

日本医療研究開発機構（AMED）

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）

「アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究」班

「乳児アトピー性皮膚炎への早期介入による食物アレルギー発症予防研究

/多施設共同評価者盲検ランダム化介入並行群間比較試験」試験計画書 (Version 1.2)

Early Aggressive Intervention for Infantile Atopic Dermatitis to Prevent Development of Food Allergy

: a Multicenter, Investigator-Blinded, Randomized, Parallel Group Controlled Trial

Short Title: Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention (PACI) study

主任研究者：大矢 幸弘

国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181

FAX：03-3415-9260

PACI 研究事務局代表：山本貴和子

国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0611

FAX：03-3415-9260

E-mail：allergy_research@ncchd.go.jp

倫理審査委員会承認：国立成育医療研究センター倫理審査委員会（受付番号 1347）

臨床試験登録：UMIN-CTR 登録（登録番号：UMIN000028043）

研究資金源：日本医療研究開発機構（AMED）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）研究開発費

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
1.00	2017年2月27日	山本貴和子	倫理委員会承認後確定版
1.10	2017年3月24日	山本貴和子	0.8 問い合わせ先の修正、5.2 登録の修正 6.1 観察、検査、評価のスケジュールの修正、10.0 データマネジメントの記載の修正、13.6 委託業 務内容・委託先の監督方法の削除
1.10	2017年6月12日	山本貴和子	早期積極治療群を積極治療群へ群名変更 (倫理委員会より書類提出のみの対応となっている)
1.11	2017年7月18日	山本貴和子	別紙 06 モニタリング指名書の修正、別紙 11 デ ータセンター・中央モニタリング担当者および 研究実施施設の変更、別紙 12 データセンター責 任者変更
1.2	2018年2月8日	山本貴和子	別紙 11 研究実施施設の追加

目次

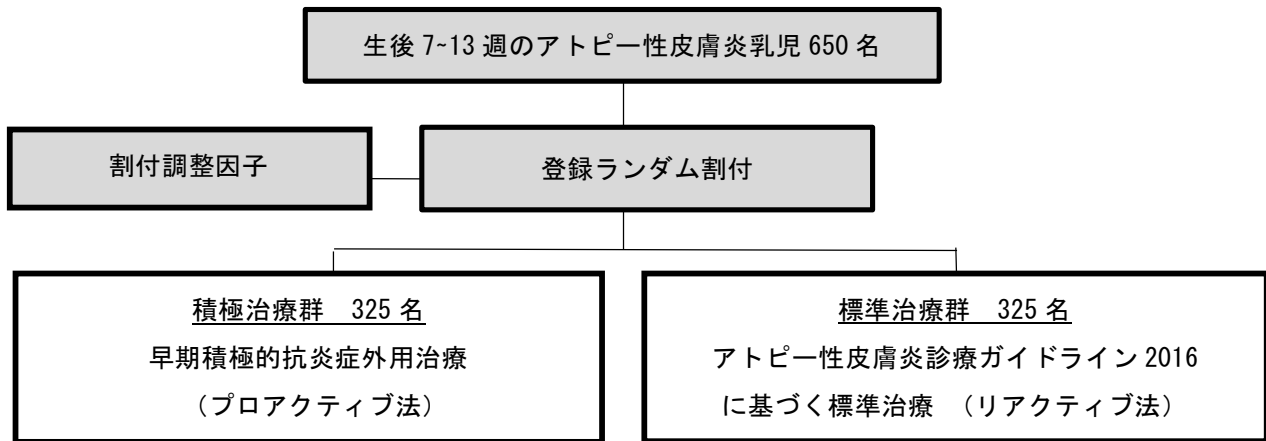
0 研究概要	6
0.1 シェーマ	6
0.2 目的	6
0.3 研究デザイン	6
0.4 対象	6
0.5 主要評価項目	6
0.6 試験方法	6
0.7 目標参加者数と試験実施期間	7
0.8 問い合わせ先	7
1 背景	10
1.1 アトピー性皮膚炎	10
1.2 食物アレルギー	13
1.3 アトピー性皮膚炎に対する早期治療への期待	17
1.4 本研究の必要性和意義	17
2 目的	18
2.1 研究仮説	18
3 本研究で用いる基準・定義	18
4 対象	23
4.1 選択基準	23
4.2 除外基準	24
5 試験計画	24
5.1 試験デザイン	24
5.2 登録	25
5.3 ランダム割付と割付調整因子	26
5.4 盲検化	26
5.5 患者背景調査と試験治療開始	26
5.6 試験治療	27
5.7 試験期間中に許容される併用療法	29
5.8 試験期間中に許容されない併用療法	29
5.9 試験の完了、中止	30
6 観察、検査、評価	31
6.1 観察、検査、評価のスケジュール	31
6.2 調査項目の詳細	32
7 有害事象の評価と報告	33

7.1 有害事象の評価項目	33
7.2 有害事象の評価	33
7.3 有害事象の報告	34
8 評価項目	35
8.1 主要評価項目	35
8.2 副次評価項目	35
9 統計学的事項	36
9.1 研究参加者数の見積り	36
9.2 解析対象集団	36
9.3 解析方法	37
10 データマネジメント	37
11 倫理	38
11.1 倫理審査	38
11.2 説明と同意	38
11.3 同意撤回時の対応	38
11.4 研究対象者のプライバシーの秘密保持	39
11.5 研究参加者の利益および不利益	39
12 プロトコルの逸脱・違反	40
12.1 違反	40
12.2 逸脱	40
13 品質管理、品質保証	40
13.1 モニタリング	40
13.2 監査	41
13.3 記録・試料の保存と破棄	41
13.4 試料・情報が将来の医療行為のために用いられる可能性等がある場合の取り扱い	41
13.5 原資料等の直接閲覧	41
14 利益相反と研究資金源	41
14.1 利益相反	41
14.2 研究資金源と資金提供者の役割	41
15 研究参加者の費用と健康被害の対応	41
15.1 研究参加者の費用	41
15.2 健康被害の対応	41
16 研究成果の発表、権利の帰属	42
16.1 臨床試験登録	42

16.2 研究成果の発表、成果の帰属	42
16.3 収集されたデータへのアクセス権	42
17 試験計画の遵守、変更	42
17.1 試験の終了	43
17.2 試験の中止、中断	43
17.3 試験計画書からの逸脱	43
17.4 試験計画書の変更	43
18 研究組織	44
19 参考文献	44
21 別紙	48

0 研究概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

乳児アトピー性皮膚炎患者を対象としたランダム化比較試験により、早期積極的治療が標準治療よりも食物アレルギー発症予防効果に優れることを検証する。

0.3 研究デザイン

多施設共同評価者盲検ランダム化介入並行群間比較試験

0.4 対象

掻痒のある皮疹出現から 28 日以内に 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た生後 7 週から 13 週までの乳児

0.5 主要評価項目

生後 28 週時点の食物経口負荷試験による IgE 依存性鶏卵アレルギーの有無

0.6 試験方法

0.6.1 積極治療群：早期積極的抗炎症外用治療（プロアクティブ法）

全身の基本治療

参加者は下記に従い頭皮以外の全身に基本治療を行う。

保湿剤

	頭皮以外の全身
登録日 (Day 0) から生後 28 週まで	ヒルドイドソフト®軟膏 0.3% 連日 (1 日 2 回)

ステロイド外用薬

	顔	頭皮と顔以外の体全体
登録日 (Day 0) から登録後 14 日目 (Day 14)	アルメタ®軟膏 連日 (1 日 2 回)	リンデロン V®軟膏 0.12% 連日 (1 日 2 回)
登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで	アルメタ®軟膏 週に 2 日 (1 日 2 回)	リンデロン V®軟膏 0.12% 週に 2 日 (1 日 2 回)

アトピー性皮膚炎の皮疹に対する追加治療

参加者は下記に従い皮疹に対してステロイド外用薬塗布による追加治療を行う。

顔	頭皮と顔以外の体全体	頭皮
登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで	登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで	登録日 (Day 0) から生後 28 週まで
アルメタ [®] 軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1日2回)	リンデロンV [®] 軟膏 0.12% 皮疹が寛解するまで連日 (1日2回)	リンデロン [®] -V ローション 皮疹が寛解するまで連日 (1日2回)

0.6.2 標準治療群：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 に基づく標準治療（リアクティブ法）

全身の基本治療

参加者は下記に従い頭皮以外の全身に基本治療を行う。

	頭皮以外の全身
登録日 (Day 0) から 生後 28 週まで	ヒルドイドソフト [®] 軟膏 0.3% 連日 (1日2回)

アトピー性皮膚炎の皮疹に対する追加治療

参加者は下記に従い皮疹に対してステロイド外用薬塗布による追加治療を行う。

部位	顔		頭皮と顔以外の体全体			頭皮
皮疹の重症度	軽微	軽症～重症	軽微	軽症・中等症	重症	軽微～重症
登録日 (Day 0) から生後 28 週まで	追加治療なし	アルメタ [®] 軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	追加治療なし	アルメタ [®] 軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	リンデロンV [®] 軟膏 0.12% 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	リンデロン [®] -V ローション 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)

0.7 目標参加者数と試験実施期間

- (1) 全施設目標参加者数：650名（積極治療群 325名、標準治療群 325名）
- (2) 登録予定期間：倫理審査委員会承認日から2年間
- (3) 試験実施予定期間：倫理審査委員会承認日から3年間

0.8 問い合わせ先

対象者や参加者からの問い合わせ、適格基準、患者リストアップ用紙、有害事象、治療変更基準など、臨床的
判断を要するもの：PACI事務局

国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0611

E-mail：allergy_research@ncchd.go.jp

登録手順、電子症例報告書（eCRF）の入力など：データセンター

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター データ管理部データ管理室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181（内線 5083）

E-mail：dcc@ncchd.go.jp

略語および用語の定義の一覧

略語	省略していない表現	説明
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	副腎皮質ホルモン
AD	Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎
aOR	Adjusted Odds Ratio	調整オッズ比
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTR	Clinical Trial Registry	臨床試験登録システム
EASI	Eczema Area and Severity Index	
EAT Study	Enquiring About Tolerance Study	
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集システム
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
FA	Food Allergy	食物アレルギー
DFI	Family Impact of Childhood Eczema Questionnaire	
FTU	Finger-Tip Unit	
HEAP study	Hen's Egg Allergy Prevention Study	
HOME	The global Harmonising Outcome Measures for Eczema	
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IDQoL	Infants' Dermatitis Quality of Life Questionnaire	
IgE	Immunoglobulin E	
IgG	Immunoglobulin G	
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Children	
IRB	Institutional Review Board	
ITT	Intention to Treat	
LEAP Study	Learning Early About Peanut Allergy Trial	
NCCHD	National Center for Child Health and Development	国立成育医療研究センター
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OR	Odds Ratio	オッズ比
OFC	Oral Food Challenge	食物経口負荷試験

PACI Study	Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention Study	アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究（本研究）
PETIT Study	Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake study	
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	
PP	Per Protocol	
SPT	Skin Prick Test	皮膚プリックテスト
QoL	Quality of Life	
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	
STEP Study	Starting Time of Egg Protein Trial	
TARC	Thymus and Activation-Regulated Chemokine	
UK	United Kingdom	英国/イギリス
US	United States of America	アメリカ合衆国
UMIN-CTR	University Hospital Medical Information Network	大学病院医療情報ネットワーク 臨床試験登録システム

1 背景

1.1 アトピー性皮膚炎

1.1.1 アトピー性皮膚炎とは

アトピー性皮膚炎は、寛解増悪を繰り返す掻痒を伴う湿疹を主病変とする。患者の多くはアトピー性皮膚炎や気管支喘息といったアレルギー疾患の家族歴があり、IgE抗体を産生しやすい素因を有する(1)。また、アトピー性皮膚炎の重症度が増すにつれ、生活の質の低下や睡眠障害の問題が深刻となる。

アトピー性皮膚炎の病態の重要な側面として表皮のバリア機能障害が指摘されている。表皮のバリア機能は、顆粒層のタイトジャンクション、角質細胞のケラチンフィラメントを構成するフィラグリン蛋白、角質細胞をつなぐ接着班、さらに水分保持機能を担う角質細胞内の天然保湿因子やセラミドなどの細胞間脂質、そして最外層の皮脂膜などから構成されている。天然保湿因子の産生源でもあるフィラグリンの遺伝子に機能喪失変異を持つものの割合がアトピー性皮膚炎では健常者よりも高いことが報告されており(2, 3)、アトピー性皮膚炎患者では、フィラグリン遺伝子変異を有しない患者においてもフィラグリン蛋白の発現が低下していることが知られている(4)。こうした表皮バリア機能の低下を阻止することでアトピー性皮膚炎の発症を予防しようとする試みが2つのグループで行われ、共に、新生児期から保湿剤を塗布することにより乳児期のアトピー性皮膚炎の発症率を低下させることが可能であると報告された(5, 6)。アトピー性皮膚炎の別の重要な側面はアレルゲンの感作と炎症であるが、バリア機能の低下した角層には、外界からの抗原や細菌の毒素などが侵入しやすくなる。そして、バリア機能低下をきたしたアトピー性皮膚炎の表皮にある抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が樹状突起を伸ばして角層に侵入した抗原を捉え(7, 8)、所属リンパ節に移動してTh2細胞へ情報を伝える事によってアレルゲン感作を惹起すると言われている。感作を受けたT細胞など各種免疫細胞は炎症を惹起するサイトカインを放出し、皮膚のアレルギー性炎症を誘導する。皮膚の炎症によって掻痒が惹起され、掻破行動によって皮膚バリア機能がさらに低下する「Itch-scratch cycle」がアレルギー炎症と皮膚バリア機能低下の悪循環を形成することになる。

1.1.2 アトピー性皮膚炎の疫学

アトピー性皮膚炎の疫学研究を評価した系統的レビューによると、アフリカ、東アジア、西ヨーロッパ、北ヨーロッパの一部（英国を除く）ではアトピー性皮膚炎の有病率が増加している事が報告されている(9)。日本全国で行われた21世紀出生時縦断調査の報告によると、アトピー性皮膚炎が疑われるエピソードや医師にアトピー性皮膚炎と診断された6か月乳児は約25%であった(10)。Rudikoffらは小児アトピー性皮膚炎患者の約60%は生後1歳までに診断されると報告した(11)。ストックホルムのコホート研究では、片親または両親にアトピー性皮膚炎の既往がある子どもは、それぞれ37.9%または50.0%が4歳までにアトピー性皮膚炎に罹患しており(12)、小児アトピー性皮膚炎患者の多くがアトピー性皮膚炎の家族歴を有していた。また、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(13)。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(14)。

1.1.3 アトピー性皮膚炎の治療

日本皮膚科学会が発刊したアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016(1)では、他国のガイドラインと同様に、原因や悪化因子の検索と対策、スキンケア、薬物療法を治療基本として推奨している。

<原因や悪化因子の検索と対策>

アトピー性皮膚炎症を悪化させる要因は年齢や生活環境によりそれぞれの患者ごとに異なるが、汗、ダニ、ハウスダスト、ブドウ球菌、乾燥などといった悪化要因が重複することが多く観察される。これらの悪化因子を減らすための環境整備を行う。

<スキンケア >

悪化要因の一つである黄色ブドウ球菌や皮膚についている汗や刺激物やアレルゲンを落とし清潔にする必要がある。そして、皮膚バリア機能を保つために保湿剤を塗布する。

<薬物療法 >

皮膚の炎症を抑えるため、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬の塗布が薬物療法の中心である。我が国においては、タクロリムス外用薬は2歳から塗布することが保険診療上可能である。

ステロイド外用薬：ステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎の炎症を制御するために最も頻用される薬剤である。わが国のガイドラインでは図1の通りI群：ストロングスト、II群：ペリーストロング、III群：、ストロング、IV群：ミディアム、V群：ウィークの5ランクに分類している。しかし、ステロイド外用薬の強さは国ごとにランクの基準が異なる。米国では、ステロイド外用薬の強さが7ランクに分類され(15)、英国では4ランクに分類されている(16)。モメタゾンフランカルボン酸エステル軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏に対するステロイドの強さの違いについては表1に示す。軟膏塗布量は、軟膏0.5gあたり大人の両手掌分の面積に相当する量を1 Finger-tip unit (1FTU) とし塗布するのが目安である(17)。ステロイド外用薬塗布方法は、図2で示すリアクティブ療法とプロアクティブ療法がある(18, 19)。リアクティブ療法は皮疹の出現時のみにステロイド外用薬を塗布する方法であり、プロアクティブ療法は皮疹が寛解した後もサブクリニカルな皮膚の炎症を抑えるため定期的にステロイド外用薬を塗布する方法である。中等症以上のアトピー性皮膚炎患者は、リアクティブ療法で皮疹をコントロールできない場合があるため、プロアクティブ療法が推奨される。Hanifinらは乳児を含む生後3か月から65歳までのアトピー性皮膚炎が寛解している患者を対象に、週に2回プロピオン酸フルチカゾンクリーム塗布によるプロアクティブ療法による介入群と基材を使用したコントロール群とを比較して、アトピー性皮膚炎増悪のリスクを減らせるかを検証するためのランダム化比較試験を行った(20)。小児患者においては、コントロール群は介入群と比較して、maintenance phaseでの増悪のリスクが8.1倍高く(95%CI: 4.3, 15.2; $p < 0.001$)、プロアクティブ療法はアトピー性皮膚炎の増悪予防に対して有効であると報告した。Fukuieらは、生後3か月から90か月の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬によるプロアクティブ療法がリアクティブ療法と比較してアトピー性皮膚炎症状を改善するかを評価するランダム化比較試験を実施した(21)。リアクティブ療法群と比較して、プロアクティブ療法群は有意に介入12か月後のTARC値が減少し、SCORADスコアが低下し、吸入抗原感作を予防した。また、Fukuieらは後方視的観察研究にて、2年間リアクティブ療法を継続した群と2年間プロアクティブ療法を継続した群を比較検討し(22)、プロアクティブ療法群は、リアクティブ療法群と比較して、2年後の血清総IgE値の平均値が有意に低下した(2442 IU/mL vs. 2081 IU/mL、 $p < 0.01$)だけでなく、血清卵白特異的IgE抗体価の平均値が経過とともに有意に低下した(治療開始時 60.0 IU/mL vs. 治療開始2年後 36.6 IU/mL、 $p = 0.004$)ことを示した。山崎らの症例対照研究では、生後4か月までにプロアクティブ療法を開始した乳児は、生後5か月以降にプロアクティブ療法を開始した乳児と比較して、生後18か月時までの鶏卵アレルギーの罹患率が低かった事が示された(9.1% vs. 24.2%) (23)。これらの結果より、乳幼児に対してプロアクティブ療法によってアトピー性皮膚炎の寛解を維持すること治療戦略は、アトピー性皮膚炎のコントロールが改善されるだけでなく、アレルギー感作リスクも減少することが示唆される。

<ステロイド外用薬の安全性について >

ステロイド外用薬は局所に作用する薬剤であり、全身に作用する経口や静脈経路のステロイド薬と比較して副作用は少ない。ステロイド外用薬の皮膚での吸収は、ステロイド外用薬の分子量、基材、塗布量、外用薬の強さ、塗布期間、年齢など多くの要因に依存するとされ、皮膚でみられる副作用には、毛細血管拡張症、皮膚萎縮、皮膚線条、多毛症、ざ瘡様発疹、ステロイド紅潮、毛嚢炎などがある(24, 25)。米国で行われた観察研究によると、中等症以上の小児アトピー性皮膚炎患者は、乳児期から数年間 mild や moderate potency のステロイド外用薬を使用しても副腎機能低下は認められなかった(26)。Fukuie らが実施した中等症以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とするプロアクティブ療法とリアクティブ療法とのランダム化比較試験(21)では、介入3か月後に実施した迅速 ACTH 試験でプロアクティブ療法群 8 名、リアクティブ療法群 4 名の全員において副腎機能低下は認められなかった。また、介入 12 ヶ月後の血清コルチゾール値も両群間に統計学的有意差を認めなかった。一方、Hanifin らが実施したランダム化比較試験では、プロアクティブ療法を受けた小児患者 44 名において 2 名副腎機能低下を認めた事が報告されている(20)。小児は成人よりも副腎機能や免疫機能に対してステロイド薬による影響を受けやすいとされるため、安全性により留意する必要があると考えられる。

図 1 日本のステロイド外用薬のランク（文献 1 より引用）(1)

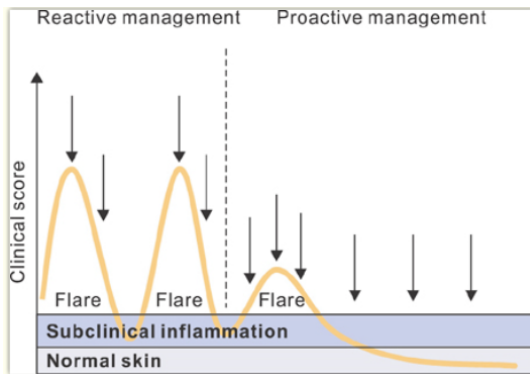
<p>ストロングスト</p> <p>0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート®)</p> <p>0.05% ジフロラゾン酢酸エステル (ジフラー®、ダイアコート®)</p> <p>ベリーストロング</p> <p>0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル (フルメタ®)</p> <p>0.05% 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンテベート®)</p> <p>0.05% フルオシノニド (トプシム®)</p> <p>0.064% ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (リンデロン DP®)</p> <p>0.05% ジフルブレドナート (マイザー®)</p> <p>0.1% アムシノニド (ビスターム®)</p> <p>0.1% 吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン®, ネリゾナ®)</p> <p>0.1% 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (リソテル®)</p> <p>ストロング</p> <p>0.3% デブロンプロピオン酸エステル (エクラ®)</p> <p>0.1% プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム®)</p> <p>0.12% デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ®, ザルックス®)</p> <p>0.1% ハルシノニド (アドコルチン®)</p> <p>0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート®, リンデロン V®)</p> <p>0.025% フルオシノロンアセトニド (フルコート®)</p> <p>ミディアム</p> <p>0.3% 吉草酸酢酸ブレドニゾン (リドメックス®)</p> <p>0.1% トリアムシノロンアセトニド (レダコート®)</p> <p>0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ®)</p> <p>0.05% クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート®)</p> <p>0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド®)</p> <p>0.1% デキサメタゾン (グリメサゾン®, オイラゾン®)</p> <p>ウィーク</p> <p>0.5% ブレドニゾン (ブレドニゾン®)</p> <p>(2015年9月現在) (文献 1 より引用、改変)</p> <p>米国のガイドラインではステロイドを7つのランク(I . very high potency, II . high potency, III - IV . medium potency, V . lower-medium potency, VI . low potency, VII . lowest potency) に²⁶⁾、ヨーロッパでは4つのランク (very potent, potent, moderately, mild) ²⁷⁾に分けている。海外の臨床試験データを参考にする場合には、日本とはステロイド外用薬のランクの分類が違うことに注意する必要がある。</p>

表 1 ステロイド外用薬の強さのランクの対比（日本、米国、英国）

ステロイド外用薬	日本 (I ~ V)	米国 (I ~ VII)	英国 (I ~ IV)
フルメタ®軟膏 (モメタゾンフランカルボン酸エステル製剤)	ベリーストロング (II)	High (II)	Potent (II)
リンデロン V®軟膏 (ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏)	ストロング (III)	Medium (III)	Potent (II)

アルメタ®軟膏 (アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏)	ミディアム (Ⅳ)	Low (Ⅳ)	Moderate (Ⅲ)
-----------------------------------	-----------	---------	--------------

図2 プロアクティブ療法とリアクティブ療法の概要図 (文献 19 より引用) (19)



1.2 食物アレルギー

1.2.1 食物アレルギー

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(27)。食物アレルギーには 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(28)。

1.2.2 食物アレルギーの疫学

食物アレルギーの有病率は世界中で増加傾向にある(29)。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(30)。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(14)。Nwaru らが報告したヨーロッパにおける食物アレルギーの有病率に関する系統的レビューとメタ解析の結果によると、乳児の牛乳アレルギーや鶏卵アレルギーの有病率は、他の年齢層よりも高く、OFC で診断された鶏卵アレルギーの有病率は、0-1 歳児では 0.75% (0.46-1.04)であった(31)。表 2 の通り、鶏卵アレルギーの有病率調査結果はばらつきが大きい。これは食物アレルギーの診断方法、定義、対象者の年齢、地域など患者背景の違いによると考えられる。

表 2 乳幼児の鶏卵アレルギー・鶏卵感作に関する観察研究

年、国、研究デザイン	鶏卵アレルギー			鶏卵感作		
	すべての	湿疹のある	湿疹のない	すべての	湿疹のある	湿疹のない

	対象者	る対象者	対象者	対象者	対象者	対象者
2007、オーストラリア、横断研究 (32)					73% (34w, 20-51w) SPT 80% (34w, 20-51w) IgE	
2008、中国、横断研究 (33)					70% ($\leq 12m$) SPT	
2011、スウェーデン、コホート (34)				24.8% (6m) sIgE 32% (12m) sIgE 27% (24m) sIgE 51% (60m) sIgE		
2011、オーストラリア、コホート (35)	8.9% (12m) OFC			16.5% (12m) SPT $\geq 1mm$ 11.7% (12m) SPT $\geq 3mm$		
2012、日本、コホート (36)					87.5% (14m) sIgE	31.9% (14m) sIgE
2012、イラン、横断研究 (37)					17.7% (2-48m) SPT	
2015、オーストラリア、コホート (38)		18.8% (12m) OFC	3.7% (12m) OFC		24.1% (12m) SPT $\geq 2mm$ or sIgE ≥ 0.35	5.2% (12m) SPT $\geq 2mm$ or sIgE ≥ 0.35
2016、日本、コホート (14)	5.2% (12m) 問診					

SPT:皮膚プリックテスト、sIgE:特異的 IgE 抗体価、w : 週齢、m : 月齢

1.2.3 アトピー性皮膚炎と経皮感作

Lack らは、英国のコホート研究の結果からピーナッツアレルギー児はピーナッツオイルの使用頻度が有意に高かったと報告し (39)、経皮的ピーナッツ抗原曝露がピーナッツアレルギーの発症を誘導する可能性を示唆し

た。Van den Oordらは系統的レビューを行い、アトピー性皮膚炎を発症しやすいフィラグリン遺伝子欠損のある小児は、有意にアレルギー感作のリスクが高い事を報告した(OR 1.57, 95%CI:1.20-2.07) (40)。Flohrらは、乳児期早期にアトピー性皮膚炎を発症した乳児は、生後3か月時のアレルギー感作のオッズ比が有意に高いと報告した(aOR 6.18, 95% CI:2.94-12.98, p<0.001) (41)。Spergelらは、コホート研究からアトピー性皮膚炎患者の総IgE抗体価と血清卵白特異的IgE抗体価はアトピー性皮膚炎の重症度により増加していたことを明らかにした(42)。表2の通り、鶏卵感作は、鶏卵摂取開始の時期、国、年齢、評価方法によって異なることがわかるが、湿疹があるほど感作率も高いといえる。

1.2.4 アトピー性皮膚炎と食物アレルギー

Martinらの報告では、1歳までに湿疹の既往があった乳児のうち、約20%が1歳時に食物アレルギーと診断された(38)。とくに生後3か月までの早期に湿疹を認めてステロイド外用薬の処方を受けた乳児においては、50.8% (95%CI: 42.8-58.9)と非常に高い頻度で1歳時にOFCにより食物アレルギーと診断された。Shodaらは、成育コホート研究から1歳までの湿疹の発症月齢ごとに3歳時での食物アレルギーに対するリスク比を検じた(14)。生後1-2か月時の湿疹発症が最もリスクが高く、(aOR 6.61, 95% CI:3.27-13.34)、生後3-4ヶ月がこれに次いでいた(aOR 4.69, 95%CI: 2.17-10.13)。これらの報告からは、アトピー性皮膚炎は食物アレルギー発症のリスク因子であり、早期にアトピー性皮膚炎を発症するほど食物アレルギー発症のリスクがより高くなると考えられる。表2に既報の湿疹患者における鶏卵感作の有症率をまとめた。

1.2.5 経口免疫寛容

経口免疫寛容とは、食物などの抗原を経口的に摂取した場合でも、その抗原に対する免疫応答が起らなくなる現象と定義される。消化管粘膜は多種多様な抗原に曝露されているが、食物由来の抗原のほとんどは生体にとって有害ではない。これは、これらの食物抗原に対して不要な免疫応答を惹起せず、免疫寛容を誘導するための抗原認識機構が備わっているからと言われている(27)。しかし、類似した遺伝的背景を持つユダヤ人同士と比較でも、英国のユダヤ人はイスラエルのユダヤ人と比較して、ピーナッツアレルギーの頻度が約10倍高いと疫学研究で報告されている(43)。この頻度の大きな相違は両国における食習慣の差、すなわちイスラエルでは乳幼児期にピーナッツ摂取を制限していないのに対し、英国では乳幼児期にピーナッツ摂取を制限していることが関連している可能性が示唆されている。Du Toitらは、アトピー性皮膚炎や卵アレルギーのある640名の乳児を対象にピーナッツ早期摂取によるピーナッツアレルギー発症予防を検証するランダム化比較試験(LEAP Study)を行った(44)。生後4-11か月からピーナッツ摂取を開始し、摂取開始時にプリックテストで陰性だった早期摂取群の乳児は、除去群と比較して、生後60か月時のピーナッツアレルギー有病率が有意に低く(1.9% vs. 13.7%, p<0.001)、ユダヤ人における疫学研究結果を支持する所見が得られた。

Perkinらは、一般集団の乳児に対して生後3-4か月から鶏卵などのアレルギーを起こしやすい食物を早期から定期的に摂取することにより3歳児の食物アレルギーの発症を予防できるかを検証するためのランダム化比較試験(EAT Study)を実施した。鶏卵については、早期摂取群(n=569)は生後3-4か月から週に2回加熱卵1/2を定期的に摂取するプロトコールになっていたが、規定通り摂取できた児は215名のみであった。鶏卵アレルギーの罹患率は、Intention to Treat(ITT)解析で早期摂取群(n=569)3.7%、標準摂取群(n=596)5.4%であり、Per Protocol(PP)解析では早期摂取群(n=215)1.4%、標準摂取群(n=525)5.5%であった。ITT解析で両群に有意な鶏卵アレルギー罹患率の差は認められなかった(45)。Bellachらは、一般集団の乳児に対して生後4-6か月から鶏卵たんぱくを定期的に摂取することにより鶏卵アレルギーの発症を予防できるかを検証するためのランダム化比較試験(HEAP Study)を実施した(46)。鶏卵早期摂取群は生後4-6か月から12か月

まで卵白粉末（3分の1全卵相当）を週に3回を摂取し、プラセボ群は生後4-6か月から生後12か月まで鶏卵を除去し米粉を週に3回摂取した。HEAP Study参加者の生後12か月時点の鶏卵アレルギーの罹患率は、早期摂取群（n=142）2.1%、プラセボ群（n=156）0.6%、（相対リスク3.30: 95% CI 0.35-31.32）であった。また、Palmerらは、湿疹はないがハイリスクの乳児に対して生後4-6か月から鶏卵を定期的に摂取することによりIgE依存性鶏卵アレルギーの発症を抑えることができるかどうかを検証するランダム化比較試験（STEP Study）を実施した(47)。早期摂取群は、生後4-6か月から10か月まで殺菌生卵粉末0.9g連日摂取し（1週間で全卵半分相当摂取）、プラセボ群は生後4-6か月から10か月まで鶏卵を含まない粉末を連日摂取し鶏卵除去を行った。生後10か月以降は、両群の乳児は鶏卵を含む食品を摂取するよう指導された。生後12か月時点でのIgE依存性鶏卵アレルギーの罹患率は、鶏卵早期摂取群（n=407）7.0%、プラセボ群（n=413）10.3%、（調整後相対リスク0.75:95% CI 0.48-1.17）と統計学的有意差を認めなかった。一方、Natsumeらは、湿疹のある乳児に対して、生後6-8か月ではゆで卵換算で0.2gの卵粉末を、生後9-11か月ではゆで卵換算で1.1gの卵粉末を段階的に摂取することで生後12か月時の鶏卵アレルギーが予防できるかを検証する二重盲検ランダム化比較試験（PETIT Study）を実施した(48)。参加者は、両群ともに湿疹に対して積極的に治療された。生後12か月時の鶏卵アレルギーの罹患率は、鶏卵早期摂取群（n=60）8.3%、プラセボ群（n=61）37.7%、（相対リスク0.221: 95%CI 0.090-0.543）と有意に鶏卵早期摂取群で低頻度であった(48)。

両試験の結果の相違の理由は、試験対象者（ハイリスク乳児か一般乳児か）、人種、鶏卵摂取方法、湿疹のコントロール状況などの違いによる事が想定され、免疫寛容は単純に乳児期早期にアレルゲン食物を経口摂取することだけで誘導されるとはいえないと考えられる。

1.2.6 Dual-allergen-exposure hypothesis(二重曝露仮説)

Lackらは、湿疹のある乳児が経皮的な食物抗原曝露を受けることでアレルギーを増強する免疫細胞系が誘導されてIgE抗体が産生され（感作）、食物抗原を経口的に摂取するとアレルギーを抑える免疫系の惹起により免疫寛容が誘導されるという「Dual-allergen-exposure hypothesis」を提唱した（図3）(49)。この仮説では、アレルギーを抑えるには、経口免疫寛容を誘導するだけでなく、いかに経皮感作を予防するかも重要であるとされる。

図3 Dual-allergen-exposure hypothesis(二重曝露仮説)（文献49より引用）(49)

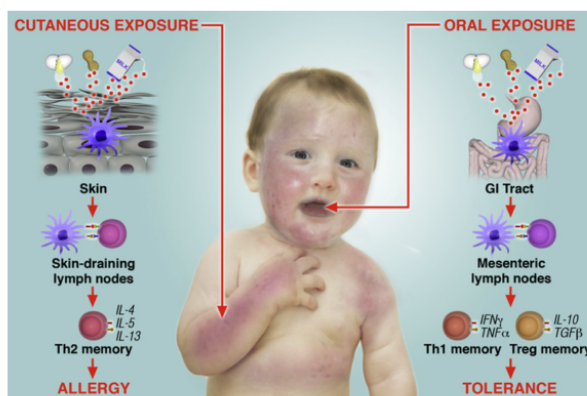


FIG 1. Dual-allergen-exposure hypothesis for pathogenesis of food allergy. Tolerance occurs as a result of oral exposure to food, and allergic sensitization results from cutaneous exposure. GI, Gastrointestinal.

1.2.7 食物アレルギーの治療

食物アレルギーの治療は、正しい診断に基づく必要最小限の食物除去が基本であり、患者の安全性の確保を優先し、栄養面と患者やその家族の quality of life の向上を配慮する必要がある(50)。研究レベルでは、免疫寛容を誘導する免疫療法の有効性及び安全性を評価する臨床試験が行われている(51)。Caminiti らは、鶏卵アレルギーの小児患者を対象に鶏卵経口免疫療法の有効性を評価するランダム化比較試験を実施した(52)。介入を開始してから4か月後に鶏卵負荷試験を実施したところ、鶏卵摂取群(16名/17名)、プラセボ群(1名/14名)が鶏卵を摂取しても症状がでない状態に至った。しかし、鶏卵摂取群は介入開始してから10か月間鶏卵摂取を継続した後、3か月間鶏卵除去を行ってからの鶏卵負荷試験を実施すると、鶏卵摂取群の31%(5名/17名)が鶏卵に対して再度症状が誘発された。長期間の鶏卵除去を行うと鶏卵に対してむしろ食物アレルギー症状が誘導される可能性が示された。日本だけでなくヨーロッパや米国の食物アレルギーガイドラインでは、食物アレルギーの治療のための経口免疫療法は依然研究レベルであり、実際の臨床現場での治療法として推奨されていない。今後食物アレルギーの治療法として、原因食物を定期的に摂取しながら摂取可能な量を増やし、最終的には原因食物に対して耐性を獲得することが可能となる経口免疫療法の開発と臨床現場への応用が期待される。

1.3 アトピー性皮膚炎に対する早期治療への期待

アレルギーマーチは、一つのアレルギー疾患を契機にアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎(花粉症)、喘息といった一連のアレルギー疾患を次々と発症していくことと定義されている(53)。一般的に1歳までにまず始めにアトピー性皮膚炎を発症し、続いてその後の小児期に、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を次々と発症する。我々は、将来的なアレルギーマーチの予防のためには、アレルギーマーチの起点にあるアトピー性皮膚炎に対する適切な介入が重要ではないかと仮説を立て、アトピー性皮膚炎に対する早期治療により、その後のアレルギー感作、食物アレルギー、気管支喘息などのアレルギー疾患の発症を抑制することができる可能性が想定される。

1.4 本研究の必要性和意義

Shoda らが報告した成育コホート研究から、1歳までの湿疹の発症月齢ごとに3歳時での食物アレルギーに対するリスク比を検討した結果、生後1-2か月時の湿疹発症が最もリスクが高く、(aOR 6.61, 95% CI: 3.27-13.34, $p < 0.001$)、生後3-4ヶ月がこれに次いでいた(aOR 4.69, 95% CI: 2.17-10.13) (14)。乳児期早期にアトピー性皮膚炎を発症した児はその後食物アレルギーを発症するリスクが高まることが示された。現在、世界的に食物アレルギーの有病率が増加している。文部科学省の全国調査によると、アナフィラキシーの既往をもつ小学生から高校生の生徒の割合は、2004年は0.14%であったが、2013年では0.5%と約4倍に増加していた(54)。前述の通り、食物アレルギー発症予防のためには、鶏卵早期摂取による経口免疫寛容を誘導する事に加え、乳児期早期より経皮感作を予防することが重要ではないかと我々は考えた。アトピー性皮膚炎に対する早期積極的治療介入により、その後の食物アレルギー発症を抑制するかを検証するランダム化比較試験は未だ実施されていない。本研究によってアトピー性皮膚炎への早期積極的治療介入により食物アレルギーの発症を予防する新たな方法が確立すれば、患者のQoLが向上し、食物アレルギー患者数が減少し、医療費が削減されることが予想される。

2 目的

乳児アトピー性皮膚炎患者を対象としたランダム化比較試験により、積極治療が標準治療よりも食物アレルギー発症予防効果に優れることを検証する。

2.1 研究仮説

積極治療が標準治療よりも IgE 依存性鶏卵アレルギーの発症予防効果に優れること

3 本研究で用いる基準・定義

アトピー性皮膚炎診断基準

本研究では、The U.K. Working Party' s diagnostic criteria(55-57)を用いる。The U.K. Working Party' s diagnostic criteriaはWilliams らが作成したアトピー性皮膚炎診断基準であり、1 項目の大基準と 5 項目の小基準から構成されている。表 3 の大基準と 3 項目以上の小基準を満たすものをアトピー性皮膚炎と診断とする。

(表 3 The U.K. Working Party' s diagnostic criteria)

大基準
An itchy skin condition (or parental report of scratching or rubbing in a child) お子さんは皮膚がかゆい状態である。または、両親から子どもが皮膚を引っかいたり、こすったりしているという報告がある。
小基準
History of involvement of the skin creases such as folds of elbows、 behind the knees, front of ankles or around the neck (including cheeks in children under 10). お子さんはこれまでに肘の内側、膝の裏、足首の前、首のまわり、(9 歳以下は頬を含む)のどこかに皮膚のかゆい状態がでたことがある。
A personal history of asthma or hay fever (or history of atopic disease in a first-degree relative in children under 4) お子さんは喘息や花粉症の既往がある。または、1 等親以内親族に喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の既往がある。
A personal history of a general dry skin in the last 12 months. 過去 12 か月の間に全身の皮膚乾燥の既往がある。
Visible flexural eczema (or eczema involving the cheeks/forehead and outer limbs in children under 4. 屈曲部の湿疹 (3 歳以下は頬・前額部・四肢外側を含む)が確認できる。
Onset under the age of 2 (not used if child is under 4). 1 歳以下で発症している (3 歳以下のお子さんにはこの小基準を使わない)。

(注：研究事務局による日本語訳)

皮疹の重症度

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 (1)で推奨された、アトピー性皮膚炎による皮疹の重症度 (表 4)を

本研究における皮疹の重症度判定に用いる。

(表 4 皮疹の重症度)

皮疹の重症度	皮膚症状
軽微	炎症症状に乏しい乾燥症状主体
軽症	乾燥、および軽度の紅斑、鱗屑
中等症	中等症までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕など
重症	高度の腫脹/浮腫/湿潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮、小水疱、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節

アトピー性皮膚炎の寛解日数

アトピー性皮膚炎による皮疹が全身のいずれの部位にもとめない日数

試験期間中におけるアトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療の程度

フルメタ®軟膏を使用した量をレスキュー治療の程度の評価として用いる。

Infants' Dermatitis Quality of Life Questionnaire (IDQoL)

IDQoL は、Lewis-Jones らが開発した4歳未満のアトピー性皮膚炎乳児のQoLを評価尺度である(58, 59)。保護者が解答する質問票である。

Family Impact of Childhood Eczema Questionnaire (DFI)

DFI は、Lawson らが開発した小児アトピー性皮膚炎患者家族のQoL評価尺度である(60)。保護者が解答する質問票である。

EASI (Eczema Area and Severity Index) スコア

Hanifin らが開発したアトピー性皮膚炎重症度評価法(61)である。アトピー性皮膚炎の病変部位、範囲、皮疹の重症度を盲検化された医師が判定し、EASI スコアを算出する。The global Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative は臨床試験でアトピー性皮膚炎のアウトカム評価としてEASI スコアを用いることを推奨している(62)。

POEM (Patient Oriented Eczema Measure) スコア

2004年にWilliams らが開発したアトピー性皮膚炎の重症度評価法(63)である。POEMはアトピー性皮膚炎による皮膚の乾燥、発赤、睡眠障害などを評価する7項目の質問から構成されており、保護者がPOEM質問票を用いて1週間に1回スコアを算出してアトピー性皮膚炎の重症度を評価する。The global Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative は保護者によるアトピー性皮膚炎のアウトカム評価方法として推奨している(64)。

1 finger-tip unit (FTU)

第二指の先端から第一関節部まで軟膏チューブから押し出した量で、軟膏約0.5g相当である。1 FTUで成人の手掌2枚分を塗布する(17)。

IgE 依存性鶏卵アレルギー（食物経口負荷試験：OFC による）

経口鶏卵負荷試験（OFC）陽性の判定は、盲検化された担当医が行う（6.2 参照）。表 5 で示す PRRACTALL criteria(65)に従い、鶏卵を最終摂取してから 2 時間以内に次の(1)～(3)のいずれかを満たし、盲検化された OFC 担当医が鶏卵による症状と判断したものを OFC 陽性と判断し、IgE 依存性鶏卵アレルギーと診断する。

- (1) 下表に示す[A]症状カテゴリ 1 つ
- (2) 下表に示す[B]症状カテゴリ 3 つ
- (3) 下表に示す[B]症状カテゴリ 1 つが持続する

表 5 負荷試験スコア（PRRACTALL criteria）（65）

I. Skin 皮膚	<p>A. Erythematous rash: % area involved (see body surface area diagram) 紅斑性発疹：面積%は 5 の法則を用いる。 0 = Absent / なし 1 = Mild few areas of faint erythema / 1-3 か所、範囲として 5-10% 2 = Moderate areas of erythema / 10% <、≤50% 3 = Severe generalized marked erythema / >50%</p> <p>図 4 5 の法則</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>小児</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>幼児</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">5の法則</p>	
	B. Pruritus 掻痒	<p>0= Absent / なし</p> <p>1= Mild, occasional scratching / 軽度：時々搔破する</p> <p>2= Moderate: scratching continuously for >2 minutes at a time / 中等度：2 分より長く持続して搔破する</p> <p>3= Severe: hard continuous scratching - excoriations / 重度：強く持続的に搔破する、表皮離脱[B]</p>
	C. Urticaria / angioedema 蕁麻疹：血管性 浮腫	<p>0= Absent / なし</p> <p>1= Mild: less than 3 hives, or mild lip edema / 軽度：3 個未満の蕁麻疹、または軽度の口唇腫脹 [B]</p> <p>2= Moderate: more than 3 and less than 10 hives, or significant lip or face edema / 中等度：3 個以上 10 個未満の蕁麻疹、または著しい口唇腫脹、顔面腫脹 [A]</p>

		3= Severe: generalized involvement / 重度：全身にある [A]
	D. Rash 発疹	0= Absent / なし
		1= Mild: few areas of faint erythema / 軽度：小範囲にかすかに紅斑がある
		2= Moderate: areas of erythema/ 中等度：紅斑がある [B]
		3= Severe: generalized marked erythema (>50%)/ 重度：50%より広範囲に紅斑がある [A]
II. Upper respira tory 上気道	A. Sneezing/ Itching くしゃみ、掻痒	0= Absent / なし
		1= Mild: rare bursts, occasional shiffing/ 軽度：稀にくしゃみがある、時々鼻をすする
		2= Moderate: bursts<10, intermittent rubbing of nose , and/or eyes or frequent sniffing/ 中等度：10回未満のくしゃみ、間欠的に鼻または眼をこする、頻繁に鼻をすする [B]
		3=Severe: continuous rubbing of nose and/or eyes, periorcular swelling and/or long bursts of sneezing, persistent rhinorrhea/ 重度：持続的に鼻または眼をこする、眼周囲の腫脹、長く続くくしゃみ、持続する鼻汁 [A]
III. Lower respira tory 下気道	A. Wheezing 喘鳴	0= Absent / なし
		1= Mild: expiratory wheezing to auscultation / 軽度：聴診により呼気性喘鳴がある [A]
		2= Moderate: inspiratory and expiratory wheezing / 中等度：吸気性および呼気性喘鳴がある [A]
		3= Severe: use of accessory muscles, audible wheezing/ 重度：呼吸補助筋を使う、喘鳴が聴診器なしで聴取される [A]
	B. Laryngeal 喉頭	0= Absent / なし
		1= Mild: >3 discrete episodes of throat clearing or cough, or persistent throat tightness/pain/ 軽度：一連の咳嗽エピソードが4回以上、または持続するのどの絞扼感/痛み [B]
		2= Moderate: hoarseness, frequent dry cough / 中等度：嗄声、頻繁な乾性咳嗽 [A]
		3= Severe: stridor / 重度：吸気性喘鳴 [A]
IV. Gastroi ntestin al 消化器	A. Subjective Complaints 主観的症状	0= Absent / なし
		1= Mild: complaints of nausea or abdominal pain, itchy mouth/throat/ 軽度：嘔気、腹痛、口またはのどの掻痒 [B]
		2= Moderate: frequent complaints of nausea or pain with normal activity/ 中等度：頻繁な嘔気や腹痛（活動性の低下なし） [B]

		3= Severe: notably distressed due to GI symptoms with decreased activity/ 重度: 消化器症状で著しく苦しむ (活動性低下あり) [B]
	B. Objective Complaints 客観的症狀	0= Absent / なし
		1= Mild: 1 episode of emesis or diarrhea / 軽度: 1回の嘔吐または下痢 [B]
		2= Moderate: 2-3 episodes of emesis or diarrhea or 1 of each / 中等度: 2-3回の嘔吐または下痢、または嘔吐・下痢が1回ずつある [A]
		3= Severe: >3 episodes of emesis or diarrhea or 2 of each / 重度: 3回より多い嘔吐または下痢、または嘔吐・下痢が2回ずつある [A]
V. Cardiovascular 循環器		0= Absent: normal heart rate and / or blood pressure for age or patient' s baseline なし: 患者の年齢基準値相当の正常心拍数かつまたは血圧
		1= Mild: subjective response (weak, dizzy), or tachycardia/ 軽度: 主観的反應 (弱る、めまい)、頻拍 [B]
		2= Moderate: drop in blood pressure and/or >20% from baseline, or significant change in mental status/ 中等度: 血圧低下、基準値から20%より多く血圧低下する、または精神状態の著しい変化 [A]
		3= Severe: cardiovascular collapse, signs of impaired circulation (unconsciousness) / 重度: 心血管虚脱、循環不全の徴候 (意識喪失) [A]

(注: 研究事務局による日本語訳)

IgE 依存性食物アレルギー (病歴聴取)

試験期間中に食物摂取後2時間以内に即時型反応を示す症状があり、担当医がIgE依存性食物アレルギーと判断した参加者をIgE依存性食物アレルギーと診断する。

喘鳴 (病歴聴取)

試験期間中に担当医によって参加者が喘鳴症状の既往があると判断したものを、喘鳴の既往があると定義する。

感作

血清抗原特異的IgE抗体が0.35UA/mL以上を認めた場合に感作ありと定義する。

アドヒアランス指標

試験期間中にプロトコール通りにステロイド外用薬塗布を実施した割合 (ステロイド外用薬塗布実施日数/プロトコールで決められたステロイド外用薬塗布日数)をアドヒアランス指標とする。アドヒアランス良好は70%以上とし、アドヒアランス不良は70%未満と定義する。

登録日

登録日は、Day 0、登録0日とする。

日齢と生後週数

出生日を日齢0と定義する。生後週数は下表に従い定義する。

週数	日齢	週数	日齢
1 週	0 ~ 6 日	15 週	98 ~ 104 日
2 週	7 ~ 13 日	16 週	105 ~ 111 日
3 週	14 ~ 20 日	17 週	112 ~ 118 日
4 週	21 ~ 27 日	18 週	119 ~ 125 日
5 週	28 ~ 34 日	19 週	126 ~ 132 日
6 週	35 ~ 41 日	20 週	133 ~ 139 日
7 週	42 ~ 48 日	21 週	140 ~ 146 日
8 週	49 ~ 55 日	22 週	147 ~ 153 日
9 週	56 ~ 62 日	23 週	154 ~ 160 日
10 週	63 ~ 69 日	24 週	161 ~ 167 日
11 週	70 ~ 76 日	25 週	168 ~ 174 日
12 週	77 ~ 83 日	26 週	175 ~ 181 日
13 週	84 ~ 90 日	27 週	182 ~ 188 日
14 週	91 ~ 97 日	28 週	189 ~ 195 日

栄養

参加者の栄養方法は下記通りに定義する。

母乳栄養：母乳を摂取する。

一般人工ミルク栄養：一般ミルクを摂取する。

アレルギー用人工ミルク栄養：アレルギー用ミルク栄養を摂取する。

混合栄養：母乳と人工ミルク栄養の両方を摂取する。

離乳食：半固形や固形の食物を摂取する。

4 対象

アトピー性皮膚炎と診断された乳児で次の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない対象者とする。

4.1 選択基準

掻痒のある皮疹出現から28日以内に 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た生後7週から13週までの乳児

【設定根拠】

本研究では、アトピー性皮膚炎の家族歴がある乳児のみを対象とせず、すべてのアトピー性皮膚炎乳児を対象とした。これは、本研究で得られた結果が特定の患者背景を有する集団のみではなく、アトピー性皮膚炎乳児全体に適用することを考慮したためである。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(66)。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(38)。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, $p < 0.001$) (14)。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13週以下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6週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7週以降の患者を対象者とした。

4.2 除外基準

- (1) 在胎週数37週未満で出生した児
- (2) 多胎出生児
- (3) 本研究で使用する保湿剤（ヘパリン類似物質含有製剤：ヒルドイドソフト[®]軟膏0.3%）、もしくはステロイド外用薬（アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏：アルメタ[®]軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステル：リンデロンV[®]軟膏0.12%、ベタメタゾン吉草酸エステルローション：リンデロン[®]-Vローション、ジフルプレドナート軟膏：フルメタ[®]軟膏）による副作用をきたした既往がある児
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 登録時にIgE依存性鶏卵アレルギーの既往がある児
- (7) 生後28週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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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相当であると判断した児

【設定の根拠】

- (1) 前期産児であり修正日齢と日齢との間に許容できない差を認めるため
- (2) 試験治療を同胞に行う可能性があるため
- (3) 試験薬を外用することができないため
- (4) (5) (6) (7) (8) 主要評価項目の評価に影響するため
- (9) (10) 同意取得に問題があるため

5 試験計画

5.1 試験デザイン

多施設共同評価者盲検ランダム化介入並行群間比較試験

5.1.1 積極治療群：早期積極的抗炎症外用薬治療（プロアクティブ法）

Hanifinらが生後3か月以上で中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に実施したプロアクティブ療法の有効性を評価するランダム化比較試験における試験治療(20)を改編して、本研究の早期積極的抗炎症外用薬治療

(プロアクティブ法)を設定した。治療法の詳細は 5.6.1 に記す。

5.1.2 標準治療群：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 に基づく標準治療(1) (リアクティブ法)

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016(1)で推奨されている標準治療法に設定した。治療法の詳細は 5.6.1 に記す。

5.1.3 目標参加者数と試験実施期間

- (1) 全施設目標参加者数：650 名（積極治療群 325 名、標準治療群 325 名）
- (2) 登録予定期間：倫理審査委員会承認日から 2 年間
- (3) 実施予定期間：倫理審査委員会承認日から 3 年間

参加者の試験期間は、登録から試験治療完了（生後 28 週）または試験治療中止までとする。試験治療期間中は、試験治療中止基準を満たさない限り試験治療を継続する。研究実施期間内に目標症例数まで到達しなかった場合等の理由によって研究実施期間を延長する場合は、倫理審査委員会の許可を得た上で行うこととする。

【設定根拠】

Palmer らは、生後 4 か月から 8 か月までにアトピー性皮膚炎乳児に生卵 1/6 相当を連日摂取することで IgE 依存性鶏卵アレルギー発症を予防することが可能か否かを検証するランダム化比較試験を実施した。卵摂取群 (n=49) は殺菌生全卵パウダー（全卵生卵 1/6 相当）をティースプーン一杯連日摂取し、コントロール群 (n=37) は、米粉を連日摂取であった(67)。卵摂取群において、生後 4 ヶ月時の鶏卵初回摂取時に 31% (15/49) の乳児が IgE 依存性鶏卵アレルギーによる即時型反応を示し、その 20% (10/49) の乳児は生後 4 か月時の初回殺菌生全卵パウダー（全卵生卵 1/6 相当）に対して即時型反応を示した。一方、コントロール群では、生後 12 か月時の半分の生卵負荷試験を行ったところ、51% (18/35) の乳児が IgE 依存性鶏卵アレルギーと診断された。これらの報告より、乳児の食物アレルギーの有病率は、生鶏卵または加熱鶏卵を使用したのか、どのくらい負荷したのかなど負荷試験の方法や年齢や人種によって異なることが示唆された。以上を踏まえ、本研究の標準治療群における生後 28 週時の OFC による IgE 依存性鶏卵アレルギー有病率を 30%と見積もった。一方、積極治療によるアトピー性皮膚炎患者の IgE 依存性鶏卵アレルギーについて報告はない。日本では早期に卵等のアレルギーとして認識されている食品は乳児期早期に摂取しない習慣があるため、出生後 28 週時の IgE 依存性鶏卵アレルギーの有病率も不明である。そのため、積極治療介入によって生後 28 週時の IgE 依存性鶏卵アレルギー有病率が 20%になることが臨床的な治療効果があると考えた。以上から、本研究の必要症例数を両群で 614 名と計算し、参加者の脱落率が 5%であると考え、目標参加者数を 650 名に設定した。

【患者登録の見込み】

2015 年度に本研究の対象となり得る新生児は、成育医療研究センターが約 1500 例、慶応大学病院が約 500 例、浜松医科大学付属病院が約 500 例、合計 2500 例出生した。全国で行われた 21 世紀出生時縦断調査の結果では、アトピー性皮膚炎が疑われるエピソードや医師にアトピー性皮膚炎と診断された生後 6 か月乳児は約 25%であった(10)。これより、生後 6 か月までにアトピー性皮膚炎を発症する新生児は、研究参加施設内で年間約 625 例であると予想する。本研究では発症後早期の介入を行うため、対象患者の約半数（312 例）が各施設に来院すると予想した。2 年間で目標参加者数をリクルートする予定としたが、試験の実施可能性を高めるため、研究参加施設数を増やす予定である。

5.2 登録

本研究では、Electronic Data Capture system (EDC) として ファーマ・コンサルティング・グループ・ジ

ヤパン株式会社の Viedoc を使用し、参加者の登録とランダム割付を実施する。

登録手順

- (1) 本研究への登録に先立ち、候補者となる患者について患者リストアップ用紙(別紙 1)に記載する。候補者確認シート(別紙 2)を用いて適格基準を確認する。担当医は、適格性確認の結果に基づき、適格基準をすべて満たし、除外基準をすべてに抵触しない患者に対して、定められた書式を用いて代諾者(両親又は法的保護者)から研究参加同意取得を文書で取得する。患者が不適格と判定された場合は、患者リストアップ用紙(別紙 1)にその旨を記録する。
- (2) 担当医は、同意を得られた患者に対し、EDC に患者情報を入力する。EDC で直ちに患者情報がチェックされ、適格性を満たした場合は参加者識別番号が発番され、試験治療が割付られる。
- (3) 参加者識別番号及び割付群は、EDC 上で直ちに表示されるとともに、自動的に登録施設の研究責任医師、担当医、研究事務局、データセンターに E メールにて通知される。研究責任医師は割付情報を印刷し、症例ファイルに保管する。
- (4) 担当医は、割付結果を確認し、割付られた試験治療を行う。

【登録に際しての注意事項】

- (1) 不適格、及び登録前に同意撤回された参加者については、電子症例報告書(eCRF)への入力を行わない。
- (2) 患者情報の入力不完全なときは、すべての項目が入力されるまで登録は受け付けられない。
- (3) 登録画面上で適格性が確認され、参加者識別番号が発行されたことをもって登録完了とする。
- (4) 一度登録された参加者の登録取消しは行わない。
- (5) 誤登録・重複登録が判明した際は、速やかにデータセンターに電子メールを用いて連絡する。
- (6) 重複登録がなされた場合は、先の登録を優先する。

5.3 ランダム割付と割付調整因子

参加者は登録順に、生後週数(7-10 週、11-13 週)を因子とした層別ブロック割付を行い、積極治療群または標準治療群に 1:1 の比でランダム割付する。

【設定根拠】

アトピー性皮膚炎が早期に発症するほど、アトピー性皮膚炎が重症となる傾向にあるため、生後週数を割付調整因子とした。

5.4 盲検化

本研究における外用薬治療は、参加者、保護者、介入実施者に対して非盲検下で実施される。アウトカム評価のための EASI スコアと鶏卵を用いた食物経口負荷試験(OFC)は評価者盲検化で実施するために、以下の条件を満たした評価者を OFC 評価者とする。

- (1) PACI Study に参加した患者の担当医ではない
- (2) 試験治療法が記されている文書等を閲覧していない

5.5 患者背景調査と試験治療開始

担当医や研究関係者は、登録時に患者背景調査を行う。登録時に担当医は試験薬を処方し、参加者は試験治療を開始する。

5.6 試験治療

5.6.1 両群に共通した指導

担当医と研究関係者は試験登録日に代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族に対して、両群に共通したスキンケア指導、栄養指導を行う。

スキンケア指導

担当医は、代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族に対してアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 に基づきスキンケア指導を行う。実際の皮膚の洗浄方法については患者向けの説明動画や説明用紙で確認するよう指導する。

外用薬に関する指導

積極治療群と標準治療群とでは湿疹の有無、重症度、外用部位に応じて使用する外用薬と使用期間を下記（5.6.1、5.6.2）のように規定する。塗布量は、1FTUとする。担当医は、参加者が自宅で試験治療が実施できるように登録時に外用薬に関する説明書と皮疹の重症度に関する説明書を代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族に配布し説明する。担当医は使用する外用薬を処方し、代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族は処方された外用薬を用いて試験治療を行う。代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族は使用しなかった外用薬を破棄せず、すべての容器とすべての残外用薬を visit 時に持参する。担当医と研究関係者は外用薬の使用量を処方量と残外用薬の量から算出する。担当医や研究関係者は代諾者（両親又は法的保護者）またはその家族に外用薬塗布状況や皮疹の部位と重症度について治療日誌に記録するよう指導し、visit ごとに担当医や研究関係者が治療日誌の入力状況を確認する。

栄養指導

登録時に栄養に関する説明書を配布し説明する。生後 4~5 か月から離乳食をスタートすることを推奨し、少なくとも生後 6 か月までは母乳栄養を継続するよう指導する。授乳中の母の鶏卵や鶏卵を含有する加工品の摂取制限を行わない。参加者は生後 28 週時の OFC（鶏卵）以外で鶏卵を含有する離乳食は摂取しない。参加者の栄養摂取状況は visit 時に把握する。

5.6.2 本研究で使用する外用薬

外用薬治療として下記に示す 5 種類の外用薬を使用する。本研究では未承認の薬剤並びに医療機器は使用しない。

保湿剤：ヘパリン類似物質含有製剤：ヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%

ステロイド外用薬：アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏：アルメタ[®]軟膏

ベタメタゾン吉草酸エステル：リンデロン V[®]軟膏 0.12%

ベタメタゾン吉草酸エステルローション：リンデロン[®]-V ローション

モメタゾンフランカルボン酸エステル製剤：フルメタ[®]軟膏

各製剤「添付文書」を参照する。担当医は常に最新版の添付文書を入手して確認する。

5.6.3 積極治療群：早期積極的抗炎症外用薬治療（プロアクティブ法）

全身の基本治療

参加者は下記に従い頭皮以外の全身に基本治療を行う。

保湿剤

	頭皮以外の全身
--	---------

登録日 (Day 0) から生後 28 週まで	ヒルドイドソフト [®] 軟膏 0.3% 連日 (1 日 2 回)
-------------------------	---

ステロイド外用薬

	顔	頭皮と顔以外の体全体
登録日 (Day 0) から登録後 14 日目 (Day 14)	アルメタ [®] 軟膏 連日 (1 日 2 回)	リンデロン V [®] 軟膏 0.12% 連日 (1 日 2 回)
登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで 注 1	アルメタ [®] 軟膏 週に 2 日 (1 日 2 回)	リンデロン V [®] 軟膏 0.12% 週に 2 日 (1 日 2 回)

注 1: 参加者が登録後 14 日目 (visit 2) にアトピー性皮膚炎の寛解が得られない場合は、ステロイド外用薬を登録後 28 日目 (visit 3) まで連日投与を継続する。

アトピー性皮膚炎の皮疹に対する追加治療

参加者は下記に従い皮疹に対してステロイド外用薬塗布による追加治療を行う。

顔	頭皮と顔以外の体全体	頭皮
登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで	登録後 15 日目 (Day 15) から生後 28 週まで	登録日 (Day 0) から生後 28 週まで
アルメタ [®] 軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1 日 2 回)	リンデロン V [®] 軟膏 0.12% 皮疹が寛解するまで連日 (1 日 2 回)	リンデロン [®] -V ローション 皮疹が寛解するまで連日 (1 日 2 回)

皮疹が寛解したあと再度皮疹が出現し、ステロイド外用薬塗布の対象となる皮疹の場合は、皮疹部位にステロイド外用薬を寛解するまで連日塗布する。

リンデロン V[®]軟膏 0.12% を連日皮疹部位に 7 日間塗布しても寛解しない場合は、医師の判断でフルメタ[®]軟膏を塗布することが許容される。

物理的な拭き取りによって軟膏が除去されたと判断された場合は追加で外用薬の塗布を可とする。

口唇周囲に軟膏が常に塗布されている状態にするために口唇周囲には軟膏の頻回塗布をする。

5.6.4 標準治療群：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 に基づく標準治療 (1) (リアクティブ法)

全身の基本治療

参加者は下記に従い頭皮以外の全身に保湿剤塗布を行う。

	頭皮以外の全身
登録日 (Day 0) から生後 28 週まで	ヒルドイドソフト [®] 軟膏 0.3% 連日 (1 日 2 回)

アトピー性皮膚炎の皮疹に対する追加治療

参加者は下記に従い皮疹に対してステロイド外用薬塗布による追加治療を行う。

部位	顔	頭皮と顔以外の体全体	頭皮

皮疹の重症度	軽微	軽症～重症	軽微	軽症・中等症	重症	軽微～重症
登録日 (Day 0) から生後 28 週まで	追加治療なし	アルメタ®軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	追加治療なし	アルメタ®軟膏 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	リンデロンV®軟膏 0.12% 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)	リンデロン®-Vローション 皮疹が寛解するまで連日 (1日1回)

皮疹が寛解したあと再度皮疹が出現し、ステロイド外用薬塗布の対象となる皮疹の場合は、皮疹部位にステロイド外用薬を寛解するまで連日塗布する。

リンデロンV®軟膏 0.12% を連日皮疹部位に7日間塗布しても寛解しない場合は、医師の判断でフルメタ®軟膏を塗布することが許容される。

物理的な拭き取りによって軟膏が除去されたと判断された場合は追加で外用薬の塗布を可とする。

登録後8週以降に標準治療群でアトピー性皮膚炎の寛解維持ができないと担当医が判断した場合は、積極治療群と同じプロトコールで開始する事を可能とするが、逸脱と扱う。

5.7 試験期間中に許容される併用療法

試験期間中は、以下の規定に従って許容される併用療法を定める。ただし、試験期間中の併用療法の実施状況を調査する。

- (1) ステロイド吸入・点鼻・点眼・点耳薬による治療
- (2) 軟膏基剤（白色ワセリン：プロペト®）の塗布
- (3) アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患に対して以下の外用薬塗布を許容する。

亜鉛華軟膏、ジメチルイソプロピルアズレン軟膏（アズノール軟膏®0.033%など）、抗生物質を含有する外用薬（ナジフロキサシン軟膏：アクアチム軟膏®1% など）、抗ウィルス外用薬（アシクロビル軟膏：ゾビラックス®軟膏 5%など）、抗真菌外用薬（アリルアミン系抗真菌剤：ラミシールクリーム®1%など）、角化性・乾燥性皮膚疾患治療剤（尿素製剤：パスタロンソフト®軟膏 10%など）、ステロイドを含有する外用薬（混合死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン含有外用剤：エキザルベ®、クロラムフェニコール・フラジオマイシン硫酸塩軟膏：クロマイ®-P軟膏など）

- (4) 色素性母斑、血管腫等に対するレーザー治療

5.8 試験期間中に許容されない併用療法

有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は以下の併用療法については許容しない。

- (1) 試験で使用する以外のステロイド外用薬
- (2) 非ステロイド性抗炎症外用薬（イブプロフェンピコノール軟膏：スタデルム®軟膏 5%など）
- (3) ステロイド薬の全身投与（内服や静注）による治療
- (4) 外用・内服・静注の経路によるステロイド以外の免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス等）
- (5) ワクチンを除く生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ等）
- (6) 免疫グロブリン製剤

5.9 試験の完了、中止

5.9.1 試験の完了

担当医は治験治療を登録時から生後 28 週時に行う主要評価項目評価時まで実施する。主要評価項目評価が終了した時に参加者の試験治療を完了し、試験治療完了時の観察、検査、評価を行う。

5.9.2 試験治療中止基準

以下のいずれかの場合、試験治療を中止する。

試験治療開始後に担当医によりアトピー性皮膚炎の増悪によりプロトコール治療の継続ができないと判断した場合

有害事象により試験治療が継続できない場合

代諾者(両親又は法的保護者)が同意撤回の申し出をした場合

患者の転居・転院により来院できない場合

試験治療中に死亡した場合

試験全体を中止した場合

上記以外の理由により、担当医が該当患者の試験継続を困難と判断した場合

6 観察、検査、評価

6.1 観察、検査、評価のスケジュール

visit	試験治療開始	試験治療中			
	1	2	3	4	5
試験治療開始からの経過	登録時 (Day 0)	登録後 2W (Day 14)	登録後 4W (Day 28)	登録後 8W (Day 56)	生後 28 週時
許容範囲		±6 日	±7 日	±7 日	±14 日
同意取得	✓				
患者・家族の背景	✓				
生活環境	✓	✓	✓	✓	✓
栄養摂取状況	✓	✓	✓	✓	✓
身長	✓				✓
体重	✓	✓	✓	✓	✓
食物経口負荷試験（鶏卵）					✓
IgE 依存性食物アレルギー（病歴聴取）	✓	✓	✓	✓	✓
喘鳴（病歴聴取）	✓	✓	✓	✓	✓
総 IgE 抗体価・卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナッツ/Ara h2 特異的抗体価（IgE、IgG4）	✓				✓
EASI スコア	✓	✓	✓	✓	✓
POEM スコア	毎週	毎週	毎週	毎週	毎週
アトピー性皮膚炎の寛解日数の割合		✓	✓	✓	✓
レスキュー治療薬を含む試験外用薬使用量		✓	✓	✓	✓
レスキュー治療薬を含む試験外用薬使用日数	毎日	毎日	毎日	毎日	毎日
IDQoL と DFI の点数	✓				✓
唾液コルチゾール値		✓	✓	✓	✓
併用薬・併用療法	✓	✓	✓	✓	✓
有害事象		✓	✓	✓	✓

特異的 IgG4 抗体価の測定は徳島大学疾患酵素学研究センターで、唾液コルチゾール検査は国立環境研究所環境リスク・環境研究センターで測定する（別紙 12）。また総 IgE 抗体価、特異的 IgE 抗体価は、保険診療で行う ImmunoCAP 法で測定した抗体価とする。

6.2 調査項目の詳細

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：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、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

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）

登録時血液検査：総 IgE 抗体価、卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ/Ara h2 特異的 IgE 抗体価、卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ/Ara h2 特異的 IgG4 抗体価

アトピー性皮膚炎重症度：POEM スコア、EASI スコア（盲検化された担当医）

QoL 評価：IDQoL、DFI

併用薬・併用療法

(2) 登録後 2 週、4 週、8 週時

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）

アトピー性皮膚炎重症度：POEM スコア、EASI スコア（盲検化された担当医）

アトピー性皮膚炎寛解日数、レスキュー治療薬を含む試験外薬の処方量/残量/使用日数

唾液コルチゾール検査、併用薬・併用療法、有害事象

(3) 生後 28 週時

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 28 週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、乾燥生全卵粉末 2.6 g（全卵 10.4 g、蛋白量は 1.2 g 相当）を 40 分おきに 0.1-0.5-2g の 3 回に分割して摂取する。盲検化された OFC 担当医が OFC 結果を判定する。

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）

登録時血液検査：総 IgE 抗体価、卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ/Ara h2 特異的 IgE 抗体価、卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナツ/Ara h2 特異的 IgG4 抗体価

アトピー性皮膚炎重症度：POEM スコア、EASI スコア（盲検化された担当医）

アトピー性皮膚炎寛解日数、レスキュー治療薬を含む試験外薬の処方量/残量/使用日数

QoL 評価：IDQoL、DFI

唾液コルチゾール検査、併用薬・併用療法、有害事象

7 有害事象の評価と報告

有害事象とは、参加者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、介入治療との因果関係の有無を問わない。有害事象が発現した場合、担当医は速やかに必要な対応（検査、治療、試験治療中止など）を行い、参加者の安全の確保に努める。

担当医は試験薬（ヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%、アルメタ[®]軟膏、リンデロンV[®]軟膏 0.12%、リンデロン[®]-V ローション、フルメタ[®]軟膏）の最新添付文書を「医薬品医療機器情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」で確認する。評価の対象となる有害事象については診療録及び電子症例報告書（eCRF）に記録する。

7.1 有害事象の評価項目

本研究では、試験治療開始から試験治療完了または中止までに発現した以下の有害事象を評価対象とする。有害事象のうちヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%、アルメタ[®]軟膏、リンデロンV[®]軟膏 0.12%、リンデロン[®]-V ローション、フルメタ[®]軟膏との因果関係が否定できないものを外用薬の副作用とする。外用薬の副作用のうち、添付文書に副作用として記載されているものを既知、記載されていないものを未知の副作用とする。

- (1) 重篤な有害事象（試験治療との因果関係の有無は問わない）
- (2) 外用薬（ヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%、アルメタ[®]軟膏、リンデロンV[®]軟膏 0.12%、リンデロン[®]-V ローション、フルメタ[®]軟膏）の既知および未知の副作用

7.2 有害事象の評価

担当医は、研究開始後毎visit時に保護者による認識症状の聴取、日誌確認等により、有害事象の有無の確認を行う。また、担当医は研究開始後毎visit時に外用薬による有害事象の有無を観察する。

担当医は有害事象の発現を確認した場合、以下の項目を調査する。

事象名（原則として診断名）、発現日、重症度（軽度、中等度、重度）、重篤性（重篤、非重篤）、試験治療の措置（継続、塗布間隔延長、休薬、中止）、処置（なし、あり [ありの場合は内容]）、転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明 [未回復、不明のまま調査終了した場合は理由]）、転帰確認日、試験治療との因果関係（否定できる、否定できない [因果関係を否定する場合は判定根拠]）

7.2.1 重症度

重症度は、当該有害事象が認められた間の最も重い状態に対して、以下に従い3段階で判定する。

- (1) 軽度：徴候または症状が認められるが、日常的活動が妨げられず処置を要さないもの
- (2) 中等度：日常的活動が妨げられる、または臨床状態に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 重度：日常的活動が不能となる、または臨床上重大な影響が認められるもの

7.2.2 転帰

転帰は、「回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明」の6段階で判定する。

転帰確認日は、回復、軽快または死亡の場合は実際にその転帰が認められた日とする。転帰が未回復または不明で追跡を終了する場合は、担当医が最後に転帰を確認した日を転帰確認日とし、追跡を終了した理由または

不明の理由を診療録及び電子症例報告書（eCRF）に記録する。

7.2.3 重篤な有害事象

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのあるもの
- (4) 障害につながるおそれのあるもの
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- (6) (1)～(5)に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、(5)の「入院」には、試験薬投与開始前より予定していた療法または検査を試験治療中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まない。（ただし、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

7.2.4 試験治療との因果関係

重篤な有害事象については、試験治療との因果関係を以下に従い2段階で判定する。「因果関係が否定できる」と判定した場合は、その理由を診療録及び電子症例報告書（eCRF）に記録する。

- (1) 因果関係が否定できる：有害事象発現と試験治療の時間的関連に無理がある場合、あるいは事象発現の原因が試験治療以外に医学的な妥当性をもって説明できる場合
- (2) 因果関係が否定できない：上記に該当しない場合

7.3 有害事象の報告

試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた場合、担当医は医薬品・医療機器等安全性情報報告制度による報告（薬機法第68条の10第2項）を行う。研究責任者は、予測できない重篤な有害事象が発現し、当該研究と直接の因果関係が否定できない場合に厚生労働大臣に報告する。また、担当医は製造販売業者の自発報告（薬機法第68条の10第1項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡を、各研究実施施設の規定に沿って適切に行う。評価の対象となる有害事象については診療録及び電子症例報告書（eCRF）に記録する。

7.3.1 緊急報告

本研究では、重篤な有害事象（7.2.3）を緊急報告の対象とする。当該有害事象が観察された場合、担当医は直ちに当該施設の研究責任者に報告する。当該施設の研究責任者は当該有害事象発現を知ってから、直ちに「緊急有害事象連絡書（別紙3）」（院内書式にて作成も可）に所定事項を記入し当該施設の長に提出すると共に、研究事務局へ「緊急有害事象連絡書（別紙3）」を、電子メールを用いて72時間以内に報告する。研究事務局は、主任研究者およびデータセンターへ電子メールなどで緊急報告する。当該施設の担当医は当該有害事象に対し7日以内に「重篤な有害事象詳細報告書（別紙4）」を作成し、研究事務局へ電子メールを用いて報告する。研究事務局は、重篤な有害事象詳細報告書を主任研究者およびデータセンターへ報告する。

7.3.2 通常報告

担当医は通常報告の対象となる有害事象が発現した場合は、電子症例報告書（eCRF）に所定事項を入力する。また、研究実施期間中は当該有害事象の転帰について、できる限り追跡し電子症例報告書（eCRF）に入力する。

何らかの理由により有害事象の転帰を追跡できなかった場合、担当医はその理由を診療録及び電子症例報告書（eCRF）に記録する。

7.3.3 独立データモニタリング委員会への報告とその後の対応

研究事務局は、研究実施施設から緊急報告された重篤な有害事象について、有害事象の発現を知り得てから速やかに独立データモニタリング委員会に電子メールで報告し、同時に当該有害事象に対する主任研究者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

独立データモニタリング委員会は報告内容を審査し、症例の取り扱いや研究継続の可否を含む今後の対応について主任研究者に文書で勧告する。主任研究者は必要に応じて登録の一時停止（全研究実施施設へ連絡）や研究実施施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

8 評価項目

8.1 主要評価項目

- (1) 生後 28 週時点の OFC による IgE 依存性鶏卵アレルギーの有無

【設定根拠】

我が国において乳幼児期における IgE 依存性食物アレルギーの原因食物は鶏卵が最も頻度が多いため、IgE 依存性鶏卵アレルギーの有病率を主要評価項目とした。

Natsume ら (48) の先行研究結果を踏まえ、本研究の参加者には生後 6 か月からの鶏卵摂取を推奨することとしたため、OFC の実施時期を生後 28 週に設定した。

IgE 依存性食物アレルギーの診断をするための OFC は、患者の訴えや心因反応が評価に与える影響を最小限にするため、二重盲検プラセボ対照食物経口負荷試験（二重盲検法）が推奨されている。しかし、本研究の参加者は 1 歳未満の生後 28 週乳児であり、参加者である乳児からの主観的な訴えはなく、心因反応が関与する可能性はない。1 歳未満の乳児に対してはオープン法で食物経口負荷試験を行うことは一般的である。簡易に実施でき、参加者に負担が少ないオープン法で十分信頼性の高い評価ができると考えため、本研究では評価者盲検のオープン法による食物経口負荷試験を行うこととした。

8.2 副次評価項目

有効性評価項目

- (1) 生後 28 週時の鶏卵経口負荷試験症状スコア
- (2) 生後 28 週時の血清総 IgE 抗体価
- (3) 生後 28 週時の血清卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナッツ/Ara h2 特異的 IgE 抗体価
- (4) 生後 28 週時の血清卵白/オボムコイド/牛乳/小麦/大豆/ピーナッツ/Ara h2 特異的 IgG4 抗体価
- (5) 登録後 2 週・4 週・8 週・生後 28 週時 EASI 点数
- (6) 試験期間中における POEM 点数
- (7) 試験期間中におけるアトピー性皮膚炎の寛解日数の割合
- (8) 試験期間中におけるアトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療薬の使用量
- (9) 生後 28 週時 IDQoL 点数
- (10) 生後 28 週時 DFI 点数
- (11) 試験期間中における IgE 依存性食物アレルギー発症の有無
- (12) 試験期間中における喘鳴の有無

【設定根拠】

- (1) 食物経口負荷試験ガイドライン(65)で採用されているため
- (2) (3) 感作の指標となるため
- (4) 鶏卵に対する免疫寛容の指標となるため
- (5) (6) アトピー性皮膚炎の活動性・重症度の指標となるため
- (7) (8) アトピー性皮膚炎のコントロール指標となるため
- (9) (10) アトピー性皮膚炎の QoL 指標となるため
- (11) 鶏卵以外の食物抗原を含む IgE 依存性食物アレルギーの発症頻度を評価するため
- (12) 気管支喘息に関連する症状の発症頻度を評価するため

安全性評価項目

- (1) 重篤な有害事象の発現
- (2) 試験治療薬による薬物有害反応の発現
- (3) 登録後 2 週・4 週・8 週・生後 28 週時の唾液コルチゾール値
- (4) 生後 28 週時点の身長・体重

【設定根拠】

- (1) (2) 試験治療薬の安全性評価をするため
- (3) ステロイド外用薬の副作用として副腎機能への影響を評価するため
- (4) ステロイド外用薬の副作用として成長への影響を評価するため

アドヒアランス評価項目

- (1) ステロイド外用薬アドヒアランス指標
- (2) ステロイド外用薬使用量

【設定根拠】

- (1) (2) 外用薬使用日数や使用量はアドヒアランス指標になるため

9 統計学的事項

9.1 研究参加者数の見積り

先行研究の結果に基づき、生後 28 週時点の IgE 依存性鶏卵アレルギーの割合を、積極治療群と標準治療群でそれぞれ 20%、30%と見積もった。有意水準を 0.025 (片側) とした割合の差の検定で検出力 80%を達成するためには、581 名の参加者が必要である。本試験ではおよそ半分の参加者の IgE 依存性鶏卵アレルギー有無が判明した時点で中間解析を計画している。中間解析を考慮すると、614 名の研究参加者が必要となる。5%程度の脱落を見込み、目標とする研究参加者数を 650 名とする。

9.2 解析対象集団

解析には以下のデータセットを用いる。有効性の主要評価項目の解析対象は Full Analysis Set (FAS) と定義する。

- (1) Full Analysis Set (FAS)

無作為化が行われたすべての参加者から、以下に該当する参加者を除いた集団

- ・ 試験治療が一度も行われていない参加者

- ・ 試験治療開始後のデータが得られていない参加者
- ・ 適格性の基準に違反することが事後に判明した参加者

(2) Per Protocol Set (PPS)

FASのうち、実施計画書からの重要な逸脱がない参加者からなる集団

(3) 安全性の解析対象集団

試験治療が一度でも行われたすべての参加者からなる集団

9.3 解析方法

9.3.1 背景情報の要約

研究参加者の背景情報について、離散型データ（性別、病歴、既往歴等）に関しては群別に各カテゴリーの頻度及び割合を、連続型データ（年齢、身長、体重等）に関しては群別に記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、4分位範囲、最小値、最大値）をそれぞれ算出する。

9.3.2 主要評価項目の解析方法

解析は Intention-to-Treat の原理に従い、実際に行われた治療ではなく、割り付けられた治療に基づいて解析を行う。主として FAS で解析を行い、副次的に PPS でも解析を行う。FAS を用いた解析において、IgE 依存性鶏卵アレルギーの有無が欠測している参加者は、理由を問わずすべて「IgE 依存性鶏卵アレルギーあり」として扱う。PPS を用いた解析で IgE 依存性鶏卵アレルギーの有無が欠測している参加者は、解析から除外する。研究仮説「IgE 依存性鶏卵アレルギー割合が標準治療群に対して積極治療群で低いこと」を検証するために、主たる比較は、「IgE 依存性鶏卵アレルギー割合が標準治療群に対して積極治療群で高い」ことを帰無仮説、「IgE 依存性鶏卵アレルギー割合が標準治療群に対して積極治療群で低い」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。積極治療群と標準治療群のそれぞれで 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。

9.3.3 副次評価項目の解析方法

主として FAS で解析を行い、副次的に PPS でも解析を行う。解析方法の詳細は統計解析計画書に記載する。

9.3.4 中間解析

試験治療の意図しない過度な有効性・安全性による研究参加者の不利益を防ぐことを目的として、中間解析を行う。目標参加者数のおよそ半数で主要評価項目が測定されたときに行う。中間解析中に研究参加者の登録は中止しない。解析は主要評価項目と安全性評価項目に対して行う。主要評価項目の解析は「9.3.2 主要評価項目の解析方法」に沿って行う。比較に用いる棄却限界は 0' Brien-Fleming 型 Lan-DeMets の α 消費関数および β 消費関数をもとに算出する。参考までに、計画した研究参加者の半数である 307 例の中間解析時に用いる有効中止と無効中止の有意水準はそれぞれ 0.0015、0.2883 である。中間解析は中間解析の統計家が非公開下で実施の上、中間解析結果報告書を作成して独立データモニタリング委員会に提出する。独立データモニタリング委員会は試験継続の可否等を審査し、研究代表者に審査結果を報告する。

10 データマネジメント

データマネジメントは、別途定めるデータマネジメント計画書に従って実施する。

11 倫理

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則 及び人を対象とする医学系研究の倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日、文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に従う。

11.1 倫理審査

本研究は、各機関の倫理審査委員会（施設 IRB）で審査・承認された後に各機関の長の許可を得て実施する。

11.2 説明と同意

研究の開始に先立ち、担当医は研究参加者の代諾者（両親又は法的保護者）に対して下記事項をすべて含む説明文書（別紙 5）に基づき説明し、十分な理解を得た上で、研究への参加について参加者の代諾者（両親又は法的保護者）の自由意思により文書（別紙 5）で同意を得る。同時に研究参加は代諾者（両親又は法的保護者）の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないことも併せて説明する。同意を得た場合は、参加者の代諾者（両親又は法的保護者）と担当医は、「同意書」に、署名および日付を記録する。一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができる。同意を撤回した場合も不利益を受けることはない。

【説明事項】

- 研究の名称
- 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- 研究の目的及び意義
- 研究の方法
- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 同意の撤回権
- 不同意又は同意撤回の取扱い
- 研究に関する情報の方法
- 研究計画書等の入手・閲覧の方法
- 個人情報の取扱い
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 研究資金源、利益相反に関する状況
- 研究対象者等からの相談への対応
- 研究対象者への経済的負担または謝礼について
- 未承認(医薬・機器)の研究の場合に関する事項
- 未承認(医薬・機器)の研究実施後における医療の提供について
- 遺伝的特徴等に関する取扱い
- 健康被害に対する補償の有無等
- 将来研究に用いられる試料・情報について
- モニタリング及び監査

11.3 同意撤回時の対応

患者の代諾者（両親又は法的保護者）より研究への協力に対する同意の撤回の申し出があった場合には、以下に従って対応する（別紙 6）。

- (1) 担当医は、別紙 6 を用いて患者の代諾者（両親又は法的保護者）の研究参加への同意撤回を文書で確認する。
- (2) 研究実施機関の研究責任者もしくは担当医は、研究事務局に研究参加への同意撤回ならびに該当する試料の破棄を依頼する。
- (3) 研究事務局は該当する患者の試料の破棄を試料保存センターに依頼し、試料保存センターは試料（血清）を破棄する。
- (4) 試料保存センターは試料の破棄を研究事務局に別紙 7 を用いて連絡する。
- (5) 研究事務局は同意撤回の申し出があった研究実施機関の研究責任者に資料の破棄を電話もしくは電子メールにより通知する。

11.4 研究対象者のプライバシーの秘密保持

本研究実施に関わる者は、参加者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究実施施設の長は研究の実施にあたり、個人情報保護に必要な安全管理措置・体制を整備する。

研究の結果を公表する際も参加者を特定できる情報は使用しない。研究で得られた参加者のデータは本研究の目的以外には使用しない。研究で得られた参加者のデータを本研究の目的以外で使用する場合は、必要に応じ別途参加者の代諾者（両親又は法的保護者）から同意を取得する。

参加者の個人情報は匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるかただ時に判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）とする。個人情報は参加者識別番号と施設固有の ID は個人情報対応表を用いて各研究実施期間の個人情報管理者により適切に管理され、研究事務局・データセンター・試料保存センター・検査センター・試験統計家には伝達しない。担当医は本研究独自の匿名化番号を患者に付与し、氏名、住所、電話番号など個人が特定可能な情報が存在しない匿名化番号で試料検体を管理する。研究事務局、試料保存センター、検査センター間における個人の識別は匿名化番号を用いる。試料保存センター、検査センターは受け取った検体を厳重に保管・管理を行う。

電子症例報告書（eCRF）内には患者を特定することが可能な個人情報を入力しない。参加各施設、研究事務局、データセンター間における個人の識別は参加者識別番号を用いる。参加者識別番号の照合のため、担当医は参加者識別番号照合用紙（別紙 8）に患者 ID、参加者識別番号、匿名化番号、性別、研究登録日を記載する。参加者識別番号照合用紙は筆記による原簿とし、キャビネットに鍵をかけて厳重に保管する。電子症例報告書（eCRF）の作成、取扱いにおいてはプライバシーの秘密保持に配慮する。

11.5 研究参加者の利益および不利益

本研究は乳児期早期アトピー性皮膚炎に対する積極治療：早期積極的抗炎症外用薬治療（プロアクティブ法）、標準治療：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 に基づく標準治療（リアクティブ法）の効果を比較するランダム化比較試験である。いずれかが優れることを示すエビデンスは十分に存在せず、両群の有効性および安全性の均衡（equipoise）が成り立つことをランダム化実施の前提としている。いずれも通常診療で実施されている治療法であり、治療に関して本研究の参加者に特段の利益または不利益はない。試験期間中は試験治療以外のステロイド外用薬は併用禁止治療であるため使用できない。しかし、試験薬として用いるステロイド外用薬は乳児のアトピー性皮膚炎治療として用いられるミディウム、ストロング、ベリーストロングの 3 ランクを網羅しているため、本研究の参加者の不利益とはならない。研究参加者や代諾者（両親又は法的保護者）の負担として、侵襲性のない唾液採取がある。血液検査の実施頻度は通常診療範囲内であ

るが、研究用の検査と血清保存するために余分に 2.5ml 採取する。また、研究参加者の代諾者（両親又は法的保護者）は日誌やアンケートの記載、外用薬の残りを持参することが負担となる。本研究参加中の参加者に試験薬が原因と考えられる有害事象が発現した場合や、効果不十分等による治療変更の必要性があると担当医が判断した場合は、担当医は速やかに試験を中止し外用薬の変更、検査、処置等の必要な対応を行い、参加者の安全確保と最適な治療の実施に努める。

12 プロトコールの逸脱・違反

試験治療、臨床検査の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

データセンターは事前に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱を、「逸脱の可能性」として研究事務局に報告する。研究事務局は運営委員会を経て以下のいずれかに分類する。

12.1 違反

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- (1) 試験の主要評価項目の評価に実質的な影響を及ぼす
- (2) 故意または系統的
- (3) 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

12.2 逸脱

12.2.1 予期しない逸脱

12.1 の違反にも、12.2.2 の許容範囲にも該当しない逸脱。標準治療群でアトピー性皮膚炎の寛解維持ができないと担当医が判断した場合は、登録後 8 週以降に積極治療群と同じプロトコールを追加で開始する事を可能とし、このような症例は逸脱と判定する。

逸脱は中央モニタリングレポートに掲載し、特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

12.2.2 許容範囲の逸脱

運営委員会または主任研究者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱とする。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

13 品質管理、品質保証

13.1 モニタリング

本研究においては、別途定める標準業務手順書に従い、モニタリングを実施する。モニタリングは研究が安全に、かつ試験計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することを目的とする。電子症例報告書（eCRF）に入力されたデータを対象とし、データセンターが中央モニタリングを行う。データセンターは、中央モニタリングの結果に基づきモニタリング報告書を定期的に作成し、主任研究者に提出する。主任研究者は、当該報告書を運営委員会および独立データモニタリング委員会および各施設の研究責任者に提出する。なお、中央モニタリングの結果、主任研究者が必要と認めた場合には、On-site モニタリングを実施する。モニタリングの実施体制及び実施計画については、別紙 9 及び別紙 10 に記載する。

13.2 監査

本研究において、監査は実施しない。

13.3 記録・試料の保存と破棄

参加者の同意に関する記録、参加者識別番号照合用紙、電子症例報告書（eCRF）に入力するためのデータ（検査データ・治療日誌等）、倫理審査委員会の承認書、研究実施施設で作成された記録文書については、各施設の研究責任者が保管する。成育医療研究センターでの管理については、アレルギー科（研究棟4階成育コホート室）の鍵のかかるキャビネットに保管する。保管期間は、研究全体の中止または終了後5年を経過した日までとする。検査センターにて検査された試料の残はすべて適切な手段で破棄する。血清は成育医療研究センターアレルギー科・試料保存センターで保存する。試料保存センターで保存する血清は別途定める研究計画に則って使用され、参加者識別番号照合用紙の保存期間終了までまたは試料を使い切るまでのいずれか早い時期まで保存する。

13.4 試料・情報が将来の医療行為のために用いられる可能性等がある場合の取り扱い

将来の追跡調査や他の研究への使用など、現時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性がある。その際には改めて研究計画を作成し倫理審査委員会承認の上、これを利用する。

13.5 原資料等の直接閲覧

担当医および研究実施施設は、モニタリングや倫理審査委員会による調査時には、求めに応じて本研究に関する記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

14 利益相反と研究資金源

14.1 利益相反

本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は主任研究者および運営委員会が行う。各研究者は、各所属施設の利益相反自己申告書を申告し承認を得ている。

14.2 研究資金源と資金提供者の役割

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）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）研究開発費の研究助成を資金源として実施する。研究資金提供者は本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与しない。

15 研究参加者の費用と健康被害の対応

15.1 研究参加者の費用

本研究で実施する通常診療範囲内の検査や外用薬の処方は全て保険診療範囲内で行い、参加者が加入する健康保険および自己負担により支払われる。通常診療範囲外である唾液コルチゾール検査とDCP法による抗原特異的IgG4抗体検査に関連する検査費用、検体輸送費用は研究資金源から拠出する。そのため本研究の参加者やその保護者に追加の費用負担は発生しない。

本研究は参加者およびその保護者の本研究への協力に対して参加協力費として、登録後2週・4週・8週時にQuoカード1000円分、生後28週時のvisit時にQUOカード2000円分を保護者に提供する。

15.2 健康被害の対応

本研究に起因して健康被害が生じた場合の治療は、通常の診療と同様に参加者の健康保険を用いて最善を尽く

して行う。本研究については、参加者に生じた健康被害の補償に備えて、担当医等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して参加者に健康被害（身体障害）が生じた場合に、被保険者が補償責任または法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。

16 研究成果の発表、権利の帰属

16.1 臨床試験登録

本研究はUMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録し、情報公開する。臨床試験登録は最初の参加者がリクルートされるまでに行うこととし、登録作業は研究事務局が行う。

16.2 研究成果の発表、成果の帰属

研究結果の学会・論文発表に際しては、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。研究計画書で規定された最終解析以外は、主任研究者ならびに運営委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし主任研究者または研究事務局は、研究の最終解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は主任研究者の了承を経ることができる。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局代表者とし、以下主任研究者、統計担当者1名、データセンター担当者1名、運営委員会のメンバーとする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、50人以上参加者を登録した施設の責任者を共著者とし、登録対象患者数の多い順に施設の責任者を共著者とする。その他の共著者は、International Committee of Medical Journal Editorsの著者要件に従い、主任研究者が適切に決定する。多施設共同試験のため、投稿規定で決められた共著者数を超える場合は、PACI Groupメンバーに帰属し、共著者の資格を得ることとする。主任研究者が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。内容に関して議論しても合意が得られない場合、主任研究者は運営委員会の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。著者の資格基準を満たさない試験貢献者は、すべて謝辞の項に列挙する。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、主任研究者、登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うことを可能とする。発表者は主任研究者が運営委員会委員長の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が主任研究者の了承なく、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。

本研究の実施によって新たに発生した知的財産の権利は研究班が有する。詳細については研究運営委員会での議論を踏まえ、別途定めるものとする。

16.3 収集されたデータへのアクセス権

本試験により収集されたデータは主任研究者に帰属する。本研究を行う目的で、主任研究者、研究事務局、運営委員会、データセンター、試験統計家は収集されたデータにアクセスすることができる。投稿先のジャーナルから試験データの提出を要求された場合は、その指示に従う。

17 試験計画の遵守、変更

本研究を実施する担当医および関係者は、参加者の安全と人権を損なわない限り試験計画書を遵守する。

試験計画書や説明文書・同意文書の変更（改訂）を行う場合は、予め参加各機関の倫理審査委員会の承認を必

須とする。各機関に固有な試験計画書の変更が必要な場合は、試験実施施設の責任者は主任研究者との合意の上、当該機関での試験計画書を変更することができる。

17.1 試験の終了

各試験実施施設での研究の終了時には、試験実施施設の責任者は速やかに試験終了報告書を成し、試験実施施設の長、当該施設の倫理審査委員会、ならびに主任研究者に提出する。

17.2 試験の中止、中断

- (1) 独立データモニタリング委員会は、必要に応じ研究継続の妥当性を検討する。同委員会は、研究の継続が適切でないと判断した場合には、主任研究者に研究の中止あるいは中断を勧告する。主任研究者が勧告に従い研究の中止を決定した場合には、可及的速やかに中止とその理由、参加者に対する対応方法を試験実施施設の責任者に伝達する。各試験実施施設の責任者は経緯を試験実施施設の長に文書で報告すると同時に、当該施設の倫理審査委員会に報告し、主任研究者と当該施設の倫理審査委員会の指示に従い、参加者に対して適切な対応をとる。
- (2) 試験実施施設の倫理審査委員会から試験実施施設の責任者に対して研究中止の勧告または指示があった場合、担当医は速やかに主任研究者に報告する。報告を受けた主任研究者は運営委員会に報告し、研究継続の妥当性を検討する。担当医は、当該施設の倫理審査委員会からの勧告または指示に基づき研究の中止または中断を決定した時は速やかに試験実施施設の長にその理由とともに文書で報告する。
- (3) 主任研究者は、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 試験で使用する薬剤の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
 - ② 参加者のリクルートが困難で目標対象者数の登録達成が困難であると判断したとき
 - ③ 予定する参加者数または研究実施期間に達する前に研究の目的が達成されたとき
 - ④ 独立データモニタリング委員会または当該施設の倫理審査委員会により試験計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断したとき

17.3 試験計画書からの逸脱

担当医は、緊急回避等のやむを得ない理由があると判断した場合は、主任研究者との事前の合意および当該施設の倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験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、担当医は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、主任研究者および当該施設の倫理審査委員会に提出し、主任研究者、当該施設の倫理審査委員会および研究実施施設の長の承認を得る。担当医は、試験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すべて記録する。

17.4 試験計画書の変更

17.4.1 試験計画書の変更区分

試験計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。定義と取扱いは以下の通り。

- (1) 改正 (Amendment) : 研究の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは研究の主要評価項目に関連する試験計画書の部分的変更とする。運営委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。カバーページに運営委員会の承認日を記載する。
- (2) 改訂 (Revision) : 試験参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない試験計画書の変更とする。運営委員会の審査は不要だが、主任研究者の承認と運営委員会への報告を要する。

試験実施施設の倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに主任研究者の所属施設における承認日を記載する。

17.4.2 試験計画書の改正／訂時設倫理審査委員会承認

試験中に運営委員会の承認を得て試験計画書もしくは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された試験計画書および説明文書が研究実施施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、研究実施施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する研究実施施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の担当医の代表者は研究実施施設の倫理審査委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。研究実施施設の倫理審査委員会の承認文書原本は担当医が保管し、コピーは研究事務局が保管する。

18 研究組織

研究実施組織は別紙 11 に定める。

19 参考文献

1. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *The Journal of dermatology*. 2016;n/a-n/a.
2. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1315-27.
3. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.
4. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(1):150-5.
5. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):824-30 e6.
6. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):818-23.
7. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937-46.
8. Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):856-64.
9. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990-2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *PLoS one*. 2012;7(7):e39803.
10. Ito J, Fujiwara T. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis up to the age 42 months: a

- birth cohort study in Japan. *Ann Epidemiol.* 2014;24(4):267-72.
11. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet.* 1998;351(9117):1715-21.
 12. Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren CF. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2003;33(9):1226-31.
 13. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2015;2.
 14. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, 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.
 15. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, et al. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics.* 2015;136(3):554-65.
 16. Potency of Topical Corticosteroids (UK Classification). 2015.
 17. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *The British journal of dermatology.* 1998;138(2):293-6.
 18. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):253-60.
 19. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-37.
 20. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *The British journal of dermatology.* 2002;147(3):528-37.
 21. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *The Journal of dermatology.* 2016.
 22. Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, et al. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *The British journal of dermatology.* 2010;163(5):1127-9.
 23. 山崎 晃, 竹村 豊, 長井 恵, 井上 徳, 竹村 司. 〈原著〉食物アレルギー発症予防を目的とした乳児期早期の湿疹に対するプロアクティブ療法の効果:後方視的ケースコントロールスタディ. *近畿大学医学雑誌 = Medical Journal of Kindai University.* 2016;41(1):9-16.
 24. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology.* 2007;156(2):203-21.
 25. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014;71(1):116-32.
 26. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2000;105(4 Pt 1):794-9.

27. 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.
28. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. *Current allergy and asthma reports*. 2016;16(5):38.
29. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatric allergy and immunology*. 2011;22(2):155-60.
30. Ebisawa M, Nishima S, Ohnishi H, Kondo N. Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(7):704-14.
31. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
32. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS, Brown J, Thiele L, Allen KJ, et al. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(4):359-63.
33. Hon KL, Leung TF, Ching G, Chow CM, Luk V, Ko WS, et al. Patterns of food and aeroallergen sensitization in childhood eczema. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2008;97(12):1734-7.
34. Soderstrom L, Lilja G, Borres MP, Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. *Allergy*. 2011;66(8):1058-64.
35. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):668-76 e1-2.
36. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2012;22(2):116-25.
37. Moghtaderi M, Farjadian S, Kashef S, Alyasin S, Afrasiabi M, Orooj M. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2012;9(1):32-8.
38. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(1):255-64.
39. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):977-85.
40. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2433.
41. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed

infants. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(2):345–50.

42. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1530–8.

43. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(5):984–91.

44. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(9):803–13.

45. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *The New England journal of medicine*. 2016;374(18):1733–43.

46. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksunger O, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016.

47. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016.

48. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*.

49. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(6):1331–6.

50. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2014;63(3):399–419.

51. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):973–82.

52. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(4):532–9.

53. Baba M, Yamaguchi K. The allergy march” : Can it be prevented. *Allergy Clin Immunol News*. 1989;1:71–3.

54. 文部科学省. 「学校生活における健康管理に関する調査」中間報告 平成 25 年 12 月 16 日.

55. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1994;131(3):383–96.

56. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria

- for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1994;131(3):397-405.
57. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *The British journal of dermatology*. 1994;131(3):406-16.
58. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *The British journal of dermatology*. 2001;144(1):104-10.
59. Basra MK, Gada V, Ungaro S, Finlay AY, Salek SM. Infants' Dermatitis Quality of Life Index: a decade of experience of validation and clinical application. *The British journal of dermatology*. 2013;169(4):760-8.
60. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *The British journal of dermatology*. 1998;138(1):107-13.
61. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*. 2001;10(1):11-8.
62. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):800-7.
63. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: Development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513-9.
64. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *The British journal of dermatology*. 2016.
65. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(6):1260-74.
66. Simpson EL, Keck LE, Chalmers JR, Williams HC. How should an incident case of atopic dermatitis be defined? A systematic review of primary prevention studies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(1):137-44.
67. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(2):387-92 e1.

21 別紙

別紙1 患者リストアップ用紙

別紙 2 候補者確認シート

別紙 3 緊急有害事象連絡書（72 時間以内）

別紙 4 緊急有害事象詳細連絡書（7 日以内）

別紙 5 研究説明書・研究参加同意文書

別紙 6 同意撤回文書

別紙 7 検体使用・保存中止の実施連絡文書

別紙 8 参加者識別番号照合用紙

別紙 9 モニター指名書

別紙 10 モニタリング計画書

別紙 11 研究実施機関、施設研究責任者、および個人情報管理者リスト

別紙 12 資料・試料及び個人情報の流れ

資料 1 添付文書_ヘパリン類似物質含有製剤：ヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%

資料 2 添付文書_アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏：アルメタ[®]軟膏

資料 3 添付文書_ベタメタゾン吉草酸エステル：リンデロン V[®]軟膏 0.12%

資料 4 添付文書_ベタメタゾン吉草酸エステルローション：リンデロン[®]-V ローション

資料 5 添付文書_モメタゾンフランカルボン酸エステル製剤：フルメタ[®]軟膏