

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アトピー性皮膚炎治療剤

処方箋医薬品

モイゼルト®軟膏0.3%
モイゼルト®軟膏1%

ジファミラスト軟膏

Moizerto® ointment 0.3%・1%

剤 形	軟膏剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	モイゼルト軟膏 0.3%：1g 中ジファミラスト 3mg モイゼルト軟膏 1%：1g 中ジファミラスト 10mg
一 般 名	和名：ジファミラスト（JAN） 洋名：Difamilast（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年 9月 27日 薬価基準収載年月日：2022年 5月 25日 販売開始年月日：2022年 6月 1日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2024 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	31
6. 代謝	31
7. 排泄	33
8. トランスポーターに関する情報	33
9. 透析等による除去率	33
10. 特定の背景を有する患者	33
11. その他	34

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
7. 相互作用	36
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	46
2. その他の関連資料	46

略語表

略語	略語内容
AUC _∞	投与後0 時間から∞時間までの血漿（血液、乳汁）中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{Xh}	投与後0 時間からx 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{xh} /Dose	用量あたりのAUC _{xh}
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate 環状アデノシンーリン酸
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白
CI	Confidence interval 信頼区間
C _{max}	最高濃度、最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CYP	Cytochrome P450 チトクロームP450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC ₂₀₀	200% effective concentration 対照の200%に等しい反応を示す有効濃度
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony - stimulating factor 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
IC ₂₅	25% inhibitory concentration 25%阻害濃度
IC ₅₀	50% inhibitory concentration 50%阻害濃度
IGA	Investigator's global assessment
IgE	Immunoglobulin E 免疫グロブリンE
IFN-γ	Interferon-gamma インターフェロンγ
IL	Interleukin インターロイキン
Ki	Inhibition constant 阻害定数
LPS	Lipopolysaccharide リポポリサッカライド
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MIP	Macrophage inflammatory protein マクロファージ炎症性蛋白質
mRNA	Messenger ribonucleic acid メッセンジャーリボ核酸
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells 末梢血単核球
PDE	Phosphodiesterase ホスホジエステラーゼ
PGE1	Prostaglandin E1 プロスタグランジンE1
P-gp	P-glycoprotein P糖蛋白
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
S9	9000g Supernatant fraction 9000g上清画分
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine

略語	略語内容
TNCB	2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン
TNF- α	Tumor necrosis factor α 腫瘍壊死因子 α
$t_{1/2,z}$	最終相の消失半減期
$t_{\max}$	最高濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scale
VRS	Verbal Rating Scale
U937細胞	ヒト組織球性リンパ腫細胞株
UVA	Ultraviolet A 紫外線A 波
UVB	Ultraviolet B 紫外線B 波
Wt	Weight 体重

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モイゼルト®軟膏の有効成分であるジファミラストは、大塚製薬株式会社が創製したホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤で、外用剤に適した物性を持つ化合物として開発された。本剤は、PDE ファミリーのうち、PDE4 (PDE4A、PDE4B、PDE4C 及び PDE4D) に対して選択的な阻害作用を示し、特に PDE4B を強く阻害する。PDE4 は多くの免疫細胞に存在し、サイクリックアデノシン 3',5'-リン酸 (cAMP) を特異的に分解する働きを持つ。本剤はその作用機序に基づいて、炎症細胞の細胞内 cAMP 濃度を高め種々のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制する。アトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球では PDE4 様活性が亢進し、細胞内 cAMP 濃度が低下していることが報告されており、本剤のアトピー性皮膚炎に対する治療効果が期待される。

アトピー性皮膚炎は、増悪と寛解を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。アトピー性皮膚炎の治療目標は、症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、急な悪化がおこらない寛解状態に到達し、それを維持することである。アトピー性皮膚炎の寛解導入及び寛解維持療法における基本的な薬物治療は外用療法であるため、既存薬とは異なる作用機序を持ち、安全性に優れ、使用上の制約が少なく、長期間使用できる抗炎症外用剤が望まれている。そのため、本剤が新たな治療選択肢になることを目指して、臨床開発が行われた。

日本人の成人および 2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認され、モイゼルト軟膏 1%、0.3% は、2021 年 9 月にアトピー性皮膚炎を効能効果として製造販売承認を取得した。

さらに生後 3 箇月以上 2 歳未満 (3 箇月～1 歳) の乳幼児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認された。

2. 製品の治療学的特性

①ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) の酵素活性を選択的に阻害して抗炎症作用を示す、本邦初の外用 PDE4 阻害剤である。(21 頁参照)

②軽症から中等症のアトピー性皮膚炎の症状を改善する。

・国内第Ⅲ相試験 (成人)

投与 4 週後の IGA 反応率 (IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上の改善) は、本剤 1% 群が 38.46%、基剤群が 12.64% であり、基剤群との差に、統計学的な有意差が認められ、基剤に対する優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。(13 頁参照)

・国内第Ⅲ相試験 (小児)

投与 4 週後の IGA 反応率 (IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上の改善) は、本剤 0.3% 群が 44.58%、本剤 1% 群が 47.06%、基剤群が 18.07% であり、0.3% 群及び 1% 群で基剤群との差に、統計学的な有意差が認められ、両群とも基剤に対する優越性が検証された (モイゼルト軟膏 0.3% : $p = 0.0005$ 、モイゼルト軟膏 1% 群 : $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。(15 頁参照)

③52 週間塗布した時の IGA 累積反応率*は、成人で 34.94%、小児全体で 52.50% でした。(18 頁参照)

※モイゼルト軟膏 1%、0.3% 投与後に一度でも IGA が反応 (IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善) した患者の割合

④本剤は、通常 1 日 2 回適量を患部に塗布する外用剤である。塗布量は、皮疹の面積 0.1m^2 あたり 1g を目安とする。(7、8 頁参照)

⑤副作用の概要

主な副作用 (0.5% 以上) として、適用部位色素沈着障害、適用部位毛包炎及びそう痒症が報告されている。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

①油脂性軟膏剤である。

②添加剤として白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、パラフィン及び炭酸プロピレンを使用した。(5 頁参照)

③強度を高めるために、アルミチューブ胴部外側に樹脂フィルムコートを施し、キャップが半回転で開閉できるチューブを採用した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料：モイゼルト軟膏 0.3%・1%適正使用 について (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資料：モイゼルト軟膏を使用される方へ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
皮膚感染症	悪性腫瘍 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づく最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資料（「モイゼルト軟膏 0.3%・1% 適正使用について」）の作成と提供 患者向け資料（「モイゼルト軟膏を使用される方 へ」）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

モイゼルト軟膏 0.3%

モイゼルト軟膏 1%

(2) 洋名

MOIZERTO ointment 0.3%

MOIZERTO ointment 1%

(3) 名称の由来

Moisture, Certainly

潤いのある正常な皮膚を確実に取り戻すという願いを込めて命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジファミラスト（JAN）

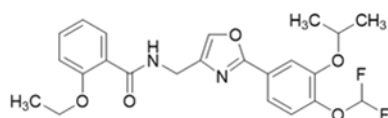
(2) 洋名（命名法）

Difamilast（JAN）

(3) ステム（s t e m）

ホスホジエステラーゼ IV（PDE IV）阻害剤：-milast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₄F₂N₂O₅

分子量：446.44

5. 化学名（命名法）又は本質

N-((2-[4-(Difluoromethoxy)-3-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl)methyl)-2-ethoxybenzamide
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPA-15406、OPC-271

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色（ほとんど白色を含む）の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N-メチルピロリドンに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：80～84℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

分配後の緩衝液の pH	分配係数（1-オクタノール／緩衝液）
2.01	> 16000
7.00	> 16000
10.01	> 16000

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		30℃ 65%RH	二重ポリエチレン袋／ ファイバードラム	48 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	
苛酷試験	高温度	50℃	褐色ガラス瓶（気密）	3 箇月	変化なし
	高湿度	25℃ 90% RH	ガラス容器（開放）	3 箇月	
	高温・高湿度	40℃ 75% RH			
	光	白色・近紫外蛍 光ランプ（3000 lx・0.5 W/m ² ）	ガラスシャーレ （ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った）	72 時間	経時的に類縁物質 が増加する傾向が 認められ、不安定
			ガラスシャーレ （ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った） ／アルミホイル （対照として保存）	72 時間	

試験項目：性状、確認試験、融点、類縁物質、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

①紫外可視吸光度測定法

②赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
軟膏剤
- (2) 製剤の外観及び性状
白色の軟膏である。
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
該当資料なし
- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
モイゼルト軟膏 0.3%	1g 中 ジファミラスト 3mg	白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、パラフィン、炭酸プロピレン
モイゼルト軟膏 1%	1g 中 ジファミラスト 10mg	白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、パラフィン、炭酸プロピレン

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔モイゼルト軟膏 0.3% 1%の安定性〕

試験の種類		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	アルミチューブ	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・0.5 W/m ²)	ポリプロピレンシート／ ガラスシャーレ／ポリ塩 化ビニリデンフィルム	24 時間	分解物が増加し、 含量も低下
			ガラスシャーレ／ポリ塩 化ビニリデンフィルム／ アルミホイル (対照として保存)	600 時間	変化なし
使用時試験		25℃ 60%RH ^{a)}	アルミチューブ	8 週	変化なし

測定項目：性状、粘度、類縁物質、含量等

a) 1 日に 2～3 cm の内容物を排出

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は基剤中に微細な液滴として分散した液滴分散系軟膏であり、他剤と混合することにより液滴が合一して大きくなるため、混合することは好ましくない。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ：10g×10 本、28g×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：本体（アルミニウム）、口部（ポリエチレン）

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、成人及び小児のそれぞれで実施した国内の第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の結果を基に設定した。

〈成人〉

成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱ相試験で本剤0.3%又は1%を1日2回、8週間塗布した際の有効性を評価した結果、主要評価項目である投与4週後のIGA反応率は、本剤1%群で基剤群に対し統計学的有意差が認められた。一方、本剤0.3%群では、IGA反応率で基剤群に対する統計学的有意差が認められず、その他の評価項目でも本剤1%の有効性を上回るものではなかった。この結果を受けて実施した第Ⅲ相試験では、成人アトピー性皮膚炎患者へ本剤1%を1日2回、4週間塗布した際の主要評価項目である投与4週後のIGA反応率において、本剤1%群で基剤群に対する優越性が検証された。また、成人アトピー性皮膚炎患者を対象に実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験のいずれでも、臨床上で大きな問題となる局所及び全身性の副作用はなく、特段の安全性懸念は認められなかった。

よって、成人アトピー性皮膚炎患者での本剤の用法及び用量を「通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。」とした。

〈小児〉

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱ相試験で本剤0.3%又は1%を1日2回、4週間塗布した際の有効性を評価した結果、投与4週後のIGA反応率は、本剤0.3%群及び1%群でいずれも基剤群より同程度に高く、その他の項目でも同様の有効性が認められた。第Ⅲ相試験では、小児アトピー性皮膚炎患者に本剤0.3%又は1%を1日2回、4週間塗布した際の主要評価項目において、投与4週後のIGA反応率は本剤0.3%群、1%群で基剤群に対する優越性が検証された。また、投与4週後のIGA反応率で本剤0.3%群と1%群に大きな違いはみられなかったものの、EASI 75やEASI 90反応率では本剤1%群が0.3%群の効果を上回っていた。加えて、長期投与試験では重症度の高い患者等で本剤1%を開始用量とすること、又は0.3%で効果不十分な場合に1%を使用できる試験デザインで実施したところ、本剤1%を使用した患者での有効性が確認されたことから、基本的な本剤の推奨用量は低用量の0.3%製剤とし、皮疹重症度が高いなどの症状に応じて、又は0.3%製剤で十分な改善効果が得られない場合には、1%製剤を使用することが妥当と考えられた。安全性においては、小児アトピー性皮膚炎患者を対象に実施した第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験のいずれでも、臨床上で大きな問題となる局所及び全身性の副作用はなく、特段の安全性懸念は認められなかった。よって、小児アトピー性皮膚炎患者での本剤の用法及び用量を「通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 塗布量は、皮疹の面積 0.1m²あたり 1g を目安とすること。
- 7.2 1%製剤で治療開始 4 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
- 7.3 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- 7.4 小児に 1%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.3%製剤への変更を検討すること。

(解説)

- 7.1 本剤を使用する際の適切な塗布量の目安を記載した。
- 7.2 一般的に、医薬品を一定期間使用しても症状が改善しない場合は、該当医薬品の使用を中止する必要があるため設定した。
- 7.3 症状が改善し、本剤の投与が必要なくなった場合は、漫然と使用しないよう注意喚起するため設定した。
- 7.4 一般にアトピー性皮膚炎の治療では症状の改善後すぐに治療を中止するのではなく、投与頻度の変更や減量などを行い、継続的に炎症を鎮静化するための使用実情がある。そのため、本剤も小児において 1%製剤で症状が改善した場合には継続投与の必要性を検討し、0.3%製剤への減量も考慮する必要があるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第Ⅰ相試験 (国内)	健康成人男性 (32 例)	単回及び反復塗布時の安全性、薬物動態 (0.3%、1%又は基剤、単回及び 1 日 2 回 14 日間反復塗布)	◎	1
第Ⅰ相試験	健康成人男性 (40 例)	単回塗布時の安全性、光毒性 (0.3%、1%、3%又は 2 種類の基剤)	◎	2
	健康成人男性 (62 例)	複数回塗布時の安全性、光アレルギー性 (0.3%、1%及び 3%又は 2 種類の基剤、1 日間×7 回[誘導期 6 回、負荷期 1 回])	◎	3
第Ⅱ相試験 (国内)	成人アトピー性皮膚炎患者 (200 例)	有効性、安全性、薬物動態 (0.3%、1%又は基剤、1 日 2 回 8 週間塗布)	◎	4
	小児アトピー性皮膚炎 (73 例)	有効性、安全性、薬物動態 (0.3%、1%又は基剤、1 日 2 回 4 週間塗布)	◎	5
第Ⅲ相試験 (国内)	成人アトピー性皮膚炎 (364 例)	有効性、安全性 (1%又は基剤、1 日 2 回 4 週間塗布)	◎	6
	小児アトピー性皮膚炎 (251 例)	有効性、安全性、用量反応 (0.3%、1%又は基剤、1 日 2 回 4 週間塗布)	◎	7
長期投与試験 (国内)	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者 (366 例)	長期投与時の安全性、有効性 (成人：1%、1 日 2 回塗布、小児：0.3%又は 1%、1 日 2 回 52 週間塗布)	◎	8
長期投与試験 (国内)	乳幼児アトピー性皮膚炎患者 (41 例)	①有効性、安全性 (0.3%、1 日 2 回 4 週間塗布) ②長期投与時の安全性、有効性 (0.3%又は 1%、1 日 2 回 52 週間塗布)、薬物動態 (0.3%又は 1%、1 日 2 回 4 週間塗布)	◎*	9
第Ⅰ相試験	健康成人男性 (1 期：32 例、2 期：32 例)	単回及び反復塗布時の安全性、薬物動態 (0.1%、0.3%、1%、3%又は基剤、単回及び 1 日 1 回 14 日間反復塗布)	○	—
第Ⅱ相試験	小児アトピー性皮膚炎 (31 例)	最大使用条件下での薬物動態、安全性、有効性 (1%、1 日 2 回 4 週間塗布)	○	—
	成人アトピー性皮膚炎患者 (90 例)	安全性、忍容性、薬物動態、有効性 (0.3%、1%、3%、基剤又はタクロリムス軟膏 0.1%、1 日 2 回 4 週間塗布)	○	—
	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者 (121 例)	有効性、安全性、忍容性 (0.3%、1%又は基剤、1 日 2 回 8 週間塗布)	○	—

*：承認審査上の評価資料ではないが、医薬品添付文書改訂相談で評価されているため、評価資料の取り扱いとした。

(2) 臨床薬理試験

① 健康成人（14日間反復塗布）¹⁾

健康成人男性（20～40歳）を対象とした国内第Ⅰ相試験では、ジファミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、本剤0.3%、1%又は3%（各群8例）5gを、背部1,000cm²に単回及び1日2回、2週間反復塗布し、日本人における安全性及び薬物動態を検討した。

単回塗布、反復塗布とも用量増加に伴いジファミラストのC_{max}は増加したが、用量比を下回る増加であり用量比例性は認められなかった。血漿中のジファミラスト及びすべての代謝物濃度は、いずれの群でも反復塗布7日目ではば定常状態に達すると考えられた。本剤の各群及び基剤群のすべての被験者で有害事象の発現はなく、中止した被験者もいなかった。また、身体所見、自覚症状、バイタルサイン、皮膚症状、12誘導心電図検査及び臨床検査で、臨床的に問題となる変動や変化は観察されず、3%までの本剤の安全性に問題は認められなかった。

② 米国光毒性試験（271-12-212試験）²⁾

健康成人40例を対象とした米国光毒性試験では、本剤0.3%、1%又は3%と基剤（プラセボ）を背部に単回塗布し、光毒性評価を行った。

傷のない健康な皮膚に、本剤0.3%、1%及び3%を24時間塗布した時の安全性と良好な忍容性が確認され、単回UV照射又は可視光への曝露に伴う光毒性の懸念はないことが確認された。

③ 米国光アレルギー性試験（271-12-213試験）³⁾

健康成人62例を対象とした米国光アレルギー性試験では、感作誘導期間を19日間、惹起期間5日間とし、本剤0.3%、1%及び3%と基剤（プラセボ）を背部に反復塗布し、光アレルギー性評価を行った。

傷のない健康な皮膚に、本剤0.3%、1%及び3%を局所に反復塗布した時の安全性と良好な忍容性が確認され、UV照射又は可視光への曝露に伴う光アレルギー性の懸念はないことが確認された。

(3) 用量反応探索試験

① アトピー性皮膚炎患者（成人：8週間反復塗布）⁴⁾

目的	主目的：アトピー性皮膚炎患者に本剤0.3%又は1%を1日2回、8週間投与し、治験薬投与4週後におけるIGAの反応率を主要評価項目として、基剤に対する本剤の有効性を検討した。 副次的目的：アトピー性皮膚炎患者に本剤0.3%又は1%を1日2回、8週間投与した時の安全性を検討した。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象	成人アトピー性皮膚炎患者（15歳以上70歳以下）
主な選択基準	・ アトピー性皮膚炎の病歴が3年以上の者 ・ 罹病範囲が体表面積の5%以上40%以下である者 ・ IGAスコアが2（軽症）又は3（中等症）である者
主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ ベースライン検査7日前から8週間検査時まで、局所投与のステロイド剤、免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤の使用を中止できない者。ただし、治験参加のための同意を取得する以前から塗布しており、スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合など、治験責任医師等が必要と判断した場合は、ベースライン検査時までアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディアムに分類されるステロイド外用剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査28日前から8週間検査時まで、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤の使用を中止できない者。ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、ステロイド点眼剤、ステロイド点鼻剤、ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査28日前から8週間検査時まで、UVA療法、ナローバンドUVB療法、UVB療法を中止できない者 ・ ベースライン検査7日前から8週間検査時まで、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の使用を中止できない者

用量及び投与方法	本剤 0.3%、1%又は基剤を、1日2回（朝と夜で目安として12時間間隔）、8週間投与した。被験者の体表面積（m²）をスクリーニング検査時の身長及び体重から以下の式で算出し、「体表面積1%あたりの塗布量（g）」×「塗布範囲（%）」を治験薬の1回あたりの塗布量（g）とした。 $BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重 体表面積1%あたりの塗布量（g） <table><tr><td>体表面積（m²）</td><td><1.0</td><td>≥1.0 <1.3</td><td>≥1.3 <1.6</td><td>≥1.6 <1.9</td><td>≥1.9</td></tr><tr><td>体表面積1%あたりの塗布量（g）</td><td>0.1</td><td>0.15</td><td>0.2</td><td>0.25</td><td>0.3</td></tr></table>	体表面積（m ² ）	<1.0	≥1.0 <1.3	≥1.3 <1.6	≥1.6 <1.9	≥1.9	体表面積1%あたりの塗布量（g）	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3
体表面積（m ² ）	<1.0	≥1.0 <1.3	≥1.3 <1.6	≥1.6 <1.9	≥1.9								
体表面積1%あたりの塗布量（g）	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3								
被験者数（無作為化）	計200例（本剤0.3%群：67例、本剤1%群：67例、基剤群：66例）												
有効性評価項目	主要評価項目： 治験薬投与4週後におけるIGAの反応率：IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： ・ 治験薬投与1週後、8週後におけるIGA反応率 ・ 治験薬投与1週後、4週後、8週後におけるベースラインからの変化量（IGAスコア、EASI合計スコア及び各症状のスコア、痒みのVAS、DLQIの合計スコア、POEM合計スコア、罹病範囲の合計（%）） ・ 治験薬投与7日後までの痒みのVRSのベースラインからの変化量 ・ IGA及びVRSの反応までの時間												
安全性評価項目	有害事象、身体所見、バイタルサイン（体重を含む）、臨床検査、12誘導心電図												
薬物動態	・ ジファミラストの血漿中トラフ濃度（治験薬投与1週後、4週後、8週後の投与前） ・ ジファミラストの血漿中濃度（治験薬投与1日目及び4週後の投与前、投与後2時間、4時間及び8時間） ・ ジファミラストの薬物動態パラメータ：治験薬投与1日目及び4週後のC_{max}、C_{max}/Dose、t_{max}、AUC_{8h}、AUC_{8h}/Dose ・ ジファミラストの累積：治験薬投与4週後の投与時と治験薬投与1日目の投与時のC_{max}、C_{max}/Dose及びAUC_{8h}、AUC_{8h}/Doseの比												

【結果】

<主要評価項目>

投与4週後のIGA反応率（IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した症例の割合）は、本剤0.3%群14.93%、本剤1%群22.39%、基剤群9.09%で、本剤1%群で基剤群に比べて高く、統計学的に有意差が認められた（基剤群との差：13.22%、95%CI：1.36 - 25.07、p = 0.0328）。本剤0.3%群のIGA反応率は基剤群より高かったが、統計学的に有意差は認められなかった（基剤群との差：5.78%、95%CI：-5.03 - 16.59、p = 0.3004）。

<安全性>

副作用の発現率は、本剤0.3%群で11.9%（8/67例）、本剤1%群で7.5%（5/67例）、基剤群で10.6%（7/66例）であった。いずれかの群で5%以上の被験者に発現した副作用はアトピー性皮膚炎〔本剤0.3%群及び1%群でそれぞれ7.5%（5/67例）、基剤群で9.1%（6/66例）〕であった。

重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

<薬物動態>

ジファミラストの血漿中薬物動態において、投与1日目（単回投与）と4週後のPKパラメータから、わずかに血漿中ジファミラストの累積がみられた。塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストトラフ濃度の平均値は、投与1週間、4週間、8週後で類似しており、塗布1週間以降8週間の反復塗布で累積は認められなかった。

社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験

② アトピー性皮膚炎患者（小児：4週間反復塗布）⁵⁾

目的	主目的：アトピー性皮膚炎の小児患者に本剤 0.3% 及び 1% を 1 日 2 回、4 週間投与した時の安全性を検討した。 副次的目的：アトピー性皮膚炎の小児患者に本剤 0.3% 及び 1% を 1 日 2 回、4 週間投与した時の有効性（用量反応）及び薬物動態を検討した。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象	小児アトピー性皮膚炎患者（2 歳以上 14 歳以下）
主な選択基準	・ 罹病範囲が体表面積の 5% 以上 40% 以下である者 ・ IGA スコアが 2（軽症）又は 3（中等症）である者
主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬、ネザートン症候群、魚鱗癬、移植片対宿主病など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで、局所投与のステロイド剤、免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤の使用を中止できない者。ただし、スクリーニング期間に漸減したうえで中止する場合は、治験責任医師等の判断で、ベースライン検査 4 日前までは、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでウィーク又はミディウムに分類されるステロイド外用剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤の使用を中止できない者。ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、ステロイド点眼剤、ステロイド点鼻剤、ステロイド点耳剤又はステロイド吸入剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の用法用量を変えずに治験継続できない者。ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、点眼剤、点鼻剤及び吸入剤は使用可とする。
用量及び投与方法	本剤 0.3%、1% 又は基剤を、1 日 2 回 4 週間反復塗布。被験者の体表面積（m ² ）をスクリーニング検査時の身長及び体重から以下の式で算出し、「被験者の体表面積（m ² ）」×「塗布範囲（%）」×「10 g/m ² 」を治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）とした。 $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重
被験者数（無作為化）	計 73 例（本剤 0.3% 群：24 例、本剤 1% 群：25 例、基剤群：24 例）
有効性評価項目	・ 治験薬投与 4 週後の IGA の反応率 ・ 治験薬投与 4 週後のベースラインからの変化量（EASI、痒みの VAS、痒みの VRS、POEM 及び罹病範囲）
安全性評価項目	主要評価項目：有害事象の発現例数及び発現割合 有害事象、身体所見、バイタルサイン（体重を含む）、臨床検査、12 誘導心電図
薬物動態	ジフェミラストの血漿中濃度（1 及び 4 週後のトラフ濃度）

【結果】

<有効性>

投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合）は、本剤 0.3% 群 37.50%、本剤 1% 群 40.00%、基剤群 8.33% で、本剤 0.3% 群及び 1% 群ともに基剤群に比べて高く、統計学的に有意差が認められた（基剤群との差：本剤 0.3% 群 30.39%、95%CI：8.51 - 52.27、p = 0.0114、本剤 1% 群 31.95%、95%CI：9.79 - 54.11、p = 0.0113）。

<安全性>

副作用の発現率は本剤 0.3% 群で 4.2%（1/24 例）、本剤 1% 群で 16.0%（4/25 例）、基剤群で 20.8%（5/24 例）であった。いずれかの群で 5% 以上（2 例以上）の被験者に発現した副作用は、アトピー性皮膚炎〔基剤群で 12.5%（3/24 例）〕、血中アルカリホスファターゼ増加〔本剤 1% 群で 8.0%（2/25 例）〕であった。重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

＜薬物動態＞

本剤 0.3% 群及び 1% 群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中濃度（塗布 1 週後、4 週後のトラフ濃度）は類似しており累積は認められなかった。

社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験（成人）⁶⁾

目的	主目的：成人のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（本剤 1% 又は基剤）を 1 日 2 回、4 週間塗布し、治験薬投与 4 週後における IGA の反応率を主要評価項目として、本剤 1% の基剤に対する優越性を検証した。 副次的目的：成人のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（本剤 1% 又は基剤）を 1 日 2 回、4 週間塗布した時の有効性（副次評価項目）及び安全性を検討した。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象	成人アトピー性皮膚炎患者（15 歳以上 70 歳以下）
主な選択基準	・ アトピー性皮膚炎の病歴が 3 年以上の者 ・ 罹病範囲が体表面積の 5% 以上 40% 以下である者 ・ IGA スコアが 2（軽症）又は 3（中等症）である者
主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス性皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ 同意取得 3 ヶ月前から 4 週間検査時（又は中止時検査時）までアレルギー免疫療法（減感作療法）を中止できない者。ただし同意取得の 3 ヶ月以上前からアレルギー免疫療法を継続中で、治験責任医師等がアトピー性皮膚炎の症状に変動がみられないと判断した場合、4 週間検査時まで治療（アレルギーの種類や量、治療頻度など）を変更しなければ継続治療可とする。 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週間検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法を中止できない者 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週間検査時まで、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査 21 日前から 4 週間検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週間検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤（頭皮を除く）、皮膚以外への局所投与のすべてのステロイド剤、局所投与の免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者。ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、ステロイド点眼剤、ステロイド点鼻剤、ステロイド点耳剤、ステロイド吸入剤、抗ヒスタミン点眼剤、抗ヒスタミン点鼻剤、抗ヒスタミン点耳剤、抗ヒスタミン吸入剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査 4 日前から 4 週間検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週間検査時まで、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストシル酸塩の用法用量を変えずに治験継続できない者
用量及び投与方法	本剤 1% 又は基剤を、1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔）、4 週間塗布した。治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）は、被験者の体表面積（m²）を、スクリーニング検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「被験者の体表面積（m²）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m²」とした。 $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重
被験者数（無作為化）	計 364 例（本剤 1% 群：182 例、基剤群：182 例）

有効性評価項目	主要評価項目： 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： ・ 治験薬投与 4 週後における IGA の反応率：IGA スコアが 0 又は 1 に改善した症例の割合 ・ 治験薬投与 4 週後における EASI 75 (EASI スコアが 75%以上改善)、EASI 90 (EASI スコアが 90%以上改善) 及び EASI 50 (EASI スコアが 50%以上改善) の反応率 ・ 治験薬投与 4 週後におけるベースラインからの変化量【IGA スコア、EASI 合計スコア及び各症状スコア、痒みの VRS、罹病範囲の合計(%)、POEM 合計スコア、Skindex-16 項目別スコア、スケールスコア [各スケール (症状、感情、機能) に属する項目スコアの平均値] 及び全 16 項目の平均スコア】 ・ 治験薬投与 7 日後までの痒みの VRS のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重

【結果】

<主要評価項目>

投与 4 週後の IGA 反応率 (IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合) は、本剤 1%群 38.46%、基剤群 12.64%であり、本剤 1%群で基剤群に比べ有意に高く基剤に対する優越性が検証された [基剤群との差 (95%CI、p 値) : 25.93% (17.46 - 34.40、 $p < 0.0001$)] (表 1)。

表 1 投与 4 週後の IGA 反応率 (IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善)

投与群	N ^a	n ^b	反応率 (%)	95% CI ^c	群間比較		
					群間差(%)	95% CI ^d	p 値 ^e
本剤 1%群	182	70	38.46	31.36, 45.95	25.93	17.46, 34.40	<0.0001
基剤群	182	23	12.64	8.18, 18.36	—	—	—

^a 測定時期の IGA スコアが欠測の被験者は非改善とした

^b IGA のスコアが 0 または 1 かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者

^c Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

^d Mantel-Haenszel 法に基づく 95%信頼区間

^e ベースライン IGA スコアを層別因子とした CMH 検定に基づく p 値

<主な副次評価項目>

投与 4 週後の EASI 75 反応率、EASI 90 反応率、EASI 50 反応率における本剤 1%群の基剤群との差はそれぞれ、29.65% (95%CI : 20.91 - 38.38、 $p < 0.0001$)、19.21% (95%CI : 12.11 - 26.30、 $p < 0.0001$)、32.36% (95%CI : 22.80 - 41.92、 $p < 0.0001$) であった (表 2)。

表 2 投与 4 週後の EASI 反応率 (EASI 75/EASI 90/EASI 50)

	本剤 1%群 (N=182)	基剤群 (N=182)
EASI 75		
反応率 (%) (95% CI ^a)	42.86 (35.56, 50.39)	13.19 (8.64, 18.98)
群間差 (%) (95% CI ^b)	29.65 (20.91, 38.38)	-
p 値 ^c	<0.0001	
EASI 90		
反応率 (%) (95% CI ^a)	24.73 (18.64, 31.65)	5.49 (2.67, 9.87)
群間差 (%) (95% CI ^b)	19.21 (12.11, 26.30)	-
p 値 ^c	<0.0001	
EASI 50		
反応率(%) (95% CI ^a)	58.24 (50.72, 65.49)	25.82 (19.63, 32.82)
群間差 (%) (95% CI ^b)	32.36 (22.80, 41.92)	-
p 値 ^c	<0.0001	

^a Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

^b Mantel-Haenszel 法に基づく 95%信頼区間

^c ベースライン IGA スコアを層別因子とした CMH 検定に基づく p 値

投与 4 週後の EASI 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、本剤 1%群で-4.17、基剤群で-0.08 で

あり、本剤 1%群で基剤群より大きかった（表 3）。

表 3 投与 4 週後の EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

投与群	ベースラインからの変化量		群間比較 ^b		
	N ^a	最小二乗平均 (SE)	群間差	95% CI	p 値
本剤 1%群	166	-4.17 (0.50)	-4.09	-5.51, -2.67	<0.0001
基剤群	134	-0.08 (0.52)	-	-	-

^a ベースライン値と投与後の値が測定された被験者

^b 投与群、時期、投与群と時期の交互作用を要因、ベースラインを共変量とした Mixed-model repeated measures (MMRM) に基づき算出

<安全性>

副作用の発現率は本剤 1%群で 0.5% (1/182 例)、基剤群で 8.8% (16/182 例) であった。本剤 1%群で発現した副作用はアトピー性皮膚炎 [0.5% (1/182 例)] であり、基剤群では 6.0% (11/182 例) に発現した。重篤な副作用は、基剤群の 1 例で投与終了後にアトピー性皮膚炎が報告された。また、臨床検査、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験

② 国内第Ⅲ相試験（小児）⁷⁾

目的	主目的：小児のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（本剤 0.3%、1%又は基剤）を 1 日 2 回、4 週間塗布し、治験薬投与 4 週後における IGA の反応率を主要評価項目として、本剤 0.3%及び 1%の基剤に対する優越性を検証した。 副次的目的：小児のアトピー性皮膚炎患者に治験薬（本剤 0.3%、1%又は基剤）を 1 日 2 回、4 週間塗布した時の有効性（副次評価項目）及び安全性を検討するとともに、用量反応関係を確認した。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象	小児アトピー性皮膚炎患者（2 歳以上 14 歳以下）
主な選択基準	・ 罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下である者 ・ IGA スコアが 2（軽症）又は 3（中等症）である者
主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス性皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ 同意取得 3 ヶ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）までアレルギー免疫療法（減感作療法）を中止できない者。ただし同意取得の 3 ヶ月以上前からアレルギー免疫療法を継続中で、治験責任医師等がアトピー性皮膚炎の症状に変動がみられないと判断した場合、4 週後検査時まで治療（アレルギーの種類や量、治療頻度など）を変更しなければ継続治療可とする。 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法を中止できない者 ・ ベースライン検査 28 日前から 4 週後検査時まで、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査 21 日前から 4 週後検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類されるステロイド剤（頭皮を除く）、皮膚以外への局所投与のすべてのステロイド剤、局所投与の免疫抑制剤、レチノイド剤、抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者。ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、ステロイド点眼剤、ステロイド点鼻剤、ステロイド点耳剤、ステロイド吸入剤、抗ヒスタミン点眼剤、抗ヒスタミン点鼻剤、抗ヒスタミン点耳剤、抗ヒスタミン吸入剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査 4 日前から 4 週後検査時まで、皮膚局所投与のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類されるステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで、全身投与の抗ヒスタミン剤、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストシル酸塩の用法用量を変え

	ずに治験継続できない者
用量及び投与方法	本剤 0.3%及び 1%又は基剤を、1 日 2 回（朝と夜を目安として 12 時間間隔）、4 週間塗布した。治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）は、被験者の体表面積（m²）を、スクリーニング検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「被験者の体表面積（m²）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m²」とした。 $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重
被験者数(無作為化)	計 251 例（本剤 0.3%群：83 例、本剤 1%投与群：85 例、基剤群：83 例）
有効性評価項目	主要評価項目： 治験薬投与 4 週後における IGA 反応率：IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合 副次的評価項目： ・ 治験薬投与 4 週後における IGA 反応率：IGA スコアが 0 又は 1 に改善した症例の割合 ・ 治験薬投与 4 週後における EASI 75（EASI スコアが 75%以上改善）、EASI 90（EASI スコアが 90%以上改善）及び EASI 50（EASI スコアが 50%以上改善）の反応率 ・ 治験薬投与 4 週後におけるベースラインからの変化量【IGA スコア、EASI 合計スコア及び各症状スコア、痒みの VRS、罹病範囲の合計（%）、POEM 合計スコア】 ・ 治験薬投与 7 日後までの痒みの VRS のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重

【結果】

<主要評価項目>

投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合）は、本剤 0.3%群 44.58%、本剤 1%群 47.06%、基剤群 18.07%であり、本剤 0.3%群及び 1%群で基剤群に比べ有意に高く両群とも基剤に対する優越性が検証された〔基剤群との差（95%CI、p 値）、本剤 0.3%群：24.65（11.27 - 38.04、p = 0.0005）、本剤 1%群：28.70（14.96 - 42.45、p < 0.0001）〕（表 4）。

表 4 投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善）

投与群	Na	nb	反応率 (%)	95% CI ^c	群間比較		
					群間差 (%)	95% CI ^d	p 値 ^e
本剤 0.3%群	83	37	44.58	33.66, 55.90	24.65	11.27, 38.04	0.0005
本剤 1%群	85	40	47.06	36.13, 58.19	28.70	14.96, 42.45	<0.0001
基剤群	83	15	18.07	10.48, 28.05	—	—	—

^a 測定時期の IGA スコアが欠測の被験者は非改善とした

^b IGA のスコアが 0 または 1 かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者

^c Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

^d Mantel-Haenszel 法に基づく 95%信頼区間

^e ベースライン IGA スコアと年齢（7 歳未満、7 歳以上）を層別因子とした CMH 検定に基づく p 値

<主な副次的評価項目>

投与 4 週後の EASI 75 反応率、EASI 90 反応率、EASI 50 反応率における基剤群との差は本剤 0.3%群ではそれぞれ 23.90%（95%CI：10.55 - 37.25、p = 0.0007）、23.71 %（95%CI：12.74 - 34.69、p < 0.0001）、37.53%（95%CI：23.46 - 51.60、p < 0.0001）、本剤 1%群ではそれぞれ 38.89%（95%CI：25.53 - 52.25、p < 0.0001）、33.08%（95%CI：21.00 - 45.17、p < 0.0001）、36.23%（95%CI：22.05 - 50.41、p < 0.0001）であった（表 5）。

表 5 投与 4 週後の EASI 反応率 (EASI 75/EASI 90/EASI 50)

	本剤 0.3%群 (N=83)	本剤 1%群 (N=85)	基剤群 (N=83)
EASI 75			
反応率 (%)	43.37	57.65	18.07
(95% CI ^a)	(32.53, 54.71)	(46.45, 68.30)	(10.48, 28.05)
群間差 (%)	23.90	38.89	-
(95% CI ^b)	(10.55, 37.25)	(25.53, 52.25)	-
p 値 ^c	0.0007	<0.0001	-
EASI 90			
反応率 (%)	32.53	41.18	7.23
(95% CI ^a)	(22.65, 43.70)	(30.61, 52.38)	(2.70, 15.07)
群間差 (%)	23.71	33.08	-
(95% CI ^b)	(12.74, 34.69)	(21.00, 45.17)	-
p 値 ^c	<0.0001	<0.0001	-
EASI 50			
反応率 (%)	69.88	68.24	31.33
(95% CI ^a)	(58.82, 79.47)	(57.24, 77.92)	(21.59, 42.44)
群間差 (%)	37.53	36.23	-
(95% CI ^b)	(23.46, 51.60)	(22.05, 50.41)	-
p 値 ^c	<0.0001	<0.0001	-

^a Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間^b Mantel-Haenszel 法に基づく 95%信頼区間^c ベースライン IGA スコアと年齢 (7 歳未満、7 歳以上) を層別因子とした CMH 検定に基づく p 値

投与 4 週後の EASI 合計スコアの変化量の最小二乗平均は、本剤 0.3%群で-4.97、本剤 1%群で-6.07、基剤群で 0.35 であり、本剤 0.3%群及び 1%群で基剤群より大きかった (表 6)。

表 6 投与 4 週後の EASI 合計スコアのベースラインからの変化量

投与群	ベースラインからの変化量		群間比較 ^b		
	N ^a	最小二乗平均(SE)	Diff.	95% CI	P-value
本剤 0.3%群	77	-4.97 (0.84)	-5.32	-7.75, -2.89	<0.0001
本剤 1%群	77	-6.07 (0.84)	-6.42	-8.85, -3.99	<0.0001
基剤群	59	0.35 (0.90)	-	-	-

^a ベースライン値と投与後の値が測定された被験者^b 投与群、時期、投与群と時期の交互作用を要因、ベースラインを共変量とした Mixed-model repeated measures (MMRM) に基づき算出

<安全性>

副作用の発現率は本剤 0.3%群では 6.0% (5/83 例)、本剤 1%群では 3.5% (3/85 例)、基剤群では 4.8% (4/83 例) であった。副作用は本剤投与群のいずれかで 2 例以上の被験者に発現した副作用は、膿痂疹 [本剤 0.3%群で 2.4% (2/83 例)、本剤 1%群で 0 例、基剤群で 0 例] であった。重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

社内資料 (小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験)

2) 安全性試験

① 長期投与試験（成人及び小児）⁸⁾

目的	主目的：アトピー性皮膚炎患者を対象として、成人には本剤 1%、小児には本剤 0.3% 又は 1%を 1 日 2 回、52 週間塗布した時の安全性を検討した。 副次的目的：アトピー性皮膚炎患者を対象として、成人には本剤 1%、小児には本剤 0.3%又は 1%を 1 日 2 回、52 週間塗布した時の有効性を検討した。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与
対象	成人（15 歳以上）及び小児（2 歳以上 14 歳以下）アトピー性皮膚炎患者
主な選択基準	・ 罹病範囲（頭皮除く）が体表面積の 5%以上である者 ・ IGA が 2 以上である者
主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ ベースライン検査 28 日前からベースライン検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法、生物製剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査時から 52 週後検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法を中止できない者（小児のみ） ・ ベースライン検査 28 日前から 52 週後検査時まで、全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査 21 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類される局所投与のステロイド剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類される皮膚局所投与のステロイド剤、皮膚以外への局所投与のすべてのステロイド剤、局所投与の免疫抑制剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者。 ただし、治験責任医師等が罹病範囲の評価に影響しないと判断した場合、ステロイド点眼剤、ステロイド点鼻剤、ステロイド点耳剤、ステロイド吸入剤、免疫抑制剤は使用可とする。 ・ ベースライン検査 4 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類される局所投与のステロイド剤を中止できない者
用量及び投与方法	【成人】 本剤 1%を 1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔）、52 週間塗布した。すべての皮膚症状が消失した場合、治験責任医師等の判断により休薬することができることとした。皮膚症状が再燃した場合は、塗布を再開することとした。 【小児】 本剤 0.3%を開始用量として 1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔）、52 週間塗布した。ただし、治験責任医師等が個々の被験者の状態（例：皮疹の重症度、罹病面積など）を考慮して、必要と判断した場合には本剤 1%を開始用量とした。 また、本剤 0.3%を 1 ヶ月以上（許容範囲 21 日以上）塗布して皮膚症状の改善がみられない場合は、本剤 1%を使用することができることとした。皮膚症状の改善がみられ、本剤 1%が不要と判断された場合は、本剤 0.3%へ減量してもよいこととした。 すべての皮膚症状が消失した場合、治験責任医師等の判断により休薬することができることとした。塗布を継続する場合は本剤 0.3%を用いることとした。皮膚症状が再燃した場合は、塗布を再開することとした。 治験薬の 1 回あたりの塗布量は、被験者の体表面積（m²）を、各検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「被験者の体表面積（m²）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10 g/m²」とした。 $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重
被験者数	計 366 例（成人：166 例、小児：200 例）

有効性評価項目	・ IGA の反応率 (IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合) ・ IGA が反応 (IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善) するまでの期間 ・ EASI 90 (EASI スコアが 90%以上改善)、EASI 75 (EASI スコアが 75%以上改善) 及び EASI 50 (EASI スコアが 50%以上改善) の反応率 ・ ベースラインからの変化量 (IGA スコア、EASI 合計スコア及び各症状スコア、罹病範囲の合計 (%))、POEM の合計スコア、血清総 IgE 値、血清 TARC/CCL17 値)
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重

【結果】

<有効性>

投与 4 週後、12 週後、24 週後、36 週後及び 52 週後の IGA 累積反応率 (IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合) は、成人では 3.61% (6/166 例)、9.64% (16/166 例)、18.67% (31/166 例)、29.52% (49/166 例) 及び 34.94% (58/166 例) であった。小児では 15.50% (31/200 例)、27.50% (55/200 例)、38.50% (77/200 例)、42.50% (85/200 例) 及び 52.50% (105/200 例) であった (表 7)。

表 7 各評価時期の IGA 累積反応率

時期	成人 ^a	小児
	本剤 1% (N ^b = 166)	本剤 0.3%又は 1% (N ^b = 200)
	反応率 [95% CI ^c]	反応率 [95% CI ^c]
4 週	3.61% [1.34, 7.70]	15.50% [10.78, 21.27]
12 週	9.64% [5.61, 15.18]	27.50% [21.44, 34.24]
24 週	18.67% [13.06, 25.45]	38.50% [31.72, 45.62]
36 週	29.52% [22.70, 37.08]	42.50% [35.56, 49.67]
52 週	34.94% [27.71, 42.71]	52.50% [45.34, 59.59]

^a 15 歳以上の被験者を含む

^b ベースライン時の IGA スコアが測定された被験者

^c Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

<安全性>

副作用の発現率は成人では 8.4% (14/166 例)、小児では 8.0% (16/200 例) であった。2 例以上に発現した副作用は、成人でアトピー性皮膚炎 1.8% (3/166 例)、湿疹 1.2% (2/166 例) であり、小児ではアトピー性皮膚炎 2.0% (4/200 例)、色素沈着障害 2.0% (4/200 例)、毛包炎 1.0% (2/200 例) であった。重篤な副作用は発現しなかった。

社内資料 (成人及び小児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験験)

② 長期投与試験 (生後 3 箇月以上 2 歳未満の乳幼児)⁹⁾

目的	主目的: 2 歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤 0.3%を 1 日 2 回、4 週間塗布したときの有効性を検討した。 副次的目的: 2 歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者を対象として ・ 本剤 0.3%を 1 日 2 回、4 週間塗布したときの安全性を検討した。 ・ 本剤 0.3%又は 1%を 1 日 2 回、52 週間塗布したときの有効性及び安全性を検討した。 ・ 本剤 0.3%又は 1%を 1 日 2 回、4 週間塗布したときの薬物動態を検討した。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与
対象	乳幼児アトピー性皮膚炎患者 (生後 3 箇月以上 2 歳未満)
主な選択基準	・ 罹病範囲が体表面積の 5%以上 40%以下である者 ・ IGA スコアが 2 (軽症) 又は 3 (中等症) である者

主な除外基準	・ アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（ざ瘡、乾癬など）の合併又は既往があり、本治験でアトピー性皮膚炎の評価が適切に行えないと判断された者 ・ 活動性ウイルス性皮膚感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹、水痘など）を合併している又は臨床的に感染の徴候がある者 ・ 同意取得 3 ヶ月前から 4 週後検査時（又は中止時検査時）まで、アレルゲン免疫療法（減感作療法）を中止できない者。ただし、同意取得の 3 ヶ月以上前からアレルゲン免疫療法を継続中で、治験責任又は分担医師がアトピー性皮膚炎の症状に変動がみられないと判断した場合、4 週後検査時まで治療（アレルゲンの種類や量、治療頻度など）を変更しなければ継続治療可とする。 ・ ベースライン検査 28 日前から 52 週後検査時まで、UVA 療法、ナローバンド UVB 療法、UVB 療法を中止できない者。同期間中に全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、レチノイド剤、生物製剤の使用を中止できない者 ・ ベースライン検査 21 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでベリーストロング以上に分類される皮膚局所投与のステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでストロングに分類される皮膚局所投与のステロイド剤、皮膚局所投与製剤〔免疫抑制剤、レチノイド剤、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）〕の使用（頭皮を除く）を中止できない者 ・ ベースライン検査 7 日前から 4 週後検査時まで、全身投与のクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、スプラタストトシル酸塩の用法・用量を変えずに治験継続できない者 ・ ベースライン検査 4 日前から 52 週後検査時まで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインでミディアム又はウィークに分類される皮膚局所投与のステロイド剤の使用（頭皮を除く）を中止できない者
用量及び投与方法	本剤 0.3%を開始用量として 1 日 2 回（朝と夜で目安として 12 時間間隔）、52 週間経皮投与した。治験薬投与 4 週以降は、本剤 1%も使用可能とした。 治験薬の 1 回あたりの塗布量（g）は、被験者の体表面積（m²）を、スクリーニング検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「被験者の体表面積（m²）」×「塗布範囲の割合（%）」×「10g/m²」とした。 $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$ BSA: 体表面積 Ht: 身長 Wt: 体重
被験者数	計 41 例
有効性評価項目	主要評価項目： IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した被験者の割合） 副次的評価項目： ・ EASI90（EASI90%以上改善）、EASI75（EASI75%以上改善）及び EASI50（EASI50%以上改善）反応率 ・ IGA スコアのベースラインからの変化量 ・ EASI の合計スコア及び EASI の各症状スコアのベースラインからの変化率 ・ POEM の合計スコアのベースラインからの変化量 ・ 罹病範囲の合計（%）のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重
薬物動態	ジフェミラストの血漿中濃度

【結果】

< 主要評価項目 >

投与 4 週後の IGA 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつ 2 段階以上改善した症例の割合）は、56.10%（23/41 例、95%CI：39.75 - 71.53）であった。投与 52 週後の IGA 反応率は、75.61%（31/41 例、95%CI：59.70 - 87.64）であった。測定時期の IGA スコアが欠測の被験者は非改善とした。

< 主な副次的評価項目 >

投与 4 週後の EASI 75 反応率、EASI 90 反応率及び EASI 50 反応率は、それぞれ 82.93%（34/41 例）、46.34%（19/41 例）及び 92.68%（38/41 例）であった。投与 52 週後の EASI 75 反応率、EASI 90 反応率及び EASI 50 反応率は、それぞれ 80.49%（33/41 例）、68.29%（28/41 例）及び

82.93% (34/41 例) であった。

<安全性>

副作用の発現率は 2.4% (1/41 例) であり、副作用は毛包炎であった。重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。

<薬物動態>

- ・本剤 0.3%又は 1%を 1 日 2 回、4 週間反復塗布時の塗布後 4 時間の血漿中ジファミラスト濃度はそれぞれ 7.15 ± 6.60 ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、 11.6 ± 10.7 ng/mL であり、塗布量で補正した血漿中ジファミラスト濃度はそれぞれ 1.89 ± 1.53 ng/mL/mg、 0.928 ± 0.678 ng/mL/mg であった。
- ・ベースラインの IGA スコアごとの塗布量で補正した血漿中ジファミラスト濃度は各用量でいずれも明確な違いは認められなかった。

社内資料 (2 歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

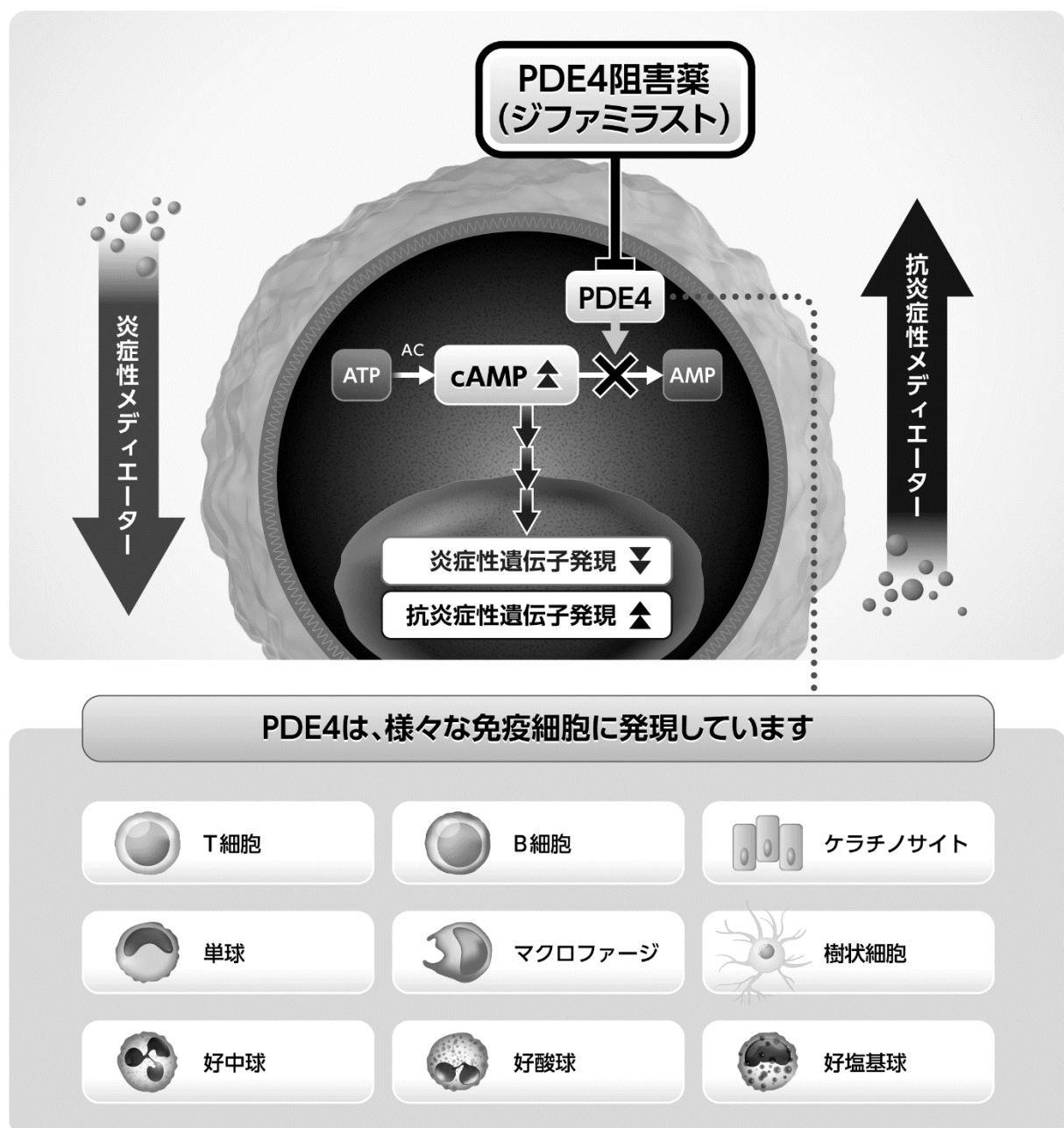
PDE4 阻害剤：アプレミラスト

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジファミラストは PDE4 の活性を阻害する。PDE4 は多くの免疫細胞に存在し、cAMP を特異的に分解する働きを持つ。本作用機序に基づき、炎症細胞の細胞内 cAMP 濃度を高め種々のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制する。



AC: アデニル酸シクラーゼ

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①PDE4 阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ジファミラストの PDE 阻害作用を明らかにする目的で、遺伝子組換えヒト酵素を用いて 4 つの PDE4 サブタイプ (PDE4A、PDE4B、PDE4C 及び PDE4D) を含む 11 種の PDE アイソザイム (PDE1A、PDE2A、PDE3A、PDE5A、PDE6AB、PDE7B、PDE8A、PDE9A、PDE10A 及び PDE11A) に対するジファミラストの阻害活性を検討した。その結果、ジファミラストは PDE4 に選択的な阻害活性を示した。また、4 つの PDE4 サブタイプ全てに対して阻害作用を示し、そのうち PDE4B を最も強く阻害した ($IC_{50} = 0.0112 \mu\text{mol/L}$)。

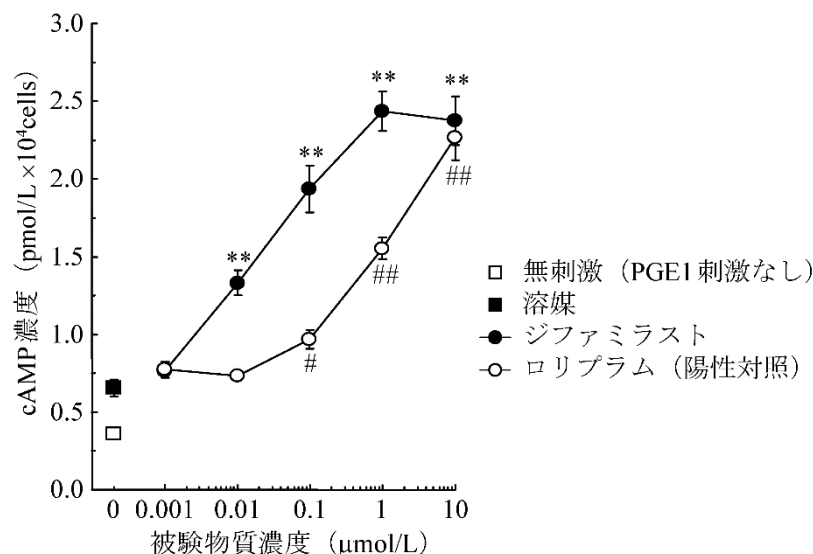
PDE		ジファミラスト		基準化合物	
		IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	比 (/PDE4B)	化合物	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
PDE1	PDE1A	> 10	> 893	-	-
PDE2	PDE2A	> 10	> 893	BAY 60-7550	0.0008 (0.0006 - 0.0010)
PDE3	PDE3A	40.3 (32.7 - 50.4)	3598	シロスタゾール	0.25 (0.21 - 0.31)
PDE4	PDE4A	0.0832 (0.0609 - 0.1138)	7	ロリプラム	0.1182 (0.0674 - 0.2085)
	PDE4B	0.0112 (0.0099 - 0.0127)	1		0.1839 (0.1309 - 0.2574)
	PDE4C	0.2493 (0.2026 - 0.3068)	22		0.2103 (0.1417 - 0.3117)
	PDE4D	0.0738 (0.0639 - 0.0853)	7		0.0809 (0.0681 - 0.0959)
PDE5	PDE5A	4.7930 (2.5067 - 8.5826)	428	T0156	0.0018 (0.0013 - 0.0024)
PDE6	PDE6AB	> 10	> 893	-	-
PDE7	PDE7B	> 10	> 893	-	-
PDE8	PDE8A	> 10	> 893	-	-
PDE9	PDE9A	> 10	> 893	-	-
PDE10	PDE10A	1.4346 (1.1591 - 1.8124)	128	パパベリン	0.0846 (0.0749 - 0.0956)
PDE11	PDE11A	> 10	> 893	ジピリダモール	3.4087 (3.0771 - 3.7824)

各値は平均値 (PDE2、5、10、11 : $n = 3$ 、PDE3 : $n = 4$ 、PDE4 : $n = 5$) 又は、1 回の試験の値を示す。

() 内の値 : IC_{50} 値の 95%信頼区間 ($\mu\text{mol/L}$)

②細胞内 cAMP 増加作用 (*in vitro*)¹¹⁾

細胞内 cAMP 濃度に対するジファミラストの影響について検討した。培養 U937 細胞に 1 nmol/L から 10 $\mu\text{mol/L}$ のジファミラスト又は陽性対照のロリプラムを添加し、15 分後に PGE1 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) を加え 10 分間培養した。ジファミラストは 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、陽性対照として用いたロリプラムは 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度でいずれも PGE1 で刺激された U937 細胞の cAMP 濃度を有意に増加させた。



〔PGE1 で刺激された U937 細胞の細胞内 cAMP 濃度に対するジファミラストの作用〕

平均値±標準誤差 (n = 6)

** : P < 0.01 ジファミラスト群 vs. 溶媒群 (両側 Dunnett 検定)

: P < 0.05, ## : P < 0.01 ロリプラム群 vs. 溶媒群 (両側 Dunnett 検定)

③サイトカイン及びケモカイン産生に及ぼす作用 (*in vitro*)¹²⁾

培養ヒト PBMC を用いて LPS 刺激又は抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の共刺激による各種サイトカイン及びケモカイン産生に対するジファミラストの影響について検討した。

i) LPS 刺激によるヒト PBMC からの各種サイトカイン及びケモカイン産生に対する作用

ヒト PBMC に最終濃度 0.1 nmol/L から 10 $\mu\text{mol/L}$ のジファミラストを添加し、30 分間培養後に LPS (最終濃度 : 1 ng/mL) を加えて 18 時間培養し、その培養上清中の各種サイトカイン及びケモカイン濃度を測定した。ジファミラストは GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 及び TNF- α の産生を抑制し、IL-6 及び IL-10 の産生を促進した。

サイトカイン 又はケモカイン	IC ₂₅ ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	EC ₂₀₀ ($\mu\text{mol/L}$)
IL-1 β	-	-	-
IL-6	-	-	5.807 (3.363 - 8.251)
IL-8	-	-	-
IL-10	-	-	0.176 (0.032 - 0.433)
GM-CSF	2.435 (0 - 6.368)	7.779 (3.845 - 11.712)	-
MIP-1 α	2.187 (0 - 9.327)	>10	-
MIP-1 β	0.983 (0 - 7.958)	9.151 (2.176 - 16.125)	-
TNF- α	0.080 (0 - 0.264)	0.520 (0.335 - 0.705)	-

各値は平均値を示す (n = 4)。

() 内の値 : IC₂₅ 値、IC₅₀ 値又は EC₂₀₀ 値の 95% 信頼区間 ($\mu\text{mol/L}$)

- : 実験結果より、IC₂₅ 値、IC₅₀ 値又は EC₂₀₀ 値が 10 $\mu\text{mol/L}$ を超えることが明らかであったことから、統計解析は実施していない。

ii) 抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の共刺激によるヒト PBMC からの各種サイトカイン及びケモカイン産生に対する作用

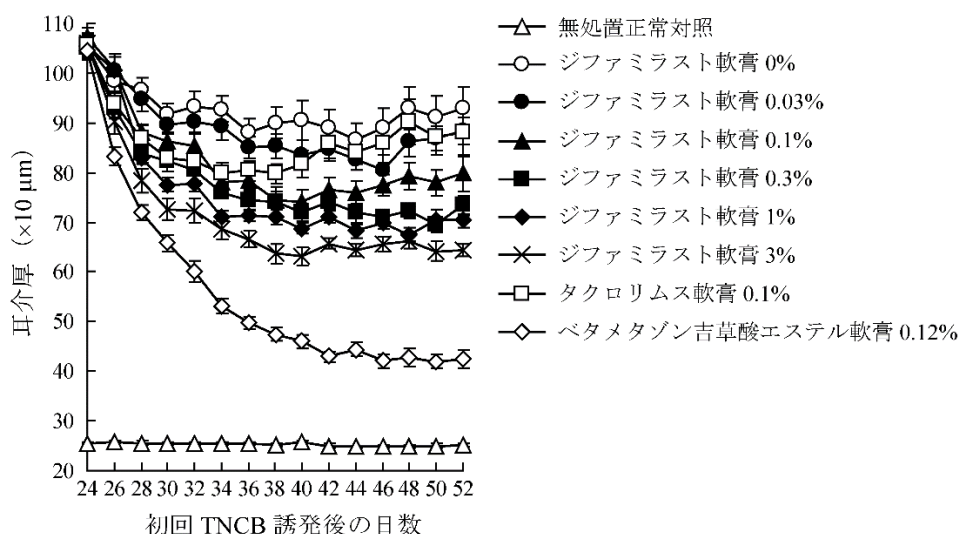
ヒト PBMC に最終濃度 3 nmol/L から 3 μ mol/L のジファミラストを添加し、30 分間培養後に抗 CD3 抗体（最終濃度：1 μ g/mL）と抗 CD28 抗体（最終濃度：0.5 μ g/mL）を加えて 48 時間培養し、その培養上清中の各種サイトカイン及びケモカイン濃度を測定した。ジファミラストは IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-22、IFN- γ 、GM-CSF、RANTES 及び TNF- α の産生を抑制した。

サイトカイン又はケモカイン	IC ₅₀ (μ mol/L)	95%信頼区間 (μ mol/L)
IL-2	0.354	0.027 - 0.682
IL-4	0.214	0.180 - 0.255
IL-5	0.163	0.058 - 0.267
IL-10	0.576	0.309 - 0.842
IL-13	0.537	0.166 - 0.908
IL-22	0.476	0 - 0.990
IFN- γ	0.068	0.043 - 0.109
GM-CSF	1.182	0 - 2.857
RANTES	0.424	0.273 - 0.576
TNF- α	0.659	0 - 1.415

各値は平均値を示す（IL-4、IFN- γ ：n = 6、その他：n = 3）。

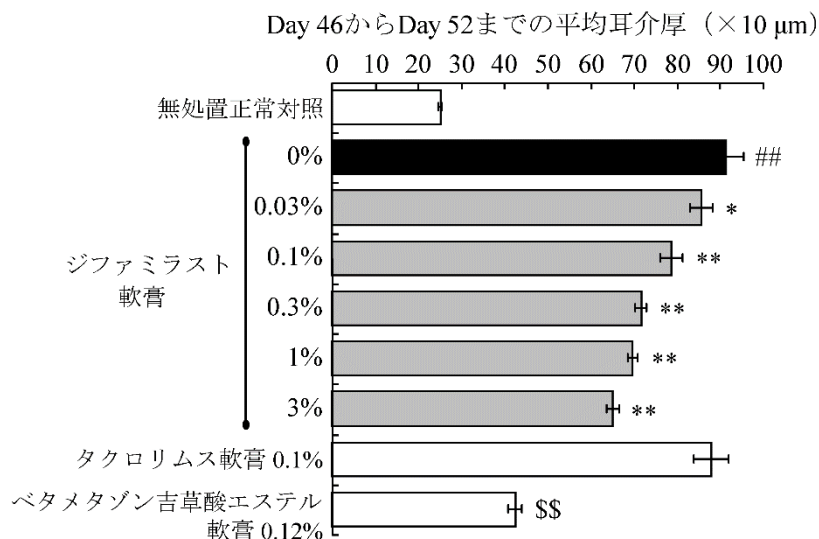
④アレルギー性慢性皮膚炎（慢性接触過敏症モデル）に対する作用（マウス）¹³⁾

アトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患の動物モデルとして知られるマウス慢性接触過敏症モデルを用いてジファミラスト軟膏の皮膚炎改善効果について検討した。1%TNCB 溶液をマウスの右耳介に 2 日に 1 回反復塗布してアレルギー性慢性皮膚炎を誘導した。初回抗原誘発（TNCB 塗布）の 24 日目から 51 日目までの 4 週間、ジファミラスト軟膏と市販薬剤（タクロリムス軟膏 0.1%、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12%）を連日局所塗布した。投薬期間中は各抗原誘発前にマウスの耳介厚を測定し、52 日目に病変部耳介を病理組織学的に解析した。その結果、ジファミラスト軟膏は 0.03%から 3%の濃度で基剤対照（ジファミラスト軟膏 0%）と比較して濃度依存的に耳介肥厚を有意に改善した。また、病理組織学的解析からジファミラスト軟膏は 1%及び 3%の濃度で病変局所への CD3 陽性細胞、好中球及び好酸球の浸潤を有意に抑制した。対照物質として用いたタクロリムス軟膏 0.1%は耳介肥厚を改善しなかったが、CD3 陽性細胞の浸潤を抑制した。ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12%では耳介肥厚の改善及び CD3 陽性細胞、好中球及び好酸球の浸潤抑制が認められた。



〔マウス慢性接触過敏症モデルの耳介厚に対するジファミラスト軟膏の作用〕

平均値±標準誤差（無処置正常対照群：n = 8、その他の群：n = 14）



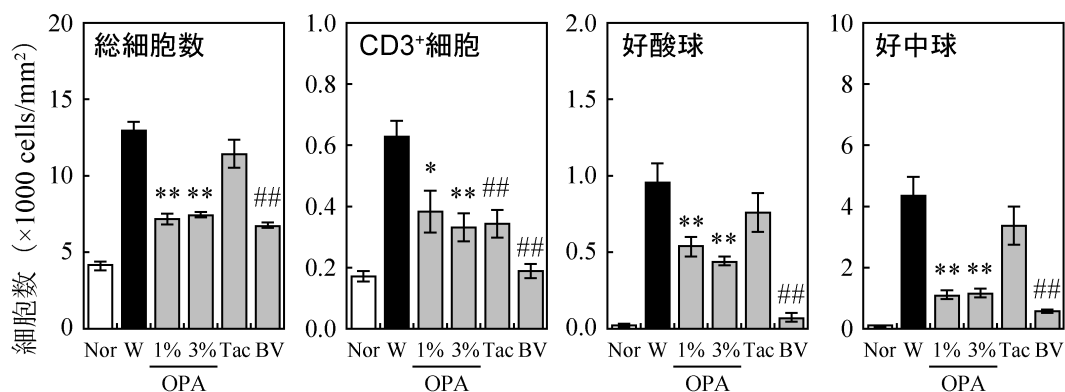
〔マウス慢性接触過敏症モデルの平均耳介厚 (Day 46-52) に対するジファミラスト軟膏の作用〕

平均値±標準誤差 (無処置正常対照群: n = 8、その他の群: n = 14)

##: P < 0.01 基剤対照群 (ジファミラスト軟膏 0%) vs. 無処置正常対照群 (対応のない両側 t 検定)

*: P < 0.05, **: P < 0.01 ジファミラスト軟膏群 (0.03%~3%) vs. 基剤対照群 (直線回帰分析後、下側 Williams 検定)

\$\$: P < 0.01 タクロリムス軟膏群、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏群 vs. 基剤対照群 (両側 Dunnett 検定)



〔マウス慢性接触過敏症モデルにおける病変部皮膚の炎症性細胞の浸潤に及ぼすジファミラスト軟膏の作用〕

BV = ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12%、Nor = 無処置正常対照、OPA = ジファミラスト軟膏、Tac = タクロリムス軟膏 0.1%、W = 白色ワセリン

平均値±標準誤差 (n = 6)

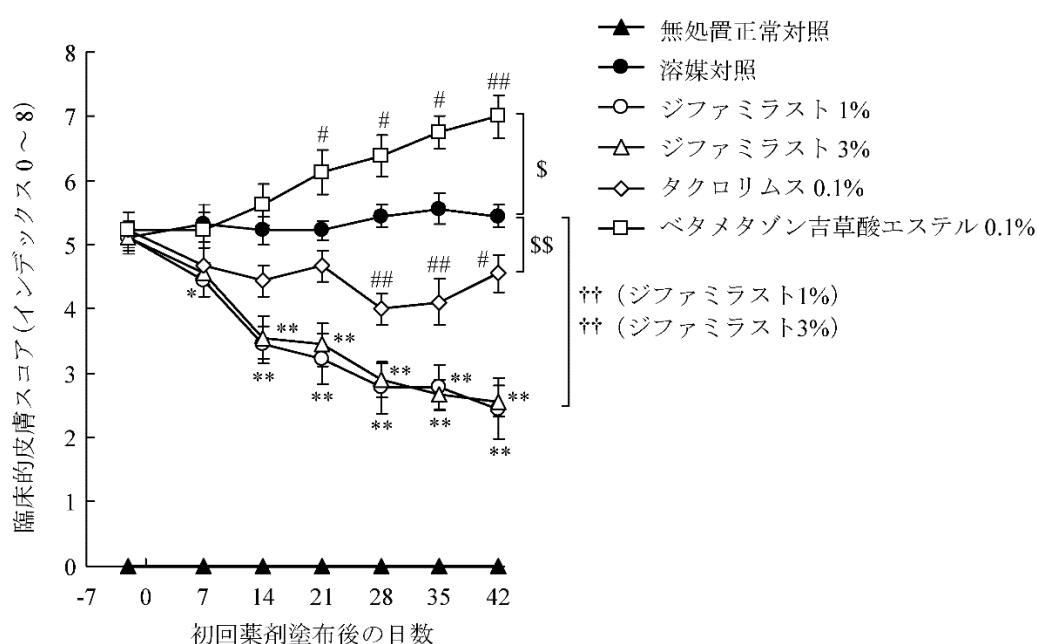
*: P < 0.05, **: P < 0.01 ジファミラスト軟膏群 (1%、3%) vs. 白色ワセリン群 (両側 Dunnett 検定)

##: P < 0.01 タクロリムス軟膏群、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏群 vs. 白色ワセリン群 (両側 Dunnett 検定)

⑤引っ掻きによる慢性皮膚炎(心理的ストレス誘発慢性特発性皮膚炎モデル)に対する作用(マウス)

14)

心理的ストレス(個別飼育)により誘導される慢性特発性皮膚炎を呈するマウス病態モデルを用いて、ジファミラストの皮膚炎改善効果について検討した。1% TNCB 溶液をマウスの右耳介に 1 週間に 3 回の頻度で 16 週間塗布した。最終塗布後に集団飼育から個別飼育に変更し、両耳介に慢性皮膚炎が誘導されるまで継続して個別飼育した。溶媒(アセトン及びメタノールの 1:1 混合物)に溶解したジファミラスト(1%及び 3%)、タクロリムス 0.1%及びベタメタゾン吉草酸エステル 0.1%をマウスの両耳介に 6 週間、連日局所塗布した。投与期間中の臨床的皮膚スコア(潰瘍、擦創、びらん、小出血、痂皮などの引っ掻きによる皮膚病変の重症度)を判定するとともに、薬剤の反復塗布後の引っ掻き回数を測定した。その結果、ジファミラスト(1%及び 3%)は溶媒対照と比較して、臨床的皮膚スコアを有意に減少させた。タクロリムス 0.1%も臨床的皮膚スコアを減少させたが、ベタメタゾン吉草酸エステル 0.1%は臨床的皮膚スコアを増加させた。また、ジファミラスト(1%及び 3%)、タクロリムス 0.1%及びベタメタゾン吉草酸エステル 0.1%はともに反復塗布後の引っ掻き回数には影響を与えなかった。



〔心理的ストレス誘発マウス慢性特発性皮膚炎モデルの臨床的皮膚スコアに対するジファミラストの作用〕

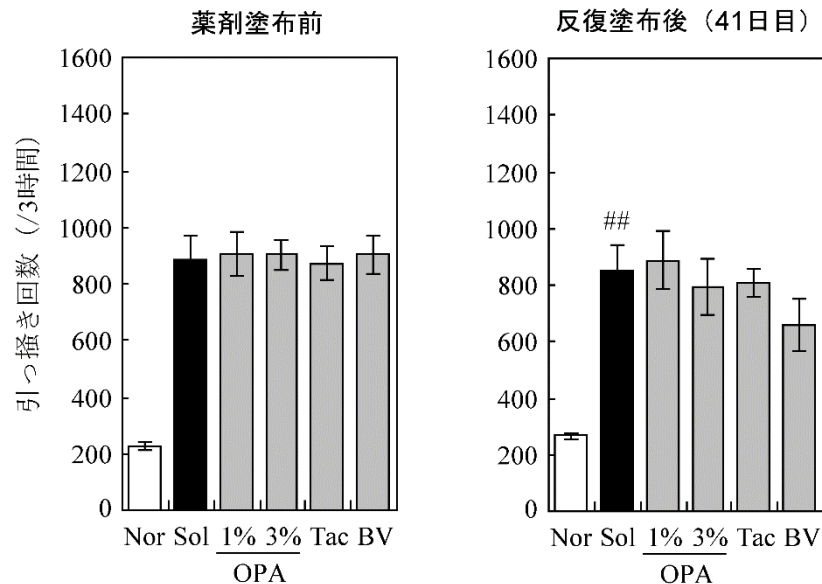
平均値±標準誤差(ベタメタゾン吉草酸エステル群:n=9 [-2~7日目]又はn=8 [14日目以降]、その他の群:n=9)

††: P<0.01 ジファミラスト群(1%、3%) vs. 溶媒対照群(投与前値を共変量とした経時測定データに対する混合モデルを用いた両側 Dunnett 検定)

\$: P<0.05, \$\$: P<0.01 タクロリムス群、ベタメタゾン吉草酸エステル群 vs. 溶媒対照群(投与前値を共変量とした経時測定データに対する混合モデルを用いた両側 Dunnett 検定)

*: P<0.05, **: P<0.01 各実験日のジファミラスト群(1%、3%) vs. 溶媒対照群(両側 Dunnett 検定)

#: P<0.05, ##: P<0.01 各実験日のタクロリムス群、ベタメタゾン吉草酸エステル群 vs. 溶媒対照群(両側 Dunnett 検定)



〔心理的ストレス誘発マウス慢性特発性皮膚炎モデルの引っ掻き回数に対するジファミラストの作用〕

BV = ベタメタゾン吉草酸エステル 0.1%、Nor = 無処置正常対照、OPA = ジファミラスト、Sol = 溶媒対照、Tac = タクロリムス 0.1%

平均値±標準誤差 (41 日目のベタメタゾン吉草酸エステル群：n = 8、その他の群：n = 9)

: $p < 0.01$ 溶媒対照群 vs. 無処置正常対照群 (対応のない両側 t 検定)。

有意差なし：ジファミラスト (1%及び 3%) と溶媒対照の検定結果 (両側 Dunnett 検定)

有意差なし：タクロリムス群、ベタメタゾン吉草酸エステル群 vs. 溶媒対照群 (両側 Dunnett 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

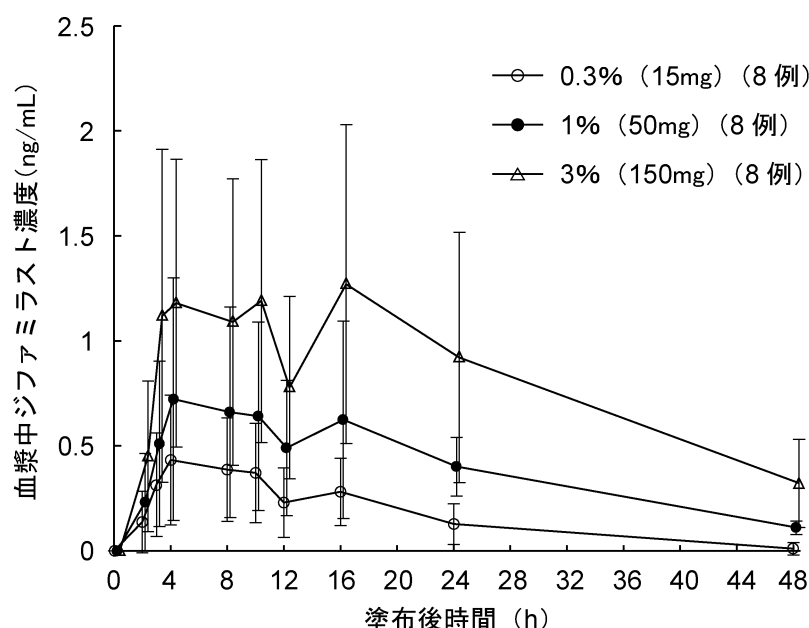
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人、単回塗布（第 I 相試験）¹⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 0.3%、1%及び 3%製剤 5 g（即ちジファミラストとしてそれぞれ 15、50、150 mg）を上背部皮膚 1,000 cm²に単回塗布した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



〔健康成人男性におけるジファミラスト単回塗布時の血漿中ジファミラスト濃度推移〕

平均値±標準偏差

〔本剤 0.3%、1%、3%製剤 5g を単回塗布時の薬物動態パラメータ〕

投与量	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
本剤 0.3% (15 mg)	8.00 (3.00~16.00)	0.508±0.304	NC	NC
本剤 1% (50 mg)	9.00 (4.00~24.00)	0.838±0.531	22.3±7.04 ^a	14.4±4.9 ^b
本剤 3% (150 mg)	16.00 (3.00~24.00)	1.61±0.835	41.3±6.42 ^c	17.5±5.7 ^d

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ のみ中央値（最小値～最大値）、NC: Not calculated

各群 8 例、a: 4 例、b: 4 例、c: 3 例、d: 3 例

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

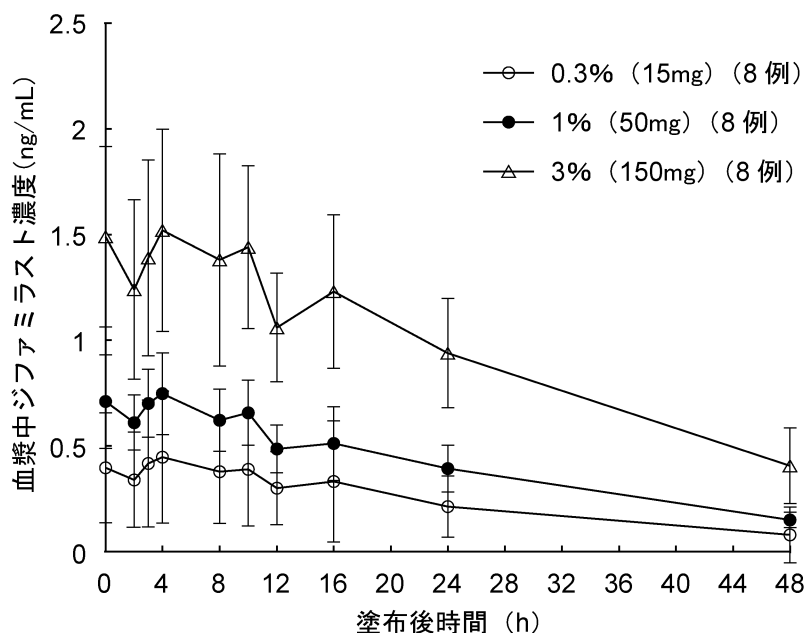
通常、成人には 1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には 0.3%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。

②健康成人、反復塗布（第 I 相試験）¹⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 0.3%、1%及び 3%製剤 5 g（即ちジファミラストとして 15 mg、50 mg、150 mg）を上背部皮膚 1,000 cm²に 1 日 2 回（12 時間ごと）14 日間反復塗布した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

反復塗布 7 日目までに血漿中ジファミラスト濃度は定常状態に達し、単回塗布後に対する反復塗布 14 日後のジファミラストの $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} の比の平均値は 1.26～1.52 及び 1.83～2.50 (0.3%、1%、3%塗布群) であった。



〔健康成人男性におけるジファミラスト 1 日 2 回 14 日間反復塗布時の血漿中ジファミラスト濃度推移〕
 平均値±標準偏差

〔本剤 0.3%、1%、3%製剤 5g を 1 日 2 回 14 日間反復塗布時の薬物動態パラメータ〕

投与量	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
本剤 0.3% (15 mg)	4.12 (0.00～16.00)	0.506 ± 0.348	4.65 ± 3.07	19.3 ± 7.5^a
本剤 1% (50 mg)	3.56 (0.00～4.12)	0.795 ± 0.208	7.84 ± 1.78	19.7 ± 5.8
本剤 3% (150 mg)	6.06 (0.00～10.00)	1.65 ± 0.462	16.6 ± 4.99	21.0 ± 6.5

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ のみ中央値 (最小値～最大値)、各群 8 例、a: 3 例

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。
 通常、成人には 1% 製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。
 通常、小児には 0.3% 製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1% 製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。

③成人アトピー性皮膚炎患者 (第Ⅱ相試験) ⁴⁾

日本人成人アトピー性皮膚炎患者 (15 歳以上) に本剤 0.3%、1% 製剤を 1 日 2 回 8 週間反復塗布した時のジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ 1 週後で 1.68 ng/mL 及び 4.89 ng/mL、4 週後で 1.95 ng/mL 及び 6.07 ng/mL、8 週後で 1.72 ng/mL 及び 6.13 ng/mL であった。本剤 0.3%、1% の塗布範囲 (%) に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は、本剤の 1 日 2 回反復塗布 1 週後、4 週後、8 週後で類似していた。

また、日本人成人アトピー性皮膚炎患者 (15 歳以上) に体表面積の 6.0%～33.5% の範囲 (ジファミラストとして 5.1～67.5 mg) で 4 週間反復塗布した時の薬物動態パラメータを以下に示す。単回塗布時に対する 4 週間反復塗布時の 0.3% 及び 1% の塗布範囲 (%) に基づく用量で補正したジファミラストの $C_{\max}$ 及び AUC_{8h} の比の中央値は 0.3% 塗布群で 0.907、1.13 及び 1% 塗布群で 1.58、1.75 であった。

〔本剤 0.3%、1%製剤を単回及び 1 日 2 回 4 週間反復塗布時の薬物動態パラメータ〕

投与量	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	AUC _{8h} (ng・h/mL)	AUC _{8h} /Dose (ng・h/mL/mg)
本剤 0.3%						
単回塗布	11	2.05 (1.83～7.90)	4.01±5.90	0.269±0.298	22.0±34.7	1.49±1.81
反復塗布 4 週後	8	1.94 (1.83～8.03)	2.07±1.47	0.203±0.132	11.6±7.23	1.16±0.657
本剤 1%						
単回塗布	9	3.83 (1.95～7.87)	7.27±6.42	0.190±0.146	41.6±37.6	1.09±0.862
反復塗布 4 週後	6	1.84 (0.00～3.83)	10.4±3.68	0.297±0.108	65.2±26.8	1.86±0.810

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値（最小値～最大値）

試験期間を通じて、アトピー性皮膚炎の病変が改善しても一度塗布した部分は、塗布範囲として塗布し続けた。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

通常、成人には 1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には 0.3%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。

④小児アトピー性皮膚炎患者（第Ⅱ相試験）⁵⁾

日本人小児アトピー性皮膚炎患者（2 歳～14 歳）に本剤 0.3%及び 1%を 1 日 2 回、体表面積の 5%以上に反復塗布した時のジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ 1 週後で 1.08 及び 2.88 ng/mL、4 週後で 0.99 及び 2.31 ng/mLであった（試験期間を通じて、アトピー性皮膚炎の病変が改善しても一度塗布した部分は、塗布範囲として塗布し続けた）。

本剤 0.3%及び 1%の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は、本剤の 1 日 2 回反復塗布 1 週後、4 週後で類似していた。

⑤3 箇月以上 2 歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者（第Ⅲ相試験）⁹⁾

日本人乳幼児アトピー性皮膚炎患者（3 箇月以上 2 歳未満）に本剤 0.3%（36 例）及び 1%（28 例）を 1 日 2 回、4 週間反復塗布した時の塗布後 4 時間の血漿中濃度は、それぞれ 7.15±6.60 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、11.6±10.7 ng/mLであった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

雄ミニブタにジファミラスト軟膏 1%を 0.5 mg/kg で単回経皮投与したとき、損傷皮膚の雄ミニブタにおけるジファミラストの血漿中 C_{max} 及び AUC_{∞} は、無傷皮膚の雄ミニブタと同程度であった（それぞれ 1.0 倍及び 1.2 倍）。単回経皮投与における絶対的バイオアベイラビリティは、無傷皮膚で 4.7%、損傷皮膚で 5.4%であった¹⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

雌雄ラットに ^{14}C -ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、大脳及び小脳内の放射能濃度は、同じ時点の血漿中放射能濃度より低く推移した（0.0993～0.526 倍）¹⁶⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに ^{14}C -ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、放射能は胎盤を通過して胎児組織に分布した。放射能の胎児内濃度は、母動物の血液中濃度の 1.45～3.16 倍であった。胎児組織（血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓）のうち、脳の放射能濃度は母動物血液中濃度よりも低かった¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳ラットに ^{14}C -ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、乳汁中放射能の C_{max} 及び AUC_{∞} は、血液中 C_{max} 及び AUC_{∞} のそれぞれ 13.7 倍及び 5.4 倍であった。母動物体内のジファミラスト及びその由来成分の一部は乳汁へ移行した¹⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

雌雄ラットに ^{14}C -ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、脳脊髄液中放射能濃度はほとんどの時点で検出限界未満であり、検出された時点（投与後 4 時間）でも、同じ時点の血漿中放射能濃度の 3%未満であった¹⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

雌雄ラットに ^{14}C -ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、褐色及び白色脂肪組織、小腸、肝臓及び副腎で高い放射能濃度が検出されたが、これらの組織内及び血漿中の放射能濃度は、投与後 168 時間にはそれぞれの最高値の 5%未満に減少した。 ^{14}C -ジファミラスト皮下投与後のラットにおける血球への放射能の移行率は低かった（1.3%～10.8%）¹⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験（超遠心法、30～3000 ng/mL）における ^{14}C -ジファミラストのヒト血清蛋白結合率は 99.7%であった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタの *in vitro* 血清蛋白結合率も 99%以上であり、種差は認められなかった¹⁹⁾。

6. 代謝

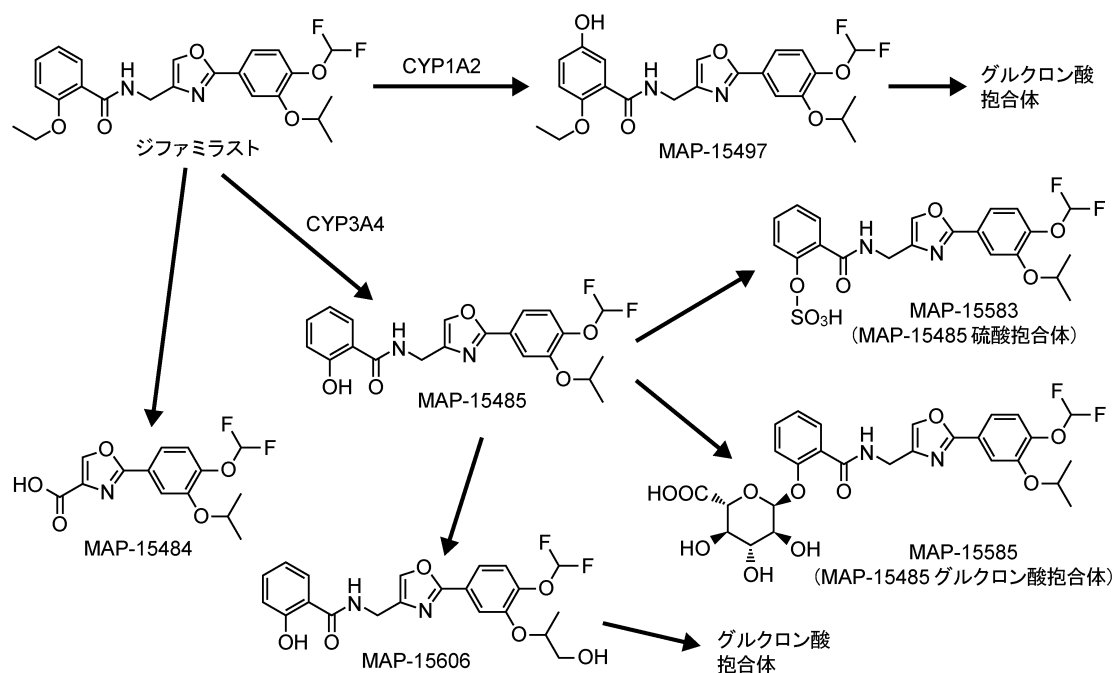
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：

雌雄ラットに ^{14}C -ジファミラスト軟膏 1% を経皮投与したとき、投与部位の皮膚において放射能の 9 割以上が未変化体のままであった²⁰⁾。一方、 ^{14}C -ジファミラストの *in vitro* 代謝について、動物及びヒト肝 9000g 上清画分 (S9) を用いて検討したところ、MAP-15484、MAP-15485 及び MAP-15497 の生成が認められた²¹⁾。これらの結果から、投与部位皮膚より全身血に移行したジファミラストは主に肝臓で代謝されると考えられた。

代謝経路：

ジファミラストの主要な代謝反応は、MAP-15484 を生成する加水分解反応（脱エテンザミド反応及び脱離体の酸化を伴う）、MAP-15485 を生成する脱 *O*-エチル化反応及び MAP-15497 を生成する水酸化反応であった。MAP-15485 はさらに水酸化されて MAP-15606 となり、これらの代謝物は抱合化反応を受けた²²⁾。



〔ジファミラストの推定代謝経路〕

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝を検討した結果、ジファミラストの代謝には、CYP3A4 が MAP-15485、CYP1A2 が MAP-15497 の生成に関与していた²³⁾。

<参考> CYP 阻害及び誘導：

CYP 酵素活性に対するジファミラストとその代謝物 MAP-15484、MAP-15485 及び MAP-15497 の阻害能について、ヒト肝ミクロソームで評価した結果、ジファミラストはヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を可逆的に阻害 (K_i : 1.284~8.833 $\mu\text{mol/L}$) した。また、評価したどの分子種に対しても時間依存的阻害を起こす可能性は低いと推定された。MAP-15485 及び MAP-15497 もヒト CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害し、MAP-15485 はヒト CYP1A2 も阻害 ($\text{IC}_{50} \geq 1.233 \mu\text{mol/L}$) したが、MAP-15484 は 30 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP 活性を明確には阻害しなかった²⁴⁾。

ジファミラスト及びその代謝物の CYP 誘導能について、mRNA 発現量に及ぼす影響を凍結ヒト肝細胞で評価した結果、ジファミラストは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を示したが、CYP2C9 に対して誘導能を示さなかった。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加の割合は、いずれの CYP においても代謝物よりジファミラストで最も高かった²⁵⁾。

ジファミラスト及び代謝物は *in vitro* で CYP 阻害能及び誘導能を示したが、血漿中濃度を加味すると、臨床で CYP 酵素を阻害及び誘導する可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性の有無及び活性比：該当資料なし

代謝物の血漿中存在比率：

日本人健康成人男性に本剤 0.3%、1%及び 3%製剤 5 g（即ちジファミラストとしてそれぞれ 15、50、150 mg）を上背部皮膚 1,000 cm²に反復塗布したとき、測定した 5 つの代謝物（MAP-15484、MAP-15485、MAP-15497、MAP-15583 及び MAP-15585）の中で AUC の比率が高い代謝物は MAP-15484、MAP-15485 及び MAP-15497 であり、反復塗布時におけるこれら代謝物の未変化体に対する平均 AUC 比は 41.9%～67.0%であった。また、反復塗布時の測定対象総化合物 AUC に対する代謝物 MAP-15484、MAP-15485 及び MAP-15497 の AUC の比は 14.8%～23.8%であった。なお、血漿中 MAP-15585 濃度は各用量群全例で定量下限未満であった¹⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

通常、成人には 1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には 0.3%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。

7. 排泄

日本人健康成人男性に本剤 0.3%、1%及び 3%製剤 5 g（即ちジファミラストとしてそれぞれ 15、50、150 mg）を上背部皮膚 1,000 cm²に単回及び反復塗布したとき、尿中ジファミラスト及び MAP-15485 濃度はすべての採尿期間において定量下限未満（定量下限値：0.200 ng/mL）であり、その他代謝物の塗布量に対する尿中排泄率は、0.1%未満であった¹⁾。

雌雄ラット及び雄イヌに ¹⁴C-ジファミラストを 3 mg/kg で単回皮下投与したとき、投与後 168 時間以内の尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ雄ラットで投与量の 11.42%及び 94.91%、雌ラットで 12.37%及び 87.10%、雄イヌで 1.47%及び 100.81%であり、投与された放射能のほとんどが糞中に排泄された。ラットへの単回皮下投与後 72 時間以内における放射能の胆汁中排泄率は、雄で投与量の 71.44%、雌で 64.59%であった。これらの結果から、放射能の主要排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。雄ラットでは、十二指腸内に投与した放射能の 48.98%が腸肝循環によって胆汁中に排泄された¹⁶⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

通常、成人には 1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。

通常、小児には 0.3%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。

8. トランスポーターに関する情報

トランスポーターの *in vitro* 試験において、ジファミラストは BCRP の基質であり、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。ジファミラストは投与経路が経皮であり塗布後の血漿中濃度も低いことから、BCRP 阻害による血漿中ジファミラスト濃度の変動が、ジファミラストの安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた²⁶⁾。

典型的な基質の輸送に対するジファミラスト及びその代謝物 MAP-15484、MAP-15485 及び MAP-15497 の阻害能について、ヒトトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3、OAT1/3、OCT1/2、MATE1/2-K）の発現細胞を用いて評価した結果、ジファミラスト及び代謝物は様々なトランスポーターに対し阻害能（IC₅₀ ≥ 0.2176 μmol/L）を示したが²⁷⁾、血漿中濃度を加味すると、ジファミラスト及び代謝物が临床上でトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、若しくはこれらとの併用を考慮すること。

（解説）

本剤は免疫機能に影響を及ぼす薬剤であり、皮膚感染症が増悪する可能性があることから設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5 参照]

（解説）

動物実験（ラット）において、胚・胎児発生への影響が報告されており、妊娠可能な女性患者に対し、適切な避妊を行うよう注意喚起する必要があるため記載した。（「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（雌ラット：皮下）において、臨床曝露量の 263 倍の曝露で、胚・胎児の死亡率高値及び胎児の心室中隔膜性部欠損が報告されている²⁸⁾。[9.4 参照]

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、また、動物実験において胚・胎児発生への影響（ラット）が報告されていることから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（雌ラット：皮下）で、乳汁中への移行（乳汁中濃度は血液中濃度の約 14 倍）が報告されている¹⁸⁾。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、また、動物実験（ラット）において乳汁中への移行が報告されていることから記載した。（「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は生後 3 箇月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児又は生後 3 箇月未満の乳児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
皮膚	適用部位色素沈着障害（1.1%）、 適用部位毛包炎、そう痒症	適用部位膿疱疹、適用部位 位ざ瘡、接触皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位 刺激感、適用部位腫脹

◆副作用頻度一覧表等（15 歳以上 70 歳以下）

	二重盲検試験 ^{注1)}	長期投与試験 ^{注2)}	合計
	本剤 1%	本剤 1%	
安全性解析対象例数	182 例	166 例	348 例
副作用発現症例数	1 例	14 例	15 例
副作用発現症例率（%）	0.5%	8.4%	4.3%

副作用名	二重盲検試験 ^{注1)}	長期投与試験 ^{注2)}	合計
	本剤 1%	本剤 1%	
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
適用部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
毛包炎	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	12 (7.2%)	13 (3.7%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5%)	3 (1.8%)	4 (1.1%)
ざ瘡	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
炎症後色素沈着変化	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血管浮腫	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
色素沈着障害	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
接触皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚灼熱感	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)

MedDRA/J Version 22.1

注 1) 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00007 試験）

注 2) 成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験（日本人：271-102-00006 試験）

◆副作用頻度一覧表等（2 歳以上 14 歳以下）

	二重盲検試験 ^{注1)}		長期投与試験 ^{注2)}		合計
	本剤 0.3%	本剤 1%	本剤 0.3%	本剤 1%	
安全性解析対象例数	83 例	85 例	144 例	56 例	368 例
副作用発現症例数	5 例	3 例	8 例	8 例	24 例
副作用発現症例率（%）	6.0%	3.5%	5.6%	14.3%	6.5%

副作用名	二重盲検試験 ^{注1)}		長期投与試験 ^{注2)}		合計
	本剤 0.3%	本剤 1%	本剤 0.3%	本剤 1%	
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
適用部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (5.4%)	8 (2.2%)
毛包炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.8%)	4 (1.1%)
膿痂疹	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
カボジ水痘様発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
白癬感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
臨床検査	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2%)	2 (2.4%)	7 (4.9%)	4 (7.1%)	14 (3.8%)
アトピー性皮膚炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.4%)	2 (3.6%)	6 (1.6%)
色素沈着障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	3 (2.1%)	1 (1.8%)	5 (1.4%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
接触皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.3%)
皮膚色素過剰	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

MedDRA/J Version 22.1

注 1) 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした基剤対照二重盲検試験（日本人：271-102-00008 試験）

注 2) 成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験（日本人：271-102-00006 試験）

◆副作用頻度一覧表等（3 箇月以上 2 歳未満）

	長期投与試験 ^{注1)}		合計
	本剤 0.3%	本剤 1%	
安全性解析対象例数	12 例	29 例	41 例
副作用発現症例数	0 例	1 例	1 例
副作用発現症例率（%）	0.0%	3.4%	2.4%

副作用名	長期投与試験 ^{注1)}		合計
	本剤 0.3%	本剤 1%	
感染症および寄生虫症	0（0.0%）	1（3.4%）	1（2.4%）
毛包炎	0（0.0%）	1（3.4%）	1（2.4%）

MedDRA/J Version 26.1

注 1) 乳幼児アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験（日本人：271-102-00016 試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。

14.1.2 万が一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

（解説）

本剤が粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等へ使用される場合には、臨床試験で得られた結果よりも全身曝露が高くなることが推察されることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（雄ラット：皮下）において、臨床曝露量の 116 倍の曝露で、精巣上体・精嚢腺・前立腺萎縮、精子数低値、精子運動性低下、精子形態異常率の高値、未処置雌との交配において交尾率・受胎率の低下及び着床前死亡率の高値が報告されている²⁸⁾。

15.2.2 動物実験（雌ラット：皮下）において、臨床曝露量の 263 倍の曝露で、交尾率・受胎率の低値が報告されている²⁸⁾。

（解説）

動物実験（ラット：皮下）において受胎能への影響が報告されていることから記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁹⁾

中枢神経系に及ぼす影響については、ラットにジファミラストを単回皮下投与し、一般症状や行動を観察した。30 mg/kg では影響は認められなかったが、100 mg/kg 以上で軟便、最高用量の 200 mg/kg で流涎が認められた。

呼吸及び心血管系に及ぼす影響については、覚醒下のイヌにジファミラストを単回皮下投与して検討した。最高用量の 30 mg/kg まで、呼吸及び心血管系パラメータに影響を及ぼさなかった。

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネル電流に対する影響では、ジファミラストの適用により抑制が認められ、IC₅₀ 値は 2.54 µmol/L であった。そのフォローアップ試験として、心筋活動電位に及ぼす影響を、モルモット摘出乳頭筋を用いて検討した。その結果、0.2、1 及び 5 µmol/L のいずれの濃度でも活動電位持続時間の延長は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌに投与可能最大量である 400 mg/kg まで単回皮下投与したところ、概略の致死量は、雌雄ラットで 400 mg/kg を超え、雄イヌで 200 mg/kg 未満、雌イヌで 200～400 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

① 経皮投与試験（臨床適用経路）

ラットを用いた 4、13 及び 26 週間反復経皮投与試験では、体重増加抑制及び/又は摂餌量減少がみられたが、最大耐用量（MTD）条件下（体表面積の 3% に 3% 軟膏を塗布）でも投与期間の延長による増悪はみられず、標的となる臓器毒性及び投与部位における局所毒性も認められなかった。26 週間反復経皮投与試験における無毒性量は、雌雄ともに体重増加抑制がみられなかった 0.3% 軟膏（雄：0.88 mg/kg/日、雌：1.07 mg/kg/日）と推定された。

損傷又は健常皮膚のミニブタを用いた 4 週間反復経皮投与試験では、投与可能最大条件下（体表面積の 10% に 3% 軟膏塗布）においても、臓器毒性はみられず、投与部位についても損傷の有無に関わらず影響はみられなかった。健常皮膚のミニブタを用いた 13 及び 39 週間反復経皮投与試験でも、投与可能最大条件下で臓器毒性及び投与部位における局所毒性もみられず、39 週間投与試験における無毒性量は雌雄ともに 3% 軟膏（雄：8.1 mg/kg/日、雌：8.3 mg/kg/日）と推定された。

ウサギを用いた 4 週間反復経皮投与試験では、投与可能最大条件下（体表面積の 10% に 3% 軟膏を塗布）においても、被験物質投与に関連した明らかな累積皮膚刺激性はみられなかったが、無毒性量は、摂餌量及び体重減少がみられなかった、雄で 0.1% 軟膏、雌で 0.3% 軟膏（雄：0.44 mg/kg/日、雌：1.32 mg/kg/日）と推定された。

② 皮下投与試験

臨床適用経路である経皮投与よりも高曝露条件となる皮下投与により、イヌを用いて毒性を評価した。4 及び 13 週間投与試験における無毒性量は、雌雄それぞれで嘔吐の発現及び体重への影響がみられなかった 3 及び 1 mg/kg/日と推定された。一方、39 週間投与試験でもごく軽度な体重増加抑制と摂餌量低下が最高用量である 3 mg/kg/日でみられたが、投与期間を通じて体重は増加傾向にあり、加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく、各種検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ、無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。

さらに、齧歯類における毒性プロファイルも明らかにするため、ラットを用いて4週間皮下投与試験を実施した結果、100 mg/kg/日で腸管及び腸間膜動脈に毒性変化が認められた。これらの変化は、ラットに PDE4 阻害剤を投与した際に報告されており、本薬の過剰な薬理作用の発現によるものと考えられた。その他、主な毒性変化として10及び100 mg/kg/日で体重減少及び/又は体重増加抑制がみられたことから、無毒性量は雌雄ともに1 mg/kg/日と推定された。

③ 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた8週間反復経皮投与毒性試験では、生後25日齢のラットにMTD条件（体表面積の10%に3%軟膏を塗布）まで投与し、体重及び/又は摂餌量の低値がみられたが、幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。無毒性量は、体重に影響がみられなかった、雄で3%軟膏、雌で0.3%軟膏（雄：38.52 mg/kg/日、雌：4.23 mg/kg/日）と推定された。

新生児ラットを用いた10週間反復皮下投与毒性試験では、生後4日齢のラットに1、3及び10 mg/kg/日を反復皮下投与した結果、体重増加抑制、新生児期の低体重に起因する二次的な変化だと考えられる脳重量の減少が雌雄の10 mg/kg/日で認められたが、中枢神経系の機能、並びに脳の形態及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

①～③の4週間反復投与毒性試験でみられた変化は、4週間の休薬により回復性がみられた。

(3) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験で、ラット肝S9の有無を問わず5040 µg/plateまで遺伝子突然変異を誘発しなかった。

マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では、S9非存在下3時間曝露の1000 µmol/Lまで、S9存在下3時間曝露の100 µmol/Lまで及びS9非存在下24時間曝露の30 µmol/Lまで、遺伝子突然変異を誘発しなかった。

② *in vivo* 遺伝毒性試験

ラット骨髓小核試験では、投与可能最大量である400 mg/kg/日を高用量に設定し、雄ラットに2日間皮下投与したが、骨髓幼若赤血球に小核を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

マウス及びラット104週間のがん原性試験において、マウスでは投与可能最大量（体表面積の10%に3%軟膏を塗布／雄：51.79 mg/kg/日、雌：56.77 mg/kg/日）まで、ラットではMTD（体表面積の3%に3%軟膏を塗布／雄：8.20 mg/kg/日、雌：10.20 mg/kg/日）まで経皮投与したが、対照群に比べ発生頻度が有意に増加した腫瘍はみられず、ジファミラストはがん原性を示さないと考えられた。各がん原性試験における最高用量の曝露量（AUC）は、臨床最高用量（本剤1%を1日2回、CD_{max}）投与時の曝露量に比べて、マウスは3.7～4.7倍、ラットは3.7～10倍高かった。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットに1、10及び100 mg/kg/日を反復皮下投与し、各群の雌雄で交配させた。100 mg/kg/日で、雌に不規則な発情周期が認められ、雄に精子運動性低下、精子形態異常率増加及び精子数減少が認められ、交尾率及び受胎率の低下が認められた。初期胚発生に対する影響としては、100 mg/kg/日を投与した雄と交配した未処置の雌で着床前死亡率の増加傾向が認められた。一般毒性の無毒性量は雄親動物で1 mg/kg/日、雌親動物で10 mg/kg/日と推定された。生殖機能及び初期胚発生の無毒性量は10 mg/kg/日と推定された。

② 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに1、10及び100 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。100 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加傾向、生存胎児数及び胎児体重の減少傾向、骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損の増加が認められた。無毒性量については、母動物の一般毒性に関しては1 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関しては10 mg/kg/日と推定された。

妊娠ウサギに0.1、0.3、1及び3 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。3 mg/kg/日群で骨格変異

(過剰腰椎の増加及び完全過剰肋骨の増加傾向)が認められた。無毒性量については、母動物の一般毒性に関しては 0.3 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関しては 1 mg/kg/日と推定された。

③出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットに 0.1、0.3 及び 3 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。母体の機能、出生児の発達及び胚に関しては、影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に関しては 0.3 mg/kg/日、母動物の生殖機能、次世代への影響に関しては 3 mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

①一次刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は弱い刺激性を示した。苛酷条件保存品を用いてウサギで実施した皮膚一次刺激性試験では、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は弱い刺激性を示した。また、ウサギを用いた眼一次刺激性試験では、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は刺激性を示さなかった。

②皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、Maximization Test で評価した結果、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は感作性を示さなかった。

③光毒性

細菌を用いた光復帰突然変異試験では、5000 µg/plate まで光遺伝毒性を示さなかった。BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では、200 µg/mL まで処理したが光細胞毒性を示さなかった。モルモットを用いた光毒性試験では、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は光毒性を示さなかった。

④皮膚光感作性

モルモットを用いた皮膚光感作性試験では、Adjuvant and Strip 法で評価した結果、0%、0.1%、0.3%、1%及び 3%軟膏は光感作性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

①免疫毒性試験

ラットに 1、3 及び 10 mg/kg/日を 4 週間反復皮下投与し、ヒツジ赤血球への液性免疫反応を評価したが、免疫毒性はなかった。

②不純物の毒性

最終製剤の不純物に関して、安全性(毒性未知の不純物を添加したジファミラスト軟膏の遺伝毒性、ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性及びイヌ 13 週間反復皮下投与毒性)を評価した結果、遺伝子突然変異誘発性及び染色体損傷誘発性はいずれも陰性であった。反復投与毒性試験においても、不純物と関連すると考えられる毒性発現及び増悪はなかった。また、エテンザミドについては、文献情報を基に評価した結果、がん原性を有することが示されたが、非変異原性の発がん物質であり、十分な安全域があった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：モイゼルト軟膏 0.3%

モイゼルト軟膏 1%

処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ジファミラスト 劇薬

2. 有効期間

30 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

光を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：モイゼルト軟膏を使用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に際して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：デルゴシチニブ軟膏

7. 国際誕生年月日

2021 年 9 月 27 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
モイゼルト軟膏 0.3%	2021年9月27日	30300AMX00436000	2022年5月25日	2022年6月1日
モイゼルト軟膏 1%	2021年9月27日	30300AMX00437000	2022年5月25日	2022年6月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年間（2021 年 9 月 27 日～2031 年 9 月 26 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は設定されていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
モイゼルト軟膏 0.3%	2699715M1023	2699715M1023	128499701	622849901
モイゼルト軟膏 1%	2699715M2020	2699715M2020	128500001	622850001

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 4 年 5 月 24 日：保医発 0524 第 3 号）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(8) モイゼルト軟膏 0.3%、同軟膏 1%

本剤の用法及び用量に関連する注意において「塗布量は、皮疹の面積 0.1m²あたり 1g を目安とすること。」「1%製剤で治療開始 4 週間以内に症状の改善が認められない場合は、使用を中止すること。」及び「症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

本剤の用法及び用量は、「小児には 0.3%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、1%製剤を 1 日 2 回、適量を患部に塗布することができる。」とされており、用法及び用量に関連する注意において「小児に 1%製剤を使用し、症状が改善した場合は、0.3%製剤への変更を検討すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人対象国内単回及び反復投与試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：健康成人対象光毒性試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 3) 社内資料：健康成人対象光アレルギー性試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 4) 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 8) 社内資料：成人及び小児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 9) 社内資料：2歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験
- 10) 社内資料：ホスホジエステラーゼ阻害作用（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 11) 社内資料：細胞内cAMP濃度上昇作用（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：サイトカイン産生に対する作用（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) 社内資料：マウス慢性接触過敏症に対する作用（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：マウスの心理的ストレスによる慢性特発性皮膚炎に対する作用（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 15) 社内資料：ミニブタ薬物動態試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.3）
- 16) 社内資料：ラット吸収、分布及び排泄試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4）
- 17) 社内資料：ラット胎児移行性試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.4）
- 18) 社内資料：ラット乳汁移行性試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.6）
- 19) 社内資料：In vitro 血清タンパク結合試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 20) 社内資料：動物代謝物検索試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.5）
- 21) 社内資料：In vitro 肝S9代謝試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.5）
- 22) 社内資料：ヒト代謝物検索試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 23) 社内資料：CYP同定試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 24) 社内資料：CYP阻害試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 25) 社内資料：CYP誘導試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 26) 社内資料：トランスポーター基質認識性試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 27) 社内資料：トランスポーター阻害試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 28) 社内資料：毒性試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.6）
- 29) 社内資料：安全性薬理試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：モイゼルト軟膏 0.3%・1%適正使用について

患者向け資材：モイゼルト軟膏を使用される方へ

URL : <https://www.otsuka-elibrary.jp/>

