

Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Osamu Natsume\*, Shigenori Kabashima\*, Junko Nakazato, Kiwako Yamamoto-Hanada, Masami Narita, Mai Kondo, Mayako Saito, Ai Kishino, Tetsuya Takimoto, Eisuke Inoue, Julian Tang, Hiroshi Kido, Gary W K Wong, Kenji Matsumoto, Hirohisa Saito, Yukihiro Ohya, for the PETIT Study Team†

[Lancet](#). 2017 Jan 21;389(10066):276-286. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31418-0. Epub 2016 Dec 9.

## Summary 要旨

### Background 背景

Evidence is accumulating that early consumption is more beneficial than is delayed introduction as a strategy for primary prevention of food allergy. 食物アレルギー予防のための戦略として喫食を遅らせるよりも早期の喫食の方が有用であるとのエビデンスが集積されている。

However, allergic reactions caused by early introduction of such solid foods have been a problematic issue. しかしながら、離乳食の早期導入によるアレルギー反応は問題である。

We investigated whether or not early stepwise introduction of eggs to infants with eczema combined with optimal eczema treatment would prevent egg allergy at 1 year of age. 湿疹のある児に最善の湿疹治療を併用しながら卵を段階的導入が1歳時点で卵アレルギーを予防できるか否かを調査した。

### Methods 方法

In this randomised, double-blind, placebo-controlled trial, we enrolled infants 4-5 months of age with eczema from two centres in Japan. この二重盲検プラセボコントロール試験において、日本の2か所のセンターより湿疹を合併した4-5か月の乳児がエントリーした。

Exclusion criteria were being born before 37 weeks of gestational age, experience of ingestion of hen's eggs or egg products, history of immediate allergic reaction to hen's eggs, history of non-immediate allergic reaction to a particular type of food, and complications of any severe disease. 在胎週数37週未満、鶏卵もしくは鶏卵製品摂取の既往、特定の種類の食物に対する非即時型反応の既往、すべての重症疾患合併症のある患児は除外した。

Infants were randomly assigned (block size of four; stratified by institution and sex) to early introduction of egg or placebo (1:1). 鶏卵またはプラセボ(1:1)の早期喫食を無作為に割り付けた(4群;施設と性によって層別化した)。

Participants in the egg group consumed orally 50 mg of heated egg powder per day from 6 months to 9 months of age and 250 mg per day thereafter until 12 months of age. 鶏卵群では6-9か月の間は加熱処理した鶏卵一日50mg、その後12か月までは250mgを与えた。

We aggressively treated participants' eczema at entry and maintained control without exacerbations

throughout the intervention period. エントリー時に湿疹は強力に治療し、試験中悪化のないように維持コントロールした。

Participants and physicians were masked to assignment, and allocation was concealed. 患者と医師は鶏卵とプラセボの区別がつかないようにマスクされた。

The primary outcome was the proportion of participants with hen's egg allergy confirmed by open oral food challenges at 12 months of age, assessed blindly by standardised methods, in all randomly allocated participants who received the intervention. 一次的結果は12か月時に参加者に標準的な方法にて無作為に割り付けたオープン経口食物負荷試験によって鶏卵アレルギーの割合をみることにした。

This trial is registered with the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry, number UMIN000008673. この研究は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録、NO UMIN000008673で登録されている。

### Findings 結果

Between Sept 18, 2012, and Feb 13, 2015, we randomly allocated 147 participants (73 [50%] to the egg group and 74 [50%] to the placebo group). 2012年9月18日より2015年2月13日の間に147名（73名[50%]を鶏卵群に、74名[50%]をプラセボ群）に無作為に割り付けた。

This trial was terminated on the basis of the results of the scheduled interim analysis of 100 participants, which showed a significant difference between the two groups (four [9%] of 47 participants had an egg allergy in the egg group vs 18 [38%] of 47 in the placebo group; risk ratio 0.222 [95% CI 0.081-0.607];

$p=0.0012$ ). この研究は100名の間解析結果にて終了した。この結果2群で有意差があった（鶏卵群で47名中4名（9%）鶏卵アレルギー群、プラセボ群で47名中18名（38%）鶏卵アレルギー；リスク比 0.222[95% CI 0.081-0.607] ; $p=0.0012$ ）。

In the primary analysis population, five (8%) of 60 participants had an egg allergy in the egg group compared with 23 (38%) of 61 in the placebo group (risk ratio 0.221 [0.090-0.543];  $p=0.0001$ ). 一次解析集団ではプラセボ群61名中23名（38%）が鶏卵アレルギーであったがそれに比して鶏卵群60名中5名（8%）のみで鶏卵アレルギーがあった（リスク比 0.221 [0.090-0.543];  $p=0.0001$ ）。

The only difference in adverse events between groups was admissions to hospital (six [10%] of 60 in the egg group vs none in the placebo group;  $p=0.022$ ). 19 acute events occurred in nine (15%) participants in the egg group versus 14 events in 11 (18%) participants in the placebo group after intake of the trial powder. 両群での有害事象の差は入院が鶏卵群60人中6名（15%）に対してプラセボ群0名であり（ $p=0.022$ ）、試験粉末摂取後プラセボ群11人（18%）14事象に対して鶏卵群9名中19事象であった。

### Interpretation 考察

Introduction of heated egg in a stepwise manner along with aggressive eczema treatment is a safe and efficacious way to prevent hen's egg allergy in high-risk infants. 強力な湿疹治療と段階的

な加熱鶏卵の投与は、ハイリスク乳児における鶏卵アレルギー予防のために安全で効果的な方法である。

In this study, we developed a practical approach to overcome the second wave of the allergic epidemic caused by food allergy. この研究において我々は食物アレルギーによるアレルギーの第2の波を克服する実地的な方法を開発した。

## Introduction はじめに

A second wave of the allergy epidemic, in the form of a rising prevalence of food allergies, has emerged in highincome countries following the first wave of increasing asthma and allergic rhinitis.<sup>1</sup>

このアレルギーの第2の波、食物アレルギー有病率上昇、は喘息、アレルギー性鼻炎の増加の第1の波に続いて現れた。

Food allergy often occurs in the early stage of the allergic march,<sup>2</sup> along with atopic dermatitis, and is associated with increased risks of anaphylaxis and asthma.<sup>3</sup> 食物アレルギーはアレルギーマーチの初期によく見られアトピー性皮膚炎を伴っている。そしてアレルギー性鼻炎アナフィラキシーや喘息のリスクが高くなる。

Hen' s egg allergy is one of the commonest forms of food allergy, with sensitisation to egg at 1 year of age strongly associated with sensitization to aeroallergens at 3 years of age.<sup>4</sup> 鶏卵アレルギーは食物アレルギーに最もよく見られるアレルギーの一つであり、1歳での鶏卵の感作と3歳時の空中アレルギー感作とは強い関連がある。

Although food allergy and atopic dermatitis (and subsequent asthma) have been widely believed to be prevented by avoidance of specific food during the perinatal and infancy periods,<sup>5,6</sup> such an approach has not been supported by a Cochrane systematic review.<sup>7</sup> 食物アレルギーとアトピー性皮膚炎（とそれに続く喘息）は周産期と乳児期に特異的な食物を避けることによって予防出来ると広く信じられてきたが、そのような方法はCochrane systematic reviewによって支持されなかった。

Conversely, findings from observational studies<sup>8-11</sup> have revealed that early introduction of solid food might decrease the incidence of food allergy compared with late introduction or avoidance. 逆に客観的な研究によって、離乳食の早期導入は後期導入や除去と比較して食物アレルギーの頻度を減じるかもしれないことが解った。

Several randomised controlled trials (RCTs) have been done to test the possible protective role of early introduction of solid foods. いくつかの無作為コントロール試験(RCTs)では離乳食の早期導入の予防的な役割をテストしてきた。

Investigators of the Learning Early About Peanut (LEAP) study<sup>12</sup> investigated the effect of introduction of peanuts in highrisk infants and found that early introduction reduced the prevalence of peanut allergy at 5 years of age (relative risk 0.19; p<0.0001). The Learning Early About Peanut (LEAP) studyの研究者はハイリスク乳児でのピーナツ導入の効果を研究し、早期の導入は5

歳児点でのピーナツアレルギー有症率を下げることを見いだした (relative risk 0.19;  $p < 0.0001$ )。

Results of another RCT<sup>13</sup> that investigated the effect of egg introduction at 4 months of age did not show any protection (relative risk of hen's egg allergy at 12 months 0.65;  $p = 0.11$ ) and highlighted a major problem of such an approach in infants with moderate-to-severe eczema because many might have sensitisation and clinical reactivity to egg by 4 months of age. 4ヶ月時に卵を与えた効果をみた別の研究の結果では何ら予防効果はなく (12ヶ月時の鶏卵アレルギーの相対リスク比 0.65;  $p = 0.11$ )、多くの児は4ヶ月時までには鶏卵に対して感作と臨床的な反応性を有していたために中等から重症湿疹を有する乳児ではこのような方法では大きな問題があることが明らかになった。

In both RCTs, a considerable number of participants had allergic reactions to several types of food at first introduction. 両方のRCTsにおいて、かなりの数の参加した児が最初のいくつかの種類の食物を投与したときにアレルギー反応があった。

The Enquiring About Tolerance study<sup>14</sup> assessed the possible preventive effect of early introduction of six types of food, including peanuts and hen's eggs, in infants from the general population. 耐性研究 (The Enquiring About Tolerance study) は一般乳児におけるピーナツや鶏卵を含む離乳食の早期開始について予防効果があるか否かを検討した。

The complex protocol had rather low adherence and the results in the intention-to-treat analysis were negative. 複雑なプロトコールによりかなり低いアドヒアランスとなり、その結果 intention-to-treat analysis (治療しようとした全例を解析対象とするものです。そこでは多少のプロトコール逸脱例も解析対象に含めます。)において有意差がなかった。

Findings of these RCTs suggest that a safe and practical approach for introduction of allergenic foods to high-risk infants with eczema is still very much needed. これらのRCTsは、湿疹のあるハイリスク乳児にアレルギー食物を与えるための安全で実際的な方法での必要性がまだ多くあることを示唆している。

Eczema in infancy is associated with an increased risk of percutaneous sensitisation to food allergens.<sup>15-17</sup> 乳児湿疹は食物アレルギーによる経皮的感作リスクを増大させる。

Attentive and effective treatment of eczema might be needed before and during feeding of allergenic food, such as peanuts and eggs, to infants. 湿疹の注意深く効果的な治療がピーナツ、卵のような乳児にアレルギー性のある食物を与える前や与えている間必要とされる。

Our experience of oral immunotherapy suggests that a very small amount of solid food can be safely introduced even for patients who have already been sensitised at first introduction and that a stepwise increase in dose might be a safe approach. 極少量の離乳物を既に感作されている患児にはじめて与えるだけでも安全に投与でき、投与量を段階的に増量する方法は安全であることが経口免疫療法における我々の経験から示唆される。

We did a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, the Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake study, to investigate if the combination of stepwise introduction of egg with aggressive treatment of eczema reduces the risk of onset of hen's egg allergy at 12 months of age.

徹底した湿疹の治療をしながら段階的に卵を投与する方法が12ヶ月の時点で鶏卵アレルギー発症リスクを軽減できるかを調査するために二重盲検プラセボコントロール試験（少量摂取による卵アレルギー予防研究；PEATAIS）を行った。

## Methods 方法

### Study design and participants 研究計画と参加者

In this randomised, double-blind, placebo-controlled trial, we recruited patients from the National Center for Child Health and Development (NCCHD) and Tachikawa Sougo General Hospital (TSGH) in Tokyo, Japan. この無作為二重盲検プラセボコントロール試験のために東京の国立生育センター(NCCHD)と立川総合病院(TSGH)の患者から参加者を募った。

Participants were eligible for enrolment if they were 4-5 months of age with atopic dermatitis meeting Hanifin-Rajkas' diagnostic criteria.<sup>18</sup> 参加者はHanifin-Rajkasの診断基準を満たす4-5ヶ月のアトピー性皮膚炎児とした。

Exclusion criteria were being born before 37 weeks of gestational age, experience of ingestion of hen's eggs or egg products, history of immediate allergic reaction to hen's eggs, history of non-immediate allergic reaction to a particular type of food, and complications of any severe disease. 在胎週数37週未満、鶏卵または卵製品の接種歴のある児、鶏卵に対するアレルギー反応の既往症のある児、ある特定の食物に対する非即時型反応の既往歴のある児、重症疾患を合併する児は除外した。

We did not exclude any individual for introduction of any solid food except for egg. 卵以外の離乳食を摂取している児は除外しなかった。

We obtained written informed consent from the parents of the participants at the time of enrolment. 試験開始時に参加者の両親から書面による同意書を得た。

The study was approved by the institutional review board of the NCCHD and TSGH. この研究はNCCHDとTSGHの施設内治験審査会によって承認された。

The protocol for this study and the subsequent changes are available at the NCCHD website. この研究のプロトコールとその後の変更はNCCHDのホームページにある。

### Randomisation and masking 無作為化とマスキング

Participants were randomly assigned to the egg or placebo group in a ratio of 1:1. 参加者は卵群とプラセボ群に1:1で無作為に割り当てた。

Allocation was carried out with use of the block randomisation method. 割り当てはブロック無作為化法で行った。

The block size was four, and participants were stratified into four groups based on institution (TSGH or NCCHD) and sex. ブロックサイズは4で、参加者は施設(TSGH または NCCHD)と性に基づいて四つの群に層別化した。

The allocation plan was created by the Data Centre located at the NCCHD. 割り当て計画はNCCHDの

データセンターによって作成された。

The Data Centre was in charge of randomisation of participants and storage of all clinical data.

データセンターは参加者のランダム化（無作為化）と全てのデータの保存を担当した。

The following procedure was adopted to conceal allocation information: at the time of registration of a participant, the Data Centre received information about institution and sex only, and they allocated an assignment code a or b, without knowing the identity of the participant. 次の手順は割り当て情報を隠すこと：参加者の登録時にデータセンターは施設と性だけの情報を受け取り、参加者の身元を知ること無しにコードaまたはbを割り当てた。

Assignment was executed on the basis of a computer-generated random number table. 割り当てはコンピュータで作成されたランダム数表を基になされた。

The result of the assignment was orally communicated to a designated member of clinical staff, who was the only person to know which assignment code corresponded to the egg or placebo group. 割り当ての結果は指名された臨床スタッフに口頭で伝えられた。そのスタッフはどのコードが卵かプラセボ（偽物）かを知っている唯一の人物であった。

This staff member prepared the trial powder for distribution to participants without being involved in any other aspect of the study. このスタッフはこの研究のどの場面にも関わらないで参加者に配布する試料粉末を準備した。

Participants were recruited by those giving the intervention (ON, SK, JN, KY-H, MK, MS, and AK) and PETIT study members (listed in the appendix) and the primary and secondary outcomes were assessed by the other masked outcome assessors (PETIT study members). 参加者はこの研究に介入する人たち (ON, SK, JN, KY-H, MK, MS, AK) とPETIT研究メンバーによって募集された。一次、二次の結果は他の知らない結果評価者によって査定された。

In this way, participants, their caregivers, those giving the intervention, outcome assessors, and the Data Centre were all masked to assignment information during the trial, and allocation was concealed. この方法で、保護者、介在者、結果評価者、データセンターはこの試験期間中に全ての割り当てられた情報を知らせられなかった。

Only the Independent Data and Safety Monitoring Committee (IDSMC) could access the unmasked data. 独立データ安全モニター委員会 (IDSMC) だけが開示されたデータにアクセス出来た。

#### Procedures 手順

Participants consumed orally the allocated trial powder from 6 months of age daily, for 6 months. 参加者は生後6ヶ月より半年間毎日割り当てられた試料粉末を経口摂取した。

We assigned the egg group a powder consisting of egg and squash (Japanese pumpkin), whereas we assigned the placebo group a powder consisting of squash, for which we matched colour and volume with the egg powder (appendix). 我々は卵とスクワッシュ（日本カボチャ）からなる粉末を卵群に割り当てた。しかしプラセボ群にはスクワッシュ粉末を割り当て、卵の粉末と色、量が一致するようにした。

For the egg group, we prepared packages containing two different doses of egg powder. 卵群には二

つの異なった量の卵粉末のパッケージが用意された。

One taken daily for 3 months beginning from 6 months of age consisted of 50 mg of heated egg powder (containing 25 mg of egg protein, which is equivalent to 0.2 g of whole egg boiled for 15 min) and 100 mg of squash. 一つは生後6ヶ月から3ヶ月間50mgの加熱卵粉末(15分間ゆでた全卵0.2gと同等の25mg卵蛋白を含む)と100mgのスクワッシュ。

The other egg powder packages consumed for the last 3 months beginning from 9 months of age consisted of 250 mg heated egg powder (containing 125 mg egg protein, which is equivalent to 1.1 g of boiled whole egg) and squash. もう一方の卵粉末パッケージ250mg加熱卵粉末(ゆでた全卵1.1gと同等の125mg卵蛋白を含む)を生後9ヶ月から3ヶ月間与えた。

Our clinical experience of oral immunotherapy for egg allergy suggested that 50 mg of heated egg powder was a safe dose for first introduction. 卵アレルギーの経口免疫療法における我々の経験から50mg加熱卵粉末は安全な最初の投与量であった。

We adopted the two-step approach to increase the dose of egg powder 3 months after the first egg introduction. 最初の卵投与の後卵粉末の増量を二段階法で行った。

Correspondingly, we also provided the placebo group two different doses of trial powder packages containing squash, 150 mg from 6 months of age and 250 mg from 9 months of age (appendix). それと同様にプラセボ群にも生後6ヶ月より150mg、生後9ヶ月より250mgのスクワッシュの試料粉末で異なった2種類の異なった量のプラセボを準備した。

On the first day of trial powder introduction at 6 months of age and the first dose-up day at 9 months of age, participants visited the hospitals to receive an oral food challenge test by using the assigned powder so that they could be carefully observed for 2 h after intake of the powder by a paediatric allergist. Subsequently, participants' consumption of the trial powder was recorded daily by their respective caregivers. 6ヶ月時と増量する9ヶ月時の最初の日に参加者は割り当てられた粉末を使用して経口負荷試験を受けるために病院を受診し、小児アレルギー専門医より試験粉末投与を受けた後、2時間注意深く観察を受けた。

We did not place participants under any food restrictions except for eggs and egg products. 参加患者は卵と卵製品以外の食品の制限は受けなかった。

We did not require their mothers to follow any dietary restrictions, whether they were breastfeeding or not. 母乳栄養か否かに関わらず母親に対して何ら食事制限をしなかった。

We treated participants' eczema attentively, aiming to achieve remission, and gave proactive therapy to some patients with moderate-to-severe eczema to prevent flareup, as previously described.<sup>19</sup> 参加者に対して湿疹が寛解になるように注意深く治療し、中等症から重症の患者には以前に記載したようなプロアクティブ療法を行った。

We treated participants for their eczema when they visited the hospitals as outpatients for the first time before enrolment in this study. この研究に登録される前に初めて病院の外来を受診したときに、湿疹の治療を行った。

Specifically, for infants with moderate-to-severe eczema, we applied topical corticosteroids (0.1% hydrocortisone butyrate ointment for the face and 0.12% betamethasone valerate ointment for everywhere else) daily until the eczema disappeared. 特に中等症から重症の乳児に対して局所ステロイド軟膏（顔面には0.1%hydrocortisone butyrate軟膏（ロコイド）を顔以外全てに0.12% betamethasone valerate軟膏（リンデロン））を湿疹が消失するまで毎日塗布した。

Topical steroids would then be used intermittently for a maximum of 2 days a week for maintenance of remission. 局所ステロイドは寛解維持のために最高週に2日、間欠的に使用された。

If remission was maintained for more than a month, we replaced application of steroid ointment with emollients and gradually tapered them off (appendix). 一ヶ月以上寛解が維持されていればステロイドの代わりに保湿剤に変更しステロイドをゆっくり切っていった（補遺）。

Participants had regular visits to outpatient units for assessment in addition to their scheduled visits for this trial to make sure that their eczema was in remission. 参加者は湿疹が寛解であることを確かめるためにこの試験のために予定された定期受診以外にも外来を受診した。

We obtained blood samples at patients' first visits as outpatients, at enrolment (4-5 months of age), and at 9 months and 12 months of age. 外来初診時、試験登録時（生後4-5ヶ月）、生後9ヶ月と12ヶ月に採血した。

We did clinical assessments at the same timepoints. 同時に臨床評価を行った。

Adverse events were recorded in an event diary by caregivers and physicians checked the diary at every scheduled or unscheduled visit. 症状は症状日記に保護者によって記録され、医師が全ての定期受診、定期外受診時にチェックした。

The oral food challenge (OFC) consisted of a cumulative dose of 7 g of heated whole-egg powder equivalent to 32 g of boiled whole hen's eggs in both groups. 経口食物負荷試験は両方の群に対して32gの全卵ゆで卵と同等である7gの加熱全卵粉末で行った。

If a participant showed any objective immediate allergic reactions, such as urticaria, continuous cough, wheezing, vomiting, or diarrhoea, the participant would be diagnosed as having hen's egg allergy. 参加者が蕁麻疹、持続的咳嗽、喘鳴、嘔吐、下痢のような、何らかの即時型アレルギー反応を示したならば、鶏卵アレルギーがあると診断された。

Additional information about OFC is provided in the appendix. さらなる食物負荷試験についての情報は補遺に示した。

We measured serum concentrations of IgE specific to egg white and ovomucoid with the ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) system. ImmunoCAPシステムにて血清中の卵白とオボムコイド特異的IgEを測定した。

We measured serum concentrations of IgG1, IgG4, and IgA specific to egg white and ovomucoid with a microarray system using diamond-like carboncoated densely carboxylated protein chips.<sup>20</sup> Diamond-like carboncoated densely carboxylated protein chipsを用いてマイクロアッセイによる卵白、オボムコイドに対するIgG1、IgG4、IgA血清濃度を測定した。



We collated baseline data at enrolment (4-5 months old), but measured Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)<sup>21</sup> and thymus and activation-regulated chemokine (TARC) data at the time of patients' first visits as outpatients, even if this visit was before 4 months of age, to record patients' initial skin conditions before they started eczema treatment. 登録時に基本データを校合(きょうごう)したが、アトピー性皮膚炎スコア化(SCORAD)と胸腺活性化制御ケモカイン(TARC)を外来初診時に測定した。それが生後4ヶ月以前であっても湿疹治療を始める前に患者初診時皮膚状態を記録するために測定した。

We recorded each participant's skin condition using SCORAD and the patient-oriented eczema measure (POEM).<sup>22</sup> 患者皮膚の状態をSCORADと患者志向型湿疹計測(POEM)を用いて記録した。

We assessed SCORAD at the first visit as baseline data and again at 12 months of age. 基本的なデータとして初診時と12ヶ月時にSCORADを記録した。

POEM was assessed by a caregiver weekly during the trial. 試験期間中保護者によって毎週POEMを記録した。

We used mean POEM score for 4 weeks as the score for each month. 毎月のスコアは4週間の平均POEMスコアとして記録し使用した。

#### Outcomes 結果

The primary outcome was the proportion of participants with hen's egg allergy confirmed by open OFC at 12 months of age. 第1次的結果は12ヶ月時のオープン食物負荷試験(OFC)によって鶏卵アレルギーと確定できた比率で示した。

Secondary outcomes were serum egg white and ovomucoid-specific IgE, IgG1, IgG4, and IgA concentrations, together with TARC concentration. 二次的結果はTARC濃度と同時に血清卵白とオボムコイド特異的IgE, IgG1, IgG4, IgA値である。

Although we planned to measure salivary antigen-specific immunoglobulin concentration as a secondary outcome, we were unable to measure it because of technical reasons. 二次的な結果として唾液中抗原特異的免疫グロブリン値を測定する予定であったが、技術的問題のために測定できなかった。

We measured egg-specific immunoglobulin concentration at enrolment (4-5 months of age) as baseline data and at 9 months and 12 months of age. 基礎データとして登録時(生後4-5ヶ月)にまた9ヶ月と12ヶ月時にも卵特異的免疫グロブリンを測定した。

We measured TARC concentration at participants' first visit as outpatients before enrolment (as baseline data) and then at 9 months and 12 months of age (appendix). TARC値は基礎データとして初診時にまた9ヶ月と12ヶ月時にも測定した(補遺)。

The safety outcome was the proportion of infants with serious adverse events and important medical events during taking of trial powders. 安全性の結果は試験粉末摂取時の重篤な反応と重要な医療処置を行った児の比率で表した。

Changes of outcomes after the trial was started are described in the protocol. 試験が始まってからの結果の変動はプロトコールに示した。

## Statistical analysis 統計学的解析

We predicted the prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age to be 7% in the egg consumption group and 20% in the placebo group on the basis of published reports.<sup>8,23</sup> 既に報告された文献から12ヶ月時のIgEによる卵アレルギーの頻度は卵摂取群7%、プラセボ群で20%と予想した。

To detect a relative reduction of 65% (from 20% to 7%), with a power of 80% ( $\alpha=0.05$  [two-sided]), we estimated that 92 infants per group were needed. 80%検出率 ( $\alpha=0.05$  [両側]) 相対的リスク減少65% (20%から7%まで) で検出するためには群当たり92人必要であった。

Allowing for about 10% loss to follow-up, we planned to recruit 200 infants. フォローアップ中に10%脱落するとして200人を募集することにした。

We analysed the primary outcome in all randomly allocated participants who received the intervention. 介入試験を承諾した参加者全てを無作為化した結果を分析した。

We excluded participants whose parents voluntarily withdrew them from the analysis before they started the intervention and considered those who were withdrawn after they started the intervention positive for the primary outcome. 介入試験が始まる前に両親が自発的に解析から辞退を希望した参加者は除外し、介入試験が始まってから辞退した参加者が第1次結果介入試験陽性であった場合は考慮した。

We included participants who satisfied the recruitment criteria, took a trial powder for more than 130 days, and accidentally ingested hen's egg outside of the trial less than twice in the per-protocol analysis. 参加基準に合致し、130日以上試験粉末を摂取し、per-protocol解析 (注: プロトコル通りに実施された症例のみを解析) 中に2回未満の試験以外の鶏卵摂取事故の患者は解析に含めることにした。

We excluded participants whose primary outcome was not established when the trial ceased (on the basis of the results of the interim analysis) from the primary analysis population, the per-protocol analysis, and baseline data. 試験終了時に (中間解析の結果を基に) 第1次結果の第1次的集団解析、per-protocol解析、基本データが確率していない参加者は除外した。

We analysed adverse events in the primary analysis population. 第1次解析集団における副反応を解析した。

Interim analysis by the IDSMC was scheduled for 1 year after the start of the study or when the number of participants reached 100. 研究開始1年間または参加者が100人に達したときはIDSMCによる中間解析を予定した。

At interim analysis, we planned a point estimate for the primary outcome and if the estimated intervention effect was different from the value used in the sample size calculation, we would recalculate the required sample size. 中間解析において第1次結果の予想点を計画した。もし予想した介入効果が同じサイズの計算で使用された値と異なっていた場合は、さらに要求されるサイズを再計算した。

Decision making about changing of the total number recruited on the basis of the interim analysis would be done by the IDSMC, not by the trial steering committee, which was masked to assignment. 中間解析に基づく募集された総人数の変更の決定は試験実施委員会ではなくIDSMCによってなされた。その

割り当ては知らせられなかった。

We analysed the primary outcome with the  $\chi^2$  test. 第1次結果は $\chi^2$ 乗テストにて解析した。

We set the level of statistical significance for the primary outcome at 0.05 (two-sided). 1次結果の統計学的有意は0.05 (両側) とした。

We also did post-hoc logistic regression analysis to take into account stratification factors and imbalances of baseline variables between groups, including SCORAD score, family history of allergic diseases, and start of solid foods. SCORADスコア、アレルギー疾患家族歴、離乳食開始を含めた群間の計算層別化因子と変数不均衡を考慮に入れた。

We also did subgroup analyses stratified by concentration of egg white-specific IgE at baseline (we defined lower than 0.35 kUA/L as non-sensitised) in the primary analysis and per-protocol analysis populations. 第1次解析とper-protocol解析集団における基本データでの卵白特異的IgE値 (0.35 kUA/L未満を非感作と定義) による層別化された亜集団解析を行った。

Furthermore, we did analyses stratified by the class of egg white and ovomucoid-specific IgE at baseline in the per-protocol analysis population. さらにper-protocol解析集団での基礎データでの卵白とオボムコイド特異的IgEのクラスによる層別化を行った。

We also did logistic regression analysis, adjusting for the following covariates: serum TARC, total IgE, and egg white-specific IgE concentrations at baseline and mean POEM score from 6-12 months of age. 下記の共変数 (血清TARC、総IgE、卵白特異IgE) による補正をしてロジスティック回帰分析を行った。

We did safety analyses in the primary analysis population using  $\chi^2$  and Wilcoxon ranksum tests.  $\chi^2$ 乗テストとウイルコクソン順位和検定を使用して一次解析における安全性を解析した。

We did all statistical analyses using R version 3.1.0. 全ての統計学的解析はR version 3.1.0.を使用した。

This trial was overseen by the IDSMC. この試験はIDSMCによって監視された。

This trial is registered with the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry, number UMIN000008673). この試験は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録 No UMIN000008673 で登録された。

#### Role of funding source 資金源の役割

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. 研究の資金提供者は研究計画、データ集積、解釈、執筆には関与しなかった。

The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. 責任筆者はこの研究の全てのデータにアクセスでき、投稿の決定の最終責任を負った。

## Results 結果

Between Sept 18, 2012, and Feb 13, 2015, we assessed 266 infants for their eligibility, successfully enrolling 147 (55%) of them on the basis of the inclusion and exclusion criteria (figure 1). 2012年9月18日から2015年2月13日の間に選択のために266人の児を評価して登録と除外の基準を元にその内147人 (55%) の児を登録した。

We allocated 73 participants (50%) to the egg group and 74 (50%) to the placebo group. 卵群に73名 (50%)、プラセボ群に74名 (50%) 振り分けた。

We stopped recruitment early at the request of the IDSMC because the interim analysis of the first 100 participants detected a significant difference between the two groups in the primary outcome. 最初の100人の中間解析での1次結果で2群間に有意差を認めたために早期にIDSMCより募集を中止するよう要請があり、中止した。

Six (6%) participants were excluded from this analysis (and the final analysis) because they never consumed a trial powder (three [6%] in each group): two (2%) were found to not meet the diagnostic criteria for atopic dermatitis (one [2%] in each group) and four (4%) did not start the intervention (two [4%] in each group). 6人は試験粉末を摂取しなかったために解析の結果から除外した(各群3名(6%))。2人(2%)はアトピー性皮膚炎の診断基準に合わないことが判明した(各群1名(2%))、また4名(4%)介入試験を開始しなかった(各群2名(4%))。

Allocation was opened to all investigators and participants after fixing of the data, on May 15, 2015. 2015年5月15日に振り分けは、データが確定した後全ての研究関係者と参加者に公開した。

The number of participants included in the primary analysis was 60 (50%) in the egg group and 61 (50%) in the placebo group. 1次解析対象参加者数は卵群60名 (50%)、プラセボ群61名 (50%) であった。We excluded 20 (14%) participants from the final analysis who had not been assessed by the provocation test when the trial ceased and were asked to stop their participation (ten [14%] in each group). 試験終了時誘発試験による評価を受けなかった20名 (14%) を除外した。この参加者には試験に参加することを中止するよう依頼した。

117 (97%) of 121 participants were assessed for the primary outcome by OFC (70 [96%] of 73 in the egg group and 73 [99%] of 74 in the placebo group). 参加者121名のうち117名 (97%) は1次結果のために食物負荷試験を受けた(卵群73名中70名 [96%]、プラセボ群74名中73名 [99%])。

One (1%) participant in the placebo group and three (4%) in the egg group withdrew from the trial (appendix); they were included in the primary analysis but excluded from the per-protocol analysis. プラセボ群の1名 (1%) と卵群3名 (4%) は試験から辞退した(補遺)。これらの参加者は1次解析には入れたが、per-protocol解析では除外した。

With regard to adherence, six (8%) participants in the egg group and five (7%) in the placebo group were excluded from per-protocol analysis because they had taken the trial powder for less than 130 days. アドヒアランスに関して卵群の6人 (8%) とプラセボ群の5人 (7%) は試験粉末の摂取が130日未満のためにper-protocol解析から除外した。

In the per-protocol analysis population, the mean number of consumption days of the trial powder

was 163.5 days (SD 17.9) in the egg group and 167.6 days (16.5) in the placebo group. **per-protocol**  
解析集団において資料粉末の平均摂取日数は卵群で163.5日 (SD 17.9)、プラセボ群で167.6日 (16.5)であつた。

Baseline characteristics are shown in table 1 and the appendix. 基本的な特徴は表 1 と補遺に示した。

More than 90% of participants received breastfeeding at 6 months of age. 参加者の90%以上は6ヶ月時母乳栄養であつた。

The number of patients with hen' s egg allergy confirmed by OFC at 12 months of age was four (9%) of 47 in the egg group and 18 (38%) of 47 in the placebo group at interim analysis. 中間解析において12ヶ月時に食物負荷試験によって鶏卵アレルギーと確定された参加者数は卵群47名中4人(9%)、プラセボ群47人中18名(38%)であつた。

The IDSMC requested the person in charge of statistics in this trial (EI) to calculate the significance of difference, although this calculation was not planned at the interim analysis in the statistical analysis plan. IDSMCはこの試験の責任者に対して有意差を計算するよう申し入れた。この計算は中間解析時の統計学的解析計画にはなかつた。

The risk ratio was 0.222 (95% CI 0.081-0.607;  $p=0.0012$ ), which crossed 0' Brien-Fleming' s boundary; the corresponding significance level was 0.003. リスク比は0.222 (95% CI 0.081-0.607;  $p=0.0012$ )で0' Brien-Fleming境界をクロスする; 対応する有意水準は0.003であつた。

In the primary analysis population, five (8%) of 60 in the egg group and 23 (38%) of 61 in the placebo group had hen' s egg allergy confirmed by OFC at 12 months of age. 1次解析集団において卵群60人中5人(8%)とプラセボ群61人中23人(38%)は12ヶ月時の食物負荷試験によって鶏卵アレルギーであることを確定された。

The risk difference was 29.4% (95% CI 15.3-43.4), the number needed to treat was 3.40 (2.30-6.52), and the risk ratio was 0.221 (0.090-0.543;  $p=0.0001$ ; figure 2). リスク差は29.4%(95% CI 15.3-43.4)で治療を必要とした数は3.40 (2.30-6.52)でリスク比は0.221 (0.090-0.543;  $p=0.0001$ ; 図 2)であつた。

The odds ratio of the two groups was 0.113 (95% CI 0.035-0.361) adjusted for SCORAD score, 0.161 (0.056-0.468) adjusted for allergic history of father and mother, and 0.083 (0.023-0.297) adjusted for start of solid foods (appendix). 2群のオッズ比はSCORADスコアで補正した値は0.113 (95% CI 0.035-0.361)であつた。

For worst scenario analysis in which withdrawers from the egg group are considered positive for the primary outcome and those from the placebo group as negative, five (8%) of 60 participants in the egg group had confirmed egg allergy compared with 22 (36%) of 61 in the placebo group ( $p=0.0002$ ). 最悪シナリオ解析では、卵群から辞退した参加者は第1次結果で陽性で、プラセボ群から辞退した参加者は陰性と考えられ。卵群は60人中5人(8%)が、プラセボ群では61人中22人(36%)が卵アレルギーであつた。

In the per-protocol analysis, two (4%) of 46 participants in the egg group were diagnosed as having hen' s egg allergy compared with 19 (38%) of 50 participants in the placebo group (figure 2).

Per-protocol解析では、卵群46人中2人（4%）、一方プラセボ群では50人中19人（38%）が鶏卵アレルギーであった。

The risk difference was 33・7% (95% CI 19.0-48.3) and the risk ratio was 0.114 (0.028-0.464;  $p < 0.0001$ ). リスク差は33・7% (95% CI 19.0-48.3)であり、リスク比は0.114 (0.028-0.464;  $p < 0.0001$ )であった。

The number needed to treat was 2.97 (2.07-5.27) and the relative reduction in the prevalence of hen's egg allergy in the egg group compared with the placebo group was 89%. 治療必要人数 (NTT) (訳注：あるエンドポイントに到達する患者を1人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかを表したものである。この数値は絶対リスク減少率 (absolute risk reduction) の逆数となる) は2.97 (2.07-5.27)であり、卵群での鶏卵アレルギー有病率の相対的低下はプラセボ群と比較して89%であった。

Ovomucoid-specific IgE concentration at 12 months of age in the egg group was lower than that in the placebo group, whereas ovomucoid-specific IgG1, IgG4, and IgA concentrations at 12 months of age were higher in the egg group than in the placebo group (figure 3, appendix). 卵群12ヶ月時のオボムコイド特異的IgE値はプラセボ群より低かったが、オボムコイド特異的IgG1, IgG4, IgA値はプラセボ群より高かった (図3, 補遺)。

Sequential changes of egg white-specific and ovomucoid-specific IgE concentrations of individual participants are shown in the appendix. 各参加者の卵白とオボムコイド特異的IgE値の一連の変化は補遺に示してある。

Egg white-specific IgE and ovomucoid-specific IgE and IgG4 concentrations of participants with egg allergies in the placebo group were increased compared with those without egg allergies (appendix). プラセボ群で卵アレルギーのある参加者の特異的IgEとオボムコイド特異的IgEとIgG4値は卵アレルギーのない参加者と比較して増加していた (補遺)。

TARC concentration at 9 months and 12 months of age and SCORAD score at 12 months of age were decreased from baseline in both groups (figure 4). 9ヶ月と12ヶ月時のTARC値と12ヶ月時のSCORADスコアは両群とも基礎値より低下していた。

POEM scores during the intervention were low in both groups, suggesting that the eczema was well maintained during the trial in both groups. 介入期間中のPOEMスコアは両群ともに低く、両群で試験期間中の湿疹が上手くコントロールされていたことを示唆している。

The two (3%) participants who developed egg allergy in the egg group in the per-protocol analysis had a higher POEM score than did the other participants (appendix). Per-protocol解析における卵群で卵アレルギーとなった2人(3%)は他の参加者よりもPOEMスコアが高かった。

The only difference between groups in adverse events was the total number of admissions to hospital (table 2). 副反応における両群の差は病院に入院した総人数だけであった。

Five (8%) participants in the egg group were admitted to hospital (a total of six times) during the intervention. 卵群では5人(8%)が介入試験中に病院に入院した (合計6回)。

The number of participants diagnosed as being affected with asthma according to the Japanese guideline's criteria<sup>4</sup> was not significantly different between groups. 日本のガイドラインの基

準による喘息と診断された参加者数は両群で有意差はなかった。

Four (3%) participants (three [5%] in the egg group and one [2%] in the placebo group; details shown in the appendix) withdrew from the trial after commencement of the intervention. 4人(3%)の参加者(3人[5%]は卵群、1人[2%]はプラセボ群; 詳細は補遺に示した) 介入開始後に介入試験を辞退した。No participants withdrew because of adverse reactions caused by the trial powder (appendix). 試験粉末による副反応のために介入試験を辞退した参加者はいなかった。

No acute sign occurred when participants ingested the trial powder for the first time at the outpatient unit of the hospital at 6 months and 9 months of age. 病院外来で6ヶ月時と9ヶ月時に試験粉末を摂取して急性の反応を示した参加者はいなかった。

Although a few participants had urticaria 4 h or longer after ingestion of trial powder, skin rash around the mouth, angioedema of the lip, vomiting, transient worsening of eczema, bloody stool, or diarrhoea lasting 10 days or longer after intake of the trial powder at home, we noted no difference in reported numbers between the two groups (19 events in nine [15%] infants in the egg group versus 14 events in 11 [18%] infants in the placebo group). 試験粉末摂取後4時間もしくはそれ以上の時間が経ってから数人の参加者で蕁麻疹があったが、口周囲の皮膚発疹、口唇の血管浮腫、嘔吐、湿疹の一時的な悪化、血便、下痢が自宅での試験粉末摂取後10日もしくはそれ以後で出現したが2群間での報告人数に差がなかった(卵群9人[15%]で19回の事象、プラセボ群11人[18%]で14回の事象)。

Furthermore, infants who showed acute signs of angioedema of the lip or vomiting were able to continue taking the trial egg powder without developing the same symptom again. Other adverse events were also not different between groups. さらに口唇の浮腫や嘔吐のような急性症状を示した乳児はまた同じ症状になること無しに試験粉末の摂取を続けることができた。

We carried out post-hoc analyses to explore the effects of stratification factors and baseline imbalances between the two groups. 2群間の層別化因子とベースラインのアンバランスの影響を調べるためにpost-hoc解析を行った。

For the subgroup analysis by stratification with use of the concentration (0.35 kUA/L) of egg whitespecific IgE at baseline, in the non-sensitised subgroup, two (8%) of 24 participants in the egg group and three (25%) of 12 in the placebo group were diagnosed as being affected with hen's egg allergy (risk difference 16.7% [95% CI -10.2 to 43.5];  $p=0.31$ ; figure 2). 非感作亜群でのベースラインとして卵白特異的IgE値0.35 kUA/Lを使用して層別化した亜群解析において卵群の24人中2人(8%)とプラセボ群12人中3人(25%)が鶏卵アレルギーと診断された(リスク差 16.7% [95% CI -10.2 to 43.5];  $p=0.31$ ; 図 2)。

In the sensitised subgroup, three (9%) of 33 participants in the egg group and 20 (43%) of 46 participants in the placebo group were diagnosed as being affected with hen's egg allergy (risk difference 34.4% [17.0-51.7];  $p=0.001$ ). 感作群において卵群33人中3人(9%)とプラセボ群46人中20人(43%)が鶏卵アレルギーと診断された(リスク差 34.4% [17.0-51.7];  $p=0.001$ )。

The subgroup analysis in the per-protocol analysis population showed similar results to those of

the subgroup analysis in the primary analysis population (figure 2). Per-protocol解析集団での亜群解析では第1次解析集団における亜群解析におけるper-protocol解析集団の解析結果と類似していた。

We also analysed the primary outcome in the per-protocol analysis population with stratification by the class of egg white and ovomucoid-specific IgE concentration at baseline (appendix). ベースラインでの卵白とオボムコイド特異的IgE濃度のクラスによって層別化したper-protocol解析集団における第1次結果を解析した。

Comparing both groups in the participants of the same IgE class, the positive ratio of OFC in the placebo group tended to be higher than that in the egg group at 12 months of age. 12ヶ月時に同じIgEクラスの参加者の両群を比較するとプラセボ群で経口食物負荷試験陽性率は卵群より高い傾向にあった。

The odds ratio of positive OFC by logistic regression analysis was 0.149 (95% CI 0.052-0.428) adjusted for sex, 0.156 (0.054-0.451) adjusted for TARC concentration, 0.206 (0.068-0.622) adjusted for total IgE concentration, 0.189 (0.063-0.565) adjusted for egg white-specific IgE concentration at baseline, and 0.063 (0.014-0.287) adjusted for mean POEM score from 6 months to 12 months of age in the primary analysis population, and findings were similar in the perprotocol analysis population (appendix). ロジスティック回帰解析による経口食物負荷試験陽性のオッズ比は性で補正すると0.149 (95% CI 0.052-0.428)、TARC値で補正すると0.156 (0.054-0.451)、総IgE値で補正すると0.206 (0.068-0.622)、ベースラインの卵白特異的IgEで補正すると0.189 (0.063-0.565)、第1次解析集団での6ヶ月から12ヶ月の平均POEMスコアで補正すると0.063 (0.014-0.287)であった。この結果はperprotocol解析集団での結果と類似していた(補遺)。

## Discussion 考察

In this trial, we found that hen's egg could be introduced to high-risk infants with atopic dermatitis with use of a two-step approach without immediate allergic reaction, even for participants who had IgE sensitisation to hen's egg before starting the intervention. この研究において即時型反応無しに二段階法にてアトピー性皮膚炎を合併した高リスク乳児(介入試験開始前に鶏卵に対するIgEに感作されている乳児でさえ)に鶏卵を投与出来た。

In a previous RCT,<sup>13</sup> a high proportion (31%) of infants had allergic reactions to pasteurised raw egg powder. 以前の二重盲検試験において滅菌生卵粉末に対して高率(31%)にアレルギー反応がみられた。

In our trial, no participants had an allergic reaction to the heated egg powder. 今回の研究では加熱卵粉末に対して誰もアレルギー反応がなかった。

Such a difference might be due to the higher allergenicity of raw than heated egg powder. このような差は加熱卵粉末より生卵の方が高い抗原性があるためと思われる。

Use of a lower starting dose than in that trial might also contribute to the safety of our approach. 低用量による開始もまたこの方法の安全性に寄与したかもしれない。



In the LEAP study,<sup>12</sup> six (13%) of 47 infants who were skin prick test positive reacted to baseline peanut challenge. LEAP研究において皮膚プリック試験で陽性であった47名中13人(13%)がベースラインでのピーナツ負荷試験で陽性であった。

Infants who were already sensitised to egg before introduction might have developed an allergic reaction if they were given a high dose of heated or raw egg powder at the start. 卵投与前から既に卵に感作されていた乳児がもし開始時に高容量の加熱卵または生卵を与えられていたならばアレルギー反応を惹起したかもしれない。

These findings suggest that our two-step approach starting from low dose introduction might be a safer method than that used in the LEAP study, which more naturally mirrors real life rather than screening high-risk infants with skin prick test or serum food-specific IgE concentration or a challenge test before introduction. 低用量から開始する2段階法がLEAP研究で使用された方法より安全であるかもしれないこと示唆している。この方法は皮膚プリック試験または血清食物特異的IgE値または介入前の負荷試験よりむしろ現実の生活をより反映している。

In our analyses for safety, we noted a difference in the total number of admissions to hospital between groups, but the incidence of urinary tract infection and Kawasaki disease was within the general prevalence found in Japanese children.<sup>25,26</sup> 安全性に関する解析では群間で入院総数に差があったが、尿路感染、川崎病の頻度は日本人の小児で見られる一般の頻度範囲内であった。

Admissions to hospital for moderate wheezing attack is common in Japan and the incidence was within the normal range found in Japan.<sup>24</sup> 中程度の喘鳴発作による入院は日本では普通であり、頻度は日本の正常範囲であった。

The incidence of asthma diagnosed with Japanese guideline's criteria<sup>24</sup> at 12 months of age was not different between groups and wheezing attacks did not occur within 4 h of ingestion of egg powders. 12ヶ月時での日本のガイドライン基準により診断された喘息頻度は2群間で差がなかった。また卵粉末摂取4時間以内の喘鳴発作は無かった。

For the other safety measures, we noted no significant difference between groups. 他の安全性に関する値は両群で差がなかった。

No participant withdrew from this trial because of adverse events, substantiating the safety of our approach. 有害事象のためにこの研究から辞退した患者はいなかった。それは我々の方法が安全であることを示している。

Another important feature of this study was the assessment and treatment of atopic dermatitis prospectively. この研究でもう一つ重要なことはあらかじめアトピー性皮膚炎の評価と治療を行ったことである。

All participants received optimal eczema treatment throughout the trial, resulting in very low POEM scores.<sup>22</sup> 研究期間を通じて参加者は最善の湿疹治療を受けた結果、POEMスコアは非常に低い値であった。The prevalence of egg allergy in this trial was lower than that in a previous study<sup>13</sup> (33% in the egg group and 51% in the placebo group). この研究における卵アレルギーの頻度は以前の研究(卵群33%、

プラセボ群51%)よりも低かった。

In our study, the two participants who developed egg allergy in the egg group in the per-protocol analysis had a higher POEM score than did the other participants. 今回の研究ではper-protocol解析での卵群での卵アレルギーになった2人の患者は他の患者よりもPOEMスコアが高かった。

The risk of percutaneous sensitisation to egg might be higher in infants with uncontrolled eczema than in those with controlled eczema.<sup>27</sup> 卵に対する経皮感作のリスクはコントロールされた湿疹患者よりもコントロールされていない患者の方が高いとの報告がある。

However, further RCTs will be needed to test the role of optimal eczema treatment in prevention of subsequent development of food allergy. しかしながら食物アレルギーに進展するのを予防するために最高の湿疹治療の役割を解明するためにさらにランダム二重盲検試験を行う必要がある。

Our study was terminated early because of an unexpectedly large group difference at the planned interim analysis, and caution is needed when the results are interpreted. あらかじめ計画されていた中間解析において群間で予期しない大きな差を認めたために、早期にこの研究を終了した。この結果を解釈するには注意が必要である。

First, the estimated group difference is possibly biased, resulting in a bigger difference between the two groups than if the trial was not terminated early. 第1に、群間の相違はおそらくこの研究が早期に終了しなかったならば、2群間でもっと大きな差となったであろうというバイアスがあった。

Second, the two groups had differences in some baseline characteristics, despite our strict masking and randomization procedures. 第2に、厳重なマスキングとランダム化にもかかわらず、ベースラインで幾つかの面で両群に差があった。

These differences might be attributed to the incidental difference in severity of eczema, which have affected the concentration of serum IgE and TARC.<sup>27,28</sup> これらの差は湿疹の重症度の差と関連しているかもしれない。その湿疹の重症度が血清IgEとTARCに影響している。

We examined whether or not the differences at baseline might have affected our results. ベースラインの差が結果に影響しているか否かについて調べた。

Reassuringly, the results of the adjusted and subgroup analyses were consistent with those of the unadjusted analysis, except that the subgroup analysis in the non-sensitised subgroup was not significantly different between groups. 非感作亜群における亜群解析が両群で有意差がなかった以外、補正した結果や亜群の解析結果と補正していない解析結果と一致した。

The imbalance of baseline variables between groups has the potential to affect the results, but our post-hoc analyses revealed that the effect of such imbalance was small. 両群のベースライン変数のアンバランスは結果に潜在的に影響しているが、post-hoc解析ではそのようなアンバランスの影響が小さいことが明らかになった。

The strength of our study was the excellent adherence, implying the practicability of our approach. 我々の研究の強みは優れたアドヒアランスである。

The adherence rate in the Enquiring About Tolerance study<sup>14</sup> was only 43%, suggesting that development

of high adherence approaches like ours is needed to improve the efficacy of early introduction of high-risk foods such as eggs and peanuts. **Enquiring About Tolerance study**でのアドヒアランスはたったの43%であり、このことは卵やピーナツのような高リスクの食物の早期導入効果を高めるのに我々の研究のように高いアドヒアランスが必要であることを示唆している。

Our trial is the first to show that stepwise introduction of eggs combined with attentive eczema treatment reduces the prevalence of egg allergy in high-risk infants. 今回の研究では第1に注意深い湿疹治療と組み合わせた卵の段階的な摂取がハイリスク乳児の卵アレルギー罹患率を下げることを示した。

Our approach also shows the practicality and effectiveness of this approach. 第2にこの方法が臨床（実際）的であり、効果的であることを示している。

Further studies are needed to establish if this stepwise approach might be effective in prevention of other food allergies and in the general population. この段階的方法が他の食物アレルギーの予防や、一般集団でも有効かを確立するためにはさらなる研究が必要である。

## Research in context 研究背景

### Evidence before this study この研究以前のエビデンス

We searched PubMed and Embase between Jan 29, 2016, and March 31, 2016, in the English language, using the following search terms: “infant”, “eczema”, “prevention”, “allergy”, and “randomised controlled trial”. 2016年1月29日から2016年3月31日の間の英語の“infant”, “eczema”, “prevention”, “allergy”, と“randomised controlled trial”の単語をPubMed と Embaseで調べた。The Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology reported that “the present evidence does not justify recommendations about either withholding or encouraging exposure to potentially allergenic foods after the age of 4 months”. アレルギー・臨床免疫欧州アカデミーにより発行された「食物アレルギー・アナフィラキシーガイドライン」では「生後4ヶ月後の潜在アレルギー性食物の摂食を控えるか、積極的に摂るかについての推奨を正

当化するエビデンスは現在ない」と報告している。

The Consensus Communication on Early Peanut Introduction and the Prevention of Peanut Allergy in High-Risk Infants was released in 2015 on the basis of the Learning Early About Peanut Allergy trial data, which provided Level 1 evidence that early introduction of peanuts is safe and effective in selected high-risk infants at reduction of subsequent peanut allergy by up to 81%. 2015年ハイリスク児での早期ピーナツ摂食とピーナツアレルギー予防における合意通知では早期のピーナツ摂取は選択されたハイリスク児においてピーナツアレルギーを安全効果的に81%まで低下できるというエビデンスレベル1の報告があるとしている。

The Enquiring About Tolerance study was a randomised controlled trial that recruited infants from the general population, assessing whether or not early exposure might reduce subsequent allergy. 耐性研究試験 (EAT) は早期の摂食がその後のアレルギーを抑制するか否かについて評価するために一般集団から乳児を募集し ランダム化コントロール試験である。

The per-protocol analysis suggested a possible protective effect of early introduction of peanuts and hen's eggs, but adherence to the study protocol was rather low and the results in the intention-to-treat analysis were negative. per-protocol解析ではピーナツと鶏卵の早期摂取予防効果の可能性を示唆している。しかしこの研究プロトコル (計画書) に対するアドヒアランスかなり低く、しかもintention-to-treatでは陰性であった。

In addition to the Learning Early About Peanut Allergy and Enquiring About Tolerance studies, we identified only one trial published in 2013 describing the preventive effect of early introduction of eggs for high-risk infants with eczema. ピーナツアレルギー耐性研究における早期節食研究に加えて湿疹のあるハイリスク乳児に対する卵の早期摂取の予防的効果について2013年に報告されたものが唯一のものであると確認した。

Investigators reported that a lower proportion of infants in the early egg introduction group (14 [33%] of 42) developed IgE-mediated egg allergy at 12 months of age than in the placebo group (18 [51%] of 35); however, the difference did not reach statistical significance (relative risk 0.65 [95% CI 0.38-1.11]). 早期卵節食群乳児(14 [33%] of 42)はプラセボ(18 [51%] of 35)に較べて生後12ヶ月時点でIgEによる卵アレルギーがより低い率であったと報告している。;しかしながらその差は統計学的に有意ではなかった(relative risk 0.65 [95% CI 0.38-1.11])。

Caution is needed when infants with moderate-to-severe eczema are first exposed to eggs because many have already developed sensitisation and clinical reactivity by 4 months of age. 中等症から重症湿疹乳児が初めて卵を摂食するときは注意が必要である。なぜなら多くの乳児が4ヶ月までに既に感作と臨床的反応性があるかもしれないからである。

#### Added value of this study

This trial is the first randomised, double-blind, placebo controlled trial to produce results that show a safe and effective method of early introduction of hen's eggs to high-risk infants with eczema to prevent egg allergy. この試験は卵アレルギー予防のために湿疹のあるハイリスク乳児に早期

に鶏卵を安全かつ効果的な方法であることを示す初めてのランダム二重盲検コントロール試験である。

Our findings substantiate that early introduction of a small amount of heated egg in a stepwise manner combined with attentive treatment of eczema can reduce the prevalence of egg allergy in high-risk infants with eczema. 我々の結果は湿疹の注意深い治療と併用した少量加熱卵段階的投与方法が湿疹のあるハイリスク乳児における卵アレルギー有病率を低下できることを証明した。

#### Implications of all the available evidence

Our results provide firm evidence that early introduction of potentially allergenic foods can be done safely by starting from a small dose and that prevention of food allergy can be achieved effectively in a stepwise manner. この結果は潜在的にアレルギー性食物の早期摂取が少量から安全に始める事ができ、段階的な方法で効果的に食物アレルギーを予防することができるという強力なエビデンスを示した。

A small amount of solid food is safe, even for sensitised infants, and this stepwise approach is practical at a population level because infants do not need to be screened by skin prick, serum-specific IgE concentration, or challenge tests before introduction. 既に感作された乳児でも少量の離乳食は安全である。この段階的なアプローチは一般集団レベルでは実際的な方法である、なぜなら一般の乳児では摂食前にプリックテスト、血清特異的IgE、負荷試験でスクリーニングする必要のないからである。

Additional trials are needed to test this approach for prevention of other types of food allergies. 他の食物アレルギータイプの予防にこの方法をテストするためにはさらなる試験が必要である。

Optimal control of eczema might be an integral part of the preventive programme to minimise the chance of percutaneous sensitisations. 湿疹の最善のコントロールが経皮的感作の機会を最小にするための不可欠な予防的なプログラムであるかもしれない。

#### References

- 1 Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; **22**: 155-60.
- 2 Wong GW. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem Immunol Allergy* 2015; **101**: 30-37.

- 3 Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**: 261-70.
- 4 Dean T, Venter C, Pereira B, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**: 1166-71.
- 5 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; **106**: 346-49.
- 6 Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; **97**: 10-20.
- 7 Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD000133.
- 8 Koplitz JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 807-13.
- 9 Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 77-82.e1.
- 10 Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133**: 1056-64.
- 11 Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; **61**: 1009-15.
- 12 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; **372**: 803-13.
- 13 Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**: 387-92.e1.
- 14 Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1733-43.

- 15 Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**: 1331-36.
- 16 Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 164-70.
- 17 Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; **348**: 977-85.
- 18 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; **92** (suppl): 44-47.
- 19 Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, et al. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; **163**: 1127-29.
- 20 Suzuki K, Hiyoshi M, Tada H, et al. Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. *Anal Chim Acta* 2011; **706**: 321-27.
- 21 Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; **186**: 23-31.
- 22 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**: 1513-19.
- 23 Ito K, Morishita M, Ito A, Sakamoto T, Torii S. [Immediate type food hypersensitivity associated with atopic dermatitis in children]. *Arerugi* 2004; **53**: 24-33 (in Japanese).
- 24 Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. *Allergol Int* 2014; **63**: 335-56.
- 25 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; **22**: 216-21.
- 26 e-Stat Portal Site of Official Statistics in Japan. Patients statistics in Japan 2016. [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?\\_toGL08020103\\_&listID=000001141596&requestSender=dsearch](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001141596&requestSender=dsearch)

(accessed Feb 2, 2016).

27 Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014; **134**: 345-50.

28 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; **38**: 161



表1 ベースライン特性

	Placebo (n=61)	Egg (n=60)
Age at enrolment (days)	163.4 (19.9)	162.2 (21.5)
Male sex	40 (66%)	39 (65%)
Gestational age (weeks)	39.1 (1.28)	38.9 (1.18)
Birthweight (g)	3108 (325.4)	3163 (373.8)
Caesarean section	6/53 (11%)	8/57 (14%)
Age at onset of eczema (months)	1.8 (1.1)	2.0 (1.1)
SCORAD score	42.0 (22.1-52.3)	27.5 (10.3-38.2)
TARC (pg/mL)	3165 (1532-5867)	2297 (1525-3250)
Total IgE concentration (IU/mL)	41.2 (15.9-181.0)	16.5 (5.3-51.2)
Egg white-specific IgE concentration (kUA/L)	4.46 (0.47-24.8)	0.73 (0.17-5.55)
Ovomucoid-specific IgE concentration (kUA/L)	0.35 (0.17-0.56)	0.17 (0.17-0.35)
Paternal history of allergic disease	34/60 (57%)	40/57 (70%)
Maternal history of allergic disease	37/60 (62%)	38/57 (67%)
Have pets	15/59 (25%)	6/53 (11%)
Smoking in the household	12/58 (21%)	14/56 (25%)
Age at start of solid foods (months)	5.6 (0.7)	5.6 (0.7)
Hen's egg elimination by mother during lactation	15/57 (26%)	15/59 (25%)
Breastfeeding		
at 6 months of age	56/60 (93%)	57/60 (95%)
at 12 months of age	43/59 (73%)	37/57 (65%)
POEM at 6 months of age	2.9 (3.2)	2.1 (2.8)

Data are mean (SD), n (%), median (IQR), or n/N (%). SCORAD=Scoring Atopic Dermatitis. TARC=thymus and activation-regulated chemokine. POEM=patient-oriented eczema measure.

**Table 1: Baseline characteristics**

図1 治験手順

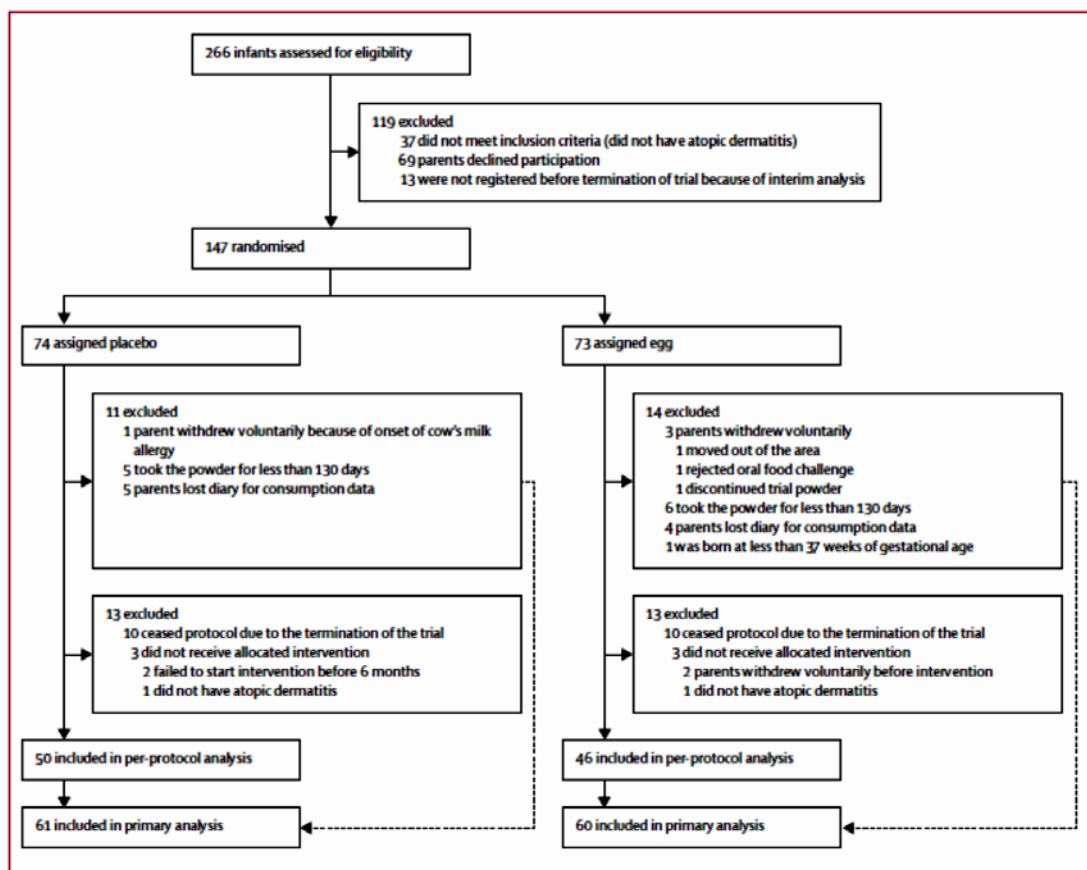


Figure 1: Trial profile

図2 卵アレルギーの有病率

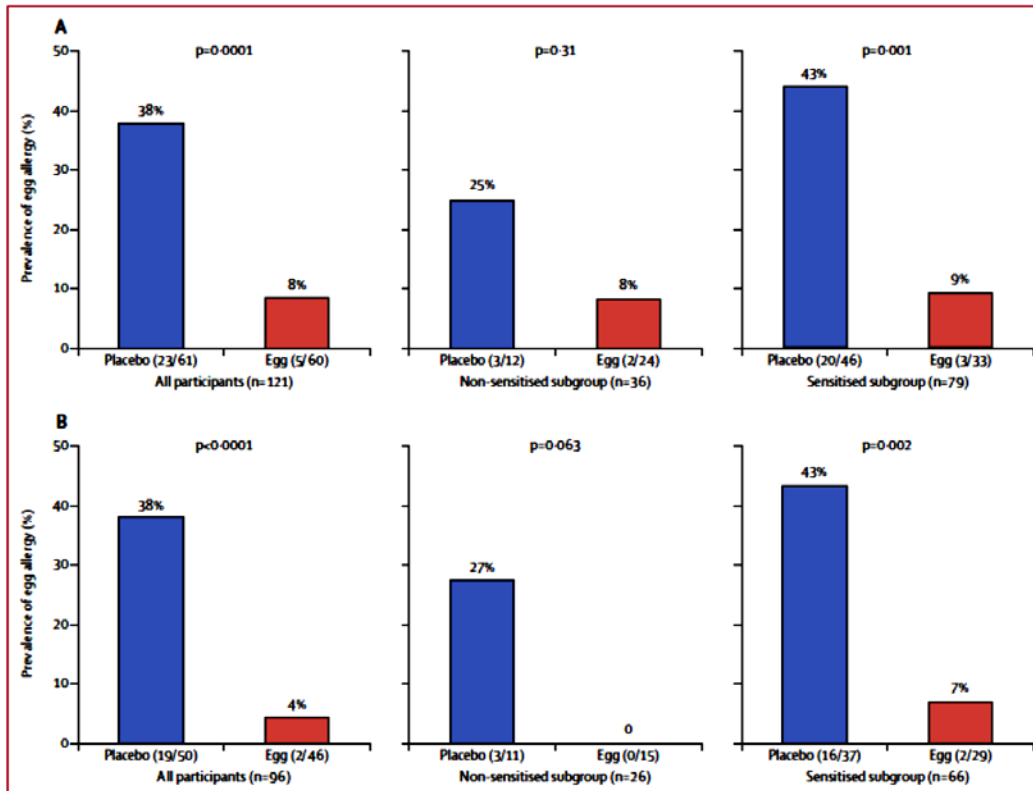
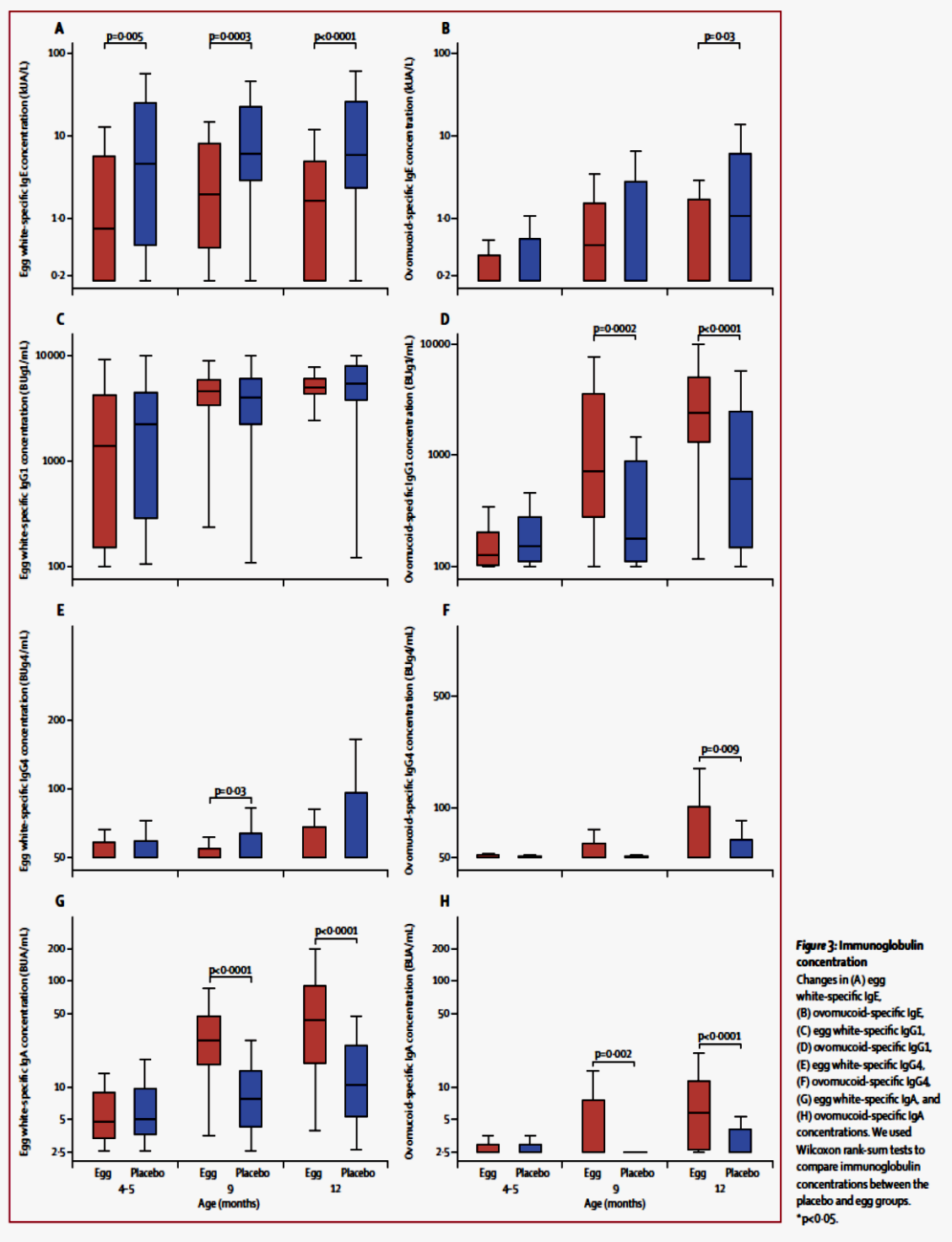


Figure 2: Prevalence of egg allergy

(A) Primary analysis population. (B) Per-protocol analysis. The left panels show all participants. The middle and right panels show the subgroup analysis that stratified by concentration of egg white-specific IgE at baseline into lower (non-sensitised subgroup; middle panels) or higher (sensitised subgroup; right panels) than 0.35 kUA/L. We used  $\chi^2$  tests for all participants and Fisher's exact tests for subgroup analyses.

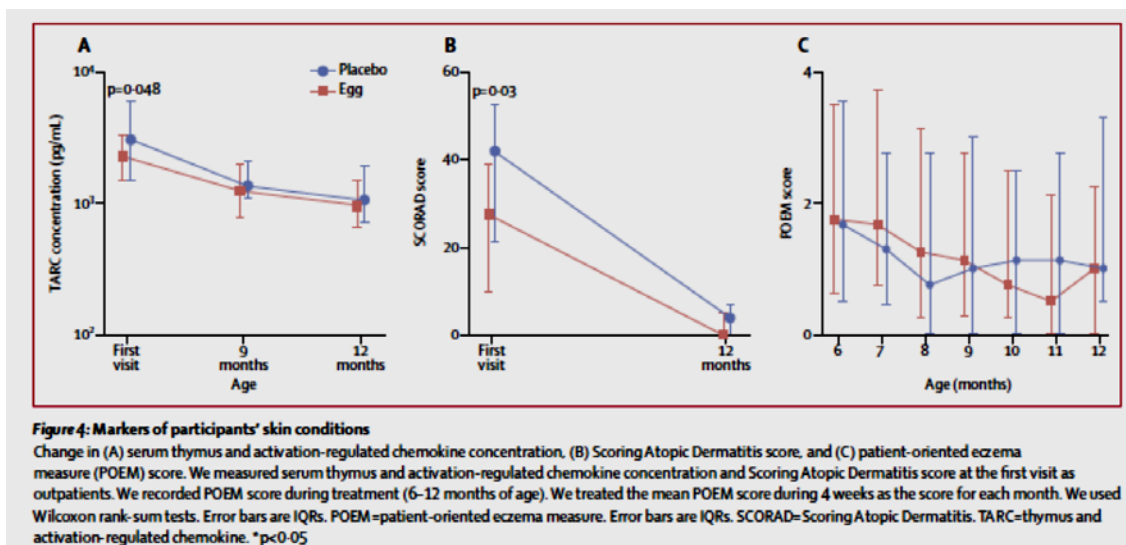
- (A) 一次分析集団。(B) プロトコルごとの分析。左側のパネルは全参加者を示した。中央および右側のパネルは、ベースラインでの卵白特異的IgEの濃度によって0.35 kUA/Lより低い（非感受性サブグループ；中央パネル）または高い（感受性サブグループ；右側パネル）に層別されたサブグループ分析を示す。すべての参加者には $\chi^2$ 検定を使用し、サブグループ分析にはFisherの検定を使用した。

図3 免疫グロブリン濃度の変化



(A) 卵白特異的 I g E (B) オボムコイド特異的I g E (C) 卵白特異的I g G 1、 (D) オボムコイド特異的 I g G 1、 (E) 卵白特異的I g G 4、 (F) オボムコイド特異的I g G 4、 (G) 卵白特異的I g A、および (H) オボムコイド特異的 I g A 濃度。 ウィルコクソンの順位和検定を使用して、プラセボ群と卵群の間で免疫グロブリン濃度を比較した。 \* p < 0 . 0 5

図4 参加者の肌の状態のマーカー



(A) 血清胸腺および活性化制御ケモカイン濃度、(B) アトピー性皮膚炎スコア、および (C) 患者指向湿疹測定 (POEM) スコアの変化。最初の来院時に血清胸腺と活性化制御ケモカイン濃度およびスコアリングアトピー性皮膚炎スコアを外来患者として測定した。治療中 (6~12ヶ月齢) のPOEMスコアを記録した。4週間の平均POEMスコアを各月のスコアとして扱った。ウィルコクソンの順位和検定を使用した。エラーバーはIQRである。POEM=患者向け湿疹対策。SCORAD=アトピー性皮膚炎のスコア TARC = 胸腺および活性化調節ケモカイン。\*  $p < 0.05$

表2 有害事象

	Placebo (n=61)	Egg (n=60)	p value
<b>All-cause admission to hospital</b>			
Total number of admissions to hospital	0	5 (8%); 6	0.02
Moderate wheezing attack	0	2 (3%); 3	0.16
Urinary tract infection	0	2 (3%); 2	0.16
Kawasaki disease	0	1 (2%); 1	0.32
<b>Immune system disorders at 12 months of age</b>			
Asthma*	2 (3%); 3	3 (5%); 12	0.68
Food allergy other than hen's egg allergy†	13 (21%); 13	9 (15%); 9	0.48
Cow's milk allergy†	7 (11%); 7	6 (10%); 6	1
Wheat allergy†	3 (5%); 3	1 (2%); 1	0.62
Other food allergy†	6 (10%); 6	3 (5%); 3	0.49
<b>Acute signs after intake of the trial powder at home during the trial</b>			
Urticaria within 4 h after ingestion of trial powder	0	0	1
Urticaria 4 h or longer after ingestion of trial powder	5 (3%); 7	2 (3%); 7	0.27
Rash around the mouth	2 (3%); 3	0	0.16
Respiratory symptom	0	0	1
Angioedema of the lip	0	1 (2%); 2	0.32
Vomiting	1 (2%); 1	1 (2%); 4	0.98
Transient worsening of eczema	0	3 (5%); 3	0.08
Bloody stool	1 (2%); 1	0	0.32
Diarrhoea lasting 10 days longer	2 (3%); 2	3 (5%); 3	0.64
<b>Infections until 12 months of age</b>			
Acute gastroenteritis	20 (33%); 28	15 (25%); 23	0.41
Fever	14 (23%); 27	17 (28%); 35	0.51
Upper respiratory infection	30 (49%); 44	31 (52%); 51	0.60
RS virus infection	0	2 (3%); 2	0.16
Influenza virus infection	1 (2%); 1	1 (2%); 1	0.99
Adenovirus infection	1 (2%); 1	0	0.33
Hand-foot-and-mouth disease	6 (10%); 6	4 (7%); 4	0.53
Herpangina	2 (3%); 2	1 (2%); 1	0.58
Acute bronchitis	1 (2%); 1	1 (2%); 1	0.99
Exanthema subitum	4 (7%); 4	1 (2%); 1	0.32
Acute otitis media	0	3 (5%); 5	0.08
Otitis media with effusion	1 (2%); 1	0	0.33
Impetigo	2 (3%); 2	1 (2%); 1	0.58
Suppurative lymphadenitis	0	1 (2%); 1	0.31
Data are number of patients (%); number of events. We compared groups with Fisher's exact tests and Wilcoxon rank-sum tests. RS=respiratory syncytial.			
* Defined as more than three events of clinical wheezing. <sup>24</sup> † Defined as a clear clinical history of immediate allergic reaction.			
<b>Table 2: Adverse events</b>			

データは患者数 (%) イベント数 グループをフィッシャーの直接確率検定とウィルコクソンの順位和検定と比較した。RS =呼吸器合胞体。\* 3つ以上の臨床的喘鳴のイベントとして定義した。† 即時アレルギー反応の明確な病歴として定義した。