

タクロリムス外用療法

研究分担者 佐伯秀久

東京慈恵会医科大学皮膚科講師

要旨

現在アトピー性皮膚炎治療に広く使用されているタクロリムス外用薬の有効性および安全性について、2003 年以降の文献も加えて再評価を行った。ランダム化二重盲検などの臨床試験から本薬剤の短期および長期使用における有効性は十分に証明されており、同様に施行された大規模な安全性調査の結果から、現在までに本剤との因果関係が証明された全身性の重篤な副作用は無く、安全性に大きな問題はないものと考えられる。また皮膚癌やリンパ腫の発生リスクの問題に関しても、タクロリムス軟膏外用を行っても自然発生率を超えるものではないとの報告がみられるようになってきた。以上よりエビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAに相当する。

はじめに

平成14～16年度(2002～2004年度)の厚生労働科学研究班(古江班)「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及」のなかで、タクロリムス外用療法を担当し、2002年(一部2003年を含む)までに発表された国内外の論文を基に、アトピー性皮膚炎(AD)に対するタクロリムス外用療法の有効性と安全性を評価した。結果は、ランダム化二重盲検などの臨床試験から本薬剤の短期および長期使用における有効性は十分に証明されており、また安全性に大きな問題はないものと考えられ、エビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAに相当した。そこで今回は、前回のタクロリムス外用療法に関するEBM報告¹⁻²⁴⁾に加え、2003年1月～2009年9月までに発表された論文もまとめてEBM表を作成し、より長期の使用におけるタクロリムス外用療法のADに対する有効性と安全性を再評価した。

目的

より長期の使用におけるタクロリムス外用療法のADに対する有効性と安全性を再評価する。

方法

“タクロリムス(tacrolimus)”と“アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis / atopic eczema)”とをキーワードにして、医学中央雑誌(2003～2009)およびPubMed(2003～2009)による検索を行い、臨床効果に関する原著論文についてエビデンスのレベ

ルを評価した。

結果

(1) 日本語の論文

“タクロリムス”と“アトピー性皮膚炎”とをキーワードにして、医学中央雑誌(2003～2009)による検索を行うと(2009年11月6日実施:会議録は除く、2009年9月号まで)、421件ヒットした。しかし、多くの論文は総説や解説であり、この中で臨床効果に関する原書論文は20件(症例報告は除く)であった。さらにこのなかには4件のランダム化比較試験(RCT)が含まれていた。原著論文のなかで、有用性に関する多施設共同試験は4件あった。ステロイド外用薬との併用療法(使用量に関する調査を含む)に関するものは3件あり、抗アレルギー薬との併用効果に関するものは4件あった。その他に、頸部色素沈着に対する効果、保湿剤との併用効果、眼瞼炎に関するもの、QOLに関するものなどが1件ずつあった。

1) 有用性に関する多施設共同試験

大槻らは2～15歳の小児AD患者221名を対象に3週間塗布のランダム化二重盲検比較試験を行なった。0.03%および0.1%タクロリムス軟膏は基剤に比べて有意に高い有効性が示されたが、0.03%軟膏と0.1%軟膏の間では有意差は無かった¹⁹⁾。川島らは2～15歳の小児AD患者214名を対象に1年間塗布のランダム化オープンラベル試験を行なった。1週以降皮膚症状の改善が認められ、全般改善度が「中等度改善」以上では36週以降で0.03%軟膏群、0.1%軟膏群ともに約90%の改善率を示し、52週まで高い改善率が維持された²⁰⁾。さらに大槻らは小児ADに対するタクロリムス長期使用時の安全性および有効性を検討した。症例数は134例で、過半数の症例が2年間以上の塗布・観察を行った。0.03%タクロリムス軟膏の使用により8割以上の症例で症状のコントロールが可能であるとともに、長期使用に際しても免疫抑制による易感染性の亢進等の、安全性における大きな問題は認められなかった²⁵⁾。

2) ステロイド外用薬との併用療法

窪田らは中等症以上の成人AD患者19名を対象に、体幹・四肢病変に対するタクロリムス軟膏とステロイド軟膏との併用連続療法の有用性を評価した。タクロリムス軟膏とベリーストロング以下のステロイド軟膏との交互併用療法を2週間行い、その後タクロリムス軟膏単独外用を実施した。特に上肢では開始2週目から皮疹の有意な改善が認められ、その後も改善状態が維持された²⁶⁾。飯田らは16歳以上のAD患者29名を対象に、タクロリムス軟膏単独による2週間の外用治療と、吉草酸ジフルコルトロン(ネリゾナ[®])軟膏ついでタクロリムス軟膏を1週間外用する連続療法との有用性を左右比較法により検討した。連続療法群においてより早期に症状の改善が認められ、約1/3の症例で本法が優れるとの結果が得られた²⁷⁾。

3) 抗アレルギー薬との併用効果

古賀らは成人ADに伴う難治性顔面紅斑患者48名を対象にタクロリムス軟膏で寛解導入後、トシル酸スプラタスト(アイピ

ーディ®)を併用した群とタクロリムス軟膏単独で治療した群に分けて、治療開始10週目までのトシル酸スプラタストの付加効果を検討した。全般改善度で群間の差は認められなかったが、タクロリムス軟膏の使用量は併用群において有意に減少を認めた²⁸⁾。大谷らは16歳以上のAD患者66名を対象に抗アレルギー薬によるタクロリムス軟膏の減量維持効果を検討した。顔面・頸部の皮疹が改善した患者のタクロリムス軟膏塗布を1日1回から2日に1回に減量し、セチリジン(ジルテック®)、エピナスチン(アレジオン®)、ビタミンB2製剤投与群に無作為に割り付け、2週毎に皮疹の程度を観察した。セチリジン投与群はビタミンB2製剤投与群に比べ、タクロリムス軟膏を減量しても顔面・頸部の皮疹に対する効果が維持できることが示された²⁹⁾。

(2) 英語の論文

“tacrolimus”と“atopic dermatitis / atopic eczema”とをキーワードにして、PubMed(2003～2009)による検索を行うと(2009年11月9日実施:ヒトに関する英語文献に限定、2009年9月号まで)、344件がヒットした。しかし、この中には他のカルシニューリン阻害外用薬(TCI)であるピメクロリムスに関する論文が多数(96件)含まれていた。また、タクロリムスに関するReview(Systematic review や Meta-analysis を除く)も多数(62件)認められた。なお、Systematic review は2件、Meta-analysis は4件あった。

タクロリムスの臨床効果に関する原著論文(症例報告を除く)は69件あり、このなかには25件のRCTが含まれていた。原著論文のなかで、有用性に関する欧米での大規模な多施設共同試験は7件あり、欧米以外の国毎の多施設共同試験(台湾、カナダ、韓国、タイ、中国)は5件あった。他剤との比較試験が12件あり、内訳はピメクロリムスとの比較が4件、ステロイド外用薬との比較が7件、シクロスポリン内服との比較が1件であった。ステロイド外用薬との併用療法(使用量に関する調査を含む)に関するものは5件、寛解維持療法に関するものも5件あった。安全性に関する文献は13件あり、内訳は血中濃度に関するものが6件、皮膚癌やリンパ腫発生リスクに関するものが4件、細菌やウイルス感染に関するものが3件であった。その他に、ADの眼瞼炎に関するものが3件、QOLに関するものが2件、2歳未満の乳児に対する検討、顔面・頸部での検討などが1件ずつあった。

1) Systematic review および Meta-analysis

Garsideらによる Systematic review では10件のRCT論文を解析し、0.03%および0.1%タクロリムス軟膏は mild クラスのステロイド外用薬より効果が高く、0.1%タクロリムス軟膏は potent クラスのステロイド外用薬と効果がほぼ同等であると述べている³⁰⁾。El-Batawyらはタクロリムスとピメクロリムスの両方の systematic review を行った。過去10年間(1997-2006)に掲載されたRCT論文9件を解析し、臨床効果を基剤やステロイドと比較した。タクロリムス(0.1%、0.03%ともに)は基剤や mild クラスのステロイドより有意に効果が高く、moderate クラスのステロイドと同等であった³¹⁾。Iskedjianらによる Meta-analysis では15文献(タクロリムスが9件、ピメクロリムスが7件)を解析し、両者の有効性には統計学的有意差はないが、タクロリムスの方が有効率の数字は高く、またより重症の症例に使われていると述べている³²⁾。Ashcroftらによる Meta-analysis では25件のRCT論文を解析し、0.1%タクロリムス軟膏は potent クラスのステロイド外用薬と効果がほぼ同等であると述べている³³⁾。Miyachiらによる Meta-analysis では3文献を解析し、顔面の難治性紅斑に対してトシル酸スプラタスト(アイピーデ

イ[®])内服とタクロリムス外用を併用すると、タクロリムス外用単独より有効で、タクロリムス外用量も減らせることを示した³⁴⁾。Yan らによる Meta-analysis では 8 件の RCT 論文を解析し、0.1%タクロリムスは酢酸ヒドロコルチゾン(コルテス[®])やピメクロリムスより有効性が高いと述べている³⁵⁾。

2) 有用性に関する欧米での大規模な多施設共同試験

Chapman らは軽症から中等症の小児および成人 AD 患者 617 名を対象に 0.03%タクロリムスと基剤との比較試験を行った。その結果、小児・成人ともに、タクロリムスの方が基剤より有効性が高いことが示された³⁶⁾。Hanifin らは小児 AD 患者 391 名と成人 AD 患者 408 名に対して、以前に実施された臨床試験の継続試験(長期投与試験)を行った。300 名(37.5%)は 3 年以上経過観察されており(最長 4 年)、1 週間目でみられた効果は全試験期間を通じて維持されていた。また皮膚感染症などの副作用の頻度も経過とともに増えることは無かった³⁷⁾。Schachner らは軽症から中等症の小児 AD 患者 317 名を対象に、0.03%タクロリムスと基剤との 6 週間の二重盲検比較試験を行った。タクロリムスは基剤より有効性が高く、皮膚刺激感などの副作用発現率にも有意差は無かった³⁸⁾。Remitz らは小児 AD 患者 466 名を対象に 0.03%もしくは 0.1%タクロリムス軟膏を最長 29 ヶ月まで外用する長期投与オープン試験を行った。2 週間目でみられた効果は全試験期間を通じて維持されていた。また、またウイルス感染症などの副作用の頻度も経過とともに増えることは無く、タクロリムスは長期投与でも有効で安全であることが示された³⁹⁾。Reitamo らは成人 AD 患者 672 名を対象に 2 年間の長期投与試験を行った。投与 2 週間目で明らかな皮疹の改善がみられ、経過とともに改善率はさらに上昇した。最も頻度の高い副作用は皮膚刺激感(31.7%)であった⁴⁰⁾。さらに Reitamo らは、小児および成人の AD 患者(2 歳以上)計 782 名を対象に、0.1%タクロリムス軟膏(連続または間欠)の長期投与試験(4 年間)を多施設で行い、有用性を検討した。長期投与でもタクロリムスの有効性は維持され、患者の 75%、医師の 76%が満足度調査で良好以上と答えていた。安全性に関しても、短期投与試験で得られた結果と基本的に変わらず、安全性に大きな問題はないと考えられた⁴¹⁾。

3) 有用性に関する欧米以外の国毎の多施設共同試験

Tan らはカナダにおいて、小児および成人 AD 患者 240 名を対象に 6 ヶ月間のオープン試験を実施し 0.1%タクロリムス軟膏の有効性を評価した。投与前に比べ、皮疹面積や痒みスコアで有意な改善がみられた。皮膚刺激感 は 38%で認められたが、一時的であり経過とともに減弱した⁴²⁾。Won らは韓国において、小児および成人 AD 患者 180 名を対象に 4 週間のオープン試験を実施し 0.03%タクロリムス軟膏の有効性を評価した。EASI スコアは 19.7 から 8.0 に減少した。最も多い副作用は皮膚刺激感(45.3%)であったが、一時的であった⁴³⁾。

4) 他剤との比較試験

Paller らは軽症から最重症までの小児(652 名)および成人(413 名)AD 患者 1,065 名を対象に 6 週間投与でタクロリムスとピメクロリムスとの比較試験を行った。小児でも成人でも、0.1%タクロリムスは 1%ピメクロリムスより有意に有効性は高く(全般改善率が 52.8%対 39.1%)、安全性に有意差はなかった。0.03%タクロリムスと 1%ピメクロリムスでは全般改善率に有意差はみられていない⁴⁴⁾。Fleischer らは中等症から最重症の成人 AD 患者 281 名を対象に、6 週間投与で 0.1%タクロリム

スト 1%ピメクロリムスとのランダム化比較試験を行った。0.1%タクロリムスの方が 1%ピメクロリムスより有意に有効性が高く(皮疹減少率で 57%対 39%)、副作用には有意差がなかった⁴⁵⁾。

Reitamoらは、中等症から重症の成人AD患者972名を対象にステロイド外用とのランダム化二重盲検比較試験を行った。ステロイド外用群では、体幹・四肢にはヒドロコルチゾン酪酸エステル(ロコイド[®])を、顔面・頸部には酢酸ヒドロコルチゾン(コルテス[®])を用いた。0.1%タクロリムス外用群はステロイド外用群に比べて有意に高い有効性を示した⁴⁶⁾。さらに Reitamoらは中等症から重症の小児AD患者624名を対象に0.03%タクロリムスと酢酸ヒドロコルチゾンとのランダム化二重盲検比較試験を行った。0.03%タクロリムスは酢酸ヒドロコルチゾンに比べて有意に高い有効性を示した。皮膚刺激感 は0.03%タクロリムスで有意に多かったが、多くの症例で3~4日で消退した⁴⁷⁾。Xhaufaire-Uhodaらは、中等症の成人AD患者24名を対象に、3週間投与で0.1%タクロリムスとベタメタゾン吉草酸エステル(リンデロンV[®])とのランダム化二重盲検左右比較試験を行った。皮膚バリア機能に関して両者で改善率に差はなかったが、外用中止後の皮膚バリア機能の保持という観点では0.1%タクロリムスの方が優れていた⁴⁸⁾。

5) ステロイド外用薬との併用療法

FurueらはAD患者(16歳以上)215名を対象にタクロリムスおよびステロイド使用に関する後ろ向き研究による調査を行った。大部分の患者はステロイドとタクロリムスの外用併用療法で6ヵ月後には皮疹は改善していたが、6%の患者で皮疹は良好にコントロールされなかった⁴⁹⁾。NakaharaらはAD患者17名を対象に、4週間投与でステロイド(ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル:アンテバート[®])と0.1%タクロリムスの併用療法と、ステロイドと保湿剤(白色ワセリン)の併用療法との比較試験を行った。ステロイドとタクロリムスの併用療法の方が、慢性丘疹に対する効果が有意に高かった⁵⁰⁾。HebertらはAD患者(18歳以上)82名を対象に、3週間投与で0.1%タクロリムスとステロイド(Desoximetasone)外用の併用療法と0.1%タクロリムス単独外用とのランダム化二重盲検比較試験を行った。タクロリムスとステロイド併用療法の方が、皮疹スコアの改善率が有意に高かった⁵¹⁾。Kubotaらは、小児AD患者28名を対象に、0.03%タクロリムスとステロイド(ウイーク〜ストロング)の連続併用療法の有用性を検討した。最初の2週間は、タクロリムスとステロイドを朝・夕で併用した。次の2週間は、平日はタクロリムスを日に2回外用し、週末はタクロリムスとステロイドを併用した。最後の2週間は、タクロリムスのみを日に2回外用した。90%の患者で6週までに皮疹の改善が認められた⁵²⁾。

6) 寛解維持療法に関するもの

Wollenbergらは成人AD患者257名を対象に、寛解導入が得られた後に12ヵ月間の投与で、週2回の0.1%タクロリムス外用と基剤外用とのランダム化二重盲検比較試験を行った。タクロリムス外用は基剤に比べて有意に症状再燃回数が減少し(平均で2回減少)、症状再燃までの日数も長くなる(平均で142日対15日)ことを示した⁵³⁾。Brenemanらは中等症から重症の小児および成人AD患者383名を対象に、寛解導入が得られた後に40週間の投与で、週3回のタクロリムス外用(小児は0.03%、成人は0.1%)と基剤外用とのランダム化二重盲検比較試験を行った。タクロリムス外用は基剤に比べて有意に症状寛解期間が長く(177日対134日)、症状再燃までの日数も長い(443日対169日)ことを示した⁵⁴⁾。Thaçiらは、小児AD患者267名を対象に多施設のRCTを行い、0.03%タクロリムスによる寛解維持療法の有用性を検討した。6

週まではタクロリムスを日に 2 回外用し、寛解が得られた段階でタクロリムスまたは基剤を週に 2 回、12 ヶ月間外用した。皮疹の再燃は、タクロリムスによる維持療法の方が有意に少なかった⁵⁵⁾。Wollenberg らは、中等症～重症の成人 AD 患者 134 名を対象に多施設で RCT を行い、タクロリムスの寛解維持療法の有用性と費用について検討した。タクロリムスによる維持療法(寛解後、タクロリムスを週に 2 回外用)をした群は、従来の治療(寛解後、基剤を週に 2 回外用)をした群に比べて、皮疹の再燃が有意に少なく、費用も有意に少なかった⁵⁶⁾。

7) 安全性に関する文献

Harper らは中等症から重症の小児 AD 患者 39 名を対象に、0.1% タクロリムスを 2 週間投与し血中のタクロリムス濃度の測定を行った。92% の検体でタクロリムス濃度は 1 ng/ml 以下と低く、17% の検体で検出限界以下であった。血中濃度は皮疹面積が増えると上昇する傾向がみられた。血中半減期は 66 時間であった⁵⁷⁾。Rubins らは中等症から重症の成人 AD 患者 32 名を対象に、0.1% タクロリムスを 2 週間投与し血中のタクロリムス濃度の測定を行った。96% の検体でタクロリムス濃度は 1 ng/ml 以下と低く、23% の検体で検出限界以下であった。血中濃度は皮疹面積が増えるに従い上昇した。また皮疹が改善するに従い血中濃度は下がった⁵⁸⁾。Krueger らは中等症から重症の小児および成人 AD 患者にタクロリムス(0.1% または 0.03%) を外用した 12 の臨床試験から得られた血液データを用いて、タクロリムス血中濃度を解析した(成人で 5821 検体、小児で 1488 検体)。大部分(0.03% 軟膏を外用した成人では 95%、小児では 99%、0.1% 軟膏を外用した成人では 85%、小児では 93%) の検体で血中のタクロリムス濃度は 1 ng/ml 以下と低値を示した。タクロリムスの血中への移行は極めて低いことが明らかとなった⁵⁹⁾。

Naylor らはタクロリムス軟膏(0.03% または 0.1%) を外用した小児および成人 AD 患者 9813 名を最長 4 年(平均約 200 日)にわたって観察した結果、悪性黒色腫以外の皮膚癌(NMSC)の発生は 13 例(基底細胞癌 10 例、有棘細胞癌 3 例)であったと報告しているが、13 例全例においてタクロリムス軟膏との関連性はないと判断されている。また、13 例中 12 例が 40 歳以上であったが、40 歳以上のタクロリムス軟膏外用群における NMSC の発生率は、一般集団と比較して有意差はなかった⁶⁰⁾。Margolis らは TCI であるタクロリムスとピメクロリムス外用が、NMSC 発生に及ぼす影響を調べるため、5000 名の成人の皮膚炎患者を対象にアンケート調査を実施した。性別、年齢、NMSC の既往、AD の既往などを調整して、NMSC 発生の TCI 外用に対するオッズ比を計算したところ、0.54 と 1 より低い値を示した。すなわち、NMSC 発生群では対照群に比べて TCI 外用率はむしろ低く、TCI 外用は NMSC 発生率の増加に寄与しないと考えられた⁶¹⁾。Arellano らは 293,253 名の AD 患者(小児は 81 名)のデータベースを基に解析を行い、性別、年齢、AD の重症度などを調整して、タクロリムス軟膏外用のリンパ腫発生に対するオッズ比を計算したところ、0.8 とむしろ低い値を示した。すなわち、AD 患者に対してタクロリムス軟膏外用を行っても、行わない場合に比べてリンパ腫の発生率は増加しないことを示した⁶²⁾。

Park らは中等症から重症の AD 患者 65 名を対象に、0.03% タクロリムス軟膏を 4 週間外用しブドウ球菌感染への影響を検討した。外用 1 週間後では、ブドウ球菌感染は外用前に比べて有意に減少した⁶³⁾。Hashizume らは AD 患者(16 歳以上) 388 名を対象に後ろ向き研究を行い、タクロリムス外用前後で単純ヘルペス感染症の頻度を比較したところ、有意差を認めなかった⁶⁴⁾。

8) その他の文献

Freeman らは中等症から重症の AD による眼瞼炎の患者 20 名を対象に、8 週間投与で 0.1% タクロリムス外用の有用性を評価した。80% (16/20) の患者で皮疹は著明に改善し、副作用は外用当初の皮膚刺激感と痒みに限られていた⁶⁵⁾。Nivenius らは AD による眼瞼炎の患者 20 名を対象に、3 週間投与で、0.1% タクロリムスとクロベタゾン酪酸エステル(キンダーベート[®])との比較試験(クロスオーバー)を行った。どちらも眼瞼炎の改善に有効であったが、0.1% タクロリムスの方が皮疹スコアの改善率が有意に高かった。眼内圧の上昇はともに認められなかった⁶⁶⁾。

Kawashima らは AD 患者 106 名と健常人 708 名を対象に QOL 調査を実施した。QOL は AD 患者で健常人に比べ有意に低下していた(3.1 対 3.5)。またステロイド忌避の AD 患者 35 名を対象にタクロリムスを 1 年間外用し外用前後で QOL スコアを比較したところ、外用後に有意に改善した(2.9 から 3.3)⁶⁷⁾。Kondo らは、小児 AD 患者 30 名を対象に、0.03% タクロリムスを 4 週間外用し、皮疹や QOL に与える影響を検討した。皮疹、痒み、QOL ともに外用 1 週間より開始時に比べて有意に改善し、4 週間まで効果は維持された⁶⁸⁾。

考察

タクロリムス外用薬は発売以来 10 年が過ぎ、全世界的に AD 患者に使用されるようになった。現在までに得られた臨床知見から、AD における短期および長期の有効性は十分に証明されており、さらに本剤を既存のステロイド外用薬と比較した場合、0.1% タクロリムスはミディウム・クラスのステロイドやピメクロリムスより効果が高く、ストロング・クラスのステロイドとほぼ同等の効果を示すことが実証されている。0.03% タクロリムスの強さに関しては論文が少ないが、ウィーク・クラスのステロイドより効果が高く、ピメクロリムスとほぼ同等の効果を示すとの報告がみられている。他方、タクロリムス外用薬の安全性に関しては、有害事象として一過性の灼熱感がほぼ全ての研究結果により示されているものの、3 年以上の長期投与試験の結果からも重篤な全身性有害事象はなく、安全性に大きな問題はないものと考えられる。さらに、皮膚癌やリンパ腫の発生リスクの問題に関しても、タクロリムス軟膏外用を行っても自然発生率を超えるものではないとの報告がみられるようになってきた。また、タクロリムスの使用方法に関しては、寛解導入療法のみならず、寛解維持療法としての使い方が欧米のガイドラインで提唱されているが、寛解導入後、週に 2~3 回のタクロリムス外用を続けることで、症状の再燃を有意に抑えられるとの報告が最近みられている。

これらタクロリムス外用薬の有効性および安全性に関する検討の多くは無作為、多施設二重盲検試験を行っており、質の高い臨床試験の結果に基づいたものといえる。今後はステロイド外用薬や保湿剤との組み合わせなどにより、安全性を確保しながら、タクロリムス外用薬の有効性を最大限に引き出す治療法などについても検討がさらに加えられていくものと期待される。また、4 年以上のより長期における安全性についても今後検討が続けられていくものと期待される。

結論

AD に対するタクロリムス外用薬の有効性および安全性は、過去の科学的妥当性のある質の高い臨床試験の結果から十

分に証明されており、エビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAに相当する。

参考文献

- 1) Nakagawa H, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. Lancet 344:883, 1994.
- 2) Aoyama H, et al: Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. Br J Dermatol 133:494-496, 1995.
- 3) Alaiti S, et al: Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. J Am Acad Dermatol. 38:69-76, 1998.
- 4) FK506 軟膏研究会:アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏の濃度設定に関する後期第II相試験(その2). 西日皮膚 59:427-435, 1997.
- 5) Ruzicka T et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. N Engl J Med 337:816-21, 1997.
- 6) 石橋康正ほか:アトピー性皮膚炎に対するFK506軟膏剤の前期第II相試験成績. 臨床医薬 14:2293-2311, 1998.
- 7) Hanifin JM, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 44:S28-38, 2001.
- 8) Drake L, et al: The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 44:S65-72, 2001.
- 9) FK506 軟膏研究会: FK506 軟膏第III相比較試験-アトピー性皮膚炎(顔面・頸部)に対するプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏との群間比較試験-. 皮膚科紀要 92:277-288, 1997.
- 10) FK506 軟膏研究会: FK506 軟膏第III相比較試験-アトピー性皮膚炎(躯幹・四肢)に対する吉草酸ベタメタゾン軟膏との群間比較試験-. 西日本皮膚科 59:870-879, 1997.
- 11) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 109:547-55, 2002.
- 12) Reitamo S, et al: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol 136:999-1006, 2000.
- 13) FK506 軟膏研究会:アトピー性皮膚炎に対するFK506(タクロリムス)軟膏の長期観察試験-2年間の成績-. 臨床医薬 17:705-726, 2001.
- 14) Sugiura H, et al: Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 136:1062-1063, 2000.
- 15) Boguniewicz M, et al: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. J Allergy Clin Immunol 102:637-44, 1998.
- 16) Kang S, et al: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 44:S58-64, 2001.

- 17) Paller A, et al: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 44:S47-57, 2001.
- 18) Reitamo S, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 109:539-46, 2002.
- 19) 大槻マミ太郎ほか: FK506(タクロリムス)軟膏の小児におけるアトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相試験—軟膏基剤を対照とした二重盲検群間比較試験—. *臨床医薬* 19:569-595, 2003.
- 20) 川島 眞ほか: FK506(タクロリムス)軟膏の小児アトピー性皮膚炎患者に対する長期観察試験. *臨床医薬* 19:597-636, 2003.
- 21) Patel RR, et al: The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 139: 1184-1186, 2003.
- 22) Soter NA, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol.* 44:S39-46, 2001.
- 23) Reitamo S, et al: Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 111: 396-8, 1998.
- 24) Fleischer AB Jr, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 47: 562-570, 2002.
- 25) 大槻マミ太郎ほか:小児アトピー性皮膚炎に対する FK506(タクロリムス)軟膏長期使用時の安全性および有効性の検討 二重盲検群間比較試験後の継続試験. *臨床医薬* 21: 335-60, 2005.
- 26) 窪田泰夫ほか:成人アトピー性皮膚炎患者の躯幹・四肢病変に対するタクロリムス軟膏とステロイド軟膏との併用連続療法の有用性. *西日皮* 65: 175-82, 2003.
- 27) 飯田晴康ほか:アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用剤とタクロリムス軟膏の Sequential 療法. *日皮アレルギー* 12 20-5, 2004.
- 28) 古賀哲也ほか:成人型アトピー性皮膚炎に伴う難治性顔面紅斑に対するタクロリムス軟膏とトシル酸スプラタストの併用効果検討. *西日皮* 65: 375-80, 2003.
- 29) 大谷稔男ほか:顔面のアトピー性皮膚炎治療における抗アレルギー薬の有用性 顔面の皮疹に対するタクロリムス軟膏の減量維持効果. *皮膚の科学* 3: 316-22, 2004.
- 30) Garside R, et al: The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 9: 1-230, 2005.
- 31) El-Batawy MM, et al: Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 54: 76-87, 2009.
- 32) Iskedjian M, et al: Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol* 5: 267-79, 2004.
- 33) Ashcroft DM, et al: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic

- dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 330: 516, 2005.
- 34) Miyachi Y, et al; Suplatast/tacrolimus combination therapy for refractory facial erythema in adult patients with atopic dermatitis: a meta-analysis study. *Allegol Int* 56: 269-75, 2007.
 - 35) Yan J, et al; Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 25: 117-20, 2008.
 - 36) Chapman MS, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group Tacrolimus ointment 0.03% shows efficacy and safety in pediatric and adult patients with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53: S177-85, 2005.
 - 37) Hanifin JM, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group: Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53: S186-94, 2005.
 - 38) Schachner LA, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group: Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics* 116: e334-42, 2005.
 - 39) Remitz A, et al; European Tacrolimus Ointment Study Group: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 87: 54-61, 2007.
 - 40) Reitamo S, et al; European Tacrolimus Ointment Study Group: Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study. *Acta Derm Venereol* 87: 406-12, 2007.
 - 41) Reitamo S, et al; A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 159 :942-51, 2008.
 - 42) Tan J, et al; Safety and efficacy of tacrolimus ointment 0.1% (Protopic) in atopic dermatitis: a Canadian open-label multicenter study. *J Cutan Med Surg* 8: 213-9, 2004.
 - 43) Won CH, et al; A multicenter trial of the efficacy and safety of 0.03% tacrolimus ointment for atopic dermatitis in Korea. *J Dermatolog Treat* 15: 30-4, 2004.
 - 44) Paller AS, et al; Tacrolimus Ointment Study Group: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 52: 810-22, 2005.
 - 45) Fleischer AB Jr, et al; US/Canada tacrolimus ointment study group: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 18: 151-7, 2007.
 - 46) Reitamo S, et al; European Tacrolimus Ointment Study Group: A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 152: 1282-9, 2005.
 - 47) Reitamo S, et al; European Tacrolimus Ointment Group: 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is

- more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 150: 554-62, 2004.
- 48) Xhauflaire-Uhoda E, et al: Comparative effect of tacrolimus and betamethasone valerate on the passive sustainable hydration of the stratum corneum in atopic dermatitis. *Dermatology* 214: 328-32, 2007.
 - 49) Furue M, et al: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 31: 277-83, 2004.
 - 50) Nakahara T, et al: Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 31: 524-8, 2004.
 - 51) Hebert AA, et al: Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus alone in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis* 78: 357-63, 2006.
 - 52) Kubota Y, et al: Effect of sequential applications of topical tacrolimus and topical corticosteroids in the treatment of pediatric atopic dermatitis: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 60: 212-7, 2009.
 - 53) Wollenberg A, et al; European Tacrolimus Ointment Study Group: Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 63: 742-50, 2008.
 - 54) Breneman D, et al; Tacrolimus Ointment Study Group: Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 58: 990-9, 2008.
 - 55) Thaçi D, et al: Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 159: 1348-56, 2008.
 - 56) Wollenberg A, et al: Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 159: 1322-30, 2008.
 - 57) Harper J, et al: A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 124: 695-9, 2005.
 - 58) Rubins A, et al: Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 125: 68-71, 2005.
 - 59) Krueger GG, et al: Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 6: 185-93, 2007.
 - 60) Naylor M, et al: Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat* 16: 149-53, 2005.
 - 61) Margolis DJ, et al: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 214: 289-95, 2007.
 - 62) Arellano FM, et al: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with

- atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 127: 808–16, 2007.
- 63) Park CW, et al: Tacrolimus reduces staphylococcal colonization on the skin in Korean atopic dermatitis patients. *Drugs Exp Clin Res* 31: 77–87, 2005.
 - 64) Hashizume H, et al: Comparable risk of herpes simplex virus infection between topical treatments with tacrolimus and corticosteroids in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 154: 1204–6, 2006.
 - 65) Freeman AK, et al: Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis. *Cutis* 73: 267–71, 2004.
 - 66) Nivenius E, et al: Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye* 21: 968–75, 2007.
 - 67) Kawashima M; QOL Research Forum for Patients with Atopic Dermatitis: Quality of life in patients with atopic dermatitis: impact of tacrolimus ointment. *Int J Dermatol* 45: 731–6, 2006.
 - 68) Kondo Y, et al: Short-term efficacy of tacrolimus ointment and impact on quality of life. *Pediatr Int* 5: 385–9, 2009.