

# 2%克立硼罗软膏治疗轻中度特应性皮炎安全性和有效性的Meta分析

刘 菁<sup>1</sup>, 陈宏泉<sup>2\*</sup>, 陆晓鸥<sup>2</sup>, 张嘉莉<sup>2</sup>, 王 达<sup>2</sup>, 孙 瑜<sup>2</sup>, 石长青<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院皮肤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

## 摘 要

目的: 系统性评价2%克立硼罗(Crisaborole)软膏治疗轻中度特应性皮炎(AD)的有效性与安全性。方法: 检索中国知网、维普、万方、Embase、Cochrane Library、PubMed和ClinicalTrials.gov 7个数据库, 从其中筛选出有关2%克立硼罗软膏治疗轻中度特应性皮炎的临床研究。对相关研究进行数据筛选和偏倚风险评估。使用RevMan5.4软件对筛选出的数据进行系统性荟萃分析。结果: 7项随机对照临床试验被筛选入该项研究中, 共包括2174例AD患者。Meta分析结果显示, 2%克立硼罗治疗特应性皮炎的疗效优于赋形剂具有统计学意义。外用2%克立硼罗软膏的不良反应及严重不良反应发生率与赋形剂相比, 其差异没有统计学意义。结论: 2%克立硼罗软膏用于治疗轻中度特应性皮炎有效性良好。2%克立硼罗软膏的安全性良好。

## 关键词

克立硼罗, 特应性皮炎, 有效性, 安全性, Meta分析

# Efficacy and Safety of 2% Crisaborole Ointment for Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Meta-Analysis

Jing Liu<sup>1</sup>, Hongquan Chen<sup>2\*</sup>, Xiaoou Lu<sup>2</sup>, Jiali Zhang<sup>2</sup>, Da Wang<sup>2</sup>, Yu Sun<sup>2</sup>, Changqing Shi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者 Email: chhq6198@163.com

文章引用: 刘菁, 陈宏泉, 陆晓鸥, 张嘉莉, 王达, 孙瑜, 石长青. 2%克立硼罗软膏治疗轻中度特应性皮炎安全性和有效性的Meta分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6835-6843. DOI: 10.12677/acm.2023.134956

## Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of 2% Crisaborole ointment in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis (AD). **Methods:** Seven databases including China National Knowledge Infrastructure, VIP Database for Chinese Technical Periodicals, Wanfang database, Embase, Cochrane Library, PubMed and ClinicalTrials.gov were searched to screen out clinical studies related to clariborol in the treatment of atopic dermatitis, and data extraction and bias risk assessment were conducted for the selected studies. Finally, a systematic meta-analysis of the extracted data was conducted using RevMan5.4 software. **Results:** Seven randomized controlled clinical trials were screened for the study, involving a total of 2174 patients with AD. The results of the meta-analysis showed that the efficacy of 2% creborol in the treatment of atopic dermatitis was statistically superior to excipients. There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions and serious adverse reactions of 2% creborol ointment compared with excipients. **Conclusion:** 2% Crisaborole ointment is effective for the treatment of mild to moderate AD. The safety of 2% Crisaborole ointment is good.

## Keywords

Crisaborole, Atopic Dermatitis, Efficacy, Safety, Meta-Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

特应性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 是一种慢性复发性非传染性炎症性皮肤病, 终生患病率高达 15%~20% [1] [2] [3]。AD 的病理生理是复杂和多因素的, 包括遗传疾病、表皮屏障缺陷、免疫反应改变以及皮肤微生物平衡的破坏, 新兴的治疗方法依赖于参与疾病发病机制的特定分子的作用 [4]。该病多发生于儿童时期, 由皮肤干燥和屏障功能障碍引起, 导致皮肤炎症和慢性瘙痒。早期表现为边界不清的红斑、渗出、水泡, 后期结痂、干裂, 伴有强烈的瘙痒和不适, 反复抓挠会触发瘙痒-搔抓-瘙痒循环。由于其强烈的瘙痒症状、慢性复发的疾病过程以及高度可见的皮肤病相关的耻辱感, 严重影响患者的生活质量和心理健康, 造成一定的社会和经济负担 [5] [6] [7] [8], 例如看医生、旷工和缺课以及避免社会交往 [9]。

目前, 轻度甚至中度 AD 患者的治疗主要集中在局部治疗上, 仅建议对中度至重度疾病患者进行全身治疗 [10]。常见的局部外用药物有局部皮质类固醇 (Topical corticosteroid, TCS)、局部钙调神经磷酸酶抑制剂 (Topical calcineurin inhibitors, TCI)、局部磷酸二酯酶 4 (Phosphodiesterase-4, PDE-4) 抑制剂和润肤剂。局部使用 TCS 和 TCI 由于其副作用可能引起患者及其家属对于长期使用的担忧, 例如: 长期不间断使用糖皮质激素会引起皮肤萎缩纹、增加肾上腺抑制的风险、影响患儿生长发育等 [11] [12] [13]; 尽管没有直接证据, 钙调磷酸酶抑制剂可能有促进恶性肿瘤 (皮肤癌和淋巴瘤) 的潜在风险 [14]。尽管对 AD 的发病机制有了越来越多的了解, 但十多年来没有新的局部药物被批准用于 AD, 直到最近批准了 2% Crisaborole 软膏——一种治疗轻中度 AD 的非甾体 PDE4 抑制剂 [15]。

磷酸二酯酶-4 (Phosphodiesterase-4, PDE-4) 主要存在于免疫细胞、上皮细胞和脑细胞中, 是调节炎症

和上皮完整性的细胞内非受体酶[16]。已有研究确定 PDE-4 是治疗多种呼吸系统疾病、皮肤病和严重神经系统疾病的有希望的治疗靶标[17]。在过去的几十年中,已经设计和合成了许多 PDE-4 抑制剂,为疾病的治疗开辟了新的路径[18]。Crisaborole (原: AN2728),是一种分子量较小的含硼小分子,作为一种小的(251 Da)亲脂性化合物,其化学结构可更有效地渗透人体皮肤。由于其分子内硼的独特结构,可以阻断细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)向 50-AMP 的转化,并促进 cAMP 与蛋白激酶 A 之间的相互作用,它可以靶向抑制 PDE4、cAMP 依赖的蛋白激酶 A 的激活、激活的 T 细胞的下游核因子和激活的 B 细胞信号通路的核因子。炎性细胞因子被抑制释放,故皮肤的炎症反应也随之减轻[19]。使用 PDE4 抑制剂全身治疗易发生胃肠道不良事件,特别是恶心,因此在 AD 治疗中,局部治疗似乎是抑制 PDE4 的最佳方法[20]。尽管世界各地已有多项临床试验,但尚无该药物疗效及安全性的客观评价,尚需进行荟萃分析以验证其统计学意义。本研究旨在对已发表的随机对照临床试验(Randomized controlled trial, RCT)进行荟萃分析,评估克立硼罗治疗轻中度特应性皮炎的疗效和安全性。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 检索方式

在中国知网、维普、万方、Embase、Cochrane Library、PubMed 和 ClinicalTrials.gov 7 个数据库中检索:1995 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 10 日所有与克立硼罗治疗 AD 相关的研究。

### 2.2. 采纳与排除标准

采纳标准:1) 治疗对象为轻中度 AD 患者;2) 试验药物为 2%克立硼罗软膏;3) 临床试验中含有重要的结果评价标准。排除标准:1) 非临床试验文献。2) 个案分析和病例分析。3) 没有结果数据。

### 2.3. 资料筛选与文献偏倚风险评估

1) 数据的筛选与临床试验偏倚风险的评估分别由两名研究者进行。2) 按照预先设计的纳入与排除标准进行筛选。3) 数据筛选完成后进行后交换核对,若存在分歧,则在第 3 名研究者的帮助下解决分歧。4) 偏倚风险根据 Cochrane 手册进行评估。

### 2.4. 数据分析方法

本研究的数据分析使用 RevMan 5.4。连续型变量数据(如 DLQI 指数)选用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)分析。二分类变量数据(如达到 ISGA 成功与否)选用相对危险度(relative risk, RR)进行分析。异质性相对小时(Q 检验  $P > 0.05$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ),选择固定效应模型。异质性相对大时(Q 检验  $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ ),选择随机效应模型。

## 3. 结果

### 3.1. 临床试验筛选

检索 7 个数据库后,一共检索出合格的文献 198 篇。依据提前预定好的采纳和排除标准进行筛选后,总采纳 7 个随机对照临床试验[21] [22] [23] [24],包括 2174 例患者。临床试验的筛选流程见图 1。纳入的临床试验特点,见表 1。

### 3.2. 风险评估

考克兰质量评估纳入的临床试验偏倚风险,见图 2。

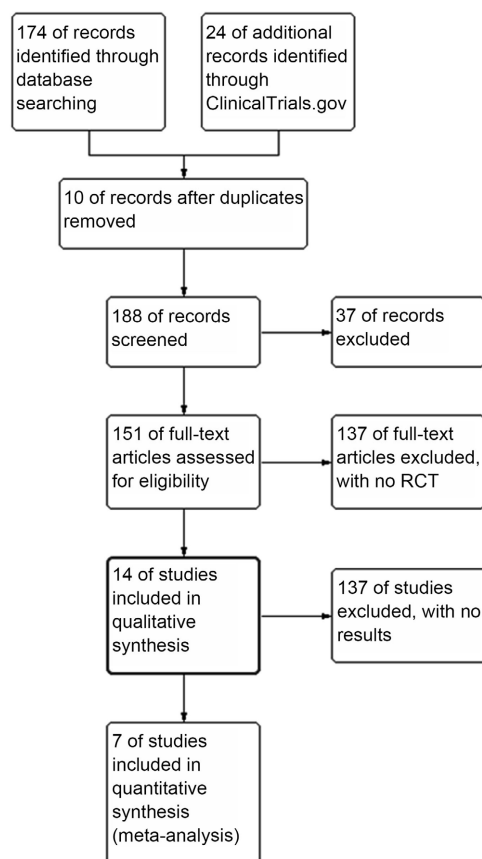


Figure 1. Flow chart of clinical trials selection

图 1. 临床试验筛选过程

Table 1. Characteristics of clinical trials included in the meta-analysis

表 1. 纳入荟萃分析的临床试验的特点

临床试验号	作者	年份	分组	疗程 (周)	盲法	参与者 年龄	参与 人数	严重 程度	随机 实验	结局 指标
NCT02118792	Paller	2016	2% 克立硼罗(crisaborole) 安慰剂(vehicle)	4	双盲	≥2 岁	763	轻中 度	是	1, 2, 3, 6
NCT02118766	Paller	2016	2% 克立硼罗(crisaborole) 安慰剂(vehicle)	4	双盲	≥2 岁	759	轻中 度	是	1, 2, 3, 6
NCT03233529	Bissonnette	2019	2% 克立硼罗(crisaborole) 安慰剂(vehicle)	6	1~2 周 双盲, 3~6 周开放	≥2 岁	40	轻中 度	是	1, 4, 6
-	TOM	2016	2% 克立硼罗(crisaborole)	4	开放	2~7 岁	23	轻中 度	是	1, 6
-	Zane	2016	2% 克立硼罗(crisaborole)	4	开放	2~7 岁	51	轻中 度	是	1, 6
NCT04360187	-	2022	2% 克立硼罗(crisaborole) 安慰剂(vehicle)	4	双盲	≥2 岁	391	轻中 度	是	1, 2, 3, 4, 5, 6
NCT03539601	-	2022	2% 克立硼罗(crisaborole) 安慰剂(vehicle)	4	双盲	≥2 岁	119	轻中 度	是	1, 2, 3, 4, 5, 6,

1. 湿疹面积及严重程度指数评分(eczema area and severity index, EASI); 2. 瘙痒峰值数字评定表(eczema area and severity index, EASI); 3. 研究者整体评分(investigator's global assessment, ISGA); 4. 皮肤病生活质量指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI); 5. 儿童皮肤病生活质量指数(Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI); 6. 不良反应事件(Adverse Events, AEs)。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
NCT02118766	+	+	+	+	?	+	-
NCT02118792	+	+	+	+	?	+	-
NCT03233529	+	+	+	+	+	+	-
NCT03539601	+	+	+	+	+	+	?
NCT04360187	+	+	+	+	+	+	+
TOM 2016	+	+	-	-	+	+	-
Zane 2016	+	+	-	-	+	+	-

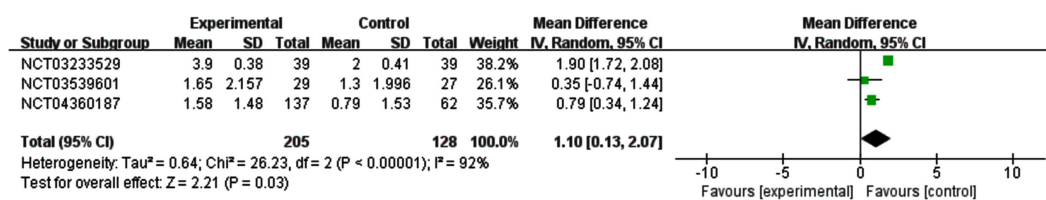
**Figure 2.** The quality assessment scale was used to assess the risk of inclusion literature bias

**图 2.** 质量评价量表以评价纳入文献偏倚风险

### 3.3. Meta 分析结果

#### 3.3.1. NRS 分数

纳入的临床试验中，有 3 项临床试验的结果评价标准中包含了患者使用 2% Crisaborole 软膏治疗前后 NRS 分数的变化。荟萃分析结果显示，使用 2% Crisaborole 软膏治疗的患者与接受赋形剂组患者相比，其 NRS 分数显著好转[MD = 1.10, 95% CI (0.13, 2.07)]，且具有统计学意义( $P = 0.03 < 0.05$ )。见图 3。



**Figure 3.** Forest plot of effect of topical Crisaborole treatment on NRS scores in AD patients

**图 3.** 外用 Crisaborole 对 AD 患者 NRS 分数影响的森林图

#### 3.3.2. CDLQI 评分

纳入的临床试验中，有 3 项临床试验的结果评价标准中包含了患者使用 2% Crisaborole 软膏治疗前

后 CDLQI 分数的变化。数据分析的结果表明, 使用 2% Crisaborole 软膏治疗的患者较赋形剂组相比, 其 CDLQI 分数显著好转[MD = 1.70, 95% CI (0.58, 2.83)], 且具有统计学意义( $P = 0.003 < 0.05$ )。见图 4。

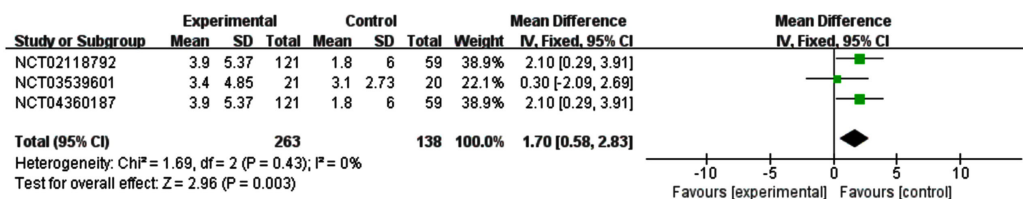


Figure 4. Forest plot of effect of topical Crisaborole treatment on CDLQI scores in AD patients  
图 4. 外用 Crisaborole 对 AD 患者 CDLQI 分数影响的森林图

### 3.3.3. ISGA 评分

纳入的临床试验中, 有 4 项临床试验的结果评价标准中包含了患者使用 2% Crisaborole 软膏治疗后, 达到 ISGA 评分成功的人数。数据分析的结果表明, 使用 2% Crisaborole 软膏治疗的患者较赋形剂组相比, 其 ISGA 评分达到成功人数显著增加[OR = 1.8, 95% CI (1.44, 2.25)], 且具有统计学意义( $P < 0.00001$ )。见图 5。

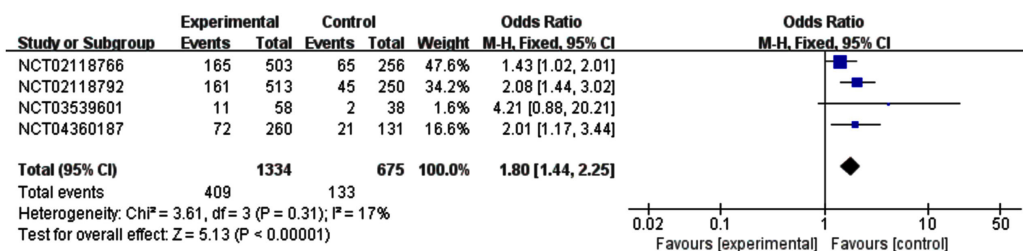


Figure 5. Forest plot of effect of topical Crisaborole treatment on the number of ISGA (success) in AD patients  
图 5. 外用 Crisaborole 前后 AD 患者达到 ISGA 评分成功人数变化的森林图

### 3.3.4. DLQI 分数

纳入的临床试验中, 有 4 项临床试验的结果评价标准中包含了患者使用 2% Crisaborole 软膏治疗前后 DLQI 分数的变化。数据分析的结果表明, 使用 2% Crisaborole 软膏治疗的患者与赋形剂组相比, 其 DLQI 分数显著改善[MD = 1.54, 95% CI (0.92, 2.17)], 且具有统计学意义( $P < 0.00001$ )。见图 6。

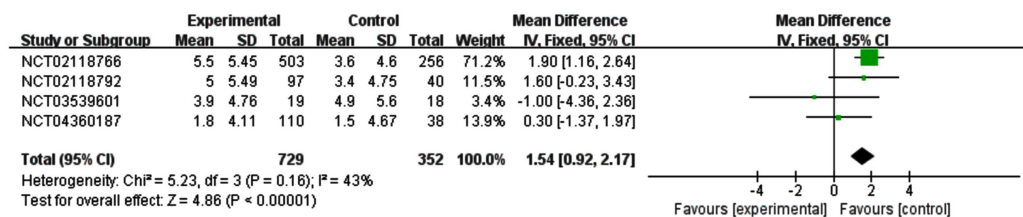
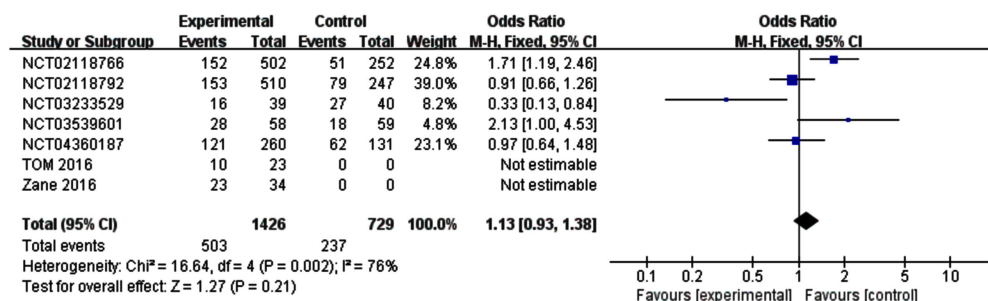


Figure 6. Forest plot of effect of topical Crisaborole treatment on DLQI scores in AD patients  
图 6. 外用 Crisaborole 治疗对 AD 患者 DLQI 分数影响的森林图

### 3.3.5. 不良反应与严重不良反应的发生率

纳入的临床试验中, 有 7 项临床试验的结果评价标准中包含了使用 2% crisaborole 软膏治疗时不良反应与严重不良反应事件的发生率。数据分析的结果表明,  $P = 0.21 > 0.05$ , 显示接受 2% Crisaborole 治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者相比, 其不良反应发生率和严重不良反应发生率的差异无统计学意义[OR = 1.13, 95% CI (0.93, 1.38)]。见图 7。



**Figure 7.** Forest plot of effect of topical Crisaborole treatment on Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs)

**图 7.** 外用 Crisaborole 治疗过程中发生不良反应和严重不良反应的森林图

## 4. 结论

2% 克立硼罗软膏用于治疗轻中度特应性皮炎有效性良好。2% 克立硼罗软膏的安全性良好。

## 5. 讨论

轻中度 AD 的外用药物治疗主要包括润肤剂、局部皮质类固醇(TCS)、局部钙调神经磷酸酶抑制剂(TCI)和局部磷酸二酯酶 4 (PDE-4)抑制剂。TCS 和 TCI 由于其副作用,可能引起患者及其家属对于长期使用的担忧。而新批准的用于 AD 治疗的 PDE-4 抑制剂——2% Crisaborole 软膏,它可以通过抑制炎症细胞因子的释放,减轻皮肤的炎症反应。

本研究评价了轻中度 AD 患者应用 Crisaborole 治疗的安全性和有效性。系统性荟萃分析安全性的结果显示,使用 Crisaborole 治疗的患者与接受赋形剂治疗的患者相比,其不良反应和严重不良反应发生率无统计学差异。系统性荟萃分析有效性的结果显示,使用 Crisaborole 治疗的患者 NRS 分数、ISGA 成功率、DLQI 评分、CDLQI 评分均得到了好转,其差异具有统计学意义。本文作为系统性评价 Crisaborole 治疗轻中度特应性皮炎的安全性和有效性的荟萃分析,表明 Crisaborole 具有较高的安全性和有效性,为 Crisaborole 的进一步研究应用和 AD 的治疗提供了可靠的证据和方向。

本研究纳入的 7 个 RCT 偏倚风险较低,且这些 RCT 的纳入患者特点、试验方法以及治疗结果评价标准相对一致,所以本研究具有良好的统计学意义。

但本次荟萃分析仍有一些缺点和不足:使用 Crisaborole 治疗 AD 是一种较为新兴的治疗方法,目前有关 Crisaborole 治疗 AD 的临床试验总样本量较少,还需更多的数据验证 Crisaborole 相关结果。且临床试验涉及的具体应用方式不统一,其结果评价标准亦不统一,尚需更大、更多的统一的临床试验。目前的临床试验多是用于 2 岁以上患者,但 2 岁以下人群中 AD 患者并不少见。另外,由于 AD 是一种慢性复发性疾病,病程长,终生患病率高,通常需要长期治疗甚至终生治疗,目前关于 Crisaborole 长期给药的安全性、长期有效性及停药后复发率的研究较少。今后的研究应进一步扩大样本量,增加 2 岁以下 AD 患者临床试验,统一给药方式及结果评价标准,探究该药物最有效、最安全的给药浓度与频次,同时增加长期给药及停药后的研究。

## 基金项目

MicroRNA 在 UVA 所致成纤维细胞光老化中的表达谱分析。

## 参考文献

- [1] Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T., Kabashima, K. and Irvine, A.D. (2018) Atopic Dermatitis. *Nature Reviews Dis-*

- ease Primers*, **4**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- [2] Frazier, W. and Bhardwaj, N. (2020) Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, **101**, 590-598.
- [3] 齐雨婷, 靳清清, 陈果, 等. 抗 IL-13 抗体治疗中重度特应性皮炎疗效与安全性的荟萃分析[J]. 中国免疫学杂志. 2022, 38(6): 738-744.
- [4] Sroka-Tomaszewska, J. and Trzeciak, M. (2021) Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4130. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
- [5] Tominaga, M. and Takamori, K. (2022) Peripheral Itch Sensitization in Atopic Dermatitis. *Allergology International*, **71**, 265-277. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.04.003>
- [6] Silverberg, J.I., Garg, N.K., Paller, A.S., Fishbein, A.B. and Zee, P.C. (2015) Sleep Disturbances in Adults with Eczema Are Associated with Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. *The Journal of Investigative Dermatology*, **135**, 56-66. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.325>
- [7] Sacotte, R. and Silverberg, J.I. (2018) Epidemiology of Adult Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology*, **36**, 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.007>
- [8] Barbarot, S., Silverberg, J.I., Gadkari, A., et al. (2022) The Family Impact of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population: Results from an International Cross-Sectional Study. *The Journal of Pediatrics*, **246**, 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.04.027>
- [9] Ali, F., Vyas, J. and Finlay, A.Y. (2020) Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-Related Quality of Life. *Acta Dermato-Venereologica*, **100**, 330-340. <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>
- [10] Salvati, L., Cosmi, L. and Annunziato, F. (2021) From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10381. <https://doi.org/10.3390/ijms221910381>
- [11] Lin, T.K., Zhong, L. and Santiago, J.L. (2017) Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2131. <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>
- [12] Paller, A., Kabashima, K., Bieber, T., et al. (2017) Therapeutic Pipeline for Atopic Dermatitis: End of the Drought? **140**, 633-643. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.006>
- [13] Singh, I., Chat, V.S., Uy, A., et al. (2022) Who Sees You Matters: A Population Study Examining Topical Corticosteroid Prescribing Patterns between Primary Care Providers and Dermatologists for Atopic Dermatitis. *The Journal of Dermatological Treatment*, **33**, 1507-1510. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1836311>
- [14] Eichenfield, L., Tom, W., Berger, T., et al. (2014) Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 2. Management and Treatment of Atopic Dermatitis with Topical Therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71**, 116-132.
- [15] Ramachandran, V., Cline, A., Feldman, S. and Strowd, L.C. (2019) Evaluating Crisaborole as a Treatment Option for Atopic Dermatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 1057-1063. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1604688>
- [16] 梁龙铭. 磷酸二酯酶 4 抑制剂 ZL-n-91 对三阴性乳腺癌的治疗作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东工业大学, 2022.
- [17] 王惠芳, 王有志, 支运宝, 等. 磷酸二酯酶 4 抑制剂临床及安全性研究进展[J]. 药学学报, 1-13.
- [18] Lugnier, C. (2022) The Complexity and Multiplicity of the Specific cAMP Phosphodiesterase Family: PDE4, Open New Adapted Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 10616. <https://doi.org/10.3390/ijms231810616>
- [19] Jarnagin, K., Chanda, S., Coronado, D., et al. (2016) Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, **15**, 390-396.
- [20] 王洁, 金珊, 朱莲花, 等. 外用磷酸二酯酶 4 抑制剂在特应性皮炎中的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志[J]. 2022, 36(10): 1216-1220.
- [21] Zane, L., Kircik, L., Call, R., et al. (2016) Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatric Dermatology*, **33**, 380-387. <https://doi.org/10.1111/pde.12872>
- [22] Tom, W., Van Syoc, M., Chanda, S., et al. (2016) Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of Crisaborole Topical Ointment, 2% in Adolescents with Atopic Dermatitis: An Open-Label Phase 2a Study. *Pediatric Dermatology*, **33**, 150-159. <https://doi.org/10.1111/pde.12780>
- [23] Paller, A., Tom, W., Lebwohl, M., et al. (2016) Efficacy and Safety of Crisaborole Ointment, a Novel, Nonsteroidal Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitor for the Topical Treatment of Atopic Dermatitis (AD) in Children and Adults.



---

*Journal of the American Academy of Dermatology*, **75**, 494-503. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.046>

- [24] Bissonnette, R., Pavel, A., Diaz, A., *et al.* (2019) Crisaborole and Atopic Dermatitis Skin Biomarkers: An Inpatient Randomized Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **144**, 1274-1289. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.047>