

モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	4
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	7
1.5.2.3 規制当局の助言及びその対応	10
1.5.2.4 承認申請に用いる臨床試験データパッケージ	10
1.5.3 ジファミラストの特徴及び有用性	11
1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
1.5.3.3 ジファミラストの治療上の位置付け	12
1.5.4 小児（2歳未満の乳幼児）開発について	12
引用文献	14

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アトピー性皮膚炎は、そう痒を伴う湿疹を主病変として増悪・寛解を繰り返す疾患であり、皮膚の生理学的機能異常を伴い、複数の非特異的刺激又は特異的アレルゲンの関与により炎症を生じる慢性湿疹と捉えられる¹。患者の多くはアトピー素因を持ち、乳幼児期に発症し小児期に寛解するか、成人期に発症又は再発したアトピー性皮膚炎の一部は難治性となる¹。アトピー性皮膚炎は多病因性の疾患であり、アトピー素因と皮膚バリア機能の脆弱性等を背景に、様々な病因が複合的に絡むことで病態形成に関与する¹。

アトピー性皮膚炎の診断基準は、1980年にHanifinとRajkaによって確立された²。国内では、日本皮膚科学会及び日本アレルギー学会によるアトピー性皮膚炎診療ガイドラインが制定されており¹、①掻痒、②特徴的皮疹と分布、③慢性・反復性経過の3項目を満たす場合にアトピー性皮膚炎と診断することが定義される。また、アトピー性皮膚炎の重症度評価は、適切な治療選択に必須である。皮疹の全体的な重症度評価が基本となるが、局所治療である外用薬の選択においては、個々の皮疹の重症度評価も重要とされる¹。

アトピー性皮膚炎の治療は、①薬物療法、②皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、③悪化因子の検索・対策の3点が基本である¹。炎症部位に対して薬物療法を行うと同時に、生理学的異常に対しては保湿・保護剤の外用によるスキンケア、痒みに対する抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬を補助療法として組み合わせ、悪化因子を除去しながら早期に寛解導入を目指し、その後も寛解維持することが治療の目的となる。現在の薬物療法では、抗炎症外用薬であるステロイドやカルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）が主に用いられる。これら抗炎症外用薬の治療方針は成人と小児で基本的に同じであるが、アトピー性皮膚炎は寛解と増悪を繰り返し治療も長期にわたるため、ステロイド外用薬では皮膚萎縮や多毛、カルシニューリン阻害剤では塗布後の灼熱感や皮膚感染症などの副作用がしばしば治療上の問題となる。さらに、カルシニューリン阻害剤では、血中濃度が高くなり腎障害等が発現する可能性を考慮してびらん・潰瘍面への塗布が禁止になっているとともに、移植領域でみられるような全身性副作用の懸念から1回塗布量の上限も設定されるなど使用上の制約があり^{3,4}、罹病範囲の広い患者等では十分な利便性を有していない。また2020年1月には、本邦でヤヌスキナーゼ（以下、JAK）阻害剤が成人アトピー性皮膚炎の抗炎症外用薬として新たに承認され治療選択肢に加わったが、JAK阻害剤においても皮膚感染症等の副作用が認められ、カルシニューリン阻害剤と同様に、経皮吸収による全身性の影響を考慮して1回塗布量の上限が設定されている⁵。

ホスホジエステラーゼ（PDE）はマクロファージ、リンパ球及び好中球などの免疫細胞に存在し、サイクリックアデノシン3',5'-一リン酸（以下、cAMP）を加水分解する環状ヌクレオチド分解酵素である。アトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球では、PDE活性の亢進と細胞内cAMP濃度の低下が知られており⁶、PDE4阻害剤は細胞内cAMP濃度を増加させることで、炎症性サイトカインなどの化学伝達物質の産生を抑制し抗炎症作用を発揮することから、アトピー性皮膚炎の治療に有用と考えられている。ジファミラスト（以下、本剤）は、大塚製薬株式会社で合成された新規のPDE4阻害剤であり、本剤が種々のマウス皮膚炎モデル^{7,8,9,10}で皮膚炎改善効果を示したことから、アトピー性皮膚炎に対する有効性を期待して開発を開始した。

今般、日本人の成人及び小児アトピー性皮膚炎患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、アトピー性皮膚炎を効能効果として、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

構造式

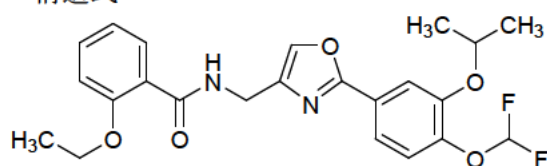


図 1.5-1 ジファミラストの構造式

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

本申請のための品質及び非臨床試験における開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

試験実施期間		試験項目
品質に関する試験	規格及び試験方法	
	安定性試験	
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
	薬物動態試験	吸収・分布・代謝・排泄試験
	毒性試験	単回投与毒性試験
		反復投与毒性試験
		遺伝毒性試験
		がん原性試験
		生殖発生毒性試験
		新生児を用いた毒性試験
		局所刺激性試験
		その他の毒性試験

■：評価資料 □：参考資料

(2011年1月現在)

図 1.5-2 開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

(1) 品質に関する試験

ジファミラストは化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明とともに製造方法、規格及び試験方法並びに安定性についての検討が実施され、長期保存試験（30°C/65% RH, 12 箇月）及び加速試験（40°C/75% RH, 6 箇月）及びの結果から、暫定的に室温保存、リテスト期間 12 箇月とし

た長期保存試験は継続中である。

製剤は軟膏剤を開発した。製剤の貯蔵方法及び有効期間は、これまでのアルミチューブでの長期保存試験（25°C /60% RH, ■ 箇月）及び加速試験（40°C /75% RH, ■ 箇月）の結果から、暫定的に室温保存、有効期間 ■ 箇月とした。長期保存試験は継続中である。

(2) 薬理試験

ジファミラストは化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明とともに製造方法、規格及び試験方法並びに安定性についての検討が実施され、長期保存試験（30°C/65% RH, ■ 箇月）及び加速試験（40°C/75% RH, ■ 箇月）及びの結果から、暫定的に室温保存、リテスト期間 ■ 箇月とした長期保存試験は継続中である。

製剤は軟膏剤を開発した。製剤の貯蔵方法及び有効期間は、これまでのアルミチューブでの長期保存試験（25°C /60% RH, ■ 箇月）及び加速試験（40°C /75% RH, ■ 箇月）の結果から、暫定的に室温保存、有効期間 ■ 箇月とした。長期保存試験は継続中である。

(a) 効力を裏付ける試験

ジファミラストのアトピー性皮膚炎等の慢性炎症性皮膚疾患の外用治療薬としての有効性を評価するために、20■ 年 ■ 月より非臨床薬理試験を開始した。

リコンビナントヒトホスホジエステラーゼ（PDE）を用いたアッセイにおいて、ジファミラストはホスホジエステラーゼタイプ 4（PDE4），特に PDE4B に対して選択的な阻害活性を示した（50%抑制濃度 [IC₅₀]：0.0112 µmol/L）。また U937 細胞を用いた検討では、ジファミラストは細胞内サイクリックアデノシン 3', 5'-一リン酸濃度を増加させた。ヒト末梢血単核球（PBMC）を用いた検討では、ジファミラストはリポポリサッカライド（LPS）刺激による腫瘍壊死因子 α（TNF-α）などの産生を、また抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の共刺激によるインターフェロン γ（IFN-γ）及びインターロイキン 4（IL-4）などの産生を抑制した。

マウス慢性接触過敏症モデルにおいて、ジファミラスト軟膏（0.03%から 3%の濃度）は 4 週間の反復塗布により用量依存的な耳介肥厚改善効果を示した。このジファミラスト軟膏 3%の効果はリンデロン®-V 軟膏 0.12%よりも劣っていたが、プロトピック®軟膏 0.1%よりも優れていた。本モデルにおけるジファミラストの皮膚炎改善のメカニズムを検討したところ、病変部への CD3 陽性細胞、好中球及び好酸球の浸潤の有意な抑制、病変部の MIP-1α 及び MIP-2 含量の有意な低減が認められた。

マウスの引っ掻きによる慢性皮膚炎モデルを用いた検討では、ジファミラスト（1%及び 3%）は 6 週間の局所塗布により、臨床的皮膚スコアを有意に低減した。このジファミラストの皮膚症状改善効果はタクロリムス 0.1%よりも高いことが示唆された。

マウス接触過敏症モデルを用いた検討では、ジファミラスト軟膏 3%はプロトピック®軟膏 0.1%及びリンデロン®-V 軟膏 0.12%と同様に外用により耳介の浮腫と耳介組織中の IFN-γ 含有量を有意に低減させた。

(b) 副次的薬理試験

ジファミラストの副次的薬理試験を 20■ 年 ■ 月より開始した。

90 種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対するジファミラストの作用を検討した結果、ジファミラストが 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でリガンドの結合に対して 80%を超える阻害を示したのは、アデノシントランスポーター（ヒト）及びモノアミントランスポーター（ウサギ）であった。

ジファミラスト（1%及び3%）は正常マウス耳介への1週間の反復塗布（ベタメタゾン吉草酸エステル0.1%が皮膚萎縮作用を示す条件）で皮膚萎縮作用を示さなかった。

(c) 安全性薬理試験（一般薬理試験）

ジファミラストの安全性薬理試験を、平成13年6月21日医薬審発第902号「安全性薬理ガイドラインについて」に従い、GLP適用で、20■年から20■年に実施した。コアバッテリー試験として、ラットを用いて中枢神経系に及ぼす影響を評価する試験、覚醒下のイヌを用いて呼吸及び心血管系に及ぼす影響を評価する試験に加え、CHO細胞を用いてヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャンネル電流に及ぼす影響を評価する試験をそれぞれ実施した。また、hERGチャンネル電流の抑制作用がみられたため、催不整脈リスクのフォローアップ検討として、モルモットを用いて心筋活動電位に及ぼす影響を評価する試験も実施した。

中枢神経系、呼吸及び心血管系に及ぼす作用については、特筆すべき作用はみられなかった。モルモット摘出乳頭筋を用いて検討した活動電位に及ぼす影響では、活動電位持続時間の延長はみられなかった。これらの試験結果から、ジファミラストは通常の治療効果が期待される曝露量の範囲において、重大な安全性の問題は誘発しないものと推察された。

(3) 薬物動態試験

ジファミラストの吸収、分布、代謝、排泄について、薬理試験及び毒性試験で使用した動物種及び *in vitro* 試験で評価した。単回投与における薬物動態は、臨床適用経路である経皮投与（ラット、ミニブタ）の他に、皮下投与（ラット、イヌ）及び静脈内投与（ラット、イヌ、ミニブタ）により検討した。反復経皮投与時の吸収及び分布は、ラットを用いて評価した。また、血清（血漿）たん白結合率、血球移行、メラニン結合性、乳汁排泄についても試験を実施した。

ジファミラスト軟膏を経皮投与したところ、体内に移行した放射能の大部分が投与部位の皮膚に分布し、一部が血中に移行した。投与部位の皮膚での曝露の大部分が未変化体であった。血中に移行した放射能は全身に分布し、組織内濃度は多くの組織で血中より高かったが、投与後168時間までには大部分が消失した。ジファミラスト（及びその代謝物）のメラニン結合性は低かった。*In vitro* たん白結合率はいずれの動物種でもヒトと同様に高く（99%以上）、種差は認められなかった。ジファミラストは主に CYP1A2 及び CYP3A4 により代謝され、生成した代謝物はさらに抱合化された。ヒトで確認された代謝物は動物でも認められた。また、ラットにおいて胎盤通過性及び乳汁排泄が認められた。主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であった。

(4) 毒性試験

ジファミラストの毒性試験は、各実施時点において有効なガイドラインに基づいて計画され、一部の用量設定試験を除き、GLP適用で、20■年から20■年に実施した。

ジファミラストの非臨床安全性評価のため、単回投与毒性（ラット及びイヌ）、反復投与毒性

(ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ)、遺伝毒性 (*in vitro* 及び *in vivo*)、がん原性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、幼若動物を用いた反復投与毒性 (ラット)、皮膚刺激性 (ウサギ)、眼刺激性 (ウサギ)、皮膚感作性 (モルモット)、光毒性 (*in vitro* 及び *in vivo*)、皮膚光感作性 (モルモット)、免疫毒性 (ラット) に関する試験を実施した。また、製剤中不純物の安全性確認のため、不純物を添加したジファミラストを用いて遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo*) 及び一部の反復投与毒性試験 (イヌ及びミニブタ) を実施した。なお、ジファミラストの臨床適用経路が経皮投与であることから、一部の毒性試験及びがん原性試験を経皮投与により検討した。

いずれの反復投与毒性試験についても無毒性量が得られ、無毒性量より高い用量でみられた主な毒性兆候は体重への影響のみであり、イヌの 39 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量におけるジファミラスト及びヒト主要代謝物の曝露は、最大使用条件下の臨床用量の曝露を上回っていた。また、ウサギ及びミニブタの経皮投与部位の累積皮膚刺激性について、0%軟膏及び 0.1%～3%軟膏ともに影響はみられなかった。したがって、反復投与毒性試験でみられた毒性兆候が、臨床使用において、望ましくない作用として発現する可能性は低いと推察された。

遺伝毒性試験において、ジファミラストは遺伝毒性を示さなかった。がん原性試験において、マウスでは投与可能最大量まで、ラットでは最大耐用量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判断され、臨床使用において発がん性を示す可能性は低いと判断された。

生殖発生毒性 (ラット、ウサギ) において、反復投与毒性でみられた体重減少に加えて、受胎能低下、胚致死作用、胎児発育遅延、形態異常及び変異が認められた。幼若動物 (ラット) を用いた毒性試験では、成獣と比べて、幼若動物に特異的な毒性は認められず、新生児においても中枢神経系の機能、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。

局所毒性に関し、ジファミラストは白色ワセリンと同等の弱い刺激性を示し、感作性、光毒性及び光感作性はなかった。また、免疫毒性はなく、製剤中不純物についても安全性に懸念はなかった。

1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯

本剤の国内外における開発の経緯図を [図 1.5-3](#) に示す。本剤の開発は 20 年 に米国で開始し、これまでに海外で 6 試験が実施された。国内の開発は 20 年 に開始し、これまで 6 試験が実施された。なお、米国等での開発・販売・製造権については、2016 年 2 月に米国 Medimetriks Pharmaceuticals, Inc. (以下、Medimetriks 社) への導出契約を締結し、以降は Medimetriks 社が本剤の開発を行っている。

以下、本申請で評価資料とした本剤の臨床試験に関する概要を示す。

試験実施期間		試験項目
臨床薬物動態試験	国内	単回及び反復投与試験（271-14-001）
	海外	単回及び反復投与試験（271-11-202）
		小児第Ⅱ相最大使用条件下PK安全性試験（MEDI-MM36-206）
有効性及び安全性試験	国内	成人第Ⅱ相基剤対照二重盲検試験（271-15-001）
		小児第Ⅱ相基剤対照二重盲検試験（271-102-00002）
		成人第Ⅲ相基剤対照二重盲検試験（271-102-00007）
		小児第Ⅲ相基剤対照二重盲検試験（271-102-00008）
		長期投与試験（271-102-00006）
	海外	成人第Ⅰb相試験（271-12-204）
		成人及び小児第Ⅱ相基剤対照二重盲検試験（271-12-205）
その他の臨床試験	海外	光毒性試験（271-12-212）
		光アレルギー性試験（271-12-213）

■：評価資料 □：参考資料

(20■■年■■月現在)

図 1.5-3 開発の経緯図（臨床試験）

(1) 健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（271-14-001 試験）

健康成人男性（20～40 歳）を対象とした国内第Ⅰ相試験では、ジフェミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、ジフェミラスト軟膏の 0.3%，1%又は 3%製剤（各群 8 例）5 g を、背部 1,000 cm²（体表面積の約 5%）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ェミラストの 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。血漿中のジフェ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 日目ではほぼ定常状態に達すると考えられた。ジフェミラスト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%までのジフェミラスト軟膏の安全性に問題は認められなかった。

(2) 健康成人を対象とした米国光毒性試験（271-12-212 試験）

健康成人 40 例を対象とした米国光毒性試験では、ジフェミラスト軟膏の 0.3%，1%又は 3%製剤と基剤（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、0.3%，1%及び 3%製剤を 24 時間塗布したとき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) 健康成人を対象とした米国光アレルギー性試験（271-12-213 試験）

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、ジフェミラスト軟膏の 0.3%，1%及び 3%製剤と基剤（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、0.3%，1%及び 3%製剤を局所に反復塗布したとき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。

(4) 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（271-15-001 試験）

15～70 歳のアトピー性皮膚炎患者 200 例を対象とした国内第Ⅱ相試験では、ジフェミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、ジフェミラスト軟膏の 0.3%又は 1%製剤を 1 日 2 回、8 週間反復塗布し、有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

主要評価項目の投与 4 週後における Investigator's global assessment（IGA）の反応率（IGA スコアが 0 又は 1 で、かつベースラインから 2 段階以上改善した症例の割合）について、0.3%ジフェミラスト群は基剤群を上回ったものの有意差は認められず、1%ジフェミラスト群では基剤群より有意に高かった。安全性において、いずれの群でも重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例は 0.3%ジフェミラスト群、1%ジフェミラスト群及び基剤群で、それぞれ 15 例（22.4%）、7 例（10.4%）及び 15 例（22.7%）であった。ジフェ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ェ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ェミラストトラフ濃度の平均値は、投与 1 週後、4 週後、8 週後で類似しており、塗布 1 週後以降 8 週間の反復塗布で累積は認められなかった。

(5) 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（271-102-00002 試験）

2～14 歳の小児アトピー性皮膚炎患者 73 例を対象とした国内第Ⅱ相試験では、ジフェミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、ジフェミラスト軟膏の 0.3%又は 1%製剤を 1 日 2 回、4 週間反復塗布し、安全性、有効性及び薬物動態を検討した。

いずれの群でも重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例は 0.3%ジフェミラスト群、1%ジフェミラスト群及び基剤群で、それぞれ 1 例（4.2%）、1 例（4.0%）及び 4 例（16.7%）であった。有効性評価項目である投与 4 週後の IGA 反応率は、0.3%ジフェミラスト群及び 1%ジフェミラスト群で基剤群よりも高かった。塗布範囲（%）に基づく用量で補正した血漿中ジフェミラストのトラフ濃度の平均値は、1 週後及び 4 週後で類似しており、0.3%製剤、1%製剤ともに投与 1 週後以降の累積性はないことが示唆された。

(6) 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（271-102-00007 試験）

15～70 歳のアトピー性皮膚炎患者 364 例を対象とした国内第Ⅲ相試験では、ジフェミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、ジフェミラスト軟膏の 1%製剤を 1 日 2 回、4 週間反復塗布し、有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である投与 4 週後の IGA 反応率は、1%ジフェミラスト群で基剤群に対し有意に高く、優越性が検証された。重篤な有害事象は、基剤群でアトピー性皮膚炎の悪化が 1 例に認められたが、1%ジフェミラスト群では認められなかった。有害事象による中止例は 1%ジフェミラスト群及び基剤群で、それぞれ 7 例（3.8%）及び 21 例（11.5%）であった。

(7) 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（271-102-00008 試験）

2～14 歳の小児アトピー性皮膚炎患者 251 例を対象とした国内第Ⅲ相試験では、ジフェミラスト軟膏の基剤（プラセボ）を対照とし、ジフェミラスト軟膏の 0.3%及び 1%製剤を 1 日 2 回、4 週間反復塗布し、有効性及び安全性を検討した。

(8) 成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(271-102-00006 試験)

本試験において、ジフェミラストとの関連性が認められた重篤な有害事象はなく、有害事象による中止例は成人及び小児で、それぞれ 13 例 (7.8%) 及び 7 例 (3.5%) であった。また、成人では 1%ジフェミラスト軟膏、小児では 0.3%又は 1%ジフェミラスト軟膏による有効性が確認された。

その後、[]を踏まえ、20[]年[]月[]日に[]相談（オーファン以外）（受付番号[]）で[]及び[]に関する助言を得た。なお、[]に関しては、当該相談（[]）での議論を踏まえ、一部試験計画を変更して[]相談（[]号）を行い、その変更内容について機構と合意を得た。本相談記録は1.13.2に添付した。

本申請では、臨床薬理試験として、健康成人を対象に実施した国内第Ⅰ相試験（271-14-001 試験）、光毒性試験（271-12-212 試験、米国）、光アレルギー性試験（271-12-213 試験、米国）、成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（271-15-001 試験及び 271-102-00002 試験）、成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（271-102-00007

試験及び 271-102-00008 試験），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（271-102-00006 試験）を評価資料とした。

また、海外で実施された健康成人対象の第 I 相試験（271-11-202 試験）及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした 3 試験（271-12-204 試験，271-12-205 試験及び MEDI-MM36-206 試験）については、参考資料と位置付けた。

1.5.3 ジファミラストの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1) PDE4B 選択的阻害作用を有する。

4 つの PDE4 アイソフォームを含む 11 種の PDE アイソザイムのリコンビナントヒトタンパク質を用いた *in vitro* 酵素阻害活性試験において、ジファミラストは PDE4、特に炎症応答において最も重要な働きを持つことが報告¹¹されている PDE4B に対して選択的な阻害活性を示した（IC₅₀ 値：0.0112 μmol/L，選択性：128 倍以上）（2.6.2.2.1）。

(2) 炎症性サイトカイン産生抑制作用を有する。

ジファミラストは培養ヒト PBMC において LPS 刺激により誘導される TNF-α などの炎症性サイトカインの産生を、また抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の共刺激により誘導される Th1 サイトカインの IFN-γ 及び Th2 サイトカインの IL-4 などの産生を抑制した（2.6.2.2.3）。

(3) マウス病態モデルの皮膚炎を改善する。

ジファミラストは外用によりマウスの慢性アレルギー性皮膚炎及び引っ掻きによる慢性皮膚炎を改善し、マウスの接触皮膚炎を抑制した。（2.6.2.2.4，2.6.2.2.5，2.6.2.2.6）。

なお、ジファミラストはステロイド外用剤でみられるような、皮膚の脆弱化（皮膚萎縮）はみられなかった（2.6.2.3.2）。

以上より、PDE4B 阻害活性に基づく抗炎症効果を示すジファミラストは、アトピー性皮膚炎等の慢性炎症性皮膚疾患に対する有効な外用治療薬となるものと考えられる。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

本剤はこれまでの臨床試験成績から、成人（15 歳以上）及び小児（2～14 歳）のアトピー性皮膚炎患者に対する有効性と安全性が確認された。

外用薬治療が主体となる軽症又は中等症（IGA スコアとして 2 又は 3）の成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者をそれぞれ対象とした国内第 III 相試験において、本剤は全身的な皮疹重症度の評価スケールである IGA スコアを有意に改善し、その他の有効性評価項目である Eczema area and severity index（EASI）や痒みの Verbal rating scale（VRS），患者 QOL に関する Skindex-16 等も同様に改善した。安全性については、本剤との関連性が認められた全身性の副作用はなく、塗布部位の副作用は主にアトピー性皮膚炎の悪化であり、本剤に特有なものはなかった。また、既存薬

で問題となる副作用が少ないことも確認された。さらに、重症・最重症例（IGA スコアで4）の患者や罹病範囲の広い患者も対象とした長期投与試験において、本剤の安全性に大きな問題はなく、52週間の使用に関する特段の懸念は認められなかった。

以上より、本剤はアトピー性皮膚炎に対する有効性と安全性において、高い臨床的有用性が示されている。

1.5.3.3 ジファミラストの治療上の位置付け

アトピー性皮膚炎に対する薬物療法の主体は、個々の皮疹重症度に応じた、抗炎症外用薬による寛解導入と寛解維持であり、現在使用されている主な抗炎症外用薬はステロイドとカルシニューリン阻害剤である¹。しかしながら、ステロイド外用薬では皮膚委縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡等の局所副作用が知られており、特に顔面や頸部では長期間連用しないよう注意が必要である。カルシニューリン阻害剤でも灼熱感や皮膚感染症などの副作用が認められ、しばしば治療上の問題となっている。さらにカルシニューリン阻害剤では、全身性副作用の懸念から1回塗布量に上限が設けられるなど使用上の制約もある^{3,4}。また、2020年に本邦で成人アトピー性皮膚炎の抗炎症外用薬として新たに承認されたJAK阻害剤においても、皮膚感染症等の副作用が認められるとともに、経皮吸収による全身性の影響を考慮して1回塗布量の上限が設定されている⁵。そのため、アトピー性皮膚炎の寛解・増悪を繰り返す疾患特徴に対する抗炎症外用薬の長期にわたる使用を考慮すると、これら安全性上のリスクや1回塗布量の制限は改善すべき課題であり、臨床現場では、より安全に長期間使用できる新規外用薬が望まれている。また、難治性又は重症の皮疹を有する患者では、経口薬や抗体療法などの全身療法と外用薬の併用療法が行われるため、それらの薬剤と併用した際の安全性も重要となる。

本剤はPDE4阻害活性を有する新規外用薬であり、既存のアトピー性皮膚炎治療薬と作用機序が異なるため、既存薬では十分な効果が得られない患者に対し、本剤で皮疹改善効果をもたらすことが期待される。また、これまでの臨床試験成績から、アトピー性皮膚炎の皮疹、痒み及びQOLを改善することが確認され、安全性に関しても、本剤は既存薬で問題となる局所及び全身性の副作用が少なく、良好な安全性プロファイルを示した。長期投与試験においても、他剤との併用を含めて本剤の長期的な安全性が確認されている。さらに、いずれの試験でも本剤の1回塗布量に上限を設けなかったが、このような条件下でも本剤の安全性に特段の問題は認められなかった。

以上より、本剤は成人及び小児のアトピー性皮膚炎治療において、有効かつ安全な新たな治療選択肢になりうると考える。

1.5.4 小児（2歳未満の乳幼児）開発について

本申請で小児に関しては2歳以上を対象とした臨床試験を実施しており、2歳未満の乳幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

アトピー性皮膚炎患者の多くは乳幼児・小児期に発症し、身体の成長や発達とともに思春期までに寛解する小児アトピー性皮膚炎である¹。早期の場合は生後まもなくから発症すると考えられ、中等症以上の割合は年齢が上がるにつれて症状も悪化する傾向が認められるため¹、できる限り早期の診断と治療開始が必要と考えられる。また、厚生労働省の患者調査や、国内の皮膚科医健診

によるアトピー性皮膚炎有症率調査に関する文献の解析から、2歳未満の乳幼児におけるアトピー性皮膚炎の発症割合は少なくない¹ことがわかっている。

現在、2歳未満のアトピー性皮膚炎患者に使用可能な抗炎症外用薬はステロイド外用薬のみと限られているが、ステロイド外用薬は、局所副作用の発現や長期連用に関する安全性上の懸念がある。よって、本剤の小児（2歳未満の乳幼児）開発を進めることは、治療選択肢が限定されている2歳未満のアトピー性皮膚炎患者に対する治療選択肢を増やす等小児薬物治療への貢献が期待できる。

以上のことから、製造販売承認後速やかに2歳未満の乳幼児（3ヵ月齢以上2歳未満）アトピー性皮膚炎患者を対象としたジファミラスト軟膏の有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施を計画している。

引用文献

- 1 加藤 則人, 大矢 幸弘, 池田 政憲, 海老原 全, 片山 一郎, 佐伯 秀久 ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 . 日皮会誌. 2018 ; 128 (12) : 2431-502.
- 2 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1980;92:44-7.
- 3 プロトピック軟膏 0.1% 医薬品インタビューフォーム. マルホ株式会社. 2018 年 7 月.
- 4 プロトピック軟膏 0.03%小児用 医薬品インタビューフォーム. マルホ株式会社. 2018 年 7 月.
- 5 コレクチム軟膏 0.5% 医薬品インタビューフォーム. 日本たばこ産業株式会社. 2020 年 6 月.
- 6 Hanifin JM, Butler JM, Chan SC. Immunopharmacology of the atopic diseases. *J Invest Dermatol*. 1985;85(1 Suppl):161s-4s.
- 7 Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T. Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1561-9.
- 8 Kitagaki H, Fujisawa S, Watanabe K, Hayakawa K, Shiohara T. Immediate-type hypersensitivity response followed by a late reaction is induced by repeated epicutaneous application of contact sensitizing agents in mice. *J Invest Dermatol*. 1995;105:749-55.
- 9 Kitagaki H, Ono N, Hayakawa K, Kitazawa T, Watanabe K, Shiohara T. Repeated elicitation of contact hypersensitivity induces a shift in cutaneous cytokine milieu from a T helper cell type 1 to a T helper cell type 2 profile. *J Immunol*. 1997;159:2484-91.
- 10 Kitagaki H, Kimishima M, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Fujisawa S, et al. Distinct in vivo and in vitro cytokine profiles of draining lymph node cells in acute and chronic phases of contact hypersensitivity: importance of a type 2 cytokine-rich cutaneous milieu for the development of an early-type response in the chronic phase. *J Immunol*. 1999;163:1265-73.
- 11 Jin SL, Conti M. Induction of the cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE4B is essential for LPS-activated TNF-alpha responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:7628-33.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ジファミラストは、いずれの国でも承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

モイゼルト軟膏 0.3%及び同軟膏 1%はアトピー性皮膚炎治療薬である。同種同効品の一覧表を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	モイゼルト軟膏 0.3% モイゼルト軟膏 1%	コレクチム軟膏 0.5%	プロトピック軟膏 0.1% プロトピック軟膏 0.03% 小児用
一般名	ジファミラスト (Difamilast)	デルゴシチニブ (Delgocitinib)	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)
会社名	大塚製薬株式会社	日本たばこ産業株式会社	マルホ株式会社
効能又は効果	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎
添付文書 改訂日	-	2020 年 4 月改訂	2018 年 7 月改訂

処方箋医薬品^{注)}

コレクチム[®] 軟膏 0.5%

CORECTIM[®] Ointment 0.5%

承認番号	30200AMX00046000
販売開始	2020年 6 月

貯法：室温保存
有効期間：24箇月
注) 注意—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） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1g中)	デルゴシチニブ5mg
添加剤	白色ワセリン，パラフィン，スクワラン

3.2 製剤の性状

性状	白色の軟膏
----	-------

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日2回，適量を患部に塗布する。なお，1回あたりの塗布量は5gまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療開始4週間以内に皮疹の改善が認められない場合は，使用を中止すること。
7.2 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。

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物実験（ラット，経口投与）で，胎児に移行することが報告されている¹⁾。また，動物実験（ラット及びウサギ，経口投与）で，本剤の最大臨床用量における曝露量（AUC）の231倍及び528倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている²⁾。

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（ラット，経口投与）で，乳汁中に移行することが報告されている³⁾。

9.7 小児等

小児等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

	1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎（2.4%），カボジ水痘様発疹	口腔ヘルペス，単純ヘルペス，帯状疱疹
皮膚及び皮下組織障害	接触皮膚炎	
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位皰瘡（2.2%），適用部位刺激感，適用部位紅斑	適用部位そう痒感

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

ラットを用いた2年間経口投与がん原性試験において，胸腺腫（10mg/kg/日以上）及び皮下の脂肪腫（3mg/kg/日以上）が認められた。ラットに3及び10mg/kg/日を反復経口投与したときのデルゴシチニブの曝露量（AUC）は，最大臨床用量における曝露量の84倍及び309倍であった⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

アトピー性皮膚炎患者に本剤を1回最大5g，1日2回反復塗布し，デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した（定量下限：1.0ng/mL）。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は，塗布4週時では11.9%（59/494例），塗布12週時では15.8%（65/411例），塗布28週時では14.2%（54/380例），塗布52週時では11.5%（30/262例）であった。最大値は，塗布4週時では10.8ng/mL，塗布12週時では13.1ng/mL，塗布28週時では13.3ng/mL，塗布52週時では7.3ng/mLであった⁵⁾。

16.3 分布

デルゴシチニブのヒト血漿中蛋白結合率は21.8～29.1%であった（*in vitro*）¹⁾。

16.4 代謝

デルゴシチニブは，ヒト皮膚ミクロソーム及びヒト肝細胞では代謝されなかった。デルゴシチニブは，ヒト肝ミクロソームにおいてわずかに代謝され，主にCYP3A4が寄与する（*in vitro*）⁶⁾。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき，投与168時間後までに投与放射能の45.6%が尿中に排泄され，57.1%が糞中に排泄された。また，イヌに¹⁴C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき，投与168時間後までに投与放射能の68.6%が尿中に排泄され，27.5%が糞中に排泄された³⁾。

16.7 薬物相互作用

デルゴシチニブは，P-gp，OAT3及びOCT2の基質である（*in vitro*）⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相比較試験及び継続長期試験（QBA4-1試験）⁸⁾

中等症～重症^{注1)}の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者158例を対象に，本剤又はプラセボを1日2回，1回最大5gを4週間反復塗布した。その後，継続可能な症例では本剤を1日2回，1回最大5gを24週間反復塗布した^{注2)}。主要評価項目である塗布4週時（最終評価時）のmodified Eczema Area and Severity Index（mEASI）スコア^{注3)}変化率は，表1のとおりであった。

注1) mEASIスコア10以上，Investigator's Global Assessment（IGA）スコア3（中等症）又は4（重症），炎症を伴う皮疹の%BSA（全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合）10%以上30%未満

注2) 経口ステロイド製剤，タクロリムス水和物軟膏，経口シクロスポリン製剤，ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤，光線療法は併用禁止とした（4週以降，ステロイド外用剤は，必要な場合に限り使用可能とした）。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注3) EASIスコアから頭頸部のスコアを除いたもの

表1 第Ⅲ相比較試験におけるmEASIスコア変化率

	mEASIスコア		mEASIスコア 変化率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間] p値 ^{a)}
	塗布 開始時	塗布 4週時		
本剤群 (106例)	14.2±3.5	8.1±6.5	-44.3% [-51.8%，-36.8%]	-46.0% [-59.1%，-32.9%]
プラセボ群 (52例)	14.5±3.8	15.3±7.8	1.7% [-9.0%，12.5%]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量，施設を変量効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析

本剤群の副作用発現頻度は，5.8%（9/154例）であった。主な副作用は，カボジ水痘様発疹1.9%（3/154例）であった。

17.1.2 第Ⅲ相長期試験（QBA4-2試験）⁹⁾

軽症～重症^{注4)}の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者352例を対象に、本剤を1日2回、1回最大5gを52週間反復塗布した^{注5)}。
mEASIスコア（平均値±標準偏差）は、塗布開始時8.8±4.9、塗布4週時6.3±5.1、塗布28週時5.9±5.9、塗布52週時5.8±6.5であった。
副作用発現頻度は、19.6%（69/352例）であった。主な副作用は、適用部位毛包炎3.1%（11/352例）、適用部位ざ瘡2.8%（10/352例）、適用部位刺激感2.6%（9/352例）、適用部位紅斑2.0%（7/352例）であった。
注4）IGAスコア2（軽症）以上4（重症）以下、炎症を伴う皮疹の%BSA 5%以上30%未満
注5）経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした。ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした。密封法及び重層法は用いられていなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デルゴシチニブは、ヤヌスキナーゼファミリー（JAK1, JAK2, JAK3及びTyk2）のすべてのキナーゼ活性を阻害することにより、種々のサイトカインシグナル伝達を阻害する。本作用機序に基づき、サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制して皮膚の炎症を抑制する。また、サイトカインにより誘発される掻破行動（そう痒）を抑制する¹⁰⁾。

18.2 JAKに対する作用

JAKファミリーのキナーゼ活性を、アデノシン三リン酸と競合して阻害した。

18.3 サイトカインシグナル伝達に対する作用（*in vitro*）

ヒト細胞において、サイトカインにより誘発されるSTATリン酸化を阻害した。

18.4 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用（*in vitro*）

サイトカインにより誘発されるヒトT細胞及びB細胞の増殖を抑制した。また、サイトカインにより誘発されるヒトマスト細胞及び単球の炎症性サイトカインの産生を抑制した。

18.5 ラット皮膚炎モデルにおける作用（*in vivo*）

アトピー性皮膚炎モデルラットにおいて、皮膚の炎症を抑制した。

18.6 マウス掻破行動に対する作用（*in vivo*）

マウスにおいて、IL-31により誘発される掻破行動を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：デルゴシチニブ（Delgocitinib）

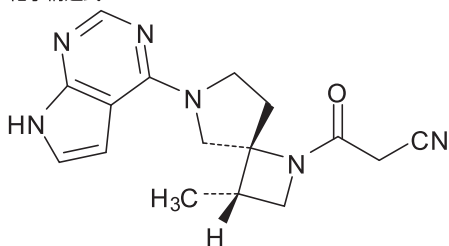
化学名：3-[(3S,4R)-3-Methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

分子式：C₁₆H₁₈N₆O

分子量：310.35

性状：白色～微黄赤色の粉末。ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：Log D = 0.6（pH 7）

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

5g [10本]

23. 主要文献

- 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
[COR-001]
- 社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.6）
[COR-002]
- 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.6）
[COR-003]
- 社内資料：がん原性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.5）
[COR-004]
- 社内資料：第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験併合解析（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）
[COR-005]
- 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
[COR-006]

- 社内資料：薬物動態試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.7）
[COR-007]

- 社内資料：第Ⅲ相比較及び継続長期臨床試験（QBA4-1試験）（2020年1月23日承認，CTD 2.7.6.6）
[COR-008]

- 社内資料：第Ⅲ相長期臨床試験（QBA4-2試験）（2020年1月23日承認，CTD 2.7.6.7）
[COR-009]

- 社内資料：薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.4.2.1）
[COR-010]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき、令和3年4月末日までは、1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日本たばこ産業株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

 **鳥居薬品株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

※2018年7月改訂（第18版）

※2017年10月改訂

日本標準商品分類番号

872699

劇薬
処方箋医薬品^注

アトピー性皮膚炎治療剤 プロトピック[®]軟膏0.1%

Protopic[®] ointment 0.1%

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21100AMY00151
薬価収載	1999年11月
販売開始	1999年11月
再審査結果	2010年10月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

- (1)本剤の使用は、アトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

〔組成・性状〕

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………1.02mg (タクロリムスとして1mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

〔効能・効果〕

アトピー性皮膚炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

〔用法・用量〕

通常、成人には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (2)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (3)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (4)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

※〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)小児等（「小児等への使用」の項参照）
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

〔原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）〕

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

(3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。〔「その他の注意」の項の(1)参照〕
- (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
- (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又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、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5)使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。〔「その他の注意」の項の(1)参照〕

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、成人1,230例中819例（66.6％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は熱感545例（44.3％）、疼痛290例（23.6％）、そう痒感117例（9.5％）、毛嚢炎77例（6.3％）、ざ瘡48例（3.9％）、カポジ水痘様発疹症26例（2.1％）、単純疱疹19例（1.5％）であった。

市販後の調査では、5,383例中1,637例（30.4％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛750例（13.9％）、熱感637例（11.8％）、そう痒感182例（3.4％）、ざ瘡118例（2.2％）、毛嚢炎71例（1.3％）、カポジ水痘様発疹症65例（1.2％）、単純疱疹62例（1.2％）であった。（再審査結果通知：2010年10月）

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）（17.8％）、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）（16.8％）	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症（毛嚢炎、伝染性膿痂疹等）、ウイルス性感染症（単純疱疹、カポジ水痘様発疹症等）、真菌性感染症（白癬等）		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人1,230例、小児356例）及び市販後の調査（5,383例）の成績を合算して算出している。

注1) 刺激感は一過性に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕

(2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため、使用中の授乳は避けさせること。

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく安全性は確立しておらず、2歳以上の小児等ではより低濃度の小児用製剤でも有効性が認められているので、血中濃度上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、小児等では本剤を使用しないこと。

8. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後にも刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

9. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)単回塗布³⁾
成人アトピー性皮膚炎患者各3例に本剤をそれぞれ1.25g、5g、10g単回塗布し、72時間後までに経時的に血中濃度を測定したところ、いずれも塗布後6時間までに最高血中濃度に達し、その平均値はそれぞれ0.4、1.0及び7.5ng/mLであった。
- (2)反復塗布³⁾
成人アトピー性皮膚炎患者5例に本剤1回5gを1日2回、7日間反復塗布したところ、2日後に中止した1例を除き、血中濃度は塗布開始3日後の0.93～4.4ng/mLを最高に、その後は低下した。また、成人アトピー性皮膚炎患者3例に本剤1回10gを1日2回、7日間反復塗布したところ、1例で塗布開始翌日に20ng/mLの血中濃度を検出したが、以後漸減し、塗布開始7日後には3.9ng/mLとなった。他の2例ではいずれも塗布開始3日後の0.97～4.7ng/mLを最高に、その後は低下した。
- (3)長期使用時⁴⁾
成人アトピー性皮膚炎患者568例に本剤を1回最大10g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度（ng/mL）	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
3日後	131	1.85±2.62	N.D.～14.0
1週後	501	0.72±1.13	N.D.～7.4
2週後	496	0.56±0.93	N.D.～7.1
26週後	337	0.30±0.93	N.D.～12.0
52週後	70	0.38±0.87	N.D.～5.4

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）以下

(注)本剤の承認された用法・用量は、1回5gまでで1日1～2回塗布である。

〔臨床成績〕

成人アトピー性皮膚炎患者を対象にしたステロイド外用剤との比較試験における成績は以下のとおりであった⁵⁾⁶⁾。

塗布方法・期間	塗布部位	中等度改善以上/症例数(%)
1日2回・3週間	躯幹・四肢	73/78 (93.6)
1日2回・1週間	顔面・頸部	71/73 (97.3)

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁷⁾⁸⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁹⁾¹⁰⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁹⁾¹¹⁾。

2. 作用機序

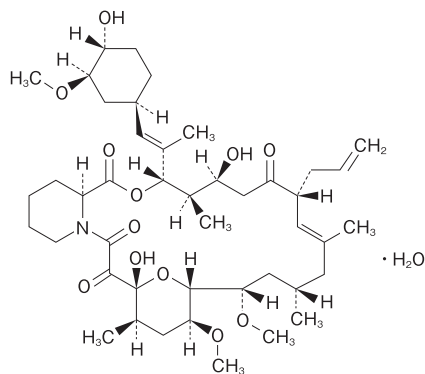
- (1)サイトカイン産生抑制作用¹²⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロン γ 、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹³⁾¹⁴⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (3)好酸球脱顆粒抑制作用¹⁵⁾
カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白（ECP）の遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。
- (4)抗原提示能抑制作用¹⁶⁾
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する（*in vitro*）。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式： $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール／水系）

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

チューブ：5 g×10

**〔主要文献〕

- 1) Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 26(3)：969, 1992 [G3052166]
- 2) Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6)：988, 2013 [G3052995]
- 3) 川島 眞 他：臨床医薬 13(6)：1483, 1997 [G3050932]
- 4) FK506軟膏研究会：臨床医薬 14(13)：2405, 1998 [G3050996]
- 5) FK506軟膏研究会：西日本皮膚科 59(6)：870, 1997 [G3050963]
- 6) FK506軟膏研究会：皮膚科紀要 92(3)：277, 1997 [G3050956]
- 7) 藤井康友 他：基礎と臨床 31(8)：2693, 1997 [G3050947]
- 8) Hiroi, J. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 76(2)：175, 1998 [G3050968]
- 9) 仙石隆則 他：日本薬理学雑誌 112(3)：221, 1998 [G3050988]
- 10) Meingassner, J. G. et al.：Int. Arch. Allergy Immunol. 99(2-4)：486, 1992 [G3050863]
- 11) Katayama, I. et al.：Int. Arch. Allergy Immunol. 109：390, 1996 [G3050944]
- 12) Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 1(6)：1219, 2001 [G3051182]
- 13) de Paulis, A. et al.：J. Invest. Dermatol. 99(6)：723, 1992 [G3050859]
- 14) Cohan, V. L. et al.：Am. Rev. Respir. Dis. 140：951, 1989 [G3052157]
- 15) 社内報告書（ヒト好酸球・薬理作用）[G3050010]
- 16) Panhans-Groß, A. et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 107(2)：345, 2001 [G3051133]

®登録商標

*製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

TEL：0120-12-2834

※2018年7月改訂（第15版）

※2017年10月改訂

日本標準商品分類番号

872699

劇薬
処方箋医薬品^注

アトピー性皮膚炎治療剤（免疫抑制外用剤）
プロトピック[®]軟膏0.03%小児用

Protopic[®] Ointment 0.03% for Pediatric

タクロリムス水和物 軟膏

承認番号	21500AMZ00458
薬価収載	2003年12月
販売開始	2003年12月
国際誕生	1993年4月

貯 法：室温保存

使用期限：2年（包装箱、直接の容器に表示。）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)本剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
- (3)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛に使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛の改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。

※【禁忌（次の場合には使用しないこと）】

- (1)潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参照）
- (2)高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
- (3)魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕
- (4)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児〔使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

【原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）】

皮膚感染症を伴う患者〔皮膚感染症が増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	日局タクロリムス水和物……………0.31mg (タクロリムスとして0.3mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性 状	白色～微黄色の軟膏剤

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

【用法・用量】

通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)1回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

年齢（体重）区分	1回塗布量の 上限
2歳～5歳（20kg未満）	1g
6歳～12歳（20kg以上50kg未満）	2g～4g
13歳以上（50kg以上）	5g

参考：臨床試験時の用量（「臨床成績」の項参照）

- (2)皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。
- (3)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。
- (4)密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- (5)1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - (1)腎障害、高カリウム血症のある患者〔腎障害、高カリウム血症が増悪する可能性がある。〕
 - (2)高度の肝障害のある患者〔薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
 - (3)全身に皮疹を認める紅皮症のある患者〔経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1)重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (2)本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ／紫外線ランプの使用を避けること。（「その他の注意」の項の(1)参照）
 - (3)2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
 - (4)皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用する、又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、もしくはこれらとの併用を考慮すること。
 - (5)使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わないこと。（「その他の注意」の項の(1)参照）

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、小児356例中220例（61.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛130例（36.5％）、熱感58例（16.3％）、毛嚢炎30例（8.4％）、そう痒感28例（7.9％）、伝染性膿痂疹18例（5.1％）であった。（承認時：2003年7月）

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）(17.8％)、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）(16.8％)	そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}		細菌性感染症（毛嚢炎、伝染性膿痂疹等）、ウイルス性感染症（単純疱疹、カボジ氷痘様発疹等）、真菌性感染症（白癬等）		
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡、ざ瘡様皮疹、丘疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、紅斑		酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状			皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注4)} 、頭痛、頭重感	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験（成人1,230例、小児356例）及び市販後の調査（5,383例）の成績を合算して算出している。

注1) 刺激感に入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3) このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注4) 皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕

(2)授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるため、使用中の授乳は避けさせること。

6. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していないので使用しないこと。

7. 適用上の注意

適用部位：皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後にも刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

8. その他の注意

- (1)アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
- (2)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
- (3)ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

〔薬物動態〕

血中濃度

- (1)小児アトピー性皮膚炎患者39例を塗布面積により3群に分け、0.1%軟膏を1日2回、14日間反復塗布したところ、塗布後の全身移行性は低く、全測定試料中92%で血中濃度は1 ng/mL以下であり、17%は定量限界（0.025ng/mL）以下であった。またタクロリムスの全身移行性は塗布面積とともに増加する傾向にあったが、薬物動態パラメータの経時的な比較から蓄積はないと考えられた³⁾。（外国人データ）

反復塗布^{a)}時の薬物動態パラメータ

塗布面積 範囲(cm ²)	例 数	測定日 (日)	塗布量 (g)	Cmax (ng/mL)	C ₀ ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
≤1500	16	1	2.3 ±1.2	0.44 ±0.76	-	5.17 ±8.82
		4	-	-	0.29 ±0.28	-
		14	2.1 ±1.0	0.20 ±0.19	0.16 ±0.16	3.34 ±2.50
>1500 ≤3000	14	1	3.8 ±1.3	0.99 ±1.37	-	17.48 ±25.74
		4	-	-	0.96 ±0.90	-
		14	3.7 ±1.1	0.83 ±1.34	0.67 ±1.12	15.44 ±28.80
>3000 ≤5000	9	1	4.8 ±1.1	1.03 ±1.13	-	11.03 ±11.88
		4	-	-	0.96 ±1.58	-
		14	4.2 ±1.0	0.98 ±1.03	0.32 ±0.30	11.35 ±8.66

(平均値±S.D.)

a) 初日及び14日目は1日1回、2日目から13日目までは1日2回塗布

b) 塗布前血中濃度

(注)小児で承認された製剤は、0.03%軟膏である。

- (2)小児アトピー性皮膚炎患者104例に0.03%軟膏を1回最大5g、1日1～2回塗布し52週後まで血中濃度を測定したところ以下のとおりであった⁴⁾。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±S.D.	最小値～最大値
4日目	52	0.07±0.26	N.D.～1.50
1週後	104	0.04±0.17	N.D.～1.39
2週後	101	0.03±0.13	N.D.～0.93
12週後	98	0.01±0.06	N.D.～0.59
28週後	96	0.02±0.12	N.D.～0.86
52週後	97	0.01±0.05	N.D.～0.54

N.D.：定量限界（0.50ng/mL）未満

〔臨床成績〕

小児アトピー性皮膚炎患者を対象にした軟膏基剤との比較試験⁵⁾及び長期観察試験⁴⁾における成績は表1のとおりであった。なお、患者の体重区分ごとに定めた1回塗布量の上限は表2のとおりである。

表1 比較試験及び長期観察試験における成績

	塗布方法・期間	塗布部位	著明改善以上/ 症例数(%)
比較試験	1日2回・ 3週間	すべての皮疹部位	48/72(66.7)*
長期観察 試験	1日1～2回・ 52週間	本剤による治療を 必要とする皮疹部 位	61/98(62.2)**

※：躯幹・四肢での評価

※※：塗布部位全体での評価（52週時判定）

表2 1回塗布量の上限

体重区分	1回塗布量の上限
20kg未満	1g
20kg以上30kg未満	2g
30kg以上40kg未満	3g
40kg以上50kg未満	4g
50kg以上	5g

〔薬効薬理〕

1. 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

- (1)ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する⁶⁾⁷⁾。
- (2)IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する⁸⁾⁹⁾。
- (3)I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する⁸⁾¹⁰⁾。

2. 作用機序

- (1)サイトカイン産生抑制作用¹¹⁾
ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロンγ、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する（*in vitro*）。
- (2)肥満細胞脱顆粒抑制作用¹²⁾¹³⁾
抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する（*in vitro*）。

(3)好酸球脱顆粒抑制作用¹⁴⁾

カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白 (ECP) の遊離をステロイドより強く抑制する (*in vitro*)。

(4)抗原提示能抑制作用¹⁵⁾

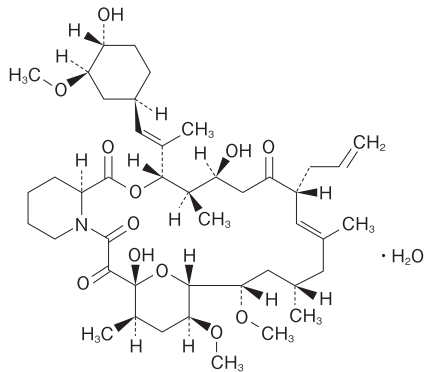
ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する (*in vitro*)。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂・H₂O

分子量：822.03

融 点：130～133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール／水系)

性 状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔承認条件〕

本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること。

〔包 装〕

チューブ：5 g×10

**〔主要文献〕

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26(3) : 969, 1992 [G3052166]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6) : 988, 2013 [G3052995]
- 3) 社内報告書 (小児アトピー性皮膚炎患者・薬物動態) [G3050002]
- 4) 川島 真 他 : 臨床医薬 19(6) : 597, 2003 [G3051533]
- 5) 大槻マミ太郎 他 : 臨床医薬 19(6) : 569, 2003 [G3051532]
- 6) 藤井康友 他 : 基礎と臨床 31(8) : 2693, 1997 [G3050947]
- 7) Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 76(2) : 175, 1998 [G3050968]
- 8) 仙石隆則 他 : 日本薬理学雑誌 112(3) : 221, 1998 [G3050988]
- 9) Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 99(2-4) : 486, 1992 [G3050863]
- 10) Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 109 : 390, 1996 [G3050944]
- 11) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1(6) : 1219, 2001 [G3051182]
- 12) de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 99(6) : 723, 1992 [G3050859]
- 13) Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 140 : 951, 1989 [G3052157]
- 14) 社内報告書 (ヒト好酸球・薬理作用) [G3050010]
- 15) Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 107(2) : 345, 2001 [G3051133]

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL : 0120-12-2834

®登録商標

*製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

モイゼルト軟膏 0.3% モイゼルト軟膏 1%

第 1 部（モジュール 1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠	6
1.8.2.1 「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠	6
1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）	6
1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠	6
1.8.2.1.3 「用法及び用量」（案）	7
1.8.2.1.4 「用法及び用量」（案）の設定根拠	7
1.8.2.2 「使用上の注意」（案）とその設定根拠	9
1.8.2.3 参考文献	12

日本標準商品分類番号
872699

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

処方箋医薬品^{注)}
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

アトピー性皮膚炎治療剤
ジファミラスト軟膏

モイゼルト[®] 軟膏0.3%
モイゼルト[®] 軟膏1%
Moizerto[®] ointment 0.3%・1%

	軟膏0.3%	軟膏1%
承認番号		
販売開始		—

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

- 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。

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¹⁾。[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²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼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
皮膚	色素沈着障害(1.1%)、 毛包炎、そう痒症	膿痂疹、ざ瘡、接触皮膚炎

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¹⁾。
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¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤0.3%^{注)}、1%及び3%^{注)}5gを上背部皮膚1,000cm²に1日2回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図16-1及び表16-1に示す。本剤0.3%、1%及び3%は、いずれも反復塗布7日目に定常状態に達した³⁾。

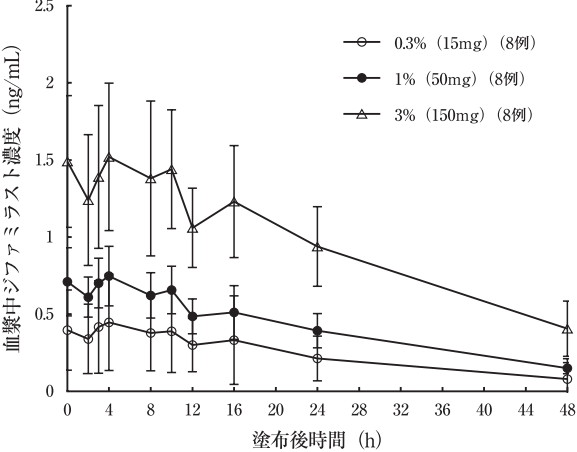


図16-1 健康成人における本剤0.3%、1%及び3%反復塗布時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 本剤0.3%、1%及び3%反復塗布時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{12h} (ng・h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本剤0.3%	4.12 (0.00～16.00)	0.506±0.348	4.65±3.07	19.3±7.5 ^{a)}
本剤1%	3.56 (0.00～4.12)	0.795±0.208	7.84±1.78	19.7±5.8
本剤3%	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)、8例)

a) 3例

〈アトピー性皮膚炎患者(成人)〉

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であった。また、薬物動態パラメータを表16-2に示す。

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週後で類似していた⁴⁾。

表16-2 本剤0.3%及び1%単回及び反復塗布後の薬物動態パラメータ

	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{sh} (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±標準偏差、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)〉

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であった。

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⁵⁾。

16.3 分布

ヒト血清蛋白結合率は99.7%であった⁶⁾(*in vitro*、超遠心分離法、0.03～3μg/mL)。

16.4 代謝

ジファミラストは、ヒト肝ミクロソームチトクロームP450の分子種のうち、主にCYP1A2及びCYP3A4により代謝される⁷⁾(*in vitro*)。

16.7 薬物相互作用

ジファミラストは、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である⁸⁾(*in vitro*)。

注)本剤の承認された成人における用量は、本剤1%を患部に適量塗布である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

アトピー性皮膚炎患者^{注1)}364例(15～70歳)を対象に本剤1%又は基剤を1日2回、4週間塗布した^{注2)}。主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合は、表17-1のとおりであり、本剤群は基剤群に比べ有意に高かった(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表17-1 投与4週後のIGA反応割合

		基剤群 (182例)	本剤1%群 (182例)
IGA 反応割合 ^{a)}	反応率(%)	12.64	38.46
	[95%信頼区間]	[8.18, 18.36]	[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

副作用発現頻度は182例中1例(0.5%)であり、副作用はアトピー性皮膚炎であった⁹⁾。

注1) Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)又は3(中等症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下

注2) 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。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(小児)

アトピー性皮膚炎患者^{注1)}251例(2～14歳)を対象に、本剤(0.3%又は1%)又は基剤を1日2回、4週間塗布した^{注2)}。主要評価項目である投与4週後のIGA反応割合は、表17-2のとおりであり、本剤群は基剤群に比べいづれも有意に高かった(0.3%群p=0.0005、1%群p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

表17-2 投与4週後のIGA反応割合

		基剤群 (83例)	本剤0.3%群 (83例)	本剤1%群 (85例)
IGA 反応割合 ^{a)}	反応率(%)	18.07	44.58	47.06
	[95%信頼区間]	[10.48, 28.05]	[33.66, 55.90]	[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、7～14)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。

副作用発現頻度は、本剤0.3%群で83例中5例(6.0%)、本剤1%群で85例中3例(3.5%)であった。副作用は、本剤0.3%群では膿疱疹2例(2.4%)、毛包炎1例(1.2%)、肝機能検査異常1例(1.2%)及びアトピー性皮膚炎1例(1.2%)、本剤1%群で毛包炎1例(1.2%)、アトピー性皮膚炎1例(1.2%)及び色素沈着障害1例(1.2%)であった¹⁰⁾。

注1) Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)又は3(中等症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上40%以下

注2) 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。

17.1.3 国内長期投与試験

アトピー性皮膚炎患者^{注1)}366例(15～70歳：166例、2～14歳：200例)を対象に、本剤(成人は1%、小児は0.3%又は1%)を1日2回、52週間塗布^{注2)}した。投与52週後のIGA反応割合^{注3)}は成人で34.94%(58/166例)であり、小児(全体)では52.50%(105/200例)であった。

副作用発現頻度は、成人で166例中14例(8.4%)、小児で200例中16例(8.0%)であった。主な副作用は、成人ではアトピー性皮膚炎3例(1.8%)及びび瘡2例(1.2%)、小児でアトピー性皮膚炎4例(2.0%)、色素沈着障害4例(2.0%)及び毛包炎2例(1.0%)であった¹¹⁾。

注1) Investigator's Global Assessment(IGA)スコアが2(軽症)～4(重症/最重症)、罹病範囲(頭皮を除く)が体表面積の5%以上

注2) 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。全身投与のステロイド剤、免疫抑制剤は併用禁止。JAK阻害薬、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用例がなく、密封法及び重層法は検討していない。

注3) 治験薬投与後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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 PDE4阻害作用

PDE4(PDE4A、PDE4B、PDE4C及びPDE4D)に対して阻害作用を示し、特にPDE4Bを強く阻害した($IC_{50}=0.0112\mu\text{mol/L}$)¹²⁾(*in vitro*)。

18.3 サイトカイン産生に対する作用

ヒト末梢血単核球において、リポポリサッカライド刺激によるTNF- α 、GM-CSF、MIP-1 α 及びMIP-1 β の産生を抑制し、IL-6及びIL-10の産生を促進した。また、抗CD3抗体と抗CD28抗体の共刺激によるTNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-22、IFN- γ 、GM-CSF及びRANTESの産生を抑制した¹³⁾(*in vitro*)。

18.4 アレルギー性慢性皮膚炎に対する作用

ハプテン反復塗布により誘導されるマウスのアレルギー性慢性皮膚炎モデルにおいて、ジファミラスト軟膏の4週間塗布により濃度依存的に皮膚の肥厚を改善し、病変局所への炎症性細胞の浸潤を抑制した¹⁴⁾。

18.5 引っ掻きによる慢性皮膚炎に対する作用

マウスの引っ掻きによる慢性皮膚炎モデルにおいて、ジファミラストの6週間塗布により皮膚症状の改善が認められた¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジファミラスト〔Difamilast (JAN)〕

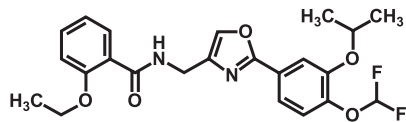
化学名：N-([2-[4-(Difluoromethoxy)-3-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl]methyl)-2-ethoxybenzamide

分子式：C₂₃H₂₄F₂N₂O₅

分子量：446.44

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。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。結晶多形が認められる。

構造式：



融点：80～84° C

20. 取扱い上の注意

光を避けて保存すること。

22. 包装

〈モイゼルト軟膏0.3%〉

チューブ：10g×10本、30g×10本

〈モイゼルト軟膏1%〉

チューブ：10g×10本、30g×10本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：毒性試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.6.6)
- 2) 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.6.4.6)
- 3) 社内資料：健康成人対象国内単回及び反復投与試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
- 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◆月◆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◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：In vitro血清タンパク結合試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2)
- 7) 社内資料：CYP同定試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料：トランスポーター基質認識性試験(2021年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2)

- 9) 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◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
- 10) 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◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
- 11) 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◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
- 12) 社内資料：ホスホジエステラーゼ阻害作用(2021年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料：サイトカイン産生に対する作用(2021年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：マウス慢性接触過敏症に対する作用(2021年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 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◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

1.8.2 効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）

アトピー性皮膚炎

1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

OPA-15406 軟膏（以下、本剤）で予定している効能又は効果は、アトピー性皮膚炎である。

アトピー性皮膚炎は、そう痒を伴う湿疹を主病変として増悪・軽快を繰り返す慢性の皮膚炎である。慢性的に繰り返す皮膚症状や痒みに伴う心理的ストレス，睡眠障害等によって，アトピー性皮膚炎患者の QOL は低下しやすい¹。アトピー性皮膚炎に対する薬物療法の主体は，抗炎症外用薬による寛解導入と寛解維持であり，現在使用されている主な抗炎症外用薬はステロイドとカルシニューリン阻害剤である。しかしながら，ステロイドでは皮膚委縮，毛細血管拡張，ステロイドざ瘡等の局所副作用が知られており，特に顔面や頸部では長期間連用しないよう注意が必要である。カルシニューリン阻害剤では，灼熱感や皮膚感染症などの副作用が認められる他，血中濃度が高くなり腎障害等が発現する可能性を考慮してびらん・潰瘍面への塗布が禁忌になっているとともに，移植領域でみられるような全身性副作用の懸念から 1 回塗布量の上限も設定されている^{2,3}。近年，本邦で新たに承認されたヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤においても，皮膚感染症等の副作用が報告され，経皮吸収による全身性の影響を考慮して 1 回塗布量の上限も設定されており⁴，アトピー性皮膚炎の外用治療薬における安全性上の課題は十分に克服されていない。そのため，既存薬と異なる作用機序でアトピー性皮膚炎の症状を改善し，安全性に優れた治療薬が必要と考えられる。

本剤は PDE4 阻害活性を有する新規作用機序の外用薬であり，以下に概括を示した臨床試験の結果から，成人及び小児のアトピー性皮膚炎における皮疹や痒みの改善効果，QOL の改善，並びに良好な安全性プロファイルが確認された。よって，本剤の効能又は効果をアトピー性皮膚炎とした。

(1) 成人（15 歳以上）アトピー性皮膚炎患者における臨床試験の結果

国内第 III 相試験で，IGA スコア 2（軽症）又は 3（中等症）の成人アトピー性皮膚炎患者に本剤 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，全身的な皮疹重症度の改善を IGA 反応率（IGA が 0 又は 1 かつ 2 段階以上改善した被験者の割合）として評価した結果，投与 4 週後の IGA 反応率は本剤 1% 群で 38.46%，基剤群で 12.64% であり，基剤に対する本剤 1% の優越性が検証された。EASI 反応率（EASI 75，EASI 90，EASI 50）も本剤 1% 群で基剤群より高く，各皮膚症状（紅斑，浸潤及び丘疹，掻破痕，苔癬化）に関するいずれの評価でも改善がみられ，これら本剤による皮疹改善効果は，投与 1 週後から認められた。また，本剤投与 1 週後の早期から，罹病範囲の減少，痒みの VRS の改善及び患者 QOL の改善が確認された。

長期投与試験では，IGA スコア 2（軽症）～4（重症/最重症）の成人アトピー性皮膚炎患者に

本剤 1%を 1 日 2 回で最長 52 週間塗布した際の有効性を評価したところ、IGA 反応率及び EASI 反応率（EASI 75, EASI 90, EASI 50）において、重症/最重症（IGA スコアで 4）を含む患者で有効性が認められた。

本剤の安全性においては、成人アトピー性皮膚炎患者を対象に実施した国内の第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験のいずれでも、本剤の良好な安全性プロファイルが確認され、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。

(2) 小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者における臨床試験の結果

国内第 III 相試験で、IGA スコア 2（軽症）又は 3（中等症）の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%群で 44.58%，本剤 1%群で 47.06%，基剤群で 18.07%であり、基剤に対する本剤 0.3%及び 1%両製剤の優越性が検証された。EASI 反応率（EASI 75, EASI 90, EASI 50）も本剤 0.3%群及び 1%群で基剤群より高く、各皮膚症状（紅斑、浸潤及び丘疹、掻破痕、苔癬化）に関するいずれの評価でも改善がみられ、これら本剤による皮疹改善効果は、投与 1 週後から認められた。また、本剤投与 1 週後の早期から、罹病範囲の減少及び痒みの VRS の改善（7 歳以上の被験者で評価）が確認された。

長期投与試験では、IGA スコア 2（軽症）～4（重症/最重症）の小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%及び 1%を 1 日 2 回で最長 52 週間塗布した際の有効性を評価したところ、IGA 反応率及び EASI 反応率（EASI 75, EASI 90, EASI 50）において、重症/最重症（IGA スコアで 4）を含む患者で有効性が認められた。

本剤の安全性においては、小児アトピー性皮膚炎患者を対象に実施した国内の第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験のいずれでも、本剤の良好な安全性プロファイルが確認され、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。

1.8.2.1.3 「用法及び用量」（案）

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。

1.8.2.1.4 「用法及び用量」（案）の設定根拠

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。

1.8.2.1.4.1 成人（15 歳以上）アトピー性皮膚炎患者での用法及び用量

国内第 II 相試験で、成人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みられ、その他の項目でも同様に有効性が認められた。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。安全性評価では、本剤 0.3%群及び 1%群において、いずれも特に安全性上の問題はなかった。よって、本試験での有効性及び安全性の結果から、成人の推奨用量は 1%が妥当と判断した。

第 III 相試験及び長期投与試験では、成人アトピー性皮膚炎患者に本剤 1%を 1 日 2 回の用法で検討したところ、1.8.2.1.2(1)に記したとおり、本剤の有効性及び安全性が確認された。

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。

1.8.2.1.4.2 小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者での用法及び用量

国内第 II 相試験で、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。また、安全性評価では、本剤 0.3%群及び 1%群において、いずれも特に安全性上の問題はなかった。よって、本試験での有効性及び安全性の結果から、小児の推奨用量は 0.3%製剤と 1%製剤のどちらか一方、又は 2 用量となる可能性が示唆された。

第 III 相試験及び長期投与試験では、小児アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%又は 1%を 1 日 2 回の用法で検討したところ、1.8.2.1.2(2)に記したとおりの有効性及び安全性が確認され、安全性に関しては、本剤 0.3%及び 1%で明らかな安全性上の違いはなかった。加えて、有効性に関しては、第 III 相試験で、投与 4 週後の IGA 反応率で本剤 0.3%と 1%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%が 0.3%の効果を上回っていた。また、長期投与試験では、重症度の高い患者等で本剤 1%を開始用量として使用すること、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。

1.8.2.2 「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
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	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
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 0.1 m² あたり 1 g 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。	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が、本剤 1%製剤でも同様に一定期間使用しても症状改善がない場合は使用を中止するよう注意喚起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、漫然と長期使用しないよう注意喚起する必要があるため設定した。 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。
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。	本剤が免疫機能に影響を及ぼす作用機序を有すること及び他剤の添付文書を参考に設定した。
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〕	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、治療中の女性患者が予期せず妊娠する場合や妊娠を望んでいる場合に対し、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。
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〕	平成31年1月17日付事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」に基づき、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。
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。	平成31年1月17日付事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」に基づき、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。
9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼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。	低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とし

			た臨床試験を実施していないことから設定した。
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			認められた事象を添付文書（案）の副作用一覧へ反映するにあたり、「MedDRA（ver.20.0 および 22.1）」の基本語（Preferred Term，PT）から一般的に分かりやすい用語へ読替えた。これらの読替え及び統合内容を「副作用用語読替え表」に示した。
	0.5%以上	0.5%未満	
皮膚	色素沈着障害(1.1%), 毛包炎，そう痒症	膿痂疹，ざ瘡， 接触皮膚炎	
14. 適用上の注意			14.1.1： 本剤を粘膜や潰瘍，明らかに局面を形成しているびらん等へ使用する場合，これまでの臨床試験で得られた結果よりも全身曝露が高くなる可能性があることから設定した。 14.1.2： 本剤は皮膚に塗布することを目的とした製剤であることから設定した。
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			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ため，記載した。
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。			

副作用用語読替え表

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語）MedDRA/J version22.1
そう痒	そう痒症, アレルギー性そう痒症, 適用部位そう痒感
色素沈着障害	色素沈着障害, 炎症後色素沈着変化, 皮膚色素過剰

*統合による合算した頻度をその他の副作用に反映している。

1.8.2.3 参考文献

- 1 加藤 則人, 大矢 幸弘, 池田 政憲, 海老原 全, 片山 一郎, 佐伯 秀久 ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌. 2018 ; 128 (12) : 2431-502.
- 2 プロトピック軟膏 0.1%医薬品インタビューフォーム. マルホ株式会社. 2018 年 7 月.
- 3 プロトピック軟膏 0.03%小児用 医薬品インタビューフォーム. マルホ株式会社. 2018 年 7 月.
- 4 コレクチム軟膏 0.5%医薬品インタビューフォーム. 日本たばこ産業株式会社. 2020 年 6 月.