

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	30300AMX00436	30300AMX00437
販売開始	2022年6月	

SD158A2B04

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

本剤は白色の軟膏である。

4. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 皮膚感染症を伴う患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験(雌ラット：皮下)において、臨床曝露量の263倍の曝露で、胚・胎児の死亡率高値及び胎児の心室中隔膜性部欠損が報告されている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、新生児又は生後3箇月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。
- 14.1.2 万が一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

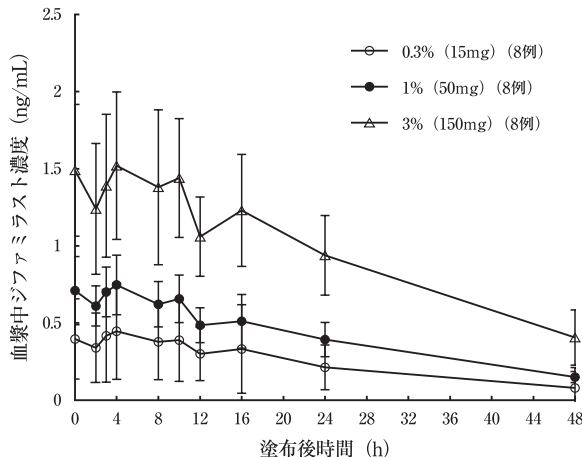


図16-1 健康成人における本剤0.3%、1%及び3%反復塗布時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

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 _{0h} (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⁾。

〈アトピー性皮膚炎患者(3箇月~1歳の乳幼児)〉

アトピー性皮膚炎患者(3箇月~1歳)に本剤0.3%(36例)及び1%(23例)を1日2回、4週間反復塗布した時の塗布後4時間の平均血漿中濃度は、それぞれ7.15ng/mL及び12.7ng/mLであった⁶⁾。
#2023年1月25日データカットオフ時点で得られたデータを用いた集計結果

16.3 分布

ヒト血清蛋白結合率は99.7%であった⁷⁾(*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⁸⁾(*in vitro*)。

16.7 薬物相互作用

ジファミラストは、乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質である⁹⁾(*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。

17.1.2 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ず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%群では膿痂疹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¹¹⁾。

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%)及びざ瘡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¹²⁾。

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

* 17.1.4 国内臨床試験(3箇月～1歳の乳幼児)

アトピー性皮膚炎患者^{注1)}41例(3箇月～1歳)を対象に本剤0.3%を1日2回塗布した^{注2)}。主要評価項目である本剤0.3%を4週間塗布後のIGA反応割合^{注3)}は56.10%(23/41例)であった。4週後以降は本剤0.3%又は1%を1日2回塗布した。データカットオフ時点^{注4)}におけるIGA反応割合は、63.41%(26/41例)であった。副作用は認められなかった⁶⁾。

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。

注3) 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

注4) 2023年1月25日データカットオフ時点で塗布期間は最短8週間、最長32週間、平均135.7日

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(IC₅₀=0.0112μmol/L)¹³⁾(*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-1α及びMIP-1β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¹⁴⁾(*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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジファミラスト〔Difamilast (JAN)〕

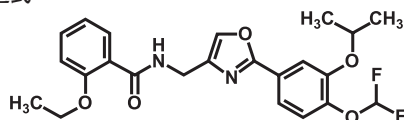
化学名：N-(2-[4-(Difluoromethoxy)-3-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl)methyl)-2-ethoxybenzamide

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。

化学構造式：



融点：80～84℃

20. 取扱い上の注意

光を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈モイゼルト軟膏0.3%〉

チューブ：10g×10本

〈モイゼルト軟膏1%〉

チューブ：10g×10本

* 23. 主要文献

- 社内資料：毒性試験(2021年9月27日承認、CTD2.6.6)
- 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2021年9月27日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料：健康成人対象国内単回及び反復投与試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅱ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：2歳未満の乳幼児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験
- 社内資料：In vitro血清タンパク結合試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：CYP同定試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：トランスポーター基質認識性試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：成人アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者対象国内第Ⅲ相試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：成人及び小児アトピー性皮膚炎患者対象国内長期投与試験(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：ホスホジエステラーゼ阻害作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：サイトカイン産生に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：マウス慢性接触過敏症に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：マウスの心理的ストレスによる慢性特発性皮膚炎に対する作用(2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2)

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