

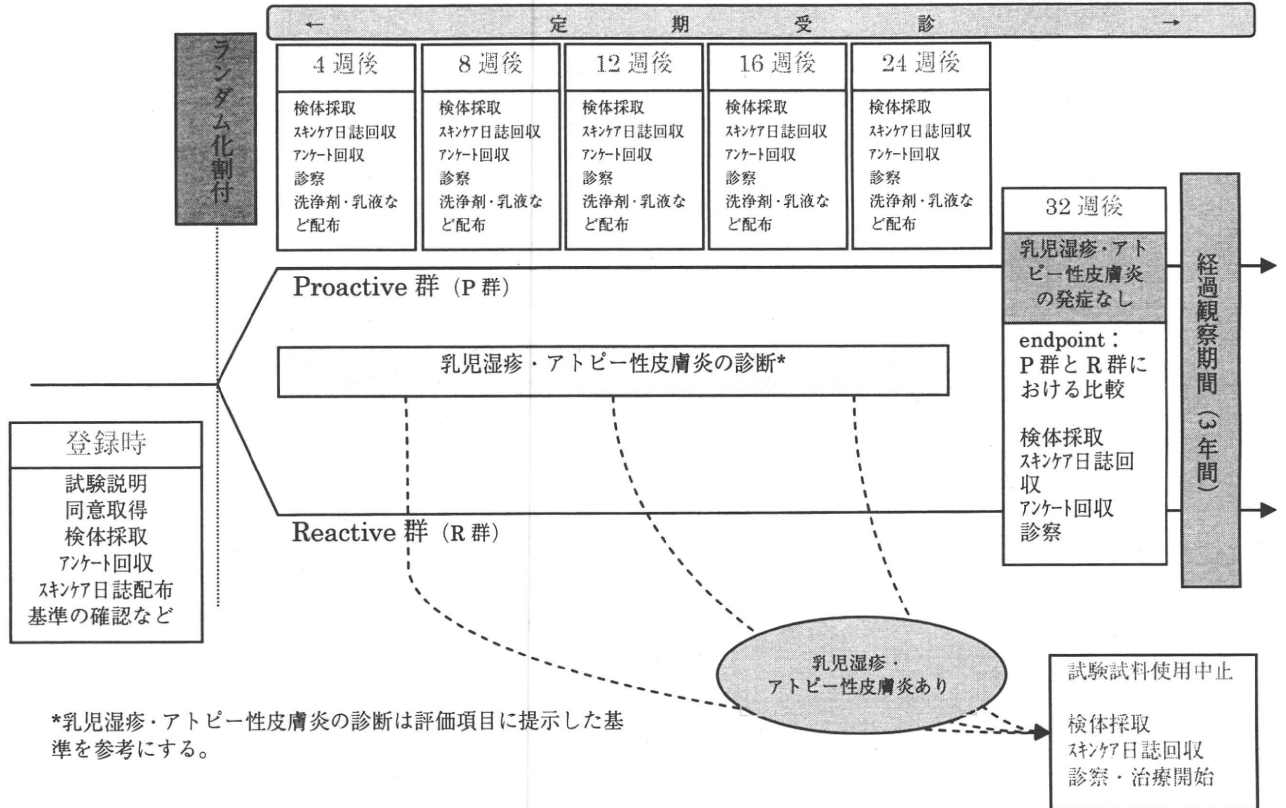
スキンケアによる
乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究
実施計画書

2010年8月22日

【概要】

スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究

図 試験の枠組み



スケジュール

実施項目\実施時期	開始日	4週後	8週後	12週後	16週後	24週後	32週後	2歳時
受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5	受診6	(受診7)	(受診8)
同意取得	○							
被験者背景	○							
皮膚所見 保護者による認識症状	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚測定	○	○	○	○	○	○	○	○
採血	○			○			○	○
試験試料の使用	開始	→				終了	-	-
アンケート	○	○	○	○	○	○	○	○
試験試料の使用状況の確認		○	○	○	○	○	-	-
有害事象の確認	開始	→				終了	-	-

* 被験者の来院のスケジュール等にあわせて、4週、8週、12週、16週は前後1週間、24週、32週は、前後2週間のずれを許容する。

** 2歳時の受診は前後4週間のずれを許容する。

試験名	スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究
試験目的	乳児湿疹・アトピー性皮膚炎を発症していない生後1週未満の新生児を対象として、予防的(proactive)なスキンケア(皮膚洗浄後に皮膚バリア機能補助作用のある外用剤を塗布すること)が乳児湿疹・アトピー性皮膚炎・アレルギー感作の予防方法として有効かどうか検討する。
デザイン	無作為化オープン並行群間試験 【スキンケアを予防的(proactive)に実施する群(P群)と必要時(reactive)に実施する群(R群)との比較試験】
対象	家族の病歴よりアトピー性皮膚炎発症の可能性が高いと考えられる新生児
選択基準	下記の全ての基準を満たす患者を対象とする。 ① 生後7日までの健康な新生児。 ② 対象児の病歴からアトピー性皮膚炎発症に対して、ハイリスクと考えられる者。 具体的には 両親のうちどちらかもしくは両方、または児の同胞にアトピー性皮膚炎があるものとする。 ③ 症例選択時、ステロイド外用剤もしくはそれに準ずる軟膏を使用していない者(下記除外基準に従う)。 ④ 保護者から試験参加の同意が得られている者。
除外基準	① ステロイド外用剤もしくはそれに準ずる軟膏を外用(陰部・肛門付近への外用は除く)している者。 ② 明らかな角化異常、水疱症など、皮膚科専門医が乳児湿疹・アトピー性皮膚以外に明らかな皮膚病変を発症していると判断した者。 ③ 在胎週数37週未満で出生した者。 ④ 肝疾患・精神疾患・痙攣発作・発作性疾患・心疾患・血友病・糖尿病・自己免疫疾患を有する者。 ⑤ その他、重篤な疾患の合併等、試験責任医師・分担医師が不相当と判断した者。
試験試料	洗浄料；2e(ドゥーエ) [®] フェース&ボディーソープ 乳液；2e(ドゥーエ) [®] 乳液 保湿剤；プロベト [®]
使用部位	洗浄料；全身 乳液・プロベト [®] ；全身
測定部位/試料	皮膚(前額部、頬部・下腿部)、血液(踵部・手背・上腕屈側など)、唾液
使用方法	【proactive群(P群)】 試験試料の洗浄料；全身に、1日に1回以上使用する。 試験試料の乳液・プロベト [®] ；全身に、1日に1回以上使用する。洗顔や入浴の後は使用を推奨する。 【reactive群(R群)】 試験試料の洗浄料；必要時に、適宜使用する。 試験試料の乳液・プロベト [®] ；必要時に、適宜使用する。
使用期間	24週間(32週までアトピー性皮膚炎の発症の有無を経過観察する)
観察日	開始日、4週後、8週後、12週後、16週後、24週後、32週後 (被験者の来院のスケジュール等にあわせて、4週、8週、12週、16週は前後1週間、24週、32週は、前後2週間のずれを許容する。)
評価項目	【主要評価項目】 ・各観察日における乳児湿疹A、乳児湿疹B、アトピー性皮膚炎の累積罹患率。 ・各観察日における乳児湿疹A、アトピー性皮膚炎の累積罹患率。 ・各観察日におけるアトピー性皮膚炎の累積罹患率。 【本研究で使用する診断基準】*診断は以下の診断基準による。

乳児湿疹 A	① 掻破行動があること（アンケート、皮ふ日誌より判断する）。 ② 径 2cm 以上の皮膚炎で前頸部・肘窩・膝窩・足首前面・前額部・頬部・前腕・下腿の皮膚炎であり、医療者がステロイド薬や保湿剤といった加療を必要と判断したもの。
乳児湿疹 B	① 掻破行動の有無は問わない（電子カルテに記載する） ② 乳児湿疹 A 以外の皮膚炎で皮膚科専門医が乳児湿疹と判断したもの。
アトピー性皮膚炎	【必須】過去 4 週間に、1 週間あたり 2 日以上掻破行動があること（アンケート、皮ふ日誌より判断する） さらに、以下の条件のうち、3 つ以上を満たすもの。 ①皮膚の屈曲部（肘窩、膝窩、足関節の前部、頸部周囲）、前腕、下腿の湿疹の病歴。症状軽減のために局所抗炎症治療が必要とされない限り、湿疹の徴候・症状は持続的に、または断続的に少なくとも 1 カ月間存在すること。ただし、症状を加療する場合は、症状はより短期間の場合を許容する。 ②患児の喘息または花粉症の病歴、または、一親等血縁者におけるアトピー性疾患の病歴があること。 ③出生後からドライスキンの病歴があること。 ④腋窩の湿疹がなく、前腕または下腿の屈曲部の皮膚炎があること。 湿疹の症状を認める際には、十分に訓練された臨床医、皮膚科看護師またはリサーチ看護師による湿疹診断の確認を優先する。 十分に訓練された専門医による検査で、アトピー性皮膚炎と異なる皮膚疾患を有すると考えられる場合は、これらの基準を満たしている乳児も湿疹がないと分類する（詳細を電子カルテに記載する）。
除外診断	明らかな角化異常、水疱症など、皮膚科専門医が皮膚科専門医がアトピー性皮膚以外の明らかな皮膚病変を発症していると判断した者（詳細を電子カルテに記載する）。

【副次評価項目】

- (1) 皮膚所見・保護者による認識症状の推移
- (2) 各測定値
 - ①タンパクチップによる特異的IgE、IgG1、IgG4、IgA
 - ②唾液IgA
 - ③TEWL（Vapo Meter[®] SW-4002, キーストンサイエンティフィック社製）
 - ④角質水分量（Moisture Meter SC-5[®], キーストンサイエンティフィック社製）
 - ⑤皮膚表層pH(Skin-pH-Meter[®] PH905 (CK Courage+ Khazaka エレクトリック社製)
 - ⑥皮膚黄色ブドウ球菌（有無/DNA解析）
 - ⑦皮膚バリア機能遺伝子（フィラグリン関連遺伝子を含む）
 - ⑧血清TARC（thymus and activation-regulated chemokine）

観察項目

- 下記の項目について被験者の背景調査を行い、記録する。
- ①被験者背景
 - a) 生年月日
 - b) 性別
 - c) 体重
 - d) 身長
 - e) 両親・同胞のアトピー性皮膚炎やその他アレルギー疾患の現症の有無と既往歴
 - f) 環境状況
 - g) 在胎週数
 - h) 光線療法の有無
 - i) 既往歴・合併症
 - j) 栄養（人工栄養・母乳栄養）
 - ②皮膚所見・保護者による認識症状（SCORAD（別紙参照）に従う）
 - ③乳児湿疹・アトピー性皮膚炎発症の有無
 - ④有害事象

測定項目	測定部位		測定指標	測定日																																																																																																									
				開始	中間	終了・中止																																																																																																							
血液	踵部/手背/上腕屈側など		生化学	特異的IgE,IgG1,IgA,TARC			○	(○)	○																																																																																																				
皮膚	前額部/頬部/下腿外側		機器	経皮水分喪失量 (TEWL)			○	○	○																																																																																																				
			機器	角層水分量			○	○	○																																																																																																				
			機器	皮膚pH			○	○	○																																																																																																				
			細菌	皮膚黄色ブドウ球菌			○	○	○																																																																																																				
			写真	皮膚状態 (悪化した場合など適宜)			(○)	(○)	(○)																																																																																																				
日誌及びアンケート	<p>被験者の保護者に対して、以下の日誌・アンケート調査を行う。</p> <p>【試験開始日】</p> <p>① 栄養 (母乳・人工栄養)</p> <p>② アレルギー性鼻炎・結膜炎・食物アレルギー・気管支喘息の合併 (通年・季節性)、両親・被験者のその他合併疾患</p> <p>【試験期間中および試験終了日 (32 週後) または中止日】</p> <p>① 試験試料の使用状況と使用薬の有無と内容</p> <p>② 被験者の皮膚状態</p> <p>③ 試験試料の使用感</p>																																																																																																												
制限事項	<p>・試験期間中は、試験試料の洗浄料・乳液・プロバト®以外の保湿剤 (医薬品・医薬部外品・化粧品を含む) の使用を禁止する。</p> <p>・併用禁止薬; ステロイド外用剤、もしくはそれに準ずる軟膏の陰部・肛門付近以外への使用を原則禁止する。</p>																																																																																																												
中止基準	<p>① 被験者の保護者からの試験参加自体の申し出や同意の撤回があった場合。</p> <p>② 有害事象により試験の継続が困難な場合。</p> <p>③ アトピー性皮膚炎を除く皮膚感染症などの合併症の増悪により試験継続が困難と判断された場合。</p> <p>④ 投与後に適格性を満足しないことが判明した場合。</p> <p>⑤ 試験全体が中止された場合。</p> <p>⑥ その他の理由により、試験責任医師・分担医師が試験を中止することが適当と判断した場合。</p> <p>中止後は症状に応じた検査、必要ならば治療を行う。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能な限り現状に回復するまで治療を行う。</p>																																																																																																												
脱落・逸脱	<p>中止基準に該当せず、下記の理由で試験が中断された場合を脱落・逸脱とする</p> <p>① 試験途中で受診が途絶して追跡不可能となった場合</p> <p>② 被験者が試験責任医師・分担医師の指示に従わない場合 (非協力)</p>																																																																																																												
試験期間中の治療	<p>必要に応じて試験責任医師・分担医師が指導する。</p>																																																																																																												
試験スケジュール	<table border="1"> <thead> <tr> <th>実施項目\実施時期</th> <th>開始日</th> <th>4週後</th> <th>8週後</th> <th>12週後</th> <th>16週後</th> <th>24週後</th> <th>32週後</th> <th>2歳時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>受診</td> <td>受診1</td> <td>受診2</td> <td>受診3</td> <td>受診4</td> <td>受診5</td> <td>受診6</td> <td>受診7</td> <td>受診8</td> </tr> <tr> <td>同意取得</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>被験者背景</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>保護者による認識症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>皮膚測定</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>採血</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>試験試料の使用</td> <td>開始</td> <td colspan="5">_____</td> <td>終了</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>アンケート</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>試験試料の使用状況の確認</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>									実施項目\実施時期	開始日	4週後	8週後	12週後	16週後	24週後	32週後	2歳時	受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5	受診6	受診7	受診8	同意取得	○								被験者背景	○								皮膚所見	○	○	○	○	○	○	○	○	保護者による認識症状	○	○	○	○	○	○	○	○	皮膚測定	○	○	○	○	○	○	○	○	採血	○			○			○	○	試験試料の使用	開始	_____					終了	-	-	アンケート	○	○	○	○	○	○	○	○	試験試料の使用状況の確認		○	○	○	○	○	-	-
実施項目\実施時期	開始日	4週後	8週後	12週後	16週後	24週後	32週後	2歳時																																																																																																					
受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5	受診6	受診7	受診8																																																																																																					
同意取得	○																																																																																																												
被験者背景	○																																																																																																												
皮膚所見	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																					
保護者による認識症状	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																					
皮膚測定	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																					
採血	○			○			○	○																																																																																																					
試験試料の使用	開始	_____					終了	-	-																																																																																																				
アンケート	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																					
試験試料の使用状況の確認		○	○	○	○	○	-	-																																																																																																					

	有害事象の確認	開始	_____	_____	_____	_____	終了	-	-
	<p>* 被験者の来院のスケジュール等にあわせて、4週、8週、12週、16週は前後1週間、24週、32週は、前後2週間のずれを許容する。</p> <p>** 2歳時の受診は前後8週間のずれを許容する。</p>								
試験実施期間	倫理委員会承認後～2013年3月（3年間） （研究費計画の予定終了日時であり、また全ての症例が2歳に達すると予想される）								
目標例数	計70例（投与群；35例、無投与群；35例）								
実施施設	国立成育医療研究センター								

目次

1. 研究課題名.....	88
2. 試験責任者.....	88
3. 研究組織.....	88
3.1 研究代表者.....	88
3.2 試験責任医師・試験分担医師・研究協力者.....	88
3.2 試験責任者連絡先.....	88
4. 研究目的.....	88
4.1 背景.....	89
4.2 デザインの設定根拠.....	89
5. 研究対象.....	89
5.1. 対象者.....	89
5.2. 被験者の選択基準.....	89
5.3. 被験者の除外基準.....	90
6. 被験者数の設定.....	90
6.1 症例数.....	90
6.2 症例決定数の根拠.....	90
7. 研究期間.....	90
8. 研究方法.....	90
8.1 試験のデザイン.....	90
8.2 スケジュール.....	91
8.3 登録.....	91
8.4 評価項目.....	92
8.4.1. 主要評価項目.....	92
8.4.2 副次評価項目.....	93
8.5 使用部位.....	93
8.6 試験試料.....	93
8.7 使用期間.....	95
8.8 使用方法.....	95
8.9 皮膚所見の観察部位.....	96
8.10 測定部位.....	96
8.11 症例・データの取扱い.....	96
8.11.1 不完全症例における症例の取扱い.....	96
8.11.2 統計解析.....	97
8.12 被験者に対する治療と制限事項.....	98
8.12.1 試験中の治療.....	98
8.12.2 制限事項.....	99
8.13 観察項目.....	99
8.13.1 被験者背景.....	99
8.13.2 皮膚所見の観察.....	99
8.13.3 保護者による認識症状の間診.....	99
8.13.4 試験試料の使用状況.....	99
8.13.5 測定項目.....	99
8.13.6 有害事象と副作用の確認.....	100
8.14 有害事象発生時の取扱い.....	100
8.15 アンケート調査、日誌.....	100

8.16 中止・脱落.....	100
8.16.1 中止.....	100
8.16.2 脱落・逸脱.....	101
9. 予測される成果・研究の意義.....	101
10. 研究参加のメリット・デメリット.....	101
10.1 予想される利益.....	101
10.2 予想される不利益.....	101
11. 研究参加の自由と撤回権.....	101
11.1 同意の取得.....	101
11.2 研究参加の自由と撤回権.....	102
11.3 小児参加者への説明と了承.....	102
12. 費用負担と利益相反.....	102
12.1 利益相反.....	101
13. 個人情報の保護・研究成果の取り扱い.....	102
13.1 個人情報の保護・研究成果の取り扱い.....	102
13.2 健康被害補償.....	103
13.3 遵守すべき諸規則等.....	103
14. 研究終了後の試料の取り扱い.....	103
15. 試料及び情報の流れの手続き.....	104
16. 医療情報の利用.....	106
17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日.....	106
18. 参考書類（別紙）.....	106

1. 研究課題名

スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究

2. 試験責任者

独立行政法人（以下、（独））国立成育医療研究センター研究所 斎藤博久

3. 研究組織

3.1 研究代表者

独立行政法人（以下、（独））国立成育医療研究センター研究所 斎藤博久

3.2 試験責任医師・試験分担医師・研究協力者

試験責任医師

（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 大矢幸弘
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 堀向健太

試験分担医師

（独）国立成育医療研究センター研究所・成育社会医学研究部・成育疫学研究室 坂本なほ子
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 吉田 幸一
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 二村 昌樹
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 成田 雅美
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 津村 由紀
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 野村 伊知郎
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 山本 貴和子
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 正田 哲雄
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 須田 友子
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 川城 美輪
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 濱口 真奈
（独）国立成育医療研究センター 内科系診療部 アレルギー科 渡辺 博子
（独）国立成育医療研究センター 外科系診療部 皮膚科 新関 寛徳
（独）国立成育医療研究センター 外科系診療部 皮膚科 野崎 誠
（独）国立成育医療研究センター 外科系診療部 皮膚科 土井 亜希子

研究協力者

（独）国立成育医療研究センター 周産期診療部 左合 治彦
徳島大学疾患酵素学研究センター・酵素分子化学部門 木戸 博
（独）国立成育医療研究センター研究所・アレルギー研究室 松本 健治
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 室田 浩之
広島大学大学院医歯薬学総合研究科 細菌学 菅井基行
（独）国立成育医療研究センター 薬剤部 徳永 秀美
（独）国立成育医療研究センター 6西病棟看護師 青木智子

3.2 試験責任者連絡先

所属 （独）国立成育医療研究センター
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話：03-5494-7027 FAX：03-5494-7028

4. 研究目的

乳児湿疹・アトピー性皮膚炎を発症していない生後 1 週未満の新生児を対象として、24 週間の proactive（予防的）なスキンケア（皮膚に付着した抗原異物等を洗浄後、バリア機能補助効果のある皮膚外用薬を塗布すること）がアトピー性皮膚炎・アレルギー感作の予防方法として有効かどうか検討する（proactive 群；P 群）。症状出現時のみ一般に使用されるスキンケアを行う群を（reactive 群；R 群）とし、対照とする。診察による重症度評価・安全性評価を主要評価項目とする。また副次評価項目とし

て、客観的な指標である血液検査によるアレルギー感作の進行などの評価も実施する。本臨床試験は新たな治療・予防・診断法を探索するトランスレーショナルスタディであり、その結果は国民・社会への大きな貢献となり得る。

4.1 背景

アレルギー疾患に罹患する児は増加しており、しかも多くの児が複数のアレルギー疾患に罹患するために（アレルギーマーチ）、長期に渡る治療が必要となっている。特に、アトピー性皮膚炎は掻痒や慢性・反復性経過を特徴とし、掻痒による生活の質（quality of life；QOL）の低下が著しい。アトピー性皮膚炎は、乳児期早期から発症し、アレルギーマーチ（乳児期のアレルギー感作を介して、その後、生涯にわたって様々なアレルギー疾患を発症する現象）の引き金となることが知られている。よって、アトピー性皮膚炎の有効な発症予防法を開発することは重要な課題である。アトピー性皮膚炎発症後の治療はガイドラインの整備などもあり進展がみられる。特に近年、proactive treatmentの概念(Peserico A, et al. Br J Dermatol. 2008;158,801-7, Wollenberg A, et al. Allergy 2008; 63: 742-750)が提唱され、効果をあげている。エビデンスが乏しかった保湿剤・バリア機能補助剤の有用性に関しても、単剤でアトピー性皮膚炎再燃予防・ステロイド剤減量効果が報告(川島真他,日皮会誌 2007;117(7), 1139-1145)されるようになりEBMの観点からも整備され始めている。

しかし、治療の面ばかりではなく予防ができればそれに勝るものはない。そこで、これまで母体、児に対して妊娠中を含む食物除去や環境整備による予防が試みられてきた。しかし、近年それらの効果に対して否定的な報告が相次ぎ、アメリカ小児科学会（AAP）から2000年の声明で提唱されていたアレルギー頻度の高い食品の離乳食期における開始を遅らせる方針も、2008年に撤回されている(Greer F, et al. Pediatrics 2008;121;183-191)。

一方で、我々は以前に新生児を対象とした前向きコホート研究から、生後1カ月時に乳児湿疹がアレルギーマーチに先行することを見いだしている(Matsumoto K, et al, Int Arch Allergy Immunol 2005;37:S69)。また、アトピー性皮膚炎の治療によって、アレルギー体質を表す血清IgEが低下することを示した(Fukuie T, et al. Br J Dermatol, 2010 Jun 10 Epub)。アトピー性皮膚炎患者皮膚局所においては抗原感作が経皮的にも行われる可能性が高い(Lack G. et al, J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1331)ということも教科書的な概念となりつつあり、湿疹の悪化がアレルギー疾患の引き金になりうることを示唆されている。

以上により、われわれは、湿疹がまだ出現していない状態から継続して皮膚保湿剤・バリア機能補助剤塗布を含むスキンケアを実施することでアトピー性皮膚炎予防のみならず、アレルギー疾患予防として成立する可能性があるかと仮説をたてた。

そこで、今回、科学的なデータにより、上記仮説、すなわち、新生児期から予防的なスキンケアの有効性、安全性を検証するために本臨床試験を計画した。

4.2 デザインの設定根拠

洗浄剤で皮膚に付着した抗原などの異物を除去した後、ただちに保湿効果・バリア機能補助作用のある皮膚外用薬を塗布する一連のスキンケアと呼ばれる処置は切り離すことはできない。また、保湿効果・バリア機能補助作用の全くない皮膚外用薬は存在せず、プラセボを設定することは不可能であり、当院においてもともに行われている保湿外用薬を適宜塗布するというR群（reactive群）を対照群とした。なお、P群（proactive群）、R群ともに皮膚病変出現時は速やかに加療を行うことのできる体制を整える。また、P群、R群ともに、定期受診時に、交通費代を含む研究協力謝礼3,000円を支払う。

5. 研究対象

5.1. 対象者

問診から、両親もしくは同胞に、少なくとも1名以上のアトピー性皮膚炎の既往がある新生児。

5.2. 被験者の選択基準

下記の全ての基準を満たす患者を対象とする。

- ① 生後7日までの健康な新生児
- ② 家族の病歴からアトピー性皮膚炎発症に対して、ハイリスクと考えられる者。
具体的には 両親のうちどちらかもしくは両方、または児の同胞にアトピー性皮膚炎があるものとする。
- ③ 症例選択時、ステロイド外用剤もしくはそれに準ずる軟膏を使用していない者（下記除外基準に従う）。

- ④ 保護者から試験参加の同意が得られている者。

5.3. 被験者の除外基準

- ① ステロイド外用剤もしくはそれに準ずる軟膏を外用（陰部・肛門付近への外用は除く）している者。
- ② 明らかな角化異常、水疱症など、皮膚科専門医が乳児湿疹・アトピー性皮膚以外に明らかな皮膚病変を発症していると判断した者。
- ③ 在胎週数 37 週未満で出生した者。
- ④ 肝疾患・神経疾患・痙攣発作・発作性疾患・心疾患・血友病・糖尿病・自己免疫疾患を有する者。
- ⑤ その他、重篤な疾患の合併等、試験責任医師・分担医師が不相当と判断した者。

6. 被験者数の設定

6.1 症例数

70 例（うち、Proactive 群（P 群）；35 例、Reactive 群（R 群）；35 例）

乳児湿疹・アレルギー感作の発症を適切なスキンケアによって予防できるかどうかは不明であり、報告もきわめて限定的である。必要に応じて、中間解析を行い、十分な検出力を確保できる必要症例数を見直す。

6.2 症例決定数の根拠

解析に必要な症例数を検討する。われわれの行っている出生コホート研究（成育医療研究開発費；20 指-1；成育医療の長期追跡データの構築と活用に関する研究）にて、当院で出生しているアトピー性皮膚炎の家族歴のある児のおよそ 47.2% が生後 6~8 ヶ月までに「乳児湿疹」と診断されている（未公表）。

そこで、主要評価項目である湿疹の累積発症率を R 群で 47% と設定した。

32 週後の群間差に関して、有意水準を片側 5% とした Fisher 検定を行う。検出力を 80% もしくは 90% を確保するために必要な各群の症例数は以下ようになる。P 群で 20% 未満の累積発症率、R 群が 47% 以上の累積発症率と考え、脱落例も考慮し、上記症例数を設定した。

検出力	P群の発症率	10%	15%	20%
	R群の発症率	47%	47%	47%
0.8		17	25	37
0.9		24	34	50

7. 研究期間

倫理委員会承認後～2013 年 3 月（研究費計画の予定終了日時であり、また全ての症例が 2 歳に達すると予想される）の予定とする。

*追跡期間：試験完了・中止日から研究全体終了日までとする。32 週の試験治療が完了した研究参加者は追跡期間に移行し、2 歳までの定期的な追跡調査を行う。

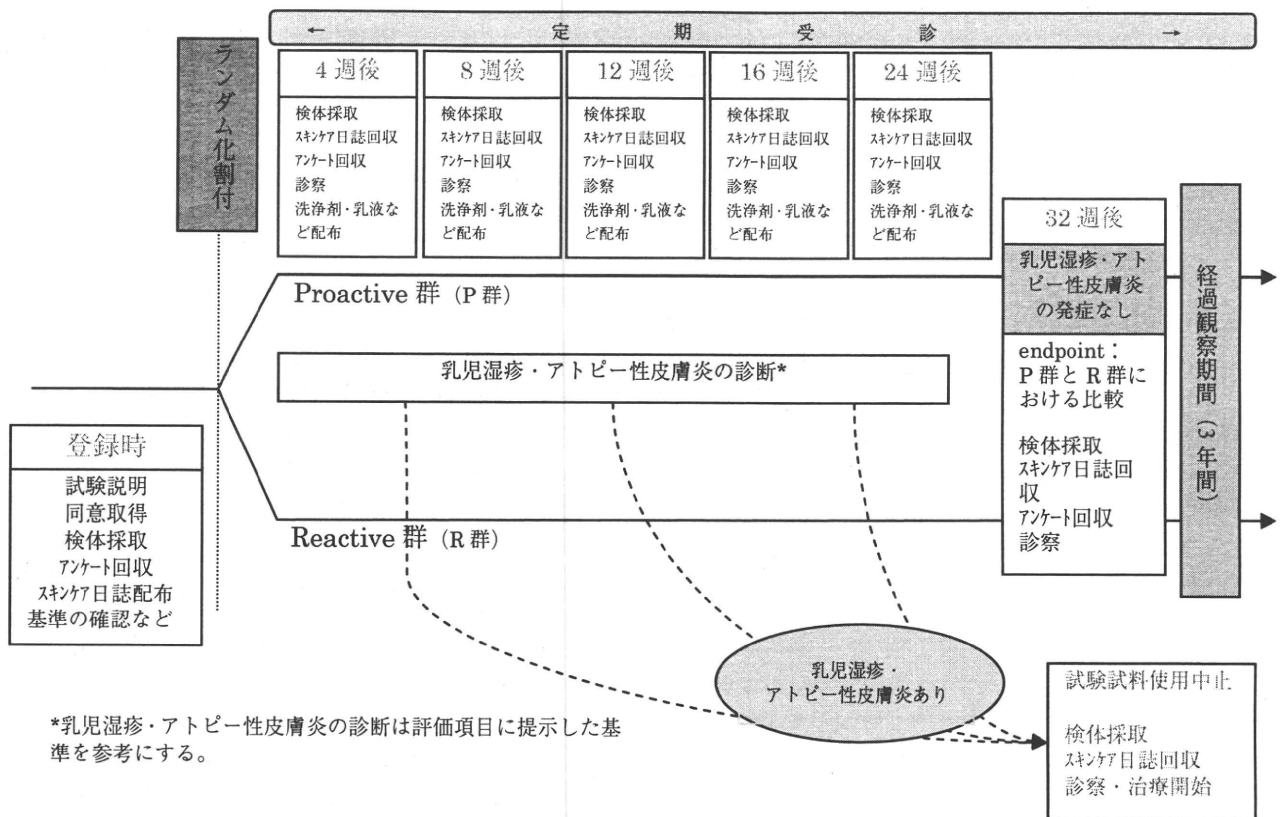
「6.被験者数の設定」に記載した通り、70 例（うち、P 群；35 例、R 群；35 例）という、実施可能な症例数を設定し、本年度内の極力早い時期に、主要評価項目群間差に関して、中間解析を行い、必要症例数を見直す adaptive design を用いる。本年度内の極力早い時期に、主要評価項目群間差に関して、検出力を 80% 確保するために必要な各群の症例数を計算し、検出力が 30% 以下の場合は、保湿剤のみによる本試験デザインを根本的に見直す。

8. 研究方法

8.1 試験のデザイン

無作為化オープン並行試験（投与群・無投与群 比較試験）

【設定根拠】保湿剤・皮膚バリア機能補助剤としてプロベト[®]（新生児室入院中のみ）、2e（ドゥーエ）[®]乳液、2e（ドゥーエ）[®]フェース&ボディソープ、をもちいたスキンケアの有効性、及び安全性を評価する。そのためのバイアスを排除する目的で無作為化オープン並行試験とした。P 群、R 群ともに皮膚病変出現時は速やかに加療を行うことのできる体制を整えた。



8.2 スケジュール

実施項目\実施時期	開始日	4週後	8週後	12週後	16週後	24週後	32週後	2歳時
受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5	受診6	受診7	受診8
同意取得	○							
被験者背景	○							
皮膚所見								
保護者による認識症状				○		○	○	○
皮膚測定		○	○	○	○	○	○	○
採血				○			○	○
試験試料の使用	開始					終了	-	-
アンケート		○	○	○	○	○	○	○
試験試料の使用状況の確認		○	○	○	○	○	-	-
有害事象の確認	開始					終了	-	-

* 被験者の来院のスケジュール等にあわせて、4週、8週、12週、16週は前後1週間、24週、32週は、前後2週間のずれを許容する。

** 2歳時は前後8週間のずれを許容する。

8.3 登録

- ① 研究担当医師は、対象選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを再度確認し、症例登録割付票に匿名化番号、登録日、生年月日、性別を記入の上、以下の連絡先に連絡し、性別を考慮し割付された群で観察を開始する。

症例登録の連絡先と受付時間：

(独)成育医療研究センター臨床研究センター (以下データセンター)

責任者： 臨床研究推進室室長 瀧本哲也

担当者： 臨床研究推進室 池野恵子 (内線 4283)

受付時間：平日9時～17時(土日祝祭日、年末年始(12月29日～1月3日)は受け付けない)

- ② 適格性の確認

データセンターは対象者の適格性の確認を行う。

- 1) 登録割付票が不十分な場合は登録を行わない。
- 2) 一度登録された対象者は抹消を行わない。

3) 重複して登録された場合は、初回登録情報を採用する。

③ ランダム化

対象者はデータセンターにて P 群、R 群におよそ 1:1 にランダムに割付を行う。
(多胎児に関しては同じ群に割付を行う)

8.4 評価項目

8.4.1. 主要評価項目

- ・各観察日における乳児湿疹 A、乳児湿疹 B、アトピー性皮膚炎の累積罹患率。
- ・各観察日における乳児湿疹 A、アトピー性皮膚炎の累積罹患率。
- ・各観察日におけるアトピー性皮膚炎の累積罹患率。

有害事象による不利益を回避するため、皮膚炎などが出現した場合は、当院皮膚科担当者に連絡をし、指定された日に成育医療研究センター内の指定された場所で診察を行う。診察により乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の診断をされた被験者に対し、すみやかに適切な加療を行う。

*P 群・R 群ともに、試験終了日までの各観察日における、上記の乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の有症者・無症者の累積発現頻度を解析する。各観察日の間に、乳児湿疹・アトピー性皮膚炎発症と診断された場合には、発症診断日より前の観察日には「無症」とする。発症診断日および発症により試験を中止した後の観察日には「有症」とする。

【乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の診断】

乳児におけるアトピー性皮膚炎の診断は、本邦では一般に日本皮膚科学会の診断基準が用いられている。しかし、実際は生後半年未満の乳児における診断は決して容易ではなく、今回のように予防的な処置を行った場合はさらに困難が予想される。今回我々が行う研究と同様のアトピー性皮膚炎予防の研究が海外でも始まりつつあり、それらを参考に診断基準を我々が作成した。なお、小児におけるアトピー性皮膚炎研究に頻用される UK working Party 基準において、4 歳未満児での特徴的な皮疹を写真とともに提示されており前頸部・肘窩・膝窩・足首前面・前額部・頬部・前腕・下腿の全部もしくは一部に径 2cm 以上の皮膚炎が出現した場合はアトピー性皮膚炎に特徴的であるとされており (Williams HC et al. Br J Dermatol,1995;133:941-949)、おおむねその部位と符合する。

【本研究で使用する診断基準】

乳児湿疹 A	① 掻破行動があること (アンケート、皮ふ日誌より判断する)。 ② 径 2cm 以上の皮膚炎で前頸部・肘窩・膝窩・足首前面・前額部・頬部・前腕・下腿の皮膚炎であり、医療者がステロイド薬や保湿剤といった加療を必要と判断したもの。
乳児湿疹 B	① 掻破行動の有無は問わない (電子カルテに記載する) ② 乳児湿疹 A 以外の皮膚炎で皮膚科専門医が乳児湿疹と判断したもの。
アトピー性皮膚炎	【必須】過去 4 週間に、1 週間あたり 2 日以上掻破行動があること (アンケート、皮ふ日誌より判断する) さらに、以下の条件のうち、3 つ以上を満たすもの。 ①皮膚の屈曲部 (肘窩、膝窩、足関節の前部、頸部周囲)、前腕、下腿の湿疹の病歴。症状軽減のために局所抗炎症治療が必要とされない限り、湿疹の徴候・症状は持続的に、または断続的に少なくとも 1 ヶ月間存在すること。ただし、症状を加療する場合は、症状はより短期間の場合を許容する。 ②患児の喘息または花粉症の病歴、または、一親等血縁者におけるアトピー性疾患の病歴があること。 ③出生後からドライスキンの病歴があること。 ④腋窩の湿疹がなく、前腕または下腿の屈曲部の皮膚炎があること。 湿疹の症状を認める際には、十分に訓練された臨床医、皮膚科看護師またはリサーチ看護師による湿疹診断の確認を優先する。 十分に訓練された専門医による検査で、アトピー性皮膚炎と異なる皮膚疾患を有すると考えられる場合は、これらの基準を満たしている乳児も湿疹がないと分類する (詳細を電子カルテに記載する)。
除外診断	明らかな角化異常、水疱症など、皮膚科専門医が皮膚科専門医がアトピー性皮膚以外の明らかな皮膚病変を発症していると判断した者 (詳細を電子

カルテに記載する。

8.4.2 副次評価項目

(1) 皮膚所見・保護者による認識症状の推移 (SCORAD により判定)

各観察日 (試験中止の場合は中止時) において P 群・R 群での皮膚所見・保護者による認識症状への影響を比較する。

(2) 各測定値

①タンパクチップを用いた血清抗原特異的 IgE 抗体； 採血量は全血 150 μ l (採血量は全血 0.2ml 程度を目安とする)

(ミルク、カゼイン、卵白、オボムコイド、小麦、大豆、落花生、そば、米、ハウスダスト、コナヒョウダニ、ヤケヒョウダニ、イヌ上皮、ネコ上皮、ラクトアルブミン、オボアルブミン、卵黄、ツナ、牛肉、鶏肉)、IgG1、IgG4、IgA

②唾液 IgA；採取方法は別記

③経皮的水分喪失量 (transepidermal water loss；TEWL、Vapo Meter® SW-4002, キーストンサイエンティフィック社製により測定)

④角質水分量 (Moisture Meter SC-5®, キーストンサイエンティフィック社製)

⑤皮膚表層pH (Skin-pH-Meter® PH905 (CK Courage + Khazaka エレクトリック社製))

⑥皮膚擦過黄色ブドウ球菌の有無、ブドウ球菌DNA多型

⑦皮膚バリア機能遺伝子 (フィラグリン関連遺伝子を含む)

⑧血清TARC (thymus and activation-regulated chemokine)；血清100 μ l (採血量は全血0.2ml程度を目安とする)

各観察日 (試験中止の場合は中止時) に各測定値を評価し、P 群・R 群での測定値への影響を比較する。

【設定根拠】 卵白、ダニなどのありふれたアレルゲンに対する血清中特異的IgE抗体の有無はアレルゲン感作、アトピー素因の指標として広く使用されている検査であり、重要な副次的評価項目である。食物抗原に対する特異的IgE抗体は乳児期での十分検出可能であるが、ダニやスギなどの抗原に対する特異的IgE抗体は2歳以上で陽性になることが多い。アレルゲン特異的IgG、唾液IgAは特異的IgE抗体を介したアレルギー反応に対し防御的に働いている可能性があり、評価する。TEWLはアトピー性皮膚炎患者において病変部だけでなく正常に見える皮膚においても上昇しているという報告、角質水分量は低下しているという報告があり基礎試料として評価する。また、アトピー性皮膚炎患児は皮膚より黄色ブドウ球菌が検出される率が高く、アレルギー疾患の増悪に関与するという報告があり、基礎的資料として評価に値する。また、血清TARCはアトピー性皮膚炎児で高値となることが報告されており、すでに保険適応となり利用され始めている。日常診療上有用なデータとなり得るため、検討する。われわれはアトピー性皮膚炎発症前の乳児期に上昇する可能性を仮説として想定しているため、副次評価項目として採用した。ただし、血清TARCは一般に0.5ml以上の採血が必要であるが、今回は血清希釈などを行い、血清100 μ lで充足するように配慮している。あきらかに手背採血が可能と思われる乳児にのみ、無痛クリーム塗布などの処置を行った上で実施する。

8.5 使用部位

- ・プロベト®； 全身 (国立成育医療研究センター新生児室にて)
- ・2e (ドゥーエ)®洗淨料および乳液； 全身 (退院後)

8.6 試験試料

【試験試料】

洗淨料；2e (ドゥーエ)® フェース&ボディーソープ
保湿剤・乳液；プロベト®・2e (ドゥーエ)® 乳液

【試験試料の全成分情報】

洗淨料 (2e® フェース&ボディーソープ)
・ ココイルメチルタウリン Na
・ ココアンホ酢酸 Na

- ・ PEG-60 水添ヒマシ油
- ・ グリセリン
- ・ クエン酸
- ・ フェノキシエタノール
- ・ トコフェロール
- ・ 水

乳液 (2e[®] 乳液)

- ・ グリセリン
- ・ キシリトール
- ・ BG
- ・ ベヘニルアルコール
- ・ バチルアルコール
- ・ オレフィンオリゴマー
- ・ ジメチコン
- ・ スクワラン
- ・ テトラオクタン酸ペンタエリスリチル
- ・ ホホバ油
- ・ イソステアリン酸 PEG-60 グリセリル
- ・ ステアリン酸 PEG-5 グリセリル
- ・ カルボマー
- ・ 水酸化 K
- ・ メタリン酸 Na
- ・ フェノキシエタノール
- ・ トコフェロール
- ・ 水

【試験試料の外観、容量、被験者への配布数】

洗浄料 (2e[®] フェース&ボディーソープ)

- ・ 外 観：不透明樹脂容器
- ・ 性 状：透明液体
- ・ 容 量：420 mL /本
- ・ 配布数：8週間分 1~3 本。

身長・体重から予測される本数を配布する。不足する場合は追加配布する。

乳液 (2e[®] 乳液)

- ・ 外 観：不透明樹脂容器
- ・ 性 状：白色乳液状
- ・ 容 量：140 mL /本
- ・ 配布数：8週間分で 1~7 本。

身長・体重から予測される本数を配布する。不足する場合は追加配布する。

プロペト[®]

- ・ 性状： 白色~微黄色軟膏様
- ・ 容量・配布量： 児の状態に応じ適量を処方する。

【試験試料の管理】

(1) 保管条件

直射日光を避け、室温で保管する。温度が 40 度以上となるところには置かない。

(2) 試験試料の配布

必要に応じて、試験開始日、4 週、8 週、12 週に洗浄料・乳液・プロペト[®] (各 4 週間分) を被験者に配布する。なお、国立成育医療研究センターで出生した新生児には皮膚乾燥時の reactive なスキンケアを指導された上で、プロペト[®]が全員に処方されている。

12 週以降は、16 週、24 週に洗浄料・乳液・プロペト[®] (各 8 週間分) をそれぞれ配布する。

(3) 試験試料の取扱い

試験責任医師・分担医師は、各観察日および試験終了時に被験者から試験試料を回収する。

8.7 使用期間

試験開始時から試験終了時までの期間とする。

8.8 使用方法

・洗浄料

【P群】

毎日1回以上使用する。

最初にお湯に入れる、もしくはシャワーなどで体の表面を濡らす。よく洗浄した保護者の手掌に適量を吐出しよく泡だてた後、体の上に軽くのせて、やさしく全身を洗浄する。洗った後は、十分に洗い流す。なお、スキンケア指導は、担当者が直接指導を行う。

【R群】

必要時に上記洗浄料を使用する。洗浄方法は、担当者が直接指導を行う。

【P群での洗浄料の使用量概算（参考）】

月齢	身長 (cm)	体重 (kg)	使用量目安 (push*)	8週間使用量目安(ml)	8週間処方・目安(本)
1	52.5	4	2	380-760	1-2
2	55	5	2	380-760	1-2
3	60	6	3	570-1140	2-3
4	62.5	6.5	3	570-1140	2-3
5	65	7	4	761-1520	2-4
6	67.5	7.5	4	761-1520	2-4
7	70	8	4	761-1520	2-4

*1push≒3.4gとして計算

・乳液

【P群】

1日に1回以上、洗浄後に使用する。

洗顔や入浴の後は、原則使用を推奨する（1日1回洗浄した場合は、複数回乳液を塗り重ねても構わない）。適量（使用量の目安；乳児の成長曲線の身長H・体重W概算値より、月齢ごとに体表面積を算出（体表面積 $S=95.68W^{0.478} \cdot H^{0.655}$ を目安にし下表を参考にする）、塗布量（ $=2\text{mg}/\text{cm}^2 \times$ 体表面積）を設定する。手のひらにとり、全身にやさしく塗布する。

【P群での乳液使用量概算（参考）】

月齢	身長 (cm)	体重 (kg)	体表面積 (cm ²)	使用量目安(g)	使用量目安 (push*)	8週間使用量目安(ml)	8週間処方目安(本)
1	52.5	4	2485	5.0	7	280-560	2-4
2	55	5	2850	5.7	9	320-640	3-6
3	60	6	3292	6.6	9	370-740	3-6
4	62.5	6.5	3513	7.0	10	390-780	3-6
5	65	7	3735	7.5	11	420-840	3-6
6	67.5	7.5	3956	7.9	11	440-880	4-7
7	70	8	4179	8.4	11	470-940	4-7

*1push≒0.7gとして計算

【R群】

必要時、洗浄後に上記乳液・プロベト®を使用する。

【設定根拠】

スキンケアは1日1回と複数回の設定が考慮される。本研究ではアドヒアランスの面を考慮して1日1回と設定した。洗浄は全身に対して行い、乳液塗布も全身に対して行う。2回以上塗布することは可とする。使用量に関しては、OECDの経皮吸収ガイドライン (<http://www.oecd.org/dataoecd/14/2/43295353.pdf>)で塗布量上限は1mg~5mg/cm²と定められてい

る。1push=0.7gは350cm²に対する塗布量となり、上記の塗布量を目安として設定した。近年普及してきているFTU(Finger Tip Unit)においても、0.5gの軟膏量で312cm²(手掌2枚分)とされており、おおむね符合する。ただし、あくまで目安とし塗布量は塗布者に一任する。

安全性のデータや成分が公開されているため上記洗浄料・乳液を使用することとした。しかしながら、国立成育医療研究センターで出生した新生児には入院時に、全例プロペト®が処方され、必要に応じて使用するよう指導されている。上記乳液と比較して、プロペト®は使用感が悪いため、希望により使い切る前に乳液への切り替えも許容する。いずれにしても、プロペト®(白色ワセリン)や各種油脂成分には十分な保湿効果、バリア機能補助効果が予想される。本研究の目的はこれらの各種油脂成分の優劣を各々比較検討することではない(その検討は実現性が乏しく、臨床的に切実な問題とはいえない)。アトピー性皮膚炎治療として広く実施されているスキンケア、すなわち、洗浄効果のある洗浄剤、洗浄料で皮膚に付着した抗原などの異物を洗浄した直後に、バリア機能補助効果のあるこれらの油脂成分を含む保湿剤を塗布する処置をアトピー性皮膚炎、およびその前段階の乳児湿疹発症前の新生児期から実施することで乳児湿疹・アトピー性皮膚炎が予防できるかどうか(アレルギー学研究者およびアレルギー疾患患者にとって切実な問題である)を検証することが目的である。

8.9 皮膚所見の観察部位

全身

8.10 測定部位

皮膚(頬、前額部、大腿外側部)、血液(手背、上腕内側、足底部など)、唾液

【皮膚 pH、黄色ブドウ球菌】

眼外側 1/4 から下方に延長した線と鼻翼の最大幅部から水平方向に延長した線の交点を基準とする(次頁図参照)。皮膚擦過培養はその片頬で採取し、皮膚表層 pH はその逆頬部を測定する。ブドウ球菌は生理食塩水に浸したシードスワブ 2 号で数回擦過し、採取する。

【TEWL・角質水分量】

前額部(両眼の中間から上方 5cm の部位)と、下腿外側(膝蓋骨中央と外顆の中間)で測定する。

【血液採血量】

①血清特異的 IgE、IgG1、IgG4、IgA； 全血 150μl 程度

②TARC；血清 100μl 程度

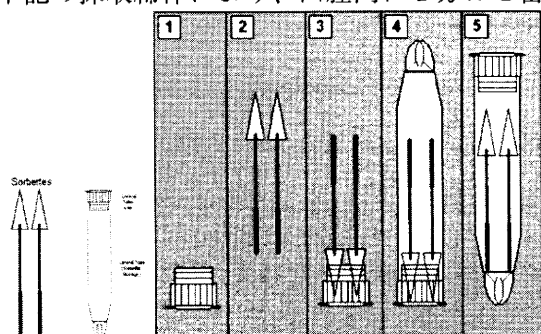
①のみの採取の場合は、マイクロ採血管(150μl)に1~2本採取し、両側をキャピラリー用パテで固定する。

②の採血がある場合は、マイクロ採血管(150μl)2本もしくはマイクロティナ1本に採取する。

<唾液採取>

Sorbette, Part No. 5029.00 および Conical Tube, Part No. 5001.04 を用いる。

下記の採取綿棒により、口腔内に1分ほど留置し、採取チューブに挿入する。



8.11 症例・データの取扱い

不完全症例の評価については、以下の基準で取り扱うこととする。

8.11.1 不完全症例における症例の取扱い

分類と定義	FAS	PPS	安全性
-------	-----	-----	-----

適 格 例	中止例	<ul style="list-style-type: none"> 試験期間中にアトピー性皮膚炎が発症していたことが確認された場合 有害事象により試験の継続が困難な場合 		○	○	○
		<ul style="list-style-type: none"> 被験者の保護者より中止の申し出があった例 合併症の増悪により試験継続が困難な場合 試験全体が中止された場合 その他の理由により、試験責任医師・分担医師が試験を中止することが適当と判断した場合 		○	×	○
	脱落例	試験途中で受診が途絶して追跡不可能となった場合		○	×	○
不 適 格 例	逸脱例	試験計画違反： (被験者が指示に従わない等の違反)		○	×	○
		<ul style="list-style-type: none"> P群において、試験期間中のおよそ7割以上の日数、試験試料の洗浄料・乳液を使用しない例 併用制限薬の使用制限基準不遵守等 				
不 適 格 例	除外例	試験開始後、被験者が適格性を満たさないことが判明した場合	試験開始後、P群の被験者が一度でも試験試料を使用した場合	×	×	○
		<ul style="list-style-type: none"> 選択基準違反 除外基準抵触 	試験開始後、P群の被験者が一度も試験試料を使用しなかった場合	×	×	×

* 試験期間；「試験開始日から試験終了日または試験中止日までの期間」と定義する。

8.11.2 統計解析

(1) 有効性および安全性の解析の対象集団

① 有効性の解析集団

有効性の主要な解析対象集団は、無作為割り付けをされた全ての被験者から投与群における試験試料未投与例と、投与群・無投与群における有効性について解析すべきデータがない症例を除いた全ての被験者である最大の解析対象集団(FAS； Full Analysis Set)とする。副次的な解析対象集団は、試験実施計画書に適合した対象集団 (PPS; Per Protocol Set) とする。PPSはFASのうち、以下の症例とする。

- ・試験期間中の7割以上の日数（週5日以上を目安）、試験試料の洗浄料・乳液を使用した例
- ・併用制限薬の使用制限基準遵守等

② 安全性の解析集団

安全性の解析対象集団は、試験試料が一度でも投与された症例のうち、安全性について解析すべきデータがない症例を除いた対象集団とする。

(2) 中止症例、欠損値などのデータの取扱い

データの取り扱いは評価項目ごとに定める。

中止症例のデータの取扱い

	主要評価項目	副次評価項目
	乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の発症	その他の評価項目
データの	乳児湿疹・アトピー性皮膚炎発症により	試験中止日までの、試験期間中の評価値・測定

取り扱い	試験を中止した場合については、中止日以降も「発症」と評価して、試験終了日まで採用する。 その他の理由により試験を中止した場合には、中止日までの評価を採用する。	値を採用する。
------	--	---------

・ 中間観察日における観察ができない例については、主要評価項目については前値を使用する。副次評価項目については欠損値とする。

(3) 症例の内訳

FAS、PPS及び安全性解析対象集団の症例の内訳について、解析除外例とともに表示する。

(4) 治療の状況

試験試料の投与遵守状況について集計する（実際に洗浄・塗布した日数と、試験期間中の予定洗浄・塗布日数に対する洗浄・塗布日数の比率）。

(5) データの要約

連続値として得られる下記の評価項目については、各群での試験の前後における基礎統計量（最大値、中央値、最小値、25%点、75%点、平均値、標準偏差）を算出する。

試験期間中に行う乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の発症数および累積罹患率、皮膚所見・保護者による認識症状（SCORADにより判定）の評価値、血清特異的IgE、IgG1、IgG4、IgA、唾液IgA、TEWL、角質水分量、皮膚表層pH、皮膚黄色ブドウ球菌検出率、皮膚バリア機能遺伝子（フィラグリン関連遺伝子を含む）。

(6) 背景因子の解析

以下の背景因子項目については、各群でのカテゴリ集計を行う。また、両群において背景因子が異なることを χ^2 乗検定（有意水準5%）で確認する。

性別、および、親のアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、その他のアレルギー疾患、同胞のアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、その他のアレルギー疾患の有無。

(7) 主要評価項目の解析

乳児湿疹・アトピー性皮膚炎の発症をエンドポイントとし、各群の累積発症率をKaplan-Meier曲線を作成し推定する。また、各群の発症までの時間についてlog-rank検定（有意水準5%）を用いて比較する。さらに、各群の累積罹患率について観察日毎に χ^2 乗検定（有意水準5%）を用いて比較する。

(8) 副次評価項目の解析

連続値として得られる下記の評価項目について、正規分布するものについてはt検定、正規分布しないものについてはWilcoxonの符号付き順位和検定を用いて、群内における試験前後、および、群間に関して変化および差を検定する。

試験開始前から試験中止日または試験終了日までの各観察日における皮膚所見・保護者による認識症状（SCORADにより判定）の評価値、血清抗原特異的IgE（ミルク、カゼイン、卵白、オボムコイド、小麦、大豆、落花生、そば、米、ハウスダスト、コナヒョウダニ、ヤケヒョウダニ、イヌ上皮、ネコ上皮、ラクトアルブミン、オボアルブミン、卵黄、ツナ、牛肉、鶏肉）、IgG1、IgG4、IgAの比較、唾液IgAの比較、経皮的水分喪失量（transepidermal water loss；TEWL）・角質水分量、皮膚表層pH、皮膚擦過黄色ブドウ球菌。

(9) 試験に伴った有害事象発生者の率

各群間の発生者の率の比較に χ^2 乗検定（有意水準5%）な検定を適用する。有意水準は両側5%とする。

8.12 被験者に対する治療と制限事項

8.12.1 試験中の治療

必要に応じて試験責任医師・分担医師が指導する。

8.12.2 制限事項

・試験期間中は、試験試料の洗浄料・乳液・プロベト®以外の保湿剤（医薬品・医薬部外品・化粧品を含む）の使用を禁止する。

【併用禁止薬】

ステロイド外用剤、もしくはそれに準ずる軟膏の、陰部以外への使用を原則禁止する。

ただし、有害事象や合併症の治療に際して必要な場合には使用可とし、詳細は電子カルテに記載する。

8.13 観察項目

8.13.1 被験者背景

試験開始日に下記の項目について被験者の背景調査を行い、記録する。

- ① 生年月日
- ② 性別
- ③ 体重
- ④ 身長
- ⑤ 両親・同胞のアトピー性皮膚炎やその他アレルギー疾患の現症の有無と既往歴
- ⑥ 環境状況
- ⑦ 在胎週数
- ⑧ 光線療法の有無
- ⑨ 既往歴・合併症
- ⑩ 栄養（人工栄養・母乳栄養）

8.13.2 皮膚所見の観察

試験開始日を含む各観察日（試験中止の場合は中止時）に下記の項目に関して観察を行う。その他特記事項がある場合は、追記して観察、評価する。

- ① 皮膚所見・保護者による認識症状（SCORADによる（別紙参照））
- ② 乳児湿疹・アトピー性皮膚炎発症の有無（評価項目を参照）
- ③ 有害事象

8.13.3 保護者による認識症状の問診

試験開始日を含む各観察日（試験中止の場合は中止時）に保護者による認識症状（睡眠、そう痒感）について、保護者への問診を行い、SCORAD に従いその症状の程度を下記の 10 段階で評価する。その他特記事項がある場合は、追記して問診、評価する。

搔痒感	0=全くかゆくない 10=最高にかゆい
睡眠障害	0=よく眠れる 10=かゆみでほとんど眠れない

8.13.4 試験試料の使用状況

P 群、R 群ともに、試験開始日を含む各観察日（試験中止の場合は中止時）に、日誌や保護者にアンケートを行い、下表の基準に従い記録する。試験期間中に使用を中止した場合は、中止時までの使用状況を記入する。なお、その他の用法・用量の逸脱の場合は、その内容についても記録する。

- ① 試験期間の 70%以上使用した（目安：週 5 日以上）
- ② 試験期間の半分程度使用した（目安：週 3-4 日）
- ③ ほとんど使用しなかった（目安：週 0-2 日）
- ④ その他の用法・用量の逸脱

8.13.5 測定項目

試験開始日を含む各観察日に以下の測定を行う。

被験者の来院のスケジュール等にあわせて、4 週、8 週、12 週、16 週は前後 1 週間、24 週、32 週は、前後 2 週間のずれを許容すし、乳児湿疹・アトピー性皮膚炎発現時は週にかかわらず皮膚所見・血液検査・皮膚検査を行う。

【開始日、4、8、12、16、24、32 週】

・皮膚所見・保護者による認識症状（SCORAD により判定）