

モイゼルト軟膏0.3%・1% 適正使用について

[監修] 五十嵐 敦之先生 (医療法人桜仁会 いがらし皮膚科東五反田 院長)



アトピー性皮膚炎治療剤

処方箋医薬品^{注)}

モイゼルト[®] 軟膏 0.3% 1%

Moizerto[®] ointment 0.3%・1%

薬価基準収載

ジファミラスト軟膏

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者



Otsuka 大塚製薬株式会社

はじめに

本冊子は、モイゼルト軟膏(以下、本剤)0.3%・1%(一般名：ジファミラスト)を適正に使用していただくために、投与時の注意事項等について紹介したものです。本剤をご使用いただく際は、最新の電子添文及び本冊子等のご確認をお願いいたします。

本剤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PDE4阻害剤を目標に開発されました。本剤は、PDEファミリーのうち、PDE4(PDE4A, PDE4B, PDE4C及びPDE4D)に対して阻害作用を示し、特にPDE4Bを強く阻害します。PDE4は多くの炎症細胞に存在し、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ちます。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します。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ます。

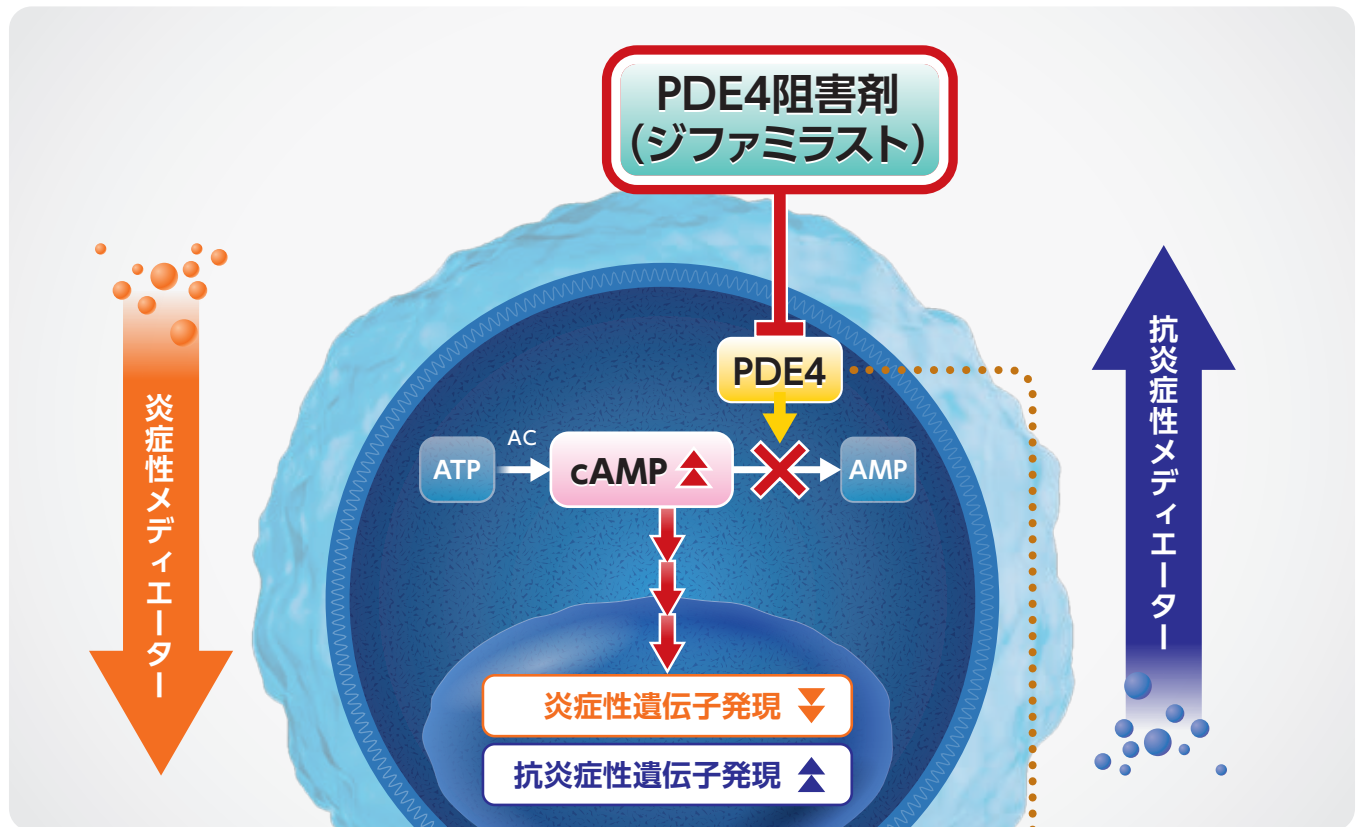
アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持ちます¹⁾。アトピー性皮膚炎の治療目標は、症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、急な悪化がおこらない寛解状態に到達し、それを維持することです。アトピー性皮膚炎の寛解導入及び寛解維持療法における基本的な薬物治療は外用療法であるため、既存薬とは異なる作用機序を持ち、安全性に優れ、使用上の制約が少なく、長期間使用できる抗炎症外用剤が望まれていました。そのため、本剤が新たな治療選択肢になり得ると考え、臨床開発が行われました。

日本人の成人及び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評価され、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ました。

また生後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ことから、2023年12月に電子添文改訂を行いました。

作用機序^{2), 3), 4)}

ジファミラストはホスホジエステラーゼ (PDE) 4の活性を阻害します。PDE4は多くの炎症細胞に存在し、cAMPを特異的に分解する働きを持ちます。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します。本剤は、PDE4のサブタイプであるPDE4A, PDE4B, PDE4C及びPDE4Dに対して阻害作用を示し、特にPDE4Bを強く阻害します (IC₅₀=0.0112μmol/L)²⁾。



PDE4は、様々な炎症細胞に発現しています



T細胞



B細胞



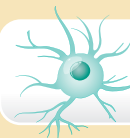
ケラチノサイト



単球



マクロファージ



樹状細胞



好中球



好酸球



好塩基球

AC : アデニル酸シクラーゼ

投与対象患者

■ 適応となる患者

アトピー性皮膚炎

<解説>

本剤の臨床試験は2歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に実施され、有効性及び安全性が評価されています。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ません。

■ 適応とならない患者

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対し過敏症（既往歴を含む）のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあるため、投与を避けてください。

■ 特定の背景を有する患者に関する注意

● 合併症・既往歴等のある患者

皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用してください。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ってください、若しくはこれらとの併用を考慮してください。

● 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してください。

*本剤の血中消失半減期及び個体差等を考慮して最低2週間を推奨します。

● 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です。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ます⁵⁾。

● 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してください。動物実験（雌ラット：皮下）において、乳汁中への移行（乳汁中濃度は血液中濃度の約14倍）が報告されています⁶⁾。

● 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ません。

投与方法

■ 投与方法

通常、成人には1%製剤を1日2回、適量を患部に塗布します。

通常、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布します。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ます。

- ・塗布量は、皮疹の面積0.1m²あたり1gを目安としてください。
- ・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、使用を中止してください。
- ・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でください。
- ・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してください。
- ・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てください。
- ・万が一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流してください。

製剤

包装 チューブ：10g×10本
10gチューブ

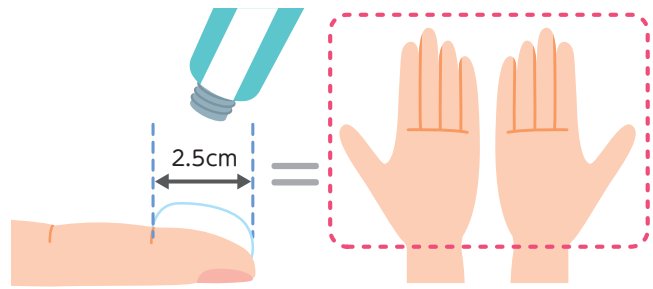


(実物大)

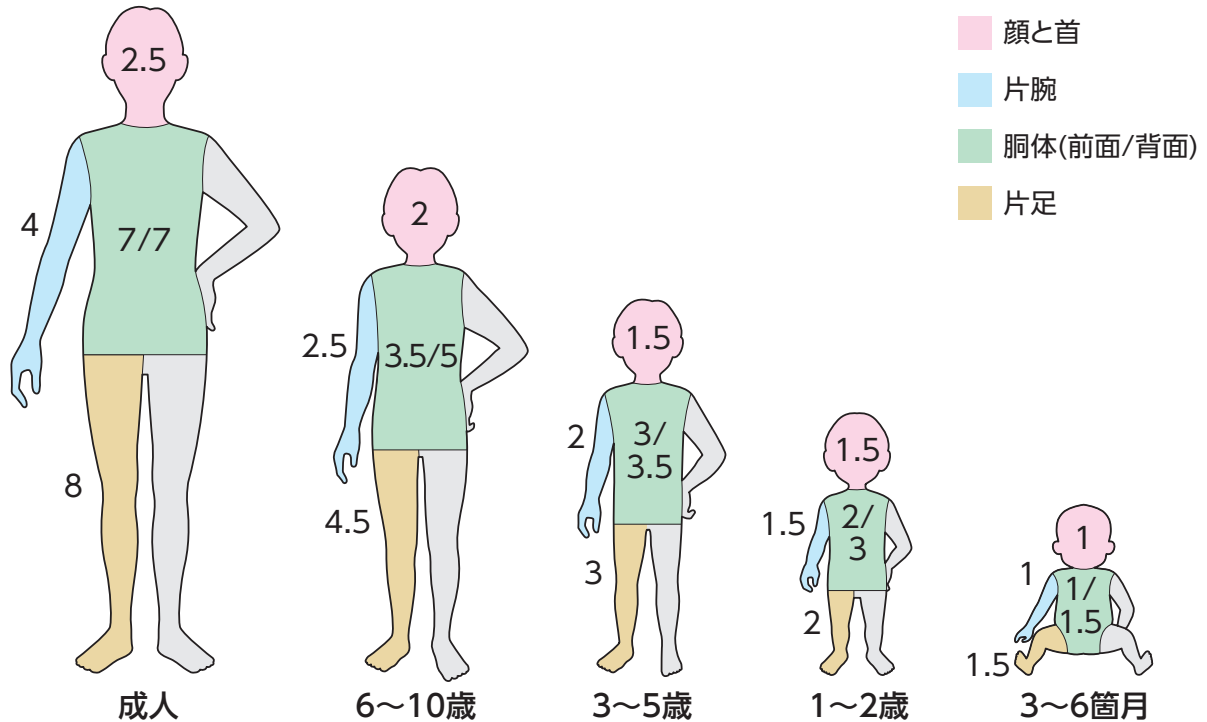
投与方法、起こりうる副作用

使用量の目安

1フィンガーチップユニット (FTU)として、軟膏チューブから2.5cm圧出した量(約0.35g)は、大人の手のひら約2枚分の皮疹面積に必要な塗布量です。



各部位の塗布量の目安(単位:FTU)



■ 起こりうる副作用

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ってください。

表1 その他の副作用

	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	適用部位膿痂疹、適用部位ざ瘡、接触皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位腫脹

■ 非臨床試験に基づく情報⁵⁾

- 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ます。
- 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ます。
- 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ます。

臨床試験成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は、DI頁をご参照ください。

■ 主な国内臨床試験

本剤の成人患者を対象とした基剤に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験(271-102-00007試験)、小児患者を対象とした基剤に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験(271-102-00008試験)、成人患者と小児患者を対象とした52週間塗布したときの安全性を検討する長期投与試験(271-102-00006試験)、及び乳幼児を対象とした52週間塗布したときの有効性及び安全性を検討する国内臨床試験(271-102-00016試験)の結果について、以下に記載します。

表2 主な国内臨床試験一覧

試験の略名	対象	年齢	試験の目的	試験デザイン	用量 投与方法	投与 期間	患者数
国内第Ⅲ相試験 (成人) 271-102- 00007試験	成人 アトピー性皮膚炎 軽症・中等症*	15歳以上 70歳以下	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	本剤1% 基剤 1日2回塗布	4週間	364
国内第Ⅲ相試験 (小児) 271-102- 00008試験	小児 アトピー性皮膚炎 軽症・中等症*	2歳以上 14歳以下	有効性 安全性 用量反応	多施設共同 無作為化 二重盲検 基剤対照 並行群間比較	本剤0.3%・1% 基剤 1日2回塗布	4週間	251
国内長期投与 試験 (成人及び小児) 271-102- 00006試験	小児・成人 アトピー性皮膚炎 軽症以上**	2歳以上 (成人：15歳以上 小児：2～14歳)	長期投与時の 安全性 有効性	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与	成人：本剤1% 小児：本剤0.3%・1% 1日2回塗布	52週間	366
国内臨床試験 (乳幼児) 271-102- 00016試験	乳幼児 アトピー性皮膚炎 軽症・中等症*	3箇月以上 2歳未満	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 非対照 長期投与	本剤0.3%・1% 1日2回塗布	52週間 ^{注)}	41

*罹病範囲(頭皮除く)が体表面積の5%以上40%以下、IGAスコアが2又は3

**罹病範囲(頭皮除く)が体表面積の5%以上、IGAスコアが2以上

注) 2023年12月時点で試験継続中。中間解析のデータカットオフ日：2023年1月25日
2023年12月改訂では、データカットオフ時点までのデータを引用した

■ 成人患者を対象とした基剤に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験

(271-102-00007試験)⁷⁾承認時評価資料

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Investigator's Global Assessment(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する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象患者	罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下及び、IGAスコアが2又は3である、成人アトピー性皮膚炎患者(年齢：15歳以上70歳以下(同意取得時)) 合計364例(本剤1%群：182例、基剤群：182例) IGAスコア：皮疹の全般的な評価法。全身における炎症を伴う皮疹の状態について、5段階で評価する(0：症状なし、1：ほぼ症状なし、2：軽症、3：中等症、4：重症/最重症)。
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 ^{注)} 。 注)密封法及び重層法は検討していない。
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段階以上改善した患者の割合(検証的な解析項目)
併用禁止薬	ステロイド外用剤、タクロリムス水和物軟膏、全身投与のステロイド製剤及び免疫抑制剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤等
併用禁止療法	光線療法等

● 結果

有効性

主要評価項目である塗布4週後のIGA反応率は、表3のとおりであり、本剤群は基剤群に比べ有意に高く、優越性が検証されました($p < 0.0001$ 、検証的解析結果、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表3 投与4週後におけるIGAスコアの反応率【主要評価項目(検証的解析結果)】

		基剤群 (182例)	本剤 1%群 (182例)
IGA反応率 ^{a)}	反応率%(反応例数) [95%信頼区間]	12.64 (23) [8.18, 18.36]	38.46 (70) [31.36, 45.95]
	p値 ^{b)}	-	$p < 0.0001$

a) 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。IGAスコアが欠測の場合は、非改善として扱った。

b) ベースラインIGAスコア(2又は3)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

重症度、罹病範囲別の投与4週後のIGAの反応率を表4に示しました。

表4 患者背景別の投与4週後のIGA反応率^{a)}

患者背景		基剤群 (182例)	本剤 1%群 (182例)
ベースラインの IGA ^{b)} スコア	2(軽症)	3.85(1/26)	14.81(4/27)
	3(中等症)	14.10(22/156)	42.58(66/155)
ベースラインの EASI ^{c)} スコア	15未満	15.71(22/140)	42.76(65/152)
	15以上	2.38(1/42)	16.67(5/30)
ベースラインの 罹病範囲	20%未満	16.33(16/98)	51.49(52/101)
	20%以上	8.33(7/84)	22.22(18/81)

IGA反応率%(反応例数/評価例数)

a) 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

b) IGA: Investigator's Global Assessment

c) EASI: Eczema Area and Severity Index

安全性

副作用発現率は、本剤1%群で0.5%(1/182例)、基剤群で8.8%(16/182例)でした。

本剤1%群で発現した副作用はアトピー性皮膚炎でした(表5)。

表5 副作用一覧

例数(%)	基剤群 (182例)	本剤 1%群 (182例)
合計	16(8.8)	1(0.5)
免疫系障害	1(0.5)	0(0.0)
過敏症	1(0.5)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	1(0.5)	0(0.0)
毛包炎	1(0.5)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	14(7.7)	1(0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.5)	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	11(6.0)	1(0.5)
接触皮膚炎	1(0.5)	0(0.0)
皮膚灼熱感	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA Version 22.1

■ 小児患者を対象とした基剤に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験

(271-102-00008試験)⁸⁾承認時評価資料

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する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較
対象患者	罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下及び、IGAスコアが2(軽症)又は3(中等症)である、小児アトピー性皮膚炎患者(年齢：2歳以上14歳以下(同意取得時)) 合計251例(本剤0.3%群：83例、本剤1%群：85例、基剤群：83例)(「2～6歳」と「7～14歳」の組入れ比率は1：1) IGAスコア：皮疹の全般的な評価法。全身における炎症を伴う皮疹の状態について、5段階で評価する(0：症状なし、1：ほぼ症状なし、2：軽症、3：中等症、4：重症/最重症)。
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 ^{注)} 。 注)密封法及び重層法は検討していない。
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段階以上改善した患者の割合(検証的な解析項目)
併用禁止薬	ステロイド外用剤、タクロリムス水和物軟膏、全身投与のステロイド製剤及び免疫抑制剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤等
併用禁止療法	光線療法等

●結果

有効性

主要評価項目である塗布4週後のIGA反応率は、表6のとおりであり、本剤群は基剤群に比べいずれも有意に高く、優越性が検証されました(0.3%群 $p=0.0005$ 、1%群 $p<0.0001$ 、検証的解析結果、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表6 投与4週後におけるIGAスコアの反応率【主要評価項目(検証的解析結果)】

		基剤群 (83例)	本剤 0.3%群 (83例)	本剤 1%群 (85例)
IGA反応率 ^{a)}	反応率%(反応例数) [95%信頼区間]	18.07(15) [10.48, 28.05]	44.58(37) [33.66, 55.90]	47.06(40) [36.13, 58.19]
	p値 ^{b)}	-	$p=0.0005$	$p<0.0001$

a) 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。IGAスコアが欠測の場合は、非改善として扱った。

b) ベースライン(IGAスコア(2又は3)及び年齢(2～6歳、7～14歳))を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。IGAについては閉手順により多重性を調整した。

重症度、罹病範囲別の投与4週後のIGAの反応率を表7に示しました。

表7 患者背景別の投与4週後のIGA反応率^{a)}

患者背景		基剤群 (83例)	本剤 0.3%群 (83例)	本剤 1%群 (85例)
ベースラインの IGA ^{b)} スコア	2(軽症)	16.67(2/12)	53.85(7/13)	28.57(4/14)
	3(中等症)	18.31(13/71)	42.86(30/70)	50.70(36/71)
ベースラインの EASI ^{c)} スコア	15未満	22.22(14/63)	46.03(29/63)	54.69(35/64)
	15以上	5.00(1/20)	40.00(8/20)	23.81(5/21)
ベースラインの 罹病範囲	20%未満	26.32(10/38)	45.65(21/46)	63.64(28/44)
	20%以上	11.11(5/45)	43.24(16/37)	29.27(12/41)

IGA反応率%(反応例数/評価例数)

a) 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

b) IGA: Investigator's Global Assessment

c) EASI: Eczema Area and Severity Index

安全性

副作用は本剤0.3%群で6.0%(5/83例)、本剤1%群で3.5%(3/85例)、基剤群で4.8%(4/83例)の患者に発現しました(表8)。

表8 副作用一覧

例数(%)	基剤群 (83例)	本剤 0.3%群 (83例)	本剤 1%群 (85例)
合計	4(4.8)	5(6.0)	3(3.5)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	3(3.6)	1(1.2)
毛包炎	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)
膿痂疹	0(0.0)	2(2.4)	0(0.0)
臨床検査	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球数増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能検査異常	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3(3.6)	1(1.2)	2(2.4)
アトピー性皮膚炎	3(3.6)	1(1.2)	1(1.2)
色素沈着障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)

MedDRA Version 22.1

■ 成人患者と小児患者を対象とした52週間塗布したときの安全性を 検討する長期投与試験

(271-102-00006試験)⁹⁾承認時評価資料

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週間塗布したときの安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与
対象患者	罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上及び、IGAスコアが2以上である、成人及び小児アトピー性皮膚炎患者 366例[成人(15歳以上)：166例、小児(2~14歳)：200例] IGAスコア：皮疹の全般的な評価法。全身における炎症を伴う皮疹の状態について、5段階で評価する(0：症状なし、1：ほぼ症状なし、2：軽症、3：中等症、4：重症/最重症)。
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 ^{注)} 。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 ^{注)} 。ただし、治験責任医師等が個々の患者の状態(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箇月以上(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。 注)密封法及び重層法は検討していない。
評価項目	安全性 有害事象、各時期別の全有害事象の発現割合 等 有効性 IGA反応率等：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
併用禁止薬	全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤(ステロイド外用剤、タクロリムス水和物軟膏は必要な場合のみ併用可とした)

●結果

安全性

副作用は成人で8.4%(14/166例)、小児で8.0%(16/200例)の患者に発現しました(表9)。

表9 副作用一覧

例数(%)	成人	小児		
	本剤1%群 (166例)	本剤 0.3%開始群 (144例)	本剤 1%開始群 (56例)	小児全体 (200例)
合計 ^{a)}	14(8.4)	8(5.6)	8(14.3)	16(8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.6)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
適用部位そう痒感	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
適用部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
感染症および寄生虫症	1(0.6)	1(0.7)	3(5.4)	4(2.0)
カポジ水痘様発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
白癬感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
毛包炎	1(0.6)	1(0.7)	1(1.8)	2(1.0)
皮膚および皮下組織障害	12(7.2)	7(4.9)	4(7.1)	11(5.5)
ざ瘡	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	1(0.6)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
アトピー性皮膚炎	3(1.8)	2(1.4)	2(3.6)	4(2.0)
アレルギー性そう痒症	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)
炎症後色素沈着変化	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管浮腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
色素沈着障害	1(0.6)	3(2.1)	1(1.8)	4(2.0)
接触皮膚炎	1(0.6)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.5)
皮膚灼熱感	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚色素過剰	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)

MedDRA version 22.1

a) 複数の器官別大分類で副作用が発生した患者は、合計に対し1回カウントした。

有効性

塗布52週後のIGA累積反応率は、成人で34.94%(58/166)、小児で52.50%(105/200)でした(表10)。

表10 IGA累積反応率

反応率%(反応例数) [95%信頼区間]	成人	小児		
	本剤1%群 (166例)	本剤 0.3%開始群 (144例)	本剤 1%開始群 (56例)	小児全体 (200例)
4週	3.61(6) [1.34, 7.70]	15.97(23) [10.40, 23.00]	14.29(8) [6.38, 26.22]	15.50(31) [10.78, 21.27]
8週	5.42(9) [2.51, 10.04]	23.61(34) [16.94, 31.40]	23.21(13) [12.98, 36.42]	23.50(47) [17.81, 30.00]
12週	9.64(16) [5.61, 15.18]	28.47(41) [21.27, 36.58]	25.00(14) [14.39, 38.37]	27.50(55) [21.44, 34.24]
16週	10.84(18) [6.55, 16.60]	31.25(45) [23.79, 39.50]	28.57(16) [17.30, 42.21]	30.50(61) [24.20, 37.39]
20週	16.87(28) [11.51, 23.45]	34.72(50) [26.99, 43.10]	33.93(19) [21.81, 47.81]	34.50(69) [27.94, 41.53]
24週	18.67(31) [13.06, 25.45]	37.50(54) [29.58, 45.95]	41.07(23) [28.10, 55.02]	38.50(77) [31.72, 45.62]
36週	29.52(49) [22.70, 37.08]	41.67(60) [33.52, 50.17]	44.64(25) [31.34, 58.53]	42.50(85) [35.56, 49.67]
52週	34.94(58) [27.71, 42.71]	52.78(76) [44.29, 61.15]	51.79(29) [38.03, 65.34]	52.50(105) [45.34, 59.59]

ベースラインのIGA・EASI・罹病範囲別の投与52週後のIGA累積反応率を表11に示しました。

表11 患者背景別の投与52週後のIGA累積反応率^{a)}

患者背景		成人	小児		
		本剤 1%群 (166例)	本剤 0.3%開始群 (144例)	本剤 1%開始群 (56例)	小児全体 (200例)
ベースラインの IGA ^{b)} スコア	2(軽症)	11.76(6/51)	46.97(31/66)	41.67(5/12)	46.15(36/78)
	3(中等症)	48.04(49/102)	60.29(41/68)	60.00(24/40)	60.19(65/108)
	4(重症/最重症)	23.08(3/13)	40.00(4/10)	0.00(0/4)	28.57(4/14)
ベースラインの EASI ^{c)} スコア	15未満	34.07(31/91)	51.75(59/114)	55.56(20/36)	52.67(79/150)
	15以上	36.00(27/75)	56.67(17/30)	45.00(9/20)	52.00(26/50)
ベースラインの 罹病範囲	20%未満	31.25(15/48)	45.61(26/57)	62.50(15/24)	50.62(41/81)
	20%以上40%以下	38.71(24/62)	65.00(26/40)	46.67(7/15)	60.00(33/55)
	40%超	33.93(19/56)	51.06(24/47)	41.18(7/17)	48.44(31/64)

IGA累積反応率 % (反応例数/評価例数)

a) 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

b) IGA: Investigator's Global Assessment

c) EASI: Eczema Area and Severity Index

■ 乳幼児を対象とした52週間塗布したときの有効性及び安全性を検討する国内臨床試験

(271-102-00016試験)¹⁰⁾承認時評価資料

<p>目的</p>	<p>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する。</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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する。 ・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する。 ・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する。
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、非盲検、非対照、長期投与</p>
<p>対象患者</p>	<p>罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下及び、IGAスコアが2(軽症)又は3(中等症)である、乳幼児アトピー性皮膚炎患者(年齢：3箇月以上2歳未満(同意取得時))41例</p>
<p>試験方法</p>	<p>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。</p> <p>主要評価パート(ベースライン～4週後検査)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤0.3%を1日2回、4週間塗布した*。 ・罹病範囲が改善しても、一度塗布したところは塗布範囲として塗布を継続した。 <p>長期継続パート(4週～52週後検査***)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4週後検査以降の4週毎の来院評価で、増量の規定に該当した場合は本剤1%を使用した。 ・皮膚症状の改善がみられ、本剤1%が不要と判断した場合は本剤0.3%への減量も可能とした。ただし、製剤の切り替えは原則として4週毎の来院評価後に行った(有害事象などにより速やかな減量が必要な場合は4週毎の来院評価前の切り替えを可能とした)。 ・すべての皮膚症状が消失した場合は、医師判断により休薬することを可能とした。休薬後に皮膚症状が再燃した場合は塗布を再開した。 <p>治験薬の1回あたりの塗布量(g)は、患者の体表面積(m²)を、各検査時の身長及び体重から、以下の式で算出し、「患者の体表面積(m²)」×「塗布範囲の割合(%)」×「10g/m²」とした。</p> $BSA(m^2) = \sqrt{\frac{Ht(cm) \times Wt(kg)}{3600}}$ <p>BSA：体表面積、Ht：身長、Wt：体重</p> <p>増量の規定：本剤0.3%を使用している患者で、4週後検査を含む4週毎の来院評価で忍容性上許容できない懸念がない限り、皮膚症状がIGAスコア2以上の場合は本剤1%に増量した。また、IGAスコア2未満の場合でも医師が必要と判断した場合は増量可能とした。</p> <p>※アトピー性皮膚炎に対する治療は併用禁止、密封法及び重層法は検討していない。</p> <p>※※4週後検査日以降、症状の悪化などにより治療上やむを得ない場合は必要最小限の抗炎症外用剤の使用は可能とした(治験薬との重層は禁止とした)。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>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段階以上改善した患者の割合</p>
<p>併用禁止薬</p>	<p>皮膚局所投与薬：ステロイド剤、免疫抑制剤、レチノイド剤、非ステロイド性抗炎症剤 等</p> <p>全身投与薬：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、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 等</p>
<p>併用禁止療法</p>	<p>アレルギー免疫療法(減感作療法)、光線療法 等</p>

臨床試験成績

●結果

有効性

投与4週後のIGA反応率は、56.10% (95%信頼区間：39.75, 71.53) でした。

表12 投与4週後におけるIGA反応率【主要評価項目】

		乳幼児全体 0.3% (41例)
IGA反応率 ^{a)}	反応率% (反応例数) [95%信頼区間]	56.10 (23) [39.75, 71.53]

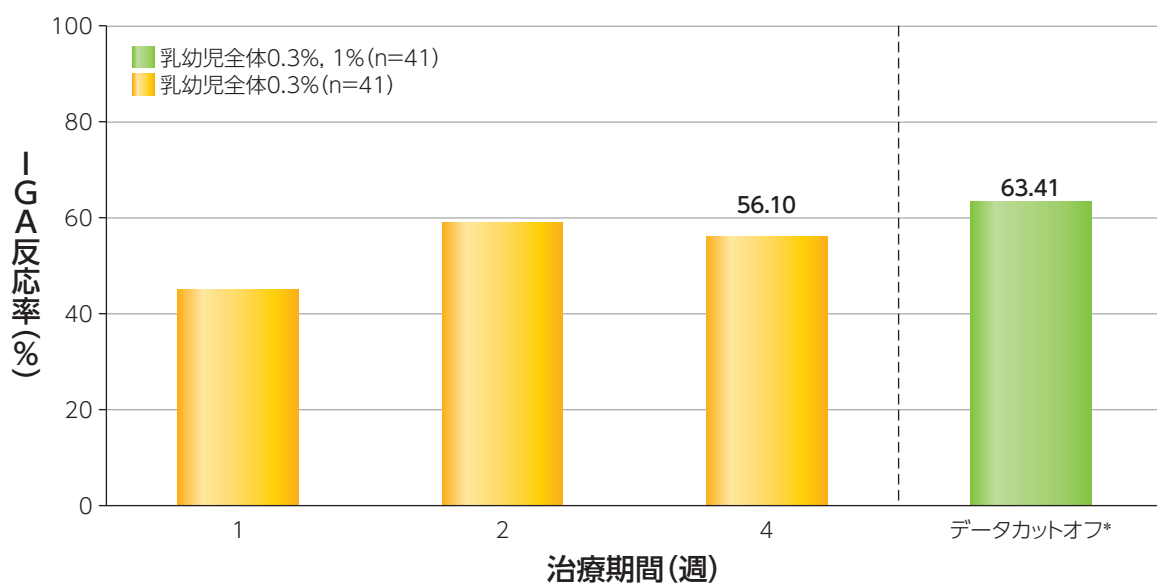
a) IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善した患者の割合。IGAスコアが欠測の場合は、非反応として扱った。

データカットオフ*時点のIGA反応率は、63.41%でした。

表13 IGA反応率

IGA反応率% [95%信頼区間]	乳幼児全体 (41例)
1週	45.00 [29.26, 61.51]
2週	58.97 [42.10, 74.43]
4週	56.10 [39.75, 71.53]
データカットオフ*	63.41 [46.94, 77.88]

IGA反応率 (IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善) 【主要評価項目：4週後】



*データカットオフ：全患者が8週後検査又は中止時検査を終了した時点 (塗布期間は最短8週間、最長32週間、平均135.7日) で、中間解析を行いました。

年齢、重症度別の投与4週後のIGAの反応率を表14に示しました。

表14 患者背景別の投与4週後におけるIGA反応率^{a)}

患者背景		乳幼児全体 0.3%(41例)
年齢	12箇月未満	53.57(15/28) [33.87, 72.49]
	12箇月以上	61.54(8/13) [31.58, 86.14]
ベースラインの IGA ^{b)} スコア	2(軽症)	15.38(2/13) [1.92, 45.45]
	3(中等症)	75.00(21/28) [55.13, 89.31]
ベースラインの EASI ^{c)} スコア	15未満	60.00(21/35) [42.11, 76.13]
	15以上	33.33(2/6) [4.33, 77.72]

反応率%(反応例数/評価例数)[95%信頼区間]

a) 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。

b) IGA : Investigator's Global Assessment

c) EASI : Eczema Area and Severity Index

安全性

本試験では、投与4週後までに、副作用の発現は認められませんでした。

また、データカットオフ*時点までに、副作用の発現は認められませんでした。

本剤の安全性情報については電子添文をご参照ください。

■ 血中濃度

● アトピー性皮膚炎患者(成人)¹¹⁾

アトピー性皮膚炎患者(15歳以上)に本剤0.3%及び1%を1日2回8週間反復塗布した時の平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ1週後で1.68ng/mL及び4.89ng/mL、4週後で1.95ng/mL及び6.07ng/mL、8週後で1.72ng/mL及び6.13ng/mLでした。また、薬物動態パラメータを表12に示しました。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、8週後で類似していました。

表15 本剤0.3%及び1%単回及び反復塗布4週後の薬物動態パラメータ(271-15-001試験)

	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{8h} (ng·h/mL)
本剤0.3%				
単回塗布	11	2.05 (1.83~7.90)	4.01±5.90	22.0±34.7
反復塗布4週後	8	1.94 (1.83~8.03)	2.07±1.47	11.6±7.23
本剤1%				
単回塗布	9	3.83 (1.95~7.87)	7.27±6.42	41.6±37.6
反復塗布4週後	6	1.84 (0.00~3.83)	10.4±3.68	65.2±26.8

平均値±SD、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値)

● アトピー性皮膚炎患者(小児)¹²⁾

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回反復塗布した時の平均血漿中トラフ濃度は、それぞれ1週後で1.08ng/mL及び2.88ng/mL、4週後で0.99ng/mL及び2.31ng/mLでした。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週後で類似していました。

●アトピー性皮膚炎患者(乳幼児)¹⁰⁾

アトピー性皮膚炎患者(3箇月以上2歳未満)にジファミラスト0.3%又は1%を1日2回、4週間反復塗布した時の塗布後4時間(許容範囲:±2時間)の平均血漿中濃度*を評価しました。

ジファミラスト0.3%又は1%を反復塗布した後の血漿中濃度は、それぞれ7.15±6.60ng/mL、12.7±11.3ng/mLでした。

*2023年1月25日データカットオフ時点で得られたデータを用いた集計結果

表16 ジファミラスト0.3%及び1%を1日2回、4週間反復塗布時の血漿中ジファミラスト濃度、薬物動態評価時期の患者の体表面積、塗布範囲、塗布量、塗布量で補正した血漿中ジファミラスト濃度

	例数	濃度 ^{a)} (ng/mL)	体表面積 (m ²)	塗布範囲 (%)	塗布量 ^{b)} (mg)	塗布量で 補正した濃度 ^{a)} (ng/mL/mg)
ジファミラスト0.3%	36	7.15±6.60	0.416±0.0391	31.2±9.46	3.86±1.14	1.89±1.53
ジファミラスト1%	23	12.7±11.3	0.426±0.0352	30.5±11.6	13.0±5.32	0.995±0.697

平均値±SD

定量下限:0.0500ng/mL

ジファミラスト0.3%及び1%を反復塗布したときの血漿中濃度評価時期は、それぞれ、投与4週時、初めてジファミラスト1%に増量後4週時点

a) t_{max}付近に相当する塗布4時間後(許容範囲:±2時間)の血漿中ジファミラスト濃度

b) 塗布量=[体表面積(m²)]*[塗布範囲の割合]*【単位面積当たりの塗布量:10g/m²】*【製剤濃度(小数)】*1000

■ 主要文献

- 1) 佐伯 秀久 他: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021: 日本皮膚科学会雑誌. 2021, 131(13): 2691-2777.
- 2) 社内資料: ホスホジエステラーゼ阻害作用
- 3) Li, H. et al.: Front Pharmacol. 2018; 9: 1048.
- 4) Raker, V. K. et al.: Front Immunol. 2016; 7: 123.
- 5) 社内資料: 毒性試験
- 6) 社内資料: ラット乳汁移行性試験
- 7) 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: 承認時評価資料
- 8) 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: 承認時評価資料
- 9) 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: 承認時評価資料
- 10) 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: 承認時評価資料
- 11) 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: 承認時評価資料
- 12) 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: 承認時評価資料

モイゼルト®軟膏0.3%・1%の概要

Moizerto® ointment 0.3%・1%

日本標準商品分類番号	872699	販売名	モイゼルト軟膏 0.3%	モイゼルト軟膏 1%
貯法	室温保存	承認番号	30300AMX00436	30300AMX00437
		薬価収載	2022年5月	
有効期間	30箇月	販売開始	2022年6月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

本剤は白色の軟膏である。

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

6. 用法及び用量

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. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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。[9.4 参照]

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)において、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。

*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。

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。

11.2 その他の副作用

	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	適用部位膿痂疹、適用部位ざ瘡、接触皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位腫脹

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。

15. その他の注意

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・精囊腺・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。
- 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。

20. 取扱い上の注意

光を避けて保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈モイゼルト軟膏 0.3%〉

チューブ：10g×10本

〈モイゼルト軟膏 1%〉

チューブ：10g×10本

◇本剤の詳細については、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。