持する方法(微量開始法)で、重篤な副作用なく耐性を獲得できる可能性をPilot研究で見いだした。そこで、本研究においてさらに安全な食物摂取の導入、開始法を確立するため、二重盲検ランダム化比較試験を実施した。この試験の目的は、試験治療法(微量開始法)の対照療法:最小限の除去(標準的最小除去療法)に対する安全性、有効性を検討することとした。試験治療法の安全性、有効性が示されれば、重症鶏卵アレルギー患者を含めた鶏卵アレルギー患者に対する安全性の高い経口免疫寛容を誘導する

ための標準治療法を実現することができ、研究の成果がガイドライン等を通じて普及できれば、鶏卵アレルギー患者の改善に寄与することに意義がある。

研究計画及び研究手法

上に述べた微量開始法の安全性と有効性を検討するため、我々は食物経口負荷試験の結果に基づき微量から鶏卵摂取を開始する方法(微量開始法)を試験治療法とし、累積耐量から鶏卵摂取を開始する方法(標準的最小除去療法)を対照治療法とする二重盲検ランダム化並行群間比較試験を計画した(図1)。

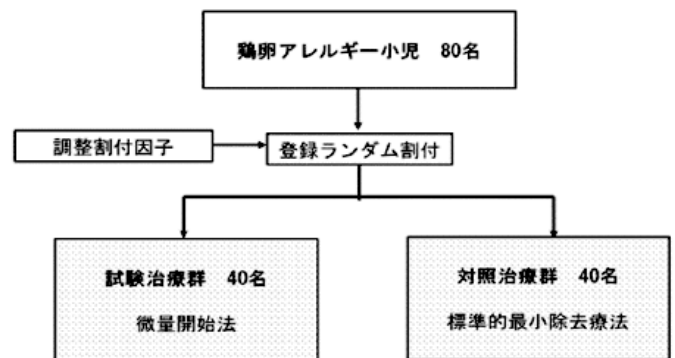


図1 研究の概要

本試験では、

- (1)登録日から24週前までの血液検査で卵白特異的IgE抗体価 $\geq 0.35\text{kUA/L}$ であり、計10g以下の鶏卵経口負荷試験でIgE依存性即時型鶏卵アレルギーと診断された者
- (2)鶏卵経口負荷試験で累積耐量(注2)の設定ができた者
- (3)同意取得時において年齢が1歳以上~18歳以下の者

(4)本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、代諾者の自由意思による文書同意（参加者が16歳以上の場合は、参加者本人からも文書による同意を取得）が得られた者を対象者とし、二重盲検化にて試験治療として試験食を摂取することとした。両群とも凍結クックドエッグパウダーを使用した蒸しパンを試験食とした。微量開始法（試験治療群）では、累積耐量の1/50量の鶏卵（全卵）を含む試験食を開始し、段階的に累積耐量と同量の鶏卵（全卵）を含む試験食まで増量した上で、計48週間摂取することとした。標準的最小除去療法（対照治療群）では累積耐量と同量の鶏卵（全卵）を含む試験食を開始し、計48週間摂取することとした（図2）。

主要評価項目は試験食を開始後、初回のIgE依存性即時型鶏卵アレルギー反応出現までの期間とした。

本試験は、目標参加者数を80症例（試験治療群：微量開始法40例、対照治療群：標準的最小除去療法40例）とした。当初の登録期間は2021年10月ごろまでを見込み、観察期間は48週とした。試験全体の実施期間は試験開始から約3年を予定していた。

（注2） IgE依存性即時型アレルギー症状が出現した反应用量（Reactive dose）を除く累積量（Cumulative tolerated dose）を累積耐量とした。

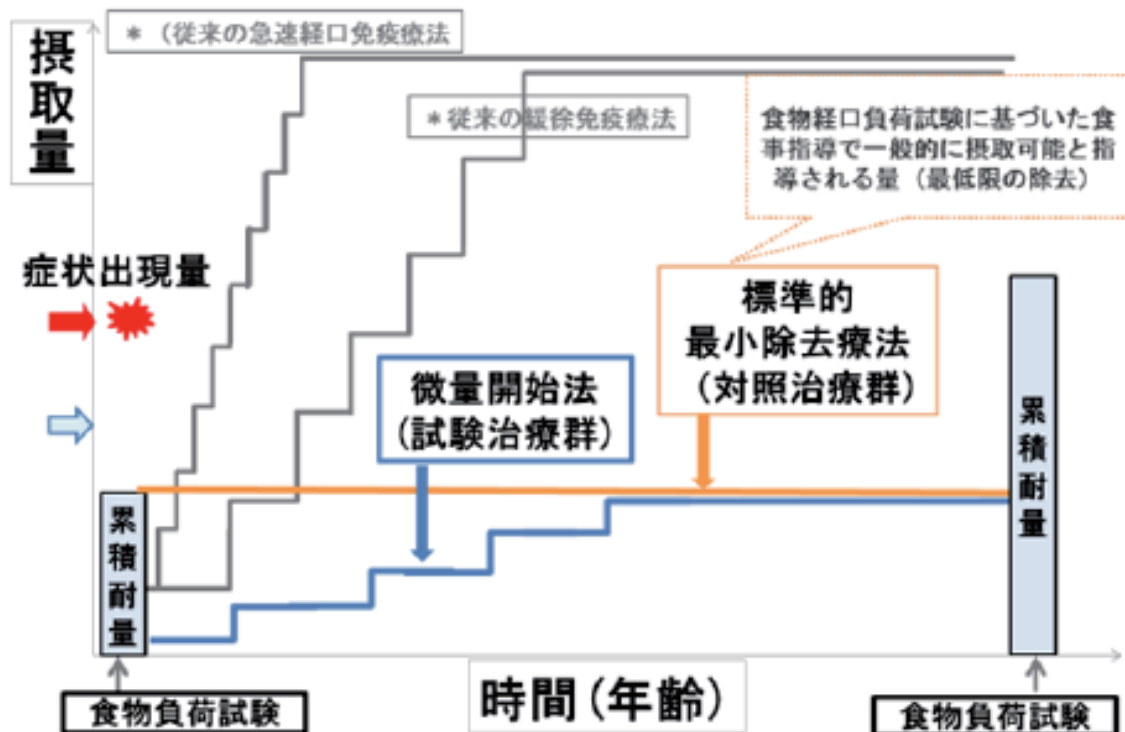


図2 本研究における試験治療と対照治療

結果と考察

2021年4月より参加者の仮登録を開始した。44名が順次仮登録となり、うち鶏卵経口負荷試験で累積耐量の設定ができた20名が本登録となった。

しかし、試験開始後、試験食の安全かつ正確な供給体制に懸念が示され、申請者らは試験食製造者とともに製造工程や配送工程の確認作業を厳重にするなど対応策を検討した。参加者にこれらの問題と関連した有害事象はなかったが、これ以上参加者の登録が進んだ場合、安全に試験食の供給を継続することが困難である可能性があるため、参加者の安全性を最優先とし、本研究は2022年3月で試験全体を中止した。

本研究の結果については、現在データ確認中であり、これから解析および論文作成を開始するところである。最初の参加者が試験治療を開始してからほぼ1年が経過していたため、数名の参加者はほぼ所定の研究期間を終了していた。試験期間中、参加者に本試験と関連した重篤な有害事象がなく安全に実施することができていたことは、試験治療および対照治療の安全性を示していると考えられた。

現在、データ固定および解析が完了していないため最終結果を示すことができないが、二重盲検ランダム化比較試験というエビデンスレベルの高い研究が実施できたことには大変意義があると考えられ、今後の食物アレルギー治療に参考となるデータが得られることが期待できる。

今後の研究活動について

本研究で得られた結果から、よりよい鶏卵経口免疫療法の実施および普及に貢献する。参加者からは、経口免疫療法においては治療食を準備することがときに家族の負担になることがあり、安全かつ有効に治療を行える経口免疫療法用の食品の供給ができることが期待された。食物アレルギーの重症度は個人差があり、その病態に合わせた個別の量や食形態を検討する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005 Jan;62(1):112-6.
- 2) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
- 3) Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Kabashima S, Fukui T, Nomura I, Ohya Y. Avoidance of hen's egg based on IgE levels should be avoided for children with hen's egg allergy. *Front Pediatr.* 2021 Jan 15;8:583224.

- 4) Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Feb;31 Suppl 24:51-53.