

文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスレベル	備考
① 報告者 ② 西暦年 ③ 文献番号 ④ 実施場所(国)	① 総数 ② 年齢 ③ エントリー時における重症度 ④ その他ベースラインのデータ	① RCT or 非RCT(対象群 10 例以上、比較群 10 例以上、計 20 例以上のもの) ② クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 ③ (研究により) 前向き or 後向き ④ 各群の例数 ⑤ 実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法) ⑥ 比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法など) ⑦ 追跡期間(導入期間+試験期間)	① 主要アウトカム ② 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価法の見方を参照	① ITTの有無 ② ランダム化の評価 ③ 盲検化の評価 ④ 併用療法
① Nakagawa H et al, Lancet 344:883 ② 1994 ③ 1、 ④ 日本	① 50例 ② 24.0±8.0歳、 ③ 苔癬化の無い症例33例と苔癬化を伴う症例17例 ④ 日本3施設の皮膚科の患者50人	① オープン試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 苔癬化の無い症例: 0.03%群10例、0.1%群11例、0.3%群12例、 苔癬化の有る症例: 0.03%群5例、0.1%群6例、0.3%群6例 ⑤ & ⑥ 各々の濃度のFK506軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 苔癬化の無い症例: 1週間、苔癬化の有る症例: 3週間	皮疹スコア(痒痒、紅斑、丘疹、浮腫)	最終評価の3週時点で、0例	どの濃度でも最終観察日には皮疹スコアの著明な改善がみられた。苔癬化の有る症例では無い症例に比べて、皮疹スコアが改善するのに時間がかかった。	軽度の皮膚刺激感が約1/3の症例で認められたが、皮疹が改善するにつれて皮膚刺激感は減弱していった。血中のFK506濃度は極めて低く、臨床検査値に異常変動はなく、重篤な有害事象は認められなかった。	2	① ITT解析 ② - ③ - ④ 併用療法の記載なし
① FK506軟膏研究会, 西日皮膚 59:427-435 ② 1997 ③ 4、 ④ 日本	① 212例 ② 16歳以上 ③ 躯幹・四肢に中等症以上の慢性型病変を有する患者 ④ FK506軟膏研究会25施設の皮膚科の患者212人	① RCT二重盲検ランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群72例、0.03%軟膏群70例、0.1%軟膏群70例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	全般改善度(皮膚所見)、被験部位の概括安全度、有用度	最終全般改善度に関しては基剤群9例、0.03%軟膏群3例、0.1%軟膏群8例	最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は基剤群の49.2%に対し0.03%群、0.1%群では各々71.6%、91.9%と有意に高く、0.1%群で特に高率であった。	安全性に関しては0.03%群、0.1%群で、各々35.7%、36.2%に皮膚刺激感が認められ、基剤群の9.9%に比べ有意に高い発現率であったが、それ以外の副作用は基剤群でのみ認められ、FK506軟膏群では認められなかった。	1	① 非ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり
① Ruzicka T et al, N Engl J Med 337:816-821 ② 1997 ③ 5、 ④ Europe	① 215例 ② 13~60歳 ③ 中等症~重症の患者で、躯幹または四肢に200cm ² 以上の病変を有する症例 ④ ETMADSG*の皮膚科の患者215人	① RCT二重盲検ランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群54例、0.03%軟膏群54例、0.1%軟膏群54例、0.3%軟膏群51例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	① スコア1(紅斑、浮腫、痒痒)の変化 ② スコア2(紅斑、浮腫、痒痒、痂皮、掻破痕、苔癬化、乾燥)の変化	最終評価の3週時点で、基剤群3例、0.03%群1例、0.1%群1例	スコア1の減少率は基剤群22.5%に対し0.03%群、0.1%群、0.3%群では各々66.7%、83.3%、75.0%と有意に高かった。FK506軟膏の3群間では有意差は無かった。	基剤群に比べてFK506軟膏群で有意に高率に認められた有害事象は、塗布部位での皮膚刺激感のみであった。	1	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *ETMADSG: European Tacrolimus Multicenter
① Hanifin JM et al, Soter NA et al, J Am Acad Dermatol 44:S28-38, S39-46 ② 2001 ③ 7, 21, ④ USA	① 633例 ② 15~79歳 ③ 中等症以上の患者で、体表面積の10%以上に病変を有する症例 ④ 米国のTOSG*41施設の皮膚科の患者633人	① 2つのRCT二重盲検ランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群212例、0.03%軟膏群211例、0.1%軟膏群209例、 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 12週間	① 全般改善度(皮膚所見) ② 病変部の割合、 ③ 痒痒の評価、 ④ 皮膚面積と重症度(EASI)、 ⑤ 痒痒の評価	最終評価の12週時点で、基剤群145例、0.03%群61例、0.1%群52例	全般改善度で90%以上の改善がみられたのは、基剤群6.6%に対し0.03%群、0.1%群では各々27.5%、36.8%と有意に高く、また0.1%群は0.03%群より有意に高かった。	基剤群に比べてTacrolimus軟膏群で有意に高率に認められた有害事象は、塗布部位での皮膚刺激感、風邪様症状、頭痛であった。皮膚刺激感と痒痒感は塗布数日後には消退した。	2	① ITT解析、 ② ランダム化の方法の記載あり、 ③ 盲検化の方法の記載なし ④ 併用療法の記載あり *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group
① Drake L et al, J Am Acad Dermatol 44:S65-72 ② 2001 ③ 8、 ④ USA	① 985例 ② 2歳以上 ③ 中等症~重症の患者 ④ 米国3施設の皮膚科の患者985人	① 3つのRCT二重盲検ランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 大人(16歳~) 579例、小児(5~15歳) 178例、幼児(2~4歳) 145例、 ⑤ & ⑥ 基剤群: Tacrolimus軟膏基剤を単純塗布、0.03%軟膏群: 0.03%Tacrolimus軟膏を単純塗布、0.1%軟膏群: 0.1%Tacrolimus軟膏を単純塗布 ⑦ 12週間	大人: DLQI (Dermatology Life Quality Index)、小児: CDLQI (Children's -)、幼児: Toddler QOL Survey	最終評価の12週時点で、83例	大人・小児・幼児ともに、Tacrolimus軟膏外用群において、基剤群より有意に高いQOL scoreの改善が認められた。また大人では0.1%軟膏外用群でより改善率が高かった。	この論文では有害事象に関する記述は見当たらない。	1	① 非ITT解析 ② ランダム化の方法の記載なし ③ 盲検化の方法の記載なし ④ 併用療法の記載なし
① FK506軟膏研究会, 皮膚科紀要 92:277-288 ② 1997 ③ 9、 ④ 日本	① 151例 ② 16歳以上 ③ 顔面・頸部に中等症以上の病変を有する患者 ④ FK506軟膏研究会25施設の皮膚科の患者151人	① RCTランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ FK506軟膏群(FK群) 75例、プロピオン酸アルクロメタゾン軟膏群(PA群) 76例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 1週間	全般改善度(皮膚所見)、被験部位の概括安全度	最終全般改善度に関してはFK群2例、PA群6例	最終全般改善度評価での著明改善率はFK群86.3%に対し、PA群35.7%で、FK群の改善率が有意に高かった。	安全性に関しては被験部位の概括安全度評価で「安全である」と判定された患者はFK群96.0%、PA群96.1%で、両群間に有意差は無かった。但し、刺激感の発現率はFK群80.0%に対してPA群では6.6%でFK群で有意に高かった。	1	① 非ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ - ④ 併用療法の記載あり
① FK506軟膏研究会, 西日皮膚 59:870-879 ② 1997 ③ 10、 ④ 日本	① 181例 ② 16歳以上 ③ 中等症以上の患者で、 躯幹・四肢に軟膏剤1回5gまでの使用量で治療可能な症例 ④ FK506軟膏研究会25施設の皮膚科の患者181人	① RCTランダム化群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ FK506軟膏群(FK群) 89例、吉草酸ベタメタゾン軟膏群(BV群) 92例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	全般改善度(皮膚所見)、被験部位の概括安全度	最終全般改善度に関してはFK群11例、BV群8例	最終全般改善度評価での「中等度改善」以上の改善率は、FK群93.6%、BV群90.5%で、両群間に有意差は認められなかった。	安全性に関しては、概括安全度評価で「安全である」と判定された患者はFK群87.5%、BV群91.1%で、両群間に有意差は無かった。但し、刺激感の発現率はFK群59.1%に対してBV群では8.9%でFK群で有意に高かった。	1	① 非ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり(二重盲検法に準じて施行) ④ 併用療法の記載あり
① Reitamo S et al, J Allergy Clin Immunol 109:547-555 ② 2002 ③ 11、 ④ Europe	① 570例 ② 16~70歳 ③ 中等症~重症の患者で、体表面積の5%以上の病変を有する症例 ④ 欧州8カ国27施設の皮膚科の患者570人	① RCTランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.03%Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群) 193例、0.1%Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群) 191例、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏群(HB群) 186例、 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	皮疹重症度スコア(modified eczema area and severity index)の治療前に対する割合	最終評価の3週時点で、0.03%群22例、0.1%群22例、HB群17例	皮疹重症度スコアの治療前に対する割合は、0.03%TA群、0.1%TA群、HB群で各々、47.0%、36.5%、36.1%であった。0.1%TA群とHB群では有意差は無かった。	HB群に比べてTA群で有意に高率に認められた有害事象は、塗布部位での皮膚刺激感、痒痒のみであった。これらは一過性であり、経過とともに減少していった。	1	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり

文 献	対 象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結 果	有害事象	エビデンスレベル	備 考
① 報告者 ② 西暦年 ③ 文献番号 ④ 実施場所(国)	① 総数 ② 年齢 ③ エントリー時における重症度 ④ その他ベースラインのデータ	① RCT or 非RCT(対象群 10 例以上、比較群 10 例以上、計 20 例以上のもの) ② クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 ③ (研究により) 前向き or 後向き ④ 各群の例数 ⑤ 実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法) ⑥ 比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法など) ⑦ 追跡期間(導入期間+試験期間)	① 主要アウトカム ② 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価法の見方を参照	① ITTの有無 ② ランダム化の評価 ③ 盲検化の評価 ④ 併用療法
① Reitamo S et al, Arch Dermatol 136:999-1006 ② 2000 ③ 12、 ④ Europe	① 316例 ② 18歳以上 ③ 中等度～重症の患者で、体表面積の5～60%に病変を有する症例 ④ 欧州11カ国30施設の皮膚科の患者316人	① オープン試験 ② - ③ 前向き ④ - ⑤ 0.1%FK506軟膏を1日2回単純塗布 ⑥ - ⑦ 6ヵ月間(200例)～1年間(116例)	全般改善度(皮膚所見)、皮疹面積と重症度(mEASI)、有害事象、臨床検査値、Tacrolimus血中濃度	6ヵ月未満で外用を中止した症例は71例	全般改善度で「著明改善」以上の症例は、1週後、6ヵ月後、1年後で各々54%、81%、86%であった。	皮膚刺激感(47%)、痒痒(24%)が高率に認められたが、ともに治療初期のみに認められる傾向があった。臨床検査値には著変なく、Tacrolimus血中濃度も最小限であった。	2	① ITT解析 ② - ③ - ④ 併用療法の記載あり
① FK506軟膏研究会, 臨床医薬 17:705-726 ② 2001 ③ 13、 ④ 日本	① 570例 ② 16歳以上 ③ 中等度以上の患者で、軟膏使用量1回10gまでで治療可能な症例 ④ FK506軟膏研究会50施設の皮膚科の患者570人	① オープン試験 ② - ③ 前向き ④ - ⑤ 0.1%FK506軟膏1回最大10gを1日1～2回単純塗布 ⑥ - ⑦ 6ヵ月～2年間	全般改善度(皮膚所見)、有害事象、臨床検査値、Tacrolimus血中濃度	1年未満で外用を中止した症例は120例	全般改善度で「中等度改善」以上の症例は10週後にはほぼ90%に達するが、104週後でも93.1%と高率であり、効果の減弱は認められなかった。	1年を超えて外用された418例中、新たに発現した皮膚刺激感は5.5%(23/418例)で、すべて軽度～中等度であった。1年以内の発現率79.2%(450/568例)と比較して低下していた。	2	① ITT解析 ② - ③ - ④ 併用療法の記載あり
① Sugiura H et al, Arch Dermatol 136:1062-1063 ② 2000 ③ 14、 ④ 日本	① 51例 ② 16～44歳 ③ 顔面にステロイド抵抗性で難治性の皮疹を有する患者 ④ 日本1施設の皮膚科の患者51人	① オープン試験 ② - ③ 前向き ④ - ⑤ 顔面には0.03%Tacrolimus軟膏を、顔面以外にはステロイド軟膏を1日2回単純塗布。顔面以外の皮疹が10%未満の患者(軽症群)、10～50%の患者(中等症群)、50%以上の患者(重症群)の3群に分類 ⑥ - ⑦ 1年間	顔面の皮疹改善度	最終評価の1年時点で、0例	顔面の皮疹が中等度改善以上は(全体で)2週後、3ヵ月後、1年後で、各々94%、82%、62%であった。また1年後の中等度改善以上は軽症群では81%、重症群では21%だった。	単純性疱疹が6例、毛嚢炎が9例に認められたが、いずれも軽症であり、重篤な有害事象は認められなかった。	2	① ITT解析 ② - ③ - ④ 併用療法の記載あり
① Boguniewicz M et al, J Allergy Clin Immunol 102:637-644 ② 1998 ③ 15、 ④ USA	① 180例 ② 7～16歳 ③ 中等症～重症の患者で、体表面積の5～30%に病変を有する症例 ④ 米国18施設の皮膚科の患者180人	① RCTランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群44例、0.03%Tacrolimus軟膏群(0.03%群)43例、0.1%Tacrolimus軟膏群(0.1%群)49例、0.3%Tacrolimus軟膏群(0.3%群)44例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 22日間	① 全般改善度(皮膚所見) ② 皮疹面積と重症度(mEASI)、痒痒の評価	最終評価の22日時点で、基剤群7例、0.03%群2例、0.1%群5例、0.3%群4例	全般改善度で75%以上の改善がみられたのは、基剤群38%に対し0.03%群、0.1%群、0.3%群では各々69%、67%、70%と有意に高かった。	基剤群に比べてTacrolimus軟膏群で皮膚刺激感、痒痒の出現率が高い傾向がみられたが、有意差はなかった。その他、重症な有害事象は認められなかった。	1	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり
① Kang S et al, J Am Acad Dermatol 44:S58-64 ② 2001 ③ 16、 ④ USA	① 255例 ② 2～15歳 ③ 中等度～重症の患者 ④ 米国31施設の皮膚科の患者255人	① オープン試験 ② - ③ 前向き ④ - ⑤ 0.1%FK506軟膏を1日2回単純塗布 ⑥ - ⑦ 1年間	臨床症状、皮疹面積と重症度(EASI)、痒痒、有害事象、臨床検査値	1年未満で外用を中止した症例は66例	臨床症状は外用開始1週後に著明に改善し、その後1年間有効性は維持された。	FK506軟膏塗布部位にみられた主な有害事象は、刺激感(25.9%)と痒痒(23.1%)であり、これらは塗布開始数日後には出現率が著明に低下し一過性であった。また、感染症の増加や重篤な有害事象は認められなかった。	2	① ITT解析 ② - ③ - ④ 併用療法の記載あり
① Paller A et al, J Am Acad Dermatol 44:S47-57 ② 2001 ③ 17、 ④ USA	① 351例 ② 2～15歳 ③ 中等症～重症の患者で、体表面積の10～100%に病変を有する症例 ④ 米国23施設の皮膚科の患者351人	① RCTランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群116例、0.03%Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群)117例、0.1%Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群)118例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 12週間	① 全般改善度(皮膚所見) ② 皮疹面積と重症度(EASI)、痒痒の評価	最終評価の12週時点で、基剤群65例、0.03%群23例、0.1%群17例	全般改善度で90%以上の改善がみられたのは、基剤群6.9%に対し0.03%群、0.1%群では各々35.9%、40.7%と有意に高かった。0.1%群と0.03%群では有意差は無かった。	基剤群に比べて0.03%TA群で有意に高率に認められた有害事象は、皮膚刺激感、痒痒、水疱、水疱であった。但し、水疱、水疱の出現率は5%以下であった。なお、基剤群に比べて0.1%TA群で有意に高率に認められた有害事象は無かった。	2	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり
① Reitamo S et al, J Allergy Clin Immunol 109:539-546 ② 2002 ③ 18、 ④ Europe, Canada	① 560例 ② 2～15歳 ③ 中等症～重症の患者で、体表面積の5～60%に病変を有する症例 ④ 欧州6カ国とカナダの計27施設の皮膚科の患者560人	① RCTランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.03%Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群)189例、0.1%Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群)186例、1%酢酸ヒドロコルチゾン軟膏群(HA群)185例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	皮疹重症度スコア(modified eczema area and severity index)の治療前に対する割合	最終評価の3週時点で、0.03%群21例、0.1%群13例、HA群20例	皮疹重症度スコアの治療前に対する割合は、0.03%TA群、0.1%TA群、HA群で各々、44.8%、39.8%、64.0%であり、0.1%TA群は他の2群より有意に改善率が高かった。	HA群に比べてTA群で有意に高率に認められた有害事象は、塗布部位での皮膚刺激感のみであった。これらは一過性であり、経過とともに減少していった。	1	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり
① 大槻マミ太郎ほか, 臨床医薬 19:569-595 ② 2003 ③ 19、 ④ 日本	① 221例 ② 2～15歳 ③ 中等症～重症の患者で、躯幹・四肢に中等度以上の皮疹が存在する症例 ④ FK506軟膏研究会33施設の皮膚科患者221人	① RCTランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 基剤群75例、0.03%FK506軟膏群(0.03%群)75例、0.1%FK506軟膏群(0.1%群)71例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	① 主有効性観察・評価部位における最終的改善度、 ② 皮膚症状スコア、皮疹面積、痒痒の程度	最終評価の3週時点で、基剤群32例、0.03%群11例、0.1%群0例	主有効性評価部位の改善度で著明改善率は基剤群12.7%に対し、0.03%群、0.1%群では各々66.7%、75.7%と有意に高かったが、FK軟膏各群間で有意差は無かった。	0.03%群、0.1%群は基剤群と比較して塗布部位の刺激感の発現率のみが有意に高かったが、ほとんどは軽度で中止を要するほど高度なものはなく、塗布の継続は可能であった。	1	① ITT解析 ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり

文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスレベル	備考
① 報告者 ② 西暦年 ③ 文献番号 ④ 実施場所(国)	① 総数 ② 年齢 ③ エントリー時における重症度 ④ その他ベースラインのデータ	① RCT or 非RCT(対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) ② クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 ③ (研究により) 前向き or 後向き ④ 各群の例数 ⑤ 実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法) ⑥ 比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法など) ⑦ 追跡期間(導入期間+試験期間)	① 主要アウトカム ② 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価法の見方を参照	① ITTの有無 ② ランダム化の評価 ③ 盲検化の評価 ④ 併用療法
①川島 眞ほか、 臨床医薬19:597-636 ②2003 ③20 ④日本	①214例 ②2～15歳 ③中等症～重症の患者 ④日本のFK506軟膏研究会33施設	①RCT：ランダム化オープンラベル試験 ②パラレル ③前向き ④0.03% FK506軟膏群(0.03%群)104例、0.1% FK506軟膏群(0.1%群)110例 ⑤&⑥各々の軟膏を1日1～2回単純塗布 ⑦1年間	全般改善度(皮膚所見)、有害事象、臨床検査値、Tacrolimus血中濃度	1年未満で外用を中止した症例は19例(0.03%群6例、0.1%群13例)	1週後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週で0.03%群、0.1%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。	治験薬塗布部位の刺激感は0.03%群で50%に、0.1%群で62%に認められたが、皮膚の改善とともに減少した。血中濃度で3ng/mlを超えたのは0.1%群の2例のみで、これらの症例では皮膚の改善とともに血中濃度は低下した。	1	①ITT解析あり ②ランダム化の方法の記載あり ③該当事項なし ④併用療法の記載あり
①Reitamo S et al, J Invest Dermatol 111:396-398 ②1998 ③23、 ④Finland	①26例 ②18～60歳 ③中等症～重症の患者14人と健常人12人 ④フィンランド1施設の皮膚科の患者14人と健常人	①RCTランダム化二重盲検比較試験(1人当たり4箇所に別の軟膏を塗布) ②パラレル ③前向き ④Tacrolimus軟膏基剤26例、0.1% Tacrolimus軟膏(0.1%TA)26例、0.3% Tacrolimus軟膏(0.3%TA)26例、0.1%吉草酸ベタメタゾン軟膏(BV)26例 ⑤&⑥各々の軟膏を密封で塗布 ⑦1週間	①軟膏塗布部位でのコラーゲン合成能(PICP、PINP、PIIINP) ②軟膏塗布部位での皮膚の厚さ(超音波装置による)	最終評価の3週時点で、1例(コラーゲン合成能に関して)	BV塗布部位でのPICP、PINP、PIIINPは各々、基剤塗布部位の17.0%、17.6%、39.5%であった。TA塗布部位では、基剤塗布部位とほぼ同じ値を示した。	TA塗布部位では、BV塗布部位でみられたような、コラーゲン合成能の低下や、皮膚の厚さの減少はみられなかった。	1	①ITT解析 ②ランダム化の方法の記載あり ③盲検化の方法の記載あり ④併用療法の記載あり
①大槻マミ太郎ほか、 臨床医薬21:335-360 ②2005 ③25 ④日本	①134例 ②2～15歳 ③中等症～重症の患者 ④日本のFK506軟膏研究会33施設	①非RCT：多施設共同オープンラベル長期試験(ランダム化二重盲検群間比較試験後の継続試験) ②パラレル ③前向き ④0.03% FK506軟膏群(0.03%群)117例、0.03%+0.1% FK506軟膏群(0.03%+0.1%群)17例 ⑤&⑥各々の軟膏を1日1～2回単純塗布 ⑦中央値2年2ヵ月(最長2年11ヵ月)	①安全性(有害事象および副作用) ②有効性(皮疹および痒痒の程度、全般改善度)	85日以下で塗布・観察を中止した症例は5例	1週後以降皮膚症状の改善が認められ、全般改善度「中等度改善」以上の症例の比率は28週後以降で80%以上、52週以降は90%前後で推移した。	副作用として刺激感、感染症およびその他の随伴症状が各々55例(41.0%)、55例(41.0%)および15例(11.2%)に発現した。これらの副作用は長期観察試験(1年間)で認められた副作用と質的に大きく異なるものではなかった。	2	①ITT解析あり ②- ③- ④併用療法の記載あり
①Chapman MS et al, J Am Acad Dermatol 53: S177-85 ②2005 ③36 ④USA	①617例 ②2歳以上 ③軽症～中等症の患者 ④米国のTOSG*37施設	①2つのRCT：ランダム化二重盲検群間比較試験 ②パラレル ③前向き ④基剤群307例、0.03% Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群)310例 ⑤&⑥各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦6週間	①全般改善度(皮膚所見) ②重症度(EASI)と皮疹面積、痒痒の評価	最終評価の6週時点で、基剤群101例、0.3%TA群50例	最終全般改善度評価での著明改善率は基剤群29.0%に対し、0.03%TA群では49.7%と有意に高かった。	有害事象の発現率は基剤群52.4%、0.03%TA群45.8%と両群間に有意差はなかった。また外用部位での皮膚刺激感に関しても、両群間で有意差はなかった。	2	①ITT解析あり ②ランダム化の方法の記載あり ③盲検化の方法の記載なし ④併用療法の記載なし *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group
①Hanifin JM et al, J Am Acad Dermatol 53: S186-94 ②2005 ③37 ④USA	①799例 ②2歳以上 ③軽症～重症の患者 ④米国のTOSG*43施設	①非RCT：多施設共同オープンラベル長期試験(ランダム化二重盲検群間比較試験後の継続試験) ②パラレル ③前向き ④0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群)799例 ⑤0.1%TAを1日2回単純塗布 ⑥- ⑦中央値2年8ヵ月(最長4年)	重症度(EASI)、皮疹面積、有害事象	最終評価時点で299例(37.4%)	重症度(EASI)、皮疹面積ともに1週後に有意な改善が認められ、その後も試験終了まで改善状態は維持された。	外用部位での主な有害事象は痒痒(26.3%)、皮膚刺激感(26.2%)、皮膚感染症(18.8%)などであった。痒痒や皮膚刺激感の発現率は時間経過とともに減少していった。また皮膚感染症の発現率も時間経過とともに増えることはなかった。	2	①ITT解析不明 ②- ③- ④併用療法の記載あり *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group
①Remitz A et al, Acta Derm Venereol 87: 54-61 ②2007 ③39 ④Europe	①466例 ②2～15歳 ③中等症～重症の患者 ④欧州11カ国のETOSG*39施設	①非RCT：多施設共同オープンラベル長期試験 ②パラレル ③前向き ④0.03% Tacrolimus軟膏群(0.03%群)119例、0.03%+0.1% Tacrolimus軟膏群(0.03%+0.1%群)347例 ⑤&⑥各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦中央値1年6ヵ月(最長2年5ヵ月)	①安全性(有害事象、臨床検査値) ②有効性(EASI・mEASIの変化)	最終評価時点で138例(29.6%)	重症度スコア(EASI, mEASI)は2週後に著明に改善し、その後も試験終了まで改善状態は維持された。	外用部位での主な有害事象は痒痒(30.3%)と皮膚刺激感(28.1%)であり、これらの発現率は時間経過とともに減少していった。また皮膚ウイルス感染症など発現率も時間経過とともに増えることはなかった。	2	①ITT解析あり ②- ③- ④併用療法の記載あり *ETOSG: European Tacrolimus Ointment Study Group
①Reitamo S et al, Br J Dermatol 159: 942-51 ②2008 ③41 ④Europe	①782例 ②2歳以上 ③体表面積の5%以上に皮疹を有する患者 ④欧州12カ国の0.1% TOLFSG*39施設	①非RCT：多施設共同オープンラベル長期試験 ②パラレル ③前向き ④0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群)782例 ⑤0.1%TAを1日2回単純塗布 ⑥- ⑦中央値3年10ヵ月(最長4年)	安全性(有害事象、臨床検査値)、有効性(皮疹面積、満足度)	最終評価時点で405例(51.8%)	皮疹面積は治療開始初期より著明に減少し、治療の有効性は試験期間終了まで維持された。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。	外用部位での主な有害事象は皮膚刺激感(37.3%)と痒痒(15.9%)であり、これらの発現率は時間経過とともに減少していった。その他の有害事象の発現率も時間経過とともに増えることはなかった。	2	①ITT解析不明 ②- ③- ④併用療法の記載あり *0.1% TOLFSG: 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group
①Paller AS et al, J Am Acad Dermatol 52: 810-22 ②2005 ③44 ④USA/Canada	①1,065例 ②2歳以上 ③軽症～最重症の患者 ④米国/カナダのTOSG*の皮膚科の患者	①3つのRCT：ランダム化一重盲検群間比較試験 ②パラレル ③前向き ④0.03% Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群)209例、0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群)322例、Pimecrolimusクリーム群(PI群)534例 ⑤&⑥各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦6週間	①EASIの改善率 ②全般改善度、皮疹面積、痒痒、有害事象	最終評価時点で272例(25.5%)(TA群125例：23.5%、PI群147例：27.5%)	最終評価時点で0.1%TA群はPI群に比べてEASIの改善率が有意に高かったが、0.03%TA群とPI群では有意差は無かった。	外用部位での主な有害事象は皮膚刺激感であり、成人では0.1%TA群の方がPI群より皮膚刺激感の発現率が有意に高かった(19.5%対11.3%)。小児では0.1%TA群も0.03%TA群もPI群と比べて皮膚刺激感の発現率に差は無かった。	2	①ITT解析あり ②ランダム化の方法の記載あり ③盲検化の方法の記載あり ④併用療法の記載なし *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group

文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスレベル	備考
① 報告者 ② 西暦年 ③ 文献番号 ④ 実施場所(国)	① 総数 ② 年齢 ③ エントリー時における重症度 ④ その他ベースラインのデータ	① RCT or 非RCT(対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) ② クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 ③ (研究により) 前向き or 後向き ④ 各群の例数 ⑤ 実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法) ⑥ 比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法など) ⑦ 追跡期間(導入期間+試験期間)	① 主要アウトカム ② 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価法の見方を参照	① ITTの有無 ② ランダム化の評価 ③ 盲検化の評価 ④ 併用療法
① Fleischer AB Jr et al, J Dermatol Treat 18: 151-7 ② 2007 ③ 45 ④ USA/Canada	① 281例 ② 16歳以上 ③ 体表面積の5%以上に 皮膚を有する中等症～重症の患者 ④ 米国/カナダのTOSG* 所属施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群) 141例、Pimecrolimusクリーム群(PI群) 140例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日2回単純塗布 ⑦ 6週間	① EASIの改善率 ② 全般改善度、 皮膚面積、 痒痒、有害事象	最終評価時点で64例 (22.7%) (TA群29例: 20.5%、PI群 35例: 25.0%)	最終評価時点で0.1%TA群はPI群に比べてEASIの改善率が有意に高かった(56.9%対39.0%)。	有害事象の発現率は0.1%TA群29.8%、PI群25.0%と同群間に有意差はなかった。また外用部位での皮膚刺激感についても、両群間で有意差はなかった(19.9%対12.9%)。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載なし ③ 盲検化の方法の記載なし ④ 併用療法の記載なし *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group
① Reitamo S et al, Br J Dermatol 152: 1282-9 ② 2005 ③ 46 ④ Europe	① 972例 ② 18歳以上 ③ 中等症～重症の患者 ④ 欧州12カ国からなる ETOSG*57施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群) 487例、ステロイド軟膏群(ST群) 485例 ⑤ 全病変に0.1%TAを1日2回単純塗布 ⑥ 体幹・四肢には0.1% hydrocortisone butyrateを、顔面・頸部には1% hydrocortisone acetateを1日2回単純塗布 ⑦ 6ヵ月間	① 3ヵ月後に mEASIが60%以上 改善した割合 ② 全般改善度、 皮膚面積、 痒痒、有害事象	最終評価時点で328例 (33.7%) (TA群124 例: 25.5%、 ST群204例: 42.1%)	3ヵ月後にmEASIが60%以上改善した割合は、TA群の方がST群に比べて有意に高かった(72.6%対52.3%)。	外用部位での皮膚刺激感の発現率は、TA群の方がST群に比べて有意に高かった(52.4%対13.8%)。但し、皮膚刺激感の発現率は時間経過とともに減少していった。また皮膚感染症の発現率も時間経過とともに増えることはなかった。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *ETOSG: European Tacrolimus Ointment Study Group
① Reitamo S et al, Br J Dermatol 150: 554-62 ② 2004 ③ 47 ④ Europe	① 624例 ② 2～15歳 ③ 中等症～重症の患者 ④ 欧州11カ国の ETOSG*42施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.1% Tacrolimus1日1回外用群(TA1回群) 207例、0.1% Tacrolimus1日2回外用群(TA2回群) 210例、1% hydrocortisone acetate1日2回外用群(HA群) 207例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を1日1～2回単純塗布 ⑦ 3週間	① mEASIの改善率 ② 全般改善度、 皮膚面積、 有害事象	最終評価時点で88例 (14.1%) (TA1回群26 例: 12.6%、 TA2回群21 例: 10.0%、 HA群41例: 19.8%)	最終評価時点でTA2回群とTA1回群はともにHA群に比べてEASIの改善率が有意に高かった(78.7%、70.0%対47.2%)。	外用部位での主な有害事象は皮膚刺激感であり、その発現率はTA2回群、TA1回群ともにHA群に比べて有意に高かった(23.8%、23.2%対14.5%)。但し、皮膚刺激感の発現率は時間経過とともに減少していった。	1	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載なし ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *ETOSG: European Tacrolimus Ointment Study Group
① Xhauflaire-Uhoda E et al, Dermatology 214: 328-32 ② 2007 ③ 48 ④ Belgium	① 24例 ② 21～36歳 ③ 中等症の患者 ④ ベルギーの1施設	① RCT: ランダム化二重盲検左右比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.1% Tacrolimus軟膏(TA) + 0.12% betamethasone valerate(BV) 軟膏群24例 ⑤ & ⑥ 各々の軟膏を左か右の腕に1日2回単純塗布 ⑦ 3週間	皮膚バリア機能 (RWA: mean rates of water accumulation)	最終評価時点で3例 (12.5%)	塗布終了時点(3週後)ではTA外用部とBV外用部でRWAに有意差は無かったが、塗布終了3週後(6週後)ではTA外用部の方が有意に低かった(バリア機能が保持されていた)。	有害事象に関する記載はない。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載なし ③ 盲検化の方法の記載なし ④ 併用療法の記載なし
① Wollenberg A et al, Allergy 63: 742-50 ② 2008 ③ 53 ④ Europe	① 257例 ② 16歳以上 ③ 軽症～重症の患者 ④ 欧州13カ国の ETOSG*22施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.1% Tacrolimus軟膏群(0.1%TA群) 116例、 基剤群108例 ⑤ & ⑥ open-label period(OLP) と disease exacerbation(DE) では0.1%TAを1日2回単純塗布。 disease control period(DCP) では各々の軟膏を1週に2回単純塗布 ⑦ OLPは8日～6週間、DCPは12ヵ月間	① DCP期間中に 強力な治療を 要したDEの回数 ② DCP期間中の DEの日数、最 初のDEまでの 日数	OLP期間中に31例 (12.1%)。DCP 期間中にTA群 35例(30.2%)、 基剤群53例 (49.1%)。	TA群では基剤群に比べて、DCP期間中に強力な治療を要したDEの回数が有意に減少し(中間値で2回減少)、最初のDEまでの日数も有意に長くなった(中間値で142日対15日)。	DCP期間中にTA群では47例(40.5%)、基剤群では38例(35.2%)に有害事象が認められた。外用部位での主な有害事象は痒痒と毛嚢炎であり、それらの発現率は両群間で有意差は無かった。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *ETOSG: European Tacrolimus Ointment Study Group
① Breneman D et al, J Am Acad Dermatol 58: 990-9 ② 2008 ③ 54 ④ USA	① 383例 ② 2歳以上 ③ 中等症～重症の患者 ④ 米国のTOSG*所属施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ Tacrolimus軟膏群(TA群) 125例、基剤群72例 (maintenance phase: MP) ⑤ & ⑥ stabilization phase(SP) ではTA(小児は0.03%、成人は0.1%)を1日2回単純塗布。MPでは各々の軟膏を1週に3回単純塗布 ⑦ SPは最長16週間、MPは40週間	① 症状寛解期間 ② 症状再燃までの 日数	SP期間中に95例(24.8%)。MP 期間中にTA群 55例(44.0%)、 基剤群44例 (61.1%)。	TA群では基剤群に比べて、症状寛解期間が有意に長く(平均で177日対134日)、症状再燃までの日数も有意に長かった(中間値で443日対169日)。	MP期間中にTA群では10例(8.0%)、基剤群では6例(8.5%)に外用部位での有害事象が認められたが、両群間で有意差は無かった。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *TOSG: Tacrolimus Ointment Study Group
① Thaçi D et al, Br J Dermatol 159: 1348-56 ② 2008 ③ 55 ④ Europe	① 267例 ② 2～15歳 ③ 軽症～重症の患者 ④ 欧州10カ国の ETOSG*23施設	① RCT: ランダム化二重盲検群間比較試験 ② パラレル ③ 前向き ④ 0.03% Tacrolimus軟膏群(0.03%TA群) 125例、 基剤群125例 ⑤ & ⑥ open-label period(OLP) と disease exacerbation(DE) では0.03%TAを1日2回単純塗布。 disease control period(DCP) では各々の軟膏を1週に2回単純塗布 ⑦ OLPは8日～6週間、DCPは12ヵ月間	① DCP期間中に 強力な治療を 要したDEの回数 ② DCP期間中の DEの日数、最 初のDEまでの 日数	OLP期間中に17例 (6.4%)。DCP 期間中にTA群 30例(24.0%)、 基剤群43例 (34.4%)。	TA群では基剤群に比べて、DCP期間中に強力な治療を要したDEの回数が有意に減少し(中間値で1回減少)、最初のDEまでの日数も有意に長くなった(中間値で173日対38日)。	DCP期間中にTA群では40例(32.0%)、基剤群では38例(29.6%)に有害事象が認められた。TA群の方が基剤群より、痒痒(8.0%対1.6%)と膿痂疹(5.6%対2.4%)の発現率は高かった。	2	① ITT解析あり ② ランダム化の方法の記載あり ③ 盲検化の方法の記載あり ④ 併用療法の記載あり *ETOSG: European Tacrolimus Ointment Study Group
① Margolis DJ et al, Dermatology 214: 289-95 ② 2007 ③ 61 ④ USA	① 5,000例 ② 30歳以上 ③ 皮膚炎の患者(アトピー性皮膚炎: ADを含む) ④ 米国の1施設	① 非RCT: 症例対照研究 ② 記録対照 ③ 後向き ④ 悪性黒色腫以外の皮膚癌(NMSC) 発生群1,000例、対照群4,000例 ⑤ & ⑥ (アンケート調査) ⑦ -	NMSC発生の topical calcineurin inhibitor(TCI) や Tacrolimus(TA) 外用に対するオッズ比	アンケート調査 に返答が無かった のが、NMSC 発生群229例 (21.1%)、対 照群1347例 (31.4%)。	性別、年齢、NMSCの既往、ADの既往などを調整すると、NMSC発生のTCI、TA外用に対するオッズ比は各々0.54、0.43であった。	該当事項なし	4	① - ② - ③ - ④ -

