モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2
略号一覧.....3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4
2.7.1.1 背景及び概観.....4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....4
2.7.1.1.2 放出同等性試験.....4
2.7.1.1.3 分析法バリデーション.....5
2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中及び尿中薬物濃度の測定法.....5
2.7.1.1.3.2 放出同等性試験の分析法バリデーション.....8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.1.2.1 *In vitro* 放出同等性試験.....8
2.7.1.2.2 第Ⅱ相臨床試験用製剤と第Ⅲ相臨床試験用製剤の放出同等性.....8
2.7.1.2.3 第Ⅲ相臨床試験用製剤と市販予定製剤の放出同等性.....9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....9
2.7.1.4 付録.....9
2.7.1.5 参考文献.....9

略号一覧

略号	省略していない表現
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

本品は，アトピー性皮膚炎患者の様々な皮疹の状態に適応可能とするため，油脂性基剤を用いた軟膏剤として開発した。第Ⅱ相臨床試験用製剤の製造までは原薬結晶形として[redacted]結晶を使用したが，第III相臨床試験用製剤の製造以降は[redacted]結晶を使用した。また，市販予定製剤の製造は，第III相臨床試験用製剤と製造場所及び製造スケールは異なるが，製造方法は同じであり，臨床試験用製剤から市販予定製剤まで製剤処方に変更はない。本品の臨床試験用製剤及び市販予定製剤の表示量，原薬結晶形，製造場所及び製造スケールを表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験用製剤及び市販予定製剤の表示量，原薬結晶形，製造場所及び製造スケール

製剤	表示量	臨床試験番号	原薬結晶形	製造場所	製造スケール
第Ⅰ相臨床試験用製剤	0.3, 1, 3%	271-14-001	[redacted]結晶	[redacted]	[redacted]kg
第Ⅱ相臨床試験用製剤（成人）	0.3, 1%	271-15-001			
第Ⅱ相臨床試験用製剤（小児）	0.3, 1%	271-102-00002			
第III相臨床試験用製剤（成人検証試験）	1%	271-102-00007	[redacted]結晶		
第III相臨床試験用製剤（小児検証試験）	0.3, 1%	271-102-00008			
第III相臨床試験用製剤（成人長期投与試験）	1%	271-102-00006			
第III相臨床試験用製剤（小児長期投与試験）	0.3, 1%				
市販予定製剤（成人用）	1%	—		[redacted]	[redacted]kg
市販予定製剤（小児用）	0.3, 1%	—			

2.7.1.1.2　放出同等性試験

2.7.1.2 に示すように，0.3%製剤及び 1%製剤の第Ⅱ相臨床試験用製剤と第III相臨床試験用製剤

間及び第III相臨床試験用製剤と市販予定製剤間の放出同等性について検証し，いずれについても同等であることが確認された。したがって，原薬結晶形の変更及び製造場所並びに製造スケールの変更は製剤の放出性に影響を与えないと考えられた。放出同等性試験に使用した製剤の試料明細を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　　放出同等性試験に使用した製剤の試料明細

製剤	表示量	ロット番号	原薬結晶形	製造場所	製造スケール
第II相臨床試験用製剤	0.3%	[redacted]	[redacted]結晶	[redacted]	[redacted]kg
	1%	[redacted]			
第III相臨床試験用製剤	0.3%	[redacted]	[redacted]結晶	[redacted]	[redacted]kg
	1%	[redacted]			
市販予定製剤	0.3%	[redacted]	[redacted]結晶	[redacted]	[redacted]kg
	1%	[redacted]			

2.7.1.1.3　　分析法バリデーション

2.7.1.1.3.1　ヒト血漿中及び尿中薬物濃度の測定法

ヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いた分析方法及び分析法バリデーション試験成績の一覧を表 2.7.1.1-3，表 2.7.1.1-4 及び表 2.7.1.1-5 に示した。いずれの方法も内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，表中に示したすべてのバリデーション評価項目において良好な成績を示した。海外で実施した臨床試験の血漿中 OPA-15406 代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497）濃度測定に用いた分析法のバリデーション試験成績は，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（薬食審査発 0711 第 1 号，平成 25 年 7 月 11 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の基準を満たしていないため，本申請では海外で実施した臨床試験の血漿中代謝物濃度については記載していない。表 2.7.1.1-5 には，本申請に関連する OPA-15406 の分析法バリデーション試験成績のみを記載した。

表 2.7.1.1-3　　分析法及び分析法バリデーション試験の一覧（日本，血漿）

試料		血漿 （抗凝固剤：ヘパリン）	血漿 （抗凝固剤：ヘパリン）
分析対象物質		OPA-15406[1)], MAP-15484[2)], MAP-15485[3)], MAP-15497[4)], MAP-15583[5)], MAP-15585[6)]	OPA-15406[1)], MAP-15484[2)], MAP-15485[3)], MAP-15497[4)], MAP-15583[5)], MAP-15585[6)]
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	検量線範囲	1), 3), 4), 5): 0.0500 ~ 25.0 ng/mL 2): 0.100 ~ 50.0 ng/mL 6): 0.500 ~ 250 ng/mL	1), 3), 4), 5): 0.0500 ~ 25.0 ng/mL 2): 0.100 ~ 50.0 ng/mL 6): 0.500 ~ 250 ng/mL
	回帰モデル [a]	Linear 重み付け：$1/X^2$	Linear 重み付け：$1/X^2$
	精度（%）		
	日内	1) ≤7.7%, 2) ≤9.6% (LLOQ: ≤17.0%), 3) ≤9.4%, 4) ≤8.6%, 5) ≤5.0%, 6) ≤8.0%	—
	日間	1) ≤9.6%, 2) ≤14.9%, 3) ≤7.8%, 4) ≤7.4%, 5) ≤12.4%, 6) ≤8.1% (LLOQ: 15.2%)	—
	真度（%）		
	日内	1) −12.8% ~ 4.2%, 2) −12.3% ~ −4.2%, 3) −12.5% ~ −0.2%, 4) −13.5% ~ 1.8%, 5) −9.0% ~ 14.0% (LLOQ: −15.6% ~ 11.2%) , 6) −6.1% ~ 14.5% (LLOQ: −18.2% ~ 13.2%)	—
	日間	1) −7.0% ~ −4.0%, 2) −9.0% ~ −6.4%, 3) −10.0% ~ −2.6%, 4) −11.5% ~ −3.2%, 5) −3.0% ~ 7.0%, 6) −2.6% ~ 5.0%	—
安定性	室温	4 時間	—
	冷蔵（4°C）	24 時間	—
	凍結保存	32 日間，−20°C 及び−80°C	371 日間，−20°C 及び−80°C
	凍結融解	5 サイクル，−20°C 及び−80°C	—
	注入試料	72 時間, 4°C 4 時間，室温	—
報告書番号		[redacted]14-203	[redacted]14-204[b]
治験計画番号		271-14-001, 271-15-001, 271-102-00002	271-14-001, 271-15-001, 271-102-00002
試験報告書 添付場所		5.3.1.4-01	5.3.1.4.-02

—：評価せず

LLOQ: Lower Limit of Quantification

[a]: Linear=直線回帰，X=濃度

[b]：安定性試験

表 2.7.1.1-4　　分析法及び分析法バリデーション試験の一覧（日本，尿）

試料		尿 （添加剤：10 w/v% CHAPS）	尿 （添加剤：10 w/v% CHAPS）
分析対象物質		OPA-15406[1)], MAP-15484[2)], MAP-15485[3)], MAP-15497[4)], MAP-15583[5)], MAP-15585[6)]	OPA-15406[1)], MAP-15484[2)], MAP-15485[3)], MAP-15497[4)], MAP-15583[5)], MAP-15585[6)]
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	検量線範囲	1), 3), 4): 0.200 ~ 100 ng/mL 2), 6): 1.00 ~ 500 ng/mL 5): 0.0500 ~ 25.0 ng/mL	1), 3), 4): 0.200 ~ 100 ng/mL 2), 6): 1.00 ~ 500 ng/mL 5): 0.0500 ~ 25.0 ng/mL
	回帰モデル [a]	Linear 重み付け：$1/X^2$	Linear 重み付け：$1/X^2$
	精度（%）		
	日内	1) ≤14.3%, 2) ≤10.5%, 3) ≤12.7% (LLOQ: ≤17.6%), 4) ≤12.0%, 5) ≤7.5%, 6) ≤14.8%	—
	日間	1) ≤14.8%, 2) ≤14.5%, 3) ≤13.0%, 4) ≤9.8%, 5) ≤7.2%, 6) ≤11.0%	—
	真度（%）		
	日内	1) −12.5% ~ 14.0%, 2) −14.4% ~ 11.0%, 3) −11.0% ~ 12.0%, 4) −6.1% ~ 5.3%, 5) −14.8% ~ 7.0%, 6) −12.5% ~ 7.0%	—
	日間	1) −6.0% ~ 5.3%, 2) −6.0% ~ 3.0%, 3) −4.0% ~ 5.8%, 4) −4.3% ~ 4.3%, 5) −8.6% ~ 4.0%, 6) −7.3% ~ 0.0%	—
安定性	室温	8 時間（CHAPS 添加）	—
	冷蔵（4°C）	24 時間（CHAPS 添加，非添加）	—
	凍結保存	36 日間，−20°C 及び−80°C （CHAPS 添加）	366 日間，−20°C 及び−80°C （CHAPS 添加）
	凍結融解	5 サイクル，−20°C 及び−80°C （CHAPS 添加）	—
	注入試料	72 時間, 4°C 4 時間，室温	—
報告書番号		[redacted]14-205	[redacted]14-206[b]
治験計画番号		271-14-001	271-14-001
試験報告書 添付場所		5.3.1.4-03	5.3.1.4.-04

—：評価せず

CHAPS: 3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]propanesulfonate

LLOQ: Lower Limit of Quantification

[a]: Linear=直線回帰，X=濃度

[b]：安定性試験

表 2.7.1.1-5　　分析法及び分析法バリデーション試験の一覧（海外，血漿）

試料		血漿 （抗凝固剤：ヘパリン）	血漿 （抗凝固剤：ヘパリン）
分析対象物質		OPA-15406	OPA-15406
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	検量線範囲	0.200 ~ 40.0 ng/mL	0.200 ~ 40.0 ng/mL
	回帰モデル [a]	Linear 重み付け：$1/X^2$	Linear 重み付け：$1/X^2$
	精度（%）		
	日内	≤3.7%	—
	日間	≤4.1%	—
	真度（%）		
	日内	−6.0% ~ 7.6%	—
	日間	−2.5% ~ 3.6%	—
安定性	室温	24 時間	6 時間
	凍結保存	71 日間，−10°C ~ −30°C 275 日間，−60°C ~ −80°C	—
	凍結融解	5 サイクル， −60°C ~ −80°C	4 サイクル， −10°C ~ −30°C 及び−60°C ~ −80°C
	注入試料	13 日間，2°C ~ 8°C	163 時間，2°C ~ 8°C
報告書番号		8246377[c]	8357469[b,c]
治験計画番号		271-11-202, 271-12-204, 271-12-205, MEDI-MM36-206	MEDI-MM36-206
試験報告書 添付場所		5.3.1.4.-05	5.3.1.4.-06

—：評価せず

[a]：Linear=直線回帰，X=濃度

[b]：当該報告書では代謝物のバリデーション結果についても報告されているが，本申請に関連する OPA-15406 についてのみ記載した。

[c]：Partial validation

2.7.1.1.3.2　放出同等性試験の分析法バリデーション

放出同等性試験に用いた放出試験法の分析法バリデーションについては，2.3.P.2.3 (5)に示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　*In vitro* 放出同等性試験

0.3%製剤及び 1%製剤につき，臨床試験用製剤及び市販予定製剤の放出同等性を検証するため，局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 22 年 11 月 1 日，薬食審査発 1101 第 1 号）に準じて試験を行った。その試験結果を以下に示す。

2.7.1.2.2　　第Ⅱ相臨床試験用製剤と第Ⅲ相臨床試験用製剤の放出同等性

第II相臨床試験用製剤を標準製剤，第III相臨床試験用製剤を試験製剤として放出比較試験を実施した。その結果，いずれの表示量についても両製剤の放出挙動は同等と判定され，原薬結晶形の変更は，製剤の放出性に影響を与えないと考えられた。試験条件及び試験結果の詳細は2.3.P.2.3 (4)に示した。

2.7.1.2.3　　第Ⅲ相臨床試験用製剤と市販予定製剤の放出同等性

第III相臨床試験用製剤を標準製剤，市販予定製剤を試験製剤として放出比較試験を実施した。その結果，いずれの表示量についても両製剤の放出挙動は同等と判定され，製造場所並びに製造スケールの変更は，製剤の放出性に影響を与えないと考えられた。試験条件及び試験結果の詳細は2.3.P.2.3 (4)に示した。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　　付録

該当なし。

2.7.1.5　　参考文献

該当なし。

モイゼルト軟膏 0.3%
モイゼルト軟膏 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2
略号一覧.....4
2.7.2 臨床薬理試験.....6
2.7.2.1 背景及び概観.....6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験.....6
2.7.2.1.2 臨床試験.....6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験.....7
2.7.2.2.1.1 たん白結合（報告書番号 023081）.....7
2.7.2.2.1.2 代謝（報告書番号 023473，032105，025500）.....7
2.7.2.2.1.3 CYP 阻害作用（報告書番号 029180，032980）.....9
2.7.2.2.1.4 CYP 誘導作用（報告書番号 032888，033432）.....10
2.7.2.2.1.5 トランスポーター基質特性（報告書番号 033090）.....11
2.7.2.2.1.6 トランスポーター阻害作用（報告書番号 032917，032921，032935，033611）.....11
2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験.....12
2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回及び反復塗布試験（271-14-001）【評価資料】.....12
2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回及び反復塗布試験（271-11-202）【参考資料】.....17
2.7.2.2.3 アトピー性皮膚炎患者における薬物動態.....17
2.7.2.2.3.1 外国人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1 相試験（271-12-204）【参考資料】.....17
2.7.2.2.3.2 日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-15-001）【評価資料】.....19
2.7.2.2.3.3 外国人成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-12-205）【参考資料】.....26
2.7.2.2.3.4 日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-102-00002）【評価資料】.....27
2.7.2.2.3.5 外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での薬物動態及び安全性試験（MEDI-MM36-206）【参考資料】.....29
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析.....31
2.7.2.3.1 薬物動態.....31

2.7.2.3.1.1 吸収 31
2.7.2.3.1.2 分布 32
2.7.2.3.1.3 代謝 32
2.7.2.3.1.4 排泄 33
2.7.2.3.1.5 用量比例性 33
2.7.2.3.2 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 33
2.7.2.3.2.1 年齢 33
2.7.2.3.2.2 性別 35
2.7.2.3.3 薬物相互作用 36
2.7.2.3.3.1 相互作用薬としての検討 36
2.7.2.3.3.2 被相互作用薬としての検討 37
2.7.2.3.3.3 トランスポーター 38
2.7.2.3.4 薬力学作用 39
2.7.2.4 特別な試験 39
2.7.2.5 付録 39
2.7.2.6 参考文献 39

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t）
AUC_∞	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve from time zero to infinity）
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（Area under the concentration-time curve from time zero to x hours）
AUC_{xh}/Dose	用量あたりの AUC_{xh}（AUC_{xh} normalized by dose）
BCRP	乳癌耐性蛋白（Breast cancer resistance protein）
BSA	体表面積（Body surface area）
CL/F	血管外投与時の血漿全身クリアランス（Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration）
CL/F/BW	単位体重あたりの血管外投与時の血漿全身クリアランス（CL/F normalized in body weight）
CL_{int}	肝固有クリアランス（Intrinsic clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum (peak) plasma concentration of the drug）
C_{max}/Dose	用量あたりの C_{max}（C_{max} normalized by dose）
CV	変動係数（Coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
EC_{50}	50%効果濃度（50% effective concentration）
E_{max}	最大誘導作用（Maximum induction effect）
IC_{50}	50%抑制濃度（50% inhibitory concentration）
K_i	阻害定数（Inhibition constant）
K_m	ミカエリス定数（Michaelis constant）
LC/MS	液体クロマトグラフィー-質量分析法（Liquid chromatography-mass spectrometry）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR1	多剤耐性タンパク質 1（Multidrug resistance protein 1）
MPML MechDermA Model	多相・多層機械論的経皮吸収モデル（Multi-phase and multi-layer Mechanistic dermal absorption Model ）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（Messenger ribonucleic acid）
OAT	有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（Organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（Organic cation transporter）
PBPK	生物学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetics）
P-gp	P 糖蛋白（P-glycoprotein）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
$R_{n,ac}$ (AUC_{xh})	n 回目投与時と初回投与時の AUC_{xh} の比（Accumulation ratio of *n*th dose to first dose at regular administration for AUC_{xh}）
$R_{n,ac}$ (C_{max})	n 回目投与時と初回投与時の C_{max} の比（Accumulation ratio of *n*th dose to first dose at regular administration for C_{max}）
SD	標準偏差（Standard deviation）
S9	9000g 上清画分（9000g Supernatant fraction）
$t_{1/2,z}$	最終相の消失半減期（Terminal-phase elimination half-life）
TDI	時間依存的阻害（Time-dependent inhibition）

略号	省略していない表現
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum (peak) plasma concentration）
V_{max}	最大代謝物生成速度（Maximum velocity of the metabolite formation）

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験として計 13 試験を実施した。ジファミラスト及びその代謝物のたん白結合，代謝酵素，トランスポーター及び相互作用について検討した試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

分類	報告書番号	添付資料番号	主要目的
血清たん白結合	023081	4.2.2.3-03	ジファミラストの血清たん白結合
代謝物同定	032105	5.3.2.3-01	血漿及び尿中ジファミラスト代謝物の同定及び構造推定
代謝プロファイル	023473	4.2.2.4-05	ジファミラストの代謝プロファイル（肝臓 S9）
代謝酵素の同定	025500	4.2.2.4-06	ジファミラストの代謝に関与する酵素（CYP）
CYP 阻害作用	029180	5.3.2.2-01	ジファミラストの CYP 阻害作用
	032980	5.3.2.2-02	ジファミラスト代謝物[a]の CYP 阻害作用
CYP 誘導作用	032888	5.3.2.2-03	ジファミラスト及び代謝物[a]の CYP 誘導作用
	033432	5.3.2.2-04	ジファミラストの CYP 誘導パラメータ算出
トランスポーター基質特性	033090	5.3.2.2-05	ジファミラストのトランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3）基質特性
トランスポーター阻害作用	032917	5.3.2.2-06	ジファミラスト及び代謝物[a]のトランスポーター（MDR1）阻害作用
	032921	5.3.2.2-07	ジファミラスト及び代謝物[a]のトランスポーター（BCRP）阻害作用
	032935	5.3.2.2-08	ジファミラスト及び代謝物[a]のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE2-K）阻害作用
	033611	5.3.2.2-09	ジファミラスト及び代謝物[a]のトランスポーター（MATE1）阻害作用

[a] MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497

2.7.2.1.2　臨床試験

薬物動態を検討した試験として，日本で実施した 3 試験，海外で実施した 4 試験，及び薬物相互作用を検討する目的で実施した生理学的薬物速度論モデル解析があり，それらの一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.2.1.2-1　　薬物動態を検討した試験の一覧

分類	試験番号	添付資料番号	試験名略称	対象	実施国
健康成人を対象とした薬物動態試験	271-14-001	5.3.3.1-01	第Ⅰ相単回及び反復塗布試験	健康成人	日本
	271-11-202	5.3.3.1-02	第Ⅰ相単回及び反復塗布試験	健康成人	米国
患者を対象とした試験	271-12-204	5.3.5.1-05	第Ⅰ相 proof of concept 試験	成人アトピー性皮膚炎患者	米国
	271-15-001	5.3.5.1-01	第Ⅱ相 用量設定試験	成人アトピー性皮膚炎患者	日本
	271-12-205	5.3.5.1-06	第Ⅱ相用量設定試験	成人及び小児アトピー性皮膚炎患者	米国など海外
	271-102-00002	5.3.5.1-02	第Ⅱ相用量設定試験	小児アトピー性皮膚炎患者	日本
	MEDI-MM36-206	5.3.3.2-01	最大使用条件下での薬物動態試験	小児アトピー性皮膚炎患者	米国など海外
生理学的薬物速度論モデル解析	271-018-001PBPK	5.3.3.4-01	薬物相互作用予測のための生理学的薬物速度論モデル解析	健康成人	日本

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1　たん白結合（報告書番号 023081）

ヒト血清たん白に対する ^{14}C-ジファミラストの in vitro たん白結合について，超遠心分離法により検討した。ヒト血清における ^{14}C-ジファミラストのたん白結合率は，30～3000 ng/mL の濃度範囲で 99.7%であった。

2.7.2.2.1.2　代謝（報告書番号 023473，032105，025500）

第Ⅰ相単回及び反復塗布試験（271-14-001 試験）において健康成人男性にジファミラスト軟膏を反復塗布し，採取したヒト血漿及び尿中の代謝物について LC/MS により検討した。血漿中では未変化体の他に MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583，MAP-15585，MAP-15606 が同定され，MAP-15497 及び MAP-15606 のグルクロン酸抱合体も検出された。尿中では未変化体は検出されず，MAP-15484，MAP-15497，MAP-15583 及び MAP-15585 が検出されたが，尿中で最も多く検出された代謝物は MAP-15497 のグルクロン酸抱合体であった。試料中の未同定代謝物の多くは，ジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった（報告書番号 032105）。

ジファミラストの in vitro 代謝について，^{14}C-ジファミラスト及びヒト肝 S9 を用いて検討した。主な代謝物は MAP-15485 及び MAP-15497 であり, MAP-15484 と複数の未知代謝物も検出された。

未知代謝物も含めてヒトで検出された代謝物はすべて，評価した他の動物種でも検出されており，ヒト特異的な代謝物は認められなかった（報告書番号 023473）。

^{14}C-ジファミラスト及びヒト CYP 発現酵素を用いて検討した結果，CYP1A2 発現ミクロソームでは代謝物として主に MAP-15497 が生成した。CYP3A4 発現ミクロソームでは，MAP-15485 が主に生成され，次いで 4 種類の未知代謝物，MAP-15497 の順となった。これらの結果より，ジファミラストの代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4 が関与していることが示された（報告書番号 025500）。

^{14}C-ジファミラストをヒト肝ミクロソームと 20 分間インキュベートすると，代謝物生成率の大きさは MAP-15485 > MAP-15497 > 4 種類の未知代謝物の順となった。個体別（n = 16）のヒト肝ミクロソームとインキュベートしたところ，MAP-15485 と未知代謝物の生成は CYP3A4/5 活性（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）と，MAP-15497 の生成は CYP1A2 活性（7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化及びフェナセチン *O*-脱エチル化）と良好な相関を示した。MAP-15485 と未知代謝物の生成はケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）により阻害され，MAP-15497 の生成はフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）により阻害された。さらに，MAP-15485 の生成は CYP3A4 特異的抗体により阻害され，MAP-15497 の生成は CYP1A2 特異的抗体により阻害された。これらの結果から，CYP3A4 が MAP-15485 と未知代謝物の生成に関与し，CYP1A2 が MAP-15497 の生成に関与していると推察された（報告書番号 025500）。

ヒト肝ミクロソームにおける MAP-15485 生成の K_m は 12.91 μmol/L，V_{max} は 681.9 pmol/mg protein/min であった。MAP-15497 生成の K_m 及び V_{max} は，それぞれ 0.8247 μmol/L 及び 38.62 pmol/mg protein/min（高親和性コンポーネント）と 61.88 μmol/L 及び 100.2 pmol/mg protein/min（低親和性コンポーネント）であった（報告書番号 025500）。

ジファミラストの推定代謝経路を図 2.7.2.2.1.2-1 に示した。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），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。

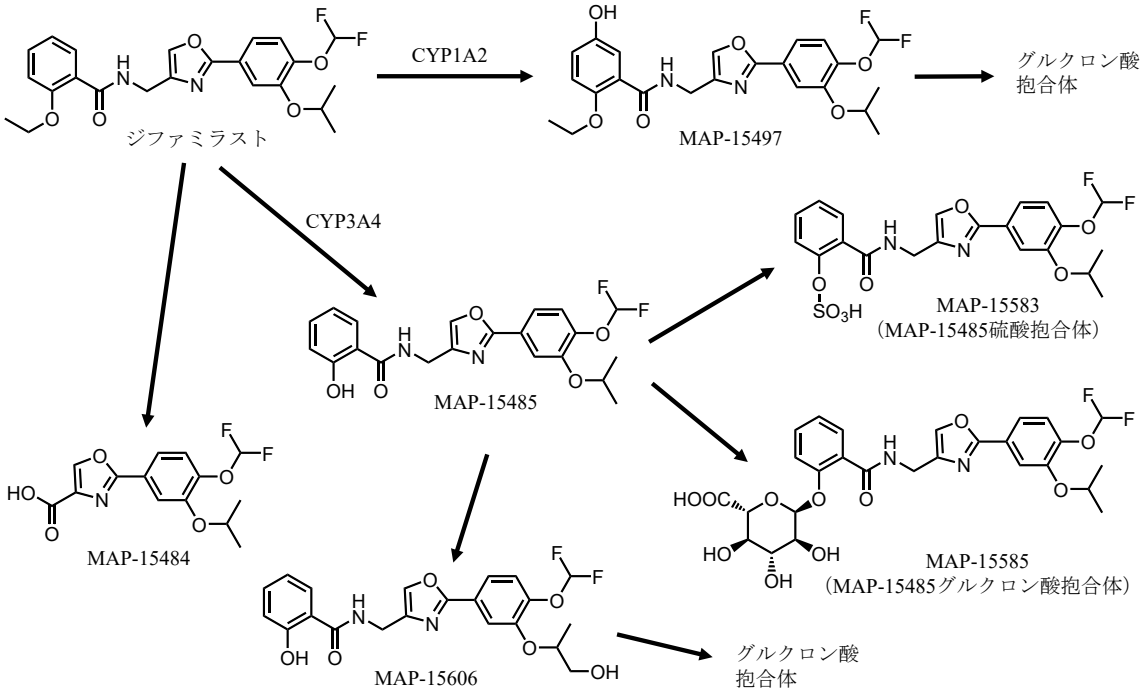


図 2.7.2.2.1.2-1　ジファミラストの推定代謝経路

2.7.2.2.1.3　CYP 阻害作用（報告書番号 029180，032980）

CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 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。CYP 酵素，特異的反応，K_i 及び IC_{50} を表 2.7.2.2.1.3-1 に示す。

ジファミラストはヒト CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を可逆的に阻害し，K_i 値は 1.284～8.833 μmol/L であった。また，ジファミラストは CYP2B6 及び CYP3A4 に対して代謝依存的な阻害を示したが，その阻害様式は可逆的であり，時間依存的阻害（TDI）を起こす可能性は低いと推定された。ジファミラストは 30 μmol/L までの濃度で CYP2A6 及び CYP2E1 に対する阻害作用を示さなかった（報告書番号 029180）。

ジファミラストと同様に，MAP-15485 及び MAP-15497 はヒト CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害し，MAP-15485 はヒト CYP1A2 も阻害した。MAP-15484 は 30 μmol/L までの濃度で CYP 活性を明確には阻害しなかった（報告書番号 032980）。

表 2.7.2.2.1.3-1　ヒト肝ミクロソームにおけるチトクローム P450 酵素活性に対するジファミラスト及び代謝物の直接阻害作用

CYP	反応	K_i (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)			
		ジファミラスト	ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	1.438	1.888	> 30[a]	16.71	> 30[a]
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	7.110	5.977	> 30[a]	5.737	5.640
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	1.284	2.514	> 30[a]	1.688	4.656
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	1.421	2.748	> 30[a]	1.233	8.027
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	2.792	5.438	> 30[a]	2.823	12.67
CYP2D6	(±)-ブフラロール 1'-水酸化	8.833	15.67	> 30[a]	10.07	23.50
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	5.197	7.046
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]	22.81	27.10

[a]30 μmol/L 添加時の抑制は 50%未満であった。
＜資料番号 5.3.2.2-01：Table 3，Table 4，資料番号 5.3.2.2-02：Table 1～Table 3 より作成＞

2.7.2.2.1.4　CYP 誘導作用（報告書番号 032888，033432）

ジファミラスト及びその代謝物が CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量に及ぼす影響について，凍結ヒト肝細胞 3 ロットを用いて評価した。ジファミラスト及び MAP-15497 は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を示した。MAP-15485 は CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導能を示したが，CYP2B6 に対する誘導能は示さなかった。MAP-15484 は本試験で検討した 3 種類の CYP のいずれに対しても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もジファミラストで最も高かった（報告書番号 032888）。

ジファミラスト非添加群に対する mRNA 発現量の誘導倍率を用いて，ジファミラストの 50%効果濃度（EC_{50}）及び最大誘導作用（E_{max}）を算出したところ，CYP1A2 で EC_{50} が最も低く，E_{max} が最も高かった（表 2.7.2.2.1.4-1）。一方，CYP2C9 に対するジファミラストの誘導作用は認められなかった（報告書番号 033432）。

表 2.7.2.2.1.4-1　ヒト培養肝細胞における CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 又は CYP3A4 の mRNA 発現量に対するジファミラストの誘導作用

CYP	肝細胞ロット番号	EC_{50}（μmol/L）	E_{max}（倍）[a]
CYP1A2	[redacted]	0.5053	5.0115
	[redacted]	2.091	10.475
	[redacted]	1.479	14.110
CYP2B6	[redacted]	6.602	2.3494
	[redacted]	> 10	NC
	[redacted]	4.250	3.0275
CYP2C9	[redacted]	> 10	NC
	[redacted]	> 10	NC
	[redacted]	> 10	NC
CYP3A4	[redacted]	3.482	4.8318
	[redacted]	> 10	NC
	[redacted]	> 10	NC

EC_{50} が実際に誘導能を評価した最高濃度（10 μmol/L）を超える場合は，「> 10」と表示，NC：計算せず
[a] ジファミラスト非添加群での mRNA 発現量に対する誘導倍率で表示
＜資料番号 5.3.2.2-04：Table 3 より作成＞

2.7.2.2.1.5　トランスポーター基質特性（報告書番号 033090）

ジファミラストが P-gp（MDR1），BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かについて，トランスポーターの各アイソフォームを発現した細胞を用いて検討した。標識体を用いた透過性測定の結果，ジファミラストは P-gp の基質ではなかった。一方，BCRP は 1 μmol/L から基質性が認められ，30 μmol/L で飽和状態となった。標識体の取込み試験では，ジファミラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

2.7.2.2.1.6　トランスポーター阻害作用（報告書番号 032917，032921，032935，033611）

トランスポーターの典型基質の輸送に対するジファミラスト及びその代謝物の阻害能について，ヒトトランスポーター発現細胞を用いて評価した。トランスポーター，その典型基質及び IC_{50} を表 2.7.2.2.1.6-1 に示した。ジファミラスト及びその代謝物は様々なトランスポーターに対して阻害能を示した。ジファミラスト，MAP-15485 及び MAP-15497 において BCRP に対する IC_{50} 値が最も小さく，阻害が強かった。

表 2.7.2.2.1.6-1　ヒトトランスポーター発現細胞における典型基質の輸送に対するジファミラスト及び代謝物の阻害作用

トランスポーター	典型基質	IC_{50}（μmol/L）			
		ジファミラスト	MAP-15484	MAP-15485	MAP-15497
P-Glycoprotein（MDR1）	キニジン	0.8048	> 30[a]	1.139	3.668
Breast cancer resistance protein（BCRP）	プラゾシン	0.2176	> 30[a]	0.2764	0.2579
Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）	エストラジオール 17β-D-グルクロニド	1.838	22.07	3.256	> 30[a]
Organic anion transporting polypeptide 1B3（OATP1B3）	エストラジオール 17β-D-グルクロニド	1.220	17.97	2.544	2.734
Organic anion transporter 1（OAT1）	アミノ馬尿酸	> 30[a]	1.608	> 30[a]	> 30[a]
Organic anion transporter 3（OAT3）	エストロン-3-硫酸	6.133	4.882	9.632	> 30[a]
Organic cation transporter 1（OCT1）	メトホルミン	1.443	> 30[a]	3.688	> 30[a]
Organic cation transporter 2（OCT2）	メトホルミン	1.032	> 30[a]	> 30[a]	> 30[a]
Multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）	メトホルミン	1.00	> 30[a]	2.27	0.774
Multidrug and toxin extrusion 2-K（MATE2-K）	メトホルミン	6.433	> 30[a]	> 30[a]	2.658

[a]30 μmol/L 添加時の抑制は 50%未満であった。
＜資料番号 5.3.2.2-06，5.3.2.2-07，5.3.2.2-08，5.3.2.2-09 より引用＞

2.7.2.2.2　健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1　日本人健康成人を対象とした単回及び反復塗布試験（271-14-001）【評価資料】

日本人健康成人男性にジファミラスト軟膏（以下，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 cm^2 に単回及び 1 日 2 回，2 週間反復塗布し，安全性及び薬物動態を検討した。Day 1 に本剤を単回塗布し，塗布後 12 時間で本剤をふき取り，単回塗布後 48 時間までのジファミラスト及び代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583 及び MAP-15585）の血漿中薬物動態及び尿中排泄を評価した。Day 4 から Day16 までは 1 日 2 回（12 時間ごと），Day 17 は 1 回，14 日間反復塗布し，毎回 12 時間後に本剤をふき取り，Day 10，Day 13，Day 17 の血漿中トラフ濃度，及び Day 17 の塗布後 48 時間までの血漿中薬物動態及び尿中排泄を評価した。

単回塗布したときの用量群ごとの血漿中ジファミラスト濃度の時間推移及び血漿中ジファミラストの薬物動態パラメータを図 2.7.2.2.2.1-1，表 2.7.2.2.2.1-1 に示した。

単回塗布時の 0.3%，1%及び 3%塗布群での各パラメータの平均値（t_{max} は中央値）は，t_{max} が

それぞれ 8.00，9.00 及び 16.00 時間，$t_{1/2,z}$（薬剤ふきとり後の $t_{1/2,z}$），CL/F 及び CL/F/BW は，0.3%塗布群で算出されず，1%，3%塗布群で $t_{1/2,z}$ がそれぞれ 14.4 及び 17.5 時間，CL/F がそれぞれ 2510 及び 3690 L/h，CL/F/BW がそれぞれ 37.1 及び 59.2 L/h/kg であった。

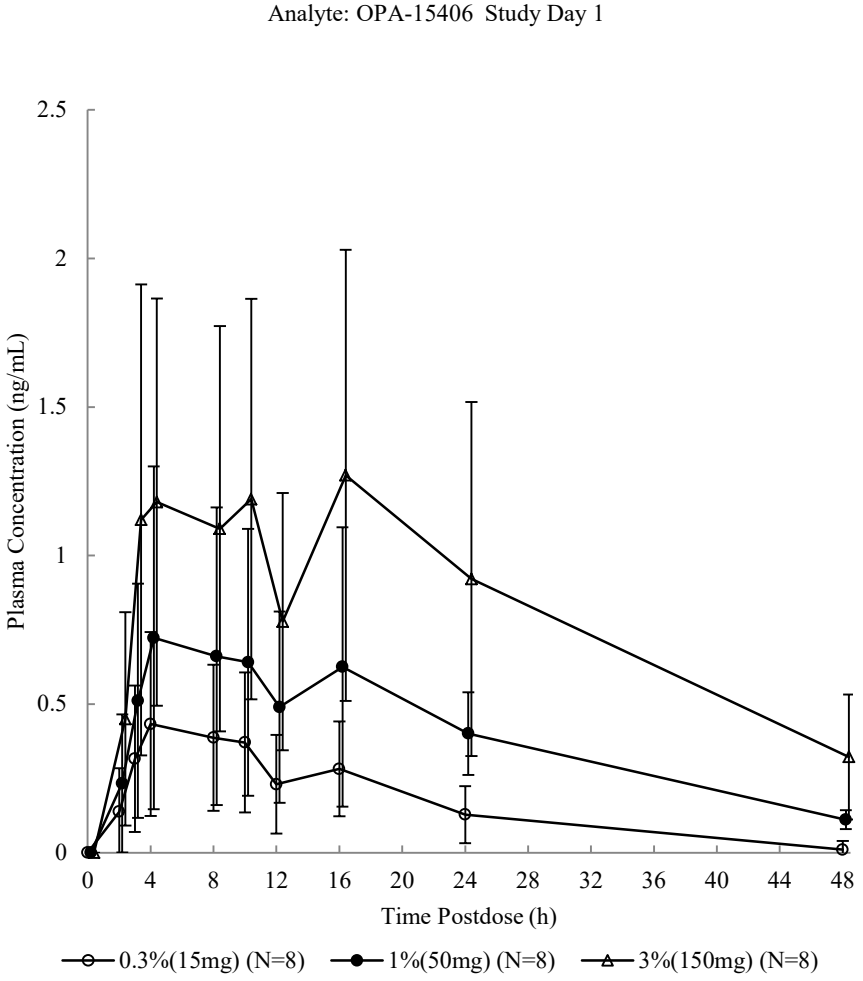


図 2.7.2.2.2.1-1　単回塗布時の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値 ± SD ）

OPA-15406 = ジファミラスト
＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-1 ＞

表 2.7.2.2.2.1-1　単回塗布時の血漿中ジファミラストの薬物動態パラメータ

Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)
0.3%	1	N	8	0	8	8	8	0	0	0
(15 mg)		Mean	0.508	NC	6.71	3.74	7.88	NC	NC	NC
		SD	0.304	NC	3.88	2.32	4.29	NC	NC	NC
		CV%	59.8	NC	57.9	62.2	54.5	NC	NC	NC
		Geometric Mean	0.402	NC	4.92	2.80	6.86	NC	NC	NC
		Min	0.0631	NC	0.391	0.291	3.00	NC	NC	NC
		Median	0.432	NC	5.91	3.27	8.00	NC	NC	NC
		Max	1.01	NC	12.6	7.19	16.00	NC	NC	NC
1%	1	N	8	4	8	8	8	4	4	4
(50 mg)		Mean	0.838	22.3	18.9	6.42	10.75	14.4	2510	37.1
		SD	0.531	7.04	9.10	4.86	7.32	4.9	1130	15.5
		CV%	63.4	31.6	48.2	75.7	68.1	34.1	44.9	41.9
		Geometric Mean	0.688	21.2	16.8	4.54	8.65	13.8	2350	35.0
		Min	0.248	11.9	7.56	1.13	4.00	9.9	1810	24.1
		Median	0.675	24.9	19.1	5.72	9.00	13.8	2010	32.3
		Max	1.62	27.6	34.0	13.8	24.00	20.2	4190	59.7
3%	1	N	8	3	8	8	8	3	3	3
(150 mg)		Mean	1.61	41.3	39.0	11.2	12.25	17.5	3690	59.2
		SD	0.835	6.42	20.8	6.24	7.87	5.7	537	16.8
		CV%	52.1	15.6	53.4	55.8	64.2	32.9	14.6	28.4
		Geometric Mean	1.30	40.9	32.3	8.68	9.31	16.9	3660	57.6
		Min	0.253	36.4	7.01	1.27	3.00	12.7	3090	44.0
		Median	1.89	38.9	35.5	12.2	16.00	15.8	3860	56.4
		Max	2.59	48.5	63.1	19.5	24.00	23.9	4130	77.3

NC: Not calculated, N: Number of non-missing observations.
＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5.2.3.1-1＞

反復塗布したときの血漿中ジファミラスト濃度の時間推移及び血漿中ジファミラストの薬物動態パラメータを図 2.7.2.2.2.1-2，表 2.7.2.2.2.1-2 に示した。

反復塗布時の 0.3%，1%及び 3%塗布群での各パラメータの平均値（t_{max} は中央値）は，t_{max} がそれぞれ 4.12，3.56 及び 6.06 時間，$t_{1/2,z}$ がそれぞれ 19.3，19.7 及び 21.0 時間，CL/F がそれぞれ 4370，6740 及び 9720 L/h，CL/F/BW がそれぞれ 66.8，103 及び 153 L/h/kg であった。単回塗布時のジファミラストの C_{max}，AUC_{∞}及び反復塗布時の C_{max}，AUC_{12h} は，いずれも用量増加に伴い増加したが用量比を下回る増加であり，パワーモデルで検討した結果，用量比例性は認められなかった。本剤 0.3%～3%塗布群の $R_{27,ac}(C_{max})$の平均値は 1.26～1.52，$R_{27,ac}(AUC_{12h})$の平均値は 1.83～2.50 であり，反復塗布により累積することが確認された。

Day 10，Day 13 及び Day 17（反復塗布 7 日目，10 日目及び 14 日目）の血漿中ジファミラストのトラフ濃度は，0.3%塗布群ではそれぞれ 0.432，0.378 及び 0.397 ng/mL，1%塗布群ではそれぞれ 0.978，0.877 及び 0.710 ng/mL，3%塗布群ではそれぞれ 1.72，1.68 及び 1.49 ng/mL と，いずれの群においてもほぼ一定の値で推移した。これらのことより，血漿中ジファミラスト濃度はいずれの群でも Day 10（反復塗布 7 日目）ではほぼ定常状態に達していたと考えられた。

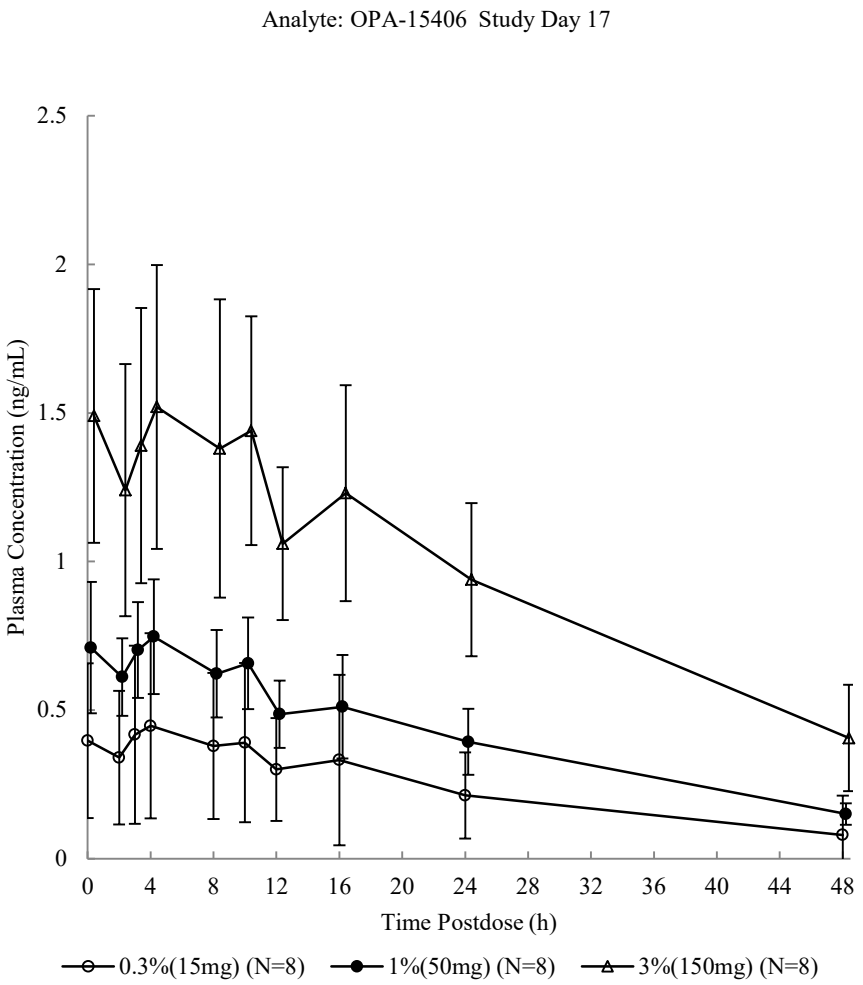


図 2.7.2.2.2.1-2　反復塗布時の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値 ± SD)

OPA-15406 = ジファミラスト

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 11.5.2.3.1-3 ＞

表 2.7.2.2.2.1-2　反復塗布時の血漿中ジファミラストの薬物動態パラメータ

Dose	Study Day	Subject	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)
0.3%	17	N	8	8	8	3	8	8
(15 mg)		Mean	0.506	4.65	4.44	19.3	4370	66.8
		SD	0.348	3.07	5.01	7.5	2440	39.8
		CV%	68.8	66.1	112.9	39.1	55.8	59.6
		Geometric Mean	0.419	3.96	4.90	18.1	3790	57.4
		Min	0.153	1.61	0.00	10.6	1330	20.8
		Median	0.381	3.71	4.12	23.3	4100	57.5
		Max	1.17	11.3	16.00	24.0	9300	150
1%	17	N	8	8	8	8	8	8
(50 mg)		Mean	0.795	7.84	2.81	19.7	6740	103
		SD	0.208	1.78	1.80	5.8	1880	34.7
		CV%	26.1	22.6	64.1	29.7	27.9	33.7
		Geometric Mean	0.768	7.64	3.71	18.9	6540	98.6
		Min	0.433	4.65	0.00	12.9	4970	71.0
		Median	0.834	8.18	3.56	18.1	6120	93.4
		Max	1.04	10.1	4.12	28.6	10800	173
3%	17	N	8	8	8	8	8	8
(150 mg)		Mean	1.65	16.6	5.27	21.0	9720	153
		SD	0.462	4.99	4.77	6.5	2600	47.6
		CV%	28.1	30.2	90.6	31.1	26.7	31.1
		Geometric Mean	1.59	16.0	8.01	20.1	9400	147
		Min	1.09	11.2	0.00	12.8	5710	91.0
		Median	1.70	15.5	6.06	21.4	9680	156
		Max	2.43	26.3	10.00	32.0	13500	231

N: Number of non-missing observations.
＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5.2.3.1-2＞

測定した 5 つの代謝物のうち，MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 のジファミラストに対する AUC の比率は高く，41.9%～67.0%であった（表 2.7.2.2.2.1-3）。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。

単回及び反復塗布時の尿中ジファミラスト及び MAP-15485 濃度は，すべての採尿区間において定量下限未満（定量下限値：0.200 ng/mL）であった。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。

表 2.7.2.2.2.1-3　反復塗布時のジファミラスト AUC に対する各代謝物 AUC の比

測定対象物	ジファミラストに対する各測定対象物の平均 AUC モル比		
	軟膏 0.3%	軟膏 1%	軟膏 3%
MAP-15484	44.5%	41.9%	46.4%
MAP-15485	58.6%	63.6%	67.0%
MAP-15497	56.6%	66.3%	62.2%
MAP-15583	13.2%	11.7%	16.5%
MAP-15585	NC	NC	NC

NC：計算せず

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.2.1.-6 より作成＞

2.7.2.2.2.2　外国人健康成人を対象とした単回及び反復塗布試験（271-11-202）【参考資料】

外国人健康成人の背中の左右に本剤 0.1%，0.3%，1%及び 3%製剤を 0.5 g（即ちジファミラストとして 0.5 mg，1.5 mg，5 mg，15 mg）及び基剤 0.5 g を 10 cm^2 の範囲に単回及び 1 日 1 回，2 週間反復塗布し，忍容性，安全性及び薬物動態を検討した。

血漿中ジファミラスト濃度はすべての検体で定量下限（0.200 ng/mL）未満であった。

2.7.2.2.3　アトピー性皮膚炎患者における薬物動態

2.7.2.2.3.1　外国人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1 相試験（271-12-204）【参考資料】

外国人成人アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%，1%，3%製剤を反復塗布したときの忍容性，安全性及び薬物動態を検討した。Phase 1 では本剤 0.3% , 1%及び 3%製剤又は基剤を, 体表面積の 5%相当範囲の選択した治療範囲に約 1 g，（0.3%製剤でジファミラストとして 3 mg, 1%製剤で 10 mg, 3%製剤で 30 mg）1 日 2 回約 12 時間間隔で 28 日間反復塗布した。Phase 2 では Phase 1 での最大耐用量である本剤 3%製剤，次に高い用量の 1%製剤又は実薬対照（タクロリムス軟膏 0.1%）を体表面積の 10%以上の治療範囲に 1 日 2 回約 12 時間間隔で 28 日間反復塗布した。塗布量は，体表面積 5%あたり 1 g で，塗布範囲は体表面積の 10%～66 %であった。Phase 1，Phase 2 共に，アトピー性皮膚炎の病変が改善しても選択した治療範囲に塗布し続けた。薬物動態を検討した例数は，Phase 1 の 0.3%塗布群，1%塗布群，3%塗布群の Day 1 でそれぞれ 6 例，14 例，13 例，Day 28 でそれぞれ 10 例，14 例，14 例，Phase 2 の 1%塗布群，3%塗布群の Day 1 でそれぞれ 6 例，8 例，Day 28 でそれぞれ 5 例，6 例であった。

Phase 1 及び Phase 2 の血漿中ジファミラスト濃度の時間推移を図 2.7.2.2.3.1-1 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1-1 に示した。ジファミラストの C_{max}，AUC は，用量比例性を示さなかった。

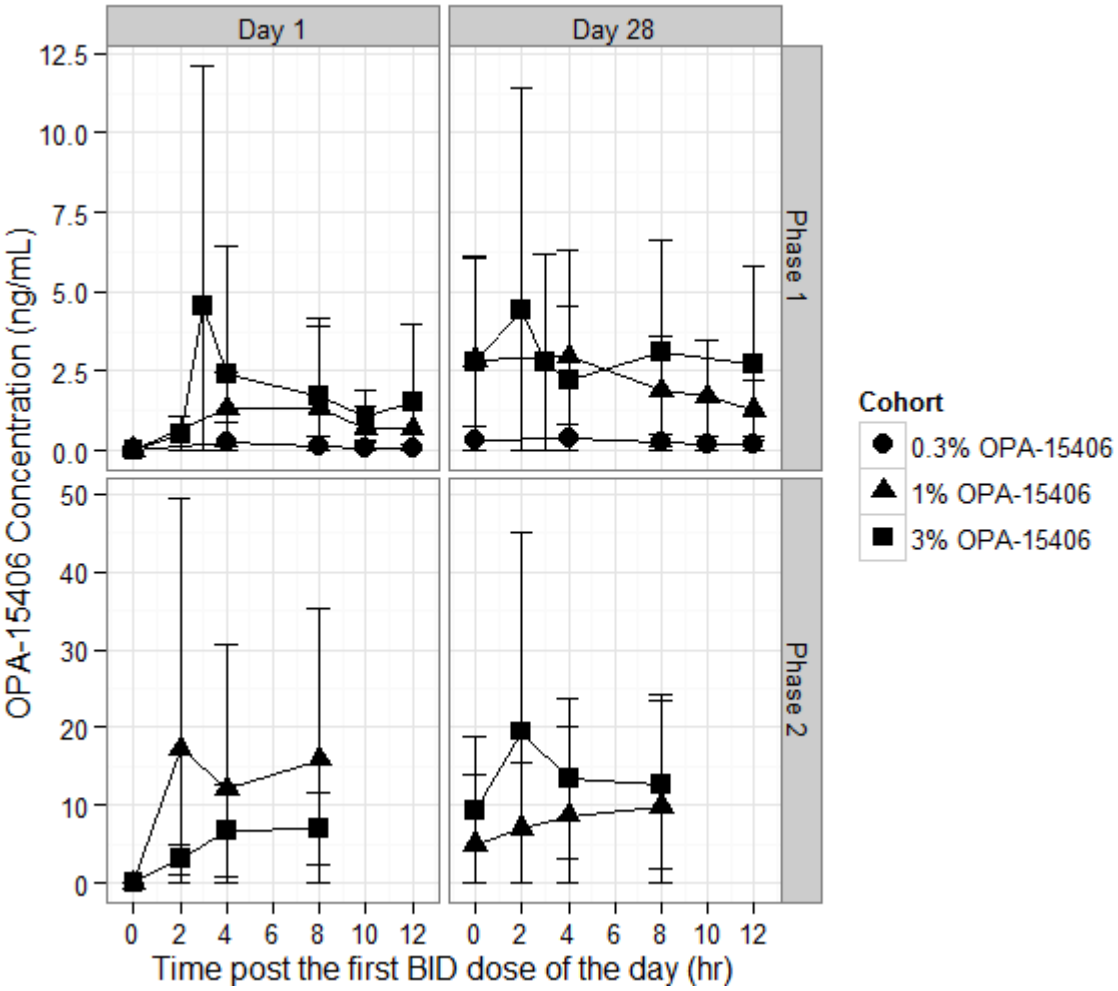


図 2.7.2.2.3.1-1　外国人成人アトピー性皮膚炎患者にジファミラスト軟膏 0.3%, 1%及び 3%を塗布後の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値 ± SD)（Phase 1 は全被験者に約 1 g の軟膏を塗布，Phase 2 は体表面積 5%あたり 1 g の軟膏を塗布）

BID = twice daily.
OPA-15406 = ジファミラスト
Note: Lower limit of quantitation for difamilast was 0.200 ng/mL.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 11.5.2.3-1＞

表 2.7.2.2.3.1-1　外国人成人アトピー性皮膚炎患者にジファミラスト軟膏 0.3%, 1% 及び 3%を塗布後のジファミラスト薬物動態パラメータの平均値（SD）

Phase	Day	PK Parameter	Unit	OPA-15406 0.3%	OPA-15406 1%	OPA-15406 3%
1	1	C_{max}	ng/mL	0.686 (0.799)	2.15 (2.65)	3.83 (4.78)
		$AUC_{0\text{-}12h}$	ng*h/mL	9.4 (7.59)	14.0 (10.3)	22.5 (21.2)
		t_{max}	h	4.04 (0.145)	6.10 (2.72)	7.27 (3.65)
	28	C_{max}	ng/mL	0.624 (0.453)	3.69 (3.51)	5.75 (7.47)
		$AUC_{0\text{-}12h}$	ng*h/mL	6.77 (4.91)	23.2 (15.8)	42.4 (36.3)
		t_{max}	h	4.38 (3.97)	2.80 (2.86)	4.82 (4.54)
		CL/F	L/h/kg	7.60 (4.58)	10.3 (9.01)	49.5 (128)
2	1	C_{max}	ng/mL	NA	30.9 (33.7)	8.14 (5.96)
		$AUC_{0\text{-}8h}$	ng*h/mL	NA	121 (142)	36.1 (28.0)
		t_{max}	h	NA	4.97 (2.43)	5.73 (2.48)
	28	C_{max}	ng/mL	NA	12.9 (15.1)	22.3 (25.2)
		$AUC_{0\text{-}8h}$	ng*h/mL	NA	73.5 (90.0)	115 (104)
		t_{max}	h	NA	5.94 (2.75)	5.75 (2.59)
2[a]	1	C_{max}_N	ng/mL	NA	5.26 (6.20)	1.56 (0.878)
		$AUC_{0\text{-}8h}_N$	ng*h/mL	NA	17.9 (14.6)	7.65 (4.10)
	28	C_{max}_N	ng/mL	NA	2.14 (1.90)	4.71 (6.39)
		$AUC_{0\text{-}8h}_N$	ng*h/mL	NA	11.2 (9.94)	23.1 (25.3)

OPA-15406 = ジファミラスト

$AUC_{0\text{-}8h}$ = area under the concentration time curve from time 0 to 8 hours postdose; $AUC_{0\text{-}12h}$ = area under the concentration time curve from time 0 to 12 hours postdose; CL/F = apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = the peak (maximal) concentration of drug; PK = pharmacokinetic; NA = not applicable (in phase 2, OPA-15406 0.3% was not administered); tmax = time of peak concentration.

[a]C_{max}_N and $AUC_{0\text{-}8h}_N$ for phase 2 represent C_{max} and $AUC_{0\text{-}8h}$ normalized by amount of difamilast ointment administered.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.5.2.4-1＞

2.7.2.2.3.2　日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-15-001）【評価資料】

日本人成人アトピー性皮膚炎患者 126 例に本剤 0.3%, 1%製剤を単回塗布及び 1 日 2 回 8 週間反復塗布したときの薬物動態を検討した。塗布量は「体表面積 1%あたりの塗布量（g）」 × 「塗布範囲（%）」を本剤の 1 回あたりの塗布量（g）とした。体表面積 1%あたりの塗布量（g）を表 2.7.2.2.3.2-1 に示した。

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，塗布し続けることとした。

表 2.7.2.2.3.2-1　体表面積 1%あたりの塗布量（g）

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

本剤塗布 1 週後，4 週後，8 週後の血漿中ジファミラストのトラフ濃度を評価する目的で全症例採血を実施した。血漿中ジファミラスト薬物動態パラメータを評価する目的で，本剤単回塗布後及び 4 週後の塗布前，塗布後 2 時間，4 時間及び 8 時間の採血を特定の治験実施医療機関のみで実施し，対象例数は 20 例であった。

本剤 0.3%塗布群及び 1%塗布群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 1.74 ng/mL 及び 4.96 ng/mL，4 週後で 1.71 ng/mL 及び 5.22 ng/mL，8 週後で 1.51 ng/mL 及び 5.52 ng/mL であった。0.3%塗布群及び 1%塗布群の塗布範囲の中央値はそれぞれ 1 週後で 19.0%及び 16.5%，4 週後で 19.0%及び 16.8%，8 週後で 19.5%及び 17.5%であった。

本剤 0.3%塗布群及び 1%塗布群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.2.2.3.2-1 に示した。各群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度は本剤塗布 1 週後，4 週後，8 週後で類似しており，塗布 1 週以降 8 週後までの反復塗布で累積しないことが示された。

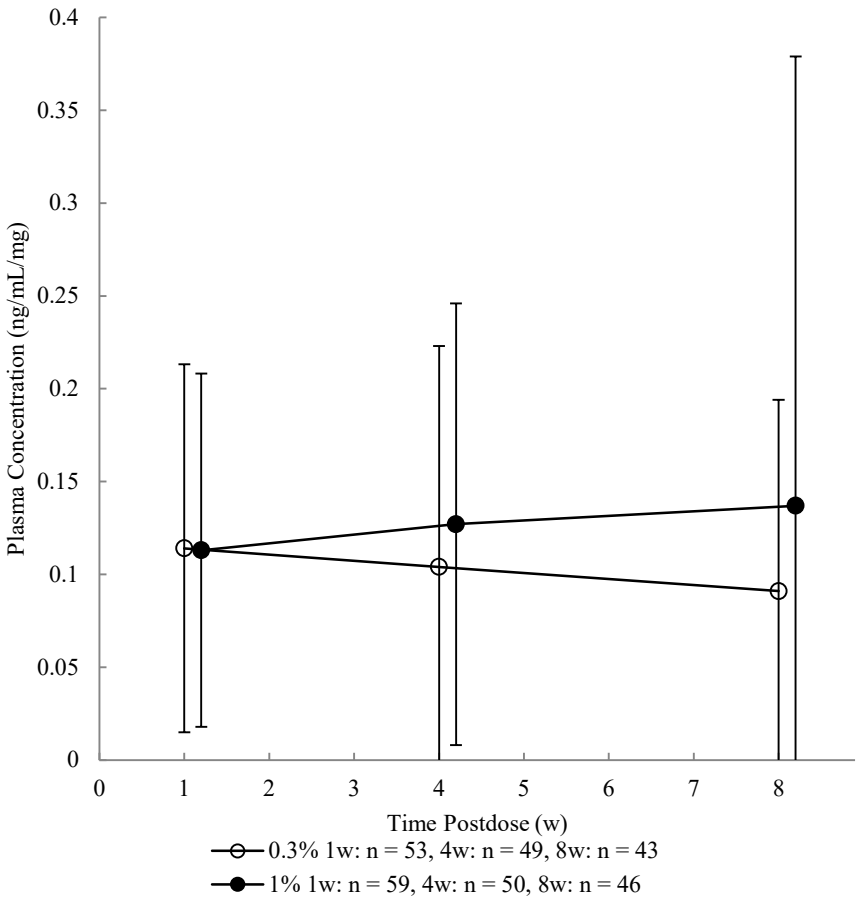


図 2.7.2.2.3.2-1　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの血漿中トラフ濃度の推移（平均値 ± SD)

OPA-15406 = ジファミラスト

Note: The lower limit of quantification for difamilast was 0.05 ng/mL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-2＞

本剤 0.3%塗布群及び 1%塗布群の単回塗布後及び反復塗布 4 週後のジファミラストの平均血漿中濃度の時間推移(塗布前, 塗布後 2, 4, 8 時間)を図 2.7.2.2.3.2-2 及び図 2.7.2.2.3.2-3 に, OPA-15406 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2-2，表 2.7.2.2.3.2-3，表 2.7.2.2.3.2-4，表 2.7.2.2.3.2-5 に示した。

ジファミラストの累積のパラメータを表 2.7.2.2.3.2-6，表 2.7.2.2.3.2-7 に示した。本剤 0.3%及び 1%を塗布したときの $R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose)の中央値は 0.907 及び 1.58，$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose) の中央値は 1.13 及び 1.75 で，反復塗布後に単回塗布後と比較してわずかに累積が認められた。

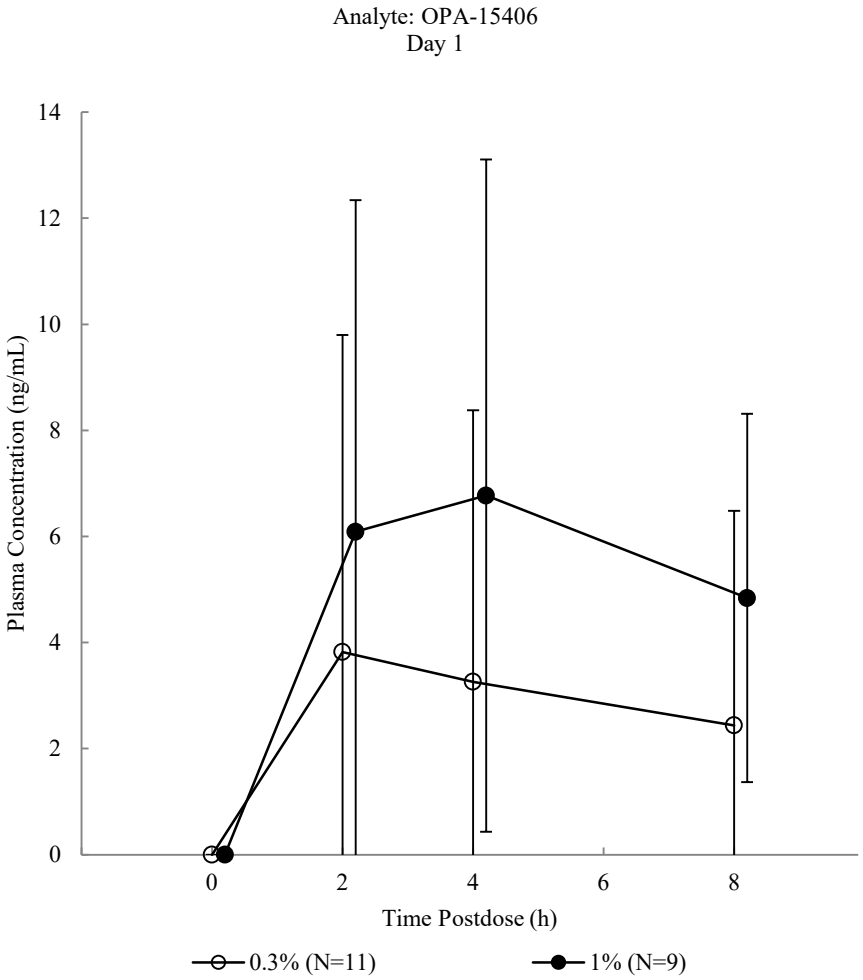


図 2.7.2.2.3.2-2　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%単回塗布後の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値 ± SD)

OPA-15406 = ジファミラスト

Note: The lower limit of quantification for difamilast was 0.05 ng/mL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

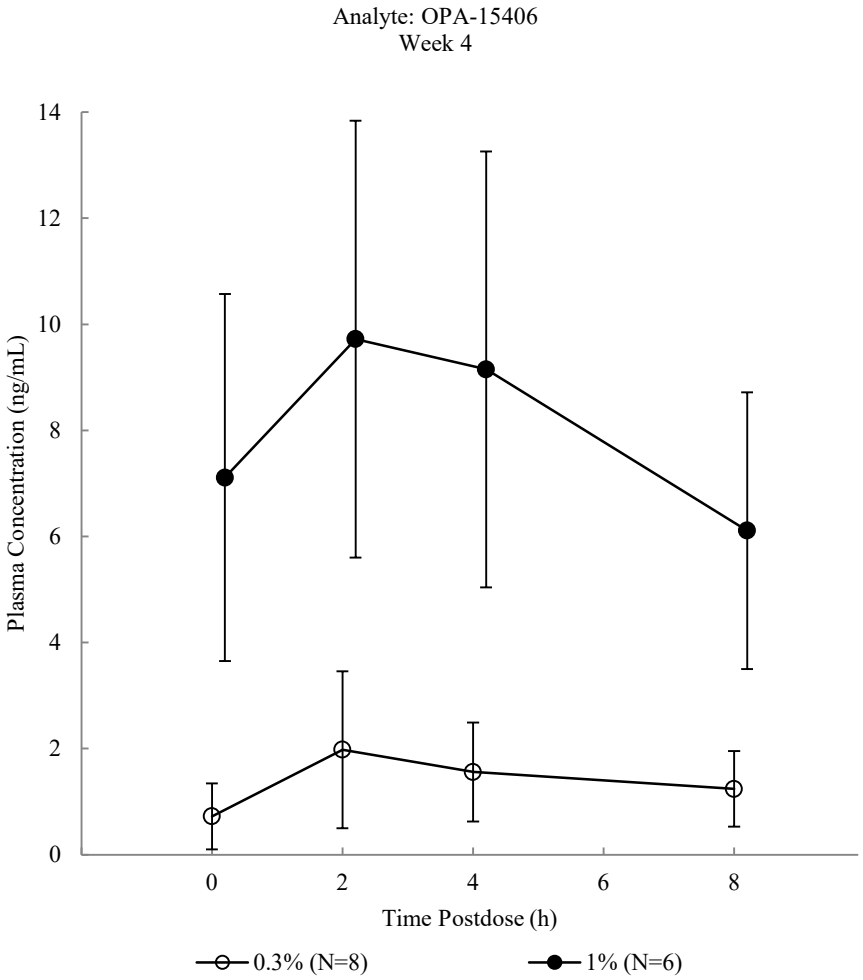


図 2.7.2.2.3.2-3　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%反復塗布４週後の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値 ± SD)

OPA-15406 = ジファミラスト

Note: The lower limit of quantification for difamilast was 0.05 ng/mL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-2＞

表 2.7.2.2.3.2-2　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏0.3%単回塗布後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	11	11	11	11	11
Mean	4.01	0.269	22.0	1.49	NA
SD	5.90	0.298	34.7	1.81	NA
CV%	147.4	110.9	157.5	122.0	NA
Geometric mean	1.89	0.185	9.94	0.976	NA
Min	0.424	0.0544	1.96	0.275	1.83
Median	1.78	0.170	9.98	0.952	2.05
Max	19.4	1.10	118	6.70	7.90

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-1＞

表 2.7.2.2.3.2-3　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏0.3%反復塗布4週後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	8	8	8	8	8
Mean	2.07	0.203	11.6	1.16	NA
SD	1.47	0.132	7.23	0.657	NA
CV%	71.1	64.9	62.3	56.8	NA
Geometric mean	1.51	0.159	8.94	0.940	NA
Min	0.331	0.0424	2.14	0.275	1.83
Median	1.90	0.211	11.3	1.26	1.94
Max	4.54	0.439	21.2	2.04	8.03

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-2＞

表 2.7.2.2.3.2-4　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏 1%単回塗布後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	9	9	9	9	9
Mean	7.27	0.190	41.6	1.09	NA
SD	6.42	0.146	37.6	0.862	NA
CV%	88.4	76.9	90.2	79.1	NA
Geometric mean	4.55	0.128	25.4	0.716	NA
Min	0.433	0.0131	2.59	0.0783	1.95
Median	5.91	0.193	31.3	1.13	3.83
Max	19.9	0.468	116	2.74	7.87

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-3＞

表 2.7.2.2.3.2-5　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏1%反復塗布4週後のジファミラストの血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{8h} (ng·h/mL)	AUC_{8h}/Dose (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)
N	6	6	6	6	6
Mean	10.4	0.297	65.2	1.86	NA
SD	3.68	0.108	26.8	0.810	NA
CV%	35.5	36.4	41.0	43.6	NA
Geometric mean	9.69	0.284	59.6	1.75	NA
Min	4.33	0.222	23.7	1.21	0.00
Median	10.6	0.266	66.4	1.58	1.84
Max	15.6	0.511	104	3.47	3.83

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-4＞

表 2.7.2.2.3.2-6　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏0.3%反復塗布4週後のジファミラストの累積パラメータ

	$R_{4w,ac}$ (C_{max})	$R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose)	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h})	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose)
N	8	8	8	8
Mean	1.69	1.33	1.77	1.43
SD	1.42	0.730	1.14	0.602
CV%	83.6	54.8	64.6	42.0
Geometric mean	1.35	1.18	1.52	1.33
Min	0.781	0.719	0.943	0.853
Median	0.918	0.907	1.24	1.13
Max	4.83	2.52	4.12	2.38

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-5＞

表 2.7.2.2.3.2-7　アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏1%反復塗布4週後のジファミラストの累積パラメータ

	$R_{4w,ac}$ (C_{max})	$R_{4w,ac}$ (C_{max}/Dose)	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h})	$R_{4w,ac}$ (AUC_{8h}/Dose)
N	6	6	6	6
Mean	4.89	4.86	4.66	4.62
SD	8.46	8.47	7.71	7.73
CV%	172.8	174.4	165.5	167.3
Geometric mean	1.98	1.93	2.07	2.02
Min	0.484	0.484	0.575	0.575
Median	1.68	1.58	1.86	1.75
Max	22.1	22.1	20.3	20.3

N: Number of nonmissing observations; NA = Not applicable.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.2.3.2-6＞

2.7.2.2.3.3　外国人成人及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-12-205）【参考資料】

外国人成人及び小児アトピー性皮膚炎患者 9 例に本剤 0.3%, 1%製剤を単回塗布及び 1 日 2 回 8 週間反復塗布したときの薬物動態を検討した。本剤単回塗布後及び反復塗布 28 日目（4 週後）の血漿中ジファミラストの薬物動態を評価した。塗布量は「体表面積 1%あたりの塗布量（g）」 ×「塗布範囲（%）」を本剤の 1 回あたりの塗布量（g）とした。体表面積 1%あたりの塗布量（g）を表 2.7.2.2.3.3-1 に示した。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，塗布し続けることとした。

表 2.7.2.2.3.3-1　体表面積 1%あたりの塗布量（g）

Subject's Overall BSA (m^2)	Grams to cover 1% BSA
≥ 0.7 < 1.0	0.10
≥ 1.0 < 1.3	0.15
≥ 1.3 < 1.6	0.20
≥ 1.6 < 1.9	0.25
≥ 1.9 < 2.3	0.30
≥ 2.3 < 2.8	0.35

薬物動態の検討対象となった被験者は 9 症例で, そのうち 18 歳以下の小児は 1 症例で年齢は 1[redacted]歳であった。

本剤 0.3%及び 1%を塗布したときの塗布 1 日目及び塗布 28 日目（投与 4 週後）のジファミラスト平均血漿中濃度の時間推移を図 2.7.2.2.3.3-1 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.3-2 に示した。

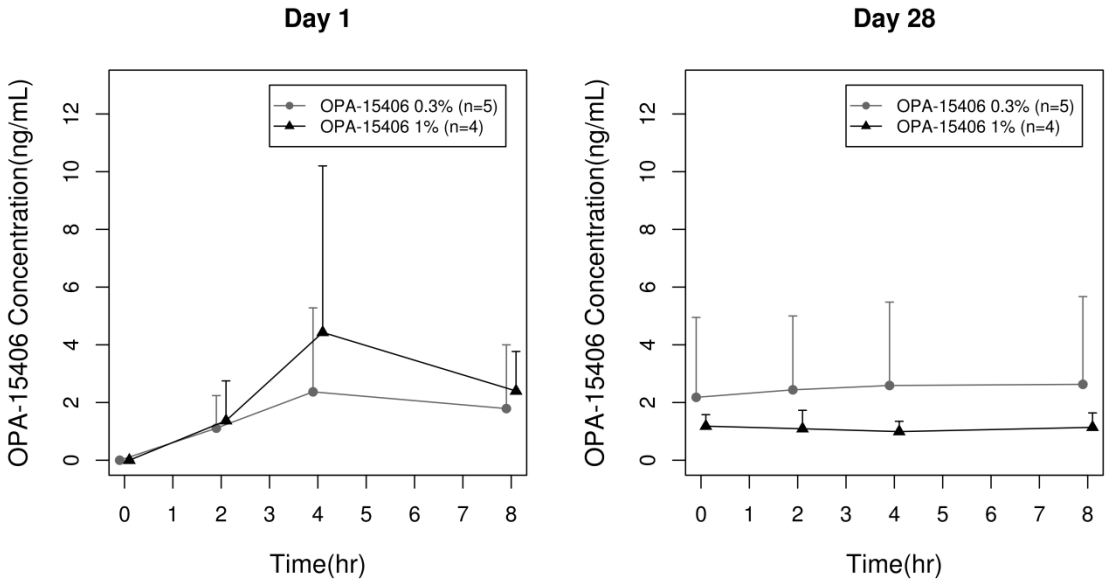


図 2.7.2.2.3.3-1　アトピー性皮膚炎患者にジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときの投与 1 日目（左）及び投与 28 日目（右）の血漿中ジファミラスト濃度－時間推移（平均値+SD）

OPA-15406 = ジファミラスト

Lower limit of quantification of difamilast was 0.2 ng/mL.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Figure 11.5.2.4.1-1＞

表 2.7.2.2.3.3-2　アトピー性皮膚炎患者にジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%を 1 日 2 回塗布したときのジファミラストの薬物動態パラメータの平均値（SD）

	PK Parameter[a]	0.3% w/w (n = 5)[b]	1% w/w (n = 4)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	3.18 (2.79)	4.74 (5.51)
	t_{max} (h)[c]	4.01 [2.00, 4.07]	4.06 [4.00, 7.50]
	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	16.0 (13.6)	20.7 (22.5)
Week 4 (Day 28)	C_{max} (ng/mL)	2.94 (2.98)	1.38 (0.554)
	t_{max} (h)[c]	4.15 [0, 8.00]	4.98 [0, 8.00]
	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng•h/mL)	20.1 (22.3)	8.58 (3.35)

w/w = weight to weight

[a]PK parameter were determined within the 8 hour sampling time

[b]n=4 for the 0.3% w/w treatment arm on Day 1

[c]Median [minimum-maximum]

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11.5.2.5-1＞

2.7.2.2.3.4　日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（271-102-00002）【評価資料】

日本人小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者 45 例を対象に本剤 0.3%，1%製剤を 1 日 2 回 4

週間反復塗布したときの薬物動態を検討した。本剤反復塗布 1 週後及び 4 週後の血漿中ジファミラストトラフ濃度を評価した。塗布量は，「被験者の体表面積（m^2）」 × 「塗布範囲（%）」 × 「10 g/ m^2」を本剤の 1 回あたりの塗布量（g）とした。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，塗布し続けることとした。

本剤 0.3%塗布群及び 1%塗布群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 0.842 ng/mL 及び 2.90 ng/mL，4 週後で 0.946 ng/mL 及び 2.21 ng/mL であった。0.3%塗布群及び 1%塗布群の塗布範囲の中央値はそれぞれ 1 週後で 18.0%及び 12.0%，4 週後で 20.0%及び 18.0%であった。

本剤 0.3%塗布群及び 1%塗布群の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度の時間推移を図 2.7.2.2.3.4-1 に示した。各群の塗布範囲（%）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は本剤塗布 1 週後，4 週後で類似しており，塗布 1 週以降 4 週後までの反復塗布で累積しないことが示された。

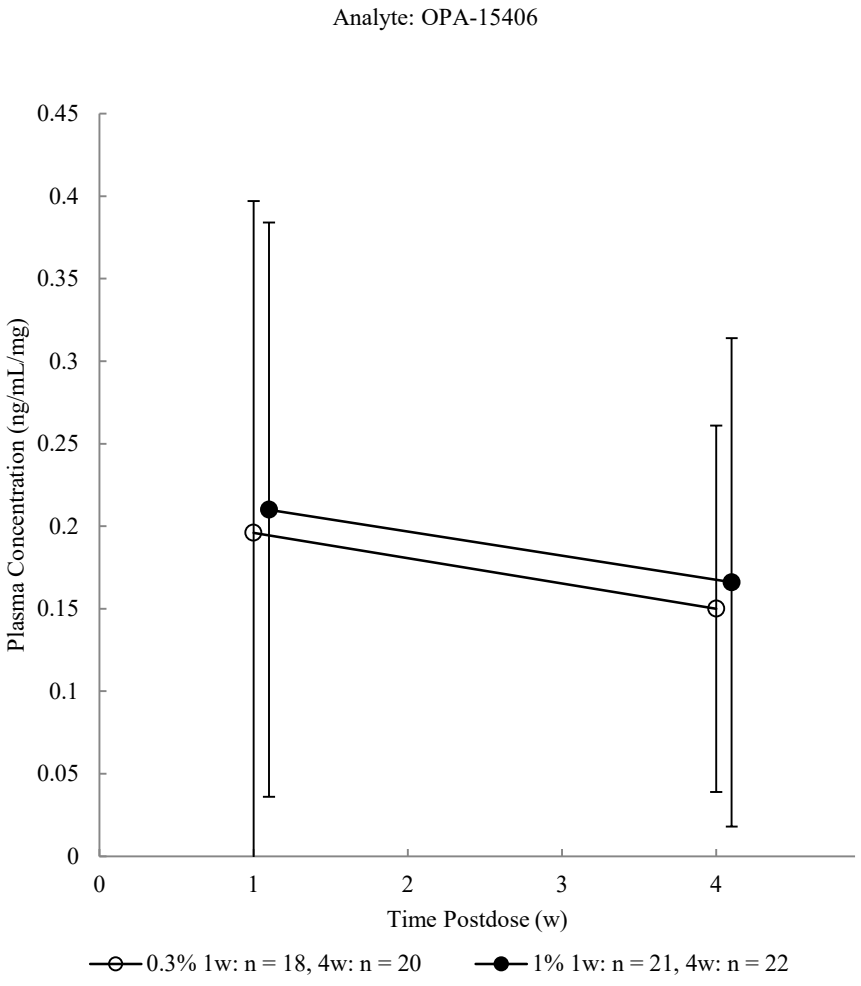


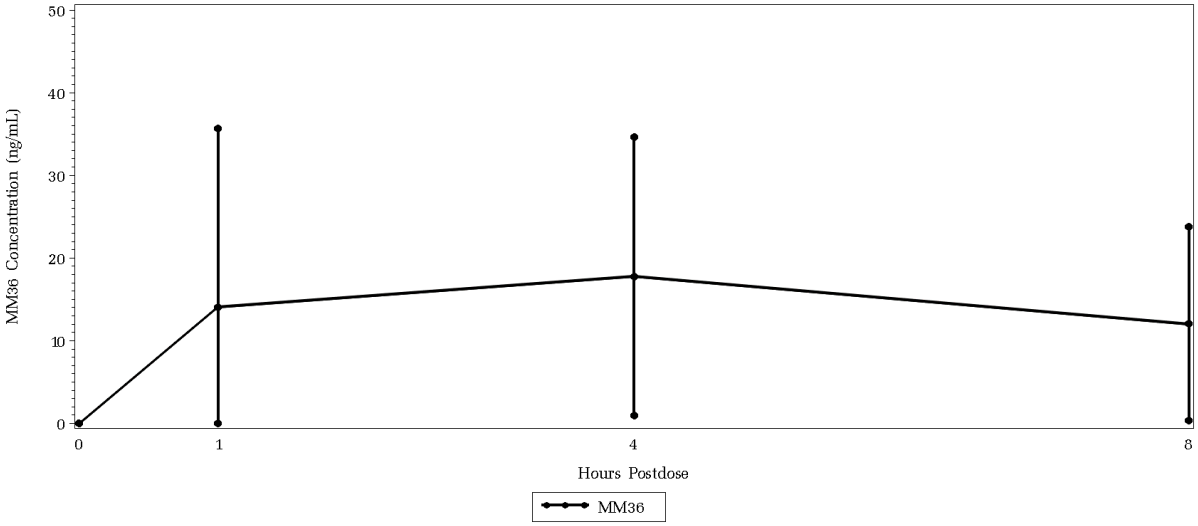
図 2.7.2.2.3.4-1　小児アトピー性皮膚炎患者でのジファミラスト軟膏 0.3%及び 1%反復塗布後の塗布範囲（%）に基づく用量で補正したジファミラストの平均血漿中トラフ濃度の推移（平均値 ± SD)

OPA-15406 = ジファミラスト
Note: The lower limit of quantification for difamilast was 0.05 ng/mL.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.5.2.3.1-2＞

2.7.2.2.3.5　外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での薬物動態及び安全性試験（MEDI-MM36-206）【参考資料】

外国人小児（2～17 歳）アトピー性皮膚炎患者 31 例を対象に本剤 1%製剤を 4 週間 1 日 2 回最大使用条件下，すなわち 2 歳から 11 歳は体表面積の 35%以上，12 歳から 17 歳は 25%以上の塗布範囲で反復塗布した際の薬物動態を検討した。1 回目塗布後（Day 1）と 2 週間反復塗布後（Day 15）のジファミラストの血漿中薬物動態を評価した。塗布量は，「被験者の体表面積（m^2）」×「塗布範囲（%）」×「10 g/ m^2」を本剤の 1 回あたりの塗布量（g）とした。薬物動態評価期間である Day1 から Day15 の間は，一度塗布した部分は，塗布範囲として塗布し続けることとした。塗布範囲の中央値は，Day 1 で 40.0%あった。Day 1 及び Day 15 のジファミラストの平均血漿中濃度の時間推移（塗布前，塗布後 1，4，8 時間）を図 2.7.2.2.3.5-1 に，ジファミラストの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.5-1 に示した。ジファミラストの平均 C_{max} は Day 1 より Day 15 で低かった（Day 1：23.1 ng/mL，Day 15：16.9 ng/mL）。塗布後の t_{max} の中央値は Day 1 及び Day 15 のいずれも 4 時間であった。ジファミラストに累積は認められなかった（$AUC_{0\text{-last}}$ Day 1：107 ng·hr/mL，Day 15：86.2 ng·hr/mL）

Day 1



Day 15

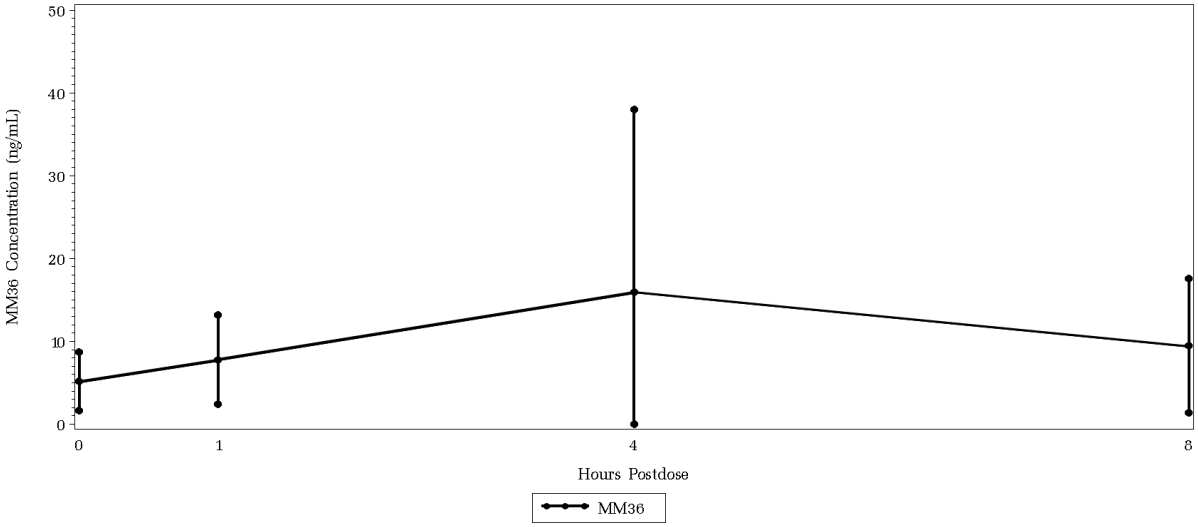


図 2.7.2.2.3.5-1　ジファミラストの血漿中濃度－時間推移（平均値 ± SD）（Safety Population with PK Data）

MM36：ジファミラスト

Note: Values below the lower limit of quantitation (0.2 ng/mL) were considered as zero.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 14.3.0.1.2.1＞

表 2.7.2.2.3.5-1　ジファミラストの薬物動態パラメータ

	MM36 1% (N=31)	
	Day 1	Day 15
C_{max}(ng/mL)		
n	31	29
n_{quant}	31	29
Mean	23.1	16.9
SD	23.4	21.9
GM	14.3	11.0
CV%	101	129
Median	13.7	8.28
Min. to Max.	1.67 to 79.5	2.76 to 116
T_{max}(hr)		
n	31	29
n_{quant}	31	27
Mean	4.22	3.80
SD	2.02	2.24
GM	3.64	3.45
CV%	47.8	58.9
Median	4.00	4.00
Min. to Max.	0.967 to 8.87	0.00 to 8.50
$AUC_{0\text{-}last}$(ng·hr/mL)		
n	31	29
n_{quant}	31	29
Mean	107	86.2
SD	94.1	79.6
GM	72.6	62.7
CV%	88.3	92.3
Median	70.9	48.2
Min. to Max.	7.68 to 376	14.5 to 375

MM36 = ジファミラスト

Note: n_{quant} = Number of subjects with quantifiable levels of the analyte detected.

Plasma concentrations below the lower limit of quantification (0.2 ng/mL) are included as 0 ng/mL in parameter calculations.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 22＞

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

日本人健康成人における薬物動態試験（271-14-001）において，本剤 0.3%，1%及び 3%（0.3%：15 mg，1%：50 mg，3%：150 mg）を背面 1,000 cm^2 へ 14 日間反復塗布したときのジファミラストの C_{max} 及び AUC_{12h}（平均値 ± SD）は，0.506 ± 0.348，0.795 ± 0.208，1.65 ± 0.462 ng/mL 及び 4.65 ± 3.07，7.84 ± 1.78，16.6 ± 4.99 ng•h/mL であった。また，反復塗布 7 日目までにジファミラストは定常状態に達し，単回塗布後と反復塗布 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 1.26～1.52，1.83～2.50（0.3%，1%，3%塗布群）であった。

日本人成人アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.3%，1%を体表面積の 6.0%～33.5%の範囲（ジファミラストとして 5.1～67.5 mg）で 4 週間反復塗布した後のジファミラストの C_{max} 及び AUC_{8h}（平均

値 ± SD)は,2.07 ± 1.47,10.4 ± 3.68 ng/mL 及び 11.6 ± 7.23,65.2 ± 26.8 ng·h/mL であった（271-15-001 試験）。成人アトピー性皮膚炎患者での単回塗布後と反復塗布 4 週後の用量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。健康成人及び成人アトピー性皮膚炎患者ともに，反復塗布によって累積することが確認された。

2.7.2.3.1.2　分布

ヒト血清における ^{14}C-ジファミラストのたん白結合率は 30～3000 ng/mL の濃度範囲で 99.7%であり，高い結合率を示した（2.7.2.2.1.1 参照）。

2.7.2.3.1.3　代謝

日本人健康成人における薬物動態試験（271-14-001 試験）で測定した 5 つの代謝物（MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583 及び MAP-15585）のうち，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。ジファミラストに対する代謝物の 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 の比はそれぞれ 10%を超えていた（表 2.7.2.3.1.3-1）。これらの結果より，代謝物 MAP-15484，MAP-15485 及び MAP-15497 はヒトにおける主要代謝物であると考えられた。

表 2.7.2.3.1.3-1　反復塗布時の総化合物 AUC に対する各代謝物 AUC の比

測定対象物	総測定対象物に対する各測定対象物の平均 AUC モル比		
	軟膏 0.3%	軟膏 1%	軟膏 3%
ジファミラスト	40.9%	35.3%	34.5%
MAP-15484	16.9%	14.8%	15.8%
MAP-15485	23.8%	22.4%	22.8%
MAP-15497	23.0%	23.4%	21.4%
MAP-15583	4.7%	4.2%	5.6%
MAP-15585	NC	NC	NC

NC：計算せず
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.1.2.1.-5 より算出＞

日本人健康成人における薬物動態試験（271-14-001）で採取したヒト血漿及び尿中のジファミラスト代謝物について検討したところ，血漿中では未変化体の他に MAP-15484，MAP-15485，MAP-15497，MAP-15583，MAP-15585 及び MAP-15606 が同定され，MAP-15497 及び MAP-15606 のグルクロン酸抱合体も検出された。尿中では未変化体は検出されず，MAP-15484，MAP-15497，MAP-15583 及び MAP-15585 が検出されたが，尿中で最も多く検出された代謝物は MAP-15497 のグルクロン酸抱合体であった。試料中の未同定代謝物の多くは，ジファミラスト代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。ヒト血漿中で検出されたすべての代謝物が動物の血漿でも認

められたことから，ヒト特異的な代謝物はないと判断された。CYP1A2 及び CYP3A4 がジファミラストの代謝に関与していた（2.7.2.2.1.2 参照）。

2.7.2.3.1.4　排泄

日本人健康成人における薬物動態試験（271-14-001 試験）での単回及び反復塗布時の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。また，非臨床試験でのラット及びイヌを用いたマスバランス試験では，放射能の尿中排泄はわずかで主な排泄経路は糞中排泄であった（2.6.4.1.5 参照）。

2.7.2.3.1.5　用量比例性

日本人健康成人男性に本剤 0.3%（15 mg），1%（50 mg），3%（150 mg）を反復塗布したときの C_{max} 及び AUC_{12h} と用量との関係についてパワーモデル（回帰式：$\ln Y = a + b \cdot \ln X$，X：用量，Y：$C_{max}$ 及び AUC_{12h}）を用いて検討した結果，反復塗布時の用量に対する各パラメータの回帰直線の傾き b（95%信頼区間）は，C_{max} で 0.578（0.3816～0.7742），AUC_{12h} で 0.605（0.4254～0.7838）と，傾き b の 95%信頼区間はいずれも 1 を含まなかったことから，用量比例性は認められなかった（271-14-001 試験）。

2.7.2.3.2　薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.7.2.3.2.1　年齢

271-15-001 試験における日本人成人（15～70 歳）アトピー性皮膚炎患者のジファミラストのトラフ濃度，及び塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度を表 2.7.2.3.2.1-1 に，271-102-00002 試験における日本人小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者のジファミラストのトラフ濃度，及び塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度を表 2.7.2.3.2.1-2 に示した。塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度を成人と小児で比較すると，小児では成人に比べ 1.3-1.9 倍高かった。この結果は，小児では成人に比べ体格が小さいこと，また角質層を含む表皮が小児の方が薄いことが要因として推察された [1,2]。

表 2.7.2.3.2.1-1　日本人成人アトピー性皮膚炎患者のジファミラストのトラフ濃度（平均値 ± SD）

	群	1 週後	4 週後	8 週後
血漿中ジファミラストのトラフ濃度（ng/mL）	ジファミラスト軟膏 0.3%塗布群	1.74±1.87 (n=53)	1.71±2.50 (n=49)	1.51±1.77 (n=43)
	ジファミラスト軟膏 1%塗布群	4.96±5.04 (n=59)	5.22±4.70 (n=50)	5.52±8.28 (n=46)
塗布量により補正した血漿中ジファミラストのトラフ濃度（ng/mL/mg）	ジファミラスト軟膏 0.3%塗布群	0.114±0.0991 (n=53)	0.104±0.119 (n=49)	0.0910±0.103 (n=43)
	ジファミラスト軟膏 1%塗布群	0.113±0.0952 (n=59)	0.127±0.119 (n=50)	0.137±0.242 (n=46)

＜資料番号 5.3.5.1-01：PKT-2.1, 2.2, 5.1, 5.2 より引用＞

表 2.7.2.3.2.1-2　日本人小児アトピー性皮膚炎患者のジファミラストのトラフ濃度（平均値 ± SD）

	群	1 週後	4 週後
血漿中ジファミラストのトラフ濃度（ng/mL）	ジファミラスト軟膏 0.3%塗布群	0.842±0.577 (n=18)	0.946±1.16 (n=20)
	ジファミラスト軟膏 1%塗布群	2.90±2.74 (n=21)	2.21±1.81 (n=22)
塗布量により補正した血漿中ジファミラストのトラフ濃度（ng/mL/mg）	ジファミラスト軟膏 0.3%塗布群	0.196±0.201 (n=18)	0.150±0.111 (n=20)
	ジファミラスト軟膏 1%塗布群	0.210±0.174 (n=21)	0.166±0.148 (n=22)

＜資料番号 5.3.5.1-02：PKT-1.1, 1.2, 2.1, ,2.2 より作成＞

2.7.2.3.2.2　性別

271-15-001 試験における日本人成人（15～70 歳）アトピー性皮膚炎患者の性別ごとのジファミラストのトラフ濃度及び，塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度を表 2.7.2.3.2.2-1 に，271-102-00002 試験における日本人小児（2～14 歳）アトピー性皮膚炎患者の性別ごとのジファミラストのトラフ濃度，及び塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度を表 2.7.2.3.2.2-2 に示した。塗布量で補正したジファミラストのトラフ濃度は，成人及び小児ともに性別で類似していた。

表 2.7.2.3.2.2-1　日本人成人アトピー性皮膚炎患者の性別ごとのジファミラストのトラフ濃度（平均値 ± SD）

		1週後		4週後		8週後	
	群	男性	女性	男性	女性	男性	女性
血漿中ジファミラストのトラフ濃度 (ng/mL)	ジファミラスト軟膏0.3%塗布群	2.09 ± 2.16 (n=35)	1.06 ± 0.766 (n=18)	2.20 ± 3.00 (n=31)	0.866 ± 0.760 (n=18)	1.93 ± 1.94 (n=25)	0.935 ± 1.34 (n=18)
	ジファミラスト軟膏1%塗布群	5.74 ± 5.97 (n=38)	3.54 ± 2.12 (n=21)	5.84 ± 5.46 (n=32)	4.12 ± 2.71 (n=18)	6.74 ± 10.1 (n=29)	3.42 ± 2.57 (n=17)
塗布量により補正した血漿中ジファミラストのトラフ濃度 (ng/mL/mg)	ジファミラスト軟膏0.3%塗布群	0.118 ± 0.103 (n=35)	0.106 ± 0.0931 (n=18)	0.115 ± 0.134 (n=31)	0.0852 ± 0.088 (n=18)	0.0965 ± 0.0813 (n=25)	0.0835 ± 0.130 (n=18)
	ジファミラスト軟膏1%塗布群	0.120 ± 0.109 (n=38)	0.101 ± 0.0634 (n=21)	0.136 ± 0.139 (n=32)	0.112 ± 0.0738 (n=18)	0.163 ± 0.297 (n=29)	0.0923 ± 0.0825 (n=17)

＜資料番号 5.3.5.1-01：PKT-2.1, 2.2, 5.1, 5.2 より作成＞

表 2.7.2.3.2.2-2　日本人小児アトピー性皮膚炎患者の性別ごとのジファミラストのトラフ濃度（平均値 ± SD）

	群	1週後 男性	1週後 女性	4週後 男性	4週後 女性
血漿中ジファミラストのトラフ濃度 (ng/mL)	ジファミラスト軟膏0.3%塗布群	0.850 ± 0.465 (n=14)	0.815 ± 0.974 (n=4)	1.09 ± 1.31 (n=14)	0.600 ± 0.668 (n=6)
	ジファミラスト軟膏1%塗布群	3.47 ± 3.08 (n=12)	2.14 ± 2.14 (n=9)	2.63 ± 2.01 (n=13)	1.61 ± 1.37 (n=9)
塗布量により補正した血漿中ジファミラストのトラフ濃度 (ng/mL/mg)	ジファミラスト軟膏0.3%塗布群	0.161 ± 0.114 (n=14)	0.316 ± 0.384 (n=4)	0.143 ± 0.100 (n=14)	0.166 ± 0.143 (n=6)
	ジファミラスト軟膏1%塗布群	0.224 ± 0.213 (n=12)	0.190 ± 0.111 (n=9)	0.156 ± 0.148 (n=13)	0.181 ± 0.156 (n=9)

＜資料番号 5.3.5.1-02：PKT-1.1, 1.2, 2.1, ,2.2 より作成＞

2.7.2.3.3　薬物相互作用

2.7.2.3.3.1　相互作用薬としての検討

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 µmol/L）した。また，TDI 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 を可逆的に阻害したが，MAP-15484 は 30 µmol/L までの濃度で CYP 活性を明確には阻害しなかった（2.7.2.2.1.3 参照）。

ジファミラスト及びその代謝物の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量に及ぼす影響について凍結ヒト肝細胞を用いて評価した結果，ジファミラスト及び MAP-15497 は CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を示し，MAP-15485 は CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導能を示したが，MAP-15484 は 3 種類の CYP 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（2.7.2.2.1.4 参照）。CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量に対するジファミラストの誘導作用について EC_{50} 及び E_{max} を算出した（表 2.7.2.2.1.4-1 参照）。一方で，ジファミラストは CYP2C9 を誘導しなかった。

外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした最大使用条件下での薬物動態試験（MEDI-MM36-206）で得られた単回塗布後のジファミラストの平均 C_{max} は 23.1 ng/mL（約 0.05 µmol/L），15 日間反復塗布後の平均 C_{max} は 16.9 ng/mL（約 0.04 µmol/L）であり（表 2.7.2.2.3.5-1 参照），これら C_{max} 値とジファミラストで最も阻害能が強い CYP2C8 の K_i 値 1.284 µmol/L（表 2.7.2.2.1.3-1 参照）を用い，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日）（以下，薬物相互作用ガイドライン）に基づいてジファミラストの薬物相互作用の可能性を検討した結果，$R = 1 + [I] / K_i = 1 + 0.0005 / 1.284 = 1.0004$ となり，R 値はカットオフ基準である 1.02 を超えなかった（[I]は C_{max} の非結合形濃度，ジファミラストのたん白結合率が 99%以上であることより，非結合率を 1%とした）。他の酵素では R 値がさらに

小さくなったことから，酵素阻害に関する臨床薬物相互作用の可能性は低いと判断した。

酵素誘導に関しても同様に，mRNA 発現量の増加の割合が一番大きかったジファミラストについて，EC_{50} 値が最も小さかった CYP1A2 の誘導パラメータ（肝細胞ロット番号；[redacted]，表 2.7.2.2.1.4-1 参照）を用いて薬物相互作用ガイドラインに基づいて検討した結果，$R = 1 / (1 + d \times E_{max} \times 10 \times [I] / (EC_{50} + 10 \times [I]))$ $= 1 / (1 + 1 \times 5.0115 \times 10 \times 0.0005 / (0.5053 + 10 \times 0.0005))$ $= 0.9532$ となり，R 値はカットオフ基準である 0.8 を下回らなかった（[I]は C_{max} の非結合形濃度，d は換算係数でカットオフ基準に基づく評価では d = 1 を使用）。他のロットでもカットオフ基準を下回らず，他の酵素では R 値がさらに大きくなり，1 に近づいたことから，酵素誘導に関する臨床薬物相互作用の可能性は低いと判断した。

2.7.2.3.3.2　被相互作用薬としての検討

ジファミラストの代謝には，CYP3A4 が MAP-15485 及び 4 つの未知代謝物の生成に関与し，CYP1A2 が MAP-15497 の生成に関与している。各代謝物のキネティックパラメータ（K_m 及び V_{max}）より肝固有クリアランス（CL_{int}）を算出し，肝ミクロソームによるジファミラストの代謝を 100%として，ジファミラストの代謝に関与する CYP3A4 及び CYP1A2 の寄与率を求めたところ，CYP3A4 の寄与率は 64%，CYP1A2 の寄与率は 35%であった（表 2.7.2.3.3.2-1）。

表 2.7.2.3.3.2-1　ヒト肝ミクロソームにおけるジファミラスト代謝のキネティックパラメータ

代謝物名	未知代謝物 A	未知代謝物 B	未知代謝物 C	未知代謝物 D	MAP-15485	MAP-15497	
生成に関与する分子種	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP1A2	不明
K_m (μmol/L)	26.35	8.018	12.19	22.83	12.91	0.8247	61.88
V_{max} (pmol/mg protein/min)	124.1	76.43	128.0	217.4	681.9	38.62	100.2
CL_{int} (μL/mg protein/min)	4.71	9.53	10.50	9.52	52.82	46.83	1.62

$CL_{int} = V_{max} / K_m$ で算出

CYP3A4 寄与率：64%（全代謝物の CLint の合計を 100%としたときの CYP3A4 が関与する代謝物の CL_{int} の合計の割合）

CYP1A2 寄与率: 35%（全代謝物の CLint の合計を 100%としたときの CYP1A2 が関与する代謝物の CL_{int} の割合）

＜資料番号 4.2.2.4-06：Table 7 より作成＞

CYP 阻害剤併用によるジファミラストの薬物動態への影響を検討するため，ジファミラストの PBPK モデル（使用ソフトウエア：SimCYP version 16）を構築した。経皮吸収モデルには，皮膚を生理学的特徴から 5 層（角質層, 表皮, 真皮, 皮下組織, 深部組織）に分割した MPML MechDermA Model を用い，薬物の各層間における分配及び各層における拡散を考慮した。分布モデルには，minimal PBPK モデルを選択した。本薬の消失パラメータとしては，CYP3A4 及び CYP1A2，その他の代謝酵素による CL_{int}（表 2.7.2.3.3.2-1）を使用した。日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（271-14-001）の血漿中濃度データを用いて，PBPK モデルからの PK 予測が妥当であることを確認した。PBPK モデルを用いて，各分子種の強力な阻害剤（CYP3A4：ケトコナゾール，CYP1A2：フルボキサミン）とジファミラストを併用した時の，ジファミラストの薬物動態に及ぼ

す影響を検討した。ケトコナゾール（200 mg を 1 日 2 回，経口投与）及びフルボキサミン（50 mg を 1 日 1 回，経口投与）との併用で，ジファミラストの C_{max} は非併用時に比較しそれぞれ 1.3 倍，1.1 倍に増加，AUC_{∞}はそれぞれ 1.9 倍，1.2 倍に増加すると推定された（報告書番号 271-018-001PBPK，表 2.7.2.3.3.2-2，表 2.7.2.3.3.2-3）。いずれの CYP 阻害剤併用時でもジファミラストの体内曝露上昇は 2 倍以内であり，臨床上安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

表 2.7.2.3.3.2-2　PBPK モデルシミュレーションによって予測されたケトコナゾール（200 mg1 日 2 回）併用時及び非併用時におけるジファミラスト（50 mg, 1% [w/w])の薬物動態パラメータ

	AUC_{∞} Without Ketocona-zole (ng*h/mL)	AUC_{∞} With Ketocona-zole (ng*h/mL)	AUC_{∞} Ratio (with/without Ketoconazole)	C_{max} Without Ketocona-zole (ng/mL)	C_{max} With Ketocona-zole (ng/mL)	C_{max} Ratio (with/without Ketoconazole)
Geometric Mean	21.0	40.2	1.9	0.582	0.731	1.3
5th Percentile	8.17	14.9	0.91	0.257	0.320	1.1
95th Percentile	54.2	103	3.4	1.43	1.81	1.5

＜資料番号 5.3.3.4-01 ：Table 4.3.1-1＞

表 2.7.2.3.3.2-3　PBPK モデルシミュレーションによって予測されたフルボキサミン（50 mg 1 日 1 回）併用時及び非併用時におけるジファミラスト（50 mg, 1% [w/w])の薬物動態パラメータ

	AUC_{∞} Without Fluvoxamine (ng*h/mL)	AUC_{∞} With Fluvoxamine (ng*h/mL)	AUC_{∞} Ratio (with/without Fluvoxamine)	C_{max} Without Fluvoxamine (ng/mL)	C_{max} With Fluvoxamine (ng/mL)	C_{max} Ratio (with/without Fluvoxamine)
Geometric Mean	21.0	24.6	1.2	0.582	0.646	1.1
5th Percentile	8.17	9.88	0.73	0.257	0.287	1.0
95th Percentile	54.2	49.9	1.6	1.43	1.52	1.2

＜資料番号 5.3.3.4-01 ：Table 4.3.2-1＞

2.7.2.3.3.3　トランスポーター

典型的な基質の輸送に対するジファミラスト及び代謝物（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を示した（表 2.7.2.2.1.6-1 参照）。

算出された各トランスポーターに対する IC_{50} 値，及び外国人小児アトピー性皮膚炎患者を対象

とした最大使用条件下での薬物動態試験（MEDI-MM36-206）で得られた単回塗布後のジファミラストの平均 C_{max} を指標として（表 2.7.2.2.3.5-1 参照），薬物相互作用ガイドラインを基に臨床上でのトランスポーター阻害能について検討した。各トランスポーターの中でジファミラストの BCRP に対する阻害能が最も強く，BCRP のカットオフ算出式は[I] / IC_{50}（[I]：消化管での予測最高濃度）であるが，本剤の投与経路が経皮投与（非経口投与）であるため，この算出式で評価するのは適切でないと考えた。そこで，血漿中濃度を適用とする腎トランスポーターのカットオフ算出式である R = 1 + (Unbound C_{max}) / K_i にジファミラストの C_{max}（非結合型濃度）当てはめて計算すると R = 1 + 0.0005/0.2176 = 1.0023 となり， MATE のカットオフ基準（1.02）を超えなかった（IC_{50} = K_i として算出, K_i を IC_{50} の半分と仮定しても 1.02 を超えなかった）。したがって, BCRP 阻害による薬物相互作用リスクは小さいと判断した。他のトランスポーターでも，血漿中濃度を適用とするカットオフ基準を超えなかったことから，ジファミラスト及び主要代謝物が臨床上でトランスポーターを阻害する可能性は低いと判断された。

ジファミラストのトランスポーター基質性について，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 を発現した細胞を用いて検討した結果，ジファミラストは BCRP の基質であることが示された（2.7.2.2.1.5 参照）。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。

2.7.2.3.4 薬力学作用

該当なし。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1 大塚篤司 日本薬剤師会 監修. じほう 編集発行. 特集 小児アトピー性皮膚炎 アレルギーマーチを食い止めろ. 小児アトピー性皮膚炎とアレルギーマーチ 調剤と情報. 2017;23 No.4:16-19

2 Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. Br J Dermatol 1982;106:657-67